

Aus dem gynäkologischen Facharztzentrum

Premium Medizin

Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Prof. h.c. Dr. h.c. E. R. Weissenbacher

**Routinemäßige Bestimmung des Serumkortisols in der Gynäkologie  
als Marker für die Beurteilung des Schweregrades sowie der  
Entwicklung depressiver Syndrome bei Frauen im Verlauf  
der Behandlung**

**Dissertation**

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

vorgelegt von

Andreas Frank

aus

München

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ernst Rainer Weissenbacher

Mitberichterstatter: PD Dr. Daniela Eser-Valeri

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 17.05.2018

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	II
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis .....	V
Abkürzungsverzeichnis .....	VI
1 Einleitung.....	1
2 Grundlagen der Depression.....	3
2.1 Definition, Ursprung und Klassifikation .....	3
2.2 Epidemiologie .....	5
2.3 Ätiologie .....	6
2.4 Genetische Faktoren .....	6
2.5 Neurobiologische Faktoren und strukturelle Veränderungen.....	8
2.6 Psychologische, lerntheoretische und soziale Faktoren.....	11
2.7 Symptomatik und Diagnostik der Depression.....	13
2.8 Therapie und Verlauf .....	15
3 Grundlagen des Glukokortikoids Kortisol .....	18
3.1 Die Funktion von Kortisol im Organismus .....	18
3.2 Kortisolbiosynthese .....	20
3.3 Neuroanatomie .....	21
3.4 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und der negative Feedback-Mechanismus.....	24
3.5 Glukokortikoidhaushalt bei Depression .....	26
3.6 Fehlregulationen der HPA-Achse und deren Funktionstests .....	30
3.7 Einfluss von Antidepressiva auf die HPA-Achse.....	32
4 Material und Methoden.....	34
4.1 Fragestellung .....	34
4.2 Untersuchtes Patientenkollektiv.....	34
4.3 Einschlusskriterien .....	35
4.4 Ausschlusskriterien .....	35
4.5 Beurteilung des Schweregrades und Verlauf der Erkrankung.....	35

4.6	Hormonbestimmungsverfahren.....	36
4.7	Statistische Auswertung.....	36
5	Ergebnisse.....	38
5.1	Übersicht des Patientenkollektivs.....	38
5.2	Kortisol und HAMD-17 bei Aufnahme und Entlassung.....	38
5.3	Zusammenhang von Kortisol und HAMD-17.....	40
5.4	Zusammenhang von Kortisolwerten bei Aufnahme und Patientenalter ..	43
5.5	Zusammenhang von Kortisolveränderungen und Patientenalter.....	44
5.6	Zusammenhang von Kortisolveränderungen und Aufenthaltsdauer.....	44
5.7	Unterschiede einer medikamentösen vs. einer nicht medikamentösen ..... Therapie in Bezug auf verschiedene Variablen.....	45
6	Diskussion.....	47
7	Zusammenfassung.....	53
8	Literaturverzeichnis.....	55
9	Anhang.....	64
9.1	Danksagung.....	66



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Differenzierung der Schweregrade einer unipolaren Depression nach der ICD-10-Klassifikation (Dilling, 2014).....	15
Abbildung 2:	Erkrankungsphasen und Behandlungsabschnitte (Kupfer, 1991) .	16
Abbildung 3:	Schematische Darstellung der HPA-Achse (Hick, 2006, S. 207) ..	26
Abbildung 4:	Tagesprofil von mittleren Serumkortisolspiegeln bei depressiven Patienten und gesunder Kontrollgruppe (Deuschle et al., 1997)...	29
Abbildung 5:	Tagesprofil von mittleren ACTH-Spiegeln bei depressiven Patienten und gesunder Kontrollgruppe (Deuschle et al., 1997) .....	29
Abbildung 6:	Vergleich der HAMD-17-Werte bei Aufnahme und Entlassung .....	39
Abbildung 7:	Vergleich der Kortisolwerte bei Aufnahme und Entlassung .....	40
Abbildung 8:	Zusammenhang von Kortisol und HAMD-17 bei Aufnahme .....	41
Abbildung 9:	Zusammenhang von Kortisol und HAMD-17 bei Entlassung .....	41
Abbildung 10:	Zusammenhang zwischen $\Delta$ Kortisol und $\Delta$ HAMD .....	42
Abbildung 11:	Zusammenhang von Kortisolwerten bei Aufnahme und Patientenalter .....	43
Abbildung 12:	Zusammenhang von Kortisolveränderungen und Patientenalter ..	44
Abbildung 13:	Zusammenhang von Kortisolveränderungen und Aufenthaltsdauer .....	45

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über das untersuchte Patientenkollektiv und dessen Mittelwerte .....	38
Tabelle 2: Vergleich der Kortisol- und HAMD-17-Werte bei Aufnahme und Entlassung .....	39
Tabelle 3: Korrelationen der Kortisol- und HAMD-17-Werte bei Aufnahme und Entlassung.....	42
Tabelle 4: Zusammenhang zwischen $\Delta$ Kortisol und $\Delta$ HAMD.....	42
Tabelle 5: Zusammenhang von Kortisolwerten bei Aufnahme und Patientenalter ...	43
Tabelle 6: Zusammenhang von Kortisolveränderungen und Patientenalter .....	44
Tabelle 7: Zusammenhang von Kortisolveränderungen und Aufenthaltsdauer .....	45
Tabelle 8: Unterschiede einer medikamentösen vs. einer nicht medikamentösen Therapie .....	46

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Begriff</b>
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretische Hormon
AD-Medikation	antidepressive Medikation
BDNF	Brain-Derived-Neurotrophic-Factor
BHS	Bluthirnschranke
CMIA	Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormone
DEX/CRH-Test	Dexamethason-Suppressions-CRH-Stimulations-Test
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DST	Dexamethason-Suppressionstest
FSH	Follikelstimulierende-Hormon
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GH	Growth Hormone
GHRH	Growth-Hormone-Releasing-Hormone
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
GR	Glukokortikoid-Rezeptor
HAMD-17	Hamilton Depressionsfragebogen
HAMD-Skala	Hamilton-Depressions-Skala
HHL	Hypophysenhinterlappen
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HVL	Hypophysenvorderlappen
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
Keine AD-Medikation	keine antidepressive Medikation
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LH	Luteinisierende Hormon

MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MR	Mineralokortikoid-Rezeptor
N	Patientenanzahl
NNR	Nebennierenrinde
PCs	Proteinconvertasen
POMC	Proopiomelanocortin
PRF	Prolactin-Releasing-Factors
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TSH	Thyreoidea-stimulierende Hormon
ZNS	Zentralnervensystem

## 1 Einleitung

In der Depressionsforschung beschäftigt man sich seit jeher intensiv mit dem Zustandekommen endokrinologischer Veränderungen bei depressiv erkrankten Patienten. So konnten eine vermehrte Kortisolsekretion und infolgedessen erhöhte Serumkortisolspiegel bei an Depressionen erkrankten Individuen nachgewiesen werden. Auch eine Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) wurde als Ursache in der Genese einer Depression festgestellt.

Gynäkologen sind sowohl im ambulanten wie auch im stationären Bereich in hohem Maße mit depressiven Patientinnen konfrontiert, wobei die depressiven Syndrome mannigfaltig sind. Nicht immer ist die zeitnahe Zuführung depressiver Patientinnen zur Behandlung möglich. Schwierig ist dies vor allem in Gegenden mit geringer Dichte an psychiatrischen Fachärzten.

Frauenspezifische psychische Probleme sind von großer Bedeutung, so z. B. die postpartale Dysphorie sowie depressive Einbrüche bei Fehlgeburten, plötzlichem Kindstod, Schwangerschaftsabbruch und viele weitere Ursachen. Die Hinzuziehung eines Psychiaters oder die Überweisung dorthin wird von den Frauen oftmals als diskriminierend empfunden und verweigert, weshalb der Gynäkologe gezwungen ist, selbst medikamentös oder durch verbale Intervention tätig zu werden.

Häufig kommen depressive Patientinnen bereits medikamentös antidepressiv eingestellt zur gynäkologischen Behandlung oder müssen auch mangels sofortiger fachärztlicher Konsile bereits vorab vom Gynäkologen mit entsprechenden Antidepressiva eingestellt werden. Insofern liegt es auf der Hand, dass es von Vorteil wäre, wenn dem Gynäkologen ein Marker zur Verfügung stünde, mit dem Schweregrad und Verlauf depressiver Syndrome unbehandelter oder medikamentös eingestellter Patientinnen rasch beurteilt werden könnten.

Da im Vergleich zu anderen Fachbereichen eher wenige Konsile aus der Frauenheilkunde bzw. Geburtshilfe angemeldet werden, ist zu vermuten, dass depressive Syndrome entweder nicht erkannt werden oder bereits vom Gynäkologen eine Behandlung eingeleitet wird (Deister, 1994).

Unter der Annahme, dass es sich bei einer Depression um eine erhebliche Stresssituation handelt, müsste dies im Hinblick auf die in der Literatur vielfach berichtete Funktion von Kortisol als „Stresshormon“ im Serumkortisolwert erkennbar werden, womit dem Gynäkologen ein Marker zur Verfügung stünde.

So sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, inwiefern die Serumkortisolwerte den Schweregrad eines depressiven Zustandes bei Frauen anzeigen und inwieweit sich die Werte im Verlauf bei medikamentös behandelten und unbehandelten Fällen verändern und somit der Serumkortisolwert dem Gynäkologen als Marker zur Verfügung steht.

Zunächst wird auf die Grundlagen der Depression und des Glukokortikoids Kortisol eingegangen, um einen Überblick hierzu zu erlangen.

## 2 Grundlagen der Depression

Das folgende Kapitel befasst sich mit allgemeinen Grundlagen zur Depression. Zunächst werden die wichtigsten Fakten zu Historie, Epidemiologie und Ätiologie der Depression aufgezeigt. Sodann wird auf Diagnostik, Symptomatik, Therapie und den Verlauf dieser Erkrankung eingegangen sowie die Neurobiologie und strukturellen Veränderungen des Gehirns bei depressiv Erkrankten angesprochen, welche für das Verständnis dieser Erkrankung essenziell sind. Abschließend wird das „Stresshormon“ Kortisol eingehend diskutiert und dabei das Hauptaugenmerk insbesondere auf dessen Bedeutung bei depressiven Erkrankungen gerichtet.

### 2.1 Definition, Ursprung und Klassifikation

Der Begriff „Depression“ (De-pres-si-on) leitet sich von dem lateinischen Wort „deprimere“ ab, was so viel bedeutet wie „niederdrücken/hinunterdrücken“ (Universalwörterbuch, 2006). Die Beschreibung dieser Erkrankung lässt sich bis in das Altertum zurückverfolgen. Ärzte wie auch Philosophen der Antike setzten sich bereits mit dem Erscheinungsbild und den Ursachen der „Melancholia“ auseinander.

Der griechische Arzt Hippokrates von Kos, der um 400 v. Chr. lebte, beschäftigte sich besonders intensiv mit diesem Krankheitsbild. Er erstellte die älteste bekannte Persönlichkeitstypologie, die seiner Ansicht nach den vier Körpersäften entspringt. Aus dem Mischungsverhältnis der vier verschiedenen Körperflüssigkeiten Blut, Schleim, gelbe und schwarze Galle leitete Hippokrates vier verschiedene Persönlichkeitsstrukturen ab. Mit Melancholie bezeichnete er eine Persönlichkeit, die ein Übermaß an schwarzer Galle besitzt und von einem mutlos-traurigen Geistes- und Gemütszustand gekennzeichnet ist (Kapferer, 1937).

Der Theologe Robert Burton (1577 – 1660) leitete zum Ende des Spätmittelalters in seiner Schrift „Anatomie der Melancholie“ die Konstitution der Melancholie als ein Zusammenspiel von biologischen, psychischen und soziokulturellen Faktoren ab. Er sieht Individuen, die zum Beispiel in unterkühlten oder überhitzten Klimazonen leben, von schwermütigen Eltern abstammen oder aber einsam und zurückgezogen leben, als am anfälligsten, an einer Melancholie zu erkranken (Burton et al., 1991).

Der Philosoph Immanuel Kant (1724 – 1804) beschäftigte sich vor allem mit psychologischen sowie geistigen Eigenschaften eines melancholischen Menschen: „Er ist als strenger Richter seiner selbst und anderer und nicht selten seiner sowohl als der Welt überdrüssig“ (Kant, 1797).

Auch Sigmund Freud (1856 – 1939) befasste sich mit dem Krankheitsbild in seiner Schrift „Über Trauer und Melancholie“. Er beschreibt die Melancholie als eine tiefe schmerzliche Verstimmung, als einen Verlust des Interesses an der Außenwelt, als Verlust der Liebesfähigkeit, als eine Hemmung der Leistung und eine Herabsetzung des Selbstwertgefühls, gefolgt von Selbstvorwürfen und Selbstbeschimpfungen bis hin zu einer wahnhaften Erwartung einer Strafe. Er sieht in der Trauer ähnliche Symptome. Eine Störung des Selbstwertgefühls fehlt bei der Trauer jedoch (Freud, 1946).

Anfang des 20. Jahrhunderts erfolgte ein Erklärungsansatz durch den deutschen Psychiater und Nobelpreisträger Ernst Kretschmer (1888 – 1964) in Form der sogenannten Konstitutionstypologie, welche verschiedenen Körperbautypen bestimmte Charaktere zuordnete. Er war der Auffassung, dass der Konstitutionstypus des „Pyknikers“, bei welchem es sich um einen rundlich gebauten, geselligen Menschen handelt, eher zu Stimmungseinbrüchen neigt und folglich häufiger an Depressionen erkrankt als andere Konstitutionstypen, wie zum Beispiel der Astheniker, der vom Körperbau eher groß und schmal, mit langen und dünnen Gliedmaßen schwach wirkt und vom Temperament als sprunghaft und empfindlich beschrieben wird. Die Astheniker erkranken laut Kretschmer eher an einer Psychose als die anderen Konstitutionstypen (Kretschmer, 1977).

Ebenfalls zu Beginn des 20. Jahrhunderts ordnete der Mediziner Kraepelin (1856 – 1926) die unterschiedlichen Arten des melancholischen Gemütszustandes als „depressive Zustände“ in das „manisch depressive Irresein“ ein. Darüber hinaus war er der Erste, der darauf hinwies, dass affektive Störungen möglicherweise auch vererbt werden könnten (Kraepelin, 1913).

In Deutschland findet heute zur Diagnostik psychiatrischer Erkrankungen die ICD-10 Anwendung (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Bei der ICD-10 handelt es sich um das weltweit bekannteste medizinische



Diagnoseklassifikationssystem, welches von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegeben wurde. Es wird als klinisch-diagnostische Leitlinie verwendet und beinhaltet alle psychiatrischen Krankheitsbilder. In der ICD-10 werden die Depressionen im Kapitel der affektiven Störungen genannt und erörtert. Weitere Ausführungen zu Klassifikation, Diagnosestellung und Unterteilung der depressiven Erkrankung nach ICD-10 erfolgt im Kapitel 2.7.

## **2.2 Epidemiologie**

Bei der Depression handelt es sich um eine der häufigsten Erkrankungen aus dem Formenkreis der affektiven Störungen. Allein in Deutschland leiden etwa vier Millionen Menschen an dieser Krankheit. Dies sind etwa 5–10 % der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland. Patienten, die an somatischen Erkrankungen leiden, besitzen eine deutlich höhere Lebenszeitprävalenz von 42 %, an einer Depression zu erkranken. Die Angaben zum durchschnittlichen Ersterkrankungsalter differieren in der Literatur stark. Die Ersterkrankung liegt bei einer unipolaren Depression zwischen dem 30. und 45. Lebensjahr (Möller et al., 2015, S. 93-94).

Die Zahlen zur allgemeinen Häufigkeit der Depression variieren erheblich. So werden sowohl differente Lebenszeitprävalenzen zwischen den Geschlechtern wie auch in verschiedenen Kulturen und Ländern in unterschiedlichen Studien aufgezeigt. So ergab eine Studie von Kessler et al. aus dem Jahr 1993, dass die Krankheitsprävalenz von Depressionen bei Frauen nahezu doppelt so hoch wie bei Männern ist. Bei Frauen lag die Prävalenz bei 21,3 %, bei Männern hingegen bei 12,7 % (Kessler et al., 1993).

In einer groß angelegten epidemiologischen Erhebung mit 9200 Probanden (der National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) aus den USA) untersuchte man Personen im Alter von 18 Jahren und älter über einen Zeitraum von Februar 2001 bis April 2003. Hier wurde dargestellt, dass die Lebenszeitprävalenz, an einer Depression zu erkranken, bei 16,6 % und das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 23,6 Jahren lag (Kessler et al., 2005). Im Vergleich hierzu stellten Jacobi et al. in einer Studie in Deutschland eine Krankheitshäufigkeit von 16,2 % fest (Jacobi et al., 2004). In beiden Datenerhebungen konnten schließlich ähnlich hohe Lebenszeitprävalenzen ermittelt werden.

Eine weitere wissenschaftliche Untersuchung konnte einen signifikanten Unterschied bei der Häufigkeit von depressiven Erkrankungen in verschiedenen Ländern feststellen. In Japan betrug die Lebenszeitprävalenz einer Erkrankung nur 3 %, im Gegensatz zu den USA mit 16,9 %. In den zehn untersuchten Ländern war die Erkrankungsrate in Japan die niedrigste und in den USA die höchste. Deutschland lag mit einer Erkrankungsprävalenz von 11,5 % im Mittelfeld (Andrade et al., 2003).

Eine spätere Studie aus den USA, die sich auf den Zusammenhang zwischen der Entstehung einer Depression bei unterschiedlichen Einkommensverhältnissen in einem Ländervergleich konzentrierte, ergab, dass das Risiko einer depressiven Erkrankung in den zehn Ländern mit hohem Einkommen 14,6 % betrug, im Vergleich hierzu aber bei den acht Ländern mit überwiegend geringem bis mittlerem Einkommen nur bei 11,1 % lag. Das durchschnittliche Erkrankungsalter in den zehn Ländern mit hohem Einkommen lag bei 25,7 Jahren, das in Ländern mit geringem bis mittlerem Einkommen bei 24 Jahren. Die stärkste demografische Korrelation in einkommensstarken Ländern ist die Trennung von einem Partner, in einkommensschwachen Ländern Scheidung vom Partner oder Verwitwung. Aufgrund dieser Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass Depressionen in allen Regionen der Welt stark mit sozialen Bedingungen und Verhältnissen assoziiert sind (Bromet et al., 2011).

### **2.3 Ätiologie**

Die Ursachen für die Entstehung einer Depression sind aktuell und wohl auch zukünftig Gegenstand der Forschung. Für den Ausbruch einer Depression sind allen bisherigen Erkenntnissen zufolge sowohl genetische Faktoren, neurobiologische Komponenten als auch psychosoziale Belastungen relevant. Man spricht daher von einem multifaktoriellen Krankheitsbild.

### **2.4 Genetische Faktoren**

In der Wissenschaft herrscht mittlerweile Einigkeit darüber, dass genetische Faktoren für die Entstehung einer Depression von großer Bedeutung sind. Zur Ermittlung der Vererbbarkeit von Depressionen wurden Familien- und Zwillingsstudien durchgeführt. Bereits 1986 zeigte eine Familienstudie mit 1331 Probanden, dass ein erhöhtes Erkrankungsrisiko von 14,9 % bei Verwandten 1. Grades bestand (Weissman et al., 1986). Interessant ist auch eine Studie von Maier et al., welche eine Erkrankungs-

prävalenz von 17,3 % als Ergebnis aufwies und bei der im Vergleich eine Kontrollgruppe angefertigt wurde, die mit 7,9 % deutlich darunter lag (Maier et al., 1991). Man kann zusammenfassend davon ausgehen, dass das Risiko einer depressiven Erkrankung bei Verwandten 1. Grades durchschnittlich bei ca. 15 % liegt. Somit lässt sich annehmen, dass in Familien, wo die Erkrankung schon bei einer oder mehreren Personen ausbrach, wahrscheinlich mehr Neuerkrankungen auftreten als in der Allgemeinbevölkerung.

Um dies genauer zu verifizieren, hat man in mehreren Datenerhebungen Konkordanzraten von Zwillingen untersucht. Bei Konkordanzraten handelt es sich um die Wahrscheinlichkeit für einen Zwilling zu erkranken, wenn der andere Zwilling diese Erkrankung bereits aufweist. In drei Studien fand man heraus, dass bei eineiigen Zwillingen im Vergleich zu zweieiigen Zwillingen erhöhte Konkordanzraten auftreten. Im Durchschnitt betrug die Konkordanzrate bei zweieiigen Zwillingen 21,2 % und bei eineiigen Zwillingen 42,7 % (Shih et al., 2004, Torgersen, 1986, McGuffin et al., 1996, Kendler et al., 1993). Schlussfolgernd darf angenommen werden, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit einer Depression bei solchen Personen höher ist, bei denen an einer Depression erkrankte Verwandte vorkommen.

Weitere Studien beschäftigten sich mit der Frage, inwieweit stressreiche Lebensereignisse bei bestimmten Individuen eine Depression auslösen können, bei anderen hingegen nicht. Das Serotonin-Transporter-(5-HTT)-Gen liegt auf dem Chromosom 17 und weist in der Promotor-Region einen Polymorphismus auf. Bei diesem Polymorphismus handelt es sich um einen sogenannten Längenpolymorphismus, der bei einigen Individuen mit einem kurzen oder einem langen Allel in dieser Region festgelegt ist. Es konnte aufgezeigt werden, dass bei Individuen mit einem kurzen Allel mehr depressive Symptome als Reaktion auf stressvolle Lebensereignissen auftreten als bei Probanden, welche ein langes Allel in dieser Region besitzen und folglich als stressresistenter anzusehen sind. Hieraus ergab sich ein Zusammenhang zwischen dem Ausbruch einer Depression und belastenden Lebensereignissen. Folglich kann angenommen werden, dass das kurze Allel in der Promotor-Region eine Vulnerabilität für Depressionen darstellt, die durch zusätzliche belastende Lebensereignisse aus der Umwelt ausgelöst werden können (Caspi et al., 2003, Wurtman, 2005).

Eindrucksvoll ist auch eine Datenerhebung, die offenlegte, dass Individuen mit einem kurzen Allel des Serotonin-Transporter-(5-HTT)Promotor-Polymorphismus, was mit einer erniedrigten Expression und Funktionalität des Serotonin-Rezeptors einhergeht, eine deutlich höhere neuronale Aktivität durch angstausslösende Stimuli in der Amygdala aufweisen als Individuen mit einem langen Allel in dieser Promotor-Region. Sichtbar gemacht wurde die Erregbarkeit in der Amygdala mittels fMRT (Hariri et al., 2002).

## **2.5 Neurobiologische Faktoren und strukturelle Veränderungen**

Mit einem angenommenen Zusammenhang zwischen depressiven Erkrankungen und Neurotransmittern hat man sich schon in den 50er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts befasst. Schildkraut stellte die Noradrenalin-Hypothese auf, die besagt, dass eine Depression auf ein Noradrenalin-Defizit an den noradrenergen Synapsen zurückgeführt werden kann (Schildkraut, 1965). Etwa zur selben Zeit wurde auch die Hypothese aufgestellt, dass ein Mangel des Neurotransmitters Serotonin Depressionen verursacht (Coppens, 1967). Beiden Vermutungen lag die Annahme zugrunde, dass die Ursache einer depressiven Erkrankung auf einem Minderangebot an biogenen Aminen wie Noradrenalin und Serotonin beruht.

