

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

Funktionsprüfung der Schilddrüsenhormonachse  
bei Patienten mit endogener Depression im Vergleich  
zu gesunden Probanden

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

vorgelegt von  
Vassiliki Tsikolata  
aus München

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Reiner Rupprecht

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Parhofer

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Cornelius Schüle

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.2005

1.EINLEITUNG	7
1.1. Depression	7
1.2. Die Physiologie der Hypothalamus-Hypophysen-Achse	9
1.2.1.Die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse	9
1.2.2.Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse	10
1.2.3.Die Wachstumshormonregulation	10
1.2.4.Die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse	11
1.2.5.Die Prolaktin-Regulation	11
1.3. Physiologie der Schilddrüse	12
1.4. Die Schilddrüsenhormone	12
1.4.1. Regulation und Wirkung der Schilddrüsenhormone	12
1.4.2. Konzentration der Schilddrüsenhormone	13
Der TBG-Wert (Thyroxinbindendes Globulin)	13
Der T3- und T4-Wert	13
Der TSH-Wert	14
1.5. Pathophysiologie der Schilddrüse	15
Hypothyreose	15
Hyperthyreose	15
TSH-Rezeptor-Defekte	16
1.6.Psychoneuroendokrinologie	16
1.6.1. Schilddrüsenhormonveränderungen bei psychiatrischen Krankheitsbildern	17
Der basale TSH-Spiegel bei depressiven Patienten	17
Der basale T3- und T4-Spiegel bei depressiven Patienten	18
1.6.2.Weitere Hormonveränderungen bei psychiatrischen Krankheitsbildern	18
1.7. Stimulationstests bei Patienten mit affektiven Erkrankungen	19
1.7.1.Der TRH-Test	19
Die TSH-Antwort auf den TRH-Test	20
Die Aussagekraft der TSH-Antwort auf klinische Remission	21
Die Wirkung des TRH-Tests auf T3 und T4	22
Die Wirkung des TRH-Tests auf Prolaktin	22
Die Wirkung des TRH-Tests auf Cortisol	22
Die Wirkung des TRH-Tests auf GH	22
1.7.2. Der CRH-Test	23
Der kombinierte DEX-CRH-Test	23

1.7.3. Der GHRH- und LHRH-Test	24
1.8. Beziehungen zwischen CRH- und TRH-Test, bzw. zwischen HPA- und HPT-Achse	24
2. FRAGESTELLUNG	26
3. METHODIK	28
3.1. Patientenauswahl	28
Einschlusskriterien	28
Ausschlusskriterien	28
3.2. Probandenauswahl	29
Einschlusskriterien	29
Ausschlusskriterien	29
3.3. Ablauf der Studie	30
A. Screening-Untersuchung	30
Einverständniserklärung	30
Laboruntersuchungen	30
B. Einfacher TRH-Test und T3-TRH-Test	31
C. Ablauf der Studie bei Probanden	32
D. Ablauf der Studie bei Patienten	32
E. Laboruntersuchungen	32
F. Statistische Auswertung	34
4. ERGEBNISSE	36
A. Deskriptive Statistik	36
A.1. Der TSH-Wert	36
A.2. Die Schilddrüsenhormone	38
A.2.1. fT3	38
A.2.2. fT4	39
A.3. Cortisol	41
A.4. ACTH	42
A.5. Wachstumshormon	43
A.6. Prolaktin	44
A.7. Der mittlere Blutdruck	47

A.8. Die Herzfrequenz	48
B. Schließende Statistik	49
B.1. Haupteffekte	49
1.1. „Zeit“	49
1.2. „Gruppe“	49
1.3. „Zeit x Gruppe“	50
B.2. Univariate F-Tests	50
B.2.1. Die basalen Werte	50
B.2.2. Die stimulierten Werte (TRH-Test)	51
B.3. Korrelationen zwischen den Hormonen	52
5. DISKUSSION	53
5.1. Einflüsse von möglichen Störvariablen	53
5.2. Die HPT-Achse	54
5.2.3. Hypothesen über die Ursachen der gedämpften TSH-Sekretion bei depressiven Patienten	58
5.3. Das Prolaktin	61
5.4. Das Cortisol	64
5.5. Das Wachstumshormon	65
5.6. Blutdruck und Herzfrequenz	66
6. ZUSAMMENFASSUNG	67
7. TABELLEN	70
8. LITERATUR	87
9. LEBENSLAUF	102

## Abkürzungen

Abb	Abbildung
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
AUC	Area under the curve
B	basal
CRH	Corticotropin-Releasinghormon
DEX	Dexamethason
$\Delta$	delta
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GH	Growth hormone (Wachstumshormon)
GHRH	Wachstumshormon-Releasinghormon
HPA	Hypothalamo-Hypophysär-Adrenal
HPS	Hypothalamo-Hypophysär-Somatotrop
HPT	Hypothalamo-Hypophysär-Thyroidal
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF	insulin-like growth factors
i.v.	intravenös
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasinghormon
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
min	Minute
U	Unit
n	Anzahl
Pat	Patient
Pro	Proband
PRL	Prolaktin
SD	Standard deviation
SS	Somatostatin
t	Zeit
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TRH	Thyreotropin Releasinghormon
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
VIP	Vasointestinales Peptid
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1.EINLEITUNG

### 1.1. DEPRESSION

#### ***Traurigkeit ist normal, Depression ist krankhaft*** (Marneros, 1999)

*Das komplexe System der Melancholie beschäftigt den Menschen seit jeher. Schon Aretäus von Kappadokien formulierte im 2. Jhd. v. Chr.: „Die Symptome sind undeutlich: Entweder sind sie (die Melancholiker) ruhig oder antriebslos; darüber hinaus können sie grundlos aufbrausend sein und ohne Anlass missmutig werden, schlaflos, oder mit Panik aus dem Schlaf hochfahren“. Damit beschreibt er Symptome, die heute noch gelten.*

*Der Versuch diese Melancholie in Kategorien einzuteilen, geht weit zurück. 1892 führte Möbius die Begriffe endogene und exogene Depression ein. Diese Terminologie wurde weiter ausgebaut. So sollte die endogene Form den depressiven Zustand beschreiben, welcher für Außenstehende nicht nachzuvollziehen war, sozusagen eine anlagebedingte Depression welche eventuell auf eine Störung des Gehirnstoffwechsels zurückzuführen war. Die exogene oder somatische Depression lag physikalischen und biologischen Noxen zugrunde. Eine weitere Einteilung erfolgte unter dem Terminus psychogene Depression, neurotisch als Fehlentwicklung in der Kindheit, und reaktiv als Folge eines aktuellen Lebensereignisses. Diese Einteilung erfolgte nach ätiologischen Gesichtspunkten.*

*Schnell kamen jedoch diese Begriffe durcheinander und verloren ihre Ursprünglichkeit. Dies lag daran, dass der Begriff Depression nicht nur in ätiologische Gruppen unterteilbar ist, sondern so komplex ist, von vielen Faktoren abhängig ist und von noch mehr Faktoren beeinflusst wird. Heute wird die Form und Schwere der Depression nach zwei rein deskriptiven Systemen kategorisiert: dem DSM- und dem ICD-System. Ziel dieser Systeme ist es, die Krankheit durch eine operationalisierte Diagnostik klarer zu fassen und somit zielbewusst und individuell therapeutisch vorzugehen.*

*Die Depression ist eine ernstzunehmende Krankheit welche in schweren Fällen zum Tod führen kann und welche medikamentös behandelt werden muss, genauso wie jegliche andere somatische Erkrankung. Ebenso sollte die Zusammenarbeit von Psychiatrie und Psychologie gewährleistet sein. Dass auch die Endokrinologie ein Fach ist, welches von der Psychiatrie nicht mehr wegzudenken ist, steht unwiderruflich fest.*

*Die Psychoneuroendokrinologie untersucht die Wechselwirkungen vom hormonellen System, dem ZNS und den psychiatrischen Erkrankungen.*

*Der eigentliche Beginn der Psychoendokrinologie wird von Manfred Bleuler (Bleuler M, 1954) auf das Jahr 1908 datiert. Man versuchte damals verschiedene psychische Erkrankungen, wie Schizophrenie oder Depression mit Hormonen, oder Drüsenextrakten zu behandeln, oder sogar operativ in die Drüsen einzugreifen.*

*Am Anfang des letzten Jahrhunderts zeigte sich erstmals, dass die Hypophyse verantwortlich für das Wachstum ist (unter anderem Harvey Cushing). 1955 formulierte Harris, dass neuronale Erregungen des ZNS im Hypothalamus in einen humoralen Reiz umgewandelt werden, wobei Substanzen ausgeschüttet werden, welche die Hypophyse erreichen, wo sie wiederum die Ausschüttung von Hormonen veranlassen (Harris, 1972). In den Jahren nach dem 2. Weltkrieg begann die Phase der Identifizierung und Charakterisierung der hypophysären Vorder- und Hinterlappenhormone. Anschließend erfolgte die Aufklärung der Struktur der hypophysiotropen Hormone (1972 als erstes TRH, 1982 als letztes GHRH) (Ganten und Ruckpaul, 2001). In dieser Zeit wurde auch erstmals TRH synthetisch hergestellt, da man nun die Aminosäuresequenz analysieren konnte.*

*Die Vermutungen, dass Neurotransmitter, die an der Hypophysenvorderlappen-Hormonsekretion beteiligt sind, auch bei psychiatrischen Erkrankungen eine Rolle spielen, wurden schon vor Jahren von mehreren Wissenschaftlern aufgestellt. So etwa formulierte 1965 Schildkraut (Schildkraut, 1965) die Katecholaminhypothese affektiver Störungen, in welcher er über eine verminderte Aktivität zentralnervöser noradrenerger Synapsen bei der Depression berichtete. Zwei Jahre später erfolgte von Coppen (Coppen, 1967) eine ähnliche Hypothese über die serotonergen Synapsen.*

*1972 wurde erstmals von Prange und Mitarbeitern der TRH-Test bei Patienten mit endogener Depression durchgeführt und es wurde festgestellt dass die Depressiven eine gedämpfte TSH-Antwort besaßen (Prange et al., 1972, Kastin et al., 1972).*

Die folgende Studie lässt deutlich den Zusammenhang zwischen Endokrinologie und Psychiatrie erkennen. Durch Messung und Manipulation des Hormonhaushaltes depressiver Patienten, sowie gesunder Personen, sollen auf die Krankheit Depression, und demzufolge auf die Therapie Schlüsse gezogen werden. Vorher sollen einige biologische und physiologische Grundlagen das Basiswissen dafür schaffen.



## 1.2. Die Physiologie der Hypothalamus-Hypophysen-Achse

Der Hypothalamus stellt die Schnittstelle zwischen dem zentralnervösen System und dem Endokrinum dar. Höhere Zentren des ZNS regulieren die Freisetzung der hypophysiotropen Hormone im Hypothalamus. Es handelt sich hierbei um die so genannten Releasinghormone (CRH, TRH, LHRH, GHRH, Somatostatin und Dopamin). Diese Zentren kontrollieren aber nicht nur den Hypothalamus und dessen Hormone, sondern auch den Hypophysenhinterlappen und somit die Regulation der Hinterlappenhormone (Vasopressin und Oxytozin). Letztere werden im Bereich der Neurohypophyse direkt in die Zirkulation abgegeben, während die hypophysiotropen Hormone in die Portalgefäße ausgeschüttet werden, die den Hypothalamus und die Hypophyse verknüpfen. Dort regulieren sie die Freisetzung der hypophysären Hormone (ACTH, TSH, LH, FSH). Letztere kontrollieren schließlich in den peripheren endokrinen Zielorganen (Nebenniere, Schilddrüse, Gonaden, Leber) die Sekretion der peripheren Hormone.

Ein wichtiges regulatorisches Prinzip ist das Regelkreissystem. Über vorwiegend negative, aber auch positive Rückkopplungsmechanismen, regulieren die peripheren Hormone die Freisetzung hypothalamischer und hypophysärer Hormone; zusätzlich können Hormone des HVL über einen so genannten „short feedback“ die Freisetzung des entsprechenden hypophysiotropen Hormons zurückkoppeln (*Ganten und Ruckpaul, 2001*).

### 1.2.1. Die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse

Das im Hypothalamus gebildete Thyreotropin-Releasinghormon (TRH) besitzt die Funktion, die Konzentrationen von Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) zu regulieren. Dies geschieht über das Thyroidea-Stimulierende Hormon (TSH) des Hypophysenvorderlappens. Das ganze System unterliegt einem sehr feinen Rückkopplungsmechanismus, welcher es erlaubt, die Konzentrationen der Hormone weitgehend konstant zu halten. Die Ausschüttung von TSH wird von der Konzentration von T3 und T4 hemmend reguliert.

Ob die Schilddrüsenhormone auch am Hypothalamus eingreifen und das TRH kontrollieren ist noch unklar.

An diesem Regelkreis sind jedoch auch andere Faktoren beteiligt. So hemmen Somatostatin, Dopamin und Glukokortikoide die TSH-Ausschüttung, Noradrenalin und Östrogene fördern diese (*Deetjen und Speckmann, 1994*). Nebenbei stimuliert das TRH auch die Prolaktinausschüttung (*Fluckiger et al., 1982*).

### 1.2.2. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

Das Corticotropin-Releasinghormon (CRH) aus dem Hypothalamus reguliert die Freisetzung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen, wo es von den kortikotropen Zellen gebildet wird. Von dort aus gelangt es an die Nebennierenrinde, wo es an membrangebundene Rezeptoren ankoppelt und die Ausschüttung von Glukokortikoiden, Mineralkortikoiden und Androgenen verursacht. Darüber hinaus stimulieren hohe Konzentrationen von ACTH die Lipolyse, sowie die Insulinausschüttung. Die Regulation der Plasmakonzentration des Cortisols erfolgt durch eine negative Rückkopplung: steigt die Cortisol-Konzentration, wird die Ausschüttung von CRH und ACTH gehemmt. Es scheint auch, dass ACTH seine eigene Freisetzung hemmt wenn seine Konzentration ansteigt (*Coppen, 1967*). Weitere einflussnehmende Faktoren auf die ACTH-Ausschüttung sind das ADH, Noradrenalin, Serotonin und Acetylcholin im fördernden Sinn, sowie Adrenalin, Dopamin und GABA als hemmende Faktoren (*Deetjen und Speckmann, 1994*). Das System unterliegt einer zirkadianen Rhythmik, da die ACTH-Ausschüttung in Episoden erfolgt und demnach das Cortisol auch in Episoden sezerniert wird. Die Ausschüttung des Cortisols hängt jedoch nicht nur vom ACTH ab, sondern lässt sich auch durch körperlichen und psychischen Stress stimulieren (*Schildkraut, 1965*).

### 1.2.3. Die Wachstumshormon-Regulation

Ähnlich wie bei den oben beschriebenen Achsen läuft es auch mit der Regulation des Wachstumshormons, mit dem Unterschied, dass dessen Freisetzung aus dem Hypophysenvorderlappen durch zwei hypothalamische Hormone reguliert wird: das Growth-Hormon-Releasinghormon (GHRH) stimuliert seine Freisetzung, das Somatostatin hemmt diese. Auch hier existiert ein Rückkopplungsmechanismus. An diesem Regelkreis üben auch periphere Faktoren einen Einfluss aus; so fördern eine Hypoglykämie, Glucagon, Schilddrüsenhormone, Dopamin, Serotonin, Noradrenalin, Endorphine, Schlaf und Stress die GH-Ausschüttung, eine Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Cortisol, TRH, Adrenalin, Kälte und Adipositas hemmen diese (*Deetjen und Speckmann, 1994*).

Die Wirkung von Somatotropin wird zum Teil durch Somatomedine vermittelt. Hierbei handelt es sich um Peptide, die in der Leber gebildet werden (insulin-like growth factors).

Die Aufgabe des GH ist es das Wachstum von Knochen und Eingeweiden zu fördern, indem es die Proteinbildung z.B. von Kollagen stimuliert. Es hemmt die Gluconeogenese und fördert

die Lipolyse um Energie bereitzustellen. Ein Mangel an GH führt beim Kind zum Zwergwuchs, ein Überschuss zum Riesenwuchs. Beim Erwachsenen führt ein Überschuss zur Akromegalie.

#### 1.2.4. Die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse

Das Luteinisierende Hormon Releasing Hormon (LHRH), ist das hypothalamische Releasinghormon, welches für die Regulation der Gonadotropine zuständig ist. Diese sind das Luteinisierende Hormon (LH) und das Follikelstimulierende Hormon (FSH) des Hypophysenvorderlappens.

Die Funktion dieser Hormone ist beim Mann die Bildung von Testosteron im Hoden und die Spermatogenese. Der Rückkopplungsmechanismus geschieht hier über Testosteron und speziellen Inhibinen aus den Sertoli-Zellen (*Shearman, 1985*). Bei der Frau ist das FSH für die Ausreifung der Follikel im Ovar zuständig. Auch hier existiert ein Rückkopplungsmechanismus, welcher über die Östrogenkonzentration vermittelt wird.

#### 1.2.5. Die Prolaktin-Regulation

Das Prolaktin-Inhibiting –Hormon (PIF), oder Dopamin, wird im Hypothalamus produziert und gelangt auf dem Blutweg zur Hypophyse, wo es die Prolaktin-Sekretion hemmt. Die Wirkung des Dopamins ist stärker als diese der Releasing Hormone TRH, Vaso-Intestinales Polypeptid (VIP), und Angiotensin II.

Erhöht sich die Konzentration des Prolaktins, erhöht sich auch der Dopamin-Spiegel über einen Rückkopplungsmechanismus und hält somit weitgehend den Prolaktin-Spiegel konstant. Prolaktin kann außerdem seine eigene Freisetzung über einen kurzen Rückkopplungsmechanismus auch selbst hemmen, wenn seine Konzentration ansteigt (*Martin und Reichlin, 1987*).

Die Funktion des Prolaktins ist es die Milchproduktion und Mamogenese zu regulieren. Außerdem ist es an der Bildung von Sexualhormonen beteiligt.

### **1.3. Physiologie der Schilddrüse**

Die Schilddrüse liegt prätracheal und präalaryngeal. Sie besteht aus zwei Lappen, welche durch einen Isthmus miteinander verbunden sind. Histologisch ist sie aus Follikel aufgebaut, welche das Thyreoglobulin enthalten. Die endokrine Funktion der Schilddrüse besteht in der Produktion und Speicherung von Tetrajodthyronin (Tyroxin, T<sub>4</sub>) und Trijodthyronin (T<sub>3</sub>). Diese führen zu einer Aktivierung von katabolen Stoffwechselprozessen und beeinflussen die neuromuskuläre Übertragung und die Funktion der Muskulatur.

Die Schilddrüse bildet auch das Hormon Kalzitinin, welches die Kalziumresorption aus dem Knochen durch die Osteoklastentätigkeit hemmt. Es senkt also den Blutkalziumspiegel und fördert die Knochenbildung (*Stevens und Lowe, 1992*).

Thyreoglobulin, ein Glycoprotein, wird von den Schilddrüsenfollikelzellen produziert und ins Follikellumen sezerniert. Es dient als Speicher für Jod und für die Schilddrüsenhormone. Die Synthese von T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> findet ebenfalls am Thyreoglobulin statt. Die Schilddrüsenzelle nimmt das dafür notwendige Jod als Anion aktiv (durch Na<sup>+</sup>-Kotransport) auf. Dieser Vorgang wird durch TSH gefördert.

Das eigentlich wirksame Hormon ist T<sub>3</sub>, während T<sub>4</sub> das Prohormon darstellt, welches erst in den Zielzellen (Leber, Niere) zu T<sub>3</sub> wird. Die Umwandlung erfolgt mit Hilfe von drei verschiedenen Dejodasen, welche wiederum durch TSH, Schilddrüsenhormone und erhöhtes Kohlehydratangebot stimuliert werden.

### **1.4. Die Schilddrüsenhormone**

#### **1.4.1. Regulation und Wirkung der Schilddrüsenhormone**

Die Konzentration von T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> im Plasma ist ziemlich konstant. Die Steuerung der Synthese und Abgabe von Schilddrüsenhormonen unterliegt einem komplexen Regelkreis. Sie wird zum einen durch die Menge der von der Schilddrüse freigesetzten Hormone, zum anderen durch den peripheren Stoffwechsel und Abbau der freien Schilddrüsenhormone beeinflusst. Steuerndes Hormon ist das TSH aus dem HVL, dessen Synthese und Freisetzung wiederum durch die Hypothalamushormone Thyreoliberin (TRH), welches stimulierend wirkt, und Somatostatin, welches hemmend wirkt, beeinflusst wird. Die entscheidende Regelgröße spielt hier das intrahypophysäre freie T<sub>3</sub>, welches an die T<sub>3</sub>-Rezeptoren des HVL bindet und eine Verringerung der hypophysären TRH-Rezeptoren bewirkt. Die Produktion

von TSH wird gehemmt und gleichzeitig auch die Freisetzung von T3 und T4 aus der Schilddrüse.

Es scheint aber auch andere Einflussfaktoren zu geben. So vermindert Dopamin den T4- und TSH-Spiegel und die TRH-Antwort. Auch ein Zusammenhang zum noradrenergen System scheint zu bestehen (*Baumgartner und Campos-Barros, 1993*). Außerdem scheint, die Aufnahme vom Jodid in die Schilddrüsenzelle vom intrathyreoidalen Jodgehalt abhängig zu sein.

Die Schilddrüsenhormone sind für das Längenwachstum und die geistige Entwicklung mitverantwortlich. Sie stimulieren die Synthese bestimmter Proteine, z.B. der Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase und steigern den Energieverbrauch. So kommt es zu einer Erhöhung des Grundumsatzes. Sie fördern die Gluconeogenese, den Abbau von VLDL und den Umbau von Cholesterin in Gallensäure. Durch die erhöhte Lipolyse steigt die Fettsäurekonzentration im Blut. Sie sensibilisieren das Herz für Catecholamine, wodurch die Herzfrequenz und die Herzkraft steigen und sie fördern die Darmmotilität.

Die Schilddrüsenhormone fördern den Kohlehydrat-, Fett-, Eiweiß-, und Mineralstoffwechsel und regulieren ZNS und Muskulatur (Sehnenreflex). Sie aktivieren Osteoblasten und Osteoklasten, wodurch sich das Kalzium im Serum erhöht. Am Herzmuskel bewirken sie eine Steigerung der Kontraktilität, des Schlagvolumens und der Frequenz.

#### 1.4.2. Konzentration der Schilddrüsenhormone

##### *Der TBG-Wert (Thyroxinbindendes Globulin)*

Das TBG spielt für das Abschätzen der Konzentration des freien T4 eine wichtige Rolle. Diese lässt sich aus dem Quotienten des Gesamt-T4 zu TBG berechnen.

##### *Der T3- und T4-Wert*

Im Blut sind die Schilddrüsenhormone (T3 und T4) etwa zu 99% an Proteine gebunden, jedoch sind nur die freien Hormone (fT3 und fT4) die biologisch aktiven. Die Normbereiche dieser Hormone liegen für das T3 bei 1,4-2,8 nmol/l, für das fT3 bei 5,4-12,3 pmol/l, für das T4 bei 77-142 nmol/ und für das fT4 bei 10-23 pmol/l.

T3 hat eine zehnmal höhere Affinität zum nuklearen Rezeptor als T4. Deshalb ist die Dejodierung von T4 zu T3 eine Voraussetzung für die Wirkung der Schilddrüsenhormone.

Die T3-Plasmakonzentrationen geben keine Rückschlüsse auf den intrazellulären T3-Spiegel im ZNS, da dieser über eine zelluläre Aufnahme und Dejodierung von T4 reguliert wird. Ein Absinken vom T4-Serumspiegel kann mit einem Absinken des T3-Gehaltes im ZNS, wie mit einer Zunahme (über vermehrte Aufnahme und Dejodierung) einhergehen.

Diese Reaktionen werden durch eine Jodothyronindejodase katalysiert, von denen bisher drei verschiedene Isoenzyme beschrieben wurden. Liquoruntersuchungen haben gezeigt, dass die Konzentrationen von proteingebundenen T3 und T4 im Liquor niedriger als im Serum ausfallen, während die Konzentrationen der freien Hormone meistens gleich ausfallen (*Baumgartner und Campos-Barros 1993*).

Eine hypothyreote Stoffwechsellaage hemmt die 5-I-D (T3-Produktion in der Leber wird gehemmt) und die 5-III-D (verminderter T3-Abbau), und stimuliert die 5-II-D (erhöhte T3-Produktion). So kann der T3-Gehalt des ZNS bei Stoffwechselstörungen (hypo- oder hyperthyreose) noch möglichst lange im Normbereich gehalten werden (*Kaplan et al., 1981, Leonard et al., 1981*).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die 5-II-D durch Noradrenalin stimulierbar ist (*Guerrero et al., 1988, Murikami et al., 1988, Murikami et al., 1989*). Genau an diesem noradrenergen System liegt auch der Ansatz der Wirkung der antidepressiven Medikamente. Die antidepressiv wirksamen Medikamente erhöhen die Konzentration von Noradrenalin und Serotonin im synaptischen Spalt, indem sie entweder die Wiederaufnahme dieser Substanzen oder ihren Abbau hemmen. Außerdem beeinflussen alle antidepressiven Therapien (Antidepressiva, Schlafentzug, Lithium und Carbamazepin) die Schilddrüsenhormonkonzentrationen.

Es existiert also sehr wahrscheinlich eine Korrelation zwischen diesen zwei Systemen und der Depression.

#### *Der TSH-Wert*

Der TSH-Wert wird ermittelt um eine Hypo- oder Hyperthyreose zu diagnostizieren. Der Normalbereich liegt bei 0,5-5mU/l Serum.

Ebenso wie das Cortisol, unterliegt auch der TSH-Spiegel, bei gesunden sowie bei depressiven Patienten dem zirkadianen Rhythmus und besitzt einen biphasischen Verlauf. Dieser erreicht etwa um 14.00 Uhr sein Minimum, wobei das Maximum plateauartig zwischen 23.00 und 4.00 Uhr liegt (*Ullrich, 1985*).

## 1.5. Pathophysiologie der Schilddrüse

### *Hypothyreose*

Liegt ein Defizit an Schilddrüsenhormonen vor, so spricht man von einer Hypothyreose. Es gibt zwei Formen der Hypothyreose: die primäre Form, welche einem Versagen der Schilddrüse zugrunde liegt, und die sekundäre Form, welche ihre Ursache in einer Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens hat. Bei der primären Form liegen ein erhöhter basaler TSH-Spiegel, sowie eine verstärkte TSH-Antwort beim TRH-Test vor. T3 und T4 sind vermindert. Bei der sekundären Form ist das TSH stark vermindert, T3 und T4 können normal oder vermindert sein.

Ein Mangel an Schilddrüsenhormonen kann beim Kleinkind zur Einschränkung der Intelligenz und zu einem verminderten Längenwachstum führen, beim Erwachsenen zu herabgesetzter neuromuskulärer Erregbarkeit und in der Folge zu depressiven Symptomen (*Deetjen und Speckmann, 1994*).

Dass die Hypothyreose mit psychischen Störungen einhergehen kann, ist schon seit über einem Jahrhundert bekannt (*Gull, 1874*). Die Symptome zeigen sich durch Müdigkeit, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, sowie durch verlangsamte Motorik, Angst und Depressionen.

Die Bestimmung der Schilddrüsenhormone bei depressiven Störungen dient oft dem Ausschluss einer Hypothyreose, denn Patienten mit depressiven Erkrankungen sind euthyreot. Eine subklinische Hypothyreose (normale Trijodthyronin- und Thyroxinkonzentrationen aber erhöhte TSH-Konzentrationen), wird erst durch eine erhöhte TSH-Antwort im TRH-Test erkannt und ist offenbar nicht mit dem Vorliegen depressiver Symptome verbunden (*Drinka und Voeks, 1987*).

### *Hyperthyreose*

Man spricht von einer hyperthyreoten Stoffwechsellage wenn eine erhöhte Schilddrüsenhormonproduktion und –Wirkung vorliegt. Die Basalwerte liegen dann beim T3 über 1,8ng/ml Serum, beim T4 über 120ng/ml Serum und beim TSH unter 0,6 mU/l. Das basale TSH und die TSH-Antwort nach dem TRH-Test sind vermindert. Bei der subklinischen Hyperthyreose besitzen die Patienten normale T3- und T4- Konzentrationen und ebenso einen

normalen TSH-Spiegel. Diese Art der Hyperthyreose kann man nur durch den TRH-Test erkennen, in welchem dann der TSH-Wert gering erhöht ist.

Die Symptome dieser Erkrankung sind Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Übererregbarkeit, Erschöpfung, sowie ein erhöhter Stoffwechsel. Oft weisen die Patienten die an Hyperthyreose erkrankt sind auch psychotische Erscheinungen auf. Solche können Halluzinationen, Gedächtnisstörungen, Verfolgungswahn oder seltener manisch-depressive Erkrankungen sein (*Dunlap und Moersch, 1934*).

### ***TSH-Rezeptor-Defekte***

Hierbei handelt es sich weitgehend um Mutationen in den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die zu einer Aktivierung der TSH-Rezeptoren führen und somit zu einer Hyperthyreose, aber ebenso auch zu einer verminderten Sensitivität der Rezeptoren und somit zu einer Hypothyreose führen können. Außerdem wurden Punktmutationen im Ca<sup>+</sup>-Rezeptor als Ursache der familiären hypokalzurischen Hyperkalzämie nachgewiesen (*Ganten und Ruckpaul, 2001*).

Beim M. Basedow handelt es sich um eine Immunhyperthyreose, welche durch eine unregulierte Aktivierung des TSH-Rezeptors erfolgt. Dies geschieht unter dem Einfluss der meist in höheren Konzentrationen vorhandenen stimulierenden TSH-Rezeptor-Antikörper.

## **1.6. Psychoneuroendokrinologie**

Pharmakologische Befunde weisen darauf hin, dass psychiatrische Krankheiten mit Störungen des Peptidhaushaltes im ZNS einhergehen. In der Psychoneuroendokrinologie versucht man diese Zusammenhänge zu definieren, zu erklären und Therapieansätze zu formulieren (*Lesch und Rupprecht, 1989*).

So versucht man durch Messung von Konzentrationen der hypothalamischen, hypophysären und glandulären Hormone in Liquor, Plasma, Speichel und Urin, Rückschlüsse auf psychiatrische Vorgänge zu ziehen. Die Messungen erfolgen ohne, oder zum Vergleich, mit vorheriger Stimulation durch die Substitution von Hormonen oder anderen Substanzen, sowie zu verschiedenen Tageszeiten um auch die zirkadiane Rhythmik mit einzubeziehen.

Nicht nur Schilddrüsenhormone, sondern auch andere hypophysäre Hormone verändern sich in ihrer Konzentration sowie in ihrer Stimulierbarkeit bei depressiven Erkrankungen. Das



heißt es findet sich nicht nur im HPT-System eine verminderte Stimulierbarkeit der hypophysären Hormone, sondern auch im HPA- und HPS-System (*Müller, 1992*).

### 1.6.1. Schilddrüsenhormonveränderungen bei psychiatrischen Krankheitsbildern

Es ist mittlerweile bekannt, dass sowohl eine Hypo- als auch eine Hyperthyreose fast alle psychopathologischen Symptome hervorrufen kann, aber auch umgekehrt, können Neuroleptika und Antidepressiva den Schilddrüsenhormonstoffwechsel im ZNS beeinflussen.

Unzählige Autoren haben sich bereits mit den Schilddrüsenhormonveränderungen bei depressiven Patienten befasst. Die Ergebnisse dieser Studien sind sich allerdings nicht immer einig. Im Gegenteil, es finden sich oft ganz gegensätzliche Werte bei ähnlichen Studien.

#### *Der basale TSH-Spiegel bei depressiven Patienten*

Duval et al., stellten in einer früheren Studie fest, dass sich die TSH- Werte der depressiven Patienten nicht wesentlich von denen der gesunden Probanden unterschieden (*Duval et al., 1994*).

Dieses Ergebnis wird nicht von allen Autoren bestätigt, es finden sich Studien welche nachweisen konnten, dass bei Patienten mit Depression ein niedrigerer TSH-Spiegel vorliegt als bei gesunden Personen (*Ullrich, 1985, Rao et al., 1996, Duval et al., 1999*). In einer klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass bei den depressiven Patienten nicht nur der gesamte TSH-Spiegel niedriger liegt als bei gesunden Vergleichspersonen, sondern dass die Amplitude zwischen Tag- und Nachtwerten im zirkadianen Sekretionsmuster verkleinert erscheint als bei der Kontrollgruppe (*Ullrich 1985*).

Als dritte Variation fand man in anderen Studien, dass gesunde Personen höhere Spiegel an Schilddrüsenhormonen und aufgrund des Feedback-Mechanismus ein zu erwartendes niedrigeres TSH als depressive Patienten besitzen (*Baur, 2000*). Es zeichnete sich tendenziell ab, dass bei längerer Erkrankungsdauer erhöhte TSH-Werte vorlagen, zwischen den Werten von Männern und Frauen fanden sich keine Unterschiede (*Ohlig, 1993*).

Keines von diesen Ergebnissen konnte bisweilen hundertprozentig bestätigt werden.

