

AUS DEM KLINIKUM FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Möller)

**Der Einfluss von Escitalopram und Quetiapin Prolong auf
die Hypothalamus – Hypophysen – Nebennierenrinden -
Achsenaktivität bei depressiven Patienten**

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



vorgelegt von
Dipl.-Psych. Nina Sarubin
aus
Nürnberg
2012

MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Berichterstatter:

PD Dr. med. Cornelius Schüle

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. med. Günter Stalla

PD Dr. med. Heike Künzel

Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. Caroline Nothdurfter

Dekan:

Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 06.02.2012

1 Inhaltsverzeichnis 3

1.1 Einleitung 7

1.2 Pathogenese der Depression	8
1.2.2 Das Stress-Hormon-System: HHN-Achse	8
1.2.2.1 Das Stress-Hormon-System und Depression	13
1.2.2.1.1 HHN-Achse und die Rolle der MR und GR	16
1.2.2.1.2 HHN-Achse und die Rolle der CRH ₁ und CRH ₂ -Rezeptoren	17
1.2.2.1.3 CRH- und ACTH-Stimulationstest	18
1.2.2.1.4 Dexamethason-Suppressions-Test	19
1.2.2.1.5 Dexamethason-Suppressions-/CRH Stimulationstest	20
1.2.3 Medikamentöse Beeinflussung der HHN-Achse durch Antidepressiva	22

1.3 Profil von Escitalopram und Quetiapin 23

1.3.1 Escitalopram	23
1.3.1.1 Escitalopram und Citalopram	24
1.3.1.2 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Escitalopram	26
1.3.1.3 Klinische Wirksamkeit von Escitalopram	27
1.3.1.4 Nebenwirkungen von Escitalopram	29
1.3.1.5 Metabolisierung von Escitalopram	30
1.3.1.6 Arzneimittelinteraktionen mit Escitalopram	30
1.3.1.7 Wirkmechanismen von Escitalopram bezüglich der HHN-Achse	31
1.3.1.7.1 Kurzfristige Effekte	31
1.3.1.7.2 Langfristige Effekte	34
1.3.2 Quetiapin	35
1.3.2.1 Quetiapin und Quetiapin Prolong	35
1.3.2.2 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Quetiapin	38
1.3.2.3. Nebenwirkungen von Quetiapin	42
1.3.2.4 Metabolisierung von Quetiapin	43
1.3.2.5 Arzneimittelinteraktionen mit Quetiapin	44
1.3.2.6 Indikationen von Quetiapin	44

1.3.2.6.1 Quetiapin zur Behandlung schizophrener Erkrankungen	45
1.3.2.6.2 Quetiapin zur Behandlung bipolarer Erkrankungen	47
1.3.2.6.3 Quetiapin zur Behandlung depressiver Erkrankungen	49
1.3.2.6.4 Wirkmechanismen von Quetiapin bezüglich der HHN-Achse	54
1.4 Fragestellungen	60
2 Patienten und Methoden	63
2.1. Studiendesign	63
2.1.1 Studienteilnehmer	63
2.1.1.1 Einschlusskriterien	64
2.1.1.2 Ausschlusskriterien	65
2.1.1.3 Abbruchkriterien	68
2.1.1.3.1 Vorgehen bei Studienabbruch	69
2.1.1.3.2 Unerwünschte Ereignisse	70
2.1.1.3.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	70
2.1.1.3.4 Weitere Variablen der klinischen Sicherheit	72
2.1.1.3.4 Weitere Variablen der klinischen Sicherheit	73
2.1.2 Studienablauf	77
2.1.2.1 Klinische Response	77
2.1.2.2 Studienendpunkte	78
2.1.2.3 Neuroendokrinologische Untersuchungen	79
2.1.2.2.1 Labormethoden	80
2.1.2.4 Psychometrische Untersuchungen	80
2.1.2.4.1 CGI	81
2.1.2.4.2 HAMD	81
2.1.2.4.3 MADRS	82
2.1.2.5 Datenverarbeitung	83

2.2 Statistisches Vorgehen	83
2.2.1 Beschreibung der Analyse-Populationen	83
2.2.2 Methoden der statistischen Analyse	84
2.2.3 Bestimmung der Stichprobengröße	84
2.2.4 Statistische Auswertung der HHN-Ergebnisse	85
2.2.5 Statistische Auswertung der Ratings	85
3 Ergebnisse	86
3.1 Klinische und demographische Variablen der Studienpopulation	86
3.2 Cortisol-Sekretion (Gesamtstichprobe)	88
3.2.1.1 Deskriptive Auswertung (Gesamtstichprobe)	88
3.2.1.2 ANOVA (Gesamtstichprobe)	88
3.2.2 Subanalyse der Nonsuppressoren	91
3.2.2.1 Deskriptive Auswertung	91
3.2.2.2 ANOVA (Subanalyse der Nonsuppressoren)	93
3.3 Klinische Ratings	95
3.3.1 Deskriptive Auswertung	95
3.3.2.2 ANOVA (Subanalyse der 7 HAMD-Werte)	96
3.4 Cortisol Improvement bei Woche 1 und Prädiktion des Therapieerfolges	98
3.4.1 ANOVA (Cortisol-Improver)	98
3.4.2 ANOVA (Cortisol-Improver + Subanalyse HAMD)	100
3.4.3 χ^2 -Test (Cortisol-Improvement)	101

4 Diskussion	103
4.1 Beantwortung der Forschungsfragen	103
4.2 Kritische Reflexion der Studie	111
5 Zusammenfassung der Studie	115
6 Literatur	119
7 Tabellenanhang	164
8 Abkürzungsverzeichnis	198
9 Danksagung und Lebenslauf	200
9.1 Danksagung	200
9.2 Lebenslauf	201

1.1 Einleitung

Die Punktprävalenz einer Major Depression bei Erwachsenen beträgt 3 %, die Lebenszeitprävalenz 16 % (Weissman et al. 1996; Wittchen et al. 2001; WHO 2001). Der Einfluss von Depressionen auf körperliche Gesundheit, subjektive Lebensqualität und das allgemeine Funktionsniveau sind immens (Prince et al. 2008). Depression wird laut Prognosen im Jahr 2030 nach HIV auf Platz zwei der belastendsten und häufigsten Krankheiten weltweit, gemessen an verlorenen Lebensjahren (disability-adjusted life years = DALYs), platziert sein (Mathers und Loncar 2002; World Health Organization 2001). Die kumulierte Rezidivrate liegt zwischen 85-58 % (Müller et al. 1999). 15 % der Todesfälle bei unipolaren Depressionen sind auf Suizid zurückzuführen und hängen vom Schweregrad der depressiven Symptomatik ab (Bostwick und Pankratz 2000). Lediglich 14 % der erkrankten Patienten mit einer Depression erreichen eine Remission, mit jeder erneuten depressiven Episode sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Response auf eine antidepressive Therapie (Rush et al. 2006).

Diese Zahlen verdeutlichen, dass dringend alternative medikamentöse Behandlungsansätze zur Behandlung der Depression erforderlich sind, um das Ziel einer Remission zu ermöglichen. In diesem Zusammenhang richtete sich das Augenmerk der Forschung in den letzten Jahren u.a. auf atypische Antipsychotika wie z.B. Quetiapin, welches eine wichtige Rolle in der zukünftigen monotherapeutischen Behandlung von Depression spielen könnte. Die Zusammenhänge und Gemeinsamkeiten der antidepressiven Wirkungsweise von Quetiapin und herkömmlichen, derzeit in der klinischen Praxis häufig eingesetzten Antidepressiva wie Escitalopram, sind derzeit noch nicht abschließend geklärt.

Die nachfolgende Studie untersucht deshalb die Zusammenhänge und Wechselwirkungen zwischen Depression, antidepressiver Behandlung und dem Stress-Hormon-System. Dabei soll insbesondere die Rolle des bisher nicht zur Monotherapie bei Depression zugelassenen Antipsychotikums Quetiapin Prolong im Vergleich zu Escitalopram untersucht werden.

1.2 Pathogenese der Depression

Derzeit werden mehrere, z. T. ineinandergreifende Systeme und Theorien, die an der Pathogenese der Depression beteiligt sind, diskutiert. Inzwischen stützen umfangreiche Daten aus klinischen und präklinischen Untersuchungen die Hypothese, dass eine veränderte Sekretion von Stresshormonen im Sinne einer Störung der Hypothalamisch-Hypophysären-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) eine ursächliche Rolle in der Pathophysiologie der Depression spielt (Holsboer 2000; Pariante et al. 2003; Pariante et al. 2008).

Da die sogenannte Stresshormonachse (Selye 1957) gewissermaßen die Basis vorliegender Untersuchung bildet, soll im folgenden Abschnitt näher auf die Rolle der HHN-Achse eingegangen werden.

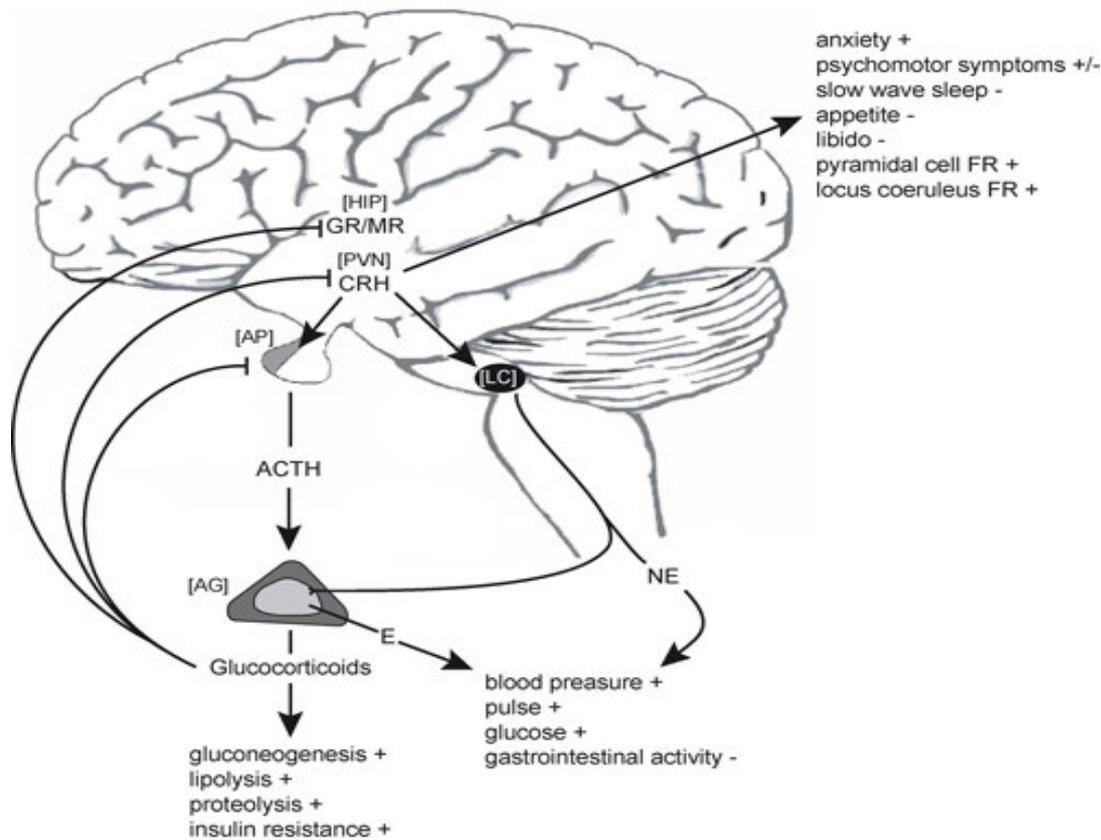
1.2.2 Das Stress-Hormon-System: HHN-Achse

Den Begriff Stress hat Hans Selye (Selye 1957), der heute als Erfinder der modernen Stressforschung gilt, folgendermaßen definiert: „Das Wort Stress bezeichnet die Summe aller unspezifischen Wirkungen von Faktoren, die den Körper beeinflussen können. Diese Agenten werden als Stressoren bezeichnet, wenn ihre Fähigkeit gemeint ist, Stress zu erzeugen.“ Selye zählte zu diesem Stress-Syndrom, welches er auch als „Allgemeines Anpassungssyndrom“ bezeichnet hat, jegliche körperliche Reaktionen, die der Anpassung des Organismus an diese Belastung dient (Selye 1957). Die erste Veröffentlichung zu diesem Syndrom erschien am 4. Juli 1936 in der englischen Zeitschrift Nature (Selye 1936).

Heute weiß man, dass Stressereignisse und die Wahrscheinlichkeit an einer Depression zu erkranken, in enger Verbindung zueinander stehen (Tennant et al. 2000) und wiederholte Stressoren bei depressiven Patienten eher zu einem chronischen Verlauf führen (Riso et al. 2002).

Das physiologische System zur Steuerung einer Stressreaktion ist die HHN-Achse, die in Abbildung 1 dargestellt ist.

Abbildung 1: HHN-System (Holsboer 1999)



Abkürzungen zu Abbildung 1: ACTH= Adrenokortikotropes Hormon; CRH= Kortikotropin-releasing Hormon; E= Epinephrin; GR= Glukokortikoid Rezeptor; MR= Mineralkortikoid Receptor; NE= Norepinephrin (Noradrenalin); AG= adrenal gland (Nebenniere); AP= anterior pituitary (Hypophysenvorderlappen); HIP= Hippokampus; LC= Locus coeruleus; FR= firing rate (Feuerrate der Zelle); PVN= Nucleus paraventricularis (Kerngebiet im Hypothalamus);

Bei physischen oder psychischen Stress kommt es beim Menschen zu einer Aktivierung der HHN-Achse (siehe Abbildung 1), die folgendermaßen abläuft (Greenstein und Raue 1996; Carrasco et al. 2003):

Bei Stresseinwirkungen wird der sensorische Kortex aktiviert, der den Hippokampus sowie die Amygdala aktiviert, wo sich eine Vielzahl CRH-produzierender Neurone befindet

(Bittencourt und Sawchenko, 2000). Die Amygdala steht in engen Kontakt zu den serotonergen Raphé-Kernen, die ihrerseits die CRH-produzierende Neurone im Nucleus paraventricularis (PVN) und in der Amygdala anregen (Wallace et al. 1992). Der PVN spielt eine entscheidende Rolle in der Anpassung des Organismus an Stress-Situationen (Swanson und Sawchenko 1983).

CRH-Neurone des PVN innervieren u.a. die Amygdala und den Locus coeruleus, wodurch die Noradrenalin-Ausschüttung und das Sympathische Nervensystem aktiviert wird (Valentino et al. 1993). Eine Aktivierung der neuroendokrinen Nervenzellen im Nucleus Paraventricularis (PVN) stimuliert gleichzeitig die Synthese der Neuropeptide Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Arginin-Vasopressin (AVP).

CRH ist ein aus 41 Aminosäuren bestehendes Peptid, das aus CRH produzierenden Neuronen des PVN und Amygdala stammt (Vale et al. 1981). CRH koordiniert die körperlichen Reaktionen bei Stress. AVP stammt aus aus großzelligen Neuronen in PVN und Nucleus supraopticus, einem Kerngebiet im Hypothalamus. Wenn Stress länger anhält, wird AVP auch von den CRH ausschüttenden Neuronen mitproduziert (Pinnock und Herbert 2001). Über den Portalvenenkreislauf des Eminentia mediana erreichen CRH und AVP die Adenohypophyse, wo die CRH-Wirkung durch AVP potenziert wird. AVP und CRH lösen dort über unterschiedliche Rezeptoren den Einstrom von Ca^{++} in die Zelle aus: CRH bindet an Membranrezeptoren der kotrikotrophen Zellen in der Adenohypophyse und aktiviert als Second-Messenger ein Adenylatzklase-System. Durch einen Anstieg von cAMP (cyklisches Adenosinmonophosphat) werden Calciumkanäle geöffnet, welche den Ca^{++} -Einstrom ermöglichen und die Zelle aktivieren. Gleichzeitig bewirkt AVP die Aktivierung eines IP3-Second-Messenger-Systems, welches ebenfalls zu einer Öffnung der Calciumkanäle führt. CRH und AVP wirken somit synergistisch, um die Stressreaktion (siehe Abbildung 1) auszulösen (Keck 2006; Thomson und Craighead 2007).

Über die erhöhte Konzentration von Ca^{++} in der Zelle induzieren CRH und AVP die Synthese der Vorläufersubstanz Proopiomelanocortin (POMC), aus welcher das Adrenokortikotrope Hormon (ACTH) und β -Endorphin gebildet wird. ACTH führt beim Menschen in der Nebennierenrinde zur Bildung des Glukokortikoids Cortisol, welches über den Blutkreislauf verschiedene Organe erreicht und bestimmte aktivierende physiologische Effekte erzielt (siehe Abbildung 1), die einen adäquaten Umgang mit Stress und somit Adaption ermöglichen sollen.

Zwar ist der Hauptsyntheseort für Cortisol die Nebenniere, jedoch gibt es Hinweise darauf, dass Cortisol auch im Zentralen Nervensystem (ZNS) durch Enzyme synthetisiert wird

(Strömstedt und Waterman 1995): in Cerebellum und Hippocampus wurde die 11 β -Hydroxylase gefunden, die den letzten Schritt der Cortisolsynthese katalysiert (MacKenzie et al. 2000; van Haarst et al. 1996; Seckl 1997). Die durch Cortisol direkt bzw. sekundär ausgelösten physiologischen Reaktionen führen u.a. zu einer erhöhten Herzrate, erhöhten Blutdruck, gesteigerter Glukoneogenese, erhöhter Lipolyse und Proteolyse sowie Insulinresistenz (Gold et al. 1988; Munck et al. 1984).

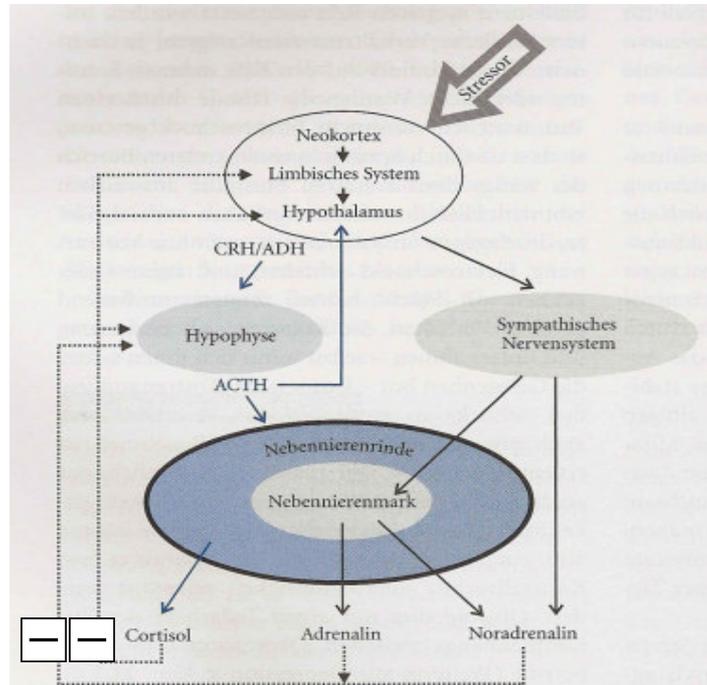
Die physiologischen Veränderungen bereiten den Körper optimal auf eine Flucht- oder Kampfreaktion vor, indem einerseits bestimmte körperliche Funktionen erhöht werden (Blutdruck etc.), andererseits die in einer Stressituation primär nicht sinnvoll erscheinenden Funktionen downreguliert werden (z.B. Unterdrückung des Immunsystems, der Entzündungsreaktion, der reproduktiven Funktionen, der gastrointestinalen Aktivität etc.).

Wenn Cortisol sezerniert worden ist, führt dies über einen negativen Feedbackmechanismus zu einer Reduktion der CRH- und ACTH-Ausschüttung: Cortisol bewirkt ein negatives Feedback auf der Ebene des Hypothalamus, Hypophyse und im limbischen System durch Bindung an die Kortikoidrezeptoren, so dass die Ausschüttung von CRH und AVP gehemmt wird. Die hormonelle Stressreaktion begrenzt sich somit bei gesunden Menschen von selbst.

Die Reaktion der HHN-Achse auf Stress unterteilt sich in ein sehr schnell antwortendes System und ein etwas langsames System, welche beide über CRH-Rezeptoren moduliert werden (Sapolsky et al. 2000; Van de Kar und Blair 1999).

Das etwas langsamere System (wenige Sekunden spätere Aktivierung) ist hierbei das eben beschriebene HHN-Achsen-System, während das schneller antwortende System die Sympathikus-Nebennierenrinden-Achse darstellt (siehe Abbildung 2): bei akutem Stress wird im Locus coeruleus im Bereich der Formatio reticularis Noradrenalin freigesetzt, welches innerhalb von Sekunden das sympathische Nervensystem aktiviert, das direkt als auch indirekt über das Nebennierenmark zu einer erhöhten Noradrenalinfreisetzung führt und damit eine Aktivierung der peripheren Organe in Gang setzt.

Abbildung 2: HHN-Achse und Sympathikus-Nebennierenrinden-Achse (modifiziert nach Schandry, 2006)



Abkürzungen zu Abbildung 2: 1: ACTH= Adrenokortikotropes Hormon; CRH= Kortikotropin-releasing Hormon; ADH= Anti-diuretisches Hormon= Arginin-Vasopressin (AVP); $\boxed{-}$ = negatives Feedback

Beide Systeme werden durch einen negativen Feedbackkreislauf reguliert, der über Glukokortikoidrezeptoren (GR) und Mineralkortikoidrezeptoren (MR) gesteuert wird. Das von MR und GR gesteuerte Gleichgewicht der HHN-Achse ist u.a. für die Steuerung der Ausschüttung von CRH, ACTH und AVP verantwortlich.

MR zeigen regionalspezifische Expressionsmuster im Gehirn und sind vor allem im Hippokampus lokalisiert, während dort ein relativer Mangel an GR vorliegt (Sanchez et al. 2000). Interessanterweise ist MR in Bereich des Hippokampus nicht selektiv für Mineralkortikoide, sondern bindet Glukokortikoide wie Cortisol mit einer zehnfach höheren Affinität als GR (De Kloet 1991; Reul und de Kloet 1985; Spencer et al. 1990), weshalb diese Rezeptoren auch bei einer nur basalen Cortisolsekretion besetzt sind (Reul und de Kloet 1985). Dadurch erklären sich die z. T. unterschiedlichen Aufgaben der beiden Rezeptoren: MR reagieren schneller auf eine Cortisolausschüttung, scheinen die tonische Aktivität des HHN-Systems zu regulieren und sorgen somit für die Aufrechterhaltung der Homöostase. Bei

Bestezung der MR ist der Ca^{++} -Einstrom der Neurone im Bereich des Hippokampus niedrig und somit die Feuerungsrate der Neurone ebenso, was als „proaktiver“ Modus der Homöostase beschrieben wird (De Kloet et al. 1998). Wenn MR im Hippokampus aktiviert werden, führt dies zu einer Aktivierung von GABAergen Neuronen, die inhibitorisch auf die HHN-Achse einwirken, indem sie die CRH-Neurone im PVN hemmen (Herman und Cullinan 1997).

GR hingegen haben ein umfassenderes Verteilungsmuster in verschiedenen Gehirnregionen (Reul und de Kloet 1986) und lassen sich in fast allen Nervenzellen des Zentralen Nervensystems (ZNS), einschließlich im Frontallappen und PVN, finden (Jacobson und Sapolsky, 1991). Sie haben eine zehnfach geringere Affinität zu Cortisol und sind deshalb nur in Phasen mittlerer bis hoher Glukokortikoidsekretion gebunden (Veldhuis et al. 1982; Reul und de Kloet 1985), z. B. wenn eine akute Stresssituation vorliegt oder der Peak der diuralen Rythmik der Cortisolausschüttung erreicht ist (Holsboer 2001). Da GR bei einer höheren Cortisolkonzentration aktiviert werden, haben sie eine andere Funktion als die MR. GR stellt das Gleichgewicht im HHN-System wieder her („reaktiver“ Modus der Homöostase), indem die Stressantwort angepasst, Energiereserven mobilisiert (De Kloet et al. 1998; De Kloet et al. 2003; Joels und De Kloet 1992) und ein negatives Feedback auf Hypothalamus und Hypophyse ausgeübt werden (De Kloet 1995).

Es wird davon ausgegangen, dass GR und MR während der Stressantwort synergistisch interagieren, jedoch in Abhängigkeit von der Kortexregion auch gegenteilige Effekte erzielen können: es gibt Hinweise, dass GR im Bereich des Hippokampus statt einer negativen Feedbackwirkung eine positive erzielt (Holsboer 2000). Hypothalamische GR hingegen unterdrücken bei ihrer Aktivierung die Genexpression von CRH und AVP und führen somit zu einer Down-Regulation der HHN-Achsen-Aktivität.

1.2.2.1 Das Stress-Hormon-System und Depression

Eine Aktivierung des HHN-Systems ist für die Anpassung des Organismus an eine Belastungssituation wichtig, um mit den auf den Menschen einwirkenden Stressoren umgehen zu können. Eine chronische Aktivierung der HHN-Achse spielt jedoch eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Depression, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Bereits vor 40 Jahren konnte festgestellt werden, dass depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöhte Cortisolwerte im Blutplasma (Gibbson und Mc Hugh, 1962; Board et al. 1957; Mc Clure 1966) im Liquor (Gerner und Wilkins 1983; Traskman et al. 1980; Nemeroff et al. 1984) und im Urin (Carroll et al. 1976b) aufweisen, was als Hypercortisolismus bezeichnet wird. Die erhöhten Cortisolwerte gehen mit einer erhöhten Sekretion von CRH, ACTH und AVP einher, sowie mit einer MR- und GR-Dysbalance und hängen eng mit einer HHN-Achsen-Hyperfunktion zusammen (Holsboer 2000; Pariante et al. 2003; Gutman et al. 2005). Hauptsächlich wird die HHN-Störung durch eine nicht funktionierende negative Rückkopplungsschleife (siehe Abbildung 2), welche durch Cortisol aktiviert wird, zurückgeführt (De Kloet et al. 2005). Dies geht wiederum mit einer veränderten Kortikosteroid-Rezeptor-Funktion von GR und MR einher, eine Theorie, die als sogenannte „Kortikosteroid-Rezeptor-Hypothese der Depression“ bezeichnet wird (Holsboer 2000).

Im Folgenden ein Überblick über die wichtigsten endokrinologischen Befunde bezüglich des HHN-Systems und Hypercortisolismus bei Depression (Abbildung 3).

Abbildung 3: Cortisol und HHN-System bei der Depression (Schüle et al. 2009)

Board et al. (1957), Gibbons et al. (1963)	Hypercortisolism
Carroll et al. (1976)	Increased urinary free-cortisol excretion (24 h)
Carroll et al. (1976)	Nonsuppression in the DST
Amsterdam et al. (1983)	Increased cortisol stimulation in the ACTH test
Gold et al. (1984), Holsboer et al. (1984)	Reduced ACTH stimulation in the CRH test
Nemeroff et al. (1984)	Increased CRH levels in the CSF
Nemeroff et al. (1988)	Reduced CRH binding sites in the frontal cortex of suicide victims
Von Bardeleben and Holsboer (1989), Heuser et al. (1994)	Nonsuppression in the DEX/CRH test
Nemeroff et al. (1992), Rubin et al. (1995)	Enlargement of the adrenal cortex
Raadsheer et al. (1994)	Increased numbers of CRH-producing neurons in the nucleus paraventricularis
Purba et al. (1996)	Increased numbers of AVP-producing neurons in the nucleus paraventricularis
Young et al. (1998)	Increased ACTH and cortisol stimulation in the spironolactones test

Abkürzungen zu Abbildung 3: ACTH= Adrenokortikotropes Hormon; AVP= Arginin Vasopressin; CRH= Kortikotropin-releasing Hormon; CSF= Cerebrospinal fluid (Liquor); DEX= Dexamethason; DST= Dexamethason-Suppressions-Test;

Wie in Abbildung 3 veranschaulicht, geht eine Depression mit verschiedenen physiologischen und anatomischen Veränderungen einher, die mit dem Auftreten des Hypercortisolismus assoziiert sind. Neben den bereits beschriebenen erhöhten Cortisolkonzentrationen im Blutplasma, Liquor und Urin bei depressiven Patienten, führt der Hypercortisolismus zu einer verminderten Anzahl von CRH-Bindungsstellen im frontalen Kortex (Nemeroff et al. 1988), zu einer Volumenvergrößerung der Nebennierenrinde (Nemeroff et al. 1992; Rubin et al. 1995), sowie zu einer Abnahme des Hippocampusvolumen (Frodl et al. 2006; Videbech et al. 2004; Sapolsky 2000). Diese Veränderung scheint z. T. reversibel zu sein: Nach erfolgreicher antidepressiver Behandlung besteht kein Unterschied mehr zwischen Patienten mit und ohne Depression hinsichtlich des Nebennierenvolumens (Rubin et al. 1995). Ursache dafür sind vermutlich durch Stress mediierte toxische Schäden in den Zellen (Sapolsky 2000) sowie ein Mangel des Neurotrophen Faktors (Nestler et al. 2002). Durch eine Behandlung mit Antidepressiva kann die hippocampale Neuroneogenese stimuliert und toxische Zellreaktionen inhibiert werden (Santarelli et al. 2003).

Bei depressiven Erkrankungen ist außerdem die Anzahl von CRH-produzierenden Neuronen im Nucleus paraventricularis (Raadsheer et al. 1994), welche zu noradrenergen Kerngebieten im Hirnstamm projizieren erhöht, was zu einer Stimulation von Noradrenalin führt. Dies aktiviert wiederum eine positive Feedbackschleife, da Noradrenalin die CRH-Sekretion stimuliert (Gold und Chrousos 2002). Die gesteigerte Anzahl von AVP Neuronen bei Depression im Nucleus paraventricularis (Purba et al. 1996) verstärkt diesen Effekt synergistisch (Carlson et al. 1982; Gillies und Lowry 1979; Gillies et al. 1982). Bei einer Depression nimmt die Sensitivität der Feedbackregulation ab, während parallel dazu die Sensitivität der Nebennierenrinde für ACTH zunimmt. Infolgedessen kommt es zu einer entsprechenden funktionellen Hyperplasie (Amsterdam et al. 1987a), die mit einer erhöhten Cortisol-Stimulation im ACTH-Test verknüpft ist (Amsterdam et al. 1983). Weiterhin zeigen depressive Patienten eine Nonsuppression im Dexamethason-Suppressionstest (Carroll et al. 1976) und eine Nonsuppression im DEX/CRH-Test (Von Bardeleben und Holsboer 1989; Heuser 1994), auf diese Befunde wird später noch näher eingegangen.

Einschränkend ist noch zu erwähnen, dass der Hypercortisolismus und die eben skizzierten damit einhergehenden Befunde in einigen Studien nicht repliziert werden konnten, so dass die erhöhte basale Konzentration von CRH im Blutplasma (Anisman et al. 1999; Young et al. 2001), im Speichel (Cowen 2002) und im Urin (Oldehinkel et al. 2001) nicht gefunden werden konnte bzw. nicht mit der Diagnose einer Depression einherging. Bei den meisten depressiven Patienten, v.a. bei Frauen (Akil et al. 1993) und schwer depressiven (Jacobs et al. 1984) älteren Patienten (Asnis et al. 1981; Halbreich et al. 1984) lässt sich jedoch Hypercortisolismus finden.

1.2.2.1.1 HHN-Achse und die Rolle der MR und GR

Bei der Genese der Depression wird pathomechanistisch angenommen, dass die Ursache der HHN-Achsen-Dysregulation durch ein Ungleichgewicht zwischen MR und GR Funktion entsteht. Bei depressiven Patienten liegt eine Verminderung der limbischen GR-Funktion (Modell et al. 1997; Pariante und Miller 2001) bei gleichzeitiger Abnahme der MR Aktivität (Young et al. 2003) vor. Dafür sprechen auch präklinische Studien die belegen, dass bei einer antidepressiven Pharmakotherapie hippokampale MR schon nach einer Woche eine verstärkte Besetzung zeigen, die zu einer reduzierten CRH- und ACTH-Sekretion sowohl basal, auch auch unter Stress führt. GR weisen hingegen erst nach ca. fünf Wochen eine erhöhte Rezeptorbesetzung auf (Reul et al. 1993; Reul et al. 1994). Präklinische Studien deuten darauf hin, dass durch eine mehrwöchige antidepressive Behandlung- mediiert über GR- die mRNA-Expression von CRH im Nucleus paraventricularis abnimmt (Brady et al. 1991; Reul et al. 1993). Die durch GR und MR vermittelten antidepressiven Wirkmechanismen scheinen somit einen zeitlich zweigeteilten Wirkverlauf aufzuweisen.

Ob die gestörte Rezeptorfunktion die primäre Ursache der HHN-Achsen-Störung ist oder sekundär als Folge der Dysregulation der HHN-Achse auftritt, ist bisher nicht vollständig geklärt. Weiterhin scheinen bezüglich der Genese der Depression sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren im interaktiven Wechselspiel eine Rolle in Bezug auf die Aktivität der HHN-Achse zu spielen: Angeborene, genetische Defekte der Kortikosteroidrezeptoren können in Zusammenhang mit stressigen Umwelteinflüssen je nach Zeitpunkt und Kontext kritischer Lebensereignisse schnell zu einer Dysregulation im HHN-System führen (Reul et al. 1994). Eine Studie von Modell und Kollegen zeigt, dass bei Angehörigen depressiver Patienten eine erhöhte Grundaktivität im HHN-System zu finden ist, ohne jedoch das

klinische Bild einer depressiven Störung zu erfüllen (Modell et al. 2005). Weiterhin reagieren Menschen mit einem hohen genetischen Risiko einer Depression auf ungünstige Lebensereignisse wahrscheinlicher mit einer depressiven Episode (Kendler et al. 1999). Die genetische Ausstattung scheint Menschen gewissermaßen sensitiver für depressogene Lebensereignisse zu machen. Für einen genetischen Faktor bezüglich kortikaler Zellveränderungen spricht auch die Studie von Rajakowska und Kollegen (1991), der eine reduzierte Dichte sowie ein reduziertes Volumen von Neuronen und Gliazellen im dorsolateralen Kortex bei depressiven Patienten feststellte.

1.2.2.1.2 HHN-Achse und die Rolle der CRH₁- und CRH₂-Rezeptoren

Derzeit sind drei G-Protein gekoppelte CRH-Rezeptoren im zentralen Nervensystem bekannt: CRH-R₁, CRH-R₂ (Chalmers et al. 1995; Chang et al. 1993; Chen et al. 1993), und CRH-R₃ (Arai et al. 2001) welche verschiedene pharmakologische Profile haben (Takashi 2001) und z.T. unterschiedliche Effekte zu mediiere scheinen. Der CRH-R₃ wurde im Katzenfisch entdeckt, ein homologer CRH-R₃ wurde bisher nicht bei Säugetieren gefunden (Arai et al. 2001). CRH scheint zudem primär an CRH-R₁, CRH-R₂ zu binden, weshalb im Folgenden näher auf diese beiden Rezeptorsubtypen eingegangen wird (Reul und Holsboer 2002).

CRH₁-Rezeptoren werden in verschiedenen Gehirnregionen ausgeprägt, die höchste Expressierung ist jedoch im Hippokampus, der Amygdala, dem Zerebellum und der Adenohypophyse zu finden (Chalmers et al. 1995; Risbrough und Stein 2006; Keller et al. 2006). CRH₁-Rezeptoren weisen eine sehr hohe Affinität zu CRH auf. Eine Blockade der CRH₁-Rezeptoren (Guttman et al. 2005; Keck und Holsboer 2001), eine verminderte mRNA Expression von CRH-R₁ vermittelt durch Oligonukleotid-Antisense (Liebsch et al 1995; Liebsch et al. 1999; Skutella et al. 1998) sowie eine CRH-R₁ Defizienz (Contarino et al. 1992; Smith et al. 1998) führte in präklinischen und klinischen (Zobel et al. 2000) Studien zu einem angstreduzierenden Effekt. Wenn hingegen CRH-R₁ stimuliert wird, führte dies in präklinischen Studien zu einer Reihe von depressionsähnlichen Effekten wie erhöhte Ängstlichkeit, Appetitverminderung und Verlust der Libido (Stenzel-Poore et al. 1994; van Gaalen et al. 2002). Weiterhin können CRH-R₁ Antagonisten Stress mediierte Veränderungen in der Amygdala blockieren (Rainnie et al. 2004), die bei affektiven psychischen Störungen wie Depression hyperaktiviert ist (Gray und Bingaman 1996; Furmark et al., 1997; Adolphs et

al., 1998) und die beiden CRH-Rezeptor-Subtypen exprimiert (Palkovits et al. 1983; Van Pett et al. 2000). Diese Befunde sprechen dafür, dass ängstliches Verhalten v.a. durch den CRH-R₁ mediiert wird (Timpl et al. 1998; Smith et al. 1998; Coric et al. 2010).

Der CRH₂-Rezeptor hat drei Subtypen (Dautzenberg et al. 2001): CRH₂α-, CRH₂β - und CRH₂γ-Rezeptoren (Kostich et al. 1998) und sind v.a. im PVN, Amygdala, Hippokampus und lateralen Septum zu finden (Reul und Holsboer 2002; Sanchez et al. 1999). Im Verhältnis zum CRH₁-Rezeptor hat der CRH-R₂ eine geringere CRH-Bindungsaffinität (Liesch et al. 1995). Eine reduzierte Aktivität dieser Rezeptoren korreliert in präklinischen Studien mit einer Zunahme ängstlichen Verhaltens (Bale et al. 2000; Kishimoto et al. 2000; Takahashi 2001), in anderen Studien jedoch mit keiner Verhaltensveränderung (Coste et al. 2000). Die Rolle von CRH-R₂ bezüglich der Pathogenese der Depression scheint somit noch nicht hinreichend differenziell untersucht worden zu sein.

Aus den beschriebenen Erkenntnissen bezüglich des CRH₁-Rezeptors kann man schließen, dass dieser Rezeptor im Vergleich zum CRH₂-Rezeptor eine wichtigere Rolle bei der Pathogenese von Angst und depressiven Verhaltensweisen spielt und somit ein potentiell wirksames Ziel für eine antidepressive Behandlung darstellen könnte (Coric et al. 2010; Holsboer 1999).

1.2.2.1.3 CRH-und ACTH-Stimulationstest

Da bei depressiven Patienten eine Dysregulation des HHN-Systems in mehreren Untersuchungen festgestellt werden konnte (Gibbson und Mc Hugh, 1962; Board et al. 1957; Sachar 1975; Carroll et al. 1976), wurden der CRH- und ACTH-Stimulationstest bei Depressionen eingesetzt, um die endokrinologischen Zusammenhänge genauer zu untersuchen.

Beim CRH-Stimulationstest wird dem Patienten ovines oder humanes CRH injiziert, wodurch die kortikotrophen Rezeptoren des Hypothalamus stimuliert werden CRH und AVP zu synthetisieren und auszuschütten, welches wiederum dazu führt, dass die Hypophyse ACTH produziert, welches wiederum in der Nebennierenrinde die Sekretion von Cortisol anregt (Grossman et al. 1982; Müller et al. 1982). Bei gesunden Menschen gibt es einen positiven korrelativen Zusammenhang zwischen der Dosis des verabreichten CRHs und der Cortisol-

bzw. ACTH-Antwort, wobei der Peak der Cortisolkonzentration im Blutplasma ca. 30-60 Minuten nach der Injektion erreicht ist (Stalla et al. 1984; Holsboer et al. 1985). Bei Patienten mit Depression zeigte sich im Vergleich zu gesunden Probanden (siehe Abbildung 3), dass der CRH-Injektion eine abgeschwächte ACTH- und eine normal erhöhte Cortisol-Antwort folgten (Holsboer et al. 1984; Holsboer et al. 1987; Gold et al. 1984; Amsterdam et al. 1987b; Lesch et al. 1988). Dies scheint erstaunlich, da man aufgrund der derzeit bekannten endokrinen Zusammenhänge davon ausgehen würde, dass bei einer CRH-Gabe sowohl ACTH als auch in kausaler Folge davon Cortisol stark steigen würde. Die reduzierte ACTH-Antwort geht vermutlich auf eine reduzierte Empfindlichkeit von CRH-R₁ im Bereich der Hypophyse zurück, welche durch die chronische CRH-Sekretion bei depressiven Patienten erklärt werden kann. Da trotz einer abgeschwächten ACTH-Antwort eine hohe Cortisol-Stimulation erfolgt, kann vermutet werden, dass bei depressiven Patienten neben einer Vergrößerung der Nebenniere (Nemeroff et al. 1992; Rubin et al. 1995) gleichzeitig eine erhöhte Sensibilität der Nebennierenrinde für ACTH vorliegt (Amsterdam et al. 1983; Gerken und Holsboer 1986). Bei der intravenösen Verabreichung von ACTH im Rahmen eines ACTH-Tests bei depressiven Patienten zeigt sich ein ähnliches Ergebnis: depressive Patienten reagieren mit einer deutlich stärkeren Cortisolantwort im Vergleich zu gesunden Probanden. Dies spricht dafür, dass bei Depression tatsächlich einer Hypersensitivität der Nebennierenrinde für ACTH vorliegt (Amsterdam et al. 1983; Jaeckle et al. 1987).

1.2.2.1.4 Dexamethason-Suppressions-Test

Dexamethason ist ein synthetisches Glukokortikoid, welches den HHN-Kreislauf beeinflusst: Bei gesunden Probanden bindet Dexamethason an den Glukokortikoidrezeptoren der Hypophyse, wo es das Vorläuferprotein POMC inhibiert und somit die ACTH-Produktion des Hypophysenvorderlappens hemmt, wodurch weniger Cortisol ausgeschüttet wird und der Cortisolspiegel sinkt (De Kloet et al. 1998). Die Inhibition durch Dexamethason führt somit bei gesunden Probanden zu einer Hemmung der Cortisolausschüttung und zu einer vorübergehend verminderten HHN-Achsen-Aktivität.

Der Ablauf beim klassischen Dexamethason-Suppressions-Test (DST) nach Carroll (Carroll et al. 1981) ist wie folgt: die Patienten erhalten oral 1 mg Dexamethason am Abend um 23 Uhr, am nächsten Morgen werden um 8 Uhr, 16 Uhr oder 23 Uhr die

Blutplasmakonzentrationen von Cortisol gemessen (Brown und Shuey 1980; Carroll et al. 1980). Carroll und Kollegen (Carroll et al. 1976a; Carroll 1980) vermochten als erste zu zeigen, dass bei depressiven Probanden der Cortisolspiegel nach der Gabe von Dexamethason lediglich insuffizient abnimmt (sog. Nonsuppression), was durch das gestörte negative Rückkopplungssystem der HHN-Achse bzw. der Desensitivierung der Glukokortikoidrezeptoren an der Hypophyse bedingt ist (Amsterdam et al. 1983). Nonsuppression (= fehlende Unterdrückbarkeit) von Cortisol bzw. Escape-Phänomen von Cortisol liegt dann vor, wenn der Proband nach einer Dexamethasonvorbehandlung einen Cortisolwert von über 5 µg/dl aufweist. Die Wahrscheinlichkeit einen depressiven Probanden mittels des genannten Grenzkriteriums (< 5 µg/dl) von einem gesunden Probanden zu unterscheiden liegt zwischen 41- 64 % (Nelson und Davis 1997; Arana et al. 1985).

1.2.2.1.5 Dexamethason-Suppressions-/CRH Stimulationstest (DEX/CRH-Test)

In den letzten Jahren wurde weiter an einer Optimierung der Diagnostik und Therapie von Depression mittels der Weiterentwicklung neurobiochemischer Verfahren gearbeitet, so dass der einfache DST und der CRH-Stimulationstest kombiniert wurden, um zu einer weiteren Klärung der HHN-Achsen-Dysfunktionalität beizutragen (von Bardeleben und Holsboer 1989; von Bardeleben und Holsboer 1991). Das kombinierte Testvorgehen läuft folgendermaßen: der Proband erhält am Abend um 23 Uhr oral 1,5 mg Dexamethason, am nächsten Tag um 15 Uhr wird dem Probanden Blut abgenommen und danach 100 µg humanes CRH injiziert, um im Viertelstundentakt weitere Blutproben zu entnehmen und die jeweilige CRH und ACTH-Konzentration im Blutplasma zu bestimmen. Ausgehend von den vorherigen Befunden beim CRH- und DST-Test konnte man annehmen, dass bei hypercortisolämischen Patienten nach der vorabendlichen Dexamethasongabe am nächsten Tag eine lediglich gering verminderte Cortisolkonzentration im Blutplasma im Vergleich zu gesunden Probanden zu finden sei und durch die folgende CRH-Injektion eine deutlich abgeschwächte ACTH-Antwort und ein hoher Cortisolspiegel erreicht werden würden. Depressive Patienten hatten nach Einnahme von 1,5 mg Dexamethason am darauffolgenden Tag die erwartete erhöhte Cortisolkonzentration (Nonsuppression), paradoxerweise zeigte sich jedoch auch, dass im Vergleich zu gesunden Probanden als Antwort auf die CRH-Stimulation eine deutlich erhöhte ACTH-Ausschüttung und eine sehr hohe Cortisolkonzentration im Blut folgte (Holsboer et al. 1987). Dies wirft die Frage auf, weshalb depressive Patienten im Vergleich zu gesunden

Probanden im einfachen CRH-Test erniedrigte ACTH-Werte jedoch im kombinierten DEX/CRH-Test erhöhte ACTH-Werte aufweisen. Die Dexamethasongabe scheint bei depressiven Probanden in Kombination mit einer CRH-Injektion zu einer auf den ersten Blick nicht erklärlichen Erhöhung des ACTH-Spiegels zu führen. Eine mögliche Interpretation der Ergebnisse ist, dass Dexamethason nicht an spezifische Plasmaproteine bindet, sondern direkt an der Hypophyse wirkt, weil es als Substrat des P-Glykoproteins (Schinkel et al. 1994; Meijer et al. 1998) nur unzureichend die Blut-Hirnschranke passieren kann (De Kloet et al. 1975; McEwen et al. 1976). Die an der Hypophyse befindlichen GR haben eine sehr hohe Bindungsaffinität für künstliche Glukokortikoide wie Dexamethason (Veldhuis et al. 1982), die das negative Feedback an der Hypophyse bei gesunden Probanden bewirken. Dexamethason führt bei depressiven Patienten jedoch nur kurzfristig zu einer geringeren ACTH-Ausschüttung, die das Gehirn durch eine vermehrte Produktion und Sekretion von CRH-synergistisch wirkenden Hormonen wie AVP zu kompensieren versucht. Die Injektion von CRH führt schließlich dazu, dass die erhöhte AVP-Konzentration mit dem injizierten CRH synergistisch wirkt und die teilweise vorhandene ACTH-Suppression an der Hypophyse nicht nur aufhebt, sondern die ACTH-Ausschüttung bei depressiven Probanden auch noch hyperaktiviert (von Bardeleben et al. 1985; von Bardeleben und Holsboer 1989). Für eine AVP-Hypersekretion beim DEX/CRH-Test spricht auch eine Studie von Watson und Kollegen (2006), die bei depressiven Patienten nach der Dexamethasongabe erhöhte Konzentrationen von AVP im Blut fanden, sowie eine Studie von Purba und Kollegen (1996), die bei depressiven Patienten post-mortem eine erhöhte Anzahl von AVP-Neuronen im Hypothalamus fanden (siehe Abbildung 3).

Die Sensitivität des kombinierten Dex/CRH-Tests übersteigt mit 80 % (Heuser et al. 1994a) die Sensitivität des DST zur Unterscheidung depressiver von gesunden Probanden bei weitem (Watson et al. 2006; Watson et al. 2002) und hat sich mittlerweile als neuroendokrinologische Standarduntersuchung bei depressiven Patienten weltweit etabliert (Kunugi et al. 2004). Der DEX/CRH-Test kann jedoch nicht verwendet werden, um anhand der Nonsuppression eine Depression zu diagnostizieren, da eine HHN-Dysregulation auch bei anderen psychischen Erkrankungen wie z.B. Panikstörung (Schreiber et al. 1996) und Manie (Schmider et al. 1995), sowie neurologischen Erkrankungen wie z.B. Multipler Sklerose (Grasser et al. 1996) zu finden ist. Die Ergebnisse des DEX/CRH-Test sind relativ robust, jedoch scheint es eine positive Korrelation zwischen dem weiblichen Geschlecht und der Testantwort zu geben (Zobel et al. 2001; Künzel et al. 2003; Binder et al. 2009). Auch Koffein- und Nikotinkonsum kann die ACTH- und Cortisol-Werte in Richtung einer Erhöhung der Konzentration

verändern (Matta et al. 1998; Rhodes et al. 2001), weshalb diese Variablen mit erfasst werden sollten. Außerdem scheint der Dex/CRH-Test depressive von gesunden Probanden mit gleichem Alter besser zu diskriminieren (Bryer et al. 1985; Heuser et al. 1994b), wobei bei älteren Patienten eine hyperaktive HHN-Achse wahrscheinlicher zu finden ist (Davis et al. 1984). Die beschriebenen erhöhten Cortisol bzw. ACTH Werte sind jedoch nicht bei allen depressiven Patienten zu finden (Cowen 2002; Künzel et al. 2003; Strickland et al. 2002): Vor allem bei der ersten depressiven Episode, einem niedrigen Schweregrad der Intensität der depressiven Episode und wenigen vegetativen Symptomen können im DEX/CRH-Test erhöhte Cortisol- bzw. ACTH-Werte ausbleiben.

1.2.3 Medikamentöse Beeinflussung der HHN-Achse durch Antidepressiva

Wie bereits beschrieben liegt bei depressiven Patienten eine Verminderung der limbischen GR-Funktion (Modell et al. 1997; Pariante und Miller 2001) bei gleichzeitiger Abnahme der MR Aktivität (Young et al. 2003) vor, so dass innerhalb des HHN-Systems der negative Feedbackkreislauf nicht funktional genutzt werden kann (Barden 2004). Die Behandlung mit einem Antidepressivum führt bereits nach einer Woche zu einer verstärkten Besetzung hippokampaler MR, welches langfristig zu einer reduzierten CRH- und ACTH-Sekretion sowohl basal, als auch unter Stress, führt. GR weisen erst nach fünf Wochen antidepressiver Pharmakotherapie eine erhöhte Rezeptorbesetzung auf (Reul et al. 1993; Reul et al. 1994). Sowohl bei der Response auf eine antidepressive Behandlung, als auch bei der Ätiologie der Depression, scheint der Polymorphismus und die Vorläuferproteine des GR-Gens eine wichtige Rolle zu spielen (Binder et al. 2010).

Zusammenfassend bedeutet dies, dass eine antidepressive Behandlungsstrategie quasi zu einer Reparatur der negativen Feedbackschleife – vermittelt v. a. über GR- innerhalb der HHN-Achse führt, welche über eine erhöhte mRNA-Expression vom MR und GR verursacht wird und mit einer erhöhten Rezeptorbindeaktivität der beiden Rezeptoren einhergeht (Barden 1996). Darüber hinaus wirkt sich eine mehrwöchige antidepressive Behandlung, mediiert über GR, auch auf die mRNA-Expression von CRH im Nucleus paraventricularis aus, welche durch die Pharmakotherapie gedrosselt wird (Brady et al. 1991; Reul et al. 1993). Für verschiedene Antidepressiva mit unterschiedlichen biochemischen Wirkprinzipien konnte kurz- (z.B. Mirtazapin) bzw. langfristig (z.B. Escitalopram) eine graduelle Downregulation der Hyperaktivität der HHN-Achse bei depressiven Patienten durch serielle Durchführung

von mehreren DEX/CRH-Tests nachgewiesen werden (Holsboer et al. 1987; Heuser et al. 1996; Holsboer-Trachsler et al. 1991; Nickel et al. 2003; Schüle et al. 2003; Schüle et al. 2007; Schüle et al. 2009a; Schüle et al. 2009b). Gemäß der neuroendokrinen Hypothese (Kortikosteroidrezeptor-Hypothese) der Depression geht diese graduelle Normalisierung der klinischen Besserung unter einer antidepressiven Pharmakotherapie voraus (Holsboer, 2000), ist jedoch weder als notwendige, noch als hinreichende Voraussetzung für eine antidepressive Response anzusehen (Schüle et al. 2009c). Kommt es bei stationär behandelten depressiven Patienten zu einer persistierenden Cortisol-Hypersekretion im DEX/CRH-Test bei Entlassung trotz klinischer Besserung, so ist dies jedoch als Prädiktor eines erhöhten Risikos für ein Rezidiv der depressiven Symptomatik innerhalb der nächsten sechs Monate einzustufen (Zobel et al., 1999; Zobel et al. 2001).

Die in den verschiedenen Studien beschriebenen Veränderungen der HHN-Achse deuten zusammenfassend darauf hin, dass eine antidepressive Behandlung mit klassischen Antidepressiva die Hyperaktivität der HHN-Achse downreguliert und somit normalisiert.

In den folgenden Abschnitten wird näher auf die spezifischen, antidepressiven Wirkmechanismen bzgl. der HHN-Achse der beiden Prüfsubstanzen Quetiapin und Escitalopram eingegangen.

1.3 Profil von Escitalopram und Quetiapin

Im Folgenden wird auf die wesentlichen pharmakologischen Eigenschaften und klinischen Indikationsbereiche von Escitalopram und Quetiapin mit Fokus auf der Prüfsubstanz Quetiapin eingegangen, welche derzeit als Monotherapie bei unipolarer Depression einen „Off-Label“-Gebrauch darstellt.

1.3.1 Escitalopram

Escitalopram, S-(+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitril, ist eine 1:1 Mischung aus S-(+) und R-Enantiomer des Razemats Citalopram, zählt zur pharmakologischen Gruppe der selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) und gehört zu der übergeordneten Wirkstoffgruppe der Antidepressiva der zweiten Generation

(Roca 2001). Als hochselektiver SSRI bewirkt Escitalopram antidepressive Effekte im Serotonin-System: bei depressiven Patienten wird zu wenig Serotonin ausgeschüttet, eine medikamentöse Behandlung mit einem SSRI führt kurzfristig zu einer Reuptake-Inhibition, und einer vermehrten Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt, so dass die präsynaptischen Autorezeptoren die Serotoninausschüttung drosseln (El Mansari et al. 2005). Langfristig (1-2 Wochen) führt dies zu einer vermehrten Anzahl an desensibilisierten somatodendritischen 5-HT_{1A} Autorezeptoren in den Raphé-Kernen, so dass sich die Feuerrate der 5-HT-Neurone wieder ausgleicht und die serotonerge Neurotransmission zunehmen kann (Blier et al. 1986; Le Poul et al. 1995). Indikationen in der monotherapeutischen Escitaloprambehandlung sind depressive Störungen und Angststörungen (Montgomery et al. 2001; Burke et al. 2002; Gorman et al. 2002; Wade et al. 2002.) Escitalopram (Cipralex ®) wurde als Weiterentwicklung des Medikamentes Citalopram (Cipramil ®) im Jahre 1989 vom dänischen Pharmaunternehmen Lundbeck eingeführt und kurze Zeit später auch in Großbritannien und Deutschland zugelassen. Die Standarddosierung von Escitalopram liegt zwischen 10 und 20 mg pro Tag, eine volle antidepressive Wirksamkeit ist für eine Dosierung von 10 mg pro Tag eindeutig nachgewiesen. Es gibt auch keine Evidenz, dass die höhere Dosierung (20 mg/die) signifikant wirksamer bei der unipolaren Depression sei als die niedrigere Dosierung von 10 mg/die (Burke et al. 2002).

Im Folgenden werden wesentliche Punkte bezüglich des Wirkstoffprofils und der klinischen Anwendung von Escitalopram näher beleuchtet.

1.3.1.1 Escitalopram und Citalopram

Der SSRI Citalopram besteht aus einem 1:1 Verhältnis von S-(+) und R-Enantiomeren (S-Citalopram und R-Citalopram). Enantiomere sind Moleküle mit derselben Summen- und Struktur-Formel sind, die sich in ihrem räumlichen Verhältnis wie Spiegel und Spiegelbild verhalten, was als Chiralität bzw. „Mirror-Image“ bezeichnet wird (Nutt und Feetam 2010). Einige Antidepressiva wie z.B. Trimipramin, Fluoxetin, Mirtazapin und Citalopram sind chiral und bestehen aus zwei „Mirror-Image-Molekülen“ bzw. zwei Enantiomeren. Die zwei Spiegelbilder werden mit den Abkürzungen S oder L (für links) und R oder D (für rechts) unterschieden. In vielen Präparaten wie z.B. Citalopram, wird die pharmakologische Wirkung lediglich durch die aktive Hälfte eines Eutomers erzielt, während die andere Hälfte, das

Distomer, oftmals gar keine pharmakologische Aktivität aufweist (Sánchez und Kreilgaard 2004) bzw. die pharmakologische Aktivität des Eutomers synergistisch verstärkt oder auch inhibiert (Hindmarch 2001).

Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, dass der aktive Wirkstoff bei Citalopram das S-Enantiomer darstellt, welches die 5-HT-Wiederaufnahme hemmt, während das R-Enantiomer an der pharmakologischen Aktivität unbeteiligt ist (Hyttel et al. 1992; Sanchez et al. 2003) bzw. diese sogar behindert (Mork et al. 2003; Stórustovu et al. 2004; Kasper et al. 2009). Infolgedessen wurde das aktive Enantiomer S-Citalopram als Einzelenantiomer-Antidepressiva synthetisch hergestellt und vermarktet, was als „Chiral Switch“ bezeichnet wird (Hindmarch 2001). Escitalopram führt im Vergleich zu Citalopram zu einer nahezu verdoppelten Serotonin-Wiederaufnahmehemmung (Sanchez et al. 2003). Selbst wenn die Citalopramdosis stark erhöht wird, kann sie nicht den gleichen starken Effekt wie Escitalopram bezüglich der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung erreichen (Mork et al. 2003; Sánchez und Kreilgaard 2004).

Forschungen bezüglich der Ursache dieses Phänomens ergaben, dass Citalopram im Vergleich zu Escitalopram quasi keine Bindungsaffinität für die orthosterische Bindungsstelle am 5-HT-Transporter (SERT) aufweist und so zu einer eher geringen Serotonin-Reuptake-Blockade führt (Nutt et al. 2010). Darüber hinaus zeigten Studien, dass sowohl Citalopram als auch Escitalopram an der allosterischen Bindungsstelle als Antagonisten wirken (Chen et al. 2005). Die orthosterische bzw. primäre Bindungsstelle am SERT inhibiert die Wiederaufnahme von Serotonin, während die allosterische bzw. sekundäre Bindungsstelle modulierend auf die orthosterische Bindungsstelle wirkt und die Inhibition an der primären Bindungsstelle verstärkt und verlängert (Plenge und Mellerup 1985). Bezüglich des allosterischen Wirkmechanismus zeigten sich Unterschiede zwischen Citalopram und Escitalopram: Wenn Escitalopram an der allosterischen Bindungsstelle andockt, wird durch den parallel hervorgerufenen Antagonismus an der orthosterischen Bindungsstelle des SERT verstärkt und verlängert, während dies bei einer Besetzung der allosterischen Bindungsstelle mit Citalopram nicht der Fall ist, da Citalopram nur an der allosterischen und nicht an der orthosterischen Stelle des SERT andockt (Plenge et al. 2007).

Dies bedeutet, dass Citalopram, welches quasi keine Bindungsaffinität bezüglich der orthosterischen SERT-Bindungsstelle und eine vergleichsweise hohe Affinität für die allosterische SERT-Bindungsstelle aufweist, Escitalopram von der allosterischen Seite verdrängen und so den selbstpotenzierenden, dualen Wirkmechanismus von Escitalopram aufheben bzw. reduzieren könnte (Kasper et al. 2009). Wie genau die durch R-Citalopram

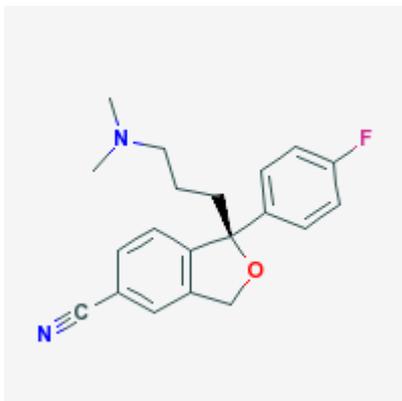
verursachte Hemmung von Escitalopram funktioniert, ist bisher jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt (Sánchez und Kreilgaard 2004; Plenge et al. 2007; Kasper et al. 2009).

Citalopram und Escitalopram sind die einzigen SSRIs, mit Ausnahme von Paroxetin (El-Mansari et al. 2007), die an der allosterischen Seite des SERT als Antagonist wirken (Chen et al. 2005; Plenge et al. 2007). Der spezielle, duale Wirkmechanismus (allosterisch und orthosterisch) scheint die Überlegenheit einer medikamentösen Akut- und Langzeitbehandlung mit Escitalopram gegenüber Citalopram (Montgomery et al. 2001; Moore et al. 2005; Sanchez et al. 2003) als auch gegenüber anderen SSRIs (Cipriani et al. 2009) bzw. gegenüber einer Placebogabe (Kornstein et al. 2006) zumindest partiell zu erklären.

1.3.1.2 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Escitalopram

Die antidepressiven Effekte von Escitalopram werden v.a. durch den hochselektiven Wirkungsmechanismus der 5-HT-Wiederaufnahmehemmung erzielt, während der Einfluss auf die Noradrenalin- und Dopamin-Neurotransmission minimal ist (Roca 2001).

Abbildung 4: Chemisches Profil Escitalopram (PubChemistry, CID: 146570)



Escitalopram gehört zur chemischen Klasse der byzyklischen Phtalanderivate und greift –wie in Abbildung 5 ersichtlich- an mehreren Neurotransmittern und –transportern als Antagonist an (Owens et al. 2001; Sanchez et al. 2003).

Abbildung 5: Bindungsprofil von Escitalopram (modifiziert nach Owens et al. 2001)

Rezeptorbindung	Mittelwert Kd (nM)*
Serotonin 5-HT _{2C}	2,531
Adrenalin α_1	3,870
Histamin H ₁	1,973
Muskarin M ₁	1,242

Wiederaufnahmehemmung	Mittelwert Kd (nM)*
Serotonin 5-HAT	2,5
Noradrenalin NE	6,514
Dopamin DA	> 100,000

Transporterbindung	Mittelwert Kd (nM)*
Serotonin 5-HTT	1,1
Noradrenalin NET	7841
Dopamin DAT	27410

*Umso kleiner der Wert, umso höher die Bindungsaffinität

Kd= Gleichgewichts-Dissoziations-Konstante; nM= Nanomolar; 5-HT= Serotonin; DA= Dopamin; NE= Noradrenalin; 5-HTT= Serotonintransporter; DAT= Dopamintransporter; NET= Noradrenalintransporter

Escitalopram hat keine signifikante Affinität zu mehr als 140 Rezeptoren und Bindungsstellen und kann daher als der derzeit selektivste verfügbare SSRI bezeichnet werden (Sánchez et al. 2002).