Wegweisend für die „Amin-Defizit-Hypothese“ waren mehrere Studien, die sich mit der Wirkungsweise von Medikamenten beschäftigten, welche die Neurotransmitterkonzentrationen an unterschiedlichen Angriffspunkten im Stoffwechsel beeinflussen. Man stellte fest, dass Monoaminoxidase-Hemmer vor allem den enzymatischen Abbau von Noradrenalin und Serotonin hemmen, die trizyklischen Antidepressiva hingegen, welche auch heute noch zur Therapie von depressiven Erkrankungen ihren Einsatz finden, die Wiederaufnahme der Neurotransmitter aus dem synaptischen Spalt in die Präsynapse inhibieren. Die gemeinsame Endstrecke dieser beiden Vertreter der genannten Medikamentengruppen ist demzufolge die Erhöhung der Neurotransmitter im synaptischen Spalt (Spector et al., 1960, Klerman & Cole, 1965, Kuhn, 1958). Aber auch ein Minderangebot an Dopamin, einem weiteren biogenen Amin, im synaptischen Spalt kann depressive Symptome wie Anhedonie, Antriebsstörungen und Müdigkeit verursachen (Korf & van Praag, 1971).

Interessant ist auch, dass die „Amin-Defizit-Hypothese“ durch mehrere Untersuchungen des Wirkstoffs Reserpin bekräftigt wird. Dieser Wirkstoff wurde um die 1960er-Jahre bei Patienten gegen Bluthochdruck eingesetzt. Mehrere Beobachtungen zeigen auf, dass Reserpin die Konzentration von biogenen Aminen im Gehirn senkt und somit eine depressive Symptomatik verursachen kann (Achor et al., 1955, Iversen et al., 1965, Shore, 1962, Freis, 1954).

Erstaunlich ist die Tatsache, dass nach Gabe von Antidepressiva, welche die Wiederaufnahme der Neurotransmitter im synaptischen Spalt hemmen, die Konzentration von Noradrenalin und Serotonin im synaptischen Spalt steigt, die antidepressive Wirkung allerdings erst mit einer zeitlich versetzten Latenz von mehreren Wochen eintritt (Kasper et al., 2006). Paradoxe Weise zeigen jedoch starke Reuptake-Hemmer wie Kokain und diverse Amphetamine langfristig keinen antidepressiven Effekt bzw. nur eine kurzzeitige Stimmungsaufhellung mit folgendem Stimmungseinbruch und depressiver Symptomatik (Müller et al., 2004). Da eine ausreichende Erklärung hierfür fehlt, wurde in den letzten Jahren die „Neuroplastizitätshypothese“ der Depression geboren. Sie beruht auf der Annahme, dass Antidepressiva eine Veränderung der neuronalen Plastizität bewirken. Anders formuliert: Synapsen, Nervenzellen und verschiedene Hirnareale werden durch eine antidepressive Medikation so umorganisiert und moduliert, dass insgesamt die Funktionalität dieser Areale wiederhergestellt wird (Duman, 2002). Auch in anderen Studien wurde erkannt, dass durch die Modulationsfähigkeit von Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren neue Verschaltungen im ZNS gebildet werden und es zur Steigerung der Neuroplastizität kommt (Gray et al., 2003, Zhou et al., 2006).

Eine wichtige Rolle bei der Neuausbildung von neuronalen Verschaltungen spielen Neurotrophine, die als Signalstoffe zwischen zwei Nervenzellen fungieren und denen eine wichtige Rolle in der Neuroplastizität und Neurogenese zukommt. (Lessmann et al., 2003). Ein bekannter Vertreter ist das Neurotrophin BDNF (Brain-Derived-Neurotrophic-Factor), welches in hoher Konzentration im Hippocampus zu finden ist (Smith et al., 1995).

So konnten Pittenger et al. darlegen, dass die BDNF-Konzentrationen bei Personen, die stressauslösenden Faktoren ausgesetzt werden, deutlich niedriger waren als bei Personen, die eine antidepressive medikamentöse Therapie erhielten (Pittenger &

Duman, 2008). Auch in einer weiteren Untersuchung konnte aufgezeigt werden, dass bei Personen, die an einer Depression erkrankt waren, niedrige Serum-BDNF-Spiegel auftraten (Molendijk et al., 2014). Diese Erkenntnisse geben zur Annahme Anlass, dass hohen BDNF-Konzentrationen ein antidepressiver Effekt zukommt.

In den letzten Jahren hat man sich ausgiebig mit strukturellen Veränderungen des Gehirns bei depressiv Erkrankten auseinandergesetzt. So zeigen viele Studien, dass bei Individuen, die an affektiven Störungen leiden, die Hirnvolumina und die metabolische Aktivität des Hippocampus und des präfrontalen Kortex reduziert sind (Bremner et al., 2000, Drevets et al., 1997).

Bereits 1985 stellte der Neuroendokrinologe Sapolsky Nachforschungen an, inwiefern sich Kortisol neurotoxisch auf den Hippocampus auswirkt. Er applizierte Ratten Kortisol direkt in das Gehirn und erzeugte bei ihnen Stresssituationen. Mit dieser Studie stellte er Vermutungen darüber an, dass eine erhöhte Kortisolsubstitution zu einem Untergang der Neuronen im Hippocampus führen könnte (Sapolsky, 1985, Sapolsky et al., 1985). Allerdings geht man heutzutage eher davon aus, dass es sich nicht um den Untergang von Neuronen im Hippocampus handelt, sondern eher um eine Volumenabnahme, was Studien ergaben, die sich mit Untersuchungen von hippocampalen Strukturen post mortem beschäftigt haben. So erkannte man, dass sich in den Arealen des Hippocampus weniger Neuroglia befand und folglich das Hirnvolumen abnahm (Stockmeier et al., 2004). Auch in mehreren Metaanalysen konnten im Vergleich zu Kontrollgruppen verminderte Volumina im Hippocampus festgestellt werden (Campbell et al., 2004, Videbech & Ravnkilde, 2004).

Neuroendokrinologische Aspekte sind für die Genese einer affektiven Störung von besonderer Relevanz. So können Symptome einer Hypothyreose wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Antriebsstörung leicht mit den Symptomen einer Depression verwechselt werden. Folglich muss eine Schilddrüsenunterfunktion bei Verdacht auf eine Depression stets labordiagnostisch ausgeschlossen werden und zählt somit zu einer der wichtigsten Differentialdiagnosen. Schilddrüsenhormone werden unter anderem auch als Augmentation zur Therapie bei depressiven Erkrankungen eingesetzt (Bauer & Whybrow, 2001). Eine Limitation der Wirkung als Adjuvans wurde jedoch bei einem Polymorphismus des Typ1-Dejodase-Gens beobachtet. Bei einem Polymor-

phismus in diesem Gen kann das Schilddrüsenhormon Tetrajodthyronin (T4) nicht in das metabolisch aktive Schilddrüsenhormon Trijodthyronin (T3) umgewandelt werden. Patienten könnten in dem Fall eher von einer T3-Supplementierung profitieren als von einer T4-Substitution (Cooper-Kazaz et al., 2009).

Der menschliche Körper reagiert auf Stress sowohl mit einer Aktivierung des Sympathikus als auch mit der Freisetzung von Kortisol, einem Stresshormon, welches in der Nebenniere produziert wird. Bei dem Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System handelt es sich um eine Reihe physiologischer Abläufe, bei denen es am Ende der Kaskade zu einer Freisetzung des Hormons Kortisol kommt (Pariante & Lightman, 2008). Bereits 1967 wurden Untersuchungen zu Kortisolveränderungen bei Patienten mit depressiven Erkrankungen durchgeführt. So stellten Sachar et al. fest, dass Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollgruppen erhöhte Kortisolwerte aufwiesen (Sachar, 1967). Auch in einer weiteren Studie aus dem Jahr 1975 konnte bei 50 Prozent der Patienten nach Durchführung eines Dexamethason-Suppressionstests keine Erniedrigung des Kortisolwertes festgestellt werden (Stokes et al., 1975).

Im Kapitel 3.5 wird explizit auf Kortisol und dessen Bedeutung in Zusammenhang mit affektiven Störungen eingegangen und gezielt Bezug auf die Neuroendokrinologie genommen.

## **2.6 Psychologische, lerntheoretische und soziale Faktoren**

Sowohl psychologische als auch soziale Faktoren werden heutzutage als Auslöser affektiver Störungen angesehen. Demzufolge können psychische Belastungen und Konflikte zum Ausbruch einer depressiven Episode führen. Einige Untersuchungen beschäftigten sich damit, inwieweit bereits pränatale Stressbelastungen von Müttern die Entstehung von Depressionen und psychischen Erkrankungen bei ihrem Nachwuchs begünstigen könnten.

In einer Datenerhebung wurde untersucht, inwiefern sich erhöhter Stress und Ängstlichkeit der Mutter pränatal während der Schwangerschaft auf ein Kind auswirken. Es konnte aufgezeigt werden, dass bei Neugeborenen vermehrt Verhaltensprobleme, emotionale Probleme sowie eine postnatal erhöhte Ängstlichkeit und depressive Störungen auftreten (O'Connor et al., 2003). Auch ist bekannt, dass schwangere Frauen,

die an einer Depression erkrankt sind, eine hohe Komorbidität mit Stress und Angsterkrankungen aufweisen (Goodman & Tully, 2009).

Eine weitere Analyse ergab, dass ein geringer uteriner Blutfluss mit einer Frühgeburtlichkeit und einem niedrigen Geburtsgewicht assoziiert ist, ein niedriges Geburtsgewicht wiederum jedoch als späterer Marker für die Entstehung einer Depression angesehen werden kann (Teixeira et al., 1999, Costello et al., 2007).

Auch frühe Kindheitstraumata, wie der Verlust der Eltern, können als Ursache für die Entstehung depressiver Erkrankungen vorausgesetzt werden. Eine Studie aus dem Jahr 2011 mit 325 Kindern und Jugendlichen, die zwei Monate nach Verlust eines Elternteils nach Symptomen einer Depression befragt wurden, zeigte eindrücklich, dass 25 % der Studienteilnehmer eine depressive Episode und wiederum 24 % eine leichtgradig depressive Episode ausbildeten. Schlussfolgernd kann angenommen werden, dass der Tod eines Elternteils ein Risikofaktor für die Ausbildung einer Depression ist (Gray et al., 2011).

In einer anderen Publikation wurde der Zusammenhang zwischen sexuellem Missbrauch in der Kindheit und dem Schweregrad einer depressiven Symptomatik ermittelt. Bei einer Stichprobe von 105 Patienten, bei denen eine Depression diagnostiziert wurde, wiesen Frauen und Männer mit sexuellen Missbrauchserfahrungen in der Kindheit eine stark ausgeprägte depressive Symptomatik im Vergleich zu Individuen ohne Missbrauchserfahrungen in der Vergangenheit auf, sodass von einem klaren Bezug ausgegangen werden kann (Gamble et al., 2006).

Als gesicherte Auslösefaktoren für die Entstehung von depressiven Störungen gelten „kritische Lebensereignisse“. Unter anderem gehören hierzu beispielsweise der Verlust eines nahestehenden Angehörigen, Partnerproblematik, Arbeitsplatzverlust, Wohnungsverlust, Umzug, sozialer Ab/Aufstieg und Familienkonflikte. Aber auch somatische Auslöser wie zum Beispiel chronische Erkrankungen, hormonelle Störungen, Wochenbett, schwere Operationen oder Abmagerungskuren und Diäten können die Prävalenz von affektiven Störungen steigern (Frank, 2012, S 56).



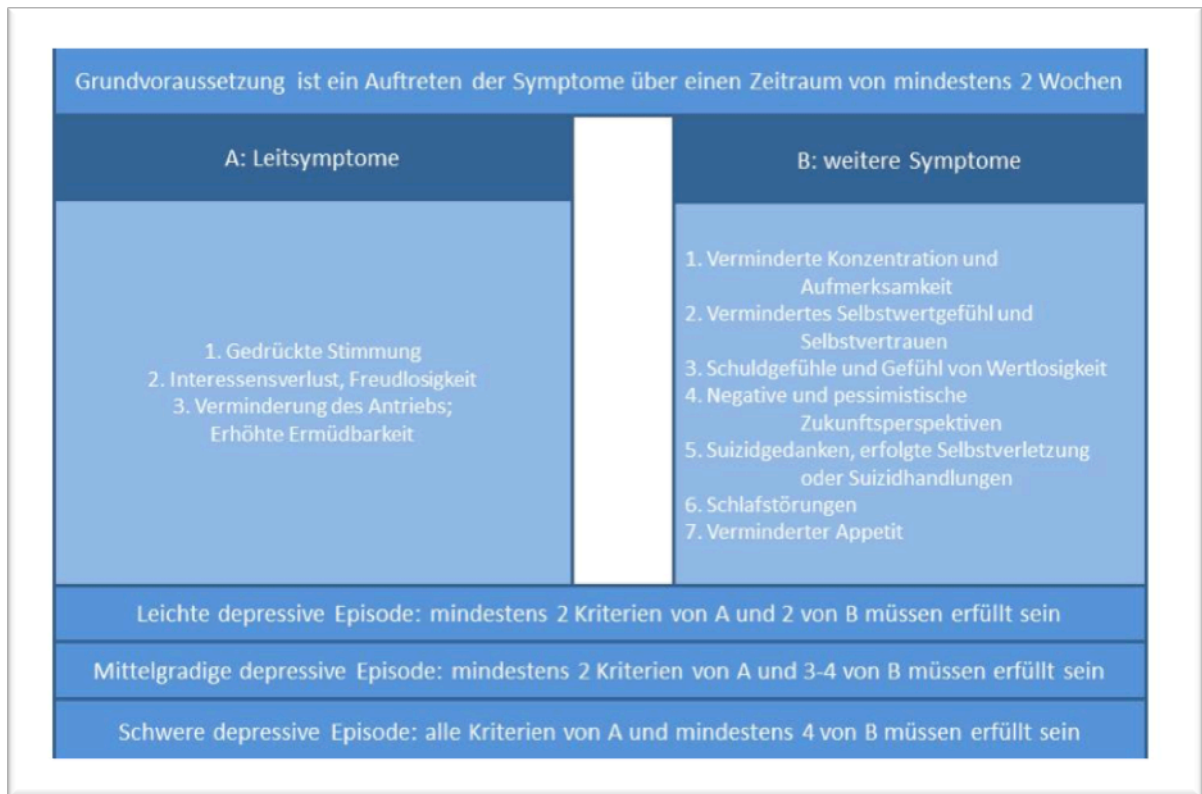
Nicht unerwähnt bleiben darf, dass das Zusammentreffen von mehreren kritischen Lebensereignissen innerhalb eines Monats das Risiko, an einer Depression zu erkranken, erhöhen kann (Kendler et al., 1998). Allerdings besitzt jedes Individuum einen unterschiedlichen Umgang mit Stressoren bzw. individuell divergierende Stressbewältigungsstrategien. So konnte eine Studie von De Jong et al. aufzeigen, dass Individuen mit höheren Neurotizismuswerten tägliche Alltagsbelastungen, wie zum Beispiel „im Stau stehen“ oder Diskussionen am Arbeitsplatz, schon als belastend empfanden (De Jong et al., 1999). Eysenck definiert den Neurotizismus als eine Persönlichkeitsstruktur, die eher als emotional labil und ängstlich eingestuft wird (Eysenck, 1990). Dementgegen steht die Resilienz, die „psychische Widerstandsfähigkeit“. Individuen mit einer hohen Resilienz greifen in Belastungs- und/oder Krisensituationen sowohl auf persönliche als auch soziale Ressourcen zurück, um auf diese Weise ihre psychische Gesundheit zu erhalten, und unterliegen daher einer geringeren Gefahr, an Depressionen zu erkranken (Feder et al., 2009). Menschen mit hoher Resilienz können demzufolge als „stressresistenter“ angesehen werden.

Seit langer Zeit bekannt sind lerntheoretische Modelle zur Entstehung einer Depression bzw. Ansätze, wie das Modell der erlernten Hilflosigkeit, das von Seligman beschrieben wurde. Die „erlernte Hilflosigkeit“ wird definiert als eine Situation, der sich ein Mensch hilflos ausgesetzt fühlt und von der er annimmt, sie nicht selbst beeinflussen zu können. Dieses Individuum erträgt die unangenehmen Erfahrungen als durch das eigene Verhalten unabwendbar, merkt jedoch, dass andere Personen diese Situation sehr wohl kontrollieren können. Dies führt zum Gefühl des eigenen Versagens und somit zum „Erlernen“ von Hilflosigkeit und kann die Entwicklung einer Depression zur Folge haben (Seligman, 1975).

## **2.7 Symptomatik und Diagnostik der Depression**

Zur Klassifikation psychiatrischer Krankheitsbilder gibt es zwei angewandte Systeme. Das ist zum einen die ICD-10, die in Deutschland zur Detektion psychiatrischer Störungen eingesetzt wird, und zum anderen das DSM V, welches in den USA als Klassifikationssystem der Wahl gilt und hauptsächlich dort Anwendung findet. Das Augenmerk richtet sich hier hauptsächlich auf die ICD-10. Erstmals wurde die ICD-10 im Jahr 1980 von Rudolf Degkwitz in die deutsche Sprache übersetzt. In der ICD-10 wird die Depression unter den affektiven Störungen aufgeführt und mit F32 als „de-

pressive Episode“ codiert, welche nochmals in leichte (F32.0), mittelgradige (F32.1) oder schwere depressive Episode ohne (F32.2) bzw. mit psychotischen Symptomen (F32.3) aufgeteilt wird. Die Leitsymptome einer depressiven Episode sind gedrückte Stimmung, Interessensverlust, Freudlosigkeit, Verminderung des Antriebs und erhöhte Ermüdbarkeit. Weitere Symptome sind: Verminderte Konzentrationsfähigkeit, Aufmerksamkeitsminderung, vermindertes Selbstwertgefühl, vermehrte Schuldgefühle, Gefühl der Wertlosigkeit, Gefühl der inneren Leere („Gefühl der Gefühllosigkeit“) sowie negative als auch pessimistische Zukunftsgedanken bis hin zu Suizidgedanken und Suizidhandlungen. Zusätzlich spricht man bei Auftreten folgender Symptome von einem somatischen Syndrom: Libidoverlust, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit und Schlafstörungen (Dilling, 2014 , S. 169-171). Grundvoraussetzung zur Diagnosestellung einer depressiven Episode ist das Auftreten der depressiven Symptomatik über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen. Auch müssen andere Ursachen, die eine Depression kaschieren können, ausgeschlossen werden. Insbesondere können Medikamente, Drogen, aber auch andere somatische Krankheitsbilder wie zum Beispiel eine Schilddrüsenunterfunktion eine ähnliche Symptomatik verursachen (Rudolf, 2006). Somit sollte auf eine umfangreiche Anamnese mit körperlicher sowie labordiagnostischer und apparativer Diagnostik in anderen Fachdisziplinen nicht verzichtet werden. Einen Überblick über die Differenzierung der Schweregrade der unipolaren Depression bietet Abbildung 1.



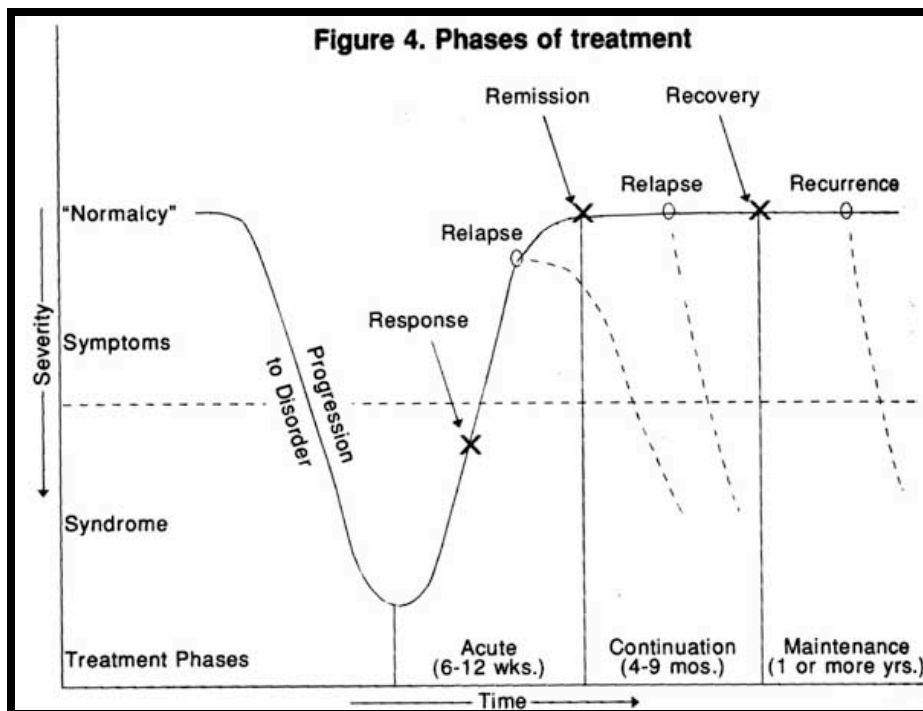
**Abbildung 1: Differenzierung der Schweregrade einer unipolaren Depression nach der ICD-10-Klassifikation (Dilling, 2014)**

In der Hamilton-17-Item-Skala werden folgende Symptome abgefragt: Depressive Verstimmung, Schuldgefühle, Suizid, Schlafstörungen, Beeinträchtigung in der Arbeit, depressive Hemmung, Psychomotorik, Ängste, körperliche Symptome, Störungen in der Libido, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht.

## 2.8 Therapie und Verlauf

Primäres Ziel der Therapie depressiver Erkrankungen ist die Symptomreduktion mit vollständiger Remission. Zudem wird eine Rückfallprophylaxe nach erfolgter Stabilisierung angestrebt sowie die Verhinderung einer Chronifizierung der Erkrankung. Zudem soll die psychosoziale und berufliche Leistungsfähigkeit wiederhergestellt werden (Keller, 2003, Ballenger, 1999).

Kupfer erstellte 1991 ein grafisches Modell, anhand dessen er den Verlauf und die entsprechenden Behandlungsabschnitte einer depressiven Erkrankung ersichtlich machte. So können verschiedene Stadien einer depressiven Erkrankung bestimmten Behandlungsabschnitten zugeteilt werden. Diese werden unterteilt in eine Akut-, Erhaltungs- und rezidivprophylaktische Therapie (Kupfer, 1991).



**Abbildung 2: Erkrankungsphasen und Behandlungsabschnitte (Kupfer, 1991)**

In Abbildung 2 werden die Erkrankungsphasen und die Behandlungsabschnitte dargestellt. Ein in der Akuttherapie über 50 %iger Rückgang der depressiven Symptomatik bedeutet, dass die Therapie wirkt (Response); hat die klinische Symptomatik komplett nachgelassen, so kann von einer Remission gesprochen werden (Thase, 1999). Sobald während der Erhaltungstherapie erneut depressive Symptome auftreten, spricht man von einem Rückfall (Relapse). Nach einem vier- bis neunmonatigen symptomlosen Intervall bedeutet dies eine vollkommene Genesung (Recovery). Treten nach dem neunmonatigen Zeitintervall jedoch erneut depressive Symptome auf, so ist die Erkrankung abermals ausgebrochen; man spricht dann von einem Rezidiv (Recurrence) (Kupfer, 1991). Zur Verifizierung des Therapieerfolgs sollten klinische Skalen Anwendung finden, um den Rückgang der depressiven Symptomatik besser beurteilen zu können. Hierfür bietet sich zum Beispiel die Hamilton-Skala an, mit der die Symptomatik objektiv erfasst werden kann und auf die im Kapitel 4.5 eingegangen wird.