### *Der basale T3- und T4-Spiegel bei depressiven Patienten*

Baumgartner et al., kamen in ihrer Übersichtsarbeit zum Schluss dass depressive Patienten euthyreot sind (*Baumgartner und Campos-Barros, 1993*).

Duval et al., stellten bei den depressiven Patienten leicht erhöhte T3-Werte fest, wohingegen der T4-Spiegel sich nicht wesentlich von dem der gesunden Kontrollpersonen unterschied (*Duval et al., 1994*). In der Vergleichsstudie von Ohlig, fanden sich bei den Patienten mit affektiven Erkrankungen sehr leicht erniedrigte T3- und signifikant erhöhte T4-Werte im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (*Ohlig, 1993*).

Auch wenn manche Autoren leicht veränderte Werte diagnostizieren, sind diese Abweichungen gering und im Sinne der normalen Schwankungen, wie sie auch bei gesunden Personen zu finden sind. Außerdem ist zu berücksichtigen dass T3 die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, sondern im ZNS aus T4 deiodiert wird (*Crantz et al., 1982*). Somit ist die Aussagekraft der peripheren Schilddrüsenhormonkonzentration für die Konzentrationen im ZNS nur bedingt verwertbar.

Aber auch andere Faktoren können zu den Schwankungen der Hormonwerte beitragen. Bei Unterernährung kommt es zu einer Erniedrigung des T3 (*Danforth, 1986*). Zur Erhöhung des T3-Gehaltes kann es auch durchaus durch psychischen Stress kommen (*Baumgartner, 1988*.)

Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass es zu einer Störung der Schilddrüsenhormonfunktion im ZNS depressiver Patienten kommt.

#### 1.6.2. Weitere Hormonveränderungen bei psychiatrischen Krankheitsbildern

Dass Patienten mit affektiven Erkrankungen veränderte Aktivitäten in der HPA-Achse besitzen, ist heute Inhalt einer der gängigsten Theorien. Den Anreiz zur Erforschung dieses Systems gab die Feststellung, dass viele Antidepressiva einen Noradrenalin-agonistischen Effekt besitzen. Hieraus entwickelte Schildkraut 1965 die Katecholamin-Mangel-Hypothese, welche dem Mangel dieser Substanz die Ursache der Depression zuschrieb und die Therapie die Substitution von Katecholaminen sein sollte. Natürlich stellte sich im Laufe der Forschungen heraus, dass die Krankheit, sowie die Therapieansätze, einem viel komplexeren System unterlegen sind.

Bei depressiven Patienten ist im Vergleich zu gesunden Personen die Cortisol-Konzentration im Blut deutlich erhöht (*Gibbons und Mc Hugh 1962, von Bardeleben, 1986, Müller, 1992, Deuschle et al., 1997*). Auffällig ist eine große Streubreite der

Cortisolkonzentrationen der Patienten, d.h. die Werte die sich finden variieren stärker als bei gesunden Personen (*Schüle, 2000*). Entsprechend sind im Liquor bei den Patienten erhöhte CRH-Werte gemessen worden (*Nemeroff et al., 1991*). Die Patienten zeigen außer der Cortisolhypersekretion auch Störungen in der zirkadianen Rhythmik der Cortisolsekretion (*Sacher et al., 1980*). Des Weiteren findet sich bei diesen Patienten eine verminderte Supprimierbarkeit der Cortisolsekretion durch Dexamethason (*Brown und Shuey, 1980*).

Die Konzentrationsveränderung der gonadotropen Hormone dürfte ebenso eine Beeinflussung der psychischen Stimmung hervorrufen. Besonders bei Frauen ist der Zusammenhang der hormonellen Umstellung bei Menarche oder Menopause, Schwangerschaft oder Klimakterium und der psychischen Stimmungsveränderung deutlich zu sehen.

Die Konzentration des GH unterliegt keiner signifikanten oder nachvollziehbaren Veränderung bei depressiven Patienten, so dass man durch diese ein weiteres Kriterium zur Diagnosesicherung haben könnte.

## **1.7. Stimulationstests bei Patienten mit affektiven Erkrankungen**

Es handelt sich hierbei um hormonelle Untersuchungen, die zum Ziel haben, spezifische endokrinologische Parameter speziellen Krankheitsbildern in der Psychiatrie zuzuordnen. Dies soll einer Diagnosesicherung sowie der Beurteilung einer Therapie dienen. Synthetisch hergestellte Releasinghormone werden den Patienten verabreicht, um die Hypophyse zu stimulieren. So sollen mögliche Abweichungen von der Norm Erkenntnis über die Störungen bringen.

In dieser Studie wird der TRH-Test durchgeführt, deshalb wird auf diesen näher eingegangen. Der CRH-, der GHRH- und der LHRH-Test sollen der Vollständigkeit halber am Rande erwähnt werden.

### **1.7.1. Der TRH-Test**

Der TRH-Test wird bei depressiven Patienten durchgeführt, um differenzialdiagnostisch eine Schilddrüsenerkrankung auszuschließen. Dieser Test beschreibt die Antwort der Schilddrüse und das Verhalten ihrer Hormone nach der Gabe von TRH. Es gibt bereits einige Studien, die das Verhalten der Schilddrüsenhormone nach der Gabe von TRH bei gesunden Personen mit dem Verhalten bei Patienten mit affektiven Erkrankungen vergleichen.

Diese Studien sind sich nicht immer einig, es finden sich unterschiedliche Ergebnisse. Dies könnte an Faktoren liegen, die mit der eigentlichen Krankheit der Depression nichts zu tun haben. So erhöhen zum Beispiel eine Hypothyreose und eine renale Schädigung die TSH-Sekretion. Eine Hyperthyreose, ein euthyreoter M. Basedow und M. Cushing bewirken eine verminderte TSH-Antwort (*Martin und Reichlin, 1987*).

Außerdem spielen die Methoden und Auswertungen, die Tageszeit der Messungen und die Menge des verabreichten TRH eine Rolle, da die Dosis innerhalb der erwähnten Studien von 200-500 $\mu$ g variiert. Die Normgrenze, also die Grenze unter welcher der Wert als pathologisch angesehen wird, und somit als „blunted“ bezeichnet wird, variiert ebenfalls bei den Autoren zwischen 5  $\mu$ IU/ml und 7  $\mu$ IU/ml. So wird von einigen Autoren ein Wert als blunted-response gewertet, welcher bei anderen Autoren noch im Rahmen des „normalen“ liegt.

Nicht zuletzt sollte darauf hingewiesen werden, dass der Normwert nur ein durchschnittlicher Mittelwert ist, welcher für ein Individuum im Einzelfall schon pathologisch sein kann und umgekehrt können erhöhte Werte normal sein (*Ohlig, 1993*).

### ***Die TSH-Antwort auf den TRH-Test***

Schon seit den sechziger Jahren ist bekannt (*Prange et al., 1970*) dass es bei depressiven Patienten zu einer verminderten TSH-Antwort, einer TSH-Hypostimulation kommen kann (*Loosen et al., 1982 und 1987, von Bardeleben, 1986, Müller, 1992, Rao et al., 1996, Duval et al., 1999*). Diese Hypostimulation kommt bei etwa 25% der depressiven Patienten vor (*Loosen, 1985*).

Die verminderte TSH-Antwort findet sich nicht nur bei depressiven Patienten, sondern auch bei Patienten mit Anorexia Nervosa, Alkoholismus und Borderline Disorder (*Loosen et al., 1987*), Manie, sowie bei Patienten mit Panik Disorder (*Tükel et al., 1999*). Die TSH-Dämpfung zeigt sich bei der Unterscheidung zwischen Borderline- und schizophrenen Patienten als nützliches Kriterium, denn diese Dämpfung erscheint nicht bei den schizophrenen Patienten (*Loosen et al., 1987*).

Es finden sich allerdings auch depressive Patienten, welche eine normale TSH-Antwort (*Lenzinger et al., 1996, König et al., 1998*), sowie eine erhöhte TSH-Antwort vorweisen (*Tükel et al., 1999*).

Es findet sich also eine Streubreite in den Studien, welche von einer verminderten, einer gleichwertigen oder einer erhöhten TSH-Antwort bei depressiven Patienten berichten. In einer Studie in welcher zweimal am Tag mit TRH stimuliert wurde (um 8.00 und 23.00 Uhr),

konnte nachgewiesen werden, dass depressive Patienten zwar ebenso wie die gesunden Probanden, um 23.00 Uhr einen erhöhten  $\Delta\Delta$ TSH-Spiegel im Vergleich zum  $\Delta$ TSH um 8.00 Uhr besaßen (möglicher zirkadianer Effekt), jedoch war der Wert der Depressiven in beiden Fällen niedriger als bei den Gesunden. Der Unterschied zwischen dem morgendlichen und dem nächtlichen Wert war bei den depressiven Patienten geringer als bei den Gesunden. Bei diesem Test handelt es sich um einen Test mit höherer Sensitivität, welcher das Ergebnis einer gedämpften TSH-Antwort im TRH-Test bestätigt (Duval et al., 1994).

### ***Die Aussagekraft der TSH-Antwort auf klinische Remission***

Ob der TRH-Test ein state- oder ein trait-Marker ist, ist auch heute nicht ganz klar. Es scheint so, als ob er in einigen Fällen ein state-Marker ist, denn es ist eine Verminderung der TSH-Ausschüttung während der depressiven Phase vorhanden, welche sich nach klinischer Remission normalisiert. In anderen Fällen persistiert diese gedämpfte Antwort unabhängig von der akuten Phase oder der Remission.

Einige Studien die dies untersuchten, konnten feststellen, dass die verminderte TSH-Antwort sich oft nach klinischer Remission normalisiert (Gregoire et al., 1977, Brambilla et al., 1980, König et al., 2000), oder zumindest Anzeichen einer Besserung zeigt.

In einigen Fällen kann trotz klinischer Remission die verminderte TSH-Ausschüttung fortbestehen, was auch meist die Wahrscheinlichkeit eines klinischen Rückfalls begünstigt. Die Normalisierung der TSH-Sekretion kann als Hinweis für eine bevorstehende klinische Remission angesehen werden (Langer et al., 1984).

Patienten welche von Anfang an eine normale TSH-Antwort zeigen, sprechen angeblich schlechter auf eine Therapie an. Patienten mit einer verminderten TSH-Antwort haben erhöhte Chancen auf Erholung, allerdings auch auf einen früheren Rückfall (Schönebeck et al., 1985). Die Stärke der Symptome zu Beginn der Therapie hat keinen Einfluss auf die TSH-Antwort nach einem TRH-Test (Langer et al., 1986). Es wurden aber auch Fälle beschrieben, bei denen sich das  $\Delta$ TSH nach einer Therapie nicht signifikant veränderte, egal ob diese Patienten Responder waren oder non Responder, es gab keine Korrelation zwischen den Schilddrüsenwerten (T3 und T4) und der Therapie-Response. Diese Patienten zeigten alle von Anfang an eine normale TSH-Antwort (König et al., 1998).

### ***Die Wirkung des TRH-Tests auf T3 und T4***

Duval et al., fanden bei depressiven Patienten einen erhöhten T3-Spiegel und sind der Meinung, dass periphere Faktoren und eine verminderte Sensitivität der Rezeptoren hierbei eine Rolle spielen, indem sie einen negativen Feedback auf die TSH-Sekretion ausüben (Duval et al., 1994).

In anderen Studien fand sich kein Unterschied der T3 und T4-Konzentrationen nach TRH-Gabe zwischen depressiven Patienten und gesunden Vergleichspersonen (Müller, 1992).

### ***Die Wirkung des TRH-Tests auf Prolaktin***

Dass das TRH einen physiologischen Einfluss auf die Prolaktin-Stimulation ausübt, darüber sind sich die meisten Autoren einig. Es fanden sich jedoch unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Konzentrationsveränderung bei depressiven Patienten. So wurde eine verminderte (Witschy et al., 1984) oder eine erhöhte Sekretion von Prolaktin (Baumgartner et al., 1988) nach Stimulation mit TRH beschrieben. In anderen Studien veränderte sich die Stimulierbarkeit wiederum nicht, sie verhielt sich bei den Patienten ähnlich wie bei den Probanden (Unden et al., 1987).

### ***Die Wirkung des TRH-Tests auf Cortisol***

Eine Beziehung zwischen der HPT- und HPA-Achse scheint zwar zu bestehen, jedoch bestehen zwischen der TSH-Ausschüttung und der mittleren Cortisol-Ausschüttung nach TRH-Gabe keine signifikanten Korrelationen (von Bardeleben, 1986).

### ***Die Wirkung des TRH-Tests auf GH***

Auch beim GH finden sich in den Studien kontroverse Ergebnisse. So konnten Banki et al., eine abnormale GH-Stimulierbarkeit nach der Gabe von TRH bei depressiven Patienten feststellen (Banki et al., 1985). In anderen Studien fanden sich wiederum normale GH-Konzentrationen nach TRH-Gabe, Werte von depressiven Patienten, welche sich nicht von denen der gesunden Personen unterschieden (Loosen und Prange, 1980).

### 1.7.2. Der CRH-Test

CRH ist das hypothalamische regulierende Hormon, welches für die Sekretion des ACTH aus der Hypophyse verantwortlich ist.

Beim CRH-Test wird durch die Applikation von synthetischem humanem CRH die hervorgerufene ACTH-Antwort und die dadurch resultierende Cortisol-Freisetzung aus der Nebennierenrinde kontrolliert. In diversen Studien (*Holsboer et al., 1984, Müller, 1992*) konnte nachgewiesen werden dass zwar bei Gesunden, sowie bei Depressiven, nach hCRH-Applikation eine Erhöhung des ACTH resultiert, jedoch ist diese Antwort bei den Depressiven deutlich vermindert, während die Cortisolausschüttung in beiden Gruppen keinen Unterschied zeigt. Während bei den Normalpersonen ACTH- und Cortisol-Ausschüttung nach hCRH-Gabe deutlich korrelierten, konnte ein solcher Zusammenhang für die Patientengruppe nicht abgesichert werden.

Analog zum TRH-Test, zeigt sich auch hier eine Normalisierungstendenz meist noch vor klinischer Remission (*Holsboer et al., 1982*). Ein Fortbestehen der Suppression deutet auf einen möglichen Misserfolg und fehlende Erholung.

#### *Der kombinierte DEX/CRH-Test*

Im einfachen Dexamethason-Hemmtest kann bei depressiven Patienten eine so genannte „Nonsuppression“ (fehlende Unterdrückbarkeit des Stresshormonsystems, oder Escape Phänomen) der Cortisolsekretion, nach Vorbehandlung mit Dexamethason nachgewiesen werden (*Carrol et al., 1981*). Diesem Test fehlt jedoch eine ausreichende Sensitivität.

Der kombinierte DEX/CRH-Test besitzt eine sehr hohe Sensitivität und wird deshalb oft hinzugezogen wenn die Diagnose der Depression gesichert werden muss. Die Applikation von hCRH bei zuvor mit Dexamethason vorbehandelten Patienten mit Depression kann im Unterschied zu normalen Personen eine paradoxe, eindeutige Erhöhung der ACTH- und Cortisol-Sekretion bewirken (*Holsboer, 2000*). Diese abnorme Reaktion bildet sich nach klinischer Remission wieder zurück (*Heuser et al., 1996*).

### 1.7.3. Der GHRH- und LHRH-Test

Auch diese Tests werden nach demselben Prinzip wie der TRH- oder der CRH-Test durchgeführt. Die Verabreichung von synthetischem GHRH bewirkt bei depressiven Patienten eine verminderte GH-Sekretion, im Vergleich zu gesunden Probanden (*Lackmann et al., 1986, Müller, 1992*). Diese verminderte Stimulation ist wahrscheinlich Folge einer Störung noradrenerger Neurone.

Anders als bei den drei Tests die beschrieben wurden und welche auf eine gestörte hypothalamisch-hypophysäre Achse hinweisen, finden sich beim LHRH-Test keine Veränderungen in der Sekretionsrate des FSH oder LH bei den depressiven Patienten (*Rubin et al., 1989*).

### **1.8. Beziehungen zwischen CRH- und TRH-Test, bzw. zwischen HPA- und HPT-Achse**

Ein Zusammenspiel zwischen der HPA- und der HPT-Achse scheint zu existieren. In diesem Zusammenhang wurde eine Superfamilie von Steroid-Rezeptoren identifiziert, welche auch Schilddrüsenhormonrezeptoren einschließt (*Evans, 1988*). Diese Erkenntnis führte zu der Annahme, dass eine gemeinsame übergeordnete Regulation existiert, zumindest in Bezug auf diese beiden Systeme, welche dann eventuell auch die HPS-Achse und die Prolaktin-Regulation mit beeinflussen.

Eine verminderte TSH-Stimulation kommt bei erhöhter Plasmakonzentration von Schilddrüsenhormonen, bei einem erhöhten Cortisolspiegel in Serum (*Rapoport et al., 1973*), bei Niereninsuffizienz und bei Einnahme von Glukokortikoiden, sowie bei M. Cushing vor (*Re et al., 1976*). Pharmakologische Glukokortikoid-Gabe reduziert den basalen TRH-Spiegel (*Fortier, 1973*). Es wirft sich somit die Frage auf, ob die verminderte TSH-Antwort bei Depressiven, nicht Folge einer gesteigerten Nebennierenrindenaktivität mit erhöhter Cortisol-Sekretion ist, wie es einige Autoren behaupten (*Saberi und Utiger, 1975, Burger und Patel, 1977*).

Es könnte eine Beziehung zwischen diesen beiden Systemen existieren, welche eine gegenseitige Beeinflussung zulässt. Um dieser Frage nachzugehen führte Holsboer eine Studie durch, in welcher 61 Stunden nach durchgeführtem CRH-Test ein TRH-Test folgte. Er verglich die Ergebnisse von Depressiven und Gesunden. Die mittlere Cortisolsekretion nach TRH-Gabe war deutlich erhöht und die TSH-Werte waren deutlich niedriger gegenüber den



Normalpersonen. Zwischen ACTH-Ausschüttung nach hCRH- und TSH-Ausschüttung nach TRH-Gabe fanden sich positive Korrelationen (*Holsboer et al., 1986, Lesch et al., 1989 B, Müller, 1992*). Ebenso scheint eine starke Korrelation zwischen non-Suppression des Cortisols im DEX-Test, und der verminderten TSH-Sekretion im TRH-Test zu bestehen (*Banki et al., 1985 und 1986, Rush et al., 1997*).

Zur Anzweiflung der Aussage über einen gemeinsamen übergeordneten Regulationsmechanismus der HPT- und HPA-Achse führen die Ergebnisse der Studien von *Targum et al., (1982 B)* und *Rubin et al., (1987)*, in welchen keine Korrelation zwischen HPA- und HPT-Achsen Aktivität gefunden werden konnte, da nur sechs von 36 Patienten gleichzeitig eine verminderte TSH-Antwort auf TRH und eine erhöhte Cortisol-Sekretion im DEX-Test zeigten. Dies spricht für eine separate Dysfunktion in der jeweiligen Achse.

Diese Ergebnisse konnten auch in anderen Studien bestätigt werden, in welchen man keine signifikante Relation zwischen gedämpfter TSH-Antwort nach TRH-Gabe, und Nonsuppression beim Dex-Test feststellen konnte. Damit unterstellten die Autoren dieser Studien, dass diese zwei neuroendokrinen Abnormalitäten unabhängig voneinander sind und möglicherweise unterschiedlichen Subtypen der Depression angehören (*Kjellman et al., 1984, Ayuso-Gutierrez et al., 1985*).

Es konnte auch weder eine Korrelation zwischen der Prolaktin- und TSH-Sekretion nach TRH festgestellt werden, noch zwischen der Prolaktin-Sekretion nach TRH und der Cortisol-Sekretion nach dem DEX-Test (*Banki et al., 1986, Zis et al., 1986, Roy and Pickar, 1988*).

Es ist wahrscheinlich, dass die pathophysiologischen Prozesse, die für alle Achsen verantwortlich sind, suprahypophysär liegen und von zentralen und peripheren Faktoren beeinflusst werden.

## **2.FRAGESTELLUNG**

Auf Grund der oben erwähnten Studien wurde die Hypothese aufgestellt, dass ein Zusammenhang zwischen der Konzentration der Schilddrüsenhormone und affektiven Erkrankungen besteht.

Es wurde bereits öfters bestätigt, dass ein Suppressions-Mechanismus in der HPA-Achse existiert, welcher sich bei den depressiven Patienten anders verhält als bei den gesunden Personen.

Zusammenfassend kann für das HPA-System folgendes gesagt werden:

- beim einfachen CRH-Test ist die ACTH-Antwort bei den Depressiven niedriger als bei den Gesunden. Die Cortisol-Konzentration bleibt jedoch normal
- beim kombinierten DEX/CRH-Test ist die ACTH-Antwort paradoxer Weise bei den Depressiven überschießend
- es kann somit angenommen werden, dass im HPA-System der Rückkoppelungsmechanismus gestört ist.

Bis heute ist der Frage, ob eine Suppression durch Verabreichung von Schilddrüsenhormonen, oder sogar ein Unterschied dieser Suppression, zwischen Patienten und Probanden in der HPT-Achse existiert, oder ob sich ein ähnliches Paradoxon in der HPT-Achse wie in der oben beschriebenen HPA-Achse findet, nicht nachgegangen worden.

Auch gibt es derzeit keine Untersuchungen über die Anwendung eines oralen T3-TRH-Tests (TRH-Test nach oraler Gabe von T3 am Vorabend) bei gesunden Probanden.

In dieser Studie soll Aufschluss gegeben werden, ob die Schilddrüsenhormone bei depressiven Patienten verändert sind, und diese Alteration durch den TRH-Test sichtbar gemacht werden kann, ob diese Veränderungen in direktem Zusammenhang mit der Erkrankung stehen, und ob ein Suppressions-Mechanismus durch die vorherige Gabe von T3 entdeckt werden kann. Des Weiteren soll geklärt werden, ob auch in der HPT-Achse der Rückkoppelungsmechanismus gestört ist.

Zur Überprüfung dieser Hypothesen wurden folgende Fragen gestellt:

- ✚ Wie verhalten sich die basalen Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei Patienten mit Depression im Vergleich zu gesunden Probanden?
- ✚ Wie verhalten sich die Konzentrationen der Schilddrüsenhormone nach dem TRH-Test von Patienten mit endogener Depression im Vergleich zu gesunden Probanden?
- ✚ Wie lassen sich diese Konzentrationen durch die orale Einnahme von T3 beeinflussen und in welchem Maße wird das Regelkreissystem aktiviert oder gehemmt? Wie unterscheiden sich hierbei die Werte der depressiven Patienten zu denen der gesunden Kontrollpersonen?
- ✚ Existiert bei manchen Patienten eine Nonsuppression und in welchem Vergleich steht diese zu den gesunden Probanden?
- ✚ Gibt es einen Unterschied bei der Reaktion zwischen Männern und Frauen?
- ✚ Gibt es Abweichungen die dem Alter zuzuschreiben sind?
- ✚ Wie wirkt sich die Gabe von TRH auf die Prolaktin-Konzentration aus und wie unterscheidet sich diese bei Patienten und gesunden Probanden?
- ✚ Wie wirkt sich die Gabe von TRH auf den Cortisol-, ACTH- und den Wachstumshormonspiegel von depressiven Patienten aus, und welche Unterschiede finden sich im Vergleich zu gesunden Probanden?

### **3.METHODIK**

#### **3.1.Patientenauswahl**

Zwanzig Patienten (acht Männer und zwölf Frauen), die vom Juni 2000 bis April 2001 in die psychiatrische Klinik der Universität München zur stationären Behandlung kamen, erfüllten die Kriterien um an der T3-TRH- Studie teilzunehmen.

##### **Einschlusskriterien:**

- mindestens 18 Jahre alt und mündig
- die DSM-IV-Kriterien für eine Major Depression oder die DSM-IV-Kriterien für eine bipolare Störung, Typ I oder II, gegenwärtig depressiv (Handbuch der unipolaren und bipolaren Erkrankungen, Andreas Marneros)
- Mindestpunktzahl von 21 auf der Hamilton Depressionsskala (HAMD, 21-item Version) beim Screening
- depressive Symptome sollten beim Eintritt in die Studie seit mindestens einem Monat bestehen.
- unterzeichnete Einverständniserklärung.
- freiwilliger stationärer Aufenthalt (studienunabhängig) in der Psychiatrischen Klinik

##### **Ausschlusskriterien:**

- Myokardinfarkt in den letzten sechs Monaten
- Anamnestisch bekanntes bzw. aktuelles Auftreten von Schilddrüsenerkrankungen, klinisch signifikanten Leber-, Nieren-, oder anderen Erkrankungen
- Anfallsleiden in der Anamnese mit Ausnahme eines einzelnen Fieberanfalls in der Kindheit
- Panikstörungen in der Anamnese
- Psychotische Erkrankungen in der Anamnese
- Akute Suizidalität in einem Grad, so dass Vorsichtsmaßnahmen gegen einen Suizid getroffen werden müssen
- Schwangerschaft, Stillzeit oder Frauen im gebärfähigen Alter ohne negatives  $\beta$ -HCG-Ergebnis
- Einnahme von Schilddrüsenhormonpräparaten, Lithium oder Jodid in den letzten 30 Tagen, Elektrokrampftherapie, Neuroleptika oder Fluoxetin innerhalb der letzten 30

Tage, Einnahme eines MAO-Hemmers in den letzten 14 Tagen, Einnahme eines Antidepressivums, eines sedativ-hypnotischen Medikamentes (mit Ausnahme von Chloralhydrat oder Zolpidem als Einschlafhilfe) oder einer anderen psychotropen Substanz in den letzten fünf Tagen vor Studienbeginn

- Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol, Drogen oder Medikamenten innerhalb des letzten Jahres vor Studienbeginn (Definition von Missbrauch und Abhängigkeit nach DSM-IV)
- klinisch signifikante Befunde bei der körperlichen Untersuchung vor der Studie, beim EKG, den Labortests oder dem Drogen-Urin-Screening

### **3.2.Probandenauswahl**

#### **Einschlusskriterien:**

- gesunde Männer und Frauen, mindestens 18 Jahre alt
- Aufklärung und informiertes Einverständnis mit der Durchführung der Studie.

Die Probanden entsprechen vom Alter her und vom Geschlecht dem der Patienten, so dass jeder Patient einen matching Partner erhält. So können Abweichungen aufgrund des Alters minimiert werden, da sich mit dem Alter die Schilddrüsenhormonkonzentrationen reduzieren  
Die Probanden erhalten als Aufwandsentschädigung 150.- Euro.

#### **Ausschlusskriterien:**

- psychische Erkrankung
- klinisch relevante internistische oder körperliche Erkrankungen
- Abhängigkeit von Alkohol, Drogen oder Medikamenten, oder Missbrauch innerhalb des letzten Jahres vor Studienbeginn
- schwere Arzneimittelallergien in der Vorgeschichte und jegliche Medikamenteneinnahme innerhalb der letzten vier Wochen vor sowie während der Untersuchung

### **3.3.Ablauf der Studie**

#### **A. Screening-Untersuchung**

Die Screening-Untersuchung fand für Patienten und Probanden drei bis 14 Tage vor Studienbeginn statt. Es wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Patienten und Probanden wurden von einem Arzt körperlich untersucht, es wurde eine ausführliche somatische und psychiatrische Anamnese erhoben. Bei jedem wurden eine Schilddrüsen-Sonographie, ein EKG und ein EEG durchgeführt. Bei den Patienten wurde der Schweregrad der Depression mittels der Hamilton-Depressionsskala überprüft (*Hamilton, 1960*).

#### **Einverständniserklärung**

Patienten und Probanden wurden am Screening-Termin über die Bedingungen der Studie aufgeklärt und konnten nur nach schriftlicher Einverständniserklärung in die Studie aufgenommen werden. Die Aufklärung erfolgte gemäß der revidierenden Helsinki-Deklaration von Hongkong 1989, sowie entsprechend der „Richtlinie zur Aufklärung der Krankenhauspatienten über vorgesehene ärztliche Maßnahmen“ vom 01.12.1986. Ein Studienabbruch für Patienten und Probanden war jederzeit auch ohne Angabe von Gründen möglich.

#### **Laboruntersuchungen**

Folgende Laboruntersuchungen wurden bei Patienten und Probanden am Screening-Termin durchgeführt:

##### ***Hämatologie***

- Erythrozytenzahl
- Hämoglobin
- Hämatokrit
- Leukozytenzahl mit Differentialblutbild
- Thrombozytenzahl

### ***Blutchemie***

Glukose  
Harnstoff  
Kreatinin  
Gesamtbilirubin  
Gesamteiweiß  
Cholesterin  
Triglyceride  
SGOT/AST  
SGPT/ALT  
Alkalische Phosphatase

### ***TSH, T3, T4, Schilddrüsen-Autoantikörper (TPO-Ak, TAK und TRAK)***

### ***Urin- oder Plasma-Beta-HCG-Schwangerschaftstest***

bei Frauen im gebärfähigem Alter

### ***Medikations-Blutspiegel***

bei Patienten wurde wöchentlich der Sertalin-Spiegel kontrolliert

### ***Urin-Drogen-Screen (USD)***

auf Amphetamine, Opiate, Kokain, Cannabinoide, Barbiturate und Benzodiazepine

### **B. Einfacher TRH-Test und T3-TRH-Test**

Bei Patienten und Probanden wurden der einfache TRH-Test und der T3-TRH-Test nach demselben Schema durchgeführt. Beim einfachen TRH-Test erhielten Patienten und Probanden um 9.00 Uhr Relefact® TRH 200 µg Injektionslösung intravenös, ohne dass am Vortag Schilddrüsenhormon T3 appliziert wurde. Beim T3-TRH-Test wurde den Probanden und Patienten um 23.00 Uhr des Vortages 40 µg Thybon Henning® peroral appliziert. Am darauf folgenden Tag erhielten Patienten und Probanden um 9.00 Uhr 200 µg TRH intravenös. Die Patienten und Probanden mussten sich an den Studientagen um 8.00 Uhr nüchtern und nach ausreichender Schlafdauer im Untersuchungslabor auf der Station

einfinden. Zu Beginn der Untersuchung (t = -60 min) wurde eine Verweilkanüle in eine Vene des Unterarms gelegt. Es sollten bei jedem Patienten und Probanden während einer Untersuchung im Rahmen von 6 Einzelentnahmen in einem Zeitraum von drei Stunden insgesamt 100 ml Blut entnommen werden. Die Gabe von TRH erfolgte bei t = 0 min. Es wurden 200 µg TRH intravenös appliziert. Während jeder Untersuchung wurden die Blutproben bei t = -60 min, 0 min, 30 min, 60 min, 90 min und 120 min entnommen. Zur Untersuchung aller Proben im Block wurde das Blut in einer Kühlzentrifuge zentrifugiert und das Plasma bis zur Messung bei -80 °C tief gefroren. Aus den Proben wurden neben verschiedenen Schilddrüsenpräparaten (FT3, FT4, Gesamt-T3, Gesamt-T4, reverse T3, TSH, TSH-Isohormone, TGB) auch die Cortisol-, ACTH, GH- und Prolaktin-Werte bestimmt.

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden Blutdruck und Pulsrate registriert. Die Patienten und Probanden durften während der Untersuchung nicht schlafen und wurden mit einer Videokamera beobachtet. Subjektive und objektive Nebenwirkungen nach Gabe von TRH 200 µg i.v. wurden fortlaufend an allen Studientagen dokumentiert.

### C. Ablauf der Studie bei Probanden

Bei den Probanden wurde am ersten Studientag ein einfacher TRH-Test durchgeführt (i.v.-Applikation von 200 µg TRH um 9.00 Uhr). Am gleichen Abend erhielten die Probanden 40 µg T3. Am darauf folgenden Tag wurde erneut ein TRH-Test durchgeführt.

### D. Ablauf der Studie bei Patienten

Bei den depressiven Patienten wurde bei einer psychopharmakologischen Vorbehandlung, wie klinisch üblich, die antidepressive Vormedikation einige Tage abgesetzt.

-Tag -1: einfacher TRH-Test

-Tag 0: T3-TRH-Test

### E. Laboruntersuchungen

Die gewonnenen Blutproben wurden unmittelbar nach der Entnahme zentrifugiert und bei -20 °C gelagert.

