

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. H.- J. Möller

**Die Auswirkungen einer medikamentösen Therapie
mit Mirtazapin auf die Konzentration neuroaktiver Steroide sowie
auf die klinische Besserung bei Patienten mit depressiver Störung**

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

vorgelegt von Hildegard Kempter

aus Augsburg

2012

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Cornelius Schüle

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Günter Stalla
Prof. Dr. Alexander Dietrich
Prof. Dr. Adrian Danek

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 09.02.2012

Inhalt

1. Einleitung	1
1.1. Biosynthese der neuroaktiven Steroide	3
1.2. Wirkungen der neuroaktiven Steroide	5
1.2.1 Modulation des γ -aminobutyric acid _A (GABA _A)-Rezeptorkomplexes	5
1.2.2 Modulationen des 5-HT ₃ -Rezeptors	7
1.2.3 Modulationen an anderen Neurotransmitterrezeptoren	8
1.3.4 Effekte auf die Genexpression	8
1.2.5 Klinische Bedeutung von neuroaktiven Steroiden	9
1.3. Neuroaktive Steroide und Depression	10
1.3.1 Progesteron	10
1.3.2. Pregnenolon	10
1.3.3 DHEA und DHEA-S	11
1.3.4 3 α -reduzierte neuroaktive Steroide	11
1.4. Wirkungsweise des Antidepressivums Mirtazapin	12
1.4.1 Wechselbeziehungen mit dem noradrenergen System	13
1.4.2 Wechselbeziehungen mit dem serotonergen System	13
1.4.3 Wechselwirkungen mit dopminergen, cholinergen und histaminergen Rezeptoren	14
1.4.4 Therapeutische Wirkungsweise	15
1.5. Fragestellung	16
2. Material und Methoden	17
2.1. Patienten	17
2.2. Untersuchungsdesign	17
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.2.2 Zeitlicher Ablauf der Administration der Medikamente, der Probengewinnung und der Beurteilung der Depressivität der Patienten	18
2.2.3 Messung des Grades der Depressivität und des Response mittels 21-HAMD	18
2.3. Bestimmung und Messung der neuroaktiven Steroide	19
2.4. Messung der Serumkonzentration von Mirtazapin	19

2.5. Statistische Auswertung	20
3. Ergebnisse	23
3.1. Veränderungen der Steroidkonzentrationen	27
3.2. HAMD- Score Veränderungen und Veränderungen der Konzentrationen der neuroaktiven Steroide	34
3.3. Mirtazapin- und DM- Mirtazapin Konzentrationen und Konzentrationen der neuroaktiven Steroide	37
4. Diskussion	42
5. Zusammenfassung	46
6. Literaturverzeichnis	50
7. Anhang	66
8. Danksagung	90

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen/Glossar

Abkürzung	Begriff
21-HAMD	21 Item Version des Hamilton Depression Rating
3 α ,5 α -THP	3 α ,5 α -Tetrahydroprogesteron, Allopregnanolon
3 α ,5 α -THDOC	3 α ,5 α -Tetrahydrodeoxycorticosteron, Allotetrahydrodeoxycorticosteron
3 α ,5 β -THP	3 α ,5 β -Tetrahydroprogesteron, Pregnanolon
3 α -HSD	3 α -Hydroxysteroidoxidreduktase
3 β ,5 α -THP	3 β ,5 α -Tetrahydroprogesteron
5 α -DHDOC	5 α -Dihydrodeoxycorticosteron
5 α -DHP	5 α -Dihydroprogesteron
5 β -DHP	5 β -Dihydroprogesteron
5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
5-HT ₁ -Rezeptor	Serotoninrezeptor Typ 1
5-HT ₂ -Rezeptor	Serotoninrezeptor Typ 2
5-HT ₃ -Rezeptor	Serotoninrezeptor Typ 3
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AKR	Aldo-Ketoreduktase
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure
cm	Zentimeter
DALYs	Disability-adjusted Life Years
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteronsulfat
DM-Mirtazapin	Desmethyilmirtazapin
DSM-IV	IV. Version des „diagnostischen und statistischen Manuals psychischer Störungen“

EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
fmol	Femtomol
GABA _A	γ-Aminobutyric acid _A
GC/MS	Gaschromatographie/Massenspektrometrie
HPA-Achse	Hypophysen-Nebennieren-Achse
HPLC	High-performance liquid chromatography
I	Item
J	Jahr(e)
kg	Kilogramm
m	Meter
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NAD ⁺	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid (oxigierte Form)
NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NaSSA	noradrenerg und spezifisch serotonerges Antidepressivum
NMDA	N-methyl-D-aspartat
PBR	Peripheral-type-Benzodiazepinrezeptor
PS	Progesteron
SEM	Standardfehler
SI	Système International d'unités
SSRI	Serotoninwiederaufnahmememmer
T	Tag(e)

THDOC	Tetrahydrodeoxycorticosteron
UV	ultraviolett
vol	Volumen

1. Einleitung

Depressionen gehören zu den affektiven Störungen (krankhafte Veränderung der Stimmung) und sind gekennzeichnet durch Antriebsminderung, Interessenlosigkeit und gedrückte Stimmung über einen längeren Zeitraum. Häufig bestehen zugleich noch unterschiedliche körperliche Beschwerden wie Schlafstörungen (Cassanao und Fava, 2002). Meist besteht bei den betroffenen Patienten ein hoher Leidensdruck (Wittchen et al., 2000).

Depressionen gehören in Deutschland zu den häufigsten Erkrankungen, die Jahresinzidenz liegt bei ein bis zwei Neuerkrankungen pro 100 Einwohner, die Lebenszeitprävalenz liegt bei etwa 16-20% (Murray und Lopez 1996; Bijl et al., 1998; Ebmeier et al., 2006). Depressionen gehören zu den häufigsten Volkskrankheiten, was auch aus den Zahlen des „Disability-adjusted Life Years“ (DALYs), einem Maß für den Verlust von durch eine Krankheit oder Behinderung verlorenen Lebensjahren, hervorgeht. 1990 nahm die Depression auf dieser Skala den vierten Platz ein (Lopez et al., 2006; Uestuen und Sartorius, 1995; Murray und Lopez, 1997) und es ist davon auszugehen, dass ihre Bedeutung noch eher zunimmt (Murray und Lopez, 1997).

Zudem haben depressive Patienten eine ca. 30-fach erhöhte Suizidrate im Vergleich zur Gesamtbevölkerung (Harris und Barraclough, 1997). Von den wegen ihrer Suizidalität hospitalisierten Patienten versterben im Laufe ihres Lebens 8,6% der Patienten an einem Suizid (Bostwick und Pankratz, 2000).

Die Depression ist also eine psychiatrische Erkrankung von enormer Bedeutung.

Ätiopathogenetisch ist von einer multifaktoriellen Genese der Depression auszugehen. Eine anlagenbedingte Verletzlichkeit (Vulnerabilität) zusammen mit einem Auslösefaktor wie zum Beispiel Stress können eine depressive Episode auslösen. In epidemiologischen Studien wurden genetische Faktoren (Bertelsen et al., 1977), Neurotransmitterreaktionen auf Stress und dessen Bewältigung sowie unterschiedliche psychodynamische und kognitionspsychologische Hypothesen für die Entstehung einer Depression beschrieben (S3-Leitlinie unipolare Depression, 2009).

Es gibt unterschiedliche Behandlungskonzepte der Depression, zwischen denen je nach Schweregrad der depressiven Episode, Patientenpräferenz und Ansprechen eine Therapie ausgewählt werden muss. Zu nennen wären hier der abwartende Therapieansatz („watchful waiting“), medikamentöse Behandlung, psychotherapeutische Behandlung und verschiedene

nichtmedikamentöse Therapieansätze wie Elektrokrampftherapie, Schlafentzug oder Lichttherapie.

Neben verschiedenen Katecholamin-Mangelhypothesen, die bei depressiven Patienten eine Unterfunktion des serotonergen, noradrenergen und eventuell auch dopaminergen Systems postulieren, gibt es in der letzten Zeit auch Hinweise, dass sogenannte „neuroaktive Steroide“ bei der Entstehung von Depressionen eine Rolle spielen können.

Die Wirkungsweise von Steroidhormonen beruht darauf, dass diese Hormone an ihre intrazellulären Rezeptoren binden (Evans, 1988; Truss und Beato, 1993; Rupprecht und Holsboer, 1999), wo sie als Transkriptionsfaktoren die Genexpression regulieren (Evans, 1988; Truss und Beato, 1993; Rupprecht, 1997; Rupprecht und Holsboer, 1999). Diese „klassische“ (intrazelluläre) Wirkungsweise der Steroidhormone ist seit Langem bekannt. Seit einiger Zeit jedoch mehren sich die Hinweise darauf, dass manche Steroidhormone noch auf eine andere Weise wirken können. Steroidhormone können mit bestimmten auf der Zelloberfläche gelegenen Neurotransmitterrezeptoren in Interaktion treten und diese allosterisch modulieren (Majewska et al., 1986; Paul und Purdy, 1992; Lambert et al., 1995; Rupprecht, 1997; Rupprecht und Holsboer, 1999). Dies führt zu einer Änderung der neuronalen Erregbarkeit. Der Begriff „neuroaktive Steroide“ wurde für Steroide mit diesen Eigenschaften geprägt (Paul und Purdy, 1992). Es wurden aber inzwischen auch spezifische Bindungsstellen für Steroidhormone wie etwa für Glucocorticoide (Orchinik et al., 1991), Progesteron (Ramirez und Zheng, 1996) oder Testosteron (Ramirez und Zheng, 1996) gefunden.

Während der klassische Weg der Steroidwirkung über Regulierung der Transkriptionsrate Minuten bis Stunden bis zum Wirkbeginn benötigt (McEwen, 1991), sind die modulatorischen Effekte der neuroaktiven Steroide an Rezeptoren, die zu einer Änderung der neuronalen Erregbarkeit führen, viel schneller wirksam, sie benötigen nur Millisekunden bis Sekunden (McEwen, 1991) bis zum Eintritt einer Wirkung.

Während einer depressiven Episode bei Patienten tritt ein Ungleichgewicht bestimmter neuroaktiver Steroide auf. Verschiedene 3α -reduzierte Metaboliten des Progesterons weisen einen verminderten Plasmaspiegel auf, wogegen die Konzentration von 3β -reduzierten Metaboliten erhöht sein kann (Romeo et al., 1998; Rupprecht und Holsboer, 1999). Diese Veränderungen normalisieren sich nach pharmakologischer Therapie wieder, unabhängig von einer etwaigen klinischen Besserung. Dieser Effekt konnte für Serotoninwiederaufnahmehemmer

(SSRIs) (Romeo et al., 1998; Uzunova et al., 1998) und trizyklische Antidepressiva (Romeo et al., 1998) gezeigt werden.

Da es bisher noch keine gesicherten Daten gibt, die nachweisen, ob die Veränderungen der Plasmakonzentration von neuroaktiven Steroiden mit einer klinischen Besserung in Zusammenhang stehen, soll in der vorliegenden Arbeit der Einfluss einer antidepressiven Therapie mit Mirtazapin auf die Zusammensetzung der neuroaktiven Steroide im Plasma in Relation zur klinischen Besserung der Patienten untersucht werden. Zum besseren Verständnis beschäftigen sich die folgenden Ausführungen zunächst mit der Wirkungsweise und Synthese der Steroide sowie den Veränderungen der Plasmakonzentration und -zusammensetzung bei depressiven Patienten. Außerdem werden die Wirkungsweise von Mirtazapin beschrieben sowie ein kurzer Überblick über die bisherigen Erkenntnisse der Forschung über neuroaktive Steroide gegeben.

1.1. Biosynthese der neuroaktiven Steroide

Wegen ihrer lipophilen Natur können die in verschiedenen endokrinen Organen produzierten Steroidhormone leicht die Blut-Gehirn-Schranke überwinden. Darüber hinaus können verschiedene neuroaktive Steroide auch im Gehirn selbst ohne die Hilfe peripherer Quellen synthetisiert werden (Akwa et al., 1992; Baulieu, 1998). Der Begriff Neurosteroid bezeichnet solche im zentralen Nervensystem aus Cholesterin synthetisierten Steroidhormone (Akwa et al., 1992; Baulieu 1991).

Die Regulation der Biosynthese von neuroaktiven Steroiden erfolgt über die Regulation der Umwandlung von Cholesterin in Pregnenolon durch den peripheral-type-Benzodiazepinrezeptor (PBR). Dieser ist der Schlüsselfaktor des mitochondrialen Apparates für das Einschleusen von Cholesterin in alle Gewebe, die Steroidhormone synthetisieren, und stellt das Substrat Cholesterin für die Synthese bereit (Guarneri et al., 1992; Papadopoulos et al., 2006; Romeo et al., 1992; Serra et al., 1999).

Progesteron kann aus Pregnenolon durch das Enzym 3β -Hydroxysteroiddehydrogenase/ Δ^5 - Δ^4 -Isomerase gebildet werden. Die 5α -Reduktase katalysiert die Reduktion von Progesteron und Deoxycorticosteron in die 5α -Pregnan-Steroide 5α -Dihydroprogesteron (5α -DHP) und 5α -Dihydrodeoxycorticosteron (5α -DHDHC). Analog reduziert die 5β -Reduktase Progesteron zu 5β -Dihydroprogesteron (5β -DHP). Diese Schritte sind in Säugetierzellen irreversibel (Celotti et al., 1992). Diese Pregnan-Steroide können durch die 3α -Hydroxysteroidoxidreduktase (3α -HSD) weiter reduziert werden zu den neuroaktiven Steroiden $3\alpha,5\alpha$ -Tetrahydroprogesteron ($3\alpha,5\alpha$ -

THP, 5 α -pregnan-3 α -ol-20on, Allopregnanolon), 3 α ,5 β -Tetrahydroprogesteron (3 α ,5 β -THP, 5 β -pregnan-3 α -ol-20-on, Pregnanolon) und 3 α ,5 α -Tetrahydrodeoxycorticosteron (3 α ,5 α -THDOC; 3 α -21-dihydroxy-5 α -pregnan-20-on; Allotetrahydrodeoxycorticosteron) (Rupprecht 1997). Diese Reaktion kann in beide Richtungen, sowohl in die oxidative als auch in die reduktive, ablaufen, abhängig davon, welche Cofaktoren in der Umgebung zur Verfügung stehen (Rupprecht et al., 1993). Die Konzentration von 3 α ,5 α -THP im Gehirn wird also von der Aktivität des Enzyms 3 α -HSD kontrolliert (Campbell et al., 1990; Krause et al., 1980). Es existiert sowohl eine zytosolische als auch eine mikrosomale Form der 3 α -HSD. Gegenwärtig wurden mindestens vier verschiedene Formen der 3 α -HSD beim Menschen beschrieben. Sie wurden Aldo-Ketoreduktase (AKR) AKR1C1 bis AKR1C4 benannt und wirken als 3-, 17- und 20-Ketosteroidreduktasen. Als Cofaktor benötigen diese zytosolischen Enzyme phosphorylierte Nukleotide (NADP⁺/NADPH) (Penning et al., 2000; Penning et al., 2003; Penning et al., 2004). Von den Mitgliedern der Familie der Aldo-Ketoreduktasen, die als 3-Ketosteroidreduktasen wirken, werden im menschlichen Zentralnervensystem nur AKR1C1 (vor allem als 20 α -HSD und nur schwach als 3 α -HSD wirksam) und AKR1C2 (3 α -HSD Typ 3) in relevanten Mengen exprimiert (Penning et al., 2003; Penning et al., 2004). Mikrosomale 3 α -HSD zeigt eine starke Präferenz für NAD⁺/NADH als Cofaktor, im Gegensatz zu den zytosolischen Enzymen (Penning et al., 2004; Labrie et al., 1997; Chetyrkin et al., 2001). Die nukleotidischen Cofaktoren liegen in den Zellen vor allem als NAD⁺ und NADPH vor (Penning et al., 2004; Krebs, 1973; Reich und Selkov, 1981; Steckelbroek et al., 2004). Prinzipiell können sowohl die zytosolischen als auch die mikrosomalen Formen der 3 α -HSD in vitro Reaktionen in beide Richtungen, sowohl in die oxidative als auch in die reduktive, katalysieren. In vivo, im Gehirn, katalysieren die zytosolische Formen fast ausschließlich die Reduktion (5 α -DHP in 3 α , 5 α -THP; Cofaktor: NADPH), während die mikrosomalen Formen die Oxidation begünstigen (3 α , 5 α -THP in 5 α -DHP; Cofaktor NAD⁺). Dies geschieht in Übereinstimmung mit der intrazellulären Verfügbarkeit der jeweiligen Cofaktoren.

Es gibt Hinweise darauf, dass SSRIs die Aktivität der zytosolischen 3 α -HSD in die reduktive Richtung verschieben können (Griffin und Mellon, 1999; Compagnone und Mellon, 2000).

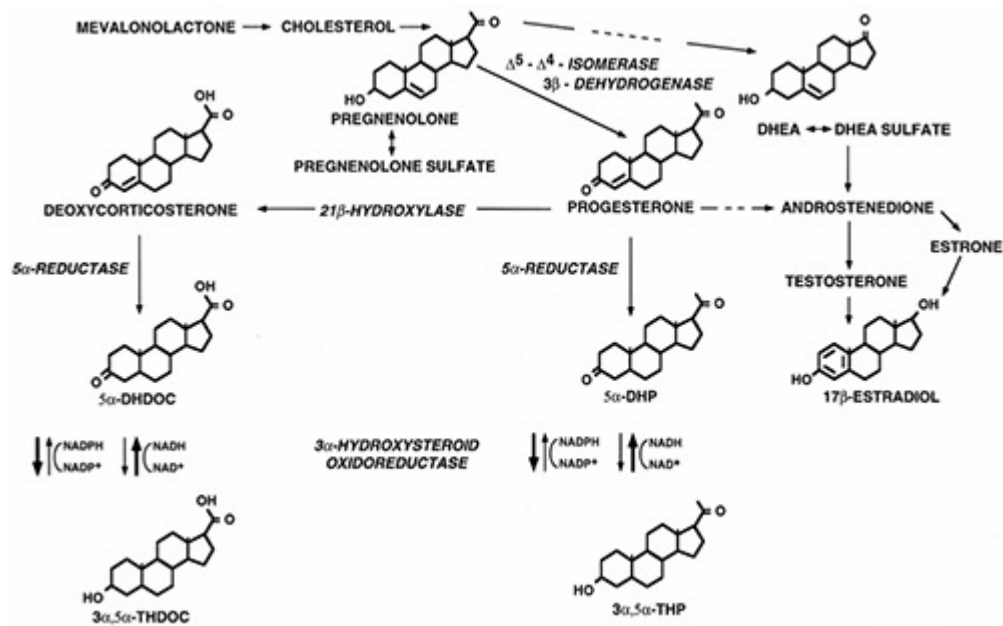


Abbildung 1. Biosynthese der neuroaktiven Steroide (modifiziert nach Rupprecht und Holsboer, 1999)

1.2. Wirkungen der neuroaktiven Steroide

1.2.1. Modulation des γ -aminobutyric acid_A (GABA_A)-Rezeptorkomplex

Bestimmte 3α -reduzierte Metabolite des Progesterons wie $3\alpha,5\alpha$ -Tetrahydroprogesteron ($3\alpha,5\alpha$ -THP, 5α -pregnan- 3α -ol-20on, Allopregnanolon) und $3\alpha,5\beta$ -Tetrahydroprogesteron ($3\alpha,5\beta$ -THP, 5β -pregnan- 3α -ol-20-on, Pregnanolon) sind potente positive allosterische Modulatoren des γ -aminobutyric acid_A (GABA_A)-Rezeptorkomplexes (Paul und Purdy, 1992; Rupprecht und Holsboer, 1999; Rupprecht, 2003). Für $3\alpha,5\alpha$ -THP und $3\alpha,5\alpha$ -THDOC konnte erstmals gezeigt werden, dass sie die neuronale Erregbarkeit durch ihre Interaktion mit GABA_A-Rezeptoren modulieren (Majewska et al., 1986).

GABA_A-Rezeptoren bestehen aus verschiedenen Untereinheiten, die ligandengesteuerte Ionenkanäle bilden, welche eine gewisse Ähnlichkeit mit Glyzin-, Azetylcholin- und Typ-3-Serotonin-Rezeptoren (5-HT₃-Rezeptoren) aufweisen (Paul und Purdy, 1992; Lambert et al., 1995; Wetzel et al., 1998).

Verschiedene Medikamente sind am GABA_A-Rezeptor wirksam. Als Agonisten wirken unter anderem Benzodiazepine, Barbiturate, Clomethiazol, neuroaktive Steroide, Alkohole und Anästhetika. Nur für GABA und Benzodiazepine konnte bis jetzt eine spezifische Bindungsstelle

identifiziert werden. Man geht davon aus, dass auch eine Steroidbindungsstelle existiert, da in pharmakologischen Studien eine starke Stereoselektivität und Struktur-Aktivitätsbeziehung der Wirkung von neuroaktiven Steroiden an diesem Neurotransmitterrezeptor nachgewiesen werden konnten (Lambert et al., 1995). Studien mit GABA_A/Glyzin-Rezeptorchimären machen eine allosterische Wirkung der neuroaktiven Steroide am N-terminalen Ende in der Mitte der zweiten Transmembrandomäne des GABA_A-Rezeptors β_1 und/oder der α_2 -Untereinheit wahrscheinlich (Rick et al., 1998). Mit biochemischen Methoden konnte bis jetzt jedoch keine direkte Bindungsstelle der neuroaktiven Steroide an das Rezeptorprotein nachgewiesen werden.

Neuroaktive Steroide wie 3 α ,5 α -THP, 3 α ,5 β -THP oder 3 α -5 α -THDOC sind potente allosterische Modulatoren des GABA_A-Rezeptors, weil sie den durch GABA hervorgerufenen Chloridstrom vergrößern, indem sie die Frequenz und/oder Dauer der Öffnung des GABA-gesteuerten Chloridkanals beeinflussen (Majewska et al., 1986; Paul und Purdy, 1992; Lambert et al., 1995). Ähnlich wie Barbiturate und im Gegensatz zu Benzodiazepinen zeigen hohe Konzentrationen (im mikromolaren Bereich) dieser neuroaktiven Steroide eine intrinsische agonistische Aktivität in Abwesenheit von GABA (Puia et al., 1990). Neuroaktive Steroide können sogar an β -homomeren Rezeptoren wirksam werden, im Gegensatz zu Benzodiazepinen, deren Wirkung sich nur in Anwesenheit einer γ -Untereinheit entfaltet (Puia et al., 1990). Die Aminosäuresequenz des GABA_A-Rezeptors ist trotzdem für einen Effekt der neuroaktiven Steroide am Rezeptor essenziell. Beispielsweise sind die GABA_A-Rezeptoren von Drosophila, anders als die GABA_A-Rezeptoren von Säugetieren, fast nicht durch neuroaktive Steroide modulierbar (Chen et al., 1994). Auch durch die Konformation der Untereinheiten wird die pharmakologische Wirkung zu einem gewissen Grad beeinflusst (Maitra und Reynolds, 1999). Eine absolute Voraussetzung für die positive allosterische Wirkung am GABA_A-Rezeptor ist die Anwesenheit einer 3 α -Hydroxygruppe innerhalb des A-Rings des Steroidmoleküls (Gee et al., 1988; Paul und Purdy, 1992; Lambert et al., 1995). 5 α -Pregnan-Steroide wie 5 α -Dihydroprogesteron (5 α -DHP) sind nicht aktiv, während 3 β , 5 α -Tetrahydroprogesteron (3 β ,5 α -THP) sogar als funktionelle Antagonisten zu GABA-agonistischen Steroiden wirken können (Prince und Simmonds, 1992; Maitra und Reynolds, 1998). Es gibt auch Hinweise darauf, dass der Zellmembrangehalt von Cholesterin und die Fließeigenschaften der Membran wichtige Einflussfaktoren auf die Wirkung der neuroaktiven Steroide am GABA_A-Rezeptor darstellen (Sooksawate and Simmonds, 2001).

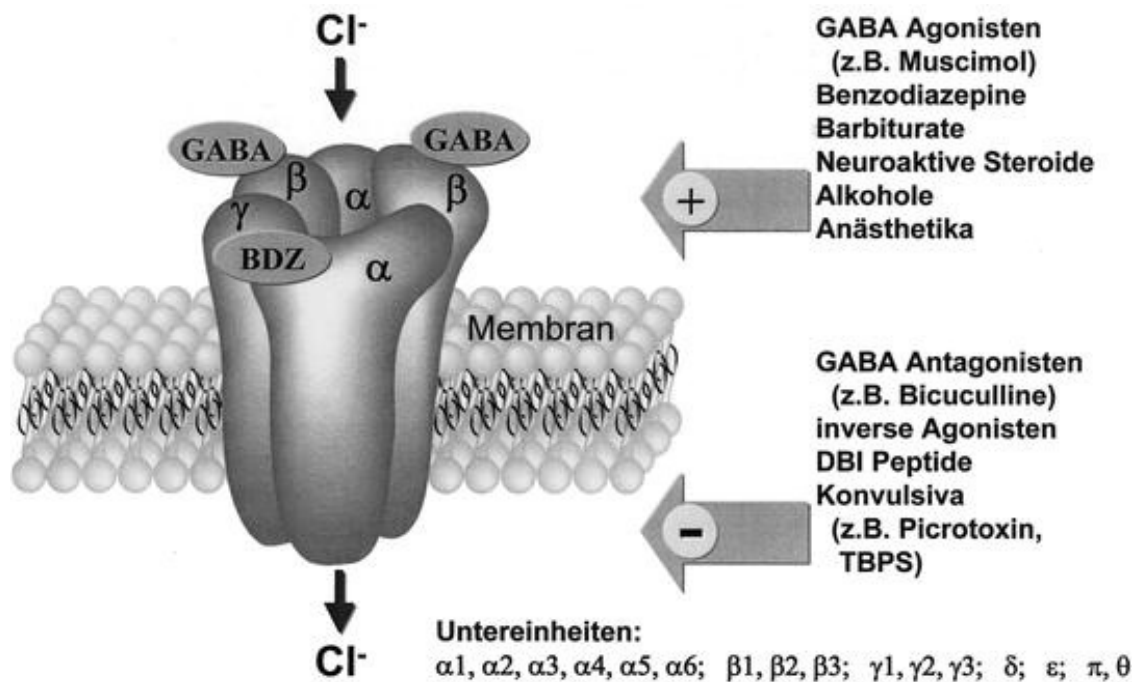


Abbildung 2. Der GABA_A-Rezeptor und seine pharmakologischen Eigenschaften (modifiziert nach Rupprecht, 2003)

1.2.2. Modulationen des 5-HT₃-Rezeptors

Da die molekulare Pharmakologie des GABA_A-Rezeptors wegen seiner heteromeren Struktur sehr komplex ist, wurde der 5-HT₃-Rezeptor benutzt, um die Modulationen der ligandengesteuerten Ionenkanäle durch Steroide weiter zu charakterisieren (Wetzel et al., 1998). Im Gegensatz zu dem aus α -, β - und γ -Untereinheiten bestehenden GABA_A-Rezeptor sind 5-HT₃-Rezeptoren funktionale Homomere (5-HT₃-Typ-A-Rezeptor) (Maricq et al., 1991). Es existiert jedoch auch eine zweite Untereinheit, die B-Form des 5-HT₃-Rezeptors (Davies et al., 1999). Obwohl der Aufbau aus Untereinheiten beim 5-HT₃-Rezeptor weit weniger komplex ist als beim GABA_A-Rezeptor, gehören doch beide zur Familie der ligandengesteuerten Ionenkanäle mit vier Transmembrandomänen (Tecott und Julius, 1993). Es konnte gezeigt werden, dass die gonadalen Steroidhormone 17 β -Estradiol und Progesteron auch als funktionelle Antagonisten am 5-HT₃-Rezeptor wirken können (Wetzel et al., 1998). Dieser funktionale Antagonismus könnte bei Schwangeren eine Rolle spielen, einerseits bei der für Schwangerschaften typischen Entstehung von Übelkeit und Erbrechen, andererseits aber auch bei der Entwicklung einer postpartalen Depression der Wöchnerinnen. Auch 17 α -estradiol, 17 α -ethinyl-17 β -estradiol, Mestranol, R 5020, Testosteron und 3 $\alpha,5\alpha$ -THP, aber nicht PS oder Cholesterin können an

diesem Kanal antagonistisch wirken. Es existiert also eine klare Struktur-Aktivitätsbeziehung für die Wirkungen von Steroiden am 5-HT₃-Rezeptor, die sich deutlich von der vom GABA_A-Rezeptor bekannten Beziehung unterscheidet. Der Antagonismus wird nicht durch die Bindungsstelle von Serotonin vermittelt (Wetzel et al., 1998). Wahrscheinlich binden die Steroide an die Zellemban an der Schnittstelle von Rezeptor und Membran und modulieren so allosterisch die Funktion dieser Neurotransmitterrezeptoren auf eine strukturspezifische Art und Weise (Barrantes et al., 2000).

Es scheint also, dass die allosterische Modulation der Rezeptoren der Neurotransmitter durch Steroide ein hochkomplexes Geschehen ist. Nicht nur ein vermeintlicher Steroidrezeptor, sondern auch die molekulare Struktur des entsprechenden Steroids, die Aminosäuresequenz des Rezeptors und die physiochemischen Eigenschaften der Zellmembran (Rupprecht und Holsboer, 1999) beeinflussen dieses maßgeblich.

1.2.3. Modulationen an anderen Neurotransmitterrezeptoren

Es konnte gezeigt werden, dass auch andere Mitglieder der Familie der ligandengesteuerten Ionenkanäle, wie z.B. nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (Valrea et al., 1992, Bullock et al., 1997) oder Glyzinrezeptoren (Wu et al., 1990), steroidsensitiv sind (Rupprecht und Holsboer, 1999). Durch Steroide moduliert werden können auch Mitglieder der Familie der Glutamatrezeptoren wie N-methyl-D-aspartat (NMDA)-Rezeptoren, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (AMPA)-Rezeptoren und Kainatrezeptoren (Wu et al., 1991; Park-Chung et al., 1994; Weaver et al., 1997 a und 1997 b; Rupprecht und Holsboer, 1999).

Auch an G-Protein gekoppelte Rezeptoren wie den Oxytocinrezeptor können Steroide als Liganden binden (Grazzini et al., 1998), genauso wie Sigmarezeptoren Steroide binden können (Su et al., 1988) und sensitiv für eine Modulation durch Steroide sind (Monnet et al., 1995).

Es ist also offensichtlich, dass Konzentrationsänderungen bestimmter Steroide im Gehirn viele verschiedene Neurotransmitterrezeptoren beeinflussen und somit eine Fülle an möglichen Effekten auf die neuronale Erregbarkeit haben können.

1.2.4. Effekte auf die Genexpression

Lange Zeit wurde angenommen, dass die neuroaktiven Steroide, die GABA_A-Rezeptoren modulieren, keinen Einfluss auf die durch intrazelluläre Steroidrezeptoren bedingte Genexpression haben, da sie an keinen bekannten Steroidhormonrezeptor binden (Paul und

Purdy, 1992). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die neuroaktiven Steroide $3\alpha,5\alpha$ -THP und $3\alpha,5\alpha$ -THDOC über den Progesteronrezeptor effektiv die Genexpression steigern und die Translokation des menschlichen nukleären Progesteronrezeptors erhöhen, nachdem sie intrazellulär zu 5α -Dihydroprogesteron (5α -DHP) und 5α -Dihydrodeoxycorticosteron (5α -DHDOC) oxidiert wurden (Rupprecht et al., 1993). Diese Steroide binden, im Gegensatz zu $3\alpha,5\alpha$ -THP und $3\alpha,5\alpha$ -THDOC, an den Progesteronrezeptor verschiedener Spezies (Rupprecht et al., 1993). Um gynäkologische Nebeneffekte zu vermeiden, sollten also synthetische Analoga der neuroaktiven Steroide diese genomischen Wirkungen am Progesteronrezeptor nicht aufweisen (Rupprecht et al., 1996; Gasior et al., 1999).

Auch weitere Rezeptoren können diese Eigenschaften aufweisen. Es konnte z.B. in vivo gezeigt werden, dass $3\alpha,5\alpha$ -THP die Expression des Gens, das die α_4 -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors codiert, erhöhen (Smith et al., 1998 a) oder erniedrigen (Grobin and Morrow, 2000) kann. Diese Untereinheit ist verantwortlich für die Sensitivität dieses Rezeptors gegenüber Benzodiazepinen. Neuroaktive Steroide können darüber hinaus auch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) beeinflussen (Patchev et al., 1994; 1997).

1.2.5. Klinische Bedeutung von neuroaktiven Steroiden

In mehreren klinischen Studien konnten Hinweise darauf gefunden werden, dass neuroaktive Steroide ein weiterer endogener Faktor sind, der sowohl Verhalten als auch neuronale Funktionen beeinflusst.

Neurochemische Antworten auf akut auftretenden oder chronischen Stress werden von neuroaktiven Steroiden beeinflusst (Crawley et al., 1986; Purdy et al., 1991). Auch bei der Entstehung eines zerebralen Krampfleidens (Epilepsie) gibt es Hinweise auf die Mitwirkung von neuroaktiven Steroiden, insbesondere von 3α -reduzierten Metaboliten des Progesterons. Dies könnte von ihrer GABAergen Modulation an Neurotransmitterrezeptoren herrühren (Rhodes et al., 2004; Reddy, 2004). Pathophysiologie und Verlauf von Schlafstörungen (Steiger, 2003), demenzieller Erkrankungen (Silvers et al., 2003; Vallee et al., 2004) oder Substanzmissbrauch (Finn et al., 2000) sind ebenfalls von neuroaktiven Steroiden beeinflusst.

Auf die Bedeutung verschiedener neuroaktiver Steroide bei einer depressiven Erkrankung soll im nächsten Kapitel näher eingegangen werden.

1.3. Neuroaktive Steroide und Depression

1.3.1. Progesteron

Präklinische Daten zeigten unterschiedliche Wirkungen von Progesteron: Progesteron weist in tierexperimentiellen Untersuchungen eine anxiolytische Wirkung auf (Bitran et al., 1993; 1995; Reddy et al., 2005), vor allem nach Konversion zu $3\alpha,5\alpha$ -THP (Bitran et al., 1993). In verschiedenen Tiermodellen der Depression konnte ein antidepressiv wirkendes Potenzial von Progesteron gezeigt werden, z.B. im Tail-Suspension-Test (Bernardi et al., 1989) oder im Porsolt-Forced-Swimming-Test (Martinez-Mota et al., 1999). Beide Tests sind in der Untersuchung von depressivem Verhalten im Tiermodell etabliert.

Klinische Daten ergaben bislang keine Hinweise auf eine Veränderung der Progesteronkonzentration bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Personen, weder bei uni- (George et al., 1994; Romeo et al., 1998) noch bei bipolarer Depression (George et al., 1994). Verschiedene medikamentöse Therapien der Depression zeigten bei depressiven Patienten ebenfalls keine Veränderung des Progesteronspiegels (George et al., 1994; Romeo et al., 1998; Ströhle et al., 2000).

1.3.2. Pregnenolon

Im Mausmodell zeigt Pregnenolonsulfat im Porsolt-Forced-Swimming-Test eine antidepressivaähnliche Wirkung (Reddy et al., 1998). In einer anderen Untersuchung reduziert es bei adrenaletomierten und kastrierten Mäusen (nicht bei gesunden Tieren) im Porsolt-Forced-Swimming-Test die Immobilisierungsdauer (Urani et al., 2001) als Hinweis auf eine antidepressive Wirkung.

In klinischen Untersuchungen konnte bei an Depression leidenden Patienten ein erniedrigter Pregnenolonspiegel beobachtet werden (George et al., 1994). Jedoch war bei gesunden Probanden keine Veränderung von Stimmung, Schlafqualität, Gedächtnis oder Wohlbefindenzustellen, nachdem sie über vier Wochen Pregnenolon als Medikation erhalten hatten (Meieran et al., 2004).

1.3.3. DHEA (Dehydroepiandrosteron) und DHEA-S (Dehydroepiandrosteronsulfat)

Präklinische Daten zeigen bei Mäusen im Porsolt-Forced-Swimming-Test auch für DHEA-S eine antidepressivaähnliche Wirkungsweise (Reddy et al., 1998; Urani et al., 2001).

Im Laufe des Lebens sinkt sowohl die Konzentration von DHEA als auch DHEA-S, dies ist ein physiologischer Vorgang. Dieser Konzentrationsrückgang wurde in verschiedenen Studien mit vermindertem körperlichem Wohlbefinden, Müdigkeit, Libidoverlust, affektiven Störungen und Abnahme der kognitiven Leistung in Verbindung gebracht (Kroboth et al., 1999; Seeman et al., 2001; Svec und Porter, 1998; Wolkowitz et al., 2001). Weiterhin zeigt DHEA eine dem Cortisol entgegengesetzte Wirkung (Araneo et al., 1995; Browne et al., 1993). Bislang konnten keine eindeutigen Daten erhoben werden, wenn DHEA- und DHEA-S-Konzentrationen bei gesunden und depressiven Menschen verglichen wurden: Erhöhte (Barrett-Connor et al., 1999; Fabian et al., 2001; Goodyer et al., 1998), erniedrigte (Heuser et al., 1998; Tollefson et al., 1990), oder gleiche (Osran et al., 1993) Spiegel bei Gesunden im Vergleich zu an einer Depression erkrankten Patienten wurden gemessen. Jedoch zeigten mehrere Untersuchungen eine Besserung der depressiven Symptomatik bei Patienten nach mehrwöchiger Gabe von DHEA (Wolkowitz et al., 1997; Bloch et al., 1999, Wolkowitz et al., 1999, Schmidt et al., 2005). Ursächlich hierfür werden mehrere Effekte gesehen, unter anderem die direkte Wirkung auf GABA_A-, NMDA- und Sigma-1-Rezeptoren (Bloch et al., 1999; Schmidt et al., 2005), antiglukokorticoide Eigenschaften des DHEA (Araneo et al., 1995; Browne et al., 1993) oder die Verstoffwechslung zu anderen neuroaktiven Steroiden mit GABAergen Effekten (Genazzani et al., 2003; Nadjafi-Tribsch et al., 2003).

1.3.4. 3 α -reduzierte neuroaktive Steroide

In verschiedenen Tiermodellen der Depression zeigen 3 α -reduzierte neuroaktive Steroide Wirkungen, die antidepressivaähnlich sind. Werden Mäuse einer protrahierten sozialen Isolation ausgesetzt, was bei ihnen depressionsartiges Verhalten auslöst, fällt bei diesen Mäusen die Konzentration von 3 α ,5 α -THP und von dessen Vorläufermolekül 5 α -DHP ab (Dong et al., 2001; Matsumoto et al., 1999). Bei einem weiteren Mausmodell der Depression, dem Porsolt-Forced-Swimming-Test, konnte durch Gabe von 3 α ,5 α -THP die Immobilitätszeit signifikant verkürzt werden (Khisti et al., 2000; Molina-Hernandez et al., 2004). Bei Ratten, denen der Bulbus olfactorius entfernt wurde, was bei den Tieren einen Abfall von 3 α ,5 α -THP zur Folge hat, konnte

durch eine Behandlung mit Antidepressiva die Konzentration von $3\alpha,5\alpha$ -THP wieder normalisiert werden.

In verschiedenen klinischen Studien zeigten sich bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erniedrigte Konzentrationen der neuroaktiven Steroide $3\alpha,5\alpha$ -THP und $3\alpha,5\beta$ -THP, während die Konzentration von $3\beta,5\alpha$ -THP, $3\beta,5\alpha$ -THP, einem Stereoisomer von $3\alpha,5\alpha$ -THP, erhöht ist (Rupprecht und Holsboer, 1999; Romeo et al., 1998). $3\beta,5\alpha$ -THP könnte als Antagonist der GABAergischen Steroide wirken (Rupprecht und Holsboer, 1999). Sowohl die Behandlung mit SSRIs (Romeo et al., 1998; Uzunova et al., 1998) als auch mit trizyklischen Antidepressiva (Romeo et al., 1998) normalisierten dieses Ungleichgewicht nach mehrwöchiger Therapie.

Nicht pharmakologische antidepressive Behandlungsstrategien wie partieller Schlafentzug (Schüle et al., 2003), repetitive transkranielle Magnetstimulation (Padberg et al., 2002) oder elektrokonvulsive Therapie (Baghai et al., 2005) zeigten jedoch keine Wirkung auf die Spiegel der neuroaktiven Steroide, und zwar unabhängig von einer etwaigen klinischen Besserung der depressiven Symptomatik der Patienten.

Aufgrund der Datenlage kann man darauf schließen, dass die erwähnten Konzentrationsänderungen der neuroaktiven Steroide nach pharmakologischer Therapie wohl durch spezifische pharmakologische Effekte der Medikamente bedingt sind. Eine Korrelation mit einer Änderung der klinischen Symptomatik konnte bislang nicht nachgewiesen werden.

1.4. Wirkungsweise des Antidepressivums Mirtazapin

Mirtazapin ist ein neueres Antidepressivum, dessen Wirksamkeit bei Depression in mehreren Studien gezeigt werden konnte (Smith et al., 1990; Bremner, 1995; Claghorn und Lesem, 1995; Fawcett und Barkin, 1998). Seine Funktionsweise beruht auf einem Mechanismus, der sich von der Wirkungsweise der „klassischen“ Antidepressiva SSRIs, MAO-Hemmer oder der trizyklischen Antidepressiva unterscheidet. Mirtazapin steigert durch eine präsynaptische Blockade der α_2 - Autozeptoren an noradrenergen Endigungen wie auch durch eine präsynaptische Blockade von α_2 -Heterorezeptoren die noradrenerge bzw. serotonerge Neurotransmission. Somit könnte man Mirtazapin als ein noradrenerg und spezifisch serotonerges Antidepressivum (NaSSA) klassifizieren.

1.4.1. Wechselbeziehungen mit dem noradrenergen System

Mirtazapin wirkt an den präsynaptischen α_2 -Autorezeptoren im zentralen Nervensystem als selektiver Antagonist. In vitro wurden die Wirkungen von Mirtazapin in klassischen Noradrenalin-Freisetzungs-Experimenten untersucht. Mirtazapin steigert die Freisetzung von radioaktiv markiertem Noradrenalin und blockiert im nanomolaren Konzentrationsbereich die inhibitorische Wirkung von Noradrenalin auf die Freisetzung von radioaktiv markiertem Noradrenalin aus Synaptosomen. Im ähnlichen Konzentrationsbereich blockiert die Substanz auch die inhibitorische Wirkung des Noradrenalins auf die Freisetzung von radioaktiv markiertem Serotonin, die durch α_2 -adrenerge Heterorezeptoren vermittelt wird, welche an den serotonergen (5HT) Endigungen lokalisiert sind. Eine zehnfach höhere Konzentration von Mirtazapin wird benötigt, um sowohl die postsynaptischen α_2 - als auch die präsynaptischen α_2 -Adrenorezeptoren zu blockieren. Daraus kann geschlossen werden, dass Mirtazapin ein selektiver Antagonist an den präsynaptischen α_2 -Adrenorezeptoren im Zentralnervensystem ist (De Boer et al., 1988; De Boer, 1989).

Mirtazapin ist auch ein Antagonist am präsynaptischen α_2 - Adrenorezeptor im peripheren Nervensystem (de Boer, 1996).

Schließlich inhibiert Mirtazapin die Wiederaufnahme von Noradrenalin nur unwesentlich und kann β -Adrenorezeptoren nicht blockieren (de Boer, 1996).

Mirtazapin ist ein potenter und selektiver Antagonist am präsynaptischen und erhöht an α_2 -Autorezeptoren die noradrenerge Übertragungsrate, indem es die Freisetzung von Noradrenalin erhöht. Mirtazapin steigert die noradrenerge und serotonerge Neurotransmissionsrate, indem es sowohl zentrale α_2 -adrenerge Autorezeptoren als auch α_2 -serotonerge Heterorezeptoren blockiert (de Boer und Ruigt, 1995).

1.4.2. Wechselbeziehungen mit dem serotonergen System

Wie in Tierversuchen festgestellt wurde hat Mirtazapin eine hohe Affinität zu 5-HT₂-Rezeptoren (De Boer et al., 1988; De Boer et al., 1994; Gower et al., 1988). Des Weiteren weist Mirtazapin auch eine hohe Affinität zum 5-HT₃-Rezeptor auf (Kooyman et al., 1994). Zu Subtypen des 5-HT₁-Rezeptors hat die Substanz nur eine niedrige Affinität (De Boer et al., 1994).

In Studien zu Verhaltenswechselbeziehungen zeigte Mirtazapin potente Eigenschaften eines Serotoninantagonisten (Berendsen et al., 1989; Berendsen et al., 1995).

Seine Wirkung beruht auf einem Antagonismus postsynaptischer Serotonin-5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptoren, wodurch die Serotinausschüttung und die 5-HT₁-vermittelte Neurotransmissionsrate erhöht werden (De Boer et al., 1988). Die Blockade des 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptors könnte auch für die bei Mirtazapin beobachtete geringere Rate an durch die SSRIs bekannten Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Übelkeit und Störungen der Sexualfunktion verantwortlich sein (Fawcett und Barkin, 1998; Kao et al., 1997).

1.4.3. Wechselwirkungen mit dopaminergen, cholinergen und histaminergen Rezeptoren

Mirtazapin hat keine nennenswerte Affinität zu den dopaminergen D₁- und D₂-Rezeptoren und nur eine niedrige Affinität zu den zentralen und peripheren muskarinergen Rezeptoren. Seine Affinität zu α_1 -Adrenorezeptoren ist ebenfalls relativ niedrig, im Gegensatz zur hohen Affinität zu den präsynaptischen α_2 -Adrenorezeptoren (De Boer et al., 1988; De Boer et al., 1995; Kooyman et al., 1988).

Es wird angenommen, dass die sedativen Effekte der trizyklischen Antidepressiva vor allem auf der α_1 -adrenolytischen und antihistaminergen Potenz dieser Substanzgruppe beruhen (Frazer, 1994). Mirtazapin hat im Gegensatz zu den trizyklischen Antidepressiva nur eine geringe Affinität zum α_1 -Adrenorezeptor. Darüber hinaus werden diese Rezeptoren durch die durch Mirtazapin vermittelte Erhöhung der noradrenergen Transmission eher stimuliert als geblockt. Zu den Histamin-H₁-Rezeptoren hat Mirtazapin eine hohe Affinität im subnanomolaren Konzentrationsbereich.

Interessanterweise ist Mirtazapin im DLR-72-Modell auch weniger sedativ als Imipramin (Andrews et al., 1994). Die noradrenerge Aktivierung der α_1 -Adrenorezeptoren durch Mirtazapin und die dadurch bedingte Arousal Reaction könnten funktionell die Folgen der antihistaminergen Wirkungen aufheben (De Boer et al., 1995). Diese Hypothese wird durch die klinische Beobachtung der niedrigen Inzidenz von sedierenden Effekten durch Mirtazapin gestützt (Sitsen et al., 1995).

1.4.4. Therapeutische Wirkungsweise

Wahrscheinlich besteht die therapeutische Wirkungsweise von Mirtazapin in der Erhöhung sowohl der noradrenergen als auch der serotonergen Übertragung. Die Blockierung von 5-HT₂-Rezeptoren und 5-HT₃-Rezeptoren verhindert vermutlich die durch unselektive 5-HT-Aktivierung bedingten Nebenwirkungen und trägt zur anxiolytischen und schlafverbessernden Wirkung der Substanz bei, ist aber nicht direkt für die antidepressive Wirkung wichtig.

Durch die präsynaptische α_2 -Blockierung erhöht die Substanz direkt sowohl die noradrenerge als auch die serotonerge Übertragungsrate. Darüber hinaus erleichtert Mirtazapin die noradrenerge Transmission, die durch eine Erhöhung der 5-HT₁-Rezeptorfunktion die serotonerge Transmission vergrößern könnte (Berendsen et al., 1995; Norman et al., 1995). Zwischen 5-HT₁- und 5-HT₂-Rezeptoren bestehen komplexe Interaktionen, die das durch 5-HT bedingte Verhalten regulieren (Berendsen et al., 1990). Trotz der starken antihistaminergen Wirkung des Mirtazapins hat die Substanz eine eher schwache sedative Wirkung. Der die noradrenerge Übertragung aktivierende Effekt des Mirtazapins könnte die Sedierung reduzieren (De Boer et al., 1995), diese Hypothese wird durch klinische Studien mit depressiven Patienten gestützt (Sitsen et al., 1995). Es ist denkbar, dass die moderaten sedativen Effekte und das Fehlen von zentralnervöser Erregung beim Menschen eine Folge des wechselseitigen physiologischen Antagonismus zweier Systeme sind, der die Arousal Reaktion kontrolliert: adrenerg bedingte Aktivierung und antihistaminerg bedingte Sedierung.

Aufgrund dieses speziellen Wirkungsmechanismus könnte Mirtazapin auch andere Wirkungen auf Synthese von neuroaktiven Steroiden haben als z.B SSRIs oder trizyklische Antidepressiva.

1.5. Fragestellung

Depressionen gelten in Deutschland als Volkskrankheit. Häufig ist unklar, auf welche Weise die unterschiedlichen existierenden medikamentösen Therapieansätzen wirken und ob und wie sie die Konzentration neuroaktiver Steroide im Blut beeinflussen und ob Veränderungen der Spiegel einen Einfluss auf das klinische Outcome besitzen. Das Antidepressivum Mirtazapin besitzt, wie eben erläutert, unter allen Antidepressiva ein einzigartiges Wirkprinzip. Zu dieser Substanz gibt es aber noch keine Datenlage bezüglich der Veränderungen der neuroaktiven Steroide und eines Zusammenhanges zu einem Response auf die Therapie, sodass sich folgende Fragestellung ergibt:

1. Beeinflusst eine fünfwöchige Therapie mit dem Antidepressivum Mirtazapin die Plasmakonzentrationen der neuroaktiven Steroide $3\alpha,5\alpha$ -THP, $3\alpha,5\beta$ -THP, $3\beta,5\alpha$ -THP, 5α -DHP, 5β -DHP und Progesteron? Wenn ja, in welchem zeitlichen Verlauf treten Konzentrationsänderungen der genannten neuroaktiven Steroide auf?
2. Besteht bei mit Mirtazapin behandelten Patienten ein Zusammenhang zwischen der Konzentrationsänderung der neuroaktiven Steroide $3\alpha,5\alpha$ -THP, $3\alpha,5\beta$ -THP, $3\beta,5\alpha$ -THP, 5α -DHP, 5β -DHP und Progesteron über die Dauer der fünfwöchigen Therapie und der klinischen Symptomatik, die sie zeigen? Verbessert sich die depressive Symptomatik der Patienten, gemessen am 21-HAMD-Score?

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 23 Patienten mit einer nach DSM-IV diagnostizierten Depression in die Studie aufgenommen. Die Patienten befanden sich zur stationären Behandlung in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die Gruppe bestand aus vier Männern und 19 Frauen, das Alter betrug zwischen 22 und 71 Jahren (Durchschnittsalter 52,26 +/- 11,92 Jahre). Alle Patienten erklärten vor der Teilnahme schriftlich ihr informiertes Einverständnis, auch wurden sie über mögliche Nebenwirkungen von Mirtazapin aufgeklärt.

Die Diagnosestellung erfolgte nach der deutschen Ausgabe der IV. Version des „Diagnostischen und statistischen Manuals psychischer Störungen“ (DSM-IV, American Psychiatric Association, 1994) durch erfahrene Psychiater der Klinik.

Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 2000) durchgeführt. Die örtliche Ethikkommission gab ihre Zustimmung.

Von den 23 an der Studie teilnehmenden Patienten hatten bei Studienbeginn fünf Patienten noch überhaupt keine Psychopharmaka erhalten (mindestens 35 Tage ohne psychiatrische Medikation). Keiner der Patienten war zuvor mit Fluoxetin, Stimmungsstabilisierer oder Neuroleptika therapiert worden. Acht Patienten waren mit trizyklischen Antidepressiva vorbehandelt, sechs Patienten mit SSRIs, einer mit Reboxetin, einer mit Venlafaxin und zwei mit Johanniskraut. Weitere klinische Daten der Patienten werden in Tabelle 1 dargestellt.

2.2. Untersuchungsdesign

2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Alle in der Studie untersuchten Patienten erfüllten die Kriterien für eine Major Depression nach DSM-IV. Eine bipolare Störungen wurde ausgeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein Score von mindestens 18 von 21 in der 21 Item Version der Hamilton Depression Rating Scale (21-HAMD) (Hamilton, 1960). Gravierende internistische Begleiterkrankungen wurden ausgeschlossen, d.h. gefordert wurden: normale Laborwerte, normaler Blutdruck, normales Elektrokardiogramm (EKG) und normales Elektroenzephalogramm (EEG) zu Beginn der

Untersuchung. Auch psychiatrische Begleiterkrankungen oder eine Abhängigkeit (Sucht) waren Ausschlusskriterien. Andere bis dahin eingenommene Psychopharmaka wurden mindestens fünf Tage vor Beginn der Studie und während der gesamten Studiendauer nicht verabreicht, die einzige Ausnahme war Chloralhydrat als Medikament im Falle von Schlafstörungen. Eine Schwangerschaft oder die Einnahme von oralen Kontrazeptiva, oralen Steroidhormonen, Inhibitoren des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer) oder eine Hormonersatztherapie waren wegen der möglichen Beeinflussung des Plasmaspiegels der neuroaktiven Steroidhormone weitere Ausschlusskriterien.

2.2.2. Zeitlicher Ablauf der Administration der Medikamente, der Probengewinnung und der Beurteilung der Depressivität der Patienten

Alle Patienten hatten mindestens fünf Tage vor Studienbeginn keine psychotropen Medikamente erhalten (Auswaschphase). Die Gabe von Mirtazapin wurde zu Beginn der Studie titriert. Die Patienten erhielten 15 mg Mirtazapin um 20.00 Uhr abends an Tag 0, 30 mg Mirtazapin (15 mg um 8.00 Uhr und 15 mg um 20.00 Uhr) an Tag 1 und 45 mg Mirtazapin (15 mg um 8.00 Uhr und 30 mg um 20.00 Uhr) ab Tag 3 bis zum Ende der Studie an Tag 35. Als Begleitmedikation war nur Chloralhydrat (bis 1000 mg pro Tag) bei Schlafstörungen zugelassen.

Um die zirkadiane Rhythmik der Hormonausschüttung zu berücksichtigen, wurden immer morgens um 8.00 Uhr die Blutproben zur Bestimmung der neuroaktiven Steroide entnommen, und zwar an den Tagen 0 (Baseline), 7, 14, 21, 28 und 35. Der Schweregrad der Depression wurde ebenfalls wöchentlich eingeschätzt, jeweils morgens zwischen 9.00 und 11.00 Uhr, unter Verwendung der 21-HAMD und jeweils vom gleichen mit der Skala gut vertrauten Psychiater. Alle beteiligten Ärzte waren erfahrene Psychiater, die blind gegenüber den Plasmaspiegeln für neuroaktive Steroide waren. Ein Ansprechen auf die Therapie („klinische Responder“) wurde definiert als Verminderung der 21-HAMD Skala um mindestens 50% nach fünfwöchiger Behandlung.

2.2.3. Messung des Grades der Depressivität und des Response mittels 21-HAMD

Die 21-HAMD wurde als Maßstab für den Schweregrad der Depression sowie einen Response unter Therapie genutzt. Sie ist ein etabliertes Werkzeug zur Fremdbeurteilung des Grades der Depression. Auf einer Punkteskala von Null bis Zwei bzw. Null bis Vier wird die Ausprägung eines Symptoms, das der Patient zeigt, beurteilt. Folgende Symptome werden bewertet:

Depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen am Morgen, Arbeit und sonstige Tätigkeiten, depressive Hemmung, Erregung, psychische Angst, somatische Angst, gastrointestinale Symptome, allgemeine körperliche Symptome, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation und Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome. Ein Wert zwischen 15 und 24 wird als leichte bis mittelschwere, ein Wert über 25 als eine schwere Depression gewertet (Hamilton, 1960).

2.3. Bestimmung und Messung der neuroaktiven Steroide

An Tag 0, 7, 14, 21, 28 und 35 wurden um 8.00 Uhr morgens venöse Blutproben gewonnen. An Tag 0 wurde morgens um 8.00 Uhr die Blutprobe entnommen und die erste Dosis Mirtazapin (15 mg) um 20.00 Uhr verabreicht. Es erfolgte eine Quantifizierung der neuroaktiven Steroide (Progesteron, 5 α -DHP, 5 β -DHP, 3 α ,5 α -THP, 3 α ,5 β -THP, und 3 β ,5 α -THP) durch eine sowohl hochsensible als auch hochspezifische kombinierte Gaschromatografie/Massenspektrometrie (GC/MS). Nach Extraktion mit drei mal zwei ml Ethylacetat und Separation durch Dünnschichtchromatografie (Carbontatrychlorid/Methanol (vol/vol 99:1) und Cyclohexan/Ethylacetat (vol/vol 3:2)) wurde die Lösung, die Progesteron, 3 α ,5 α -THP, 3 α ,5 β -THP, und 3 β ,5 α -THP enthielt, lyophilisiert und mit Heptafluorobutyrsäureanhydrid derivatisiert. Man derivatisierte 5 α -DHP und 5 β -DHP mit 0-Pentafluorobenzylhydroxylamin. Ein Finningham-GC/MS mit einer kapillären Säule wurde verwendet, um die derivatisierten Steroide mithilfe der Methode der chemischen Ionisation (Erzeugung negativer Ionen, Einzelionen-Monitorierung) zu bestimmen. Die Nachweisgrenze lag bei etwa zehn fmol/l. Alle Angaben zur Konzentration der neuroaktiven Steroide erfolgen mit mittlerer +/- Standardabweichung (SEM). Die Bestimmung der neuroaktiven Steroide erfolgte im IRCCS (Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico) Santa Lucia, Tor Vergata Universität, Rom, Italien.

2.4. Messung der Serumkonzentration von Mirtazapin

Die Messung von Mirtazapin und Desmethylmirtazapin (DM-Mirtazapin) im Serum der Patienten erfolgte nach zwei- und fünfwöchiger Behandlungsdauer aus denselben Proben, aus denen auch die Konzentrationen der neuroaktiven Steroide bestimmt wurden. Die Detektierung von Mirtazapin und DM-Mirtazapin erfolgte durch eine Separation mithilfe einer isokratischen „High-performance liquid chromatography“ (HPLC) mit Umkehrphasen und Ultraviolett (UV)-

Detektion bei 214 nm. Das HPLC-System bestand aus einer Waters-515-Pumpe, einem Waters-717-Autosampler und einem Waters 2487 Zweiwellenlängen-UV-Detektor (Waters, Milford, MA, USA). Die chromatografische Separation erfolgte mit einer C18-Umkehrphasen-HPLC-Säule (Merck, Darmstadt, Deutschland) in Verbindung mit einer Führungssäule (Merck, Darmstadt, Deutschland) einer geschlossenen C18-Umkehrphasen-HPLC-Säule (Merck, Darmstadt, Deutschland), die mit einer abgedeckten Säule (MERCK, Deutschland) verbunden war. Stocklösungen der Analyte (1 mg/ml) wurden in Methanol vorbehandelt und zu menschlichem medikamentenfreiem Serum, das von freiwilligen gesunden Spendern gewonnen wurde, gegeben, um fünf verschiedene Kalibrationskonzentrationen zu etablieren. Die Standardkurven von Mirtazapin und seinem Metabolit DM-Mirtazapin reichten von 5 bis 100 ng/ml. Die Fünfpunkt-Kalibrationskurven dienten als Grundlage zur Bestimmung der Mirtazapin- und DM-Mirtazapin-Konzentrationen, wobei die Flächenintegrale der internen Standards mit denen der jeweiligen Analyte in den Serumproben der Patienten in Beziehung gesetzt wurden. Die mittlere Präzision der Messungen an den verschiedenen Studientagen, die bei 7,5% (Mirtazapin) bzw. 7,6% (DM-Mirtazapin) lagen, wurde durch eine Analyse von zehn Kontrollproben mit einer Konzentration von 40 ng/ml bestimmt. Die Nachweisgrenze betrug 2,5 ng/ml für Mirtazapin und 1,25 ng/ml für DM-Mirtazapin. Die Effizienz der Solidphasenextraktion wurde mit einer Qualitätskontrollprobe von 80 ng/ml bestimmt. Die absolute Rückgewinnungsquote von Mirtazapin und DM-Mirtazapin aus dem Serum lag bei 88% respektive 84%. SI-Einheiten (nmol/l) wurden auf dem Molekulargewicht von Mirtazapin (265,36) und DM-Mirtazapin (250,34) basierend berechnet. Auch die Bestimmung der Mirtazapin- und DM-Mirtazapinkonzentrationen erfolgte im IRCCS Santa Lucia.

2.5. Statistische Auswertung

Um die Frage zu klären, ob sich Responder und Non-Responder hinsichtlich der Serumkonzentrationen der neuroaktiven Steroide unterscheiden, wurden beide Patientengruppen getrennt miteinander verglichen.

Die Homogenität der demografischen Variablen bei Respondern und Non-Respondern nach fünfwöchiger Behandlung mit Mirtazapin wurde mit dem χ^2 -Test für Kontingenztafeln bzw. mit dem Fisher's Exact Test (qualitative Variablen: Geschlecht; Art der vorangegangenen medikamentösen Therapie (unterteilt in: keine vorherige medikamentöse Therapie, trizyklische Antidepressiva, SSRIs oder andere Antidepressiva)) sowie mithilfe des zweiseitigen T-Tests für unabhängige Stichproben (quantitative Variablen: Alter, Körpergröße, Körpergewicht, mittlerer

arterieller Blutdruck, Alter bei Ersterkrankung, Anzahl der bisherigen Episoden, Dauer der aktuellen Phase, Dauer der Auswaschphase, 21-HAMD-Summenscore bei Woche 0) überprüft. Darüber hinaus wurde die Gesamtdauer des stationären Aufenthalts (einschließlich der Zeit, während der der Patient an der Studie teilnahm) zwischen Respondern und Non-Respondern mit dem zweiseitigen T-Test für unverbundene Stichproben verglichen.

Mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde die Normalverteilung der Messgrößen nachgewiesen. Um die mittlere Steroidkonzentration vor und während der Therapie mit Mirtazapin bei Respondern und Non-Respondern statistisch zu vergleichen, wurde eine multivariate Analyse (MANOVA) für Messwiederholungen durchgeführt, wobei „Zeit“ (Woche 0-5) und „Response“ (Responder versus Non-Responder) als Innergruppen- bzw. Zwischengruppenfaktoren mit sechs („Zeit“) und zwei („Response“) Stufen angenommen wurden. Darüber hinaus wurde ein möglicher Einfluss der vorausgegangenen medikamentösen Behandlung auf die Konzentration der neuroaktiven Steroide analysiert. Eine MANOVA für Messwiederholungen wurde benutzt, wobei „Zeit“ (sechs Stufen: Woche 0-5) und „Vorbehandlung“ (vier Stufen: keine Vorbehandlung, Vorbehandlung mit Trizyklika, SSRIs oder anderen Antidepressiva) als Innergruppen- bzw. Zwischengruppenfaktoren dienten ohne weiter zwischen Respondern und Non-Respondern zu differenzieren. Zusätzlich wurde zum Vergleich der Mirtazapin- und DM-Mirtazapin-Konzentrationen sowie der Summe beider Konzentrationen zwischen Respondern und Non-Respondern eine ANOVA für Messwiederholungen durchgeführt, und zwar (a) mit dem Innergruppenfaktor „Zeit“ mit den drei Stufen Wochen 0, 2, und 5 und (b) mit dem Zwischengruppenfaktor „Response“ mit den zwei Stufen Responder versus Non-Responder. Wenn in den MANOVAs für Messwiederholungen ein signifikanter Faktor-Effekt gefunden wurde, wurde ein univariater F-Test durchgeführt, um die neuroaktiven Steroide zu identifizieren, die signifikant zu diesen Faktor-Effekten beitrugen. Für diese Steroide wurden post-hoc-Tests mit Kontrasten zusätzlich durchgeführt, wenn „Zeit“ ein Faktor mit einem signifikanten Einfluss war. Was die MANOVA-Prozeduren anbelangt, wurde eine Korrektur des F-Wertes mithilfe einer Adjustierung der Freiheitsgrade durch den Faktor Epsilon vorgenommen, sofern der Sphärizitätstest (Mauchly-W-Test) signifikant war und damit eine Heterogenität der Kovarianzen anzeigte (sog. Epsilon-Korrektur nach Huyn-Feldt). Pearson's Korrelationskoeffizient wurde als Parameter verwendet, um signifikante Korrelationen zwischen den prozentualen Veränderungen in den neuroaktiven Steroiden und der prozentualen Reduktion in den 21-HAMD-Scores (a) globaler Summenscore, (b) Summe der schlafassoziierten Items 4-6 (Ein- und Durchschlafstörungen, morgendliches Früherwachen), (c) Summe der „Angst“-Items 10 (psychische Angst) und 11 (somatische Angst) nach fünf Wochen

Mirtazapinbehandlung zu testen. Zusätzlich wurden Korrelationen zwischen den Mirtazapin- und DM-Mirtazapin-Spiegeln bei Woche 5 sowie den prozentualen Veränderungen der neuroaktiven Steroide unter Verwendung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson auf Signifikanz getestet. Die Quotienten $3\alpha,5\alpha\text{-THP}/5\alpha\text{-DHP}$ und $3\alpha,5\beta\text{-THP}/5\beta\text{-DHP}$ wurden zudem berechnet, um die Konversion von $5\alpha\text{-DHP}$ und $5\beta\text{-DHP}$ in die reduktive Richtung weiter zu untersuchen sowie um Korrelationen dieser Quotienten auf signifikante Assoziationen mit der Reduktion im 21-HAMD-Summenscore und den Mirtazapin- bzw. DM-Mirtazapin-Konzentrationen zu testen. Für die Analyse der Daten wurde das Softwareprogramm SPSS in der Version 12.0 benutzt. Als nominales Signifikanzniveau wurde ein α -Fehler von 0,05 akzeptiert.

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht (Schule et al., 2006).

Von den 23 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten nach fünfwöchiger Behandlung mit Mirtazapin (45 mg/Tag) zwölf Patienten (zwei Männer und zehn Frauen) als Responder klassifiziert werden (mehr als 50%ige Reduktion des 21-HAMD Score). Die anderen elf Patienten (zwei Männer, neun Frauen) zeigten eine Reduktion von weniger als 50% des 21-HAMD-Score und wurden damit als Non-Responder klassifiziert.

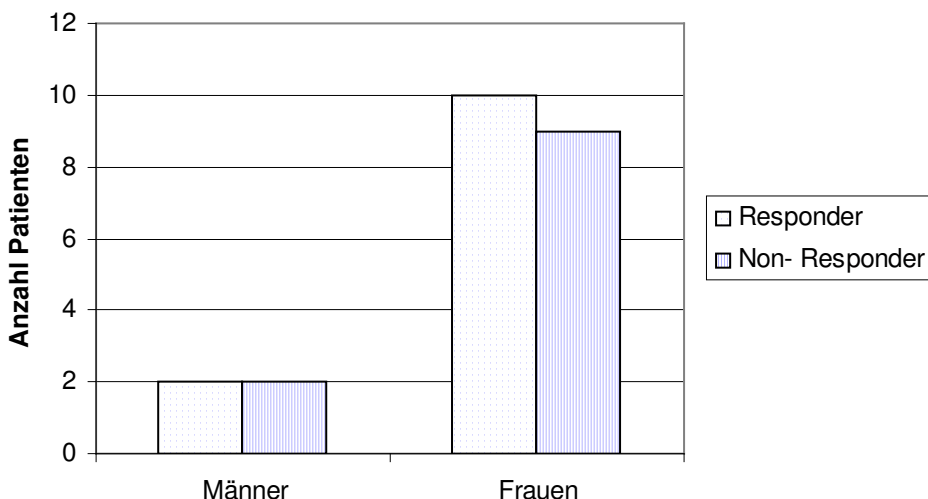


Abb. 3. Geschlechtsverhältnis der Responder und Non-Responder

Zu Beginn der Studie (Woche 0) gab es bei beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den klinischen und demografischen Daten. Responder und Non-Responder unterschieden sich weder in der Verteilung der Geschlechter (Fisher`s-Exact-Test: $p=1,000$), in der Art der medikamentösen Vortherapie ($\chi^2 = 0,009$; d.f. =1; $p = 0,924$; Tabelle 1) noch in Alter, Körpergröße, Gewicht, mittlerem arteriellen Blutdruck, Beginn der Erkrankung, Anzahl der Episoden, Dauer der aktuellen Episode, Dauer der Auswaschphase oder der Summe des 21-HAMD Woche 0 (zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben: $p>0,05$; Tabelle 1). Auffällig war jedoch, dass die Dauer der Hospitalisierung der Non-Responder (einschließlich der Teilnahme an der Studie) signifikant länger war im Vergleich zur Hospitalisierungsdauer der

Responder. Die Dauer des stationären Aufenthalts betrug 91,27 +/- 24,33 Tage bei den Non-Respondern, bei den Respondern jedoch nur 46,58 +/- 17,16 Tage ($p < 0,001$).

Die Art der vorangegangenen Therapie (vier Stufen: keine vorangegangene Therapie, Vorbehandlung mit trizyklischen Antidepressiva, SSRIs oder anderen Antidepressiva) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Serumkonzentrationen der neuroaktiven Steroide während der Untersuchungsperiode in der MANOVA für Messwiederholungen (Wilks multivarianter Signifikanztest; kein signifikanter „Vorbehandlungs“-Effekt: $F = 1,362$; $df = 18,40,083$; $p = 0,204$).

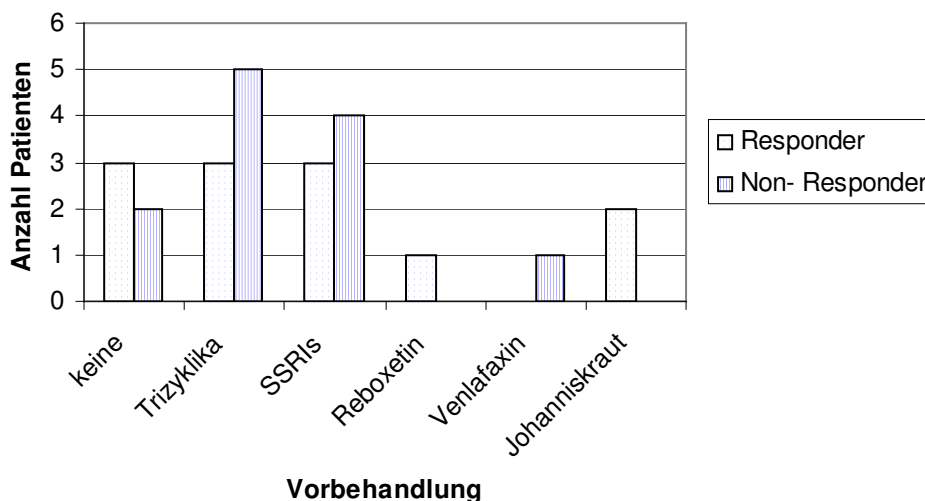


Abb. 4. Medikamentöse Vorbehandlung der Responder und Non-Responder

Darüber hinaus unterschieden sich der Mirtazapinspiegel, der DM-Mirtazapinspiegel und die Summe aus beiden Spiegeln während der fünföchigen Therapiedauer bei Respondern und Non-Respondern nicht signifikant (auch hier keine signifikanten „Response-Effekte in der ANOVA für Messwiederholungen; Mirtazapin: $F = 2,721$, $df = 1,21$; $p = 0,144$; DM- Mirtazapin: $F = 0,015$, $df = 1,21$; $p = 0,905$; Mirtazapin + DM-Mirtazapin: $F = 1,315$; $df = 1,21$; $p = 0,264$), obwohl die Mirtazapinkonzentration im Serum bei Respondern etwas niedriger war als bei Non-Respondern. Diese geringen Unterschiede auf der deskriptiven Ebene waren aber statistisch nicht signifikant, wenn der t-Test für unabhängige Stichproben in Woche 2 oder Woche 5 angewendet wurde ($p > 0,05$).

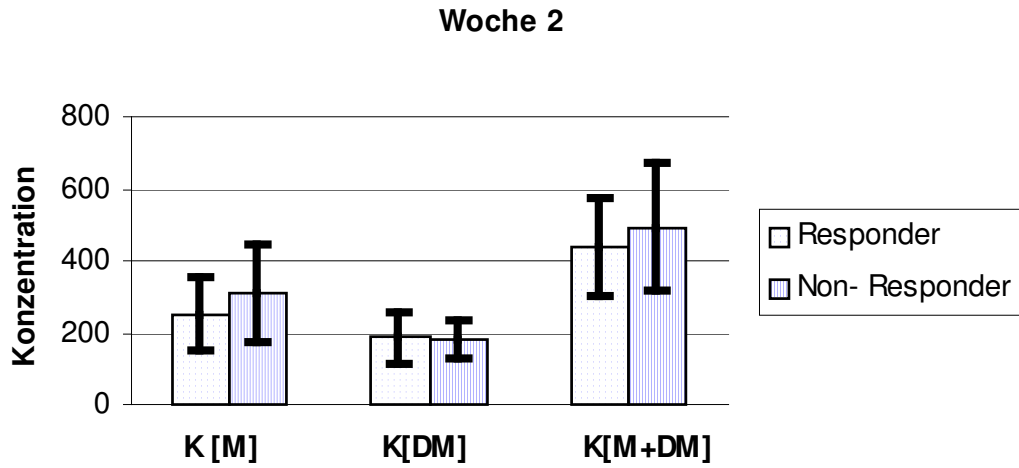


Abb. 5. Konzentrationen von Mirtazapin (M), DM-Mirtazapin (DM) und der Summe beider Konzentrationen (M+DM) zum Zeitpunkt „Woche 2“ bei Respondern und Non- Respondern

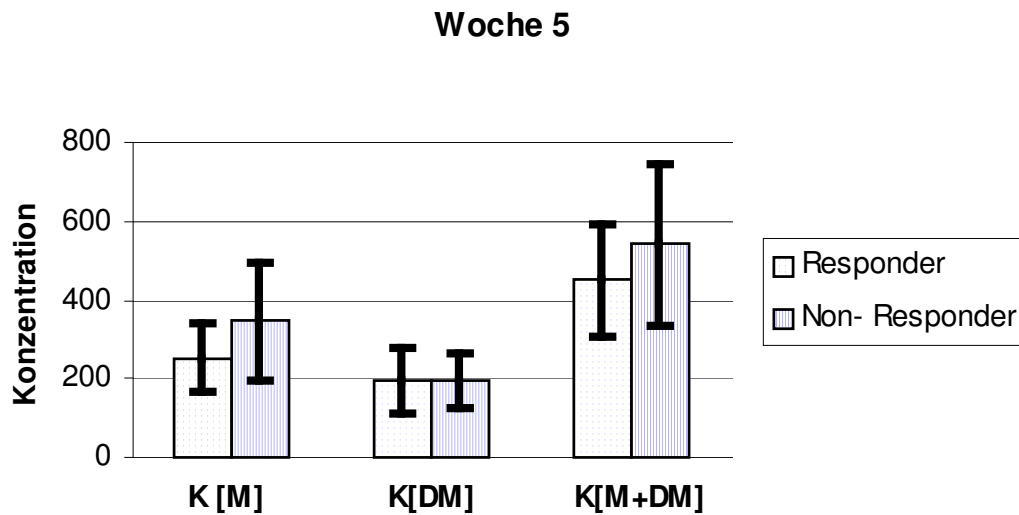


Abb. 6. Konzentrationen von Mirtazapin (M), DM-Mirtazapin (DM) und der Summe beider Konzentrationen (M+DM) zum Zeitpunkt „Woche 5“ bei Respondern und Non- Respondern

Tabelle 1. Klinische und demografische Variablen der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten (Respondern wie Non-Responder) der fünfwöchigen Behandlung mit Mirtazapin. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SD sind dargestellt. M = Männer, F = Frauen; prämenstruelle Frauen, postm. = postmenstruelle Frauen. MAP = mittlerer arterieller Druck. $K_{[mir]}$, $K_{[DM-mir]}$, $K_{[mir + DM-mir]}$: Serumkonzentrationen von Mirtazapin, Desmethyl-Mirtazapin (DM-Mirtazapin) und der Summe aus beiden Substanzen (nmol/l).

	alle Patienten (n=23)	Non- Responder (n=11)	Responder (n=12)
keine Vorbehandlung	5	2	3
Trizyklika	8	5	3
SSRIs	6	3	3
Reboxetin	1	0	1
Venlafaxin	1	1	0
Johanniskraut	2	0	2
Geschlecht	4M, 19F	2M, 9F	2M, 10F
Menopause	4 prämenstr., 15 postm.	1 prämenstr., 8 postm.	3 prämenstr., 7 postm.
Alter [Jahre]	52,26 \pm 11,92	55,55 \pm 8,15	49,25 \pm 14,25
Körpergröße [cm]	166,70 \pm 8,90	165,55 \pm 7,74	167,75 \pm 10,07
Körpergewicht [kg]	72,48 \pm 14,86	72,27 \pm 13,37	72,67 \pm 16,70
MAP bei Baseline [mmHg]	99,74 \pm 9,62	99,21 \pm 9,80	100,22 \pm 9,86
Alter bei Ersterkrankung [Jahre]	41,26 \pm 11,77	44,91 \pm 10,37	37,92 \pm 12,41
Anzahl bisheriger Episoden	5,09 \pm 4,55	5,45 \pm 4,08	4,75 \pm 5,10
Dauer der aktuellen Episode [Tage]	152,96 \pm 132,16	129,27 \pm 93,36	174,67 \pm 161,07
Dauer der Auswaschphase [Tage]	11,70 \pm 12,57	10,45 \pm 12,14	12,83 \pm 13,39
$K_{[mir]}$ Woche 2 [nmol/l]	279,85 \pm 120,93	311,34 \pm 135,63	250,98 \pm 103,07
$K_{[mir]}$ Woche 5 [nmol/l]	297,33 \pm 127,70	344,88 \pm 150,05	253,74 \pm 88,38
$K_{[DM-mir]}$ Woche 2 [nmol/l]	183,56 \pm 62,18	180,87 \pm 52,28	186,03 \pm 72,34
$K_{[DM-mir]}$ Woche 5 [nmol/l]	195,94 \pm 74,19	195,14 \pm 67,87	196,68 \pm 82,57
$K_{[mir + DM-mir]}$ Woche 2 [nmol/l]	463,41 \pm 155,97	492,21 \pm 178,79	437,01 \pm 134,17
$K_{[mir + DM-mir]}$ Woche 5 [nmol/l]	493,27 \pm 176,76	540,02 \pm 203,61	450,42 \pm 143,57
21-HAMD Woche 0	26,26 \pm 4,05	26,18 \pm 3,22	26,33 \pm 4,83
21-HAMD Woche 1	22,96 \pm 6,45	22,73 \pm 3,85	23,17 \pm 8,34
21-HAMD Woche 2	19,48 \pm 5,16	22,09 \pm 3,96	17,08 \pm 5,09
21-HAMD Woche 3	15,61 \pm 6,04	19,55 \pm 3,98	12,00 \pm 5,38
21-HAMD Woche 4	14,48 \pm 6,29	18,91 \pm 5,07	10,42 \pm 4,27
21-HAMD Woche 5	13,83 \pm 7,20	19,55 \pm 5,07	8,58 \pm 4,19

3.1 Veränderungen der Steroidkonzentrationen

In der MANOVA für Messwiederholungen konnte bei den Steroidkonzentrationen der Responder und Non-Responder ein signifikanter „Zeit“-Effekt beobachtet werden ($F = 5,180$; $df = 30,402$; $p < 0,001$). Diesem „Zeit“-Effekt konnte ein signifikantes Ansteigen der Serumkonzentrationen von $3\alpha,5\alpha$ -THP und $3\alpha,5\beta$ -THP (Abb. 7 A und B) sowie ein signifikantes Abfallen der Serumkonzentrationen von $3\beta,5\alpha$ -THP (Abb. 7 C) zugeordnet werden, ferner auch ein leichtes, aber signifikantes Ansteigen der Konzentrationen von 5α -DHP und 5β -DHP (Abb. 7 D und E). Die Progesteronkonzentration änderte sich hingegen im Laufe der Therapie nicht signifikant (Abb. 7 F).

Besonders beachtenswert erscheint, dass die Konzentrationen von $3\alpha,5\alpha$ -THP und $3\alpha,5\beta$ -THP schon nach dreiwöchiger Therapie mit Mirtazapin ihr Maximum erreichten und sich in Woche 4 und 5 kaum noch änderten. Im Vergleich mit der Baseline (Woche 0) konnten für die Wochen 3 bis 5 in Tests mit Kontrasten signifikante Unterschiede für $3\alpha,5\alpha$ -THP und $3\alpha,5\beta$ -THP gezeigt werden (Woche 3,4,5: $p < 0,05$ im Vergleich zu Woche 0). Die Konzentrationen von $3\beta,5\alpha$ -THP, 5α -DHP und 5β -DHP unterschieden sich währenddessen erst ab Woche 4 (Woche 4,5: $p < 0,05$ im Vergleich zu Woche 0) signifikant von der Baseline (Woche 0). Die nachweisbaren Veränderungen bei der Konzentration der neuroaktiven Steroide während der fünföchigen Behandlungsdauer waren bei Respondern und Non-Respondern vergleichbar. Dies konnte mit der MANOVA für Messwiederholungen gezeigt werden, in der sich weder ein signifikanter „Response“-Effekt noch ein signifikanter „Zeit“ mal „Response“-Interaktionseffekt zeigten. Die Veränderungen der Konzentrationen der neuroaktiven Steroide waren ferner auch gleich, wenn Männer oder prä- und postmenopausale Frauen getrennt betrachtet wurden.

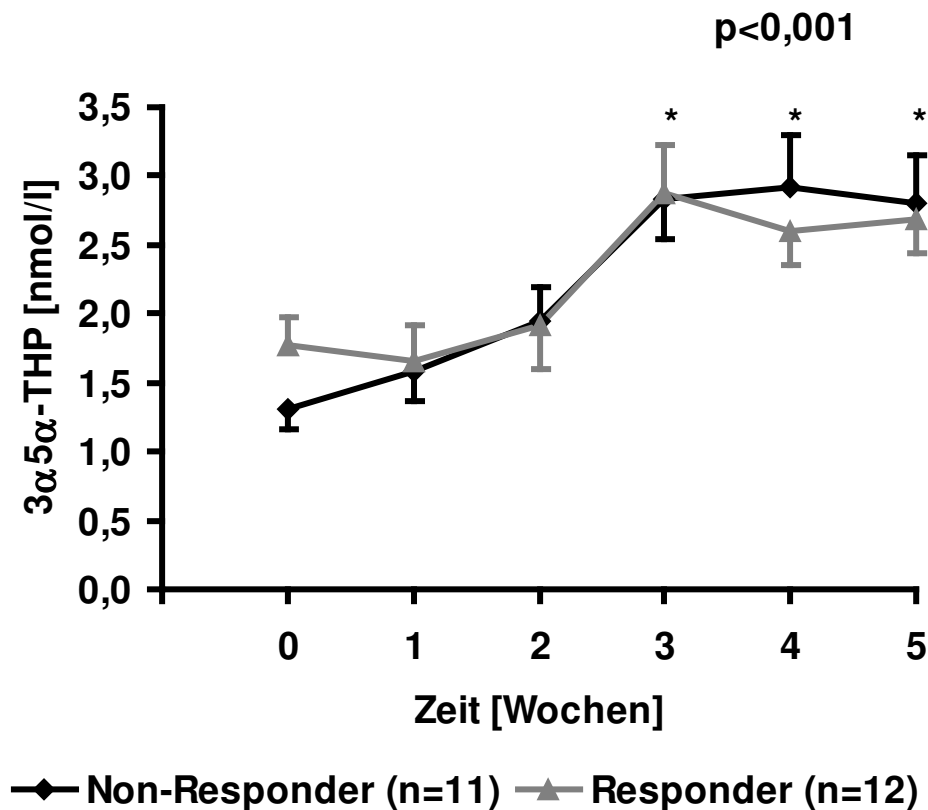


Abb. 7 A: Mittelwerte der 3 α ,5 α -THP Konzentration

Abbildung 7 A zeigt die Mittelwerte der 3 α ,5 α -THP Konzentrationen von Respondern und Non-Respondern, zusätzlich ist die mittlere Standardabweichung angegeben. Ein * zeigt jene Werte an, die sich signifikant von Woche 0 unterscheiden.

Die mittleren 3 α ,5 α -THP-Konzentrationen unterscheiden sich bei Respondern und Non-Respondern kaum, allenfalls gibt es bei den Non-Respondern etwas geringere Werte in Woche 0. Bemerkenswerterweise erreicht die Konzentration von 3 α ,5 α -THP schon nach drei Wochen das Maximum und verändert sich dann in den beiden folgenden Wochen nicht mehr weiter. Die Konzentration in Woche 3-5 ist verglichen mit Woche 0 signifikant erhöht ($p < 0,001$) und zwar sowohl bei den Respondern als auch bei den Non-Respondern.

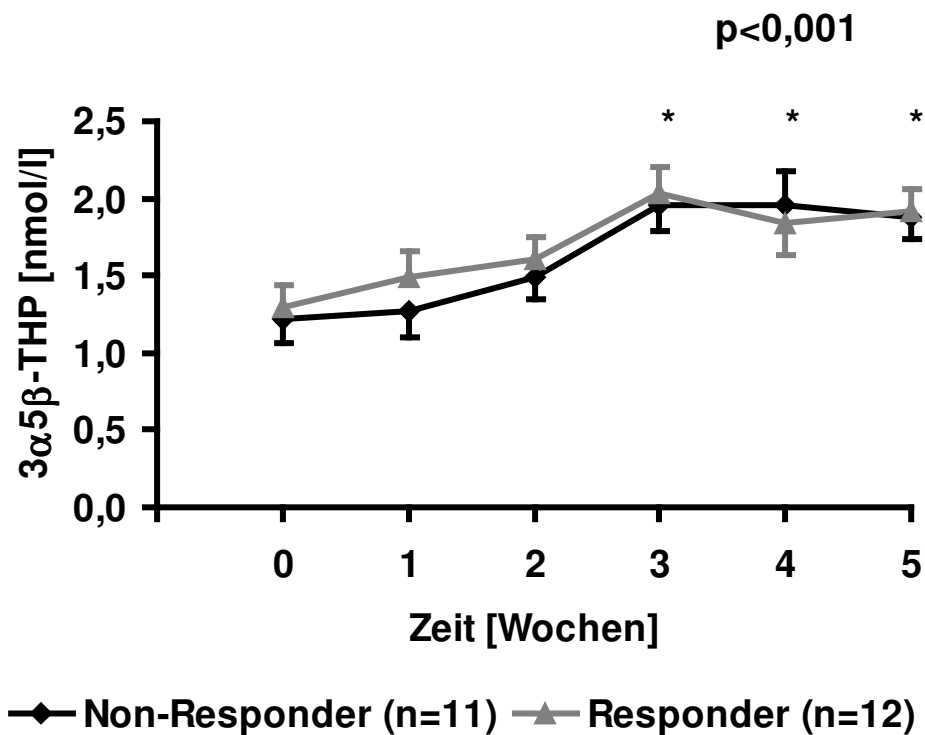


Abb. 7 B: Mittelwerte der 3 α ,5 β -THP Konzentration

Abbildung 7 B zeigt Mittelwerte der 3 α ,5 β -THP Konzentrationen von Respondern und Non-Respondern, zusätzlich ist die mittlere Standardabweichung angegeben. Ein * zeigt jene Werte an, die sich signifikant von Woche 0 unterschieden.

Die Konzentration von 3 α ,5 β -THP erreicht wie bei 3 α ,5 α -THP schon nach drei Wochen ihr Maximum, um dann auf dem erreichten Niveau zu verharren. Auch bei 3 α ,5 β -THP unterscheidet sich die Konzentration in Woche 3 bis 5 signifikant vom Ausgangswert (p < 0,001). Der Effekt ist bei Respondern und Non- Respondern gleich.

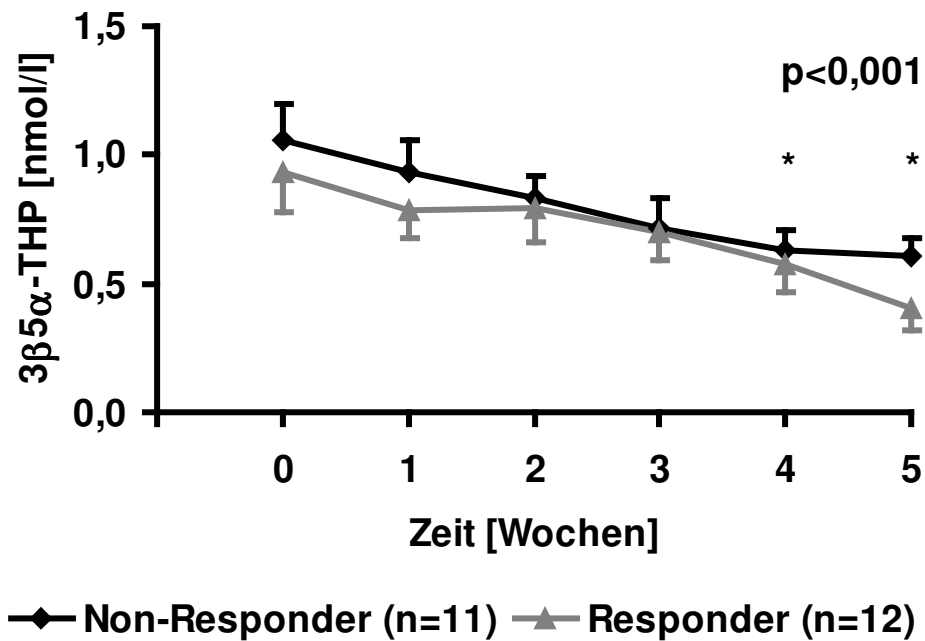


Abb. 7 C: Mittelwerte der 3β,5α-THP Konzentration

Abbildung 7 C zeigt Mittelwerte der 3β,5α-THP Konzentrationen von Respondern und Non-Respondern, zusätzlich ist die mittlere Standardabweichung angegeben. Ein * zeigt jene Werte an, die sich signifikant von Woche 0 unterscheiden.

Im Verlauf fällt die Konzentration von 3β,5α-THP sowohl bei den Respondern als auch bei den Non-Respondern langsam ab, wobei die Mittelwerte bei den Respondern etwas unter den Werten der Non-Responder liegen. Erst in Woche 4 und 5 ist die Konzentration signifikant niedriger als in Woche 0 ($p < 0,001$).

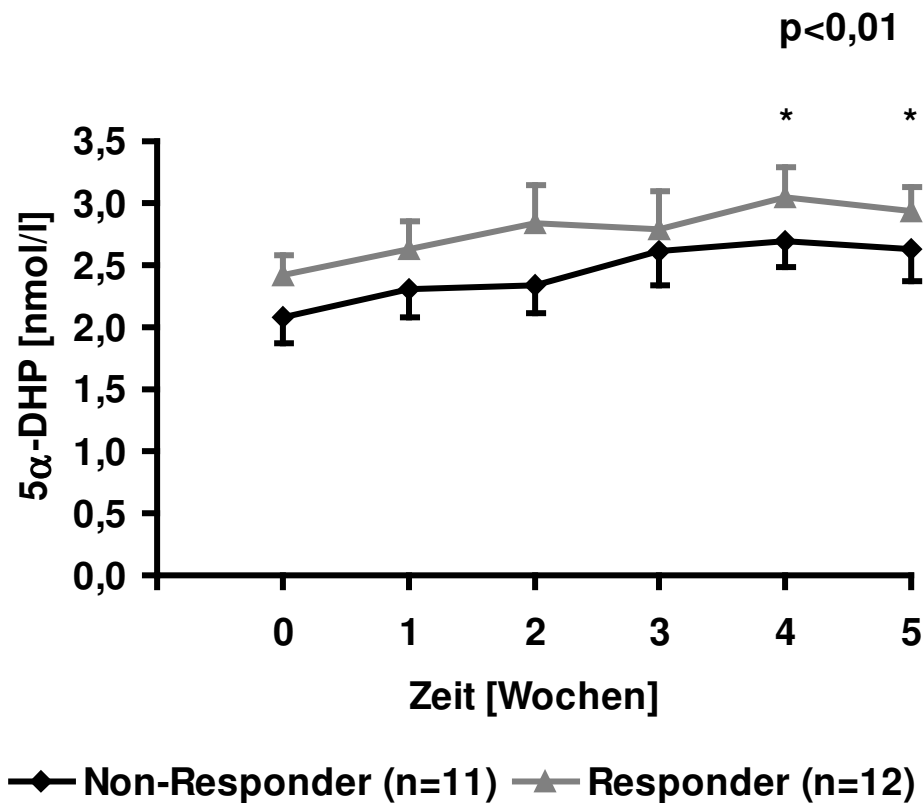


Abb. 7 D: Mittelwerte der 5α-DHP-Konzentration

Abbildung 7 D zeigt Mittelwerte der 5α-DHP-Konzentrationen von Respondern und Non-Respondern, zusätzlich ist die mittlere Standardabweichung angegeben. Ein * zeigt jene Werte an, die sich signifikant von Woche 0 unterschieden.

Die Konzentration von 5α-DHP steigt während der fünfwöchigen Behandlung stetig an. Die Mittelwerte der Responder liegen dabei höher als die der Non-Responder, wobei die Kurven nahezu parallel verlaufen. In Woche 4 und 5 ist dann eine signifikante Erhöhung der Konzentration im Vergleich zu Woche 0 zu beobachten ($p < 0,01$).

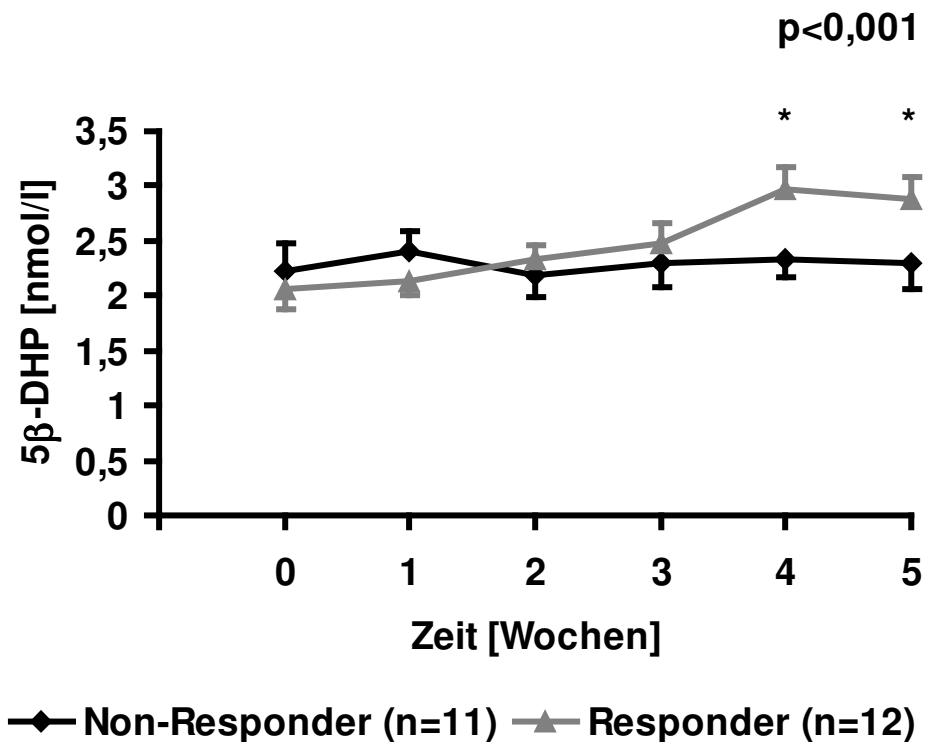


Abb. 7 E: Mittelwerte der 5β-DHP-Konzentration

Abbildung 7 E zeigt Mittelwerte der 5β-DHP-Konzentrationen von Respondern und Non-Respondern, zusätzlich ist die mittlere Standardabweichung angegeben. Ein * zeigt jene Werte an, die sich signifikant von Woche 0 unterscheiden.

Die Konzentration von 5β-DHP bleibt im Verlauf der fünföchigen Therapiedauer bei den Non-Respondern nahezu gleich. Bei den Respondern liegt die Konzentration zu Beginn (Woche 1 und 2) wenig niedriger als die Konzentration bei den Non-Respondern, steigt dann aber bis Woche 4 über den Wert der Non-Responder an und bleibt in Woche 4 und 5 nahezu konstant. Die Konzentrationen in Woche 4 und 5 unterscheiden sich signifikant von den Werten der Woche 0 ($p < 0,001$)

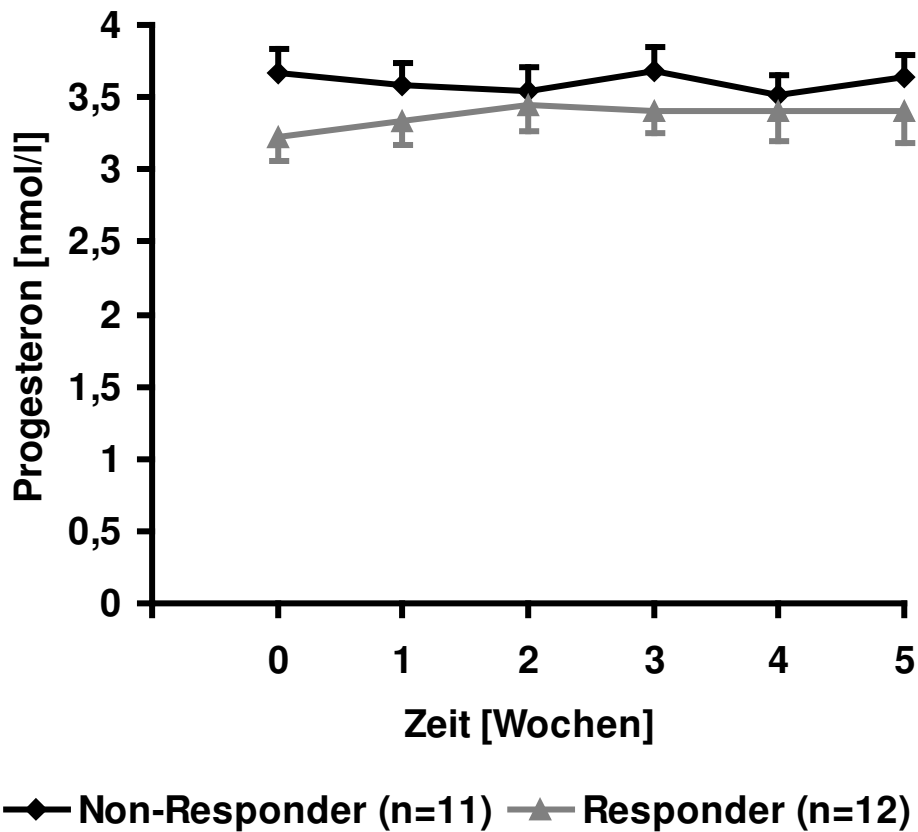


Abb. 7 F: Mittelwerte der Progesteronkonzentrationen

Abbildung 7 F zeigt Mittelwerte der Progesteronkonzentrationen von Respondern und Non-Respondern, zusätzlich ist die mittlere Standardabweichung angegeben.

Die Progesteronkonzentrationen bleiben sowohl bei Respondern als auch bei Non-Respondern während der Behandlung fast gleich. Signifikante Veränderungen lassen sich nicht nachweisen. Die gemessenen Werte liegen bei den Non-Respondern geringfügig höher als bei den Respondern.

3.2. 21-HAMD-Score-Veränderungen und Veränderungen der Konzentrationen der neuroaktiven Steroide

Nach fünfwöchiger Behandlungsdauer mit Mirtazapin konnte keine signifikante Korrelation zwischen der prozentualen Veränderung des 21-HAMD-Scores und der prozentualen Veränderungen der neuroaktiven Steroide ($3\alpha,5\alpha$ -THP, $3\alpha,5\beta$ -THP, $3\beta,5\alpha$ -THP, 5α -DHP, 5β -DHP) nachgewiesen werden ($p > 0,05$). Da alle Korrelationstests p-Werte erbrachten, die $> 0,10$ waren, konnte auch kein statistischer Trend gesehen werden. Darüber hinaus korrelierten die prozentualen Anstiege der Quotienten von $3\alpha,5\alpha$ -THP/ 5α -DHP und $3\alpha,5\beta$ -THP/ 5β -DHP nicht signifikant mit der prozentualen Verminderung des 21-HAMD-Scores nach fünfwöchiger Behandlungsdauer mit Mirtazapin ($p > 0,05$). Das Fehlen eines signifikanten Zusammenhanges zwischen den Anstiegen in den $3\alpha,5\alpha$ -THP- und $3\alpha,5\beta$ -THP-Spiegeln einerseits und den Veränderungen im 21-HAMD-Summenscore andererseits ist in Abb. 8 A dargestellt. Auch stand der Anstieg der neuroaktiven Steroidkonzentrationen in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Verminderung der depressiven Symptome. Hier wurden die eine Depression repräsentierenden Subitems des 21-HAMD-Scores wie der „Schlafitems“ 4 bis 6, der Agitiertheit (Item 9) oder der „Ängstlichkeitsitems“ 10 und 11 betrachtet.

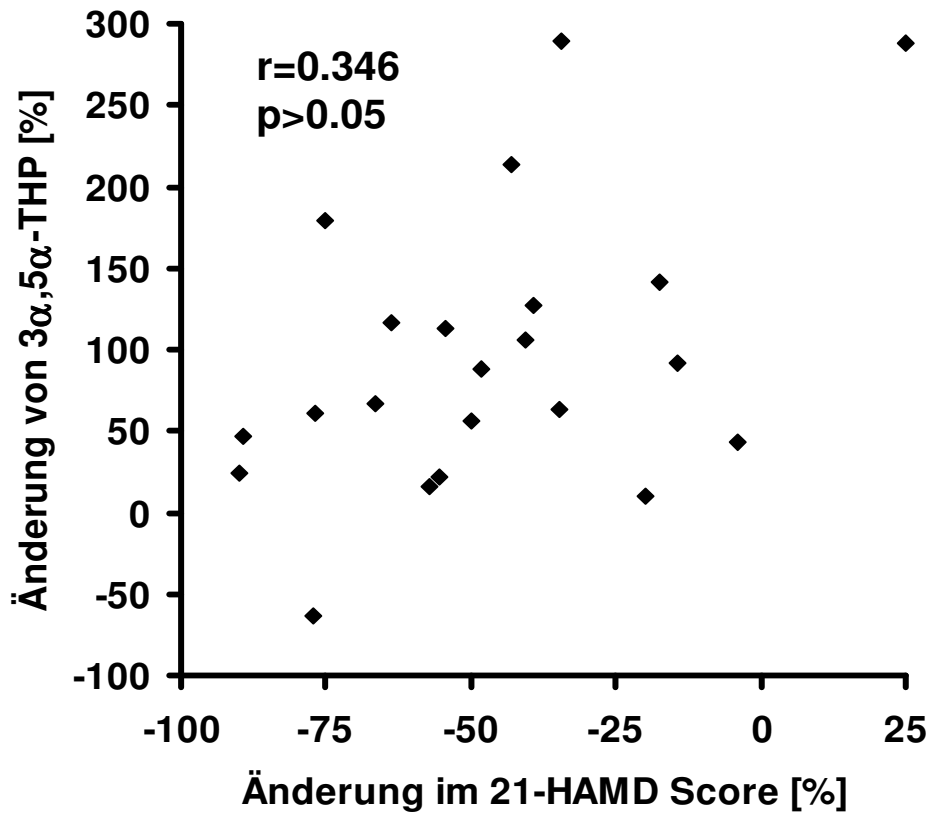


Abb. 8 A: Scatterplot der prozentualen Veränderung von 3α,5α-THP und des 21-HAMD Scores

Abbildung 8 A zeigt die prozentuale Veränderung der Konzentration von 3α,5α-THP während der fünföchigen Behandlung in Relation zur prozentualen Reduktion des 21-HAMD-Scores. Es lässt sich kein statistischer Zusammenhang ableiten. Auch ein Trend kann nicht erkannt werden.

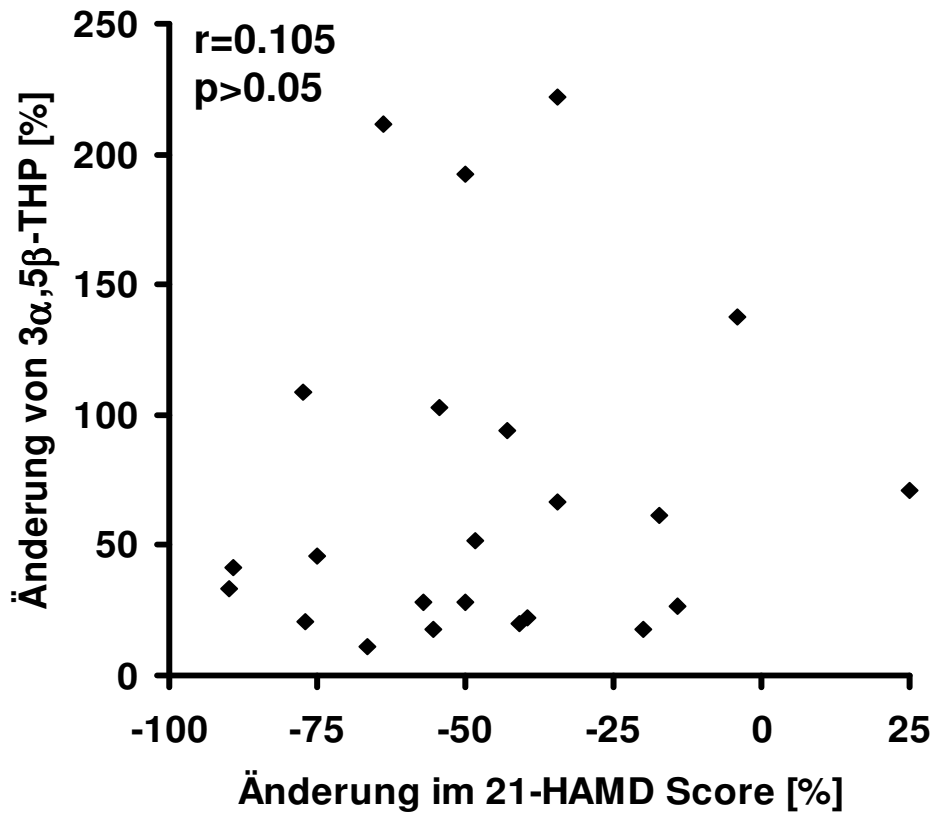


Abb. 8 B: Scatterplot der prozentualen Veränderung von 3α,5β-THP und des 21-HAMD-Scores. $R = 0,105$, $p > 0,05$.

Abbildung 8 B zeigt die prozentuale Veränderung der Konzentration von 3α,5β-THP während der fünföchigen Behandlung in Relation zur prozentualen Reduktion des 21-HAMD-Scores. Ein statistischer Zusammenhang kann nicht abgeleitet werden. Auch ein Trend lässt sich nicht erkennen.

3.3 Mirtazapin- und DM-Mirtazapin-Konzentrationen und Konzentrationen der neuroaktiven Steroide

Anders als bei der Konzentrationsänderungen der neuroaktiven Steroiden und der Änderung des 21-HAMD-Scores konnten jedoch statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Konzentrationen von Mirtazapin und DM-Mirtazapin mit den Veränderungen der Konzentrationen der neuroaktiven Steroide in Woche 5 gefunden werden.

So gab es eine entsprechende signifikante positive Korrelation zwischen dem prozentualen Anstieg der Konzentration von 3α -, 5α -THP und sowohl der Konzentration von Mirtazapin ($r = 0,494$; $p = 0,017$) als auch der Summe der Konzentrationen von Mirtazapin und DM-Mirtazapin ($r = 0,429$; $p = 0,041$).

Ebenso zeigte der prozentuale Anstieg der Konzentration von 3α -, 5β -THP und der Konzentration von DM-Mirtazapin ($r = 0,414$; $p = 0,049$) eine statistisch signifikante positive Korrelation. Der prozentuale Anstieg des Quotienten von 3α -, 5α -THP/ 5α -DHP korrelierte in Woche 5 hochsignifikant positiv mit den Mirtazapinkonzentrationen ($r = 0,534$; $p = 0,009$) und signifikant positiv mit der Summe der Konzentrationen von Mirtazapin und DM-Mirtazapin ($r = 0,484$; $p = 0,019$).

Auch für den prozentualen Anstieg des Quotienten 3α -, 5β -THP/ 5β -DHP und der DM-Mirtazapin-Konzentration nach fünf Wochen Behandlungsdauer zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang ($r = 0,454$; $p = 0,030$).

Keine statistisch signifikanten Korrelationen ließen sich für die prozentualen Veränderungen der Konzentrationen der übrigen gemessenen neuroaktiven Steroide (3β -, 5α -THP, 5α -DHP und 5β -DHP) und der Mirtazapin- oder DM-Mirtazapinkonzentrationen in Woche 5 nachweisen ($p > 0,05$).

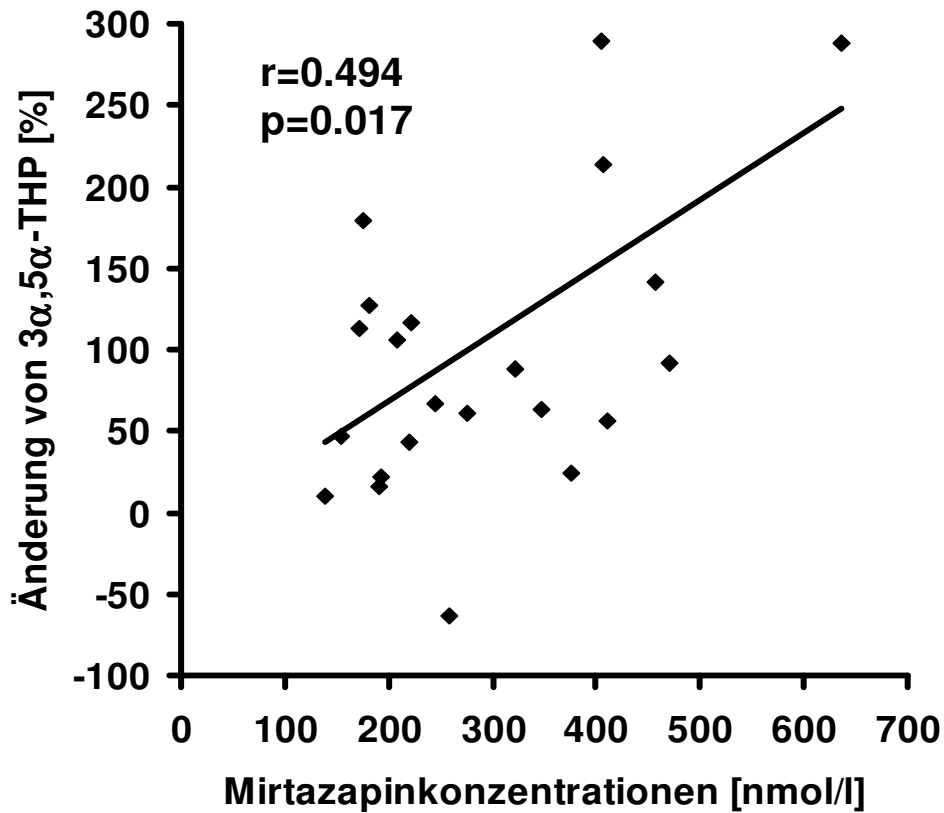


Abb. 9 A: Scatterplot der prozentualen Änderung von 3α,5α-THP und des Mirtazapinspiegels

Aus Abbildung 9 A lässt sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Anstieg der Konzentration von 3α,5α-THP und dem Mirtazapinspiegel ableiten.

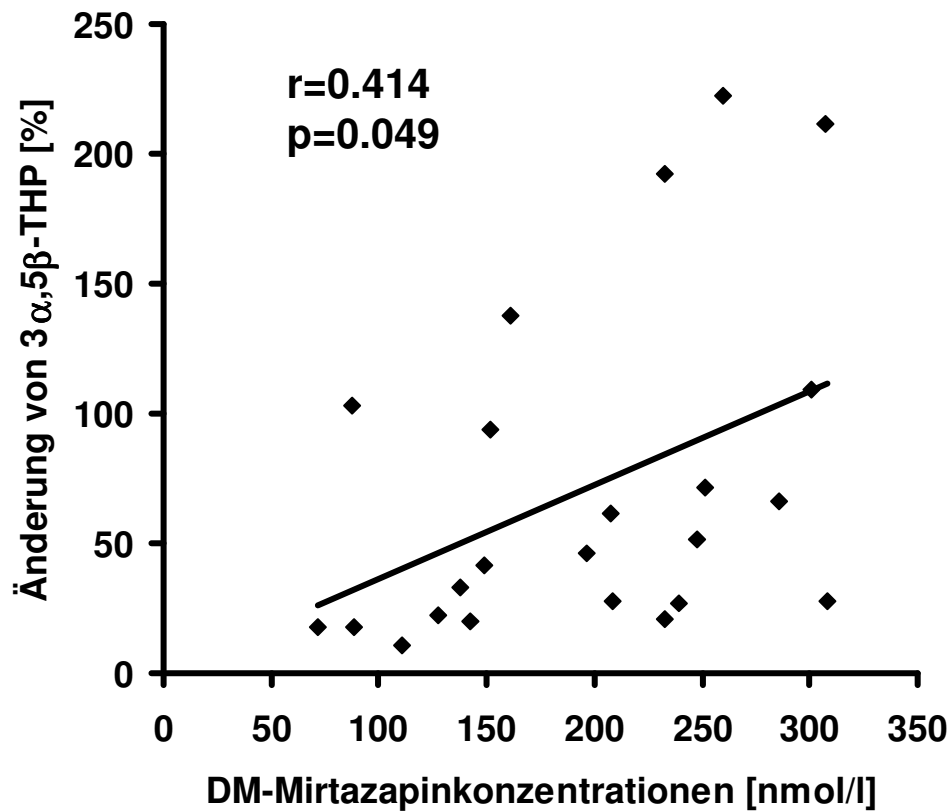


Abb. 9 B: Scatterplot der prozentualen Änderung von 3α,5β-THP und des DM-Mirtazapinspiegels

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Anstieg der Konzentration von 3α,5β-THP und dem DM-Mirtazapinspiegel zeigt sich in Abbildung 9 B (p= 0,049).

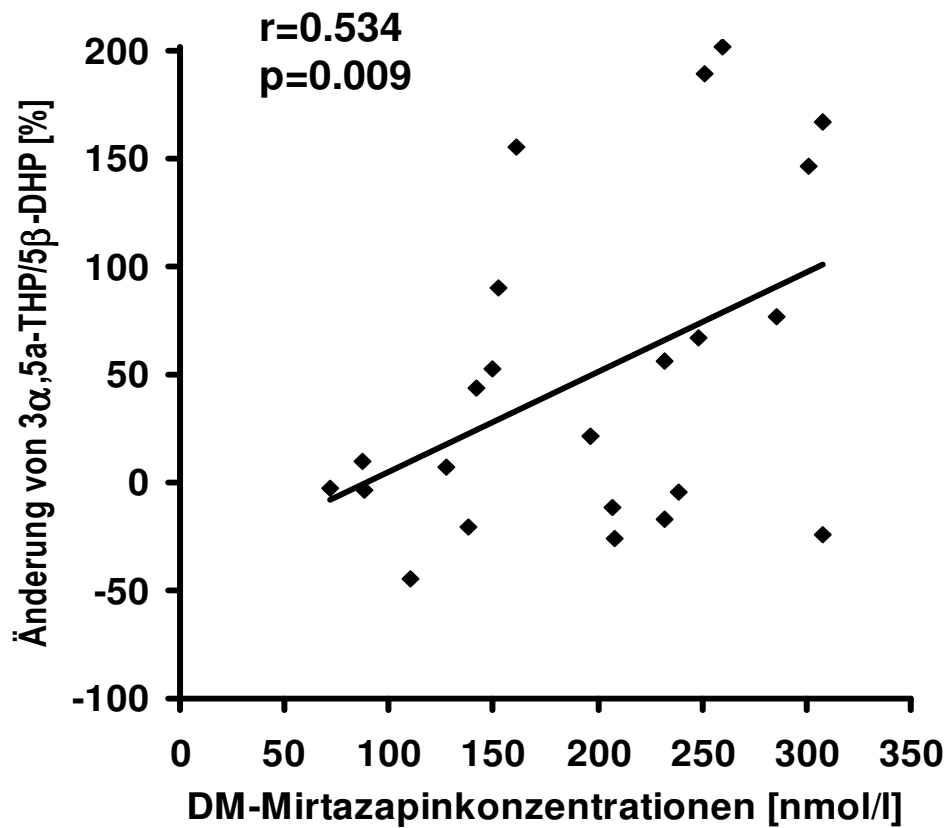


Abb. 9 C: Scatterplot der prozentualen Veränderungen von 3α,5α-THP/5α-DHP und der Mirtazapinkonzentration

Auch wenn man die prozentuale Änderung des Quotienten von 3α,5α-THP/5α-DHP und der Mirtazapinkonzentration in der Abbildung 9 C betrachtet zeigt sich ein statistisch hochsignifikanter Zusammenhang ($p = 0,009$).

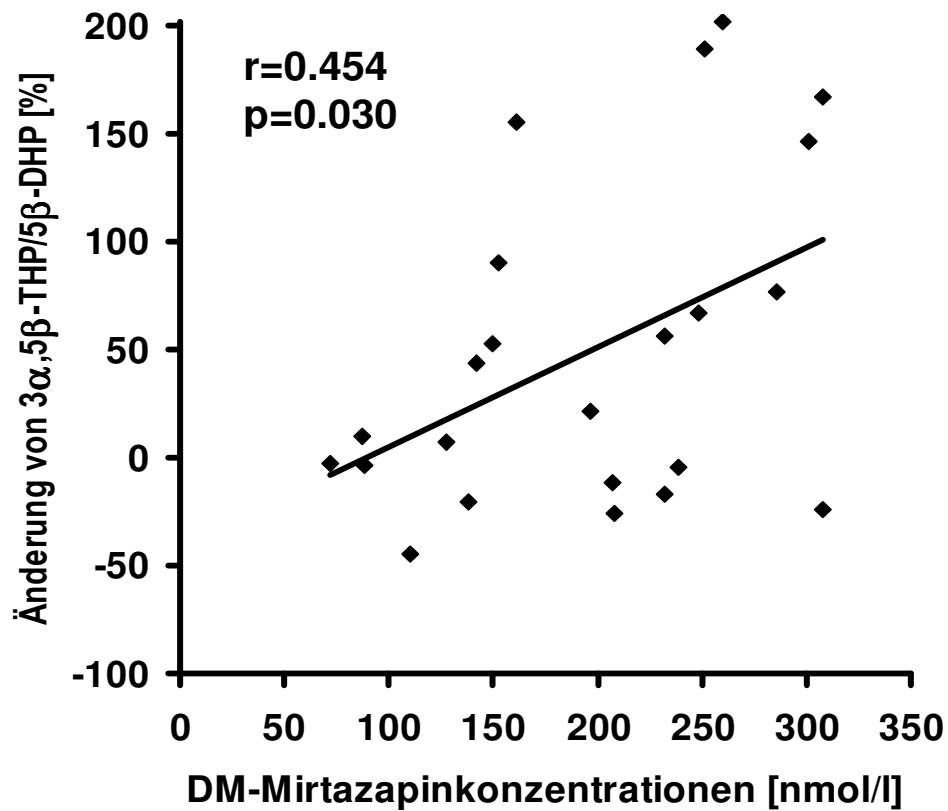


Abb . 9 D: Scatterplot der prozentualen Veränderungen von 3α,5β-THP/5β-DHP und der DM-Mirtazapinkonzentration

Ebenso zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang bei der Betrachtung der prozentualen Änderung des Quotienten von 3α,5β-THP/5β-DHP und der DM-Mirtazapinkonzentration.

4. Diskussion

In vielen Untersuchungen konnte bisher gezeigt werden, dass neuroendokrinologische Veränderungen, insbesondere Veränderungen der Konzentrationen von neuroaktiven Steroiden, zur Entstehung einer depressiven Erkrankung beitragen und somit zum weiteren Verständnis der Pathophysiologie der depressiven Störung einerseits als auch einer möglichen therapeutischen Intervention andererseits beachtet werden müssen.

Verschiedene Tiermodelle des depressiven Verhaltens zeigen, dass ein Abfall der Konzentration von $3\alpha,5\alpha$ -THP mit depressiven Verhaltensweisen korreliert. Dies konnte für lang dauernde soziale Isolation (Dong et al., 2001), den Porsolt-Swimming-Test (Khisti et al., 2000) und die bilaterale Entfernung des Bulbus olfactorius bei der Ratte (Uzunova et al., 2003) gezeigt werden. Antidepressive Behandlung der Tiere bewirkt sowohl eine Verbesserung des depressionsähnlichen Verhaltens als auch einen Anstieg der Konzentration von $3\alpha,5\alpha$ -THP (Uzunova et al., 2004; Khisti et al., 2000; Guidotti et al., 2001). Die Besserung der Depression scheint also direkt mit den Veränderungen der Spiegel von $3\alpha,5\alpha$ -THP zusammenzuhängen oder sogar eine Folge der Erhöhung von $3\alpha,5\alpha$ -THP zu sein.

Beim Menschen wurde beobachtet, dass die Therapie mit SSRIs (Fluoxetin, Fluvoxamin) bei 15 depressiven Patienten die Liquorspiegel von $3\alpha,5\alpha$ -THP erhöhte und diese Erhöhung der Konzentration mit einer Erniedrigung des HAMD-Score korreliert werden konnte (Uzunova et al., 1998). Allerdings zeigten Studien zur nichtmedikamentösen Behandlung der Depression keine Veränderung der Konzentrationen der Zusammensetzung der neuroaktiven Steroide, auch wenn sich die klinische Symptomatik der nicht medikamentös behandelten Patienten besserte. Weder wiederholte transkranielle Magnetstimulation (Padberg et al., 2002), teilweiser Schlafentzug (Schule et al., 2003) noch elektrokonvulsive Therapie (Baghai et al., 2005) hatten einen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen der neuroaktiven Steroide, auch nicht bei Respondern, die eine ausgeprägte und dauernde Verbesserung der depressiven Symptomatik zeigten (Baghai et al., 2005).

In der beschriebenen Untersuchung, die bereits veröffentlicht wurde (Schule et al., 2006), konnte gezeigt werden, dass durch die Behandlung depressiver Patienten mit Mirtazapin die Konzentration der GABAerg wirkenden, 3α -reduzierten Metabolite des Progesterons ($3\alpha,5\alpha$ -THP, $3\alpha,5\beta$ -THP) über einen Zeitraum von mehreren Wochen erhöht wurden. Gleichzeitig konnte ein signifikanter Rückgang der Plasmakonzentration des 3β -reduzierten

Progesteronmetaboliten $3\beta,5\alpha$ -THP beobachtet werden. Bemerkenswerterweise erreichte der durch Mirtazapin vermittelte Anstieg von $3\alpha,3\beta$ -THP und $3\alpha,5\beta$ -THP sehr schnell, nämlich schon nach dreiwöchiger Behandlungsdauer mit Mirtazapin, sein Maximum. Die Spiegel blieben danach bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nach fünf Wochen weitgehend konstant. Die Veränderung der depressiven Symptomatik der untersuchten Patienten, vor allem die der Responder, zeigte jedoch eine anhaltende Verbesserung über Woche 3 hinaus bis zum Ende der Untersuchung (bis Woche 5). Es scheint, dass die hormonellen Veränderungen wesentlich früher messbar sind als ihre klinische Entsprechung, d.h. die Verbesserung der Depression. Weiterhin konnte auch nach einer Stagnation der Konzentrationen der Steroide noch eine Veränderung (Verbesserung) der Stimmung der Patienten beobachtet werden.

Die Annahme, dass die Auswirkungen von Mirtazapin auf die Bildung von neuroaktiven Steroiden Folge der direkten pharmakologischen Potenz dieses Antidepressivums sind, wird durch die positive Korrelation zwischen dem Anstieg der Konzentration von $3\alpha,5\alpha$ -THP, $3\alpha,5\alpha$ -THP/ 5α -DHP, $3\alpha,5\beta$ -THP oder $3\alpha,5\beta$ -THP/ 5β -DHP und der Mirtazapin- oder DM-Mirtazapin-Level in Woche 5 unterstützt. Mit ansteigenden Serumspiegeln von Mirtazapin und DM-Mirtazapin nahmen auch die Konzentrationen dieser 3α -reduzierten Metabolite des Progesterons zu.

Trotz der geringen Fallzahl von 23 in die Untersuchung eingeschlossen Patienten konnte in der Untersuchung ein eindeutiger durch Mirtazapin verursachter pharmakologischer Effekt gezeigt werden.

Entsprechend dem Studiendesign wurden die neuroaktiven Steroide immer zur selben Zeit (8.00 Uhr morgens) an jedem Studientag (Woche 1 bis 5) gemessen. So wurde der zirkadianen Rhythmik in der Ausschüttung von Progesteron und seiner Metabolite Rechnung getragen (Corpechot et al., 1997). Die durch Mirtazapin vermittelten Veränderungen des Spiegels und der Zusammensetzung der neuroaktiven Steroide waren unabhängig von jeder Art der psychopharmakologischen Vorbehandlung oder einer nicht stattgehabten Vorbehandlung mit psychoaktiven Medikamenten.

Allerdings ist der Einfluss der fünföchigen Behandlung mit Mirtazapin auf die Konzentration der neuroaktiven Steroide offensichtlich nicht notwendigerweise mit einer klinischen Verbesserung der depressiven Symptomatik der Patienten oder dem klinischen Outcome vergesellschaftet. Eine Veränderung der Konzentration der neuroaktiven Steroide hin zu physiologischen Spiegeln konnte bei allen Patienten der Untersuchung gemessen werden. Diese

wird aber nur bei einem Teil der Patienten, den Respondern, von einer klinischen Besserung der depressiven Erkrankung (gemessen in Veränderungen des 21-HAMD) begleitet, obwohl im untersuchten Patientenkollektiv die Veränderungen der Konzentrationen der neuroaktiven Steroide durch die Therapie mit Mirtazapin bei Respondern und Non-Respondern ähnlich waren. Die Non-Responder zeigen also trotz wieder ausgeglichener Steroidspiegel keine Änderung ihrer depressiven Symptomatik.

Wenn man die Responder und Non-Responder bezüglich der Therapie mit Mirtazapin vergleicht, waren diese in ihren demografischen und klinischen Variablen vergleichbar. Es zeigte sich ein geringfügig, aber nicht signifikant höherer Mirtazapinespiegel bei den Non-Respondern im Vergleich zu den Respondern, obwohl beide Gruppen die gleiche Dosierung (45 mg/Tag) erhielten. Dieser Unterschied könnte durch einen genetischen Polymorphismus der zum Cytochrome P450 gehörenden Enzyme CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4 verursacht worden sein. Diese Enzyme katalysieren die Biotransformation von Mirtazapin in seine beiden Hauptmetabolite 8-OH-Mirtazapin und DM-Mirtazapin (Stormer et al., 2000; Grasmader et al., 2004). CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4 könnten in den Gruppen der Responder und Non-Responder zufälligerweise unterschiedlich verteilt sein und somit einen erhöhten Spiegel des Medikamentes bei insgesamt kleinen Fallzahlen vortäuschen. Die Fallzahl ist sicher zu gering, um mögliche Zusammenhänge mit der klinischen Wirksamkeit nachweisen zu können, so dass diese Frage offen bleiben muss.

Zu berücksichtigen ist ferner, dass in der vorliegenden Studie die Konzentration neuroaktiver Steroide im Serum und nicht im Liquor gemessen wurden. Zwar konnte in einer Reihe von Studien eine gute Korrelation zwischen den Liquor- und Serumkonzentrationen gezeigt werden (Kim et al., 2000; Di Michele et al., 2003). Gleichwohl ist nicht auszuschließen, dass sich Zusammenhänge zwischen einer Besserung des depressiven Syndroms sowie der Konzentration neuroaktiver Steroide besser im Liquor als im Serum untersuchen lassen. So konnte in einer Studie von Uzinova et al. (1998) anhand von Liquorspiegeln neuroaktiver Steroide gezeigt werden, dass eine Therapie mit SSRIs die Liquorspiegel von $3\alpha,5\alpha$ -THP erhöhte und diese Erhöhung mit einer Erniedrigung des HAMD-Score statistisch signifikant zusammenhing, also ein Zusammenhang zur klinischen Besserung der Depression nachgewiesen werden konnte.

In Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass die Überlegenheit von antidepressiv wirkenden Medikamenten gegenüber Placebos relativ gering ist (Moncrieff et al., 2005 (1) und (2)). Bei Antidepressiva können im Durchschnitt Responseraten von 50-60% angenommen werden. Eine Placebotherapie zeigt immerhin eine Responserate von ca. 25-35% (Cipriani et al., 2009;

Oeljeschläger und Müller-Oerlinghausen, 2004). Ein nachhaltiger Effekt im Sinne einer Response auf eine kurzzeitige (fünfwöchige) Therapie, wie sie auch in der dieser Studie zugrunde liegenden Untersuchung durchgeführt wurde, scheint gering zu sein (Posternak et al., 2001). Um im Laufe einer fünfwöchigen Studie Unterschiede in den biologischen Parametern zwischen Respondern und Non-Respondern zu finden bzw. um den Mechanismus einer erfolgreichen Pharmakotherapie wiederzugeben, wäre eine größere Anzahl an Versuchspersonen als die in der vorliegenden Studie untersuchten 23 Patienten vonnöten. Bei Beobachtung einer größeren Anzahl an Personen wäre es wahrscheinlicher, dass bei Respondern und Non-Respondern noch andere Einflussfaktoren des Mirtazapins auf die neuroaktiven Steroide deutlich würden.

Auch wäre eine längere Nachbeobachtungszeit wünschenswert, um auch Patienten zu erfassen, die erst jenseits von Woche 5 eine klinische Verbesserung auf die Therapie zeigen und somit als Responder gelten müssen. Weiterhin könnten durch eine längere Nachbeobachtungszeit auch Langzeitresponse und Remission beobachtet werden und zudem untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen Langzeitresponse oder Remission und den Konzentrationen der neuroaktiven Steroide besteht. Denkbar wäre ferner eine unter Langzeittherapie auftretende Veränderung der Konzentrationen der neuroaktiven Steroide, die auch einen Einfluss auf Langzeitresponse und Remission haben könnte.

Trotzdem ist der in der vorliegenden Studie beschriebene klare pharmakologische Effekt des Mirtazapins auf die Zusammensetzung der neuroaktiven Steroide unabhängig von einem signifikanten Verhältnis zu einer klinischen Besserung eindrucksvoll.

5. Zusammenfassung

Die Erkenntnis, dass verschiedene neuroaktive Steroide nicht nur über eine Veränderung der Genexpression, sondern auch über direkte Interaktion mit verschiedenen Rezeptoren, wie z.B. mit dem GABA_A-Rezeptor, die neuronale Erregbarkeit beeinflussen können, ist erst wenige Jahrzehnte alt. Insbesondere können 3 α -reduzierten Metaboliten des Progesterons als allosterische Modulatoren des GABA_A-Rezeptors agieren und so eine wichtige Rolle in der Entstehung einer depressiven Erkrankung spielen.

Bei depressiven Patienten liegt ein Dysequilibrium neuroaktiver Steroide vor, das sich in einer Verminderung der 3 α -reduzierten Metaboliten des Progesterons mit einer teilweise vorliegenden Erhöhung der 3 β -reduzierten Metaboliten des Progesterons äußert. Bislang konnte gezeigt werden, dass pharmakologische (SSRIs, trizyklische Antidepressiva) Therapieansätze der Depression dieses Ungleichgewicht wieder aufheben. Nicht pharmakologische Therapien (partieller Schlafentzug, transkranielle Magnetstimulation) scheinen die Konzentrationen der neuroaktiven Steroide im Blut nicht zu verändern.

Das Antidepressivum Mirtazapin, das eine andere Wirkungsweise als die klassischen Antidepressiva wie SSRIs oder trizyklische Antidepressiva hat, nämlich eine Steigerung der noradrenergen bzw. serotonergen Neurotransmission, wurde dahingehend bislang noch nicht untersucht. Mirtazapin steigert durch eine präsynaptische Blockade der α_2 - Autorezeptoren an noradrenergen Endigungen wie auch durch eine präsynaptische Blockade von α_2 - Heterorezeptoren an serotonergen Endigungen die noradrenerge bzw. serotonerge Neurotransmission.

So wurde in der vorliegenden Untersuchung der Frage nachgegangen, ob und in welchem zeitlichen Verlauf eine fünfwöchige Therapie mit Mirtazapin eine Konzentrationsänderung der neuroaktiven Steroide 3 α ,5 α -THP, 3 α ,5 β -THP, 3 β ,5 α -THP, 5 α -DHP, 5 β -DHP und Progesteron bewirkt. Ausserdem wurde bei den eingeschlossenen Patienten eine etwaige klinische Besserung, gemessen am 21-HAMD, in Zusammenhang mit der Konzentrationsänderung der neuroaktiven Steroide 3 α ,5 α -THP, 3 α ,5 β -THP, 3 β ,5 α -THP, 5 α -DHP, 5 β -DHP und Progesteron beurteilt.

Nach fünfwöchiger Therapie mit Mirtazapin bei 23 depressiven Patienten fanden sich in der hier vorgestellten Studie bei zwölf Patienten eine Response der depressiven Symptomatik, gemessen an einer Reduktion des 21-HAMD-Scores um mehr als 50%. Zu Beginn der Studie lagen in beiden Patientengruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede der klinischen und demografischen Variablen vor. Auch war bei Einschluss in die Studie für mindestens fünf Tage

kein psychotropes Medikament verabreicht worden. Die Dosis von Mirtazapin wurde zu Beginn der Studie auftitriert, nach drei Tagen wurde die volle therapeutische Dosis von 45 mg Mirtazapin/Tag bis zum Ende der Studie verabreicht.

Die Serumkonzentrationen der neuroaktiven Steroide wurden wöchentlich gemessen, die von Mirtazapin nach zwei und fünf Wochen Behandlungsdauer. Um eine Interaktion mit der zirkadianen Rhythmik der Hormonausschüttung zu verhindern, wurden die Proben jeweils morgens um 8.00 Uhr gewonnen. Der Grad der Depressivität der Patienten wurde ebenfalls wöchentlich mit Hilfe des 21-HAMD beurteilt.

Die neuroaktiven Steroide Progesteron, 5 α -DHP, 5 β -DHP, 3 α ,5 α -THP, 3 α ,5 β -THP, und 3 β ,5 α -THP wurden mit einer kombinierten Gaschromatografie/Massenspektrometrie quantifiziert. Zusätzlich wurde die Konzentration von Mirtazapin und DM-Mirtazapin sowohl nach zwei- wie auch nach fünfwöchiger Behandlungsdauer aus denselben Proben bestimmt, und zwar durch eine Separation mithilfe einer isokratischen „High-performance liquid chromatography“ (HPLC) mit Umkehrphasen und Ultraviolett (UV)-Detektion bei 214 nm.

Die statistische Auswertung erfolgte getrennt in die zwei Patientengruppen Responder und Non-Responder. Mit dem χ^2 -Test für Kontingenztafeln bzw. mit dem Fisher's Exact Test sowie dem zweiseitigen T-Tests für unabhängige Stichproben wurde die Homogenität der beiden Patientengruppen Responder und Non-Responder überprüft. Der Kolmogorov-Smirnov-Test wies die Normalverteilung der Messgrößen nach. Der statistische Vergleich der mittleren Steroidkonzentration vor und während der Therapie mit Mirtazapin erfolgte mit einer multivariate Analyse (MANOVA) für Messwiederholungen. Zusätzlich wurde zum Vergleich der Mirtazapin- und DM-Mirtazapin-Konzentrationen sowie der Summe beider Konzentrationen zwischen Respondern und Non-Respondern eine ANOVA für Messwiederholungen durchgeführt. Mit Hilfe des Pearson's Korrelationskoeffizienten wurde eine signifikante Korrelation der prozentualen Veränderungen der neuroaktiven Steroiden und der prozentualen Reduktion des 21-HAMD-Scores nach fünf Wochen Therapie getestet. Die Quotienten 3 α ,5 α -THP/5 α -DHP und 3 α ,5 β -THP/5 β -DHP wurden zudem berechnet, um die Konversion von 5 α -DHP und 5 β -DHP in die reduktive Richtung weiter zu untersuchen sowie um Korrelationen dieser Quotienten auf signifikante Assoziationen mit der Reduktion im 21-HAMD-Summscore und den Mirtazapin- bzw. DM-Mirtazapin-Konzentrationen zu testen

Eine Response auf die Therapie mit Mirtazapin wurde definiert als eine mindestens 50% Reduktion des 21-HAMD nach fünfwöchiger Behandlung mit Mirtazapin. Nach dieser Definition wurden zwölf der 23 eingeschlossenen Patienten als Responder klassifiziert, elf Patienten als Non-Responder.

Die Spiegel des Medikamentes Mirtazapin unterschieden sich in der Gruppe der Responder nicht signifikant von der Gruppe der Non-Responder.

Was die Effekte von Mirtazapin auf die Konzentrationen der neuroaktiven Steroide anbelangt, so erreichten die Spiegel der 3α -reduzierten neuroaktiven Steroide $3\alpha,5\alpha$ -THP und $3\alpha,5\beta$ -THP bereits nach dreiwöchiger Therapiedauer ihr Maximum und blieben auf dem hohen Level bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Im selben Untersuchungszeitraum zeigte sich ein signifikantes Abfallen der Konzentration von $3\beta,5\alpha$ -THP. Die Konzentrationen von 5α -DHP und 5β -DHP stiegen über den Untersuchungszeitraum nur leicht, aber signifikant (ab Woche 4) an. Die Progesteronkonzentration zeigte keine signifikante Veränderung.

Jedoch traten die beschriebenen Veränderungen der neuroaktiven Steroide im Verlauf der Studie unabhängig von einer klinischen Besserung (Response auf die Therapie mit Mirtazapin) auf. Eine signifikante Korrelation zwischen der prozentualen Veränderung des 21-HAMD-Scores und der prozentualen Veränderungen der neuroaktiven Steroide konnte nicht nachgewiesen werden, bei p-Werten $> 0,10$ konnte auch kein statistischer Trend abgeleitet werden. Eine statistisch signifikante Korrelation der prozentualen Anstiege der Quotienten von $3\alpha,5\alpha$ -THP/ 5α -DHP und $3\alpha,5\beta$ -THP/ 5β -DHP mit der prozentualen Verminderung des 21-HAMD-Scores war ebenfalls nicht nachweisbar.

Es konnten statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Konzentrationen von Mirtazapin und DM-Mirtazapin mit den Veränderungen der Konzentrationen der neuroaktiven Steroide in Woche 5 gezeigt werden: Es wurde eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen dem Anstieg der Konzentration von $3\alpha,5\alpha$ -THP einerseits und sowohl der Spiegel von Mirtazapin und DM-Mirtazapin andererseits gefunden. Ebenso zeigte der prozentuale Anstieg der Konzentration von $3\alpha,5\beta$ -THP und der Konzentration von DM-Mirtazapin eine statistisch signifikante positive Korrelation. Der prozentuale Anstieg des Quotienten von $3\alpha,5\alpha$ -THP/ 5α -DHP korrelierte in Woche 5 hochsignifikant positiv mit den Mirtazapinkonzentrationen und signifikant positiv mit der Summe der Konzentrationen von Mirtazapin und DM-Mirtazapin.

Für den prozentualen Anstieg des Quotienten $3\alpha,5\beta$ -THP/ 5β -DHP und der DM-Mirtazapin-Konzentration nach fünf Wochen Behandlungsdauer zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang. Keine statistisch signifikanten Korrelationen ließen sich für die prozentualen Veränderungen der Konzentrationen der übrigen gemessenen neuroaktiven Steroide ($3\beta,5\alpha$ -THP, 5α -DHP und 5β -DHP) und der Mirtazapin- oder DM-Mirtazapinkonzentrationen in Woche 5 nachweisen.

Eine Normalisierung des Ungleichgewichtes der neuroaktiven Steroide, wie sie bei Patienten im Rahmen einer depressiven Episode auftritt, scheint also eher auf eine direkte pharmakologische und/oder biochemische Beeinflussung der an der Synthese der neuroaktiven Steroide beteiligten Enzyme durch Mirtazapin zurückzuführen sein als auf die klinische Besserung der depressiven Patienten.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich trotz geringer Fallzahl eindrucksvoll der pharmakologische Effekt von Mirtazapin auf die Plasmaspiegel der neuroaktiven Steroide, der konsistent zu bestehenden Untersuchungen mit Behandlung durch SSRI oder trizyklischen Antidepressiva ist. Es zeigt sich allerdings kein Zusammenhang der Steroidspiegel mit der klinischen Besserung, gemessen am 21-HAMD. Hier sind die Fallzahlen (n=23) zu klein, um einen Beweis bezüglich eines existierenden oder fehlenden Zusammenhangs der klinischen Wirksamkeit zu führen. Außerdem konnte bislang bei SSRI ein Zusammenhang zwischen klinischer Besserung und Liquorspiegeln der neuroaktiven Steroide gezeigt werden, die in der vorliegenden Untersuchung nicht erhoben wurden.

Um diese Fragen abschließend zu klären sind weitere Untersuchungen an größeren Patientenzahlen mit längerem Untersuchungszeitraum nötig.

6. Literaturverzeichnis

Akwa Y, Morfin RF, Robel P, Baulieu EE. Neurosteroid metabolism,/alpha-hydroxylation of dehydroepiandrosterone and pregnalone by rat brain microsomes. *Biochem J* 1992; 288: 959-964

Andrews JS, Jansen JHM, Linders S et al. Effect of imipramine and mirtazapine on operant performance in rats. *Drug Development and Research* 1994; 32: 58-66

Anisman H, Maltheson K. Stress, depression, and anhedonia: caveats concerning animal models. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 525-546

Araneo B, Daynes R. Dehydroepiandrosterone functions as more than an antiglucocorticoid in preserving immunocompetence after thermal injury. *Endocrinology* 1995; 136: 393-401

Baghai TC, di Michele F, Schule C, Eser D, Zwanzger P, Pasini A et al. Plasma concentrations of neuroactive steroids before and after electroconvulsive therapy in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1181-1186

Barrett-Connor E, Von Muhlen D, Laughlin GA, Kripke A. Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 685-691

Baulieu EE. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 963-978

Berendsen HHG, Jenck F, Broekkamp CLE. Selective activation of 5-HT_{1A} receptors induces lower lip retraction in rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 33: 821-827

Berendsen HHG, Broekkamp CLE. Behavioral evidence for functional interactions between 5-HT_{1A}-receptor subtypes in rats and mice. *Br J Pharmacol* 1990; 101: 667-673

Berendsen HHG, Broekkamp CLE, Van Deft AML. Downregulation of 5-HT_{2A} receptors after chronic treatment with Remeron (Letter). *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5: 306

Bertelsen A, Harvald B, Hauge M. A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Br J Psychiatry* 1977;130: 330-51

Barrantes, FJ, Antollini, SS, Bouzat CB, Garbus I, Massol, RH. Nongenomic effects of steroids on the nicotinic acetylcholine receptor. *Kidney Int* 2000; 57: 1382-1389

Bernardi M, Vergoni AV, Sandrini M, Tagliavini S, Bertolini A. Influence of ovariectomy, estradiol and progesterone on the behavior of mice in an experimental model of depression. *Physiol Behav* 1989; 45: 1067-1068

Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33(12): 587-95

Bitran D, Purdy RH, Kellogg CK. Anxiolytic effect of progesterone is associated with increases in cortical allopregnanolone and GABAA receptor function. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 45: 423-428

Bitran D, Shiekh M, McLeod M. Anxiolytic effect of progesterone is mediated by the neurosteroid allopregnanolone at brain GABAA receptors. *J Neuroendocrinol* 1995; 7: 171-177

Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1533-1541

Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* 2000; 157(12): 1925-32

Bremner JD. A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 519-525

Browne ES, Porter JR, Correa G, Abadie J, Svec F. Dehydroepiandrosterone regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the Zucker rat. The obesity research program. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 517-524

Campbell JS, Karavolas HJ Characterization of the purified pituitary cytosolic NADPH:5 alpha-dihydroprogesterone 3 alpha-hydroxysteroid oxidoreductase. *J Steroid Biochem Mol Biol* (England) 1990; 37: 535-43

Cassano P, Fava M. Depression and public health: an overview. *J Psychosom Res* 2002;53(4): 849-57

Celotti F, Melcabgi RC, Martini L. The 5alpha-reductase in the brain: molecular aspects and relation to brain function. *Front Neuroendocrinol* 1992; 13: 163-215

Chen R, Belelli D, Lambert JJ, Peters JA, Reyes A, Lan NC. Cloning and functional expression of drosophila γ -aminobutyric acid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 91: 6069-6073

Chetyrkin SV, Belyaeva OV, Gough WH, et al. Characterization of a novel type of human microsomal 3alpha -hydroxysteroid dehydrogenase: unique tissue distribution and catalytic properties. *J Biol Chem* 2001; 276: 22278-86

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9665): 746-58

Claghorn JL, Lesem MD. A double-blind placebo controlled study of Org 3770 in depressed outpatients. *J Affect Disord* 1995; 34: 165-171

Compagnone, NA, Mellon SH. Neurosteroids: biosynthesis and function of these novel neuromodulators. *Front Neuroendocrinol* 200; 21: 1-56

Corpechot C, Collins BE, Carey MP, Tsouros A, Robel P, Fry JP. Brain neurosteroids during the mouse oestrous cycle. *Brain Res* 1997; 766: 276-280

Crawley JN, Glowa JR, Majewska MD, Paul SM. Anxiolytic activity of an endogenous adrenal steroid. *Brain Res* 1986; 398: 382-385

Davies PA, Pistis M, Hanna MC, Peters JA, Lambert J, Hales TG, Kirkness EF. The 5-HT_{3B} subunit is a major determinant of serotonin- receptor function. *Nature* 1999; 397: 359-363

De Boer TH, Maura G, Raiteri M, et al. Neurochemical and autonomic pharmacological profiles of the 6-aza-analogue of mianserin, Org 3770 and its enantiomers. *Neuropharmacology* 1988; 7: 399-408

De Boer TH, Nefkens F, Van Helvoirt A. The α_2 -adrenoreceptor antagonist ORG 3770 enhances serotonin transmission in vivo. *Eur J Pharmacol* 1994 ; 253 : R5-R6

De Boer TH, Ruigt GSF, Berendsen HHG. The α_2 - selective adrenoreceptor antagonist Org 3770 (mirtazapine, Remeron) enhances noradrenergic and serotonergic transmission. *Hum Psychopharmacol* 1995; 10 (suppl.2): 107-118

De Boer T. The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. *Int Clin Psychopharmacol* 1995 ; 10 (suppl 4): 19-23

De Boer. The pharmacological profile of mirtazapine. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl): 19-25

DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression-Langfassung, 1. Auflage 2009. DGPPN, ÄZQ, AWMF - Berlin, Düsseldorf 2009. Internet: www.dgppn.de, www.versorgungsleitlinien.de, www.awmf-leitlinien.de.

Di Michele F, Longone P, Romeo E, Lucchetti S, Brusa L, Pierantozzi M, Bassi A, Bernardi G, Stanzione P. Decreased plasma and cerebrospinal fluid content of neuroactive steroids in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2003 Oct; 24(3):172-3.

Dong E, Matsumo K, Uzunova V, Sugaya I, Takahata H, Nomura H et al. Brain 5 α -dihydroprogesterone and allopregnalone synthesis in mouse model of protracted social isolation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2849-2854

Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 2006; 367(9505): 153-67

Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988; 240: 889-895

Fabian TJ, Dew MA, Pollock BG, Reynolds CF, III, Mulsant BH, Butters MA, Zmuda MD, Linares AM, Trottni M, Kroboth PD. Endogenous concentrations of DHEA and DHEA-S decrease with remission of depression in older adults. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 767-774

Fawcett J, Barkin RL. A metaanalysis of eight randomized, double-blind, controlled clinical trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of anxiety. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 123-127

Finn DA, Gallaher EJ, Crabbe JC. Differential change in neuroactive steroid sensitivity during ethanol withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 394-405

Frazer A. Antidepressant drugs. *Depression* 1994; 2: 1-19

Gasior M, Carter RB, Witkin JM. Neuroactive Steroids: potential therapeutic and behavioral use in neurological and psychiatric disorders. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 107-112

Gee KW, Bolger MB, Brinton RE, Coirini H, McEwen BS. Steroid modulation of the chloride ionophore in rat brain: structure-activity requirements, regional dependence and mechanism of action. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 246: 803-812

Genazzani AD, Stomati M, Bernardi F, Pieri M, Rovati L, Genazzani AR. Long-term low-dose dehydroepiandrosterone oral supplementation in early and late postmenopausal women modulates endocrine parameters and synthesis of neuroactive steroids. *Fertil Steril* 2003; 80: 1495-1501

George MS, Guidotti A, Rubinow D, Pan B, Mikalaukas K, Post RM. CSF neuroactive steroids in affective disorders: pregnenolone, progesterone, and DBI. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 775-780

Goodyer IM, Herbert J, Altham PM. Adrenal steroid secretion and major depression in 8- to 16-year-olds, III. Influence of cortisol/DHEA ratio at presentation on subsequent rates of disappointing life events and persistent major depression. *Psychol Med* 1998; 28: 265-273

Gower AJ, Broekkamp CLE, Rijk HW et al. Pharmacological evaluation of in vivo tests for α_2 -adrenoreceptor blockade in the central nervous system and the effects of the enantiomers of mianserin and its aza-analogue Org 3770. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1988; 291: 185-201

Grasmader K, Verwohlt PL, Kuhn KU, Dragicevic A, von Widdern O, Zobel A et al. Population pharmacokinetic analysis of mirtazapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 473-480

Grasmader K, Verwohlt PL, Kuhn KU, Frahnert C, Hiemke C, Dragicevic A, et al. Relationship between mirtazapine dose, plasma concentration, response, and side effects in clinical practice. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 113-117

Grazzini E, Guillon G, Mouillac B, Zingg HH. Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesteron. *Nature* 1998; 392: 509-512

Griffin LD, Mellon SH. Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 13512-13517

Grobin AC, Morrow AL. 3α -hydroxy- 5α -pregnan-20-one exposure reduces GABA(A) receptor $\alpha 4$ subunit mRNA levels. *Eur J Pharmacol* 2000; 409: R1-R2

Guarneri P, Papadopoulos V, Pan B, Costa E. Regulation of pregnenolone synthesis in C6-2B glioma cells by 4'-chlorodiazepam. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 5118-5122

Guidotti A, Dong E, Matsumo K, Pinna G, Pasmusson AM, Costa E. The socially-isolated mouse: a model to study the putative role of allopregnanolone and 5α -dihydroprogesterone in psychiatric disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 37: 110-115

Hamilton M. A rating scale for depression *J of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960; 23: 56-62

Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 205-28

Heuser I, Deuschle M, Luppá P, Schweiger U, Standhardt H, Weber B. Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3130-3133

Kim YS, Zhang H, Kim HY. Profiling neurosteroids in cerebrospinal fluids and plasma by gas chromatography/electron capture negative chemical ionization mass spectrometry. *Anal Biochem.* 2000 Jan 15;277(2):187-95.

Kooyman AR, Zwart R, Vanderheyden PML et al. Interaction between enantiomers of mianserin and Org 3770 at 5HT₃ receptors in cultured mouse neuroblastoma cells. *Neuropharmacology* 1994; 33: 501-510

Khisti RT, Chopde CT, Jain SP. Andidepressant-like effect of the neurosteroid 3 α -hydroxy-alpha-pregnan-20-one in mice forced swim test. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 67:137-143

Krause JE, Karavolas HJ Pituitary 5 α -dihydroprogesterone 3 α -hydroxysteroid oxidoreductases. Subcellular location and properties of NADH- and NADPH-linked activities. *J Biol Chem (United States)* 1980; 255: 11807-14

Krebs HA. Pyridine nucleotids and rate control. *Symp Soc Exp Biol* 1973; 27: 299-318

Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL, Fabian TJ, Frye RF. DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 327-348

Labrie F, Luu-The V, Lin SX, et al. The key role of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases in sex steroid biology. *Steroids* 1997; 62: 148-58

Lambert JJ, Belelli D, Hill-Venning D, Peters JA. Neurosteroids and GABA_A receptor function. *Trens Pharmacol Sci* 1995; 16: 295-303

Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of

disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367(9524): 1747-57

Maitra R, Reynolds JN. Modulation of GABA(A) receptor function by neuroactive steroids : evidence for heterogeneity of steroid sensitivity of recombinant GABA(A) receptor isoforms. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76: 909-920

Maitra R, Reynolds JN. Subunit dependent modulation of GABA(A) receptor function by neuroactive steroids. *Brain Res* 1999; 819: 75-82

Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD, Barker JL, Paul SM. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science* 1986; 232: 1004-1007

Maricq AV, Peterson AS, Brake AJ, Myers RM, Julius D. Primary structure and functional expression of the 5HT₃ receptor, a serotonin-gated ion channel. *Science* 1991; 254: 432-437

Martinez-Mota L, Contreras CM, Saavedra M. Progesterone reduces immobility in rats forced to swim. *Arch Med Res* 1999; 30: 286-289

Matsumoto K, Uzunova V, Pinna G, Taki K, Uzunov DP, Watanabe H, Mienville JM, Guidotti A, Costa E. Permissive role of brain allopregnanolone content in the regulation of pentobarbital-induced righting reflex loss. *Neuropharmacology* 1999; 38: 955-963

Matthews K, Christmas D, Swan J, Sorrell E. Animal models of depression: navigating through the clinical fog. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 503-513

McEwen BS. Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 141-147

Meieran SE, Reus VI, Webster R, Shafton R, Wolkowitz OM. Chronic pregnenolone effects in normal humans: attenuation of benzodiazepine-induced sedation. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29 :486-500

Molina-Hernandez M, Tellez-Alcantara NP, Garcia JP, Lopez JI, Jaramillo MT. Synergistic interaction between ketoconazole and several antidepressant drugs with allopregnanolone treatments in ovariectomized Wistar rats forced to swim. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28:1337-1345

Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression (Cochrane Review). *Cochrane Library* 2005; 3: 1-22

Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 2005; 331: 155-157

Monnet FP, Mahé V, Robel P, Baulieu EF. Neurosteroids, via sigma receptors, modulate the norepinephrine release evoked by N-methyl-D-aspartate in the rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3774-3777

Murray CJ, Lopez AD. The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge: Harvard Univ. Pr.; 1996

Murray CJ, Lopez AD. Global and regional descriptive epidemiology of disability: Incidence, prevalence, health expectancies and years lived with disability. In: Murray CJ, Lopez AD, editors. The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Harvard: Harvard Univ. Pr.; 1997. 201-46

Nadjafi-Triebsch C, Huell M, Burki D, Rohr UD. Progesterone increase under DHEA-substitution in males. *Maturitas* 2003; 45: 231-235

Norman TR, McGrath CJ, Burrows GD. The neurochemical and behavioral effects of the isomers of mirtazapine in normal rats (letter). *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5: 316

Oeljeschläger B, Müller-Oerlinghausen B. Wege zur Optimierung der individuellen antidepressiven Therapie. *Dtsch Arztebl* 2004; 101(19): A-1337-40

Orchinik M, Murray TF, Moore FL. A corticosteroid receptor in neuronal membranes. *Science* 1991; 252: 1848-1851

Osran H, Reist C, Chen CC, Lifrak ET, Chicz-DeMet A, Parker LN. Adrenal androgens and cortisol in major depression. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 806-809

Padberg F, di Michele F, Zwanzger P, Romeo E, Bernardi G, Schule C et al. Plasma concentrations of neuroactive steroids before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 874-878

Papadopoulos V, Lecanu L, Brown RC, Han Z, Yao ZX. Peripheral-type benzodiazepine receptor in neurosteroid biosynthesis, neuropathology and neurological disorders. *Neuroscience* 2006; 138: 749-756

Park-Chung M, Wu FS, Farb DH. 3α -hydroxy- 5β -pregnan-20-one sulfate: a negative modulator of the NMDA-induced current in cultures neurons. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 146-150

Patchev VK, Shoaib M, Holsboer F, Almeida OFX. The neurosteroid tetrahydroprogesterone counteracts corticotropin-releasing hormone- induced anxiety and alters the release and gene expression of corticotropin-releasing hormone in the rat hypothalamus. *Neuroscience* 1994; 62: 265-271

Patchev VK, Montkowski A, Rouskova D, Koranyi L, Holsboer F, Almeida OFX. Neonatal treatment of rats with the neurosteroid tetrahydrodeoxycorticosterone (THDOC) abolishes behavioral and neuroendocrine consequences of adverse early life events. *J Clin Invest* 1997; 99: 962-966

Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB J* 1992; 6: 2311-2322

Penning TM, Burczynski ME, Jez JM, et al. Human 3α -hydroxysteroid dehydrogenase isoforms (AKR1C1-AKR1C4) of the aldo-keto reductase superfamily: functional plasticity and tissue distribution reveals roles in the inactivation and formation of male and female sex hormones. *Biochem J (England)* 2000; 351: 67- 77

Penning TM, Jin Y, Heredia VV, et al. Structure-function relationships in 3 α -hydroxysteroid dehydrogenases: a comparison of the rat and human isoforms. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 85: 247-55

Penning TM, Jin Y, Steckelbroeck S, et al. Structure-function of human 3 α -hydroxysteroid dehydrogenases: genes and proteins. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 215: 63-72

Posternak MA, Miller I. Untreated short-term course of major depression: a meta-analysis of outcomes from studies using waitlist control groups. *J Affect Disord* 2001; 66: 139-146

Prince RJ, Simmonds MA. 5 β -pregnan-3 β -ol-20-one, a specific antagonist at the neurosteroid site of the GABA(A) receptor complex. *Neurosci Lett* 1992; 135: 273-275

Puia G, Santi MR, Vicini S, Pritchett DB, Purdy RH, Paul SM, Seeburg PH, Costa E. Neurosteroids act on recombinant human GABA(A) receptors. *Neuron* 1990; 4: 759-765

Purdy RH, Morrow AL, Moore PH, Jr., Paul SM. Stress-induced elevations of gamma-aminobutyric acid type A receptor-active steroids in the rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 4553-4557

Ramirez VD, Zheng J. Membrane sex-steroid receptors in the brain. *Front Neuroendocrinol* 1996; 17: 402-439

Reddy DS, Kaur G, Kulkarni SK. Sigma (sigma1) receptor mediated anti-depressant-like effects of neurosteroids in the Porsolt forced swim test. *Neuroreport* 1998; 9: 3069-3073

Reddy DS Role of neurosteroids in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res* 2004; 62:99-118

Reddy DS, O'Malley BW, Rogawski MA. Anxiolytic activity of progesterone in progesterone receptor knockout mice. *Neuropharmacology* 2005; 48:14-24

Reich JG, Selkov EE. Energy metabolism of the cell: A theoretical treatise. Academic Press: New York 1981

Rhodes ME, Harney JP, Frye CA Gonadal, adrenal, and neuroactive steroids' role in ictal activity. *Brain Res* 2004; 1000: 8-18

Rick CE, Ye Q, Finn SE, Harrison NL. Neurosteroids act on the GABA(A) receptor at sites on the N-terminal side of the middle of TM2. *Neuroreport* 1998; 9: 379-383

Romeo E, Auta J, Kozikowski AP, Ma D, Papadopoulos V, Puia G, Costa E, Guidotti A. 2-Aryl-3-indoleacetamides (FGIN-1): a new class of potent and specific ligands for the mitochondrial DBI receptor (MDR). *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262:971-978

Romeo E, Ströhle A, Spalletta G, di Michele F, Hermann B, Holsboer F, Pasini A, Rupprecht R. Effects of antidepressant treatment on neuroactive steroids in major depression. *Am J Psychiatry* 1998; 155 : 910-913

Rupprecht R, Reul JM, Trapp T, van Steensel B, Wetzel C, Damm K, Ziegelgänsberger W, Holsboer F. Progesterone receptor-mediated effects of neuroactive steroids. *Neuron* 1993; 11: 523-530

Rupprecht R, Berning B, Hauser CEA, Holsboer F, Reul JM. Steroid receptor mediated effects of neuroactive steroids: characterization of structure-activity relationship. *Eur J Pharmacol* 1996; 303: 227-234

Rupprecht R. The neuropsychopharmacological potential of neuroactive steroids. *J Psychiatr Res* 1997; 31: 297-314

Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci* 1999; 22: 410-416

Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 139-168

Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M, Smith MJ, Danaceau MA, St Clair LS, Murphy JH, Haq N, Rubinow DR. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 154-162

Schule C, di Michele F, Baghai T, Romeo E, Bernardi G, Zwanzger P et al. Influence of sleep deprivation on neuroactive steroids in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 577-81

Schule C, Romeo E, Uzunov DP, Eser D, di Michele F, Baghai TC, Pasini A, Schwarz M, Kempter H, Rupprecht R. Influence of mirtazapine on plasma concentrations of neuroactive steroids in major depression and on 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Mol Psychiatry* 2006;11(3): 261-72

Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4770-4775

Serra M, Madau P, Chessa MF, Caddeo M, Sanna E, Trapani G, Franco M, Liso G, Purdy RH, Barbaccia ML, Biggio G. 2-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridine derivatives as ligands for peripheral benzodiazepine receptors: stimulation of neurosteroid synthesis and anticonflict action in rats. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 177-187

Serra M, Littera M, Pisu MG, Muggironi M, Purdy RH, Biggio G. Steroidogenesis in rat brain induced by short- and long-term administration of carbamazepine. *Neuropharmacology* 2000; 39: 2448-2456

Silvers JM, Tokunaga S, Berry RB, White AM, Matthews DB. Impairments in spatial learning and memory: ethanol, allopregnanolone, and the hippocampus. *Brain Res Brain Res Rev* 2003 ; 43: 275-284

Sitsen JMA, Zivkov M. Mirtazapine: clinical profile. *CNS Drugs* 1995; 4 (suppl1): 39-48

Smith WT, Glaudin V, Panagides J, et al. Mirtazapine vs amitriptyline vs placebo in the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 191-196

Smith SS, Gong QH, Hsu FC, Markowitz RF, Ffrench-Mullen JMH, Li X. GABA_A receptor α 4 subunit suppression prevents withdrawal properties of an endogenous steroid. *Nature* 1998a ; 392 : 926-930

Sooksawate T, Simmonds MA. Influence of membrane cholesterol on modulation of the GABA(A) receptor by neuroactive steroids and other potentiators. *BR J Pharmacol* 2001; 134: 1303-1311

Steckelbroeck S, Jin Y, Gopishetty S, et al. Human cytosolic 3 α -hydroxysteroid dehydrogenases of the aldo-keto reductase superfamily display significant 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity: implications for steroid hormone metabolism and action. *J Biol Chem* 2004; 279: 10784-10795

Steiger A. Sleep and endocrine regulation. *Front Biosci* 2003; 8 :s358-s376

Stormer E, von Moltke LL, Shader RI, Greenblatt DJ. Metabolism of the antidepressant mirtazapine in vitro: contribution of cytochromes P-450 1A2, 2D6, and 3A4. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1168-1175

Ströhle A, Romeo E, Hermann B, Pasini A Spalletta G, di Michele F et al. Concentrations of 3 α -reduced neuroactive steroids and their precursors in plasma of patients with major depression before and after clinical recovery. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 274-277

Ströhle A, Pasini A, Romeo E, Hermann B, Spalletta G, Di Michele F, Holsboer F, Rupprecht R. Fluoxetine decreases concentrations of 3 α , 5 α -tetrahydrodeoxycorticosterone (THDOC) in major depression. *J Psychiatr Res* 2000; 34:183-186

Su TP, London ED, Jaffe JH. Steroid bindings at σ receptors suggests a links between endocrine, nervous, and immune system. *Science* 1988; 240: 219-221

Svec F, Porter JR. The actions of exogenous dehydroepiandrosterone in experimental animals and humans. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 218:174-191

Tecott LH, Julius D. A new wave of serotonin receptors. *Curr Opin Neurobiol* 1993; 3: 310-315

Tollefson GD, Haus E, Garvey MJ, Evans M, Tuason VB. 24-hour urinary dehydroepiandrosterone sulfate in unipolar depression treated with cognitive and/or pharmacotherapy. *Ann Clin Psychiatry* 1990 ; 2: 39-45

Truss M, Beato M. Steroid hormone receptors: interaction with deoxyribonucleic acid and transcription factors. *Endocrine Rev* 1993; 14: 459-479

Uestuen TB, Sartorius N. *Mental Illness in General Health Care: An International Study*. Chichester: Wiley; 1995

Urani A, Roman FJ, Phan VL, Su TP, Maurice T. The antidepressant-like effect induced by sigma(1)-receptor agonists and neuroactive steroids in mice submitted to the forced swimming test. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 1269-1279

Uzunova V, Sheline Y, Davis JM, Rasmusson A, Uzunov DP, Costa E et al. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3239-3244

Uzunova V, eci , Kohler C, Uzunov DP, Wrynn AS. Region-specific dysregulation of allopregnanolone brain content in the olfactory bulbectomized rat model of depression. *Brain Res* 2003; 976: 1-8

Uzunova V, Wrynn AS, Kinnunen A, Ceci M, Kohler C, Uzunov DP. Chronic antidepressants reverse cerebrocortical allopregnanolone decline in the olfactory-bulbectomized rat. *Eur J Pharmacol* 2004; 486: 31-34

Uzunov DP, Cooper TB, Costa E, Guidotti A. Fluoxetine-elicited changes in brain neurosteroid content measured by negative ion mass fragmentography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 12599-12604

Valera S, Ballivet M, Bertrand D. Progesterone modulates a neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 9949-9953

Vallee M, George O, Vitiello S, Le Moal M, Mayo W. New insights into the role of neuroactive steroids in cognitive aging. *Exp Gerontol* 2004; 39: 1695-1704

Weaver CE jr, Marek P, Park-Chung M, Tam SW, Farb DH. Neuroprotective activity of a new class of steroidal inhibitors of the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997b; 94: 10450-10454

Weaver CE jr, Park-Chung M, Gibbs TT, Farb DH. 17 β -estradiol protects against NMDA-induced excitotoxicity by direct inhibition of NMDA receptors. *Brain Res* 1997a; 761: 338-341

Wetzel CHR, Hermann B, Behl C, Pestel E, Rammes G, Ziegelgänsberger W, Holsboer F, Rupprechts R. Functional antagonism of gonadal steroids at 5-HT₃ receptor. *Mol Endocrinol* 1998; 12: 1441-1451

Wittchen HU, Müller N, Schmidt-kunz B, Winter S, Pfister H. Erscheinungsformen, Häufigkeit und Versorgung von Depressionen. Ergebnisse des bundesweiten Gesundheitssurveys "Psychische Störungen". *Fortschr Med* 2000;(Sonderheft D): 4-9

Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, Manfredi F, Chan T, Raum WJ, Ormiston S, Johnson R, Canick J, Brizendine L, Weingartner H. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 311-318

Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Brizendine L, Roberts E. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 646-649

Wolkowitz OM, Epel ES, Reus VI. Stress hormone-related psychopathology: pathophysiological and treatment implications. *World J Biol Psychiatry* 2001; 2: 115-143

Wu FS, Gibbs TT, Farb DH. Inverse modulation of γ -aminobutyric acid- and glycine-induced currents by progesterone. *Mol Pharmacol* 1990; 37: 597-602

Wu FS, Gibbs TT, Farb DH. Pregnenolone sulfate: a positive allosteric modulator at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Mol Pharmacol* 1991; 40: 333-336

7 Anhang

Tabelle 1

Klinische und demografische Daten der Patienten
(W= weiblich, M= männlich; J=Ja, N=Nein, E=entfällt)

Patientennummer	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Aufenthalt (Tage)	Meno-pause
1	W	54	157,00	63,00	88,00	J
2	W	55	173,00	81,00	99,00	J
3	W	59	158,00	62,00	89,00	J
4	M	55	173,00	97,00	130,00	E
5	W	56	170,00	94,00	46,00	J
6	W	65	164,00	66,00	77,00	J
7	W	47	170,00	75,00	72,00	J
8	W	39	161,00	62,00	81,00	N
9	W	69	167,00	71,00	131,00	J
10	W	52	152,00	56,00	95,00	J
11	M	60	176,00	68,00	96,00	E
12	W	55	163,00	76,00	56,00	J
13	W	41	158,00	85,00	21,00	N
14	W	22	175,00	85,00	55,00	N
15	W	71	164,00	91,00	70,00	J
16	W	60	165,00	65,00	52,00	J
17	W	36	174,00	60,00	35,00	N
18	M	51	180,00	104,00	42,00	E
19	W	63	168,00	56,00	53,00	J
20	W	51	165,00	59,00	23,00	J
21	W	51	156,00	53,00	77,00	J
22	M	31	189,00	82,00	36,00	E
23	W	59	156,00	56,00	39,00	J

Tabelle 2

Krankheitsvorgeschichte (Depression)
(J=Jahre, T=Tage)

Patienten- nummer	Diagnose ICD-10	Diagnose DSM-IV	Alter bei Erstmani- festation (J)	Anzahl Phasen	Dauer der Erkran- kung (J)	Dauer aktuelle Phase (T)
1	33,20	296,32	52,00	2	2,00	90
2	33,11	296,23	54,00	2	1,00	120
3	33,30	296,33	57,00	2	2,00	180
4	33,11	296,32	54,00	10	1,00	360
5	33,11	296,32	26,00	10	30,00	90
6	33,20	296,33	45,00	12	20,00	28
7	33,20	296,33	33,00	10	14,00	180
8	33,20	296,33	36,00	3	3,00	90
9	33,20	296,33	55,00	3	14,00	150
10	33,11	296,32	40,00	4	12,00	120
11	33,11	296,32	42,00	2	18,00	14
12	33,20	296,33	34,00	7	21,00	120
13	32,11	296,22	40,00	1	0,40	150
14	33,11	296,32	16,00	15	6,00	21
15	33,30	296,33	31,00	15	40,00	360
16	33,11	296,32	33,00	5	27,00	540
17	32,11	296,22	36,00	1	0,20	90
18	32,11	296,22	50,00	1	1,00	360
19	33,20	296,33	43,00	3	20,00	60
20	33,11	296,32	48,00	3	2,50	180
21	33,11	296,32	47,00	2	4,00	120
22	33,11	296,32	19,00	2	12,00	35
23	33,11	296,32	58,00	2	0,50	60

Tabelle 3

Vormedikation

Patienten- nummer	
1	Venlafaxin 225 mg
2	Fluoxetin 20 mg/die
3	TMS 3 Wo
4	Trimipramin 100 mg/die
5	Benzodiazepine
6	Amitryptilin 240 mg/die + Lithium
7	Clomipramin 150 mg/die
8	Trimipramin 100 mg/die
9	Clomipramin 75 mg/die, Melperon 25 mg/die, Lithium
10	Fluvoxamin 200 mg, Chlorprothixen 150 mg
11	Citalopram 20 mg, Hydroxyzin 25 mg
12	Lorazepam 3 x 1 mg (zusätzlich Johanniskraut)
13	Amitryptilin 75 mg/die
14	Lorazepam seit 1 Wo, ansonsten keine Vormed.
15	Reboxetin, Valproinsäure, Lorazepam
16	nur Lorazepam als Vormed.
17	zuerst Paroxetin, seit 2 Wo Amitryptilin (50 mg/die)
18	Imipramin 200 mg/die
19	zuerst Amitryptilin, dann Sertalin 100 mg
20	Citalopram
21	Zolpidem 10 mg + Diazepam b.B.
22	Johanniskraut 600 mg/die
23	Citalopram 40 mg, Lorazepam 2 mg

Tabelle 4

Mirtazapin Spiegel (mmol/l) zu verschiedenen Messzeitpunkten

Patientennummer	Woche 0	Woche 2	Woche 5
1	0,00	213,30	469,93
2	0,00	462,77	406,62
3	0,00	542,28	637,25
4	0,00	182,77	138,30
5	0,00	404,73	322,20
6	0,00	456,36	456,36
7	0,00	301,48	347,08
8	0,00	180,89	180,89
9	0,00	316,17	405,86
10	0,00	206,51	209,15
11	0,00	157,52	220,08
12	0,00	188,42	174,86
13	0,00	412,27	192,57
14	0,00	151,87	171,09
15	0,00	353,86	411,52
16	0,00	297,33	258,52
17	0,00	260,78	275,85
18	0,00	319,94	244,95
19	0,00	214,05	222,72
20	0,00	134,53	372,32
21	0,00	181,26	190,68
22	0,00	107,78	154,51
23	0,00	389,66	375,34

Tabelle 5

DM-Mirtazapinspiegel (mmol/l) zu verschiedenen Messzeitpunkten

Patienten- nummer	Woche 0	Woche 2	Woche 5
1	0,00	140,17	239,21
2	0,00	188,89	152,15
3	0,00	240,01	251,59
4	0,00	101,43	71,48
5	0,00	283,94	247,99
6	0,00	207,26	207,26
7	0,00	185,70	285,53
8	0,00	127,79	127,79
9	0,00	195,28	259,97
10	0,00	143,37	142,17
11	0,00	175,71	161,34
12	0,00	203,67	196,48
13	0,00	137,77	88,65
14	0,00	81,07	87,06
15	0,00	279,14	307,90
16	0,00	273,55	301,11
17	0,00	162,13	232,42
18	0,00	171,32	110,62
19	0,00	324,67	307,50
20	0,00	157,34	232,42
21	0,00	185,70	208,46
22	0,00	130,19	149,36
23	0,00	125,79	138,17

Tabelle 6

Summe 21-HAMD zu Beginn (Baseline) und zu verschiedenen Messzeitpunkten

Patienten- nummer	Baseline	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5
1	28,00	26,00	24,00	18,00	16,00	24,00
2	21,00	20,00	16,00	16,00	12,00	12,00
3	24,00	26,00	28,00	28,00	30,00	30,00
4	25,00	22,00	19,00	20,00	19,00	20,00
5	27,00	23,00	19,00	15,00	12,00	14,00
6	23,00	22,00	20,00	21,00	20,00	19,00
7	26,00	20,00	21,00	20,00	20,00	17,00
8	33,00	25,00	29,00	24,00	23,00	20,00
9	29,00	24,00	23,00	15,00	20,00	19,00
10	27,00	28,00	24,00	21,00	16,00	16,00
11	25,00	14,00	20,00	17,00	20,00	24,00
12	24,00	17,00	19,00	7,00	6,00	6,00
13	27,00	22,00	16,00	12,00	12,00	12,00
14	22,00	20,00	19,00	23,00	15,00	10,00
15	32,00	31,00	29,00	22,00	18,00	16,00
16	22,00	19,00	18,00	11,00	9,00	5,00
17	26,00	44,00	14,00	9,00	7,00	6,00
18	21,00	18,00	13,00	11,00	9,00	7,00
19	36,00	31,00	23,00	14,00	14,00	13,00
20	20,00	18,00	13,00	11,00	11,00	10,00
21	28,00	14,00	10,00	6,00	14,00	12,00
22	28,00	21,00	16,00	10,00	5,00	3,00
23	30,00	23,00	15,00	8,00	5,00	3,00

Tabelle 7

Konzentration (nmol/l) von 3 α ,5 α -THP zu Beginn (Baseline) und im Verlauf

Patienten- nummer	Baseline	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5
1	1,60	3,00	4,00	4,22	3,87	3,06
2	0,65	0,35	1,28	1,80	1,82	2,04
3	1,46	1,57	1,80	2,01	5,80	5,66
4	2,19	2,25	2,30	2,25	2,95	2,42
5	1,70	1,65	1,80	4,10	3,60	3,20
6	1,54	2,11	2,00	3,71	3,71	3,71
7	1,42	1,38	2,06	3,00	2,32	2,32
8	0,88	1,01	1,20	1,90	2,30	2,00
9	0,54	1,68	1,25	3,36	1,85	2,10
10	1,36	1,18	2,39	3,16	2,50	2,80
11	1,05	1,17	1,36	1,60	1,45	1,50
12	1,19	0,67	0,37	3,58	3,67	3,32
13	2,06	2,00	2,03	2,92	2,50	2,50
14	2,00	3,11	3,82	5,43	4,04	4,27
15	2,47	1,15	0,44	2,55	2,59	3,85
16	3,06	3,00	3,16	2,68	1,29	1,13
17	1,80	2,10	3,60	4,50	2,90	2,90
18	1,50	1,36	1,39	2,09	2,50	2,50
19	0,83	0,26	1,48	1,70	1,24	1,80
20	0,52	2,38	2,00	1,10	1,85	2,60
21	1,99	1,30	1,63	3,29	3,47	2,30
22	1,70	0,90	0,93	1,80	2,10	2,50
23	2,10	1,70	2,20	2,80	3,10	2,60

Tabelle 8

Konzentration (nmol/l) von 3 α ,5 β -THP zu Beginn (Baseline) und im Verlauf

Patienten- nummer	Baseline	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5
1	1,45	1,25	1,88	2,41	1,98	1,84
2	1,04	1,46	2,02	1,80	1,27	2,02
3	1,36	1,37	1,63	2,70	1,96	2,33
4	2,08	2,00	1,93	1,71	3,59	2,45
5	0,85	0,56	1,13	1,33	1,25	1,29
6	1,12	2,22	1,20	1,81	1,81	1,81
7	1,46	0,92	1,63	2,86	2,43	2,43
8	1,64	1,20	1,42	1,93	2,06	2,00
9	0,59	1,25	1,46	2,22	2,36	1,90
10	1,40	1,40	1,64	1,72	1,88	1,68
11	0,37	0,29	0,43	1,02	0,89	0,88
12	1,44	1,35	1,22	1,92	2,00	2,10
13	2,12	1,97	1,57	3,40	2,50	2,50
14	1,28	2,53	2,65	2,29	1,83	2,60
15	1,69	1,73	2,13	2,53	2,30	2,16
16	1,12	1,85	1,34	1,87	2,19	2,34
17	0,72	1,47	1,08	1,02	0,87	0,87
18	1,65	1,40	1,39	1,50	1,83	1,83
19	0,26	0,30	1,09	1,35	0,80	0,81
20	0,52	0,83	1,05	1,47	1,50	1,52
21	2,12	1,66	1,76	2,96	2,87	2,71
22	0,94	1,21	1,12	1,27	1,27	1,33
23	1,64	1,55	2,95	2,79	2,16	2,18

Tabelle 9

Konzentration (nmol/l) von 3 β , 5 α -THP zu Beginn (Baseline) und im Verlauf

Patientennummer	Baseline	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5
1	1,53	1,75	1,22	0,57	0,77	0,60
2	1,60	1,30	0,80	1,00	0,70	0,50
3	0,92	0,87	0,90	0,34	0,42	0,50
4	0,95	0,89	0,83	0,76	0,71	0,60
5	0,50	0,34	0,63	0,08	0,07	0,09
6	0,73	1,05	0,60	1,56	0,89	0,89
7	1,02	0,66	0,79	0,88	0,90	0,90
8	1,87	1,19	1,19	0,49	0,26	0,50
9	1,10	0,74	1,17	0,66	0,81	0,90
10	1,03	1,19	0,68	0,86	0,75	0,60
11	0,35	0,25	0,32	0,64	0,61	0,59
12	1,21	0,52	0,60	0,27	0,30	0,36
13	1,03	0,98	0,77	1,16	1,00	1,00
14	0,64	0,81	0,95	1,34	0,94	0,14
15	1,90	1,50	0,30	0,60	0,50	0,30
16	1,02	0,94	1,37	1,07	1,14	0,30
17	0,40	0,70	0,30	0,30	0,30	0,30
18	1,10	1,03	1,00	0,72	0,33	0,33
19	0,31	0,12	0,74	0,79	0,65	0,45
20	0,22	1,19	1,52	0,42	0,31	0,20
21	1,07	0,51	0,46	0,89	0,25	0,31
22	0,55	0,23	0,13	0,15	0,13	0,13
23	1,73	0,91	1,34	0,64	1,02	1,07

Tabelle 10

Konzentration (nmol/l) von Progesteron zu Beginn (Baseline) und im Verlauf

Patientennummer	Baseline	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5
1	4,20	3,70	4,40	4,30	3,80	3,80
2	2,90	3,00	3,03	3,00	3,00	3,20
3	2,90	2,90	2,90	2,80	2,80	2,90
4	4,30	3,95	3,60	3,80	3,40	3,60
5	3,80	3,70	3,70	3,60	3,00	3,00
6	2,70	3,00	2,60	3,00	3,00	3,00
7	3,80	3,30	3,60	4,50	4,00	4,00
8	4,10	4,30	3,90	3,90	3,80	4,00
9	3,90	4,00	3,70	4,20	4,20	4,40
10	4,10	4,10	4,00	3,90	3,90	4,10
11	3,60	3,50	3,60	3,50	3,70	4,00
12	3,10	3,40	3,24	3,30	3,30	3,10
13	3,40	3,10	3,80	3,20	3,50	3,50
14	3,20	3,50	2,80	2,90	2,90	2,90
15	2,80	3,10	3,10	3,30	3,30	3,30
16	3,40	2,90	3,00	2,80	3,00	3,00
17	3,00	3,40	3,80	3,90	3,00	3,00
18	3,10	3,80	3,00	3,40	3,90	3,90
19	3,70	3,40	3,50	3,90	4,20	4,10
20	4,10	3,70	4,40	4,20	4,35	4,50
21	4,10	4,60	4,80	4,10	4,50	4,60
22	2,50	2,20	2,90	3,00	2,50	2,40
23	2,30	3,00	3,00	2,80	2,40	2,50

Tabelle 11

Konzentration (nmol/l) von 5 α -Dihydroprogesteron zu Beginn (Baseline) und im Verlauf

Patienten- nummer	Baseline	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5
1	2,67	2,88	1,32	1,62	2,15	1,95
2	2,81	2,99	4,88	3,78	3,92	3,90
3	2,04	2,06	2,44	1,05	1,95	2,25
4	1,13	1,51	1,90	1,57	1,40	2,17
5	1,76	1,83	1,82	3,49	3,68	2,72
6	1,69	2,34	1,80	2,71	2,71	2,71
7	2,19	1,38	2,44	1,80	1,64	1,64
8	2,08	2,32	2,00	2,74	2,72	3,00
9	1,73	1,97	1,81	2,50	2,97	2,36
10	2,14	2,12	2,09	3,67	3,31	2,95
11	2,71	3,95	3,25	3,77	3,16	3,30
12	2,02	2,40	2,70	2,16	2,30	2,20
13	2,19	1,96	2,36	2,12	2,75	2,75
14	1,92	3,79	2,48	1,93	2,75	1,90
15	2,13	2,80	4,77	3,54	3,72	3,66
16	1,68	1,27	1,51	1,31	2,22	1,51
17	3,89	3,80	2,26	4,00	4,30	4,30
18	3,06	3,14	3,19	3,65	3,12	3,12
19	3,03	2,36	3,13	2,41	3,37	3,35
20	1,17	2,25	2,57	1,70	1,74	1,78
21	2,70	2,08	3,10	3,37	3,50	4,03
22	2,59	3,31	2,71	3,74	3,66	3,00
23	2,74	2,44	3,38	3,58	3,16	3,59

Tabelle 12

Konzentration (nmol/l) von 5 β -Dihydroprogesteron zu Beginn (Baseline) und im Verlauf

Patienten- nummer	Baseline	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5
1	2,09	3,04	2,61	2,92	2,66	2,77
2	3,20	3,33	3,25	1,85	2,61	3,26
3	1,89	1,80	2,20	2,07	2,00	1,12
4	1,07	1,33	1,59	1,19	1,70	1,30
5	3,92	2,94	2,93	3,16	3,23	3,57
6	1,23	2,46	1,08	2,24	2,24	2,24
7	2,25	1,93	1,93	2,31	2,12	2,12
8	2,02	2,77	2,33	3,50	2,57	2,30
9	2,58	2,65	2,27	2,50	2,99	2,75
10	2,37	2,37	2,03	1,22	1,77	1,98
11	1,90	1,82	1,75	2,26	1,72	1,77
12	2,31	2,57	1,50	3,50	3,02	2,78
13	2,25	1,93	1,84	2,47	2,75	2,75
14	1,23	2,09	2,36	2,59	2,60	2,27
15	1,71	1,93	2,50	2,17	2,57	2,88
16	1,71	1,20	2,07	1,40	1,55	1,45
17	2,63	2,67	3,08	3,33	3,83	3,83
18	2,02	2,37	2,39	2,21	4,04	4,04
19	2,68	1,99	3,04	2,46	3,12	3,12
20	1,26	1,68	1,91	1,72	2,04	2,36
21	1,56	2,03	2,37	2,12	3,80	2,68
22	3,52	3,10	2,75	3,00	3,21	3,26
23	1,91	2,14	2,13	2,86	3,05	3,20

Tabelle 13

Konzentration (nmol/l) von Tetrahydrodeoxycorticosteron zu Beginn (Baseline) und im Verlauf

Patienten- nummer	Baseline	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5
1	0,18	0,18	0,23	0,22	0,25	0,24
2	0,17	0,17	0,25	0,24	0,24	0,21
3	0,23	0,23	0,21	0,21	0,21	0,16
4	0,17	0,16	0,14	0,15	0,15	0,15
5	0,19	0,16	0,20	0,20	0,20	0,18
6	0,15	0,16	0,17	0,18	0,18	0,18
7	0,14	0,13	0,16	0,14	0,15	0,15
8	0,14	0,18	0,17	0,13	0,16	0,19
9	0,23	0,24	0,24	0,26	0,25	0,28
10	0,14	0,15	0,15	0,15	0,16	0,18
11	0,23	0,18	0,15	0,17	0,18	0,20
12	0,17	0,18	0,22	0,29	0,30	0,17
13	0,16	0,19	0,16	0,16	0,16	0,16
14	0,21	0,21	0,23	0,24	0,23	0,24
15	0,14	0,19	0,18	0,17	0,16	0,16
16	0,24	0,24	0,21	0,23	0,23	0,22
17	0,12	0,13	0,12	0,22	0,24	0,24
18	0,18	0,20	0,16	0,12	0,13	0,13
19	0,29	0,27	0,28	0,22	0,26	0,23
20	0,19	0,14	0,21	0,23	0,19	0,14
21	0,17	0,17	0,14	0,15	0,16	0,14
22	0,17	0,20	0,18	0,13	0,15	0,16
23	0,17	0,12	0,18	0,13	0,18	0,19

Tabelle 14

Werte 21-HAMD Woche Null. I = Item

Pat Nr	I 1	I 2	I 3	I 4	I 5	I 6	I 7	I 8	I 9	I 10	I 11	I 12	I 13	I 14	I 15	I 16	I 17	I 18 a	I 18 b	I 19	I 20	I 21
1	3	2	0	2	2	1	4	1	1	3	1	2	2	1	0	0	0	1	2	0	1	0
2	3	1	0	1	1	1	3	1	1	1	1	1	2	2	1	0	0	1	1	0	0	0
3	2	2	0	1	1	1	2	0	2	2	1	1	2	2	1	0	1	1	1	0	2	0
4	2	1	1	2	2	2	3	1	1	2	2	0	2	2	0	0	0	1	2	0	0	0
5	3	2	1	2	1	1	3	1	2	3	3	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
6	3	1	0	2	2	2	3	1	1	3	2	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
7	4	2	1	2	2	1	3	0	2	2	2	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
8	3	1	1	2	2	2	3	1	1	2	3	0	2	2	2	0	1	1	2	2	1	0
9	3	1	1	2	2	1	4	2	0	2	1	2	2	2	0	2	0	1	2	0	0	0
10	2	1	0	2	2	2	3	0	2	3	2	1	2	2	0	1	0	1	2	0	0	0
11	2	0	0	2	2	2	3	2	1	1	2	1	2	2	0	1	0	1	2	0	0	0
12	3	1	1	2	2	1	2	1	1	2	1	1	2	2	0	0	0	1	2	0	0	0
13	3	1	0	1	0	0	4	1	2	3	2	1	2	2	1	0	0	1	2	0	0	2
14	3	1	1	1	1	0	3	2	1	2	1	1	2	1	0	0	0	1	2	0	0	0
15	3	2	1	2	2	1	3	2	1	3	2	2	2	2	0	0	0	1	2	1	1	0
16	2	0	0	2	2	2	2	1	1	2	2	1	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
17	3	1	0	2	2	2	3	1	1	3	1	1	1	1	0	0	0	1	2	0	0	2
18	3	0	1	2	2	2	4	1	0	1	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
19	3	2	1	2	2	2	3	2	2	2	2	1	2	2	1	2	1	1	2	0	1	1
20	2	1	1	2	2	2	1	0	1	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
21	2	0	1	2	2	2	2	1	1	4	3	1	1	1	2	1	0	1	2	0	0	0
22	3	2	1	2	2	2	3	1	0	2	1	1	2	2	0	2	0	1	2	0	0	0
23	3	1	0	2	2	2	4	1	1	2	2	2	2	2	0	2	0	1	2	0	0	0

Tabelle 15

Werte 21-HAMD Woche 1

Pat Nr	I 1	I 2	I 3	I 4	I 5	I 6	I 7	I 8	I 9	I 10	I 11	I 12	I 13	I 14	I 15	I 16	I 17	I 18 a	I 18 b	I 19	I 20	I 21
1	3	2	0	1	1	1	4	1	1	3	1	2	2	1	0	0	0	1	2	0	1	0
2	2	1	0	1	1	1	3	1	1	1	1	1	2	2	1	0	0	1	1	0	0	0
3	2	2	0	2	2	1	2	0	2	2	1	1	2	2	1	0	1	1	1	0	2	0
4	2	1	0	1	2	1	3	1	1	2	2	0	2	2	0	0	0	1	2	0	0	0
5	3	2	1	1	1	1	3	1	1	2	2	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
6	3	1	0	2	2	2	3	1	1	2	2	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
7	3	1	0	1	1	1	3	0	1	2	2	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
8	3	1	0	1	1	1	3	1	1	1	2	0	2	2	1	0	1	1	2	1	1	0
9	2	1	1	1	1	1	3	2	0	2	1	2	2	2	0	1	0	1	2	0	0	0
10	3	1	0	2	2	2	3	0	2	3	2	1	2	2	0	1	0	1	2	0	0	0
11	1	0	0	1	2	1	2	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	2	0	0	0
12	2	1	0	1	1	1	2	1	1	1	0	1	2	2	0	0	0	1	1	0	0	0
13	3	1	0	1	0	0	3	1	2	2	1	1	2	2	0	0	0	1	2	0	0	1
14	2	1	1	1	0	0	3	2	1	2	1	1	2	1	0	0	0	1	2	0	0	0
15	3	2	1	2	2	1	3	2	1	2	2	2	2	2	0	0	0	1	2	1	1	0
16	2	0	0	2	2	1	2	1	1	2	2	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
17	2	0	0	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	9	9	9	1	2	0	0	0
18	3	0	1	2	1	1	3	1	0	1	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
19	3	2	2	2	1	2	4	2	2	3	2	1	2	0	0	0	1	1	2	0	0	0
20	2	1	1	1	2	2	1	0	1	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
21	2	0	1	2	1	1	1	0	1	1	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
22	2	2	0	1	1	1	3	1	0	2	1	1	2	2	0	0	0	1	2	0	0	0
23	2	1	0	2	1	1	3	1	1	2	2	1	2	2	0	0	0	1	2	0	0	0

Tabelle 16

Werte 21-HAMD Woche 2

Pat Nr	I 1	I 2	I 3	I 4	I 5	I 6	I 7	I 8	I 9	I 10	I 11	I 12	I 13	I 14	I 15	I 16	I 17	I 18 a	I 18 b	I 19	I 20	I 21
1	3	1	0	1	1	1	3	1	1	3	1	2	2	1	0	0	0	1	2	0	1	0
2	2	1	0	1	1	1	2	1	0	1	1	0	1	2	1	0	0	1	1	0	0	0
3	2	2	0	2	2	1	2	0	2	3	1	1	2	2	1	0	1	1	1	0	3	0
4	2	1	0	1	2	1	2	1	1	1	1	0	2	2	0	0	0	1	2	0	0	0
5	2	1	0	1	1	1	2	1	1	2	2	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
6	3	1	0	2	1	1	3	1	1	2	2	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
7	3	1	0	1	1	1	3	0	2	2	2	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
8	3	1	0	1	2	1	3	1	1	2	3	0	2	2	2	0	1	1	2	1	1	0
9	3	1	0	1	1	1	3	2	0	2	1	2	2	2	0	0	0	1	2	0	0	0
10	2	1	0	1	2	1	3	0	2	2	2	1	2	2	0	1	0	1	2	0	0	0
11	2	0	0	1	2	1	3	2	0	1	1	1	2	2	0	0	0	1	2	0	0	0
12	3	1	0	2	1	1	2	1	1	1	0	1	2	2	0	0	0	1	1	0	0	0
13	2	1	0	0	0	0	2	1	1	1	1	1	1	2	0	0	0	1	2	0	0	1
14	3	1	1	0	0	0	3	2	0	1	1	1	2	2	0	0	0	1	2	0	0	0
15	3	2	1	2	1	1	3	2	1	2	2	1	2	2	0	0	0	1	2	1	1	0
16	2	0	0	2	2	1	2	1	1	2	1	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
17	2	0	0	1	1	1	2	0	1	2	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0
18	2	0	0	1	1	1	3	1	0	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
19	2	1	1	1	1	1	3	2	2	2	1	1	1	0	0	0	1	1	2	0	1	0
20	2	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
21	2	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
22	2	1	0	1	1	0	3	1	0	1	1	0	1	2	0	0	0	1	2	0	0	0
23	2	0	0	1	1	1	2	0	0	1	1	1	1	2	0	0	0	1	2	0	0	0

Tabelle 17

Werte 21-HAMD Woche 3

Pat Nr	I 1	I 2	I 3	I 4	I 5	I 6	I 7	I 8	I 9	I 10	I 11	I 12	I 13	I 14	I 15	I 16	I 17	I 18 a	I 18 b	I 19	I 20	I 21
1	2	1	0	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0
2	2	1	0	1	1	1	2	1	0	1	1	0	1	2	1	0	0	1	1	0	0	0
3	2	2	0	2	2	1	2	0	2	3	1	1	2	2	1	0	1	1	1	0	3	0
4	2	1	0	1	2	1	3	1	1	1	1	0	2	2	0	0	0	1	2	0	0	0
5	2	1	0	1	1	1	2	0	1	2	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
6	3	1	0	2	2	1	3	1	1	2	2	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
7	3	1	0	1	1	1	3	0	1	2	2	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
8	3	1	0	1	1	1	3	1	1	1	2	0	2	2	1	0	0	1	2	1	1	0
9	2	0	0	1	1	0	2	1	0	1	1	1	2	1	0	0	0	1	2	0	0	0
10	3	1	0	1	1	1	2	0	2	2	2	1	1	2	0	0	0	1	2	0	0	0
11	1	0	0	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	2	0	0	0	1	2	0	0	0
12	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
13	1	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1	1	1	2	0	0	0	1	2	0	0	1
14	3	1	1	1	1	0	3	2	1	2	1	1	2	2	0	0	0	1	2	0	0	0
15	2	1	0	1	1	1	3	2	0	2	1	1	2	2	0	0	0	1	2	0	1	0
16	2	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
17	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0
18	2	0	0	1	1	0	3	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
19	1	1	0	1	1	1	1	1	2	1	1	0	1	0	0	0	0	1	2	0	0	0
20	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
21	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
22	1	1	0	1	1	0	2	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0
23	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0

Tabelle 18

Werte 21-HAMD Woche 4

Pat Nr	I 1	I 2	I 3	I 4	I 5	I 6	I 7	I 8	I 9	I 10	I 11	I 12	I 13	I 14	I 15	I 16	I 17	I 18 a	I 18 b	I 19	I 20	I 21
1	2	1	0	1	1	0	2	1	1	2	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0
2	2	1	0	1	0	0	2	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0
3	2	2	1	2	2	1	2	0	2	3	1	1	2	2	1	0	2	1	1	0	3	0
4	2	1	0	1	2	1	2	1	1	1	1	0	2	2	0	0	0	1	2	0	0	0
5	1	1	0	1	1	0	1	0	1	2	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
6	3	1	0	2	1	1	3	1	1	2	2	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
7	3	1	0	1	1	1	3	0	1	2	2	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
8	3	1	0	1	1	1	3	0	1	1	2	0	2	2	1	0	0	1	2	1	1	0
9	2	0	0	1	1	0	2	2	0	3	2	2	1	1	1	0	0	1	2	0	0	0
10	1	1	0	1	1	1	2	0	2	2	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0
11	2	1	0	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	2	0	0	0	1	2	0	0	0
12	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
13	1	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1	1	1	2	0	0	0	1	2	0	0	1
14	2	0	0	1	0	0	2	1	1	1	1	1	1	2	0	0	0	1	2	0	0	0
15	2	1	0	1	1	1	2	2	0	1	1	1	1	2	0	0	0	1	2	0	0	0
16	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
17	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
18	1	0	0	1	1	0	2	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
19	1	1	0	1	1	1	1	1	2	2	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
20	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
21	2	0	0	2	0	0	1	0	2	1	1	0	2	0	1	0	0	1	2	0	0	0
22	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0
23	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 19

Werte 21-HAMD Woche 5

Pat Nr	I 1	I 2	I 3	I 4	I 5	I 6	I 7	I 8	I 9	I 10	I 11	I 12	I 13	I 14	I 15	I 16	I 17	I 18 a	I 18 b	I 19	I 20	I 21
1	3	1	0	1	1	1	3	1	1	3	1	2	2	1	0	0	0	1	2	0	1	0
2	2	1	0	1	0	0	2	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0
3	2	2	1	2	2	1	2	1	2	3	1	1	2	2	1	0	1	1	1	0	3	0
4	2	1	0	1	2	1	3	1	1	1	1	0	2	2	0	0	0	1	2	0	0	0
5	2	1	0	1	1	0	2	0	1	2	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
6	3	0	0	2	1	1	3	1	1	2	2	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
7	2	1	0	1	1	1	2	0	1	1	2	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
8	3	1	0	1	1	1	2	0	1	1	2	0	2	2	1	0	0	1	2	0	0	0
9	2	0	0	1	1	0	2	2	0	2	2	2	1	1	1	0	0	1	2	0	0	0
10	1	1	0	1	1	1	2	0	2	2	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0
11	3	1	1	2	2	1	3	2	1	1	1	1	1	2	0	0	0	1	2	0	0	0
12	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
13	1	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1	1	1	2	0	0	0	1	2	0	0	1
14	1	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1	2	0	0	0	1	1	0	0	0
15	2	0	0	1	1	0	2	2	0	1	1	1	1	2	0	0	0	1	2	0	0	0
16	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
17	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
18	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
19	1	1	0	1	1	1	1	1	2	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
20	1	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
21	2	0	0	2	0	0	1	0	0	1	2	0	1	0	1	0	0	1	2	0	0	0
22	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

21-HAMD Score

1. Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)

0=Keine

1= Nur auf Befragen geäußert

2= Vom Patienten spontan geäußert

3= Aus dem Verhalten zu erkennen (z.B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen)

4= Patient drückt FAST AUSSCHLIEßLICH diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus

2. Schuldgefühle

0=Keine

1= Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben

2= Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“

3= Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn

4= Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen

3. Suizid

0=Keiner

1=Lebensüberdruß

2=Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod

3=Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten

4= Suizidversuche (jeder ernste Versuch = 4)

4. Einschlafstörung

0=Keine

1=gelegentliche Einschlafstörung (mehr als ½ Stunde)

2=Regelmäßige Einschlafstörung

5. Durchschlafstörung

0=Keine

1=Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf

2=Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht zur Harn- oder Stuhlentleerung)

6. Schlafstörung am Morgen

0=Keine

1=Vorzeitiges Erwachen aber nochmaliges Einschlafen

2=Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen

7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten

0=Keine Beeinträchtigung

1= Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies) oder fühlt sich entsprechend.

2= Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies), muß sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder läßt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entschlußänderungen erkennen.

3= Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung Ziffer 3 ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station.

4= Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 4 anzukreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann.

8. Depressive Hemmung Verlangsamung von Denken und Sprache, Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik

0= Sprache und Denken normal

1= Geringe Verlangsamung bei der Exploration

2= Deutliche Verlangsamung bei der Exploration

3=Exploration schwierig

4=Ausgeprägter Stupor

9. Erregung

0=Keine

1=Zappeligkeit

2= Spielen mit den Fingern, Haaren usw.

- 3= Hin- und Herlaufen, nicht still sitzen können
- 4= Händeringen, Nägelbeißen, Haareraufen, Lippenbeißen usw.

10. Angst (psychisch)

- 0=Keine Schwierigkeit
- 1=Subjektive Spannung und Reizbarkeit
- 2=Sorgt sich um Nichtigkeiten
- 3= Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert
- 4=Ängste werden spontan vorgebracht

11. Angst (somatisch) - Körperliche Begleiterscheinungen der Angst wie: Gastrointestinale

(Mundtrockenheit, Winde, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstoßen) –
Kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerzen) – Respiratorische (Hyperventilation, Seufzen) –
Pollakisurie - Schwitzen

- 0=Keine
- 1=Milde
- 2=Mässige
- 3=Schwere
- 4=Extreme (Patient ist handlungsunfähig)

12. Körperliche Symptome (gastrointestinal)

- 0=Keine
- 1= Appetitmangel, ißt aber ohne Zuspruch. Schweregefühle im Abdomen
- 2=Muss zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darmpräparate

13. Körperliche Symptome (allgemein)

- 0=Keine
- 1=Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf. Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit.
- 2= Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms 2 ankreuzen

14. Genitalsyptome wie etwa Libidoverlust, Menstruationsstörung, usw.

- 0=Keine

1=Milde

2=Schwere

15. Hypochondrie

0=Keine

1=Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen)

2=Ganz in Anspruch genommen mit Sorgen um die eigene Gesundheit

3=Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc.

4=Hypochondrische Wahnvorstellungen

16. Gewichtsverlust (entweder A oder B ankreuzen)

A: Aus Anamnese

0=Kein Gewichtsverlust

1=Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit

2=Sicherer Gewichtsverlust laut Patient

B: Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik wenn Gewichtsverlust

0=Weniger als 0,5kg/Woche

1=Mehr als 0,5kg/Woche

2=Mehr als 1 kg/Woche

17. Krankheitseinsicht

0=Patient erkennt, dass er depressiv und krank ist

1=Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis etc. zurück

2=Leugnet Krankheit ab

18. Tagesschwankungen

A: Geben sie an, ob die Symptome am Morgen oder Abend schlimmer sind. Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten, ist 0 (=Keine Tagesschwankungen) anzukreuzen.

0=Keine

1=Schlimmer am Morgen

2=Schlimmer am Abend

B: Wenn es Schwankungen gibt, geben sie die Stärke der Schwankungen an. Falls es keine gibt, kreuzen sie 0 (=Keine) an.

- 0=Keine
- 1=Milde
- 2=Schwere

19. Depersonalisation and Derealisation (Wie etwa: Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen)

- 0=Keine
- 1=Gering
- 2=Mässig
- 3=Stark
- 3=Extrem (Patient ist handlungsunfähig)

20. Paranoide Symptome

- 0=Keine
- 1=Patient ist misstrauisch
- 2=Beziehungsideen
- 3=Beziehungs- und Verfolgungswahn

21. Zwangssymptome

- 0=Keine
- 1=Gering
- 2=Stark

8 Danksagung

Ich danke allen, die bei der Ausführung der Arbeit und der Untersuchungen behilflich waren:

Herrn Professor Dr. Rainer Rupprecht für Überlassung des Themas, die umfangreiche Betreuung der Arbeit sowie die Hilfe bei der wissenschaftlichen Auswertung.

Herrn PD Dr. med. Cornelius Schüle, der mich seit Beginn der Arbeit hervorragend betreut hat, für Fragen jederzeit ansprechbar war und der nach dem Weggehen von Professor Rupprecht die Fertigstellung der Arbeit ermöglicht hat.

Frau Elena Romeo und Mitarbeitern am IRCCS (Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico) Santa Lucia, Tor Vergata Universität, Rom, Italien, für die Bestimmung der neuroaktiven Steroide sowie der Konzentrationen von Mirtazapin und DM-Mirtazapin.

Frau Dr. phil. Regina Kempfer für die Durchsicht auf Rechtschreibung und Kommasetzung.

Meinen Eltern, Schwestern und Freunden, insbesondere Herrn Florian Schertel, für Geduld, Unterstützung und Motivation.