In der sechs- bis zwölfwöchigen, zumeist medikamentösen Akuttherapie wird versucht, die depressive Symptomatik zu behandeln und den Leidensdruck des Patienten weitestgehend zu minimieren. Da das Rückfallrisiko nach erfolgter Remission ohne therapeutische Intervention bei etwa 70 % liegt, sollte die Erhaltungstherapie für ca.

vier bis neun Monate fortgeführt werden, möglichst mit der bisherigen medikamentösen Therapie, die seinerzeit zur Remission geführt hat (Geddes et al., 2003). Erst nach vier bis neun Monaten sollte die Medikation langsam ausgeschlichen werden, um ein Rückfallrisiko zu vermeiden (Kennedy et al., 2016). Supportiv können in der Akuttherapie sowie in der Erhaltungstherapie psychotherapeutische Gespräche ihren Einsatz finden (de Jong-Meyer et al., 2007).

Da depressive Erkrankungen häufig rezidivieren können, empfiehlt es sich, bei Individuen, die in der Vergangenheit mehrere depressive Episoden aufwiesen, die medikamentöse Therapie kontinuierlich fortzusetzen. Die psychopharmakologische Therapie kann in solchen Fällen über einen Zeitraum von etwa zwei Jahren fortgeführt werden. Als Mittel der Wahl sollte unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils dasjenige Medikament Anwendung finden, das in der Vergangenheit erfolgreich zur Stabilisierung des Patienten beigetragen hat (Geddes et al., 2003, Frank et al., 1990).

Casacalenda et al. verglichen in einer Metaanalyse Patienten, die sich einer pharmakologischen Depressionsbehandlung unterzogen hatten, mit solchen, die an einer alleinigen psychotherapeutischen Depressionsbehandlung teilnahmen. Sie konnten aufzeigen, dass die Remissionsrate bei einer psychotherapeutischen Behandlung bei 46,3 % lag. Bei Patienten, die eine psychopharmakologische Therapie erhielten, lag sie bei 46,6 % und bei der Kontrollgruppe ohne Therapie bei 24,4 %. Es konnte in dieser Metaanalyse veranschaulicht werden, dass zwischen einer pharmakologischen und psychotherapeutischen Therapie keine wesentlichen Unterschiede bestehen, jedoch diese beiden Therapieformen in ihrer Wirksamkeit der Kontrollgruppe ganz klar überlegen sind (Casacalenda et al., 2002). Möglicherweise bedarf aber ein ausschließlich psychotherapeutisches Vorgehen einer längeren Zeitspanne bis zur Genesung.

### **3 Grundlagen des Glukokortikoids Kortisol**

Das folgende Kapitel befasst sich mit allgemeinen Grundlagen des Glukokortikoids Kortisol. Dargelegt werden sollen zunächst neben der Synthese auch neuroanatomische und neurophysiologische Aspekte. Diese Grundlagen sind Voraussetzung, um Auswirkungen und Funktionen dieses Hormons auf den Körper sowie dessen Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen verstehen zu können.

#### **3.1 Die Funktion von Kortisol im Organismus**

Kortisol ist unentbehrlich für den menschlichen Körper und wird für bedeutende Stoffwechselprozesse im Organismus benötigt. Bei Stresssituationen, Krankheiten und emotionalen Belastungen wird es als „Stresshormon“ verstärkt in den Blutkreislauf freigesetzt. Kortisol führt zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels bei Hungerphasen oder Belastungssituationen. Bei einem langfristig erhöhten Kortisolspiegel überwiegen jedoch die negativen Aspekte. So kann zum Beispiel ein kortisolbedingter dauerhaft erhöhter Blutzuckerspiegel die Genese eines Typ-2-Diabetes triggern und die katabole Stoffwechselsituation den Organismus langfristig schädigen und diesen letztlich an den Rand der Erschöpfung bringen (Hick, 2006, S. 218-219, Klink, 2005).

Die Glukokortikoide, zu denen auch Kortisol zählt, wurden nach ihrer Wirkung und ihrem Einfluss auf den Kohlenhydratstoffwechsel benannt. Eine ihrer bedeutendsten Funktionen ist die Induzierung der Gluconeogenese in der Leber. Hier kann aus Proteinen bzw. Aminosäuren Glucose gebildet werden, die über eine Aktivierung der Glykogensynthese als Glykogen in der Leber gespeichert oder aber in Form von freier Glucose in den Blutkreislauf abgegeben wird. Zusätzlich wirkt Kortisol als Antagonist zu Insulin, was eine vermehrte Glucoseaufnahme in die Zellen unterdrückt. Beide Mechanismen bewirken einen Anstieg des Blutzuckerspiegels. Durch diesen Effekt ist der Körper in der Lage, Nahrungskarenzen, Hungerperioden und starke körperliche Belastungen zu überstehen (Hick, 2006, S. 218-219).

Ferner hemmt Kortisol die Lipogenese und fördert die Lypolyse, was zu einem Anstieg freier Fettsäuren im Blut führt. Diese Effekte verdeutlichen, dass Kortisol eine katabole Wirkung auf den Organismus besitzt. Besonders im Vordergrund stehen hier die beim Muskelabbau abgesonderten freien Aminosäuren, die – wie bereits erwähnt – in die

Gluconeogenese einfließen (Silbernagl, 2007, S. 258, S. 298, Rassow, 2006, S. 593-599).

Ein weiteres Merkmal von Kortisol ist der katabole Effekt auf die Knochensubstanz. Bei vielen Autoimmunerkrankungen kommen im Rahmen der medikamentösen Behandlung häufig Glukokortikoide in hohen Dosierungen zum Einsatz. Ein kontinuierlicher Einsatz von Glukokortikoiden kann eine Glukokortikoid-induzierte Osteoporose zur Folge haben und schließlich zu Frakturen führen (Lange & Muller-Ladner, 2007).

Ein weiterer bedeutsamer Effekt von Kortisol liegt in der Manipulation des Immunsystems. Während einer Immunabwehr des Körpers werden die Biosynthese der Interleukine hochreguliert und die Produktion von Immunabwehrzellen wie Granulozyten, Lymphozyten und die Antikörperproduktion angeregt. Die Interleukine stimulieren die Kortisolsynthese sowohl über eine indirekte Wirkung auf den Hypothalamus als auch über eine direkte Wirkung auf hypophysärer Ebene. Kortisol bewirkt seinerseits die Hemmung der Interleukinbiosynthese, was schließlich zu einer Supprimierung des Immunsystems führt und die Immunantwort begrenzt. Auf diese Weise können Entzündungsprozesse gehemmt werden. In der Medizin macht man sich diesen Effekt bei Organtransplantationen zunutze, wo Glukokortikoide ihre Anwendung finden, um eine Abstoßungsreaktion des Transplantats durch die eigene Immunabwehr zu vermeiden. Auch bei Autoimmunerkrankungen werden Glukokortikoide zur Immunsuppression eingesetzt, um eine überschießende Reaktion des Immunsystems gegen körpereigenes Gewebe zu unterdrücken (Rassow, 2006, S. 593-599, Klinker, 2005, S. 535-544).

Den Glukokortikoiden kann auch eine zentrale Wirksamkeit zugeschrieben werden. Aufgrund ihrer Lipophilie besitzen sie die Möglichkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und in das ZNS zu gelangen (Pardridge & Mietus, 1979). Dort können sie über verschiedene Kortikosteroidrezeptoren ihre Wirkung entfalten (Holsboer, 2000).

Die unterschiedlichen Rezeptoren und deren Funktionen werden im Kapitel 3.4 näher ausgeführt.

### 3.2 Kortisolbiosynthese

Ort der Synthese des Hormons Kortisol ist die Nebennierenrinde (NNR), wobei als übergeordnetes Zentrum der Hypothalamus und die Hypophyse eine entscheidende Rolle im Regulationsmechanismus spielen. Das aus dem Hypophysenvorderlappen (HVL) freigesetzte glandotrope Hormon ACTH stimuliert die hormonproduzierenden Zellen in den Nebennierenrinden. Diese Zellen besitzen die Fähigkeit, Glukokortikoide, Mineralokortikoide und zu einem geringen Teil auch Geschlechtshormone zu synthetisieren. Alle Hormone der NNR werden aufgrund ihres Sterangerüsts als Steroidhormone bezeichnet, deren Ausgangssubstanz das Cholesterin ist. Lokalisiert sind die hormonproduzierenden Zellen der Glukokortikoide in der Zona fasciculata der NNR.

Der größte Teil des zur Hormonbiosynthese benötigten Cholesterins stammt aus LDL (Low-Density-Lipoprotein). Aufgrund der lipophilen Eigenschaft benötigt Cholesterin ein Transportvehikel. Diese Funktion übernimmt LDL und versorgt die peripheren Gewebe mit dem von der Leber produzierten Cholesterin. LDL bindet an LDL-Rezeptoren und gelangt über Endozytose aus der Blutbahn in die Zelle und wird dort in Form von Cholesterinestern gespeichert. Besteht im Organismus ein Bedarf an Kortisol, steigt ACTH und bewirkt über eine Phosphorylierung der Proteinkinase A eine Aktivierung der Cholesterinesterase in der NNR. Dadurch wird Cholesterin freigesetzt, welches von den hormonbildenden Zellen zur Synthese von Kortisol benötigt wird.

Im nächsten Stoffwechselschritt wird Cholesterin über zwei Transportproteine an die Innenseite der Mitochondrienmembran transportiert, wo dann durch das Enzym Cholesterin-Desmolase die Stoffwechselprodukte Pregnenolon und Isocapronaldehyd synthetisiert werden (Rassow, 2006, S. 593-599).

Aus Pregnenolon können durch mehrere enzymatische Schritte verschiedene Steroidhormone produziert werden, deren Enzyme hauptsächlich einer der Untergruppen der Vertreter der Cytochrom-P450-Reihe angehören. Im letzten Stoffwechselschritt wird aus 11-Desoxykortisol über die 11 $\beta$ -Hydroxylase das Zielprodukt Kortisol generiert (Mason et al., 1997, Rassow, 2006, S. 593-599).

Aufgrund der lipophilen Disposition von Kortisol kann es nicht in der Zelle gespeichert werden, sondern diffundiert nach dessen Synthese in die Blutbahn, wo es in Komplexen mit Plasmaproteinen, gebunden an Transcortin, transportiert wird. Die Hormone



werden in der Leber durch verschiedene Enzymsysteme inaktiviert und über die Nieren im Urin ausgeschieden (Rassow, 2006, S. 593-599).

### **3.3 Neuroanatomie**

Der Hypothalamus, als Teil des Zwischenhirns, bildet zusammen mit der Hypophyse eine neuroendokrine Schaltzentrale. Insbesondere wird die Aktivität des Hypophysenvorderlappens (HVL) von hypothalamischen Steuerhormonen reguliert. Bei den hypothalamischen Steuerhormonen, die auch als Releasing Hormone bezeichnet werden, handelt es sich zumeist um Peptide, die von sekretorischen Neuronen des Hypothalamus produziert werden. Funktion der Steuerhormone ist die Stimulation der Hormonproduktion der endokrinen Zellen des HVL. Relevant ist auch das Prinzip der „negativen Rückkopplung“. Dadurch kann erreicht werden, dass die glandotropen Zellen des HVL bei Bedarf durch Hormone der nachgeschalteten endokrinen Drüsen gehemmt werden. Dies geschieht sowohl auf hypothalamischer als auch auf hypophysärer Basis (Lüllmann-Rauch, 2006, S. 408-432).

Die Funktion der unter der Sella turcica gelegenen Hypophyse als endokrine Drüse besteht darin, Effektor- und Steuerhormone in die Blutbahn auszuschütten. Die Hypophyse kann zum einen in eine Neurohypophyse, welche aus Nervengewebe besteht, und zum anderen in eine Adenohypophyse, welche mit Epithel ausgekleidet ist, unterteilt werden. Eine weitere Einteilung erfolgt in Hypophysenhinterlappen (HHL) und Hypophysenvorderlappen (HVL). Der HVL ist der Adenohypophyse und der HHL der Neurohypophyse zuzuordnen (Lüllmann-Rauch, 2006, S. 408-432).

Der HHL ist eine Fortsetzung des Hypothalamus und weist sowohl marklose Axone als auch fenestrierte Kapillaren auf. Die beiden Steuerhormone, antidiuretisches Hormon (ADH)/Vasopressin und Oxytocin, werden in den zwei hypothalamischen Kerngebieten Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis synthetisiert. Beide Kerngebiete bilden mit dem HHL eine funktionelle Einheit. Über einen axonalen Transport werden die Hormone in den HHL transportiert. Im HHL werden die beiden Hormone zwischengespeichert und können bei Bedarf durch weitlumige Kapillaren in den Blutkreislauf sezerniert werden. Oxytocin nimmt sowohl eine wichtige Rolle bei der Wehentätigkeit als auch beim Milchejektionsreflex ein. ADH hingegen bewirkt in der Niere eine Rückresorption von Wasser aus dem Primärharn, das über den Einbau

von Aquaporinen in das Sammelrohr generiert wird (Lüllmann-Rauch, 2006, S. 408-432, Wilson et al., 2013).

Der HVL enthält hauptsächlich Epithelzellen, welche von sinusoiden Kapillaren durchzogen sind. Die Hormone liegen im HVL gespeichert in Sekretgranula vor. Im HVL kommen unterschiedliche Zelltypen vor. So unterscheidet man je nach histologischer Anfärbbarkeit azidophile und basophile Zellgruppierungen. Die azidophilen Zellen sezernieren Hormone, die auch als nicht-glandotrope Hormone bezeichnet werden. Dies bedeutet, dass die Hormone ohne Zwischenschaltung weiterer endokriner Drüsen direkt am Endorgan wirken.

Gruppe der nicht-glandotropen azidophilen Zellen:

1. Somatotrope Zellen des HVL werden durch das Growth-Hormone-Releasing-Hormone (GHRH) aus dem Hypothalamus stimuliert. Diese Zellen produzieren das Growth Hormone (GH) bzw. Somatotropin. Dieses Hormon aktiviert die Proteinsynthese und die Zellproliferation und ist somit essenziell für ein normales Körperwachstum.
2. Im Hypothalamus werden Prolactin-Releasing-Factors (PRF) synthetisiert, welche mammatrope Zellen des HVL zur Synthese von Prolaktin stimulieren. Prolaktin ist sowohl für die Differenzierung der weiblichen Brust während der Schwangerschaft als auch für die Milchsekretion während der Stillphase verantwortlich.

Im Gegensatz hierzu stehen die basophilen Zellen. Sie bilden glandotrope Hormone, die endokrinen Drüsen wie Schilddrüse, Gonaden und Nebennieren zur Produktion weiterer Hormone stimulieren.

Gruppe der glandotropen basophilen Zellen:

1. Das vom Hypothalamus freigesetzte Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH) aktiviert thyrotrope Zellen des HVL, die das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) synthetisieren, welches die Schilddrüse zur Produktion der Schilddrüsenhormone T3 und T4 anregt.

2. Gonadotrope Zellen im HVL werden durch das Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH) aus dem Hypothalamus stimuliert und synthetisieren das follikelstimulierende Hormon (FSH) und das luteinisierende Hormon (LH), welche die Gonaden beider Geschlechter zur Produktion von Geschlechtshormonen stimulieren.
3. Die kortikotropen Zellen, die zur Produktion durch das hypothalamisch freigesetzte CRH stimuliert werden, synthetisieren Proopiomelanocortin (POMC). Dabei handelt es sich um ein Vorläufermolekül, das zusätzlich auch in Neuronen und in der Epidermis gebildet werden kann. POMC wird durch Proteinconver-tasen (PCs) in verschiedene Fragmente gespalten. Eines dieser POMC-Fragmente ist das adrenocorticotrope Hormon (ACTH), welches die Nebennierenrinden zur Produktion von Kortisol anregt. Weitere Spaltprodukte sind das  $\beta$ -Endorphin, das analgetisch wirksam ist, und das Melanozyten-stimulierende Hormon ( $\alpha$ -MSH), das in der Epidermis die Melanozytenproliferation aktiviert (Lüllmann-Rauch, 2006, S. 408-432).

Die Nebennieren sind endokrine Drüsen, die als Ort der Kortisolsynthese und Kortisolsekretion eine wichtige Funktion einnehmen. Bei den Nebennieren handelt es sich um ein paarig angelegtes Organ, den Nieren jeweils beidseits am oberen Nierenpol aufsitzend. Jede Nebenniere kann jeweils in Rinde und Mark eingeteilt werden, wobei die Rinde den größeren Anteil ausmacht. In den Zellen des Nebennierenmarks werden Katecholamine synthetisiert. Adrenalin und Noradrenalin werden dort bei starken Stressreaktionen bzw. einer Aktivierung des Sympathikus ausgeschüttet (Rummeny & Holzapfel, 2011).

Die Nebennierenrinde kann von außen nach innen in drei Zonen unterteilt werden. In der Zona glomerulosa, die direkt unterhalb der Organkapsel angrenzt, werden Mineralokortikoide freigesetzt. Bekanntester Vertreter ist das Aldosteron, welches die Natriumrückresorption in der Niere steigert. Es folgt die Zona fasciculata, welche zum größten Teil Glukokortikoide wie Kortisol sezerniert. Dem Nierenmark liegt die Zona reticularis an; dort werden Androgene wie z. B. Androstendion und Dehydroepiandrosteron (DHEA) produziert (Neville & O'Hare, 1985, Miller & Tyrrell, 1995).

Kortisol wird, wie bereits erwähnt, in der Nebennierenrinde synthetisiert und von dort in die Blutbahn und in den Körperkreislauf freigesetzt. Kontrolliert wird die Synthese durch übergeordnete Zentren wie dem HVL, vermittelt über ACTH, und indirekt auch dem Hypothalamus durch CRH. So triggert ACTH einerseits die Freisetzung von Kortisol aus der Nebennierenrinde, andererseits erhält es auch die Zellen, die in der NNR Kortisol produzieren. Bei einem Überangebot an ACTH würde es zu einem Überangebot an Kortisol im Blutkreislauf kommen. Bei einem ACTH-Mangel würden die Glukokortikoid-sezernierenden Zellen in der NNR jedoch atrophieren, und es käme schließlich zu einem Minderangebot dieses Hormons (Lüllmann-Rauch, 2006, S. 408-432).

### **3.4 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und der negative Feedback-Mechanismus**

Nach Aufzeigen von Funktion und Synthese des Glukokortikoids Kortisol und der anatomischen Grundlagen wird im Folgenden auf die HPA-Achse und deren negativen Feedback-Mechanismus eingegangen. Ziel der HPA-Achse ist die Bereitstellung von Kortisol für den Organismus in Stresssituationen und dessen Regulation.

Die Sekretion von ACTH und folglich auch von Kortisol unterliegt unabhängig von Stresssituationen einer circadianen Rhythmik mit sekretorischen Episoden. Die Frequenz und die Amplitude der sekretorischen Phasen sind in den frühen Morgenstunden am höchsten und nehmen im Tagesverlauf ab. Folglich sind morgens die höchsten Serumkortisolwerte festzustellen, wohingegen am Abend die niedrigsten Werte vorliegen (Sachar, 1975).

Die Aktivierung der HPA-Achse bewirkt im Hypothalamus die Freisetzung von CRH. Bei CRH handelt es sich um ein aus 41 Aminosäuren bestehendes Polypeptid, welches erstmalig von Vale et al. 1981 beschrieben wurde (Vale et al., 1981). Dieses Hormon bewirkt die Sekretion des glandotropen Hormons ACTH aus den POMC-Zellen der Hypophyse (Bruhn et al., 1984). Auch Vasopressin, das in verschiedenen hypothalamischen Kerngebieten aufzufinden ist und selbst nur als ein schwacher Aktivator der ACTH-Sekretion fungiert, wirkt synergetisch mit CRH und verstärkt dessen Wirkung (Watanabe & Orth, 1988). ACTH bewirkt schließlich eine Freisetzung des glandulären Hormons Kortisol aus der Zona fasciculata der NNR (Ohashi et al., 1986).

Das Prinzip der negativen Rückkopplung, welches auch als negativer Feedback-Mechanismus bezeichnet wird, beruht bei hohen Kortisolkonzentrationen auf einer Hemmung der Freisetzung von CRH und ACTH auf hypothalamischer bzw. hypophysärer Ebene und folglich eines dadurch bedingten Abfalls von Kortisol im Serum. (Heuser, 1998).

Kortisol besitzt durch seine lipophile Eigenschaft die Möglichkeit, über die Blut-Hirnschranke (BHS) in das ZNS zu gelangen, wo sich dessen Wirkung über Kortikosteroid-Rezeptoren entfaltet (Pardridge & Mietus, 1979). Der negative Feedback-Mechanismus wird dort auf zentraler Ebene von Kortikosteroid-Rezeptoren vermittelt. Zwei Typen von Kortikosteroid-Rezeptoren finden sich dort: Der Glukokortikoid-Rezeptor (GR) und der Mineralokortikoid-Rezeptor (MR) (Reul & de Kloet, 1985, Holsboer, 2000). Der GR kommt ubiquitär im ZNS vor und existiert in hohen Konzentrationen im Hypothalamus und Hippocampus. Der MR ist vorwiegend im Hippocampus anzutreffen. Es wurde festgestellt, dass der MR eine höhere Affinität zu Glukokortikoiden besitzt als der GR, und es wird vermutet, dass in stressfreien Situationen die Wirkung der Glukokortikoide überwiegend über MR-Rezeptoren generiert wird. Der GR vermittelt bei einem starken Anstieg der Glukokortikoide als Reaktion auf Stress die negative Rückkopplung von Kortisol. Dies geschieht über eine Hemmung der Expression des POMC-Gens in der Hypophyse. Dadurch wird primär die ACTH-Synthese und deren Sekretion supprimiert, und es kommt sekundär zu einer Verminderung des Kortisolspiegels (De Kloet et al., 1998). Man konnte feststellen, dass es durch einen chronischen Hyperkortisolismus zu einer Veränderung sowohl in der Rezeptordichte als auch in der Rezeptorfunktion kommt. Langfristig hat dies eine Downregulierung der Rezeptoren zur Folge (De Kloet et al., 1998). Diese Veränderungen führen zu einer Beeinflussung des negativen Feedback-Mechanismus und dementsprechend zu einer fehlenden Supprimierung der Kortisolsekretion (Holsboer, 2000).

Es lassen sich zwei bedeutsame Mechanismen zur Regulierung des Serumkortisols finden. Bei einem steilen und schnellen Anstieg des Kortisols spricht man von einer „schnellen Rückkopplung“, die in wenigen Minuten die Kortisolausschüttung vermindert. Außerdem gibt es die spät einsetzende Feedback-Hemmung, die durch einen längerfristigen Kortisolserumspiegel induziert wird. Hierbei spricht man auch von ei-

nem „integralen Feedback“. Durch diesen Regelkreis kann ein dynamisches Gleichgewicht aufrechterhalten werden, das sich an die äußeren Umstände und Veränderungen anpasst (Fehm & Born, 1989). In der nachfolgenden Abbildung wird die HPA-Achse schematisch dargestellt und veranschaulicht.