Zur Hormonbestimmung kamen folgende Methoden zur Anwendung:



### TSH

ElektroChemiLumineszenzImmunoAssay „ELCIA“ (Immunologischer in vitro Test)

Sensitivität (analytische Nachweisgrenze): 0,005 mIU/l

Reproduzierbarkeit (CV):

intraassay: unter 3,3%

interassay: unter 3,2%

### FT3 ( freies Trijodthyronin)

ElektroChemiLumineszenzImmunoAssay „ELCIA“ (Immunologischer in vitro Test)

Sensitivität (analytische Nachweisgrenze): 0,400 pmol/l

Reproduzierbarkeit (CV):

intraassay: unter 2,7%

interassay: unter 2,5%

### FT4 ( freies Thyroxin)

ElektroChemiLumineszenzImmunoAssay „ELCIA“ (Immunologischer in vitro Test)

Sensitivität (analytische Nachweisgrenze): 0,30 pmol/l

Reproduzierbarkeit (CV):

intraassay: unter 3,3%

interassay: unter 2,6%

### GH (Wachstumshormon)

Zeitverzögerter Fluoroimmunoassay

Sensitivität (analytische Nachweisgrenze): 4,5 pmol/l

Spezifität (angegeben als prozentuale Reaktivität): 0,1%

Reproduzierbarkeit: 3,9%

### Prolaktin

Zeitverzögerter Fluoroimmunoassay

Sensitivität (analytische Nachweisgrenze): 1,739 pmol/l

Spezifität (angegeben als prozentuale Reaktivität): <0,01%

Reproduzierbarkeit: 2,7%

## Cortisol

Doppelantikörper-Radioimmunoassay (J-125)

Sensitivität (analytische Nachweisgrenze): 6,069 nmol/l

Spezifität: 6,8%

Reproduzierbarkeit: 6,6%

## ACTH

Chemilumineszenz Immunometrisches Assay

Sensitivität (analytische Nachweisgrenze): 0,11 pmol/l

Reproduzierbarkeit:

intraassay: unter 4%

interassay: 7%

## F. Statistische Auswertung

Die Ergebnisse werden als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler angegeben. Als Basalwerte werden die Werte der zweiten Blutentnahme um 9.00 Uhr (Zeitpunkt  $t=0$ ), kurz vor Injektion des TRH benutzt, da die Werte in der ersten Blutentnahme um 8.00 Uhr (Zeitpunkt  $t=-60$ ), sofort nachdem die Verweilkanüle gelegt wurde, möglicherweise stressinduzierte Veränderungen beinhalten könnten.

Die stimulierten TSH- und Prolaktin-Werte werden als delta ( $\Delta$ )-Werte angegeben. Der  $\Delta$ Wert ergibt sich aus der Differenz des Wertes zum Zeitpunkt  $t=30$  minus  $t=0$ . Es konnte festgestellt werden dass die  $\Delta$ TSH-Werte genauer als die AUC-Werte die Reaktion des TRH-Testes widerspiegeln, da die maximale Sekretion von TSH ca. 35 min nach der TRH-Gabe erfolgt (Swartz *et al.*, 1986). Ähnlich verhält es sich auch mit den TRH-Induzierten Prolaktin-Werten; der  $\Delta$ PRL-Wert besitzt eine höhere Sensitivität als der AUC-Wert (Baumgartner *et al.*, 1988)

Als Parameter für das Stimulationsverhalten des FT3, FT4, ACTH, Cortisol, Wachstumshormon, Herzfrequenz und des Blutdruckes dient das Flächenintegral der Hormonkonzentrationen bei  $t = 0$  min bis  $t = 120$  min (sog. AUC-Wert; AUC = area under the curve); bei der Berechnung der AUC-Werte findet die Trapezoid-Regel Anwendung (Simpson, 1956).

Um mögliche Korrelationen zwischen basalen und stimulierten TSH- und Prolaktin-Werten, zwischen basalen Cortisol-Werten und TSH- und Prolaktin-Sekretion und zwischen der Schwere der Depression und der TSH- und Prolaktin-Sekretion zu analysieren, wird der Pearson's Korrelationskoeffizient in Anwendung gebracht.

Durch den Kolmogorov-Smirnov-Test wird getestet ob eine Normalverteilung vorliegt.

Der statistische Vergleich der Hormonkonzentrationen zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden, wird im einfachen TRH-Test, sowie im kombinierten T3-TRH-Test, mittels einer multivariaten Varianzanalyse (MANCOVA) mit Messwiederholung durchgeführt. Die Messung erfolgt separat für basale und stimulierte Werte. Dadurch werden die „Zeit“ (einfacher TRH-Test, gefolgt vom kombinierten T3-TRH-Test) und die „Gruppe“ (Patienten vs. Probanden) als Innergruppen- und Zwischengruppenfaktor betrachtet.

Da für die Errechnung der MANCOVA eine Normalverteilung Voraussetzung ist, wird bei Nichtnormalverteilung der natürliche Logarithmus errechnet.

Bei den Haupteffekten wird erst ermittelt, ob überhaupt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Subjekten bestehen. Fallen diese positiv aus, wird dann durch univariate F-Tests geprüft, welche der Variablen für die Differenzen zwischen den Haupteffekten zuständig ist. Bei einem  $p$ -Wert  $< 0,01$  (Signifikanz auf dem 1%-Niveau) wird ein hochsignifikantes, und  $p < 0,05$  (Signifikanz auf dem 5%-Niveau) wird ein signifikantes Ergebnis angenommen.

Die Adjustierung des  $\alpha$ -Fehlers bei multiplen Tests erfolgt nach der Bonferroni-Methode.

Die Ergebnisse werden graphisch in Form von Mittelwertkurven dargestellt. Dabei wird der Standardfehler des Mittelwertes graphisch angegeben.

Des Weiteren werden mit Hilfe der receiver operating characteristic (ROC)-Kurvenanalyse cut-off points (Werte die als Grenze eines Normalwertes bestimmt werden) ermittelt (Sensitivität, Spezifität).

Zur Analyse der Daten wird das SPSS-Programm 11.5 in Anwendung gebracht.

## 4. ERGEBNISSE

In Kapitel A. wird die rein deskriptive Statistik beschrieben, welche die einzelnen basalen und stimulierten Werte der gesamten bestimmten Parameter aufführt.

Des Weiteren wird in Kapitel B.1. analysiert, ob es signifikante Unterschiede in den Haupteffekten gab, d.h. es werden die Effekte „Zeit“ (einfacher TRH-Test, gefolgt vom kombinierten T3-TRH-Test), „Gruppe“ (Patienten vs. Probanden) und „Zeit x Gruppe“ (Interaktion von Zeit- und Gruppenfaktor) untersucht.

In Kapitel B.2. wird dann eine Analyse der einzelnen Parameter durch univariate F-Tests durchgeführt, um diese Variablen aufzudecken, die für die Ergebnisse der Haupteffekte zuständig sind. Auch hier erfolgt dieselbe Unterteilung wie bei den Haupteffekten (Zeit, Gruppe und Zeit x Gruppe). Finden sich „Gruppen“-Unterschiede, so wird durch post-hoc Tests die Frage geklärt, ob diese Hormonkonzentrationsunterschiede zwischen den beiden Gruppen (Patienten vs. Probanden) im einfachen TRH-Test, oder im kombinierten T3-TRH-Test auftauchen.

### A. DESKRIPTIVE STATISTIK

#### A.1. Der TSH-Wert

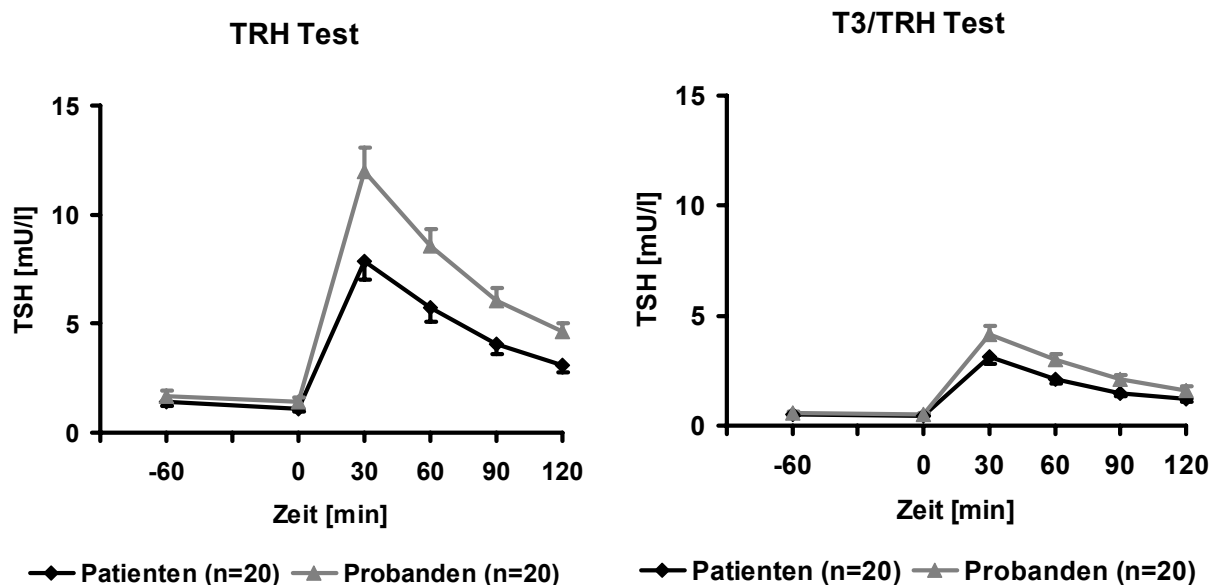


Abb. 1: TSH-Mittelwertkurven, Probanden im Vergleich zu Patienten, vor und nach T3-Gabe

### a. Der einfache TRH-Test

**Der basale TSH-Wert** betrug bei den Patienten  $1,11 \pm 0,11$  mU/l und bei den Probanden  $1,42 \pm 0,16$  mU/l. Bei den Patienten fanden sich somit niedrigere Werte des TSH<sub>B</sub> im Plasma.

**Die  $\Delta$ TSH-Werte** betragen bei den Patienten  $6,77 \pm 0,72$  mU/l, während sie bei den Probanden  $10,53 \pm 0,99$  mU/l betragen. Nach Stimulation mit TRH fanden sich somit bei den depressiv Erkrankten niedrigere TSH-Werte, d.h. es fand eine Hypostimulation statt. Die beiden Mittelwertkurven zeigten im Vergleich zwar einen ähnlichen Verlauf, die maximalen Mittelwerte dagegen unterschieden sich. Die maximalen Mittelwerte wurden 30 min nach TRH-Gabe erreicht, danach fielen die Konzentrationen bei den Patienten, sowie bei den Probanden parallel zueinander ab.

### b. Der kombinierte T3-TRH-Test

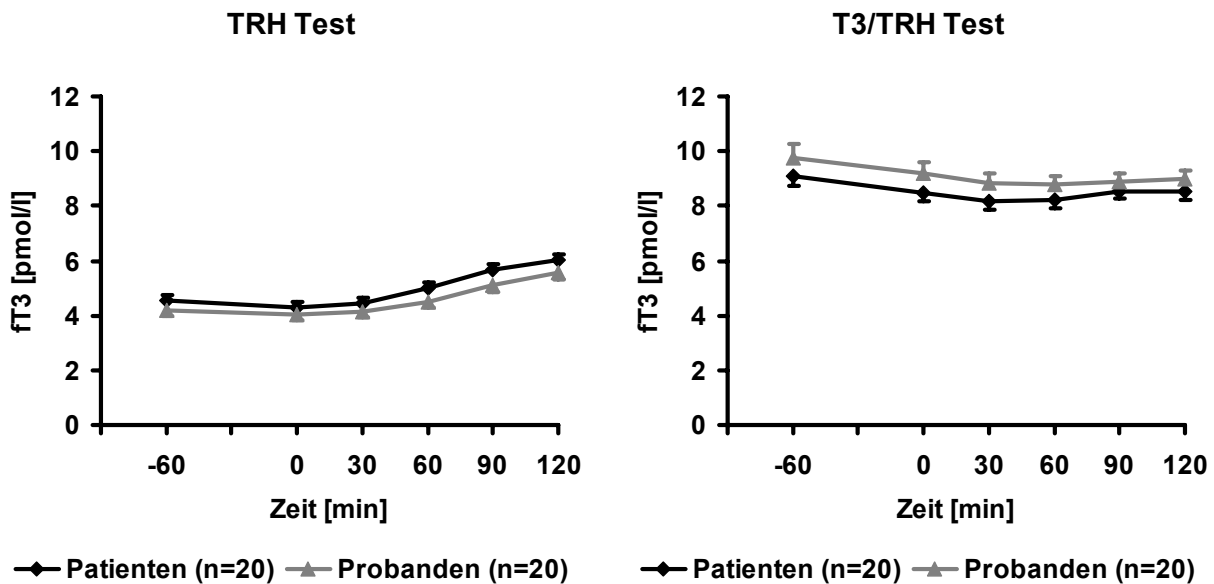
Am zweiten Tag waren bei Patienten sowie Probanden, durch die Einnahme von T3 am Vortag, die TSH<sub>B</sub>-Werte supprimiert. **Die TSH<sub>B</sub>-Werte** lagen bei den Patienten bei  $0,46 \pm 0,04$  mU/l, bei den Probanden  $0,52 \pm 0,04$  mU/l.

Es fand eine, im Vergleich zum Vortag erniedrigte TSH-Stimulation statt. Dies betraf beide Gruppen, die Suppression war jedoch in der Patientengruppe stärker, wobei der Unterschied der beiden maximalen Mittelwerte zueinander nicht so stark ausgeprägt war wie am Vortag.

**Die  $\Delta$ TSH-Werte** betragen für die Patientengruppe  $2,67 \pm 0,26$ , für die Probanden  $3,66 \pm 0,31$  mU/l.

## A.2. Die Schilddrüsenhormone

### *A.2.1. fT3*



**Abb. 2:** fT3-Mittelwertkurven, Patienten im Vergleich zu Probanden, vor und nach T3-Gabe

#### a. Der einfache TRH-Test

Die basalen Mittelwerte bzw. AUC-Werte lauteten für die Patienten  $4,31 \pm 0,18$  pmol/l, bzw.  $606,94 \pm 24,42$  pmol/lxmin, für die Probanden  $4,05 \pm 0,20$  pmol/l, bzw.  $556,12 \pm 25,25$  pmol/lxmin. Die Konzentration des T3 der Patienten hielt sich am ersten Tag, vor und nach dem TRH-Test, immer über der Konzentration der Probanden.

Die Werte der Patienten verhielten sich während des TRH-Testes ähnlich zu denen der Probanden: nach TRH-Gabe stiegen sie parallel zueinander an.

## b. Der kombinierte T3-TRH-Test

Am Tag nach T3-Gabe waren die T3-Werte der Patienten und Probanden stark erhöht. Die Patienten erreichten jedoch nicht die Erhöhung in dem Maße wie sie die Probanden erreichten, die Patientenkurve lag leicht unter der der Probanden.

Die basalen Mittelwerte der Patienten lagen bei  $8,46 \pm 0,29$  pmol/l, der Probanden bei  $9,19 \pm 0,42$  pmol/l. Die Konzentrationen fielen langsam ab, dieser Abfall hielt auch nach TRH-Gabe an.

Der mittlere AUC-Wert der Patienten lag bei  $1002,10 \pm 33,93$  pmol/lxmin, der Probanden bei  $1064,64 \pm 39,72$  pmol/lxmin.

### A.2.2. fT4

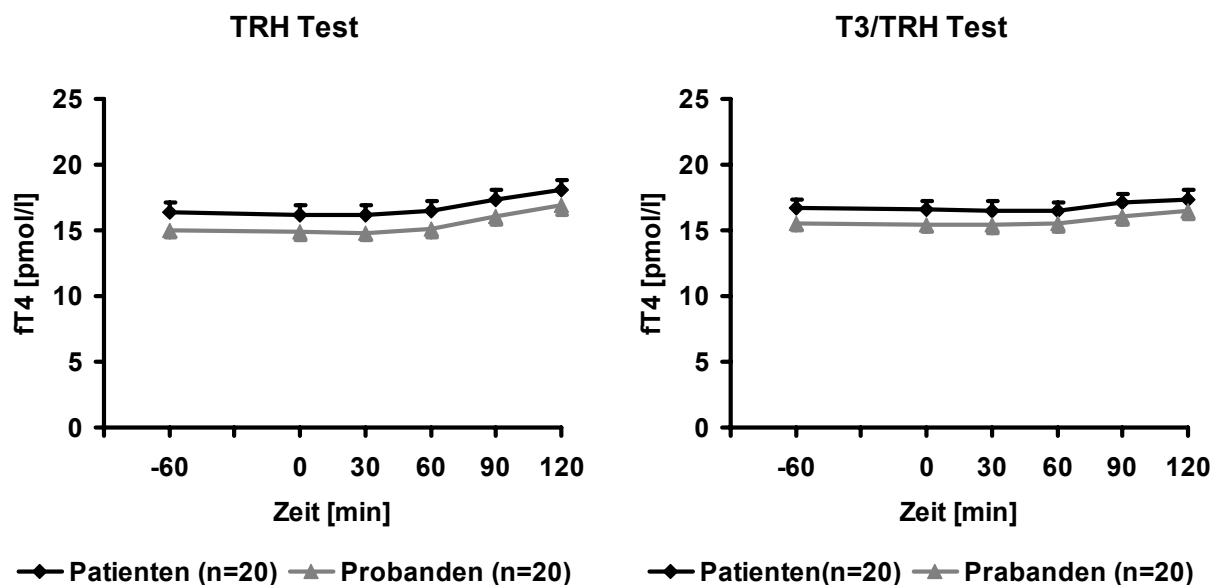


Abb. 3: fT4-Mittelwertkurven, Patienten im Vergleich zu Probanden, vor und nach T3-Gabe

### **a. Der einfache TRH-Test**

**Die basalen Mittelwerte** der Patienten ( $16,15 \pm 0,71$  pmol/l) lagen über denen der Probanden ( $14,87 \pm 0,57$  pmol/l).

Nach Stimulation mit TRH stiegen die Werte in beiden Gruppen leicht und parallel zueinander an. **Die AUC-Werte** betragen bei den Patienten  $2013,27 \pm 88,79$  pmol/lxmin, bei den Probanden  $1854,61 \pm 73,24$  pmol/lxmin. Auch hier zeigte sich eine Erhöhung der Konzentration bei den depressiven Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

### **b. Der kombinierte T3-TRH-Test**

**Die basalen Mittelwerte** der T4-Konzentration nach T3-Gabe veränderten sich in beiden Gruppen kaum. Die Werte der Patienten hielten sich auf  $16,62 \pm 0,64$  pmol/l, die Werte der Probanden stiegen leicht auf  $15,45 \pm 0,60$  pmol/l an.

**Die AUC-Werte.** Auch hier kann man erkennen, dass die T3-Gabe kaum Veränderungen in der T4-Konzentration bewirkt hat. In beiden Gruppen blieben die Werte im Vergleich zum Vortag weitgehend konstant. Die leichte Diskrepanz zwischen den zwei Gruppen wurde beibehalten. Für die Patientengruppe lag der Wert bei  $2014,55 \pm 81,52$  pmol/lxmin, für die Kontrollgruppe lag er bei  $1886,67 \pm 74,88$  pmol/lxmin.



### A.3. Cortisol

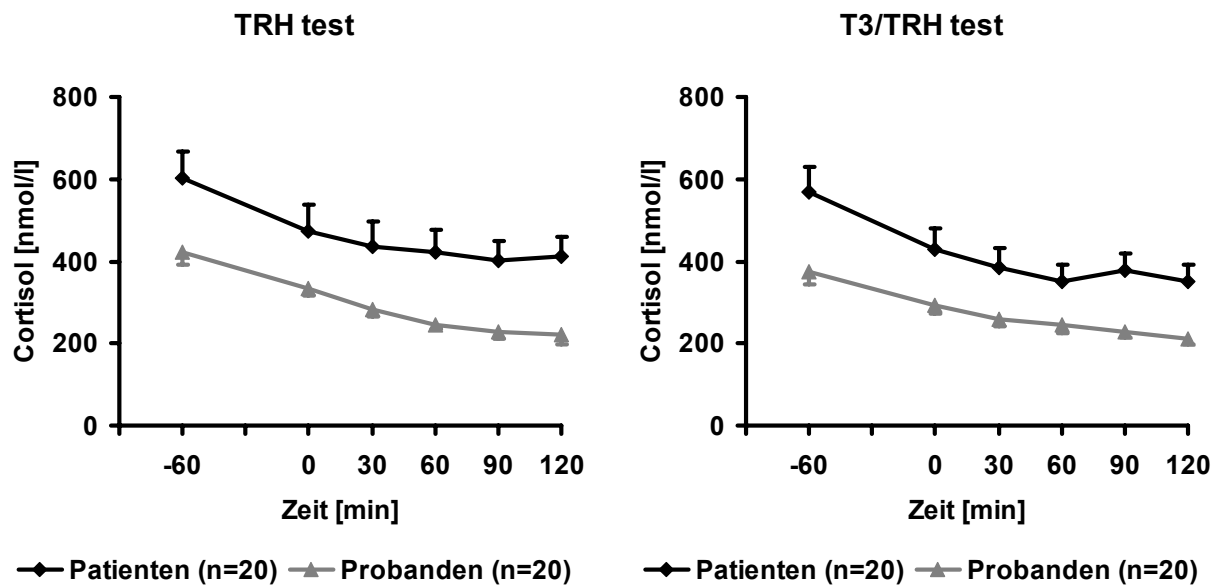


Abb.4: Cortisol-Mittelwertkurven, Patienten im Vergleich zu Probanden, vor und nach T3-Gabe

#### a. Der einfache TRH-Test

Die **basalen Mittelwerte** geben deutlich zu erkennen, dass depressive Patienten einen erhöhten Cortisol-Spiegel besitzen. Während die gesunden Personen eine Konzentration von  $335,17 \pm 19,32$  nmol/l hatten, zeigten die depressiven Patienten einen Wert von  $473,63 \pm 64,66$  nmol/l.

Die **mittleren AUC-Werte** verdeutlichen dieses Ergebnis: über die Dauer von 120 min, erreichte die Patientengruppe einen Wert von  $50815 \pm 6389$  nmol/lxmin, während die Probanden nur  $30863,55 \pm 1666,84$  nmol/lxmin erreichten. Der zirkadiane Cortisol-Spiegel-Abfall, ließ sich bei den gesunden Personen durch die Gabe von TRH nicht aufhalten, während dieser Abfall bei den Patienten etwas gehemmt wurde.

#### b. Der kombinierte T3-TRH-Test

Ein leichter Abfall der **basalen Mittelwerte** war in beiden Gruppen, durch die Gabe von T3, zu erkennen. Die Konzentration der Patienten fiel auf  $430,23 \pm 50,01$  nmol/l, der Probanden auf  $292,41 \pm 18,73$  nmol/l.

Durch die **mittleren AUC-Werte** merkt man, dass dieser leichte Abfall bei den depressiven Patienten ( $45423,78 \pm 5032$  nmol/lxmin) etwas eindeutiger war als bei den gesunden Probanden ( $29401,93 \pm 1707,72$  nmol/lxmin). Auch durch die Gabe von T3 blieben die erhöhten Cortisol-Werte der Patienten im Vergleich zu den Probanden bestehen.

## A.4. ACTH

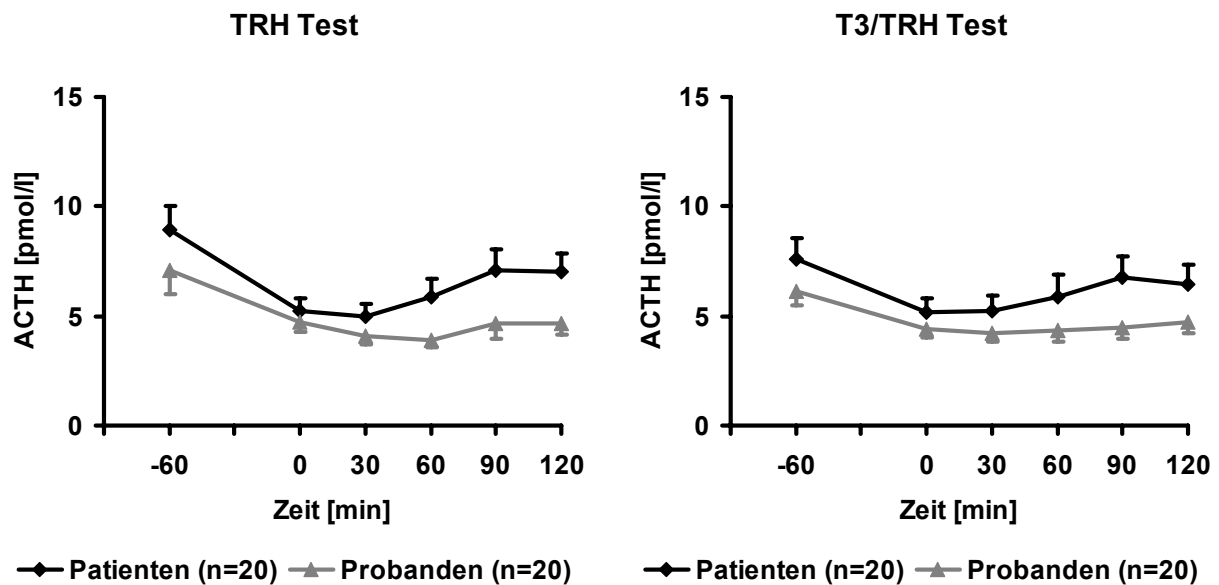


Abb.5: ACTH-Mittelwertkurven, Patienten im Vergleich zu Probanden, vor und nach T3- Gabe

### a. Der einfache TRH-Test

Die basalen ACTH-Mittelwerte zeigten eine gewisse Erhöhung bei den Patienten im Vergleich zu den Probanden (Patienten:  $5,26 \pm 0,55$  pmol/l; Probanden:  $4,75 \pm 0,50$  pmol/l).

Zum Zeitpunkt der TRH-Gabe sank die ACTH-Konzentration der Patienten ca. auf die der Probanden, um dann steiler anzusteigen als bei den Probanden. Deshalb erscheint der Unterschied der zwei Gruppen im AUC-Wert deutlicher: Patienten:  $723,18 \pm 88,40$  pmol/lxmin AUC; Probanden:  $522,79 \pm 57,24$  pmol/lxmin.

### b. Der kombinierte T3-TRH-Test

Die Einnahme von T3, scheint die ACTH-Konzentration nicht zu beeinflussen. Die Werte blieben, mit einem sehr dezenten Abfall in beiden Gruppen, weitgehend konstant, d.h. die Patienten hatten weiterhin höhere Werte als die Probanden. Selbst der steilere Konzentrationsanstieg nach TRH-Gabe blieb bei den Patienten erhalten. Die basalen Mittelwerte und AUC-Mittelwerte hielten sich bei den Patienten bei  $5,14 \pm 0,68$  pmol/l basal,  $713,72 \pm 99,22$  pmol/lxmin AUC, bei den Probanden bei  $4,38 \pm 0,38$  pmol/l basal,  $501,33 \pm 57,24$  pmol/lxmin AUC.

## A.5. Wachstumshormon

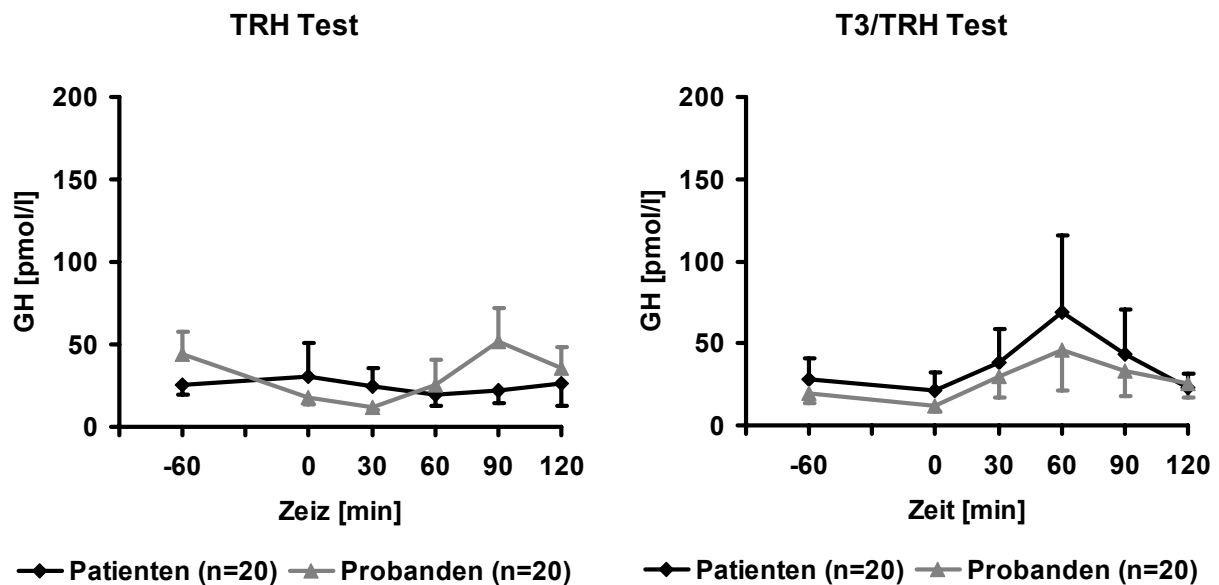


Abb.6: GH-Mittelkurven, Patienten im Vergleich zu Probanden, vor und nach T3-Gabe

### a. Der einfache TRH-Test

Die AUC-Mittelwerte der Patienten lagen bei  $2829,49 \pm 927,44$  pmol/lxmin, die der Probanden lagen bei  $3593,39 \pm 1176,88$  pmol/lxmin.

### b. Der kombinierte T3-TRH-Test

Nach T3-Gabe war zu beobachten, dass die GH-Konzentration der Probanden unter der der Patienten lag. Beide Gruppenkurven zeigten einen Peak zur selben Zeit, um dann wieder parallel zueinander abzufallen. Der AUC-Mittelwert der Probanden änderte sich kaum ( $3842,42 \pm 1630,03$  pmol/lxmin), der Wert der Patienten stieg auf  $5074,43 \pm 2954,26$  pmol/lxmin.

## A.6. Prolaktin

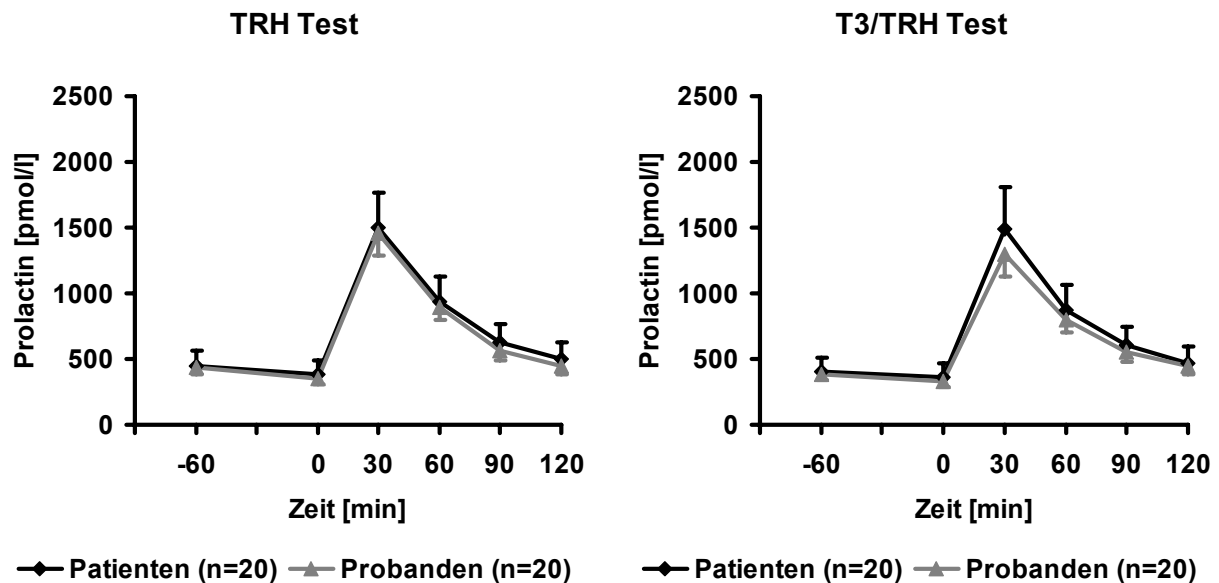


Abb.7: Prolaktin-Mittelwertkurven, Patienten im Vergleich zu Probanden, vor und nach T3-Gabe

### a. Der einfache TRH-Test

Die basalen Mittelwerte zeigten, dass die Patienten eine ähnliche basale Prolaktin-Konzentration ( $379,09 \pm 112,75$  pmol/l) besaßen wie die Probanden ( $350,10 \pm 41,15$  pmol/l). Beide Gruppenkurven zeigten einen rapiden Anstieg nach TRH-Gabe, um dann parallel zueinander wieder abzufallen.

Die  $\Delta$ -Werte lagen bei den Patienten bei  $1120,80 \pm 1012,47$  pmol/l, bei den Probanden bei  $1059,03 \pm 630,62$  pmol/, und wichen somit nicht viel voneinander ab.

### b. Der kombinierte T3-TRH-Test

Die basalen Mittelwerte am zweiten Tag, waren in beiden Gruppen in etwa zum selben Maß reduziert. Die Konzentration der Patienten fiel auf  $357,17 \pm 111,16$  pmol/l, der Probanden auf  $330,37 \pm 41,49$  pmol/lxmin.

Der Peak-Wert der Probandenkurve nach TRH-Gabe fiel etwas schwächer aus als bei den Patienten. Dies wird auch durch die  $\Delta$ -Mittelwerte deutlich: diese fielen bei den Patienten weniger stark ab, nämlich auf  $1136,98 \pm 1229,8$  pmol, bei den Probanden fielen sie etwas stärker ab, auf  $971,59 \pm 610,42$  pmol.