1.3.1.3 Klinische Wirksamkeit von Escitalopram

Escitalopram führt bei regelmäßiger Gabe nicht nur zu einer Adaption der neuronalen Serotonin-Feuerrate, so dass der bei einer Depression vorliegende Serotonin-Mangel ausgeglichen werden kann (El-Mansari et al. 2005), sondern darüber hinaus auch zu einer Neuroneogenese im Hippokampus bei Ratten (Mnie-Filali et al. 2007; Jayatissa et al. 2008). Im Vergleich zu Citalopram ist Escitalopram laut verschiedener Metaanalysen klinisch und statistisch signifikant effektiver (Gorman et al. 2002; Auquier et al. 2003; Yevtushenko et al. 2007), selbst wenn die Citalopramdosis doppelt so hoch wie die Escitalopramdosis ist (Moore et al. 2005; Lepola et al. 2004). Die medikamentöse Monotherapie mit Escitalopram erzielt zudem einen schnelleren Wirkeintritt, als Citalopram: sowohl in präklinischen (El-Mansari et

al. 2005; Sánchez und Papp 2000; Przegaliński et al. 1995) als auch in klinischen Studien zeigten sich Symptomreduktionen bei einer Gabe von 10-20 mg/die Escitalopram innerhalb einer Woche, während ein Wirkeintritt bei Citalopram bis zu zwei Wochen dauert (Montgomery et al. 2001; Montgomery et al. 2006; Hirschfeld et al. 2004; Kasper et al. 2006; Lepola et al. 2004; Llorca et al. 2005; Pedersen 2005). Die Responderate nach einer achtwöchigen monotherapeutischen Escitaloprambehandlung mit 10-20 mg/die Escitalopram liegt bei ca. 65 % (Kornstein et al. 2009; Lepola et al. 2003), andere Studien deuten auf Responderaten zwischen 40 % (Möller et al. 2007) und über 70 % (Montgomery und Möller, 2009; Cipriani et al. 2009; Moore et al. 2005) hin. Bezüglich der Responderate scheinen zu Behandlungsbeginn u.a. starke Angstsymptome und ein niedriges Selbstwertgefühl v.a. bei älteren Personen eine Non-Response bei Escitalopram vorherzusagen (Saghafi et al. 2007). Escitalopram scheint hinsichtlich der Responderate einer ganzen Reihe anderer Antidepressiva (z.B. Duloxetin, Paroxetin, Citalopram) sowohl hinsichtlich klinischer Wirksamkeit (Montgomery und Möller, 2009; Kennedy et al. 2006; Llorca et al. 2005; Kennedy et al. 2009; Lam et al. 2008; Wade et al. 2007) als auch hinsichtlich eines schnelleren Wirkeintritts (Kasper et al. 2006; Hirschfeld et al. 2004; Montgomery et al. 2001) statistisch signifikant überlegen zu sein. Eine neuere Metaanalyse von Cipriani und Kollegen (2009) belegt, dass Escitalopram statistisch signifikant effektiver als Reboxetin, Fluoxetin, Paroxetin, Duloxetin und Fluvoxamin ist. Im Vergleich zu Selektiven-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI) wie z.B. Duloxetin oder Venlafaxin zeigt sich, dass Escitalopram mindestens gleichwertig klinisch wirksam (Bielski et al. 2004; Pigott et al. 2007; Eckert et al. 2006; Montgomery et al. 2001) bzw. überlegen ist (Boulenger et al. 2006; Khan et al. 2007; Kornstein et al. 2009; Wade et al. 2007) und darüber hinaus zu einem schnelleren Wirkeintritt zu führen scheint (Lam et al. 2008).

Selbst gegenüber solchen SSRIs, die auch an der allosterischen Bindungsstelle antagonistisch wirken wie z.B. Paroxetin, ist Escitalopram klinisch signifikant überlegen (Kennedy et al. 2006; Boulenger et al. 2006; Kasper et al. 2009).

Bezüglich einer Placebobehandlung zeigt sich Escitalopram ab Behandlungswoche eins statistisch signifikant überlegen, während dieser Effekt im Vergleich zu Citalopram- vs. Placebobehandlung nicht nachweisbar ist (Wade und Anderson 2006; Montgomery et al. 2001; Lepola et al. 2004; Wade et al. 2002; Lepola et al. 2003). Dies ist v.a. hinsichtlich einer späteren Remission wichtig: Patienten die innerhalb der ersten zwei Wochen Symptomreduktionen zeigen, haben nach acht Wochen medikamentöser Behandlung eine höhere Wahrscheinlichkeit, Remission zu erreichen (Wade und Anderson 2006).

Rückfallprophylaktisch (Rapaport et al. 2004; Gorwood et al. 2007) als auch in der Akuttherapie (Lepola et al. 2003) ist eine Escitaloprambehandlung gut verträglich und minimiert das Risiko erneuter depressiver Episoden.

Auch bei schweren Depressionen (definiert als MADRS Score über 30 Punkten), zeigte sich Escitalopram in diversen Studien als klinisch und statistisch signifikant überlegen gegenüber den antidepressiven Vergleichssubstanzen (Moore et al. 2005; Boulenger et al. 2006; Yevtushenko et al. 2007). Hierbei scheint es sogar so zu sein, dass mit zunehmendem Schweregrad der Depression die klinische Überlegenheit von Escitalopram gegenüber anderen Antidepressiva zunimmt (Montgomery und Möller 2007; Mallinckrodt et al. 2007; Llorca et al. 2005; Montgomery und Andersen 2006). Dafür spricht auch, dass der Unterschied zwischen Placebo und Verum direkt proportional zum Schweregrad der depressiven Symptomatik zu Behandlungsbeginn ansteigt, d.h. umso depressiver die Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, umso besser schlägt eine antidepressive pharmakologische Behandlung im Vergleich zu einer Placebobehandlung an (Khan et al. 2000; Stassen et al. 2007)

1.3.1.4 Nebenwirkungen von Escitalopram

Im Vergleich zu anderen Gruppen von Antidepressiva wie z.B. SNRI scheint Escitalopram in der Akutbehandlung verträglicher zu sein und zu einer geringeren Abbruchrate zu führen (Khan et al. 2007; Kornstein et al. 2009; Cipriani et al. 2009).

Auch in der Langzeitbehandlung bzw. der Rückfallprophylaxe ist Escitalopram gut verträglich (Kornstein et al. 2006).

Bei einer Behandlung mit 10-20 mg Escitalopram pro Tag treten durchschnittlich bei 70 % (Kornstein et al. 2009; Lepola et al. 2003; Montgomery und Anderson 2006) bis 7 % (Möller et al. 2007) der Patienten leichte bis moderate Nebenwirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen sind (Kornstein et al. 2009): Schwindel (16 %), Kopfschmerzen (15,5 %), sexuelle Funktionsstörungen (7,4 %), Mundtrockenheit (8,2 %) und Schlaflosigkeit (7,6 %). Andere Studien (Lepola et al. 2003) und Metaanalysen (Kennedy et al. 2006) deuten auf ähnliche, z.T. jedoch auch niedrigere Inzidenzraten von Nebenwirkungen hin (Rush und Bose 2005; Möller et al. 2007). Bisher gibt es nur einen registrierten Fall des Auftretens eines Serotonin-Syndroms durch Escitalopram (Huska et al. 2007).

1.3.1.5 Metabolisierung von Escitalopram

Der Hauptmetabolit von Escitalopram ist S-Demethylcitalopram (S-DCT), der weiter in S-Didemethylcitalopram (S-DDCT) metabolisiert werden kann (Søgaard et al. 2005). Bei der Metabolisierung sind die Cytochrom P₄₅₀-Isozyme CYP_{2C19} (33%), CYP_{3A4} (46%) und CYP_{2D6} (21%) beteiligt (Von Moltke et al. 2001; Herrlin et al. 2003). Im Vergleich zu Citalopram zeigen beide Metaboliten S-DCT und S-DDCT eine sehr geringe pharmakologische Aktivität in vitro, ein möglicher Wirkmechanismus in vivo hinsichtlich der Reduktion depressiver Symptome durch die Metaboliten kann nach derzeitigem Forschungsstand ausgeschlossen werden (Rocca et al. 2001; Von Moltke et al. 2001; Waugh und Goa 2003).

Escitalopram und seine Hauptmetaboliten werden sowohl hepatisch als auch renal eliminiert (Bundesverband der pharmazeutischen Industrie, 2005). Die Eliminationshalbwertszeit von Escitalopram beträgt ca. 27 Stunden, ist dosisunabhängig stabil und sowohl nach einmaliger als auch nach wiederholter Gabe vergleichbar, wodurch eine einmalige, tägliche Einnahme der Medikation ermöglicht wird (Søgaard et al. 2005). Der Peak nach einer oralen Einnahme tritt nach ca. 3 bis 4 Stunden ein und ist von der Nahrungseinnahme unbeeinträchtigt. Nach Einnahme von 20 mg Escitalopram werden innerhalb von 7 Tagen 8 % der Dosis mit dem Urin ausgeschieden (Søgaard et al. 2005). Ein konstanter Plasmaspiegel (Steady-state) wird nach 7-10 Tagen erreicht (Rao et al. 2007).

1.3.1.6 Arzneimittelinteraktionen mit Escitalopram

Da Escitalopram durch mehrere Isozyme (CYP_{2C19}, CYP_{3A4} und CYP_{2D6}) abgebaut wird, ist die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Inhibition der Biotransformation durch andere Arzneimittel relativ gering (Brøsen und Naranjo 2001). Potentiell könnten jedoch Arzneimittel, welche eines oder mehrere der Isozyme inhibiert oder aktiviert, potentiell mit Escitalopram interagieren. Die Möglichkeit einer klinisch nicht relevanten Spiegelbeeinflussung von Escitalopram besteht z.B. bei potenten CYP_{3A4}-Induktoren (z.B. Clarithromycin, Ketoconazol). Neuroleptika, Stimmungsstabilisatoren und eine Augmentation durch weitere SSRIs führen zu keiner relevanten Interaktion mit Escitalopram (Brøsen und Naranjo 2001). Die parallele Einnahme von trizyklischen Antidepressiva, welche CYP_{2D6}

inhibieren (z.B. Clomipramin) ist nur bedingt empfohlen, da dies zu einer Plasmaerhöhung der Wirkstoffe führen kann (Lepola et al. 1994). Die Koadministration von Moclobemid bzw. Buspiron und Citalopram kann zu einem Serotonin-Syndrom führen (Neuvonen et al. 1994; Guma et al. 1999; Spigset und Adielsson, 1997).

1.3.1.7 Wirkmechanismen von Escitalopram bezüglich der HHN-Achse

Von Escitalopram ist bekannt, dass es einen früheren Beginn der antidepressiven Wirksamkeit zeigt als andere Antidepressiva (siehe Kapitel 1.3.1.3 Klinische Wirksamkeit von Escitalopram). Patienten mit einer frühzeitigen, bereits nach einer Woche nachweisbaren Senkung der Cortisolwerte im Dexamethason/CRH-Test weisen eine höhere Wahrscheinlichkeit auf, eine klinisch relevante Besserung des depressiven Syndroms im weiteren Verlauf der antidepressiven Therapie zu erzielen (Schüle et al. 2009a).

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit weiteren Studien die darauf hinweisen, dass eine Symptomreduktion in den ersten zwei Behandlungswochen mit einem Antidepressiva ein wichtiger Prädiktor für späteren Behandlungserfolg darstellt (Stassen et al. 1993; Stassen et al. 2007; Szegedi et al. 2009; Szegedi et al. 2003; Katz et al. 2004).

Bezüglich des frühen Wirkeintritts von Escitalopram stellt sich hier die Fragen, ob bzw. inwieweit dieser frühe Wirkmechanismus möglicherweise auf eine Inhibition des HHN-Systems zurückzuführen ist, was im Folgenden diskutiert wird.

1.3.1.7.1 Kurzfristige Effekte von Escitalopram

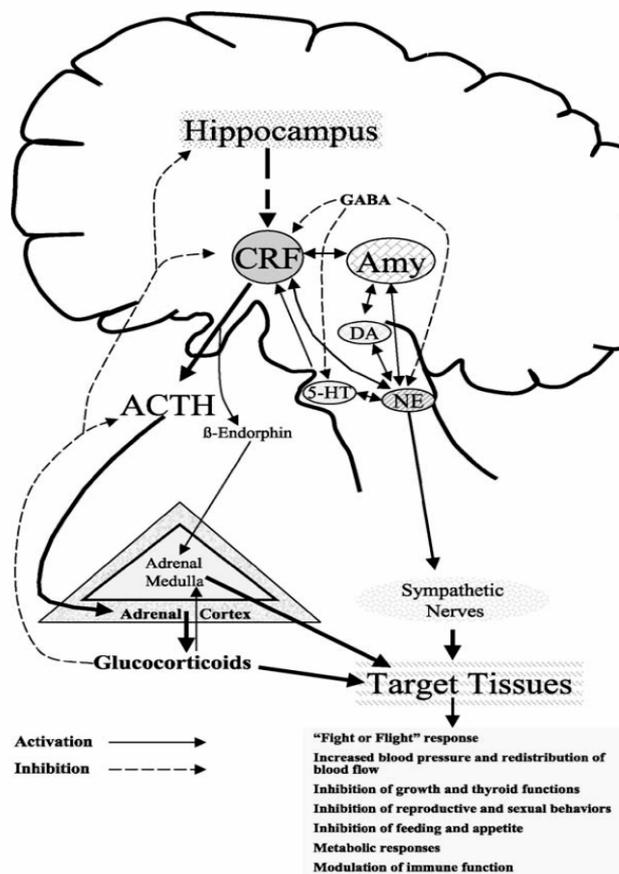
In früheren Studien unserer Forschungsgruppe konnten wir inhibitorische Effekte des tetrazyklischen Antidepressivums Mirtazapin (α_2 -, 5-HT₂-, 5-HT₃- und Histamin H₁-Blocker, kein Wiederaufnahmehemmer) auf die ACTH- und Cortisol-Sekretion bei gesunden Probanden nachweisen (Schüle et al. 2002), die wahrscheinlich durch einen Antagonismus an zentralen 5-HT_{2A}- und H₁-Rezeptoren bewirkt wird.

Im Gegensatz zu Mirtazapin stimulieren jedoch Antidepressiva, die eine Wiederaufnahmehemmung von Serotonin oder Noradrenalin wie z.B. Escitalopram bewirken,

kurzfristig akut die Ausschüttung von Cortisol und ACTH (Schüle 2007; Laakmann et al. 1990; Raap und van de Kar, 1999).

Wie ist der Cortisolanstieg nach einer SSRI-Gabe zu erklären? Eine Aktivierung des 5-HT-Systems stimuliert die Ausschüttung von Hypophysenhormonen wie z.B. CRH und AVP (Raap und van de Kar, 1999; Yatham und Steiner 1993). Die Ausschüttung dieser Hormone stellt einen indirekten Index für die serotonerge Aktivität im zentralen Nervensystem dar (Laakmann et al. 1990; Raap und van de Kar, 1999).

Abbildung 6: Serotonin und HHN-Achse (Carrasco et al. 2003)



Abkürzungen zu Abbildung 3: CRF= Corticotrophin-releasing factor (Kortikotropin-Releasing-Hormon im PVN); 5-HT = Serotonin; NE = Norepinephrine (Noradrenalin); DA= Dopamin; Amy= Amygdala; GABA= gamma-amino-butyric acid (Gamma-Amino-Buttersäure).

Wenn das 5-HT-System stark aktiviert ist, führt dies, wie in Abbildung 6 zu erkennen ist, zu einer Erhöhung des Cortisolspiegels, der bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht ist (Holsboer et al. 2000; Carrasco et al. 2003).

Eine neuere Studie von Hawken und Kollegen (2010) konnte diesen Befund replizieren: Die orale Einnahme von 40mg/die Citalopram führte bei neun gesunden Probanden zu einem statistisch signifikant erhöhten Cortisolspiegel im Blutplasma, während die ACTH-Ausschüttung nicht signifikant zunahm. Die Einnahme von 20 mg/die Citalopram erzielte jedoch keine signifikante neuroendokrine Antwort.

Andere Studien deuten darauf hin, dass die intravenöse Gabe von 5 mg, 10 mg und 20 mg von Citalopram bei gesunden Probanden zu einem signifikanten Anstieg der Cortisolkonzentration im Blutplasma und im Speichel führt (Seifritz et al. 1996; Kapitany et al. 1999; Attenburrow et al. 2001; Bhagwagar et al. 2002). Im Vergleich der neuroendokrinen Antwort zwischen Citalopram und Escitalopram scheint es keinen klinisch signifikanten Unterschied zu geben: 20mg/die Citalopram und 10mg/die Escitalopram scheinen die Cortisolsekretion vermittelt über die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung gleichermaßen stark zu stimulieren (Nadeem et al. 2004).

Es ist jedoch denkbar, dass Escitalopram auf Grund der höheren Bindungsaffinität am Serotoninrezeptor zu einer stärkeren endokrinen Antwort führen könnte, aussagekräftige Studien dazu stehen derzeit noch aus (Mørk et al. 2003). Bezüglich einer oralen vs. einer intravenösen (i.v.) Gabe von Escitalopram, scheint die Cortisolstimulation schon mit vergleichsweise niedrigen i.v. Dosen nachweisbar (ab 5 mg/die), während bei einer oralen Verabreichung eine wesentlich höhere Dosis benötigt wird (20-40mg/die), um den gleichen Effekt zu erzielen (Seifritz et al. 1996; Kapitany et al. 1999; Hawken et al. 2010 ; Meltzer und Nash 1988 ; Henning und Netter 2002). Während bei einer oralen Escitalopram bzw. Citalopramgabe der Prolaktinspiegel nicht beeinflusst wird (Nadeem et al. 2004), scheint es bei einer i.v. Gabe zu einer Prolaktinerhöhung zu kommen (Seifritz et al. 1996; Attenburrow et al. 2001), was dafür spricht, dass die beiden SSRIs (Citalopram und Escitalopram) erst in höheren Dosen den Prolaktinspiegel statistisch signifikant beeinflussen. Dies könnte wiederum dadurch erklärt werden, dass bei einer intravenösen Administration das negative Feedback bzgl. Serotonin-Ausschüttung, vermittelt durch die serotonergen Autorezeptoren an der Präsynapse, wahrscheinlicher außer Kraft gesetzt werden, als bei einer oralen Administration (Nadeem et al. 2004).

Andere SSRI, wie z.B. Paroxetin, scheinen ebenfalls kurzfristig zu einer Aktivierung der HHN-Achse zu führen (Kojima et al. 2003; Nemeroff et al. 2004).

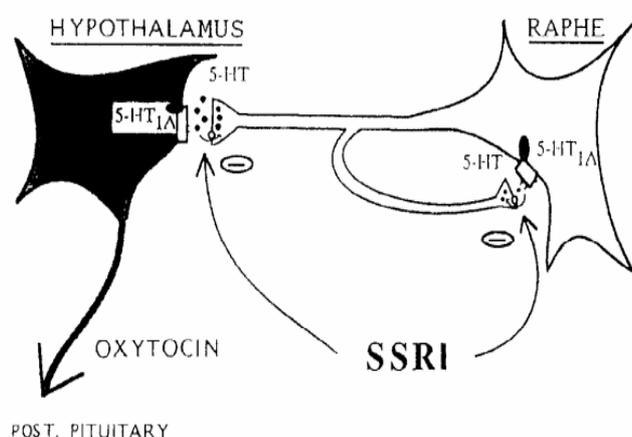
Bei Escitalopram ist kurzfristig keine Inhibition und darauf folgende Regulation der HHN-Achse als antidepressiven Wirkmechanismus nachweisbar. Dies könnte zu einer Unterlegenheit von Escitalopram im Vergleich zu anderen potentiell antidepressiv wirksamen Medikamenten, welche auf die HHN-Achse akut inhibierend wirken (z.B. Quetiapin), führen.

1.3.1.7.2 Langfristige Effekte von Escitalopram

Langfristig führt die Einnahme von Escitalopram zu einer schrittweisen Reduktion der HHN-Achsen-Aktivität und somit des Cortisol-Spiegels (Schüle 2007). Jedoch sind die Ergebnisse bzgl. einer SSRI-Therapie nicht ganz einheitlich (Raap und van de Kar 1999). Dies liegt v.a. daran, dass an der homöostatischen Regulation des Hormonleves bei Patienten bzw. Versuchspersonen multiple Neurotransmittersysteme und mehrere Feedbackschleifen beteiligt sind, wodurch kausale Schlussfolgerungen erschwert werden.

Mehrere kontrollierte Studien deuten jedoch darauf hin, dass die langfristige Einnahme von SSRIs sowohl in klinischen als auch in präklinischen Studien nach ein bis zwei Wochen zu einer sukzessiven Down-Regulation der HHN-Achsenaktivität bzw. der Hormonausschüttung von Cortisol und CRH führt (Raap und van de Kar 1999; Schüle 2007). Dies geschieht sowohl durch eine Desensibilisierung präsynaptischer Autorezeptoren als auch durch eine Desensibilisierung postsynaptischer 5-HT_{1A}-Rezeptoren im Hypothalamus (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7: SSRI und Hypothalamus (Raap und van de Kar, 1999)



Darüber hinaus führt Escitalopram langfristig zu einer erhöhten GR-Bindekapazität, so dass es – vermittelt über die „reparierte“ negative Feedbackschleife- zu einer graduellen Downregulation der HHN-Achsenaktivität kommt (Barden 2004).

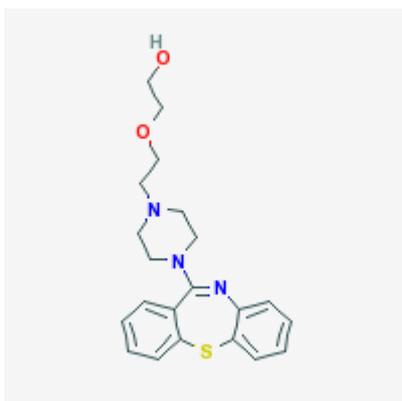
Zusammenfassend wirkt Escitalopram zeitlich zweigeteilt antidepressiv: zuerst werden präsynaptische Autorezeptoren durch die vermehrte kurzfristige Serotinausschüttung systematisch desensibilisiert, anschließend kommt es über mehrere Wochen zu einer erhöhten GR- und MR-Aktivierung und somit zu einer sukzessiven HHN-Achsen-Downregulation (Schüle et al. 2009a).

1.3.2 Quetiapin

Quetiapin, 2-(2-[4-(dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl)piperazin-1-yl]ethoxy)ethanol, zählt zur pharmakologischen Gruppe der atypischen Neuroleptika (Antipsychotika), deren Gemeinsamkeit in ihrer Wirkung auf psychotische Symptome liegt (Goldstein et al. 1993). Wesentliche Indikationen in der Behandlung mit Quetiapin stellen historisch bedingt Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis dar. In den letzten Jahrzehnten konnte jedoch zunehmend die klinische Wirksamkeit von Quetiapin auch für die Behandlung weiterer psychischer Erkrankungen wie z.B. bipolare und unipolare Depression, sowie Angsterkrankungen, belegt werden.

Im Folgenden wird näher auf den Einsatz von Quetiapin und Quetiapin Prolong bezüglich unterschiedlicher psychischer Störungen sowie auf das pharmakologische Wirkprofil der beiden Substanzen eingegangen.

Abbildung 8: Molekularstruktur von Quetiapin (PubChemistry, CID: 5002)



1.3.2.1 Quetiapin und Quetiapin Prolong

Quetiapin Prolong (Seroquel Prolong®) ist ein Retardpräparat und eine Weiterentwicklung der ursprünglichen Substanz Quetiapin, die zuerst für Schizophrenie und Psychose (2007 in Amerika, 2008 in Deutschland) und später auch für die Akut- (2007 in Amerika und Deutschland) und Rückfallprophylaktische Behandlung (2009 in Amerika und Deutschland) manischer und depressiver Episoden im Rahmen bipolarer Erkrankungen zur Augmentationstherapie und Monotherapie zugelassen wurde (Astra Zeneca, 04.12.2009a). Mittlerweile ist Quetiapin Prolong in Amerika und Deutschland auch zur Augmentationstherapie bei depressiven Störungen zugelassen (Astra Zeneca, 04.12.2009b). Eine monotherapeutische Zulassung für die Behandlung der unipolaren Depression steht jedoch bisher noch aus.

Das Retardpräparat, welches nur einmal täglich eingenommen wird, wurde ursprünglich entwickelt, um die medikamentöse Therapiecompliance von Patienten zu steigern (Figuroa et al. 2009): Eine reduzierte Einnahmehäufigkeit stellt einen wichtigen Prädiktor bezüglich eines optimalen Langzeittherapieerfolges dar (Diaz et al. 2004). Die tägliche, einmalige Einnahme der Tablette soll somit Patienten helfen, optimale Behandlungserfolge zu erzielen.

In mehreren klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Quetiapin Prolong die gleiche Verträglichkeit und Wirksamkeit wie Quetiapin bei Schizophrenen Patienten in der Akutbehandlung (Ganesan et al. 2008; Kahn et al. 2007; Möller et al. 2008) und zur Rückfallprophylaxe erzielt (Peuskens et al. 2007b). Dies hängt vermutlich mit dem sehr ähnlichen Wirkprofil von Quetiapin und Quetiapin Prolong zusammen.

Der Quetiapin Plasmahöchstwert und –tiefpunkt sowie das Rezeptorbindungsprofil von Quetiapin Prolong entsprechen dem von Quetiapin, wenn bei gleicher Tagesdosis Quetiapin zweimal statt einmal pro Tag gegeben wird (Mamo et al. 2008; Figuroa et al. 2009; Chengappa et al. 2003). Figuroa (2009) konnte in einer aktuellen Studie belegen, dass die einmalige Gabe von 300 mg/die Quetiapin Prolong equivalent zu einer zweimaligen Gabe von 150 mg/die bezüglich der durchschnittlichen Quetiapin Plasmakonzentration über 24 Stunden ist (90-prozentiger Konfidenzintervall).

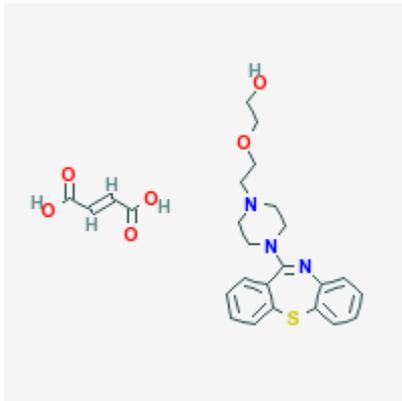
Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Chengappa et al. (2003): bei einer Quetiapindosis von 400 mg/die und 600 mg/die zeigte sich bezüglich der Wirksamkeit des Präparates kein klinisch

relevanter Unterschied, ob die Quetiapineinnahme einmal oder zweimal täglich erfolgte. Während der Umstellung von Quetiapin zu Quetiapin Prolong erlebten 15 % der Patienten kurzfristig eine Symptomverschlechterung, so dass empfohlen wird, Patienten während einer Umstellung auf Quetiapin fumarat engmaschig zu beobachten (Chengappa et al. 2003). Andere Studien, konnten diese kurzfristige Verschlechterung nicht replizieren (Figueroa et al. 2009; Möller et al. 2008), so dass eine mögliche Erklärung dieses Phänomens eine Dopaminrezeptorhypersensitivität darstellen könnte (Chouinard et al. 1990; Sultan et al. 1990; Chouinard 1991). Der maximale Plasmawert von Quetiapin Prolong (Figueroa et al. 2009) scheint geringfügig niedriger zu sein als der von Quetiapin (13 % niedriger); weiterhin unterscheidet sich die Zeitdauer bis zum Plasmahöchstwert (Quetiapin= durchschnittlich zwei Stunden; Quetiapin Prolong= durchschnittlich fünf Stunden) und die Plasmahalbwertszeit (Quetiapin= zweieinhalb bis fünf Stunden; Quetiapin Prolong= sieben Stunden). Diese Ergebnisse spiegeln die erwünschte langsamere Wirkstofffreisetzung von Quetiapin Prolong wieder, welche u.a. zu einem späteren Sedierungsbeginn und einer insgesamt geringeren Sedierungsintensität während der Aufdosierungsphase führt (Datto et al 2009).

Die geringfügigen Unterschiede der chemischen Struktur zwischen Quetiapin und Quetiapin Prolong haben keinen Einfluss auf Parameter wie Eliminationszeit, steady-state, durchschnittliche Plasmakonzentration oder Nebenwirkungen (Figueroa et al. 2009). Die hohe Verträglichkeit und die geringe Auftretenswahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen bei Quetiapin Prolong konnte auch bei rascher Dosissteigerung belegt werden (Kahn et al. 2007). Die Wirksamkeit und das nebenwirkungsarme Profil des Präparates bleibt sowohl bei einem Wechsel von Quetiapin auf eine äquivalente Dosis von Quetiapin Prolong, einem Wechsel in umgekehrter Richtung (Möller et al. 2008; Chengappa et al. 2003; Figueroa et al. 2009; Goldstein et al. 2001) und bei der Umstellung von einem typischen Antipsychotikum zu Quetiapin konstant erhalten (Thyrum et al. 1997).

Alle Ergebnisse der vorliegenden Studien deuten darauf hin, dass Quetiapin und Quetiapin Prolong bezüglich der biologischen Verfügbarkeit durchaus vergleichbar sind, so dass die im Folgenden geschilderten Daten, Indikationsbereiche und Schlussfolgerungen für beide Präparate gelten.

Abbildung 9: Chemisches Profil von Quetiapin Prolong (PubChemistry, CID: 6918224)



1.3.2.2 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Quetiapin

Quetiapin (vormals: ICI 204,636) wurde 1984 von Wissenschaftlern bei Astra Zeneca (vormals Zeneca) entdeckt, die nach einem ähnlich potenten Neuroleptika wie Clozapin suchten (Lieberman et al. 2002; Nemeroff et al. 2002). Im Fokus stand hierbei ein geringeres Risiko unerwünschter Nebenwirkungen (z.B. Agranulozytose, Extrypyramidalmotorische Störungen etc.).

Quetiapin wurde im September 1997 von der Food and Drug Administration (FDA) in Amerika zur Behandlung von Psychosen im Rahmen schizophrener Erkrankungen zugelassen (siehe Tabelle 1: Zulassung Seroquel®). Mittlerweile hat Quetiapin eine Zulassung in über 70 Ländern, darunter Kanada, Japan und viele Länder Europas. Der Dosierungsbereich von Quetiapin liegt -je nach Störungsbild und patientenspezifischen Parametern- zwischen 50 mg/ die bei Angststörungen (Bandelow et al. 2010) bis zu 800 mg/ die (Weiden et al. 2006) bei psychotischen Störungen.

Quetiapin gehört zur chemischen Klasse der Dibenzothiazepine und greift als multipler Rezeptorantagonist an folgenden Rezeptoren in absteigender Potenz an (Richelson et al. 2000; Goldstein 1999; Saller und Salama, 1993; Nemeroff et al. 2002):

Abbildung 10: Rezeptorbindungsprofil von Quetiapin (nach Nemeroff et al. 2002)

Rezeptor	Mittelwert Kd (nM)*
Adrenalin α_1	8,1

Histamin H ₁	19
Serotonin 5-HT _{2A}	31
Adrenalin α ₂	80
Serotonin 5-HT _{1A} [Agonist]	300
Serotonin 5-HT _{1D}	560
Dopamin D ₂	770
Serotonin 5-HT _{2C}	3500
Muskarin M ₁	1400

*Umso kleiner der Wert, umso höher die Bindungsaffinität

Kd= Gleichgewichts-Dissoziations-Konstante

nM= Nanomolar

- **Adrenerge Rezeptoren (α₁, α₂):**

Hierbei liegt Quetiapin hinsichtlich der Affinität zu α₁- und α₂-Rezeptoren in einem mittleren Wirkungsbereich (Richelson et al. 2000). Nebenwirkungen wie orthostatische Hypotension, Schwindel und Reflextachykardie hängen mit diesen Rezeptoren zusammen.

- **Histamin-Rezeptoren (H₁):**

Die antagonistische Wirkung an den Histaminrezeptoren kann zu einer Gewichtszunahme führen. Bei Quetiapin ist diese jedoch nicht signifikant höher, als bei einer Placebogabe (Garver, 2000). Weiterhin bewirkt die Blockade der H₁- Rezeptoren bei 18 % der Patienten eine Sedierung, und bei 6 % der Patienten Schwindel (Garver, 2000), der u.a. auch durch die α₁-Blockade bewirkt wird. In der Kombination mit einer 5-HT_{2A} -Rezeptorblockade führt die Histaminblockade zu einem schlafinduzierenden Effekt (Juri et al 2005; Vitiello et al. 2001; Todder et al. 2006; Cohrs et al. 2004b).

- **Serotoninrezeptoren (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1A} [Agonist])**

Aus diesem Zielbereich lassen sich zum Teil die speziell auf die Negativsymptomatik positiv wirkende Effekte sowie die antipsychotische Wirkung, die Sedierung und die Zunahme der Tiefschlafphasen ableiten (Goldstein und Arvanitis, 1995). Der 5-HT_{2A}-Rezeptor-Antagonismus ist ein Wirkmechanismus, den Quetiapin mit Antidepressiva wie Nefazodon oder Trazodon gemeinsam hat, und dem eine antidepressive Wirkung zugeschrieben wird (De Vane, 1998). Die agonistischen Effekte an 5-HT_{1A}-Rezeptoren im Hippocampus gelten als ein Grund für die verbesserten kognitiven Fähigkeiten unter Quetiapin (Volz 2007; Winter et al. 2008) und spielen eine wichtige Schlüsselrolle in der Behandlung affektiver Störungen (Newman-Tancredi et al. 1998, De Vry, 1995).

- Dopaminrezeptoren (D_2):

Quetiapin inaktiviert u.a. mesolimbische (A10) D_2 -Rezeptoren, welche mit antipsychotischer Wirksamkeit assoziiert werden (Goldstein et al. 1993). Nigrostriatale Neurone (A9), welche u.a. für Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS) verantwortlich sind, werden nicht von Quetiapin inhibiert (Meats et al. 1997, Goldstein et al. 2007; Goldstein et al. 1993; Möller 2005b).

Langfristig führt die Gabe von Quetiapin zu einer Zunahme der mRNA Expression von D_3 -Rezeptoren (Stephenson et al. 2000), wodurch die antidepressive Wirksamkeit mediiert werden könnte. Das Bindungsprofil von Quetiapin ist in Abhängigkeit der Kortexregionen unterschiedlich: D_2/D_3 -Rezeptoren werden zu 32 % im Striatum und zu 60 % im temporalen Kortex besetzt (Stephenson et al. 2000). Dies scheint auf den ersten Blick die antipsychotische Wirksamkeit sowie das geringe Risiko für Extrapyramidalmotorische Störungen bei Quetiapin (Saller und Salema, 1993; Goldstein et al, 1993; Gefvert et al. 1998; Ichikawa et al. 2002) zu erklären: Wenn zu viele D_2 -Rezeptoren besetzt sind (80 %), steigt das Risiko für EPS (Nordström et al. 1993). Die antipsychotische Wirksamkeit von herkömmlichen Neuroleptika wird jedoch erst bei einer 60-80-prozentigen postsynaptischen Besetzung von D_2 -Rezeptoren im Gehirn erreicht (Meisenzahl et al. 2000; Dresel et al. 1999). Bei Quetiapingaben von 450 mg/die bis 600 mg/die ist die höchste transiente D_2 -Rezeptorbesetzung innerhalb von zwei bis drei Stunden zu verzeichnen, beträgt dann 58-64 % und nimmt kontinuierlich- nach 12 Stunden nur noch 30% Besetzung- ab (Tauscher-Wisniewski et al. 2002; Kapur et al. 2000). Somit hat Quetiapin, gemessen an der postsynaptischen D_2 -Rezeptorbindung, keine ausreichenden antipsychotische Wirksamkeit, so dass die antipsychotische Potenz nicht alleine durch die Wirkung an den Dopaminrezeptoren erklärt werden kann, sondern vermutlich durch Interaktionen mit dem 5-HT-System oder anderen Neurotransmittern in Zusammenhang steht (Möller 2005b).

Für diese Annahme spricht außerdem, dass Quetiapin im Schnitt eine niedrigere Bindungsaffinität zu den D_2 -Rezeptoren als Dopamin selbst hat (Garver 2000) und zudem sehr schnell von den D_2 -Rezeptoren dissoziiert. Dieser Mechanismus wird in der Literatur als „Fast-Off“-Theorie bezeichnet: sogar bei hohen Dosen Quetiapin blockiert Quetiapin postsynaptische D_2 -Rezeptoren nur sehr kurze Zeit (Möller 2005b).

- Muskarinerge Rezeptoren (M_1)

Im Gegensatz zu anderen Neuroleptika führt bei Quetiapin die M_1 -Rezeptorblockade eher selten zu Mundtrockenheit oder Obstipation (Garver 2000; Goldstein und Arvanitis 1995).

Dies könnte u.a. daran liegen, dass die M₁-Blockade mit der Blockierung von Acetylcholin an den H₁-Rezeptoren interferiert: Goldstein und Arvanitis (1995) weisen darauf hin, dass eine Hemmung der H₁-Rezeptoren die Antwort von M₁-Rezeptoren auf den Neurotransmitter Acetylcholin inhibiert und somit die Auftretenswahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit oder auch EPS reduziert.

Neben den beschriebenen Rezeptorwirkungen bestehen keine nennenswerten Affinitäten zu cholinergen oder Benzodiazepinrezeptoren, die Bindungsaffinität zu muscarinergen Rezeptoren scheint verschwindend gering (Saller und Salema, 1993; Garver 2000).

In Dosierungen von 400-750 mg/die entspricht die Wirkung von Quetiapin gegen Positivsymptome der von Antipsychotika der ersten Generation (Weiden et al. 2006). Im Vergleich zu anderen Antipsychotika scheint die D₂-Rezeptorblockade bei Quetiapin jedoch eher gering, so dass eine normale dopaminerge Transmission, eine Beibehaltung eines normalen Prolaktinspiegels (Small et al. 1997; Borison et al. 1996), sowie ein positiver Einfluss auf kognitive Leistungen und eine geringe Auftretenswahrscheinlichkeit von EPS verzeichnet werden können.

Die relativ kurze D₂- Rezeptorbindung ermöglicht den Einsatz von Quetiapin auch bei älteren Patienten, die neben psychotischen Symptomen auch an Parkinson (Juri et al. 2005; Mullen et al. 2001; Parsa et al. 1998) oder Demenz leiden (Tariot et al. 2002; Schneider et al. 2006).

Quetiapin unterliegt einer linearen Pharmakokinetik erster Ordnung und wird gut resorbiert (t_{max} = 1,5 h), die Eliminationsrate beträgt ca. 7 h, die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 2,5-5 h, ein in steady state wird nach ca. 48 Stunden erreicht, wobei die Einnahme unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen kann (Seroquel 2008; Chengappa et al. 2003; Goldstein 1999). Da Quetiapin zu einem hohen Maße hepatisch metabolisiert wird (73 % der Radioaktivität wird über den Urin, 2 % über Fäkalien ausgeschieden), sollte bei Leberfunktionsstörungen ein Einsatz nur nach strenger Indikationsstellung und einer dementsprechenden Dosisanpassung erfolgen.

Die pharmakologischen Eigenschaften von Quetiapin sind über verschiedene Parameter hinweg stabil, die Wirksamkeit wird weder durch das Geschlecht der Patienten (Thyrum et al. 1996), das Alter (Mc Conville et al. 2000; Thyrum et al. 1996), den ethnischen Hintergrund (AstraZeneca, 2001) oder durch das Rauchen von Zigaretten (De Vane und Nemeroff, 2001) beeinflusst.

1.3.2.3. Nebenwirkungen von Quetiapin

Der Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und Medikamenten-Compliance ist mittlerweile gut untersucht (Van Putten et al. 1974; Hummer et al. 2000; Fleischhacker et al. 1994; Whitworth und Fleischhacker 1995; Ascher-Svanum et al. 2006): Umso mehr als aversiv empfundene subjektive Nebenwirkungen, desto geringer ist die Medikamenten-Compliance des Patienten. Lediglich 1/3 der Schizophrenie-Patienten sind bezüglich der Medikamenteneinnahme compliant (Blackwell 1976; Lima et al. 1976; Wright 1993; Young et al. 1986; Van Putten et al. 1984).

Insgesamt scheint es bei Quetiapin eine erfreulich geringe Inzidenz von Nebenwirkungen zu geben, weshalb es bei der Langzeitbehandlung der Schizophrenie als atypisches Antipsychotikum der ersten Wahl gesehen wird (Brecher et al. 2000).

Am häufigsten werden Müdigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, Obstipation und orthostatische Hypotension in den ersten zwei bis drei Wochen berichtet (Cheer und Wagstaff, 2004; Schulz 2000a, Bandelow et al. 2010). Bei atypischen Antipsychotika treten oftmals Gewichtszunahmen auf (Benkert und Hippus, 2009; Wirshing et al. 1999; Daly et al. 2007).

Bezüglich Quetiapin und Gewichtszunahme ist die Datenlage nicht ganz eindeutig. Einige Studien deuten auf moderate Gewichtszunahmen zwischen 1,0 und 1,6 kg bei Dosierungen von 300mg/die bis 600 mg/die hin (Nagy 2005; Kaspar und Muller-Spahn, 2000; Brecher et al. 2004; Calabrese et al. 2005, Thase et al. 2006), andere schreiben Quetiapin sogar einen Gewichtsneutralen bzw. -normalisierenden Effekt zu: Eine Reihe von Studien deutet darauf hin, dass Patienten durch Quetiapin lediglich minimal zu- oder abnehmen (Tendenz: Untergewichtige nehmen zu, Übergewichtige nehmen ab), wobei die Gewichtsveränderungen dosisunabhängig sind, zwischen ein bis zwei Kilogramm liegen, über die Zeit nicht zunehmen und die Compliance nicht negativ beeinflussen (Brecher et al. 2000; Masand et al. 2003; Garver 2000; Daly et al. 2007).

Andere Studien wiederum berichten von klinisch relevanten Gewichtszunahmen (z.B. durchschnittlich 7,5 Kilogramm; McIntyre et al. 2003) unter Quetiapin (Sprague et al. 2004).

Quetiapin beinhaltet ein sehr niedriges Risiko sexuelle Funktionsstörungen oder Prolaktinerhöhungen zu bewirken (Kasper et al. 2000; Peuskens et al. 1998; Hamner et al. 1996; Arvanitis et al. 1997; Bandelow et al. 2010). Das Risiko einer sexuellen Funktionsstörung unter Quetiapin zu entwickeln ist mit 1,8 % im niedrigen

Dosierungsbereich (150 mg/die) sogar niedriger (2,3 %) als bei einer Placebogabe (Bandelow et al. 2010).

Pathologische Glukosetoleranz und Hyperglykämien werden selten unter Quetiapin gesehen, können jedoch auch unabhängig von einer Gewichtszunahme auftreten. Im Vergleich zu anderen Neuroleptika zeichnet sich Quetiapin durch ein geringeres Risiko eines metabolischen Syndroms sowie Extrapyramidalmotorischen Störungen aus (Small et al. 1997; Wetzell et al. 1995; Gefvert et al. 2000; Saller und Salama 1993).

QT-Zeit Veränderungen sind unter Quetiapin nicht zu erwarten (Glassman und Bigger, 2001). Bei einer Dosis zwischen 75 mg/die bis 750 mg/die hat Quetiapin keine signifikant höheren EPS Auftretenswahrscheinlichkeiten als ein Placebo (Arvanitis et al. 1997). Quetiapin gilt daher als Mittel der ersten Wahl, wenn es wegen EPS zu einer Medikamentenumstellung kommt (De Nayer et al. 2003).

Weshalb bei atypischen Antipsychotika wie Quetiapin Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS) signifikant seltener als bei konventionellen Antipsychotika auftreten (Copolov et al. 2000; Peuskens und Link 1997; Zhong et al. 2006), ist bisher nicht hinreichend geklärt. Die Beteiligung von selektiven Blockaden der D₄ bzw. 5-HT_{2A/C} Rezeptoren wird ebenso wie eine Interaktion mit mACh-Rezeptoren diskutiert (Benkert und Hippus, 2009).

1.3.2.4 Metabolisierung von Quetiapin

Bei Quetiapin besteht ein geringes hepatisches Interaktionsrisiko. Mit der zunehmenden Zeitdauer der Einnahme einer Medikation steigt das Risiko unerwünschter Arzneimittelinteraktionen. Dies ist häufig Folge einer gegenseitigen Beeinflussung der hepatischen Elimination über das Cytochrom P₄₅₀-System. Je nach inhibitorischen bzw. induktiven Effekten kommt es in Folge zu unerwünschten Veränderungen im Plasmaspiegel und zu vermehrten bzw. intensivierten Nebenwirkungen des Medikamentes.

Quetiapin stellt hierbei ein größtenteils passives Substrat dar, d.h. dem Stoff selber sowie 10 von 11 seiner Metaboliten wurde bisher keine relevante Wirkung zugeschrieben (Nemeroff et al. 2002).

Einem Metaboliten wird jedoch eine potentielle pharmakologische Aktivität zugeschrieben: Der Metabolit Norquetiapin (N-Desalkylquetiapin) hemmt durch eine Bindung am Noradrenalin-Transporter (NET) die Wiederaufnahme von Noradrenalin (CINP, 2008; Goldstein et al. 2007; Jensen et al. 2008). Dies könnte ein möglicher Wirkmechanismus

hinsichtlich der Reduktion depressiver Symptome durch Quetiapin darstellen, den Quetiapin mit molekularstrukturell ähnlichen Medikamenten, (v.a. trizyklischen Antidepressiva) wie z.B. Amoxapin teilt.

1.3.2.5 Arzneimittelinteraktionen von Quetiapin

Quetiapin wird vor allem durch das Enzym CYP_{3A4} (90 %) und geringfügig auch durch das Enzym CYP_{2D6} (5 %) metabolisiert (Gefvert et al. 1998; Grimm et al. 1997). Jedes Arzneimittel, dass CYP_{3A4} inhibiert oder aktiviert kann somit potentiell mit Quetiapin interagieren.

Wenn CYP_{3A4} gehemmt wird, führt dies zu einem Anstieg des Blutspiegels von Quetiapin und zu einer Wirkverstärkung sowie zu vermehrten Nebenwirkungen (Grimm et al. 2006). Die Möglichkeit einer Spiegelbeeinflussung besteht bei potenten CYP_{3A4} –Induktoren wie den Makroliden (Erythromycin, Clarithromycin, Ketoconazol), Antimykotika vom Azoltyp, Nefazodon sowie den in der HIV-Therapie eingesetzten Proteaseinhibitoren. Medikamente, die CYP_{3A4} induzieren (z.B. Carbamazepin, Phenytoin, Barbiturate) reduzieren den Plasmaspiegel von Quetiapin (Nemeroff et al. 2002). Haloperidol, Risperidon, Fluoxetin, Imipramin und Lithium beeinflussen den Quetiapin-Plasmaspiegel nicht (Potkin et al. 2002a; Potkin et al. 2002b). Im Verlauf sollten bei längerer Behandlungsdauer folgende Laborparameter überwacht werden: Triglyzeride, TSH basal, Cholesterin, Blutbild, Gamma-GT.

1.3.2.6 Indikationen von Quetiapin

Im Folgenden (Abbildung 11 und 12) ein kurzer Überblick über die aktuellen Einsatzbereiche von Quetiapin und Quetiapin Prolong, die in den nächsten Abschnitten näher erläutert werden.

Abbildung 11: Zulassung Seroquel®

Seroquel®		
1997	Amerika, Japan, 70 weitere Länder	Schizophrenie, Psychose (Augmentationstherapie und Monotherapie)

2000	Deutschland	Schizophrenie, Psychose (Augmentationstherapie und Monotherapie)
2003	Amerika	Manische Episoden bei bipolaren Erkrankungen (Augmentationstherapie und Monotherapie)
2004	Deutschland	Manische Episoden bei bipolaren Erkrankungen (Augmentationstherapie und Monotherapie)
2008	Amerika, Deutschland	Depressive Episoden bei bipolaren Erkrankungen (Augmentationstherapie und Monotherapie)
2009	Amerika, Deutschland	Rückfallprophylaxe bei bipolaren Erkrankungen (Augmentationstherapie und Monotherapie)
2009	Amerika	Pädiatrische Behandlung von Schizophrenien und Manien bei bipolaren Störungen (Augmentationstherapie und Monotherapie)

Abbildung 12: Zulassung Seroquel Prolong®

Seroquel Prolong®		
2007	Amerika	Schizophrenie, Psychose (Augmentationstherapie und Monotherapie)
2008	Deutschland	Schizophrenie, Psychose (Augmentationstherapie und Monotherapie)
2008	Amerika, Deutschland	Manische und depressive Episoden bei bipolaren Erkrankungen (Augmentationstherapie und Monotherapie)
2009	Amerika, Deutschland	Rückfallprophylaxe bei bipolaren Erkrankungen (Augmentationstherapie, Monotherapie, Akutbehandlung)
2009	Amerika, Deutschland	Augmentationstherapie bei depressiven Störungen

1.3.2.6.1 Quetiapin zur Behandlung schizophrener Erkrankungen

Die Behandlung der Schizophrenie veränderte sich in den 1950er Jahren durch die Entdeckung konventioneller Antipsychotika wie Chlorpromazin und Haloperidol (Kane, 2001).

Die Einführung atypischer Antipsychotika in den 1960er Jahren bedeutete den nächsten Durchbruch im Bereich der pharmakologischen Forschung: nun konnten positive und negative Symptome mit weniger Nebenwirkungen behandelt werden (Jibson et al., 1998).

In der Behandlung depressiver Symptome im Rahmen von schizophrenen Erkrankungen, gemessen mit dem MADRS, zeigten sich atypische Antipsychotika den konventionellen deutlich überlegen (Tollefson et al. 1997, 1998a, 1998b).

In den Jahren 1997 (USA.) und 2000 (Deutschland) wurde Quetiapin unter dem Namen Seroquel® als atypisches Antipsychotikum zur Behandlung der Schizophrenie zugelassen (Lieberman et al. 2002). Wegen der sehr guten Verträglichkeit und der guten Response-Quote gilt Quetiapin heute als atypisches Antipsychotikum erster Wahl bei Schizophrenie (Weiden, 2006; De Nayer et al. 2003; Emsley et al. 2000; Schulz et al. 2003).

Quetiapin erzielt sehr gute Ergebnisse sowohl hinsichtlich positiver Symptome, als auch negativer Symptome, wie eine Reduktion depressiver Stimmung (Kaspar 2004; Keck et al. 2000; Sajatovic et al. 2002; Riedel et al. 2007) und kognitiver Einbußen bei Erwachsenen (Velligan et al. 2002) und Jugendlichen (McConville et al. 2000). Quetiapin ist in der Behandlung schizophrener Störungen im Vergleich zu typischen Neuroleptika genauso wirksam (Small et al. 1997; Copolov et al. 2000; Murasaki et al. 2000; Leucht et al. 1999) und im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung (Arvanitis und Miller 1997; Borison et al. 1996; Meats 1997; Schulz et al. 2003) hinsichtlich der Wirksamkeit (positive und negative Symptomreduktion) deutlich überlegen (Borison et al. 1996; Fabre et al. 1995; Cheer et al. 2004).

Die Wirksamkeit von Quetiapin im Vergleich zu anderen atypischen Antipsychotika ist equivalent (Mullen et al. 2001) bzw. besser (Schulz 2000b). Darüber hinaus scheint Quetiapin auch bei Patienten, die nur eine Teilresponse auf klassische Antipsychotika zeigen, wirksam zu sein (Emsley et al. 2000). Auch bei schizophrenen Patienten mit akut depressiven Zuständen (Arvanitis et al. 1997; Möller 2005a) sowie zur Langzeitbehandlung Schizophrener mit depressiven Symptomen (Kasper 2004a) erzielt Quetiapin positive Effekte.

Gerade bei Jugendlichen und Kindern, die bezüglich EPS eine höhere Inzidenzrate als Erwachsene aufweisen (Campbell et al. 1983; Gualtieri et al. 1984; Masi 2006; Shaw et al. 2001) oder auf andere Antipsychotika nicht angesprochen haben (Findling 2002) ist Quetiapin sehr zu empfehlen (Winter et al. 2008).

Die optimale Dosis zur Langzeitbehandlung der Schizophrenie liegt zwischen 400 mg/die und 800 mg/die (Weiden et al. 2006), bzw. 5-20 mg pro Kilogramm Körpergewicht (Meats et al. 1997), die Aufdosierung kann eher schnell (400 mg am Tag 2) erfolgen (Smith et al. 2003). Dosierungen von über 800 mg/die erscheint jedoch prinzipiell möglich und bei bestimmten Patientengruppen durchaus sinnvoll (Nagy 2005; Pierre et al. 2005; Dragicevic et al. 2005). Eine ausreichende Anzahl an Studien zu höheren Dosierungen sowie eine arzneimittelrechtliche Zulassung dafür stehen jedoch bisher noch aus.

1.3.2.6.2 Quetiapin zur Behandlung bipolarer Erkrankungen

Mehrere Antipsychotika sind lediglich zur syndromorientierten Behandlung psychotischer Erregungszustände bzw. psychotischer Störungen zugelassen. Quetiapin scheint hier eine Sonderrolle einzunehmen, da es explizit bei Manien und depressiven Episoden im Rahmen eines bipolaren Erkrankungsbildes geprüft und zugelassen ist.

Die Zulassung von Quetiapin zur Behandlung bipolarer Depressionen beruht im Wesentlichen auf der Anerkennung der Ergebnisse der BOLDER (BipOLar DEpReSSion) I und II-Studien (Calabrese et al. 2005; Thase et al. 2006). Beide Studien zeigten, dass die Einmalgabe von 300 mg bzw. 600 mg Quetiapin signifikant einer Placebokontrolle überlegen war (gemessen an der Reduktion des MADRS Gesamtwerts), ohne hierbei das Risiko eines Übergangs in eine manische Phase zu erhöhen. Zwischen Patienten, die mit 300 mg und Patienten, die mit 600 mg Quetiapin behandelt wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Stärke des Effekts: Die Effektgrößen in der Studie von Calabrese und Kollegen (2005) betragen 0,8 bei einer Behandlung mit 600mg/die mit Quetiapin bzw. 0,66 bei 300 mg/die.

Die Studie von Calabrese und Kollegen (2005) ermöglicht jedoch leider keine Aussage bezüglich der Wirksamkeit von Quetiapin in Vergleich zu einer antidepressiven Behandlung.

Diese Einschränkung wurde in der hier vorliegenden Studie unserer Forschungsgruppe berücksichtigt, so dass es zwei aktive Behandlungsarme gibt: Quetiapin als atypisches Antipsychotikum im Vergleich zu Escitalopram.

Im Folgenden ein Überblick über die Zulassungsdaten von Quetiapin bezüglich bipolarer Störungen:

- 2003 wurde Seroquel® in den USA. zur Augmentationstherapie und Monotherapie bei manischen Episoden im Rahmen bipolarer Erkrankungen zugelassen (Astra Zeneca, 30.10. 2003);
- 2008 erhielt Seroquel Prolong® in Amerika die Zulassung zur Behandlung manischer und depressiver Episoden bei bipolaren Störungen (Astra Zeneca, 10.10.2008). Seroquel® und Seroquel Prolong® erhielten in Europa im gleichen Jahr die Zulassung zur Behandlung depressiver Episoden bei bipolaren Störungen (Astra Zeneca,

13.11.2008), Seroquel Prolong® wurde darüber hinaus in der EU zur Behandlung manischer Episoden bei bipolaren Störungen zugelassen.

- 2009 wurden Seroquel® und Seroquel Prolong® zur rückfallprophylaktischen Behandlung bei bipolaren Störungen in der EU zugelassen (Astra Zeneca, 29.09.2009); Zulassung von Seroquel® in Amerika zur pädiatrischen Behandlung von Schizophrenie (Monotherapie) und Manien (Monotherapie und Augmentationstherapie) bei bipolaren Störungen (Astra Zeneca, 04.12.2009a); Zulassung von Seroquel Prolong® in Amerika und Deutschland als Augmentationstherapie bei Erwachsenen bei depressiven Episoden (Astra Zeneca, 04.12.2009b).

Quetiapin Prolong ist derzeit das einzige atypische Antipsychotika, das sowohl zur Augmentationstherapie bei Manien, als auch bei depressiven Störungen in Amerika und Deutschland zugelassen ist. Es gibt zudem Hinweise darauf, dass die Behandlung bipolarer Störungen monotherapeutisch mit einem Antidepressiva alleine zu einem erhöhten Risiko manischer Phasen führt (Grunze 2005).

Dazu passend wird Quetiapin mittlerweile als augmentatives Mittel der ersten Wahl sowohl bei depressiven Episoden im Rahmen von bipolaren Erkrankungen als auch zur Prävention bezüglich manischer und depressiver Phasen empfohlen (Yatham et al. 2006; Yatham et al. 2009; Sachs et al. 2004; Weisler et al. 2008; Ghaemi und Katzow 1999).

Gegenüber Phasenprophylaktika, wie z.B. Lithium, ist Quetiapin durch seinen schnellen Wirkungseintritt in der Akutbehandlung von manischen Erregungszuständen überlegen; eine Kombinationsbehandlung mit Lithium und Quetiapin ist einer Therapie mit Quetiapin und einem Placebo bzw. einer monotherapeutischen Therapie mit Lithium zur Behandlung manischer Phasen statistisch signifikant überlegen (Sachs et al. 2004; Lakshmi et al. 2004).

Auch als Monotherapie zeigt Quetiapin positive, stimmungsstabilisierende Effekte bei bipolaren Störungen mit rapid-cycling (Vieta et al. 2007). In Dosierungen zwischen 300mg/die und 600 mg/die kann Quetiapin monotherapeutisch depressive Symptome wie Suizidalität bei bipolaren Störungen statistisch signifikant reduzieren (Macfadden et al. 2006).

Quetiapin eignet sich darüber hinaus auch bei Jugendlichen als Augmentationstherapie zur Behandlung bipolarer Störungen (Del Bello et al. 2006), es reduziert sowohl manische, als auch depressive Zustände (Del Bello et al. 2009). Bipolare Störungen treten bei Jugendlichen

zudem häufig komorbide mit einer Störung des Sozialverhaltens auf (West et al. 1995; Wozniak et al. 1995). Eine Studie von Barzman und Kollegen (2006) belegt, dass bei Jugendlichen, die neben einer bipolaren Störung auch noch die Diagnose einer Störung des Sozialverhaltens haben, Quetiapin als Monotherapie statistisch signifikante Behandlungserfolge sowohl bezüglich des Sozialverhaltens, als auch bezüglich der Stimmungsschwankungen erzielt.

Neuere Studien weisen dabei verstärkt auf eine antidepressive Wirksamkeit von Quetiapin bei der Behandlung bipolarer Störungen hin (Cookson et al. 2007; Calabrese et al. 2005; Post und Calabrese 2004). Quetiapin erweist sich in der Behandlung von bipolaren Störungen monotherapeutisch, sowie auch als Kombinationstherapie mit Valproat oder Lithium, gegenüber Placebogruppen als statistisch signifikant überlegen (Bowden et al. 2005; McIntyre et al. 2005; Dando und Keating 2006; Weisler et al. 2008).

Es liegen mehrere Daten vor, die auf spezifische antidepressive Eigenschaften von Quetiapin als Monotherapie bei der Akutbehandlung von Patienten mit einer bipolaren Depression in Dosierungen von 300mg und 600 mg/die hinweisen (Calabrese et al. 2005; Thase et al. 2006; McElroy et al. 2010).

1.3.2.6.3 Quetiapin zur Behandlung depressiver Erkrankungen

Konventionelle antipsychotische Medikamente zur Behandlung von Depressionen werden historisch betrachtet schon lange als Augmentationstherapie verwendet, allerdings führten die unangenehmen Nebenwirkungen wie EPS schnell zu einer Einschränkung in diesem Anwendungsbereich (Nelson 1987).

Dies änderte sich jedoch wieder mit der Einführung der atypischen Antipsychotika, die ein erheblich geringeres Risiko für EPS aufweisen und zudem eine deutlich höhere Potenz hinsichtlich der Reduktion depressiver Stimmungen haben (Möller 2000b).

Die erste Studie, indem das atypische Antipsychotika Risperdal augmentativ bei einer Depression verwendet wurde, erschien 1999 (Ostroff und Nelson 1999). Seit der genannten Studie häufen sich Studien zur Verwendung atypischer Antipsychotika, mittlerweile gibt es mehrere Belege für deren Wirksamkeit bei affektiven Erkrankungen (Schatzberg und Nemeroff 2006; Meyers et al. 2009).

Viele der in der klinischen Praxis verwendeten atypischen Antipsychotika bzw. Neuroleptika sind für die augmentative Behandlung manischer und depressiver Episoden in Rahmen von

schizophrenen und bipolaren Erkrankungen, bei Posttraumatischen Belastungsstörungen und Angststörungen, sowie bei psychotischen Erregungszustände bei Depressionen zugelassen (Tollefson et al. 1998; Vieta et al. 2001; Nemeroff et al. 2002).

Auch das atypische Antipsychotikum Quetiapin hat in mehreren kontrollierten, klinischen Studien sehr gute antidepressive Effekte gezeigt (Calabrese et al. 2005; Sokolski et al. 2006; Todder et al. 2006; Endicott et al. 2007; Endicott et al. 2008; Goldstein et al. 2007; Baune et al. 2007; Montgomery et al. 2007a). Derzeit liegen fünf große, randomisierte, Placebokontrollierte Studien bzgl. der Wirksamkeit von Quetiapin Prolong als Augmentationsstrategie und Monotherapie bei depressiven Erkrankungen vor (Pae et al. 2010). Die aktuelle Datenlage wird im Folgenden näher beleuchtet.

a) Quetiapin als Augmentationsstrategie

Bei einigen Patienten (ca. 35-60 %) mit unipolaren depressiven Erkrankungen reicht ein Therapieversuch mit einem Antidepressiva alleine nicht aus, d.h. es liegt eine klinisch nicht ausreichende Response bezüglich des Antidepressivums vor, welche sich in einer nicht ausreichenden Symptomremission äußert (Rush et al. 2004; Rush et al. 2006; Insel et al. 2006; Rubinow et al. 2006; Rush 2007; Nemeroff 2007; Ananth 1998).

Als sogenannte Treatment-resistente Depression (TRD) werden depressive Erkrankungen bezeichnet, die nach einen oder mehreren adäquaten Therapieversuchen, d.h. mind. sechswöchige Behandlung mit einem Antidepressiva in der jeweiligen Minimaldosierung, nicht zu einer Response, d.h. zu einer mind. 50-prozentigen Reduktion im klinisch-psychologischen Rating führen (Soery et al. 1999; Rush et al. 2004; Fava und Davidson 1996). TRD führt zu immensen direkten und indirekten Kosten für das Gesundheitssystem und zu einem schlechteren bzw. eher chronischen Krankheitsverlauf (Greenberg et al. 2003; Thase und Rush 1995). Häufig wird bei TRD das klinische Vorgehen gewählt, den betroffenen Patienten zu einem Antidepressivum zusätzlich noch ein Antipsychotika zu verordnen. Dieses therapeutische Vorgehen wird allgemein als Augmentationstherapie (lat. augmentare= erweitern) bezeichnet. Augmentation bedeutet, dass man dem Patienten eine Substanz verabreicht, für die als Monotherapie keine regelmäßige, klinische Wirksamkeit angenommen wird (Benkert und Hippus 2007).

Falls eine Kombinationstherapie bzw. eine Monotherapie mit einem Antipsychotika angewendet wird, sind atypische Antipsychotika den typischen Antipsychotika aufgrund des geringeren Risikos unerwünschter EPS vorzuziehen. Das beschriebene

Dualpharmakologische Vorgehen (Antidepressiva plus Antipsychotika) bei unipolaren affektiven Erkrankungen bzw. TRD wird in der Literatur heftig diskutiert (Wijkstra et al. 2010; Daly et al. 2007; Wijkstra et al. 2006).

Lediglich wenige Studien sprechen nicht eindeutig für die Überlegenheit dieser Kombinationsbehandlung im Vergleich zu einer Monotherapie mit einem Antidepressiva alleine (Mahli et al. 2009; Shelton et al. 2005; Corya et al. 2006). Demgegenüber stehen wissenschaftliche Arbeiten wie z.B. zwei randomisierte, kontrollierte Studien, die zeigen, dass Quetiapin als Augmentation zu Paroxetin bei TRD einer monotherapeutischen Akutbehandlung (Yargic et al. 2005) und Langzeitbehandlung (Hussain et al. 2005) mit Paroxetin alleine signifikant überlegen ist. Weitere Studien (Parker et al. 1992; O'Connor und Silver 1998; Viner et al. 2003; Nemeroff et al. 2004a; Shelton et al. 2001; Shelton et al. 2008; Dube et al. 2002; Thase et al. 2007; Earley et al. 2007; Bauer et al. 2009; Papakostas 2005; Dannlowski et al. 2008) und Metaanalysen (Papakostas et al. 2007; Nelson und Papakostas 2009; El-Khalili et al. 2008b) zeigen ähnliche Daten, die eindeutig für das kombinierte Behandlungsschemata sprechen bzw. dieses bei TRD sogar als Therapeutikum erster Wahl empfehlen (Kennedy et al. 2001; Lam et al. 2009).

In letzter Zeit mehren sich Hinweise dahingehend, die für die Strategie einer augmentationstherapeutischen Behandlung mit atypischen Antipsychotika wie Quetiapin zusätzlich zu einem Antidepressivum sprechen (Hirschfeld et al. 2002; Nemeroff et al. 2005; Papakostas et al. 2007; Yargic et al. 2005; Hussain et al. 2005; Wijkstra et al., 2006; Anderson et al. 2009; Meyers et al. 2009; Rothschild et al. 2004; Shelton et al. 2007; Pathak et al. 2005). Vor allem in Kombination mit einem SSRI zeigt Quetiapin sehr gute Effekte (McIntyre et al. 2007).