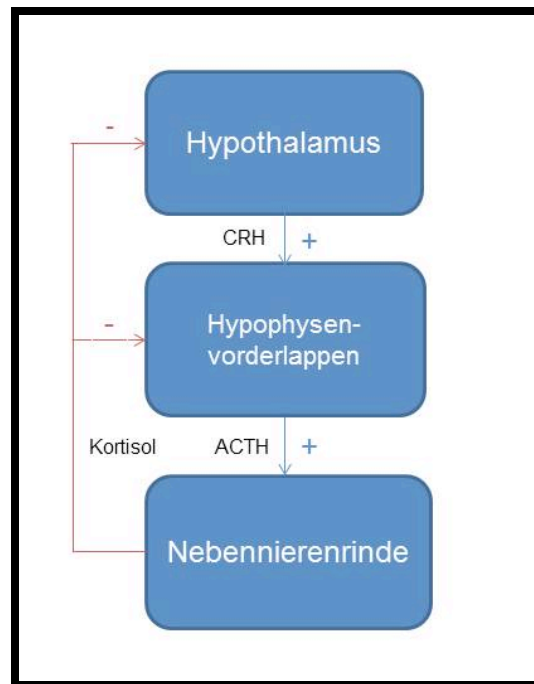


Abbildung 3: Schematische Darstellung der HPA-Achse (Hick, 2006, S. 207)

### 3.5 Glukokortikoidhaushalt bei Depression

Viele Studien der Vergangenheit und Gegenwart befassen sich mit der Annahme, dass ein erhöhter Serumkortisolspiegel und eine erhöhte Kortisolsekretion depressiv Erkrankter auf eine Dysbalance bzw. Dysregulation der HPA-Achse zurückzuführen sind (Carroll et al., 1976b). In diesem Kapitel wird im Speziellen auf einzelne Veränderungen in diesem wichtigen System bei Individuen mit depressiven Störungen eingegangen und ein Überblick über wissenschaftliche Untersuchungen gegeben. Im zweiten Abschnitt des Kapitels werden dann verschiedene Testverfahren besprochen, die in der Detektion von HPA-Achsen-Fehlregulationen ihre Anwendung finden.

Bereits 1957 untersuchten Board et al. das Blutserum von in stationär psychiatrischer Behandlung befindlichen Patienten auf Kortisolveränderungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Hier stellte sich heraus, dass im Blutserum signifikant höhere Kortisolwerte auffindbar sind im Vergleich zu denen, die der Kontrollgruppe angehören (Board et al., 1957). Auch Sachar kam in einer weiteren Datenerhebung zu dem Er-

gebnis, dass bei Individuen mit depressiver Symptomatik erhöhte Serumkortisolwerte auftreten (Sachar, 1967). Bei einer anderen Datenerhebung wurden bei stationär aufgenommenen Patienten wöchentlich Serumkortisolwerte bestimmt. Hier war festzustellen, dass die Höhe des Kortisolwerts mit der Schwere der depressiven Symptomatik korreliert (Gibbons, 1964).

Eine weitere Datenerhebung beschäftigte sich mit dem Vergleich von 60 depressiven Patienten und weiteren 35 Patienten, die an diversen anderen psychiatrischen Erkrankungen litten. Bei beiden Gruppen untersuchte man die freie Kortisolausscheidung im Urin. Bei über 40 % der depressiven Patienten konnten erhöhte Kortisolwerte im Urin gefunden werden. Die Kontrollgruppe kam im Vergleich lediglich auf 6 % (Carroll et al., 1976a). Weitere Untersuchungen der freien Kortisolausscheidung depressiver Patienten im Urin im Vergleich zu Kontrollgruppen oder Patienten mit unterschiedlichen psychiatrischen Erkrankungen ergaben ebenfalls signifikant erhöhte Werte und untermauern Carrolls Feststellung (Diebold et al., 1981, Kathol et al., 1989, Scott & Dinan, 1998, Maes et al., 1998).

In weiteren Erhebungen beschäftigten sich Wissenschaftler mit morphologischen Veränderungen in Hormondrüsen, die für die Kortisolsynthese essenziell sind. So konnten bei depressiven Patienten mit chronisch erhöhten Kortisolspiegeln anhand von bildgebenden Verfahren signifikant größere Nebennierenrindenvolumina festgestellt werden als in der Kontrollgruppe (Nemeroff et al., 1992). Zurückgeführt wird dies auf die Hypothese, dass bei depressiven Individuen chronisch erhöhte ACTH-Spiegel eine Nebennierenhypertrophie auslösen könnten. Diese Hypothese kann durch die Umstände bekräftigt werden, dass auch erhöhte ACTH-Konzentrationen bei Patienten mit affektiven Störungen gefunden wurden (Deuschle et al., 1997, Pfohl et al., 1985).

In einer weiteren wissenschaftlichen Arbeit zeigte sich, dass eine chronische Erhöhung von CRH zu einem Anstieg der kortikotropen Zellen führte und das Volumen der Hypophyse zunahm (Gertz et al., 1987). Krishnan et al. verfassten hierzu die Hypothese, dass es auch bei depressiven Patienten aufgrund einer Hypersekretion von CRH zu einer Volumenzunahme der Hypophyse kommen kann. Tatsächlich zeigten depressive Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl ein größeres Hypophy-

senvolumen als auch einen größeren Drüsenbereich. Veranschaulicht wurde dies mittels Magnetresonanztomografie (Krishnan et al., 1991).

In der Literatur finden sich Untersuchungen, die sich damit befassen, ob es zu veränderten Kortisolspiegeln im Speichel von depressiven Patienten kommt. So konnte in einer Metaanalyse mit 1345 depressiven Patienten und 1052 gesunden Kontrollpersonen kein signifikanter Unterschied in diesen beiden Gruppen im Bezug auf erhöhte Speichelkortisolwerte gefunden werden (Knorr et al., 2010).

In einer weiteren Arbeit wurde bei nicht medikamentös behandelten depressiven Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe festgestellt, dass der Speichelkortisolwert, der kurz nach dem Aufwachen gemessen wurde, in beiden Gruppen steil anstieg und sein Maximum nach etwa 30 Minuten erreichte. Interessant ist dabei, dass Patienten mit Depressionen ca. 25 Prozent mehr Kortisol als die Kontrollgruppe freisetzen. Nach 60 Minuten waren jedoch in beiden Gruppen die Kortisolwerte wieder nahezu gleich (Bhagwagar et al., 2005).

Auch die zirkadiane Rhythmik der Kortisolsekretion, mit maximalen Werten in den frühen Morgenstunden und niedrigen Werten in der Nacht, zeigt sich bei depressiven Patienten gestört. So ergab eine Studie von Sachar et al. erhöhte Kortisolkonzentrationen sowohl in den späten Abendstunden als auch in den späten Morgenstunden, während sich die Kortisolsekretion bei gesunden Probanden zu dieser Zeit auf dem Tiefstand befindet (Sachar et al., 1973).

Eine weitere Studie beschäftigte sich ebenfalls mit der zirkadianen Rhythmik bei depressiven Studienteilnehmern im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Innerhalb von 24 Stunden wurden bei den Teilnehmern alle 30 Minuten Blutproben abgenommen und auf Kortisolveränderungen untersucht. Man ermittelte bei den depressiven Teilnehmern erhöhte mittlere Serumkortisolwerte (Abbildung 4) und erhöhte mittlere ACTH-Werte (Abbildung 5) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Weiterhin stellte man eine erhöhte Frequenz der pulsatilen Kortisolausschüttung während der Abendstunden im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe fest (Deuschle et al., 1997).



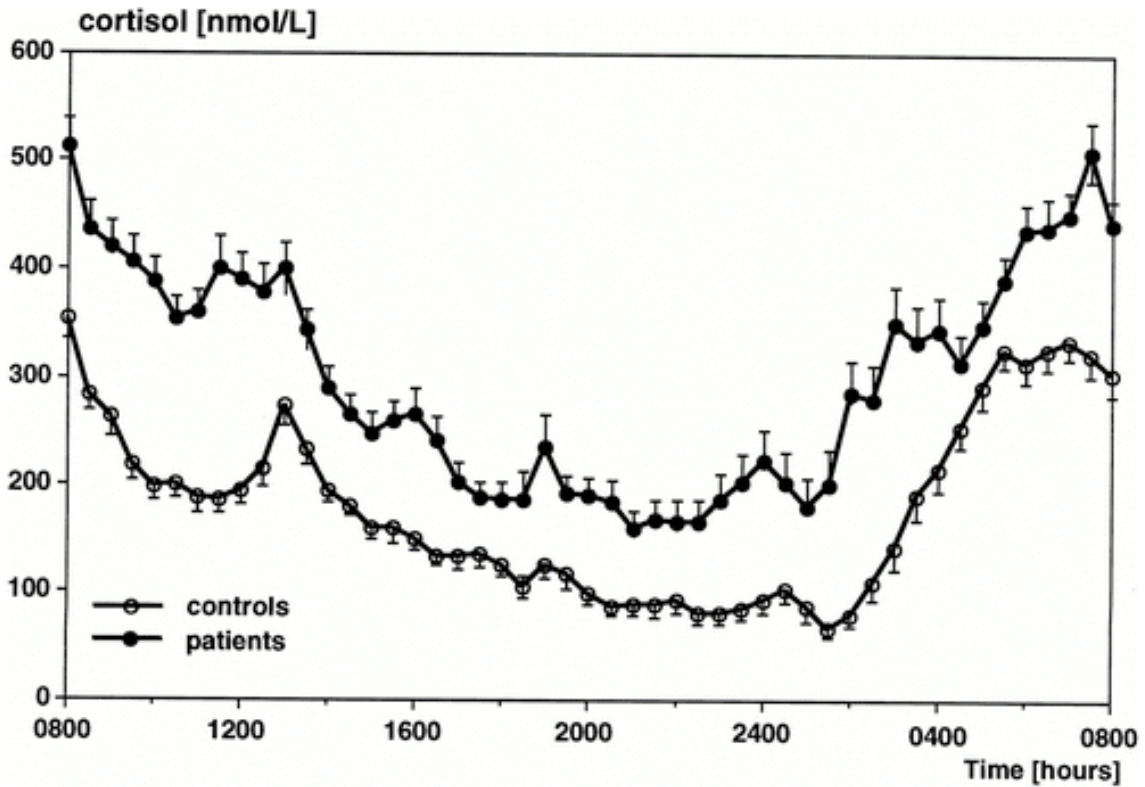


Abbildung 4: Tagesprofil von mittleren Serumkortisolspiegeln bei depressiven Patienten und gesunder Kontrollgruppe (Deuschle et al., 1997)

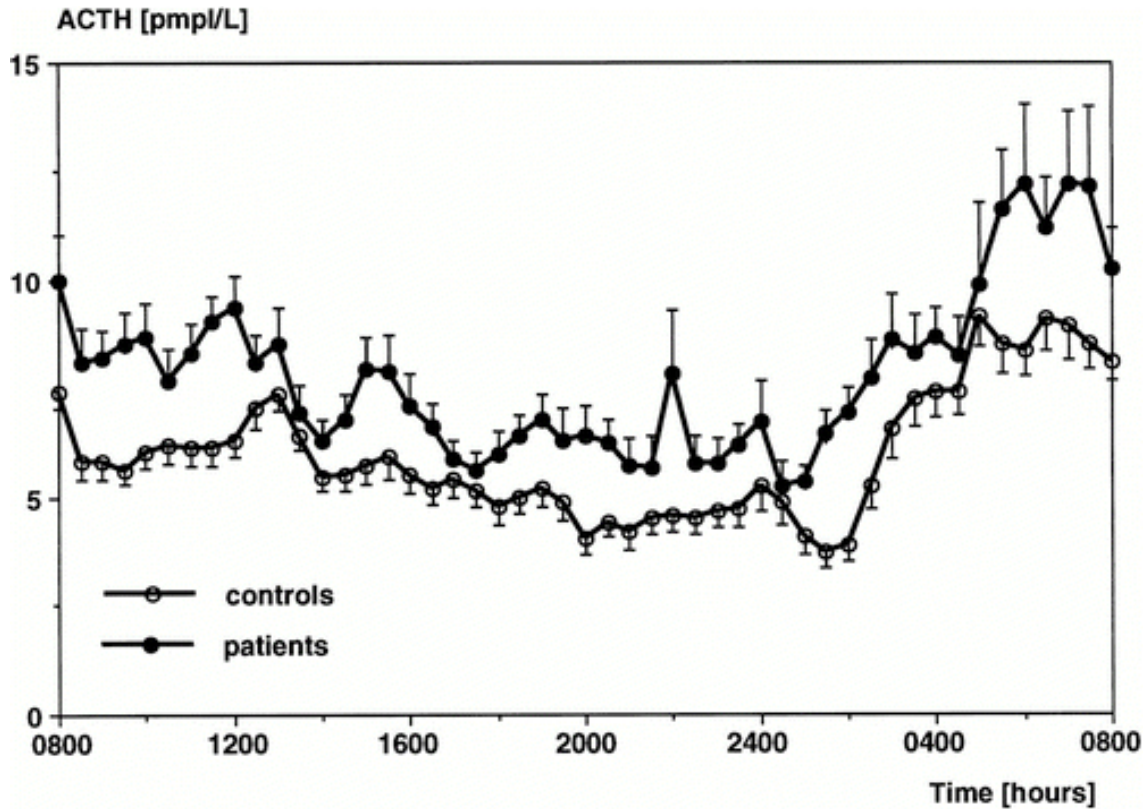


Abbildung 5: Tagesprofil von mittleren ACTH-Spiegeln bei depressiven Patienten und gesunder Kontrollgruppe (Deuschle et al., 1997)

### 3.6 Fehlregulationen der HPA-Achse und deren Funktionstests

Zur Ermittlung einer HPA-Achsen-Fehlregulation bei Patienten, die an einer Depression erkrankt sind, wurde der Dexamethason-Suppressionstest (DST) zu Beginn der 1980er-Jahre erstmals etabliert. Bei Dexamethason handelt es sich um ein synthetisch hergestelltes Glukokortikoid, das wie Kortisol an GR seine Wirkung entfaltet (Carroll et al., 1981).

In einer Datenerhebung verabreichte man depressiven Patienten nachts um 23 Uhr 1 bis 2 mg Dexamethason und bestimmte die Serumkortisolspiegel mehrmals am Folgetag. Hier konnte gezeigt werden, dass bei einem Großteil der depressiven Patienten der Serumkortisolspiegel aufgrund einer Fehlregulation in der HPA-Achse nicht reduziert werden konnte. Bei der gesunden Kontrollgruppe kam es jedoch aufgrund eines funktionstüchtigen Feedback-Mechanismus zu einer Hemmung der ACTH- und Kortisolsekretion (Carroll, 1982).

Holsboer et al. fanden in einer Studie, dass sich der DST durch eine antidepressive Medikation bereits vor einer Besserung der depressiven Symptomatik normalisierte (Holsboer, 1983). Interessanterweise zeigten jedoch depressiv erkrankte Patienten mit einer Abnahme der depressiven Symptomatik bei weiterhin fehlender Supprimierbarkeit von Kortisol durch Dexamethason ein höheres Rückfallrisiko (Greden et al., 1983). So kann eine erneute fehlende Supprimierbarkeit der Kortisolsekretion auf ein Rezidiv einer depressiven Erkrankung hinweisen (Gerken et al., 1985).

Nachteile des DST zeigen Untersuchungen zu Spezifität und Sensitivität dieses Tests. Als diagnostisches Testverfahren bietet der DST nach Arana et al. eine Sensitivität von 44 % (Arana, 1991). Die Spezifität hingegen betrug in einer wissenschaftlichen Untersuchung 47,6 % (Watson et al., 2006).

Die Annahme, ein neues Hilfsmittel als Diagnostikum einer Depression gefunden zu haben, wurde somit widerlegt. Es zeigte sich nämlich, dass bei anderen psychiatrischen Erkrankungen ebenfalls ein pathologischer DST gefunden werden konnte (Holsboer, 1989).

So kann der DST nicht als Diagnostikinstrument für affektive Erkrankungen genutzt, sondern lediglich als Verlaufsparemeter gesehen werden. Es können aber, wie erwähnt, Rückschlüsse auf den Erfolg einer antidepressiven Therapie gezogen werden (Holsboer, 1983).

Zur genaueren Analyse einer HPA-Achsen-Dysfunktion wurde der kombinierte Dexamethason-Suppressions-CRH-Stimulations-Test (DEX/CRH-Test) etabliert. Mit einer Sensitivität von 80 % ist dieses Verfahren deutlich aussagekräftiger als der DST und diesem klar überlegen (Heuser et al., 1994).

Bei gesunden Probanden wird durch eine verabreichte Dexamethasondosis am Vorabend eine vermehrte ACTH- und Kortisolsekretion durch die Gabe von CRH supprimiert. Diese Probanden werden als Suppressoren bezeichnet. Bei depressiven Patienten konnten jedoch nach Durchführung des DEX/CRH-Tests höhere ACTH- und Kortisolspiegel im Blutserum im Vergleich zu Kontrollgruppen gefunden werden. Diese werden als Nonsuppressoren bezeichnet (Heuser et al., 1994, Holsboer, 2000).

Der DEX/CRH-Test kann zwar nicht zur Diagnostik einer depressiven Episode genutzt werden, jedoch über den Verlauf einer depressiven Erkrankung Hinweise geben (Zobel et al., 1999).

In einer weiteren Datenerhebung wurden Patienten über sechs Wochen mit einer antidepressiven Medikation behandelt. Hier zeigte sich, dass bei einem Ansprechen auf Antidepressiva die HPA-Aktivität abnahm und langfristig Patienten, bei denen sich die HPA-Achsen-Aktivität normalisiert hat, ein geringeres Rückfallrisiko aufwiesen als Patienten mit pathologischem DEX/CRH-Test (Hatzinger et al., 2002).

Kunugi et al. kommen in einer weiteren Datenerhebung zu dem Ergebnis, dass bei Patienten, die auf eine medikamentöse Therapie erfolgreich ansprachen, eine Normalisierung der Kortisolsekretion im DEX/CRH-Test erfolgte (Kunugi et al., 2006).

In einer weiteren Arbeit verglich man die Dexamethason-Resorption von depressiven Patienten mit jener einer gesunden Kontrollgruppe unter der Fragestellung, ob sich hierbei Unterschiede finden ließen. Interessanterweise fand man eine interindividuelle

Schwankungsbreite des Plasma-Dexamethasonspiegels sowohl bei oraler als auch bei intravenöser Dexamethason-Substituierung. Dieser interindividuelle Schwankungsbereich des Dexamethasonspiegels konnte in beiden Gruppen gefunden werden (O'Sullivan et al., 1997). Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Plasma-Dexamethasonspiegel bei jedem Individuum, das sich einem DST-Test unterzieht, individuell gemessen und in die Interpretation des DST-Ergebnisses mit einbezogen werden muss (O'Sullivan et al., 1997).

### **3.7 Einfluss von Antidepressiva auf die HPA-Achse**

In zahlreichen Studien wurde der Einfluss von Antidepressiva auf das HPA-System untersucht. Schule et al. stellten mehrere Untersuchungen zum Wirkstoff Mirtazapin bzgl. dessen Einfluss auf das HPA-System an. Er verglich Probanden, die er mit einer Dosis von 25 mg Mirtazapin behandelte, mit einer Placebogruppe. Es konnte eine verringerte ACTH- und Kortisolsekretion im Vergleich zu der Placebogruppe festgestellt werden (Schule et al., 2002).

Auch wurden Untersuchungen durchgeführt, in denen man sich mit der freien Kortisolausscheidung im Urin depressiver Patienten beschäftigte. Man kam zu dem Ergebnis, dass bei mit Mirtazapin behandelten depressiven Patienten die Kortisolausscheidung im Urin signifikant vermindert war (Schule et al., 2003).

Aber auch eine Datenerhebung, die sich mit Veränderungen von Speichelkortisolkonzentrationen bei depressiven Patienten beschäftigte, ergab, dass bereits nach dem ersten Tag einer Mirtazapinbehandlung erheblich geringere Speichelkortisolkonzentrationen gefunden werden. Der genaue Eingriffsmechanismus von Mirtazapin in das HPA-System konnte bis jetzt noch nicht geklärt werden. Es konnte aber gezeigt werden, dass durch Mirtazapin ein Hyperkortisolismus gesenkt werden kann und dies wiederum einen positiven Effekt auf die Wiederherstellung einer Dysregulation in der HPA-Achse zur Folge hat (Laakmann et al., 2003).

Weiterhin fand sich, dass unter medikamentöser Therapie mit trizyklischen Antidepressiva eine verminderte ACTH- und Kortisolsekretion als Antwort auf einen DEX/CRH-Test folgt, was die Annahme rechtfertigt, dass trizyklische Antidepressiva

einen positiven Einfluss auf die HPA-Achse bewirken (Heuser, 1998, Frieboes et al., 2003).

Nickel et al. postulierten aufgrund ihrer Studie, dass nach einer medikamentösen Therapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) eine Überaktivität im HPA-System normalisiert bzw. reduziert werden kann. Für die Wirkstoffe Paroxetin und Tianeptin führte dies zum gleichen Ergebnis (Nickel et al., 2003).

Eine andere Studie ergab keine bedeutenden Unterschiede der Kortisolplasmaspiegel vor und nach Therapie depressiver Patienten mit SSRI (Keating et al., 2013).

Eine weitere Datenerhebung aus dem Jahr 2013 konnte aufzeigen, dass durch eine medikamentöse Therapie mit SSRI die Speichelkortisolkonzentration nach Therapie bei nahezu allen Patienten signifikant gesenkt wird. Insbesondere hatten Sertralin und eine Kombinationstherapie, bestehend aus mehreren unterschiedlichen antidepressiven Wirkstoffen, den stärksten Einfluss auf die Kortisolsuppression, und folglich konnten bei diesen Patienten die niedrigsten Kortisolspeichelkonzentrationen gemessen werden (Dziurkowska et al., 2013).

Holsboer et al. kommen zu der Auffassung, dass Antidepressiva die GR-Rezeptoren verändern und so modulieren, dass die Sensitivität dieser wieder steigt. So kann die Funktion der HPA-Achse und deren Rückkopplungsmechanismus wiederhergestellt werden (Holsboer, 2000).

## **4 Material und Methoden**

Im Klinikum Fünfseenland Gauting wird der Serumkortisolspiegel bei depressiven Patientinnen gleichzeitig zusammen mit den anderen üblichen Blutparametern bestimmt, daher bot es sich an, das depressive weibliche Patientengut dieser Klinik für die Arbeit heranzuziehen, da keine zusätzliche Blutabnahme zur Bestimmung des Kortisolserumspiegels erforderlich war. Zudem findet sich in dieser psychiatrischen Klinik das deutlich größere Kollektiv an depressiven Frauen als in einer gynäkologischen Klinik.

Die für die Arbeit erforderlichen Inhalte aus den Patientenunterlagen wurden von der ärztlichen Leitung nach ausdrücklicher Erklärung zur Einhaltung der Schweigepflicht zur Verfügung gestellt.

### **4.1 Fragestellung**

In der eigenen Datenauswertung wurde untersucht, ob der Schweregrad der Depression mit dem Serumkortisolspiegel korreliert, wie und ob sich der zu Beginn einer antidepressiven Behandlung bestimmte Serumkortisolspiegel bei Frauen nach erfolgter stationärer psychiatrischer Behandlung verändert und ob sich das Alter der Patientinnen auf den Serumkortisolspiegel auswirkt.