## Unterschiede bezüglich des Geschlechts

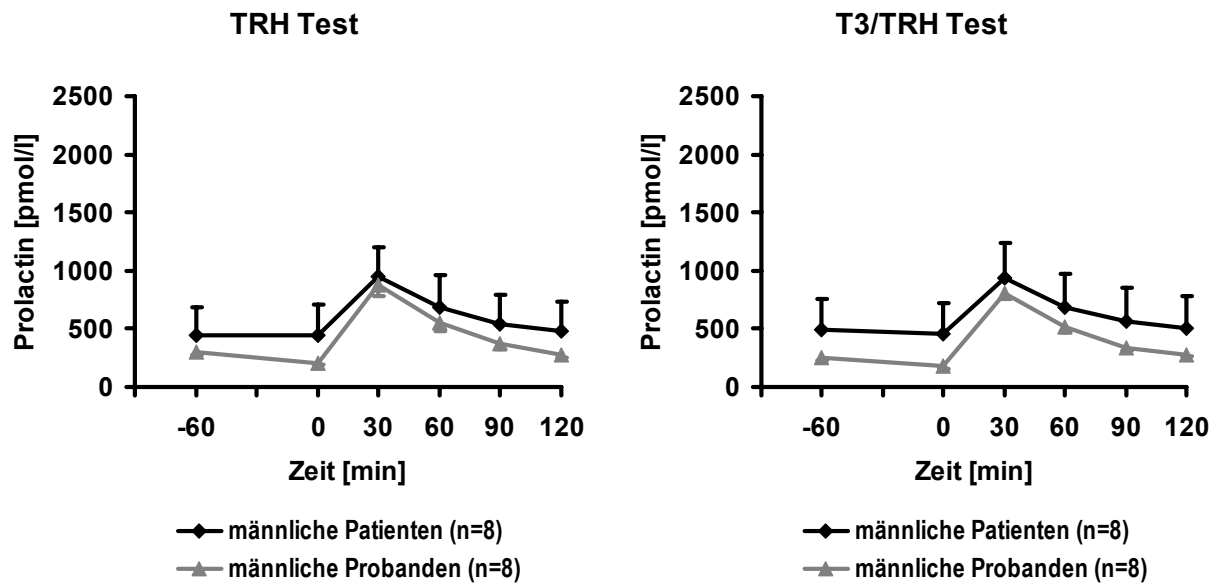


Abb.8: Prolaktin-Mittelwertkurven der Männer, vor und nach T3-Gabe

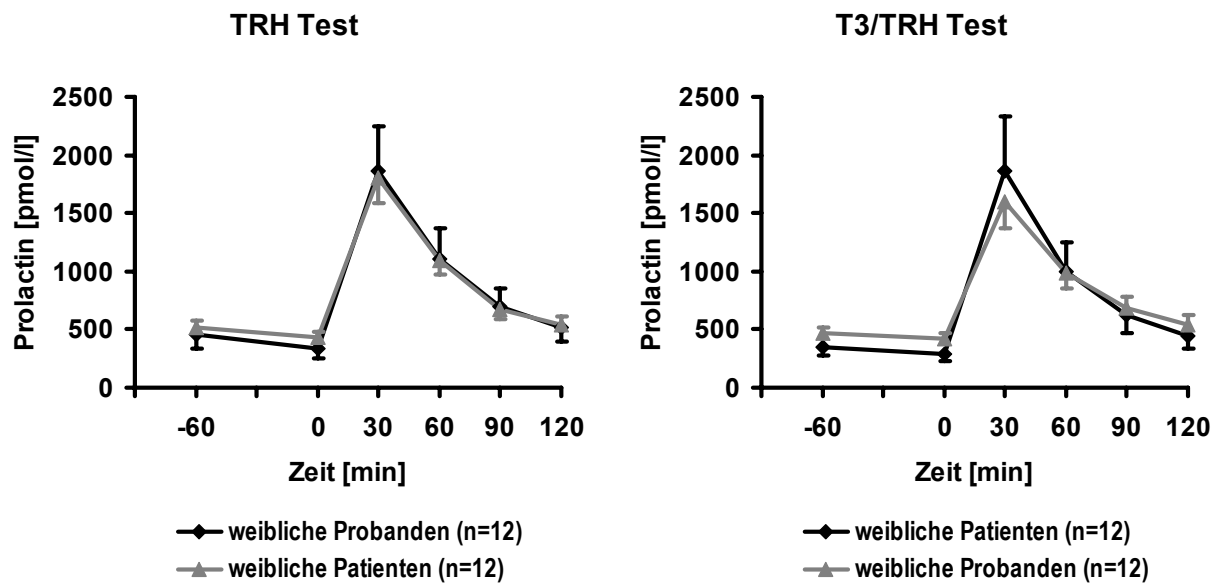


Abb.9: Prolaktin-Mittelwerte der Frauen, vor und nach T3-Gabe

### a. Der einfache TRH-Test

Die **basalen Mittelwerte** lassen keine konkrete Aussage bezüglich der Unterschiede zwischen den Geschlechtern zu. Denn in der Patientengruppe hatten die Männer höhere Basalwerte ( $440,65 \pm 263,93$  pmol/l) als die Frauen ( $338,05 \pm 81,61$  pmol/l), während in der Probandengruppe die Männer deutlich niedrigere Werte ( $208,75 \pm 15,65$  pmol/l) als die Frauen ( $432,55 \pm 51,31$  pmol/l) besaßen. Die Differenz zwischen Patienten und Probanden war somit bei den Männern deutlicher als bei den Frauen.

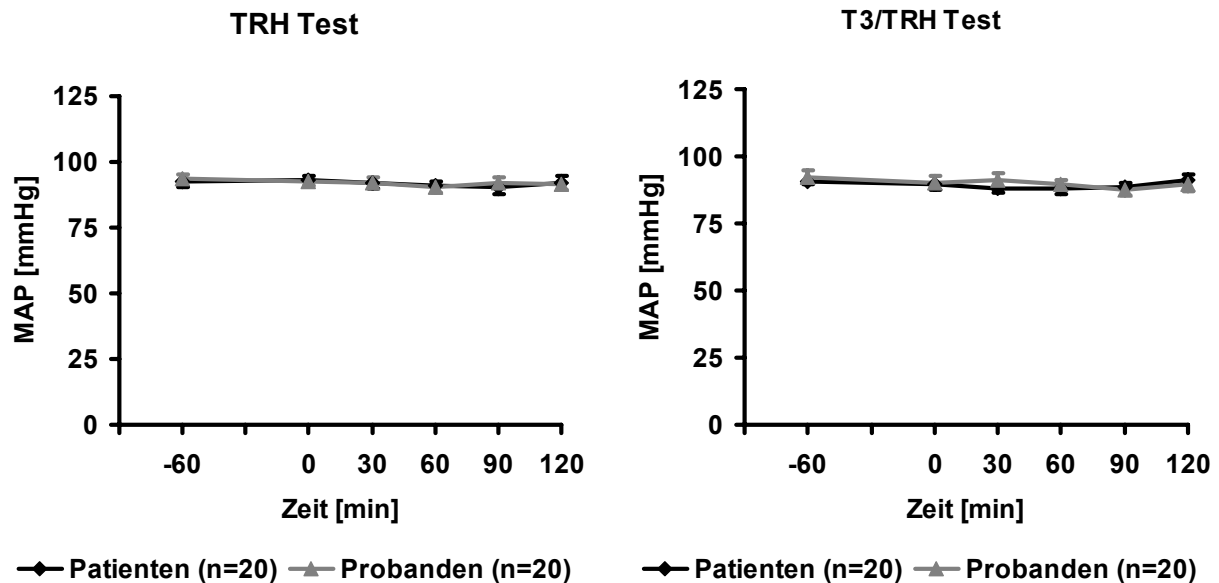
Betrachtet man die  **$\Delta$ -Werte** so finden sich eindeutige Ergebnisse. In beiden Gruppen besaßen die Frauen höhere Werte als die Männer. Durch die Kurven in Abb.8 und 9. wird deutlich, dass Frauen eine stärkere Stimulierbarkeit des Prolaktins durch TRH erfahren haben als die Männer. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern war in der Probandengruppe stärker als in der Patientengruppe. Der  $\Delta$ -Mittelwert der Männer lautet  $577,05 \pm 366,08$  pmol/l und der Frauen  $1431,82 \pm 885,80$  pmol/l.

### b. Der kombinierte T3-TRH-Test

Durch die Einnahme von T3 fanden sich in den **basalen Mittelwerten** keine starken Veränderungen. Als einzige zeigte die Gruppe der depressiven Männer eine sehr leichte Erhöhung auf  $457,41 \pm 268,5$  pmol/l. In allen anderen Gruppen kam es zu einer sehr leichten Erniedrigung der Werte (Probanden:  $185,64 \pm 23,77$  pmol/l, Patientinnen:  $290,351 \pm 63,02$  pmol/l, Probandinnen:  $422,47 \pm 48,91$  pmol/l).

Die  **$\Delta$ -Werte** haben sich kaum durch die Einnahme von T3 verändert. Der Mittelwert der Männer fiel auf  $544,06 \pm 248,79$  pmol/l, der Mittelwert der Frauen fiel auf  $1394,44 \pm 1107,65$  pmol/l.

## A.7. Der mittlere Blutdruck



**Abb.10:** MAP-Kurven, Patienten im Vergleich zu Probanden, vor und nach T3-Gabe

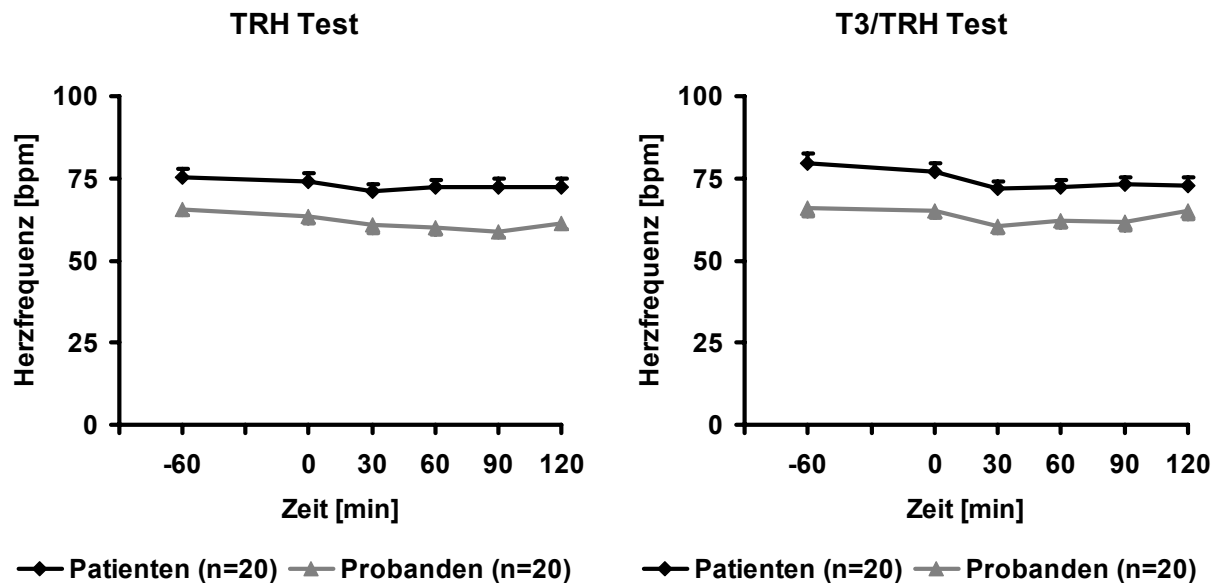
### a. Der einfache TRH-Test

Der mittlere arterielle Blutdruck verhielt sich in beiden Gruppen ähnlich. Dies hielt auch nach TRH-Gabe an. So betrug der **MAP-AUC** für die Patienten  $10948,96 \pm 230,17$  mmHg $\times$ min und für die Probanden  $11004,62 \pm 246,47$  mmHg $\times$ min.

### b. Der kombinierte T3-TRH-Test

Durch die vorabendliche Einnahme von T3 ließ sich keine Veränderung im MAP der Patienten oder der Probanden, weder vor noch nach TRH-Gabe feststellen. Der MAP-AUC beträgt für die Patienten  $10622,38 \pm 203,82$  mmHg und für die Probanden  $10739,3 \pm 238,58$  mmHg.

## A.8. Die Herzfrequenz



**Abb.11:** Herzfrequenz-Kurven, Patienten im Vergleich zu Probanden, vor und nach T3-Gabe

### a. Der einfache TRH-Test

Die depressiven Patienten hatten mit  $73,95 \pm 2,46$  bpm eine höhere **basale Herzfrequenz** als die gesunden Probanden mit  $63,25 \pm 2,08$  bpm.

Durch den TRH-Test ergaben sich **AUC-Werte** von  $8652,5 \pm 255,16$  bpmxmin für die Patienten und  $7230 \pm 233,28$  bpmxmin für die Probanden. Somit hielt sich die Herzfrequenz der Depressiven immer über der der Gesunden.

### b. Der kombinierte T3-TRH-Test

Durch die Einnahme von T3 veränderte sich die Herzfrequenz kaum. In beiden Gruppen erfuhr sie eine sehr leichte Erhöhung, so dass immer noch die Patientengruppe höhere Werte als die Probandengruppe besaß. Die **basalen** Werte stiegen bei den Patienten auf  $76,85 \pm 2,80$  bpm (AUC:  $8740 \pm 237,33$  bpmxmin), bei den Probanden auf  $65,21 \pm 2,39$  bpm (AUC:  $7417,89 \pm 242,76$  bpmxmin). Aus den Kurven in Abb. 11 ist zu erkennen, dass durch die T3-Einnahme der TRH-Test während der ersten 30 min stärkeren Einfluss auf die Frequenz ausübte. In beiden Gruppen kam es zu einem sichtlichen Abfall der Herzfrequenz kurz nach i.v. Gabe von TRH, welcher am Vortag nicht so stark war.



## **B. SCHLIESSENDE STATISTIK**

Am Test nahmen zwanzig Patienten mit einer Major Depression nach DSM-IV-Kriterien teil. Davon waren acht Männer und zwölf Frauen. Die Probanden entsprachen dem Alter und dem Geschlecht der Patienten. Jeder Patient erhielt als matching-Partner einen Probanden selben Geschlechts und Alters. So konnten Differenzen, welche auf Alter oder Geschlecht zurückzuführen sind, minimalisiert werden. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 46,3 Jahren, das der Probanden bei 47,1 Jahren.

Es ergab sich, nach Anwendung der MANCOVA-Messung, dass das Alter, die Größe oder das Gewicht als Kovariate, keinen Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben. Es stellte sich heraus, dass kein signifikanter Effekt vorhanden war, wenn alle diese drei Faktoren als Kovariate berechnet wurden ( $p > 0,05$ ). Ebenso spielte das Geschlecht in den Haupteffekten keine Rolle ( $p > 0,05$ ). Lediglich das Prolaktin zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

### **B.1.HAUPTEFFEKTE**

#### **1.1. „Zeit“**

Bei Betrachtung der „Zeit“ (einfacher TRH-Test, gefolgt vom kombinierten T3-TRH-Test), brachte die MANCOVA-Messung (Wilks multivariate tests of significance) signifikante Haupteffekte zum Vorschein ( $F_{(9, 29)}=7,208$ ;  $p < 0,001$ ). Das bedeutet, dass die Verabreichung von T3 die Hormonkonzentrationen verändert hat.

#### **1.2. „Gruppe“**

Auch im Vergleich der beiden Gruppen (Patienten vs. Probanden) zeigten sich signifikante Unterschiede ( $F_{(9, 29)}=3,088$ ;  $p=0,010$ ). Das bedeutet, dass bei den Patienten, im Vergleich zu den Probanden, unterschiedliche Hormonkonzentrationen in den beiden Tests gemessen wurden.

### 1.3. „Zeit x Gruppe“

Der Effekt „Zeit x Gruppe“ beschreibt, wie sich die jeweiligen Gruppen innerhalb der Zeitachse verändert haben. Hier gab es keine signifikanten Wechselwirkungen ( $F_{(9, 29)}=2,011$ ;  $p=0,075$ ).

## B.2. UNIVARIATE F-TESTS

### B.2.1. Die basalen Werte

Die signifikanten Ergebnisse des „Zeit-Effektes“ die in den Haupteffekten zum Vorschein kamen, sind hauptsächlich dem  $TSH_B$  zuzuschreiben, welches im T3-TRH-Test, durch die Gabe von T3, stark im Vergleich zum einfachen TRH-Test, abgesunken ist ( $F_{(1, 37)}=32,487$ ;  $p<0,001$ ). Auch die Konzentrationsänderung des  $FT3_B$  hat zu diesen Ergebnissen beigetragen, indem es durch die Gabe von T3 stark angestiegen ist ( $F_{(1, 37)}=21,774$ ;  $p<0,001$ ).

Die Ergebnisse des „Gruppen-Effektes“ konnten dem signifikanten Unterschied des  $COR_B$  zwischen den gesunden Probanden und den depressiven Patienten zugeschrieben werden ( $F_{(1, 37)}=7,045$ ;  $p=0,012$ ). Ein zweiter Parameter, der sich signifikant zwischen Patienten und Probanden unterschied und zu den Ergebnissen des „Gruppen-Effektes“ beigetragen hat, war die Herzfrequenz ( $F_{(1, 37)}=13,218$ ;  $p=0,001$ ).

Durch den post-hoc Test konnte festgestellt werden, dass die depressiven Patienten im T3-TRH-Test einen signifikant höheren basalen Cortisol-Spiegel als die gesunden Probanden besaßen ( $p=0,003$ ). Im einfachen TRH-Test war der Cortisol-Spiegel bei den Patienten ebenfalls erhöht, er erreichte jedoch, wenn auch knapp, nicht das Signifikanzniveau ( $p=0,057$ ). Die Herzfrequenz war bei den Patienten im Vergleich zu den Probanden, in beiden Tests signifikant erhöht (einfacher TRH-Test:  $p=0,002$ ; kombinierter T3-TRH-Test:  $p=0,003$ ).

Die Konzentrationen der Hormone  $TSH_B$ ,  $FT3$ ,  $FT4$  und  $PRL_B$ , unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant ( $p>0,05$  jeweils). Die depressiven Patienten zeigten lediglich eine Tendenz zu niedrigeren  $TSH_B$ -Werten und zu höheren  $FT3$ - und  $FT4$ -Werten, speziell im einfachen TRH-Test.

Die prozentuale Suppression des  $TSH_B$ , welche durch die Verabreichung von T3 herbeigeführt wurde, war in beiden Gruppen ähnlich (Patienten: 57,92%, Probanden: 62,60%).

### B.2.2. Die stimulierten Werte (TRH-Test)

Im Hinblick auf die Hormonkonzentrationen und die vitalen Parameter, zeigte sich nach Stimulation mit TRH erneut ein signifikanter „Zeit-Effekt“ ( $F_{(9, 29)}=4,065$ ;  $p=0,002$ ) und ebenso ein signifikanter „Gruppen-Effekt“ ( $F_{(9, 29)}=4,975$ ;  $p<0,001$ ). Der „Zeit x Gruppe-Effekt“ brachte keine signifikanten Wechselwirkungen zum Vorschein ( $F_{(9, 29)}=1,285$ ;  $p=0,287$ ).

Der „Zeit-Effekt“ ist hauptsächlich auf die  $\Delta$ TSH-Werte zurückzuführen ( $F_{(1, 37)}=29,180$ ;  $p<0,001$ ), welche sich durch Verabreichung von T3 stark erniedrigt haben. Des Weiteren hat sich die Konzentration des FT3 AUC-Wertes nach T3-Gabe stark erhöht ( $F_{(1, 37)}=22,410$ ;  $p<0,001$ ). Der  $\Delta$ PRL-Wert hat sich im Gegensatz dazu, durch die Verabreichung von T3, nicht verändert ( $F_{(1, 37)}=1,598$ ;  $p=0,214$ ).

Der „Gruppen-Effekt“ ließ sich hauptsächlich auf die Unterschiede zwischen Patienten und Probanden im  $\Delta$ TSH-Wert ( $F_{(1, 37)}=9,049$ ;  $p=0,005$ ), im COR-AUC-Wert ( $F_{(1, 37)}=15,326$ ;  $p<0,001$ ) und in der Herzfrequenz ( $F_{(1, 37)}=16,551$ ;  $p<0,001$ ) zurückführen. Der  $\Delta$ PRL-Wert, sowie die restlichen Parameter die nach TRH-Stimulation gemessen wurden, waren bei Patienten und Probanden ähnlich und zeigten somit keine signifikanten Unterschiede (Signifikanz  $F>0,05$ , jeweils).

Die Parameter, welche in beiden Tests (einfacher TRH-Test und kombinierter T3-TRH-Test) auf signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Probanden hinwiesen, waren a)  $\Delta$ TSH: niedriger bei den Patienten; TRH-Test:  $p=0,007$ ; T3-TRH-Test:  $p=0,016$ , b) COR-AUC: höher bei den Patienten, TRH-Test:  $p=0,007$ ; T3-TRH-Test:  $p=0,007$  und c) AUC-Herzfrequenz: höher bei den Patienten: TRH-Test:  $p<0,001$ ; T3-TRH-Test:  $p<0,001$ . Obwohl das  $\Delta$ TSH in beiden Test bei den Patienten niedriger als bei den Probanden war, war die prozentuale Suppression der TRH-Induzierten TSH-Stimulation, nach der Verabreichung von T3, in beiden Gruppen vergleichbar (Patienten: 61,07%, Probanden: 64,20%).

Um herauszufinden ob der  $\Delta$ TSH-Wert in der Lage ist, zwischen depressiv erkrankten und gesunden Personen während des TRH- und des T3-TRH-Tests zu unterscheiden, wurden Berechnungen mittels univariaten logistischen Regressionen durchgeführt. Hierbei stießen wir auf signifikante Ergebnisse: es konnten cut-off Werte bestimmt werden, welche zwischen den Patienten mit verminderter TSH-Stimulation im TRH-Test und gesunden Kontrollpersonen mit normaler TSH-Stimulation, unterscheiden. Diese liegen im einfachen TRH-Test bei 8,3 mU/l und im kombinierten T3-TRH-Test bei 3,2 mU/l. Diejenigen Teilnehmer, welche einen  $\Delta$ TSH-Wert  $< 8,3$  mU/l im TRH-Test und entsprechend einen  $\Delta$ TSH-Wert  $< 3,2$  mU/l im T3-

TRH-Test aufwiesen, wurden als depressive Patienten klassifiziert. Diese Werte entsprechen einer Sensitivität von 70% und einer Spezifität von 60% im TRH-Test, und einer Sensitivität von 70% und einer Spezifität von 65% im T3-TRH-Test.

### B.3. KORELLATIONEN ZWISCHEN DEN HORMONEN

In der Probandengruppe korrelierte das  $\Delta$ TSH mit dem TSH<sub>B</sub>, im einfachen TRH-Test ( $r=0,683$ ,  $p=0,001$ ) sowie im kombinierten T3-TRH-Test ( $r=0,659$ ,  $p=0,002$ ), signifikant. Es konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen dem  $\Delta$ TSH und FT3<sub>B</sub>, FT4<sub>B</sub> und COR<sub>B</sub> festgestellt werden. Des Weiteren fand sich in der Probandengruppe eine signifikante Korrelation zwischen dem  $\Delta$ PRL und dem PRL<sub>B</sub>, ebenfalls im einfachen TRH-Test ( $r=0,484$ ,  $p=0,031$ ) und im kombinierten T3-TRH-Test ( $r=0,537$ ,  $p=0,015$ ).

Auch in der Patientengruppe fand sich eine signifikant positive Korrelation zwischen dem  $\Delta$ TSH und TSH<sub>B</sub> (TRH-Test:  $r=0,890$ ,  $p<0,001$ ; T3-TRH-Test:  $r=0,827$ ,  $p<0,001$ ). Zusätzlich fanden sich signifikant negative Korrelationen zwischen dem  $\Delta$ TSH und dem FT3 ( $r=-0,449$ ,  $p=0,047$ ), sowie zwischen dem  $\Delta$ TSH und dem FT4 ( $r=0,449$ ,  $p=0,025$ ). Dies trifft jedoch nur für den einfachen TRH-Test zu, im kombinierten T3-TRH-Test konnte eine ähnliche Korrelation nicht bestätigt werden ( $p>0,05$ ). Anders als in der Probandengruppe, fand sich in der Patientengruppe keine Korrelation zwischen dem  $\Delta$ PRL und dem PRL<sub>B</sub> ( $p>0,05$  im TRH- und im T3-TRH-Test). Es fand sich auch keine signifikante Korrelation zwischen dem COR<sub>B</sub> und dem  $\Delta$ TSH oder dem  $\Delta$ PRL ( $p>0,005$ ).

Weder das  $\Delta$ TSH, noch das  $\Delta$ PRL, korrelierten signifikant mit der Schwere der Depression, welche anhand der der 21-HAMD gemessen wurde ( $p>0,05$ ).

## **5.DISKUSSION**

In der Vergangenheit wurden der TRH-Test und dessen Einflüsse bei depressiven Patienten schon unzählige Male durchgeführt und studiert. In dieser Studie wurde versucht, durch den kombinierten T3-TRH-Test einen Test mit höherer Sensitivität und damit einheitlicheren Ergebnissen zu schaffen, oder neue Erkenntnisse aufzudecken. Ein Test dieser Art wurde bisweilen nur in Zusammenhang mit der HPA-Achse durchgeführt (kombinierter DEX-CRH-Test), wobei man auf klare Ergebnisse gestoßen ist. Der kombinierte T3-TRH-Test wurde hier durchgeführt, um einen, eventuell vorhandenen, ähnlichen Mechanismus in der HPT-Achse aufzudecken, wie es ihn in der HPA-Achse gibt.

### **5.1. Einflüsse von möglichen Störvariablen**

In unserer Studie ergab sich, dass das Alter, die Größe oder das Gewicht keinen Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben. Ebenso spielte das Geschlecht in den Haupteffekten keine Rolle, lediglich das Prolaktin zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Trotzdem wurde, um alters- oder geschlechtsabhängige Unterschiede zu minimieren, ein exaktes Matching von Patienten zu Probanden eingehalten. Das bedeutet, jeder Patient erhielt einen ihm zugeteilten Probanden selben Geschlechts und Alters.

In der Literatur gehen die Meinungen bezüglich dieser Faktoren als Einflussfaktoren weit auseinander. In einer klinischen Studie konnten keine signifikanten Zusammenhänge der basalen Schilddrüsenhormonwerte in den verschiedenen Altersgruppen zwischen Depressiven und Kontrollpersonen gefunden werden (*Ohlig 1993*), ebenso konnte in weiteren Studien auch nachgewiesen werden, dass die TSH-Stimulierbarkeit keine Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit besitzt (*Banki et al., 1984, Baumgartner et al., 1985, Buigues et al., 1985, Maes et al., 1993*). Im Gegensatz dazu, lassen sich beim Cortisol, Wachstumshormon und Prolaktin jeweils alters- oder geschlechtsspezifische Unterschiede nachweisen (*Winkelmann Dissertation*).

Es existieren jedoch auch Studien, in welchen die Frauen eine höhere TSH-Antwort besitzen als Männer (*Sternbach et al., 1982, Linkowski et al., 1985, Hubain et al., 1994*), und in welchen weiterhin beschrieben wird, dass mit steigendem Alter die TSH-Antwort vermindert ausfällt (*Whaby et al., 1988*). In einer anderen klinischen Studie fand man einen Unterschied im basalen T4, als man junge Pubertierende mit Erwachsenen verglich. Die Jugendlichen hatten einen niedrigeren T4-Wert. Vergleich man die Jugendlichen

untereinander, sah man dass die depressiven männlichen Geschlechts weniger basales T4 und basales TSH als die gesunden besaßen, wobei zwischen den depressiven und den gesunden weiblichen Geschlechts diese Differenz nicht nachzuweisen war (*Dorn et al., 1997*).

*Baumgartner et al., (1986)* hielten fest, dass sich die Ergebnisse bezüglich der TSH-Antwort auf den TRH-Test wesentlich verändern und manipulieren lassen, je nachdem ob man eine Normgrenze von 7mU/l oder von 5mU/l wählt. So kann ein Ergebnis von einem Autor als „blunted“ bezeichnet werden wenn er die Grenze auf 7mU/l setzt, wobei das genau gleiche Ergebnis von einem anderen Autor als normal definiert werden kann, wenn er die Normgrenze auf 5mU/l setzt. Ein weiteres Problem stellt die Anwendung unterschiedlicher Assays dar, welche auch zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können. Eine wiederum andere Interpretation desselben Ergebnisses kann dadurch erzielt werden, wenn bezüglich Alters und Geschlechts mit gesunden Kontrollpersonen verglichen wird, ohne eine definierte Normgrenze als Kriterium zu benutzen.

Um diesem Problem auszuweichen, haben wir auf eine Dichotomisierung verzichtet, welche Patienten und Probanden durch einen bestimmten Wert voneinander trennt, und haben jeden depressiven Patienten einer Geschlechts- und Altersentsprechenden gesunden Person zugeteilt, mit welcher die Werte dann verglichen wurden. So wird die Aussage, ob ein Wert pathologisch verändert ist oder nicht, nicht von einer willkürlichen Festsetzung einer Normgrenze abhängig gemacht.

## **5.2. Die HPT-Achse**

Das Hauptergebnis in unserer Studie besteht darin, dass depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Personen, eine gedämpfte TSH-Antwort, bei Stimulation mit 200 µg TRH, aufweisen. Dies gilt für den einfachen TRH-Test, sowie für den kombinierten T3-TRH-Test. Durch die vorabendliche Gabe von T3 waren die Ausgangswerte supprimiert. Diese Suppression fand allerdings in beiden Gruppen zum selben Prozentsatz statt (Patienten: 61,07%, Probanden: 64,2%). Die TSH-Antwort fiel somit in beiden Gruppen gleichermaßen ab, so dass die depressiven Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden weiterhin eine gedämpfte TSH-Antwort zeigten.

Durch den T3-TRH-Test konnte nachgewiesen werden, dass die Feedback-Kontrolle der HPT-Achse bei depressiven Patienten nicht gestört ist, und dass die prozentuale Reduktion

der TRH-Induzierten TSH-Stimulation, nach Vorbehandlung mit 40 µg Trijodthyronin (T<sub>3</sub>), bei Depressiven und Gesunden, vergleichbar ist.

Wir konnten die vorläufigen Resultate einer kleineren Studie von *Loosen et al., (1980)* nicht replizieren, in der sich Hinweise darauf ergaben, dass die einfache orale Gabe von Schilddrüsenhormonen (25µg T<sub>3</sub>, 100µg T<sub>4</sub>) möglicherweise die TRH-Induzierte TSH-Antwort bei depressiven Patienten in geringerem Umfang abschwächt als bei gesunden Probanden. Es muss jedoch betont werden, dass die Resultate dieser Studie (*Loosen et al., 1980*) in ihrer Aussagekraft dadurch limitiert sind, dass nur 5 Patienten die Vorbehandlung mit Schilddrüsenhormonen mit anschließendem TRH-Test erhielten und dass ferner die gesunden Probanden nicht nach Alter und Geschlecht kontrolliert waren.

Unsere Resultate bezüglich der verminderten TSH-Stimulation durch TRH, stimmen mit den Ergebnissen einer Großzahl von Studien überein (*Linkowski et al., 1981, Loosen et al., 1982, Banki et al., 1984, Banki et al., 1985, Buigues et al., 1985, Langer et al., 1986, Coiro et al., 1987, von Bardeleben, 1986, Lesch et al., 1989 B, Müller, 1992, Hofmann et al., 1994, Rao et al., 1996, Rush et al., 1997, Duval et al., 1999*). Es finden sich jedoch auch Studien, welche eine andere Meinung vertreten. Einige Autoren stellten bei depressiven Patienten eine mit gesunden Probanden vergleichbare TSH-Antwort fest (*Baumgartner et al., 1985, Hasey et al., 1985, Lenzinger et al., 1996, König et al., 1998*). Dass sich Patienten und Probanden nicht in ihrer TSH-Antwort signifikant unterscheiden, fanden auch *Sullivan et al., (1997)* heraus. Sie führten allerdings den TRH-Test um 15.00 Uhr durch, wobei die zirkardiane Rhythmik einen Einfluss gespielt haben könnte. Außerdem injizierten sie 400 µg TRH, und nicht 200 µg wie es in unserer Studie der Fall war. *Kraus et al., (1997), sowie Tükel et. al (1999)* fanden bei Patienten mit Depression normale basale TSH-Spiegel und eine überschießende Erhöhung des TSH nach TRH-Gabe. Diese Ergebnisse ließen *Kraus et al.*, schlussfolgern, dass viele der Patienten eine subklinische Hypothyreose besitzen, welche zu den depressiven Symptomen beiträgt. Die Tests in dieser Studie fanden allerdings bei Patienten statt, welche sich gerade einer medikamentösen antidepressiven Therapie unterzogen, wohingegen alle weiteren, oben erwähnten Studien sich auf Patienten beziehen, welche über Wochen vorher die Therapie abgesetzt hatten, um falsche, durch die Medikamente herbeigeführte Ergebnisse zu vermeiden. Außerdem hatte Kraus keine gesunde Vergleichsgruppe, und er hat auch keine sorgfältige Ausschlussdiagnostik von Schilddrüsenerkrankung durchgeführt. So fand man in einer Studie, in welcher 9 von 15 depressiven Patienten mit einer erhöhten TSH-Antwort untersucht wurden, zirkulierende antimikrosomale Schilddrüsen- und/oder Antithyreoglobulin-Antikörper. Diesen Zustand findet man bei der symptomlosen

Autoimmunen Thyreoiditis (Gold et al., 1982). Es wurde bereits darüber diskutiert dass mehr depressive Patienten als vermutet, unter einer symptomlosen Autoimmunen Thyreoiditis leiden (Nemeroff et al., 1985, Reus et al., 1986). Außerdem wurde von Prange und Mitarbeitern formuliert, dass eine überhöhte TSH-Antwort auf TRH-Gabe auf einen subklinischen Hypothyroidismus hinweist, und eine verminderte TSH-Antwort eben auf einen marginalen Hyperthyroidismus.