Neben den bereits weiter oben erwähnten, randomisierten und kontrollierten Studien und Metaanalysen weisen auch einige Open-Label-Studien auf die klinische Wirksamkeit von Quetiapin als Augmentationstherapie bei unipolaren, nicht psychotischen Depressionen hin (Vavrusova 2002; Adson et al. 2004; Sagud et al. 2006; Baune et al 2007; Doree et al. 2007).

Quetiapin zeigt sich zudem als klinisch signifikant überlegen gegenüber einer Augmentationsbehandlung mit Lithium (Doree et al. 2007) oder Haloperidol (Vavrusova 2002) bzw. einer Placebo-Behandlung (Khullar et al. 2006; Mattingly et al. 2006; McIntyre et al. 2007; Bauer et al. 2009) oder einer Behandlung mit einem Antidepressiva alleine (Wijkstra et al. 2010).

Klinische Studien zeigen bezüglich der augmentationstherapeutischen Behandlung mit Quetiapin Responseraten von 48 % (McIntyre et al. 2007) bis 94% (Olver et al. 2008) bei

TRD. Darüber hinaus laufen derzeit in den USA. sechs Studien, die die Wirksamkeit von Quetiapin als Monotherapie bzw. Augmentationstherapie bei unipolarer Depression untersuchen (Clinical Trials, 10.08.2010).

Quetiapin als Augmentationsstrategie zur Behandlung depressiver Störungen ohne psychotische Symptome wird zunehmend diskutiert (Papakostas et al. 2007; Weizman und Weizman, 2001), in Amerika ist Quetiapin Prolong hierfür seit 2009 zugelassen (Astra Zeneca, 04.12.2009b), in Deutschland ist Quetiapin derzeit als Mono- und Augmentationstherapie in der Akutbehandlung der bipolaren Depression sowie als Augmentationsstrategie in der Akutbehandlung der unipolaren Depression zugelassen.

b) Quetiapin als Monotherapie bei unipolarer Depression (Off-Label Use)

Bisher fehlt eine monotherapeutische Zulassung für Quetiapin und Quetiapin Prolong bei unipolaren Depressionen.

Hinsichtlich einer Stimmungstabilisierung bzw. -verbesserung bei depressiven Episoden scheint Quetiapin deutlich positive Effekte zu erzielen (Vieta 2005; El-Khalili et al. 2008a). Die antidepressive Wirksamkeit von Quetiapin scheint sowohl bei Patienten mit bipolarer Depression (Calabrese et al. 2005; Thase et al. 2006) als auch bei Patientin mit unipolarer Depression einzutreten (Montgomery et al. 2007a). Das Retardpräparat Quetiapin Prolong zeigt ebenso wie Quetiapin eine signifikante antidepressive Wirksamkeit sowohl in der Akutbehandlung (Montgomery et al. 2007a; Cutler et al. 2007; Weisler et al. 2008; El-Khalili et al. 2008a; Mezhebovsky et al. 2008; Bortnick et al. 2011) als auch in der Erhaltungstherapie (Datto et al. 2008; Liebowitz et al. 2010) der unipolaren Depression, wenn es als Monotherapie in Dosierungen von 150 oder 300 mg pro Tag gegeben wird.

Zusätzlich scheint der Beginn der antidepressiven Wirksamkeit bei Quetiapin Prolong früher als bei einem herkömmlichen Antidepressivum wie z.B. Duloxetin zu sein (Cutler et al. 2007; Montgomery et al. 2007a): bei unipolarer Depression ohne psychotische Merkmale zeigt Quetiapin in Dosierungen von 150 mg/die und 300 mg/die bereits nach einer Woche (Cutler et al. 2009) bzw. nach vier Tagen (Weisler et al. 2009) eine signifikante Reduktion im MADRS, welche bei einer Placebogabe oder einer Duloxetingabe nicht zu beobachten ist.

Auch das Risiko für Rezidive wird mit einer Quetiapin Prolong Langzeitbehandlung signifikant reduziert (Datto et al. 2008). Der Wirksamkeitsbeginn bei einer Behandlung mit einem Antidepressivum der zweiten Generation schneidet mit einem Zeitraum von 2-4 Wochen (Hansen et al. 2005; Machado-Vieira et al. 2008) im Vergleich zu Quetiapin Prolong

deutlich schlechter ab. In diesem 2-4 wöchigen Zeitfenster steigt das Risiko für suizidale Handlungen bei depressiven Patienten an (Jick et al. 2004), was indirekt durch den verzögerten Wirkeintritt u.a. beeinflusst sein könnte, da das Suizidrisiko nach der dritten antidepressiven Behandlungswoche deutlich sinkt (Mulder et al. 2008).

Bei einer Dosierung ab 150 mg/die erzielt Quetiapin statistisch signifikant höhere Response- und Remissionsraten als ein Placebopräparat (Cutler et al. 2009; Weisler et al. 2009).

Im Vergleich zu anderen Antipsychotika wie z.B. Risperidon ist Quetiapin monotherapeutisch hinsichtlich der Stimmungsverbesserung bei psychotischen Depressionen gemessen mit dem HAMD statistisch signifikant wirksamer, v.a. bei hohen Anfangswerten im HAMD (Sajatovic et al. 2002).

Quetiapin wirkt sich u.a. auch auf die häufig im Rahmen von depressiven Episoden auftretenden Schlafstörungen aus, da es einen schlafinduzierenden Effekt erzielt (Juri et al. 2005; Vitiello et al. 2001; Todder et al. 2006; Cohrs et al. 2004b; Jindal und Thase 2004).

Die klinische Wichtigkeit der Schlafqualität bei depressiven Patienten wurde v.a. durch eine Studie von Agargun und Solmaz (1997) hervorgehoben, die eine Korrelation zwischen Schlafstörungen und Suizidalität bei depressiven Patienten feststellten. Durch die schlafinduzierenden und schlafmodifizierenden Eigenschaften kann Quetiapin auch bei Schlafstörungen und körperlicher Unruhe eingesetzt werden (Ghaemi und Katzow 1999; Arrango und Bernardo 2005; Baune et al. 2007; Todder et al. 2006).

c) Quetiapin bei komorbiden Erkrankungen der Depression (Off-Label-Use)

Depressive Störungen sind hoch komorbide mit weiteren psychischen Störungen, vor allem mit Angststörungen (Merikangas et al. 1996; Kessler 1997), wobei die Generalisierte Angststörungen die höchste Komorbidität aufweist (Kessler et al. 1998, Kessler et al. 1999): etwa 30-50 % der Patienten, welche die Diagnose eine Depressive Störung erhalten, haben auch eine komorbide Generalisierte Angststörung (Andrade et al. 2003; Bruce et al. 2001).

Neuere Studien deuten darauf hin, dass Quetiapin nicht nur gegen psychotische, manische und depressive Symptome, gegen aggressives und impulsives Verhalten, sondern auch gegen die Generalisierte Angststörung (GAD) wirksam ist (Gao et al. 2009; Gao et al. 2006; Galynker et al. 2005; Bandelow et al. 2010). Quetiapin Prolong Monotherapie ist in Dosierungen zwischen 50-300 mg/die zur Akutbehandlung der GAD einer Placebogabe signifikant überlegen (Choinard et al. 2007; Joyce et al. 2008; Merideth et al. 2008; Bandelow et al. 2010). Auch zur rückfallprophylaktischen Behandlung bei GAD zeigt sich Quetiapin Prolong

gegenüber Placebo als signifikant überlegen (Katzman et al. 2008). Derzeit gibt es noch keine Richtlinien oder einen Konsensus darüber, wie GAD mit einer komorbiden affektiven Störung zu behandeln ist (Gao et al. 2009). Quetiapin könnte hier einen wichtigen Ansatzpunkt darstellen.

Darüber hinaus scheint Quetiapin nicht nur bei GAD, sondern auch bei sozialen Phobien als Monotherapie in Dosierungen von 150 mg/die wirksam zu sein (Schutters et al. 2005). Weiterhin scheint Quetiapin als augmentative Therapie auch bei Substanzabhängigkeit (Philip et al. 2008) und Entwicklungsstörungen bei Kindern (Tufan et al. 2009) positive Effekte zu erzielen.

1.3.2.6.4 Antidepressive Wirkmechanismen von Quetiapin an der HHN-Achse

Quetiapin wirkt, wie weiter oben bereits beschrieben, an mehreren Rezeptorsubsystemen, die mit einer antidepressiven Wirkung in Zusammenhang stehen und zu seiner hohen antidepressiven Potenz bei affektiven Erkrankungen beitragen (Jensen et al. 2008; Calabrese et al. 2005; Thase et al. 2006).

Der Wirkmechanismus der spezifischen antidepressiven Effekte von Quetiapin ist derzeit noch weitgehend ungeklärt. Im Gegensatz zu Escitalopram scheint jedoch Quetiapin bereits kurzfristig die HHN-Achsenaktivität vermittelt über eine Blockade der 5-HT₂-Autorezeptoren, H₁-Rezeptoren und einer Aktivierung der GR-Rezeptoren zu dämpfen. Eine potentielle frühere antidepressive Wirksamkeit von Quetiapin im Vergleich zu Escitalopram ist in diesem Zusammenhang zu diskutieren.

Bezüglich der Wirkung von Quetiapin am HHN-System wird derzeit v.a. der mögliche Wirkmechanismus der Inhibition der hypothalamischen CRH-Sekretion, ausgelöst u.a. durch Modifikation der CRH₁-Rezeptoren, 5-HT₂-Autorezeptoren, H₁-Rezeptoren, GR-Bindungskapazität und Interaktionen zwischen den verschiedenen Neurotransmittersystemen diskutiert.

a) Inhibition der hypothalamischen CRH-Sekretion über CRH-R₁

Quetiapin hemmt akut die ACTH- und Cortisol-Freisetzung bei gesunden männlichen Probanden (De Borja Goncalves Guerra et al. 2005; Schüle et al. 2008) als auch bei psychiatrischen Patienten wie z.B. Schizophrenen (Cohrs et al. 2006; Cohrs et al. 2004).

Diesen antidepressiven Wirkmechanismus teilt Quetiapin mit anderen Antidepressiva wie z.B. Mirtazapin (Schüle et al. 2009). Auch Cohrs und Kollegen (2004) konnten eine Reduktion der Cortisolwerte im Urin bei einer Gabe von 25 mg/die und 100 mg/die Quetiapin bei schizophrenen Patienten sowohl unter akutem Stress als auch unter normalen Bedingungen nachweisen.

Bei Ratten, die Stress ausgesetzt sind, führt Quetiapin zu einer Reduktion der mRNA Expression von CRH im PVN (Park et al. 2007). Gemäß den bereits beschriebenen Erkenntnissen der wichtigen Rolle der CRH-R₁ bezüglich der Pathophysiologie von Angst und Depression innerhalb des HHN-Systems, zeigten einige CRH-R₁-Antagonisten in präklinischen Studien antidepressive und axiolytische Effekte (Keck et al. 2001; Nielsen et al. 2004; Arborelius et al. 2000). Diese Ergebnisse hängen vermutlich mit der Blockade zentralnervöser 5-HT_{2A}-, H₁-, D₂-, D₁ und α_1 -Rezeptoren (Richelson und Souder, 2000) als auch mit einer CRH-R₁-Blockade zusammen, die durch den Antagonisten Quetiapin herbeigeführt wird und zu einer Hemmung der hypothalamischen CRH-Freisetzung führt (Baldessarini und Tarazi, 2006; Costa et al. 2001; Kasckow et al. 2003; Holtzheimer und Nemeroff 2008; Holsboer 2000).

Die Neurotransmitter Histamin (Knigge und Warberg 1991), Dopamin (Kile und Turner 1985; Belda et al. 2009), Serotonin und Noradrenalin aktivieren die HHN-Achse (Carrasco und Van de Kar 2003), während eine Inhibition z.B. mittels Gammaaminobuttersäure (GABA) den gegenteiligen Effekt erzielt: die HHN-Achsen-Aktivität wird reduziert.

Präklinische und klinische Studien belegen, dass α_1 - und H₁-Antagonisten, zu denen auch Quetiapin zählt, bei gesunden Probanden die ACTH- und Cortisolausschüttung inhibieren (Laakman et al. 1986; al Damluji 1993; Allolio et al. 1983).

Bisher scheint jedoch noch nicht vollständig geklärt zu sein, welcher bzw. ob einer der erwähnten Neurotransmitter eine Hauptrolle bei der Hemmung einnimmt. Die beteiligten Neurotransmitter Serotonin, Dopamin und Noradrenalin scheinen sich nach aktuellem Wissenstand in einem komplexen Wechselspiel an der Aktivierung der HHN-Achse zu beteiligen (Carrasco et al. 2003).

b) Die Rolle von GABA

GABA ist einer wichtigste hemmende Neurotransmitter im Gehirn. Quetiapin scheint über GABA sowohl direkt als auch indirekt die Aktivierung der HHN-Achse durch CRH und die Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin zu inhibieren, indem eine Modifikation der Glutamatrezeptoren eintritt, so dass die glutaminerge Neurotransmission normalisiert wird (Tascedda et al. 1999; Carrasco et al. 2003).

c) Die Rolle des NET

Eine besondere Rolle bezüglich der antidepressiven Effekte von Quetiapin könnte in diesem Zusammenhang der bereits erläuterte Wirkmechanismus der Noradrenalin-Reuptake-Inhibition darstellen (Goldstein et al., 2007; Jensen et al. 2008), welcher vermutlich u. a. durch den aktiven Metaboliten N-Desalkylquetiapin (11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]thiazepin) moderiert wird, der den Noradrenalin-Transporter (NET) im präfrontalen Kortex hemmt (El Mansari et al. 2010; Pira et al. 2004; Rubo et al. 2010) und somit für mehr Noradrenalin im synaptischen Spalt sorgt (Goldstein et al. 2008; Jensen et al. 2008; Nyberg et al. 2007), wodurch u.a. das depressive Symptom der Antriebshemmung reduziert werden könnte.

Diese besondere Eigenschaft von Quetiapin teilt es mit keinem anderen atypischen Antipsychotika (Cutler et al. 2009; Goldstein et al. 2008), jedoch mit trizyklischen Antidepressiva (Blier und Montigny 1994; Maes und Meltzer 1995; Delgado 2006).

Bezüglich der Stress-Achse würde, wie bereits erläutert, jedoch ein stark erhöhter Noradrenalin-Spiegel in limbischen Arealen zu einer Aktivierung anstatt zu einer erwünschten Reduktion der HHN-Achsen-Aktivität führen. Da die NET-Inhibition durch Quetiapin jedoch primär im präfrontalen Kortex statt im limbischen System stattfindet, führt dies nicht zu einer HHN-Aktivierung, sondern könnte im präfrontal Kortex zu einer erhöhten dopaminergen Neurotransmission beitragen, auf die im Folgenden noch näher eingegangen wird.

d) Die Rolle der Genexpression

Weiterhin wird die über die erwähnten Neurotransmitter medierte Inhibition bzw. Aktivierung der Stress-Achse u.a. durch Genexpression gesteuert.

So scheint Stress u.a. Dopaminneurone im Nucleus accumbens und medialen Präfrontalkortex zu aktivieren, so dass vermehrt Dopamin ausgeschüttet wird (Finlay und Zigmond 1997), was im PVN zu einer erhöhten Genexpression der mRNA von CRH-produzierenden Neurone führt.

Eine Studie von Tringali und Kollegen (2009) belegt, dass Quetiapin v. a. die CRH-Freisetzung im Hypothalamus, jedoch nicht im Hippokampus inhibiert.

Parker und Kollegen (2007) stellten fest, dass eine Behandlung mit Quetiapin bei Ratten zu einer Verminderung der CRH-Ausschüttung bei Stress führt, was über eine reduzierte mRNA Expression von CRH-produzierenden Neuronen im Hypothalamus mediiert wird. Dies passt zu anderen präklinischen Studien die belegen, dass durch eine mehrwöchige antidepressive Behandlung mediiert über GR die mRNA-Expression von CRH im Nucleus paraventricularis abnimmt (Brady et al. 1991; Reul et al. 1993), was im Umkehrschluß bedeutet, dass Quetiapin anscheinend ähnliche antidepressive Eigenschaften im Nucleus paraventricularis entfaltet, die auch herkömmliche Antidepressiva erzielen.

Es wird derzeit diskutiert, ob antagonistisch wirkende Substanzen (z.B. Quetiapin oder Haloperidol) auch eine direkte Inhibition der HHN-Achse erzielen, indem sie z.B. die Glukokortikoidsekretion der Nebennierenschale inhibieren (Belda et al. 2009). Bezüglich des Neurotransmitters Dopamin liegen uneinheitliche Ergebnisse vor (Kan et al. 2003; Goebel et al. 1992).

e) Die Rolle von Serotonin

Die Neurone im PVN exprimieren sowohl CRH als auch 5-HT_{1A} und 5-HT_{2A} -Rezeptoren (Appel et al. 1990). Mehrere Studien deuten darauf hin, dass sich die Serotonin-Ausschüttung bei Stress (Fujino et al. 2002; Amat et al. 1998; Funanda und Hara 2001) v.a. in limbischen Arealen wie dem Hypothalamus erhöht ist (Chaouloff 1993; Dunn 2000). Dies führt zu einer vermehrten Expression von CRH-produzierenden Neuronen und infolgedessen einer verstärkten ACTH-Ausschüttung, wobei dieser Mechanismus primär durch die 5-HT-Rezeptoren im PVN und Amygdala vermittelt wird (Van de Kar et al. 2001).

Dazu passend führt die Injektion von niedrig dosierten CRH in die Raphé-Kerne (die Serotonin produzieren) von Ratten zu einer Inhibition der Feuerrate von Serotonin (Price et al 1998), während hohe Dosen von CRH (3 µg) zu einer sehr starken Feuerrate führen (Kirby et al. 2000), die wiederum die HHN-Achse aktiviert. Die akut erhöhte Serotonin-Ausschüttung

unter Stress stellt eine zeitlich limitierte adaptive Antwort dar, um den bei Stress vorliegenden zu niedrigen Serotonin-Spiegel zu kompensieren (Chaouloff et al. 1999).

Quetiapin als potentieller 5-HT-Rezeptor-Antagonist in limbischen Arealen wirkt -wie Mirtazapin- im Hypothalamus akut inhibierend und reduziert somit die HHN-Achsen-Aktivität (Cohrs et al. 2006). Weiterhin deuten einige Studien darauf hin, dass atypische Antipsychotika, die als 5-HT_{2A}-Antagonisten wirken (z.B. Quetiapin), die Serotoninaktivität im Präfrontalkortex erhöhen (Tarazi et al. 2002) und somit augmentativ die Wirkung von Selektiven-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren erhöhen bzw. auch monotherapeutisch antidepressiv wirken könnten (Ostroff und Nelson 1999; Pitchot und Anseau 2001; Shelton et al. 2001; Shelton und Papakostas 2008). Eine erhöhte Aktivität serotonerger Neurone im Präfrontalkortex scheint mit salutogenetischen Effekten bei affektiven Störungen zusammenzuhängen (Hirschfeld et al. 2002).

Langfristig führt die durch Quetiapin verursachte Blockade der 5-HT_{2A}-Rezeptoren zu einer Downregulation der 5-HT_{2A}-Rezeptoren im Kortex (Tarazi et al. 2002). Dieser Wirkmechanismus stellt eine wichtige Gemeinsamkeit zwischen Quetiapin und konventionellen Antidepressiva dar (Yatham et al. 2005).

f) Die Rolle von Dopamin

Die meisten herkömmlichen Antidepressiva hemmen den Serotonin oder Noradrenalin Reuptake bzw. die Monoamin-Reuptake-Transporter, um einen antidepressiven Effekt zu erzielen.

Einige Studien weisen jedoch darauf hin, dass die eben genannten Wirkmechanismen nicht ausreichen, sondern dass die dopaminerge Neurotransmission ebenfalls eine wichtige Rolle in der Genesung affektiver Störungen (Blier 2001; Nutt 2006; Montgomery 2008) sowie der Regulation der HHN-Achse spielt (Belda et al. 2009).

Wie bereits beschrieben, gehört Quetiapin zu der Gruppe der „Fast-Off“-Neuroleptika, welche postsynaptische D₂-Rezeptoren nur kurzfristig blockieren und dann schnell wieder verlassen (Möller 2005b). Diese schnelle Dissoziation könnte einen weiteren potentiellen antidepressiven Wirkmechanismus von Quetiapin darstellen: das Belohnungssystem im Gehirn wird primär durch Dopamin bzw. Dopaminrezeptoren aktiviert (Harrow et al. 1994; Wise 1982), so dass die intermittierende Blockade von D₂-Rezeptoren im Belohnungssystem (u.a. Nucleus accumbens) depressive Symptome wie Anhedonie reduzieren bzw. verhindern könnte (Möller 2005b). Weiterhin reduziert die durch Quetiapin induzierte Blockade der

Dopamin-Rezeptoren das Risiko eines Wechsels zu hypomanischen Phasen, die bei unimodalen Antidepressiva auftreten können (Yatham et al. 2005).

g) Dopamin und Serotonin im komplexen Wechselspiel

Wie bereits beschrieben blockiert Quetiapin verschiedene Serotoninrezeptorsubtypen, darunter auch 5-HT_{1A}- und der 5-HT_{2A}-Rezeptoren.

5-HT_{1A}-Rezeptoren und der 5-HT_{2A}-Rezeptoren können sowohl post- als auch präsynaptisch als Gegenspieler betrachtet werden: Während eine Aktivierung der 5-HT_{1A}-Autorezeptoren im Areal der Raphé-Kerne die Serotoninausschüttung abschwächt, führt eine Aktivierung von 5-HT_{2A}-Rezeptoren zu einer erhöhten Ausschüttung von Serotonin (Blier und de Montigny 1987, Sprouse et al. 1999).

Als potenter 5-HT_{1A}-Agonist ist Quetiapin u.a. auch an der Dopaminausschüttung beteiligt: Es kann angenommen werden, dass 5-HT_{1A}-Rezeptoragonisten (z.B. Quetiapin) in ähnlicher Weise die Dopaminausschüttung beeinflussen, wie dies 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten bewirken (Devarajan et al. 2006). Im präfrontalen Kortex bewirkt der 5-HT_{1A}-Agonismus eine erhöhte Dopaminausschüttung (Tarazi et al. 2002; Tarazi et al. 2001). Im mesolimbischen Bereich kann der 5-HT_{1A}-Agonismus eine z.B. durch Antidepressiva herbeigeführte Blockade der D₂-Rezeptoren verstärken (Möller 2005b). Die gleichzeitige Blockade von D₂-Rezeptoren im Präfrontallappen sowie von D₂-Rezeptoren und 5-HT_{2A}-Rezeptoren im mesolimbischen Bereich sorgt wiederum für eine Stimulation der Dopaminausschüttung (Westerink et al. 2001; Kuroki et al. 1999), was einen antidepressiven Effekt zur Folge hat, der auch bei herkömmlichen Antidepressiva beobachtet wird (Bosker et al. 2004; Nutt 2002).

Somit beeinflusst Quetiapin sowohl direkt, durch eine intermittierende „Fast-off“-Blockade der D₂-Rezeptoren im mesolimbischen Bereich (Pira et al. 2004), als auch indirekt, durch Interaktionen mit dem 5-HT-Rezeptorsystem, die Dopaminausschüttung. Die moderate D₂-Affinität von Quetiapin in der spezifischen Kombination mit der hohen NET-Inhibition (K_i = 35 nM) und dem 5-HT_{2A} Antagonismus, stellt somit ein wichtiges Charakteristikum von Quetiapin dar, welches die antidepressive Potenz z.T. medieren könnte (Jensen et al. 2008).

h) Die Rolle von GR und MR

Wie bereits beschrieben liegt bei depressiven Patienten eine Verminderung der limbischen GR-Funktion und MR-Funktion vor (Modell et al. 1997; Pariante und Miller 2001; Young et al. 2003) vor. Bereits nach einer Woche führt die Behandlung mit einem konventionellen Antidepressivum zu einer verstärkten Besetzung hippokampaler MR, während GR erst nach fünf Wochen antidepressiver Pharmakotherapie eine erhöhte Rezeptorbesetzung aufweisen (Reul et al. 1993; Reul et al. 1994). Dies stellt auch einen möglichen antidepressiven Wirkmechanismus von Quetiapin dar; bislang stehen Studien zu einer möglicherweise erhöhten MR- und GR-Bindungskapazität mediiert durch Quetiapin jedoch noch aus.

Die erläuterten inhibitorischen Effekte auf das HHN-System stellen die derzeit wichtigsten Faktoren der antidepressiven Wirkungsweise von Quetiapin dar.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass aktuelle Befunde darauf hindeuten, dass eine Modifikation unterschiedlicher Neurotransmittersysteme, eine sogenannte polypharmakologische Wirkung (Roth et al. 2004), zu einer besseren klinischen Wirksamkeit bei einer antidepressiven Behandlung, als ein Ansetzen an einem einzelnen Neurotransmitter führt (Blier und Szabado 2005; Trivedi et al. 2008; Keiser et al. 2009).

Dies spricht zusätzlich für den Einsatz von Quetiapin bei Depressionen, da es- wie beschrieben- an mehreren Transmittersystemen ansetzt und sowohl kurz- als auch langfristig zu einer Downregulation der HHN-Achse führt (Cohrs 2006).

1.4 Fragestellungen

Quetiapin Prolong ist mittlerweile in 94 Ländern zu Behandlung der Schizophrenie, in 56 Ländern zur Behandlung bipolarer Störungen, in 27 Ländern zur rückfallprophylaktischen Behandlung bipolarer Störungen, in drei Märkten zur Behandlung der Generalisierten Angststörung und in vier Märkten zur Behandlung depressiver Störungen (Augmentationstherapie) zugelassen (Astra Zeneca, 23.04.2010).

Da eine antidepressive Wirksamkeit von Quetiapin Prolong in mehreren größeren kontrollierten Studien für die unipolare Depression gezeigt werden konnte (Montgomery et al.

2007, Cutler et al. 2007; Weisler et al. 2008; El-Khalili et al. 2008), ist auch in dieser Indikation eine Zulassung in näherer Zukunft zu erwarten.

Allerdings stellt die Gabe von Quetiapin Prolong zur Behandlung der unipolaren Depression, wie es in der vorliegenden Studie erfolgte, derzeit noch ein „Off-Label“-Gebrauch dieses Medikaments dar. Dies bedeutet jedoch nicht, dass Quetiapin in der klinischen Praxis nicht trotzdem in genau diesem Indikationsbereich verwendet wurde: Bereits im Jahr 1999 betrug die Zahl der Off-Label verschriebenen atypischen Antipsychotika weltweit ca. 70 % (Fountoulakis et al. 2004), ein Prozentsatz, der in den letzten Jahren noch weiter gestiegen sein dürfte.

Der Einsatz von Quetiapin Prolong als potentielles monotherapeutisches Medikament bei unipolarer Depression bedarf daher dringend weiterer Forschungen im Forschungsfeld des Off-Label-Gebrauches.

Die in dieser Arbeit im Mittelpunkt stehenden Forschungsfragen sollen zur Aufklärung beitragen, inwieweit bisherige Forschungsergebnisse bezüglich der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achsenaktivität beim Einsatz zwei verschiedener pharmakologischer Prüfsubstanzen repliziert werden können, zeitliche korrelative Zusammenhänge zwischen einer antidepressiven Wirksamkeit und Veränderungen hinsichtlich der HHN-Achsen-Aktivität aufdecken, sowie einen Wissensgewinn bezüglich der Monotherapie bei depressive Erkrankungen mit Quetiapin im Vergleich zu Escitalopram liefern.

Da Quetiapin und Mirtazapin etliche Gemeinsamkeiten aufweisen (z.B. antidepressive Wirksamkeit ohne Wiederaufnahmehemmung; 5-HT₂- und H₁-Blockade; akute Inhibition der Cortisolsekretion bereits bei Erstgabe), ist davon auszugehen, dass auch Quetiapin bzw. Quetiapin Prolong eine frühzeitige, bereits nach einer Woche nachweisbare Dämpfung der HHN-Achsenaktivität bei depressiven Patienten bewirken kann und dies möglicherweise in einem Zusammenhang mit der antidepressiven Wirksamkeit steht.

Deswegen ist es Ziel der vorliegenden Studie, zu untersuchen, ob Quetiapin Prolong in einer Dosierung von 300 mg pro Tag einen Effekt auf die HHN-Achsenaktivität bei unipolar depressiven Patienten hat, wobei seriell durchgeführte Dexamethason/CRH-Tests (bei Woche 0, 1 und 5) als Parameter dienen.

Weiterhin wurde untersucht, inwieweit mögliche Effekte von Quetiapin Prolong auf die HHN-Achse in einem Zusammenhang mit der antidepressiven Wirksamkeit stehen. Als aktive Vergleichssubstanz diente der selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer Escitalopram.

Vor dem genannten theoretischen Hintergrund soll die vorliegende Arbeit auf folgende Forschungsfragen eingehen:

Forschungsfrage 1: Gibt es unterschiedliche Effekte von Quetiapin Prolong (300 mg/die) und Escitalopram (10 mg/die) im Rahmen einer fünfwöchigen Therapie auf die Ergebnisse von seriell durchgeführten Dexamethason/CRH-Tests (Woche 0, 1, 5) bei depressiven Patienten?

Forschungsfrage

2 a): Sprechen depressive Patienten, die bereits nach einer Woche eine Inhibition der Cortisolwerte im Dexamethason/CRH-Test zeigen (Cortisol-Improver), früher auf das entsprechende Antidepressivum an?

2 b): Zeigen depressive Patienten, die bereits nach einer Woche eine Inhibition der Cortisolwerte im Dexamethason/CRH-Test zeigen (Suppressoren), eine höhere Responsequote am Ende der fünfwöchigen Behandlungsphase?

Forschungsfrage 3: Stehen mögliche Effekte der Prüfpräparate (Quetiapin Prolong, Escitalopram) bei depressiven Patienten in einem Zusammenhang mit dem therapeutischen Ansprechen am Ende der fünfwöchigen Behandlungsphase?

Forschungsfrage 4: Zeigen depressive Patienten, die bereits nach einer Woche eine Inhibition der Cortisolwerte im Dexamethason/CRH-Test zeigen (Suppressoren), eine höhere Responsequote am Ende der fünfwöchigen Behandlungsphase?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Forschungsarbeit handelte es sich um eine randomisierte, offene, durch eine aktive Vergleichssubstanz kontrollierte, zweiarmige Phase III Single-Center-Studie.

Die Studie wurde an der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, Nussbaumstraße 7, 80336 München, durchgeführt und vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, genehmigt (Studien-Code: D1443L00075; Eudra-CT-Nummer: 2009-011911-19).

Es handelte sich um eine randomisierte, offene, durch eine aktive Vergleichssubstanz kontrollierte, zweiarmige Phase III Studie. Die Finanzierung der Studie erfolgte größtenteils durch die Firma AstraZeneca. Die Studie wurde unter Berücksichtigung der Grundsätze der Deklaration von Helsinki mit ihren Novellierungen von Tokio (1975), Hong Kong (1989) und Somer West (1996) durchgeführt (World Medical Association 2000). Die Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes (AMG) und die Grundsätze über die ordnungsgemäße Durchführung klinischer Studien mit Arzneimitteln (Note for guidance on good clinical practice 2000) wurden eingehalten. Die Studie wurde ordnungsgemäß bei der Regierung von Oberbayern angemeldet. Die Prüfarzte hatten keine wirtschaftlichen oder andere Interessen im Zusammenhang mit den Prüfpräparaten (Quetiapin, Escitalopram). Die Prüfer erhielten keine Vergütung, sondern wirkten an der klinischen Prüfung im Rahmen ihrer Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiter der LMU München mit.

2.1.1 Studienteilnehmer

40 unipolar depressive stationäre Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, nachdem ihnen der Studienablauf vollständig und ausführlich erklärt wurde und sie schriftlich ihr informiertes Einverständnis gegeben haben. Die Einverständniserklärung wurde von dem betreffenden Patienten sowie dem Prüfarzt unterschrieben.

Anschließend musste der Patient noch von einem unabhängigen Facharzt für Psychiatrie, der ansonsten nicht an der vorliegenden Studie beteiligt ist, gesehen werden, um zu prüfen, ob der

Patient Wesen und Tragweite der Studie verstehen kann und somit einwilligungsfähig ist. Die Patienten wurden auch darauf hingewiesen, dass sie während der Teilnahme an der Studie nicht selber aktiv am Straßenverkehr teilnehmen und auch keine gefährlichen Maschinen bedienen durften. Die Patienten wurden durch erfahrene und geübte Psychiater gemäß den DSM-IV-Kriterien diagnostiziert (296.2, 296.3), wobei eine deutschsprachige Version eines Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV zur Anwendung kam (Wittchen et al., 1997). Eine Honorierung der Patienten für die Studienteilnahme erfolgte nicht.

2.1.1.1 Einschlusskriterien

1. Stationäre Patienten (die Aufnahme in die Klinik erfolgte dabei unabhängig von der Studienteilnahme)
2. Erhalt einer schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten. Es wurde sichergestellt, dass dem Patienten eine vollständige und angemessene mündliche und schriftliche Information über das Wesen, Sinn, mögliche Risiken und Nutzen der Studie gegeben wurde. Patienten wurden auch darauf aufmerksam gemacht, dass es ihnen freistand, die Studie zu jedem Zeitpunkt zu beenden. Den Patienten wurde die Möglichkeit eingeräumt, Fragen zu stellen, und die ihm gebotenen Information ausreichend lange zu überdenken.

Bevor nicht der Patient mit Datum die Einverständniserklärung unterschrieben hatte, wurden keine studienspezifischen Handlungen oder Untersuchungen vorgenommen.

Der Hauptuntersucher bewahrte die Originale der unterschriebenen Einverständniserklärungen auf. Eine Kopie der unterschriebenen Einverständniserklärung wurde dem Patienten ausgehändigt.

3. Die Diagnose einer Major Depression nach den Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Fourth Edition (DSM-IV) (unipolare Depression: 296.2, 296.3)
4. Patientinnen oder Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren
5. Patientinnen in gebärfähigem Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest (Serum hCG = serum human chorionic gonadotropin) bei Einschluss aufweisen und bereit sein, eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Studie anzuwenden (z.B. orale Kontrazeptiva, hormonhaltige intrauterine Spirale [IUD], dermal oder injizierbare Kontrazeptiva mit Langzeitwirkung, Tubenligatur).

6. Die Patientinnen und Patienten mussten nach Einschätzung des Untersuchers in der Lage sein, das Wesen und die Erfordernisse der Studie zu verstehen.
7. Die Patientinnen und Patienten mussten bei Einschluss in der 21-Item-Version der Hamilton Depressionsskala (21-HAMD) einen Summenscore von mindestens 18 Punkten aufweisen.

Folgende Medikamente waren während der Studienteilnahme erlaubt:

- Andere Medikamente, die als notwendig für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten erachtet wurden, konnten nach Ermessen des Studienarztes gegeben werden. Die Verabreichung aller Medikamente (einschließlich der Studienmedikamente) wurde in geeigneter Weise dokumentiert.
- Dexamethason 1,5 mg oral und 100 µg hCRH intravenös jeweils als Einmalgabe zur Durchführung des Dexamethason/CRH-Tests

Folgende klinische und demographische Variablen wurden bei Studieneinschluss erhoben:

- körperliche Untersuchung, neurologische Untersuchung
- Schwangerschaftstest (Frauen)
- Vitalparameter (Blutdruck im Sitzen, Puls, Temperatur), EKG, EEG
- Klinische Chemie/Hämatologie, Urinstatus
- Diagnostische Beurteilung anhand der DSM-IV-Kriterien
- Alter, Größe, Gewicht, Body Mass Index
- Alter bei Ersterkrankung, Anzahl der depressiven Phasen
- Klinische Ratings vor Studieneinschluss: 21-HAMD, MADRS, CGI

2.1.1.2 Ausschlusskriterien

Jedes der folgenden Kriterien führte bei Vorliegen zum Ausschluss von der Studie:

1. Schwangerschaft oder Stillzeit
2. Jegliche DSM-IV Achse-I-Störung, die nicht in den Einschlusskriterien aufgeführt ist

3. Patienten, die nach Auffassung des Untersuchers ein erhöhtes Risiko für Suizidalität bzw. Selbst- oder Fremdgefährdung in sich trugen
4. Bekannte Intoleranz oder fehlendes Ansprechen auf Quetiapin oder Escitalopram in der Vorgeschichte
5. Einnahme eines Inhibitors des Cytochrom P450 3A4 innerhalb der letzten 14 Tage vor Studieneinschluss wie z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Troleandomycin, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Fluvoxamin oder Saquinavir
6. Einnahme eines Induktors des Cytochrom P450 3A4 innerhalb der letzten 14 Tage vor Studieneinschluss wie z.B. Phenytoin, Carbamazepine, Barbiturates, Rifampin, Johanniskraut oder Glucocorticoide
7. Einnahme eines Monoaminoxidase-Inhibitors (MAOIs) oder anderer serotonerger Substanzen (z.B. Triptane) innerhalb der letzten 14 Tage vor Studieneinschluss
8. Einnahme eines Antikoagulanz innerhalb der letzten 14 Tage vor Studieneinschluss
9. Gerinnungsstörungen in der Vorgeschichte
10. Einnahme von Substanzen innerhalb der letzten 14 Tage vor Studieneinschluss, die hauptsächlich über Cytochrom P450 2D6 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben (z.B. Flecainid, Propafenon, Metoprolol)
11. Verabreichung eines Depotneuroleptikums innerhalb eines Dosierungsintervalls vor Randomisierung
12. Alkohol- oder Substanzabhängigkeit bei Studieneinschluss (mit Ausnahme von Abhängigkeit ein voller Remission sowie mit Ausnahme von Koffein- oder Nikotinabhängigkeit) gemäß den DSM-IV-Kriterien
13. Opiat-, Amphetamin-, Barbiturat-, Kokain-, Cannabis- oder Halluzinogen-Missbrauch gemäß DSM-IV-Kriterien innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss
14. Medizinische Erkrankungen, die einen Einfluss auf die Absorption, Verteilung, Metabolisierung oder Ausscheidung der Studienmedikamente gehabt haben könnten
15. Instabile oder unangemessen behandelte medizinische Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, Angina pectoris, art. Hypertonie) nach Einschätzung des Untersuchers
16. Beteiligung bei Planung oder Durchführung der Studie
17. Vorausgegangener Einschluss oder Randomisierung zur Behandlung im Rahmen der vorliegenden Studie

18. Teilnahme bei einer anderen Medikamentenstudie innerhalb der letzten 4 Wochen vor Einschluss in die vorliegende Studie
19. Patienten mit Diabetes mellitus (DM), die eines der folgenden Kriterien erfüllten:
 - instabiler DM gemäß dem Anteil des glykolisierten Hämoglobin (HbA1c > 8,5%) bei Studieneinschluss
 - Aufnahme in ein Krankenhaus zur Behandlung von DM oder DM-bezogener Erkrankungen in den vergangenen 12 Wochen
 - DM ohne adäquate ärztliche Behandlung
 - Fehlende Erklärung des behandelnden Arztes, dass der DM des Patienten stabil (unter Kontrolle) ist
 - Fehlende Zustimmung des die DM des Patienten behandelnden Arztes zur Teilnahme des Patienten an der vorliegenden Studie
 - Fehlende Konstanz der Dosis der oralen Antidiabetika bzw. der Diabetesdiät in den letzten 4 Wochen vor Randomisierung; bei Thiazolidinedionen (Glitazonen) sollte die Periode der Konstanz mindestens 8 Wochen betragen
 - Insulineinnahme bei der die tägliche Dosierung bei mindestens einer Gelegenheit innerhalb der vergangenen 4 Wochen vor Studieneinschluss mehr als 10% oberhalb oder unterhalb der mittleren Dosierung während der vorausgegangenen 4 Wochen lag
Anmerkung: Falls ein diabetischer Patient eines dieser Kriterien erfüllte, musste er aus der Studie ausgeschlossen werden, auch wenn der behandelnde Arzt glaubte, dass der Patient stabil sei und an der Studie teilnehmen könnte
20. Eine absolute Anzahl der Neutrophilen $\leq 1.5 \times 10^9$ pro Liter
21. Abnormale Laborparameter von klinischer Relevanz vor Studieneinschluss. Abnormale Laborparameter lagen dann vor, wenn der Normbereich um mehr als das Doppelte des oberen Normwertes überschritten wurde bzw. wenn der Laborwert unter der Hälfte des unteren Normwertes lag.
22. Abnormale Blutdruckwerte, abnormales Elektrokardiogramm oder abnormales Elektroenzephalogramm von klinischer Relevanz vor Studieneinschluss
23. Einnahme von psychotropen Substanzen innerhalb der letzten 3 Tage vor Studieneinschluss oder während der Studiendauer mit der Ausnahme von Zopiclon (bis 7,5 mg pro Nacht) bei Schlafstörungen sowie Lorazepam (bis 2 mg pro Tag) bei innerer Anspannung oder Angst

Es wurden keine Personen in die klinische Prüfung eingeschlossen, die in einem Abhängigkeitsverhältnis zum Sponsor oder den Prüfern stehen. Durch explizite Befragung im Rahmen der Exploration wurde auch ausgeschlossen, dass die Teilnehmer an der vorliegenden klinischen Prüfung noch an anderen klinischen Prüfungen oder Forschungsprojekten teilnahmen.

2.1.1.3 Abbruchkriterien

Die Teilnahme von Patienten an der Studie (Behandlung, Ratings, sonstige Maßnahmen im Rahmen der Studie) konnte zu jedem Zeitpunkt beendet werden. Spezifische Gründe für einen Ausschluss eines Patienten von der Studie waren:

- Abbruch auf Wunsch des Patienten, der zu jedem Zeitpunkt die Möglichkeit besaß, die weitere Teilnahme an der Studie ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass ihm deshalb Nachteile für die weitere Behandlung entstanden
- Verschlechterung des psychischen Befindens bzw. Auftreten von aktiver Suizidalität. Von einer allgemeinen Verschlechterung des psychischen Befindens war auszugehen, wenn es im Verlauf der Studie zu einer mindestens 25-prozentigen Erhöhung des Summenscores in der Hamilton Depressionsskala, bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline (21-HAMD am Tag 0), kam. Klinisch relevante Suizidalität, die zum Abbruch der Studie zwang, lag dann vor, wenn das Item 3 der Hamilton Depressionsskala einen Punktwert von über 2 aufwies. Passive Todeswünsche bei gegebener Bündnisfähigkeit des Patienten, bei denen der Patient glaubhaft versprechen konnte, sich aktiv nichts anzutun, stellten noch keinen Grund für einen Studienabbruch dar.
- Sicherheitsbedenken nach Einschätzung des Untersuchers (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen)
- Ernsthafte Nichteinhaltung des Studienprotokolls nach Einschätzung des Untersuchers
- Inkorrektur Studieneinschluss des Patienten (d.h. Nichterfüllen der erforderlichen Einschlusskriterien bzw. Vorliegen von Ausschlusskriterien)
- Nichterscheinen des Patienten bei Folgeuntersuchungen
- Neuentwicklung von Ausschlusskriterien, z.B. Schwangerschaft

- Falls die Zahl der neutrophilen Granulozyten $< 1,0 \times 10^9/l$ betrug, musste die Blutuntersuchung innerhalb eines Tages wiederholt werden. Wenn erneut die Zahl der neutrophilen Granulozyten unter $1,0 \times 10^9/l$ lag, musste dieser Befund als AE (Adverse Event, unerwünschtes Ereignis) gemeldet werden und der Patient musste von der Studie ausgeschlossen werden. Zusätzlich musste bei diesen Patienten das gesamte Differentialblutbild einschließlich der weißen Blutkörperchen wöchentlich kontrolliert werden, bis die Werte wieder im Normbereich lagen. Solange eine Neutropenie vorlag, sollten die Patienten invasive Eingriffe wie z.B. zahnärztliche Behandlungen, rektale Untersuchungen oder Darmspülungen vermeiden, außerdem den engen Kontakt zu Personen, die offensichtlich krank waren, des Weiteren die Exposition mit frischen Früchten, Gemüse oder Blumen. Falls ein Patient mit einer Neutropenie Fieber oder andere Symptome einer Infektion entwickelt, sollte er den behandelnden Arzt aufsuchen und sofort eine Blutentnahme mit komplettem Differentialblutbild (einschließlich der Leukozyten) erhalten.

Folgende Medikamente waren während der Studienteilnahme verboten:

- Potente Cytochrom P450 3A4 Inhibitoren (unter anderem Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Troleandomycin, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Fluvoxamin und Saquinavir)
- Potente Cytochrom P450 3A4 Induktoen (unter anderem Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate, Rifampin, Johanniskrautpräparate und Glucocorticoide)
- Andere psychotrope Substanzen als die Studienmedikation (Quetiapin Prolong oder Escitalopram) mit Ausnahme von Zopiclon (bis 7,5 mg pro Tag) bei Schlafstörungen sowie Lorazepam (bis 2 mg pro Tag) bei innerer Unruhe und Angstzuständen

2.1.1.3.1 Vorgehen bei Studienabbruch

Patienten, die die Studie abbrachen, wurden in jedem Fall nach dem Grund für ihren Abbruch sowie nach dem Vorhandensein von Nebenwirkungen befragt. Sie wurden von dem Untersucher (Investigator) der Studie gesehen und untersucht. Ernsthafte und unerwartete unerwünschte Ereignisse bzw. Nebenwirkungen wurden weiter verfolgt. Aufzeichnungen, Fragebögen und sonstige Untersuchungsgegenstände wurden vom Patienten zurückgegeben.

2.1.1.3.2 Unerwünschtes Ereignis (UE, „adverse event“):

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustands oder die Verschlechterung eines bereits vorbestehenden medizinischen Zustands, die auf die Exposition gegenüber einem pharmazeutischen Produkt erfolgt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zum pharmazeutischen Produkt besteht oder nicht. Ein unerwünschter medizinischer Zustand kann ein Symptom (z.B. Übelkeit, Brustschmerzen), ein Zeichen (z.B. Tachykardie, vergrößerte Leber) oder ein abnormales Ergebnis einer Untersuchung (z.B. Laborbefunde, EKG) sein. In klinischen Studien kann ein UE unerwünschte medizinische Zustände zu jedem Zeitpunkt der Studie umfassen und bezieht sich auch auf die Run-In- oder Auswaschphase, auch wenn noch kein Studienmedikament verabreicht wurde.

2.1.1.3.3 Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE, „serious adverse event“):

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist ein schwerwiegendes Vorkommnis oder eine schwerwiegende Nebenwirkung, das oder die im Rahmen einer klinischen Studie mit Arzneimitteln bei einem Patienten oder Probanden auftritt. Dabei spielt zunächst keine Rolle, ob das SUE in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Studie steht oder nicht; entscheidend ist allein der zeitliche Zusammenhang.

Laut GCP-Verordnung und deutschem Arzneimittelgesetz gelten alle unerwünschten Ereignisse als schwerwiegend, die:

- den Tod eines Probanden zur Folge haben
- unmittelbar lebensbedrohend sind
- einen unvorhergesehenen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen
- eine bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität zur Folge haben

Trat ein SUE auf, hat der Prüfarzt innerhalb von 24 Stunden den Sponsor oder den Monitor der Studie benachrichtigt. Bestand der Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang mit der

Prüfsubstanz oder dem Prüfverfahren, war der Sponsor der Studie verpflichtet, alle zuständigen Gesundheitsbehörden und alle beteiligten Ethikkommissionen zu informieren sowie die für die Pharmakovigilanz zuständige Abteilung des entsprechenden Herstellers und das Versicherungsunternehmen, das die Patientenversicherung für diese spezielle Studie abgeschlossen hat, von dem SUE in Kenntnis zu setzen. Darüber hinaus schreibt die GCP-Verordnung (Good Clinical Practice, 2010) auch eine ausführliche Dokumentation des SUE vor.

Unerwünschte Ereignisse wurden vom Zeitpunkt der Unterschrift der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie bis zum Studienende aufgezeichnet. Bei jedem Studienvisit wurde der Patient gefragt, ob es irgendwelche Probleme gesundheitlicher Art seit dem letzten Visit gab. Alle UE wurden in geeigneter Weise aufgezeichnet, und zwar unabhängig, ob ein Zusammenhang mit einem Studienmedikament angenommen wurde oder nicht. Die Erfassung von UE bezog sich auf spontan vom Patienten oder vom Personal berichtete bzw. beobachtete UE sowie auf UE, die der Patient auf direkte Befragung hin während eines Studienvisits angab.

Bei jedem UE wurden folgende Parameter beschrieben:

- Beschreibung des Ereignisses
- Datum des Beginns und des Endes
- Die unternommene Aktion hinsichtlich des Studienmedikaments
- Der Ausgang des UE
- Feststellung, ob das UE zum Studienabbruch des Patienten führte
- Feststellung, ob das UE die Kriterien für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfüllt (SUE) oder nicht
- Die Einschätzung des Untersuchers, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Ereignis und dem Studienmedikament besteht
- Schweregrad des UE (a) leicht (Wahrnehmung von Zeichen oder Symptomen, jedoch leicht zu tolerieren) b) mittelschwer (Beschwerden, die eine Einschränkung der normalen Aktivitäten verursachen) c) schwer (Beschwerden, die den Patienten außer Gefecht setzen und ein unfähig machen, normale Aktivitäten auszuüben)

Es ist wichtig, zwischen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und schweren UE zu unterscheiden. Die Schwere eines UE ist eine Frage der Intensität, während ein

schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) durch unten aufgeführte Kriterien definiert ist. Ein UE von schwerer Intensität ist nicht unbedingt ein SUE. Beispielsweise kann Übelkeit, die für mehrere Stunden persistiert, als schwere Übelkeit eingestuft werden, ohne ein SUE zu sein. Andererseits kann ein Schlaganfall, der nur zu einer begrenzten Einschränkung der Alltagsfähigkeiten führt, als leichter Schlaganfall eingestuft werden, ist jedoch als SUE anzusehen.

Schwangerschaft ist nicht als UE anzusehen, außer es besteht der Verdacht, dass ein Studienmedikament mit der Wirksamkeit der kontrazeptiven Medikation interferiert.

Nachfolgeuntersuchungen zu UE konnten nach klinischem Ermessen des Untersuchers erfolgen.

SUE wurden den gesetzlichen Behörden (BfArM, Regierung von Oberbayern) sowie der Ethikkommission vom Untersucher gemäß den lokalen gesetzlichen Bestimmungen gemeldet. Eine Kopie des Berichts über das SUE wurde dem Hersteller des untersuchten pharmazeutischen Produkts gesendet.

2.1.1.3.4 Weitere Variablen der klinischen Sicherheit

Die Messungen und Bestimmung zur Sicherheit und Verträglichkeit der Prüfpräparate schlossen auch Laborbestimmungen (klinische Chemie/Hämatologie), Elektrokardiogramm (EKG), Vitalparameter und körperliche Untersuchungen mit ein.

Die Laboruntersuchungen bestanden aus einem Differentialblutbild (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten), Elektrolyten (Natrium, Kalium, Calcium), Eisen, Ferritin, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Nüchtern-glucose, Gesamteiweiß, Triglyzeride, Cholesterin (auch HDL, LDL), Gesamtbilirubin, Leberenzyme (GOT, GPT, γ -GT), Amylase, Lipase, C-reaktives Protein (CRP), TSH, freies Trijodthyronin (fT3), freies Thyroxin (fT4). Diese Parameter wurden an den Tagen -2, 7, 14, 21, 28 und 35 (ggf. auch beim Abbruchvisit) bestimmt. Zusätzlich wurden an den Tagen -2 und 35 Gerinnungsparameter (Quick, PTT, INR) sowie der Anteil des glykosylierten Hämoglobin (HbA1c) gemessen.

Was das EKG angeht, wurden die Extremitätenableitungen (I, II und III), die Goldberger Ableitungen (aVR, aVL und aVF) sowie die präkordialen Ableitungen (V1-V6) an den Tagen -2, 14 und 35 (ggf. auch beim Abbruchvisit) bestimmt.

Die Vitalparameter umfassten die Messung des Blutdrucks (im Sitzen), der Herzfrequenz sowie der Körpertemperatur (Ohrthermometer) und wurden an den Tagen -2, 0, 7, 14 und 35 aufgezeichnet (ggf. auch beim Abbruchvisit).

Die körperliche Untersuchung bestand aus einer gründlichen Untersuchung der internistischen und neurologischen Symptome und wurde an den Tagen -2 und 35 (ggf. auch beim Abbruchvisit) durchgeführt.

2.1.2 Studienablauf

Die Studieneignung der Patienten wurde vor der Zuteilung zu den Behandlungsgruppen (Quetiapin= Gruppe 1; Escitalopram = Gruppe 2) geprüft. Bei Eignung wurden die Patienten streng sequentiell randomisiert, in der Reihenfolge ihres Einschlusses. Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines im Internet verfügbaren Zufallgenerators (<http://www.randomization.com>). Falls ein Patient die Studie abbrach, wurde die Patientenummer nicht wiederverwendet, außerdem war es nicht erlaubt, dass der Patient erneut in die Studie eingeschlossen wurde.

Im folgendem Abschnitt (Abbildung 13) ein kurzer Überblick bezüglich des Studienablaufes, der im Folgenden Abschnitt noch detaillierter dargestellt wird.

Abbildung 13: Prüfplan

Visit	1	2	3	4	5	6
Tage	-2	-1	0	4	6	7
Schriftliches Einverständnis	X					
Demographische Variablen	X					
Medizinische Vorgeschichte	X					
Ein- und Ausschlusskriterien	X		X			
Schwangerschaftstest (Frauen)	X					
Körperliche Untersuchung	X					
Neurologische Untersuchung	X					
Vitalparameter (RR, Puls, Temp.)	X		X			X
EKG	X					
EEG	X					
Klinische Chemie/ Hämatologie	X					X
Urinstatus	X					
21-HAMD			X	X		X
MADRS			X	X		X
CGI			X	X		X
Cortisol (Plasma, Speichel)		X		X	X	
1,5 mg Dexamethason (23:00 Uhr)		X			X	
CRH Test (14:00-16:15 Uhr)			X			X
Ausgabe Studienmedikation			X	X	X	X
Begleitmedikation	X	X	X	X	X	X
Erfassung Nebenwirkungen		X	X	X	X	X

Abbildung 13: Prüfplan

Visit	7	8	9	10	11	Abschluß- visite
Tage	14	21	28	34	35	
Schriftliches Einverständnis						
Demographische Variablen						
Medizinische Vorgeschichte						
Ein- und Ausschlusskriterien						
Schwangerschaftstest (Frauen)					X	
Körperliche Untersuchung					X	
Neurologische Untersuchung					X	
Vitalparameter (RR, Puls, Temp.)	X				X	
EKG	X				X	
EEG					X	
Klinische Chemie/ Hämatologie	X	X	X		X	
Urinstatus	X				X	
21-HAMD	X	X	X		X	
MADRS	X	X	X		X	
CGI	X	X	X		X	
1,5 mg Dexamethason (23:00 Uhr)				X		
CRH Test (14:00-16:15 Uhr)					X	
Ausgabe Studienmedikation	X	X	X	X		
Begleitmedikation	X	X	X	X	X	X
Erfassung Nebenwirkungen	X	X	X	X	X	X

Nach einer Auswaschphase von mindestens 3 Tagen wurden die Patienten entweder mit Quetiapin Prolong in einer Standarddosierung von 300 mg pro Tag (Gruppe eins) oder Escitalopram in einer Dosierung von 10 mg pro Tag (Gruppe zwei) für jeweils 5 Wochen behandelt.

Die geforderte mindestens dreitägige Auswaschphase entspricht dem sonst üblichen klinischen Vorgehen und vermeidet pharmakologisch relevante, für den Patienten

möglicherweise schädliche Interaktionen zwischen dem Psychopharmakon der Vorbehandlung und dem entsprechenden Studienmedikament (Escitalopram, Quetiapin). Wie in der sonst üblichen klinischen Routine konnte die Auswaschphase durch die Gabe von Benzodiazepinen (in der vorliegenden Studie mit Lorazepam) überbrückt werden, die die Symptome der Depression während der Auswaschphase dämpften bzw. abschwächen konnten.

Wir verzichteten auf eine Verblindung der Medikation, da die Nebenwirkungsprofile von Quetiapin und Escitalopram sich deutlich unterscheiden (z.B. sedierende Effekte von Quetiapin, nicht aber von Escitalopram) und in der klinischen Praxis Escitalopram vorzugsweise am Morgen, Quetiapin Prolong aber hauptsächlich am Abend gegeben wird. In der vorliegenden Studie wurde Escitalopram um 08:00 Uhr morgens, Quetiapin Prolong um 18:00 Uhr abends gegeben.

Die Verabreichung von Quetiapin Prolong wurde zu Beginn der Studie insofern nach oben titriert, als die Patienten der Gruppe eins 50 mg Quetiapin Prolong am Tag 1 und Tag 2 erhielten, 150 mg (3 x 50 mg) Quetiapin Prolong am Tag 3 und Tag 4 sowie 300 mg Quetiapin Prolong von Tag 5 bis Tag 35 (Studienende). Falls Nebenwirkungen in Dosierungen von 50 mg (Tag 1, 2) oder 150 mg (Tag 3, 4) auftraten, konnte der anstehende Aufdosierungsschritt jeweils um 1-2 Tage verschoben werden. Spätestens bei Tag 8 mussten aber alle Patienten der Gruppe eins 300 mg Quetiapin Prolong einnehmen. Falls Nebenwirkungen auftraten, konnte die 300 mg Dosis aber auf 200 mg pro Tag reduziert werden, in Einzelfällen (z.B. bei starker Sedierung) auch auf 150 mg pro Tag. An jedem Studientag wurde die Quetiapin Prolong Dosis abends (18:00 Uhr) verabreicht.

Was Gruppe zwei anbelangt, erhielten die Patienten morgens (08:00 Uhr) 2,5 mg Escitalopram an Tag 1 und 2; 5 mg Escitalopram an Tag 3 und 4 sowie 10 mg Escitalopram von Tag 5 bis Tag 35 (Studienende).

Der Schweregrad der Depression wurde wöchentlich beurteilt, während der ersten Behandlungswoche auch am Tag 4 der Behandlung (Tage 0, 4, 7, 14, 21, 28, 35), wobei die 21-Item-Version der Hamilton-Depressionsskala (21-HAMD), die Montgomery-Asberg-Depressionsskala (MADRS) sowie Clinical Global Impression (CGI) zur Anwendung kamen. Alle Rater waren erfahrene Psychiater und blind gegenüber den hormonellen Messungen und der Art der pharmakologischen Behandlung (Rater-verblindet).

2.1.2.1 Klinische Response

Eine klinische Response ist durch eine mindestens 50-prozentige Reduktion im 21-HAMD-Summenscore nach fünf Wochen Behandlung mit Quetiapin Prolong oder Escitalopram definiert, was den derzeit gültigen Richtlinien der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) entspricht (EMA 17.08.2010) und als Standardkriterium in klinischen Studien zu antidepressiven Medikamenten gilt (Ferrier et al. 1999).

2.1.2.2 Studienendpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war folgender Parameter zur Beurteilung der Aktivität der HHN-Achse: totaler AUC-Wert (Flächenintegral zwischen 15:00 und 16:15 Uhr) für Cortisol während des Dexamethason/CRH-Tests, berechnet nach der Trapezoid-Regel. Dieser Parameter hat sich in zahlreichen Studien als geeignet zur Beurteilung der Aktivität des Stresshormonsystems erwiesen.

Sekundäre Endpunkte waren zusätzliche Parameter zur Beurteilung der HHN-Achsenaktivität (totaler AUC-Wert für ACTH während des Dexamethason/CRH-Tests; basale Konzentrationen von Cortisol und ACTH im Plasma; Cortisolkonzentrationen im Speichel) sowie klinische Parameter (21-HAMD, MADRS, CGI), die sehr gut in klinischen Studien zur Beurteilung des Schweregrades der Depression etabliert sind. Es kamen ausschließlich bewährte Standardmethoden zur Bestimmung der Messwerte und Einschätzung der Outcome-Variablen zum Einsatz. Des Weiteren gab es keine Abweichungen von den Standard-Richtlinien (e.g. ICH), was die klinische Erforschung der entsprechenden Erkrankung (Major Depression) oder der Studienpopulation (depressive Patienten) anbelangte.

Nachdem die Patienten die vorliegende nicht- verblindete Studie beendet hatten, wurden sie pharmakologisch nach Ermessen des behandelnden Arztes behandelt.

2.1.2.3 Neuroendokrinologische Untersuchungen

Die Durchführung des Dex-CRH-Tests erfolgte nach einem standardisierten Protokoll, welches im Folgenden vorgestellt wird.

Der kombinierte Dexamethason/CRH-Test wurde in der vorliegenden Studie vor Behandlungsbeginn (Test 1), nach einer Woche Behandlung (Test 2) sowie erneut nach 5 Wochen Behandlung (Test 3) mit Quetiapin Prolong oder Escitalopram durchgeführt. Die Teilnehmer erhielten eine orale Dosis von 1,5 mg Dexamethason (Fortecortin ®) um 23:00 Uhr des Vortags (Test 1: Tag -1; Test 2: Tag 6; Test 3: Tag 34). Bei einmaliger Gabe von 1,5 mg Dexamethason sind Symptome eines iatrogenen Cushing-Syndroms nicht zu erwarten.

Am folgenden Tag (Test 1: Tag 0; Test 2: Tag 7; Test 3: Tag 35) lagen die Patienten ab 14:00 Uhr in einem Bett. Es wurde ein intravenöser Zugang in eine Unterarmvene in dem Zeitraum zwischen 14:45 Uhr und 15:00 Uhr gelegt und anschließend durch eine physiologische Kochsalzinfusion offen gehalten. Blutproben wurden um 15:00 Uhr, 15:15 Uhr, 15:30 Uhr, 16:00 Uhr sowie um 16:15 Uhr entnommen. Jede Probe wurde unmittelbar danach zentrifugiert und bei -80°C eingefroren, um später daraus die Cortisol- und ACTH-Konzentrationen zu messen. Um 15:02 wurden 100 µg humanes CRH (hCRH Ferring) aufgelöst und innerhalb von 30 Sekunden in die 0,9 % (physiologische) Kochsalzlösung injiziert. Nach Gabe von 100 µg hCRH können vorübergehend (für einige Minuten) gelegentlich leichtes Wärmegefühl im Kopf-, Hals- und Oberkörperbereich sowie leichte Geruchs- und Geschmackssensationen (z.B. metallischer Mundgeschmack) auftreten, die aber, falls sie überhaupt zu beobachten sind, nach wenigen Minuten wieder abklingen.

Während der Untersuchung mussten sich die Patienten in einem Bett in liegender Position unter Ruhebedingungen aufhalten, durften aber nicht schlafen. Die Blutentnahmen erfolgten in einem angrenzenden Raum über einen Dreivegehahn an einer Infusionsleitung, die durch ein Loch in der Wand zwischen Patientenraum und Untersuchungsraum geführt wurde. Durch kontinuierliche Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung mit Hilfe eines Perfusors wurde der intravenöse Zugang während der Testdauer (14:30 bis 16:15 Uhr) offen gehalten. Während der Untersuchung wurde der Patient auch kontinuierlich mit einer Kamera beobachtet und wurden seine Blutdruck- und Pulswerte regelmäßig gemessen. Kontakt konnte über eine Sprechanlage erfolgen. Nach den jeweiligen Blutentnahmen wurden die Überstände der Serum- und Plasmaproben baldmöglichst

durch Zentrifugation getrennt, bei - 80° C eingefroren und bis zur Bestimmung im neurochemischen Labor aufbewahrt.

Ein derartiges fünfwöchiges Studienprotokoll unter Zuhilfenahme serieller Dexamethason/CRH-Tests bei Woche 0, Woche 1 und Woche 5 kam bereits in einer früheren Studie unserer Arbeitsgruppe zur Anwendung, bei der die Effekte von Reboxetin und Mirtazapin auf die Stresshormonachse bei depressiven Patienten untersucht wurden (Schüle et al. 2006) und hat sich dabei sehr bewährt.

2.1.2.2.1 Labormethoden

In jeder Blutprobe wurden die Serumkonzentrationen von Cortisol sowie die Plasmakonzentrationen von ACTH bestimmt. Die Bestimmung der Cortisolwerte erfolgte mittels eines Doppel-Antikörper Radioimmunoassays (RIA). Die Sensitivität („minimale detektierbare Dosis“) für den kommerziell erwerblichen RIA betrug etwa 6,1 nmol/l (Diagnostic Products Corporation®). Die Spezifität des RIAs war hoch mit einer sehr niedrigen Kreuzreaktivität hinsichtlich anderer natürlich vorkommender Hormone und betrug für Cortisol bis zu 6,8% (bei der im Vergleich zum Cortisol niedrigen Konzentration anderer natürlich vorkommender Steroide fiel diese gewisse Kreuzreaktivität nicht ins Gewicht). Die totale Variation (CV) des Cortisol-RIAs war 6,6 %. ACTH wurde mit Hilfe eines immunometrischen Chemilumineszenz-Assays bestimmt (Nichols, San Juan Capistrano, Kalifornien, USA). Die untere Nachweisgrenze für diesen Assay lag bei 0,11 pmol/l. Intra- und Interassay CVs waren unter 4 % bzw. 7 %.

Das Flächenintegral der Hormonkonzentrationen zwischen 15:00 Uhr und 16:15 Uhr (area under the curve = AUC) diente als Parameter für die Ergebnisse der Dexamethason/CRH-Tests.

Die Gesamtmenge des abgenommenen Blutes, das jedem Patienten während der Studie abgenommen wurde, berechnete sich folgendermaßen:

- 3 Dexamethason/CRH-Tests (8 ml pro Entnahme, 7 Entnahmen pro Test): $3 \times 7 \times 8 = 168$ ml

- Blutentnahmen für klinische Chemie/Hämatologie (Hämatologie: 2,7 ml; klinische Chemie: 7,5 ml; Gerinnungsparameter: 5 ml): a) Tage -2 und 35 (ggf. auch Abbruchvisit): Hämatologie + klinische Chemie + Gerinnungsparameter b) Tage 7, 14, 21 und 28: Hämatologie + klinische Chemie. $2 \times (2,7 + 7,5 + 5) + 4 \times (2,7 + 7,5) = 2 \times 15,2 + 4 \times 10,2 = 30,4 + 40,8 = 71,2$

Totales Blutvolumen: $168 + 71,2 = 239,2$ ml. Die Blutproben zur Bestimmung der Hormonparameter wurden sofort zentrifugiert und bei -80°C aufbewahrt, bis sie zu einem späteren Zeitpunkt im Labor gemessen wurden. Sonstige Blutproben wurden am selben Tag im Labor für klinische Chemie und Hämatologie bestimmt.

2.1.2.4 Psychometrische Untersuchungen

Neben den neuroendokrinen Parametern wurden, wie bereits erwähnt, klinische Parameter eingesetzt (21-HAMD, MADRS, CGI), die sehr gut in klinischen Studien zur Beurteilung des Schweregrades im Verlauf der Depressionsbehandlung etabliert sind.

2.1.2.4.1 CGI

Die Fremdbeurteilungs-Skala Clinical Global Impressions (CGI) besteht aus vier Items und dient zur Nutzen-Risiko-Abwägung bei der medikamentösen Behandlung psychisch erkrankter Personen. Die Beurteilung bezieht sich dabei immer auf die gesamte Woche vor dem gegenwärtigen Messzeitpunkt. Die Skala eignet sich sowohl zur Verlaufsbeschreibung, als auch zur Feststellung des Schweregrades zu Behandlungsbeginn bzw. Behandlungsbeendigung. Die Kürze, Einfachheit der Anwendung und hohe Augenscheinvalidität sprechen für den Einsatz der Skala, verleiten jedoch auch zu Interpretationen, die angesichts der unbefriedigenden aufgeklärten Testgüteeigenschaften zu weitreichend sein können. Dies gilt insbesondere für das Item der Zustandsänderung (Item 2), welches in vielen klinischen Studien als Hauptkriterium verwendet wird, um klinische Relevanz einer durch eine therapeutische Maßnahme erzielten Veränderung zu dokumentieren. Der Versuch, ausschließlich die therapeutische Wirksamkeit beurteilen zu lassen, muss als abwegig angesehen werden (Beneke und Rasmus 1992).

2.1.2.4.2 HAMD

Die Hamilton Depression Scale (HAMD) ist das am weitesten verbreitete Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung des Schweregrades einer depressiven Episode. Obwohl von Hamilton (1967) das gemeinsame Rating von zwei Beobachtern und eine anschließende Mittelwertbildung empfohlen wurde, dürfte die Beurteilung heute eher auf dem Urteil eines Raters beruhen. Die Gesamtskala besteht aus 21 Items, die sich mit mehrstufigen Antwortkategorien auf die Intensität der Symptomatik im der vergangenen Woche beziehen. Das Interview mit einem Patienten sollte ca. 30 Minuten dauern, die Informationen sollten dabei nicht durch direktes Abfragen der Items gesammelt werden. Die ursprüngliche Skala bestand aus 17 Items (Hamilton 1960). Später wurde sie auf 21 bzw. 24 Items erweitert (Baumann 1976). In vorliegender Studie wurde die 21-Item-HAMD-Version verwendet.

Eine klinische Response ist in vorliegender Studie definiert als mindestens 50-prozentige Reduktion im Summenscore der 21-HAMD-Items nach fünfwöchiger Behandlung mit dem jeweiligen Studienmedikament (Quetiapin Prolong oder Escitalopram)

2.1.2.4.3 MADRS

Die Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS) besteht aus zehn Items und wird wegen seiner Ökonomie und Veränderungssensitivität in vielen klinischen Studien eingesetzt. Jedes der zehn Items wird gemäß seinem Schweregrad auf einer sechsstufigen Antwortskala eingeschätzt. Die MADRS ist für die Quantifizierung depressiver Störungen im Erwachsenenalter und für die Beurteilung ihrer Verlaufsveränderung geeignet.

2.1.2.5 Datenverarbeitung

Folgende Daten wurden direkt im CRF (Case Record Form) aufgezeichnet:

- körperliche Untersuchung
- neurologische Untersuchung
- Vitalparameter
- Klinische Ratings (21-HAMD, MADRS, CGI)
- Demographische und klinische Daten (Alter, Grösse, Gewicht, Body Mass Index, Alter bei Ersterkrankung, Anzahl der depressiven Episoden)

Folgende Daten wurden mit einer Verzögerung von 1 oder 2 Tagen (nach Messung) in das CRF aufgenommen:

- Schwangerschaftstest
- Klinische Chemie und Hämatologie
- Urinstatus
- EKG
- EEG

Proben für die Hormonbestimmungen (Cortisol, ACTH) wurden sofort zentrifugiert, bei -80°C aufbewahrt und zu einem späteren Zeitpunkt bestimmt. Deswegen wurden die Hormondaten mit einer gewissen Verzögerung im CRF erfasst.

Es wurden CRFs in Papierform benutzt. Nach Vervollständigung der CRFs wurden die Daten in ein elektronisches File (Excel, SPSS 13.0) eingegeben.

Die Studie wurde unter Einhaltung des Datenschutzes durchgeführt. Wie in der Patienteninformation und Einverständniserklärung ausgeführt ist, wurde zugesichert, dass keine individualisierten Daten weitergegeben wurden. Nur die Prüfarzte hatten im Rahmen der entsprechenden gesetzlichen Vorschriften Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen die Studienpatienten namentlich genannt wurden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen und wissenschaftlichen

Zwecken, die Studienpatienten werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser Studie werden die Probanden nicht namentlich genannt.

2.2 Statistische Auswertung

2.2.1 Beschreibung der Analyse-Populationen

Die „intention-to-treat“ (ITT) Population umfasste alle randomisierten Patienten, die eine gültige Baseline-Untersuchung aufwiesen und bei denen mindestens eine Messung der primären Variable (totaler Cortisol AUC-Wert des ersten Dexamethason/CRH-Test) nach der Baseline-Untersuchung erhoben wurde. Die ITT-Population bestand aus 40 depressiven Patienten (20 Patienten in jeder Behandlungsgruppe, d.h. Quetiapin Prolong versus Escitalopram). Die „safety“-Population bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die per-protocol (PP)-Population umfasste alle Patienten, die die Studie gemäß dem Studienprotokoll beendet haben.

Die statistischen Analysen wurden anhand der ITT-Population (N=40) durchgeführt. Was die totalen AUC-Werte (Cortisol, ACTH) anbelangte, wurde die statistische Evaluation auf diejenigen Patienten beschränkt, die alle 3 Dexamethason/CRH-Tests durchlaufen haben (Woche 0, 1 und 5).

Die Geschlechtsverteilung wurde nicht vorher festgelegt und ergab sich nach dem Zufallsprinzip im Rahmen der Randomisierung der studienunabhängig in unserer Klinik aufgenommenen depressiven Patienten, die einer Studienteilnahme zugestimmt hatten. Durch die Randomisierung wurde gewährleistet, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Geschlechtsverteilung der beiden Behandlungsgruppen zu erwarten waren. Aufgrund der in der Literatur beschriebenen Geschlechtsverteilung der unipolaren Depression in der Allgemeinbevölkerung (Frauen: Männer = 2:1) war jedoch zu erwarten, dass beide Behandlungsgruppen eine derartige Geschlechtsverteilung aufweisen würden. Anhand der sich im Rahmen der Randomisierung ergebenden Geschlechtsverteilung könnten auch mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede der Studienpräparate untersucht werden.

2.2.2 Methoden der statistischen Analyse

Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines online verfügbaren Computer-Randomisierungsprogrammes (<http://www.randomization.com>).

Bei der Analyse der Ergebnisse des Dexamethason/CRH-Tests wurden die Flächenintegrale (AUC-Werte) für Cortisol und ACTH nach der Trapezoid-Regel berechnet. Um endokrinologische und klinische Parameter zwischen der Quetiapin Prolong- und der Escitalopram-Gruppe vergleichen zu können, wurden ANOVAs für Meßwiederholungen gerechnet (Innergruppenfaktor: Zeit, d.h. Woche 0-5; Zwischengruppenfaktor: Behandlung, d.h. Quetiapin Prolong versus Escitalopram). Bei fehlender Normalverteilung und nicht gegebener Sphärizität der Daten (positiver Mauchly W-Test) erfolgte vor der Analyse eine Logarithmierung der Daten. Um mögliche Assoziationen zwischen den Ergebnissen des Dexamethason/CRH-Tests und den klinischen Ratings (21-HAMD, MADRS, CGI) erfassen zu können, wurden Korrelationen berechnet (Pearson's Korrelationskoeffizient, bei fehlender Normalverteilung Spearman's Rho).

Cortisol-Improver bei Woche 1 bzw. bei Woche 5 wurden diejenigen Patienten bezeichnet, deren Cortisol-Peakwert im Rahmen des Dexamethason/CRH-Test sich bei Woche 1 bzw. Woche 5 im Vergleich zum Ausgangswert (Woche 0) erniedrigt hatte. Um die prädiktive Aussagekraft des Cortisol-Improvements hinsichtlich der klinischen Besserung zu überprüfen, wurden Cortisol-Improver und Non-Improver bei Woche 1 hinsichtlich der klinischen Ratings (Woche 0-5) mit Hilfe einer ANOVA für Messwiederholung verglichen. Zusätzlich wurden Responderaten bei Woche 5 und Raten an Cortisol-Improvement bei Woche 1 (ggf. auch bei Woche 5) in eine Vierfeldertafel aufgetragen und mit Hilfe des χ^2 -Tests untersucht.

Als nominales Signifikanzniveau wurde ein alpha-Fehler von 0,05 akzeptiert. Das Software-Programm SPSS, Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) wurde zur statistischen Datenanalyse benutzt.

2.2.3 Bestimmung der Stichprobengröße

Eine Stichprobengröße von 40 depressiven stationären Patienten (20 Patienten in jeder Behandlungsgruppe) wurde als ausreichend angesehen, um den Einfluss von Antidepressiva auf das HHN-System in Beziehung zur antidepressiven Wirksamkeit zu untersuchen, wie es

in einer früheren Studie unserer Arbeitsgruppe gezeigt werden konnte, in der Mirtazapin und Reboxetin verglichen wurden (Schüle et al. 2006).

2.2.4 Statistische Auswertung der HHN-Ergebnisse

Zur Beurteilung der Aktivität der HHN-Achse wurde der AUC-Wert (Area-Under-The-Curve) berechnet. Der totale AUC-Wert (Flächenintegral zwischen 15:00 und 16:15 Uhr) für Cortisol wurde für die fünf Messzeitpunkte während des Dexamethason/CRH-Tests nach der Trapezoid-Regel berechnet. Dieser Parameter hat sich in zahlreichen Studien als geeignet zur Beurteilung der Aktivität des Stresshormonsystems erwiesen.

Es wurden zusätzliche Parameter zur Beurteilung der HHN-Achsenaktivität hinzugenommen: totaler AUC-Wert für ACTH während des Dexamethason/CRH-Tests, basale Konzentrationen von Cortisol und ACTH im Plasma, sowie Cortisolkonzentrationen im Speichel).

Es kamen ausschließlich bewährte Standardmethoden zur Bestimmung der Messwerte und Einschätzung der Outcome-Variablen zum Einsatz. Des Weiteren gibt es keine Abweichungen von den Standard-Richtlinien (e.g. ICH), was die klinische Erforschung der entsprechenden Erkrankung (Major Depression) oder der Studienpopulation (depressive Patienten) anbelangt.

2.2.5 Statistische Auswertung der Ratings

Cortisol-Improver bei Woche 1 bzw. bei Woche 5 wurden diejenigen Patienten bezeichnet, deren Cortisol-Peakwert im Rahmen des Dexamethason/CRH-Test sich bei Woche 1 bzw. Woche 5 im Vergleich zum Ausgangswert (Woche 0) erniedrigt hatte. Um die prädiktive Aussagekraft des Cortisol-Improvements hinsichtlich der klinischen Besserung zu überprüfen, wurden Cortisol-Improver und Nonimprover bei Woche 1 hinsichtlich der klinischen Ratings (Woche 0-5) mit Hilfe einer ANOVA für Messwiederholung verglichen. Zusätzlich wurden Responseraten bei Woche 5 und Raten an Cortisol-Improvement bei Woche 1 (ggf. auch bei Woche 5) in eine Vierfeldertafel aufgetragen und mit Hilfe des χ^2 -Tests untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische und demographische Variablen der Studienpopulation

Der erste Patient wurde am 25.08.2009 in die Studie eingeschlossen, der letzte Patient beendete die Studie am 23.12.2010.

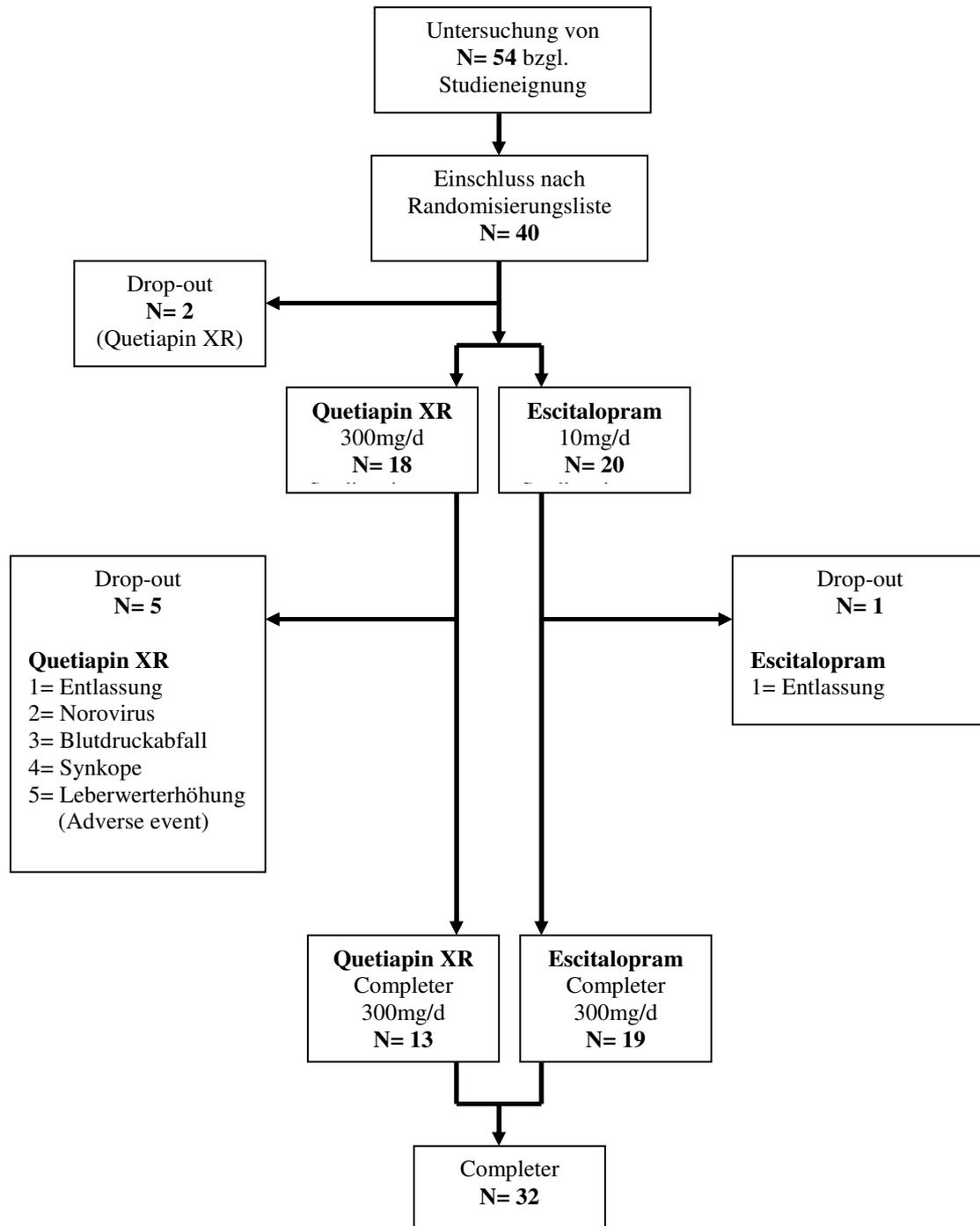
Es wurden 54 depressive Patienten bzgl. einer Studieneignung untersucht, wovon 40 Patienten eine Studieneignung aufwiesen und einer Studienteilnahme zustimmten (siehe Grafik 1). 2 Patienten der rekrutierten 40 Versuchspersonen haben die Einverständniserklärung unterschrieben, jedoch vor der ersten Einnahme der Studienmedikation die Einverständnis widerrufen. Diese beiden Patienten hätten laut Randomisierungsplan Quetiapin Prolong bekommen.

Von den verbleibenden 38 Patienten (25 Männer, 13 Frauen), die die Studienmedikation bekamen, erhielten gemäß Randomisierungsplan 18 Patienten Quetiapin Prolong, 20 Patienten Escitalopram. Von diesen 38 Patienten, welche die Studienmedikation erhielten, haben 32 die Studie vollständig abgeschlossen (siehe Grafik 1: „Completer“). Von den 32 Patienten mit Studienabschluss erhielten 13 Patienten Quetiapin und 19 Patienten Escitalopram. Die Gründe der insgesamt 8 Drop-out-Patienten wurden gemäß Studienprotokoll erfasst: 2 Patienten ließen sich kurz vor Studienende entlassen und lehnten eine Beendigung der Studie ab. 1 Patient musste wegen einer Norovirusinfektion kurz vor Studienende aus der Studie genommen werden. 1 Patient musste in der Aufdosierungsphase von Quetiapin wegen einer Synkope unter 150 mg Quetiapin Prolong aus der Studie genommen werden (Drop out wegen Blutdruckabfall als Nebenwirkung unter Quetiapin). Auch ein weiterer Patient musste wegen Blutdruckabfall unter Quetiapin Prolong in der Aufdosierungsphase aus der Studie genommen werden. 1 Patient musste wegen Leberwerterhöhungen unter Quetiapin aus der Studie genommen werden (Adverse event).

Das durchschnittliche Alter der 32 Versuchsteilnehmer lag in der Quetiapin-Gruppe bei 40,94 Jahren, in der Escitalopram-Gruppe bei 38,76 Jahren.

Alle nachfolgenden Analysen wurden mit den 32 Patienten durchgeführt, welche die Studie erfolgreich abgeschlossen haben.

Grafik 1: Einteilung der Patienten



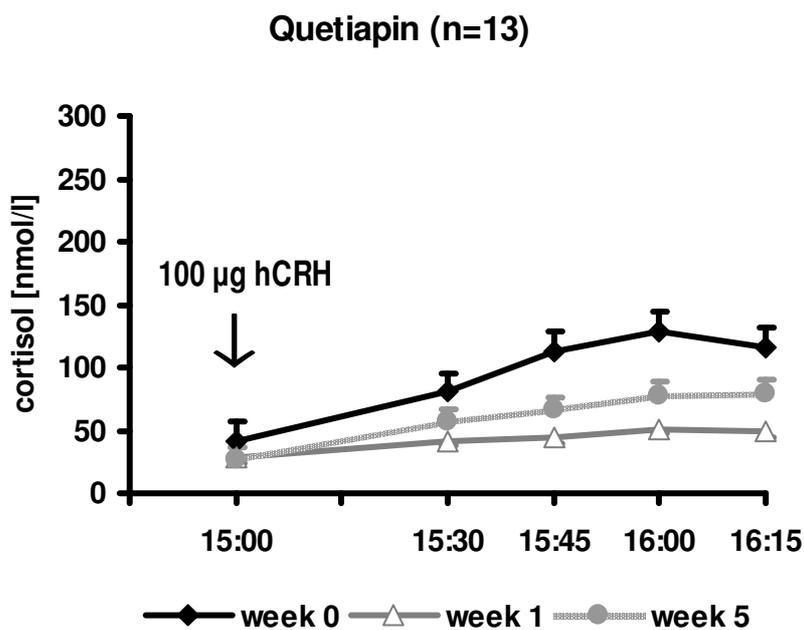
3.2 Cortisol-Sekretion

3.2.1 Gesamtsample

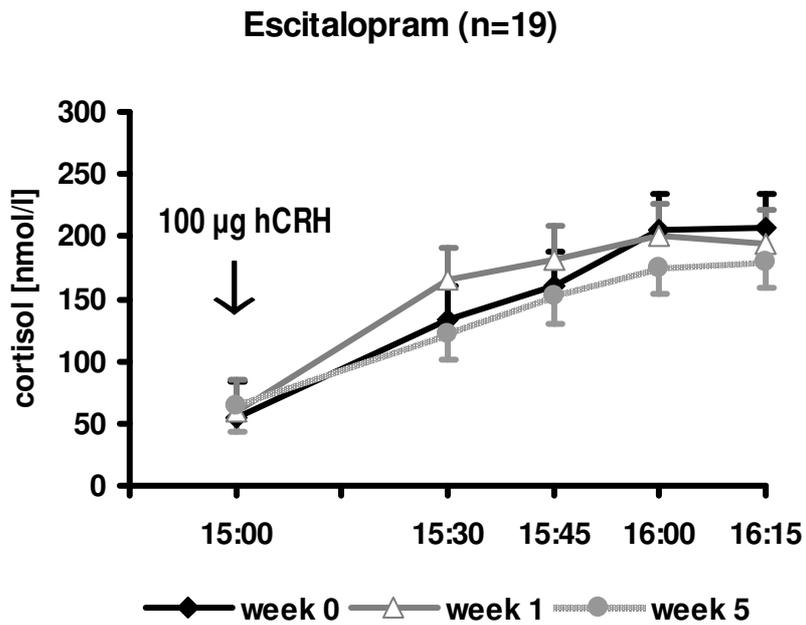
3.2.1.1 Deskriptive Auswertung (Gesamtsample)

Wie Grafik 2, 3 und 4 sowie Tabelle 2 (Tabellenanhang) zeigen, führte Quetiapin bereits nach einer Woche zu einer deutlichen Absenkung des Cortisolwertes im Dex/CRH-Test, in Woche fünf zeigte sich ein relativ geringer Rebound-Effekt bzgl. Cortisol in der Quetiapin-Studienbedingung. Escitalopram hingegen führt zu einer deutlich geringeren Inhibition von Cortisol.

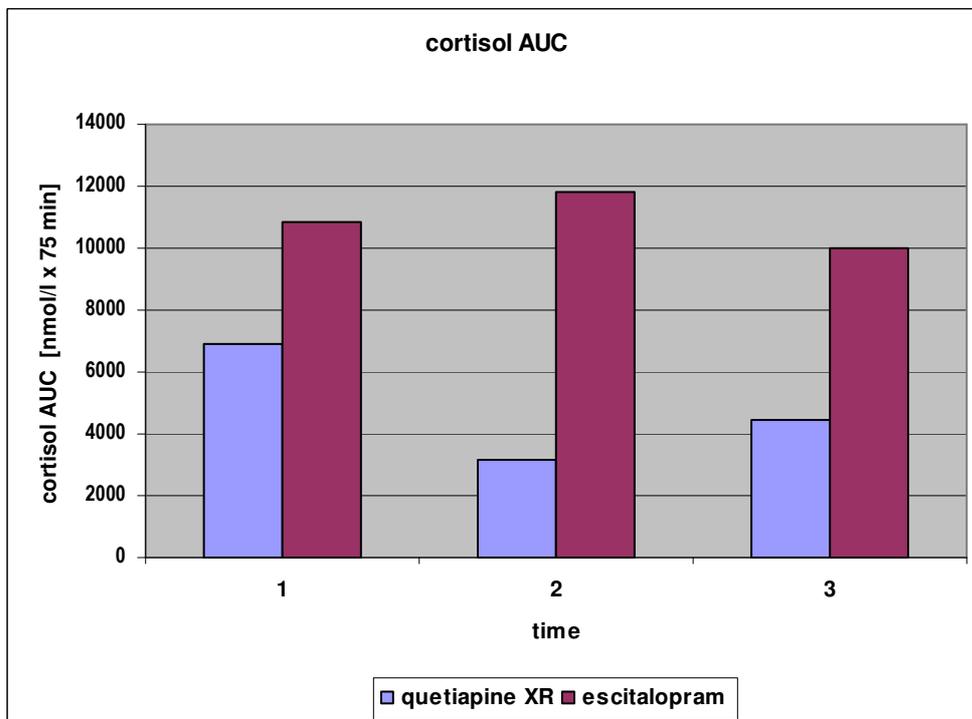
Grafik 2: Dex/CRH-Test Quetiapin



Grafik 3: Dex/CRH-Test Escitalopram



Grafik 4: Balkendiagramm Dex/CRH-Test



time: 1 = week 0, 2 = week 1, 3 = week 5

3.2.1.2 ANOVA (Gesamtsample) bzgl. Cortisol-Sekretion

Bei der Analyse der Ergebnisse des Dexamethason/CRH-Tests wurden die Flächenintegrale (AUC-Werte) für Cortisol und ACTH nach der Trapezoid-Regel berechnet. Um endokrinologische und klinische Parameter zwischen der Quetiapin Prolong- und der Escitalopram-Gruppe vergleichen zu können, wurden ANOVAs für Messwiederholungen gerechnet (Innergruppenfaktor: Zeit, d.h. Woche 0 bis 5; Zwischengruppenfaktor: Behandlung, d.h. Quetiapin Prolong versus Escitalopram). Bei fehlender Normalverteilung und nicht gegebener Sphärizität der Daten (signifikanter Mauchly W-Test) erfolgte vor der Analyse eine Logarithmierung der Daten.

a) Testen der Voraussetzungen

Um eine Varianzanalyse zu berechnen, müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein (Intervallskalenniveau, Normalverteilung der Variablen zu jedem Messzeitpunkt, Homogenität der Kovarianzen und Varianzen), welche a priori vor der eigentlichen Durchführung der Varianzanalyse getestet wurden.

Die Normalverteilung wurde mittels des Kolmogoroff-Smirnoff (KS)-Test (H_0 = Normalverteilung ist gegeben) für jede in der Varianzanalyse aufgenommenen Variable ermittelt (siehe Tabellenanhang: Tabelle 3, Tabelle 4 und Tabelle 5).

Für alle Variablen konnte die H_0 -Hypothese der Normalverteilung angenommen werden, außer für den CGI-Wert des ersten und zweiten Ratings, so dass bei den weiteren Berechnungen diese Daten nicht verwendet wurde.

Anschließend wurde die Homogenität der Varianzen (Sphärizitätsannahme) mittels des Mauchly-W-Tests bestätigt ($p=0,74$), so dass eine Logarithmierung der Daten entfiel (siehe Tabellenanhang: Tabelle 6).

b) Ergebnisse

Für die Berechnung der Varianzanalyse mit Messwiederholung wurde als Innergruppenfaktor die Variable „Zeit“ der Cortisol-AUC-Messung (3 Messungen: Woche 0, 1, 5) und als Zwischengruppenfaktor die Variable „Behandlung“ (Quetiapin Prolong versus Escitalopram) festgelegt.

Die ANOVA (siehe Tabellenanhang: Tabelle 7) erbrachte nach Wilks' Lambda keinen signifikanten Zeit-Effekt ($F= 0,718$; $df= 2,000$; $29,000$; $p= 0,496$).

Die Analyse der Gruppeneffekte (siehe Tabellenanhang: Tabelle 8) der ANOVA zeigte einen hoch signifikanten Gruppen-Effekt ($F= 11,414$; $df= 1$; $1235303859,492$; $p= 0,002$), d.h. die beiden Prüfsubstanzen Quetiapin Prolong und Escitalopram unterscheiden sich hinsichtlich der gemittelten Cortisol-AUC-Werte (Woche 0, 1 und 5) signifikant voneinander.

Die ANOVA der Interaktion Zeit x Behandlung zeigte nach Wilks' Lambda kein signifikantes Ergebnis ($F= 1,368$; $df= 2,000$; $29,000$; $p= 0,271$).

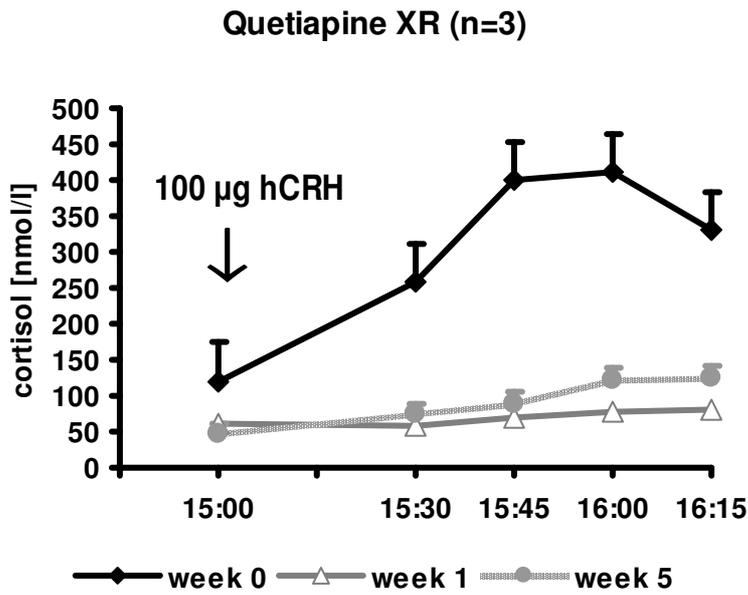
Zwar war deskriptiv (siehe Tabellenanhang: Tabelle 9) eine gewisse Abnahme des mittleren Flächenintegrals des Cortisolwertes im Verlauf der fünf Behandlungswochen bei beiden Gruppen deutlich erkennbar (Quetiapin Woche 0: $7455,513 \pm 2466,072$ nmol/l x min; Quetiapin Woche 1: $3477,790 \pm 2172,280$ nmol/l x min; Quetiapin Woche 5: $4864,771 \pm 2073,089$ nmol/l x min; Escitalopram Woche 0: $4864,771 \pm 2039,861$ nmol/l x min; Escitalopram Woche 1: $13858,855 \pm 1796,845$ nmol/l x min; Escitalopram Woche 5: $11134,066 \pm 1714,797$ nmol/l x min), jedoch konnte in der statistischen Testung aufgrund der geringen Fallzahl weder der Zeit-Effekt noch der Interaktionseffekt Zeit x Behandlung ein signifikantes Ergebnis erzielen.

3.2.2 Subanalyse der Nonsuppressoren bzgl. Cortisol-Sekretion

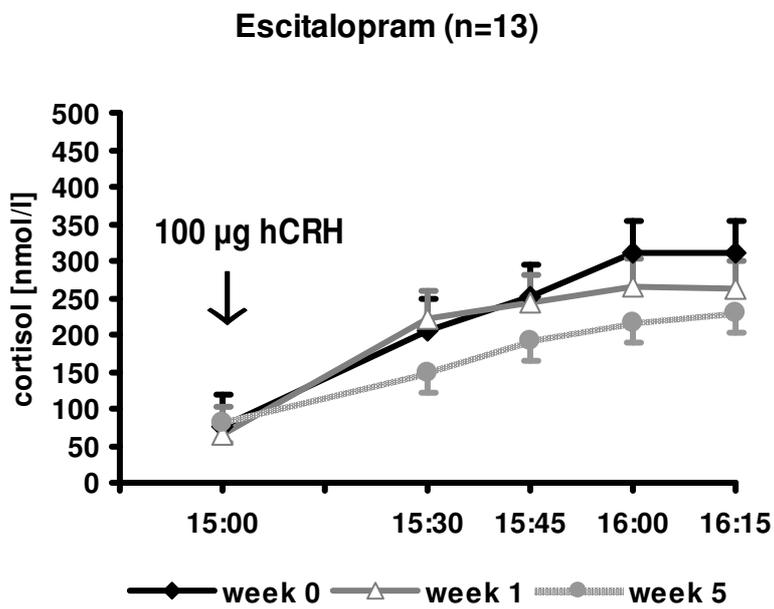
3.2.2.1 Deskriptive Auswertung

Wie die Grafiken 5, 6 und 7 sowie Tabelle 10 (Tabellenanhang) zeigen, kam es insbesondere bei den Nonsuppressoren der Quetiapingruppe zu einer sehr deutlichen Reduktion der Cortisolwerte während des Dex/CRH-Tests bereits nach einer Woche, wobei die Cortisolwerte in der Quetiapingruppe nach 5 Wochen wieder leicht anstiegen, während in der Escitalopramgruppe ein schwächer ausgeprägter, aber kontinuierlicher Abfall der Cortisolwerte im Dex/CRH-Test von Woche 0 bis Woche 5 zu beobachten war.

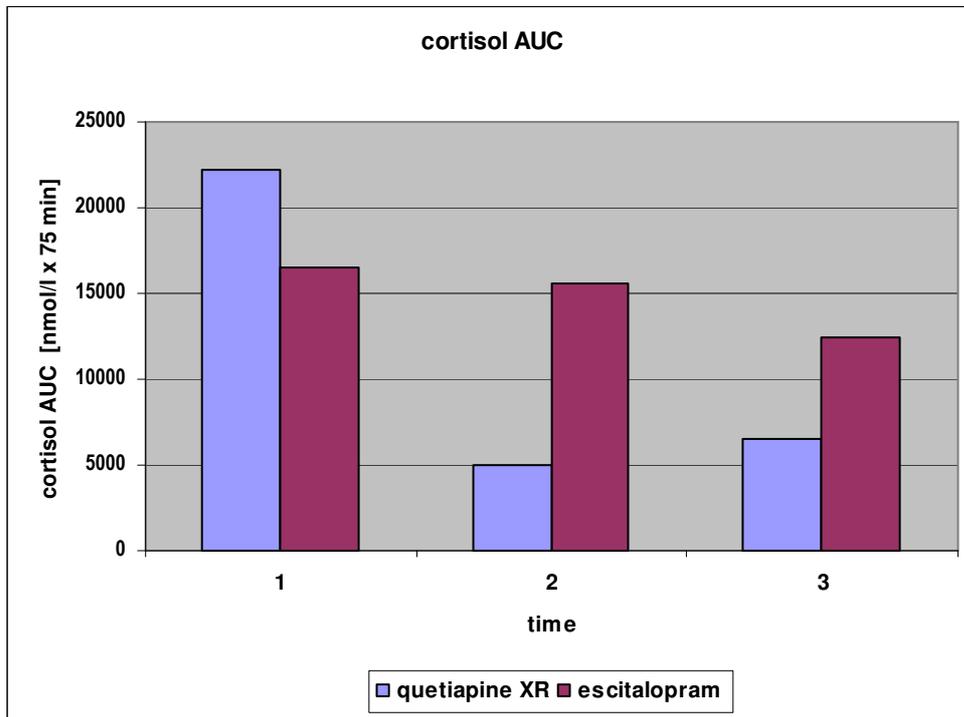
Grafik 5: Dex/CRH-Test Quetiapin-Nonsuppressoren



Grafik 6: Dex/CRH-Test Escitalopram-Nonsuppressoren



Grafik 7: Dex/CRH-Test Suppressoren



time: 1 = week 0, 2 = week 1, 3 = week 5

3.2.2.2 ANOVA (Subanalyse der Nonsuppressoren) bzgl. Cortisol-Sekretion

Gemäß den Fragestellungen des Studienprotokolls wurden weitere ANOVA's für die Subgruppe der Cortisol-Non-Suppressoren berechnet. Hierfür wurde das Gesamtsample von 32 depressiven Patienten anhand des Medians des ersten Cortisol-AUC-Wertes im Rahmen des ersten Dex/CRH-Tests in Woche 0 geteilt. Dabei wurden definitionsgemäß diejenigen Patienten, die nach der vorabendlichen Dexamethasongabe mit ihren Cortisol-AUC-Werten bei Woche 1 unterhalb des Medians lagen, als Cortisol-Suppressoren bezeichnet (Dexamethason-vermittelte Suppression der CRH-induzierten Cortisolsekretion bereits vor Behandlungsbeginn mit Quetiapin Prolong oder Escitalopram). Patienten mit Cortisol-AUC-Werten über dem Median bei Woche 0 wurden als Cortisol-Nonsuppressoren eingestuft (verminderte Supprimierung der CRH-induzierten Cortisol-Stimulation nach vorheriger Gabe von Dexamethason). Der Median, welche über beide Gruppe gemeinsam ermittelt wurde, betrug 8410,3500 nmol/l x min. Die Analyse ergab ein Ungleichgewicht im Verhältnis von Nonsuppressoren und Suppressoren bei Woche 0, was die beiden Behandlungsgruppen anbelangt. In der Quetiapin-Gruppe gab es nur 3 Nonsuppressoren bei Woche 0, während die

Escitalopram-Gruppe bei Woche 0 13 Nonsuppressoren aufwies. Insgesamt ergab sich ein Split-Sample von 16 Nonsuppressoren bei Woche 0 (Baseline), mit denen die folgende ANOVA durchgeführt wurde.

a) Testen der Voraussetzungen

Die Voraussetzungen für eine ANOVA wurden erneut mit der Subgruppe der Nonsuppressoren berechnet. Für alle Variablen der nachfolgend berechneten Varianzanalyse konnte die Ho-Hypothese der Normalverteilung mittels des Kolmogoroff-Smirnoff-Tests angenommen werden (siehe Tabellenanhang: Tabelle 11,12,13).

Anschließend wurde die Homogenität der Varianzen (Sphäritätsannahme) mittels des Mauchly-W-Tests bestätigt ($p=0,486$), so dass die Voraussetzungen der ANOVA als erfüllt angesehen werden konnten (siehe Tabellenanhang: Tabelle 14).

b) Ergebnisse

Für die Varianzanalyse mit Messwiederholung der Cortisol-AUC-Werte der Nonsuppressoren wurde, wie bereits bei dem Gesamtsample, als Innergruppenfaktor die Variable „Zeit“ (3 Messungen des Cortisol-AUC's: Woche 0, Woche1, Woche 5) und als Zwischengruppenfaktor die Variable „Behandlung“ (Quetiapin Prolong versus Escitalopram) festgelegt.

Die ANOVA zeigte nach Wilks' Lambda ein hoch signifikantes Ergebnis für den Faktor „Zeit“ ($F= 4,800$; $df= 2$; $13,000$; $p= 0,027$), d.h. das Flächenintegral des Cortisolwertes veränderte sich bei den Baseline-Nonsuppressoren (Nonsuppressoren bei Woche 0) im Verlauf der fünf Wochen signifikant in beiden Gruppen Quetiapin Prolong und Escitalopram (siehe Tabellenanhang: Tabelle 15). Um die Richtung des signifikanten Zeit-Effekts zu interpretieren wurden die deskriptiven Statistiken (siehe Tabellenanhang: Tabelle 16) herangezogen: in beiden Behandlungsgruppen sank der Cortisol-AUC-Wert stark ab.

Die ANOVA für Meßwiederholungen zeigte aber für den Zwischengruppenfaktor „Behandlung“ kein signifikantes Ergebnis ($F= 1,005$; $df= 1$; $9300,692$; $p= 0,333$), d.h. in dem Subsample der Nonsuppressoren konnten in der ANOVA keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Quetiapin Prolong, Escitalopram) nachgewiesen werden (siehe Tabellenanhang: Tabelle 17).

Darüber hinaus ergab sich nach Wilks' Lambda in der ANOVA kein signifikantes Ergebnis für den Interaktionseffekt „Zeit x Behandlung“ ($F= 2,562$; $df= 2; 13,000$; $p= 0,115$), d.h. es ließen sich auch keine signifikanten Wechselwirkungen zwischen dem zeitlichen Verlauf der Cortisol-AUC-Werte und dem Einfluß der Behandlung (Quetiapin Prolong, Escitalopram) nachweisen.

Zwar deuteten sich deskriptiv gewisse Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Cortisol-AUC-Werte an (Quetiapin Woche 0: $22228,625 \pm 4593,574$ nmol/l x min; Quetiapin Woche 1: $5038,000 \pm 4127,078$ nmol/l x min; Quetiapin Woche 5: $6502,950 \pm 4902,615$ nmol/l x min; Escitalopram Woche 0: $16483,333 \pm 5988,879$ nmol/l x min; Escitalopram Woche 1: $15564,577 \pm 15564,577$ nmol/l x min; Escitalopram Woche 5: $12420,392 \pm 2355,140$ nmol/l x min), der statistische Nachweis eines signifikanten Effektes des Zwischengruppenfaktors „Behandlung“ bzw. eines signifikanten Interaktionseffektes „Zeit x Behandlung“ gelang aber nicht (siehe Tabellenanhang: Tabelle 16).

3.3. Klinische Ratings

3.3.1 Deskriptive Auswertung der klinischen Ratings

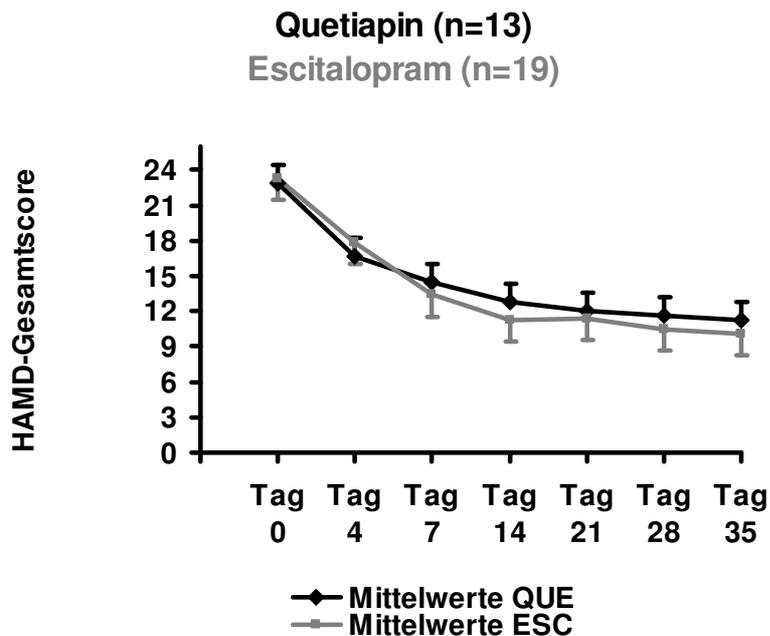
Um der Frage, ob Quetiapin möglicherweise früher bzw. häufiger zu einer Response bzw. Remission der depressiven Symptomatik als Escitalopram wirkt, beantworten zu können, wurden zunächst deskriptive Auswertungen vorgenommen.

Von 38 Patienten, welche die Studienmedikation erhielten, haben 32 die Studie vollständig abgeschlossen. Von den 32 Patienten mit Studienabschluss erhielten 13 Patienten Quetiapin und 19 Patienten Escitalopram. Die vollständige Anzahl der im Studienprotokoll vorgesehenen klinischen HAMD-Ratings (21-Item Version, 7 Messzeitpunkte) erfüllten somit insgesamt 32 Patienten, die in die folgenden Analysen einbezogen wurden.

Die HAMD-Werte wurden im Verlauf der 5 Wochen insgesamt zu 7 Messzeitpunkten erhoben: Tag 0, 4, 7, 14, 21, 28, 35. Die Mittelwerte der beiden Gruppen (Escitalopram und Quetiapin Prolong) sind deskriptiv sehr kongruent (siehe Tabellenanhang: Tabelle 18): in beiden Gruppen sinken die HAMD-Summenscores über die Zeit (Quetiapin HAMD Tag 0: $22,8462 \pm 0,80739$; HAMD Tag 35: $11,2308 \pm 1,71776$; Escitalopram HAMD Tag 0: $23,2632 \pm 1,02553$; HAMD Tag 35: $10,1053 \pm 1,49638$)

Der ähnliche Verlauf einer starken Reduktion der HAMD-Werte im Sinne einer klinischen Besserung ist sowohl in der Escitalopram-, als auch in der Quetiapin-Gruppe, deutlich zu erkennen (siehe Grafik 8).

Grafik 8: HAMD-Reduktion Escitalopram und Quetiapin



Insgesamt gab es zu Studienende (Woche 5) 18 Responder, wovon 7 (38,9 %) der Quetiapin-Gruppe und 11 (61,1 %) der Escitalopram-Gruppe angehörten (siehe Tabellenanhang: Tabelle 19).

3.2.2.2 ANOVA (Subanalyse der 7 HAMD-Ratings)

Gemäß den Fragestellungen des Studienprotokolls wurden weitere ANOVA's mit Messwiederholung für die Gesamtstichprobe der 32 Patienten berechnet. Hierbei wurde der Fragestellung nachgegangen, inwiefern sich die beiden Behandlungsgruppen bzgl. eines möglichen frühen Ansprechens im Sinne einer Besserung der klinischen Symptomatik im HAMD-Summenscore über die 7 Messzeitpunkte hinweg unterschieden. Für die berechnete ANOVA wurde als Between-Faktor die Variable Behandlungsbedingung

(Escitalopram vs. Quetiapin), als Within-Faktor (Wiederholungsfaktor) wurden die 7 Messzeitpunkte der HAMD-Ratings festgelegt. Anschließend an die ANOVA wurden post-hoc-Analysen durchgeführt.

a) Testen der Voraussetzungen

Die Voraussetzungen für eine ANOVA wurden für die beiden Behandlungsgruppen überprüft, so dass für alle Variablen der nachfolgend berechneten Varianzanalyse die Ho-Hypothese der Normalverteilung mittels des Kolmogoroff-Smirnoff-Tests angenommen werden konnte (siehe Tabellenanhang: Tabelle 20).

Anschließend wurde die Homogenität der Varianzen (Sphäritätsannahme) mittels des Mauchly-W-Tests nicht bestätigt ($p=0,00$), so dass die bei der Analyse der ANOVA die Epsilon-Korrektur nach Greenhouse-Geisser vorgenommen wurde, um eine progressive Entscheidung zu umgehen (siehe Tabellenanhang: Tabelle 21).

b) Ergebnisse

Die ANOVA zeigte gemäß der Greenhouse-Geisser-Korrektur ein hoch signifikantes Ergebnis für den Faktor „Zeit“ ($F= 41,605$; $df= 3,314$; $1130,619$; $p= 0,000$), d.h. der HAMD-Gesamtscore veränderte sich im Laufe der 7 Messzeitpunkte signifikant in beiden Gruppen Quetiapin Prolong und Escitalopram (siehe Tabellenanhang: Tabelle 22). Um die Richtung des signifikanten Zeit-Effekts zu interpretieren wurden die deskriptiven Statistiken (siehe Tabellenanhang: Tabelle 18) herangezogen: in beiden Behandlungsgruppen reduzierten sich die HAMD-Werte.

Die ANOVA der Behandlungsgruppe zeigte kein signifikantes Ergebnis ($F= 0,157$; $df= 1$; $17,465$; $p= 0,695$), d.h. hinsichtlich der Reduktion des HAMD-Wertes unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen Quetiapin Prolong und Escitalopram nicht signifikant (siehe Tabellenanhang: Tabelle 23).

Der Interaktionseffekt „Zeit x Behandlung“ wurde nach Epsilon-Korrektur (Greenhouse-Geisser) nicht signifikant ($F= 0,510$; $df= 13,851$; $0,510$; $p= 0,695$), d.h. hinsichtlich der Reduktion des HAMD-Wertes über die 7 Messzeitpunkte hinweg hatte die Zugehörigkeit zu einer der beiden Behandlungsgruppen Quetiapin Prolong und Escitalopram keinen Einfluss (siehe Tabellenanhang: Tabelle 22).

c) Analyse der Einzelitems des HAMDs

Anschließend wurden zusätzlich noch mehrere Subanalysen der einzelnen 21 HAMD-Items für die beiden Behandlungsgruppe Escitalopram und Quetiapin Prolong über die 7 Erhebungszeitpunkte berechnet, um etwaige Unterschiede hinsichtlich einer Reduktion spezifischer Symptome (Einzelitems) zu detektieren. Hierfür wurden mehrere, unabhängige T-Tests mit Bonferroni-Korrektur berechnet. Zur Prüfung der Voraussetzung der Varianzhomogenität wurde hier der Levene-Test verwendet, wobei je nach vorliegender bzw. fehlender Signifikanz bei den einzelnen Items das entsprechende zweiseitige Signifikanzniveau nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur verwendet wurde.

Es gab über die 7 Messzeitpunkte keine signifikanten Effekte der Einzelitems zwischen den beiden Treatmentgruppen Escitalopram und Quetiapin Prolong (siehe Tabellenanhang: Tabelle 36: T-Tests Einzelitems Messung 1-7 Que*Esc),

3.4. Cortisol Improvement bei Woche 1 und Prädiktion des Therapieerfolges

3.4.1 ANOVA (Cortisol-Improver)

Um die prädiktive Aussagekraft des Cortisol-Improvements hinsichtlich der klinischen Besserung (gemäß Rating HAMD) zu überprüfen, wurden Cortisol-Improver und Cortisol-Nonimprover bei Woche 1 hinsichtlich der klinischen Ratings (Woche 0-5) mit Hilfe einer ANOVA für Messwiederholung verglichen. Als Cortisol-Improver bei Woche 1 wurden diejenigen Patienten bezeichnet, deren Cortisol-Peakwert im Rahmen des Dexamethason/CRH-Test sich bei Woche 1 im Vergleich zum Ausgangswert (Woche 0) erniedrigte.

Hierfür wurde zuerst der Peak des Cortisol-Wertes während des Dex/CRH-Tests der Woche 1 für jeden Patienten berechnet. Anschließend wurde eine quantitative Kategorienzuordnung vorgenommen (0=Improver, 1=Non-Improver), anhand dessen der Datensatz in Cortisol-Improver und Non-Improver bei Woche 1 unterteilt wurde, bevor die ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt wurde. Von den 32 Patienten des Gesamtsamples waren 16 Patienten Cortisol-Improver beim 2. Dex/CRH-Test in Woche 1, 16 Patienten waren Cortisol-Nonimprover.

Als Innergruppenfaktor wurden die sieben HAMD-Gesamtscores der Tage 0, 7, 14, 21, 28 und 35, als Zwischengruppenfaktor wurde die Gruppenzugehörigkeit zu Cortisol-Improvern vs. Nonimprovern festgelegt.

a) Testen der Voraussetzungen

Die Normalverteilung aller in die Analyse einbezogenen Variablen (HAMD-Ratings) wurde für die beiden Subgruppen der Cortisol-Improver und Non-Improver erneut berechnet und als erfüllt betrachtet (siehe Tabellenanhang: Tabelle 24).

Anschließend wurde die Homogenität der Varianzen (Sphäritätsannahme) mittels des Mauchly-W-Tests (siehe Tabellenanhang: Tabelle 25) getestet ($p=0,001$), und als nicht erfüllt betrachtet, weshalb bei den folgenden Analysen die Epsilon-Korrektur nach Greenhouse-Geisser verwendet wurde.

b) Ergebnisse

Die ANOVA zeigte gemäß der Greenhouse-Geisser-Korrektur ein hoch signifikantes Ergebnis für den Faktor Zeit ($F= 47,004$; $df= 6$; $667,926$; $p= 0,000$), d.h. der HAMD-Score veränderte sich im Laufe der 7 Messzeitpunkte signifikant in beiden Gruppen der Cortisol-Improver und Cortisol-Nonimprover (siehe Tabellenanhang: Tabelle 26). Um die Richtung des signifikanten Zeit-Effekts zu interpretieren wurden die deskriptiven Statistiken (siehe Grafik 7 und Tabellenanhang: Tabelle 27) herangezogen: in beiden Gruppen (Improver und Non-Improver) reduzierten sich die HAMD-Werte über die Zeit. Dies weist auf einen antidepressiven Effekt von Quetiapin hin, der vergleichbar mit dem von Escitalopram ist.

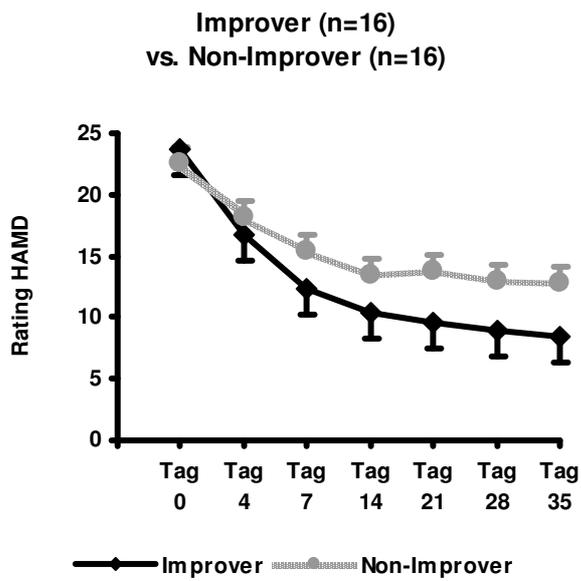
Die ANOVA der Behandlungsgruppe (Improver vs. Non-Improver) zeigte höchst knapp kein signifikantes Ergebnis ($F= 4,166$; $df= 1$; $409,862$; $p= 0,050$), d.h. hinsichtlich der Reduktion des HAMD-Wertes unterschied sich zwischen den Cortisol-Improvern und Cortisol-Nonimprovern nicht signifikant (siehe Tabellenanhang: Tabelle 28). Dies könnte durch die zu kleine Fallzahl bedingt sein.

Der Interaktionseffekt „Zeit x Behandlung“ wurde unter Verwendung der Epsilonkorrektur nach Greenhouse-Geisser nicht signifikant ($F= 2,222$; $df= 3,563$; $53,181$; $p= 0,079$), d.h. hinsichtlich der Reduktion des HAMD-Wertes über die 7 Messzeitpunkte hinweg hatte die

Zugehörigkeit zu einer der Behandlungsgruppen (Improver oder Nonimprover) keinen signifikanten Einfluss (siehe Tabellenanhang: Tabelle 26).

Die Mittelwerte in Grafik 9 spiegeln die Richtung des signifikanten Zeiteffekts wieder. Bei Cortisol-Improvern sinken die HAMD-Werte geringfügig stärker.

Grafik 9: HAMD-Rating Improver vs. Non-Improver



3.4.2 ANOVA (Cortisol-Improver + Subanalyse HAMD)

Um zu prüfen, ob sich Cortisol-Improver und Cortisol-Non-Improver bei einem der einzelnen von insgesamt sieben Ratings (Tag 0, 4, 7, 14, 21, 28, 35) signifikant unterscheiden, wurde eine One-way-ANOVA berechnet.

a) Testen der Voraussetzungen

Die Normalverteilung aller in die Analyse einbezogenen Variablen (HAMD-Ratings) wurde für die beiden Subgruppen der Cortisol-Improver und Non-Improver berechnet und als erfüllt betrachtet (siehe Tabellenanhang: Tabelle 24).

Anschließend wurde die Homogenität der Fehlervarianzen mittels des Levene-Tests bestätigt für jeden der einzelnen Messzeitpunkte bestätigt (HAMD Tag 0: $p=0,336$; HAMD Tag 4: $p=0,882$; HAMD Tag 7: $p=0,183$; HAMD Tag 14: $p=0,841$; HAMD Tag 21: $p=0,579$;

HAMD Tag 28: $p=0,275$; HAMD Tag 35: $p=0,759$), so dass die Voraussetzungen der ANOVA als erfüllt angesehen werden konnten (Tabellenanhang: Tabelle 29).

b) Ergebnisse

Es wurde eine ANOVA berechnet, wobei als Gruppierungsfaktor die unterschiedliche Gruppenzugehörigkeit (Cortisol-Improver vs. Cortisol-Non-Improver) und als abhängige Variablen die HAMD-Gesamtscores der Tage 0, 4, 7, 14, 21, 28 und 35 festgelegt wurden.

Die ANOVA zeigte zwei signifikante Unterschiede: Cortisol-Improver und Cortisol-Non-Improver unterschieden sich signifikant am Tag 21 ($F= 5,114$; $df= 1$; $140,281$; $p= 0,031$) und am Tag 35 ($F= 4,243$; $df= 1$; $153,125$; $p= 0,048$) hinsichtlich des HAMD-Gesamtscores (Tabellenanhang: Tabelle 30). Um die Richtung dieses Effektes zu prüfen, wurde die deskriptive Statistik herangezogen (siehe Tabellenanhang: Tabelle 31): Die Gruppe der Cortisol-Improver hatte im Vergleich zur Gruppe der Cortisol-Nonimprover an den Tagen 21 und 35 signifikant niedrigere Werte im HAMD (Cortisol-Improver HAMD Tag 21: $9,5625 \pm 1,43169$; Cortisol-Nonimprover HAMD Tag 21: $13,7500 \pm 1,17438$; Cortisol-Improver HAMD Tag 35: $8,3750 \pm 1,52445$; Cortisol-Nonimprover HAMD Tag 35: $12,7500 \pm 1,47902$). Dies bedeutet, dass Cortisol-Improver besser auf die Behandlung ansprachen im Sinne einer stärkeren Reduktion des HAMD-Scores zu Tag 21 und zu Studienende am Tag 35. Leider war aufgrund der geringen Fallzahl (32 Studienteilnehmer) dieser Effekt zu klein, um eine signifikante Prädiktion des Therapieerfolgs vornehmen zu können (siehe Kapitel 3.4.1).

Um die gefundenen Effekte der HAMD-Gesamtscores der Tage 21 und 35 weiter zu spezifizieren, wurden mehrere, unabhängige T-Tests für die Einzelitems des HAMDs berechnet, nachdem der Levene-Test für Varianzhomogenität durchgeführt und die Bonferroni-Korrektur angewendet wurde. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen Improvern und Non-Improvern hinsichtlich der Einzelitems des HAMDs (siehe Tabellenanhang Tabelle 34 und 35: T-Tests Einzelitems Messung 6 und Messung 8 Improver*Non-Improver).

3.4.3 χ^2 -Test (Cortisol-Improvement)

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Cortisol-Improvement bei Woche 1 und klinischer Response bei Woche 5 näher zu untersuchen, wurden die Responderaten bei Woche

5 und Raten des Cortisol-Improvement bei Woche 1 auch in eine Vierfeldertafel aufgetragen und mit Hilfe des χ^2 -Tests statistisch ausgewertet.

In der ersten Woche waren 16 Patienten Cortisol-Improver, während 16 weitere Patienten Non-Improver waren (siehe Tabellenanhang: Tabelle 32). Am Ende der 5 Wochen waren 11 (68,75 %) Patienten der Cortisol-Improver Responder, während 5 (31,25 %) Patienten der Gruppe der Improver Non-Responder waren. Von den Cortisol-Non-Improver in Woche 1 (16 Personen) waren am Ende der fünföchigen Behandlungsphase 7 Patienten Responder (43,75%), während 9 Patienten (56,25 %) eine Non-Response aufwiesen. Im Chi-Square-Test konnte kein signifikanter ($p=0,154$) Zusammenhang nachgewiesen werden (siehe Tabellenanhang: Tabelle 33). Die Fallzahl war offenbar zu klein, um einen signifikanten Zusammenhang nachweisen zu können. Immerhin war bei deskriptiver Betrachtung die Tendenz plausibel (Cortisol-Improver in Woche 1: 11 von 16 Patienten (68,75%) respondi-erten bei Woche 5; Cortisol-Nonimprover in Woche 1: nur 7 von 16 Patienten (43,75%) respondi-erten).

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden 40 depressive Patienten entweder mit Quetiapin Prolong 300 mg/die oder mit Escitalopram 10 mg/die über einen Zeitraum von fünf Wochen behandelt. Vor Behandlungsbeginn, nach einer Woche sowie nach fünf Wochen wurde ein Dexamethason/CRH-Test (Dex/CRH-Test) durchgeführt, darüber hinaus wurden mehrere klinische Ratings verwendet, um klinisch-psychologische und endokrinologische Effekte der beiden Monotherapien zu vergleichen.

4.1 Beantwortung der Forschungsfragen

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse inhaltlich diskutiert, wobei als Leitfaden der Diskussion die bereits vorgestellten Forschungsfragen beantwortet werden.

Forschungsfrage 1: Gibt es unterschiedliche Effekte von Quetiapin Prolong (300 mg/die) und Escitalopram (10 mg/die) im Rahmen einer fünfwöchigen Therapie auf die Ergebnisse von seriell durchgeführten Dexamethason/CRH-Tests (Woche 0, 1, 5) bei depressiven Patienten?

Die ANOVA *aller Completer* ($N=32$), aufgesplittet nach der Gruppenzugehörigkeit zu der Escitalopram- oder Quetiapin-Behandlungsbedingung, ergab keine signifikanten Unterschiede bzgl. des Cortisolspiegels in Kombination mit den Prüfsubstanzen über die Zeit, d.h. es gab keinen Hinweis dafür, dass sich der Cortisolspiegel in Abhängigkeit von der Medikation gemittelt über alle drei Messzeitpunkte der Dex/CRH-Tests signifikant unterschied.

Jedoch unterschieden sich die gemittelten Cortisolwerte der Woche 0, 1 und 5 signifikant voneinander.

Gemäß den in der Literatur hierzu beschriebenen Ergebnissen führt Escitalopram in den ersten Behandlungstagen vorübergehend zu einem Cortisol-Anstieg im Blutplasma und Speichel, während der Cortisol-Spiegel bei langfristiger Behandlung mit Escitalopram deutlich sinkt (Schüle et al. 2007; Barden 2004; Laakmann et al. 1990; Raap und van de Kar, 1999; Hawken et al. 2010). Diesen Vorübergehender Cortisolanstieg bei Escitalopram (auch

Citalopram) bei Einmalgabe (v.a. bei medikamentenfreien Probanden), ist unabhängig vom DEX/CRH-Test. Bei seriellen DEX/CRH-Tests ist eher schrittweise Abnahme der Cortisolwerte unter Escitalopramgabe zu erwarten, die auch in dieser Studie –siehe Grafik 4– bestätigt werden konnte (Holsboer et al. 1987; Heuser et al. 1996; Holsboer-Trachsler et al. 1991; Nickel et al. 2003; Schüle et al. 2003).

Wie in einigen Studien belegt und in den vorliegenden Ergebnissen repliziert, führt Quetiapin hingegen sehr rasch zu einer Inhibition der Cortisolsekretion (Schüle et al. 2008; Cohrs et al. 2004; Holtzheimer und Nemeroff 2008). Dies ist am ehesten auf die α_1 -, 5-HT₂- und H₁-blockierenden Effekte dieses Präparates zurückzuführen. Für alle drei genannten Effekte ist in tier- und humanexperimentellen Untersuchungen gut belegt, dass sie zu einer akuten Hemmung der hypothalamischen CRH-Freisetzung und damit auch der hypophysären ACTH- und adrenalen Cortisol-Ausschüttung führen (Schüle, 2007; Nemeroff et al. 2002; Laakmann et al. 1986; Al Damluji 1993; Allolio et al. 1983).

In vorliegender Studie zeigte sich bereits nach einer Woche eine starke Inhibition des Cortisolwertes während des Dex/CRH-Tests (siehe Grafik 4) unter Quetiapin. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit unseren Befunden, was das Antidepressivum Mirtazapin angeht (Schüle et al. 2006). Auch hier führte Mirtazapin bereits nach einer Woche zu einer sehr deutlichen Inhibition der Cortisolsekretion, wobei dieser Effekt nach 5 Wochen etwas schwächer ausgeprägt war.

Dies bedeutet zusammenfassend, dass sich die Cortisol-Werte in der Escitalopram- und QuetiapinGruppe zwar zu den *einzelnen* Messzeitpunkten – wie in der Literatur beschrieben– signifikant voneinander unterschieden, diese Unterschiede waren jedoch in der statistischen Testung aufgrund der geringen Fallzahl nicht ausreichend groß genug, um über die *gemittelten* drei Messzeitpunkte zu einem signifikanten Gruppenunterschied bzw. Interaktionseffekt Zeit x Gruppe zu gelangen.

Tendenziell sanken in beiden Gruppen (Escitalopram und Quetiapin) die Cortisolwerte über die Zeit (siehe Tabellenanhang: Tabelle 9).

Bei der deskriptiven Auswertung der endokrinologischen Ergebnisse konnte man in der Quetiapin-Gruppe interessanterweise nach fünf Wochen einen gewissen „Rebound-Effekt“ beobachten: die Cortisolwerte während des Dex/CRH-Test steigen wieder etwas an, bleiben jedoch noch deutlich unter den Ausgangswerten bei Woche 0 (Grafik 2, 4). Der partielle

„Rebound-Effekt“ bei Woche 5 in der Quetiapingruppe (partieller Wiederanstieg der Cortisolwerte im Dex/CRH-Test) kann am ehesten durch eine kompensatorische Hochregulierung bzw. Sensitivitätserhöhung hypophysärer CRH-Rezeptoren nach längerfristiger Hemmung der endogenen (hypothalamischen) CRH-Produktion erklärt werden: Die exogene (intravenöse) CRH-Injektion im Rahmen des Dex/CRH-Tests führt nun wieder zu etwas höheren Cortisolwerten, auch wenn Quetiapin Prolong weiter gegeben wird (Schüle et al. 2009).

In der Escitalopramgruppe konnte erst bei Woche 5 eine eher gering ausgeprägte Erniedrigung der Cortisolwerte im Dex/CRH-Test beobachtet werden (Grafik 3, 4). Dieses Ergebnis stimmt mit Studien in der Literatur überein, in denen Antidepressiva mit Wiederaufnahmehemmung (Noradrenalin, Serotonin) eine allmählich einsetzende schrittweise Reduktion der HHN-Achsenaktivität bei depressiven Patienten hervorriefen (Barden 2004; Laakmann et al. 1990; Raap und van de Kar, 1999; Hawken et al. 2010).

Eine *deskriptive Analyse der Cortisol-Suppressoren und Cortisol-Non-Suppressoren* zeigte, dass verhältnismäßig viele Patienten bereits vor Behandlungsbeginn (Woche 0) im Dex/CRH-Test eine ausgeprägte Suppression der CRH-induzierten Cortisolstimulation nach vorheriger Gabe von Dexamethason zeigten, was einem normalen Suppressionsverhalten entspricht. Eine Nonsuppression („Escape“-Phänomen mit fehlender Supprimierung oder sogar paradox gesteigerter CRH-induzierter Cortisolstimulation nach vorheriger Gabe von Dexamethason), wie es in der Literatur bei etlichen depressiven Patienten beschrieben wurde (Von Bardeleben und Holsboer 1989; Heuser et al. 1994a), kam vor Behandlungsbeginn eher selten vor (N=16).

In der Literatur wird hierzu erwähnt, dass eine Non-Suppression bei depressiven Patienten v.a. bei älteren Kohorten wahrscheinliche zu finden ist (Davis et al. 1984; Asnis et al. 1981; Halbreich et al. 1984). Die Wahrscheinlichkeit einen erhöhten Cortisol-Spiegel bei depressiven Patienten zu detektieren sinkt hingegen, wenn folgende Merkmale vorliegen: erste depressive Episode, niedriger Schweregrad der Intensität der depressiven Episode, wenige vegetative Symptome (Cowen et al. 2002; Künzel et al. 2003; Strickland et al. 2002). Andere Studien weisen darauf hin, dass ein Hypercortisolismus eher unwahrscheinlich bei der atypischen oder chronischen Form der Depression zu finden ist (Kasckow, Baker et al. 2001; Gold, Licinio et al. 1995; Watson, Gallgher et al. 2002).

Das Durchschnittsalter der 32 Completer in vorliegender Studie lag bei 40,31 Jahren. Wenn man bedenkt, dass der Ersterkrankungsgipfel der Depression bei 25 Jahren liegt (Wittchen et

al. 2001), steht zu diskutieren, ob die Studienstichprobe tatsächlich zu jung war, um einen potentiellen Hypercortisolismus zu detektieren. Die übrigen oben aufgezählten Merkmale, welche eher mit einem Hypo- statt einem Hypercortisolismus assoziiert sind, bleiben schwierig zu beantworten, da im Rahmen der Studie vorausgegangene depressive Episoden nicht erfasst wurden, so dass das Merkmal der Chronizität nicht beantwortet werden kann. Hingegen wiesen alle eingeschlossenen Patienten einen HAMD-Gesamtscore von mind. 18 Punkten im ersten Rating auf, so dass davon ausgegangen werden kann, dass bei allen Patienten gemäß dem HAMD-Cut-Off von 18 Punkten eine klinisch relevante, schwere depressive Episode bestanden hat.

Zusätzlich zur geringen Anzahl der Non-Suppressoren beim 1. Dex/CRH-Test waren die N=16 Nonsuppressoren trotz strenger Einhaltung des Randomisierungsplanes auch noch ungleich auf die beiden Gruppen verteilt: N=13 Nonsuppressoren gehörten der Escitalopram-Bedingung an, während N=3 Nonsuppressoren der Quetiapin-Bedingung zugeteilt waren.

Dies hatte zur Folge, dass insbesondere in der QuetiapinGruppe die angenommenen inhibitorischen Effekte dieses Präparates auf die Aktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN)-Systems nur sehr schwer nachzuweisen waren. Bei Patienten, die bereits vor Behandlungsbeginn supprimierten, d.h. sehr niedrige Cortisolwerte im Dex/CRH-Test aufwiesen, kann eine weitere Inhibition der Cortisolsekretion durch ein Psychopharmakon kaum nachgewiesen werden, mögen die inhibitorischen Effekte des betreffenden Psychopharmakons auch noch so groß sein.

Die statistische Auswertung der **16 Non-Suppressoren** (Patienten mit Cortisol-AUC-Werten oberhalb des Medians bei Woche 0) mittels ANOVA für Meßwiederholungen zeigte nach Wilks' Lambda ein hoch signifikantes Ergebnis für den Faktor Zeit, d.h. der Cortisolwert veränderte sich bei den Baseline Non-Suppressoren (Dex/CRH-Test in Woche 0) im Verlauf der 5 Wochen dahingehend, dass die Cortisolwerte sanken.

Auch hier zeigte sich -ähnlich wie im Gesamtsample N=32- eine rasche Inhibition der Cortisolwerte unter Quetiapin und ein gewisser „Rebound“-Effekt bei Woche 5. Wie den Abbildungen zu entnehmen ist, traten die inhibitorischen Effekte von Quetiapin Prolong bei der Gruppe der Nonsuppressoren wesentlich deutlicher zutage als in der Gesamtgruppe (Grafik 5, 7). In der EscitalopramGruppe der Nonsuppressoren war erst bei Woche 5 eine substantielle Abnahme der HHN-Achsenaktivität erkennbar (Grafik 6, 7).

Jedoch war in der Gruppe der 16 Nonsuppressoren keine Signifikanz bzgl. der Behandlungsbedingung nachweisbar, dies bedeutet, dass unabhängig von der Studienmedikation bei allen Non-Suppressoren die Cortisolwerte über die 3 Dex/CRH-Tests sanken. Deskriptiv waren zwar gewisse Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppe feststellbar, wobei die Inhibition des Cortisolwertes in der Quetiapingruppe augenscheinlich deutlich stärker als in der Escitalopramgruppe war, der statistische Nachweis einer Signifikanz dieses Effektes blieb jedoch aus.

Insgesamt weisen diese Ergebnisse auf Unterschiede hinsichtlich der Effekte von Quetiapin Prolong und Escitalopram hin. Der fehlende statistische Nachweis von Unterschieden zwischen der Quetiapingruppe und der Escitalopramgruppe der Nonsuppressoren trotz deskriptiv deutlich erkennbarer Differenzen ist auf die geringe Fallzahl (N=3) insbesondere in der Quetiapingruppe sowie die unterschiedlichen Gruppengrößen (N=3 in der Quetiapingruppe, N=13 in der Escitalopramgruppe) zurückzuführen.

Forschungsfrage

2 a): Sprechen depressive Patienten, die bereits nach einer Woche eine Inhibition der Cortisolwerte im Dexamethason/CRH-Test zeigen (Cortisol-Improver), früher auf das entsprechende Antidepressivum an?

2 b): Zeigen depressive Patienten, die bereits nach einer Woche eine Inhibition der Cortisolwerte im Dexamethason/CRH-Test zeigen (Suppressoren), eine höhere Responsequote am Ende der fünfwöchigen Behandlungsphase?

2 a)

Weiterhin wurde die Frage nach einem sogenannten „*Early Onset of Action*“ (früher Wirkungsbeginn) gestellt: führt eine frühe Inhibition der Cortisolwerte im Dexamethason/CRH-Test auch zu einer frühzeitigen klinischen Besserung in den vorgenommenen Ratings?

Um zu prüfen, ob sich die Cortisol-Improver (N=16; gesunkener Cortisol-Wert während des Dex/CRH-Tests von Woche 0 zu Woche 1) von den Cortisol-Non-Improvern (N=16; gleicher

oder gesteigener Cortisol-Wert während des Dex/CRH-Tests von Woche 0 zu Woche 1) hinsichtlich der sieben Ratingzeitpunkte signifikant unterschieden, wurde eine One-Way-ANOVA berechnet, die zwei signifikante Unterschiede aufdeckte: Die Gruppe der Cortisol-Improver hatte an den Tagen 21 und 35 der Studie signifikant niedrigere Werte im HAMD-Gesamtscore, als die Gruppe der Cortisol-Non-Improver. Dies bedeutet, dass die Cortisol-Improver an Tag 21 und zu Behandlungsende besser auf die Medikation ansprachen, als die Cortisol-Non-Improver.

Dieses Ergebnis ist kongruent mit der vorliegenden Literatur: die Durchführung eines einzelnen Dex/CRH-Tests kann nicht als Prädiktor einer Response zu Behandlungsende verwendet werden, jedoch können zwei zeitlich kurz aufeinanderfolgende Dex/CRH-Tests (1-3 Wochen Abstand) diese Prädiktion relativ gut leisten (Schüle et al. 2009c; Ising et al. 2007): Patienten, die im zweiten Dex/CRH-Test Cortisol-Improver sind (d.h. Patienten, die einen niedrigeren Cortisolwert im Vergleich zum 1. Dex/CRH-Test aufweisen) haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine medikamentöse Response im weiteren Verlauf.

Darüber hinaus können bei depressiven Patienten zwei Dex/CRH-Tests in zeitlich größeren Abständen (z.B. Aufnahme und Entlassung) das Risiko eines Rezidivs innerhalb der nächsten sechs Monate vorhersagen: Patienten, die zu Behandlungsende trotz klinischer Besserung bei Entlassung im Dex/CRH-Test Cortisol-Non-Improver sind, haben ein erhöhtes Rezidivrisiko (Zobel et al. 1999; Zobel et al. 2001).

Zusammenfassend lässt sich somit schlussfolgern, dass –wie bereits in zahlreichen Studien belegt (Holsboer 2000; Schüle et al. 2009a) - eine *frühzeitige Inhibition der HHN-Achse* mittels eines Antidepressiva zu einem statistisch signifikanten besseren Ergebnis hinsichtlich der klinischen Symptomatik an den Tage 21 und 35 führt. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit weiteren Studien die darauf hinweisen, dass eine Symptomreduktion in den ersten zwei Behandlungswochen mit einem Antidepressiva ein wichtiger Prädiktor für späteren Behandlungserfolg darstellt (Stassen et al. 1993; Stassen et al. 2007; Szegedi et al. 2009; Szegedi et al. 2003; Katz et al. 2004). Eine persistierende Cortisol-Hypersekretion hingegen ist als Prädiktor für ein erhöhtes Rezidivrisiko innerhalb der nächsten sechs Monate einzustufen (Zobel et al. 1999; Zobel et al. 2001). Eine frühe Symptomreduktion bedeutet darüber hinaus einen nicht zu unterschätzenden Therapiegewinn hinsichtlich einer reduzierten Wahrscheinlichkeit für Suizid und chronische Verläufe mit Rezidiven und evtl. Hospitalisierung (Montgomery, 1997).

Monotherapeutische Quetiapin Studien bei depressiven Patienten deuten darauf hin, dass Quetiapin -gemessen anhand klinischer Ratings- einen sehr frühen Wirksamkeitsbeginn nach 7

(Cutler et al. 2009) bzw. 4 (Weisler et al. 2008) Behandlungstagen verzeichnen kann, der u.a. auf die frühzeitige Inhibition der HHN-Achse zu erklären sein könnte. Anderen Antidepressiva wie z.B. Duloxetin scheint Quetiapin bzgl. der Akutbehandlung somit überlegen zu sein (Cutler et al. 2007; Montgomery et al. 2007a). Dies konnte in vorliegender Studie vermutlich aufgrund der zu kleinen Stichprobe nicht repliziert werden.

2 b)

Was einen möglichen *Zusammenhang zwischen Abnahme der HHN-Achsenaktivität und klinischer Besserung* anbelangt, so zeigten Cortisol-Improver (Abnahme der Cortisol-Peakwerte im Dex/CRH-Test zwischen Woche 0 und 1) tendenziell eine stärkere Abnahme der 21-HAMD-Summenscores (Grafik 7). Der statistische Nachweis eines signifikanten Einflusses von Cortisol-Improvement (Woche 1) auf die klinische Response (HAMD-Gesamtwert in Woche 5) in der ANOVA für Meßwiederholungen gelang jedoch nicht (Zwischengruppeneffekt: $p=0.050$; Interaktionseffekt: $p=0.079$).

Eine weitere Prüfung dieser Fragestellung wurde mittels eines Chi-Square-Tests nachgekommen, um einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Cortisol-Improvement in Woche 1 und Response/Non-Response (als quantitatives Merkmal 0 oder 1) nachzuweisen, was jedoch nicht gelang ($p=0,154$).

Es erscheint durchaus möglich, dass bei einer etwas höheren Fallzahl ein solcher Zusammenhang nachweisbar wäre. Immerhin unterschieden sich bei der Berechnung von Einzelvergleichen zu den unterschiedlichen Meßzeitpunkten die Cortisol-Improver von den Non-Improvern bei Tag 21 und Tag 35 signifikant.

Zudem waren am Ende der fünföchigen Behandlungsphase 43,75 % der Cortisol-Non-Improver klinische Responder gemäß des HAMD-Gesamtscores, während mit 56,25 % in der Cortisol-Improver-Gruppe augenscheinlich mehr Responder lagen.

Forschungsfrage 3: Stehen mögliche Effekte der Prüfpräparate (Quetiapin Prolong, Escitalopram) bei depressiven Patienten in einem Zusammenhang mit dem therapeutischen Ansprechen am Ende der fünföchigen Behandlungsphase?

Was den *klinischen Verlauf* anbelangt, der anhand der 21-Item-Version der Hamilton-Depressionskala (21-HAMD) gemessen wurde, so unterschieden sich die mit Quetiapin Prolong und die mit Escitalopram behandelten Patienten nicht. Weder war die klinische

Besserung am Ende der Beobachtungsperiode (Woche 5) unterschiedlich, noch zeigte eines der beiden Präparate einen früheren Wirkungsbeginn (im Sinne eines „early onset of action“). Zwar erwies sich auch in unserer Studie Quetiapin Prolong in der Monotherapie der unipolaren Depression einem zugelassenen Antidepressivum (Escitalopram) als ebenbürtig (Calabrese et al. 2005; Sokolski et al. 2006; Todder et al. 2006; Endicott et al. 2007). Dennoch ist die Aussagekraft der Analyse des klinischen Verlaufs nur begrenzt, da keine Placebogruppe in die Studie mit aufgenommen wurde und bei der geringen Fallzahl (N=40) von einem hohen Risiko für einen Fehler zweiter Art (sogenannter beta-Fehler) ausgegangen werden muss (hohes Risiko, trotz gegebener Unterschiede zwischen zwei Präparaten diesen nicht zu entdecken).

Darüber hinaus waren die Responder-Quoten in den beiden Behandlungsgruppe ähnlich gut: in der Escitalopram-Bedingung waren am Ende der fünföchigen Behandlungsphase 11 Patienten Responder (57,85 %), während in der Quetiapin-Bedingung 7 Patienten Responder waren (53,85%). In einer vergleichbaren Studie von Cutler und Kollegen (2009) waren bei einer Quetiapingabe von 300 mg/die 55,1 % der Patienten Responder. In Metaanalysen zur antidepressiven Wirksamkeit zu Reboxetine und SSRI gibt es Responseraten von bis zu 59 % (Reboxetine) bzw. 64 % (SSRI), die Responserate von depressiven Patienten unter einer Quetiapinbehandlung ist im Vergleich zu anderen Studien mit konventionellen Antidepressiva kongruent (Papakostas et al. 2008).

Auch die Therapieabbruchquoten waren in den beiden Gruppen vergleichbar: In der Quetiapingruppe brachen 3 Patienten (16,67 %) wegen Nebenwirkungen des Medikamentes ab, während 2 Patienten aus sonstigen Gründen (vorzeitige Entlassung, Norovirusinfektion) die Studie abbrechen musste. In der Escitalopram brachen 5 % (1 Patient) die medikamentöse Therapie unter den Studienbedingungen wegen vorzeitiger Entlassung ab. Die zuvor genannten Drop-out-Quoten sind durchaus mit denen anderer Studien zu zugelassenen Antidepressiva vergleichbar bzw. sogar niedriger (z.B. Cutler et al. 2009 Drop-out-rates: Quetiapine XR 300 mg/die 25,7%, Duloxetine 60 mg/ die 30,5%, Placebo 21%).

Die Diskussion bzgl. der antidepressive Wirksamkeit Quetiapin, welcher in der Literatur z. T. als potentieller sekundärer Effekt einer Verbesserung der Schlafqualität diskutiert wurde (Juri et al. 2005; Vitiello et al. 2001; Todder et al. 2006), erhält durch diese Studie einen neuen Aspekt: Mehrere Analysen der einzelnen Items des HAMDs zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Escitalopram und Quetiapin. Dies bedeutet zum einem, dass Quetiapin

eine mit Escitalopram vergleichbare antidepressive Wirksamkeit auf allen Skalen und Items des HAMDs entfaltet.

Darüber hinaus spricht dies auch dafür, dass die antidepressive Wirkung von Quetiapin nicht als sekundärer, medierter Effekt (z. B. nur durch eine signifikant höhere Schlafqualität, messbar an den HAMD Items 4, 5 und 6 erhält man antidepressive Effekte unter Quetiapin) erklärt werden kann, sondern als eigenständiges Merkmal wahrgenommen werden muss.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die vorliegende Studie einige vielversprechende Ergebnisse liefert, die unterschiedliche Effekte von Quetiapin Prolong und Escitalopram auf die HHN-Achsenaktivität bei depressiven Patienten nahelegen.

Eine frühzeitige inhibitorische Beeinflussung der HHN-Achse, wirkt sich positiv auf das therapeutische Ansprechen zu Therapieende aus. Ungeklärt bleibt die Frage nach dem kausalen Mechanismus der dysfunktionalen HHN-Achse, bzw. nach einer potentiellen Mediations-Funktion. Für eine potentielle Mediation einer hyperaktiven HHN-Achse bei einer noch nicht detektierten Subgruppe von depressiven Patienten spricht die in dieser, wie auch in anderen Studien belegte weder hinreichende noch notwendige langfristige Normalisierung der HHN-Achse zur Prädiktion einer klinischen Besserung (Schüle et al. 2009c).

Unabhängig davon stellen neue, antidepressiv wirksame Medikamente wie Quetiapin, welche eine akute Inhibition der HHN-Achse ermöglichen, eine wertvolle und erfolgsversprechende monotherapeutische Therapieerweiterung des bisherigen Behandlungsrepertoires dar.

4.2 Kritische Reflexion der Studie

Ein Kritikpunkt der vorliegenden Forschungsarbeit stellt das Fehlen einer Placebo-Gruppe dar. Eine randomisierte Studie mit einem Placebo-Arm wäre vermutlich ein akzeptables Studiedesign gewesen, um die absoluten Effekte der beiden Prüfsubstanzen miteinander zu vergleichen.

Die Frage dieser Studie war jedoch, ob ein atypisches Antipsychotikum wie Quetiapin, ähnliche Wirksamkeitseffekte wie das klinisch bereits gut untersuchte Antidepressivum Escitalopram erzielen kann und nicht, ob bzw. welches der beiden Medikamente insgesamt bessere Heilungseffekte erzielt. Es ging somit eher um die gemeinsamen Wirkmechanismen der beiden Medikamentengruppen. Um diese Frage zu beantworten war keine Placebo-

Gruppe erforderlich. Zudem stößt ein reiner Placeboarm bei der Ethikkommission in der Regel auf große Bedenken und ist somit nur schwer zu realisieren.

Die Wahrscheinlichkeit eines statistisch signifikanten Behandlungseffektes hängt zudem stark vom HAMD-Summscore zu Beginn der Behandlung ab: Patienten, die einen hohen Wert im HAMD erzielen und ein antidepressives Treatment erhalten, zeigen starke Symptomreduktionen, während Patienten mit einem hohen Ausgangssummscore im HAMD in Placebogruppen deutlich weniger Remissionen aufweisen (Khan et al., 2002). Umso niedriger also der HAMD Summscore zu Studienbeginn, umso größer der Placebo-Effekt. In vorliegender Forschungsarbeit lag der durchschnittliche HAMD-Gesamtscore beim Einschussrating bei 23,09 Punkten. Dies spricht dafür auf einen Placebo-Arm zu verzichten, da bei den hier vorliegenden eher hohen Summscores ein minimaler, vermutlich nicht signifikanter Placebo-Effekt zu erwarten gewesen wäre, der keinen verwertbaren Wissensgewinn im Sinne der Forschungsfragen geliefert hätte.

Studien mit psychotischen depressiven Patienten ergaben Placebo-Effekte um 14 % (Spiker et al., 1988; Glassman et al., 1981) bzw. Symptomreduktionen von ca. 30 % (Khan et al., 2000).

Weiterhin wurden keine psychometrischen Selbstratinginstrumente eingesetzt. Dies ist jedoch bei den verwendeten psychologischen Messinstrumenten wegen einer hohen Korrelation der Fremdratingskalen zu Selbstbeurteilungsskalen nicht notwendig. Zwischen dem HAMD und dem Beck-Depressions Inventar (BDI) bestehen mittlere bis hohe Korrelationen (0,16 bis 0,82), zwischen dem HAMD und dem Zung'schen SDS (Self-Rating Depression Scale) bestehen Korrelationen im Bereich von 0,22 bis 0,95. Die Korrelationen mit Globalbeurteilungen unterschiedlicher Selbstratingformen betragen 0,70 bis 0,95 (Hedlung und Vieweg, 1979).

Eine weitere methodische Einschränkung stellt die festgelegte Dosis von Quetiapin Prolong bzw. Escitalopram im Studiendesign dar, welches nicht immer der realen klinischen Praxis entspricht. Es besteht die Möglichkeit, dass bei manchen Patienten die vorgeschriebene Dosis zu hoch bzw. zu niedrig war, um optimale Therapieergebnisse zu erzielen. Weitere Studien mit flexiblen Dosierungen wären wünschenswert und würden v. a. bezüglich der Frage der optimalen Dosierung von Quetiapin bei depressiven Störungen zu einem Wissensgewinn beizutragen. Das in vorliegender Studie festgelegte Dosierungsschema von Quetiapin Prolong und Escitalopram entspricht jedoch den in der Literatur vorliegenden kontrollierten, monotherapeutischen Studien bei unipolarer Depression: In Studien mit Quetiapin Prolong

wurden i.d.R. Dosierungen von 300 mg/die verabreicht (Cutler et al. 2009; Weisler et al. 2009; Katila et al. 2008; El-Khalili et al. 2008a; Early et al. 2007), während Escitalopram i.d.R. in Dosierungen von 10 mg/die (El-Mansari et al. 2005; Kornstein et al. 2009; Montgomery et al. 2006; Cipriani et al. 2009) gegeben wurde. Es liegen derzeit keine Hinweise vor, dass Escitalopram in höheren Dosierungen (20 mg/die) wirksamer wäre als 10 mg/die (Burke et al. 2002).

Ein weiterer Kritikpunkt ist die relativ kleine Stichprobe von 32 Completern, so dass einige Effekte statistisch knapp nicht signifikant wurden, während deskriptiv deutliche Tendenzen bzgl. der Effekte erkennbar waren. Aus folgenden Gründen erscheint es aus klinischer Sicht sinnvoll, in zukünftigen Forschungsvorhaben ähnliche Studien mit höherer Fallzahl durchzuführen:

- In der Gesamtanalyse der Completer (N=32) war kein signifikanter „Zeit“-Effekt in der ANOVA nachweisbar.
- In der Subanalyse der Baseline-Nonsuppressoren im Dex/CRH-Test war trotz deskriptiv deutlicher Unterschiede kein signifikantes Ergebnis beim Vergleich beider Behandlungsgruppen zu erzielen, was auf die geringe Fallzahl (N=3 Nonsuppressoren) insbesondere in der Quetiapingruppe zurückzuführen ist.
- Ein Zusammenhang zwischen Cortisol-Improvement (Woche 1) und klinischer Response (Woche 5) war zwar tendenziell erkennbar, erreichte aber knapp kein Signifikanzniveau.
- Die Fallzahl war auch zu klein, um eine Subanalyse des Zusammenhanges zwischen Cortisol-Improvement und klinischer Response getrennt nach den Behandlungsgruppen durchzuführen. Es wäre insbesondere in der Quetiapingruppe sehr interessant, einen solchen Nachweis führen zu können. Andere Studien berichten über eine frühe Symptomreduktion unter Quetiapin Prolong (innerhalb einer Woche) bei Depression (Cutler et al. 2009) und bipolaren Störungen (Thase et al. 2006; Calabrese et al. 2005; McElroy et al. 2008; Young et al. 2008).

Der Einsatz von Quetiapin und Quetiapin Prolong als Monotherapie bei unipolaren depressiven Erkrankungen erscheint ein vielversprechendes, jedoch bisher nicht hinreichend geprüftes klinisches Forschungsfeld.

Bezüglich der antidepressiven Wirksamkeit von Quetiapin sind noch viele Fragen v.a. bezüglich der Interaktionen zwischen den verschiedenen, durch Quetiapin beeinflussten Neurotransmittersystemen offen.

5. Zusammenfassung der Studie

Depression gehört zu den am häufigsten auftretenden Erkrankungen weltweit. Obwohl es seit der Entdeckung der Antidepressiva eine Vielzahl an Behandlungsmöglichkeiten gibt, spricht nur ein kleiner Prozentsatz (ca. 1/3) auf die derzeitigen, konventionellen antidepressiven Behandlungsmöglichkeiten im Sinne einer Symptomremission an. Inzwischen stützen umfangreiche Daten aus klinischen und präklinischen Untersuchungen die Hypothese, dass eine veränderte Sekretion von Stresshormonen im Sinne einer Störung der Hypothalamisch-Hypophysären-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) eine ursächliche Rolle in der Pathophysiologie der Depression spielt.

Die HHN-Achse bildet die theoretische Basis der vorliegenden Forschungsfragen im Rahmen einer monotherapeutischen Studie mit Escitalopram und Quetiapin Prolong, so dass im Folgenden die Funktion der HHN-Achse bei gesunden vs. depressiven Menschen skizziert wird.

Bei Stresseinwirkung (physisch oder psychisch) wird über den Neokortex und das limbische System der Hypothalamus aktiviert, der CRH und AVP freisetzt, welches wiederum die Ausschüttung von ACTH aus der Hypophyse aktiviert. An der Nebennierenrinde löst ACTH die Sekretion von Glukokortikoiden, v.a. von Cortisol aus. Cortisol aktiviert negative Feedbackschleifen im HHN-System, so dass über Glukokortikoidrezeptoren (GR) und Mineralkortikoidrezeptoren (MR) die Ausschüttung von ACTH an der Hypophyse sowie die Ausschüttung von CRH und AVP des Hypothalamus gehemmt werden. Bei gesunden Menschen reguliert sich die Stress-Antwort somit von selbst.

Bei depressiven Patienten liegt eine Dysfunktion des HHN-Systems in Form einer Hyperaktivität vor, d.h. die Stressreaktion kann sich nicht mehr durch negative Feedbackschleifen selbst regulieren, da die Kortikosteroid-Rezeptor-Funktion von GR- und MR-Funktion in Form einer geringeren Besetzung verändert ist. Dies geht mit erhöhten Werten von CRH, ACTH, AVP und Cortisol einher.

Gemäß der Kortikosteroid-Rezeptor-Hypothese der Depression geht eine schrittweise Normalisierung einer Hyperaktivität des HHN-Systems einer klinischen Besserung unter einer antidepressiven Behandlung voraus bzw. mit dieser Besserung einher und ist als notwendige Voraussetzung für eine klinische Remission anzusehen.

Quetiapin Prolong –eine der zwei Prüfsubstanzen in der durchgeführten Studie- hemmt akut die ACTH- und Cortisol-Freisetzung bei gesunden männlichen Probanden, vermutlich durch eine Hemmung der hypothalamischen CRH-Freisetzung über eine Blockade zentralnervöser 5-HT₂-, H₁- und α ₁-Rezeptoren. Dieser inhibitorische Effekt auf das HHN-System stellt möglicherweise einen wichtigen Faktor bei der antidepressiven Wirkung von Quetiapin Prolong bei depressiven Patienten dar. Derzeit ist Quetiapin Prolong zwar zur Augmentationstherapie bei unipolarer Depression zugelassen, der monotherapeutische Einsatz stellt jedoch noch einen „Off-Label“- Gebrauch dar, obwohl für Quetiapin Prolong eine signifikante antidepressive Wirksamkeit sowohl in der Akutbehandlung als auch in der Erhaltungstherapie der unipolaren Depression nachgewiesen ist, wenn es als Monotherapie in Dosierungen von 150 oder 300 mg pro Tag gegeben wurde.

Escitalopram im Jahre 1989 vom dänischen Pharmaunternehmen Lundbeck eingeführt und kurze Zeit später in Großbritannien und Deutschland für die unipolare Depression zugelassen.

Die Hauptfragestellung vorliegender Studie lautete: Gibt es unterschiedliche Effekte von Quetiapin Prolong (300 mg/die) und Escitalopram (10 mg/die) im Rahmen einer fünföchigen Therapie auf die Ergebnisse von seriell durchgeführten Dexamethason/CRH-Tests (Woche 0, 1, 5) bei unipolar depressiven Patienten?

Gemäß den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen ist davon auszugehen, dass Quetiapin Prolong eine frühzeitige, bereits nach einer Woche nachweisbare Dämpfung der HHN-Achsenaktivität (gemessen mit seriellen Dex/CRH-Tests) bei depressiven Patienten bewirken könnte und ob dies möglicherweise in einem Zusammenhang mit der antidepressiven Wirksamkeit steht.

In der vorliegenden Studie wurden 40 depressive Patienten entweder mit Quetiapin Prolong 300 mg/die oder mit Escitalopram 10 mg/die über einen Zeitraum von fünf Wochen behandelt. Das Studienrational sah vor, dass bei den unipolar depressiven Patienten vor Behandlungsbeginn, nach einer Woche sowie nach fünf Wochen ein Dexamethason/CRH-Test (Dex/CRH-Test) durchgeführt wurde. Der Schweregrad der Depression wurde wöchentlich, zusätzlich auch bei Tag 4 unter Verwendung der Hamilton-Depressionskala, 21-Item-Version (21-HAMD) beurteilt.

Von den 40 eingeschlossenen Patienten konnten 32 Patienten die Studie abschließen (Completer). Von den 32 Completern wurden 13 Patienten mit Quetiapin Prolong und 19

Patienten mit Escitalopram behandelt. Insgesamt gab es also in der Quetiapin-Gruppe etwas mehr Drop-outs (7 Drop-outs), während es in der Escitalopram-Gruppe nur einen Drop-out gab (vorzeitige Entlassung auf Wunsch des Patienten).

Bei der statistischen Auswertung wurden zunächst ANOVAs mit allen **32 Completern** und anschließend ANOVAs mit der Subgruppe der **Cortisol-Suppressoren** (normale HHN-Aktivität im 1. Dex/CRH-Test) **vs. Cortisol-Non-Suppressoren** (gesteigerte Aktivität der HHN-Achse im 1. Dex/CRH-Test), sowie abschließend ANOVAs der **Cortisol-Improver** (gesunkener Cortisolwert im zweiten Dex/CRH-Test) **vs. Cortisol-Non-Improver** (gleicher oder gestiegener Cortisolwert im zweiten Dex/CRH-Test) berechnet.

Bei der Auswertung der 32 Completer fiel auf, dass verhältnismäßig viele Patienten bereits vor Behandlungsbeginn (Woche 0) im Dex/CRH-Test eine ausgeprägte Suppression der CRH-induzierten Cortisolstimulation nach vorheriger Gabe von Dexamethason zeigten, was einem normalen (gesunden) Suppressionsverhalten entspricht. Bei der deskriptiven Auswertung der endokrinologischen Ergebnisse war bei der Analyse aller Completer (N=32) in der Quetiapin-Gruppe erkennbar, dass es nach Gabe von Quetiapin Prolong bereits nach einer Woche zu einer deutlichen Hemmung der Cortisolsekretion während des Dex/CRH-Tests kam, was mit Befunden in der Literatur übereinstimmt.

In der Escitalopram-Gruppe konnte erst bei Woche 5 eine eher gering ausgeprägte Erniedrigung der Cortisolwerte im Dex/CRH-Test beobachtet werden. Dieses Ergebnis stimmt mit Studien in der Literatur überein, in denen Antidepressiva mit Wiederaufnahmehemmung (Noradrenalin, Serotonin) eine allmählich einsetzende schrittweise Reduktion der HHN-Achsenaktivität bei depressiven Patienten hervorriefen. In der Gesamtgruppe der Completer kein signifikanter Zeiteffekt nachweisbar, allerdings ein hochsignifikanter Gruppeneffekt (Quetiapin Prolong versus Escitalopram). Der Interaktionseffekt (Zeit x Behandlung) war nicht signifikant. Insgesamt weisen diese Ergebnisse auf Unterschiede hinsichtlich der Effekte von Quetiapin Prolong und Escitalopram hin. Aufgrund der zu niedrigen Fallzahl der Gesamtgruppe und der eher selten vorkommenden Nonsuppression bei Baseline (d.h. vor Behandlungsbeginn) war die statistische Power aber zu klein, einen Effekt der Medikation auf die Aktivität des HHN-Systems im zeitlichen Verlauf der fünf Behandlungswochen nachzuweisen.

Die Subanalyse der Cortisol-Non-Suppressoren (Patienten mit Cortisol-AUC-Werten oberhalb des Medians bei Woche 0) zeigte deskriptiv einen sehr deutlichen inhibitorischen Effekt von Quetiapin Prolong auf die Cortisolsekretion während des Dex/CRH-Tests im zeitlichen Verlauf (Woche 0, 1 und 5), wobei die inhibitorischen Effekte von Quetiapin

Prolong bei der Gruppe der Non-Suppressoren wesentlich deutlicher zutage trat als in der Gesamtgruppe der Completer. In der Escitalopramgruppe der Non-Suppressoren war erst bei Woche 5 eine substantielle Abnahme der HHN-Achsenaktivität erkennbar.

Der fehlende statistische Nachweis von Unterschieden zwischen der Quetiapingruppe und der Escitalopramgruppe der Non-Suppressoren trotz deskriptiv deutlich erkennbarer Differenzen ist auf die geringe Fallzahl (N=3) insbesondere in der Quetiapingruppe sowie die unterschiedlichen Gruppengrößen (N=3 in der Quetiapingruppe, N=13 in der Escitalopramgruppe) zurückzuführen.

Bezüglich der HAMD-Ratings unterschieden sich die mit Quetiapin Prolong und die mit Escitalopram behandelten Patienten nicht. Dennoch erwies sich Quetiapin Prolong in der Monotherapie der unipolaren Depression einem monotherapeutisch zugelassenen Antidepressivum (Escitalopram) als ebenbürtig.

Darüber hinaus zeigten Cortisol-Improver (Abnahme der Cortisol-Peakwerte im Dex/CRH-Test zwischen Woche 0 und 1) tendenziell eine stärkere Abnahme der 21-HAMD-Summenscores. Immerhin unterschieden sich bei der Berechnung von Einzelvergleichen zu den unterschiedlichen Meßzeitpunkten die Cortisol-Improver von den Non-Improvern bei Tag 28 und Tag 35 signifikant dahingehend, dass Cortisol-Improver einen niedrigeren HAMD-Wert aufwiesen, was mit der aktuellen Literatur übereinstimmt.

Die vorliegende Forschungsarbeit ist eine der wenigen randomisierten Studien zur monotherapeutischen Quetiapinbehandlung bei Patienten mit Depression.

Der monotherapeutische Einsatz von Quetiapin Prolong als Akuttherapie bei depressiven Patienten ist mit fünf kontrollierten Studien gut belegt, obwohl bisher von Astra Zeneca noch keine monotherapeutische Zulassung angestrebt wurde. Dies könnte u.a. an den noch nicht vorhandenen Langzeitstudien von Quetiapin Prolong bei depressiven Patienten liegen. Ohne entsprechende Langzeitstudien können Nebenwirkungen wie metabolisches Syndrom oder EPMS nicht ausgeschlossen werden, obwohl das Risiko hierfür beim Einsatz von Quetiapin Prolong bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis gemäß der derzeit vorliegenden Langzeitstudien als eher gering einzustufen ist.

Die vorliegende Studie zeigt, dass Quetiapin Prolong ein wirksames und gut verträgliches monotherapeutisches Medikament bei der Behandlung der unipolaren Depression darstellt, und reiht sich zu Studien mit kongruenten Ergebnissen ein

6. Literatur

- Adityanjee A, Schulz SC (2002) Clinical use of quetiapine in disease states other than schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 63 (113): 32-38
- Adolphs R, Tranel D, Damasio AR (1998) The human amygdala in social judgment. *Nature* 393: 470 – 474
- Adson DE, Kushner MG, Eiben KM, Schulz SC (2004) Preliminary experience with adjunctive quetiapine in patients receiving selective serotonin reuptake inhibitors. *Depression and Anxiety* 19 (2): 121-126
- Agargun MY, Solmaz M (1997) Subjective sleep quality and suicidality in patients with major depression. *Journal of Psychiatry Research* 31: 377-381
- Aguilera G, Kiss A, Liu Y, Kamitakahara A (2007) Negative regulation of corticotropin releasing factor expression and limitation of stress response. *Stress. The International Journal on the Biology of Stress* 10 (2): 153-161
- Akil H, Haskett RF, Young EA, Grunhaus L, Kotun J, Weinberg V, Greden J, Watson SJ (1993) Multiple HPA profiles in endogenous depression: effect of age and sex on cortisol and beta-endorphin. *Biological Psychiatry* 33:73-85
- Al Damluji S (1993) Adrenergic control of the secretion of anterior pituitary hormones. *Bailliere's Clinical and Endocrinology Metabolism* 7: 355–392
- Allolio B, Deuss U, Kaulen D, Winkelmann W (1983) Effect of meclastine, a selective H1 receptor antagonist, upon ACTH release. *Clinical Endocrinology* 19:239–245
- Amat J, Matus-Amat P, Watkins LR, Maier SF (1998) Escapable and inescapable stress differentially and selectively alter extracellular levels of 5-HT in the ventral hippocampus and dorsal periaqueductal gray of the rat. *Brain Research* 797: 12– 22
- Amsterdam JD, Winokur A, Abelman E, Lucki I, Rickels K (1983) Cosyntropin (ACTH alpha 1-24) stimulation test in depressed patients and healthy subjects. *American Journal of Psychiatry* 140: 907-909
- Amsterdam JH, Marinelli DL, Arger P, Winokur A (1987a) Assessment of adrenal gland volume by computed tomography in depressed patients and healthy volunteers: a pilot study. *Psychiatry Research* 21 (3): 189-97
- Amsterdam JD, Maislin G, Winokur A, Kling M, Gold P (1987b) Pituitary and adrenocortical responses to the ovine corticotropin releasing hormone in depressed patients and healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry* 44: 775-781
- Ananth J (1998) Treatment-resistant depression. *Psychotherapy and Psychosomatics* 67 (2): 61-70
- Anderson IM, Sarsfield A, Haddad PM (2009) Efficacy, safety and tolerability of quetiapine augmentation in treatment resistant depression: An open-label, pilot study. *Journal of Affective Disorders* 117(1-2): 116-119
- Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W, Dragomirecka E, Kohn R, Keller M, Kessler RC, Kawakami N, Kiliç C, Offord D, Ustun TB, Wittchen HU (2003) The epidemiology of major depressive episodes: Results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *International Journal of Methods in Psychiatry Research* 12 (1): 3-21
- Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z (1999) Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Molecular Psychiatry* 4:182-188
- Angst J, Bech P, Boyer P, Bruinvels J, Engel R, Helmchen H, Hippus H, Lingjaerde O, Racagni G, Saletu B, Sedvall G, Silverstone JT, Stefanis CN, Stoll K, Woggon B (1989) Consensus Conference on the Methodology of Clinical Trials of Antidepressants. Report of the Consensus Committee. *Pharmacopsychiatry* 22 (1): 3-7

Appel NM, Mitchell WM, Garlick RK, Glennon RA, Teiteler M, de Souza EB (1990) Autoradiographic characterization of (F)-1-(2,5-dimethoxy-4-[125I]iodophenyl)-2-aminopropane ([125I]DOI) binding to 5-HT 2 and 5-HT 1c receptors in rat brain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 255: 843–857

Arai M, Assil IQ, Abou-Samra AB (2001) Characterization of three corticotropin-releasing factor receptors in catfish: a novel third receptor is predominantly expressed in pituitary and urophysis. *Endocrinology* 142: 446–454

Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M (1985) The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry, *Archives of General Psychiatry* 42: 1193–1204

Arborelius L, Skelton KH, Thirivikraman KV, Plotsky PM, Schulz DW, Owens MJ (2000) Chronic administration of the selective corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonist CP-154,526: behavioral, endocrine and neurochemical effects in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 294: 588-597

Arias B, Catalán R, Cristóbal G, Gutiérrez B, Fañanás L (2003) 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in a 12-weeks follow up study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 23 (6): 563-567

Arnt J, Skarsfeldt T (1998) Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology* 18 (2): 63-101

Arrango C, Bernardo M. (2005) The effect of quetiapine on aggression and hostility in patients with schizophrenia. *Human Psychopharmacology* 13: 237–241

Arvanitis LA, Miller BG, the Seroquel Trial 13 Study Group (1997) Multiple fixed doses of ‘Seroquel’ (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biological Psychiatry* 42: 233–246

Arvanitis LA, Miller BG, Kowalczyk BB (1997) Efficacy of “Seroquel” (quetiapine fumarate) in affective symptoms of schizophrenia. In: *Scientific Abstracts of the 36th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology*; Dec 8, 1997; Honolulu, Hawaii

Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, Ernst FR, Swartz MS, Swanson JW (2006) Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *Journal of Clinical Psychiatry* 67: 453–60

Asnis GM, Sachar EJ, Halbreich U, Nathan RS, Novacenko H, Ostrow LC (1981) Cortisol secretion in relation to age in major depression. *Psychosomatic Medicine* 43: 235-242

AstraZeneca (2001) Seroquel (quetiapine fumarate) tablets. Wilmington (DE)

Astra Zeneca, 30.10.2003 AstraZeneca receives FDA approvable letter for Seroquel® (Quetiapin Fumarate) tablets in the treatment of mania, <http://www.astrazeneca.com/search/?itemId=3892189> (30.07.2010)

Astra Zeneca, 18.07.2006 AstraZeneca Submits an NDA For Sustained Release Formulation SEROQUEL SR(TM) For the Treatment of Schizophrenia, <http://www.astrazeneca.com/search/?itemId=3891668> (30.07.2010)

Astra Zeneca, 20.10.2006 FDA Approves AstraZeneca’s SEROQUEL® for Bipolar Depression Treatment, <http://www.astrazeneca.com/search/?itemId=3891710> (30.07.2010)

Astra Zeneca, 18.05.2007 FDA Approves AstraZeneca’s Once-Daily SEROQUEL XR™ Extended-Release Tablets For The Treatment Of Schizophrenia, <http://www.astrazeneca.com/search/?itemId=3891548> (30.07.2010)

Astra Zeneca, 17.11.2007 Seroquel XR™ Receives Approval from FDA for Maintenance Treatment of Schizophrenia, <http://www.astrazeneca.com/search/?selectedPage=4&styp=sim&acsterm=Seroquel&sakey=3690772&bsterm=Seroquel> (30.07.2010)

- Astra Zeneca, 14.05.2008 FDA Approves AstraZeneca's Seroquel for Maintenance Treatment in Bipolar Disorder, <http://www.astrazeneca.com/search/?selectedPage=3&stype=sim&acsterm=Seroquel&sakey=3690772&bsterm=Seroquel> (30.07.2010).
- Astra Zeneca, 10.10.2008 FDA Approves AstraZeneca's Seroquel XR for the Treatment of Bipolar Depression and Bipolar Mania in the US, <http://www.astrazeneca.com/search/?itemId=4179322> (30.07.2010)
- Astra Zeneca, 13.11.2008 SEROQUEL XR and SEROQUEL Approved in Europe for New Indications for the Treatment of Bipolar Disorder, <http://www.astrazeneca.com/search/?itemId=4179301> (30.07.2010)
- Astra Zeneca, 29.09.2009a Seroquel XR and Seroquel Approved in Europe for Prevention of Recurrence of Bipolar Disorder, <http://www.astrazeneca.com/search/?itemId=7082393> (30.07.2010)
- Astra Zeneca, 04.12.2009b US FDA Approves Seroquel For The Paediatric Treatment Of Schizophrenia And Bipolar Mania, <http://www.astrazeneca.com/search/?itemId=7660753> (30.07.2010)
- Astra Zeneca, 04.12.2009c US FDA Approves Seroquel XR For Add-On Treatment Of Major Depressive Disorder, <http://www.astrazeneca.com/search/?itemId=7660757> (30.07.2010)
- Astra Zeneca, 23.04.2010 Seroquel XR Recommended for Approval in EU as an Add-On Treatment of Major Depressive Disorder, <http://www.astrazeneca.com/search/?itemId=9260911> (01.08.2010)
- Attenburrow MJ, Mitter PR, Whale R, Terao T, Cowen PJ (2001) Low-dose citalopram as a 5-HT neuroendocrine probe. *Psychopharmacology* 155: 323–326
- Augustyn M, Otczyk M, Budziszewska B, Jaga G, Nowak W, Basta-Kaim A, Jaworska-Feil L, Kuberał M, Tetich M, Leoekiewicz M, Lasoń W (2005) Effects of some new antidepressant drugs on the glucocorticoid receptor-mediated gene transcription in fibroblast cells. *Pharmacological reports* 57: 766-773
- Auquier P, Robitail S, Llorca PM, Rive B (2003) Comparison of escitalopram and citalopram efficacy: A meta-analysis. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 7 (4): 259-268
- Baghai TC, di Michele F, Schüle C, Eser D, Zwanzger P, Pasini A, Romeo E, Rupprecht R (2005) Plasma Concentrations of Neuroactive Steroids before and after Electroconvulsive Therapy in Major Depression. *Journal of Neuropsychopharmacology* 30 (6): 1181-1186
- Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB (2004) The Hamilton Depression Rating Scale: Has the Gold Standard Become a Lead Weight? *The American Journal of Psychiatry* 161 (12): 2163-2177
- Bagdy G. (1996) Role of the hypothalamic paraventricular nucleus in 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor-mediated oxytocin, prolactin and ACTH/corticosterone responses. *Behavioural Brain Research* 73: 277-280
- Baldessarini RJ, Tarazi FI (2006) Pharmacotherapy of psychosis and mania. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman's and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11. Auflage, McGraw-Hill Companies: 461-500
- Baldwin DS (2004) Sexual dysfunction associated with antidepressant drugs. *Expert Opinion on Drug Safety* 3: 457-470
- Baldwin DS, Cooper JA, Huusom AKT, Hindmarch I (2006) A double-blind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 21 (3): 159-169
- Baldwin DS, Stein DJ, Dolberg OT, Bandelow B (2009) How long should a trial of escitalopram treatment be in patients with major depressive disorder, generalised anxiety disorder, or social anxiety disorder? An exploration of the randomised controlled trial database. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 24 (4): 269-275
- Baldwin DS, Papakostas GI (2006) Symptoms of fatigue and sleepiness in major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 67 (6): 9-15

- Bale TI, Gontarino A, Smith GW, Chan R, Gold LH, Sawchenko PE, Koob GF, Vale WW, Lee K-F (2000) Mice deficient for corticotropin-releasing hormone receptor-2 display anxiety-like behaviour and are hypersensitive to stress. *Nature Genetics* 24: 410–414
- Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, Ahokas A, Eggen I, Liu S, Eriksson H (2010) Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized double-blind placebo- and active-controlled study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* (03): 305-320
- Barden N (1996) Modulation of glucocorticoid receptor gene expression by antidepressant drugs. *Pharmacopsychiatry* 29: 12–22
- Barden N (1999) Regulation of corticosteroid receptor gene expression in depression and antidepressant action. *Journal of Psychiatry and Neurosciences* 24 (1): 25–39
- Barden N (2004) Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathophysiology of depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 29 (3): 185-193.
- Barzman DH, DelBello MP, Adler CM, Stanford KE, Strakowski SM (2006) The Efficacy and Tolerability of Quetiapine versus Divalproex for the Treatment of Impulsivity and Reactive Aggression in Adolescents with Co-Occurring Bipolar Disorder and Disruptive Behavior Disorder(s). *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 16 (6): 665-670
- Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M (2009) Extended release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry* 70 (4): 540-549
- Baumann P, Zullino DF, Eap CB (2002) Enantiomers' potential in psychopharmacology-A critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. *European Journal of Neuropsychopharmacology* 12 (5): 433-444
- Belanoff JK, Rothschild AJ, Cassidy F, DeBattista C, Baulieu EE, Schold C, Schatzberg AF (2002) An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression, *Biol. Psychiatry* 52: 386–392
- Barden N, Reul JMHM, Holsboer F (1995) Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends in Neurosciences* 18 (1): 6-11
- Baumann U (1976): *Methodische Untersuchungen zur Hamilton-Depressions-Skala*. *Archives of General Psychiatry* 222: 359-375
- Baune BT (2008) New developments in the management of major depressive disorder and generalized anxiety disorder: Role of quetiapine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 4 (6): 1181-1192
- Baune BT, Caliskan S, Todder D (2007) Effects of adjunctive antidepressant therapy with quetiapine on clinical outcome, quality of sleep and daytime motor activity in patients with treatment-resistant depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 22 (1): 1-9
- Baune BT, Caliskan S, Todder D (2006) A case series on the development of rest-activity rhythm and quality of sleep in patients hospitalized for treatment of uni- or bipolar depression: A potential role for quetiapine. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 10 (4): 269-275
- Barzman DH, DelBello MP, Adler CM, Stanford KE, Strakowski SM (2006) The Efficacy and Tolerability of Quetiapine versus Divalproex for the Treatment of Impulsivity and Reactive Aggression in Adolescents with Co-Occurring Bipolar Disorder and Disruptive Behavior Disorder(s). *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 16 (6): 665-670
- Belmaker RH, Agam G (2008) Mechanisms of disease: Major depressive disorder. *The New England Journal of Medicine* 358 (1): 55-68
- Bech P, Allergup P, Reisby N, Gram LF (1981) The Hamilton Depression Scale: Evaluation of objectivity using logistic models. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 63 (3): 290-299

- Bech P, Allerup P, Reisby N, Gram LF (1984) Assessment of symptom change from improvement curves on the Hamilton Depression Scale in trials with antidepressants. *Psychopharmacology* 84 (2): 276-281
- Bech P, Tanghøj P, Cialdella P, Andersen HF, Pedersen AG (2004) Escitalopram dose-response revisited: An alternative psychometric approach to evaluate clinical effects of escitalopram compared to citalopram and placebo in patients with major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 7 (3): 283-290
- Behnke K, Sogaard J, Martin S, Bauml J, Ravindran AV, Agren H (2003) Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 23: 358-364
- Benazzi F (1998) Weight gain in depression remitted with antidepressants: Pharmacological or recovery effect? *Psychotherapy and Psychosomatics* 67 (4-5): 271-274
- Beneke M, Rasmus W (1992) Clinical Global Impressions (ECDEU): Some critical comments. *Pharmacopsychiatry* 25 (4): 171-176
- Benkert O, Hippus H (2009) *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 7. Auflage: 179-183
- Benkert O, Szegedi A, Philipp M, Kohnen R, Heinrich C, Heukels A (2006) Mirtazapine orally disintegrating tablets versus venlafaxine extended release: a double-blind, randomized multicenter trial comparing the onset of antidepressant response in patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 26: 75-78
- Belda X, Armario A (2009) Dopamine D1 and D2 dopamine receptors regulate immobilization stress-induced activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychopharmacology* 206 (3): 355-365
- Berardelli R., Margarito E, Ghiggia F, Picu A, Bonelli L, Balbo B, Giordano R, Bo M, Arvat E (2008) Neuroendocrine effects of citalopram, a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI), during lifespan in humans. *European Congress of Endocrinology, Berlin, Germany 03 May - 07 May 2008 of the European Society of Endocrinology (Abstract)*
- Berk M, Nguyen F, Dodd S, Callaly T, Campbell S, Bernardo M, Trauer T (2008) The validity of the CGI severity and improvement scales as measures of clinical effectiveness suitable for routine clinical use. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 14 (6): 979-983
- Bernert RA, Joiner TE (2007) Sleep disturbances and suicide risk: A review of the literature. *Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment* 3: 735-743
- Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ (2002) Acute citalopram administration produces correlated increases in plasma and salivary cortisol. *Psychopharmacology* 163: 118-120
- Bhagwagar Z, Whale R, Cowen P (2002) State and trait abnormalities in serotonin function in major depression *British Journal of Psychiatry* 180 (1): 24-28
- Bielski RJ, Ventura D, Chang CC (2004) A Double-Blind Comparison of Escitalopram and Venlafaxine Extended Release in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 65 (9): 1190-1196
- Binder EB, Künzel HE, Nickel T, Kern N, Pfennig A, Majer M, Uhr M, Ising M, Holsboer F (2009) HPA-axis regulation at in-patient admission is associated with antidepressant therapy outcome in male but not in female depressed patients. *Psychoneuroendocrinology* 34 (1): 99-109
- Binder EB, Owens MJ, Liu W, Deveau TC, Rush A, John T, Madhukar H, Fava M, Bradley B, Ressler KJ, Nemeroff CB (2010) Association of polymorphisms in genes regulating the corticotropin-releasing factor system with antidepressant treatment response. *Archives of General Psychiatry* 67 (4): 369-379
- Bisol LW, Lara DR (2010) Low-dose quetiapine for patients with dysregulation of hyperthymic and cyclothymic temperaments. *Journal of Psychopharmacology* 24 (3): 421-424

- Bittencourt JC, Sawchenko PE (2000) Do centrally administered neuropeptides access cognate receptors? An analysis in the central corticotropin-releasing factor system. *Journal of Neurosciences* 20: 1142–1156
- Blackwell B. (1976) Treatment adherence. *British Journal of Psychiatry* 129: 513-531
- Blier P, de Montigny C, Azzaro AJ (1986) Modification of serotonergic and noradrenergic neurotransmissions by repeated administration of monoamine oxidase inhibitors: electrophysiological studies in the rat central nervous system. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 237: 987–994
- Blier P, de Montigny C (1987) Modification of 5-HT neuron properties by sustained administration of the 5-HT_{1A} agonist gepirone: electrophysiological studies in the rat brain. *Synapse* 1: 470–480
- Blier P, de Montigny C (1994) Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends in Pharmacological Sciences* 15: 220–226
- Blier P (2001) Norepinephrine and selective norepinephrine reuptake inhibitors in depression and mood disorders: Their pivotal roles. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 26 (Suppl): 1-2
- Blier P, Szabo ST (2005) Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety. *Journal of Clinical Psychiatry* 66 (8): 30–40
- Board F, Wadeson R, Persky H (1957) Depressive affect and endocrine functions: blood levels of adrenal cortex and thyroid hormones in patients suffering from depressive reactions. *Archives of Neurological Psychiatry* 78 (6): 612-620
- Bogan AM, Koran LM, Chuong HW, Vapnik T, Bystritsky A (2005) Quetiapine Augmentation in Obsessive-Compulsive Disorder Resistant to Serotonin Reuptake Inhibitors: An Open-Label Study. *Journal of Clinical Psychiatry* 66 (1): 73-79
- Bondolfi G, Jermann F, Rouget B, Weber GFM, McQuillan A, Dupont-Willemin A, Aubry JM, Nguyen C (2010) Self- and clinician-rated Montgomery-Åsberg depression rating scale: Evaluation in clinical practice. *Journal of Affective Disorders* 121 (3): 268-272
- Bondy B, Baghai TC, Minov C, Schüle C, Schwarz MJ, Zwanzger P, Rupprecht R, Möller HJ (2003) Substance P Serum Levels are increased in Major Depression. *Biological Psychiatry* 53 (6): 538-542
- Bondy B, Baghai TC, Zill P, Schule C, Eser D, Deiml T, Zwanzger P, Ella R, Rupprecht R (2005) Genetic variants in the angiotensin I-converting-enzyme (ACE) and angiotensin II receptor (AT1) gene and clinical outcome in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29 (6): 1094-1099
- Bosker FJ, Westerink BH, Cremers TI, Gerrits M, van der Hart MG, Kuipers SD, van der PG, ter Horst GJ, den Boer JA, Korf J (2004) Future antidepressants: what is in the pipeline and what is missing? *CNS Drugs* 18:705–732
- Boulenger JP (2006) A comparative study of the efficacy of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. *Current Medical Research and Opinion* 22: 1331-1341
- Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, Vågerö M, Svensson K (2005) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Quetiapine or Lithium as Monotherapy for Mania in Bipolar Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 66 (1): 111-121
- Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG (1996) ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 16: 158–169
- Bortnick B, El-Khalili N, Banov M, Adson D, Datto C, Raines S, Earley W, Eriksson H (2011) Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, randomized study. *Journal of Affective Disorders* (128): 83-94
- Bostwick JM, Pankratz VS (2000) Affective disorders and suicide risk: A reexamination. *The American Journal of Psychiatry* 157 (12): 1925-1932

- Boulenger JP, Huuson AK, Florea I (2006) A comparative study of the efficacy of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. *Current Medical Research and Opinion* (22): 1331-1341
- Brady LS, Whitfield HJ, Jr., Fox RJ, Gold PW, Herkenham M (1991) Long-term antidepressant administration alters corticotropin-releasing hormone, tyrosine hydroxylase, and mineralocorticoid receptor gene expression in rat brain. Therapeutic implications. *Journal of Clinical Investigation* 87: 831-837
- Bræstrup C, Sanchez C (2004) Escitalopram: A unique mechanism of action. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 8 (1): 11-13
- Brambilla P, Barale F, Soares JC (2003) Atypical antipsychotics and mood stabilization in bipolar disorder. *Psychopharmacology* 166 (4): 315-332
- Brecher M, Rak IW, Melvin K, Jones AM (2000) The long-term effect of quetiapine (Seroquel™) monotherapy on weight in patients with schizophrenia. *International Journal of Psychiatry and Clinical Practice* 4: 287–291
- Brown WA, Shuey I (1980) Response to dexamethasone and subtype of depression. *Archives of General Psychiatry* 37: 747-751
- Brøsen K, Naranjo CA (2001) Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram. *European Neuropsychopharmacology* 11(4): 275-283
- Brugue E, Vieta E (2007) Atypical antipsychotics in bipolar depression: neurobiological basis and clinical implications. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 31: 275-282
- Bryer JB, Borrelli DJ, Matthews Jr EJ, Kornetsky C (1985) The dexamethasone suppression test in depression: some correlates. *Biological Psychiatry* 20: 814–815
- Bschor B, Adli M, Baethge C, Eichmann U, Ising M, Uhr M, Modell S, Künzel H, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M (2002) Lithium augmentation increases the ACTH and cortisol response in the combined DEX/CRH test in unipolar major depression. *Neuropsychopharmacology* 27: 470–478
- Bschor B, Baethge C, Adli M, Eichmann U, Ising M, Uhr M, Modell S, Künzel H, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M (2003) Association between response to lithium augmentation and the combined DEX/CRH test in major depression. *Journal of Psychiatric Research* 37 (2): 135-143
- Buckley PF, Paulsson B, Brecher M (2007) Treatment of agitation and aggression in bipolar mania: Efficacy of quetiapine. *Journal of Affective Disorders* 100 (Suppl 1): 33-43
- Budziszewska B, Jaworska-Feil L, Kajta M, Lason W (2000) Antidepressant drugs inhibit glucocorticoid receptor-mediated gene transcription- a possible mechanism. *British Journal of Pharmacology*, 130: 1385- 1393
- Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V. H. Lundbeck A/S- Fachinformation Cipralextabletten 10/20 mg, 2005. Verfügbar auf: <http://www.fachinfo.de>
- Burke WJ, Gergel I, Bose A (2002) Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed out patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 63: 331–336
- Bezchlibnyk-Butler K, Aleksic I, Kennedy SH (2000) Citalopram-a review of pharmacological and clinical effects. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 25 (3): 241-254
- Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *American Journal of Psychiatry* 162 (7): 1351-1360
- Carrasco GA, Van de Kar LD (2003) Neuroendocrine pharmacology of stress. *European Journal of Pharmacology* 463: 235–272
- Carlos CP, Tapia J, Kunstmann C, Parrao T (2005) Quetiapine for Insomnia in Parkinson Disease: Results From an Open-Label Trial. *Clinical Neuropharmacology* 28 (4) 185-187

- Carroll B, Curtis GC, Mendels J (1976a) Neuroendocrine regulation in depression. I. Limbic system-adrenocortical dysfunction. *Archives of General Psychiatry* 33: 1039-1044
- Carroll BJ, Curtis GC, Davies BM, Mendels J, Sugarman AA (1976b) Urinary free cortisol excretion in depression. *Psychological Medicine* 6: 43-50
- Carroll BJ (1980) Dexamethasone suppression test in depression. *Lancet* 2:1249
- Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, James NM, Kronfol Z, Lohr N, Steiner M, de Vigne JP, Young E (1981) A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Archives of General Psychiatry* 38:15-22
- Carlson DE, Dornhorst A, Seif SM, Robinson AG, Gann DS (1982) Vasopressin-dependent and -independent control of the release of adrenocorticotropin. *Endocrinology* 110: 680-682
- Casper RC, Redmond E, Katz MM, Schaffer CB, Davis JM, Koslow SH (1985) Somatic symptoms in primary affective disorders: presence and relationship to the classification of depression. *Archives of General Psychiatry* 42: 1098-1104.
- Campbell M, Grega DM, Green WH (1983) Neuroleptic induced dyskinesias in children. *Clinical Neuropharmacology* 6: 207-222.
- Chamberlain SR, Sahakian BJ (1996) The Neuropsychology of Mood Disorders. *Current Psychiatry Reports*. 8 (6): 458-463
- Chamberlain SR, Müller U, Blackwell AD, Robbins TW, Sahakian BJ (2006) Noradrenergic modulation of working memory and emotional memory in humans. *Journal of Psychopharmacology* 188: 397-407
- Chalmers DT, Lovenberg TW, De Souza EB (1995) Localization of novel corticotropin-releasing factor receptor (CRF2) mRNA expression to specific subcortical nuclei in rat brain: Comparison with CRF1 receptor mRNA expression. *Journal of Neurosciences* 15: 6340-6350
- Chang CP, Pearse RI, O'Connell S, Rosenfeld MG (1993) Identification of a seven transmembrane helix receptor for corticotropin-releasing factor and sauvagine in mammalian brain. *Neuron* 11: 1187-1195
- Chaouloff F (1993) Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems. *Brain Research Reviews* 18: 1 – 32
- Chaouloff F, Berton O, Mormede P (1999) Serotonin and stress. *Neuropsychopharmacology* 21: 28– 32
- Chen R, Lewis KA, Perrin MH, Vale WW (1993) Expression cloning of a human corticotropin-releasing-factor receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences in the United States of America* 90: 8967-897
- Chen Y, Bender RA, Frotscher M, Baram TZ (2001) Novel and transient populations of corticotropin-releasing hormone-expressing neurons in developing hippocampus suggest unique functional roles: A quantitative spatiotemporal analysis. *The Journal of Neuroscience* 21 (18): 7171-7181
- Chen Y, Brunson KL, Adelman G, Bender RA, Frotscher M, Baram TZ (2004) Hippocampal Corticotropin Releasing Hormone: Pre- and Postsynaptic location and release by stress. *Journal of Neuroscience* 126 (1): 533-540
- Chen F, Larsen MB, Sanchez C, Wiborg O (2005) The S-enantiomer of R, S-citalopram, increases inhibitor binding to the human serotonin transporter by an allosteric mechanism. Comparison with other serotonin transporter inhibitors. *European Neuropsychopharmacology* 15 (2): 193-198
- Chengappa KNR, Parepally H, Brar J, Mullen J, Shilling A, Goldstein JM (2003) A Random-Assignment, Double-Blind, Clinical Trial of Once- vs Twice-Daily Administration of Quetiapine Fumarate in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder: A Pilot Study. *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue canadienne de psychiatrie* 48 (3): 187-194

- Cheer SM, Wagstaff AJ (2004) Quetiapine: A Review of Its Use in the Management of Schizophrenia. *CNS Drugs* 18 (3): 173-199
- Chouinard G, Bandelow B, Ahokas A (2007) Once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in generalized anxiety disorder: a Phase III double-blind, placebo-controlled study. Program of the 46th American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting, Boca Raton, FL, USA, 9-13 December 2007
- Chouinard G, Sultan S (1990) Treatment of supersensitivity psychosis with antiepileptic drugs: Report of a series of 43 cases. *Psychopharmacology Bulletin* 26 (3): 337-341
- Chouinard G (1991) Severe cases of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: Diagnostic criteria for the disorder and its treatment. *Schizophrenia Research* 5 (1): 21-33
- CINP Congress, Munich, Abstracts from the XXVI CINP Congress, Munich, 13-17 July 2008. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 11 (Suppl 1): 1-325
- Cipriani A, Geddes JR, Furukawa TA, Barbui C (2007) Metareview on short-term effectiveness and safety of antidepressants for depression: An evidence-based approach to inform clinical practice. *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue canadienne de psychiatrie* 52 (9): 553-562
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JPT, Churchill R, Watanabe N, Norio N, Atsuo O, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C (2009) Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 373: 746-758
- Claes S, Villafuerte S, Forsgren T, Sluijs S, Del-Favero J, Adolfsson R, Van Broeckhoven C (2003): The Corticotropin-Releasing Hormone Binding Protein Is Associated with Major Depression in a Population from Northern Sweden. *Biological Psychiatry* 54 (9): 867-872
- Clayton A, Kornstein S, Prakash A, Mallinckrodt C, Wohlreich M (2007) Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder. *Journal of Sexual Medicine* 4: 917-929
- Clinical Trials, 10.08.2010 Quetiapine MDD, <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Quetiapine+MDD> (10.08.2010)
- Cohen S, Doyle WJ, Baum A (2006) Socioeconomic status is associated with stress hormones *Psychosomatic Medicine* 68 (3): 414-420
- Cohrs S, Pohlmann K, Guan Z, Jordan W, Meier A, Huether G, Rütger E, Rodenbeck A (2004a) Quetiapine reduces nocturnal urinary cortisol excretion in healthy subjects. *Psychopharmacology* 174: 414-420
- Cohrs S, Röher C, Jordan W, Meier A, Huether G, Wuttke W, Rütger E, Rodenbeck A (2006) The atypical antipsychotics olanzapine and quetiapine, but not haloperidol, reduce ACTH and cortisol secretion in healthy subjects. *Psychopharmacology* 185 (1): 11-18
- Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z, Pohlmann K, Jordan W, Meier A, Rütger E (2004b) Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. *Psychopharmacology* 174 (3): 421-429
- Cohrs S, Röher C, Jordan W, Meier A, Huether G, Wuttke W, Rütger E, Rodenbeck A (2006) The atypical antipsychotics olanzapine and quetiapine, but not haloperidol, reduce ACTH and cortisol secretion in healthy subjects. *Psychopharmacology* 185: 11-18
- Cohrs S, Gade K, Meier A, Jordan W, Falkai P, Rütger E, Rodenbeck A (2010) Quetiapine improves sleep disturbance in acute bipolar disorder: a case series. *Pharmacopsychiatry* 43 (4): 154-155
- Contarino A, Dellu F, Koob GF, Smith GW, Lee KF, Vale W, Gold LH (1999) Reduced anxiety-like and cognitive performance in mice lacking the corticotropin-releasing factor receptor 1. *Brain Research* 835:1-9
- Copolov DL, Link CG, Kowalczyk B (2000) A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204, 636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. *Psychological Medicine* 30: 95-105

- Corregiari FM, Gattaz WF, Bernik M (2007) Acute hormonal changes after IV citalopram and treatment response in OCD. *Psychopharmacology* 193 (4): 487-494
- Coric V, Feldman HH, Oren DA, Shekhar A, Pultz J, Dockens RC, Wu X, Gentile KA, Huang SP, Emison E, Delmonte T, D'Souza BB, Zimbhoff DL, Grebb JA, Goddard AW, Stock EG (2010) Multicenter, randomized, double-blind, active comparator and placebo-controlled trial of a corticotropin-releasing factor receptor-1 antagonist in generalized anxiety disorder. *Depression and Anxiety* 27 (5): 417-425
- Corya SA, Williamson D, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson G (2006) A randomized, double-blind comparison of olanzapine/Fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and Venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety* 23 (6): 364-372
- Coryell W (1998) The treatment of psychotic depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 59 (Suppl 1): 22-27
- Costa A, Nappi RE, Smeraldi A, Bergamaschi M, Nvarra P, Grossman A (2001) Novel regulators of the in vitro release of hypothalamic corticotrophin-releasing hormone two decades after its discovery: a review. *Functional Neurology* 16 (Suppl 4): 205-216
- Coste SC, Kesterson RA, Heldwein KA, Stevens SL, Heard AD, Hollis JH, Murray SE, Hill JK, Pantely GA, Hohimer AR, Hatton DC, Phillips TJ, Finn DA, Low MJ, Rittenberg MB, Stenzel P, Stenzel-Poore MP (2000): Abnormal adaptations to stress and impaired cardiovascular function in mice lacking corticotropin-releasing hormone receptor-2. *Nature Genetics* 24: 403–409
- Cowen PJ (2002) Cortisol, serotonin and depression: all stressed out? *The British Journal of Psychiatry* 180:99-100
- Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, Goikolea JM, Valentí M, Vieta E (2010) Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: A meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 13 (1): 5-14
- Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D, Lazarus A, Åström M, Brecher M (2009) *Journal of Clinical Psychiatry* 70 (4), Apr, 2009. pp. 526-539. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: A placebo- and duloxetine-controlled study.
- Daly EJ, Trivedi MH (2007) A review of quetiapine in combination with antidepressant therapy in patients with depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 3 (6): 855-867
- Dando TM, Keating GM (2006) Spotlight on Quetiapine in Acute Mania and Depression Associated with Bipolar Disorder. *CNS Drugs* 20 (5): 429-431
- Dannlowski U, Baune BT, Böckermann I, Domschke K, Evers S, Arolt V, Hetzel G, Rothermundt M (2008) Adjunctive antidepressant treatment with quetiapine in agitated depression: Positive effects on symptom reduction, psychopathology and remission rates. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 23 (7): 587-593
- Datto C, Lam RW, Lepola U, Sweitzer D, Eriksson H, Brecher M (2008): Double-blind study of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy for maintenance treatment of major depressive disorder (MDD). Poster presented at: 161st Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Washington, DC, USA, 3-9 May, 2008
- Datto C, Berggren L, Patel J, Eriksson HA (2009) Self-Reported Sedation Profile of Immediate-Release Quetiapine Fumarate Compared With Extended-Release Quetiapine Fumarate During Dose Initiation: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study in Healthy Adult Subjects. *Clinical Therapeutics* 31: 492-502
- Dautzenberg FM, Braun S, Hauger RL (2001) GRK3 mediates desensitization of CRF1 receptors: a potential mechanism regulating stress adaptation. *American Journal of Physiology- Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 280: 935– 946
- Davidson J, Turnbull CD, Strickland R, Miller R (1986) The Montgomery-Åsberg Depression Scale: Reliability and validity *Acta Psychiatrica Scandinavica* 73 (5): 544-548

- Davidson S, Prokonov D, Taler M, Maayan R, Harell D, Gil-Ad, Weizman A (2009) Effect of Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors In Utero on Fetal Growth: Potential Role for the IGF-I and HPA Axes *Pediatric Research* 65 (2): 236-241
- Davis KL, Davis BM, Mathe AA (1984) Age and the dexamethasone suppression test in depression. *American Journal of Psychiatry* 141: 872-874
- De Borja Goncalves Guerra A, Castel S, Benedito-Silva AA, Calil HM (2005) Neuroendocrine effects of quetiapine in healthy volunteers. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 8: 49-57
- Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH (2005) Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo-and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 66: 686-692
- Delgado PL (2006) Monoamine depletion studies: Implications for antidepressant discontinuation syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry* 67 (Suppl 4): 22-26
- DelBello MP, Chang K, Welge JA, Adler CM, Rana M, Howe M, Bryan H, Vogel D, Sampang S, Delgado SV, Sorter M, Strakowski SM (2009) A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 11 (5): 483-493
- Delbello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, Nelson E, Strakowski SM (2006) A Double-Blind Randomized Pilot Study Comparing Quetiapine and Divalproex for Adolescent Mania. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 45 (3): 305-313
- DeVane CL (1998) Differential pharmacology of newer antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry* 59 (Suppl 20): 85-93
- De Vane CL, Nemeroff CB (2001) Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clinical Pharmacokinetic* 40: 509-522
- Devarajan S, Ali J, Dursun SM (2006) Quetiapine plus SSRI in treatment-resistant depression: Possible mechanisms. *Psychopharmacology* 185 (3): 402-403
- Demyttenaere K, Andersen HF, Reines EH (2008) InterImpact of escitalopram treatment on Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire scores in major depressive disorder and generalized anxiety disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 23 (5): 276-286
- De Nayer A, Windhager E, Irmansyah, Larmo I, Lindenbauer B, Rittmannsberger H, Platz T, Jones A M, Whiteford J L, Altman C A, on behalf of the SPECTRUM Study Group (2003) Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia switched from other antipsychotics. *International Journal of Psychiatry Clinici Practice* 7: 59-66
- Deuschle M, Schweiger U, Gotthardt U, Weber B, Körner A, Schmider J, Standhardt H, Lammers CH, Krumm, B, Heuser I (1998) The combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone stimulation test is more closely associated with features of diurnal activity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system than the dexamethasone suppression test. *Biological Psychiatry* 43 (10): 762-766
- De Kloet ER, Wallach G, McEwen BS (1975) Differences in corticosterone and dexamethasone binding to rat brain and pituitary. *Endocrinology* 96: 598-609
- De Kloet ER (1991) Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Frontiers in Neuroendocrinology* 12:95-164
- De Kloet ER (1995) Steroids, stability and stress. *Frontiers in Neuroendocrinology* 16: 416- 425
- De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M (1998) Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Reviews* 19: 269-301
- De Kloet ER, Oitzl MS, Joels M (1999) Stress and cognition: Are corticosteroids good or bad guys? *Trends in Neurosciences* 22 (10): 422-426

- De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. (2003) Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Reviews* 19: 269-301
- De Vry J (1995) 5-HT-1A receptor agonists: recent developments and controversial issues. *Psychopharmacology* 121: 1-26
- Diaz E, Neuse E, Sullivan MC, Pearsall HR, Woods SW (2004) Adherence to conventional and atypical antipsychotics after hospital discharge. *Journal of Clinical Psychiatry* 65: 354-60
- Doree JP, Des RJ, Lew V, Gendron A, Elie R, Stip E, Tourjman SV (2007) Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Current Medical Research Opinion* 23: 333-41
- Dougherty DD, Jameson M, Deckersbach T, Loh R, Thompson-Hollands J, Jenike M, Keuthen NJ (2009) Open-label study of high (30 mg) and moderate (20 mg) dose escitalopram for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 24 (6): 306-311
- Dragicevic A, Sachse J, Hartter S (2005) Serum concentrations of quetiapine and clinical effects. *Pharmacopsychiatry* 38: 47-48
- Dresel S, Mager T, Rossmüller B, Meisenzahl E, Hahn K, Möller HJ, Tatsch K (1999) In vivo effects of olanzapine on striatal dopamine D₂/D₃ receptor binding in schizophrenic patients: an iodine-123 iodobenzamide single-photon emission tomography study. *European Journal of Nuclear Medicine* 26: 862-868
- Dube S, Andersen SW, Paul S (2002) Metanalysis of olanzapine-fluoxetine use in treatment-resistant depression. *European Neuropsychopharmacology* 12: 180
- Duncko R, Novakova L, Notova P, Stepankova O, Jezova D (2004) Behavioral and Neuroendocrine Changes during Mental Stress and Repeated Treatment with Antidepressants in Healthy Men. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1018: 524-532
- Dunn AJ (2000) Footshock-induced changes in brain catecholamines and indoleamines are not mediated by CRF or ACTH. *Neurochemistry International* 37: 61-69
- Earley W, McIntyre A, Bauer M, Pretorius HW, Shelton R, Lindgren P, Brecher M (2007) Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine extended release) as add-on to antidepressants in patients with major depressive disorder (MDD): results from a double-blind, randomized, phase III study. Poster presented at: American College of Neuropsychopharmacology 2007 Annual Meeting Abstracts (Boca Raton, Fla, Dec 9-13, 2007). Nashville, TN, ACNP, 2007
- Eckert L, Falissard B (2006) Using meta-regression in performing indirect comparisons: comparing escitalopram with venlafaxine XR. *Current Medical Research and Opinion* 22 (11): 2313-2321
- Eisensamer B, Rammes G, Gimpl G, Shapa M, Ferrari U, Hapfelmeier G, Bondy B, Parsons C, Gilling K, Zieglgänsberger W, Holsboer F, Rupprecht Rainer (2003) Antidepressants are functional antagonists at the serotonin type 3 (5-HT) receptor. *Molecular Psychiatry* 8 (12): 994-1007
- Eisensamer B, Uhr M, Meyr S, Gimpl G, Deiml T, Rammes G, Lambert JJ, Zieglgänsberger W, Holsboer F, Rupprecht R (2005) Antidepressants and antipsychotic drugs colocalize with 5-HT₃ receptors in raft-like domains. *The Journal of Neuroscience* 25 (44): 10198-10206
- El-Khalili N, Banov M, Bortnick B, Adson D, Datto C, Raines S (2008a): Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder (MDD): a randomized, placebo-controlled clinical trial (Study 003). Poster presented at the 63rd Annual Society of Biological Psychiatry, Washington, DC, USA, 1-3 May 2008
- El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak R, Datto C, Lindgren P, Eriksson H, Brecher M. (2008b) Adjunctive extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) in patients with major depressive disorder and inadequate antidepressant response. Poster presented at: the 161st Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 3-8, 2008; Washington, DC

- El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak RJ, Datto C, Lindgren P, Eriksson H (2010) Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment — a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 13: 917–32
- El-Mansari M, Sánchez C, Chouvet G, Renaud B, Haddjeri N (2005) Effects of acute and long-term administration of escitalopram and citalopram on serotonin neurotransmission: an in vivo electrophysiological study in rat brain. *Neuropsychopharmacology* 30: 1269–1277
- El-Mansari ME, Wiborg O, Mnie-Filali O, Benturquia N, Sa´nchez C, Haddjeri N (2007) Allosteric modulation of the effect of escitalopram, paroxetine and fluoxetine: in-vitro and in-vivo studies. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 10: 31–40
- El Mansari M, Guiard BP, Chernoloz O, Ghanbari R, Katz N, Blier P (2010) Relevance of norepinephrine-dopamine interactions in the treatment of major depressive disorder. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 16 (3): e1-e17
- EMA, 17.08.2010: Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on Clinical Investigation in Medicinal Products in the Treatment of Depression. April 25, 2002; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003526.pdf
- Emsley RA, Raniwalla J, Bailey PJ, Jones AM, on behalf of the PRIZE Study Group (2000) A comparison of the effects of quetiapine ('Seroquel') and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment. *International Clinical Psychopharmacology* 15: 121–131
- Endicott J, Paulsson B, Gustafsson U, Schiöler H, Hassan M (2008) Quetiapine monotherapy in the treatment of depressive episodes of bipolar I and II disorder: Improvements in quality of life and quality of sleep. *Journal of Affective Disorders* 111 (2-3): 306-319
- Endicott J, Rajagopalan K, Minkwitz M, Macfadden W (2007) BOLDER Study Group: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine in the treatment of bipolar I and II depression: Improvements in quality of life. *International Clinical Psychopharmacology* 22 (1): 29-37
- Eser D, Leicht G, Lutz J, Wenninger S, Kirsch V, Schüle C, Karch S, Baghai T, Pogarell O, Born C, Rupprecht, R, Mulert C (2009) Functional neuroanatomy of CCK-4-induced panic attacks in healthy volunteers. *Human Brain Mapping* 30 (2): 511-522
- Eser D, Schüle C, Romeo E, Baghai T, di Michele F, Pasini A, Zwanzger P, Padberg F, Rupprecht R (2006) Neuropsychopharmacological properties of neuroactive steroids in depression and anxiety disorders. *Psychopharmacology* 186 (3): 373-387
- Fabre LF Jr, Arvanitis L, Pultz J, Jones VM, Malick JB, Slotnick VB (1995) ICI 204,636, a novel atypical antipsychotic: Early indication of safety and efficacy in patients with chronic and subchronic schizophrenia. *Clinical Therapeutics: The International Peer-Reviewed Journal of Drug Therapy* 17 (3): 366-378
- Fantino B, Moore N, Verdoux H, Auray JP (2007) Cost-effectiveness of escitalopram vs. citalopram in major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 22 (2): 107-115
- Fava M, Davidson KG (1996) Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatric Clinics of North America* 19 (2): 179-200
- Fava M (2000) Weight gain and antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry* 61 (Suppl 11): 37-41
- Fava M (2004) Daytime sleepiness and insomnia as correlates of depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 265 (Suppl 16): 27-32
- Ferrier IN (1999) Treatment of major depression: Is improvement enough? *Journal of Clinical Psychiatry* 60 (Suppl 6): 10-14
- Finlay JM, Zigmond MJ (1997) The effects of stress on central dopaminergic neurons: possible clinical implications. *Neurochemical Research* 22: 1387–1394

- Figuroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE, Winter H (2009) Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 33 (2): 199-204
- Findling RL (2002) Use of quetiapine in children and adolescents. *Journal of Clinical Psychiatry* 63 (Suppl 13): 27-31
- Fleischhacker WW, Meise U, Günther V, Kurz M (1994) Compliance with antipsychotic drug treatment: Influence of side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 89 (382, Suppl): 11-15
- Fleischhacker WW, Hummer M (1999) Do phase III trials have clinical value? *Journal of Clinical Psychopharmacology* 19 (5): 301-302
- Foster A, Wang Z, Usman M, Stirewalt E, Buckley P (2007) Pharmacogenetics of antipsychotic adverse effects: Case studies and a literature review for clinicians. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 3 (6): 965-973
- Fountoulakis KN, Nimatoudis I, Iacovides A, Kaprinis G (2004) Off-label indications for atypical antipsychotics: A systematic review. *Annals of General Hospital Psychiatry* 3 (4): ArtID 4
- Frodl T, Schüle C, Schmitt G, Born C, Baghai T, Zill P, Bottlender R, Rupprecht R, Bondy B, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM (2007) Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Archives of General Psychiatry* 64 (4): 410-416
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zill P, Baghai T, Rujescu D, Leinsinger G, Bottlender R, Schüle C, Zwanzger P, Engel RR, Rupprecht R, Bondy B, Reiser M, Möller HJ (2004) Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. *Archives of General Psychiatry* 61 (2): 177-183
- Frodl T, Schaub A, Banac S, Charypar M, Jäger M, Kümmler P, Bottlender R, Zetzsche T, Born C, Leinsinger G, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM (2006) Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 31 (5): 316-325
- Friesboes RM, Sonntag A, Yassouridis A, Eap CB, Baumann P, Steiger A (2003) Clinical Outcome after Trimipramine in Patients with Delusional Depression- a Pilot Study. *Pharmacopsychiatry* (36): 12-17
- Fujino K, Yoshitake T, Inoue O, Ibi N, Kehr J, Ishida J, Nohta H, Yamaguchi M (2002) Increased serotonin release in mice frontal cortex and hippocampus induced by acute physiological stressors. *The Journal of Neuroscience* 320: 91– 95
- Funada M, Hara C (2001) Differential effects of psychological stress on activation of the 5-hydroxytryptamine- and dopamine-containing neurons in the brain of freely moving rats. *Brain Reserach* 901: 247–251
- Furmark T, Fischer H, Wik G, Larsson M, Fredrikson M (1997) The amygdala and individual differences in human fear conditioning. *Neuro Report* 8: 3957–3960
- Galynker I, Khan A, Grebchenko Y, Ten A, Malaya L, Yanowitch P, Cohen LJ (2005) Low-Dose Risperidone and Quetiapine as Monotherapy for Comorbid Anxiety and Depression. *Journal of Clinical Psychiatry* (4): 544
- Ganesan S, Agambaram V, Randeree F, Eggens I, Huizar K, Meulien D (2008) Switching from other antipsychotics to once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with schizophrenia. *Current Medical Research Opinion* 24: 21–32
- Garakani A, Martinez JM, Marcus S, Weaver J, Rickels K, Fava M, Hirschowitz J (2008) A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial of quetiapine augmentation of fluoxetine in major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 23 (5): 269-275
- Garcia-Leal C, Del-Ben CM, Leal FM, Graeff FG, Guimarães FS (2010) Escitalopram Prolonged fear induced by simulated public speaking and released hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation. *Journal of Psychopharmacology* 24 (5): 683-694
- Gao K, Sheehan DV, Calabrese JR (2009) Atypical antipsychotics in primary generalized anxiety disorder or comorbid with mood disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics* 9 (8): 1147-1158

- Garver DL (2000) Review of quetiapine side effects. *Journal of Clinical Psychiatry* 61 (Supp 18): 31-33
- Gerken A, Holsboer F (1986) Cortisol and corticosterone response after syncorticotropin in relationship to dexamethasone suppressibility of cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 11: 185-194
- Gerner RH, Wilkins JN (1983) CSF cortisol in patients with depression, mania or anorexia nervosa and in normal subjects. *American Journal of Psychiatry* 140 (1): 92-94
- Gesing A, Bilanz-Bleuel A, Droste SK, Linthorst ACE, Holsboer F, Reul JMHM (2001) Psychological stress increases hippocampal mineralocorticoid receptor levels: Involvement of corticotropin-releasing hormone. *The Journal of Neuroscience* 21 (13): 4822-4829
- Gentile S (2006) Long-term treatment with atypical antipsychotics and the risk of weight gain – A literature analysis. *Drug Safety*, 29: 303–319
- Ghaemi SN, Katzow JJ (1999) The use of quetiapine for treatment-resistant bipolar disorder: a case series. *Annals of Clinical Psychiatry* 11 (3): 137–140
- Gibbons JL, McHugh PR (1963) Plasma cortisol in depressive illness. *Journal of Psychiatry Research* 1: 162-171
- Gillies G, Lowry P (1979) Corticotrophin releasing factor may be modulated vasopressin. *Nature* 278: 463-464
- Gillies GE, Linton EA, Lowry PJ (1982) Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. *Nature* 299: 355-357
- Ginsberg AB, Campeau S, Day HE, Spencer RL (2003) Acute Glucocorticoid Pretreatment Suppresses Stress-Induced Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Hormone Secretion and Expression of Corticotropin-Releasing Hormone hnRNA but Does Not Affect c-fos mRNA or Fos Protein Expression in the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus. *Journal of Neuroendocrinology* 15 (11): 1075-1083
- Glassman AH, Roose SP (1981) Delusional depression: A distinct clinical entity? *Archives of General Psychiatry* 38 (4): 424-427
- Glassman AH, Bigger Jr JT (2001) Antipsychotic drugs: Prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *American Journal of Psychiatry* 158 (11): 1774– 1782
- Gorwood P, Weiller E, Lemming O, Katona C (2007) Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 15 (7): 581-593
- Gotjen D, Szabo Z, Lee S, Wand G (2002) Hormone responses to citalopram in abstinent alcohol dependent subjects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 26 (11): 1625-1631
- Grasser A, Moller A, Backmund H, Yassouridis A, Holsboer F (1996) Heterogeneity of hypothalamic–pituitary–adrenal system response to a combined dexamethasone–CRH test in multiple sclerosis, *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 104: 31–37
- Gray TS, Bingaman EW (1996) The amygdala: corticotropin-releasing factor, steroids, and stress. *Critical Reviews in Neurobiology* 10: 155–168
- Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG (2003) The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *Journal of Clinical Psychiatry* 64: 1465–75
- Greenstein B, Raue F (1996) *Endocrinology at a Glance*. Second Edition, Blackwell Publishing USA, Massachusetts: 12- 25
- Gregorian RS, Golden KA, Bahce A (2002) Antidepressant-induced sexual dysfunction. *The Annals of Pharmacotherapy* (36): 1577-1589
- Grossman A, Perry L, Schally AV, Rees LH, Nieuwenhuyzen-Kruseman AC, Tomlin S, Coy DH, Comaru-Schally AM, Besser GM (1982) New hypothalamic hormone, corticotropin-releasing factor specifically stimulates the release of adrenocorticotrophic hormone and cortisol in man. *Lancet* 1: 921-922

- Goebel S, Dietrich M, Jarry H, Wuttke W (1992) Indirect evidence to suggest that prolactin mediates the adrenal action of haloperidol to stimulate aldosterone and corticosterone secretion in rats. *Endocrinology* 130: 914–919
- Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ (2004). Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *American Journal of Psychiatry* 161: 564-566
- Goldberg JF, Kelley ME, Rosenquist KJ, Hsu DJ, Filkowski MM, Ghaemi SN (2008) Effectiveness of quetiapine in rapid cycling bipolar disorder: A preliminary study. *Journal of Affective Disorders* 105 (1-3): 305-310
- Gold PW, Chrousos G, Kellner C, Post R, Roy A, Augerinos P, Schulte H, Oldfield E, Loriaux DL (1984) Psychiatric implications of basic and clinical studies with corticotropin-releasing factor. *American Journal of Psychiatry* 141: 619-627
- Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP (1988) Clinical and biochemical manifestations of depression: relationship to the neurobiology of stress. *New England Journal of Medicine* 319: 348-353
- Gold PW, Chrousos GP (2002) Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs. low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry* 7 (3): 254-275
- Gold PW, Licinio J, Wong ML, Chrousos GP (1995) Corticotropin Releasing Hormone in the Pathophysiology of Melancholic and Atypical Depression and in the Mechanism of Action of Antidepressant Drugs. *Annals of the New York Academy of Sciences* 771: 716-729.
- Gold PW, Chrousos GP (2002): Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs. low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry* 7: 254-275
- Goldstein JM (1999) Quetiapine fumarate (Seroquel): a new atypical antipsychotic. *Drugs Today (Barc)* 35: 193-210
- Goldstein JM, Litwin LC, Sutton EB, Malick JB (1993) Seroquel: Electrophysiological profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology* 112 (2-3): 293-298
- Goldstein JM, Arvanitis LA (1995) ICI 204, 636 (Seroquel): a dibenzothiazepine atypical antipsychotic: review of preclinical pharmacology and highlights of Phase II clinical trials. *CNS Drug Review* 1: 50-73
- Goldstein JM, Chengappa KR, Parepally H (2001) A random-assignment, double-blind clinical trial of once-versus twice-daily administration of quetiapine fumarate in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Presented at: 40th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Dec 8-12, Waikoloa, Hawaii
- Goldstein JM, Christoph G, Grimm S, Liu JW, Widzowski D, Brecher M (2007): Unique mechanism of action for the antidepressant properties of the atypical antipsychotic quetiapine. Poster presented at the 160th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Diego, California, USA, 19-24 May 2007
- Goldstein JM, Nyberg S, Brecher M (2008) Preclinical mechanisms for the broad spectrum of antipsychotic, antidepressant and mood stabilizing properties of Seroquel (Abstract). *European Journal of Psychiatry* 23 (Suppl 2): 202
- Good Clinical Practice (2010) Verfügbar auf <http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html> (Aufgerufen am 01.08.2010)
- Gorman JM, Korotzer A, Su G (2002) Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectrums* 7: 40–44
- Grimm SW, Stams KR, Bui K (1997) In vitro prediction of potential metabolic drug interaction for Seroquel, *Schizophrenia Research* (Abstract) 24: 200

- Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, Stams KR, Reece SB (2006) Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *British Journal of Clinical Pharmacology* 61: 58–69
- Grunze H (2005) Reevaluating therapies for bipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 66: 17–25
- Gualtieri CT, Quade D, Kicks RE (1984) Tardive dyskinesia and other clinical consequences of neuroleptic treatment in children and adolescents. *The American Journal of Psychiatry* 141 (1): 20-23
- Guma M, Clemente F, Segura A, Costa J (1999) The serotonergic syndrome: moclobemide and citalopram. *Medicina Clinica (Barc.)* 677–678
- Gutman DA, Owens MJ, Nemeroff CB (2005) Corticotropin-releasing factor receptor and glucocorticoid receptor antagonists: new approaches to antidepressant treatment. In *Current and Future Developments in Psychopharmacology*. Edited by Den Boer J.A., George M.S., Horst G.J. Amsterdam, The Netherlands: Benecke N.I; 133-158
- Guy W (1976) *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology– Revised*. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs
- Häfner S, Baghai TC, Eser D, Schüle C, Rupprecht R, Bondy B, Bedarida G, von Schacky C (2008) C-reactive protein is associated with polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme gene in major depressed patients. *Journal of Psychiatry Research* 42 (2): 163-165
- Halbreich U, Asnis GM, Zumoff B, Nathan RS, Shindldecker R (1984) Effect of age and sex on cortisol secretion in depressives and normals. *Psychiatry Research* 13: 221-229
- Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 23: 56-61
- Hamilton M (1967) Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social & Clinical Psychology* 6 (4): 1967
- Hamner M, Arvanitis L, Miller B, Link C, Hong W (1996) Plasmapolactin in schizophrenia subjects treated with Seroquel. *Psychopharmacological Bulletin* 32: 107-110
- Hamner MB, Deitsch SE, Brodrick PS, Ulmer HG, Lorberbaum JP (2003) Quetiapine treatment in patients with posttraumatic stress disorder: An open trial of adjunctive therapy. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 23 (1): 15-20
- Harmer CJ, Bhagwagar Z, Shelley N, Cowen PJ (2003) Contrasting effects of citalopram and reboxetine on waking salivary cortisol. *Psychopharmacology* 167 (1): 112-114
- Harrow M, Yonan CA, Sands JR, Marengo J (1994) Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved? *Schizophrenia Bulletin* 20: 327–338
- Handa RJ, Burgess LH, Kerr JE, O’Keefe JA (1994) Gonadal steroid hormone receptors and sex differences in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Hormones and Behaviour* 28: 464–476
- Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Gaynes BN, Carey TS (2005) Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Annals of Internal Medicine* 143: 415-426
- Hatzinger M, Hemminger UM, Baumann K, Brand S, Holsboer-Trachsler E (2002) The combined DEX-CRH test in treatment course and long-term outcome of major depression. *Journal of Psychiatric Research* 36: 287–297
- Hawken ER, Owen JA, Van Vugt D, Delva NJ (2006) Effects of oral racemic citalopram on neuroendocrine responses. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 30 (4): 694-700
- Hawken ER, Owen JA, Hudson RW, Delva NJ (2009) Specific effects of escitalopram on neuroendocrine response. *Psychopharmacology* 207 (1): 27-34

- Hawley CJ, Gale TM, Sivakumaran T, Hertfordshire Neuroscience Research Group (2002) Defining remission by cut off score on the MADRS: Selecting the optimal value. *Journal of Affective Disorders* 72 (2): 177-184
- He J, Luo H, Yan B, Yu Y, Wang H, Wei Z, Zhang Y, Xu H, Tempier A, Li X, Li XM (2009) Beneficial effects of quetiapine in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 30 (8): 1205-1216
- Hennig J, Netter P (2002). Oral application of citalopram (20 mg) and its usefulness for neuroendocrine challenge tests. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 5: 67-71
- Herrlin K, Yasui-Furukori N, Tybring G, Widén J, Gustafsson LL, Bertilsson L. (2003) Metabolism of citalopram enantiomers in CYP2C19/ CYP2D6 phenotyped panels of healthy Swedes. *British Journal of Clinical Pharmacology* 56: 415-421
- Herman JP, Cullinan WE (1997) Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends in Neurosciences* 20: 78- 84
- Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F (1994a). The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *Journal of Psychiatry Research* 28: 341-356
- Heuser IJ, Gotthardt U, Schweiger U et al (1994b) Age-associated changes of pituitary–adrenocortical hormone regulation in humans: importance of gender. *Neurobiology of Aging* 15: 227-231
- Heuser IJ, Schweiger U, Gotthardt U et al (1996) Pituitary–adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. *American Journal of Psychiatry* 153: 93-99
- Hedlund JL, Vieweg BW (1979) The Hamilton rating scale for depression: a comprehensive review. *Journal of Operational. Psychiatry* 10:149-165
- Hindmarch I (2001) The enantiomer debate: current status and future directions. *Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental* 16: 101-104
- Hirschfeld RMA, Weisler RH, Raines SR, Macfadden W, BOLDER Study Group (2006) Quetiapine in the Treatment of Anxiety in Patients With Bipolar I or II Depression: A Secondary Analysis From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical Psychiatry* 67 (3): 355-362
- Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ, Keck PE, Suppes T, Thase ME, Perlis RH (2002) Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder, second edition. In: *American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders: Compendium 2002*. Numerous Contributors, Numerous Contributors (Ed.); Washington, DC, US: American Psychiatric Association, 547-634
- Hirschfeld RMA, Vornik LA (2004) Newer Antidepressants: Review of Efficacy and Safety of Escitalopram and Duloxetine. *Journal of Clinical Psychiatry* 65 (Suppl 4): 46-52
- Hodgson R, Belgamwar R (2006) Off-label prescribing by psychiatrists. *Psychiatric Bulletin* 30 (2): 55-57
- Holsboer F, Liebl R, Hofschuster E (1982) Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness: Normalisation of test result compared with clinical improvement. *Journal of Affective Disorders* 4 (2): 93-101
- F. Holsboer (1983) Prediction of clinical course by dexamethasone suppression test (DST) response in depressed patients—physiological and clinical construct validity of the DST, *Pharmacopsychiatry* 16 (1983), pp. 186-191
- Holsboer F, Von Bardeleben U, Gerken A, Stalla GK, Müller OA (1984) Blunted corticotropin and normal cortisol response to human corticotropin-releasing factor in depression. *New England Journal of Medicine* 311: 1127
- Holsboer F, Gerken A, Stalla GK, Müller OA (1985) ACTH, cortisol, and corticosterone output after ovine corticotropin-releasing factor challenge during depression and after recovery. *Biological Psychiatry* 20 (3): 276-286

- Holsboer F, Gerken A, von Bardeleben U, Grimm W (1986) Human corticotropin-releasing hormone in depression: Correlation with thyrotropin secretion following thyrotropin-releasing hormone. *Biological Psychiatry* 21 (7): 601-611
- Holsboer F, von Bardeleben U, Wiedemann K, Müller OA, Stalla GK (1987) Serial assessment of corticotrophin-releasing hormone response after dexamethasone in depression. Implications for pathophysiology of DST nonsuppression. *Biological Psychiatry* 22: 228-234
- Holsboer-Trachsler E, Stohler R, Hatzinger M (1991) Repeated administration of the combined dexamethasone–human corticotropin releasing hormone stimulation test during treatment of depression, *Psychiatry Research* 38: 163–171
- Holsboer F, Spengler D, Heuser I (1992): The role of corticotrophin-releasing hormone in the pathogenesis of Cushing’s disease, anorexia nervosa, alcoholism, affective disorders and dementia. *Progress in Brain Research* 93: 385-417
- Holsboer-Trachsler E, Hemmeter U, Hatzinger M, Seifritz E, Gerhard U, Hobi V (1994) Sleep deprivation and bright light as potential augmenters of antidepressant drug treatment—neurobiological and psychometric assessment of course. *Journal of Psychiatry Research* 28: 381–399
- Holsboer F (1999) The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *Journal of Psychiatry Research* 33: 181-214
- Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression, *Neuropsychopharmacology* 23: 477–501
- Holsboer F (2001) Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *Journal of Affective Disorders* 62 (1-2): 77-91
- Holsboer F, Barden N (1996) Antidepressants and hypothalamic–pituitary–adrenocortical regulation. *Endocrine Reviews* 17: 187–205
- Holsboer F, Gründer D, Benkert O (2008): *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 1. Auflage: 612
- Holtzheimer PE, Nemeroff CB (2008) Novel Targets for Antidepressant Therapies. *Current Psychiatry Reports* 10: 465-473
- Hummer M, Fleischhacker WW (2000) Compliance and outcomes in patients treated with antipsychotics: The impact of extrapyramidal syndromes. In: *Managing schizophrenia*. Mallarkey, Gordon (Ed.); Kwai Chung, Hong Kong: Adis International Publications: 49-57
- Huska MT, Catalano G, Catalano MC (2007) Serotonin syndrome associated with the use of escitalopram. *CNS Spectrums* 12 (4): 270-274
- Hussain MZ, Waheed W, Hussain S (2005) A comparison of unipolar depression treatment using antidepressants alone versus using antidepressants in combination with quetiapine. *European Neuropsychopharmacology*, 15: 453
- Hyttel J, Bøgesø KP, Perregaard J, Sánchez C (1992) The pharmacological effect of citalopram resides in the (S)-(+)-enantiomer. *Journal of Neural Transmission* 88: 157– 60
- Iannuzzo RW, Jaeger J, Goldberg JF, Kafantaris V, Sublette ME (2006) Development and reliability of the HAM-D/MADRS Interview: An integrated depression symptom rating scale. *Psychiatry Research* 145 (1): 21-37
- Ichikawa J, Li Z, Dai J, Meltzer HY (2002) Atypical antipsychotic drugs, quetiapine, iloperidone, and melperone, preferentially increase dopamine and acetylcholine release in rat medial prefrontal cortex: role of 5-HT1A receptor agonism. *Brain Research* 956: 349-357
- Insel TR (2006) Beyond efficacy: The STAR*D trial. *American Journal of Psychiatry*, 163: 5–7

- Ising M, Holsboer F (2007) CRH1 receptor antagonists for the treatment of depression and anxiety (2007) *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 15: 519–528
- Ising M, Horstmann S, Kloiber S, Lucae S, Binder EB, Kern N, Künzel HE, Pfennig A, Uhr M, Holsboer F (2007) Combined Dexamethasone/Corticotropin Releasing hormone test predicts treatment response in major depression—a potential biomarker? *Biological Psychiatry* 62 (1): 47-54
- Jacobs S, Mason J, Kosten T, Brown S, Ostfeld A (1984) Urinary-free cortisol excretion in relation to age in acutely stressed persons with depressive symptoms. *Psychosomatic Medicine* 46: 213-221
- Jacobson L, Sapolsky R (1991) The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis. *Endocrine Reviews* 12: 118– 134
- Jaekle RS, Kathol RG, Lopez JF, Meller WH, Krummel SJ (1987) Enhanced adrenal sensitivity to exogenous cosyntropin (ACTH alpha 1-24) stimulation in major depression. Relationship to dexamethasone suppression test results. *Archives of General Psychiatry* 44: 233-240
- Jarema M (2007) Atypical antipsychotics in the treatment of mood disorders. *Current Opinion in Psychiatry* 20 (1): 23-29
- Jayatissa MN, Bisgaard CF, West MJ, Wiborg O (2008) The number of granule cells in rat hippocampus is reduced after chronic mild stress and re-established after chronic escitalopram treatment. *Neuropharmacology*, 54 (3): 530-541
- Jedema HP, Grace AA (2004) Corticotropin-Releasing Hormone Directly Activates Noradrenergic Neurons of the Locus Ceruleus Recorded In Vitro. *The Journal of Neuroscience* 24 (43): 9703-9713
- Jensen JB, Mørk A, Mikkelsen JD (2001) Chronic Antidepressant Treatments Decrease Pro-Opiomelanocortin mRNA Expression in the Pituitary Gland: Effects of Acute Stress and 5-HT_{1A} Receptor Activation. *Journal of Neuroendocrinology* 13 (10): 887-893
- Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL (2008) N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology* 33: 2303–2312
- Ježová D, Dunčko R (2002) Enhancement of stress-induced pituitary hormone release and cardiovascular activation by antidepressant treatment in healthy men. *Journal of Psychopharmacology* 16 (3): 235-240
- Jibson MD, Tandon R (1998) New atypical antipsychotic medications. *Journal of Psychiatry Research* 32 (3-4): 215-228
- Jick H, Kaye JA, Jick SS (2004) Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *Journal of the American Medical Association* 292: 338-343
- Jindal RD, Thase ME (2004) Treatment of insomnia associated with clinical depression. *Sleep Medicine Reviews* 8: 19-30
- Joels M, De Kloet ER (1992) Control of neuronal excitability by corticosteroid hormones. *Trends in Neuroscience* 15: 25-30
- Joyce M, Khan A, Atkinson S (2008) Efficacy and safety of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with generalized anxiety disorder. Presented at: 159th Annual Meeting of American Psychiatric Association. Washington, DC, USA, 3-8 May 2008 (New Research Abstract 3138)
- Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD, Reyes EB, Brecher M, Svensson O, Andersson HM, Meulien D (2007) Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 68: 832–42
- Kalsbeek A, Buijs RM, van Heerikhuizen JJ, Arts M, van der Woude TP (1992) Vasopressin-containing neurons of the suprachiasmatic nuclei inhibit corticosterone release. *Brain Research* 580: 62-67

- Kan SF, Kau MM, Low-Tone Ho L, Wang PS (2003) Inhibitory effects of bromocriptine on corticosterone secretion in male rats. *European Journal of Pharmacology* 468:141–149
- Kane J (2001) Progress defined—short-term efficacy, long-term effectiveness. *International Clinical Psychopharmacology* 16 (Suppl 1). Special issue: Healthy outcomes in schizophrenia: 1-8
- Kapitany T, Schindl M, Schindler SD, Heßelmann B, Füreder T, Barnas C (1999) The citalopram challenge test in patients with major depression and in healthy controls. *Psychiatry Research* 88, 75–88
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P (2000) A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: A preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Archives of General Psychiatry* 57 (6): 553-559
- Kasckow JW, Aguilera G, Mulchahey JJ, Sheriff S, Herman JP (2003) In vitro regulation of corticotropin-releasing hormone. *Life Sciences* 6: 769-781
- Kasckow JW, Baker D, Geraciotti (2001) Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress-disorder. *Peptides* 22 (5): 845-851
- Katila H, Mezhebovsky I, Mulroy A (2008) Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in elderly patients with major depressive disorder (MDD), (unpublished)
- Katzman M, Brawman-Mintzer O, Reyes E (2008) Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in maintenance treatment of generalized anxiety disorder (GAD): efficacy and tolerability results from a randomized, placebo-controlled trial. Presented at: 159th Annual Meeting of American Psychiatric Association. Washington, DC, USA, 3-8 May 2008 (New Research Abstract 3140)
- Katz MM, Tekell JL, Bowden CL, Brannan S, Houston JP, Berman N, Frazer A (2004) Onset and early behavioral effects of pharmacologically different antidepressants and placebo in depression. *Neuropsychopharmacology* 29 (3): 566-579
- Kasper S (2004a) Quetiapine is Effective Against Anxiety and Depressive Symptoms in Long-Term Treatment of Patients with Schizophrenia. *Depression and Anxiety* 20 (1): 44-47
- Kasper S (2004b) Unique mechanism of action for escitalopram: Does it hold the promise? *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 8 (Suppl 1): 15-18
- Kasper S, Mueller-Spahn F (2000) Review of quetiapine and its clinical applications in schizophrenia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 1: 783-801
- Kasper S, Spadone C, Verpillat P, Angst J (2006) Onset of action of escitalopram compared with other antidepressants: Results of a pooled analysis. *International Clinical Psychopharmacology* 21 (2): 105-110
- Kasper S, Sacher J, Klein N, Mossaheb N, Attarbaschi-Steiner T, Lanzenberger R, Spindelegger C, Asenbaum S, Holik Alexander, Dudczak Robert (2009) Differences in the dynamics of serotonin reuptake transporter occupancy may explain superior clinical efficacy of escitalopram versus citalopram. *International Clinical Psychopharmacology* 24 (3): 119-125
- Keating GM, Robinson DM (2007) Quetiapine: a review of its use in the treatment of bipolar depression. *Drugs*. 67: 1077–95
- Keck Jr PE, Strakowski SM, McElroy SL (2000) The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 61 (Suppl 3): 4–9
- Keck ME, Holsboer F (2001) Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides* 22: 835–844
- Keck ME, Wigger A, Welt T, Müller MB, Gesing A, Reul JM, Holsboer F, Landgraf R, Neumann ID (2002) Vasopressin mediates the response of the combined dexamethasone/CRH test in hyper-anxious rats: Implications for pathogenesis of affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 26 (1): 94-105

- Keck ME, Welt T, Müller MB, Uhr M, Ohl F, Wigger A, Toschi N, Holsboer F, Landgraf R (2003) Reduction of hypothalamic vasopressinergic hyperdrive contributes to clinically relevant behavioral and neuroendocrine effects of chronic paroxetine treatment in a psychopathological rat model, *Neuropsychopharmacology* 28: 235–243
- Keck ME (2006) Corticotropin-releasing factor, vasopressin and receptor systems in depression and anxiety. *Amino Acids* 31: 241–250
- Kemmler G, Hummer M, Widschwendter C, Fleischhacker WW (2005) Dropout Rates in Placebo-Controlled and Active-Control Clinical Trials of Antipsychotic Drugs: A meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* 62 (12): 1305-1312
- Keeney A, Jessop DS, Harbuz MS, Marsden CA, Hogg S, Blackburn-Munro RE (2006) Differential effects of acute and chronic social defeat stress on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and hippocampal serotonin release in mice. *Journal of Neuroendocrinology* 18 (5): 330-338
- Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA (1999): Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *American Journal of Psychiatry* 156: 837–841
- Keiser MJ, Setola V, Irwin JJ, Laggner C, Abbas AI, Hufeisen SJ, Jensen NH, Kuijter MB, Matos RC, Tran TB, Whaley R, Glennon RA, Hert J, Thomas KLH, Edwards DD, Shoichet BK, Roth BL (2009) Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature* 462: 175-181
- Keltner NL, Coffeen H, Johnson JE (2000) Atypical antipsychotic drugs: Part II. *Perspectives in Psychiatric Care* 36 (4): 139-141
- Keller MB (2000) Citalopram therapy for depression: A review of 10 years of European experience and data from U. S. clinical trials. *Journal of Clinical Psychiatry* 61 (12): 896-908
- Keller PA, McCluskey A, Morgan J, O'Connor MJ (2006) The role of the HPA axis in psychiatric disorders and CRF antagonists as potential treatments. *Archives of Pharmacy Chemistry in Life Sciences* 339: 346–355
- Kennedy SH, Lam RW (2003) Enhancing outcomes in the management of treatment resistant depression: a focus on atypical antipsychotics. *Bipolar Disorder* 5 (Suppl 2):36–47
- Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV, CANMAT Depression Work Group (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders IV. Medications and other biological treatments. *Canadian Journal of Psychiatry*, 46: 38–58
- Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW (2006) Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and Venlafaxine XR: A meta-analysis. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 31 (2): 122-131
- Kessler RC (1997) The prevalence of psychiatric comorbidity. In: *Treatment strategies for patients with psychiatric comorbidity*. Wetzler, Scott (Ed.); Sanderson, William C. (Ed.); Hoboken, NJ, US: John Wiley & Sons Inc.: 23-48
- Kessler RC, Stang PE, Wittchen HU, Ustun TB, Roy-Burne PP, Walters EE (1998) Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry* 55 (9): 801-808
- Kessler RC, DuPont RL, Berglund P, Wittchen HU (1999) Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression at 12 months in two national surveys. *The American Journal of Psychiatry* 156 (12): 1915-1923
- Khan A, Khan SR, Shankles EB, Polissar NL (2002): Relative sensitivity of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, the Hamilton Depression rating scale and the Clinical Global Impressions Rating Scale in antidepressant clinical trials. *International Clinical Psychopharmacology* 17 (6): 281-285
- Khan A, Brodhead AE, Kolts RL (2004) Relative sensitivity of the Montgomery-Åsberg depression rating scale, the Hamilton depression rating scale and the Clinical Global Impressions rating scale in antidepressant clinical trials: A replication analysis. *International Clinical Psychopharmacology* 19 (3): 157-160

- Khan Arif, Leventhal RM, Khan SR, Brown WA (2002) Severity of depression and response to antidepressants and placebo: An analysis of the Food and Drug Administration database. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 22 (1): 40-45
- Khan A, Warner HA, Brown WA (2000) Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: An analysis of the Food and Drug Administration database. *Archives of General Psychiatry* 57 (4): 311-317
- Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA (2003) Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: Analysis of FDA reports. *The American Journal of Psychiatry* 160 (4): 790-792
- Khullar A, Chokka P, Fullerton D (2006) Quetiapine as treatment of non-psychotic unipolar depression with residual symptoms: a double blind, randomized, placebo-controlled study. Poster presented at: American Psychiatric Association annual meeting, 22. May, Toronto, Canada.
- Kile JP, Turner BB (1985) Serotonergic and cholinergic interaction in the regulation of pituitary-adrenal function in rats. *Experientia* 41: 1123-1127
- Kishimoto T, Radulovic J, Radulovic M, Lin CR, Schrick C, Hooshmand F, Hermanson O, Rosenfeld MG, Spiess J (2000) Deletion of *Crhr2* reveals an anxiolytic role for corticotropin-releasing hormone receptor-2. *Nature Genetics* 24: 415-419
- Klein, N.; Sacher, J.; Geiss-Granadia, T.; Attarbaschi, T.; Mossaheb, N.; Lanzenberger, R.; Pötzi, C.; Holik, A.; Spindelegger, C.; Asenbaum, S.; Dudczak, R.; Tauscher, J.; Kasper, S.; In vivo imaging of serotonin transporter occupancy by means of SPECT and [¹²³I]ADAM in healthy subjects administered different doses of escitalopram or citalopram. *Psychopharmacology*, Vol 188(3), Oct, 2006. pp. 263-272.
- Klein N, Sacher J, Geiss-Granadia T, Mossaheb N, Attarbaschi T, Lanzenberger R, Spindelegger C, Holik A, Asenbaum S, Dudczak R, Tauscher J, Kasper S (2007) Higher serotonin transporter occupancy after multiple dose administration of escitalopram compared to citalopram: An [¹²³I]ADAM SPECT study. *Psychopharmacology* 191 (2): 333-339
- Knigge U, Warberg J (1991) The role of histamine in the neuroendocrine regulation of pituitary hormone secretion. *Acta Endocrinologica (Copenh)* 124:609-619
- Kojima H, Terao T, Iwakawa M, Soya A, Inoue N, Shiraishi Y (2003). Paroxetine as a 5-HT neuroendocrine probe. *Psychopharmacology* 167: 97-102
- Kortekaas R, Costall B, Smythe JW (1999) Changes in hippocampal theta following intrahippocampal corticotropin-releasing hormone (CRH) infusions in the rat. *Brain Research Bulletin* 48 (6): 603-607
- Kostich WA, Chen A, Sperle K, Largent BL (1998) Molecular identification and analysis of a novel human corticotropin-releasing factor (CRF) receptor: The CRF_{2γ} receptor. *Molecular Endocrinology* 12: 1077-1085
- Konstantinidis A, Hrubos W, Nirnberger G, Windhager E, Lehofer M, Aschauer H, Kasper S (2007) Quetiapine in combination with citalopram in patients with unipolar psychotic depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 31 (1): 242-247
- Kornstein SG, Bose A, Li D, Saikali K, Gandhi C (2006) Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 67 (11): 1767-1775
- Kornstein SG, Li D, Mao Y, Larsson S, Andersen HF, Papakostas GI (2009) Escitalopram versus SNRI antidepressants in the acute treatment of major depressive disorder: Integrative analysis of four double-blind, randomized clinical trials. *CNS Spectrums* 14 (6): 326-333
- Krishnan KRR, Ritchie JC, Saunders W, Wilson W, Nemeroff CB, Carroll BJ (1990) Nocturnal and early morning secretion of ACTH and cortisol in humans. *Biological Psychiatry* 28 (1): 47-57
- Kuepper Y, Bausch S, Iffland J, Reuter M, Hennig J (2006) S-Citalopram in neuroendocrine challenge-tests: Serotonergic responsivity in healthy male and female human participants. *Psychoneuroendocrinology* 31 (10): 1200-1207.

- Kulp W, von der Schulenburg JM, Greiner W (2005) Cost-effectiveness of outpatient treatment in depressive patients with escitalopram in Germany. *The European Journal of Health Economics* 6 (4): 317-321
- Kunugi H, Urushibara T, Nanko S (2004) Combined Dex/CRH test among Japanese patients with major depression. *Journal of Psychiatry Research* 38: 123–128
- Kuroki T, Meltzer HY, Ichikawa J (1999) Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 288: 774–781
- Künzel HE, Binder EB, Nickel T, Ising M, Fuchs B, Majer M, Pfennig A, Ernst G, Kern N, Schmid DA, Uhr M, Holsboer F, Modell S (2003): Pharmacological and nonpharmacological factors influencing hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric in-patients, measured by the Dex-CRH test. *Neuropsychopharmacology* 28: 2169-2178
- Laakmann G, Wittmann M, Schoen HW, Zygan K, Weiss A, Meissner R, Mueller OA, Stalla GK (1986) Effects of receptor blockers (methysergide, propranolol, phentolamine, yohimbine and prazosin) on desimipramine-induced pituitary hormone stimulation in humans—III. Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Psychoneuroendocrinology* 11: 475–489
- Laakmann G, Hinz A, Voderholzer U, Daffner C, Muller OA, Neuhauser H et al (1990) The influence of psychotropic drugs and releasing hormones on anterior pituitary hormone secretion in healthy subjects and depressed patients. *Pharmacopsychiatry* 23: 18–26
- Laakmann G, Schüle C, Baghai T, Waldvogel E (1999) Effects of mirtazapine on growth hormone, prolactin, and cortisol secretion in healthy male subjects. *Psychoneuroendocrinology* 24 (7): 769-784
- Lakshmi NY, Paulsson B, Mullen J, Vagero M (2004) Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 24: 599–606
- Lam RW, Andersen HF, Wade AG (2008) Escitalopram and duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a pooled analysis of two trials. *International Clinical Psychopharmacology* 23 (4): 181-187
- Lammers CH, Garcia-Borreguero D, Schmider J, Gotthardt U, Dettling M, Holsboer F, Heuser IJ (1995) Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in patients with schizophrenia and in normal controls. *Biological Psychiatry* 38: 803–80
- Leo RJ (1996) Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *Journal of Clinical Psychiatry* 57 (10): 449-454
- Lepola U, Leinonen E, Koponen H (1994) Increased serum drug concentrations in concomitant treatment with citalopram, clomipramine and alprazolam. *European Journal of Psychiatry* 9: 312–314
- Lepola U, Loft H, Reines E (2003) Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *International Clinical Psychopharmacology* 18 (4): 211-217
- Lepola U, Wadec A, Andersen HF (2004) Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? A pooled analysis of two positive placebo-controlled studies in major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 19 (3): 149-155
- Le Poul E, Laaris N, Doucet E, Laporte AM, Hamon M, Lanfumey L (1995) Early desensitization of somato-dendritic 5-HT 1A autoreceptors in rats treated with fluoxetine or paroxetine. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 352: 141–148
- Lesch KP, Laux G, Schulte HM, Pfuller H, Beckmann H (1988): Corticotropin and cortisol response to human CRH as a probe for HPA system integrity in major depressive disorder. *Psychiatry Research* 24: 25-34
- Leon AC, Shear MK, Klerman GL, Portera Laura (1993) A comparison of symptom determinants of patient and clinician global ratings in patients with panic disorder and depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 13 (5): 327-331

- Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D (1999) Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Research* 35: 51–68
- Licht RW, Qvitzau S, Allerup P, Bech P (2005) Validation of the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale and the Hamilton Depression Scale in patients with major depression; Is the total score a valid measure of illness severity? *Acta Psychiatrica Scandinavica* 111 (2): 144-149
- Lieberman JA, Perkins DO (2002) Introduction: Quetiapine: A 5-year update. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol 63 (Suppl 13): 3-4
- Liebowitz M, Lam RW, Lepola U, Datto C, Sweitzer D, Eriksson H (2010) Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy as maintenance treatment of major depressive disorder: A randomized, placebo-controlled trial. *Depression and Anxiety* 27 (10): 964-976
- Liebsch G, Landgraf R, Engelmann M, Lörcher P, Holsboer F (1999): Differential behavioural effects of chronic infusion of CRH 1 and CRH 2 receptor antisense oligodeoxynucleotides into the rat brain. *Journal of Psychiatry Research* 33: 153–163
- Liebsch G, Landgraf R, Gerstberger R, Probst JC, Wotjak CT, Engelmann M, Holsboer F, Montkowski A (1995) Chronic infusion of a CRH1 receptor antisense oligodeoxynucleotide into the central nucleus of the amygdala reduced anxiety-related behavior in socially defeated rats. *Regulatory Peptides* 59: 229-239
- Lima J, Nazarian L, Charney E, Lahti C (1976) Compliance with short term antimicrobial therapy. Some techniques that help. *Pediatrics* 57: 383-386
- Linthorst ACE, Peñalva RG, Flachskamm C, Holsboer F, Reul JM (2002) Forced swim stress activates rat hippocampal serotonergic neurotransmission involving a corticotropin-releasing hormone receptor-dependent mechanism. *Full European Journal of Neuroscience* 16 (12): 2441-2452
- Llorca PM, Azorin JM, Despiegel N, Verpillat P (2005) Efficacy of escitalopram in patients with severe depression: a pooled analysis. *International Journal of Clinical Practice* 59: 268-275
- Lotrich FE, Bies R, Muldoon MF, Manuck SB, Smith GS, Pollock BG (2005) Neuroendocrine response to intravenous citalopram in healthy control subjects: Pharmacokinetic influences. *Psychopharmacology* 178 (2-3): 268-275
- Lowe SL, Yeo KP, Teng L, Soon DK, Pan A, Wise SD (2006) Peck, Richard W.; L-5-Hydroxytryptophan augments the neuroendocrine response to a SSRI. *Psychoneuroendocrinology* 31 (4): 473-484
- Irwin L, O'Leary OF (2004) Distinguishing Roles for Norepinephrine and Serotonin in the Behavioral Effects of Antidepressant Drugs. *Journal of Clinical Psychiatry* 65 (Suppl 4): 11-24
- Macfadden W, Spong E, Minkwitz M (2006) Analysis of suicidality in patients with bipolar depression treated with quetiapine monotherapy. Poster presented at: 25th Biennial CINP Congress; 9–13 July 2006; Chicago.
- Machado-Vieira R, Salvadore G, Luckenbaugh DA, Manji HK, Zarate CA Jr (2008) Rapid onset of antidepressant action: A new paradigm in the research and treatment of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 69 (6): 946-958
- MacFadden W, Spong E, Minkwitz M (2006) Analysis of suicidality in patients with bipolar depression treated with quetiapine monotherapy. Poster (NR 248) presented at: American Psychiatric Association, May 20-25, Toronto, Ontario, Canada
- MacKenzie SM, Clark CJ, Fraser R, Gomez-Sanchez CE, Connell JMC, Davies E (2000) Expression of 11 β -hydroxylase and aldosterone synthase genes in the rat brain. *Journal of Molecular Endocrinology* 24: 321-328
- Maes M, Meltzer HY (1995) The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press: 933–944

- Malhi GS, Adams D, Porter R, Wignall A, Lampe L, O'Connor N, Paton M, Newton LA, Walter G, Taylor A, Berk M, Mulder RT (2009) Clinical practice recommendations for depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119 (Suppl 439): 8-26
- Mallinckrodt CH, Prakash A, Houston JP, Swindle R, Detke MJ, Fava M (2007) Differential antidepressant symptom efficacy: Placebo-controlled comparisons of duloxetine and SSRIs (fluoxetine, paroxetine, escitalopram). *Neuropsychobiology* 56 (2-3): 73-85
- Mamo DC, Uchida H, Vitcu I, Barsoum P, Gendron A, Goldstein J, Kapur S (2008) Quetiapine extended-release versus immediate-release formulation: a positron emission tomography study. *Journal of Clinical Psychiatry* 69: 81-6
- Mansari ME, Sánchez C, Chouvet G, Renaud B, Haddjeri N (2005) Effects of Acute and Long-Term Administration of Escitalopram and Citalopram on Serotonin Neurotransmission: An In Vivo Electrophysiological Study in Rat Brain. *Neuropsychopharmacology* 30 (7): 1269-1277
- Masand PS, Gupta S, Virk S, Schwartz T, Hameed A, Frank B L, Lockwood K (2003) Effects on weight change of switching from olanzapine to quetiapine. Poster P. 46 presented at the World Psychiatric Association, Vienna, Austria, 19-22 June
- Matta SG, Fu Y, Valentine JD, Sharp BM (1998) Response of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to nicotine. *Psychoneuroendocrinology* 23: 103-113
- Mattingly G, Ilivicky H, Canale J, Anderson R (2006) Quetiapine combination for treatment-resistant depression,. Poster presented at: American Psychiatric Association 2006 Annual Meeting: New Research Abstracts (Toronto, Canada, May 20-25, 2006). Washington, DC, APA, 2006
- Meats P (1997) Quetiapine ('Seroquel'): an effective and well tolerated atypical antipsychotic. *International Journal of Psychiatry and Clinical Practice* 1: 231- 239
- Meijer OC, de Lange EC, Breimer DD, De Boer AG, Workel JO, De Kloet ER (1998) Penetration of dexamethasone into brain glucocorticoid targets is enhanced in *mdr1A* P-glycoprotein knockout mice. *Endocrinology* 139: 1789-1793
- Meisenzahl E, Dresel S, Frodl T, Schmitt GJE, Preuss UW, Rossmüller B, Tatsch K, Mager T, Hahn K, Möller HJ (2000) D2 receptor occupancy under recommended and high doses of olanzapine: an iodine-123-iodobenzamide SPECT study. *Psychopharmacology* 14: 364-370
- Meltzer HY, Nash JF (1988). Serotonin and mood: neuroendocrine aspects. In: Ganten D, Pfaff D. *Current Topics in Neuroendocrinology*. Springer-Verlag: New York: 183-210
- Merikangas KR, Angst J, Eaton W, Canino G (1996) Comorbidity and boundaries of affective disorders with anxiety disorders and substance misuse: Results of an international task force. *British Journal of Psychiatry* 168 (Suppl 30): 58-67
- Meyers BS, Flint AJ, Rothschild AJ, Mulsant BH, Whyte EM, Peasley-Miklus C, Papademetriou E, Leon AC, Heo M, STOP-PD Group (2009) A double-blind randomized controlled trial of olanzapine plus sertraline vs olanzapine plus placebo for psychotic depression: The Study of Pharmacotherapy of Psychotic Depression (STOP-PD). *Archives of General Psychiatry* 66 (8): 838-847
- McElroy S, Chang W, Olausson B (2008) A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). Poster presented at: 48th Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit, May 27-30, Phoenix Arizona
- McConville BJ, Arvanitis LA, Thyrum PT, Yeh C, Wilkinson LA, Chaney RO, Foster KD, Sorter MT, Friedman LM, Brown KL, Heubi JE (2000) Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: An open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 61 (4): 252-260
- Mc Clure DJ (1966) The diurnal variation of plasma cortisol levels in depression. *Journal of Pharmacological Sciences* 12 (4): 141-147

- McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, Agambaram V, Merideth C, Nordenhem A, Young AH (2010) A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *Journal of Clinical Psychiatry* 71: 163-174
- McEwen BS, De Kloet ER, Wallach G (1976) Interaction in vivo and in vitro of corticoids and progesterone with cell nuclei and soluble macromolecules from rat brain regions and pituitary. *Brain Research* 105: 129-136
- McIntyre RS, Trakas K, Lin D, Balshaw R, Hwang P, Robinson K, Eggleston A (2003) Risk of weight gain associated with antipsychotic treatment: results from the Canadian National Outcomes Measurement Study in Schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue canadienne de psychiatrie* 48 (10) : 689-694
- McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J (2005) Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania-a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology* 15 (5): 573-585
- McIntyre A, Gendron A, McIntyre A (2007) *Depression and Anxiety* 24 (7): 487-494
- Merideth C, Cutler A, Neijber A (2008) Efficacy and tolerability of quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *European Neuropsychopharmacology* 18: 499-500
- Katila H, Mezhebovsky I, Mulroy A, Berggren L, Datto C, Eriksson HA, Olausson B (2008) Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in elderly patients with major depressive disorder (MDD). *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 12 (Suppl 4):337.
- Mnie-Filali O, Faure C, Mansari ME (2007) R-citalopram prevents the neuronal adaptive changes induced by escitalopram. *Neuroreport* 18: 1553-1556
- Modell S, Yassouridis A, Huber J, Holsboer F (1997) Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. *Journal of Neuroendocrinology* 65: 216-222
- Modell S, Ising M, Holsboer F, Lauer CJ (2005) The Munich vulnerability study on affective disorders: premorbid polysomnographic profile of affected high-risk probands. *Biological Psychiatry* 58: 694-699
- Möller HJ (2000a) Rating depressed patients: observer- vs self-assessment. *European Psychiatry* 15 (3): 160-172
- Möller HJ (2000 b) Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation of novel/atypical neuroleptics: methodological issues and clinical consequences. *World Journal of Biological Psychiatry* 1:75-91
- Möller HJ (2001) Methodological aspects in the assessment of severity of depression by the Hamilton Depression Scale. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 251 (8): II13-II20
- Möller HJ, Grunze H, Broich K (2006) Do recent efficacy data on the drug treatment of acute bipolar depression support the position that drugs other than antidepressants are the treatment of choice? A conceptual review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 256 (1): 1-16
- Möller HJ (2005a) Antidepressive effects of traditional and second generation antipsychotics: A review of the clinical data. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 255 (2): 83-93
- Möller, Hans-Jürgen (2005b) Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics: Two different pharmacological mechanisms? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, Vol 255(3), Jun, 2005. pp. 190-201.
- Möller HJ, Langer S, Schmauß M (2007) Escitalopram in clinical practice: Results of an open-label trial in outpatients with depression in a naturalistic setting in Germany. *Pharmacopsychiatry* 40 (2): 53-57
- Möller HJ, Johnson S, Mateva T, Brecher M, Svensson O, Miller F (2008) Evaluation of the feasibility of switching from quetiapine immediate release to quetiapine extended release in stable outpatients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 23: 95-105

- Moncek F, Duncko R, Jezova D (2003) Repeated citalopram treatment but not stress exposure attenuates hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis response to acute citalopram injection. *Life Sciences* 72 (12): 1353-1365
- Montgomery SA, Åsberg M (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 134: 382-389
- Montgomery SA (1997) Clinical measures of rapid onset of action. *European Psychiatry* 12 (Suppl 4): 295-300
- Montgomery SA, Loft H, Sánchez C, Reines EH, Papp M (2001) Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model. *Pharmacology and Toxicology* 88: 282-286
- Montgomery SA, Loft H, Sánchez C, Reines EH and Papp M (2001) Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model. *Pharmacology and Toxicology* 88: 282-286
- Montgomery SA, Huusomb AKT, Bothmerc J. (2004) A Randomised Study Comparing Escitalopram with Venlafaxine XR in Primary Care Patients with Major Depressive Disorder. *Neuropsychobiology* 50:57-64
- Montgomery SA, Anderson HF (2006) Escitalopram versus venlafaxine XR in the treatment of depression *International Journal of Clinical Psychopharmacology* 21: 297-309
- Montgomery S, Cutler A, Lazarus A, Schollin M, Brecher M (2007a): A randomised, placebo-controlled study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with major depressive disorder (MDD). Poster presented at the 7th International Forum on Mood and Anxiety Disorders, Budapest, Hungary, 5-7 December 2007
- Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P, Fineberg NA, Kasper S, Lader M, Lam RW, Lépine JP, Möller HJ, Nutt DJ, Rouillon F, Schatzberg AF, Thase ME (2007b) Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *International Clinical Psychopharmacology* 22 (6): 323-329
- Montgomery SA (2008) The under-recognized role of dopamine in the treatment of major depressive disorder. *International Journal of Clinical Psychopharmacology* 23 (2): 63-69
- Montgomery SA, Möller HJ (2009) Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? *International Clinical Psychopharmacology* 24 (3): 111-118
- Montkowski A, Barden N, Wotjak C, Stec I, Ganster J, Meaney M, Engelmann M, Reul JM, Landgraf R, Holsboer F (1995) Long-term antidepressant treatment reduces behavioural deficits in transgenic mice with impaired glucocorticoid receptor function. *Journal of Neuroendocrinology* 7: 841-845
- Moore N, Verdoux H, Fantino B (2005) Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder *International Clinical Psychopharmacology* 20 (3): 131-137
- Mørk A, Kreilgaard M, Sánchez C (2003) The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. *Neuropharmacology* 45: 167- 73
- Mulder RT, Joyce PR, Frampton CM, Luty SE (2008) Antidepressant treatment is associated with a reduction in suicidal ideation and suicide attempts. *Acta Psychiatrica Scandinavia* 118: 116-122
- Mullen J, Jibson MD, Sweitzer D (2001) A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: The Quetiapine Experience with Safety and Tolerability (QUEST) study. *Clinical Therapeutics: The International Peer-Reviewed Journal of Drug Therapy* 23 (11): 1839-1854
- Müller OA, Doerr HG, Hagen B, Stalla GK, von Werder K (1982): Corticotropin releasing factor (CRF)-stimulation test in normal controls and patients with disturbance of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Wiener Klinische Wochenschrift* 60: 1485-1491
- Müller TI, Leon AC, Keller MB (1999) Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *American Journal of Psychiatry* 156: 1000-1006

- Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ (1984) Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relationship to pharmacological actions. *Endocrine Reviews* 5: 25-44
- Murasaki M, Koyama T, Yagi G (2000) Efficacy and tolerability of quetiapine compared with haloperidol in patients with schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology (Abs P01215)* 3 (Suppl.): 150
- Murdoch D, Keam SJ (2006) Spotlight on Escitalopram in the Management of Major Depressive Disorder. *CNS Drugs* 20 (2): 167-170
- Nadeem HS, Attenburrow MJ, Cowen PJ (2004) Comparison of the Effects of Citalopram and Escitalopram on 5-HT-Mediated Neuroendocrine Responses. *Neuropsychopharmacology* 29 (9): 1699-1703
- Nagy J (2005) Efficacy, safety and tolerability of quetiapine: Short-term high doses with long-term follow-up. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 9 (1): 16-21
- Nasrallah HA, Tandon R (2002) Efficacy, safety, and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 63 (Suppl 13): 12-20
- Nelson JC (1987) The use of antipsychotic drugs in the treatment of depression, in *Treating Resistant Depression*. Edited by Zohar J, Belmaker RH. New York, PMA Publishing: 131-146
- Nelson JC (1998) Overcoming treatment resistance in depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 59 (Suppl. 16): 13-19
- Nelson JC, Davis JM (1997) DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 154: 1497-1503
- Nelson JC, Papakostas GI (2009) Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *The American Journal of Psychiatry* 166 (9): 980-991
- Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W (1984) Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 226:1342-1344
- Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC, Stanley M (1988) Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Archives of General Psychiatry* 45: 577-579
- Nemeroff CB (1992) New vistas in neuropeptide research in neuropsychiatry: focus on corticotropin-releasing factor. *Neuropsychopharmacology* 6: 69-75
- Nemeroff CB, Kinkead B, Goldstein J (2002) Quetiapine: Preclinical studies, pharmacokinetics, drug interactions, and dosing. *Journal of Clinical Psychiatry* 63 (Suppl 13): 5-11
- Nemeroff CB, Gharabawi GM, Canuso CM (2004a) Augmentation with risperidone in chronic resistant depression: A double-blind placebo-controlled maintenance trial. *Neuropsychopharmacology* 29:159
- Nemeroff CB, Owens MJ (2004b) Pharmacologic Differences Among the SSRIs: Focus on Monoamine Transporters and the HPA Axis. *CNS Spectrum* 9 (6 Suppl 4): 23-31
- Nemeroff CB (2007) Prevalence and management of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 68 (Suppl 8):17-25
- Neslter EJ, Barrot M, DiLeone RJ (2002) Neurobiology of depression. *Neuron* 34: 13-25
- Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Tacke U, Vuori E (1994) Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses. *Lancet* 342: 1419
- Newman-Tancredi A, Verrière L, Touzard M, Millan MJ (2001) Efficacy of antipsychotic agents at human 5-HT_{1A} receptors determined by [³H]WAY100,635 binding affinity ratios: relationship to efficacy for G-protein activation. *European Journal of Pharmacology* 428: 177-184

- Nickel T, Sonntag A, Schill J, Zobel AW, Ackl N, Brunnauer A, Murck H, Ising M, Yassouridis A, Steiger A, Zihl J, Holsboer F (2003) Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression, *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28: 155–168
- Nielsen DM, Carey GJ, Gold LH (2004) Antidepressant-like activity of corticotropin-releasing factor type-1 receptor antagonists in mice. *European Journal of Pharmacology* 499: 135-146
- Nierenberg AA (1994) The treatment of severe depression: is there an efficacy gap between SSRI and TCA antidepressant generations? *Journal of Clinical Psychiatry* 55 (Suppl. A): 55–59
- Nierenberg AA, Petersen TJ, Alpert JE (2003) Prevention of Relapse and Recurrence in Depression: The Role of Long-Term Pharmacotherapy and Psychotherapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 64 (Suppl 15): 13-17
- Nikisch G, Mathé AA, Czernik A, Thiele J, Bohner J, Eap CB, Ågren H, Baumann P (2005) Long-term citalopram administration reduces responsiveness of HPA axis in patients with major depression: relationship with S-citalopram concentrations in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) and clinical response. *Psychopharmacology* 181 (4): 751-760
- Nordström AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Pauli S, Halldin C, Uppfeldt G (1993) Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: A double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biological Psychiatry* 33 (4): 227- 235
- Note for guidance on good clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). DSEB July 2000. Internetquelle (Aufgerufen am 12.07.2010): <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ich/ich13595.pdf>
- Nutt DJ (2002) The neuropharmacology of serotonin and noradrenaline in depression. *International Journal of Clinical Psychopharmacology* 17 (Suppl 1): 1–12
- Nutt DJ (2006) The role of dopamin and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 67 (Suppl 6): 3-8
- Nutt DJ, Feetam CL (2010) What one hand giveth the other taketh away: Some unpredicted effects of enantiomers in psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 24 (8): 1137-1141
- Nyberg S, Takano A, Grimm S, Gulyas B, McCarthy D, Lee C, Goldstein J, Halldin C, Farde L (2007) PET-measured D2, 5-HT2, and norepinephrine transporter (NET) occupancy by quetiapine and N-desalkyl-quetiapine in non-human primates. *European Journal of Neuropsychopharmacology* 17 (Suppl 4): 254-255
- O'Brien D, Skelton KH, Owens MJ, Nemeroff CB (2001) Are CRF receptor antagonists potential antidepressants? *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 16 (1) Special issue: Antidepressants: Developments for the 21st century: 81-87
- O'Connor M, Silver H (1998) Adding risperidone to selective serotonin reuptake inhibitor improves chronic depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 18: 89–91
- Oehl M, Hummer M, Fleischhacker WW (2000) Compliance with antipsychotic treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 102 (Suppl 407): 83-86
- Okugawa G, Omori K, Suzukawa J, Fujiseki Y, Kinoshita T, Inagaki C (1999) Long-Term Treatment with Antidepressants Increases Glucocorticoid Receptor Binding and Gene Expression in Cultured Rat Hippocampal Neurons. *Journal of Neuroendocrinology* 11 (11): 887-895
- Oldehinkel AJ, van den Berg MD, Flentge F, Bouhuys AL, Horst GJ, Ormel J (2001) Urinary free cortisol excretion in elderly persons with minor and major depression. *Psychiatry Research* 104: 39-47
- Olver JS, Ignatiadis S, Maruff P, Burrows GD, Norman TR (2008) Human Psychopharmacology: Quetiapine augmentation in depressed patients with partial response to antidepressants. *Clinical and Experimental* 23 (8): 653-660
- Oshima A, Yamashita S, Owashi T, Murata T, Tadokoro C, Miyaoka H, Kamijima K, Higuchi T (2000) The differential ACTH responses to combined dexamethasone/CRH administration in major depressive and dysthymic disorders. *Journal of Psychiatry Research* 34: 325–328

- Ostroff RB, Nelson JC (1999) Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 60: 256–9
- Otte C, Hinkelmann K, Moritz S, Yassouridis A, Jahn H, Wiedemann K, Kellner M (2010) Modulation of the mineralocorticoid receptor as add-on treatment in depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study. *Journal of Psychiatry Research* 44 (6): 339-346
- Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB (2001) Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biological Psychiatry* 50: 345-50
- Pae Chi-Un, Manmohandeeep S, Seo HJ, Serretti A, Patkar AA, Steffens DC, Masand PS (2010) Quetiapine xr: Current status for the treatment of major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 34 (7): 1165-1173
- Palkovits M, Brownstein MJ, Vale W (1983) Corticotropin releasing factor (CRF) immunoreactivity in hypothalamic and extrahypothalamic nuclei of sheep brain. *Neuroendocrinology* 37: 302–305
- Papakostas GI (2005) Augmentation of Standard Antidepressants With Atypical Antipsychotic Agents for Treatment-resistant Major Depressive Disorder. *Essential Psychopharmacology* 6 (4): 209-220
- Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M (2007) Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 68 (6): 826-831
- Papakostas GI, Nelson JC, Kasper S, Möller HJ (2008) A meta-analysis of clinical trials comparing reboxetine, a norepinephrine reuptake inhibitor, with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *European Journal of Neuropsychopharmacology* 18: 122-127
- Papakostas GI, Chuzi SE, Sousa JL, Fava M (2010) 5HT1A-mediated stimulation of cortisol release in major depression: Use of non-invasive cortisol measurements to predict clinical response. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 260 (2): 175-180
- Pariante CM, Thomas SA, Lovestone S, Makoff A, Kerwin RW (2004a) Do antidepressants regulate how cortisol affects the brain? *Psychoneuroendocrinology* 29: 423–447
- Parker G, Roy K, Hadzi-Pavlovic D, Pedic F (1992) Psychotic (delusional) depression: A meta-analysis of physical treatments. *Journal of Affective Disorders* 24 (1): 17-24
- Pariante CM, Miller AH (2001a) Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry* 49: 391-404
- Pariante CM, Makoff A, Lovestone S, Feroli S, Heyden A, Miller AH, Kerwin RW (2001b) Antidepressants enhance glucocorticoid receptor function in vitro by modulating the membrane steroid transporters. *British Journal of Pharmacology* 134 (6): 1335–1343
- Pariante CM, Bicknell RJ (2003) Depression, Stress and the Adrenal axis. *Journal of Neuroendocrinology* 15 (8): 811-813
- Pariante CM, Thomas SA, Lovestone S, Makoff A, Kerwin RW (2004a) Do antidepressants regulate how cortisol affects the brain? *Journal of Psychoneuroendocrinology* 29 (4): 423-447
- Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Cleare AJ, Checkley SA, English J, Kerwin RW, Lightman S (2004b) Four days of citalopram increase suppression of cortisol secretion by prednisolone in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology* 177: 200–206
- Pariante CM, Lightman SL (2008) The HPA axis in major depression: Classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences* 31 (9): 464-468
- Park SW, Lee SK, Kim JM, Kang HC, Yoon JS, Kim YH (2007) Quetiapine regulates the stress-induced increase in corticotropin-releasing factor m-RNA expression in the rat hypothalamus. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 31: 357-360

- Parsa MA, Bastani B (1998) Quetiapine (Seroquel) in the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 10 (2): 216-219
- Pathak S, Johns ES, Kowatch RA (2005) Adjunctive Quetiapine for Treatment-Resistant Adolescent Major Depressive Disorder: A Case Series. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 15 (4): 696-702
- Pedersen AG (2005) Escitalopram and suicidality in adult depression and anxiety. *International Clinical Psychopharmacology* 20 (3): 139-143
- Peuskens J, Kasper S, Arango C, Bandinelli PL, Gastpar M, Keks N, Mitchell S, Oral T, Timdahl K, Vieta E (2007a) Management of acutely ill patients in the hospital setting: Focus on quetiapine. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 11 (1): 61-72
- Peuskens J, Trivedi JK, Malyarov S, Brecher M, Svensson O, Miller F, Persson I, Meulien D (2007b) Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomized placebo-controlled trial in clinically stable patients. *Psychiatry (Edgemont)* 4: 34-50
- Peuskens J, Link CGG (1997) A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 96 (4): 265-273
- Peuskens J, Sienaert P, De Hert M (1998) Sexual dysfunction: the unspoken side effect of antipsychotics. *European Psychiatry* 13 (Suppl. 1): 23-30
- Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH (2009) Using atypical antipsychotics to augment treatment of nonpsychotic unipolar major depression. *Directions in Psychiatry* 29 (1): 51-58
- Philip NS, Mello K, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH (2008) Patterns of quetiapine use in psychiatric inpatients: An examination of off-label use. *Annals of Clinical Psychiatry* 20 (1): 15-20
- Pierre JM, Wirshing DA, Wirshing WC, Rivard JM, Marks R, Mendenhall J, Sheppard K, Saunders DG (2005) High-dose quetiapine in treatment refractory schizophrenia. *Schizophrenia Research* 73 (2-3): 373-375
- Pigott TA, Prakash A, Arnold LM, Aaronson ST, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM (2007) Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder. *Current Medical Research and Opinions* 23: 1303-1318
- Pini S, Abelli M, Cassano GB (2006) The role of quetiapine in the treatment of bipolar disorder. *Expert Opinions Pharmacotherapy* 7 (7): 929-40
- Pinnock SB, Herbert J (2001) Corticosterone differentially modulates expression of corticotrophin releasing factor and arginine vasopressin mRNA in the hypothalamic paraventricular nucleus following either acute or repeated restraint stress. *European Journal of Neurosciences* 13 (3): 576-584
- Pira L, Mongeau R, Pani L (2004) The atypical antipsychotic quetiapine increases both noradrenaline and dopamine release in the rat prefrontal cortex. *European Journal of Pharmacology* 504: 61-64
- Pitchot W, Anseau M (2001) Addition of olanzapine for treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry* 158: 1737-8
- Plenge P, Mellerup ET (1985) Antidepressive drugs can change the affinity of [3H]imipramine and [3H]paroxetine binding to platelet and neuronal membranes. *European Journal of Pharmacology* 119: 1-8
- Plenge P, Gether U, Rasmussen SG (2007) Allosteric effects of R- and S-citalopram on the human 5-HT transporter: evidence for distinct high- and low-affinity binding sites. *European Journal of Pharmacology* 567: 1-9
- Porter RJ, Gallagher P (2006) Abnormalities of the HPA axis in affective disorders: Clinical subtypes and potential treatments. *Acta Neuropsychiatrica* 18 (5): 193-208
- Porter RJ, Gallagher P, Watson S, Young AH (2004) Corticosteroid-serotonin interactions in depression: a review of the human evidence. *Journal of Psychopharmacology* 173: 1-17

- Post RM, Calabrese JR (2004) Bipolar depression: the role of atypical antipsychotics. *Expert Review of Neurotherapeutics* 14: 27–33
- Potkin SG, Thyrum PT, Alva G, Carreon D, Yeh C, Kalali A, Arvanitis LA (2002a) The Pharmacokinetic Study Guoup (2002a); Effect of fluoxetine and imipramine on the pharmacokinetics and tolerability of the antipsychotic quetiapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 22 (2): 174-182
- Potkin SG, Thyrum PT, Bera R, Carreon D, Alva G, Kalali AH, Yeh C (2002b) Open-Label Study of the Effect of Combination Quetiapine/Lithium Therapy on Lithium Pharmacokinetics and Tolerability. *Clinical Therapeutics: The International Peer-Reviewed Journal of Drug Therapy* 24 (11): 1809-1823
- Prince M, Patel V, Saxena S (2007) No health without mental health. *The Lancet* 370: 859-877
- Przegaliński E, Moryl E, Papp M (1995) The effect of 5-HT_{1A} receptor ligands in a chronic mild stress model of depression *Neuropharmacology* 34 (10): 1305-1310
- PubChemistry, CID: 5002, http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=5002&loc=ec_rcs (Aufgerufen am 01.08. 2010)
- PubChemistry, CID: 6918224, http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=6918224&loc=ec_rcs (Aufgerufen am 01.08.2010)
- PubChemistry, CID: 146570, http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=146570&loc=ec_rcs (Aufgerufen am 01.08.2010)
- Purba JS, Hoogendijk WJ, Hofman MA, Swaab DF (1996) Increased number of vasopressin- and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression. *Archives of General Psychiatry* 53:137-143
- Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, Tilders FJ, Swaab DF (1994) Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Journal of Neuroendocrinology* 60: 436-444
- Raap DK, Van de Kar LD (1999) Selective serotonin reuptake inhibitors and neuroendocrine function. *Life Sciences* 65 (12): 1217–35
- Rainnie DG, Bergeron R, Sajdyk TJ, Patil M, Gehlert DR, Shekhar A (2004) Corticotrophin releasing factor-induced synaptic plasticity in the amygdala translates into emotional disorders. *The Journal of Neuroscience* 24: 3471–3479
- Raison CL, Miller AH (2003) When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *American Journal of Psychiatry* 160: 1554–1565
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dille G, Pittman SD, Meltzer HY, Overholser JC, Roth BL, Stockmeier CA (1999) Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological Psychiatry* 45: 1085–1098
- Rao N (2007) The Clinical Pharmacokinetics of Escitalopram. *Clinical Pharmacokinetics* 46 (4): 281-290
- Rapaport MH, Bose A, Zheng H (2004) Escitalopram Continuation Treatment Prevents Relapse of Depressive Episodes. *Journal of Clinical Psychiatry* 65 (1): 44-49
- Reul JM, De Kloet ER (1985) Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology* 117: 2505-2511
- Reul JM, De Kloet ER (1986) Anatomical resolution of two types of corticosterone receptor sites in the rat brain with in vitro autoradiography and computerized image analysis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 24: 269-272

- Reul JM, Stec I, Soder M, Holsboer F (1993) Chronic treatment of rats with the antidepressant amitriptyline attenuates the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. *Journal of Endocrinology* 133: 312-320
- Reul JM, Labeur MS, Grigoriadis DE, De Souza EB, Holsboer F (1994) Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis changes in the rat after long-term treatment with the reversible monoamine oxidase-A inhibitor moclobemide. *Journal of Neuroendocrinology* 60: 509-519
- Reul JM, Holsboer F (2002) Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression. *Current Opinion in Pharmacology* 2: 23-33
- Rocca L (2001) The Chemistry Review for NDA 21-323 (Escitalopram Axalate Tablet). Rockville MD: US Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/03/dec03/120903/03p-0551-cp00001-03-tab-02-vol1.pdf> (Aufgerufen am 13.09.2010)
- Rothschild AJ, Williamson DJ, Tohen MF, Schatzberg A, Andersen SW, Van Campen LE, Sanger TM, Tollefso, GD (2004) A Double-Blind, Randomized Study of Olanzapine and Olanzapine/Fluoxetine Combination for Major Depression With Psychotic Features. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 24 (4): 365-373
- Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK (2004) Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nature Reviews Drug Discovery* 3: 353–359
- Riedel M, Spellmann I, Strassnig M, Douhet A, Dehning S, Opgen-Rhein M, Valdevit R, Engel RR, Kleindienst N, Müller N, Möller HJ (2007a) Effects of risperidone and quetiapine on cognition in patients with schizophrenia and predominantly negative symptoms. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 257 (6): 360-370
- Riedel M, Müller N, Strassnig M, Spellmann I, Severus E, Möller HJ (2007) Quetiapine in the treatment of schizophrenia and related disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 3 (2): 219-235
- Richelson E, Souder T (2000) Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors: Focus on newer generation compounds. *Life Sciences* 68: 29–39
- Rinne T, de Kloet ER, Wouters L, Goekoop JG, de Rijk RH, van den Brink W (2002) Hyperresponsiveness of hypothalamic–pituitary–adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biological Psychiatry* 52: 1102–1112
- Rinne T, de Kloet ER, Wouters L, Goekoop JG, de Rijk RH, van den Brink W (2003) Fluvoxamine reduces responsiveness of HPA axis in adult female BPD patients with a history of sustained childhood abuse. *Neuropsychopharmacology* 28: 126–132
- Risbrough VB, Stein MB (2006) Role of corticotropin releasing factor in anxiety disorders: a translational research perspective. *Hormones and Human Behavior* 50: 550–561
- Riso PR, Miyatake RK, Thase ME (2002) The search for determinants of chronic depression: a review of six factors. *Journal of Affective Disorders* (70): 103-115
- Rubin RT, Phillips JJ, Sadow TF, McCracken JT (1995) Adrenal gland volume in major depression. Increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. *Archives of General Psychiatry* 52: 213-218
- Rubinow DR (2006) Treatment strategies after SSRI failure – good news and bad news. *New England Journal of Medicine* 354: 1305–7
- Seo RJ, MacPherson H, Young AH (2010) Atypical Antipsychotics and Other Therapeutic Options for Treatment of Resistant Major Depressive Disorder. *Pharmaceuticals* 3: 3521-3542
- Rush A, Trivedi MT (1995) Treating depression to remission. *Psychiatry Annual* 9: 704–5
- Rush AJ, Trivedi M, Carmody TJ (2004) One-year clinical outcomes of depressed public sector outpatients: A benchmark for subsequent studies. *Biology Psychiatry* 56:46–53

Rush AJ, Bose A (2005) Escitalopram in clinical practice: Results of an open-label trial in a naturalistic setting. *Depression and Anxiety* 21: 26-32

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M (2006) Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *The American Journal of Psychiatry* 163 (11): 1905-1917

Rush AJ (2007) Limitations in efficacy of antidepressant monotherapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 68 (Suppl 10): 8-10

Rybakowski JK, Twardowska K (1999) The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *Journal of Psychiatry Research* 33: 363–370

Sachar FJ (1975) Neuroendocrine abnormalities in depressive illness. *Topics in Psychoneuroendocrinology*. Orlando FL: Grune & Stratton: 135-156

Sachs G, Chengappa KNR, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, Sweitzer DE (2004) Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disorders* 6 (3): 213-223

Saghafi R, Brown C, Butters MA, Cyranowski J, Dew MA, Frank E, Gildengers A, Karp JF, Lenze EJ, Lotrich F, Martire L, Mazumdar S, Miller MD, Mulsant BH, Weber E, Whyte E, Morse J, Stack J, Houck PR, Bensasi S, Reynolds CF (2007) Predicting 6-week treatment response to escitalopram pharmacotherapy in late-life major depressive disorder. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 22 (11): 1141-1146

Šagud M, Mihaljević-Peješ A, Mück-Šeler D, Jakovljević M, Pivac N (2006) Quetiapine augmentation in treatment-resistant depression: A naturalistic study. *Psychopharmacology* 187 (4): 511-514

Sajatovic M, Brescan DW, Perez DE, DiGiovanni SK, Hattab H, Ray JB, Bingham CR (2001) Quetiapine alone and added to a mood stabilizer for serious mood disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 62 (9): 728-732

Sajatovic M, Mullen JA, Sweitzer DE (2002) Efficacy of quetiapine and risperidone against depressive symptoms in outpatients with psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry* 63: 1156–1163

Sanchez MM, Young LJ, Plotsky PM, Insel TR (1999) Autoradiographic and in situ hybridization localization of corticotropin-releasing factor 1 and 2 receptors in nonhuman primate brain. *The Journal of Comparative Neurology* 408: 365-377

Sánchez C, Papp M (2000) The selective σ^2 ligand Lu 28-179 has an antidepressant-like profile in the rat chronic mild stress model of depression. *Behavioural Pharmacology* 11 (2): 117-124

Sanchez MM, Young LJ, Plotsky PM, Insel TR (2000) Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *Journal of Neuroscience* 20: 4657-4668

Sánchez C, Bergqvist PBF, Brennum LT, Gupta S, Hogg S, Larsen A, Wiborg O (2003) Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. *Psychopharmacology* 167 (4): 353-362

Sánchez C, Bøgesø KP, Ebert B, Reines EH, Braestrup C (2004) Escitalopram versus citalopram: The surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology* 174 (2): 163-176

Sánchez C, Kreilgaard M (2004) R-citalopram inhibits functional and 5-HTP-evoked behavioural responses to the SSRI, escitalopram. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour* 77: 391–398

Sánchez C (2006) The Pharmacology of Citalopram Enantiomers: The Antagonism by R-Citalopram on the Effect of S-Citalopram. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 99: 91–95

Santarelli L, Saxe M, Gross C (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301: 805-809

- Sapolsky RM (2000) Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry* 57: 925-935
- Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU (2000) How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews* 21: 55–89
- Seifritz E, Baumann P, Müller MJ, Annen O, Amey M, Hemmeter U (1996) Neuroendocrine effects of a 20-mg citalopram infusion in healthy males. *Neuropsychopharmacology* 14: 253–63
- Selye H (1936) A Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature* 138: 32
- Selye H (1957) *Stress beherrscht unser Leben*. Econ Verlag Düsseldorf, 1. Auflage, 6: 15
- Serretti A, Chiesa A (2009) Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 29 (3): 259-266
- Seroquel (2008) Beipackzettel, AstraZeneca Pharmaceuticals.
- Schandry R (2006) *Biologische Psychologie*, 2. Auflage Beltz Verlags Union Mannheim: 336
- Schatzberg A, Nemeroff CB (2006) *Essentials of Clinical Psychopharmacology*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing Inc.: 27-35
- Schinkel AH, Smit JJM, Van Tellingen O, Beijnen JH, Wagenaar E, Van Deemter L, Mol CAAM, Van der Valk MA, Robanus-Maandag EC, Te Riele HPJ, Berns AJM, Borst P (1994) Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell* 77: 491–502
- Schlosser N, Wolf OT, Fernando SC, Riedesel K, Otte C, Muhtz C, Beblo T, Driessen M, Löwe B, Wingenfeld K (2010) Effects of acute cortisol administration on autobiographical memory in patients with major depression and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology* 35 (2): 316-320
- Schmidtke A, Fleckenstein P, Moises W, Beckmann H (1988) Untersuchungen zur Reliabilität und Validität einer deutschen Version der Montgomery-Åsberg Depression-Rating Scale (MADRS). *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 139 (2): 51-65
- Schmider J, Lammers CH, Gotthardt U, Dettling M, Holsboer F, Heuser IJ (1995) Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in acute and remitted manic patients, in acute depression, and in normal controls. *Biological Psychiatry* 38: 797–802
- Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Ryan J M, Stroup TS, Sultzer DL, Weintraub D, Lieberman JA, CATIE-AD Study Group (2006) Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine* 355 (15): 1525-1538
- Schreiber W, Lauer CJ, Krumrey K, Holsboer F, Krieg JC (1996) Dysregulation of the hypothalamic–pituitary–adrenocortical system in panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 15: 7–15
- Schreiber S, Pick CG (2006) From selective to highly selective SSRIs: A comparison of the antinociceptive properties of fluoxetine, fluvoxamine, citalopram and escitalopram. *European Neuropsychopharmacology* 16 (6): 464-468
- Schüle C, Baghai T, Rackwitz C, Laakmann G (2003) Influence of mirtazapine on urinary free cortisol excretion in depressed patients. *Psychiatry Research* 120 (3): 257-264
- Schüle C, Baghai TC, Eser D, Zwanzger P, Jordan M, Buechs R (2006) Time course of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity during treatment with reboxetine and mirtazapine in depressed patients. *Psychopharmacology (Berlin)* 186: 601-611
- Schüle C, Baghai TC, Eser D, Thomas K, Rupprecht R (2008): Quetiapine acutely inhibits cortisol and ACTH secretion in healthy male volunteers [in preparation].

- Schüle C, Baghai T, Eser D, Schwarz M, Bondy B, Rupprecht R (2009a) Effects of mirtazapine on dehydroepiandrosterone-sulfate and cortisol plasma concentrations in depressed patients. *Journal of Psychiatry Research* 43 (5): 538-545
- Schüle C, Baghai T, Eser D, Rupprecht R (2009b) Hypothalamic-pituitary-adrenocortical system dysregulation and new treatment strategies in depression. *Expert Review of Neurotherapeutics* 9 (7): 1005-1019.
- Schüle C, Baghai T, Eser D, Häfner S, Born C, Hermann S, Rupprecht R (2009c) The combined Dexamethason/CRH (DEX/CRH Test) and Prediction of Acute Treatment Response in Major Depression. *PloS One* 4 (1) e4324: 2-12
- Schüle C (2007) Neuroendocrinological mechanisms of actions of antidepressant drugs. *Journal of Neuroendocrinology* 19 (3): 213-226
- Schulz SC, Thomson R, Brecher M (2003) The efficacy of quetiapine vs haloperidol and placebo: A meta-analytic study of efficacy. *Schizophrenia Research* 62 (1-2): 1-12
- Schulz SC (2000a) New antipsychotic medications: more than old wine and new bottles. *Bulletin of the Menninger Clinic* 64: 60-75
- Schulz SC (2000b) Efficacy of quetiapine versus haloperidol in the short-term treatment of active schizophrenia [abstract NR 312]. Presented at: American Psychiatric Association Annual Meeting; May 13-18, Chicago, IL
- Schutters SIJ, van Megen H, Westenberg HG (2005) Efficacy of Quetiapine in Generalized Social Anxiety Disorder: Results From an Open-Label-Study. *Journal of Clinical Psychiatry* 66 (4): 540-541
- Scott LV, Dinan TG (2002) Vasopressin as a target for antidepressant development: an assessment of the available evidence. *Journal of Affective Disorders* 72: 113-124
- Seckl JR (1997) 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase in the brain: A neural regulator of glucocorticoid action? *Frontiers in Neuroendocrinology* 18: 49-99
- Seifritz E, Baumann P, Müller MJ, Annen O, Amey M, Hemmeter U, Hatzinger M, Chardon F, Holsboer-Trachsler E (1996) Neuroendocrine effects of a 20-ng citalopram infusion in healthy males: A placebo-controlled evaluation of citalopram as 5-HT function probe. *Neuropsychopharmacology* 14 (4): 253-263
- Seroquel (quetiapine fumarate) Beipackzettel (2010) <http://www1.astrazeneca-us.com/pi/seroquel.pdf>. (Aufgerufen am 23.08.2010)
- Shajahan P, Taylor M (2010) The uses and outcomes of quetiapine in depressive and bipolar mood disorders in clinical practice. *Journal of Psychopharmacology* 24 (4): 565-572
- Shaw JA, Lewis JE, Pascal S, Sharma RK, Rodriguez RA, Guillen R, Pupo-Guillen M (2001) A study of quetiapine: Efficacy and tolerability in psychotic adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 11 (4): 415-424
- Shelton RC, Papakostas GI (2008) Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 117: 253-259
- Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M (2001) A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *American Journal of Psychiatry* 158: 131-4
- Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, Sanger TM, Van Campen LE, Case M, Briggs SD, Tollefson GD (2005) Olanzapine/Fluoxetine Combination for Treatment-Resistant Depression: A Controlled Study of SSRI and Nortriptyline Resistance. *Journal of Clinical Psychiatry* 66 (10): 1289-1297
- Shelton RC (2007) Augmentation strategies to increase antidepressant efficacy. *Journal of Clinical Psychiatry* 68 (Suppl 10): 18-22
- Simon GE (2002) Evidence review: efficacy and effectiveness of antidepressant treatment in primary care. *General Hospital Psychiatry* 24: 213-224

- Skutella T, Probst JC, Renner U, Holsboer F, Behl C (1998) Corticotropin-releasing hormone receptor (type I) antisense targeting reduces anxiety. *Neuroscience* 85: 795-805
- Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG (1997) Quetiapine in patients with schizophrenia: A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. *Archives of General Psychiatry* 54 (6): 549-557
- Smith GW, Aubry J-M, Dellu F, Contarino A, Bilezikjian LM, Gold LH, Hauser C, Bentley CA, Sawchenko PE, Koob GF, Vale W, Lee K-F (1998) Corticotropin-releasing factor receptor 1-deficient mice display decreased anxiety, impaired stress response, and aberrant neuroendocrine development. *Neuron* 20: 1093–1103
- Smith MA, McCoy RN, Hamer J, Brecher M, Goldstein JM (2003) Optimal titration for quetiapine: a pilot study. Poster NR568 presented at the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Francisco, CA, USA, 17–22 May
- Smith GS, Ma Y, Dhawan V, Chaly T, Eidelberg D (2009) Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) modulation of striatal dopamine measured with [¹¹C]-raclopride and positron emission tomography. *Synapse* 63 (1): 1-6
- Sjøgaard B, Mengel H, Rao N, Larsen F (2005) The Pharmacokinetics of Escitalopram After Oral and Intravenous Administration of Single and Multiple Doses to Healthy Subjects. *Journal of Clinical Pharmacology* 45: 1400-1406
- Souery D, Amsterdam J, de Montigny C (1999) Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *European Neuropsychopharmacology* 9: 83–91
- Sokolski KN, Brown BJ (2006) Quetiapine for insomnia associated with refractory depression exacerbated by phenelzine. *Annals of Pharmacotherapy* 40 (3): 567-70
- Sokolski KN, Denson TF, Lee RT, Reist C (2003) Quetiapine for treatment of refractory symptoms of combat-related post-traumatic stress disorder. *Military Medicine* 168 (6): 486-489
- Spencer RL, Young EA, Choo PH, McEwen BS (1990) Adrenal steroid type I and type II receptor binding: estimates of in vivo receptor number, occupancy, and activation with varying level of steroid. *Brain Research* 514: 37-48
- Spigset O, Adielsson G (1997) Combined serotonin syndrome and hyponatraemia caused by a citalopram–buspirone interaction. *International Journal of Clinical Psychopharmacology* 12: 61–63
- Spiker DG, Kupfer DJ (1988) Placebo response rates in psychotic and nonpsychotic depression. *Journal of Affective Disorders* 14 (1): 21-23
- Sprouse JS, Aghajanian GK (1986) Propranolol blocks the inhibition of serotonergic dorsal raphe cell firing by 5-HT_{1A} selective agonists. *European Journal of Pharmacology* 128: 295–298
- Stalla GK, Hartwimmer J, Müller OA (1984): Ovine (o) and human (h) corticotrophin releasing factor (CRF) in man: CRF-stimulation and CRF-immunoreactivity. *Acta Endocrinologica* 106: 289-297
- Stassen HH, Angst J, Hell D, Scharfetter C, Szegedi A (2007) Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 68 (8): 1195-1205
- Stassen HH, Delini-Stula A, Angst J (1993) Time course of improvement under antidepressant treatment: A survival-analytical approach. *European Neuropsychopharmacology* 3 (2): 127-135
- Stec N, Barden JM, Reul JMHM, Holsboer F (1994) Dexamethasone nonsuppression in transgenic mice expressing antisense RNA to the glucocorticoid receptor. *Journal of Psychiatry Research* 28: 1–5
- Stenzel-Poore MP, Heinrichs SC, Rivest S, Koob GF, Vale WW (1994) Overproduction of corticotrophin-releasing-factor in transgenic mice: a genetic model of anxiogenic behaviour. *The Journal of Neuroscience* 14: 2579-2584

- Stephenson CME, Bigliani V, Jones HM, Mulligan RS, Acton PD, Visvikis D, Ell PJ, Kerwin RW, Pilowsky L S (2000) Striatal and extra-striatal D2/D3 dopamine receptor occupancy by quetiapine in vivo: [¹²³I]-epidepride single photon emission tomography (SPET) study. *British Journal of Psychiatry* 177: 408-415
- Stórustovu S, Sánchez C, Pörzgen P, Brennum LT, Larsen AK, Pulis M, Ebert B (2004) R-citalopram functionally antagonises escitalopram in vivo and in vitro: evidence for kinetic interaction at the serotonin transporter *British Journal of Pharmacology* 142: 172–180
- Strickland PL, Deakin JF, Percival C, Dixon J, Gater RA, Goldberg DP (2002) Bio-social origins of depression in the community. Interactions between social adversity, cortisol and serotonin neurotransmission. *British Journal of Psychiatry* 180: 168-173
- Ströhle A, Kellner M, Holsboer F, Wiedemann K (1998) Atrial natriuretic hormone decreases endocrine response to a combined dexamethasone-corticotropin-releasing hormone test. *Biological Psychiatry* 43 (5): 371-375
- Strömstedt M, Waterman MR (1995) Messenger RNAs encoding steroidogenic enzymes are expressed in rodent brain. *Molecular Brain Research* 34 (1): 75-88
- Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D (2010) Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *Journal of Affective Disorders* 121 (1-2): 106-115
- Sultan S, Chouinard G, Beaudry P (1990) Antiepileptic drugs in the treatment of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 14 (3): 431-438
- Suzuki A, Aoshima T, Fukasawa T, Yoshida K, Higuchi H, Shimizu T, Otani K (2005) A Three-Factor Model of the MADRS in Major Depressive Disorder. *Depression and Anxiety* 21 (2): 95-97
- Svensson S, Mansfield PR (2004) Escitalopram: Superior to Citalopram or a Chiral Chimera? *Psychotherapy and Psychosomatics* 73 (1): 10-16
- Swanson LW, Sawchenko PE (1983) Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Annual Review of Neuroscience* 6: 269– 324
- Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg APP, van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME (2009) Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: A meta-analysis including 6562 patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 70 (3): 344-353
- Szegedi A, Müller MJ, Anghelescu I, Klawe C, Kohnen R, Benkert O (2003) Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 64 (4): 413-420
- Lee SH, Lee MS, Lee JH, Kim SW, Khang RH, Choi MJ, Park SJ, Kim SJ, Lee JM, Cole SPC, Lee MG (2010) MRP1 polymorphisms associated with citalopram response in patients with major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 30 (2): 116-125
- Takahashi LK (2001) Role of CRF(1) and CRF(2) receptors in fear and anxiety. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 25: 627-636
- Tariot PN, Ismail MS (2002) Use of quetiapine in elderly patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 63 (Suppl 13): 21-26
- Tarazi FI, Zhang KH, Baldessarini RJ (2002) Long-term effects of olanzapine, risperidone, and quetiapine on serotonin 1A, 2A and 2C receptors in rat forebrain regions. *Psychopharmacology* 161: 263–70
- Tarazi FI, Zhang K, Baldessarini RJ (2001) Long-term effects of olanzapine, risperidone, and quetiapine on dopamine receptor types in regions of rat brain: Implications for antipsychotic drug treatment. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 297 (2): 711-717

- Tasedda F, Lovati E, Blom JM, Muzzioli P, Brunello N, Racagni G (1999) Regulation of ionotropic glutamate receptors in the rat brain in response to the atypical antipsychotic seroquel (quetiapine fumarate). *Neuropsychopharmacology* 21: 211–7
- Tauscher-Wisniewski S, Kapur S, Tauscher J, Jones C, Daskalakis ZJ, Papatheodorou G, Epstein I, Christensen BK, Zipurksy RB (2002) Quetiapine: An effective antipsychotic in first-episode schizophrenia despite only transiently high dopamine-2 receptor blockade. *Journal of Clinical Psychiatry* 63 (11): 992-997
- Tennant C (2000) Assessing stressful life events in relation to liability and compensation. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 35: 81-85
- Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A (2006) Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *Journal of Clinical Psychopharmacology* 26 (6): 600-609
- Thase ME, Corya SA, Osuntokun O (2007) A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fl uoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 68: 224–36
- Thomson F, Craighead M (2007) Innovative approaches for the treatment of depression: targeting the HPA axis. *Neurochemical Research* 33: 691–707
- Thyrum PT, Fabre LF, Wong YWJ. Multiple-dose pharmaco-kinetics of ICI 204,636 in schizophrenic men and women [abstract]. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32 (3): 525
- Thyrum P.R., Yeh C., Potkin S.G. (1997) Safety and tolerability of switching from conventional antipsychotic therapy to Seroquel. Presented at: 36th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Dec 8-12, Waikoloa, Hawaii
- Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme ME (1997) Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *American Journal of Psychiatry* 154:457–465
- Tollefson GD, Sanger TM, Beasley CM, Tran PV (1998a) A double-blind, controlled comparison of the novel antipsychotic olanzapine versus haloperidol or placebo on anxious and depressive symptoms accompanying schizophrenia. *Biological Psychiatry* 43: 803–810
- Tollefson GD, Sanger TM, Lu YL (1998b) Depressive signs and symptoms in schizophrenia – A prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Archives of General Psychiatry* 55: 250–8
- Traskman L, Tybring G, Asberg M, Bertilsson L, Lantto O, Schalling D (1980) Cortisol in the CSF of depressed und suicidal patients. *Archives of General Psychiatry* 37 (7): 761-767
- Timdahl K, Carlsson A, Stening G (2007) An analysis of safety and tolerability data from controlled, comparative studies of quetiapine in patients with schizophrenia, focusing on extrapyramidal symptoms. *Human Psychopharmacology* 22: 315–25
- Timpl P, Spanagel R, Sillaber I, Kresse A, Reul JM, Stalla GK, Blanquet V, Steckler T, Holsboer F, Wurst W (1998) Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotropin-releasing hormone receptor 1. *Nature Genetics* 19: 162–166
- Todder D, Caliskan S, Baune BT (2006) Night locomotor activity and quality of sleep in quetiapine-treated patients with depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 26: 638–42
- Thompson D, Richardson E (1999) Current issues in the economics of depression management. *Current Psychiatry Report* 1: 125–134
- Trapp T, Holsboer F (1996a): Heterodimerization between mineralocorticoid and glucocorticoid receptor increases the functional diversity of corticosteroid action. *Trends in Pharmacological Sciences* 17: 145–149

- Tringali G, Lisi L, De Simone ML, Aubry JM, Preziosi P, Pozzoli G, Navarra P (2009) Effects of olanzapine and quetiapine on corticotropin-releasing hormone release in the rat brain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 33 (6): 1017-1021
- Trivedi MH, Hollander E, Nutt D, Blier P (2008) Clinical evidence and potential neurobiological underpinnings of unresolved symptoms of depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 69: 246–258
- Tufan AE, Kutlu H (2009) Adjunctive quetiapine may help depression comorbid with pervasive developmental disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 33 (8): 1570-1571
- Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J (1981) Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 213: 1394-1397
- Valentino RJ, Foote SL, Page ME (1993) The locus coeruleus as a site for integrating corticotropin-releasing factor and noradrenergic mediation of stress responses. *Annals of the New York Academy of Science* 697: 173–188
- Van de Kar LD, Blair ML (1999) Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion. *Frontiers in Neuroendocrinology* 20: 1 – 48
- Van Gaalen MM, Stenzel-Poore MP, Holsboer F, Steckler T (2002) Effects of transgenic overproduction of CRH on anxiety-like behaviour. *The European Journal of Neuroscience* 15: 2015
- Van Haarst AD, Welberg LAM, Sutanto W, Oitzl MS, De Kloet ER (1996) 11b-Hydroxysteroid dehydroxygenase activity in the hippocampus: Implications for in vivo corticosterone receptor binding and cell nuclear retention. *Journal of Neuroendocrinology* 8: 595–600
- Van Pett K, Viau V, Bittencourt JC, Chan RK, Li HY, Arias C, Prins GS, Perrin M, Vale W, Sawchenko PE (2000) Distribution of mRNAs encoding CRF receptors in brain and pituitary of rat and mouse. *Journal of Comparative Neurology* 428: 191–212
- Van Putten T (1974) Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Archives of General Psychiatry* 31: 67 -72
- Van Putten T, May PRA (1978) Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy. The consumer has a point. *Archives of General Psychiatry* 35: 477–480
- Vavrusova L (2002) Quetiapine in the treatment of non-psychotic depression. *International Journal of Neuropsychopharmacol* 5 (Suppl 1): 15-30
- Veldhuis HD, Van Koppen C, Van Ittersum M, De Kloet ER (1982) Specificity of the adrenal steroid receptor system in rat hippocampus. *Endocrinology* 110: 2044–2049
- Velligan DI, Newcomer J, Pultz J, Csernansky J, Hoff AL, Mahurin R, Miller AL (2002) Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophrenia Research* 53: 239–248
- Videbech P, Ravnkilde B (2004) Hippocampal volume and depression: a meta analysis of MRI studies. *American Journal of Psychiatry* 161: 1957-1966
- Vieta E, Calabrese JR, Goikolea JM, Raines S, Macfadden W, Bolder Study Group (2007) Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disorders* 9 (4): 413-425
- Vieta E (2005) Mood stabilization in the treatment of bipolar disorder: focus on quetiapine. *Human Psychopharmacology* 4: 225-236
- Volz HP (2007) Quetiapin-Daten zur Wirksamkeit bei kognitiven und affektiven Störungen sowie bei ersterkrankten schizophrenen Patienten. *Die Psychiatrie: Grundlagen & Perspektiven* 4 (3): 176-185
- Von Bardeleben U, Holsboer F (1989) Cortisol response to a combined dexamethasone-hCRH challenge in patients with depression. *Journal of Neuroendocrinology* 1: 485-488

- Von Bardeleben U, Holsboer F (1991) Effect of age on the cortisol response to human corticotropin-releasing hormone in depressed patients pretreated with dexamethasone, *Biological Psychiatry* 29: 1042–1050
- Von Bardeleben U, Holsboer F, Stalla GK, Müller OA (1985) Combined administration of human corticotropin-releasing factor and lysine vasopressin induces cortisol escape from dexamethasone suppression in healthy subjects. *Life Science* 37: 1613–1618
- Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Giancarlo GM, Harmatz JS, Shader RI (2001) Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram. *Drug Metabolism and Disposition* 29: 1102-1109
- Wade A, Overo KF, Lemming O (1999) Weight monitoring during two long-term trials of citalopram. Poster presented at: 12th Congress of European College of Neuropsychopharmacology; Sept 21-25; London England
- Wade A, Lemming OM, Hedegaard KB (2002) Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo controlled study in depression in primary care. *International Journal of Clinical Psychopharmacology* 17: 95–102
- Wade A, Anderson HF (2006) The onset of effect for escitalopram and its relevance for the clinical management of depression. *Current Medical Research and Opinion* 22 (11): 2101-2110
- Wade A, Gembert K, Florea I (2007) A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Current Medical Research and Opinion* 23: 1605–1614
- Wallace, D.M., Magnuson, D.J., Gray, T.S., 1992. Organization of amygdaloid projections to brainstem dopaminergic, noradrenergic, and adrenergic cell groups in the rat. *Brain Research Bulletin* 28: 447– 454.
- Watson S, Gallagher P, Del-Estal D, Hearn A, Ferrier IN, Young AH (2002) Hypothalamic–pituitary–adrenal axis function in patients with chronic depression. *Psychological Medicine* 32: 1021–1028
- Watson S, Gallagher P, Smith MS, Ferrier IN, Young AH (2006) The dex/CRH test-is it better than the DST? *Psychoneuroendocrinology* 31: 889-894
- Waugh J, Goa KL (2003) Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders. *CNS Drugs* 17: 343-362
- Weber CC, Eckert GP, Müller WE (2006) Effects of Antidepressants on the Brain/Plasma Distribution of Corticosterone. *Neuropsychopharmacology* 31 (11): 2443-2448
- Wittchen HU, Wunderlich U, Zaudig M, Fydrich T (1997): *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen*. Hogrefe: Göttingen
- World Medical Association: Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the: 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975; 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983; 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989; 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996; 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000; 53rd WMA General Assembly, Washington 2002 (Note of Clarification on paragraph 29 added); 55th WMA General Assembly, Tokyo 2004 (Note of Clarification on Paragraph 30 added); 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008. Internetquelle (Aufgerufen am: 12.07.2010): <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>
- WHO (2001) The World Health Report 2001: mental health- a new understanding, new hope. World Health Organisation. Internetquelle (Aufgerufen am 26.07.2010): http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_en.pdf
- Wijkstra J, Burger H, van den Broek WW, Birkenhäger TK, Janzing JGE, Boks MPM, Bruijn JA, van der Loos MLM, Breteler LMT, Ramaekers GMGI, Verkes RJ, Nolen WA (2010) Treatment of unipolar psychotic depression: A randomized, double-blind study comparing imipramine, venlafaxine, and venlafaxine plus quetiapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 121 (3): 190-200

- Winter HR, Earley WR, Hamer-Maansson JE, Davis PC, Smith MA (2008) Steady-state pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of quetiapine, norquetiapine, and other quetiapine metabolites in pediatric and adult patients with psychotic disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 18 (1): 81-98
- Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, Mintz J, Marder SR (1999) Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *Journal of Clinical Psychiatry* 60: 358 - 63
- Weiden PJ (2005) Switching antipsychotics: an updated review with a focus on quetiapine. *Journal of Psychopharmacology* 20 (1): 104-118
- Weisler RH, Calabrese JR, Thase ME, Arvekvist R, Stening G, Paulsson B, Suppes T (2008) Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: A post hoc analysis of combined results from 2-double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Journal of Clinical Psychiatry* 69 (5): 769-782
- Weisler R, Joyce JM, McGill L, Lazarus A, Szamosi J, Eriksson H, Moonstone Study Group (2009) Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *CNS Spectrums* 14 (6): 299-313
- Weizman R, Weizman A (2001) Use of atypical antipsychotics in mood disorders. *Curr Opin Investig Drugs* 2: 940-945
- West SA, McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE (1995) Attention deficit hyperactivity disorder in adolescent mania. *The American Journal of Psychiatry* 152 (2): 271-273
- West CHK, Ritchie JC, Boss-Williams KA, Weiss JM (2009) Antidepressant drugs with differing pharmacological actions decrease activity of locus coeruleus neurons. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 12 (5): 627-641
- Westenberg HG, Sandner C (2006) Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *International Journal of Clinical Practice* 60: 482-491
- Westerink BH, Kawahara Y, De Boer P, Geels C, De Vries JB, Wikstrom HV, Van Kalker A, Van Vliet B, Kruse CG, Long SK (2001) Antipsychotic drugs classified by their effects on the release of dopamine and noradrenaline in the prefrontal cortex and striatum. *European Journal of Pharmacology* 412: 127-138
- Wetzel H, Szegedi A, Hain Ch, Wiesner J, Schlegel S, Benkert O (1995) Seroquel (ICI 204 636), a putative 'atypical' antipsychotic, in schizophrenia with positive symptomatology: results of an open clinical trial and changes of neuroendocrinological and EEG parameters. *Psychopharmacology* 119: 231-238
- Williams K, Reynolds MF (2006) Insights Toward Recognition, Assessment, and Management. *CNS Spectrums*, 11 (8 Suppl 9), Special issue: Sexual Functioning in Epilepsy and Depression: Sexual Dysfunction in Major Depression: 19-23
- Wise RA (1982) Neuroleptics and operant behaviour: the anhedonia hypothesis. *Behavioural and Brain Sciences* 5: 39-87
- Wijkstra J, Burger H, van den Broek WW, Birkenhäger TK, Janzing JGE, Boks MPM, Buijn JA, van der Loos MLM, Breteler LMT, Verkes RJ, Nolen WA (2010) Long-term response to successful acute pharmacological treatment of psychotic depression. *Journal of Affective Disorders* 123 (1-3): 238-242
- Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ, Geddes JR, Nolen WA (2006) Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 188 (5): 410-415
- Whitworth AB, Fleischhacker WW (1995) Adverse events and antipsychotic drugs. *International Clinical Psychopharmacology* 9 (Suppl 5): 21-7
- World Health Organization (2001) World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva: World Health Organization, 2001; Verfügbar auf: http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_en.pdf (Aufgerufen am: 24.08.2010)

- Wojnar M, Ilgen MA, Wojnar J, McCammon RJ, Valenstein M, Brower KJ (2009) Sleep problems and suicidality in the National Comorbidity Survey Replication. *Journal of Psychiatry Research* 43: 526-531
- Wozniak J, Biederman J, Kiely K, Ablon JS (1995) Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 34 (7): 867-876
- Wright EC (1993) Non-compliance or how many aunts has Mathilda? *Lancet* 342: 909-913
- Yargic LI, Corapcioglu A, Kocabasoglu N, Erdogan A, Koroglu G, Yilmaz D (2004) A prospective randomized single-blind, multicenter trial comparing the efficacy and safety of paroxetine with and without quetiapine therapy in depression associated with anxiety. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 8 (4): 205-211
- Yatham LN (2003) Efficacy of atypical antipsychotics in mood disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 23 (Suppl 1): 9-14
- Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E, Bowden CL, Grunze H, Post RM, Suppes T, Calabrese JR (2005) Atypical Antipsychotics in Bipolar Depression: Potential Mechanisms of Action. *Journal of Clinical Psychiatry* 66 (Supp 15): 40-48
- Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Beaulieu S, CANMAT guidelines group, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: Update 2007. *Bipolar Disorders* 8 (6), Dec, 2006: 721-739
- Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Young AH, Alda M, Milev R, Vieta E, Calabrese JR, Berk M, Ha K, Kapczinski F, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: Update 2009. *Bipolar Disorders*, Vol 11(3), May, 2009: 225-255
- Yatham LN, Steiner M (1993) Neuroendocrine probes of serotonergic function: a critical review. *Life Sciences*, 53: 447-63
- Yevtushenko VY, Belous AI, Yevtushenko YG, Gusinin SE, Buzik OJ, Agibalova TV (2007) Efficacy and tolerability of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder: A 6-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind, active-controlled study in adult outpatients. *Clinical Therapeutics: The International Peer-Reviewed Journal of Drug Therapy* 29 (11): 2319-2332
- Young JL, Zonana HV, Shepler L (1986) Medication noncompliance in schizophrenia: Codification and update. *Bulletin of the American Academy of Psychiatry & the Law* 14 (2): 105-122
- Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H (1998) The role of mineralocorticoid receptors in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 83: 3339-3345
- Young EA, Carlson NE, Brown MB (2001) Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. *Neuropsychopharmacology* 25: 267-276
- Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H (2003) Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Archives of General Psychiatry* 60: 24-28
- Young AH, McElroy S, Chang W (2008) A double-blind, placebo-controlled study with acute and continuation phase of quetiapine and lithium in adults with bipolar depression (EMBOLDEN I). Poster presented at: 161st annual meeting of the American Psychiatric Association; May 3-8; Washington, DC
- Zhang Y, Damjanoska KJ, Carrasco GA, Dudas B, D'Souza DN, Tetzlaff J, Garcia F, Sullivan HNR, Scripathirathan K, Petersen BR, Gray TS, Battaglia G, Muma NA, Van de Kar LD (2002) Evidence That 5-HT_{2A} Receptors in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus Mediate Neuroendocrine Responses to (-) DOI. *The Journal of Neuroscience* 22 (21): 9635-9642

Zhong KX, Sweitzer DE, Hamer RM, Lieberman JA (2006) Comparison of quetiapine and risperidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, flexible-dose, 8-week study. *Journal of Clinical Psychiatry* 67 (7): 1093-1103

Zobel AW, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Holsboer F, Ising M (2001) Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression: a prospective study, *Journal of Psychiatric Research* 35: 83-94

Zobel AW, Yassouridis A, Frieboes RM, Holsboer F (1999) Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression. *American Journal of Psychiatry* 156: 949-951

Zobel AW, Schulze-Rauschenbach S, von Widdern OC, Metten M, Freymann N, Grasmäder K, Pfeiffer U, Schnell S, Wagner M, Maier W (2004) Improvement of working but not declarative memory is correlated with HPA normalization during antidepressant treatment. *Journal of Psychiatric Research* 38 (4): 377-383

7 Tabellenanhang

Tabelle 2: Mittelwerte Cortisol

Treatment Condition		N			Std. Deviation
		N	Mean Cortisol	Std. Error	Statistic
Quetiapin	Cortisol_1_15:00 [nmol/l]	13	45,3749	18,77136	67,68109
	Cortisol_1_15:30	13	84,5952	36,09725	130,15047
	Cortisol_1_15:45	13	122,7967	57,10148	205,88231
	Cortisol_1_16:00	13	138,8626	50,38786	181,67603
	Cortisol_1_16:15	13	126,2136	36,00574	129,82053
	Cortisol_2_15:00	13	30,5825	6,58471	23,74152
	Cortisol_2_15:30	13	46,0753	12,44177	44,85942
	Cortisol_2_15:45	13	49,2163	14,01083	50,51677
	Cortisol_2_16:00	13	56,0077	15,37699	55,44252
	Cortisol_2_16:15	13	53,8642	13,59451	49,01571
	Cortisol_3_15:00	13	27,9508	4,12425	14,87021
	Cortisol_3_15:30	13	60,0189	21,05830	75,92679
	Cortisol_3_15:45	13	74,0473	26,80104	96,63254
	Cortisol_3_16:00	13	88,4153	33,89272	122,20193
	Cortisol_3_16:15	13	87,7574	36,97018	133,29789
	Valid N (listwise)	13			
Escitalopram	Cortisol_1_15:00 [nmol/l]	19	62,6293	21,47505	93,60757
	Cortisol_1_15:30	19	153,5892	26,20151	114,20972
	Cortisol_1_15:45	19	188,5704	26,85608	117,06296
	Cortisol_1_16:00	19	243,6778	33,45793	145,83975
	Cortisol_1_16:15	19	245,0428	36,70118	159,97673
	Cortisol_2_15:00	19	68,5394	16,34863	71,26202
	Cortisol_2_15:30	19	193,6963	32,41963	141,31388
	Cortisol_2_15:45	19	214,4179	36,44240	158,84872
	Cortisol_2_16:00	19	235,7348	38,15967	166,33413
	Cortisol_2_16:15	19	229,3745	37,37640	162,91994
	Cortisol_3_15:00	19	75,0593	22,03160	96,03352
	Cortisol_3_15:30	19	134,0148	28,57421	124,55210
	Cortisol_3_15:45	19	171,0725	30,31360	132,13391
	Cortisol_3_16:00	19	194,6257	33,17653	144,61314
	Cortisol_3_16:15	19	200,9859	35,79284	156,01739
	Valid N (listwise)	19			

Tabelle 3: KST für Gesamtsample-CGI

		CGI0_gesamt	CGI 4_g esa mt	CGI 7_g esa mt	CGI 14_ges amt	CGI 21_ges amt	CGI 28_ges amt	CGI 35_ges amt
N		50	50	49	49	47	47	45
Normal Parameters(a,b)	Mean	13,3400	11,5	10,4	9,42	9,31	8,29	6,71
	Std.	1,40857	400	286	86	91	79	11
			2,14	2,42	3,16	3,45	3,12	2,86

Most Extreme Differences	Deviation Absolute		009	384	886	220	017	533	
		,245	,185	,109	,085	,143	,110	,214	
	Positive Negative	,220	,108	,080	,085	,108	,110	,214	
Kolmogorov-Smirnov Z		-,245	-	-	-	-	-	-	
			,185	,109	,082	,143	,084	,172	
Asymp. Sig. (2-tailed)		1,730	1,309	,763	,594	,980	,752	1,434	
			,005	,065	,606	,872	,292	,624	,033

a Test distribution is Normal.

b Calculated from data.

Tabelle 4: KST für Gesamtsample-HAMD

		Hamilto n0 Gesamt score	Hamilto n4 Gesamt score	Hamilto n7 Gesamt score	Hamilto n14 Gesamt score	Hamilto n21 Gesamt score	Hamilto n28 Gesamt score	Hamilto n35 Gesamt score
N		39	39	38	38	36	36	34
Normal Parameters(a,b)	Mean	22,2821	16,8974	13,3947	12,3158	12,4444	11,5556	10,3235
	Std. Deviation	5,17559	4,71724	4,89092	5,66690	5,99259	6,33108	6,22663
Most Extreme Differences	Absolute	,135	,114	,124	,117	,137	,101	,139
	Positive Negative	,088	,114	,089	,089	,106	,101	,139
		-,135	-,104	-,124	-,117	-,137	-,090	-,078
Kolmogorov-Smirnov Z		,842	,711	,764	,720	,824	,607	,808
Asymp. Sig. (2-tailed)		,478	,692	,604	,677	,506	,855	,531

a Test distribution is Normal.

b Calculated from data.

Tabelle 5: KST für Gesamtsample-Cortisol-AUC

		Cortisol_0_ AUC	Cortisol_1_ AUC	Cortisol_5_ AUC
N		32	32	32
Normal Parameters(a,b)	Mean	10579,3734	9641,5477	8587,1648
	Std. Deviation	9132,44706	9284,31766	7990,88288
Most Extreme Differences	Absolute	,152	,198	,239
	Positive Negative	,138	,198	,239
		-,152	-,168	-,166
Kolmogorov-Smirnov Z		,859	1,119	1,353
Asymp. Sig. (2-tailed)		,452	,164	,051

a Test distribution is Normal.

b Calculated from data.

Tabelle 6: Mauchly-Test Gesamtsample

Measure: MEASURE_1

Within Subjects	Mauchly's W	Approx. Chi-	df	Sig.	Epsilon(a)
-----------------	-------------	--------------	----	------	------------

Effect		Square						
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound	
woche	,836	5,195	2	,074	,859	,937	,500	

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

a. May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table.

b. Design: Intercept+Cond
Within Subjects Design: woche

Tabelle 7: ANOVA Gesamtprobe

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power(a)
woche	Pillai's Trace	,047	,718(b)	2,000	29,000	,496	,047	1,435	,159
	Wilks' Lambda	,953	,718(b)	2,000	29,000	,496	,047	1,435	,159
	Hotelling's Trace	,049	,718(b)	2,000	29,000	,496	,047	1,435	,159
	Roy's Largest Root	,049	,718(b)	2,000	29,000	,496	,047	1,435	,159
woche * Cond	Pillai's Trace	,086	1,368(b)	2,000	29,000	,271	,086	2,735	,270
	Wilks' Lambda	,914	1,368(b)	2,000	29,000	,271	,086	2,735	,270
	Hotelling's Trace	,094	1,368(b)	2,000	29,000	,271	,086	2,735	,270
	Roy's Largest Root	,094	1,368(b)	2,000	29,000	,271	,086	2,735	,270

a. Computed using alpha = ,05

b. Exact statistic

c. Design: Intercept+Cond
Within Subjects Design: woche

Tabelle 8: Gruppeneffekt Gesamtprobe

Measure: MEASURE_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power(a)
Intercept	7366463750,265	1	7366463750,265	68,064	,000	,694	68,064	1,000
Cond	1235303859,492	1	1235303859,492	11,414	,002	,276	11,414	,905
Error	3246850108,074	30	108228336,936					

a. Computed using alpha = ,05

Tabelle 9: Deskriptiv Zeit*Behandlung

Treatment Condition	woche	Mean Cortisol	Std. Error	95% Confidence Interval	
Quetiapin	0	7455,513	2466,072	2419,122	12491,905
	1	3477,790	2172,280	-958,598	7914,178
	5	4864,771	2073,089	630,958	9098,584
Escitalopram	0	12716,751	2039,861	8550,799	16882,704
	1	13858,855	1796,845	10189,207	17528,503
	5	11134,066	1714,797	7631,982	14636,149

Tabelle 10: Mittelwerte der Nonsuppressoren

Treatment Condition		N			Std. Deviation
		N	Mean Cortisol	Std. Error	Statistic
Quetiapin	Cortisol_1_15:00 [nmol/l]	3	120,6603	73,65278	127,57036
	Cortisol_1_15:30	3	257,2308	119,16307	206,39650
	Cortisol_1_15:45	3	398,7675	185,55038	321,38268
	Cortisol_1_16:00	3	411,1830	124,71701	216,01619
	Cortisol_1_16:15	3	330,8961	41,93388	72,63160
	Cortisol_2_15:00	3	60,1462	20,66366	35,79052
	Cortisol_2_15:30	3	58,7667	24,56337	42,54500
	Cortisol_2_15:45	3	70,3545	34,50074	59,75704
	Cortisol_2_16:00	3	76,4243	39,49548	68,40818
	Cortisol_2_16:15	3	81,5744	43,98776	76,18904
	Cortisol_3_15:00	3	46,2592	9,60557	16,63733
	Cortisol_3_15:30	3	74,2171	38,35837	66,43864
	Cortisol_3_15:45	3	89,5755	50,17471	86,90514
	Cortisol_3_16:00	3	123,6032	82,36728	142,66431
	Cortisol_3_16:15	3	125,5345	92,37103	159,99132
	Valid N (listwise)	3			
	Escitalopram	Cortisol_1_15:00 [nmol/l]	13	75,8088	30,89815
Cortisol_1_15:30		13	204,0811	28,52001	102,83038

Cortisol_1_15:45	13	250,6870	23,17026	83,54157
Cortisol_1_16:00	13	311,0879	33,15144	119,52923
Cortisol_1_16:15	13	310,3663	40,61631	146,44420
Cortisol_2_15:00	13	64,7092	15,88638	57,27917
Cortisol_2_15:30	13	222,3117	31,89438	114,99681
Cortisol_2_15:45	13	243,8107	36,46995	131,49428
Cortisol_2_16:00	13	264,5244	37,45864	135,05905
Cortisol_2_16:15	13	262,2536	36,20016	130,52153
Cortisol_3_15:00	13	81,3905	30,39901	109,60519
Cortisol_3_15:30	13	148,3918	37,04417	133,56466
Cortisol_3_15:45	13	192,7055	39,61906	142,84857
Cortisol_3_16:00	13	216,3480	41,36614	149,14774
Cortisol_3_16:15	13	229,9945	46,57047	167,91220
Valid N (listwise)	13			

Tabelle 11: KST-HAMD-Split

	Hamilt on0 Gesamtscor e	Hamilt on4 Gesamtscor e	Hamilt on7 Gesamtscor e	Hamilt on14 Gesamtscor e	Hamilt on21 Gesamtscor e	Hamilt on28 Gesamtscor e	Hamilt on35 Gesamtscor e
N	16	16	16	16	16	16	16
Normal Parameters(a,b)	Mean	23,0625	17,3750	13,2500	10,6875	11,3750	9,1250
	Std. Deviation	3,69628	4,66011	3,73274	4,88151	4,52953	4,77319
Most Extreme Differences	Absolute	,150	,116	,207	,126	,163	,135
	Positive	,150	,116	,121	,087	,091	,135
	Negative	-,107	-,094	-,207	-,126	-,163	-,104
Kolmogorov-Smirnov Z		,600	,464	,827	,505	,653	,542
Asymp. Sig. (2-tailed)		,865	,982	,500	,961	,787	,931

a Test distribution is Normal.

b Calculated from data.

Tabelle 12: KST-CGI-Split

		CGI0 _ges amt	CGI4 _ges amt	CGI7 _ges amt	CGI1 4_ge samt	CG2 1_ge samt	CG2 8_ge samt	CGI3 5_ge samt
N		16	16	16	16	16	16	16
Normal Parameters(a ,b)	Mean	13,68 75	11,62 50	10,62 50	8,062 5	8,687 5	7,187 5	6,312 5
	Std. Deviation	1,014 48	2,028 96	2,187 08	2,407 45	3,260 24	2,104 56	2,750 00
Most Extreme Differences	Absolute	,254	,198	,140	,177	,170	,163	,214
	Positive	,254	,124	,140	,148	,170	,163	,214
	Negative	-,246	-,198	-,110	-,177	-,136	-,150	-,200
Kolmogorov-Smirnov Z		1,016	,793	,559	,709	,680	,653	,855
Asymp. Sig. (2-tailed)		,253	,555	,913	,697	,743	,788	,457

a Test distribution is Normal.
b Calculated from data.

Tabelle 13: KST-Cortisol-AUC-Split

		Cortisol_0_ AUC	Cortisol_1_ AUC	Cortisol_5_ AUC
N		16	16	16
Normal Parameters(a, b)	Mean	17560,575 0	13590,843 8	11310,871 9
	Std. Deviation	8027,8545 1	8105,4429 5	8543,4126 4
Most Extreme Differences	Absolute	,227	,130	,186
	Positive	,227	,130	,186
	Negative	-,148	-,119	-,143
Kolmogorov-Smirnov Z		,910	,520	,745
Asymp. Sig. (2-tailed)		,379	,950	,635

a Test distribution is Normal.
b Calculated from data.

Tabelle 14: Mauchly-W-Test-Split

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Appro x. Chi- Squar e	df	Sig .	Epsilon(a)		
					Greenho use- Geisser	Huynh- Feldt	Lower- bound
week	,895	1,443	2	,48 6	,905	1,000	,500

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

a May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table.

b Design: Intercept+Cond
Within Subjects Design: week

Tabelle 15: ANOVA-Nonsuppressoren

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power(a)
Zeit	Pillai's Trace	,425	4,800(b)	2,000	13,000	,027	,425	9,600	,692
	Wilks' Lambda	,575	4,800(b)	2,000	13,000	,027	,425	9,600	,692
	Hotelling's Trace	,738	4,800(b)	2,000	13,000	,027	,425	9,600	,692
	Roy's Largest Root	,738	4,800(b)	2,000	13,000	,027	,425	9,600	,692
Zeit * Cond	Pillai's Trace	,283	2,562(b)	2,000	13,000	,115	,283	5,123	,421
	Wilks' Lambda	,717	2,562(b)	2,000	13,000	,115	,283	5,123	,421
	Hotelling's Trace	,394	2,562(b)	2,000	13,000	,115	,283	5,123	,421
	Roy's Largest Root	,394	2,562(b)	2,000	13,000	,115	,283	5,123	,421

a Computed using alpha = ,05

b Exact statistic

c Design: Intercept+Cond

Within Subjects Design: week

Tabelle 16: Treatment Condition * woche-Nonsuppressoren

Measure: MEASURE_1

Treatment Condition	week	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Quetiapin	0	22228,625	4593,574	12376,388	32080,862
	1	5038,000	4127,078	-3813,703	13889,703
	5	6502,950	4902,615	-4012,114	17018,014
Escitalopram	0	16483,333	2206,682	11750,471	21216,194
	1	15564,577	1982,584	11312,356	19816,797
	5	12420,392	2355,140	7369,119	17471,666

Tabelle 17: ANOVA Behandlungsgruppe-Nonsuppressoren

Measure: MEASURE_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power(a)
Intercept	4973446875,663	1	4973446875,663	53,748	,000	,793	53,748	1,000
Cond	93000990,692	1	93000990,692	1,005	,333	,067	1,005	,155
Error	1295445758,248	14	92531839,875					

a Computed using alpha = ,05

Tabelle 18: Descriptive Statistics-HAMD

		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Error	Std. Deviation
Quetiapin	HAMD-SCORE						
	Hamilton0						
	Gesamtscore	13	19,00	28,00	22,8462	0,80739	2,91108
	Hamilton4						
	Gesamtscore	13	9,00	25,00	16,6923	1,23716	4,46065
	Hamilton7						
	Gesamtscore	13	6,00	22,00	14,5385	1,54262	5,56200
	Hamilton14						
	Gesamtscore	13	4,00	22,00	12,7692	1,74000	6,27367
	Hamilton21						
	Gesamtscore	13	0,00	21,00	12,0769	1,74481	6,29102
	Hamilton28						
	Gesamtscore	13	0,00	21,00	11,6923	1,60681	5,79345
	Hamilton35						
	Gesamtscore	13	0,00	20,00	11,2308	1,71776	6,19346
	Valid N (listwise)	13					
Escitalopram	HAMD-SCORE						
	Hamilton0						
	Gesamtscore	19	14,00	30,00	23,2632	1,02553	4,47017
	Hamilton4						
	Gesamtscore	19	9,00	26,00	17,8947	1,07305	4,67731
	Hamilton7						
	Gesamtscore	19	7,00	23,00	13,4211	1,04102	4,53769
	Hamilton14						
	Gesamtscore	19	1,00	21,00	11,3158	1,18483	5,16454
	Hamilton21						
	Gesamtscore	19	2,00	20,00	11,3684	1,19014	5,18770
	Hamilton28						
	Gesamtscore	19	1,00	24,00	10,4737	1,40252	6,11345
	Hamilton35						
	Gesamtscore	19	0,00	24,00	10,1053	1,49638	6,52257
	Valid N (listwise)	19					

Tabelle 19: Responder HAMD-Gesamtscore

		N	Percent
Responder	Quetiapin	7	38,9
	Escitalopram	11	61,1
	Total	18	100
kein Responder	Quetiapin	6	42,9
	Escitalopram	8	57,1
	Total	14	100

Tabelle 20: KST -HAMD

Treatment Condition		Hamilton0 Gesamtscore	Hamilton4 Gesamtscore	Hamilton7 Gesamtscore	Hamilton14 Gesamtscore	Hamilton21 Gesamtscore	Hamilton28 Gesamtscore	Hamilton35 Gesamtscore
Quetiapin	N	13	13	13	13	13	13	13
	Normal Parameter	Mean	22,8462	16,6923	14,5385	12,7692	12,0769	11,6154

Escitalopram	s(a,b)								
	Std. Deviation	2,91108	4,46065	5,56200	6,27367	6,29102	5,76684	6,19346	
	Most Extreme Differences	,230	,177	,195	,206	,149	,133	,134	
	Positive	,230	,177	,122	,206	,149	,098	,109	
	Negative	-,168	-,079	-,195	-,177	-,118	-,133	-,134	
	Kolmogorov-Smirnov Z	,828	,638	,702	,742	,538	,481	,484	
	Asymp. Sig. (2-tailed)	,499	,810	,708	,641	,935	,975	,973	
	N	19	19	19	19	19	19	19	
	Normal Parameter s(a,b)								
	Mean	23,2632	17,8947	13,4211	11,2632	11,3684	10,4737	10,1053	
	Std. Deviation	4,47017	4,67731	4,53769	5,16228	5,18770	6,11345	6,52257	
	Most Extreme Differences	,119	,095	,189	,164	,179	,122	,157	
	Positive	,119	,078	,132	,075	,097	,122	,157	
	Negative	-,119	-,095	-,189	-,164	-,179	-,081	-,092	
Kolmogorov-Smirnov Z	,518	,413	,823	,714	,781	,530	,683		
Asymp. Sig. (2-tailed)	,952	,996	,507	,687	,576	,942	,739		

a Test distribution is Normal.

b Calculated from data.

Tabelle 21: KST -HAMD

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mau chly' s W	Appro x. Chi-Squar e	df	Sig.	Epsilon(a)		
					Gre enhou se-Geiser	Huynh -Feldt	Lower-bound
tag	,144	53,791	20	,000	,552	,650	,167

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

a May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table.

b Design: Intercept+Cond

Within Subjects Design: tag

Tabelle 22: ANOVA-Zeit-HAMD

Measure: MEASURE_1

Source	Type III Sum of Squar	df	Mean Squar e	F	Sig.	Part ial Eta Squ	Non cent . Par	Obse rved Powe r(a)

		es					are	ame	
							d	ter	
tag	Sphericity	3746,3	6	624,39	41,60	,000	,581	249,630	1,000
	Assumed	97		9	5				
	Greenhouse	3746,3	3,31	1130,6	41,60	,000	,581	137,861	1,000
	e-Geisser	97	4	19	5				
	Huynh-Feldt	3746,3	3,89	961,00	41,60	,000	,581	162,193	1,000
	Lower-bound	97	8	6	5				
tag * Cond	Sphericity	3746,3	1,00	3746,3	41,60	,000	,581	41,605	1,000
	Assumed	97	0	97	5				
	Greenhouse	45,897	3,31	7,649	,510	,801	,017	3,058	,203
	e-Geisser	45,897	4	13,851	,510	,695	,017	1,689	,156
	Huynh-Feldt	45,897	3,89	11,773	,510	,724	,017	1,987	,167
	Lower-bound	45,897	8						
Error(tag)	Sphericity	2701,4	1,00	45,897	,510	,481	,017	,510	,106
	Assumed	07	180	15,008					
	Greenhouse	2701,4	99,4	27,175					
	e-Geisser	07	07						
	Huynh-Feldt	2701,4	116,952	23,098					
	Lower-bound	07	30,000	90,047					

a. Computed using alpha = ,05

Tabelle 23: ANOVA-Gruppeneffekt-HAMD

Measure: MEASURE_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power(a)
Intercept	43912,715	1	43912,715	393,996	,000	,929	393,996	1,000
Cond	17,465	1	17,465	,157	,695	,005	,157	,067
Error	3343,638	30	111,455					

a. Computed using alpha = ,05

Tabelle 24: KST-Improver/Non-Improver-HAMD

Cortisol_Improver		Mean	Hamilton 0	Hamilton 4	Hamilton 7	Hamilton 14	Hamilton 21	Hamilton 28	Hamilton 35
			Gesamt score						
Improver	N	16	16	16	16	16	16	16	16
	Normal Parameters(a,b)	23,6875	16,6875	12,3750	10,3125	9,5625	8,9375	8,3750	
	Std. Deviation	3,34103	4,49768	5,13647	5,33815	5,72676	6,11521	6,09781	

Non-Improver	Most Extreme Differences	ation Absolute	,227	,144	,178	,169	,164	,124	,138
		Positive	,227	,123	,178	,108	,164	,124	,138
	Kolmogorov-Smirnov Z	Negative	-	-	-	-	-	-	-
		Asymp. Sig. (2-tailed)	,135	,144	,113	,169	,120	,109	,134
	N	Asymp. Sig. (2-tailed)	,908	,577	,712	,677	,656	,497	,554
		N	,382	,893	,691	,750	,782	,966	,919
	Normal Parameters(a,b)	Mean	16	16	16	16	16	16	16
		Std. Deviation	22,5000	18,1250	15,3750	13,4375	13,7500	12,9375	12,7500
	Most Extreme Differences	Mean	4,35125	4,64579	4,34933	5,56140	4,69752	5,11819	5,91608
		Positive	,102	,126	,182	,143	,167	,183	,186
	Kolmogorov-Smirnov Z	Negative	,102	,114	,148	,077	,100	,183	,186
		Asymp. Sig. (2-tailed)	-	-	-	-	-	-	-
	Asymp. Sig. (2-tailed)	Asymp. Sig. (2-tailed)	,086	,126	,182	,143	,167	,130	,086
		Asymp. Sig. (2-tailed)	,408	,502	,729	,572	,670	,731	,742
		,996	,962	,663	,899	,761	,660	,640	

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Tabelle 25: KST-Improver/Non-Improver-HAMD

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon(a)		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower bound
tag	,183	47,115	20	,001	,594	,706	,167

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

a. May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table.

b. Design: Intercept+CCOR2_improver
Within Subjects Design: tag

Tabelle 26: ANOVA-Zeit+Interaktionseffekt-Improver/Non-Improver

Measure: MEASURE_1

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.

		Square s		e		
tag	Sphericity	4007,55		667,9	47,00	
	Assumed	4	6	26	4	,000
	Greenhous	4007,55		1124,	47,00	
	e-Geisser	4	3,563	780	4	,000
	Huynh-	4007,55		945,8	47,00	
Feldt	4	4,237	36	4	,000	
tag *	Lower-	4007,55		4007,	47,00	
	bound	4	1,000	554	4	,000
	Sphericity			31,58		
	CCOR2_im	189,482	6	0	2,222	,043
	Assumed			53,18		
prover	Greenhous	189,482	3,563	1	2,222	,079
	e-Geisser			44,72		
	Huynh-	189,482	4,237	0	2,222	,066
	Feldt			189,4		
	Lower-	189,482	1,000	82	2,222	,146
Error(tag)	bound			14,21		
	Sphericity	2557,82	180	0		
	Assumed	1		23,93		
	Greenhous	2557,82	106,8	0		
	e-Geisser	1	89	20,12		
Error(tag)	Huynh-	2557,82	127,1	3		
	Feldt	1	11	85,26		
	Lower-	2557,82	30,00	1		
	bound	1	0			

Tabelle 27: Descriptive-Improver/Non-Improver HAMD

		Mean	Std. Deviation	N
Hamilton0 Gesamtsco re	Improver	23,6875	3,34103	16
	Non- Improver	22,5000	4,35125	16
	Total	23,0938	3,86347	32
Hamilton4 Gesamtsco re	Improver	16,6875	4,49768	16
	Non- Improver	18,1250	4,64579	16
	Total	17,4063	4,55688	32
Hamilton7 Gesamtsco re	Improver	12,3750	5,13647	16
	Non- Improver	15,3750	4,34933	16
	Total	13,8750	4,92361	32
Hamilton14 Gesamtsco re	Improver	10,3125	5,33815	16
	Non- Improver	13,4375	5,56140	16
	Total	11,8750	5,59233	32
Hamilton21 Gesamtsco re	Improver	9,5625	5,72676	16
	Non- Improver	13,7500	4,69752	16
	Total	11,6563	5,57419	32
Hamilton28 Gesamtsco re	Improver	8,9375	6,11521	16

	Non-Improver	12,9375	5,11819	16
	Total	10,9375	5,90755	32
Hamilton35 Gesamtscore	Improver	8,3750	6,09781	16
	Non-Improver	12,7500	5,91608	16
	Total	10,5625	6,31403	32

Tabelle 28: Gruppeneffekt-Improver/Non-Improver HAMD

Measure: MEASURE_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Non cent. Parameter	Observed Power (a)
Intercept	45173,040	1	45173,040	459,194	,000	,939	459,194	1,000
CCOR_improver Error	409,862	1	409,862	4,166	,050	,122	4,166	,506
	2951,241	30	98,375					

a. Computed using alpha = ,05

Tabelle 29: Levene Test

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Hamilton0 Gesamtscore	,957	1	30	,336
Hamilton4 Gesamtscore	,023	1	30	,882
Hamilton7 Gesamtscore	1,855	1	30	,183
Hamilton14 Gesamtscore	,041	1	30	,841
Hamilton21 Gesamtscore	,315	1	30	,579
Hamilton28 Gesamtscore	1,235	1	30	,275
Hamilton35 Gesamtscore	,096	1	30	,759

Tabelle 30: ANOVA 7*HAMD

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Hamilton 0 Gesamtscore	Between Groups	11,281	1	11,281	,750	,393
	Within Groups	451,438	30	15,048		
	Total	462,719	31			
Hamilton 4 Gesamtscore	Between Groups	16,531	1	16,531	,791	,381
	Within Groups	627,188	30	20,906		
	Total	643,719	31			

Hamilton 7 Gesamts core	Between Groups	72,000	1	72,000	3,17 9	,085
	Within Groups	679,500	30	22,650		
	Total	751,500	31			
Hamilton 14 Gesamts core	Between Groups	78,125	1	78,125	2,62 9	,115
	Within Groups	891,375	30	29,713		
	Total	969,500	31			
Hamilton 21 Gesamts core	Between Groups	140,281	1	140,281	5,11 4	,031
	Within Groups	822,938	30	27,431		
	Total	963,219	31			
Hamilton 28 Gesamts core	Between Groups	128,000	1	128,000	4,02 6	,054
	Within Groups	953,875	30	31,796		
	Total	1081,875	31			
Hamilton 35 Gesamts core	Between Groups	153,125	1	153,125	4,24 3	,048
	Within Groups	1082,750	30	36,092		
	Total	1235,875	31			

Tabelle 31: Descriptive Statistic 7*HAMD Improver/Nonimprover

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean			Betwe en- Comp onent Varian ce																		
					Lower Bound	Upp er Boun d	Mini mu m		Ma xim um																	
HAM D 21	1 6	9,562 5	5,72676	1,4316 9	6,5109	12,6 141	,00	20, 00																		
									Non-Improver	1 6	13,75 00	4,69752	1,1743 8	11,2469	16,2 531	6,0 0	21, 00									
																		Total	3 2	11,65 63	5,57419	,98539	9,6465	13,6 660	,00	21, 00
HAM D 35	1 6	8,375 0	6,09781	1,5244 5	5,1257	11,6 243	,00	19, 00																		

Non-Improver	1	12,75	5,91608	1,4790	9,5975	15,9	4,0	24,	
	6	00		2		025	0	00	
Total	3	10,56	6,31403	1,1161	8,2861	12,8	,00	24,	
	2	25		7		389		00	
Model			6,00763	1,0620	8,3936	12,7			
Fixed Effects				1		314			
Random Effects				2,1875	-	38,3			7,314
				0	17,2323	573			58

Tabelle 32: Response*Improver Woche 1

		Cortisol Improver		Total
		Improver	Non-Improver	
Responder/	Responder			
Nonrespon-		11	7	18
der	kein			
	Responder	5	9	14
Total		16	16	32

Tabelle 33: Chi-Square-Test*Improver Woche 1

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,032(b)	1	,154		
Continuity Correction(a)	1,143	1	,285		
Likelihood Ratio	2,055	1	,152		
Fisher's Exact Test				,285	,143
Linear-by-Linear Association	1,968	1	,161		
N of Valid Cases	32				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,00.

Tabelle 34: T-Tests Einzelitems Messung 6 Improver*Non-Improver

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means		
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)
HAMD6_1 Depressive Stimmung	Equal variances assumed	2,487	,125	-,904	30	,373
	Equal variances not assumed			-,904	28,303	,374

HAMD6_2 Schuldgefühle	Equal variances assumed	,000	1,000	-,808	30	,426
	Equal variances not assumed			-,808	29,799	,426
HAMD6_3 Suizid	Equal variances assumed	10,868	,003	-1,464	30	,154
	Equal variances not assumed			-1,464	23,541	,156
HAMD6_4 Einschlafstörung	Equal variances assumed	,446	,510	,349	30	,729
	Equal variances not assumed			,349	29,982	,729
HAMD6_5 Durchschlafstörung	Equal variances assumed	,053	,820	-2,108	30	,043
	Equal variances not assumed			-2,108	29,356	,044
HAMD6_6 Schlafstörung am Morgen	Equal variances assumed	,895	,352	-1,597	30	,121
	Equal variances not assumed			-1,597	28,213	,121
HAMD6_7 Arbeit	Equal variances assumed	,178	,676	-1,695	30	,100
	Equal variances not assumed			-1,695	27,227	,102
HAMD6_8 Depressive Hemmung	Equal variances assumed	,915	,346	,473	30	,640
	Equal variances not assumed			,473	29,213	,640
HAMD6_9 Erregung	Equal variances assumed	1,034	,317	-1,695	30	,100
	Equal variances not assumed			-1,695	29,986	,100
HAMD6_10 Angst psychisch	Equal variances assumed	,458	,504	-1,142	30	,262
	Equal variances not assumed			-1,142	26,762	,264
HAMD6_11 Angst somatisch	Equal variances assumed	3,378	,076	-1,142	30	,262
	Equal variances not assumed			-1,142	26,762	,264
HAMD6_12 Körperliche Symptome gastrointestinal	Equal variances assumed	5,053	,032	-1,054	30	,300
	Equal variances not assumed			-1,054	25,052	,302
HAMD6_13 Körperliche Symptome allgemeine	Equal variances assumed	3,661	,065	-,522	30	,605
	Equal variances not assumed			-,522	24,863	,606
HAMD6_14 Genitalsymptome	Equal variances assumed	,262	,612	-1,307	30	,201
	Equal variances not assumed			-1,307	29,995	,201
HAMD6_15 Hypochondrie	Equal variances assumed	5,444	,027	-1,168	30	,252
	Equal variances not assumed			-1,168	28,708	,253

HAMD6_16a Gewichtsverlust aus Anamnese	Equal variances assumed	23,400	,000	1,861	30	,073
	Equal variances not assumed			1,861	15,000	,083
HAMD6_16b Gewichtverlust in der Klinik	Equal variances assumed	9,518	,004	1,379	30	,178
	Equal variances not assumed			1,379	15,000	,188
HAMD6_17 Krankheitseinsicht	Equal variances assumed	,000	1,000	,000	30	1,000
	Equal variances not assumed			,000	30,000	1,000
HAMD6_18a Tagesschwankungen	Equal variances assumed	2,807	,104	-2,029	30	,051
	Equal variances not assumed			-2,029	28,357	,052
HAMD6_18b Stärke der Schwankungen	Equal variances assumed	2,807	,104	-2,029	30	,051
	Equal variances not assumed			-2,029	28,357	,052
HAMD6_19 Depersonalisation, Derealisation	Equal variances assumed	1,454	,237	,591	30	,559
	Equal variances not assumed			,591	27,488	,560
HAMD6_20 Paranoide Symptome	Equal variances assumed	,000	1,000	,000	30	1,000
	Equal variances not assumed			,000	30,000	1,000
HAMD6_21 Zwangssymptome	Equal variances assumed	11,667	,002	-1,464	30	,154
	Equal variances not assumed			-1,464	15,000	,164

Tabelle 35: T-Tests Einzelitems Messung 8 Improver*Non-Improver

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means		
		F	Sig.	t	Df	Sig. (2-tailed)
HAMD8_1 Depressive Stimmung	Equal variances assumed	,230	,635	-1,272	30	,213
	Equal variances not assumed			-1,272	28,37 2	,214
HAMD8_2 Schuldgefühle	Equal variances assumed	,349	,559	,000	30	1,000
	Equal variances not assumed			,000	29,40 0	1,000
HAMD8_3 Suizid	Equal variances assumed	,046	,831	-,333	30	,741

	Equal variances not assumed				-,333	29,005	,741
HAMD8_4 Einschlafstörung	Equal variances assumed	10,042	,004	-2,123		30	,042
	Equal variances not assumed			-2,123		23,586	,044
HAMD8_5 Durchschlafstörung	Equal variances assumed	,092	,764	-3,195		30	,003
	Equal variances not assumed			-3,195		28,920	,003
HAMD8_6 Schlafstörung am Morgen	Equal variances assumed	5,138	,031	-2,098		30	,044
	Equal variances not assumed			-2,098		25,408	,046
HAMD8_7 Arbeit	Equal variances assumed	,242	,626	-1,400		30	,172
	Equal variances not assumed			-1,400		29,888	,172
HAMD8_8 Depressive Hemmung	Equal variances assumed	11,667	,002	1,464		30	,154
	Equal variances not assumed			1,464		15,000	,164
HAMD8_9 Erregung	Equal variances assumed	,577	,454	,215		30	,831
	Equal variances not assumed			,215		29,213	,831
HAMD8_10 Angst psychisch	Equal variances assumed	1,187	,285	-1,084		30	,287
	Equal variances not assumed			-1,084		29,682	,287
HAMD8_11 Angst somatisch	Equal variances assumed	1,244	,274	-2,102		30	,044
	Equal variances not assumed			-2,102		26,434	,045
HAMD8_12 Körperliche Symptome gastrointestinal	Equal variances assumed	,697	,410	-,415		30	,681
	Equal variances not assumed			-,415		29,682	,681
HAMD8_13 Körperliche Symptome allgemeine	Equal variances assumed	,004	,953	-,486		30	,630
	Equal variances not assumed			-,486		29,881	,630
HAMD8_14 Genitalsymptome	Equal variances assumed	1,333	,257	-,739		30	,465

	Equal variances not assumed			-,739	28,583	,466
HAMD8_15 Hypochondrie	Equal variances assumed	,000	1,000	,000	30	1,000
	Equal variances not assumed			,000	30,000	1,000
HAMD8_16a Gewichtsverlust aus Anamnese	Equal variances assumed	5,053	,032	1,054	30	,300
	Equal variances not assumed			1,054	25,052	,302
HAMD8_16b Gewichtverlust in der Klinik	Equal variances assumed	1,454	,237	,591	30	,559
	Equal variances not assumed			,591	27,488	,560
HAMD8_17 Krankheitseinsicht	Equal variances assumed	4,592	,040	-1,000	30	,325
	Equal variances not assumed			-1,000	15,000	,333
HAMD8_18a Tagesschwankungen	Equal variances assumed	,000	1,000	-1,272	30	,213
	Equal variances not assumed			-1,272	29,931	,213
HAMD8_18b Stärke der Schwankungen	Equal variances assumed	2,385	,133	-2,058	30	,048
	Equal variances not assumed			-2,058	26,924	,049
HAMD8_19 Depersonalisation, Derealisation	Equal variances assumed	1,454	,237	,591	30	,559
	Equal variances not assumed			,591	27,488	,560
HAMD8_20 Paranoide Symptome	Equal variances assumed	,000	1,000	,000	30	1,000
	Equal variances not assumed			,000	30,000	1,000
HAMD8_21 Zwangssymptome	Equal variances assumed	4,592	,040	-1,000	30	,325
	Equal variances not assumed			-1,000	15,000	,333

Tabelle 36: T-Tests Einzelitems Messung 1-7 Que*Esc

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means		
	F	Sig.	t	Df	Sig. (2-tailed)

HAMD2_1 Depressive Stimmung	Equal variances assumed	,050	,825	-,799	30	,431
	Equal variances not assumed			-,808	27,003	,426
HAMD2_2 Schuldgefühle	Equal variances assumed	,615	,439	-,015	30	,988
	Equal variances not assumed			-,015	23,241	,988
HAMD2_3 Suizid	Equal variances assumed	,100	,754	-,201	30	,842
	Equal variances not assumed			-,200	25,129	,843
HAMD2_4 Einschlafstörung	Equal variances assumed	1,456	,237	-,778	30	,443
	Equal variances not assumed			-,736	20,876	,470
HAMD2_5 Durchschlafstörung	Equal variances assumed	,030	,863	-,741	30	,464
	Equal variances not assumed			-,720	23,253	,479
HAMD2_6 Schlafstörung am Morgen	Equal variances assumed	,107	,746	-,295	30	,770
	Equal variances not assumed			-,295	26,060	,770
HAMD2_7 Arbeit	Equal variances assumed	,462	,502	-,189	30	,851
	Equal variances not assumed			-,191	27,052	,850
HAMD2_8 Depressive Hemmung	Equal variances assumed	,281	,600	,032	30	,975
	Equal variances not assumed			,031	23,929	,975
HAMD2_9 Erregung	Equal variances assumed	,128	,723	1,535	30	,135
	Equal variances not assumed			1,528	25,512	,139
HAMD2_10 Angst psychisch	Equal variances assumed	,370	,548	-,694	30	,493
	Equal variances not assumed			-,722	29,033	,476
HAMD2_11 Angst somatisch	Equal variances assumed	5,616	,024	,320	30	,751
	Equal variances not assumed			,355	28,831	,725

HAMD2_12	Equal						
Körperliche	variances						
Symptome	assumed	,018	,895	-,065	30		,948
gastrointestinal							
	Equal						
	variances not					25,7	,948
	assumed					42	
HAMD2_13	Equal						
Körperliche	variances	2,419	,130	,625	30		,537
Symptome	assumed						
allgemeine							
	Equal						
	variances not					29,8	,502
	assumed					54	
HAMD2_14	Equal						
Genitalsymptom	variances	,101	,753	-,609	30		,547
e	assumed						
	Equal						
	variances not					24,8	,553
	assumed					14	
HAMD2_15	Equal						
Hypochondrie	variances	1,210	,280	-,949	30		,350
	assumed						
	Equal						
	variances not					28,7	,334
	assumed					00	
HAMD2_16a	Equal						
Gewichtsverlust	variances	,301	,588	-,401	30		,691
aus Anamnese	assumed						
	Equal						
	variances not					25,4	,693
	assumed					42	
HAMD2_16b	Equal						
Gewichtstverlust	variances	3,135	,087	-,787	30		,437
in der Klinik	assumed						
	Equal						
	variances not					29,1	,391
	assumed					03	
HAMD2_17	Equal						
Krankheitseinsic	variances	3,474	,072	-,883	30		,385
ht	assumed						
	Equal						
	variances not					29,9	,347
	assumed					40	
HAMD2_18a	Equal						
Tagesschwankun	variances	,976	,331	-,210	30		,835
gen	assumed						
	Equal						
	variances not					28,0	,831
	assumed					84	
HAMD2_18b	Equal						
Stärke der	variances	,000	,988	,620	30		,540
Schwankungen	assumed						
	Equal						
	variances not					26,3	,538
	assumed					73	
HAMD2_19	Equal						
Depersonalstai	variances	1,132	,296	,937	30		,356
on, Derealisation	assumed						
	Equal						
	variances not					20,5	,387
	assumed					47	
HAMD2_20	Equal						
Paranoide	variances	,009	,925	-,047	30		,963
Symptome	assumed						
	Equal						
	variances not					25,8	,963
	assumed					39	

HAMD2_21 Zwangssymptome	Equal variances assumed	3,605	,067	,944	30	,353
	Equal variances not assumed			,887	20,2 97	,386
HAMD3_1 Depressive Stimmung	Equal variances assumed	,221	,642	-,770	30	,447
	Equal variances not assumed			-,789	27,9 49	,437
HAMD3_2 Schuldgefühle	Equal variances assumed	,588	,449	,195	30	,847
	Equal variances not assumed			,198	27,5 60	,844
HAMD3_3 Suizid	Equal variances assumed	,297	,590	,423	30	,676
	Equal variances not assumed			,404	21,7 78	,690
HAMD3_4 Einschlafstörung	Equal variances assumed	1,210	,280	,178	30	,860
	Equal variances not assumed			,184	28,7 00	,855
HAMD3_5 Durchschlafstörung	Equal variances assumed	1,788	,191	-,428	30	,672
	Equal variances not assumed			-,460	30,0 00	,649
HAMD3_6 Schlafstörung am Morgen	Equal variances assumed	2,028	,165	-1,081	30	,288
	Equal variances not assumed			-1,151	29,9 06	,259
HAMD3_7 Arbeit	Equal variances assumed	,204	,655	,916	30	,367
	Equal variances not assumed			,901	24,4 28	,376
HAMD3_8 Depressive Hemmung	Equal variances assumed	1,102	,302	-,433	30	,668
	Equal variances not assumed			-,449	28,7 93	,657
HAMD3_9 Erregung	Equal variances assumed	,419	,522	,433	30	,668
	Equal variances not assumed			,417	22,5 27	,681
HAMD3_10 Angst psychisch	Equal variances assumed	,960	,335	-1,321	30	,196
	Equal variances not assumed			-1,362	28,4 23	,184
HAMD3_11 Angst somatisch	Equal variances assumed	,050	,824	-1,480	30	,149

	Equal variances not assumed			-1,513	27,769	,142
HAMD3_12 Körperliche Symptome gastrointestinal	Equal variances assumed	3,759	,062	-,968	30	,341
	Equal variances not assumed			-1,029	29,867	,312
HAMD3_13 Körperliche Symptome allgemeine	Equal variances assumed	,060	,809	-,821	30	,418
	Equal variances not assumed			-,840	27,871	,408
HAMD3_14 Genitalsymptome	Equal variances assumed	1,795	,190	,591	30	,559
	Equal variances not assumed			,571	22,683	,574
HAMD3_15 Hypochondrie	Equal variances assumed	,714	,405	,512	30	,612
	Equal variances not assumed			,508	25,129	,616
HAMD3_16a Gewichtsverlust aus Anamnese	Equal variances assumed	1,929	,175	-,663	30	,512
	Equal variances not assumed			-,702	29,752	,488
HAMD3_16b Gewichtsverlust in der Klinik	Equal variances assumed	1,246	,273	-,528	30	,602
	Equal variances not assumed			-,585	28,999	,563
HAMD3_17 Krankheitseinsicht	Equal variances assumed	42,130	,000	-2,086	30	,046
	Equal variances not assumed			-2,535	18,000	,021
HAMD3_18a Tagesschwankungen	Equal variances assumed	,712	,405	-,112	30	,911
	Equal variances not assumed			-,116	28,183	,909
HAMD3_18b Stärke der Schwankungen	Equal variances assumed	,274	,604	,074	30	,942
	Equal variances not assumed			,075	27,320	,941
HAMD3_19 Depersonalisation, Derealisation	Equal variances assumed	6,330	,017	1,203	30	,238
	Equal variances not assumed			1,070	16,144	,300
HAMD3_20 Paranoide Symptome	Equal variances assumed	14,704	,001	1,927	30	,063

	Equal variances not assumed			1,768	18,350	,094
HAMD3_21 Zwangssymptome	Equal variances assumed	7,367	,011	-1,197	30	,241
	Equal variances not assumed			-1,455	18,000	,163
HAMD4_1 Depressive Stimmung	Equal variances assumed	,828	,370	,950	30	,350
	Equal variances not assumed			,986	28,869	,332
HAMD4_2 Schuldgefühle	Equal variances assumed	1,952	,173	-,828	30	,414
	Equal variances not assumed			-,798	22,480	,433
HAMD4_3 Suizid	Equal variances assumed	1,038	,317	,481	30	,634
	Equal variances not assumed			,444	18,811	,662
HAMD4_4 Einschlafstörung	Equal variances assumed	,181	,673	-2,246	30	,032
	Equal variances not assumed			-2,315	28,396	,028
HAMD4_5 Durchschlafstörung	Equal variances assumed	,758	,391	1,492	30	,146
	Equal variances not assumed			1,418	21,243	,171
HAMD4_6 Schlafstörung am Morgen	Equal variances assumed	,118	,733	-,782	30	,441
	Equal variances not assumed			-,798	27,670	,432
HAMD4_7 Arbeit	Equal variances assumed	,265	,610	-,426	30	,673
	Equal variances not assumed			-,408	21,908	,687
HAMD4_8 Depressive Hemmung	Equal variances assumed	2,891	,099	-,808	30	,426
	Equal variances not assumed			-,827	27,922	,415
HAMD4_9 Erregung	Equal variances assumed	,225	,639	,861	30	,396
	Equal variances not assumed			,881	27,870	,386
HAMD4_10 Angst psychisch	Equal variances assumed	,006	,940	1,029	30	,312
	Equal variances not assumed			1,036	26,560	,310

HAMD4_11	Equal						
Angst somatisch	variances assumed	,000	,987	-,549	30		,587
	Equal					27,4	
	variances not assumed			-,559		91	,581
HAMD4_12	Equal						
Körperliche Symptome gastrointestinal	variances assumed	3,728	,063	,991	30		,330
	Equal					21,5	
	variances not assumed			,945		74	,355
HAMD4_13	Equal						
Körperliche Symptome allgemeine	variances assumed	,767	,388	,367	30		,716
	Equal					27,7	
	variances not assumed			,375		90	,710
HAMD4_14	Equal						
Genitalsymptome	variances assumed	,675	,418	-,256	30		,800
	Equal					28,1	
	variances not assumed			-,263		74	,795
HAMD4_15	Equal						
Hypochondrie	variances assumed	,274	,605	,267	30		,791
	Equal					24,8	
	variances not assumed			,264		76	,794
HAMD4_16a	Equal						
Gewichtsverlust aus Anamnese	variances assumed	5,728	,023	-1,146	30		,261
	Equal					29,8	
	variances not assumed			-1,247		58	,222
HAMD4_16b	Equal						
Gewichtverlust in der Klinik	variances assumed	2,297	,140	-,717	30		,479
	Equal					28,7	
	variances not assumed			-,743		59	,463
HAMD4_17	Equal						
Krankheitseinsicht	variances assumed	1,929	,175	-,663	30		,512
	Equal					29,7	
	variances not assumed			-,702		52	,488
HAMD4_18a	Equal						
Tagesschwankungen	variances assumed	,498	,486	,696	30		,491
	Equal					23,3	
	variances not assumed			,677		00	,505
HAMD4_18b	Equal						
Stärke der Schwankungen	variances assumed	,498	,486	,696	30		,491
	Equal					23,3	
	variances not assumed			,677		00	,505
HAMD4_19	Equal						
Depersonalisation, Derealisation	variances assumed	102,600	,000	2,814	30		,009
	Equal					12,0	
	variances not assumed			2,309		00	,040

HAMD4_20 Paranoide Symptome	Equal variances assumed	21,109	,000	2,013	30	,053
	Equal variances not assumed			1,780	15,7 81	,094
HAMD4_21 Zwangssymptom e	Equal variances assumed	3,807	,060	,948	30	,351
	Equal variances not assumed			,867	18,1 23	,397
HAMD5_1 Depre ssive Stimmung	Equal variances assumed	1,475	,234	,734	30	,469
	Equal variances not assumed			,805	29,5 72	,427
HAMD5_2 Schuldgefühle	Equal variances assumed	1,451	,238	-,758	30	,454
	Equal variances not assumed			-,799	29,6 01	,431
HAMD5_3 Suizid	Equal variances assumed	10,608	,003	1,596	30	,121
	Equal variances not assumed			1,345	13,1 50	,201
HAMD5_4 Einschlafstörung	Equal variances assumed	,834	,368	-,485	30	,631
	Equal variances not assumed			-,486	26,1 68	,631
HAMD5_5 Durchschlafstöru ng	Equal variances assumed	,800	,378	,471	30	,641
	Equal variances not assumed			,452	22,1 70	,655
HAMD5_6 Schlafstörung am Morgen	Equal variances assumed	,053	,820	-1,416	30	,167
	Equal variances not assumed			-1,479	29,1 98	,150
HAMD5_7 Arbeit	Equal variances assumed	,010	,921	,616	30	,543
	Equal variances not assumed			,613	25,5 91	,545
HAMD5_8 Depressive Hemmung	Equal variances assumed	2,297	,140	-,717	30	,479
	Equal variances not assumed			-,743	28,7 59	,463
HAMD5_9 Erregung	Equal variances assumed	,679	,417	1,159	30	,255
	Equal variances not assumed			1,217	29,4 34	,233
HAMD5_10 Angst psychisch	Equal variances assumed	4,502	,042	1,398	30	,172

	Equal variances not assumed			1,302	19,508	,208
HAMD5_11 Angst somatisch	Equal variances assumed	1,409	,245	-,688	30	,497
	Equal variances not assumed			-,714	28,793	,481
HAMD5_12 Körperliche Symptome gastrointestinal	Equal variances assumed	,643	,429	-,392	30	,698
	Equal variances not assumed			-,400	27,729	,692
HAMD5_13 Körperliche Symptome allgemeine	Equal variances assumed	1,907	,177	,241	30	,811
	Equal variances not assumed			,252	29,413	,803
HAMD5_14 Genitalsymptome	Equal variances assumed	,112	,740	,378	30	,708
	Equal variances not assumed			,378	26,052	,708
HAMD5_15 Hypochondrie	Equal variances assumed	,069	,795	,132	30	,896
	Equal variances not assumed			,131	25,129	,897
HAMD5_16a Gewichtsverlust aus Anamnese	Equal variances assumed	8,712	,006	-1,321	30	,197
	Equal variances not assumed			-1,392	29,609	,174
HAMD5_16b Gewichtverlust in der Klinik	Equal variances assumed	,643	,429	-,392	30	,698
	Equal variances not assumed			-,400	27,729	,692
HAMD5_17 Krankheitseinsicht	Equal variances assumed	,004	,953	-,030	30	,976
	Equal variances not assumed			-,030	25,900	,976
HAMD5_18a Tagesschwankungen	Equal variances assumed	,444	,510	,083	30	,934
	Equal variances not assumed			,081	24,147	,936
HAMD5_18b Stärke der Schwankungen	Equal variances assumed	4,173	,050	,943	30	,353
	Equal variances not assumed			,889	20,568	,384
HAMD5_19 Depersonalisation, Derealisation	Equal variances assumed	3,036	,092	-,823	30	,417

	Equal variances not assumed			-1,000	18,000	,331
HAMD5_20 Paranoide Symptome	Equal variances assumed	102,600	,000	2,814	30	,009
	Equal variances not assumed			2,309	12,000	,040
HAMD5_21 Zwangssymptome	Equal variances assumed	7,066	,012	1,218	30	,233
	Equal variances not assumed			1,000	12,000	,337
HAMD6_1 Depressive Stimmung	Equal variances assumed	,903	,350	2,236	30	,033
	Equal variances not assumed			2,195	24,224	,038
HAMD6_2 Schuldgefühle	Equal variances assumed	,162	,690	,805	30	,427
	Equal variances not assumed			,778	22,777	,445
HAMD6_3 Suizid	Equal variances assumed	3,605	,067	,944	30	,353
	Equal variances not assumed			,887	20,297	,386
HAMD6_4 Einschlafstörung	Equal variances assumed	1,693	,203	1,251	30	,221
	Equal variances not assumed			1,231	24,463	,230
HAMD6_5 Durchschlafstörung	Equal variances assumed	2,419	,130	-2,230	30	,033
	Equal variances not assumed			-2,426	29,854	,022
HAMD6_6 Schlafstörung am Morgen	Equal variances assumed	,616	,439	-1,219	30	,232
	Equal variances not assumed			-1,158	21,197	,260
HAMD6_7 Arbeit	Equal variances assumed	,464	,501	1,085	30	,286
	Equal variances not assumed			1,076	25,129	,292
HAMD6_8 Depressive Hemmung	Equal variances assumed	,004	,953	-,030	30	,976
	Equal variances not assumed			-,030	25,900	,976
HAMD6_9 Erregung	Equal variances assumed	2,686	,112	1,158	30	,256
	Equal variances not assumed			1,066	18,563	,300

HAMD6_10 Angst psychisch	Equal variances assumed	,076	,785	-,428	30	,672
	Equal variances not assumed			-,428	25,9 47	,672
HAMD6_11 Angst somatisch	Equal variances assumed	,121	,730	,285	30	,778
	Equal variances not assumed			,281	24,5 84	,781
HAMD6_12 Körperliche Symptome gastrointestinal	Equal variances assumed	1,929	,175	-,663	30	,512
	Equal variances not assumed			-,702	29,7 52	,488
HAMD6_13 Körperliche Symptome allgemeine	Equal variances assumed	,662	,422	-,633	30	,532
	Equal variances not assumed			-,669	29,7 22	,509
HAMD6_14 Genitalsymptom e	Equal variances assumed	,000	,995	-,243	30	,810
	Equal variances not assumed			-,243	25,9 88	,810
HAMD6_15 Hypochondrie	Equal variances assumed	,274	,605	,267	30	,791
	Equal variances not assumed			,264	24,8 76	,794
HAMD6_16a Gewichtsverlust aus Anamnese	Equal variances assumed	13,846	,001	-1,512	30	,141
	Equal variances not assumed			-1,837	18,0 00	,083
HAMD6_16b Gewichtverlust in der Klinik	Equal variances assumed	6,143	,019	-1,129	30	,268
	Equal variances not assumed			-1,372	18,0 00	,187
HAMD6_17 Krankheitseinsic ht	Equal variances assumed	,292	,593	,270	30	,789
	Equal variances not assumed			,261	22,5 68	,797
HAMD6_18a Tagesschwankun gen	Equal variances assumed	1,048	,314	,175	30	,862
	Equal variances not assumed			,170	23,1 31	,867
HAMD6_18b Stärke der Schwankungen	Equal variances assumed	3,662	,065	,609	30	,547
	Equal variances not assumed			,580	21,4 29	,568

HAMD6_19 Depersonalisation, Derealisation	Equal variances assumed	3,807	,060	,948	30	,351
	Equal variances not assumed			,867	18,123	,397
HAMD6_20 Paranoide Symptome	Equal variances assumed	8,577	,006	1,443	30	,159
	Equal variances not assumed			1,335	19,015	,198
HAMD6_21 Zwangssymptome	Equal variances assumed	,292	,593	,270	30	,789
	Equal variances not assumed			,261	22,568	,797
HAMD7_1 Depressive Stimmung	Equal variances assumed	,285	,598	1,704	30	,099
	Equal variances not assumed			1,796	29,627	,083
HAMD7_2 Schuldgefühle	Equal variances assumed	,080	,780	,049	30	,961
	Equal variances not assumed			,050	26,858	,961
HAMD7_3 Suizid	Equal variances assumed	3,807	,060	,948	30	,351
	Equal variances not assumed			,867	18,123	,397
HAMD7_4 Einschlafstörung	Equal variances assumed	2,885	,100	-,922	30	,364
	Equal variances not assumed			-,934	27,052	,359
HAMD7_5 Durchschlafstörung	Equal variances assumed	,263	,612	-,833	30	,411
	Equal variances not assumed			-,856	28,180	,399
HAMD7_6 Schlafstörung am Morgen	Equal variances assumed	,333	,568	-1,023	30	,315
	Equal variances not assumed			-1,033	26,800	,311
HAMD7_7 Arbeit	Equal variances assumed	,372	,547	1,097	30	,282
	Equal variances not assumed			1,093	25,679	,284
HAMD7_8 Depressive Hemmung	Equal variances assumed	9,405	,005	-1,320	30	,197
	Equal variances not assumed			-1,442	29,744	,160
HAMD7_9 Erregung	Equal variances assumed	7,608	,010	,895	30	,378

	Equal variances not assumed			,829	19,090	,417
HAMD7_10 Angst psychisch	Equal variances assumed	,123	,728	-,349	30	,729
	Equal variances not assumed			-,352	26,748	,727
HAMD7_11 Angst somatisch	Equal variances assumed	1,451	,238	-,758	30	,454
	Equal variances not assumed			-,799	29,601	,431
HAMD7_12 Körperliche Symptome gastrointestinal	Equal variances assumed	,993	,327	,504	30	,618
	Equal variances not assumed			,489	23,131	,629
HAMD7_13 Körperliche Symptome allgemeine	Equal variances assumed	,147	,704	-,396	30	,695
	Equal variances not assumed			-,406	27,938	,688
HAMD7_14 Genitalsymptome	Equal variances assumed	,125	,726	,237	30	,814
	Equal variances not assumed			,233	24,272	,818
HAMD7_15 Hypochondrie	Equal variances assumed	6,316	,018	1,348	30	,188
	Equal variances not assumed			1,177	15,027	,258
HAMD7_16a Gewichtsverlust aus Anamnese	Equal variances assumed	,643	,429	-,392	30	,698
	Equal variances not assumed			-,400	27,729	,692
HAMD7_16b Gewichtverlust in der Klinik	Equal variances assumed	,231	,634	,113	30	,911
	Equal variances not assumed			,105	19,885	,917
HAMD7_17 Krankheitseinsicht	Equal variances assumed	,280	,601	-,262	30	,795
	Equal variances not assumed			-,268	28,006	,790
HAMD7_18a Tagesschwankungen	Equal variances assumed	,081	,778	,090	30	,928
	Equal variances not assumed			,091	26,201	,928
HAMD7_18b Stärke der Schwankungen	Equal variances assumed	,001	,974	,952	30	,349

	Equal variances not assumed			,933	24,027	,360
HAMD7_19 Depersonalisation, Derealisation	Equal variances assumed	6,837	,014	1,245	30	,223
	Equal variances not assumed			1,050	13,190	,312
HAMD7_20 Paranoide Symptome	Equal variances assumed	,280	,601	-,262	30	,795
	Equal variances not assumed			-,268	28,006	,790
HAMD7_21 Zwangssymptome	Equal variances assumed	19,352	,000	1,800	30	,082
	Equal variances not assumed			1,477	12,000	,165
HAMD8_1 Depressive Stimmung	Equal variances assumed	,515	,478	1,182	30	,246
	Equal variances not assumed			1,210	27,889	,236
HAMD8_2 Schuldgefühle	Equal variances assumed	,028	,868	,264	30	,794
	Equal variances not assumed			,267	26,858	,792
HAMD8_3 Suizid	Equal variances assumed	,009	,925	,233	30	,817
	Equal variances not assumed			,240	28,396	,812
HAMD8_4 Einschlafstörung	Equal variances assumed	2,932	,097	-,745	30	,462
	Equal variances not assumed			-,798	29,988	,431
HAMD8_5 Durchschlafstörung	Equal variances assumed	1,304	,263	-,569	30	,574
	Equal variances not assumed			-,541	21,331	,594
HAMD8_6 Schlafstörung am Morgen	Equal variances assumed	8,854	,006	-2,578	30	,015
	Equal variances not assumed			-2,853	29,103	,008
HAMD8_7 Arbeit	Equal variances assumed	,296	,590	1,042	30	,306
	Equal variances not assumed			1,030	24,926	,313
HAMD8_8 Depressive Hemmung	Equal variances assumed	,292	,593	,270	30	,789
	Equal variances not assumed			,261	22,568	,797

HAMD8_9	Equal						
Erregung	variances	,133	,718	,903	30		,374
	assumed						
	Equal			,866	22,0		,396
	variances not				72		
	assumed						
HAMD8_10	Equal	,928	,343	,530	30		,600
Angst psychisch	variances						
	assumed						
	Equal			,513	22,7		,613
	variances not				88		
	assumed						
HAMD8_11	Equal	1,037	,317	-,320	30		,751
Angst somatisch	variances						
	assumed						
	Equal			-,338	29,7		,737
	variances not				71		
	assumed						
HAMD8_12	Equal	2,297	,140	-,717	30		,479
Körperliche	variances						
Symptome	assumed						
gastrointestinal							
	Equal			-,743	28,7		,463
	variances not				59		
	assumed						
HAMD8_13	Equal	,156	,696	-,873	30		,389
Körperliche	variances						
Symptome	assumed						
allgemeine							
	Equal			-,901	28,4		,375
	variances not				60		
	assumed						
HAMD8_14	Equal	1,706	,201	1,159	30		,255
Genitalsymptom	variances						
e	assumed						
	Equal			1,217	29,4		,233
	variances not				34		
	assumed						
HAMD8_15	Equal	8,577	,006	1,443	30		,159
Hypochondrie	variances						
	assumed						
	Equal			1,335	19,0		,198
	variances not				15		
	assumed						
HAMD8_16a	Equal	1,929	,175	-,663	30		,512
Gewichtsverlust	variances						
aus Anamnese	assumed						
	Equal			-,702	29,7		,488
	variances not				52		
	assumed						
HAMD8_16b	Equal	,280	,601	-,262	30		,795
Gewichtverlust	variances						
in der Klinik	assumed						
	Equal			-,268	28,0		,790
	variances not				06		
	assumed						
HAMD8_17	Equal	3,036	,092	-,823	30		,417
Krankheitseinsic	variances						
ht	assumed						
	Equal			-1,000	18,0		,331
	variances not				00		
	assumed						
HAMD8_18a	Equal	,023	,882	,960	30		,345
Tagesschwankun	variances						
gen	assumed						
	Equal			,953	25,2		,350
	variances not				82		
	assumed						

HAMD8_18b Stärke der Schwankungen	Equal variances assumed	,082	,777	1,184	30	,246
	Equal variances not assumed			1,158	23,8 85	,258
HAMD8_19 Depersonalisaio n, Derealisation	Equal variances assumed	3,807	,060	,948	30	,351
	Equal variances not assumed			,867	18,1 23	,397
HAMD8_20 Paranoide Symptome	Equal variances assumed	10,573	,003	1,502	30	,143
	Equal variances not assumed			1,344	16,5 29	,197
HAMD8_21 Zwangssymptom e	Equal variances assumed	7,066	,012	1,218	30	,233
	Equal variances not assumed			1,000	12,0 00	,337

8 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
5-HT	5-Hydroxytryptamin = Serotonin
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
AG	adrenal gland= Nebenniere
ANCOVA	Analysis of Covariance = Kovarianzanalyse
ANOVA	Analysis of Variance = Varianzanalyse
AP	anterior pituitary= Hypophysenvorderlappen
AUC	Area under the curve = Flächenintegral unter der Kurve
AVP	Arginin-Vasopressin
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
Ca ++	Calcium-Kationen
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
COR	Cortisol
CRE	cAMP Response Element
CREB	cAMP Response Element Binding Protein
CRF	Case Record Form (Dokumentationsbogen für klinische Studien)
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
CRH-R1/2	CRH-Rezeptor Typ 1/2
CV	Varianzkoeffizient
CYP	Cytochrom P450 Enzym
D 2	Dopaminrezeptor Typ 2
DA	Dopamin
Delta-AUC	Baseline-korrigiertes Flächenintegral
DEX	Dexamethason
DEX/CRH-Test	Dexamethason/CRH-Test
df	Degrees of Freedom = Freiheitsgrade
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version IV
DST	Dexamethason-Suppressionstest (Dexamethason-Hemmtest)
E	Epinephrin= Adrenalin
EPS	Extrapyramidalmotorische Störungen
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	Food and Drug Administration (USA.)
FR	firing rate= Feuerrate
GABA	Gammaaminobuttersäure
GABA A	Gammaaminobuttersäure-Rezeptor Typ A
GAD	Generalized anxiety disorder
GCP	Good Clinical Practice
GH	Growth Hormone = Wachstumshormon
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
G-Protein	Guaninnucleotid-bindendes Protein = GTP-bindendes Protein
GR	Glukokortikoidrezeptor
H 1	Histamin-Rezeptor Typ 1
HAMD	Hamilton Depressionsskala
6-HAMD	Hamilton Depressionsskala, 6-Item-Version

21-HAMD	Hamilton Depressionsskala, 21-Item-Version
hCRH	human Corticotropin Releasing Hormone
HF	Herzfrequenz
HHN-System	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System
HIP	Hippokampus
i.v.	intravenös
Kd	Gleichgewichts-Dissoziations-Konstante
LC	Locus coeruleus
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MADRS	Montgomery-Asberg-Depressions-Rating-Skala
MANCOVA	Multivariate Analysis of Covariance = multivariate Kovarianzanalyse
MANOVA	Multivariate Analysis of Variance = multivariate Varianzanalyse
MAO	Monoaminoxidase
MR	Mineralokortikoidrezeptor
mRNA	messenger-RNA = Boten-Ribonukleinsäure
NA	Noradrenalin
NAD +	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid
NADP +	Nicotinsäureamid-Adenosin-Dinucleotid-Phosphat
NE	Norepinephrin= Noradrenalin
NET	Noradrenalin Transporter
nM	nanomolar
OT	Oxytozin
PKA	Proteinkinase A
POMC	Proopiomelanocortin
PRL	Prolaktin
PVN	Nucleus paraventricularis (Kerngebiet im Hypothalamus)
QT-Zeit	Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle (EKG)
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
rho	Korrelationskoeffizient nach Spearman
RIA	Radioimmunoassay
RR _{dia}	diastolischer Druck (Messung nach Riva-Rocci)
RR _{sys}	systolischer Druck (Messung nach Riva-Rocci)
SD	Standard Deviation = Standardabweichung
S-DCT	S-Demethylcitalopram
S-DCCT	S-Didemethylcitalopram
SEM	Standard Error of Mean = Standardfehler des Mittelwertes
SERT	Serotonin-Reuptake-Transporter
SNRI	Selektiver-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Statistik-Software)
SSRI	selektiver Serotoninwiederaufnahmemermer
TRD	Treatment-resistant depression
TZA	trizyklische Antidepressiva
5-HTP	5-Hydroxytryptophan

9 Danksagung und Lebenslauf

9.1 Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle all denjenigen danken, die mich im Vorfeld und im Verlauf der Fertigstellung dieser Forschungsarbeit unterstützt, motiviert und gefördert haben.

An erster Stelle gilt mein herzlicher Dank Herrn Prof. Dr. med. Rainer Rupprecht für sein allzeit offenes Ohr, seine Geduld und seinen Rat, sowie seine hilfreichen Vorschläge bei Koordinationsherausforderungen.

Genauso gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Herr PD Dr. med. Cornelius Schüle für die Weiterentwicklungen der Fragestellungen, die medizinischen Ratschläge und kurzweiligen Fachgespräche, sowie die intensive Unterstützung beim Lösen von Herausforderungen.

Ebenso möchte ich mich ganz herzlich bei allen Mitarbeitern der Forschungsstation D1 bedanken, allen voran den Stationsärztinnen Frau Julia Kessler und Dr. med. Caroline Nothdurfter, die die Durchführung dieser Doktorarbeit erst möglich gemacht haben, sowie Herrn Klaus Neuner, der immer mit aufbauenden und humorvollen Worten zur Stelle war.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Doktoranden-Kollegen Frau Anna-Maria Wimmer und Christian Schmotz, sowie sämtlichen Freunden und Kollegen, die mich während dieser Zeit bekocht, beraten, abgelenkt mit Freude beschenkt und zum Lachen gebracht haben, v.a. Betty Becker, my lav Achim Chrupala, Jessica Eguakun, Can Gürer, Sarah Kern, Sühü, Gittyman, Bubu, Dr. Tee, Ulrich Wesemann, Marco Outen, Daniel Gieler, Tristan Nakagawa, Chris Sax. Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern und meinen beiden Brüdern Timo und Daniel bedanken, die mich nicht das Wesentliche vergessen lassen und immer für mich da waren.