Untersucht wurden hierzu die Serumkortisolspiegel, die routinemäßig sowohl bei Patientenaufnahme als auch bei Patientenentlassung bestimmt werden. Analysiert wurde der Einfluss einer medikamentösen antidepressiven Therapie (AD-Medikation) im Vergleich zu einer nicht medikamentösen Therapie (keine AD-Medikation) auf den Serumkortisolspiegel. Weiterhin wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen stationärer Aufenthaltsdauer und Serumkortisolspiegel besteht.

### **4.2 Untersuchtes Patientenkollektiv**

In dieser retrospektiven Analyse wurden Patientendaten aus dem Archiv der Fachklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Gauting aus den Jahren 2014 bis 2015 von 152 weiblichen Patienten untersucht, bei denen nach ICD-10 die Diagnose einer mindestens mittelgradigen depressiven Episode gestellt wurde und routinemäßig Untersuchungen der Serumkortisolspiegel erfolgten. Bei diesen Patientinnen fand standardisiert ein Interview mittels Hamilton-Depressionsfragebogen (HAMD-17) sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung statt (Hamilton, 1960). Das Alter der

Patientinnen lag zwischen 19 und 88 Jahren ( $\bar{x}$  49), die Verweildauer bewegte sich zwischen 7 und 117 Tagen ( $\bar{x}$  35).

### **4.3 Einschlusskriterien**

In die Studie wurden ausschließlich weibliche Patienten einbezogen, bei denen die Diagnose einer mindestens mittelgradigen depressiven Episode bei unipolarer depressiver Störung nach ICD-10 diagnostiziert wurde. Bei der Auswahl der Patienten legte man Wert auf die Vollständigkeit der Patientendaten. So mussten sowohl die im Rahmen der Laboruntersuchung bestimmten Kortisolspiegelwerte als auch HAMD-17 vor und nach Therapie durchgeführt worden sein. Die antidepressive und psychotherapeutische Therapie erfolgte nach klinischer Notwendigkeit und Erfordernissen. Es kamen an Antidepressiva ausschließlich selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) zum Einsatz. Einige Patienten erhielten keine antidepressive Medikation. Während des stationären Aufenthalts kam es – wenn erforderlich – auch vorübergehend und kurzzeitig zum Einsatz von Benzodiazepinen.

### **4.4 Ausschlusskriterien**

Patienten mit unvollständigen oder fehlenden Dokumentationen in den Krankenakten wurden nicht in die Studie mitaufgenommen. Auch wurden Patienten mit Nebendiagnosen einer Alkoholabhängigkeit, Drogenabhängigkeit, wahnhaften Störungen, bipolaren Störungen, Demenzerkrankungen und Essstörungen ausgeschlossen.

### **4.5 Beurteilung des Schweregrades und Verlauf der Erkrankung**

Zur Beurteilung des Schweregrades und des Verlaufs einer depressiven Erkrankung sowie um den Behandlungserfolg einschätzen zu können, kam bei den Patienteninterviews die Hamilton-Depressions-Skala (HAMD-Skala) zum Einsatz (Hamilton, 1986). Bei der HAMD-Skala handelt es sich um den am häufigsten angewandten Fragebogen zur Beurteilung des Schweregrades einer Depression (Hamilton, 1960). Dieser Fremdbeurteilungsfragebogen findet im Rahmen eines 20-minütigen Interviews Anwendung.

Die HAMD ist sowohl mit einer 21-Item-Version, bei dem der maximale Summenwert von 64 erreicht werden kann, als auch mit einer 17-Item-Version durchführbar mit einem maximalen Summenwert von 52. Nach Empfehlung Hamiltons sollte vor allem

der 17-Item-Fragebogen zur Anwendung kommen, da insbesondere dieser den Schweregrad einer Depression repräsentiert (Hamilton, 1960, Hamilton, 1986). Zur Abstufung und Einteilung des Schweregrades einer Depression haben sich folgende Cut-Off-Werte bewährt: Keine Depression bzw. klinisch unauffällig <8 Punkte, leichte Depression 9-16 Punkte, mittelgradige Depression 17–24 Punkte, schwere Depression >25 Punkte (Althaus, 2007).

In der Hamilton-17-Item-Skala werden folgende Symptome abgefragt: Depressive Verstimmung, Schuldgefühle, Suizidversuch/Suizidgedanken, Schlafstörungen, Beeinträchtigung in der Arbeit, depressive Hemmung, Psychomotorik, Ängste, körperliche Symptome, Störungen in der Libido, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht.

#### **4.6 Hormonbestimmungsverfahren**

Die Fachklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Gauting bestimmt die Serumkortisolkonzentrationen bei depressiven Patienten routinemäßig. Die Blutabnahme findet durchwegs standardisiert um 8:15 Uhr morgens statt. Verwendet werden Serumröhrchen, die nach Abnahme für 10 Minuten zentrifugiert werden. Ermittelt werden die Kortisolwerte beim Labor Dr. Staber und Kollegen in München mittels CMIA (Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay). Die Referenzwerte für Kortisol liegen morgens zwischen 133 und 537 nmol/l.

#### **4.7 Statistische Auswertung**

Die stetigen Variablen wurden mittels Mittelwert und Standardabweichung repräsentiert. Diskrete Variablen wurden mittels absoluter Häufigkeit angegeben. Bei keiner der stetigen Variablen konnte die Normalverteilungsannahme abgelehnt werden. Deswegen wurden für die Aufnahme und die Entlassung Vergleiche mittels t-Test für die verbundenen Stichproben berechnet. Die Gruppenunterschiede in den Medikamentengruppen wurden mittels t-Test für unverbundene Stichproben überprüft. Die Ergebnisse wurden durch Boxplots grafisch dargestellt. Zusammenhänge zwischen den stetigen Variablen wurden mit Pearsons Korrelationskoeffizient angegeben. Um die Veränderungen miteinander vergleichen zu können, wurden sowohl die absoluten Veränderungen wie auch die prozentualen Veränderungen errechnet. Auch diese Zusammenhänge wurden mit Pearsons Korrelationskoeffizient angegeben. Alle



Zusammenhänge wurden mittels Punktwolken dargestellt. Die Auswertungen wurden mit dem Statistikprogramm R (Version 3.25) erstellt. Als Signifikanzniveau wurde ein  $\alpha$  von 5 % gewählt.

## 5 Ergebnisse

Im nachfolgenden Kapitel werden die Ergebnisse der zuvor beschriebenen Studie zur Bewertung der Kortisolwerte als Marker für den Verlauf einer stationären psychiatrischen Behandlung depressiver Frauen dargestellt.

### 5.1 Übersicht des Patientenkollektivs

In die retrospektive Studie wurden 152 weibliche stationär behandelte Patienten eingeschlossen. Eine Übersicht über das untersuchte Patientenkollektiv und dessen Mittelwerte zeigt Tabelle 1.

	Mittelwert	Standardabweichung
Kortisol Aufnahme	660	224
Kortisol Entlassung	620	224
HAMD-17 Aufnahme	20,0	6,95
HAMD-17 Entlassung	10,5	6,35
$\Delta$ Kortisol	39,7	196
$\Delta$ Kortisol (%)	0,01	0,34
$\Delta$ Hamilton-17	9,44	6,39
$\Delta$ Hamilton-17 (%)	0,47	0,29
Alter	49,3	16,8
Aufenthaltsdauer	34,8	17,6
AD-Medikation	129	85,1%
Keine AD-Medikation	23	14,9%

**Tabelle 1: Übersicht über das untersuchte Patientenkollektiv und dessen Mittelwerte**

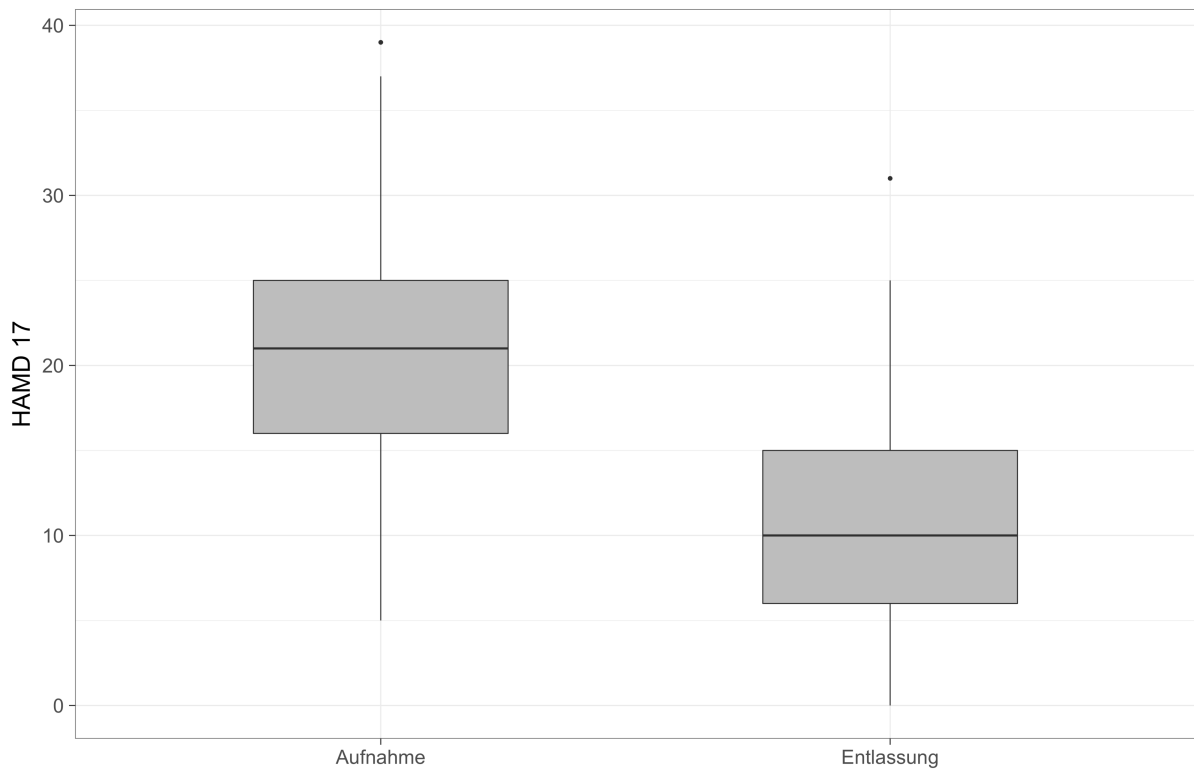
### 5.2 Kortisol und HAMD-17 bei Aufnahme und Entlassung

In Tabelle 2 werden die mittleren Kortisol- und HAMD-17-Werte bei Aufnahme und Entlassung dargestellt. Es zeigt sich hinsichtlich der Kortisol- und HAMD-17-Mittelwerte ein signifikanter Unterschied zwischen Aufnahme und Entlassung, welcher mittels t-Test berechnet wurde.

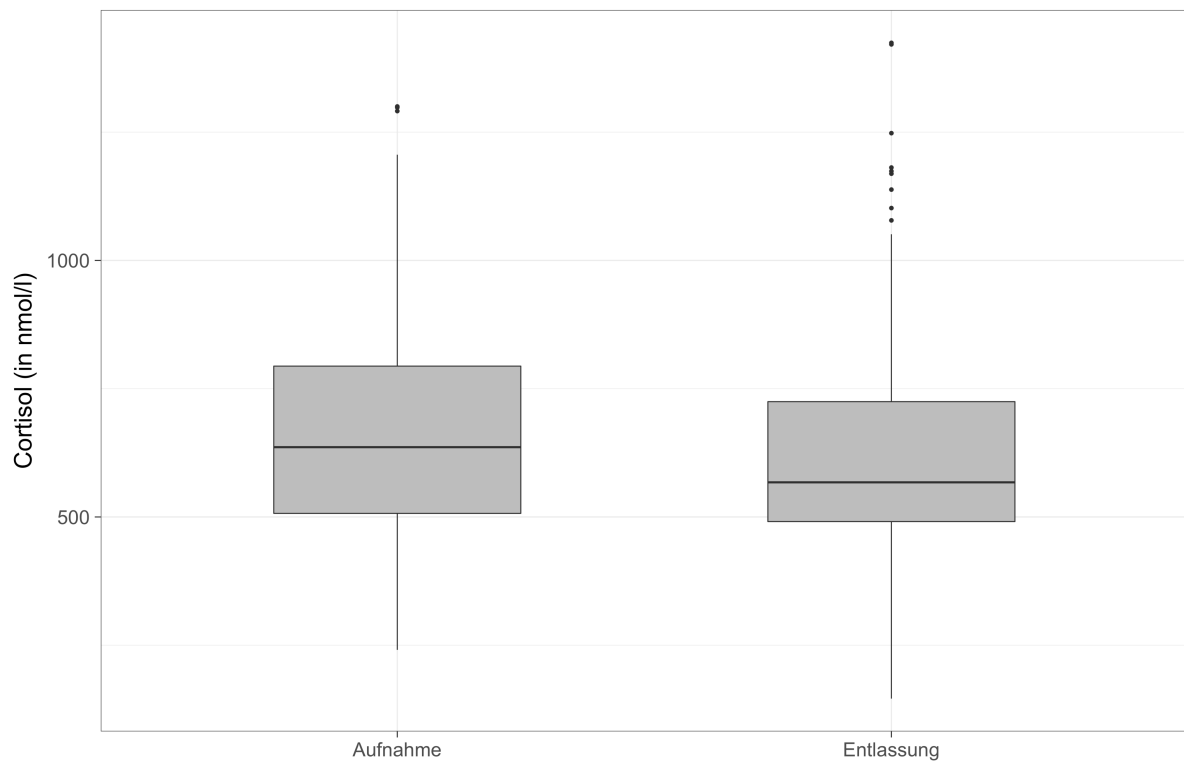
	Aufnahme	Entlassung	p-Wert
Patientenanzahl	N=152	N=152	
Kortisol	660 (224)	620 (224)	0,01
HAMD-17	20,0 (6,95)	10,5 (6,35)	<0,001

**Tabelle 2: Vergleich der Kortisol- und HAMD-17-Werte bei Aufnahme und Entlassung**

Zur Veranschaulichung wurden die Kortisol- und HAMD-17-Werte bei Aufnahme und Entlassung in Boxplot-Diagrammen dargestellt. Bei Aufnahme lag der HAMD-Wert der Patienten bei  $20,0 \pm 6,95$  Punkten. Bei Entlassung aus stationärer Behandlung war der HAMD-17-Wert mit  $10,5 \pm 6,35$  Punkten hochsignifikant niedriger ( $p < 0,001$ ) (Abb. 6). Bei Aufnahme lag der Kortisolwert der Patienten bei  $660 \pm 224$  nmol/l. Bei Entlassung war dieser mit  $620 \pm 224$  nmol/l signifikant niedriger ( $p < 0,01$ ) (Abb. 7).



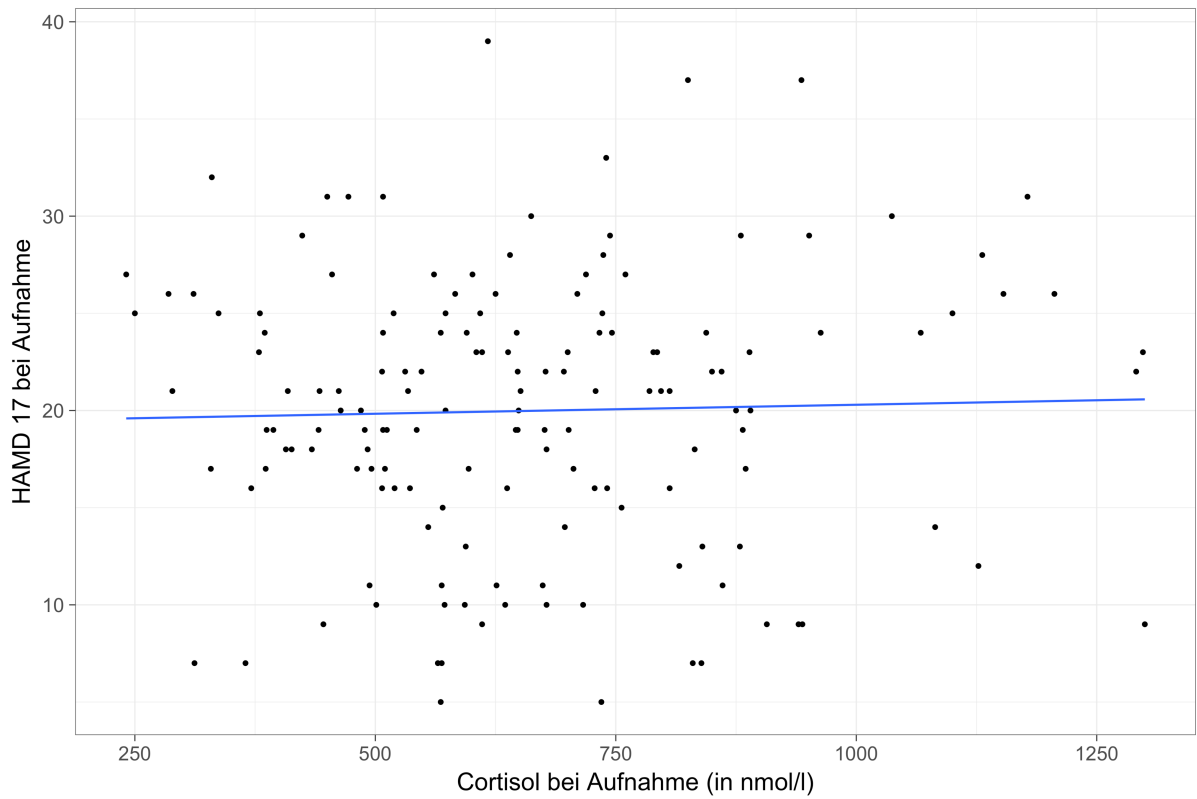
**Abbildung 6: Vergleich der HAMD-17-Werte bei Aufnahme und Entlassung**



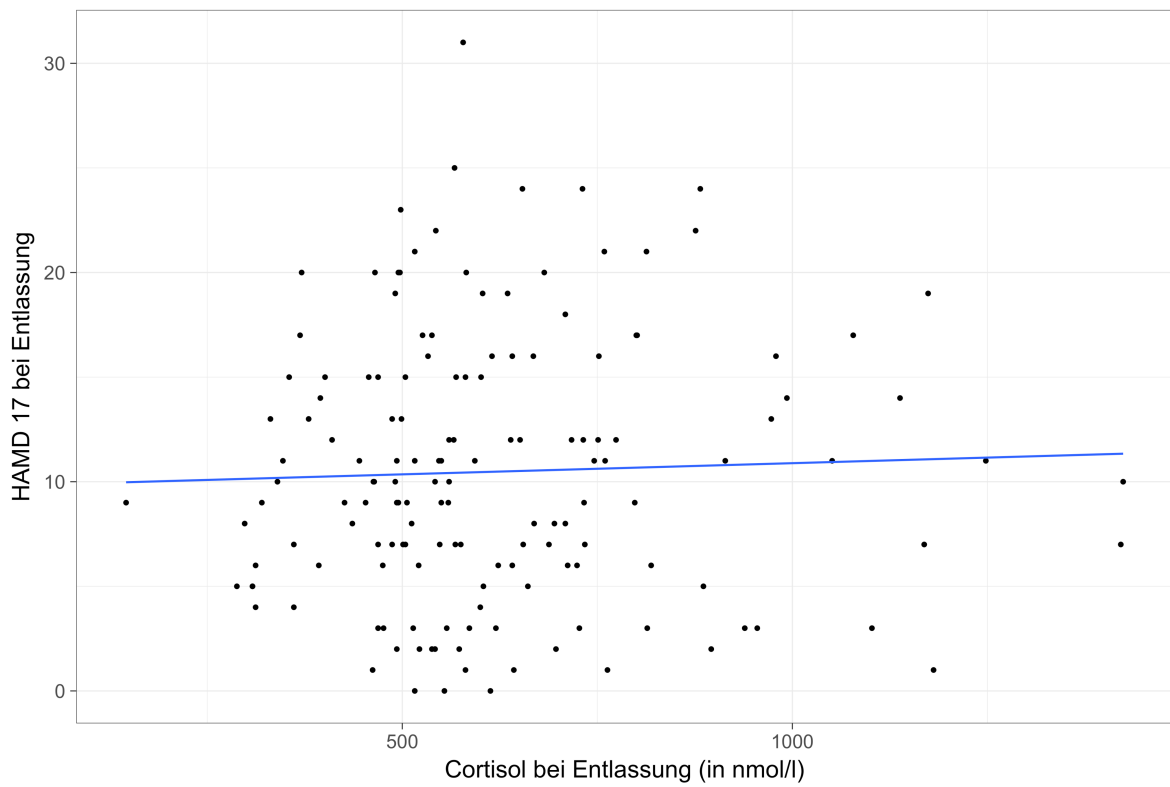
**Abbildung 7: Vergleich der Kortisolwerte bei Aufnahme und Entlassung**

### **5.3 Zusammenhang von Kortisol und HAMD-17**

Der Zusammenhang von Kortisol und HAMD-17 wurde in Streudiagrammen sowohl bei Aufnahme (Abb. 8) als auch bei Entlassung (Abb. 9) grafisch dargestellt. Sowohl bei Aufnahme als auch bei stationärer Entlassung gab es keinen Zusammenhang zwischen dem Kortisol- und dem HAMD-17-Wert der Patienten (Tab. 3).



**Abbildung 8: Zusammenhang von Kortisol und HAMD-17 bei Aufnahme**



**Abbildung 9: Zusammenhang von Kortisol und HAMD-17 bei Entlassung**

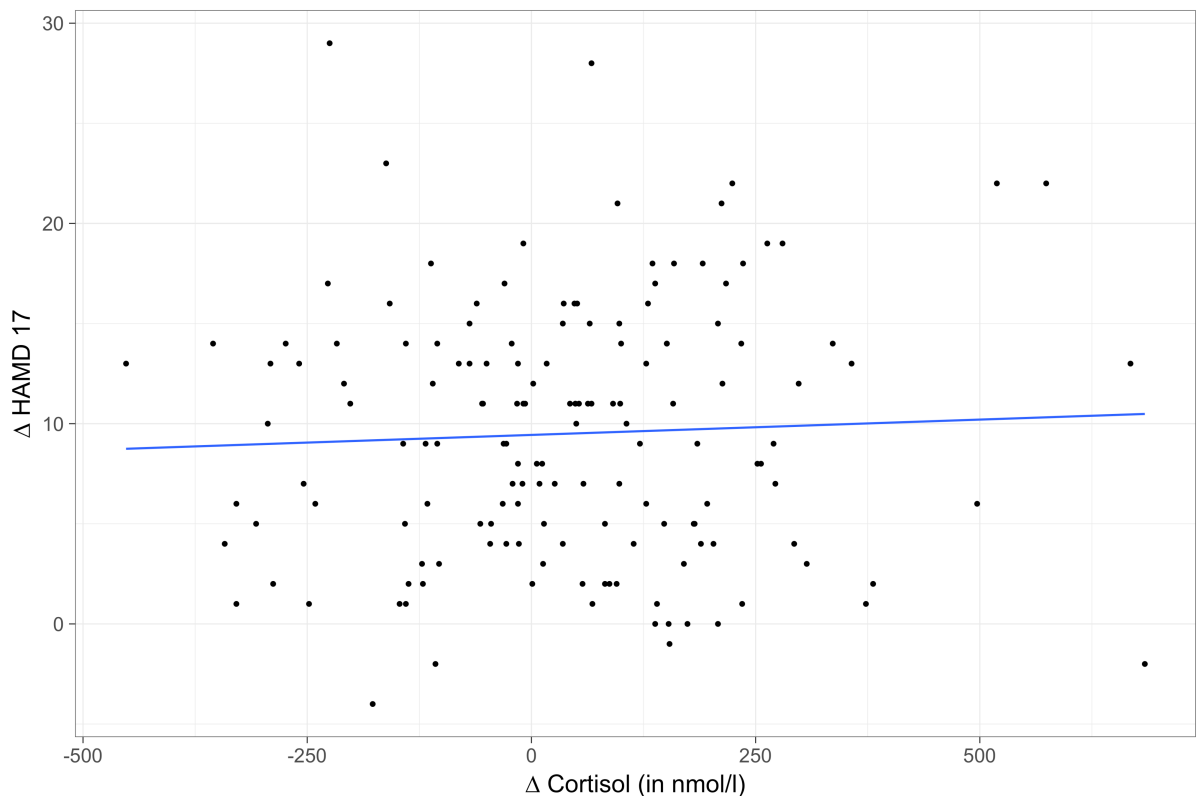
	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Aufnahme	0,03	0,717
Entlassung	0,037	0,648

**Tabelle 3: Korrelationen der Kortisol- und HAMD-17-Werte bei Aufnahme und Entlassung**

Auch die Veränderungen der Kortisolwerte ( $\Delta$  Kortisol) und HAMD-17-Werte ( $\Delta$  HAMD) wiesen keine Korrelation auf. Man konnte hier auch keinen Zusammenhang nachweisen (Tab. 4). Grafisch wurden diese Veränderungen mit einem Streudiagramm dargestellt (Abb. 10).