Dass leichte, unentdeckte Schilddrüsenerkrankungen für zumindest einen Teil der Gründe der unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur zuständig sind, ist somit anzunehmen. Dieser Annahme sind Bunevicius et al., (1996) auf den Grund gegangen. Sie untersuchten die TSH- und Prolaktin-Werte nach TRH-Stimulation von stationären depressiven Patientinnen. 15 von ihnen hatten eine Autoimmune Thyreoiditis, 13 hatten einen diffusen nichttoxischen Kropf, und 13 hatten keine Schilddrüsenerkrankungen. Alle waren euthyreot. Sie fanden heraus dass alle Basalwerte ähnlich waren. Die  $\Delta$ TSH-Werte waren bei einigen der an der Schilddrüse erkrankten Patientinnen herabgesetzt, bei allen gesunden Patientinnen waren sie jedoch normal. Es fanden sich auch Fälle mit einer erhöhten TSH-Antwort, welche alle bei den Patientinnen mit Autoimmuner Thyreoiditis zu finden waren.

In unserer Studie wurden jegliche Schilddrüsen- und andere somatische Erkrankungen in einer sorgfältigen Screening-Untersuchung ausgeschlossen. So kann man in unserer Studie davon ausgehen, dass jegliche Veränderungen im Hormonhaushalt tatsächlich der Depression zuzuschreiben sind.

Anhand einer ROC-Analyse haben wir für das  $\Delta$ TSH cut-off Werte bestimmt, welche beim einfachen TRH-Test bei 8,3mU/l und beim kombinierten T3-TRH-Test bei 3,2 mU/l liegen. Diese Werte konnten anhand unserer Daten als Grenzwerte zur Unterscheidung zwischen depressiven Patienten und gesunden Personen benannt werden und besitzen eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 70%. In Hinsicht auf den einfachen TRH-Test deuten wir darauf hin, dass ein  $\Delta$ TSH-Wert von mehr als 8 mU/l, höher ist, als die von der Literatur vorgeschlagenen, willkürlich festgesetzten cut-off Werte. In vorausgegangenen Studien wurde oftmals eine  $\Delta$ TSH-Konzentration von weniger als 5 mU/l angegeben, welche die depressiven Patienten charakterisieren soll. Dieser Wert erreicht jedoch nur eine Sensitivität von 25-30% (Loosen und Prange 1982, Loosen 1985, Rush et al., 1997). Die in der Literatur vorgeschlagenen Werte reichen von  $\Delta$ TSH<7 mU/l (Gold et al., 1980, Extein et al., 1981, Targum et al., 1982), bis auf  $\Delta$ TSH<2,5 mU/l (Karlberg et al., 1978). Außerdem ist zu berücksichtigen, dass viele der Studien mit unterschiedlichen Assays durchgeführt werden,



die sich in ihrer Sensitivität unterscheiden und dass unterschiedliche Dosen von TRH (50-500 µg) injiziert werden.

Wir unterstützen somit die Erkenntnis, dass nicht alle, aber doch eine große Anzahl der depressiven Patienten, eine TSH-Hypostimulation aufweisen. Loosen (1985) legte den Prozentsatz der depressiven Patienten mit TSH-Hypostimulation auf etwa 25% fest. Eine derartige Hypostimulation kann somit, in Kombination mit anderen Faktoren und Symptomen und unter Ausschluss einer Schilddrüsenerkrankung, als Diagnosekriterium benutzt werden.

Dass die Depression mit Veränderungen in den endokrinologischen Stimulationstests einhergeht, wurde bereits ausführlich beschrieben. Dabei ist bei den Depressiven aber kein einheitliches Muster zu erkennen. Es findet sich eine große Variabilität in den hormonellen Antworten entlang der verschiedenen Tests. Es konnte zwar festgestellt werden, dass 96,2% der depressiven Patienten mindestens in einem Test abnormale Reaktionen zeigen, wobei der Prozentsatz der gesunden Personen mit abnormalem Ergebnis bei nur 29,2% liegt. 57,7% der Depressiven hatten zwei oder mehr als zwei abnormale Reaktionen in mehreren Tests, aber kein einziger Gesunder hatte mehr als eine pathologische Reaktion (Winokur et al., 1982). Führt man zur Diagnosestellung alleine den TRH-Test oder alleine den DEX-Test durch, so läuft man Gefahr einige der Patienten zu übersehen, denn nicht alle Patienten zeigen alle abnormalen Reaktionen. Die Sensitivität und Spezifität kann um ein Vieles gesteigert werden, wenn der TRH- und der DEX-Test kombiniert durchgeführt werden (Targum et al., 1982 B, Banki et al., 1986).

Basale Hormonkonzentrationen sind nicht in der Lage zwischen Subgruppen von affektiven Erkrankungen, zu unterscheiden (Banki et al., 1985). Ob der TRH-Test in der Lage ist verschiedene Subtypen der Depression zu charakterisieren, wurde bereits in Frage gestellt. Man konnte feststellen, dass unipolar depressive Patienten eine niedrigere TSH-Antwort haben als Patienten mit bipolarer Depression (Sternbach et al., 1982). Dieses Ergebnis konnte in anderen Studien nicht bestätigt werden, in welchen keine Unterschiede in den endokrinologischen Werten der bipolar, major, primär unipolar oder sekundär unipolar depressiv erkrankten Patienten zu finden waren (Kirkegaard, 1981, Linkowski et al., 1981, Agren und Wide, 1986, Rusch et al., 1997). Der TRH-Test ist wohl in der Lage zwischen Patienten mit Borderline Disorder und schizophrenen Patienten zu unterscheiden. Er kann jedoch nicht zwischen borderline und depressiv erkrankten Patienten unterscheiden (Loosen et al., 1987). Des Weiteren formulierte Loosen (1985), dass der TRH-Test nicht in der Lage ist, zwischen primärer und sekundärer Depression zu unterscheiden. Ebenso konnten keine

signifikanten Unterschiede zwischen den anderen verschiedenen Subtypen festgestellt werden (*Banki et al., 1986*).

Ein entscheidendes Ergebnis unserer Studie ist, dass in der HPT-Achse ein kombinierter Test keine Vorteile gegenüber dem alleinigen TRH-Test bringt, so wie es sich in der HPA-Achse mit dem kombinierten DEX-CRH-Test verhält. Der kombinierte T3-TRH-Test besitzt keine höhere Sensitivität als der einfache TRH-Test. Natürlich fanden sich Veränderungen in den Konzentrationen durch die vorabendliche Gabe von T3, jedoch war die Supprimierbarkeit der TRH-Induzierten TSH-Antwort bei Patienten, sowie bei Probanden fast gleich. Die prozentualen Veränderungen die durch T3 hervorgerufen wurden waren in beiden Gruppen fast identisch. Somit nehmen wir an, dass dieser kombinierte Test auch nicht in der Lage ist unter verschiedenen Typen in affektiven Erkrankungen zu unterscheiden; er lässt auch keine Aussagen bezüglich der Schwere der Depression zu.

### **5.2.3. Hypothesen über die Ursachen der gedämpften TSH-Sekretion bei depressiven Patienten**

Es wurde die Hypothese aufgestellt welche besagt, dass die verminderte Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion an einer Überproduktion von TRH, hervorgerufen durch eine chronische TRH-Hypersekretion im Hypothalamus, bei depressiven Patienten liegt, welche im Rahmen des Feedback-Mechanismus zu einer regulierenden, verminderten Stimulierbarkeit der hypophysären TSH-und/oder TRH-Rezeptoren führt (*Kirkegaard et al., 1979, Loosen und Prange, 1982, Unden et al., 1986*). Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse einiger Studien unterstützt, welche einen erhöhten TRH-Spiegel in der zerebrospinalen Flüssigkeit von depressiven Patienten gemessen haben (*Kirkegaard et al., 1979, Banki et al., 1988*). Dieses Ergebnis konnte jedoch nicht in allen Studien bestätigt werden. So fand *Roy et al., (1994)* keine signifikanten Unterschiede in der gemessenen Liquor-TRH-Konzentration depressiver Patienten und gesunder Personen.

Für die Theorie der „down-Regulation“ sprechen auch die gemessenen Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei den depressiven Patienten: eine verminderte TSH-Sekretion nach TRH-Stimulation, in Kombination mit normalen T3- und T4-Werten. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen von *Maeda et al., (1993)*, welche ergaben, dass eine wiederholte Gabe von TRH bei gesunden Menschen eine verminderte TSH-Reaktion hervorruft wie es bei depressiven Patienten beobachtet wurde. Diese Verminderung ging, ähnlich wie bei den depressiven Patienten, nicht mit einer Veränderung von T3 und T4 einher.

Diese Ergebnisse bestätigen die Resultate von mehreren früheren Studien (*Rabello et al., 1974, Staub et al., 1978, Frey and Haug, 1977, Winokur et al., 1984*).

Eine umgekehrte Beziehung zwischen der zerebrospinalen TRH-Konzentration und einer gedämpften TSH-Stimulation konnte bisweilen bei alkoholabhängigen Patienten nachgewiesen werden (*Adinoff et al., 1991*). In einer anderen klinischen Studie konnte selbiges in Zusammenhang mit depressiven Patienten nicht bestätigt werden; Frye et al., haben die TRH-Konzentration vor und nach TRH-Stimulation im Liquor gemessen. Dabei fanden sie keine Unterschiede zwischen „Blunters“ und „Nonblunters“ (als „Blunters“ wurden die Patienten eingestuft, welche eine TSH-Antwort von weniger als 7mU/l zeigten), und keine Beziehung zwischen TRH und TSH oder  $\Delta$ TSH. Sie fanden keine Korrelation zwischen TRH und der Schwere der Depression oder anderen endokrinologischen Werten. Diese Daten stimmen mit der Voraussetzung der hypothalamischen TRH-Hypersekretion und der daraus folgenden Hypophysen-down-Regulation bei Depressiven nicht überein (*Frye et al., 1999*).

Eine weitere Hypothese besagt, dass die thyreotropen Zellen primär gestört sind, oder dass sie eine erhöhte Inhibition durch Somatostatin, Neurotensin oder anderen unspezifischen Substanzen erfahren (*Loosen, 1986*). Diese Theorie wurde aber nicht mehr weiter verfolgt.

Im Gegensatz zur HPA-Achse, welche auch eine Hyperaktivität und eine CRH-Hypersekretion bei depressiven Patienten aufweist, und welche zumindest teilweise durch eine gestörte, Glukokortikoid-Rezeptor vermittelte, Feedback-Kontrolle erklärt werden kann (*Holsboer 2001*), können unsere Resultate nicht die Annahme unterstützen, dass die Feedback-Kontrolle in der HPT-Achse gestört ist. Dies stimmt mit Untersuchungen an gesunden Personen überein, in welchen festgestellt wurde, dass die Substitution von kleinen Mengen an Schilddrüsenhormonen, die TRH-Induzierte TSH-Sekretion signifikant hemmt, ohne aber die die T3- und T4-Konzentrationen im Serum über den normalen Bereich zu heben (*Snyder und Utiger, 1972*). Analog dazu, erhöht eine jodinduzierte Erniedrigung der Schilddrüsenhormonkonzentration signifikant die TSH-Antwort auf TRH-Gabe (*Saberi und Utiger, 1975*). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine hohe Sensitivität in der physiologischen Regulation der HPT-Achse existiert. Weitere Hinweise auf die intakte Funktion der Feedback-Regulation der HPT-Achse, liefern auch die Aussagen anderer Autoren, welche feststellten, dass eine schwache Erhöhung der basalen Schilddrüsenhormone offensichtlich zu einer verminderten TSH-Sekretion nach TRH-Gabe beitragen (*Burger und Patel, 1977, Maes et al., 1989A, Chen et al., 1990, Molchan et al., 1991, Duval et al., 1994*).

Ferner wurde postuliert, dass ein intakter negativer Rückkoppelungsmechanismus in der HPT-Achse bei depressiven Patienten, durch eine negative Korrelation zwischen dem Schilddrüsenhormon-Spiegel und der TSH-Sekretion auf TRH-Gabe widerspiegelt wird (*Calloway et al., 1984*). Tatsächlich wurde auch in unserer Studie eine signifikante negative Korrelation zwischen dem  $\Delta$ TSH und dem FT3 und FT4 im TRH-Test bei den depressiven Patienten festgestellt. Auch in früheren Studien konnte eine negative Korrelation zwischen der TRH-Induzierten TSH-Sekretion und dem T4, bei depressiven Patienten, demonstriert werden (*Kirekegaard and Faber, 1986, Maes et al., 1989A, Duval et al., 1994*). Der Mangel an jeglicher signifikanter Korrelation zwischen dem  $\Delta$ TSH und dem FT3 und FT4 im kombinierten T3-TRH-Test in unserer Studie, kann dadurch erklärt werden, dass die Konzentration des T3 durch die vorabendliche orale Einnahme von T3, stark angestiegen ist und einen inhibitorischen Einfluss auf die TRH-Induzierte TSH-Sekretion ausgeübt hat.

Die Tatsache, dass der Rückkoppelungsmechanismus in der HPT-Achse bei depressiven Patienten offensichtlich intakt ist, und dass kein „Escape“-Phänomen (fehlende Supprimierbarkeit) existiert, wie es in der HPA-Achse zu finden ist, bietet auch keine rationale Begründung für eine TSH-Rezeptor-Blockade als Therapie, wie sie analog in der HPA-Achse mit CRH-Rezeptor-Blockern durchgeführt wird.

Des Weiteren stellte sich in unserer Studie heraus, dass das  $\Delta$ TSH keine signifikante Korrelation mit der 21-HAMD Skala besitzt, was auch in Einklang mit den Ergebnissen vorangegangener Studien steht (*Loosen and Prange, 1982, Linkowski et al., 1984*). Ähnlich verhält es sich auch bei den Patienten mit Dysthymie: die Schwere der Depression ist nicht von endokrinen Parametern abhängig (*Brambilla et al., 1989*).

Auch höhere T4-Werte, die bei Depressiven manchmal anzutreffen sind, korrelieren nicht mit der Schwere der Depression (*Wilson et al., 1992*). Ebenso gibt es keine Zusammenhänge zwischen der Prolaktin-Antwort auf TRH und der Schwere der Depression (*Zis et al., 1986*).

Es muss jedoch erwähnt werden, dass in einer jüngeren Untersuchung bei Patienten mit bipolarer Depression, eine signifikant negative Korrelation zwischen leichten Veränderungen der Stimmung (gemessen anhand der Hamilton Depressionsskala) und der TSH-Sekretion auf TRH-Gabe, festgestellt wurde (*Larsen et al., 2004*).

Unter Anwendung von ultrasensitiven Assays (z.B. Radioimmunoassays), stellten einige Autoren fest, dass depressive Patienten ein niedrigeres TSH<sub>B</sub> besitzen, als gesunde Vergleichspersonen (*Unden et al., 1986, Maes et al., 1989A, Duval et al., 1990, Poirier et al., 1995*), und dass sie ebenfalls signifikant erhöhte FT4<sub>B</sub>-Werte besaßen (*Maes et al., 1989A,*

*Molchan et al., 1991*). Im Gegensatz dazu, waren die T3-Werte normal (*Kirkegaard, 1981A, Baumgartner, 1988A*). Maes et al., stellten die Hypothese auf, dass die gedämpfte TRH-Induzierte TSH-Stimulation bei schwer depressiven Patienten durch eine verminderte basale TSH-Sekretion veranlasst wird, welche wiederum einer erhöhten negativen Rückkoppelungsausgelöst durch einen erhöhten FT4-Spiegel- zuzuschreiben ist (*Maes et al., 1989A*). Der selbe Autor fand 1992 in einer weiteren Studie heraus, dass das basale TSH linear und positiv zum  $\Delta$ TSH korreliert, und ebenso dass das basale TSH zur Schwere der Depression korreliert, da er bei einer minor Depression (höheres basales TSH) und einer Melancholie (niedrigeres basales TSH) unterschiedliche Werte herausfand (*Maes et al., 1992*). Somit kam Maes zum Schluss, dass die Bestimmung des basalen TSH, den TRH-Test ersetzen könnte, da dieser eigentlich nur ein vergrößertes aber nicht verzerrtes Abbild der basalen TSH-Werte wiedergibt. Die basalen TSH-Werte sollen zwischen schwerer und leichter Depression unterscheiden. Die Einschränkung dieser Studie lag aber unter anderem darin, dass nur Frauen getestet wurden.

Dass die basalen TSH-Werte und die stimulierten TSH-Werte miteinander korrelieren, konnten wir auch in unserer Studie bestätigen, der Unterschied der Konzentration zwischen Depressiven und Gesunden kommt jedoch nur im TRH-Test, bzw. T3-TRH-Test, deutlich zum Vorschein. Die Kombination der latent veränderten basalen FT4- und basalen TSH-Werte führt auch letztendlich zur gedämpften TSH-Antwort im TRH-Test. Unserer Meinung nach kann somit der TRH-Test nicht durch die einfache Bestimmung der basalen Werte ersetzt werden, denn der  $\Delta$ Wert ist ein aussagekräftigerer Indikator der Depression. Auch die erhöhten FT4-Werte die einige, oben genannte, Autoren gemessen haben, konnten wir in unserer Untersuchung nicht nachvollziehen und unterstützen somit die Meinung, dass die Konzentrationen der Hormone FT3 und FT4 bei depressiven Patienten normal sind (*Kirkegaard and Faber, 1986, Duval et al., 1990*).

### **5.3. Das Prolaktin**

Ein weiteres wichtiges Resultat unserer Studie ist die Beobachtung, dass eine gedämpfte TSH-Stimulation bei depressiven Patienten nicht mit einer gedämpften PRL-Stimulation im TRH-Test einhergeht. Die PRL-Stimulation wird durch die Vorbehandlung mit T3 nicht beeinflusst.

*Rubin et al. (1989A)* konnten keine Unterschiede in der basalen nächtlichen Prolaktin-Konzentration von Patienten zu gesunden Probanden feststellen. Lediglich eine leichte Erhöhung der Prolaktin-Sekretion nach TRH-Gabe war zu erkennen, jedoch definierte der Autor diese Erhöhung noch im Rahmen der Norm. Es konnte auch keine auffällige Stimulation des Prolaktins im Dexamethason-Suppressionstest oder im LHRH-Test festgestellt werden.

*Loosen* bestätigte 1985, dass obwohl die depressiven Patienten eine gedämpfte TSH-Antwort zeigen, dies keinen Einfluss auf die Prolaktin-Konzentration nimmt, und diese somit normal bleibt. Ähnlich war das Ergebnis auch in mehreren anderen Studien (*Naeije et al., 1978, Coppen et al., 1980, Kirkegaard et al., 1981, Targum et al., 1982, Kjellman et al., 1985, Garbutt et al., 1986, Uden et al., 1987, Maeda et al., 1993*). Auch in einer Studie bei Patienten mit Panik Disorder, welchen eine ähnliche Dysfunktion in der HPT-Achse unterstellt wird wie sie bei den Patienten mit major Depression zu finden ist, konnten ähnliche Ergebnisse im TRH-Test festgestellt werden: wie in unserer Studie, hatten diese Patienten erniedrigte TSH-Werte und eine erhöhte Herzfrequenz jedoch keine abnormale Prolaktin-Stimulation (*Castellani et al., 1988*).

Ebenso sind auch keine Unterschiede in der Prolaktin-Sekretion zwischen depressiven Patienten und Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen (*Zis et al., 1986*), oder zwischen den verschiedenen Subtypen der Depression vorhanden (*Roy and Pickar, 1988*).

Diese Daten sprechen dafür, dass die Prolaktin-Regulation zwar durch TRH beeinflusst wird (im Sinne einer Stimulation), diese Aktivierung der Prolaktin-Sekretion jedoch bei depressiven Patienten nicht gestört ist, da sie keine Unterschiede zur Sekretion gesunder Personen aufweist. Eine verminderte TSH-Response auf TRH bei Depressiven geht somit nicht mit einer verminderten Prolaktin-Response einher.

In der Literatur existieren jedoch widersprüchliche Ergebnisse, was die PRL-Stimulation im TRH-Test depressiver Patienten angeht: es wurde sowohl eine reduzierte (*Linkowski et al., 1980, Witschy et al., 1984, Banki et al., 1985, Garbutt et al., 1994*), als auch eine erhöhte (*Maeda et al., 1975, Baumgartner 1988*) PRL-Sekretion, bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden, beschrieben. Es ist unwahrscheinlich, dass diese unterschiedlichen Ergebnisse auf unterschiedliche Dosierungen des TRH zurückzuführen sind, da sich die Prolaktin-Sekretion durch die verabreichte TRH-Menge, von 100 bis 800 µg, nicht verändert (*Jacobs et al., 1973*). Eine TRH-Hypersekretion kann die TSH- und PRL-Sekretion unterschiedlich beeinflussen, denn das TRH stimuliert das TSH und das Prolaktin durch unterschiedliche, Kalziumvermittelte Mechanismen (*Geras et al., 1982*).

Abnorme Stimulationen des Prolaktins finden sich bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen. Vor allem eine erhöhte Prolaktin-Stimulation lässt sich bei Patienten mit primärer Schilddrüsenunterfunktion finden, wobei eine erniedrigte Stimulation für eine Schilddrüsenüberfunktion spricht (*Snyder et al., 1973, Wartowsky et al., 1976*). Es fanden sich leicht erhöhte basale Prolaktin-Konzentrationen bei Patientinnen mit Kropf, und signifikant erhöhte Werte bei Patientinnen mit Autoimmuner Thyreoiditis, jedoch normale Werte bei Patientinnen ohne Schilddrüsenerkrankung mit Depression (*Bunevicius et al., 1996*). Es wurde versucht diese erhöhte Prolaktin-Sekretion auf erhöhten Stress zurückzuführen, aber es konnte ausgeschlossen werden dass psychologischer Stress Einfluss auf das Prolaktin nimmt (*Baumgartner et al., 1988 B*). Ähnlich wie in der TSH-Antwort, sind diese veränderten Ergebnisse somit eher Schilddrüsenhormonerkrankungen als der Depression zuzuschreiben.

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, konnten die meisten Studien, welche diesbezüglich durchgeführt wurden, keine signifikanten Korrelationen zwischen der TSH- und der PRL-Stimulation im TRH-Test feststellen (*Maes et al., 1989B, Baumgartner et al., 1988, Loosen et al., 1983, Zis et al., 1986, Rubin et al., 1989*). Es fand sich jedoch in unserer Studie, bei den depressiven Patienten, sowie bei den gesunden Probanden, eine signifikant positive Korrelation zwischen der PRL-Sekretion im TRH-Test und dem basalen PRL, welche auch die Ergebnisse von *Maes et al., (1989B)* bestätigt.

Wir konnten, ähnlich wie bei der TSH-Sekretion, keine Assoziation zwischen der Cortisol-Hypersekretion und der TRH-Induzierten PRL-Sekretion bei depressiven Patienten feststellen, obwohl eine Suppression des basalen Prolaktins durch Glukokortikoide bei gesunden Personen und bei depressiven Patienten, beschrieben wurde (*Rupprecht et al., 1987*).

Zwischen den Geschlechtern fanden sich in unserer Studie Unterschiede bezüglich der Prolaktin-Konzentrationen. Das weibliche Geschlecht zeigte eine hochsignifikant höhere Stimulierbarkeit des Prolaktins auf TRH im Gegensatz zu den Männern. Ähnliche Ergebnisse bezüglich des Geschlechterunterschiedes fanden sich in der Studie von *Zis et al., (1986) und Roy and Pickar (1988)*. Die unterschiedlichen Reaktionen des Prolaktins zwischen den beiden Geschlechtern unterliegen vermutlich dem Einfluss der Östrogene, denn es konnte festgestellt werden, dass postmenopausale Frauen eine niedrigere Prolaktin-Stimulation auf TRH zeigen als Frauen vor den Wechseljahren (*Markianos et al., 1996*). Des Weiteren konnte bestätigt

werden dass Östrogen signifikant positiv mit dem  $\Delta$ PRL korreliert, nicht aber mit dem GH oder dem TSH (*Agren und Wide, 1986*)

#### **5.4. Cortisol**

In unserer Studie stellte sich heraus, dass die Patienten eine stark erhöhte Cortisolkonzentration im Vergleich zu den gesunden Probanden besaßen. Dieses Ergebnis stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren überein (*Gibbons und Mc Hugh 1962, von Bardeleben, 1986, Müller, 1992, Deuschle et al., 1997*). Die erhöhte Cortisolkonzentration kann an häufigeren Sekretionsepisoden während des Tages (*Carroll et al., 1976*) und/oder an einer längeranhaltenden Sekretionsdauer liegen (*Halbreich et al., 1981*). Die in unseren Ergebnissen festgestellte, leicht erhöhte ACTH Konzentration der Depressiven im Vergleich zu den Kontrollpersonen, steht mit dem oft beschriebenen Hypercortisolismus der depressiven Patienten im Einklang. Erhöhte basale ACTH-Konzentrationen bei Depressiven wurden bereits festgestellt (*Peteranderl et al., 2002*).

Das Cortisol-Verhalten der depressiven Patienten läuft meistens nach einem speziellen Muster ab: die Depressiven besitzen erhöhte basale Cortisol-Werte, während das basale ACTH im Rahmen der Norm liegt, im CRH-Test ist das ACTH erniedrigt, wohingegen das Cortisol normal bleibt, und im DEX-Test wird die Sekretion des Cortisols durch die Gabe von Dexamethason nicht unterdrückt („Escape“-Phänomen)(*Holsboer et al., 1986, Lesch et al., 1989 B*). Die Hypothese von früheren Studien in welchen postuliert wurde, dass das Regelkreissystem in der HPA-Achse intakt ist, wurde mittlerweile widerlegt. Die depressiven Patienten zeigen eine paradoxe Reaktion; das bedeutet, dass eine Vorbehandlung mit Dexamethason im Rahmen des DEX/CRH-Tests nicht zu einer Supression der HPA-Achse, sondern sogar zu höheren ACTH- und Cortisol-Werten im kombinierten DEX/CRH-Test im Vergleich zum einfachen CRH-Test führt. Dies ist offensichtlich auf eine Desensitivierung der Glukokortikoid-Rezeptoren (hervorgerufen durch die dauernde endogene CRH-Hypersekretion), und damit zu einer verminderten Suppression von ACTH zurückzuführen (*Holsboer, 2001, Ströhle, 2003*).

Ein weiteres Ergebnis unserer Studie ist, dass keine Korrelation zwischen dem  $\Delta$ TSH und dem COR<sub>B</sub> (in beiden Tests) nachzuweisen ist. Dies unterstützt die Annahme, dass kein Zusammenhang zwischen dem Hyperkortisolismus in der Depression und der gedämpften TSH-Antwort im TRH-Test besteht, und steht somit mit der Meinung anderer Autoren im



Einklang (Kirkegaard and Carroll 1980, Asnis et al., 1981, Loosen and Prange 1982, Kupfer et al., 1984). Obwohl bereits demonstriert wurde, dass Gukokortikoide einen unterdrückenden Einfluss auf die TSH-Sekretion im TRH-Test bei gesunden, nichtdepressiven Personen ausüben (Wilber and Utiger, 1969, Nicoloff et al., 1970, Otsuki et al., 1973, Duick and Wahner, 1979), und dass sie die basale Sekretion der Schilddrüsenhormone bei depressiven Patienten hemmen (Rupprecht et al., 1989, Maes et al., 1990), ist die bekannte Cortisol-Hypersekretion bei depressiven Patienten (Holsboer, 2001), welche auch in unserer Studie festgestellt worden ist, offensichtlich nicht mit der gedämpften TRH-Induzierten TSH-Stimulation assoziiert (Asnis et al., 1981).

### **5.5. Das Wachstumshormon**

Ob eine paradoxe Wachstumshormon-Sekretion nach TRH-Stimulation bei depressiven Patienten vorhanden ist, ist umstritten. Einige Autoren berichteten über eine erhöhte GH-Sekretion im TRH-Test depressiver Patienten (Maeda et al., 1975, Takahashi et al., 1975, Brambilla et al., 1978, Gold et al., 1980, Coiro et al., 1987, Marchesi et al., 1987). Das Problem dieser Studien liegt jedoch darin, dass meist nur eine kleine Fallzahl von Patienten getestet wurde, und dass Patienten zum Teil mit Antidepressiva behandelt wurden. Kirkegaard führte seine Ergebnisse bezüglich erhöhter GH-Stimulation, auf eine mögliche unterschiedliche Sensitivität des Assays zurück (Kirkegaard et al., 1981). Bei stark depressiven Patienten konnte beobachtet werden, dass sie eine abnormale hohe Sekretion des GH auf TRH zeigten. Bei einigen von diesen Patienten konnte diese erhöhte Stimulierbarkeit durch die Gabe von Domperidon (ein Antidopaminergikum das die Blut-Hirn-Schranke nicht leicht passiert) erniedrigt werden. Diese Werte deuten darauf hin, dass eventuell ein dopaminergischer Mechanismus bei den depressiven Patienten mitwirkt, der außerhalb der Blut-Hirn-Schranke angreift (Marchesi et al., 1987). Auf der anderen Seite konnte durch die Gabe von Haloperidol (Dopamin-Rezeptor-Blocker) keine Veränderung der GH-Konzentration bewirkt werden (Loosen et al., 1986).

Eine paradoxe Erhöhung der GH-Stimulation konnte allerdings in anderen Studien nicht bestätigt werden (Gregoire et al., 1977, Naeije et al., 1978, Linkowski et al., 1980, Loosen and Prange, 1980A, Asnis et al., 1981, Kirkegaard et al., 1981, Winokur et al., 1983, Hasey et al., 1985, Hsiao et al., 1986, Rubin et al., 1990). Auch in unserer Studie konnten wir keine TRH-Induzierte GH-Stimulation feststellen. Unserer Meinung nach, sollten die Ergebnisse

einer paradoxen GH-Simulation mit Vorsicht interpretiert werden, da das GH pulsatile Sekretionsmuster mit spontanen Konzentrationserhöhungen auf 900 pmol/l und höher, aufweist. Dies kann zu einer Fehlinterpretation führen (*Finkelstein et al., 1972*).

## **5.6. Blutdruck und Herzfrequenz**

Bei den depressiven Patienten wurde während des TRH-Tests, sowie während des T3-TRH-Tests, eine erhöhte Herzfrequenz festgestellt. Dieses Phänomen kann durch eine innere Spannung und Aufregung der depressiven Patienten hervorgerufen werden, welche zu einem erhöhten Sympatikotonus führen. Eine erhöhte Herzfrequenz wurde auch bei Patienten mit Panic Disorder festgestellt (*Castellani et al., 1988*).

Der Blutdruck der Patienten unterschied sich nicht von dem der Kontrollpersonen. Weder der TRH-Test, noch der T3-TRH-Test nahmen Einfluss auf den Blutdruck.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Diese Studie wurde durchgeführt, um der Fragestellung auf den Grund zu gehen, ob für die HPT-Achse depressiver Patienten ein ähnliches „Escape“-Phänomen (fehlende Supprimierbarkeit) existiert, wie es in der HPA-Achse zu finden ist. Es sollte Aufschluss gegeben werden, ob Schilddrüsenhormone bei depressiven Patienten verändert sind, ob ein Suppressions-Mechanismus durch die vorherige Gabe von T3 entdeckt werden kann, und ob damit festgestellt werden kann, ob das Regelkreis-System der HPT-Achse intakt ist. Es wurde überprüft, wie sich die Gabe von TRH auf die Prolaktin-, Cortisol-, ACTH- und Wachstumshormonkonzentration auswirkt. Des Weiteren sollte geklärt werden, ob sich depressive Patienten in ihrer Reaktion von gesunden Probanden unterscheiden.

Hierfür nahmen zwanzig Patienten (acht Männer und zwölf Frauen), welche die DSM-IV-Kriterien für eine Major Depression (unipolar) erfüllten, und sich in keiner antidepressiven, medikamentösen Therapie innerhalb der letzten fünf Tage befanden, sowie zwanzig gesunde Vergleichspersonen, welche dem Alter und dem Geschlecht der Patienten entsprachen, an der Studie teil. So konnten Differenzen, welche auf das Alter oder das Geschlecht zurückzuführen sind, minimalisiert werden. Durch eine sorgfältige Screening-Untersuchung konnte bei Patienten und Probanden jegliche somatische Erkrankung ausgeschlossen werden.

Der Ablauf der Studie verlief bei Patienten und Probanden gleich: am ersten Studientag wurde ein einfacher TRH-Test durchgeführt (i.v.-Applikation von 200 µg TRH um 9.00 Uhr). Am gleichen Abend erhielten sie 40 µg T3. Am darauf folgenden Tag wurde ein erneuter TRH-Test durchgeführt.

Das Hauptergebnis unserer Studie ist, dass die Patienten im einfachen TRH-Test eine im Vergleich zu den gesunden Probanden verminderte TSH-Antwort auf die Gabe von 200 µg TRH aufweisen.

Wenn man jedoch den kombinierten T3-TRH-Test ausführt (Vorbehandlung mit 40µg Thybon®), ist die prozentuale Unterdrückbarkeit der TRH-Induzierten TSH-Stimulation zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen vergleichbar.

Unser Ergebnis einer verminderten TSH-Antwort auf TRH bestätigt die Ergebnisse früherer Studien. Mit Hilfe von ROC-Analysen konnten wir sowohl für den einfachen TRH-Test als auch für den kombinierten T3-TRH-Test cut off-Werte definieren, die mit vergleichbaren Werten für Sensitivität und Spezifität zwischen Patienten und Probanden unterscheiden können. Was den kombinierten T3-TRH-Test unter analoger Betrachtung der Ergebnisse zum

kombinierten DEX-CRH-Test anbelangt, so deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass bei depressiven Patienten sowohl eine CRH-Hypersekretion als auch eine TRH-Hypersekretion vorliegen könnte. Während jedoch im einfachen CRH- und TRH-Test jeweils eine verminderte Sekretion des entsprechenden hypophysären Hormons (ACTH, TSH) gefunden wird, ergeben sich Unterschiede bei der kombinierten Testung des jeweiligen Regelkreissystems. Das bezüglich der HPA-Achse bei depressiven Patienten gefundene Phänomen der Nonsuppression im DEX-CRH-Test, das auf eine gestörte, über den Glukokortikoid-Rezeptor vermittelte Feedback-Kontrolle hinweist, lässt sich nicht in analoger Weise in dem von uns durchgeführten T3-TRH-Test nachweisen, so dass anzunehmen ist, dass der Feedback-Mechanismus der HPT-Achse bei depressiven Patienten nicht gestört ist.

Des Weiteren konnten wir in unserer Studie das bereits vielfach in der Literatur berichtete Ergebnis eines Hypercortisolismus bei depressiven Patienten bestätigen. Auch wenn es Hinweise dafür gibt, dass Glukokortikoide die Aktivität der HPT-Achse bremsen können, ließ sich allerdings in der Korrelationsanalyse kein Zusammenhang zwischen dem Hypercortisolismus und der verminderten TSH-Antwort auf TRH bei den depressiven Patienten nachweisen.

Ein wichtiges Ergebnis unserer Studie ist auch die Beobachtung, dass die verminderte TSH-Antwort auf TRH bei den depressiven Patienten nicht mit einer reduzierten TRH-Induzierten Prolaktin-Stimulation einhergeht. Ferner belegen unsere Ergebnisse auch, dass die Vorbehandlung mit T3 (Thybon®) nur einen supprimierenden Effekt auf die TRH-Induzierte TSH-Stimulation, nicht aber auf die Prolaktin-Stimulation nach TRH ausübt.

Der in früheren Studien teilweise berichtete Befund einer so genannten paradoxen GH-Stimulation nach TRH-Gabe konnte in unserer Untersuchung nicht repliziert werden. Aus unserer Sicht sind die in einem Teil der Studien berichteten paradoxen GH-Stimulationen im TRH-Test mit Vorsicht zu interpretieren, da sich bereits die physiologische GH-Sekretion durch pulsatile Sekretionsmuster mit spontanen Erhöhungen auf GH-Konzentration über 900 pmol/l auszeichnet.

Zusammenfassend handelt es sich bei der vorliegenden Studie um die erste Untersuchung die einen kombinierten T3-TRH-Test bei depressiven Patienten und gesunden Probanden etabliert hat und bei depressiven Patienten keine Störung der Feedback-Kontrolle nachweisen konnte. Im Gegensatz zum DEX-CRH-Test, der dem einfachen Dexamethason-Hemmtest sowie dem einfachen CRH-Test im Hinblick auf die Sensitivität deutlich überlegen ist, bietet der kombinierte T3-TRH-Test im Vergleich zum einfachen TRH-Test allerdings keine

wesentlichen zusätzlichen Informationen, was die Unterscheidung von depressiven Patienten und gesunden Probanden anbelangt.

## 7. TABELLEN

**Tabelle 1.**

Klinisch anamnestische Daten der Patienten  
Pat=Patient, Sex=Geschlecht,  
1=männlich, 2=weiblich

Pat	Alter	Sex	Größe	Gewicht	ICD10	ICD9	DSM4
1	52,00	1	178,00	75,00	32,30	296,10	296,23
2	51,00	2	163,00	54,00	33,11	296,10	296,32
3	59,00	1	184,00	72,00	32,20	296,10	296,23
4	36,00	2	168,00	61,00	32,20	296,10	296,23
5	31,00	2	165,00	56,00	32,20	296,10	296,23
6	51,00	2	178,00	64,00	33,11	296,10	296,32
7	45,00	2	168,00	62,00	33,11	296,10	296,32
8	46,00	1	173,00	79,00	33,20	296,10	296,33
9	30,00	2	169,00	54,00	32,11	296,10	296,22
10	74,00	1	174,00	113,00	31,40	296,30	296,53
11	46,00	2	172,00	55,00	32,11	296,10	296,22
12	28,00	2	165,00	50,00	33,11	296,10	296,32
13	43,00	2	159,00	67,00	33,11	296,10	296,32
14	52,00	1	178,00	68,00	32,11	296,10	296,22
15	54,00	1	170,00	88,00	33,11	296,10	296,32
16	58,00	1	166,00	77,00	33,11	296,10	296,32
17	44,00	2	164,00	109,00	33,20	296,10	296,33
18	41,00	2	169,00	132,00	33,11	296,10	296,32
19	55,00	2	166,00	66,00	32,11	296,10	296,22
20	30,00	1	171,00	82,00	33,11	296,10	296,32

**Tabelle 2.**

Klinisch anamnestische Daten der Probanden  
Pro=Proband, Sex=Geschlecht  
1=männlich, 2=weiblich

Pro	Alter	Sex	Größe	Gewicht
1	45,00	1	186,00	92,00
2	48,00	2	165,00	70,00
3	46,00	2	165,00	60,00
4	38,00	2	174,00	58,00
5	48,00	2	167,00	75,00
6	34,00	1	194,00	87,00
7	44,00	1	187,00	85,00
8	41,00	1	176,00	68,00
9	31,00	2	169,00	75,00
10	26,00	2	172,00	70,00
11	27,00	2	174,00	61,00
12	49,00	2	160,00	58,00
13	51,00	2	168,00	77,00
14	43,00	2	171,00	70,00
15	44,00	2	158,00	61,00
16	60,00	1	168,00	72,00
17	41,00	2	156,00	70,00
18	62,00	1	171,00	67,00
19	59,00	1	160,00	64,00
20	56,00	1	160,00	95,00

**Tabelle 3.**

TSH-Werte der Patienten im einfachen TRH Test  
(mU/l), delta=0-30 min

Patient	t=0	t=30	deltaTSH
1	0,42	4,11	3,69
2	2,70	16,49	13,79
3	0,77	3,47	2,70
4	1,31	9,26	7,95
5	1,19	10,05	8,86
6	1,60	14,29	12,69
7	0,33	3,26	2,93
8	1,19	10,94	9,75
9	0,34	4,61	4,27
10	1,03	6,94	5,91
11	1,34	8,42	7,08
12	1,60	9,96	8,36
13	0,57	5,25	4,68
14	1,35	8,88	7,53
15	0,91	5,47	4,56
16	0,91	6,51	5,60
17	0,68	5,28	4,60
18	2,10	13,03	10,93
19	0,84	3,80	2,96
20	0,96	7,56	6,60

**Tabelle 4.**

TSH-Werte der Patienten im kombinierten  
T3-TRH-Test (mU/l) delta=0-30 min

Patient	t=0	t=30	deltaTSH
1	0,22	1,84	1,62
2	0,87	5,50	4,63
3	0,35	1,66	1,31
4	0,60	3,96	3,36
5	0,66	5,69	5,03
6	0,58	3,58	3,00
7	0,14	1,51	1,38
8	0,56	4,62	4,06
9	0,16	1,92	1,76
10	0,54	4,09	3,55
11	0,35	2,82	2,47
12	0,54	2,72	2,18
13	0,21	1,62	1,41
14	0,68	3,51	2,83
15	0,50	2,75	2,25
16	0,37	2,51	2,14
17	0,34	1,82	1,48
18	0,81	5,00	4,19
19	0,42	1,58	1,16
20	0,43	3,34	2,91

**Tabelle 5.**TSH-Werte der Probanden im einfachen TRH-Test  
(mU/l), delta=0-30 min

Proband	t=0	t=30	deltaTSH
1	0,99	5,68	4,70
2	0,86	12,91	12,06
3	1,35	10,47	9,12
4	1,40	12,34	10,94
5	1,73	16,98	15,25
6	1,27	6,91	5,64
7	0,76	5,97	5,21
8	1,19	6,87	5,68
9	3,00	24,31	21,31
10	3,47	17,79	14,32
11	0,78	7,56	6,78
12	1,14	12,52	11,38
13	0,95	15,47	14,52
14	0,69	9,58	8,89
15	1,72	14,85	13,13
16	1,32	8,72	7,40
17	1,74	12,32	10,58
18	1,01	9,24	8,23
19	1,87	14,05	12,18
20	0,95	7,19	6,24

**Tabelle 6.**TSH-Werte der Probanden im kombinierten  
T3-TRH-Test (mU/l), delta=0-30 min

Proband	t=0	t=30	delta TSH
1	0,54	2,60	2,06
2	0,37	4,14	3,77
3	0,64	4,01	3,37
4	0,60	4,72	4,12
5	0,43	5,09	4,66
6	0,82	4,71	3,89
7	0,31	2,69	2,38
8	0,45	2,79	2,34
9	0,94	8,51	7,57
10	0,83	6,58	5,75
11	0,26	3,60	3,34
12	0,62	4,83	4,21
13	0,39	4,17	3,78
14	0,35	3,07	2,72
15	0,73	4,98	4,25
16	0,40	2,61	2,21
17	0,58	2,70	2,12
18	0,44	3,85	3,41
19	0,43	4,32	3,89
20	0,41	3,45	3,04

**Tabelle 7.**fT3-Werte der Patienten im einfachen TRH-Test  
Flächenintegrale von t=-60-120 min (pmol/l)

Pat	-60	0	30	60	90	120	fT3-AUC
1	4,12	3,92	4,06	4,56	5,28	5,33	557,30
2	4,18	3,82	3,95	4,78	5,22	5,48	555,40
3	3,98	3,98	4,13	4,04	4,36	5,02	510,40
4	4,06	4,55	3,96	5,21	5,61	5,94	591,90
5	3,43	3,35	3,50	3,99	4,55	4,92	484,50
6	2,66	2,30	2,55	2,78	3,36	3,69	351,90
7	4,64	4,62	4,30	4,85	5,11	5,35	573,10
8	4,12	3,78	4,41	4,39	5,53	6,07	583,90
9	5,44	5,41	6,24	6,24	7,14	7,62	790,30
10	5,24	4,96	5,02	5,48	6,47	6,87	687,50
11	4,52	4,07	4,12	5,08	6,22	6,56	621,50
12	5,18	4,90	4,92	6,01	6,44	7,05	694,10
13	3,49	3,12	3,39	3,64	3,98	4,76	446,40
14	4,15	4,16	4,04	4,82	5,74	6,14	590,60
15	5,08	4,73	5,07	6,24	6,45	6,59	698,80
16	4,07	3,93	3,99	4,42	6,01	5,76	585,30
17	5,96	5,48	5,79	6,11	6,11	6,54	718,40
18	5,59	4,93	4,64	5,48	5,85	6,60	644,50
19	5,88	5,71	6,10	6,34	6,93	7,08	775,90
20	4,88	4,53	4,62	5,27	6,76	7,13	677,20

**Tabelle 8.**

fT3-Werte der Patienten im kombinierten T3-TRH-Test  
 Flächenintegrale von t=-60-120 min (pmol/l)

Pat	-60	0	30	60	90	120	fT3-AUC
1	7,50	7,54	6,84	7,02	7,17	7,19	848,10
2	11,29	10,25	9,49	9,55	9,49	7,91	1.131,80
3	7,33	7,33	6,39	6,80	6,70	6,85	801,40
4	9,03	8,57	8,39	8,51	8,62	8,42	1.020,50
5	8,29	8,05	7,94	8,00	8,25	8,62	974,30
6	8,22	6,68	6,68	6,90	6,93	7,11	820,30
7	8,86	8,52	8,39	8,20	8,52	7,90	1.004,60
8	9,08	8,28	7,27	7,73	8,76	9,78	976,40
9	13,06	11,93	12,07	12,06	12,53	13,13	1.475,80
10	9,00	8,42	8,11	8,79	9,22	9,54	1.048,60
11	9,14	7,57	7,39	8,83	8,85	8,60	987,90
12	8,48	9,94	9,68	6,56	8,82	8,99	1.060,50
13	7,63	7,17	6,73	6,84	7,48	7,27	849,60
14	9,29	8,37	8,28	8,48	8,14	8,26	992,70
15	7,83	7,56	7,16	7,79	7,83	7,66	907,60
16	8,79	7,66	7,13	7,53	7,63	7,66	894,20
17	10,12	9,43	8,94	9,17	9,11	8,92	1.088,90
18	7,88	7,70	7,63	7,86	8,13	8,08	945,40
19	11,90	10,38	10,06	9,97	9,82	9,54	1.193,80
20	8,72	7,93	8,52	7,40	8,92	9,48	1.019,70

**Tabelle 9.**

fT3-Werte der Probanden im einfachen TRH-Test  
 Flächenintegrale von t=-60-120 min (pmol/l)

Pro	-60	0	30	60	90	120	fT3-AUC
1	4,65	4,32	4,50	4,78	4,93	5,56	571,60
2	3,27	2,76	3,04	3,86	4,59	5,27	462,70
3	3,69	3,66	3,47	3,87	4,41	4,84	477,60
4	3,07	3,24	3,04	3,89	4,07	4,32	437,80
5	4,36	4,65	4,72	5,05	5,85	6,22	632,50
6	4,81	4,81	4,88	5,15	5,53	5,82	625,70
7	4,76	4,22	4,61	4,85	5,08	5,61	582,90
8	4,18	4,16	4,06	4,76	5,70	5,99	587,10
9	5,98	5,62	5,64	5,50	7,05	7,73	751,10
10	5,82	6,02	5,58	6,02	6,85	7,30	750,80
11	3,92	3,46	3,72	2,81	3,64	3,79	423,10
12	3,15	2,89	2,86	3,24	3,33	4,01	381,40
13	4,38	4,59	4,55	4,95	5,67	6,44	618,10
14	3,93	3,49	3,89	4,45	5,05	5,73	538,80
15	4,53	3,82	4,38	5,07	5,99	6,28	617,20
16	4,36	4,16	4,29	4,19	4,85	5,48	545,80
17	3,16	3,58	3,43	3,26	4,01	4,19	440,50
18	6,04	5,51	5,84	6,11	6,70	6,87	747,60
19	3,41	3,49	4,07	4,06	4,36	5,19	505,20
20	3,30	3,53	3,21	3,95	4,41	4,65	465,60



**Tabelle 10.**

fT3-Werte der Probanden im kombinierten T3-TRH-Test  
Flächenintegrale von t=-60-120 min (pmol/l)

Pro	-60	0	30	60	90	120	fT3-AUC
1	11,04	9,14	9,06	9,22	8,82	8,86	1.079,60
2	7,74	7,68	6,67	7,36	7,60	8,36	878,40
3	9,68	9,12	8,80	9,17	9,43	9,98	1.103,60
4	8,59	9,00	7,90	7,59	8,54	8,08	980,20
5	11,34	10,44	9,95	10,61	10,57	10,61	1.243,50
6	8,40	8,46	7,68	8,02	7,97	8,19	952,90
7	7,42	7,83	7,28	6,97	7,80	7,45	895,40
8	12,92	12,53	11,07	10,54	10,12	10,05	1.284,20
9	9,60	9,15	8,91	9,20	9,85	10,28	1.128,70
10	10,51	10,37	9,74	10,23	10,71	11,23	1.238,60
11	8,74	7,30	8,92	8,13	7,27	8,16	964,80
12	15,36	13,76	12,30	11,92	11,41	10,44	1.428,80
13	9,00	8,16	7,94	7,76	8,54	8,42	980,20
14	8,77	8,02	8,25	8,11	8,11	9,15	988,30
15	10,61	9,42	9,06	9,77	9,38	9,83	1.125,50
16	9,57	8,97	8,19	8,62	9,03	9,29	1.043,80
17	8,16	7,85	7,62	7,31	7,02	6,64	876,70
18	10,71	10,75	10,40	9,35	9,91	9,98	1.206,70
19	10,95	10,00	10,61	9,75	9,57	9,57	1.197,90
20	6,24	5,93	5,87	6,25	6,33	6,19	734,20

**Tabelle 11.**

fT4-Werte der Patienten im einfachen TRH-Test  
Flächenintegrale von t=-60-120 min (pmol/l)

Pat	-60	0	30	60	90	120	fT4-AUC
1	20,21	20,21	19,82	19,82	20,59	20,98	2.424,70
2	13,38	13,13	13,13	13,77	14,80	15,44	1.678,30
3	13,77	14,41	13,77	13,77	14,16	14,93	1.686,00
4	14,03	13,38	13,38	13,38	14,93	15,19	1.685,70
5	14,16	13,64	14,03	14,54	15,83	16,47	1.786,30
6	10,94	10,42	10,55	10,68	11,33	11,84	1.311,40
7	16,73	16,34	15,83	16,22	16,34	16,73	1.941,90
8	17,63	17,37	18,02	17,76	18,40	19,18	2.177,50
9	19,95	19,56	20,21	19,56	20,21	20,72	2.410,80
10	13,13	12,87	13,00	13,38	14,16	14,54	1.628,10
11	15,70	16,22	15,83	16,60	17,63	18,79	2.020,50
12	15,83	15,57	15,44	16,34	17,12	18,02	1.965,10
13	13,90	13,77	13,64	13,64	13,90	14,80	1.660,10
14	15,32	14,93	15,44	15,83	16,86	17,63	1.934,20
15	17,76	17,25	17,37	17,63	18,79	19,18	2.163,30
16	21,49	21,49	21,75	22,27	23,17	23,68	2.693,90
17	14,54	14,80	14,54	14,93	15,57	16,09	1.811,90
18	15,19	15,19	14,80	15,96	16,34	17,89	1.895,60
19	21,36	20,85	21,11	21,75	22,27	23,04	2.609,10
20	22,52	21,75	21,88	22,65	24,32	26,25	2.781,00

**Tabelle 12.**

fT4-Werte der Patienten im kombinierten T3-TRH-Test  
 Flächenintegrale von t=-60-120 min (pmol/l)

Pat	-60	0	30	60	90	120	fT4-AUC
1	18,53	19,43	18,53	18,66	18,40	18,28	2.227,50
2	13,77	13,51	13,64	13,51	13,90	13,26	1.639,50
3	14,41	14,41	13,77	14,03	14,54	14,93	1.706,40
4	14,54	14,67	14,29	13,90	14,03	14,54	1.702,90
5	16,34	15,83	16,09	16,22	17,89	17,63	2.018,20
6	12,10	11,84	11,97	12,10	12,23	12,61	1.454,50
7	15,83	15,57	15,19	15,06	15,44	16,09	1.843,00
8	18,92	18,53	18,40	18,02	18,92	20,46	2.243,10
9	19,95	19,56	20,98	19,82	20,59	20,98	2.464,60
10	14,80	14,54	14,54	14,67	15,32	15,70	1.790,20
11	18,79	18,02	17,89	18,92	19,31	19,43	2.240,90
12	13,13	14,67	14,54	12,61	15,19	15,06	1.738,70
13	14,80	14,41	13,90	14,41	14,93	15,19	1.737,40
14	16,34	16,09	16,09	16,22	16,60	16,73	1.960,20
15	17,63	18,28	18,02	18,28	18,40	18,40	2.189,20
16	22,52	22,27	22,39	22,91	22,91	22,78	2.720,70
17	16,34	15,96	15,44	15,70	15,83	15,70	1.881,40
18	14,67	14,16	14,16	14,54	15,06	15,32	1.754,40
19	18,02	18,15	17,63	17,89	18,28	17,63	2.152,00
20	23,17	22,65	23,04	22,01	24,45	26,00	2.826,30

**Tabelle 13.**

fT4-Werte der Probanden im einfachen TRH-Test  
 Flächenintegrale von t=-60-120 min (pmol/l)

Pro	-60	0	30	60	90	120	fT4-AUC
1	16,34	15,83	15,44	16,22	16,86	18,53	1.960,00
2	14,16	13,90	14,29	14,80	15,70	16,09	1.795,50
3	14,93	15,06	14,67	14,80	15,83	16,34	1.830,00
4	14,54	14,54	14,80	14,67	15,83	15,96	1.823,60
5	14,54	13,77	13,90	14,16	15,19	15,57	1.740,20
6	20,33	20,59	20,46	21,24	22,01	23,42	2.563,70
7	14,16	14,16	14,16	14,41	14,93	15,70	1.750,40
8	21,75	22,01	22,01	21,62	24,20	24,84	2.749,30
9	14,03	13,64	13,64	13,00	14,41	15,06	1.669,00
10	15,96	15,83	15,32	15,83	16,47	17,25	1.919,00
11	14,03	13,77	14,03	11,97	13,77	14,29	1.632,00
12	15,06	14,67	14,41	14,80	15,19	16,60	1.792,70
13	14,67	14,80	14,67	15,19	15,96	16,86	1.845,60
14	15,96	15,70	16,09	16,22	17,37	18,66	2.006,40
15	13,51	13,51	13,38	14,54	15,57	15,96	1.743,50
16	14,03	13,90	13,77	14,03	14,80	15,57	1.718,10
17	11,45	11,58	11,20	11,58	12,23	12,74	1.412,00
18	12,74	12,23	12,36	12,61	13,38	13,77	1.541,80
19	17,50	16,99	17,50	17,76	18,79	20,33	2.180,00
20	11,84	12,10	11,45	11,97	13,00	13,77	1.476,10

**Tabelle 14.**

ft4-Werte der Probanden im kombinierten T3-TRH-Test  
 Flächenintegrale von t=-60-120 min (pmol/l)

Pro	-60	0	30	60	90	120	ft4-AUC
1	16,60	15,96	16,22	16,34	16,73	17,12	1.975,60
2	15,06	15,57	15,19	15,57	16,34	17,25	1.900,80
3	15,70	15,83	15,83	15,96	17,12	17,76	1.973,10
4	16,47	16,47	16,34	16,09	17,25	17,63	2.006,40
5	15,57	15,70	15,32	15,44	15,83	16,09	1.872,70
6	22,52	22,01	22,39	23,42	22,91	23,42	2.734,70
7	13,77	13,77	13,26	13,77	14,03	14,67	1.651,40
8	19,31	19,05	18,28	18,92	19,69	19,56	2.283,30
9	14,03	14,29	14,29	14,54	14,93	15,83	1.760,80
10	15,70	15,44	15,44	15,83	16,99	17,37	1.941,90
11	14,80	14,03	15,44	14,67	14,80	16,22	1.805,50
12	15,32	15,32	15,19	15,44	15,70	15,96	1.857,20
13	13,51	13,64	13,38	13,38	13,77	14,67	1.636,70
14	18,15	18,28	18,15	18,15	17,76	18,53	2.167,50
15	13,90	13,90	13,51	13,77	14,16	14,67	1.667,90
16	14,41	14,54	14,16	14,41	15,19	15,70	1.764,60
17	12,36	11,97	12,23	11,84	12,23	12,36	1.458,50
18	12,10	11,71	11,45	11,58	11,97	12,23	1.407,80
19	19,18	19,05	19,05	19,56	20,46	20,46	2.366,70
20	13,00	12,87	12,87	12,87	13,64	14,03	1.586,80

**Tabelle 15.**

Cortisolwerte der Patienten im einfachen TRH-Test  
 Flächenintegrale t=-60-120 min (nmol/l)

Pat	-60	0	30	60	90	120	Cor-AUC
1	876,53	630,71	654,71	708,24	645,88	618,02	78.675,70
2	837,63	613,88	512,35	407,23	313,70	288,32	50.208,60
3	326,39	321,42	331,63	299,90	286,94	297,42	36.929,20
4	459,37	349,29	397,30	495,79	349,84	350,12	46.795,50
5	396,74	366,40	262,66	203,61	365,29	363,08	36.485,00
6	632,91	465,17	486,69	518,97	509,86	440,06	59.293,70
7	558,70	352,88	313,97	371,36	442,82	446,96	45.697,20
8	471,24	301,56	220,72	276,18	397,02	301,56	36.264,40
9	1.186,37	1.164,85	1.164,02	947,16	906,33	988,55	123.291,20
10	637,60	358,39	320,60	264,31	212,44	195,89	32.150,60
11	392,05	319,77	367,22	336,05	280,04	301,56	38.824,70
12	1.335,91	1.293,97	1.121,81	1.147,74	915,44	962,34	127.007,90
13	320,60	271,76	228,17	169,95	266,80	298,25	28.897,90
14	464,06	329,98	357,84	378,26	415,78	498,83	46.798,10
15	858,88	530,56	342,94	307,63	237,55	304,59	37.723,70
16	839,01	683,68	553,46	474,00	542,97	526,97	65.443,70
17	395,09	250,79	313,97	353,70	179,06	173,82	31.041,30
18	368,33	275,07	222,93	201,96	198,37	209,68	25.738,70
19	343,50	264,86	222,10	254,93	277,00	309,56	30.806,80
20	338,25	327,77	333,29	306,80	302,94	336,87	38.231,60

**Tabelle 16.**

Cortisolwerte der Patienten im kombinierten T3-TRH-Test  
Flächenintegrale t=-60-120 min (nmol/l)

Pat	-60	0	30	60	90	120	Cor-AUC
1	803,70	603,67	527,52	594,56	563,66	537,18	66.946,90
2	695,27	512,62	438,68	345,43	311,77	242,24	44.475,20
3	400,61	334,11	315,35	301,56	406,40	312,04	41.362,70
4	400,06	276,73	278,93	224,03	227,62	292,18	30.431,70
5	365,29	284,73	334,67	260,17	336,05	170,51	36.584,60
6	520,62	408,06	360,33	352,60	363,36	364,74	43.727,60
7	564,49	306,25	279,76	251,90	446,41	469,03	41.837,60
8	411,37	343,77	293,01	293,01	347,36	255,76	37.470,30
9	1.283,76	943,03	963,44	747,14	720,65	693,06	98.667,30
10	709,61	433,16	347,91	307,35	250,52	238,38	36.799,60
11	363,08	282,52	259,35	252,17	293,56	282,25	32.807,50
12	1.297,83	1.111,88	987,72	901,64	872,40	871,29	112.269,30
13	408,33	338,53	274,24	178,51	224,31	188,16	28.779,10
14	412,75	310,66	264,31	240,03	406,95	374,67	38.504,30
15	523,38	395,92	284,45	240,31	287,21	400,06	35.632,40
16	610,84	474,82	395,64	438,68	476,20	381,85	52.213,90
17	494,14	347,63	266,80	178,23	135,19	129,67	24.417,20
18	353,70	266,24	280,04	257,97	331,36	313,70	35.414,80
19	382,12	335,22	282,25	333,29	261,55	233,41	34.104,10
20	359,50	295,21	284,45	304,32	327,49	251,34	36.029,50

**Tabelle 17.**

Cortisolwerte der Probanden im einfachen TRH-Test  
Flächenintegrale t=-60-120 min (nmol/l)

Pro	-60	0	30	60	90	120	Cor-AUC
1	284,18	263,48	217,69	207,20	158,09	228,72	24.097,20
2	289,42	190,10	159,47	203,61	198,92	195,89	22.267,70
3	455,24	339,36	273,14	231,76	182,09	146,23	27.700,30
4	445,30	368,33	275,07	236,17	200,30	174,09	29.162,40
5	383,23	317,56	283,63	257,14	246,38	217,41	31.692,90
6	292,45	279,76	292,18	217,13	191,20	124,71	27.722,50
7	324,73	267,07	220,72	285,00	251,07	235,62	29.598,50
8	621,60	445,30	315,08	293,28	491,10	603,39	48.599,70
9	806,46	479,51	461,30	360,05	304,59	254,93	45.181,00
10	494,41	415,78	386,81	297,70	243,62	197,27	37.301,70
11	346,81	305,42	258,24	226,51	245,55	275,07	30.486,70
12	345,98	321,15	296,32	253,28	233,41	191,75	31.383,80
13	410,54	409,99	337,43	276,73	238,93	187,89	34.567,80
14	341,84	281,14	239,21	195,61	156,44	161,68	24.166,40
15	318,66	278,93	245,00	217,41	175,20	140,16	25.347,10
16	637,60	454,41	296,87	270,66	236,72	234,24	33.643,30
17	257,41	196,72	158,92	126,09	117,81	152,57	17.083,90
18	395,09	301,28	279,21	234,52	209,68	229,27	29.551,50
19	573,60	438,96	333,84	294,11	270,66	278,11	37.232,90
20	511,52	411,09	330,80	263,21	203,61	183,75	32.589,00

**Tabelle 18.**

Cortisolwerte der Probanden im kombinierten T3-TRH-Test  
 Flächenintegrale t=-60-120 min (nmol/l)

Pro	-60	0	30	60	90	120	Cor-AUC
1	318,39	257,41	236,72	206,65	215,20	193,96	26.723,50
2	158,92	134,36	127,74	128,85	156,44	176,85	17.056,30
3	471,79	325,56	281,42	231,76	317,29	251,07	34.349,90
4	353,70	292,73	212,44	196,72	156,16	140,16	23.007,30
5	384,05	334,67	278,93	268,17	211,34	190,10	30.221,90
6	305,70	259,90	201,68	153,40	230,93	198,10	24.952,40
7	386,54	304,59	254,66	294,66	270,93	199,75	31.960,20
8	586,29	272,87	275,35	432,34	421,58	352,60	42.778,70
9	716,79	555,66	468,75	385,71	304,32	316,46	47.358,20
10	403,37	323,63	292,45	232,31	183,20	168,02	28.588,70
11	330,25	278,66	240,31	247,76	270,66	258,52	30.765,80
12	347,36	306,80	256,31	247,21	229,55	175,47	29.201,30
13	302,94	318,66	363,36	311,77	240,58	226,24	35.842,00
14	309,56	246,65	235,62	216,03	240,31	249,14	28.315,70
15	404,75	334,11	291,63	216,03	233,96	183,75	30.522,80
16	467,10	339,36	295,21	255,48	237,27	232,31	32.125,50
17	227,89	187,34	139,88	131,60	131,88	128,02	16.656,00
18	329,70	284,45	230,93	187,89	226,51	226,24	27.162,30
19	328,05	267,90	289,14	318,94	237,00	211,06	32.214,00
20	431,51	256,04	220,17	193,96	155,06	173,54	23.184,20

**Tabelle 19.**

ACTH-Werte der Patienten im einfachen TRH-Test  
 Flächenintegrale t=-60-120 min (pmol/l)

Pat	-60	0	30	60	90	120	ACTHAUC
1	14,34	7,49	6,70	7,91	7,90	7,75	894,60
2	7,38	3,64	3,04	3,55	3,32	4,18	403,60
3	14,51	8,99	7,71	10,03	11,11	9,56	1.138,90
4	4,98	2,82	5,33	6,47	5,32	4,84	632,00
5	6,54	4,42	3,69	3,58	6,86	7,90	616,80
6	6,66	4,16	3,59	3,94	5,24	3,56	509,20
7	4,00	4,59	5,47	6,57	9,69	7,56	859,30
8	15,96	9,22	9,61	16,67	17,68	12,36	1.640,80
9	4,59	3,20	3,06	2,86	3,13	3,11	367,90
10	8,69	2,21	1,57	1,50	1,85	2,41	213,00
11	5,03	4,78	5,26	5,67	5,21	6,67	646,70
12	8,76	4,97	3,31	3,30	3,48	3,57	423,00
13	3,48	3,02	2,93	3,94	5,23	5,25	487,90
14	6,04	4,03	4,97	4,52	7,82	8,44	726,70
15	21,15	5,93	3,82	3,10	7,07	8,70	643,90
16	17,84	11,92	11,40	13,14	17,85	18,55	1.737,50
17	8,59	4,27	2,80	3,69	2,90	4,40	388,50
18	7,13	4,34	4,30	4,63	5,49	6,40	591,60
19	4,52	4,15	5,21	5,88	5,42	5,83	642,60
20	8,07	7,17	6,32	6,18	8,95	9,30	899,10

**Tabelle 20.**

ACTH-Werte der Patienten im kombinierten T3-TRH-Test  
Flächenintegrale t=-60-120 min (pmol/l)

Pat	-60	0	30	60	90	120	ACTHAUC
1	8,48	7,28	8,29	7,35	7,41	6,71	914,90
2	5,63	3,45	3,15	3,66	3,91	4,04	430,50
3	17,49	10,62	11,76	14,61	14,24	11,23	1.550,70
4	2,54	2,20	4,79	4,51	3,63	4,02	489,20
5	5,93	4,42	4,14	3,48	6,01	5,36	573,40
6	4,82	4,29	4,44	4,63	4,28	3,45	518,80
7	5,06	4,94	5,08	6,01	9,09	8,03	816,70
8	13,98	12,00	10,09	15,39	13,72	11,56	1.495,80
9	4,48	3,36	2,79	2,46	2,97	3,54	348,60
10	9,07	2,39	1,71	1,31	1,41	1,58	190,70
11	5,53	4,51	4,25	4,41	4,94	5,71	558,00
12	2,83	3,11	2,29	2,33	2,26	2,13	281,00
13	4,92	3,53	2,81	3,33	3,68	3,62	397,70
14	3,65	1,71	2,26	3,90	7,79	6,82	565,30
15	9,78	4,52	3,92	3,87	8,53	12,01	740,70
16	17,72	11,00	12,67	16,94	18,45	17,46	1.868,20
17	8,02	2,80	2,95	2,72	3,66	3,89	385,70
18	5,85	2,80	4,91	5,52	7,50	6,60	700,80
19	8,11	7,68	6,16	4,01	5,10	5,20	659,40
20	7,53	6,30	6,24	7,19	6,76	6,15	788,30

**Tabelle 21.**

ACTH-Werte der Probanden im einfachen TRH-Test  
Flächenintegrale t=-60-120 min (pmol/l)

Pro	-60	0	30	60	90	120	ACTHAUC
1	0,99	1,10	1,56	1,43	2,53	3,67	239,90
2	2,16	2,41	2,16	3,04	2,91	2,79	315,60
3	4,14	1,88	2,01	2,38	2,65	2,10	273,80
4	8,38	5,05	3,30	3,52	3,54	3,62	430,70
5	7,07	5,60	4,09	3,86	3,53	3,68	474,80
6	4,78	3,75	3,81	2,77	2,89	3,29	393,80
7	7,35	4,32	4,43	5,57	3,88	5,65	543,50
8	20,38	9,01	6,70	5,46	16,50	12,20	1.249,30
9	9,27	3,27	2,80	2,43	2,47	2,34	315,50
10	7,42	5,25	7,20	5,00	6,17	5,15	738,80
11	6,59	4,91	4,17	4,26	5,21	6,56	575,10
12	3,52	2,80	2,57	2,24	2,24	2,24	287,60
13	4,73	8,13	6,55	5,63	5,25	5,36	719,50
14	19,11	6,81	4,80	5,59	5,89	6,69	674,40
15	4,08	2,96	3,33	2,62	2,75	2,59	351,10
16	5,86	3,37	3,97	3,94	4,40	4,91	496,40
17	2,22	2,58	2,79	2,24	2,88	1,85	315,90
18	8,92	8,53	6,11	6,59	7,49	6,99	831,00
19	7,02	6,47	4,48	5,67	5,69	6,43	649,20
20	7,02	6,32	5,26	4,03	4,32	4,14	568,40

**Tabelle 22.**

ACTH-Werte der Probanden im kombinierten T3-TRH-Test  
Flächenintegrale t=-60-120 min (pmol/l)

Pro	-60	0	30	60	90	120	ACTHAUC
1	7,22	4,33	4,05	2,83	3,85	4,07	456,60
2	1,94	2,00	1,67	1,90	2,45	2,54	248,20
3	6,08	4,03	4,93	4,87	5,77	7,25	638,20
4	6,70	3,42	3,49	5,70	3,50	1,98	447,60
5	5,67	3,49	3,22	2,92	2,96	3,59	376,40
6	5,82	4,15	3,85	3,88	4,22	3,98	481,70
7	8,70	7,20	5,51	3,31	2,55	4,79	508,50
8	13,43	5,51	8,15	11,07	10,65	10,82	1.136,70
9	6,15	3,32	2,69	2,33	2,12	2,70	299,20
10	6,95	4,65	3,16	4,03	4,38	4,80	476,70
11	5,17	4,71	4,09	5,62	6,07	7,70	642,90
12	2,75	2,23	1,66	2,09	2,22	2,62	245,50
13	3,57	3,47	5,54	3,55	3,77	2,39	502,00
14	9,31	7,65	7,63	5,30	8,73	7,05	907,40
15	4,82	2,59	2,24	2,37	2,72	2,59	297,60
16	5,69	4,71	4,29	4,54	5,66	6,71	603,00
17	2,89	3,09	2,97	3,34	3,86	3,89	409,80
18	8,84	7,54	5,73	5,97	6,07	7,67	743,50
19	6,82	5,86	7,05	8,26	6,13	5,19	802,90
20	3,41	3,50	3,48	3,63	3,57	5,09	440,50

**Tabelle 23.**

Growth-Hormon-Werte der Patienten im einfachen TRH-Test  
Flächenintegrale t=-60-120 min (pmol/l)

Pat	-60	0	30	60	90	120	GH-AUC
1	91,81	421,78	231,34	74,54	27,72	17,27	16.243,70
2	7,27	5,00	8,64	5,91	9,09	7,73	954,70
3	10,91	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55	546,00
4	5,00	4,55	13,64	50,90	113,17	78,63	6.922,20
5	5,00	4,55	8,64	6,82	7,73	11,82	954,90
6	5,00	4,55	8,18	4,55	4,55	6,82	713,90
7	42,27	5,00	4,55	4,55	4,55	4,55	550,50
8	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55	546,00
9	20,00	20,00	56,81	17,73	9,09	26,82	3.458,80
10	7,27	4,55	6,82	6,82	5,00	4,55	700,20
11	96,35	14,09	9,09	4,55	4,55	4,55	823,00
12	30,00	47,72	36,81	39,09	109,53	283,61	9.948,70
13	27,72	10,00	19,09	124,99	82,72	38,18	7.054,00
14	15,00	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55	546,00
15	4,55	9,09	6,82	4,55	8,64	6,82	868,50
16	31,36	15,00	10,45	5,45	4,55	4,55	904,50
17	4,55	4,55	7,27	8,18	9,54	5,91	940,60
18	19,54	5,45	4,55	4,55	4,55	4,55	555,00
19	83,63	14,09	9,09	4,55	5,00	4,55	841,00
20	4,55	6,36	36,81	15,45	15,00	7,27	2.517,70

**Tabelle 24.**

Growth-Hormon-Werte der Patienten im kombinierten T3-TRH-Test  
 Flächenintegrale t=-60-120 min (pmol/l)

Pat	-60	0	30	60	90	120	GH-AUC
1	17,27	29,54	24,09	15,00	9,09	41,36	2.336,20
2	7,27	5,45	7,27	4,55	4,55	5,45	672,80
3	31,36	5,45	5,00	18,18	46,36	15,91	2.631,60
4	27,72	4,55	11,82	10,00	10,91	7,27	1.227,40
5	5,45	6,82	12,27	5,45	9,09	9,09	1.122,50
6	9,09	4,55	8,18	4,55	4,55	4,55	691,20
7	13,18	4,55	5,00	4,55	4,55	4,55	564,00
8	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55	10,45	605,00
9	37,72	24,09	50,00	18,63	12,27	7,27	3.177,00
10	9,54	10,91	25,00	14,09	6,36	4,55	1.690,80
11	252,25	31,36	11,82	6,82	4,55	4,55	1.150,30
12	20,91	23,63	409,96	925,82	535,40	174,53	58.312,40
13	40,00	229,07	131,35	287,70	146,35	59,54	19.748,10
14	4,55	4,55	4,55	4,55	13,18	26,82	1.113,90
15	4,55	5,00	4,55	4,55	4,55	4,55	550,50
16	4,55	4,55	6,36	14,09	25,00	5,91	1.640,80
17	16,82	5,45	11,36	7,27	5,00	7,27	927,00
18	20,91	6,82	4,55	4,55	4,55	4,55	568,70
19	35,45	6,82	5,45	4,55	6,36	6,36	695,20
20	4,55	8,64	15,45	14,09	13,18	54,99	2.063,30

**Tabelle 25.**

Growth-Hormon-Werte der Probanden im einfachen TRH-Test  
 Flächenintegrale t=-60-120 min (pmol/l)

Pro	-60	0	30	60	90	120	GH-AUC
1	4,55	6,36	5,91	6,82	4,55	4,55	663,90
2	26,36	10,91	6,36	11,36	57,27	48,63	3.367,80
3	20,00	5,45	5,91	3,64	3,18	4,55	536,40
4	158,17	30,91	15,91	29,54	254,52	199,53	13.712,40
5	66,36	27,27	18,63	7,73	7,27	10,91	1.572,40
6	4,55	6,82	6,36	35,91	13,64	6,36	1.650,00
7	4,55	5,45	11,36	10,00	5,00	4,55	954,40
8	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55	546,00
9	80,90	14,09	18,18	13,18	21,36	122,72	3.213,30
10	10,45	4,55	17,73	5,00	4,55	34,09	1.377,60
11	44,54	42,72	35,00	255,43	242,25	81,36	17.439,40
12	21,36	6,36	5,00	4,55	4,55	4,55	582,10
13	111,81	58,18	16,36	5,00	4,55	5,45	1.572,70
14	4,55	4,55	4,55	27,72	141,35	21,82	6.654,10
15	180,44	59,99	12,27	5,00	4,55	4,55	1.418,20
16	10,00	8,18	10,45	6,36	7,73	5,45	990,70
17	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55	546,00
18	14,54	59,99	59,54	252,70	184,98	73,17	16.166,40
19	4,55	4,55	25,91	7,27	4,55	4,55	1.454,80
20	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55	546,00



**Tabelle 26.**

Growth-Hormon-Werte der Probanden im kombinierten T3-TRH-Test  
Flächenintegrale t=-60-120 min (pmol/l)

Pro	-60	0	30	60	90	120	GH-AUC
1	5,45	5,00	5,00	4,55	4,55	4,55	568,50
2	61,81	31,82	8,18	6,36	9,09	16,36	1.299,80
3	7,27	3,64	6,36	3,18	6,36	7,73	686,10
4	5,45	4,55	126,81	78,17	80,45	121,35	11.112,80
5	47,27	8,18	11,36	4,55	4,55	4,55	854,70
6	4,55	7,73	6,36	9,09	6,82	4,55	831,80
7	5,45	4,55	12,27	10,45	6,82	4,55	1.063,60
8	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55	7,73	577,80
9	27,27	11,82	34,54	244,07	205,89	97,72	15.594,00
10	5,00	4,55	5,45	5,91	7,73	5,00	740,90
11	14,54	50,90	189,98	328,60	175,44	51,36	22.211,40
12	7,73	15,45	28,63	7,73	4,55	4,55	1.681,80
13	28,63	5,00	4,55	4,55	4,55	4,55	550,50
14	4,55	4,55	4,55	4,55	5,91	42,72	982,10
15	72,27	19,54	26,36	8,18	5,91	5,00	1.699,80
16	9,09	6,82	8,64	6,36	5,91	6,36	841,00
17	6,82	4,55	5,45	4,55	4,55	33,18	868,30
18	10,00	30,45	49,09	20,45	191,80	115,44	11.503,50
19	4,55	4,55	25,91	5,45	4,55	4,55	1.418,40
20	4,55	8,18	4,55	4,55	4,55	4,55	582,30

**Tabelle 27.**

Prolaktin-Werte der Patienten im einfachen TRH-Test  
(pmol/l) delta=0-30 min

Pat	t=0	t=30	deltaPrl
1	245,16	1.704,06	1.458,90
2	155,79	1.249,97	1.094,18
3	173,91	298,30	124,39
4	550,71	2.790,99	2.240,28
5	904,57	5.417,74	4.513,17
6	114,73	2.234,25	2.119,51
7	113,52	1.236,68	1.123,16
8	271,73	821,24	549,50
9	242,75	1.338,13	1.095,38
10	140,09	588,15	448,06
11	324,87	2.060,34	1.735,46
12	849,01	2.149,71	1.300,69
13	179,95	932,34	752,40
14	136,47	1.012,05	875,58
15	91,79	282,60	190,82
16	2.282,55	2.305,50	22,95
17	114,73	585,73	471,00
18	352,65	1.572,43	1.219,78
19	153,38	850,22	696,84
20	183,57	567,62	384,05

**Tabelle 28.**

Prolaktinwerte der Patienten im kombinierten  
T3-TRH-Test (pmol/l) delta=0-30 min

Pat	t=0	t=30	deltaPrl
1	187,19	1.329,68	1.142,48
2	120,77	975,82	855,05
3	179,95	307,96	128,02
4	269,32	2.315,16	2.045,84
5	870,75	6.734,14	5.863,38
6	83,33	1.951,64	1.868,31
7	101,45	1.172,68	1.071,23
8	274,15	746,36	472,21
9	381,63	1.771,70	1.390,06
10	169,08	602,64	433,56
11	307,96	1.740,30	1.432,33
12	378,01	1.397,31	1.019,30
13	181,16	1.300,69	1.119,54
14	166,66	822,44	655,78
15	143,72	406,99	263,28
16	2.334,48	2.836,89	502,40
17	165,45	625,59	460,13
18	444,43	1.528,95	1.084,51
19	179,95	838,14	658,20
20	204,10	478,25	274,15

**Tabelle 29.**

Prolaktin-Werte der Probanden im einfachen TRH-Test  
(pmol/l) delta=0-30 min

Pro	t=0	t=30	deltaPrl
1	173,91	857,47	683,56
2	208,93	1.533,78	1.324,85
3	472,21	2.182,31	1.710,10
4	624,38	2.790,99	2.166,61
5	463,76	1.594,16	1.130,41
6	213,76	643,70	429,94
7	194,44	666,65	472,21
8	171,49	1.189,58	1.018,09
9	269,32	1.090,55	821,24
10	316,42	1.170,26	853,84
11	394,92	876,79	481,87
12	390,09	3.080,84	2.690,76
13	289,85	1.634,02	1.344,17
14	468,59	873,17	404,58
15	865,92	2.291,01	1.425,09
16	294,68	954,08	659,40
17	392,50	2.041,01	1.648,51
18	212,56	1.184,75	972,20
19	200,48	626,80	426,32
20	94,20	611,10	516,90

**Tabelle 30.**

Prolaktin-Werte der Probanden im kombinierten  
T3-TRH-Test (pmol/l) delta=0-30 min

Pro	t=0	t=30	deltaPrl
1	143,72	747,57	603,85
2	275,36	1.217,36	942,01
3	452,89	2.100,19	1.647,30
4	600,23	2.792,20	2.191,98
5	406,99	1.646,10	1.239,10
6	275,36	763,27	487,91
7	211,35	766,89	555,54
8	85,75	894,91	809,16
9	386,46	867,13	480,66
10	276,56	756,02	479,46
11	475,83	963,74	487,91
12	375,59	2.787,37	2.411,78
13	248,79	1.562,76	1.313,98
14	483,08	937,18	454,10
15	794,67	2.507,19	1.712,52
16	236,71	849,01	612,30
17	323,66	1.561,56	1.237,89
18	187,19	1.065,19	878,00
19	159,42	589,36	429,94
20	136,47	592,98	456,51

**Tabelle 31.**

Mittlerer arterieller Blutdruck der Patienten im einfachen TRH-Test (mmHg)

Pat	-60	0	30	60	90	120	MAP-AUC
1	86,00	88,33	83,00	89,00	87,00	85,33	10.316,60
2	92,67	88,00	87,67	84,00	87,00	88,00	10.426,80
3	88,67	84,33	97,67	90,33	90,33	90,33	11.073,20
4	93,00	88,00	89,33	92,33	91,67	97,67	10.943,30
5	78,67	105,67	75,00	89,33	84,00	76,33	9.966,60
6	86,33	90,33	93,67	93,67	90,67	91,33	11.063,60
7	98,67	109,00	101,33	98,00	94,33	102,00	11.896,40
8	92,67	92,00	94,33	86,67	85,33	70,00	10.539,80
9	89,00	98,00	104,00	94,67	98,33	98,33	11.949,90
10	116,00	94,00	103,33	107,00	110,00	116,33	12.776,50
11	88,00	102,00	89,00	84,33	89,33	87,33	10.713,10
12	89,67	83,67	82,33	81,00	79,33	86,00	9.783,10
13	81,33	87,00	81,33	83,67	87,33	83,00	10.119,80
14	96,33	84,00	86,67	85,33	91,67	91,67	10.596,90
15	85,67	89,00	87,33	85,33	78,33	104,67	10.269,70
16	104,00	106,33	110,00	103,67	117,00	112,67	13.343,40
17	105,33	100,67	99,00	103,00	84,33	97,00	11.369,90
18	98,67	98,67	98,67	99,67	100,67	97,67	11.930,40
19	87,00	83,67	80,00	74,00	69,67	78,00	9.083,50
20	94,67	89,67	91,67	89,00	90,00	87,33	10.816,80

**Tabelle 32.**

Mittlerer arterieller Blutdruck der Patienten im kombinierten T3-TRH-Test (mmHg)

Pat	-60	0	30	60	90	120	MAP-AUC
1	91,67	90,00	90,33	93,00	93,33	89,00	10.996,40
2	95,67	83,67	83,00	83,33	82,67	88,67	10.016,80
3	86,00	87,00	84,67	83,67	87,00	85,67	10.266,90
4	85,67	85,67	89,00	89,00	89,33	94,00	10.709,90
5	80,00	80,00	82,00	80,00	79,00	84,33	9.683,30
6	90,67	82,33	89,00	87,67	88,33	87,33	10.543,20
7	91,67	96,00	95,33	95,33	92,33	104,00	11.413,00
8	94,00	91,00	89,33	87,67	88,67	91,33	10.696,70
9	98,33	92,67	103,00	96,00	96,67	99,67	11.830,20
10	106,33	113,33	105,67	104,33	107,00	106,00	12.786,70
11	85,33	84,00	89,67	84,67	85,67	90,67	10.453,70
12	88,33	86,00	82,00	75,33	79,33	82,67	9.646,50
13	85,33	84,00	83,00	76,67	83,67	87,00	9.910,20
14	85,00	80,67	79,67	83,00	88,00	87,33	10.046,80
15	88,00	82,00	78,00	83,67	83,33	85,33	9.799,90
16	89,33	96,33	98,67	109,00	105,33	113,00	12.433,30
17	94,67	103,67	84,00	93,33	90,67	88,33	10.773,40
18	98,33	100,67	89,67	85,00	84,33	87,67	10.543,40
18	83,33	77,33	78,67	74,67	76,67	84,67	9.327,00
20	97,67	94,67	88,67	90,00	84,67	89,00	10.570,30

**Tabelle 33.**

Mittlerer arterieller Blutdruck der Probanden im einfachen TRH-Test (mmHg)

Pro	-60	0	30	60	90	120	MAP-AUC
1	102,67	90,00	95,67	100,67	102,67	102,33	11.870,30
2	91,67	97,00	102,33	93,33	103,33	97,33	12.036,30
3	91,67	84,67	90,00	85,33	86,33	86,67	10.473,20
4	82,67	82,67	82,67	89,67	89,00	86,00	10.346,90
5	92,33	93,33	81,00	74,00	83,67	84,33	9.843,40
6	88,33	83,67	83,33	86,67	85,67	84,33	10.173,40
7	86,67	83,00	85,67	84,00	87,00	89,00	10.306,80
8	93,00	90,00	87,67	83,67	84,00	94,00	10.380,20
9	86,67	95,00	89,67	85,33	82,00	75,67	10.280,10
10	95,33	93,67	94,67	88,67	93,67	88,33	11.127,00
11	84,67	86,67	88,67	85,67	85,33	89,33	10.433,40
12	92,00	99,00	96,33	88,00	92,67	90,00	11.210,00
13	102,67	92,67	89,67	89,33	93,67	98,67	11.033,60
14	96,00	94,67	94,00	94,00	92,67	93,67	11.230,20
15	85,33	78,67	69,00	78,67	80,33	76,00	9.093,30
16	112,00	115,33	118,67	114,33	119,67	120,00	14.173,50
17	97,33	98,33	91,00	94,00	92,67	92,67	11.136,80
18	89,33	89,67	92,00	94,67	88,67	89,67	10.913,60
19	108,00	104,33	105,00	101,67	104,67	103,67	12.500,20
20	86,33	85,67	88,33	86,33	85,00	77,67	10.293,20

**Tabelle 34.**

Mittlerer arterieller Blutdruck der Probanden im kombinierten T3-TRH-Test (mmHg)

Pro	-60	0	30	60	90	120	MAP-AUC
1	113,33	91,33	110,67	101,33	104,00	94,67	12.473,40
2	97,33	91,00	97,00	92,00	84,00	88,00	10.870,00
3	85,00	91,00	91,00	93,00	99,00	104,00	11.410,00
4	78,00	85,67	83,00	86,00	77,67	85,67	9.860,20
5	94,33	92,00	80,67	86,67	84,00	92,00	10.160,20
6	84,67	84,00	84,67	82,67	85,33	85,00	10.143,40
7	95,67	93,00	89,33	91,67	93,33	90,33	10.973,10
8	95,67	97,67	93,00	91,33	91,00	90,67	11.070,00
9	87,00	83,33	82,00	85,33	82,33	78,33	9.896,40
10	85,33	82,67	88,00	85,00	83,00	87,67	10.243,40
11	79,00	74,33	74,33	88,00	73,67	85,00	9.273,30
12	93,67	93,67	92,33	93,67	96,33	84,00	11.196,50
13	93,33	99,67	96,67	89,00	95,33	101,67	11.473,40
14	100,33	110,33	106,67	91,33	100,33	107,33	12.283,20
15	75,33	71,67	74,67	70,33	69,67	66,67	8.563,60
16	106,00	112,33	107,67	105,00	95,67	107,67	12.433,60
17	90,67	89,67	89,00	83,00	79,67	84,33	10.146,80
18	91,00	91,00	94,33	92,00	92,00	94,33	11.146,50
19	100,00	89,33	97,33	94,67	93,00	96,33	11.363,20
20	95,33	80,67	92,33	88,33	85,67	78,33	10.476,60

**Tabelle 35.**

Herzfrequenz der Patienten im einfachen TRH-Test (bpm)

Pat	-60	0	30	60	90	120	HF-AUC
1	68,00	60,00	63,00	65,00	64,00	66,00	7.640,00
2	75,00	77,00	80,00	74,00	77,00	73,00	9.260,00
3	57,00	59,00	63,00	58,00	58,00	61,00	7.200,00
4	74,00	74,00	75,00	77,00	77,00	84,00	9.200,00
5	67,00	76,00	76,00	69,00	62,00	64,00	8.300,00
6	74,00	69,00	68,00	80,00	69,00	67,00	8.440,00
7	83,00	84,00	68,00	73,00	90,00	79,00	9.410,00
8	98,00	96,00	82,00	93,00	92,00	95,00	10.730,00
9	79,00	72,00	74,00	72,00	72,00	77,00	8.770,00
10	97,00	78,00	79,00	79,00	78,00	80,00	9.440,00
11	73,00	87,00	73,00	71,00	77,00	71,00	9.000,00
12	63,00	64,00	54,00	71,00	57,00	61,00	7.110,00
13	57,00	56,00	56,00	55,00	65,00	58,00	7.080,00
14	75,00	72,00	68,00	74,00	79,00	79,00	8.870,00
15	66,00	66,00	67,00	66,00	62,00	63,00	7.770,00
16	60,00	59,00	62,00	56,00	58,00	54,00	7.050,00
17	92,00	89,00	81,00	84,00	83,00	83,00	9.960,00
18	78,00	78,00	63,00	63,00	61,00	75,00	7.750,00
19	87,00	81,00	76,00	83,00	81,00	77,00	9.520,00
20	80,00	82,00	93,00	85,00	87,00	83,00	10.550,00

**Tabelle 36.**

Herzfrequenz der Patienten im kombinierten T3-TRH-Test (bpm)

Pat	-60	0	30	60	90	120	HF-AUC
1	67,00	63,00	65,00	63,00	61,00	63,00	7.560,00
2	97,00	81,00	77,00	76,00	78,00	70,00	9.230,00
3	63,00	63,00	58,00	62,00	63,00	61,00	7.320,00
4	75,00	75,00	79,00	79,00	78,00	76,00	9.370,00
5	73,00	62,00	66,00	66,00	66,00	69,00	7.910,00
6	83,00	81,00	72,00	75,00	76,00	79,00	9.020,00
7	80,00	71,00	74,00	80,00	78,00	89,00	9.280,00
8	98,00	97,00	77,00	91,00	91,00	87,00	10.380,00
9	85,00	83,00	84,00	76,00	72,00	76,00	9.350,00
10	90,00	84,00	83,00	80,00	79,00	78,00	9.700,00
11	79,00	80,00	70,00	74,00	69,00	74,00	8.580,00
12	67,00	74,00	63,00	58,00	81,00	63,00	8.290,00
13	64,00	59,00	60,00	64,00	65,00	62,00	7.490,00
14	81,00	63,00	70,00	70,00	74,00	74,00	8.530,00
15	69,00	70,00	65,00	64,00	60,00	58,00	7.560,00
16	64,00	67,00	63,00	58,00	56,00	55,00	7.140,00
17	98,00	97,00	87,00	82,00	84,00	93,00	10.380,00
18	77,00	82,00	64,00	60,00	68,00	69,00	7.990,00
19	94,00	82,00	76,00	81,00	75,00	76,00	9.240,00
20	90,00	103,00	85,00	85,00	87,00	87,00	10.480,00

**Tabelle 37.**

Herzfrequenz der Probanden im einfachen TRH-Test (bpm)

Pro	-60	0	30	60	90	120	HF-AUC
1	62,00	67,00	60,00	60,00	59,00	61,00	7.240,00
2	65,00	59,00	53,00	51,00	53,00	57,00	6.420,00
3	74,00	70,00	70,00	63,00	61,00	63,00	7.830,00
4	71,00	68,00	60,00	59,00	71,00	68,00	7.780,00
5	66,00	59,00	56,00	57,00	55,00	57,00	6.740,00
6	58,00	45,00	44,00	42,00	42,00	46,00	5.190,00
7	71,00	59,00	54,00	51,00	49,00	50,00	6.230,00
8	77,00	74,00	78,00	84,00	75,00	83,00	9.370,00
9	61,00	56,00	52,00	49,00	51,00	57,00	6.230,00
10	77,00	81,00	75,00	71,00	71,00	74,00	8.810,00
11	62,00	61,00	57,00	60,00	56,00	61,00	6.940,00
12	75,00	70,00	67,00	84,00	71,00	70,00	8.600,00
13	73,00	73,00	63,00	66,00	60,00	64,00	7.610,00
14	68,00	72,00	94,00	64,00	58,00	62,00	8.700,00
15	57,00	56,00	60,00	57,00	63,00	63,00	7.250,00
16	50,00	51,00	52,00	54,00	53,00	56,00	6.350,00
17	62,00	67,00	56,00	58,00	58,00	60,00	6.990,00
18	54,00	51,00	53,00	54,00	52,00	54,00	6.330,00
19	56,00	56,00	57,00	56,00	57,00	61,00	6.850,00
20	78,00	68,00	65,00	64,00	62,00	62,00	7.660,00

**Tabelle 38.**

Herzfrequenz der Probanden im kombinierten T3-TRH-Test (bpm)

Pro	-60	0	30	60	90	120	HF-AUC
1	56,00	61,00	53,00	53,00	54,00	68,00	6.630,00
2	64,00	59,00	59,00	66,00	60,00	66,00	7.330,00
3	75,00	70,00	65,00	63,00	62,00	74,00	7.780,00
4	59,00	62,00	61,00	69,00	77,00	87,00	8.390,00
5	67,00	62,00	60,00	58,00	53,00	59,00	6.890,00
6	44,00	55,00	40,00	48,00	37,00	46,00	5.050,00
7	63,00	56,00	54,00	57,00	57,00	58,00	6.720,00
8	79,00	81,00	79,00	82,00	86,00	86,00	9.910,00
9	71,00	60,00	54,00	55,00	56,00	61,00	6.710,00
10	74,00	75,00	69,00	67,00	75,00	69,00	8.540,00
11	61,00	58,00	54,00	75,00	53,00	68,00	7.040,00
12	88,00	88,00	66,00	68,00	71,00	68,00	8.400,00
13	73,00	71,00	68,00	68,00	67,00	69,00	8.160,00
14	70,00	69,00	69,00	55,00	64,00	64,00	7.750,00
15	77,00	83,00	64,00	66,00	65,00	69,00	8.000,00
16	52,00	52,00	51,00	54,00	53,00	55,00	6.310,00
17	63,00	57,00	62,00	59,00	63,00	63,00	7.380,00
18	55,00	54,00	56,00	54,00	53,00	54,00	6.520,00
19	66,00	67,00	65,00	63,00	64,00	63,00	7.720,00
20	71,00	69,00	62,00	62,00	62,00	60,00	7.490,00

## **8. LITERATUR**

- Adinoff B, Nemeroff CB, Bassette G, Martin PR, Linnoila M (1991): Inverse relationship between CSF TRH concentrations and the TSH response to TRH in abstinent alcohol-dependent patients. *Am J Psychiatry* 148: 1586-1588.
- Agren H, Wide L (1986): TRH tests with analyses of TSH, prolactin, and GH responses in subtypes of patients with major depressive disorders. *Acta psychiatr. scand.* 73: 549-558
- Asnis GM, Sacher EJ, Halbreich U, Nathan RS, Ostrow L, Solomon M, Halpern FS (1981): Endocrine responses to thyrotropin-releasing hormone in major depressive disorders. *Psychiatry Research* 5: 205-215
- Ayuso-Gutierrez JL, Barrio O, Garcia-Camba E, Cabranes JA, Almoguera I (1986): Thyrotropin releasing hormone test versus Dexamethasone suppression test in depressive disorders. *Biological Psychiatry* 189-191
- Banki CM, Arato M, Papp Z (1984): Thyroid stimulation test in healthy subjects and psychiatric patients. *Acta psychiatr. scand* 70: 295-303
- Banki CM, Vojnik M, Arato M, Papp Z, Kovacs Z (1985): Dexamethasone suppression and multiple hormonal responses (TSH, prolactin and growth hormone) to TRH in some psychiatric disorders. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 235: 32-37
- Banki CM, Arato M, Papp Z, Rihmer Z, Kovacs Z (1986): Associations among dexamethasone non-suppression and TRH-induced hormonal responses: increased specificity for melancholia? *Psychoneuroendocrinology* 11: 205-211
- Banki CM, Bassette G, Arato M, Nemeroff CB (1988): Elevation of immunoreactive CSF TRH in depressed patients. *Am J Psychiatry* 145: 1526-1531.
- Baumgartner A, Hahnenkamp L, Meinhold H (1985): Effects of age and diagnosis on thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients. *Psychiatry Research* 17: 285-294
- Baumgartner A, Hahnenkamp L, Meinhold H (1986): Effects of age and diagnosis on thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients. *Psychiatry Res* 17: 650-655
- Baumgartner A, Graf KJ, Kurten I (1988): Prolactin in Patients with major depressive disorder and in healthy subjects. I. Cross-sectional study of basal and post-TRH and postdexamethasone prolactin levels. *Biol Psychiatry* 24: 249-267
- Baumgartner A, Graf KJ, Kurten I, Meinhold H (1988A): The hypothalamic-pituitary-

- thyroid axis in psychiatric patients and healthy subjects: Parts 1-4. *Psychiatry Res* 24, 271-332.
- Baumgartner A, Gräf KJ, Kürten I (1988 B): Prolactin in patients with major depressive disorder and in healthy subjects. III: Investigation of basal and post-TRH prolactin different forms of acute and chronic psychological stress. *Biol Psychiatry* 24: 286-298
- Baumgartner A, Gräf KJ, Kürten I, Meinhold H (1988): The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in psychiatric patients and healthy subjects: parts 1-4. *Psychiatry Res* 24:271-332
- Baumgartner A, Campos-Barros A (1993): Schilddrüsenhormone und depressive Erkrankungen -Kritische Übersicht und Perspektiven. *Der Nervenarzt*, 64:11-20
- Bleuler M (1954): *Endokrinologische Psychiatrie*. Thieme Stuttgart
- Brambilla F, Smeraldi E, Sacchetti E, Negri F, Cocchi D, Muller EE (1978): Deranged anterior pituitary responsiveness to hypothalamic hormones in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 35: 1231-1238
- Brambilla F, Smeraldi E, Bellodi L, et al. (1980): Neuroendocrine correlates and monoaminergic hypothesis in primary affective disorder. In: Brambilla et al. *Progress in psychoneuroendocrinology*. Elsevier North Holland Biochemical Press, Amsterdam
- Brambilla F, Musetti C, Tacchini C, Fontanillas J, Guareschi-Cazzullo A (1989): Neuroendocrine investigation in children and adolescents with dysthymic disorders: the DST, TRH and clonidine test. *J of Affective Disorders* 17: 279-284
- Brown WA, Shuey I (1980): Response to dexamethasone and subtype of depression. *Arch Gen Psychiatry* 37: 747-751
- Buigues J, Pujol J (1985): The TRH test in bipolar affective disorders. *Biological Psychiatry* 195-197
- Bunevicius R, Lasas L, Kazanavicius G, Prange Jr. AJ (1996): Pituitary responses to thyrotropin releasing hormone stimulation in depressed women with thyroid gland disorders. *Psychoneuroendocrinology* vol.21, No. 7: 631-639
- Burger HG, Patel YC (1977): Thyrotropin-releasing hormone-TSH. *Clin Endocrinol Metab* 6: 83-100
- Calloway SP, Dolan RJ, Fonagy P, De Souza VF, Wakeling A (1984): Endocrine changes and clinical profiles in depression: II. The thyrotropin-releasing hormone test. *Psychol Med* 14: 759-765.
- Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J (1976): Cerebrospinalfluid and plasma free cortisol concentrations in depression. *Psychol Med* 6: 235-244
- Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF (1981): A specific laboratory test for the diagnosis of



- melancholia. *Arch Gen psychiatry* 38:15-22
- Castellani S, Quillen MA, Vaughan DA, Hund MA, Ho L, Tiegler MG, Le Vine WR (1988): TSH and catecholamine response to TRH in panic disorder. *Biol Psychiatry* 24: 87-90
- Chen CJ, Sikes CR, Dziewanowska ZE, Stokes PE (1990): The influence of blood chemistry on T4 and FT4I in major depression. *J Affect Disord* 20: 159-163.
- Cohen, K.L, Swigar, ME (1979): Thyroid function screening in psychiatric patients. *J. of Am. Med. Assoc.* 242: 254-257
- Coiro V, Marchesi C, De Ferri A, Mosti A, et all. (1987): Pirenzepine inhibits growth hormone, but not thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in patients endogenous depression. *Psychoneuroendocrinology* 12: 313-317
- Coppen A (1967): The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 113: 1237-1264
- Coppen A, Rao VA, Bishop M, Abou Saleh MT, Wood K (1980): Neuroendocrine studies in affective disorders, Part 2. Plasma thyroid-stimulating hormone response to thyrotropin releasing hormone in affective disorder: effects of ECT: *J: Affect. Disord.* 2: 317-320
- Crantz FR, Silva JE, Larsen PR (1982): An analysis of the sources and quantity of 3,5,3'-triiodothyronine specifically bound to nuclear receptors in rat cerebral cortex and cerebellum. *Endocrinology* 110: 367-375
- Danforth E (1986): Effects of fasting and altered nutrition on thyroid hormone metabolism in man. In: Henneman G (ed) *Thyroid hormone metabolism*. Dekker, New York Basel, pp 335- 358
- Deetjen P, Speckmann E.J (1994) *Physiologie* 2. Auflage. Urban und Schwarzenberg
- Deuschle M, Schweiger U, Weber B et al. (1997): Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 82:234-238
- Dorn LD, Dahl RE, Birmaher B, Williamson DE, Kaufman J, Frisch L, Perel JM, Ryan ND (1997): Baseline thyroid hormones in depressed and non-depressed pre- and early-pubertal boys and girls. *J. psychiat. Res.*, Vol. 31, No 5: 555-567
- Drinka PJ, Voeks SK (1987): Psychological depressive symptoms in grade II hypothyroidism in a nursing home. *Psychiatry Res* 21:199-204
- Duick DS, Wahner HW (1979): Thyroid axis in patients with Cushing's syndrome. *Arch Intern Med* 139:767-772
- Dunlap HF, Moersch FP (1934): Psychic manifestations associated with hyperthyroidism. *Am J Psychiatry* 91:1215-1238

- Duval F, Macher JP, Mokrani MC (1990): Difference between evening and morning thyrotropin responses to protirelin in major depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 47: 443-448.
- Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, Bailey P, Macher JP (1994): Influence of Thyroid Hormones on Morning and Evening TSH Response to TRH in Major Depression. *Society of Biological Psychiatry*
- Duval F, Mokrani MC, Bailey P, Correa H, Diep TS, Crocq MA, Macher JP (1999): Thyroid axis activity and serotonin function in major depressive episode. *Psychoneuroendocrinology* 24:695-712
- Evans RM (1988): The steroid and thyroid hormone receptor superfamily *Science* 240: 889-895
- Extein I, Pottash AL, Gold MS (1981): The thyrotropin-releasing hormone test in the diagnosis of unipolar depression. *Psychiatry Res* 5: 311-316
- Finkelstein JW, Roffwarg HP, Boyar RM, Kream J, Hellman L (1972): Age-related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 35: 665-670
- Fluckiger E, del Pozo E, von Werder K. (1982): Prolactin. Physiology, pharmacology and clinical findings. *Monogr Endocrinol* 1-224
- Fortier C (1973): Interrelationships in the control of ACTH and TSH secretion. *Hormones and brain function, Budapest* 1971:93-103
- Frey HM, Haug E (1977): Effect of prolonged oral administration of TRH on plasma levels of thyrotrophin and prolactin in normal individuals and in patients with primary hypothyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 85: 744-752.
- Frye MA, Dunn RT, Gary KA, Kimbrell TA, Callahan AM, Luckenbaugh DA, Cora-Locatelli G, Vanderham E, Winokur A, Post RM (1999): Lack of correlation between cerebrospinal fluid thyrotropin-releasing hormone (TRH) and TRH-stimulated Thyroid-stimulating hormone in patients with depression. *Society of Biological Psychiatry*
- Freyschmidt, P. (1981) *Schilddrüsenerkrankungen*; Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 1- 318
- Ganten D, Ruckpaul K (2001): *Molekularmedizinische Grundlagen von Endokrinopathien*; Springer Verlag Berlin Heidelberg
- Garbutt JC, Loosen PT, Blacharsh J, Prange AJ Jr. (1986): The prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in depressed patients and normal subjects.

- Psychoneuroendocrinology 11: 213-219
- Garbutt JC, Mayo JP, Little KY, Gillette GM, Mason GA, Dew B, Prange AJ Jr. (1994): Dose-response studies with protirelin. *Arch Gen Psychiatry* 51: 875-883
- Geras E, Ribecchi MJ, Gershengorn MC (1982): Evidence that stimulation of thyrotropin and prolactin secretion by thyrotropin-releasing hormone occur via different calcium-mediated mechanisms: studies with verapamil. *Endocrinology* 110: 901-906
- Gibbons JL, Mc Hugh PR (1962): Plasma cortisol in depressive illness. *Journal of Psychiatric Research* 1:162-171
- Gold MS, Pottash AL, Ryan N, Sweeney DR, Davies RK, Martin, DM (1980): TRH-induced TSH response in unipolar, bipolar, and secondary depressions: possible utility in clinical assessment and differential diagnosis. *Psychoneuroendocrinology* 5, 147-155.
- Gold MS, Pottash AC, Extein I (1982): Symptomless autoimmune thyroiditis in depression. *Psychiatry Res.* 6: 261-269
- Gregoire F, Braumann H, de Buck R, Corvilain (1977): Hormone release in depressed patients before and after recovery. *Psychoendocrinology* 2:303-312
- Guerrero JM, Santana C, Reiter RJ (1988): Effect of isoproterenol and dibutyryl cyclic AMP on thyroxine type-II 5' deiodinase and N-acetyltransferase activities in rat pineal of cultures. *Neurosci Lett* 89:229-233
- Gull WW (1874): On a cretinoid state supervening in adult life women. In: *Transactions of the Clinical Society of London* 7: 180-185, Longmans, Green & Company, London
- Halbreich U, Sacher EJ, Asnis GM, Nathan RS, Halpern F (1981): Studies of cortisol diurnal rhythm and cortisol response to d-amphetamine in depressive patients. *Psychopharmacology Bulletin* 17: 114-116
- Hamilton, M (1960): A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62.
- Harris GW (1972): Humours and hormones. *J Endocrinol* 53:2-23
- Hasey GM, Stancer HC, Warsh JJ, Persad E (1985): Neurotransmitter metabolites and endocrine responses in depression. *Biol. Psychiat.* 9: 613-617
- Heuser I, Schweiger U, Gotthardt U et al. (1996): Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and in normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 153:93-99
- Hofmann P, Gangadhar BN, Probst C, Koinig G, Hatzinger R (1994): TSH response to TRH and ECT. *Journal of Affective Disorders* 32: 127-131
- Holsboer F, Liebl R, Horschuster E (1982): Repeated dexamethasone suppression test during

- depressive illness. Normalization of test result compared with clinical improvement. *J of Affective Disorders* 4:93-101
- Holsboer F, Von Bardeleben U, Gerken A, Stella GK, Müller OA (1984): Blunted corticotropin and normal cortisol response to human corticotropin-releasing factor in depression. *N Engl J Med* 1984:1127
- Holsboer F, Gerken A, von Bardeleben U, Grimm W, Beyer H, Müller OA, Stalla GK (1986): Human corticotropin-releasing hormone in depression- correlation with thyrotropin secretion following thyrotropin-releasing hormone
- Holsboer F (2000): The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23:477-50
- Holsboer F (2001): Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J of Affective Disorders* 62: 77-91
- Hsiao JK, Garbutt JC, Loosen PT, Mason GA, Prange AJ (1986): Is there paradoxical growth hormone response to thyrotropin-releasing hormone in depression? *Biol Psychiatry* 21: 595-600
- Hubain P, Staner L, Dramaix N, Kerkhofs M, van Veeren C, Papadimitriou G, Mendelwicz J, Linkowski P (1994): TSH response to TRH and EEG sleep in non-bipolar major depression: a multivariate approach. *European Neuropsychopharmacology* 4: 517-525
- Jacobs LS, Snyder PJ, Utiger RD, Daughaday WH (1973): Prolactin response to thyrotropin releasing hormone in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 1069-1073
- Kaplan MM, Mc Cann U, Yaskoski KA, Larsen PR, Leonard JL (1981): Anatomical distribution of phenolic and tyrosyl ring iodothyronine deiodinases in the nervous system of normal and hypothyroid rats. *Endocrinology* 109: 397-402
- Karlberg BE, Kjellman BF, Kagedal B (1978): Treatment of endogenous depression with oral thyrotropin-releasing hormone and amitriptyline. *Acta Psychiatr Scand* 58 : 389-400
- Kastin AJ, Ehrensing RH, Schalch DS, Anderson MS (1972): Improvement in mental depression with decreased thyrotropin response after administration of thyrotropin-releasing hormone. *Lancet* 2(7780), 740-742.
- Kirkegaard C, Norlem N, Lauridsen UB, Bjorum N (1975): Prognostic value of thyrotropin-releasing hormone stimulation test in endogenous depression. *Psychiatry Res.* 3:170-177
- Kirkegaard C, Bjoerum CN, Cohn D, Lauridsen, UB (1978):

- TRH stimulation test in manic-depressive illness. *Arch.gen.Psychiat.* 35:1017
- Kirkegaard, C, Smith E (1978): Continuation therapy in endogenous depression controlled by changes in the TRH stimulation test. *Psychological Medicine* 8: 501-503
- Kirkegaard C, Faber J, Hummer L, Rogowski P (1979): Increased levels of TRH in cerebrospinal fluid from patients with endogenous depression. *Psychoneuroendocrinology*: 4:227-235
- Kirkegaard C, Carroll BJ (1980): Dissociation of TSH adrenocortical disturbances in endogenous depression. *Psychiatry Res* 3 : 253-264.
- Kirkegaard C, Eskildsen PC, Bjoerum N (1981): Parallel changes of the responses of thyrotropin, growth hormone and prolactin to thyrotropin-releasing hormone in endogenous depression. *Psychoneuroendocrinology* 6: 253-259
- Kirkegaard C (1981A): The thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in endogenous depression. *Psychoneuroendocrinology* 6, 189-212.
- Kirkegaard C and Faber J (1986): Influence of free thyroid hormone levels on the TSH response to TRH in endogenous depression. *Psychoneuroendocrinology* 11: 491-497
- Kjellman BF, Ljunggren JG, Beck-Friis J, Wetterberg L (1984): Effect of TRH on TSH and Prolactin levels in affective disorders. *Psychiatry Research* 14: 353-363
- Kjellman BF, Ljunggren JG, Beck-Friis J, Wetterberg L (1985): Effect of TRH on TSH and prolactin levels in affective disorders. *Psychiatry Res* 14: 353-363
- König F, Hauger B, Barg T, Wolfersdorf M (1998): Thyroid parameters during therapy with zotepine in delusional depression. *Neuropsychobiology* 37:88-90
- König F, Hauger B, von Hippel C, Wolfersdorf M, Kaschka WP (2000): Effects of Paroxetine on Thyroid Hormone Levels in Severely Depressed Patients. *Neuropsychobiology* 2000; 42:135-138
- Kraus RP, Phoenix E, Edmonds MW, Nicholson IR, Chandarana PC, Tokmakejian S (1997): Exaggerated TSH responses to TRH in depressed patients with “normal” baseline TSH. *J Clin Psychiatry* 58:266-270
- Kupfer DJ, Jarrett DB, Frank E (1984): Relationship among selected neuroendocrine and sleep measures in patients with recurrent depression. *Biol Psychiatry* 19: 1525-1536.
- Lackmann G, Neuhauser H, Hinz A, Neulinger E, Wittmann M (1986): Stimulation of growth hormone, prolactin and cortisol by GHRH and DMI in depressed patients. *Pharmacopsychiatry* 19: 235-236
- Langer G, Resch F, Aschauer H, Keshavan MS, Koinig G, Schönebeck G, Dittrich R (1984):

- TSH-response patterns to TRH stimulation may indicate therapeutic mechanisms of antidepressant and neuroleptic drugs. *Neuropsychobiol.* 11:213-218
- Langer G, Koinig G, Schönebeck G, Resch F, et al (1986): Response of thyrotropin releasing hormone as predictor for treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry* 43:861-869
- Larsen JK, Faber J, Christensen EM, Bendsen BB, Solstad K, Gjerris A, Siersbaek-Nielsen K (2004): Relationship between mood and TSH response to TRH stimulation in bipolar affective disorder. *Psychoneuroendocrinology* 29: 917-924.
- Lenzinger E, Meszaros K, Hornik K, Parzer P, Hollerer E, Langer G, Resch F, Legros JJ (1996): Correlation between vasopressin baseline and TSH-blunting in depressives. *Biol Psychiatry* 39:341-345
- Leonard JL, Kaplan MM, Visser TJ, Silva JE, Larsen PR (1981): Cerebral cortex responds rapidly to thyroid hormones. *Science* 214 :571-573
- Lesch KP, Laux G, Schulte HM, Pfüller H, Beckmann H (1988): Abnormal responsiveness of growth hormone to human corticotropin-releasing hormone in major depressive disorder. *J Affect Disord* 14:245-250
- Lesch KP, Rupprecht R (1989): Psychoneuroendocrine research in depression: II. Hormonal responses to releasing hormones as a probe for Hypothalamic-pituitary-endorgan dysfunction. *J Neural Transm* 75:179-196
- Lesch KP, Müller U, Rupprecht R, Kruse K, Schulte HM (1989 B): Endocrine responses to growth hormone-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone and corticotropin releasing hormone in depression. *Acta Psychiatr Scand* 79: 597-602
- Linkowski P, Brauman H, Mendlewicz J (1980): Prolaktin secretion in women with unipolar and bipolar depression. *Psychiatr Res* 3: 265-271
- Linkowski P, Brauman H, Mendlewicz J (1981): Thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in unipolar and bipolar affective illness. *J of Affective Disorders* 3: 9-16
- Linkowski P, Van Wettere JP, Kerkhofs M, Gregoire F, Brauman H, Mendlewicz J, (1984): Violent suicidal behavior and the thyrotropin-releasing hormone-thyroid-stimulating hormone test: a clinical outcome study. *Neuropsychobiology* 12: 19-22.
- Linkowski P, Castro P, de Martelaer V, Mendlewicz J (1985): TSH response to TRH: A multivariate Study. *Biol Psych* 29:767-769
- Loosen PT, Prange AJ, Lara PP, Pettus C (1977): Thyroid stimulating hormone response after thyrotropin releasing hormone in depressed, schizophrenic and normal women. *Psychoneuroendocrinology*, 2: 137-148

- Loosen PT, Prange AJ, Jr. (1980): Thyrotropin releasing hormone (TRH): a useful tool for psychoneuroendocrine investigation. *Psychoneuroendocrinology* 2: 137-148
- Loosen PT, Prange AJ Jr. (1980A). Thyrotropin releasing hormone (TRH): a useful tool for psychoneuroendocrine investigation. *Psychoneuroendocrinology* 5 : 63-80
- Loosen, PT, Prange AJ (1982): Serum Thyrotropin response to thyrotropin- releasing hormone in psychiatric patients: A review. *Am. J. Psychiatry* 139: 405-416
- Loosen PT, Kistler K, Prange AJ Jr. (1983): Use of TSH response to TRH as an independent variable. *Am J Psychiatry* 140: 700-703
- Loosen PT (1985): The TRH-induced TSH-response in psychiatric patients: a possible neuroendocrine marker. *Psychoneuroendocrinology* 10: 237-260
- Loosen PT (1986): The TRH-Test in psychiatric disorders: A review. *Biolog Psychiatr* 186-188
- Loosen PT, Garbutt JC, Tipermas A (1986 B): The TRH-Test during dopamine receptor blockade in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology* 11: 327-336
- Loosen PT, Garbutt JC, Prange AJ (1987): Evaluation of the diagnostic utility of the TRH-induced TSH response in psychiatric disorders. *Pharmacopsychiat.* 20: 90-95
- Maeda K, Kato Y, Ohgo S, Chihara K, Yoshimoto Y, Yamaguchi N, Kuromaru S, Imura H (1975): Growth hormone and prolactin release after injection of thyrotropin releasing hormone in patients with depression. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 501-505
- Maeda K, Yoshimoto Y, Yamadori A (1993): Blunted TSH and unaltered PRL responses to TRH following repeated administration of TRH in neurologic patients: a replication of neuroendocrine features of major depression. *Biological Psychiatry* 33: 277-283
- Maes M, Vandewoude M, Maes L, Schotte C, Cosyns P (1989A): A revised interpretation of the TRH test results in female depressed patients. Part I: TSH responses. Effects of severity of illness, thyroid hormones, monoamines, age, sex hormonal, corticosteroid and nutritional state. *J Affect Disord* 16: 203-213
- Maes M, Vandewoude M, Maes L, Schotte C, Cosyns P (1989B): A revised interpretation of the TRH test results in female depressed patients. Part II: Prolactin responses. Relationships with sex hormones, corticosteroid state, age, monoamines and amino acid levels. *J Affect Disord* 16: 215-221
- Maes M, Vandewoude M, Schotte C, Martin M, Blockx P (1990): Suppressive effects of dexamethasone on hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in depressed patients. *Journal of Affective Disorders* 20: 55-61
- Maes M, Schotte C, Vandewoude M, Martin M, Blockx P (1992): TSH responses to TRH as a

- funktion af basal serum TSH: relevance for unipolar depression in females- a multivariate study. *Pharmacopsychiat.* 25: 136-144
- Maes M, Meltzer HY, Cosyns P, Suy E, Schotte C (1993): An evaluation of basal hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in depression: results of a large-scaled and controlled study. *Psychoneuroendocrinology* 18: 607-620
- Marchesi C, Gnudi A, Chiodera P, De Risio C, Fava A, Dasso L, De Ferri A, Guerra M, Coiro (1987): Involvement of a dopaminergic mechanism in the response oh growth hormone to thyrotropin releasing hormone in patients with major depression. *Pharmacopsychiat.* 20: 64-66
- Marneros A (1999): *Handbuch der unipolaren Erkrankungen.* Thieme Verlag Stuttgart. New York
- Markianos M, Lykouras L, Stefanis C (1996): Prolactin and TSH responses to TRH and to ECT in pre- and postmenopausal women with major depression. *Society of Biol Psych* 40: 403-406
- Martin JB, Reichlin S (1987): *Clinical Neuroendocrinology* , 2<sup>nd</sup> ed. FA Davis Company, Philadelphia
- Molchan SE, Lawlor BA, Hill JL, Mellow AM, Davis CL, Martinez R, Sunderland T (1991): The TRH stimulation test in Alzheimer's disease and major depression: relationship to clinical and CSF measures. *Biol Psychiatry* 30: 567-576.
- Müller B and Böning J (1988): Changes in the pituitary-thyroid axis accompanying major major affective disorders. *Acta psychiatr. scand* 77: 143-150
- Müller U (1992): *Der dreifache Releasinghormontest mit Wachstumshormon-Releasinghormon (GGRH)-, Thyreotropin-Releasinghormon (TRH)- und Corticotropin-Releasinghormon (CRH) bei depressiven Patienten und Kontrollpersonen. Eine Untersuchung zur Psychoneuroendokrinologie der endogenen Depression.* Würzburg
- Murikami M, Tanaka K, Greer MA, (1988): There is a nyctohemeral rhythm of type iodothyronine 5- deiodinase activity in rat anterior pituitary. *Endocrinology* 123: 1631-1635
- Murakami M, Greer SE, Mc Adams S, Greer MA, (1989): Comparison of isoproterenol and dibutyryl adenosine cyclic 3',5'-monophosphate stimulation of thyroxine 5'-deiodinase activity in cultured pineal glands from euthyroid and hypothyroid rats. *Life Sci* 44:425-429
- Naeije R, Golstein J, Zegers De Beyl D, Linkowski P, Mendlewicz J, Copinschi G,



- Badawi M, Leclercq R, L'Hermite M, Vanhaelst L (1978): Thyrotrophin, prolactin and growth hormone responses to TRH in barbiturate coma and in depression. *Clin Endocrinol (Oxf)* 9: 49-58
- Nemeroff CB, Simon JS, Haggerty JJ, et al. (1985): Antithyroid antibodies in depressed patients. *American Journal of Psychiatry* 142: 840-843
- Nemeroff CB, Evans DL (1989): Thyrotrophin-releasing hormone (TRH), the thyroid axis and affective disorder. *Ann N Y Acad Sci* 553: 304-310
- Nemeroff CB, Bisette G, Alkil H, Fink M (1991): Neuropeptide concentrations in the CSF of depressed patients treated with electroconvulsive therapy. *Br J Psychiatry* 158:59-63
- Nicoloff JT, Fisher DA, Appleman MD Jr. (1970): The role of glucocorticoids in the regulation of thyroid function in man. *J Clin Invest* 49: 1922-1929.
- Ohlig Maryam (1993):Veränderungen von Schilddrüsenhormonen bei depressiven und manischen Erkrankungen. München (Dissertation)
- Otsuki M, Dakoda M, Baba S (1973): Influence of glucocorticoids on TRF-induced TSH response in man. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 95-102.
- Patel YC, Alford FP, Burger HG (1972): The 24-hour plasma thyrotrophin profile. *Clin.Sci* 43: 71
- Peteranderl C, Antonijevic IA, Steiger A, Murck H, Held K, Frieboes RM, Uhr M, Schaaf L (2002): Nocturnal secretion of TSH and ACTH in male patients with depression and healthy controls. *J of Psychiatric Research* 36: 189-196
- Poirier MF, Loo H, Galinowski A, Bourdel MC, Remi-Bouissiere P, Piketty ML, Vanelle JM (1995): Sensitive assay of thyroid stimulating hormone in depressed patients. *Psychiatry Research* 57: 41-48
- Prange AJ, Wilson IC, Knox A, Mc Clane TK, Lipton MA (1970): Enhancement of imipramine by thyroid stimulating hormone: clinical and theoretical implications. *Am J Psychiatry* 127: 191-199
- Prange AJ, Lara PP, Wilson IC, Alltop LB, Breese GR (1972): Effects of thyrotrophin-releasing hormone in depression. *Lancet* 2: 999-1002
- Prange AJ, Carbutt JC, Loosen PT (1987): The hypothalamic-pituitary thyroid axis in affective disorders. In: Maltzer HY *Psychopharmacology, The Third Generation of Progress*. Raven Press, New York, 629-636
- Rabello MM, Snyder PJ, Utiger RD (1974): Effects on the pituitary-thyroid axis and prolactin secretion of single and repetitive oral doses of thyrotrophin-releasing hormone (TRH). *J Clin Endocrinol Metab* 39: 571-578.

- Rao ML, Ruhrmann S, Retey B, Liappis N, Fuger j, Kraemer M, Kasper S, Möller HJ (1996): Low plasma thyroid indices of depressed patients are attenuated by antidepressant drugs and influence treatment outcome. *Pharmacopsychiat.* 29: 180-186
- Rapoport B, Refetoff S, Fang VS, Friesen HG (1973): Suppression of Serum Thyrotropin (TSH) by L-Dopa in chronic hypothyroidism.: Interrelationships in the regulation of TSH and Prolactin secretion. *J.Clin.Endocrin.* 36:256
- Re RN, Kourides IA, Ridgway EC et al. (1976): The effect of glucocorticoid administration on human pituitary secretion of thyrotropin and prolactin.*J.Clin.Endocrinol. Metabol.* 43: 338-346
- Reus VI, Berklant J, Galante M et al. (1986) : Proceedings of the 41st Annual meeting of the Society of Biological Psychiatry. Washington DC.
- Roy A and Pickar D (1988): TRH-induced prolactin release in unipolar depressed patients and controls. *J. psychiat. Res.* 22: 221-225
- Roy A, Owen M, Wolkowitz MD, Garth Bissette D, Nemeroff CB (1994): Differences in concentrations of thyrotropin-releasing hormone in depressed patients and normal subjects: Negative Findings. *Am J Psychiatry* 151: 600-602
- Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Martin DJ (1987): Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression.-IV. Pituitary-thyroid axis activity in patients and matched control subjects. *Psychoneuroendocrinology* 12: 333-347
- Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Martin DJ (1989 A): Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. V. Serum prolactin measures in patients and matched control subjects. *Biol Psychiatry* 25: 4-21
- Rubin RT, Poland RE, Lesser IM (1989): Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression VIII. Pituitary-gonadal axis activity in male patients and matched control subjects. *Psychoneuroendocrinology* 14: 217-229: 1065-1082
- Rubin RT, Poland RE, Lesser IM (1990): Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression X: Serum growth hormone measures in patients and matched control subjects. *Biol Psychiatry* 27
- Rubin RT, Phillips JJ, Sado TF, McCracken JT (1995): Adrenal gland volume in major depression. Increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. *Arch Gen Psychiatry* 52:213-218
- Rupprecht R, Barocka A, Jecht E, Noder M, Pichl J, Schwarz W (1987): Prolactin response to dexamethasone: a study on normal controls and depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 76 : 139-143

- Rupprecht R, Rupprecht C, Rupprecht M, Noder M, Mahlstedt J (1989): Triiodothyronine, thyroxine, and TSH response to dexamethasone in depressed patients and normal controls. *Biol Psychiatry* 25: 22-32
- Rush JA, Giles DE, Schlessler MA, Orsulak PJ, Weissenburger JE, Fulton CL, Fairchild CJ, Roffwarg HP (1997): Dexamethasone response, thyrotropin-releasing hormone stimulation, rapid eye movement latency, and subtypes of depression. *Biol Psychiatry* 41:915-928
- Saberi M, Utiger R (1975): Augmentation of thyrotropin responses to thyrotropin-releasing hormone following small decreases in serum thyroid hormone concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 40:435-441
- Sachar EJ, Halbreich U, Asnis GM, Nathan RS, Halpern FS (1980): Neurotransmitter regulation of cortisol secretion in depression: Studies of the response to dextroamphetamine. In: Muller EE (ed) *Neuroactive drugs in endocrinology*. Elsevier/North-Holland Biomedical Press Amsterdam: pp. 293-307
- Schildkraut JJ (1965): The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122: 509-522
- Schönebeck G, Langer G, et al. (1985): The TSH-Response to TRH as predictor of outcome to antidepressant and neuroleptic drug treatment. *Biol Psychiatry* 20:261-263
- Schüle C (2000): Cortisol-, Prolaktin und TSH-Stimulation nach kombinierter Applikation von GHRH, CRH, LHRH und TRH bei depressiven und schizophrenen Patienten und Probanden. München
- Shearman RP (1985): *Clinical Reproductive Endocrinology*. Churchill Livingstone Edinburgh London Melbourne and New York
- Simpson GM (1956): *Principles and Techniques of Applied Mathematics*. New York, Fredman and Wiley.
- Snyder PJ, Utiger RD (1972): Inhibition of thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone by small quantities of thyroid hormones. *J Clin Invest* 51: 2077-2084.
- Snyder PJ, Jacobs LS, Utiger RD, Daughaday WH (1973): Thyroid hormone inhibition of prolactin response to thyrotropin releasing hormone. *J Clin Invest* 52: 2324-2329
- Staub JJ, Girard J, Mueller-Brand J, Noelpp B, Werner-Zodrow I., Baur U, Heitz P, Gemesenjaeger E (1978): Blunting of TSH response after repeated oral administration of TRH in normal and hypothyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 46: 260-266.
- Sternbach H, Gerner R, Gwirtsman H (1982): The Thyrotropin Releasing Hormone Stimulation Test: A Review. *J Clin Psychiatry* 43:4-6

- Stevens A, Lowe J (1992): Histologie. Chapman & Hall
- Ströhle A (2003): Die Neuroendokrinologie von Stress und die Pathophysiologie und Therapie von Depression und Angst. *Nervenarzt* 74:279-292
- Sullivan PF, Wilson DA, Mulder RT, Joyce PR (1997): The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in major depression. *Acta Psychiatr Scand* 95: 370-378
- Swartz CM, Wahby VS, Vacha R (1986): Characterization of the pituitary response in the test by kinetic modelling. *Acta Endocrinology* 112: 43-48
- Takahashi S, Kondo H, Yoshimura M (1975): Enhanced growth hormone responses to TRH injection in bipolar depressed patients. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 29: 215-220
- Targum SD, Sullivan AC, Byrnes SM (1982): Compensatory pituitary thyroid mechanisms in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 6: 85-96
- Targum SD, Sullivan AC, Byrnes SM (1982 B): Neuroendocrine interrelationships in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 139: 282-286
- Tükel R, Kora K, Hekim N, Oguz H, Alagöl F (1999): Thyrotropin stimulating hormone response to thyrotropin releasing hormone in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 24: 155-160
- Ullrich U (1985): Vergleichende Untersuchungen der 24-Stunden-Tagesrhythmik von Thyroidea-stimulierendem Hormon (TSH), Trijodthyronin (T3), Thyroxin (T4) und Cortisol bei endogen depressiven Patienten. München
- Uden F, Ljunggren JG, Kjellman BF, Beck Friis J, Wetterberg L (1986): Twenty –four-hour serum levels of T4 and T3 in relation to decreased TSH serum levels and decreased TSH response to TRH in affective disorders. *Acta psychiatr. scand.* 73:358-365
- Uden F, Ljunggren JG, Kjellmann BF, Beck Friis J, Wetterberg L (1987): Unaltered 24h serum PRL levels and PRL response to TRH in contrast to decreased 24h serum TSH levels and TSH response to TRH in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 75: 131-138
- Von Bardeleben, U(1986): Klinische Studien mit Corticotropin freisetzendem Hormon bei Patienten mit endogener Depression und gesunden Vergleichspersonen. Mainz
- Wartowsky L, Dimond RC, Noel GL, Frantz AG, Earll JM (1976): Effects of acute increase in serum triiodothyronine on TSH and prolactin response to TRH, and estimates of pituitary stores of TSH and prolactin in normal subjects and in Patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 443-449
- Whaby VS, Ibrahim GA, Giller EL, Martin RP, Saddik FW, Slingsh SP, Mason JW (1988): Relationship of age to TSH response to TRH in depressed men. *Acta Psychiatr*

Scand 78: 283-288

- Wilber JF, Utiger RD (1969): The effect of glucocorticoids on thyrotropin secretion. *J Clin Invest* 48, 2096-2103.
- Wilson DA, Mulder RT, Joyce PR (1992): Diurnal profiles of thyroid hormones are altered in depression. *J. of Affective Disorders* 24: 11-16
- Winokur DA, Amsterdam JD, Caroff S, Snyder PJ, Brunswick D (1982): Variability of hormonal responses to a series of neuroendocrine challenges in depressed patients. *Am J Psychiatry* 139: 39-44
- Winokur A, Amsterdam JD, Oler J, Mendels J, Snyder PJ, Caroff SN, Brunswick DJ (1983): Multiple hormonal responses to protirelin (TRH) in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 40: 525-531
- Winokur A, Caroff SN, Amsterdam JD, Maislin G (1984): Administration of thyrotropin-releasing hormone at weekly intervals results in a diminished thyrotropin response. *Biological Psychiatry* 19: 695-702
- Witschy JK, Schlessler MA, Fulton CL, Orsulak PJ, Giles DE, Fairchild C, Crowley G, Rush AJ (1984): TRH-induced prolactin release is blunted in females with endogenous unipolar major depression. *Psychiatry Res* 12: 321-331
- Zis AP, Albala AA, Haskett RF, Carroll BJ, Lohr NE (1986): Prolactin response to TRH in depression. *J Psychiat. Res.* 20: 77-82

## **8. LEBENS LAUF**

### **Persönliche Angaben**

Name	Vassiliki Tsikolata
Geburtsdatum und –ort	03.01.1975 in München
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	griechisch

### **Schulbildung**

1993	Abschluss / Abitur
1990-1993	priv. griechisches Lyzeum in Deutschland (München)
1987-1990	priv. griechische Hauptschule in Deutschland (München)
1981-1987	priv. griechische Grundschule in Deutschland (München)

### **Studium**

1995	Immatrikulation an der LMU München, Studiengang Zahnheilkunde
2001	Staatsexamen und Approbation als Zahnärztin

### **Berufliche Tätigkeit**

2002-2005	Angestellte Zahnärztin bei niedergelassenem Zahnarzt
-----------	--