	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Absolut	0,049	0,546

**Tabelle 4: Zusammenhang zwischen  $\Delta$  Kortisol und  $\Delta$  HAMD**



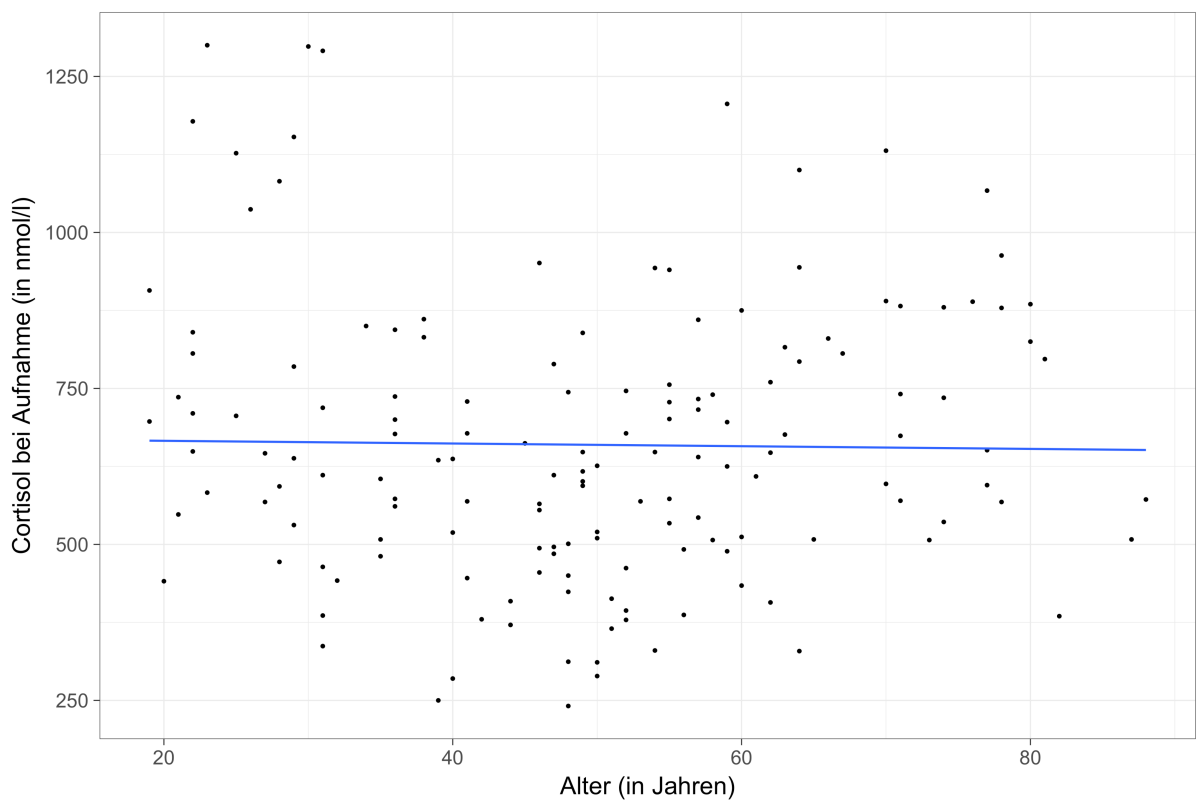
**Abbildung 10: Zusammenhang zwischen  $\Delta$  Kortisol und  $\Delta$  HAMD**

#### 5.4 Zusammenhang von Kortisolwerten bei Aufnahme und Patientenalter

Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Alter und den Kortisolwerten bei Aufnahme festgestellt werden ( $r=-0,016$ ,  $p=<0,841$ ) (Tab. 5), veranschaulicht wurde dies in einem Streudiagramm (Abb. 11).

	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Absolut	-0,016	0,841

**Tabelle 5: Zusammenhang von Kortisolwerten bei Aufnahme und Patientenalter**



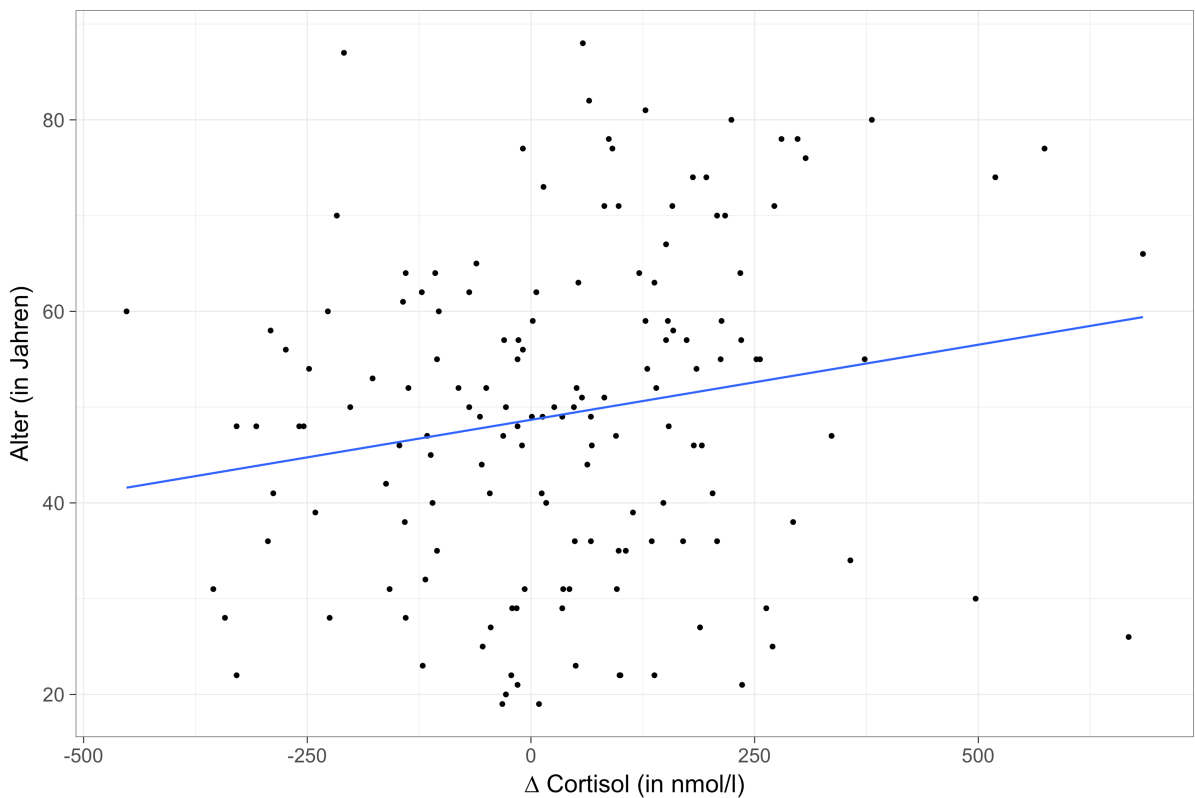
**Abbildung 11: Zusammenhang von Kortisolwerten bei Aufnahme und Patientenalter**

### 5.5 Zusammenhang von Kortisolveränderungen und Patientenalter

Es konnte ein schwach positiver Zusammenhang zwischen Patientenalter und der Kortisolveränderung festgestellt werden ( $r=0,183$ ,  $p<0,024$ ) (Tab. 6). Man kann somit feststellen, dass bei älteren Patienten das Kortisol nach erfolgter Therapie stärker sinkt als bei jüngeren Patienten. Veranschaulicht wird dies in einem Streudiagramm (Abb. 12).

	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Absolut	0,183	0,024

**Tabelle 6: Zusammenhang von Kortisolveränderungen und Patientenalter**



**Abbildung 12: Zusammenhang von Kortisolveränderungen und Patientenalter**

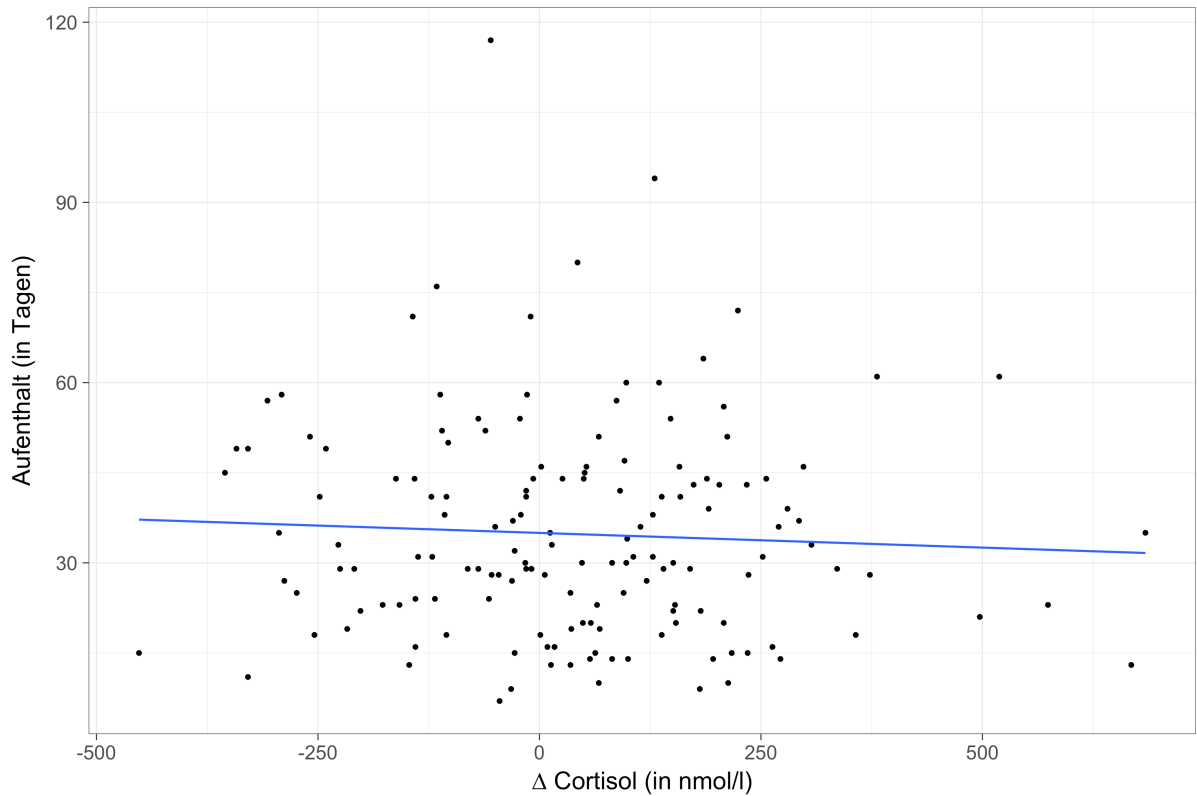
### 5.6 Zusammenhang von Kortisolveränderungen und Aufenthaltsdauer

Es konnte kein Zusammenhang zwischen Aufenthaltsdauer und Kortisolveränderungen festgestellt werden (Tab. 7). Veranschaulicht wurde dies mit einem Streudiagramm (Abb. 13).



	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Absolut	-0,055	0,505

**Tabelle 7: Zusammenhang von Kortisolveränderungen und Aufenthaltsdauer**



**Abbildung 13: Zusammenhang von Kortisolveränderungen und Aufenthaltsdauer**

### 5.7 Unterschiede einer medikamentösen vs. einer nicht medikamentösen Therapie in Bezug auf verschiedene Variablen

Zusätzlich wurden systematische Unterschiede zwischen Patienten, die eine AD-Medikation, und Patienten, die keine AD-Medikation erhielten, hinsichtlich verschiedener Variablen analysiert. Einzig die Aufenthaltsdauer der Patienten mit und ohne antidepressiver Medikation unterschied sich signifikant ( $p < 0,039$ ) (Tab. 8). So konnte festgestellt werden, dass die Aufenthaltsdauer der Patienten mit antidepressiver Medikation (durchwegs selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) etwa sechs Tage länger war. Bei allen anderen Variablen konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

	Alle	AD-Medikation	Keine AD-Medikation	p-Werte
	N=152	N=129	N=23	
Kortisol Aufnahme	660 (224)	655 (217)	686 (260)	0,598
Kortisol Entlassung	620 (224)	614 (223)	650 (222)	0,489
HAMD-17 Aufnahme	20,0 (6,95)	20,3 (6,80)	18,4 (7,77)	0,301
HAMD-17 Entlassung	10,5 (6,35)	10,5 (6,38)	10,1 (6,29)	0,748
$\Delta$ Kortisol	39,7 (196)	40,3 (191)	36,0 (228)	0,932
$\Delta$ Kortisol (%)	0,01 (0,34)	0,01 (0,33)	-0,03 (0,40)	0,6
$\Delta$ Hamilton-17	9,44 (6,39)	9,63 (6,51)	8,35 (5,65)	0,334
$\Delta$ Hamilton-17 (%)	0,47 (0,29)	0,47 (0,30)	0,47 (0,25)	0,946
Alter	49,3 (16,8)	49,6 (16,7)	47,4 (18,0)	0,59
Aufenthaltsdauer in Tagen	34,8 (17,6)	35,8 (18,2)	29,0 (13,2)	0,039

**Tabelle 8: Unterschiede einer medikamentösen vs. einer nicht medikamentösen Therapie**

## 6 Diskussion

Seit geraumer Zeit ist bekannt, dass bei an einer Depression erkrankten Individuen erhöhte Serumkortisolwerte beobachtet werden. So stellten bereits Board et al. im Jahr 1957 Untersuchungen zu Kortisolveränderungen bei depressiven Patienten an und ermittelten, dass die Kortisolserumkonzentration bei Depressiven im Vergleich zu einer Kontrollgruppe erhöht war (Board et al., 1957).

Untersuchungen von Carroll aus dem Jahr 1976 ergaben, dass es bei einer depressiven Episode zu einem Anstieg der Kortisolkonzentration aufgrund einer Fehlfunktion der HPA-Achse und der folglich ausbleibenden Supprimierbarkeit von Kortisol kommt (Carroll et al., 1976b).

In einer weiteren Studie wurde die Kortisolausscheidung bei depressiven Individuen im Urin untersucht, mit dem Ergebnis, dass auch hier erhöhte Kortisolwerte zu finden waren (Carroll et al., 1976a).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in anderen Untersuchungen (Sachar, 1967, Gibbons, 1964).

Die vorliegende Arbeit versuchte nun zu eruieren, ob ein Zusammenhang zwischen Kortisol und einer depressiven Episode bei weiblichen Individuen besteht und ob vor allem Veränderungen des Serumkortisolspiegels im Verlauf einer Behandlung bei Reduktion des depressiven Schweregrades zu beobachten sind. Sollte dies der Fall sein, so wäre der Serumkortisolspiegel als Marker für den Gynäkologen in Praxis, Ambulanz oder stationär durchaus brauchbar und wertvoll. Mit anderen Worten: Man könnte aus der Höhe des Serumkortisolspiegels und der Veränderung dessen, speziell der Senkung des Spiegels, Rückschlüsse auf Schweregrad und Therapieerfolg ziehen.

In der Tat zeigten sich in der aktuellen Erhebung erhöhte Serumkortisolwerte ebenso wie bei zuvor genannten Autoren. Interessanterweise lag zu Beginn der Behandlung der Mittelwert der weiblichen Patienten bei 660 nmol/l und konnte auf einen Mittelwert von 620 nmol/l gesenkt werden. Es konnte somit ein erkennbarer, wenn auch nicht erheblicher Unterschied der Kortisolwerte zwischen Aufnahme und Entlassung festgestellt werden.

Allerdings wurde keine Kontrollgruppe wie in den meisten anderen Studien zum Vergleich angelegt, da es in der vorliegenden Arbeit nicht darum ging, den Unterschied des Serumkortisolspiegels zwischen gesunden und kranken Individuen abzugleichen, sondern um die Entwicklung des Serumkortisolspiegels im Verlauf der Behandlung einer Depression sowie um die Frage, wie und ob sich dieser im Krankheitsverlauf verändert.

Takebayashi et al. konnten signifikant erhöhte Kortisolwerte vor Pharmakotherapie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe erkennen, jedoch keine signifikanten Unterschiede der Kortisolwerte zwischen Männern und Frauen. Takebayashi et al. konnten ebenso wie in vorliegender Datenanalyse keine Korrelation zwischen HAMD-Wert und Kortisol bei Aufnahme sowie keinen Zusammenhang zwischen HAMD-Veränderung und Kortisolveränderung feststellen (Takebayashi et al., 1998).

Ferner konnten Takebayashi et al. in ihrer Studie, ebenfalls wie in vorliegender Arbeit, eine hochsignifikante Abnahme des HAMD-Werts bei Entlassung (HAMD Mittelwert: 14,2, SD: 7,6) im Vergleich zur Aufnahme (Mittelwert: 23,2, SD: 7,6) verzeichnen. Dabei soll aber nicht unerwähnt bleiben, dass die Anzahl von zwölf Patienten als sehr gering im Vergleich zu vorliegender Arbeit mit 152 Patienten zu werten ist, was die Aussagekraft der genannten Studie mindert.

Ebenfalls keine signifikante Abnahme der Kortisolwerte nach Therapie konnten Keating et al. feststellen, obwohl eine signifikante Abnahme des HAMD-Wertes bei Aufnahme (Mittelwert: 25,1, SD: 1,0) und bei Entlassung (Mittelwert: 6,6, SD: 1,2) zu verzeichnen war. Hier wurden 16 weibliche und männliche Patienten über zwölf Wochen mit einem SSRI therapiert und vor und nach Therapie die Kortisolwerte ermittelt. (Keating et al., 2013).

In vorliegender Studie konnte jedoch im Vergleich zu den zuvor genannten eine signifikante Abnahme der Kortisolwerte im Verlauf der Behandlung verzeichnet werden, was möglicherweise mit der deutlich höheren Patientenzahl in Zusammenhang gebracht werden kann.

In hiesiger Studie war sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung aus stationärer Behandlung kein Zusammenhang zwischen dem Kortisolwert und dem HAMD-Wert festzustellen. Auch in einer ähnlichen Datenanalyse von Matsuzaka et al. aus dem Jahr 2013 konnte kein Zusammenhang zwischen HAMD-Werten und Kortisolwerten konstatiert werden, wobei allerdings bei dieser Datenanalyse nur die Werte bei Aufnahme der Patienten und nicht, wie in vorliegender Arbeit, sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung untersucht wurden. Auch isoliert bei den weiblichen Patienten betrachtet, konnten Matsuzaka et al. keine Korrelation zwischen HAMD-Wert und Kortisolwert finden (Matsuzaka et al., 2013).

Das Fehlen einer Korrelation zwischen HAMD-Wert und Kortisolwert zeigte sich aber auch in weiteren Studien (Egeland et al., 2005, Reppermund et al., 2007, Nickel et al., 2003). So auch in der von Michopoulos et al., in der die HPA-Achsen-Dysfunktion isoliert bei depressiven Frauen untersucht wurde (Michopoulos et al., 2008).

Stark unterschiedlich hohe Kortisolserumwerte bei depressiven älteren Probanden fanden Bremmer et al., was auch zu den fehlenden Korrelationen zwischen Kortisol und HAMD-Werten beitragen könnte (Bremmer et al., 2007).

Zu berücksichtigen ist, dass es viele verschiedene Messvarianten und Messverfahren zur Detektion der Kortisolwerte gibt. So kann Kortisol im Blut, Speichel, aber auch im Urin gemessen werden. Um hierzu Vergleiche anstellen zu können, müssten Studien mit ein und demselben Messverfahren und gleichen Messzeitpunkten durchgeführt werden. Allerdings beschrieben Bhagwagar et al. in einer Datenauswertung eine hohe Korrelation von Plasmakortisolspiegel und Speichelkortisol (Bhagwagar et al., 2002).

In vorliegender Arbeit wurde auch zusätzlich untersucht, ob ein Zusammenhang von Kortisolveränderungen und Patientenalter bei an Depressionen Erkrankten vorliegt. Zwischen Alter und den Kortisolwerten bei stationärer Aufnahme fand sich in vorliegender Arbeit kein Zusammenhang, jedoch zwischen Alter und Kortisolveränderung während der stationären Behandlung, wobei bei älteren Patienten nach stationärer Behandlung während des Verlaufs der Serumkortisolspiegel stärker sank als bei jüngeren Patienten, wenngleich dieser Effekt nur schwach positiv zu verzeichnen war.

Zu berücksichtigen ist, dass in den Streudiagrammen einige junge Patienten auffällig hohe Kortisolwerte zeigten, was das Ergebnis vermutlich stark beeinflusst.

Zu einem anderen Ergebnis kamen so auch Heuser et al. in einer Studie, in der depressive Probanden in zwei Gruppen nach alt und jung aufgeteilt wurden. Dabei fand man in der Gruppe der älteren Patienten jeweils signifikant höhere Serumkortisolwerte im Vergleich zu den jüngeren (Heuser et al., 1998).

Mit steigendem Alter konnten auch in weiteren Untersuchungen erhöhte Plasmakortisolspiegel registriert werden, was auf eine Reduktion von Kortikosteroidrezeptoren im Hippocampus zurückgeführt werden kann (Lorens et al., 1990). Infolgedessen kann angenommen werden, dass der inhibitorische Effekt der HPA-Achse abnimmt und schlussfolgernd durch die fehlende Inhibierung der basale Kortisolspiegel im Alter ansteigt (Sapolsky & Altmann, 1991).

Zusätzlich wurde in der vorliegenden Arbeit unterschieden zwischen Patienten, die eine AD-Medikation erhielten, und Patienten ohne AD-Medikation, wobei ausschließlich SSRI zum Einsatz kamen. Aufgrund der fehlenden Unterteilung in die unterschiedlichen SSRI und der unterschiedlichen Tagesdosen ist die Aussagekraft allerdings limitiert.

Die Daten ergaben keinen Unterschied hinsichtlich Reduktion des Kortisolspiegels und HAMD-Werten bei Patienten mit medikamentöser Therapie im Vergleich zu denen ohne medikamentöse Therapie, wobei die Gruppe ohne antidepressive Medikation mit 23 Probanden relativ klein war im Vergleich zur Patientengruppe mit antidepressiver Medikation. Auch eine Medikation scheint sich auf den Kortisolspiegel beim depressiven Patienten im vorliegenden Fall nicht auszuwirken.

In einigen Studien, in denen Kortisolmessungen vor und nach erfolgter Therapie durchgeführt wurden, wurde die signifikante Abnahme des Kortisolspiegels auf eine Therapie mit SSRI zurückgeführt (Mondelli et al., 2006, Rota et al., 2005, Aihara et al., 2007). Dies wird jedoch – wie erwähnt - durch vorliegende Arbeit nicht bestätigt, da sich kein Unterschied mit oder ohne SSRI ergab.

Im Übrigen wurde auch zufällig festgestellt, dass die Aufenthaltsdauer der stationären Patienten unter medikamentös antidepressiver Therapie im Durchschnitt um sechs Tage länger war als jene der Patienten ohne antidepressive Medikation. Am ehesten lässt sich dies darauf zurückführen, dass Patienten mit antidepressiver Medikation aufgrund der Einstellung und erforderlicher therapeutischer Überwachung länger in stationärer Behandlung bleiben als Patienten ohne AD-Medikation.

In einer anderen Datenanalyse wurde insbesondere der Einfluss von Antidepressiva auf die Kortisolsekretion im Speichel depressiver Frauen untersucht. Hier wurden SSRI sowie eine Kombinationstherapie bestehend aus verschiedenen antidepressiven Wirkstoffgruppen auf die Beeinflussung der Kortisolwerte analysiert. Der Vorteil war die täglich vorgenommene Kortisolmessung während des stationären Aufenthalts, allerdings nicht im Serum, sondern im Speichel, sodass auch Kortisolfluktuationen aufgezeichnet werden konnten. Dies erscheint als relevant, da nur so auch die Hormonamplitude und der Verlauf der Hormonveränderungen dargestellt werden können. Insgesamt konnte aufgezeigt werden, dass Kortisol unter einer Kombinationstherapie am stärksten gesenkt werden konnte und es zu weniger Fluktuationen kam. Auch hier bestanden jedoch bei einer Teilnehmerzahl von 40 sowie durch die zusätzliche Unterteilung in die einzelnen Wirkstoffgruppen lediglich kleine zu untersuchende Gruppen (Dziurkowska et al., 2013). Demgegenüber steht das Ergebnis der vorliegenden Arbeit ohne Änderung des Kortisolspiegels durch antidepressive Therapie mit SSRI, jedoch nur mit Messung vor und nach erfolgter Therapie.

Keating et al. wiederum konnten in einer Studie, in der ebenfalls Plasmakortisolspiegel-Veränderungen nach erfolgter Therapie mit SSRI untersucht wurden, keine signifikanten Veränderungen feststellen, was dem vorliegenden Ergebnis entspricht. Auch hier wurden Kortisolmessungen nur zweimal, bei Aufnahme und Entlassung, durchgeführt, sodass die Kortisolfluktuationen nicht aufgezeichnet werden konnten und keine Hormonmessungen über den Tag verteilt durchgeführt wurden, um die Aussagekraft zu erhöhen (Keating et al., 2013). In dieser Arbeit konnte ebenso keine Korrelation der AD-Medikation und keiner AD-Medikation in Bezug auf die Kortisol- und HAMD-Veränderung festgestellt werden.

Man kann letztlich festhalten, dass sowohl die Schwere einer Depression als auch der Serumkortisolspiegel mehr oder weniger stark nach erfolgter Behandlung abnehmen, bisher hierfür jedoch keine Zusammenhänge und keine Variablen, die diesen Sachverhalt letztgültig erklären könnten, gefunden wurden.

Von Interesse erscheint die Frage, ob es hinsichtlich der Kortisolserumkonzentration geschlechtsspezifische Unterschiede gibt, was in einer ähnlichen weiteren Arbeit zu prüfen wäre.

In der vorliegenden Arbeit werden einige Limitationen deutlich. Zum einen ist, wie bereits erwähnt, die Anzahl der Patienten, die keine AD-Medikation erhielten, im Vergleich zu der Patientenanzahl mit AD-Medikation äußerst gering. Hier müssten eventuell annähernd gleich große Gruppen zusammengestellt werden. Zusätzlich wurde kein Bezug auf die zu den SSRI gehörenden Wirkstoffe und die unterschiedlich verabreichten Tagesdosen der Antidepressiva genommen, so dass hier keine einheitliche Aussage gemacht werden konnte. Es ist anzunehmen, dass durch die zu den SSRI gehörenden Wirkstoffe und die unterschiedlich verabreichten Tagesdosen die Hormonlevel unterschiedlich stark beeinflusst werden. So sollte dies in einer prospektiven Studie untersucht werden, wobei identische antidepressive Wirkstoffe in festen Dosierungen gegeben werden müssten, was zu einer höheren Reliabilität führen würde.



## 7 Zusammenfassung

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sowohl der Kortisolwert ( $p < 0,01$ ) als auch der HAMD-17-Wert ( $p < 0,01$ ) nach erfolgter stationär psychiatrischer Behandlung signifikant gesenkt werden konnten. Ein Zusammenhang zwischen der Schwere der depressiven Symptomatik und den Kortisolserumwerten sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung war nicht festzustellen.

Auch gab es weder einen Zusammenhang zwischen der HAMD-17-Veränderung ( $\Delta$  Hamilton-17) und Kortisolveränderung ( $\Delta$  Kortisol) noch zwischen dem Patientenalter und dem Kortisolwert bei Aufnahme. Jedoch konnte eine schwach positive Relation zwischen dem Patientenalter und der Kortisolveränderung erkannt werden. Bei älteren depressiven Patienten sank der Serumkortisolspiegel bei medikamentöser Therapie stärker als bei jüngeren Patienten. Es gab aber keine Korrelation bezogen auf die Kortisolveränderung und stationäre Aufenthaltsdauer.

Bei der Abgrenzung der AD-Medikation vs. keiner AD-Medikation konnte im Rahmen dieser Erhebung sozusagen als Nebeneffekt festgestellt werden, dass Patienten, die eine AD-Medikation erhielten, sich etwa sechs Tage länger in stationär psychiatrischer Behandlung befanden als Patienten, die keine AD-Medikation erhielten. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen einer AD-Medikation vs. keiner AD-Medikation bezogen auf Kortisolveränderungen und HAMD-17-Veränderungen festgestellt werden.

Von Bedeutung für die vorliegende Arbeit war vor allem die Brauchbarkeit der Serumkortisolspiegelbestimmung als Marker zur Beantwortung der Frage, ob die Wirksamkeit einer antidepressiven Behandlung sich am Kortisolserumwert widerspiegelt und ob die Reduktion der Schwere einer Depression an einer Reduktion des Serumkortisolspiegels erkennbar ist.

In der Gesamtheit und Zusammenschau aller Ergebnisse kann festgehalten werden, dass Kortisol und HAMD-17 nach einer stationären Behandlung unter medikamentöser antidepressiver Therapie mit SSRI sowie auch ohne medikamentöse Behandlung signifikant gesenkt werden konnten, jedoch nicht in einem Maße festzulegen, dass

Kortisol als Marker hier brauchbar wäre, zumal auch zwischen HAMD-17 und Kortisolserumwert keine Korrelation festzustellen war. Im Hinblick auf die Kosten-Nutzen-Relation der relativ teuren Kortisolbestimmung im Serum kann die routinemäßige Bestimmung nicht empfohlen werden.

Somit ist festzuhalten, dass der Gynäkologe bei seinen depressiven Patientinnen vorrangig auf fachärztliche Beurteilung angewiesen ist und nur durch höherfrequente erforderliche fachärztliche Konsile, nicht aber durch die Bestimmung des Kortisolserumspiegels, Schweregrad und Verlauf einer Depression bei depressiven Patientinnen beurteilbar sind.

Zweifellos handelt es sich bei Kortisol um ein „Stresshormon“ und bei der Depression um eine Stresssituation. Möglicherweise wird die Kortisolfreisetzung bei Depressionen bei Frauen durch andere Faktoren, z. B. hormoneller Art, beeinflusst, sodass sich kein ausschließlicher Zusammenhang zwischen Kortisolfreisetzung und Schwere der Depression bzw. Behandlungserfolg ergibt.

## 8 Literaturverzeichnis

- ACHOR, R. W., HANSON, N. O. & GIFFORD, R. W., JR. 1955. Hypertension treated with *Rauwolfia serpentina* (whole root) and with reserpine; controlled study disclosing occasional severe depression. *J Am Med Assoc*, 159, 841-5.
- AIHARA, M., IDA, I., YUUKI, N., OSHIMA, A., KUMANO, H., TAKAHASHI, K., FUKUDA, M., ORIUCHI, N., ENDO, K., MATSUDA, H. & MIKUNI, M. 2007. HPA axis dysfunction in unmedicated major depressive disorder and its normalization by pharmacotherapy correlates with alteration of neural activity in prefrontal cortex and limbic/paralimbic regions. *Psychiatry Res*, 155, 245-56.
- ALTHAUS, D. 2007. *Praxismanual Depression: Diagnostik und Therapie erfolgreich umsetzen*, Deutscher Ärzteverlag.
- ANDRADE, L. H., CARAVEO-ANDUAGA, J. J., BERGLUND, P., BIJL, R. V., DE GRAAF, R., VOLLEBERGH, W., DRAGOMIRECKA, E., KOHN, R., KELLER, M., KESSLER, R. C., KAWAKAMI, N., KILIC, C., OFFORD, D., USTUN, T. B. & WITTCHEN, H. U. 2003. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res*, 12, 3-21.
- ARANA, G. W. 1991. Dexamethasone suppression test in the diagnosis of depression. *JAMA*, 265, 2253-4.
- BALLENGER, J. C. 1999. Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 22, 29-34.
- BAUER, M. & WHYBROW, P. C. 2001. Thyroid hormone, neural tissue and mood modulation. *World J Biol Psychiatry*, 2, 59-69.
- BHAGWAGAR, Z., HAFIZI, S. & COWEN, P. J. 2002. Acute citalopram administration produces correlated increases in plasma and salivary cortisol. *Psychopharmacology (Berl)*, 163, 118-20.
- BHAGWAGAR, Z., HAFIZI, S. & COWEN, P. J. 2005. Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology (Berl)*, 182, 54-7.
- 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. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 78, 612-20.
- BREMMER, M. A., DEEG, D. J., BEEKMAN, A. T., PENNINX, B. W., LIPS, P. & HOOGENDIJK, W. J. 2007. Major depression in late life is associated with both hypo- and hypercortisolemia. *Biol Psychiatry*, 62, 479-86.
- BREMNER, J. D., NARAYAN, M., ANDERSON, E. R., STAIB, L. H., MILLER, H. L. & CHARNEY, D. S. 2000. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry*, 157, 115-8.
- BROMET, E., ANDRADE, L. H., HWANG, I., SAMPSON, N. A., ALONSO, J., DE GIROLAMO, G., DE GRAAF, R., DEMYTTENAERE, K., HU, C., IWATA, N., KARAM, A. N., KAUR, J., KOSTYUCHENKO, S., LEPINE, J. P., LEVINSON, D., MATSCHINGER, H., MORA, M. E., BROWNE, M. O., POSADA-VILLA, J., VIANA, M. C., WILLIAMS, D. R. & KESSLER, R. C. 2011. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*, 9, 90.
- BRUHN, T. O., SUTTON, R. E., RIVIER, C. L. & VALE, W. W. 1984. Corticotropin-releasing factor regulates proopiomelanocortin messenger ribonucleic acid levels in vivo. *Neuroendocrinology*, 39, 170-5.
- BURTON, R., PETŘÍČEK, M., POKORNÝ, M. & THEIN, K. 1991. *Anatomie der Melancholie*, DTV.

- CAMPBELL, S., MARRIOTT, M., NAHMIAS, C. & MACQUEEN, G. M. 2004. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 161, 598-607.
- CARROLL, B. J. 1982. The dexamethasone suppression test for melancholia. *Br J Psychiatry*, 140, 292-304.
- CARROLL, B. J., CURTIS, G. C., DAVIES, B. M., MENDELS, J. & SUGERMAN, A. A. 1976a. Urinary free cortisol excretion in depression. *Psychol Med*, 6, 43-50.
- CARROLL, B. J., CURTIS, G. C. & MENDELS, J. 1976b. Neuroendocrine regulation in depression. I. Limbic system-adrenocortical dysfunction. *Arch Gen Psychiatry*, 33, 1039-44.
- CARROLL, B. J., FEINBERG, M., GREDEN, J. F., TARIKA, J., ALBALA, A. A., HASKETT, R. F., JAMES, N. M., KRONFOL, Z., LOHR, N., STEINER, M., DE VIGNE, J. P. & YOUNG, E. 1981. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry*, 38, 15-22.
- CASACALENDA, N., PERRY, J. C. & LOOPER, K. 2002. Remission in major depressive disorder: a comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. *Am J Psychiatry*, 159, 1354-60.
- CASPI, A., SUGDEN, K., MOFFITT, T. E., TAYLOR, A., CRAIG, I. W., HARRINGTON, H., MCCLAY, J., MILL, J., MARTIN, J., BRAITHWAITE, A. & POULTON, R. 2003. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386-9.
- COOPER-KAZAZ, R., VAN DER DEURE, W. M., MEDICI, M., VISSER, T. J., ALKELAI, A., GLASER, B., PEETERS, R. P. & LERER, B. 2009. Preliminary evidence that a functional polymorphism in type 1 deiodinase is associated with enhanced potentiation of the antidepressant effect of sertraline by triiodothyronine. *J Affect Disord*, 116, 113-6.
- COPPEN, A. 1967. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry*, 113, 1237-64.
- COSTELLO, E. J., WORTHMAN, C., ERKANLI, A. & ANGOLD, A. 2007. Prediction from low birth weight to female adolescent depression: a test of competing hypotheses. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 338-44.
- DE JONG, G. M., VAN SONDEREN, E. & EMMELKAMP, P. M. 1999. A comprehensive model of stress. The roles of experienced stress and neuroticism in explaining the stress-distress relationship. *Psychother Psychosom*, 68, 290-8.
- DE JONG-MEYER, R., HAUTZINGER, M., KÜHNER, C. & SCHRAMM, E. 2007. *Evidenzbasierte Leitlinie zur Psychotherapie Affektiver Störungen*, Hogrefe Verlag.
- DE KLOET, E. R., VREUGDENHIL, E., OITZL, M. S. & JOELS, M. 1998. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*, 19, 269-301.
- DEISTER, A. 1994. [Frequent questions within the scope of psychiatric consultation]. *Internist (Berl)*, 35, 807-13.
- DEUSCHLE, M., SCHWEIGER, U., WEBER, B., GOTTHARDT, U., KORNER, A., SCHMIDER, J., STANDHARDT, H., LAMMERS, C. H. & HEUSER, I. 1997. Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 234-8.

- DIEBOLD, K., KICK, H. & SCHMIDT, G. 1981. Urinary free cortisol excretion in endogenously depressed and schizophrenic patients. *Psychiatr Clin (Basel)*, 14, 43-8.
- DILLING, H., MOMBOUR, W., SCHMIDT, M. H. 2014. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F), Klinisch-diagnostische Leitlinien*, Huber.
- DREVETS, W. C., PRICE, J. L., SIMPSON, J. R., JR., TODD, R. D., REICH, T., VANNIER, M. & RAICHLE, M. E. 1997. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386, 824-7.
- DUMAN, R. S. 2002. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry*, 7 Suppl 1, 29-34.
- DZIURKOWSKA, E., WESOLOWSKI, M. & DZIURKOWSKI, M. 2013. Salivary cortisol in women with major depressive disorder under selective serotonin reuptake inhibitors therapy. *Arch Womens Ment Health*, 16, 139-47.
- EGELAND, J., LUND, A., LANDRO, N. I., RUND, B. R., SUNDET, K., ASBJORNSEN, A., MJELLEM, N., RONESS, A. & STORDAL, K. I. 2005. Cortisol level predicts executive and memory function in depression, symptom level predicts psychomotor speed. *Acta Psychiatr Scand*, 112, 434-41.
- EYSENCK, H. J. 1990. *Biological dimensions of personality*, Guilford Press.
- FEDER, A., NESTLER, E. J. & CHARNEY, D. S. 2009. Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci*, 10, 446-57.
- FEHM, H.-L. & BORN, J. 1989. Non-traditional aspects in the control of cortisol secretion. *Frontiers in Stress Research*, Huber, Toronto.
- FRANK, E., KUPFER, D. J., PEREL, J. M., CORNES, C., JARRETT, D. B., MALLINGER, A. G., THASE, M. E., MCEACHRAN, A. B. & GROCHOCINSKI, V. J. 1990. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry*, 47, 1093-9.
- FRANK, W. 2012. *Psychiatrie*, Elsevier, Urban & Fischer Verlag.
- FREIS, E. D. 1954. Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. *N Engl J Med*, 251, 1006-8.
- FREUD, S. 1946. *Trauer und Melancholie (1917)*.
- FRIEBOES, R. M., SONNTAG, A., YASSOURIDIS, A., EAP, C. B., BAUMANN, P. & STEIGER, A. 2003. Clinical outcome after trimipramine in patients with delusional depression: a pilot study. *Pharmacopsychiatry*, 36, 12-17.
- GAMBLE, S. A., TALBOT, N. L., DUBERSTEIN, P. R., CONNER, K. R., FRANUS, N., BECKMAN, A. M. & CONWELL, Y. 2006. Childhood sexual abuse and depressive symptom severity: the role of neuroticism. *J Nerv Ment Dis*, 194, 382-5.
- GEDDES, J. R., CARNEY, S. M., DAVIES, C., FURUKAWA, T. A., KUPFER, D. J., FRANK, E. & GOODWIN, G. M. 2003. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*, 361, 653-61.
- GERKEN, A., MAIER, W. & HOLSBOER, F. 1985. Weekly monitoring of dexamethasone suppression response in depression: its relationship to change of body weight and psychopathology. *Psychoneuroendocrinology*, 10, 261-71.
- GERTZ, B. J., CONTRERAS, L. N., MCCOMB, D. J., KOVACS, K., TYRRELL, J. B. & DALLMAN, M. F. 1987. Chronic administration of corticotropin-releasing factor increases pituitary corticotroph number. *Endocrinology*, 120, 381-8.
- GIBBONS, J. L. 1964. Cortisol Secretion Rate in Depressive Illness. *Arch Gen Psychiatry*, 10, 572-5.

- GOODMAN, S. H. & TULLY, E. C. 2009. Recurrence of depression during pregnancy: psychosocial and personal functioning correlates. *Depress Anxiety*, 26, 557-67.
- GRAY, L. B., WELLER, R. A., FRISTAD, M. & WELLER, E. B. 2011. Depression in children and adolescents two months after the death of a parent. *J Affect Disord*, 135, 277-83.
- GRAY, N. A., ZHOU, R., DU, J., MOORE, G. J. & MANJI, H. K. 2003. The use of mood stabilizers as plasticity enhancers in the treatment of neuropsychiatric disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, 64, 13-17.
- GREDEN, J. F., GARDNER, R., KING, D., GRUNHAUS, L., CARROLL, B. J. & KRONFOL, Z. 1983. Dexamethasone suppression tests in antidepressant treatment of melancholia. The process of normalization and test-retest reproducibility. *Arch Gen Psychiatry*, 40, 493-500.
- HAMILTON, M. 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- HAMILTON, M. 1986. The Hamilton rating scale for depression. *Assessment of depression*. Springer.
- HARIRI, A. R., MATTAY, V. S., TESSITORE, A., KOLACHANA, B., FERA, F., GOLDMAN, D., EGAN, M. F. & WEINBERGER, D. R. 2002. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 297, 400-3.
- HATZINGER, M., HEMMETER, U. M., BAUMANN, K., BRAND, S. & HOLSBOER-TRACHSLER, E. 2002. The combined DEX-CRH test in treatment course and long-term outcome of major depression. *J Psychiatr Res*, 36, 287-97.
- HEUSER, I. 1998. Anna-Monika-Prize paper. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in depression. *Pharmacopsychiatry*, 31, 10-13.
- HEUSER, I., DEUSCHLE, M., LUPPA, P., SCHWEIGER, U., STANDHARDT, H. & WEBER, B. 1998. Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 3130-3.
- HEUSER, I., YASSOURIDIS, A. & HOLSBOER, F. 1994. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*, 28, 341-56.
- HICK, C., HICK, A., 2006. *Intensivkurs Physiologie*, Elsevier, Urban & Fischer.
- HOLSBOER, F. 1983. Prediction of clinical course by dexamethasone suppression test (DST) response in depressed patients – physiological and clinical construct validity of the DST. *Pharmacopsychiatry*, 16, 186-91.
- HOLSBOER, F. 1989. Psychiatric implications of altered limbic-hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 238, 302-22.
- HOLSBOER, F. 2000. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23, 477-501.
- IVERSEN, L. L., GLOWINSKI, J. & AXELROD, J. 1965. The uptake and storage of H<sup>3</sup>-norepinephrine in the reserpine-pretreated rat heart. *J Pharmacol Exp Ther*, 150, 173-83.
- JACOBI, F., WITTCHEN, H. U., HOLTING, C., HOFER, M., PFISTER, H., MULLER, N. & LIEB, R. 2004. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med*, 34, 597-611.
- KANT, I. 1797. *Beobachtungen über das Gefühl des Schönen und Erhabenen*, Leykam.
- KAPFERER, R. 1937. Die Werke des Hippokrates. *The American Journal of the Medical Sciences*, 193, 109.

- KASPER, S., SPADONE, C., VERPILLAT, P. & ANGST, J. 2006. Onset of action of escitalopram compared with other antidepressants: results of a pooled analysis. *Int Clin Psychopharmacol*, 21, 105-10.
- KATHOL, R. G., ANTON, R., NOYES, R. & GEHRIS, T. 1989. Direct comparison of urinary free cortisol excretion in patients with depression and panic disorder. *Biol Psychiatry*, 25, 873-8.
- KEATING, C., DAWOOD, T., BARTON, D. A., LAMBERT, G. W. & TILBROOK, A. J. 2013. Effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment on plasma oxytocin and cortisol in major depressive disorder. *BMC Psychiatry*, 13, 124.
- KELLER, M. B. 2003. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *JAMA*, 289, 3152-60.
- KENDLER, K. S., KARKOWSKI, L. M. & PRESCOTT, C. A. 1998. Stressful life events and major depression: risk period, long-term contextual threat, and diagnostic specificity. *J Nerv Ment Dis*, 186, 661-9.
- KENDLER, K. S., PEDERSEN, N., JOHNSON, L., NEALE, M. C. & MATHE, A. A. 1993. A pilot Swedish twin study of affective illness, including hospital- and population-ascertained subsamples. *Arch Gen Psychiatry*, 50, 699-700.
- KENNEDY, S. H., LAM, R. W., MCINTYRE, R. S., TOURJMAN, S. V., BHAT, V., BLIER, P., HASNAIN, M., JOLLANT, F., LEVITT, A. J., MACQUEEN, G. M., MCINERNEY, S. J., MCINTOSH, D., MILEV, R. V., MULLER, D. J., PARIKH, S. V., PEARSON, N. L., RAVINDRAN, A. V., UHER, R. & GROUP, C. D. W. 2016. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*, 61, 540-60.
- KESSLER, R. C., BERGLUND, P., DEMLER, O., JIN, R., MERIKANGAS, K. R. & WALTERS, E. E. 2005. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 593-602.
- KESSLER, R. C., MCGONAGLE, K. A., SWARTZ, M., BLAZER, D. G. & NELSON, C. B. 1993. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord*, 29, 85-96.
- KLERMAN, G. L. & COLE, J. O. 1965. Clinical Pharmacology of Imipramine and Related Antidepressant Compounds. *Pharmacol Rev*, 17, 101-41.
- KLINKE, R., PAPE, H. R., SILBERNAGL, S. 2005. *Physiologie*, Georg Thieme Verlag.
- KNORR, U., VINBERG, M., KESSING, L. V. & WETTERSLEV, J. 2010. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 1275-86.
- KORF, J. & VAN PRAAG, H. M. 1971. Retarded depression and the dopamine metabolism. *Psychopharmacologia*, 19, 199-203.
- KRAEPELIN, E. 1913. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Achte, vollständig umgearbeitete Auflage. . *Band. II. Teil. Klinische Psychiatrie*.
- KRETSCHMER, E. 1977. *Körperbau und Charakter: Untersuchungen zum Konstitutionsproblem und zur Lehre von Temperamenten*, Springer Berlin Heidelberg.
- KRISHNAN, K. R., DORAISWAMY, P. M., LURIE, S. N., FIGIEL, G. S., HUSAIN, M. M., BOYKO, O. B., ELLINWOOD, E. H., JR. & NEMEROFF, C. B. 1991. Pituitary size in depression. *J Clin Endocrinol Metab*, 72, 256-9.
- KUHN, R. 1958. The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry*, 115, 459-64.

- KUNUGI, H., IDA, I., OWASHI, T., KIMURA, M., INOUE, Y., NAKAGAWA, S., YABANA, T., URUSHIBARA, T., KANAI, R., AIHARA, M., YUUKI, N., OTSUBO, T., OSHIMA, A., KUDO, K., INOUE, T., KITAICHI, Y., SHIRAKAWA, O., ISOGAWA, K., NAGAYAMA, H., KAMIJIMA, K., NANKO, S., KANBA, S., HIGUCHI, T. & MIKUNI, M. 2006. Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a Multicenter Study. *Neuropsychopharmacology*, 31, 212-20.
- KUPFER, D. J. 1991. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*, 52 Suppl, 28-34.
- LAAKMANN, G., HENNIG, J., BAGHAI, T. & SCHULE, C. 2003. Influence of mirtazapine on salivary cortisol in depressed patients. *Neuropsychobiology*, 47, 31-6.
- LANGE, U. & MULLER-LADNER, U. 2007. [Glucocorticoid induced osteoporosis]. *Orthopade*, 36, 381-8; quiz 389-90.
- LESSMANN, V., GOTTMANN, K. & MALCANGIO, M. 2003. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol*, 69, 341-74.
- LORENS, S. A., HATA, N., HANDA, R. J., VAN DE KAR, L. D., GUSCHWAN, M., GORAL, J., LEE, J. M., HAMILTON, M. E., BETHEA, C. L., CLANCY, J., JR. & ET AL. 1990. Neurochemical, endocrine and immunological responses to stress in young and old Fischer 344 male rats. *Neurobiol Aging*, 11, 139-50.
- LÜLLMANN-RAUCH, R. 2006. *Histologie*, Georg Thieme Verlag.
- MAES, M., LIN, A., BONACCORSO, S., VAN HUNSEL, F., GASTEL, A. V., DELMEIRE, L., BIONDI, M., BOSMANS, E., KENIS, G. & SCHARPE, S. 1998. Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 98, 328-335.
- MAIER, W., LICHTERMANN, D., MINGES, J., HEUN, R., HALLMAYER, J. & KLINGLER, T. 1991. Unipolar depression in the aged: determinants of familial aggregation. *J Affect Disord*, 23, 53-61.
- MASON, J. I., KEENEY, D. S., BIRD, I. M., RAINEY, W. E., MOROHASHI, K., LEERS-SUCHETA, S. & MELNER, M. H. 1997. The regulation of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression. *Steroids*, 62, 164-8.
- MATSUZAKA, H., MAESHIMA, H., KIDA, S., KURITA, H., SHIMANO, T., NAKANO, Y., BABA, H., SUZUKI, T. & ARAI, H. 2013. Gender differences in serum testosterone and cortisol in patients with major depressive disorder compared with controls. *Int J Psychiatry Med*, 46, 203-21.
- MCGUFFIN, P., KATZ, R., WATKINS, S. & RUTHERFORD, J. 1996. A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 53, 129-36.
- MICHOPOULOS, I., ZERVAS, I. M., PANTELIS, C., TSALTAS, E., PAPAPOSTOLAKIS, V. M., BOUFIDOU, F., NIKOLAOU, C., PAPAGEORGIOU, C., SOLDATOS, C. R. & LYKOURAS, L. 2008. Neuropsychological and hypothalamic-pituitary-axis function in female patients with melancholic and non-melancholic depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 258, 217-25.
- MILLER, W. L. & TYRRELL, J. 1995. The adrenal cortex. *Endocrinology and metabolism*, 3, 555-712.
- MOLENDIJK, M. L., SPINHOVEN, P., POLAK, M., BUS, B. A., PENNINX, B. W. & ELZINGA, B. M. 2014. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry*, 19, 791-800.



- MÖLLER, H.-J., LAUX, G. & DEISTER, A. 2015. *Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*, Georg Thieme Verlag.
- MONDELLI, V., GIANOTTI, L., PICU, A., ABBATE DAGA, G., GIORDANO, R., BERARDELLI, R., PARIANTE, C. M., FASSINO, S., GHIGO, E. & ARVAT, E. 2006. Neuroendocrine effects of citalopram infusion in anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 1139-48.
- MÜLLER, C. P., KNOCH, A. & HUSTON, J. P. 2004. Die neuropsychologischen Effekte von Kokain. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 15, 41-59.
- NEMEROFF, C. B., KRISHNAN, K. R., REED, D., LEDER, R., BEAM, C. & DUNNICK, N. R. 1992. Adrenal gland enlargement in major depression. A computed tomographic study. *Arch Gen Psychiatry*, 49, 384-7.
- NEVILLE, A. M. & O'HARE, M. 1985. Histopathology of the human adrenal cortex. *Clinics in endocrinology and metabolism*, 14, 791-820.
- NICKEL, T., SONNTAG, A., SCHILL, J., ZOBEL, A. W., ACKL, N., BRUNNAUER, A., MURCK, H., ISING, M., YASSOURIDIS, A., STEIGER, A., ZIHL, J. & HOLSBOER, F. 2003. Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 23, 155-68.
- O'CONNOR, T. G., HERON, J., GOLDING, J., GLOVER, V. & TEAM, A. S. 2003. Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry*, 44, 1025-36.
- O'SULLIVAN, B. T., CUTLER, D. J., HUNT, G. E., WALTERS, C., JOHNSON, G. F. & CATERSON, I. D. 1997. Pharmacokinetics of dexamethasone and its relationship to dexamethasone suppression test outcome in depressed patients and healthy control subjects. *Biol Psychiatry*, 41, 574-84.
- OHASHI, M., KATO, K.-I., NAWATA, H. & IBAYASHI, H. 1986. Adrenocortical responsiveness to graded ACTH infusions in normal young and elderly human subjects. *Gerontology*, 32, 43-51.
- PARDRIDGE, W. M. & MIETUS, L. J. 1979. Regional blood-brain barrier transport of the steroid hormones. *J Neurochem*, 33, 579-81.
- PARIANTE, C. M. & LIGHTMAN, S. L. 2008. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*, 31, 464-8.
- PFOHL, B., SHERMAN, B., SCHLECHTE, J. & STONE, R. 1985. Pituitary-adrenal axis rhythm disturbances in psychiatric depression. *Arch Gen Psychiatry*, 42, 897-903.
- PITTENGER, C. & DUMAN, R. S. 2008. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33, 88-109.
- RASSOW, J., HAUSER, K., NETZKER, R., DEUTZMANN, R. 2006. *Duale Reihe Biochemie*, Georg Thieme Verlag.
- REPPERMUND, S., ZIHL, J., LUCAE, S., HORSTMANN, S., KLOIBER, S., HOLSBOER, F. & ISING, M. 2007. Persistent cognitive impairment in depression: the role of psychopathology and altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system regulation. *Biol Psychiatry*, 62, 400-6.
- REUL, J. M. & DE KLOET, E. R. 1985. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 117, 2505-11.
- ROTA, E., BRODA, R., CANGEMI, L., MIGLIARETTI, G., PACCOTTI, P., ROSSO, C., TORRE, E., ZEPPEGNO, P. & PORTALEONE, P. 2005. Neuroendocrine (HPA axis) and clinical correlates during fluvoxamine and amitriptyline treatment. *Psychiatry Res*, 133, 281-4.
- RUDOLF, S. E. A. 2006. Diagnostik depressiver Störungen in Praxis und klinischem Alltag. *Dtsch Ärztebl*, 103, 1754-62.

- RUMMENY, E. J. & HOLZAPFEL, K. 2011. Nebenniere. *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*. Springer.
- SACHAR, E. J. 1967. Corticosteroids in depressive illness. II. A longitudinal psychoendocrine study. *Arch Gen Psychiatry*, 17, 554-67.
- SACHAR, E. J. 1975. Evidence for neuroendocrine abnormalities in the major mental illnesses. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, 54, 347-58.
- SACHAR, E. J., HELLMAN, L., ROFFWARG, H. P., HALPERN, F. S., FUKUSHIMA, D. K. & GALLAGHER, T. F. 1973. Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry*, 28, 19-24.
- SAPOLSKY, R. M. 1985. Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: temporal aspects of neuronal vulnerability. *Brain Res*, 359, 300-5.
- SAPOLSKY, R. M. & ALTMANN, J. 1991. Incidence of hypercortisolism and dexamethasone resistance increases with age among wild baboons. *Biol Psychiatry*, 30, 1008-16.
- SAPOLSKY, R. M., KREY, L. C. & MCEWEN, B. S. 1985. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *J Neurosci*, 5, 1222-7.
- SCHILDKRAUT, J. J. 1965. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 122, 509-22.
- SCHULE, C., BAGHAI, T., BIDLINGMAIER, M., STRASBURGER, C. & LAAKMANN, G. 2002. Endocrinological effects of mirtazapine in healthy volunteers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26, 1253-61.
- SCHULE, C., BAGHAI, T., RACKWITZ, C. & LAAKMANN, G. 2003. Influence of mirtazapine on urinary free cortisol excretion in depressed patients. *Psychiatry Res*, 120, 257-64.
- SCOTT, L. V. & DINAN, T. G. 1998. Urinary free cortisol excretion in chronic fatigue syndrome, major depression and in healthy volunteers. *J Affect Disord*, 47, 49-54.
- SELIGMAN, M. E. 1975. *Helplessness: On depression, development, and death*, WH Freeman/Times Books/Henry Holt & Co.
- SHIH, R. A., BELMONTE, P. L. & ZANDI, P. P. 2004. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry*, 16, 260-83.
- SHORE, P. A. 1962. Release of serotonin and catecholamines by drugs. *Pharmacol Rev*, 14, 531-50.
- SILBERNAGL, S. 2007. *Taschenatlas Physiologie*, Georg Thieme Verlag.
- SMITH, M. A., MAKINO, S., KVETNANSKY, R. & POST, R. M. 1995. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci*, 15, 1768-77.
- SPECTOR, S., SHORE, P. A. & BRODIE, B. B. 1960. Biochemical and pharmacological effects of the monoamine oxidase inhibitors, iproniazid, 1-phenyl-2-hydrazinopropane (JB 516) and 1-phenyl-3-hydrazinobutane (JB 835). *J Pharmacol Exp Ther*, 128, 15-21.
- STOCKMEIER, C. A., MAHAJAN, G. J., KONICK, L. C., OVERHOLSER, J. C., JURJUS, G. J., MELTZER, H. Y., UYLINGS, H. B., FRIEDMAN, L. & RAJKOWSKA, G. 2004. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry*, 56, 640-50.
- STOKES, P. E., PICK, G. R., STOLL, P. M. & NUNN, W. D. 1975. Pituitary-adrenal function in depressed patients: resistance to dexamethasone suppression. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 271-281.

- TAKEBAYASHI, M., KAGAYA, A., UCHITOMI, Y., KUGAYA, A., MURAOKA, M., YOKOTA, N., HORIGUCHI, J. & YAMAWAKI, S. 1998. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in unipolar major depression. Short communication. *J Neural Transm (Vienna)*, 105, 537-42.
- TEIXEIRA, J. M., FISK, N. M. & GLOVER, V. 1999. Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. *BMJ*, 318, 153-7.
- THASE, M. E. 1999. Redefining antidepressant efficacy toward long-term recovery. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 6, 15-9.
- TORGERSEN, S. 1986. Genetic factors in moderately severe and mild affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 43, 222-6.
- UNIVERSALWÖRTERBUCH, D.-D. 2006. 6., überarbeitete und erweiterte Auflage. *Mannheim: Dudenverlag*.
- 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, 1394-7.
- VIDEBECH, P. & RAVNKILDE, B. 2004. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*, 161, 1957-66.
- WATANABE, T. & ORTH, D. N. 1988. Effects of Several in Vitro Systems on the Potencies of Putative Adrenocorticotropin Secretagogues on Rat Anterior Pituitary Cells. *Endocrinology*, 122, 2299-2308.
- WATSON, S., GALLAGHER, P., SMITH, M. S., FERRIER, I. N. & YOUNG, A. H. 2006. The dex/CRH test – is it better than the DST? *Psychoneuroendocrinology*, 31, 889-94.
- WEISSMAN, M. M., MERIKANGAS, K. R., PRIYA, W., KIDD, K. K., PRUSOFF, B. A., LECKMAN, J. F. & PAULS, D. L. 1986. Understanding the clinical heterogeneity of major depression using family data. *Archives of General Psychiatry*, 43, 430.
- WILSON, J. L., MIRANDA, C. A. & KNEPPER, M. A. 2013. Vasopressin and the regulation of aquaporin-2. *Clin Exp Nephrol*, 17, 751-64.
- WURTMAN, R. J. 2005. Genes, stress, and depression. *Metabolism*, 54, 16-9.
- ZHOU, L., HUANG, K. X., KECOJEVIC, A., WELSH, A. M. & KOLIATSOS, V. E. 2006. Evidence that serotonin reuptake modulators increase the density of serotonin innervation in the forebrain. *J Neurochem*, 96, 396-406.
- ZOBEL, A. W., YASSOURIDIS, A., FRIEBOES, R. M. & HOLLSBOER, F. 1999. Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression. *Am J Psychiatry*, 156, 949-51.

## 9 Anhang

### Hamilton Depressionsskala:

CIPS Collegium Internationale Psychiatriae Salarum	
<b>HAMD</b>	
Hamilton Depression Scale	
<b>Anleitung</b> Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! <b>Bitte alle Feststellungen beantworten!</b>	
<b>1. Depressive Stimmung</b> (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit) Keine <span style="float: right;">0</span> Nur auf Befragen geäußert <span style="float: right;">1</span> Vom Patienten spontan geäußert <span style="float: right;">2</span> Aus dem Verhalten zu erkennen (z. B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen) <span style="float: right;">3</span> Patient drückt <b>FAST AUSSCHLIESSLICH</b> diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus <span style="float: right;">4</span>	<b>7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten</b> Keine Beeinträchtigung <span style="float: right;">0</span> Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbys) oder fühlt sich entsprechend. <span style="float: right;">1</span> Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbys), muss sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder lässt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entscheidungsänderungen erkennen. <span style="float: right;">2</span> Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung Ziffer 3 ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station. <span style="float: right;">3</span> Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 4 anzukreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann. <span style="float: right;">4</span>
<b>2. Schuldgefühle</b> Keine <span style="float: right;">0</span> Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben <span style="float: right;">1</span> Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und Sünden <span style="float: right;">2</span> Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn <span style="float: right;">3</span> Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen <span style="float: right;">4</span>	<b>8. Depressive Hemmung</b> (Verlangsamung von Denken und Sprache; Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik) Sprache und Denken normal <span style="float: right;">0</span> Geringe Verlangsamung bei der Exploration <span style="float: right;">1</span> Deutliche Verlangsamung bei der Exploration <span style="float: right;">2</span> Exploration schwierig <span style="float: right;">3</span> Ausgeprägter Stupor <span style="float: right;">4</span>
<b>3. Suizid</b> Keiner <span style="float: right;">0</span> Lebensüberdruß <span style="float: right;">1</span> Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod <span style="float: right;">2</span> Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten <span style="float: right;">3</span> Suizidversuche (jeder ernste Versuch $\triangleq$ 4) <span style="float: right;">4</span>	<b>9. Erregung</b> Keine <span style="float: right;">0</span> Zappeligkeit <span style="float: right;">1</span> Spielen mit den Fingern, Haaren usw. <span style="float: right;">2</span> Hin- und herlaufen, nicht still sitzen können <span style="float: right;">3</span> Händeringen, Nägelbeißen, Haareräufen, Lippenbeißen usw. <span style="float: right;">4</span>
<b>4. Einschlafstörung</b> Keine <span style="float: right;">0</span> Gelegentliche Einschlafstörung (mehr als 1/2 Stunde) <span style="float: right;">1</span> Regelmäßige Einschlafstörung <span style="float: right;">2</span>	<b>10. Angst – psychisch</b> Keine Schwierigkeit <span style="float: right;">0</span> Subjektive Spannung und Reizbarkeit <span style="float: right;">1</span> Sorgt sich um Nichtigkeiten <span style="float: right;">2</span> Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert <span style="float: right;">3</span> Ängste werden spontan vorgebracht <span style="float: right;">4</span>
<b>5. Durchschlafstörung</b> Keine <span style="float: right;">0</span> Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf <span style="float: right;">1</span> Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht nur zur Harn- oder Stuhlentleerung) <span style="float: right;">2</span>	
<b>6. Schlafstörungen am Morgen</b> Keine <span style="float: right;">0</span> Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen <span style="float: right;">1</span> Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen <span style="float: right;">2</span>	

**HAMD**

## Hamilton Depression Scale

<p><b>11. Angst – somatisch</b>  <b>Körperliche Begleiterscheinungen der Angst wie:</b>            Gastrointestinale (Mundtrockenheit, Winde, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstoßen) – Kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerzen) – Respiratorische (Hyperventilation, Seufzen) – Pollakisurie – Schwitzen</p> <p>Keine <input type="checkbox"/> 0            Geringe <input type="checkbox"/> 1            Mäßige <input type="checkbox"/> 2            Starke <input type="checkbox"/> 3            Extreme (Patient ist handlungsunfähig) <input type="checkbox"/> 4</p>	<p><b>b.</b> Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust</p> <p>weniger als 0,5 kg/Woche <input type="checkbox"/> 0            mehr als 0,5 kg/Woche <input type="checkbox"/> 1            mehr als 1 kg/Woche <input type="checkbox"/> 2</p>
<p><b>12. Körperliche Symptome – gastrointestinale</b></p> <p>Keine <input type="checkbox"/> 0            Appetitmangel, isst aber ohne Zuspruch. Schweregefühle im Abdomen <input type="checkbox"/> 1            Muss zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere MagenDarmpräparate <input type="checkbox"/> 2</p>	<p><b>17. Krankheitseinsicht</b></p> <p>Patient erkennt, dass er depressiv und krank ist <input type="checkbox"/> 0            Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis etc. zurück <input type="checkbox"/> 1            Leugnet Krankheit ab <input type="checkbox"/> 2</p>
<p><b>13. Körperliche Symptome – allgemeine</b></p> <p>Keine <input type="checkbox"/> 0            Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf. Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft Erschöpfbarkeit <input type="checkbox"/> 1            Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms 2 ankreuzen <input type="checkbox"/> 2</p>	<p><b>18. Tagesschwankungen</b></p> <p><b>a.</b> Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten, ist 0 (≙ keine Tagesschwankungen) anzukreuzen.</p> <p>Keine Tagesschwankungen <input type="checkbox"/> 0            Symptome schlimmer am Morgen <input type="checkbox"/> 1            Symptome schlimmer am Abend <input type="checkbox"/> 2</p> <p><b>b.</b> Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der SCHWANKUNGEN an. Falls es KEINE gibt kreuzen Sie 0 (≙ keine) an.</p> <p>Keine <input type="checkbox"/> 0            Geringe <input type="checkbox"/> 1            Stark <input type="checkbox"/> 2</p>
<p><b>14. Genitalsymptome</b> wie etwa: Libidoverlust, Menstruationsstörungen etc.</p> <p>Keine <input type="checkbox"/> 0            Geringe <input type="checkbox"/> 1            Starke <input type="checkbox"/> 2</p>	<p><b>19. Depersonalisation, Derealisation</b>            wie etwa: Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen</p> <p>Keine <input type="checkbox"/> 0            Gering <input type="checkbox"/> 1            Mäßig <input type="checkbox"/> 2            Stark <input type="checkbox"/> 3            Extrem (Patient ist handlungsunfähig) <input type="checkbox"/> 4</p>
<p><b>15. Hypochondrie</b></p> <p>Keine <input type="checkbox"/> 0            Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen) <input type="checkbox"/> 1            Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit <input type="checkbox"/> 2            Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc. <input type="checkbox"/> 3            Hypochondrische Wahnvorstellungen <input type="checkbox"/> 4</p>	<p><b>20. Paranoide Symptome</b></p> <p>Keine <input type="checkbox"/> 0            Misstrauisch <input type="checkbox"/> 1            Beziehungsideen <input type="checkbox"/> 2            Beziehungs- und Verfolgungswahn <input type="checkbox"/> 3            Halluzinationen mit Verfolgungsinhalten <input type="checkbox"/> 4</p>
<p><b>16. Gewichtsverlust</b> (entweder a oder b ankreuzen)</p> <p><b>a.</b> Aus Anamnese</p> <p>Kein Gewichtsverlust <input type="checkbox"/> 0            Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit <input type="checkbox"/> 1            Sicherer Gewichtsverlust laut Patient <input type="checkbox"/> 2</p>	<p><b>21. Zwangssymptome</b></p> <p>Keine <input type="checkbox"/> 0            Gering <input type="checkbox"/> 1            Stark <input type="checkbox"/> 2</p>
<p><b>Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!</b></p>	
<p>HAMD-17 <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> HAMD-21 <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p>	

## **9.1 Danksagung**

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Ernst-Rainer Weissenbacher für das zur Verfügung gestellte Thema und die ausgezeichnete Betreuung während meiner Arbeit bedanken. Herr Prof. Dr. Weissenbacher stand mir über den gesamten Zeitraum beratend zur Seite, hatte immer ein offenes Ohr und half mir alle anfallenden Hindernisse zu meistern. Zudem möchte ich mich bei meiner Familie und meiner Freundin für die Unterstützung in meinem bisherigen Lebensweg sowie während des Medizinstudiums bedanken. Ohne euch wäre es nie zu dieser Arbeit gekommen.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich Andreas Christian Arthur Frank erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Routinemäßige Bestimmung des Serumkortisols in der Gynäkologie als Marker für die Beurteilung des Schweregrades sowie der Entwicklung depressiver Syndrome bei Frauen im Verlauf der Behandlung“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 02.07.2018

Andreas Frank

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorand