

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

**Funktionsprüfung von Schilddrüsenhormonrezeptoren
im Verlauf
einer antidepressiven Therapie**

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

vorgelegt von
Lejla Alajbegovic

aus
Sl. Brod

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rainer Rupprecht

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. A. König
Prof. Dr. med. K. Parhofer

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

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 03.04.2006

Inhaltsverzeichnis:

1. <u>Einleitung mit Literatur:</u>	1
1.1. Depression	1
1.2. Hormoneller Regelkreis	2
Das hypothalamisch-hypophysäre System	2
1.2.1. Das hypothalamisch-hypophysäre Schilddrüsen-System (HPT)	3
Synthese, Speicherung und Freisetzung der Schilddrüsenhormone	3
Regulation der Schilddrüsenhormone (Feedback-Mechanismus)	4
Schilddrüsenhormontransport	4
Schilddrüsenhormon-Rezeptoren (ZNS)	5
Morphologische Verteilung der Schilddrüsenhormone (ZNS)	5
Wirkungsbereiche der Schilddrüsenhormone (ZNS)	6
Dejodierung von T4 und T3	6
Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone	7
1.2.2. Hypothalamisch-hypophysäre-Nebennierenachse (HPA)	8
1.2.3. Hypothalamisch-hypophysäre-Somatomedineachse (HHS)	8
1.2.4. Prolaktin (PRL)	10
1.3. Klinische Psychoneuroendokrinologie	10
A. Störungen in der Regulation der Schilddrüsenhormonsekretion bei Depressiven	11
Patienten vs. Probanden	11
Auswirkungen einer antidepressiven Therapie auf die TRH-Test Ergebnisse	13
B. Störungen in der Regulation der Prolactin-Sekretion bei depressiven Patienten	14
C. Störungen in der Regulation der Cortisol-Sekretion bei depressiven Patienten	15
Patienten vs. Probanden	15
Auswirkungen einer antidepressiven Therapie auf die DEX/CRH-Test Ergebnisse	16
D. Störungen in der Regulation der GH-Sekretion bei depressiven Patienten	17
1.4. Antidepressive Therapie	18
Psychopharmaka	18
Sertralin	18

1.5. Neuroendokrinologische Parallelen zwischen der HPT- und der HPA-Achse	20
1.6. Fragestellung der Arbeit	21
<u>2. Methodik:</u>	23
2.1. Patientenauswahl	23
Einschlusskriterien	23
Ausschluss- bzw. Abbruchkriterien	23
2.2. Ablauf der Studie	24
A. Screening-Untersuchung	24
B. Einfacher TRH-Test und T3/TRH-Test	26
C. Ablauf der Studie	27
2.3. Hormonbestimmungen	28
2.4. Die Auswertung	29
<u>3. Ergebnisse:</u>	32
3.1. Klinisch-anamnestische Daten	32
3.2. Die mittleren basal-, delta- und AUC-Werte	32
3.3. Graphische Darstellung der Mittelwerte	32
3.3.1. TSH-Sekretion	33
3.3.2. FT3-Sekretion	34
3.3.3. FT4-Sekretion	36
3.3.4. ACTH-Sekretion	37
3.3.5. CORT-Sekretion	38
3.3.6. Prolaktin-Sekretion	39
3.3.7. Wachstumshormon-Sekretion (GH)	40
3.4. Statistische Auswertung	42
<u>4. Diskussion:</u>	43
4.1. Einfacher TRH-Test	44
4.2. Kombiniertes T3/TRH-Test	45
4.3. T3/T4	47
4.4. PRL	48

4.5. CORT/ACTH	49
4.6. Wachstumshormon (GH)	51
<u>5.Zusammenfassung</u>	52
<u>6.Tabellenanhang</u>	56
<u>7.Literaturverzeichnis</u>	72
<u>8.Lebenslauf</u>	89
<u>9.Danksagung</u>	89

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon (Corticotropin)
ADH	Vasopressin
AUC	area under the curve
CORT	Cortisol
CRH	Corticotropin-Releasinghormon
CV	Reproduzierbarkeit
DEX	Dexamethason
DST	Dexamethason-Suppressions-Test
FSH	follikelstimulierendes Hormon
FT3	freies Trijodthyronin
FT4	freies Thyroxin
GH	Growth hormone (GH, Wachstumshormon)
GHRH	Wachstumshormon Releasinghormon
HAMD (HRDS)	Hamilton Rating Scale for Depression
HHL	Hypophysenhinterlappen
HPA	Hypothalamo-hypophysär-adrenal
HPS	Hypothalamo-hypophysär-somatotrop
HPT	Hypothalamo-hypophysär-threoidal
HRDS	Hamilton Depressionsskala (Hamilton Rating Scale of Depression)
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF-1	insulin-like growth factors
MAO	Monoaminoxidase
MW	Mittelwert
Min	Minute
NNR	Nebennierenrinde
n	Anzahl
Pat.	Patient

PRL	Prolaktin
Prob.	Proband
SD	Standard Deviation
SS	Somatostatin
SSRI	Selektive-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
t	Zeit
Tab.	Tabelle
TBG	Thyroxin-bindender Globulin
TRH	Thyreotropin-Releasinghormon
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TTR	Transthyretin
U	Unit (internationale Einheit)
VIP	Vasoaktive intestinale Peptide
μg	Mikro Gramm
μU	Mikro Unit
5-HT	Serotonin (5-Hydroxytryptamin)
Δ	Delta (z.B. $\Delta\text{TSH} = \text{TSH}_{t = 30\text{min}} - \text{TSH}_{t = 0\text{min}}$)

1. Einleitung:

1.1. Depression

Da es keine lückenlose Hypothese zur Erklärung der Ätiologie der Depression gibt, vermutet man, dass die Entstehung dieser Krankheit durch mehrere Faktoren begünstigt wird. Heutzutage spricht man von einer multifaktorellen Ätiopathogenese, wobei genetische, biologische und psychosoziale Faktoren miteinander integrieren und die depressionsauslösende Wirkung bestimmter Lebensereignisse von der individuellen Disposition der betroffenen Person abhängt: „Vulnerabilitäts-Stress- Modell“.

Da depressive Erkrankungen oft mit hormonellen Dysfunktionen auftreten, untersuchte man in der Psychiatrie Wechselwirkungen von Hormonsystem, Zentralem Nervensystem und Verhalten der depressiv erkrankten Patienten (neuroendokrine Forschung). Die entscheidende Naht- und Schaltstelle zwischen hormonellen und neuronalen Regelkreisen, ist das hypothalamisch–hypophysäre System (Wutke et al. 1980). Die Neuronen des Hypothalamus, die der Steuerung synaptischer Neurotransmission unterliegen, synthetisieren spezifische Sekretionsprodukte, die über eine neurovaskuläre Kontaktzone die Freisetzung hypophysärer Hormone und damit verschiedene neuroendokrine Systeme regulieren. Durch die neuroendokrinologischen Untersuchungsverfahren, deren Ziel das Öffnen eines „Fensters zum Gehirn“ ist, versucht man aus Veränderungen in der Sekretion peripherer Hormone auf Störungen im ZNS zu schließen (Sacher, 1980).

Zahlreiche neurobiologische und pharmakologische Befunde weisen darauf hin, dass psychiatrische Krankheiten, insbesondere affektive Erkrankungen, mit Störungen der Neurotransmission biogener Amine im ZNS verknüpft sind. Es wird versucht, aus den Untersuchungen der neuroendokrinen Regulationsmechanismen, Rückschlüsse auf mögliche Störungen der übergeordneten Neurotransmitterfunktion bei psychiatrischen Erkrankungen zu finden (Lesch und Rupprecht, 1989).

Bereits vor über 30 Jahren wurde Monoamindefizithypothese aufgestellt, in der ein Mangel der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin bei depressiven Erkrankungen angenommen wurde (Schildkraut 1965; Coppen 1967). Eine Dysregulation der Neurotransmitterfunktion, im Sinne einer Über- oder Unterfunktion, hat möglicherweise eine pathologische Sekretion der Releasinghormone des Hypothalamus als Folge. Dies wiederum verursacht im Laufe der Zeit eine Sensibilitätsveränderung der Hypophysenrezeptoren, die sich durch eine Dichtenveränderung an der Membranoberfläche der Hypophysenzellen äußert. Es wird vermutet, dass eine CRH- und TRH-Hypersekretion zu einer Hyposensitivität und Herunterregulierung der entsprechenden Rezeptoren an der Adenohypophyse führt (Garbutt et al. 1994).

Diese Erkenntnisse werden noch Heute als Grundbaustein der medikamentösen Therapie der affektiven Störungen eingesetzt. Antidepressiv wirksame Medikamente erhöhen die Konzentration von Noradrenalin und Serotonin im synaptischen Spalt, in dem sie entweder die Wiederaufnahme der genannten Botenstoffe, oder aber ihren enzymatischen Abbau hemmen.

Durch langjährige Untersuchung der peripheren Hormonkonzentration und durch Vergleich der Befunde mit denen von Gesunden, versucht man möglichst charakteristische endokrinologische Muster der affektiven Störungen herauszuarbeiten. Die gewonnenen Daten sollen eine Diagnosestellung erleichtern und helfen den Therapieverlauf eventuell vorauszusagen.

1.2. Hormoneller Regelkreis

Das hypothalamisch-hypophysäre System

Der Hypothalamus stellt die Verbindung zwischen zentralnervösem System und Endokrinum dar. Er unterliegt der Einwirkung der höheren Zentren des ZNS (Mittelhirn, limbischen Strukturen, Nukleus amygdalae so wie dem Hypokampus) und steuert, durch Nervenimpulse und/oder eigene Hormone, die Ausschüttung der untergeordneten Drüsenhormone. Die hypothalamischen Hormone lassen sich in zwei Gruppen unterteilen: hypophysiotrope

Peptidhormone mit stimulatorischer (Thyreotropin-, Gonadotropin-, Cortikotropin-, Wachstums- releasinghormon, Melanoliberin, Prolactoliberin) und inhibitorischer Wirkung (Somatostatin, Prolactostatin). Die Releasinghormone werden erst in eine Art Portaladersystem ausgeschüttet und gelangen so über einen kurzen Blutweg zum Gefäßnetz des HVL (Hypophysenvorderlappen), wo sie die Freisetzung der HVL-Hormone in den Körperkreislauf bewegen. Der HVL produziert und speichert sechs lebenswichtige Hormone (ACTH, TSH, FSH, LH, PR, MSH und GH).

Die ersten vier glandotropen Hormone (ACTH, TSH, FSH, LH) haben als Ziel eine Drüse (Nebennierenrinde, Schilddrüse, Gonaden), die restlichen nicht-glandotropen Hormone wirken sich auf den gesamten Organismus aus. Anders als die glandotropen Hormone, werden das Prolaktin (PRL) und das Wachstumshormon (GH) nicht nur von Releasing-, sondern auch von Inhibiting-Hormonen des Hypothalamus kontrolliert. Der HHL (Hypophysenhinterlappen) speichert Vasopressin (ADH) und Oxytozin, deren Vorstufen in hypothalamischen Neuronen gebildet werden.

1.2.1. Das hypothalamisch-hypophysäre-Schilddrüsen-System (HPT)

Synthese, Speicherung und Freisetzung der Schilddrüsenhormone

Ausgangspunkt der Hormonsynthese in den Schilddrüsenzellen ist die Bildung eines hochmolekularen Eiweißes, des Thyreoglobulins. Dieses Protein enthält an vielen Stellen die Aminosäure Tyrosin, an die sich ein oder zwei Jodmoleküle anlagern. Anschließend verbinden sich je zwei dieser jodierten Thyrosinmoleküle miteinander. Es entsteht vor allem Thyroxin (T4) und in kleineren Mengen Trijodthyronin (T3). Als nächster Schritt wird das T3 und T4 enthaltende Thyreoglobulin aus den Schilddrüsenzellen ausgeschieden und in den Schilddrüsenfollikel zwischengelagert. Zur Freisetzung der Schilddrüsenhormone wird das Thyreoglobulin wieder aus den Follikeln in die Drüsenzellen aufgenommen und dort abgebaut. Die so freigesetzten T3- und T4-Moleküle diffundieren aus den Drüsenzellen in das Blut (Birbaumer Schmidt, 1999).

Regulation der Schilddrüsenhormone (Feedback-Mechanismus)

Die gesamten Vorgänge der Synthese, Vorratshaltung und Freisetzung der Schilddrüsenhormonen T3 und T4, unterliegen dem glandotropen Hypophysenvorderlappenhormon TSH (Thyreotropin). Die TSH-produzierenden Drüsenzellen des HVL unterliegen wiederum der Kontrolle des hypothalamischen Releasinghormones TRH (Beck et al. 1985).

Die Hormonproduktion wird über negative Rückkoppelungsmechanismen auf fast allen Stufen dieses Systems reguliert. Die Rückkoppelung der Schilddrüsenhormone besteht sowohl zum HVL als auch zu den übergeordneten hypothalamischen Kernarealen. Steigt der T3- und T4-Spiegel im Blut, wird sowohl die TSH-Ausschüttung der Hypophyse, wie auch die Ausschüttung des zuständigen Releasing Hormons (TRH) gebremst. Dies deutet auf eine hohe Sensitivität dieses Feedback-Mechanismus (Morley, 1981), wobei auch der Konzentrationsanstieg von TSH die Ausschüttung von TRH direkt bremsen kann. Auch andere Faktoren greifen in die Sekretion von TRH ein, z.B. stimuliert Kälte die Freisetzung, während Stress die Freisetzung dieses Releasinghormons hemmen kann.

Die Steuerung der Synthese und die Abgabe von Schilddrüsenhormonen wird auch durch die Menge der von der Schilddrüse freigesetzten Hormone, dem peripheren Stoffwechsel und dem Abbau der freien Schilddrüsenhormone beeinflusst. Neben der zentralen Steuerung, gibt es bei der gesunden Schilddrüse auch einen TSH-unabhängigen Autoregulations-Mechanismus. Die Aufnahme von Jodid in die Schilddrüsenzellen ist vom intrathyroidalen Jodgehalt abhängig.

Schilddrüsenhormon Transport

Nach der Abgabe ins Blut, werden T3 und T4 an Transporteiweißkörper gebunden. Da die Bindung von T3 an Transportproteine schwächer ist als die von T4, liegt mehr T3 frei vor, was eine höhere Gewebsverfügbarkeit ermöglicht.

Das wichtigste Transportprotein für Schilddrüsenhormone im menschlichen Blut ist das Thyroxin-bindendes Globulin (TBG), an welchem beim Gesunden 75% des T₄ und 70% des T₃ gebunden sind. Andere Transportproteine für Schilddrüsenhormone sind das Transthyretin (TTR), das Albumin und in geringeren Mengen auch die Apolipoproteine. Da diese drei letzten Proteine eine geringere Affinität zu T₃ und T₄ als zu TBG aufweisen, sind sie nur zu 10% (TTR), 15-20% (Albumin), bzw. 3-6% (Lipoproteine) an der Bindung der Schilddrüsenhormone beteiligt (Bartalena et al. 1990). TTR wird in der Leber und im Gehirn im Plexus choroideus produziert (Dickson et al. 1986). Die Versorgung des Gehirns mit Schilddrüsenhormonen welche großteils aus dem Blut erfolgt, wird zu einem geringeren Teil auch über die Bindung von TTR im Plexus choroideus unterstützt (Schreiber et al. 1990).

Schilddrüsenhormon-Rezeptoren

Die Schilddrüsenhormone besitzen ein breites und vielfältiges Wirkungsspektrum. Inzwischen wurden 5 verschiedene Schilddrüsenhormonrezeptoren identifiziert. Da T₃ etwa 10 Mal stärker an den Rezeptoren bindet als T₄, ist anzunehmen, dass die kernspezifischen Wirkungen der Hormone in erster Linie von T₃ ausgehen. Die Stärke der Wirkung an den verschiedenen Körpergeweben ist wahrscheinlich vom entsprechenden Rezeptorgehalt abhängig.

Morphologische Verteilung der Schilddrüsenhormone im ZNS

Heute ist auch bekannt, dass die Schilddrüsenwirkung nicht nur über nukleäre Rezeptoren, sondern auch über mitochondriale- und Plasmamembran-Rezeptoren vermittelt wird (Segal et Ingbar, 1986). Die zuletzt erwähnten Plasmamembranrezeptoren wurden im ZNS bisher nicht nachgewiesen.

In zwei Tierversuchen an Ratten, fand man allerdings eine 5- bis 6-mal höhere Anzahl nukleärer T₃-Bindungsstellen im Kortex, im Vergleich zur Leber und zum Hypothalamus (Eberhard et al. 1976 und 1978). Weitere Studien über die nukleäre T₃-Bindungskapazität berichten über eine höhere Konzentration im Kortex und einer niedrigeren im Zerebellum (Dozin et Nayer 1984; Schwarz et Oppenheimer 1978). Diese Daten könnten ein Hinweis auf eine physiologisch wichtige Rolle von Schilddrüsenhormonen in phylogenetisch jüngeren

ZNS-Regionen und für die damit assoziierten Funktionen sein (Baumgartner et Campos, 1993).

Wirkungsbereiche der Schilddrüsenhormone am ZNS:

Eine Vielzahl von Einzeleffekten der Schilddrüsenhormone im ZNS konnte bislang nachgewiesen werden, so z.B. eine „Modulation“ nordadrenerger, serotonerger und dopaminerger Rezeptorfunktionen, eine Beeinflussung von „second messenger“, der Kalziumhomöostase, des axonalen Transport sowie der neuronalen Morphologie. Alle genannten Effekte sind jedoch topographisch spezifisch und ihr biochemischer Mechanismus konnte bislang ebenso wenig geklärt werden wie ihre funktionelle Bedeutung (Baumgartner und Campos, 1993).

Dass die Schilddrüsenhormone auch die zentralnervöse Reizleitung bei Menschen beeinflussen, wurde in mehreren Studien beschrieben (Baumgartner et al. 1988b; Duic et al. 1979; Joffe et al. 1985; Kjellemann et al. 1983). Ein weiterer Wirkungsbereich dieser Hormone ist die Entwicklung der Hirnmorphologie und -funktion, aber auch die Beeinflussung der Morphologie des ausgereiften ZNS.

Dejodierung von T4 und T3

T3 ist durch seine zehnfach höhere Affinität an T3-Rezeptoren wesentlich wirksamer als T4 und hat außerdem eine schnellere Wirkung. Das im Blut zirkulierende T3 stammt nur zu 20% aus der Schilddrüse, 80% entstehen in den Zielzellen durch Jodabspaltung aus T4. Die Umwandlung von T4 zu T3 erfolgt durch das Enzym Jodothyronindejodase, von dem bisher drei Isoenzyme (Typ 1, 2, und 3) beschrieben wurden (Leonard und Kehrle 1996). In der Schilddrüse, der Leber, der Niere, der Hypophyse und dem ZNS findet sich als wichtiges Enzym die Typ-1-5'-Dejodase. Sie wandelt T4 zum aktiven T3 um und katalysiert den Abbau des inaktiven reverse T3 (rT3). Die Typ-2-5'-Dejodase katalysiert T4 zu T3 im ZNS, der Hypophyse und der Plazenta. In fast allen Organen des Körpers findet sich die Typ-3-5'-Dejodase, welche die Schilddrüsenhormone inaktiviert, indem sie T4 in rT3 und T3 in T2 umwandelt (Janssen, 2001). Die Typ-2- und Typ-3-Dejodase bilden einen Autoregulationsmechanismus, welcher bei peripheren Störungen der Schilddrüsenhormonkonzentration,

deren Spiegel im Gehirn noch möglichst lange im physiologischen Bereich halten soll: im Zustand der Hypothyreose wird die Typ-2-Dejodase in ZNS stimuliert, die Typ-3-Dejodase wird gehemmt. Bei peripherer Hyperthyreose verhalten sich die Enzyme umgekehrt (Kaplan et al. 1981; Leonhard et al. 1981). Die vorliegenden Erkenntnisse basieren hauptsächlich auf Tierversuchen an Ratten. Die Existenz der Dejodase vom Typ-2 und Typ-3 im ZNS des Menschen wurde auch inzwischen nachgewiesen (Campos- Bross et al. 1996).

In den peripheren Organen wird der größte Teil des T3 aus dem Blut in die Zielorgane aufgenommen. Im Gehirn dagegen entsteht 65% des T3 aus lokaler T4-Dejodierung (Crantz et al. 1982; Van Door et al. 1984). Dies deutet daraufhin, dass die periphere T4-Konzentration wichtiger für die Versorgung des ZNS mit Schilddrüsenhormonen ist als die T3-Konzentration im Blut (Baumgartner und Campos- Bross, 1993).

Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone

Nach direkter Bindung des Hormons an den Rezeptor wird über einer gesteigerten DNS-Transkription, vermehrt mRNA gebildet und somit wird die spezifische Zelleistung (Eiweissynthese) gesteigert (Leonhard, 1990). Andererseits aktiviert T3 die mitochondrialen Enzyme, welche den oxydativen Abbau von Kohlenhydraten und Fetten erhöhen. Es handelt sich nicht um eine direkte Mitochondrien-Aktivierung durch die Thyreoidhormone, sondern um eine vom Zellkern induzierte Wirkung. Die stärkste Zunahme des Sauerstoffverbrauchs unter T3 und T4 wird dabei in der Herzmuskulatur gemessen, ebenso wie in Leber, in der quergestreiften Muskulatur, in der Niere, im Pankreas und in den Speicheldrüsen, während im Gehirn, in den Geschlechtsorgane, in der Milz, im lymphatischen Gewebe und in der glatten Muskulatur die Thyreoidhormone praktisch keine Zunahme des O₂-Verbrauchs induzieren (Steinhausen, 1993). Dieses „Nichtwirken“ an manchen Organen und Geweben, beruht wahrscheinlich auf einem Mangel an Schilddrüsenhormonrezeptoren. Schilddrüsenhormone sind außerdem für die normale geistige und körperliche Entwicklung und für das Wachstum des gesamten Organismus unentbehrlich. Die Wirkung der Hormone auf Wachstum und Entwicklung beim Menschen ist Ausdruck von vielfältigen Veränderungen im Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel.

1.2.2. Hypothalamisch–hypophysäre-Nebennierenachse (HPA)

Das hypothalamische Hormon Corticotropin-Releasinghormon (CRH) stimuliert die ACTH-Sekretion aus dem Hypophysenvorderlappen (Gillies et al. 1989). ACTH fördert die Freisetzung der Nebennierenrindenhormone, in erster Linie die Freisetzung von Glukokortikosteroiden, und sorgt außerdem für die Aufrechterhaltung der Nebennierenrindenstruktur und für die Bereitstellung der Hormonausgangssubstanzen.

Die Sekretion des Cortisols aus der Nebenniere unterliegt einer zirkadianen Periodik. Die höchsten Werte der Cortisol-Konzentration kann man morgens um 6Uhr messen, während des Tages fallen sie ab und etwa um Mitternacht ist die Konzentration am niedrigsten (Weitzman, 1971; Motomatsu et al. 1984). Die Ursachen dieser Schwankungen liegen in der ebenfalls episodischen ACTH-Freisetzung. Dies liegt wahrscheinlich an der zirkadianen Periodik der CRH-produzierenden Neurohormonzellen des Hypothalamus. Die dabei beteiligten zentralen Neurotransmitter sind wahrscheinlich Noradrenalin (hemmende Wirkung auf CRH-Neurone) und Serotonin (5-HAT, erregende Wirkung auf CRH-Neurone) (Birbaumer, 1999). Die Cortisolsekretion wird auch durch Stresstimuli beeinflusst (Brown et al. 1978; Rose et al 1982).

Das im Blut zirkulierende Cortisol wirkt in Form einer negativen Rückkoppelung (long-loop) hemmend auf die weitere Freisetzung von CRH (Plotsky und Vale, 1984) und ACTH im Hypothalamus bzw. im HVL. Neben diesem Feedback-Mechanismus, kann ACTH (short-loop) seine eigene Freisetzung hemmen (Martini und Reichlin, 1987).

1.2.3. Hypothalamisch-hypophysäre-somatomedine Achse (HHS)

Wachstumshormon (Growth Hormone, Somatotropin)

Die neuronale Kontrolle der GH-Sekretion wird durch zwei antagonistisch wirkende Neuropeptide gesteuert: Growth Hormone Releasing Hormon (GHRH) und Somatostatin (SS). Neben der Hemmung der GH-Sekretion hat Somatostatin auch einen inhibitorischen Einfluss auf die TSH-Ausschüttung.

Die Rezeptoren für GHRH und SS befinden sich nicht nur in der Hypophyse, sondern auch im Interstinum (Müller und Nistico, 1989). Der Dünndarm und das Pankreas gelten als periphere Bildungsorte des, im menschlichen Plasma nachweisbaren, GHRH. Der Growth Hormone Releasing Hormon wurde zum ersten Mal 1982 aus humanen Pankreastumoren isoliert (Guillemin et al. 1982; River et al. 1982; Thorner et al. 1982).

Das GH wird in einer pulsartigen Form, bewirkt durch eine phasenbetonte Stimulation des GHRH, ausgeschüttet (v. Werder, 1993). Eine Erhöhung der GH-Plasmakonzentration findet sich eine oder zwei Stunden nach Schlafbeginn. Auch eine gesteigerte GH-Konzentration im Blut ist während der Nacht messbar. Es handelt sich dabei um schlafinduzierte Sekretionsschübe, die sich mit den Ruhe Phasen parallel verschieben lassen, und nicht Folgen einer zirkadianen Rhythmik sind (Martini und Reichlin, 1987). Zur Veränderung der GH-Sekretion kommt es auch durch Stress, körperliche Anstrengung und Glucoseabfall (Brown et al., 1976; Rose 1984, Catt 1970).

Das GH stimuliert in der Leber die Bildung von Somatomedinen, die wiederum eine wachstumsfördernde Wirkung haben. Zum Teil besitzen diese Mediatoren eine ähnliche Wirkung auf den Blutzucker wie Insulin und werden auch „Insulin like Growth Factors“ (IGF-1) genannt (Daughaday et al., 1987).

Die Hypothalamisch-hypophysäre-somatomedine Achse unterliegt einer doppelten Feedback-Regulation. Die Regulatoren sind: IGF-1 und GH. IGF-1 hemmt auf dem Niveau der Hypophyse die GH-Sekretion (Berelowitz et al., 1981), auf hypothalamische Ebenen wird die SS-Sekretion durch IGF-1 stimuliert und die GHRH-Freisetzung gehemmt (Clemmons und Van Wyk, 1984). Eine direkte Hemmung der Wachstumshormon-Sekretion auf hypophysärer Ebene wird durch das Wachstumshormon selbst verursacht (Abe et al., 1983) und auf hypothalamischer Ebene wird eine Inhibition von GHRH oder Stimulation von Somatostatin durch die Einwirkung von GH beobachtet (Devesa et al., 1989). Durch Tierversuche wird belegt, dass GHRH und Somatostatin ihre eigene Freisetzung hemmen (McCann, 1980; Tannenbaum, 1972),

1.2.4. Prolaktin (PRL)

Die Freisetzung des Prolaktins unterliegt einem komplizierten Mechanismus, an dem die Hormone des Hypothalamus beteiligt sind. Die Prolaktin-Synthese und -Ausschüttung wird durch die Prolaktin-Releasinghormone stimuliert. Diese sind: das Thyrotropin-Releasinghormon (TRH), das vasoaktive interstinale Polypeptid (VIP), Angiotensin II und möglicherweise das endogene Opiatpeptid Beta-Endorphin (Wuttke, 1982). Das Prolaktin-Inhibiting-Hormon (PIH; Dopamin) wird ebenso im Hypothalamus produziert und wirkt hemmend auf die Prolaktin Sekretion. Die Prolaktin Konzentration wird auch durch Östrogene, Stress (Cooke, 1989), körperliche Anstrengung (Chang et al. 1986) und eiweißhaltige Speisen beeinflusst (Carlson et al., 1989).

Prolaktin wird episodisch, ohne erkennbare Periodizität, in vier bis 11 Sekretionspulsen sezerniert. Ein Anstieg der Prolaktin Konzentration ist nach dem Einschlafen zu beobachten, ungefähr 40 Minuten nach dem GH-Konzentrationsgipfel (Sassin et al. 1972; Cooke, 1989). Dieser Sekretionsschub ist mit dem Schlaf verschieblich und ist nicht auf eine zirkadiane Rhythmik zurückzuführen (Reichlin, 1985b).

Ein erhöhter Prolaktinspiegel wird durch eine vermehrte Dopamin-Abgabe in den portalen Kreislauf der Hypophyse (Short-loop-Feedback-Mechanismus) gesenkt (Martini und Reichlin, 1987).

1.3. Klinische Psychoneuroendokrinologie

Da zahlreiche psychiatrische Krankheiten, insbesondere affektive Erkrankungen, mit einer hormonellen Dysregulation auftreten, versucht man durch Untersuchung der Sekretion peripherer Hormone, Rückschlüsse auf mögliche Störungen der übergeordneten Neurotransmitterfunktionen im ZNS bei psychiatrischen Erkrankungen zu ziehen.

Oft benutzte Untersuchungen sind:

- die Messungen der basalen Konzentrationen hypothalamischer (z.B. CRH, GHRH), hypophysärer (z.B. GH, TSH) und glandulärer Hormone (z.B. T3/T4, Cortisol) und von Gewebshormonen (z.B. IGF-I) in Liquor, Plasma, Urin und Speichel,
- chronobiologische Untersuchungen (z.B. Cortisol-Tagesprofil),
- dynamische Tests wie z.B. stressinduzierte Provokation: Insulin-induzierte Hypoglykämie,
- Testung von spezifischen Rezeptorliganden (z.B. Clonidin), Releasinghormonen (z.B. TRH) und gonadotropen Hormonen (z.B. ACTH).
- Einsetzen von glandulären Hormonen zur Funktionsprüfung der Feedbackregulation eines neuroendokrinen Systems (z.B. DST) (Müller, 1992).

Da diese Untersuchungen seit Jahren bei affektiven Erkrankungen durchgeführt werden, wurde schon früh festgestellt, dass sich einige Ergebnisse bei psychiatrischen Patienten mit Depressionen oft wiederholen:

A. Störungen in der Regulation der Schilddrüsenhormonsekretion bei depressiven Patienten

Patient vs. Proband:

Eine Übersichtsarbeit, in der die Ergebnisse von 38 Untersuchungen zusammengefasst werden, kommt zum Schluss, dass die periphere Schilddrüsenhormonkonzentration bei depressiven Patienten im Normalbereich liegt, auch wenn in einigen Studien leicht erhöhte FT4- und diskret erniedrigte FT3-Werte beschrieben wurden (Baumgartner et al. 1994).

Mehrere Studien berichten wiederholt über eine Hemmung des nächtlichen Anstieges der TSH-Basalsekretion bei depressiven Patienten (Goldstein et al., 1980; Kjellman et al., 1984; Uden et al., 1986; Rubin et al., 1987; Sack et al., 1988; Bartalena et al., 1990; Duval et al., 1990). Andere Arbeiten konnten dies allerdings nicht bestätigen (Loosen et al., 1977; Kirkegaard et al., 1978; Loosen und Prange, 1982a; Linkowski et al., 1981).

Zur dynamischen Funktionstestung der HPT-Achse wurde der TRH-Test erstmals 1972 von Prange und Mitarbeitern bei Patienten mit endogener Depression durchgeführt. Dabei wurde eine reduzierte („blunted“) TSH-Stimulation nach i.v. Injektion von TRH zum ersten Mal registriert (Prange et al., 1972). In einer weiteren Arbeit von Loosen und Prange (1982a) wurden 73 gesunde Probanden und Probandinnen im Alter von 20 bis 70 Jahren untersucht. Als niedrigster Δ TSH-Wert (Differenz zwischen der TSH-Konzentration vor und nach der Stimulation) wurde ein Wert von $5.6\mu\text{U/ml}$ registriert. Anhand dieser Ergebnisse setzten Loosen und Prange einen TRH-induzierten TSH-Anstieg von $5\mu\text{U/ml}$ als untere Normgrenze fest. Andere Studien einigten sich auf einen „cut-off point“ von $7\mu\text{U/ml}$ (z.B. Gold et al., 1981).

Seit der Studie von Prange (1972) konnte in mehr als 50 Untersuchungen, in denen über 1000 Patienten getestet wurden, gezeigt werden, dass die TSH-Antwort auf TRH bei etwa 25% der Patienten mit akuter depressiver Erkrankung vermindert ist, wobei auch in der Remissionsphase noch immerhin ca.14% der Patienten eine verminderte TSH-Antwort zeigen, d.h. bei weniger als der Hälfte der Patienten mit depressiver Erkrankung normalisiert sich die TRH-induzierte TSH-Stimulation in der Remission (Loosen, 1985). In späteren Studien wurde jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Testergebnissen depressiver Patienten und gesunder Probanden festgestellt (Rubin et al., 1987; Baumgartner et al., 1988b; Bartalen et al., 1990). Die Ursachen für diese widersprüchlichen Befunde sind vielfältig: Anwendung unterschiedlicher TRH-Dosierung, verschiedene Berechnung der maximalen TSH-Antwort, unterschiedliche Definitionen für einen pathologisch ausfallenden TRH-Test. Auch die Labormethoden zur Messung von Thyreotropin haben sich in letzten Jahren weiterentwickelt: die früher benutzte RIA-Methodik wurde durch den Einsatz von wesentlich verbesserten IRMA- bzw. MAIA-Kits ersetzt. Diese Methode weist eine sehr hohe Sensivität insbesondere in den unteren, die für die Messung basaler TSH-Spiegel relevanten Bereiche.

Die führende Hypothese besagt, dass die abgeschwächte TSH-Antwort bei Patienten mit endogener Depression aus einer chronischen Hypersekretion von endogenem TRH resultiert. Dieser Zustand könnte über eine „down-regulation“ von TRH-Rezeptoren zu einer Hyporesponsivität thyreotroper Zellen der Adenohypophyse führen (Hinkle and Tashjian, 1975; Nemeroff et al., 1980; Loosen and Prange, 1982a).

Während man früher davon ausging, dass eine erniedrigte TSH-Stimulation im TRH-Test nur für eine endogene Depression spezifisch ist, gibt es heute keinen Zweifel an der Tatsache, dass ein pathologisches TRH-Testergebnis auch bei anderen Erkrankungen zu beobachten ist wie z.B. manische Patienten (Kirkegaard et al., 1978), schizophrenen Patienten (Baumgartner et al., 1988a), bei Alkoholkranken (Garbutt et al., 1996), bei Kokainabhängigen (Dackis et al., 1985), Heroinabhängigen (Afrasiabi et al., 1979), Bulimiepatienten und „borderline-personality disorder“ (Gwirtsman et al., 1983; Garbutt et al., 1987).

Auswirkung einer antidepressiven Therapie auf die TRH- Testergebnisse:

In manchen Studien wird vermutet, dass eine „blunted“ TSH-Antwort auf TRH-Gabe vor einer antidepressiven Therapie, einen guten Verlauf der antidepressiven Therapie voraussagen kann (Langer et al. 1986; Itoh et al. 1987; Joyce and Paykel 1989). In anderen Untersuchungen konnte man diese Vermutung nicht bestätigen und ist der Meinung, dass die prognostischen Aussagen eines TRH-Tests in Bezug auf den Verlauf einer antidepressiven Therapie, eher gering sind (Amsterdam et al. 1996).

Auch die Antworten auf die Frage, ob sich ein während der depressiven Phase pathologisch ausfallender TRH-Test im Laufe der klinischen Genesung normalisiert, sind widersprüchlich. In mehreren Studien wurde über eine Erhöhung der TSH-Antwort auf TRH-Gabe nach einer erfolgreicher antidepressiven Therapie etwa ebenso häufig berichtet wie über keine Veränderung der TSH-Stimulation im TRH-Test (Kirkegaard et al. 1975, 1977, 1981; Langer et al. 1981, 1984; Extein et al. 1980; Linkowski et al. 1981; Targum 1983; Krog-Meyer et al. 1985).

B. Störungen in der Regulation der Prolaktin (PRL)-Sekretion bei depressiven Patienten

In vielen Studien wird eine verminderte basale PRL-Sekretion bei depressiven Patienten, nicht aber bei Probanden, gemessen (Garbutt et al., 1986; Linkowski et al., 1980; Winokur et al., 1983; Witschy et al., 1984). Da die PRL-Abgabe aus der Hypophyse durch eine Reihe von Neurotransmittern reguliert wird, ist eine Erklärung dieses neuroendokrinen Befundes durch die Katecholamin-Mangelhypothese möglich. Man geht davon aus, dass die Konzentrationen des Neurotransmitters Serotonin, welcher die PRL-Sekretion stimuliert, bei depressiven Erkrankungen vermindert ist. Auch eine, bei Depressiven oft beobachtete, Cortisol-Überproduktion könnte zu einer Verminderung der basalen PRL-Abgabe beitragen (Copinschi et al., 1975; Lamberts et al., 1981). Da man in anderen Arbeiten keine Unterschiede zwischen der PRL-Konzentrationen der depressiven Patienten und Probanden nachweisen konnte (Banki et al., 1985; Uden et al., 1987), ist die Frage einer potentiell veränderten basalen PRL-Sekretion bei depressiven Erkrankungen noch nicht abschließend geklärt.

Die Ergebnisse in der Literatur, welche die PRL-Sekretion im TRH-Test bei Depressiven beschreiben, sind unterschiedlich. In etlichen Studien wurde eine verminderte TRH-induzierte PRL-Stimulation bei depressiven Patienten beobachtet (Winokur et al., 1983; Garbutt et al., 1986, 1994). Es gibt allerdings Studien, die keine Unterschiede hinsichtlich der PRL-Ausschüttung nach Gabe von TRH zwischen depressiven Patienten und Probanden fanden (Kirkegaard et al., 1981; Zis et al., 1986). In anderen Arbeiten war die PRL-Stimulation im TRH-Test bei depressiven Patienten sogar erhöht (Maede et al., 1975; Baumgartner et al., 1988a).

Wenn man eine verminderte TRH-induzierte PRL-Stimulation bei depressiven Patienten annimmt, bietet sich die Theorie einer hypothalamischen TRH-Hypersekretion bei depressiven Erkrankungen, mit einer Herunterregulierung der hypophysären TRH-Rezeptoren, als einfachste Erklärung dieses Phänomens an. Das Thyreotropin Releasinghormon (TRH) stimuliert die Freisetzung des PRL aus der Hypophyse (Flückiger et al., 1982; Jackson et al., 1982). Dieser TRH-Effekt wird über Rezeptoren, die an den Membranen der Hypophysezellen lokalisiert sind, vermittelt. Eine Reduktion der TRH-

Bindungsstellen bei Hypophysenzellen *in vitro* wird durch eine kontinuierliche Verabreichung von TRH hervorgerufen (Gershengorn, 1978; Hinkle und Tashjian, 1975). Eine, über einen längeren Zeitraum, wiederholte Gabe von TRH beim Menschen reduziert sowohl die TSH-Stimulation (Rabello et al., 1974; Staub et al., 1978), als auch die PRL-Stimulation (Rabello et al., 1974).

C. Störungen in der Regulation der Cortisol (CORT)-Sekretion bei depressiven Patienten

Patient vs. Proband:

Die am häufigsten beobachtete, neuroendokrinologische Abweichung bei depressiv Erkrankten, ist eine Cortisolhypersekretion und eine gestörte zirkadiane Rhythmik der basalen Cortisolsekretion (Gibbons et al., 1962; Doig et al., 1966; Butler et al., 1968; Sachar et al., 1973; Traskman et al., 1980; Stokes et al., 1984).

Ein immer wieder beobachteter Befund bei depressiven Patienten ist auch die verminderte Suppressierbarkeit der Cortisolsekretion durch Dexamethason (Holsboer, 1980). Die Versuche, ein erhöhtes Corticosteroid-Sekretions-Muster im Dexamethason-Suppressionstest-Test (DST), durch Gabe von 1-2mg Dexamethason, zu supprimieren, gelang bei Depressiven im Gegensatz zu Gesunden nur unvollständig (Carroll et al., 1976b; Holsboer, 1980). Durch die Verabreichung von CRH (CRH-Stimulationstest), kann man die hierdurch hervorgerufene ACTH-Freisetzung, sowie die daraus folgende CORT-Freisetzung bei Depressiven beobachten. In mehreren Studien kam man zu ähnlichen Ergebnissen: depressive Patienten zeigen im CRH-Test eine verminderte ACTH-Stimulation bei nicht oder gering erhöhten ACTH-Basalwerten im Vergleich zu Probanden und eine, dem Probanden vergleichbare, Cortisolsekretion bei deutlich erhöhten CORT-Basalwerten. Dies deutet zunächst darauf, dass das Feedback-Mechanismus der hypothalamisch-hypophysären-Nebennierenachse intakt ist und die Ursache des Hypercortisolismus suprahypophysär zu vermuten ist (Holsboer et al., 1984).

Eine Kombination des Dexamethason-Suppressions-Tests (DEX-Test) mit einem CRH-Stimulationstest (CRH-Test) erhöht die Sensitivität hinsichtlich der Nonsuppression des Cortisols um 80%. Bei der Durchführung des DEX/CRH-Stimulationstests wird am Vorabend Dexamethason verabreicht (Heuser et al., 1994).

Eine Kombination der, durch den Dexamethason-Suppressions-Test und Dexamethason-CRH-Test, gewonnenen Daten lassen vermuten, dass der Feedback-Mechanismus im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse gestört ist. In einer Studie von Modell et al. (1997) wurde die CORT- und ACTH-Sekretion der Patienten und Probanden im einem DEX/CRH-Test beobachtet. Man benutzte dabei drei unterschiedliche Dexamethason-Dosen (0,75mg; 1,5mg; 3,00mg). Bei depressiven Patienten konnte man eine signifikant höherer CORT- und ACTH-Sekretion im DEX/CRH-Test beobachten als bei Probanden, allerdings waren die Unterschiede bei höheren Dosen von Dexamethason zwischen den Patienten und den Probanden wieder geringer. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Sensitivität der zentralnervösen Glucocorticoid-Rezeptoren herabgesetzt und damit der negative „Feedback-Mechanismus“ auf suprahypophysärer Ebenen gestört ist.

Auswirkung der Antidepressiven Therapie auf die DEX/CRH-Test Ergebnisse:

Viele klinische Studien deuten darauf hin, dass die Depression oft mit einer Dysregulation der Hypophysen-Hypothalamus-Achse (HPA) vorkommt. Man konnte auch einen Zusammenhang zwischen einer erfolgreichen antidepressiven Therapie und einer Reduktion der Hyperaktivität der HPA-Achse beobachten (Holsboer; 2001).

Mit Hilfe des DEX/CRH-Tests wurde die Aktivität der HPA-Achse nach ein paar Wochen antidepressiver Therapie, bestehend aus tricyclischen Antidepressiva wie Amitriptylin (Heuser et al. 1996) und Selektiven-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Paroxetin (Nickel et al. 2003), beobachtet. Beide Studien konnten eine Hyperaktivitätsreduktion der HPA-Achse nachweisen. Man vermutet einen Zusammenhang zwischen einer Wiederherstellung der gestörten HPA-Achse und einer Verbesserung des Krankheitszustandes der Patienten nach der antidepressiven Therapie.

D. Störungen in der Regulation der Wachstumshormon (GH)-Sekretion bei depressiven Patienten

Seit dem Bericht von Müller et al. (1969) über eine verminderte GH-Stimulation im Insulin-Hypoglykämie-Test bei depressiven Patienten im Vergleich zu Probanden wurde die GH-Sekretion bei depressiven Erkrankungen unter Benutzung einer Reihe von GH-stimulierenden Substanzen untersucht (Apomorphin-, Amphetamin-, Clonidin- und Desipramin-Test).

Mit der Entschlüsselung der Aminosäuresequenz und der synthetischen Herstellung von GHRH gibt es erstmals die Möglichkeit eines spezifischen Stimulationstests des HPS-Systems auf hypophysärer Ebene. Es konnten, in mehreren Studien, keine signifikanten Unterschiede zwischen der basalen GH-Konzentrationen von depressiven Patienten und gesunden Probanden beobachtet werden (z.B. Contreras et al., 1996). In anderen Arbeiten hingegen, wurden niedrigere GH-Basalwerte bei Depressiven als bei Probanden gemessen (Lesch et al., 1987a,b; 1988a,b; 1989).

Da die GH-basal Konzentration, aufgrund der episodischen Freisetzung von GH, sehr stark schwanken kann, sind einige Autoren dazu übergegangen, anstelle einer einmaligen Bestimmung der GH-Basalwerte, die GH-Ausschüttung mehrfach im Laufe der Nacht, oder auch über 24 Stunden zu messen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind unterschiedlich: manche der Arbeiten berichten über eine verminderte oder sogar fehlende nächtliche Sezernierung von GH bei endogen depressiven Patienten (Schilkraut et al., 1975), andere konnten tagsüber einen deutlichen Anstieg der basalen GH-Ausschüttung im Vergleich zu Probanden beobachten, während Nachts die GH-Konzentration von Patienten und Probanden vergleichbar war (Mendlewicz et al., 1985).

Die Resultate des isolierten GHRH-Tests bei depressiven Patienten sind nur begrenzt mit den Ergebnissen einer Untersuchung mit Applikation von Releasinghormonen (TRH oder CRH) vergleichbar. Bei depressiven Patienten wurde nach einer Gabe von TRH gehäuft eine abnorme Stimulierbarkeit des Wachstumshormons beobachtet (Banki et al., 1985); auch eine pathologische GH-Sekretionserhöhung im CRH-Test konnte in einer Studie vom Lesch et al. (1988d) registriert werden.

1.4. Antidepressive Therapie

Da der pathogenethische Mechanismus der Depression aus verschiedenen Teilen aufgebaut ist, sind auch die Behandlungsmöglichkeiten dieser Krankheit vielseitig. Dazu zählen Psychopharmaka (Antidepressiva), Pharmaka aus anderen Bereichen (Anxiolytika, Neuroleptika und Transquilizer), Elektrokrampftherapie, Schlafentzug, Lichttherapie transkranielle Magnetstimulation, Vagusnervstimulation und psychotherapeutische Betreuung (Marneros et al., 1999).

Psychopharmaka

Mit den, seit vier Jahrzehnten zur Verfügung stehenden, Antidepressiva ist eine sichere Behandlungsmöglichkeit einer Depression gegeben, die in der Regel innerhalb von Wochen, zumindest innerhalb von wenigen Monaten, eine Symptomremission erwarten lässt. Eine Reihe von unterschiedlichen Pharmaka wirkt antidepressiv. Die Wirkung dieser Medikamente basiert auf einer, vor 30 Jahren aufgestellten, Monoamindefizithypothese in der ein Mangel der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin bei depressiven Erkrankungen angenommen wurde (Coppin 1967; Schildkraut 1965).

Sertralin

Sertralin ist ein hochselektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) mit folgenden Indikationen: Depressionen verschiedenster Art (inklusive Rezidivprophylaxe depressiver Störungen), Panikstörungen, Zwangsstörungen, posttraumatische Belastungsstörungen, generalisierte Angststörungen und soziale Phobien.

Die Standarddosis beträgt –unabhängig vom Alter– 50mg pro Tag und kann bei Bedarf und Verträglichkeit auf 100-200mg erhöht werden. In mehreren Studien konnte man eine deutliche Wirksamkeit der SSRI bei einer Verabreichung von 50mg/Tag gegenüber dem Placeboeffekt nachweisen. Eine veränderte Dosierung (bis zu 200mg/Tag) erhöhte den Effekt der antidepressiven Therapie nicht (Schatzberg 1991; Preskorn and Lane 1995; Fabre et al. 1995; Möller et al. 2000; Schweizer et al. 2001).

Sertralin weist folgende günstige Eigenschaften auf:

- langsame Absorption,
- einmalige 50mg Dosierung pro Tag,
- von Beginn an ohne Einschleichen einnehmbar, während bei den anderen SSRI oft eine einschleichende Dosierung empfehlenswert ist,
- dosisproportionale Plasmakonzentrationen, d.h. die Beziehung zwischen Sertalin-Dosis und Sertralin-Plasmaspiegel ist -im Gegensatz zu anderen SSRI- über die gesamte therapeutische Dosierungsbreite von 50-200 mg pro Tag linear,
- altersunabhängige Pharmakokinetik, d.h. bei älteren Menschen ist keine spezielle Dosisanpassung nötig,
- keine klinisch relevante Metabolitenaktivität,
- keine relevante Affinität zu cholinergen, histaminergen, dopaminergen, alpha₁-, alpha₂- oder beta-adrenergen Rezeptoren, so dass entsprechende Beeinträchtigungen wie bei trizyklischen Antidepressiva ausgeschlossen sind,
- Eliminationshalbwertszeit von einem Tag (26 Stunden) für Einmal-pro-Tag-Dosierung,
- bei gleichzeitiger Einnahme anderer Medikamente kaum Wechselwirkungen

Mögliche Nebenwirkungen bei Therapiebeginn sind Übelkeit, Durchfall, Schwindel, Agitiertheit, Zittern, Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Mundtrockenheit und Sexualstörungen beim Mann. Die Arbeitsfähigkeit und Verkehrstüchtigkeit bleiben erhalten. Die Aufmerksamkeit und die kognitiven Leistungen werden durch Sertralin nicht beeinträchtigt, sondern eher sogar positiv beeinflusst. Dies ist besonders bedeutsam für die Behandlung von älteren Menschen mit Angststörungen (Morschitzky, 2002).

1.5. Neuroendokrinologische Parallelen zwischen der HPT- und der HPA-Achse

Bei der Betrachtung von mehreren Studien die bei depressiv erkrankten Patienten durchgeführt worden sind, kann man gewisse Parallelen zwischen der HPA- und HPT-Achse beobachten:

- Die CRH- und TRH-Konzentrationen in der zerebrospinalen Flüssigkeit der depressiven Patienten, wurden mit den Daten von Gesunden verglichen. Mehrere Studien konnten eine Hypersekretion des CRH (Nemeroff et al. 1984; Banki et al. 1987; Widerlov et al. 1988) und TRH (Kirkegaard et al. 1979; Banki et al. 1988) im Gehirn der depressiven Patienten nachweisen. Andere Untersuchungen konnten dies nicht bestätigen (Geriacoti et al. 1992; Roy et al. 1994; Heuser et al. 1998).
- In manchen Studien wird vermutet, dass die Schilddrüsen- und Glucocorticoid-Hormonrezeptoren einer derselben Gen-Rezeptor Suprafamilie angehören (Evans 1988; Beato et al. 1996; Aranda and Pascual 2001).
- Die hypophysäre Antwort (ACTH; TSH) auf den CRH-Test (Holsboer et al. 1984; Gold et al. 1986) wie auch auf den TRH-Test (Loosen and Prange 1982; Sullivan et al. 1997) ist bei Depressiven reduziert. Da die ACTH-Antwort auf CRH und die TSH-Antwort auf TRH, bei depressiv Erkrankten sehr ähnlich ausfallen, vermutet man hinter diesen Dysregulationen ferner einen gemeinsamen, pathophysiologischen Mechanismus (Holsboer et al. 1986; Lesch et al. 1989).

In Analogie zum DEX/CRH-Test als Funktionsprüfung der Glukokortikoidrezeptoren kann auch versucht werden, die TSH-Stimulation im TRH-Test durch vorherige Applikation von Schilddrüsenhormonen ($40\mu\text{gT}_3$), im Sinne eines Funktionstests von Schilddrüsenhormonrezeptoren im Gehirn, zu überprüfen.

Derzeit gibt es nur eine Untersuchung, die eine Anwendung des T₃/TRH-Tests beschreibt (Schüle et al. 2005). Bei 20 Patienten mit Major Depression laut DSM-IV-Kriterien und einer gleichen Zahl nach Alter und Geschlecht angepasster Probandengruppe wurde ein TRH-Test am ersten Tag, bzw. T₃/TRH-Test am zweiten Tag durchgeführt.

1.6. Fragestellung der Arbeit

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Schilddrüsenparameter bei 20 depressiven Patienten (8 Männer, 12 Frauen) im Verlauf einer antidepressiven Therapie untersucht. Zu Beginn der Untersuchung wurde bei den Patienten ein einfacher TRH-Test, anschließend ein TRH-Test nach vorheriger Gabe von $40\mu\text{gT}_3$ (kombinierter T3/TRH-Test) durchgeführt. Nach einer vierwöchigen Therapie mit dem Antidepressivum Sertralin in einer Dosierung von 50mg/Tag wurden bei den Patienten der einfache TRH-Test und der kombinierte T3/TRH-Test wiederholt.

Derzeit gibt es nur eine weitere Untersuchung welche die Anwendung eines oralen T3/TRH-Tests (TRH-Test nach oraler Gabe von $40\mu\text{gT}_3$ am Vorabend) bei depressiven Patienten vs. Probanden vorstellt (Schüle et al., 2005). Hier wurde darauf geachtet, dass die Probanden und Patienten ein vergleichbares Alter und Geschlecht aufweisen. In dieser Arbeit konnte man beobachten, dass die Patienten im einfachen TRH-Test eine im Vergleich zu den gesunden Probanden verminderte TSH-Antwort auf die Gabe von $200\mu\text{gTRH}$ haben, aber die Unterdrückung der TSH-Antwort nach Vorbehandlung mit $40\mu\text{gT}_3$ war bei den Patienten mit 61,07% ähnlich wie bei den gesunden Probanden mit 64,20%. Die Prolaktin-Sekretionen der Depressiven und Probanden unterschieden sich weder im TRH-Test noch im T3/TRH-Test. Des Weiteren wurde der Hypercortisolismus bei Depressiven nachgewiesen.

Es ist wichtig zu betonen, dass dieselben 20 depressiven Patienten, die in der Studie vom Schüle et al. (2005) mit Probanden verglichen wurden, von uns im Verlauf einer antidepressiven Therapie weiter beobachtet wurden. Wir untersuchten die Veränderung der in Studie vom Schüle et al. (2005) gewonnenen Daten, und eine möglicher Auswirkung der antidepressiven Therapie auf die Funktion der Schilddrüsenhormonrezeptoren (Vermittler des Feedback Systems HPT-Achse) mittels eines T3/TRH-Tests.

Basierend auf die, im Literaturüberblick dargestellten Befunde über die Zusammenhänge zwischen Schilddrüsenhormonveränderungen, affektiven Erkrankungen und deren Therapie, liegen der hier vorgestellten Studie folgende Fragestellungen zu Grunde:

1. In wieweit unterscheiden sich die basalen Schilddrüsen-, TSH-, ACTH-, Cortisol-, GH-, Prolaktin- Werte der depressiven Patienten vor und nach vier Wochen antidepressiver Therapie?
2. In wieweit unterscheiden sich die durch den TRH-Test stimulierten Schilddrüsen-, TSH-, ACTH-, Cortisol-, GH-, Prolaktin- Werte der depressiven Patienten vor und nach vier Wochen antidepressiver Therapie?
3. Wird bei den depressiven Patienten, nach vorheriger Gabe von T3 (sog.T3/TRH-Test), eine unterschiedliche Supprimierbarkeit der TSH-Antwort im TRH-Test vor und nach der Therapie beobachtet? Kann man aus diesen Daten Rückschlüsse auf die Schilddrüsenrezeptorenfunktion ziehen?
4. Normalisiert sich bei depressiven Patienten ein möglicherweise pathologisches Ergebnis im TRH-Test oder im T3/TRH-Test, bei erfolgreicher antidepressiver Therapie (state marker), oder persistiert das pathologische Ergebnis auch bei einem Therapieerfolg (trait marker)?
5. Unterscheiden sich Responder (HAMD-Reduktion in der 6-item Version nach Bech >50%) und Nonresponder (HAMD-Reduktion in der 6-item Version nach Bech <50%) in dieser Hinsicht?
6. Kann durch die Ergebnisse im TRH-Test und im T3/TRH-Test zu Beginn einer Behandlung mit Sertralin der Therapieerfolg der antidepressiven Behandlung vorhergesagt werden?

2. Methodik

2.1. Patientenauswahl

Zwanzig Patienten (8 Männer und 12 Frauen), die vom Juni 2000 bis März 2003 in die Psychiatrische Klinik der Universität München zur stationären Behandlung kamen, erfüllten die Kriterien um an der TRH-Studie teilzunehmen. Das Alter der Patienten war zwischen 28 und 74 Jahre.

Einschlusskriterien:

- mindestens 18 Jahre alt und mündig
 - die DSM-IV-Kriterien für eine major Depression oder die DSM-IV-Kriterien für eine bipolare Störung, Typ I oder II, gegenwärtig depressiv (Handbuch der unipolaren und bipolaren Erkrankungen, Andreas Marneros)
 - Mindestpunktzahl von 21 auf der Hamilton Depressionsskala (HAMD, 21-item Version) beim Screening
 - depressive Symptome sollten beim Eintritt in die Studie seit mindestens einen Monat bestehen.
 - unterzeichnete Einverständniserklärung
 - ein freiwilliger stationärer Aufenthalt (studienunabhängig) in der Psychiatrischen Klinik.
- Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 46,1 Jahren.

Ausschlusskriterien:

- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Sertralin, Schilddrüsenhormonpräparate oder TRH
- Kontraindikationen gegen die Anwendung von Sertralin, Schilddrüsenhormon-Präparaten oder TRH
- Myokardinfarkt in den letzten sechs Monaten
- anamnestisch bekanntes bzw. aktuelles Auftreten von Schilddrüsenerkrankungen, klinisch signifikanten Leber-, Nieren-, oder anderen Erkrankungen
- Anfallsleiden in der Anamnese mit Ausnahme eines einzelnen Fieberanfalls in der Kindheit
- Panikstörungen in der Anamnese
- Psychotische Erkrankungen in der Anamnese

- Akuten Suizidalität in einem solchen Grad, dass Vorsichtsmassnahmen gegen einen Suizid getroffen werden müssen
- Schwangerschaft, Stillzeit oder Frauen im gebärfähigen Alter ohne negatives β -HCG-Ergebnis
- Einnahme von Sertralin, Schilddrüsenhormonpräparate, Lithium oder Jodid in den letzten 30 Tagen, Elektrokrampftherapie, Neuroleptika oder Fluoxetin innerhalb der letzten 30 Tage, Einnahme eines MAO-Hemmers in den letzten 14 Tagen, Einnahme eines anderen Antidepressivums, eines sedativ-hypnotischen Medikamentes (mit Ausnahme von Chloralhydrat oder Zolpidem als Einschlafhilfe) oder einer anderen psychotropen Substanz in den letzten drei Tagen vor Studienbeginn
- Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol, Drogen oder Medikamenten innerhalb des letzten Jahres vor Studienbeginn (Definition von Missbrauch und Abhängigkeit nach DSM-IV)
- jede Einnahme eines nichtpsychopharmakologischen Medikaments mit psychotroper Wirkung in den letzten 7 Tagen vor Studienbeginn, sofern der Patient nicht seit mindestens einem Monat eine konstante Dosis dieser Substanz erhält
- klinisch signifikante Befunde bei der körperlichen Untersuchung vor der Studie, beim EKG, den Labortests oder dem Drogen-Urin-Screening.

2.2. Ablauf der Studie

A. Screening- Untersuchung

Die Screening-Untersuchung findet für Patienten drei bis 14 Tage vor Studienbeginn statt. Es werden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Patienten werden von einem Arzt körperlich untersucht, es wird eine ausführliche somatische und psychiatrische Anamnese erhoben. Bei jedem werden eine Schilddrüsen-Sonographie, ein EKG und ein EEG durchgeführt. Der Schweregrad der Depression wird überprüft (Hamilton-Depressionsskala, Montgomery-Asberg-Depressionsskala, Clinical Global Impression (CGI), Patient Global Impression (PGI)).

Einverständniserklärung

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

Laboruntersuchungen

Folgende Laboruntersuchungen wurden bei Patienten am Screening-Termin durchgeführt:

Hämatologie:

Erythrozytenzahl
Hämoglobin
Hämatokrit
Leukozytenzahl mit Differentialblutbild
Thrombozytenzahl

Blutchemie:

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

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

Urin- oder Plasma- Beta- HCG- Schwangerschaftstest:

Bei Frauen im gebärfähigen Alter

Medikations-Blutspiegel

bei Patienten wird wöchentlich der Sertalin- Spiegel kontrolliert

Urin-Drogen-Screen (USD)

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

B. einfacher TRH- Test und kombinierter T3/TRH-Test

Bei Patienten wurden der einfache TRH- und T3/TRH-Test an zwei aufeinander folgenden Tage vor und nach der vierwöchigen Therapie durchgeführt. Beim einfachen TRH-Test erhielten Patienten um 9.00 Uhr Relefact TRH 200 μ g Injektionslösung intravenös, ohne dass am Vortag Schilddrüsenhormon T3 appliziert wurde. Beim T3/TRH-Test wurde den Patienten um 23.00 Uhr des Vortages 40 μ g Thybon Henning (40 μ g Liothyronin=T3) peroral appliziert. An darauffolgenden Tag erhielten Patienten um 9.00 Uhr 200 μ g TRH intravenös. Die Patienten mussten sich an den Studientagen um 8.00 Uhr nüchtern und nach ausreichender Schlafdauer im Untersuchungslabor auf der Station einfinden. Zu Beginn der Untersuchung (t= -60 min) wurde eine Verweilkanüle in eine Vene des Unterarms gelegt. Es sollten bei jedem Patienten während einer Untersuchung im Rahmen von 6 Einzelentnahmen in einem Zeitraum von drei Stunden insgesamt 100ml Blut entnommen werden. Die Gabe von TRH erfolgte bei t = 0 min. Bei Patienten finden erst zwei Untersuchungstage statt (einfacher TRH-Test; T3/TRH-Test), so dass die Gesamtmenge des abgenommenen Blutes 200ml beträgt. Nach vier Wochen Therapie werden diese Untersuchungen (TRH- und T3/TRH-Test) bei Patienten noch mal durchgeführt, so dass die Gesamtmenge des abgenommenen Blutes maximal 400ml beträgt.

Es wurden 200 μ gTRH intravenös appliziert. Während jeder Untersuchung wurden die Blutproben bei t= -60 min, 0 min, 30 min, 90 min und 120 min entnommen. Zur Untersuchung aller Proben im Block wurde das Blut in einer Kühlzentrifuge zentrifugiert und das Plasma bis zur Messung bei -80°C tiefgefroren. Aus den Proben wurden neben verschiedenen Schilddrüsenpräparaten (FT3, FT4, Gesamt-T3, Gesamt-T4, reverse T3, TSH, TSH- Isohormone, TGB) auch die Cortisol-, ACTH-, GH- und PRL-Werte bestimmt.

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

C. Ablauf der Studie bei Patienten

Bei depressiven Patienten wurde bei einer psychopharmakologischen Vorbehandlung, wie klinisch üblich, die antidepressive Vormedikation einige Tage abgesetzt, bevor mit der Therapie mit Sertralin begonnen wurde. Bei Patienten ohne psychopharmakologische Vorbehandlung konnte sofort mit der Sertralin-Behandlung begonnen werden:

- Tag -1: einfacher TRH-Test (i.v. - Applikation von 200µg TRH um 9.00 Uhr); Rating Skalen (HAMD),21-item und 6-item Version; MADRS; CGI; PGI)
- Tag 0: T3/TRH-Test (am Vorabend 40µg T3 peroral; an Tag 0 i.v. – Applikation von 200µg TRH um 9.00 Uhr); Rating Skalen (HAMD),21-item und 6-item Version; MADRS; CGI; PGI).
- Tag 1: Beginn der Behandlung mit Sertralin. Dosierung: 50- 0- 0- 0 mg.
- Tag 2: Sertralin 50- 0- 0- 0 mg; Dosierung wird in den folgenden Studientagen beibehalten.
- Tag 7,14,21,28: Sertralin-Spiegelkontrollen; Rating Skalen (HAMD),21-item und 6-item Version; MADRS; CGI; PGI)
- am Tag 28: Einteilung der depressiven Patienten in Responder (HAMD-Reduktion in der 6-item Version nach Bech>50 %) und Nonresponder (HAMD (6-item)-Reduktion<50%); Durchführung eines einfachen TRH-Tests für alle Patienten (i.v. -Applikation von 200µg TRH um 9.00 Uhr).
- am Tag 29: Durchführung eines T3/TRH-Tests für alle Patienten (am Vorabend 40µg T3 per oral; an Tag 29 i. v.- Applikation von 200µg TRH um 9.00 Uhr).

2.3. Die Hormonbestimmungen

Die Blutproben wurden so schnell wie möglich zentrifugiert und auf -80°C gelagert. Die Konzentration der Hormone TSH, FT3, FT4, PRL, COR und GH wurde im Serum und die ACTH-Konzentration im Plasma jeder Probe bestimmt.

Zur Hormonbestimmung wurden folgende Methoden angewendet:

TSH:

ElektroChemiLuminenssenz ImmunoAssay („ECLIA“)

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

Normal ranges: 0,230-3,800 mU/l

Reproduzierbarkeit (CV): Intraassay- Präzision: 3,3%

Interassay- Präzision: 3,2%

FT3:

ElektroChemiLuminenssenz ImmunoAssay „ECLIA“

Sensitivität (analytische Nachweisgrenze): 0,40 pmol/l

Normal ranges: 2.92-7.53 pmol/l

Reproduzierbarkeit (CV): Intraassay- Präzision: 2,7%

Interassay- Präzision: 2,5%

FT4:

ElektroChemiLuminenssenz ImmunoAssay „ECLIA“

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

Normal ranges: 11.58-24.45 pmol/l

Reproduzierbarkeit (CV): Intraassay- Präzision: 3,3%

Interassay- Präzision: 2,6%

GH:

Zeitverzögerter Fluoroimmunoassay (DELFI[®] hGH)

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

Reproduzierbarkeit (CV): Intraassay- Präzision: 0,1%

Interassay- Präzision: 3,9%

PRL:

Zeitverzögerter Fluoroimmunoassay (DELFIA[®] Prolactin)

Sensitivität (analytische Nachweisgrenze): 1,74 pmol/l

Reproduzierbarkeit (%CV): Intraassay- Präzision: <0,01%

Interassay- Präzision: 2,7%

Cortisol:

Doppelantikörper- Radioimmunoassay- RIA (Diagnostic Products Corporation[®]):

Sensitivität (analytische Nachweisgrenze): 6,1 nmol/l

Reproduzierbarkeit (%CV): Intraassay- Präzision: 6,8%

Interassay- Präzision: 6,6%

ACTH:

ChemiLuminenssenz Immunometrisches Assay (Nichols, San Juan Capistrano, California, USA)

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

Reproduzierbarkeit (%CV): Intraassay-Präzision: 4 %

Interassay-Präzision: 7%

Sertralin- und desmethyl-Sertralin (DM)-Konzentration:

Isocratic reversed-phase high-performance liquid chromatography (HPLC) Separation; ultraviolet detection 214 nm (HPLC system and detector by WATERS, Milford, MA).

2.4. Die Auswertung

Die Ergebnisse wurden graphisch in Form von Mittelwertkurven dargestellt. Dabei wird der Standardfehler des Mittelwertes graphisch angegeben. Die jeweiligen Hormonkonzentrationen der Patienten vor und nach der Therapie wurden ebenso tabellarisch unter Angaben der Mittelwerte, der Standardabweichung sowie der Standardfehler der Mittelwerte aufgeführt.

Die Homogenität der klinisch-anamnestischen Daten der Gruppen (Responder/Non-Responder) wurde mittels zweiseitig gepaartem t-Test für unabhängige Stichproben (Alter, Größe, Gewicht, Krankenhausaufenthaltsdauer, Erstmanifestation, Anzahl der Phasen, Dauer der Erkrankung, Vormedikation, Hamilton Skala) und eines Fisher's Tests (Geschlecht) geprüft.

Als Basalwert der Hormonkonzentrationen (FT3, FT4, TSH, Cortisol, ACTH, GH und Prolaktin) werden die Werte zum Zeitpunkt $t = 0$ min genommen, da die zum Zeitpunkt $t = -60$ min, sofort nachdem die Verweilkanüle gelegt wurde, möglicherweise stressinduzierte Veränderungen beinhalten könnten. Als Parameter für das Stimulationsverhalten des FT3, FT4, Cortisol, ACTH, GH, der Herzfrequenz und des Blutdruckes dient das Flächenintegral der Hormonkonzentrationen bei $t = 0$ min bis $t = 120$ min (sog. AUC-Wert; AUC= area under the curve); bei der Berechnung der AUC-Werte findet die Trapezoid-Regel Anwendung (Simpson, 1956). Als Maß für die Stimulierbarkeit von TSH und Prolaktin wurde der Δ -Wert vorgezogen ($\Delta TSH = TSH_{t = 30\text{min}} - TSH_{t = 0\text{min}}$; $\Delta PRL = PRL_{t = 30\text{min}} - PRL_{t = 0\text{min}}$). Es konnte festgestellt werden, dass die ΔTSH -Werte genauer als die AUC-Werte die Reaktion des TRH-Testes widerspiegeln, da die maximale Sekretion von TSH ca.35 min nach der TRH-Gabe erfolgt (Swartz et al. 1986). Auch der ΔPRL -Wert wird dem AUC-Wert vorgezogen, da man eine höhere Sensitivität dieses Wertes im Vergleich zum AUC-Wert nachweisen konnte (Baumgartner et al. 1988).

Die statistische Analyse der Hormoparameter (ΔTSH , FT3 AUC, FT4 AUC, ΔPRL , COR AUC, ACTH AUC, GH AUC) im einfachen TRH-Test, sowie im kombinierten T3/TRH-Test, vor und nach der antidepressiven Therapie mit Sertralin wurde mit Hilfe einer Drei-Faktor-Multivarianzanalyse (MANCOVA) mit Messwiderholungen durchgeführt.

Dadurch wurden zwei Innergruppenfaktoren und ein Zwischengruppenfaktor betrachtet:

1. Therapieeffekt (Hormonkonzentrationen vor und vier Wochen nach einer Therapie mit Sertralin) als Innergruppenfaktor,
2. Zeiteffekt (TRH-Test vor und nach 40 μ g T3-Gabe) als Innergruppenfaktor,
3. Gruppeneffekt (Responder vs. Nonresponder) als Zwischengruppenfaktor.

Als Kovariate wurde die Sertralinkonzentration (Sertralin- und DM-Sertralin- Konzentration), die nach vier Therapiewochen im Blut der Patienten gemessen worden war, bezeichnet (Interaktionsneffekt).

Da für die Errechnung der MANCOVA eine Normalverteilung Voraussetzung ist, wurde bei einer Nichtnormalverteilung der natürliche Logarithmus errechnet. Im Falle, dass ein signifikanter Haupteffekt durch die Drei-Faktor-Multivarianzanalyse (MANCOVA) mit Messwiderholungen berechnet wurde, wurden weitere univariate F-Tests durchgeführt. Durch den univariaten F-Test wird erklärt, welche der Variablen für einen signifikanten Haupteffekt zuständig sind. Dabei bedeutet $p < 0,01$ hochsignifikant (Signifikanz auf dem 1%-Niveau) und $p < 0,05$ signifikant (Signifikanz auf dem 5%-Niveau).

Bei multiplen Testen wurde die Alpha-Fehler Adjustierung nach der Bonferroni-Methode vorgenommen.

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

3. Ergebnisse:

3.1. Klinisch-anamnestische Daten

Nach einer vierwöchigen antidepressiven Therapie mit Sertralin, wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt:

- Responder: 10 Patienten (5 Frauen, 5 Männer) antworteten auf die Therapie mit einer Verbesserung des Krankheitszustandes (HAMD(6-item)- Reduktion $>50\%$),
- Nonresponder: 10 Patienten zeigten keine Antwort auf die Therapie (HAMD(6-item)- Reduktion $<50\%$).

Die klinisch-anamnestischen Daten der Responder und Nonresponder wurden statistisch mittels eines zweiseitig gepaarten t-Test für unabhängige Stichproben (Durchschnittsalter, Größe, Gewicht, Krankenhausaufenthaltsdauer, Erstmanifestation, Anzahl der Phasen, Dauer der Erkrankung, Vormedikation, Hamilton Depressionsskala Werte) und mittels Fisher's Test (Geschlecht) miteinander verglichen, um ein Einfluss dieser Variablen auf die Studienergebnisse auszuschließen. Es wurde kein signifikantes Ergebnis festgestellt ($p>0.05$) (Tabelle 1B; Seite 56). Die einzelnen Patientendaten sind der Tabelle 1A (Seite 56) zu entnehmen.

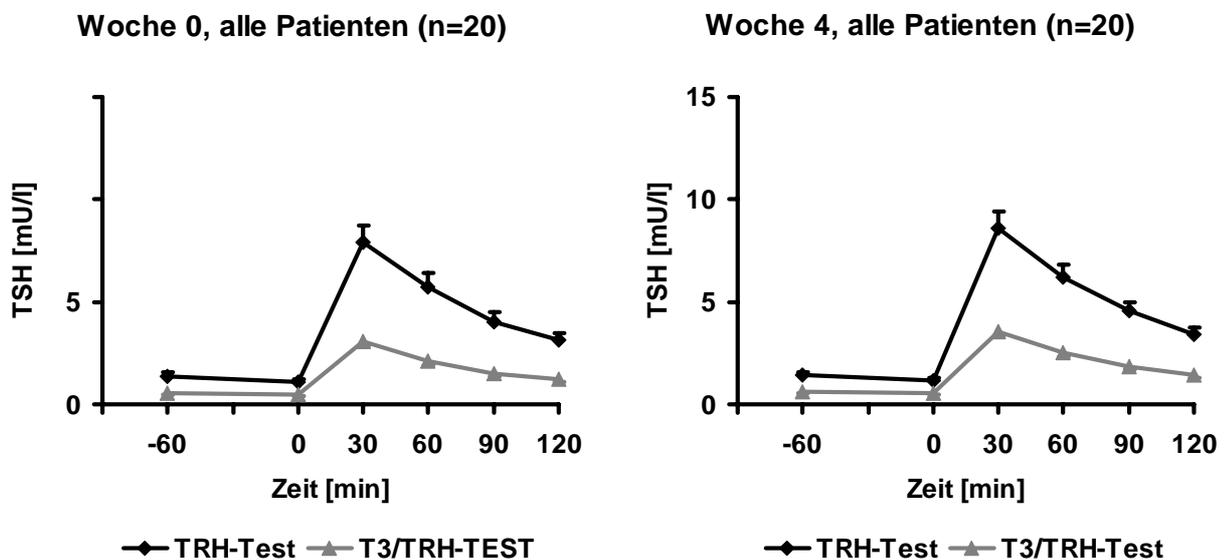
3.2. Die mittlere Basal-, Delta- und AUC-Werte

Nach Durchführung des einfachen und kombinierten TRH-Tests, wurden die Basal-, Delta- und AUC-Werte für das Schilddrüsen-, TSH-, PRL-, CORT- und Wachstumshormon ermittelt. Die Daten der einzelnen Patienten und die daraus berechnete Mittelwerte sind aus dem Tabellenanhang zu entnehmen (Tabelle 30; Seite 70).

3.3. Graphische Darstellung der Mittelwerte

In dem folgenden Abschnitt werden die Mittelwerte ($n=20$) der einzelnen Hormonkonzentrationen (TSH, FT3, FT4, ACTH, CORT, PRL, GH), die vor und nach der Therapie mit Sertralin gemessen wurden, in Form von Diagrammen dargestellt.

3.3.1. TSH-Sekretion:



TSH-Mittelwertskurven bei depressiven Patienten (n =20)

Abb. 1. vor antidepressiver Therapie

Abb.2. nach antidepressiver Therapie

A. TSH-Sekretion im „einfachen“ TRH-Test vor und nach antidepressiver Therapie (Vergleich: Abb.1 /Abb.2)

Die beiden TSH-Mittelwertkurven zeigen im Vergleich einen ähnlichen Verlauf:

Der **mittlere Basalwert** (t=0) ist bei den depressiven Patienten vor der Therapie (1,11+/-0,13 mU/l) geringfügig niedriger als der Basalwert nach der Therapie (1,17+/- 0,10 mU/l).

Der **mittlere Δ TSH-Wert** vor der Therapie (6,77+/-3,22 mU/l) ist um einen geringen Betrag niedriger als der mittlere Δ TSH-Wert nach der Therapie (7,42+/-3,26mU/l).

B. TSH-Sekretion im „kombinierten“ TRH-Test vor und nach antidepressiver Therapie (Vergleich: Abb.1 /Abb.2)

Die beiden TSH-Mittelwertkurven zeigen im Vergleich einen ähnlichen Verlauf:

Die **mittleren Basalwerte** vor und nach der Therapie liegen dicht beieinander (0,46+/-0,05 mU/l; 0,53+/-0,06 mU/l).

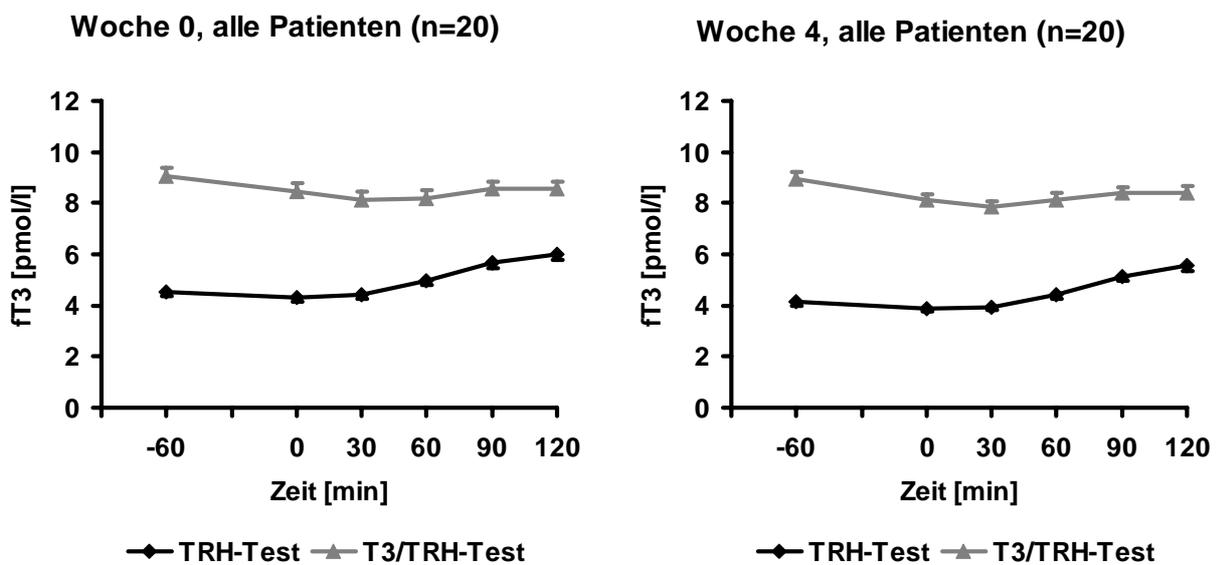
Der **mittlere Δ TSH-Werte** liegt vor der Therapie (2,64+/-1,18mU/l) um einen geringeren Betrag niedriger als nach der Therapie (3,50+/-1,01 mU/l).

C. Veränderung der TSH-Sekretion durch die T3-Vormedikation

Ein Vergleich der TRH- und T3/TRH-Mittelwertskurven vor bzw. nach der Therapie belegt, dass die Vorbehandlung mit T3 einen supprimierenden Effekt auf die TRH-induzierte TSH-Antwort ausübt (Tabelle 30, Seite 70).

Die prozentuale Veränderung der TSH-Antwort auf TRH-Gabe nach der T3-Vormedikation (TRH-Test vs. T3/TRH-Test) verhält sich vor der Therapie fast gleich wie nach der Therapie (Tabelle 31, Seite 71).

3.3.2. FT3-Sekretion:



FT3-Mittelwertskurven bei depressiven Patienten (n=20)

Abb. 3. vor antidepressiver Therapie

Abb.4. nach antidepressiver Therapie

A. FT3-Sekretion durch den „einfachen“ TRH-Test vor und nach antidepressiver Therapie (Vergleich: Abb.3 /Abb.4)

Die beiden Mittelwertkurven zeigen im Vergleich einen ähnlichen Verlauf:

Die **mittleren Basalwerte** (t=0) im einfachen TRH-Test vor und nach der Therapie liegen dicht beieinander (4,31±0,19 mU/l; 3,88±0,14 mU/l).

Auch die **mittleren AUC-Werte** (0-120min) im einfachen TRH-Test vor und nach antidepressiver Therapie sind sehr ähnlich (606,9±109,2pmol/lxmin; 545,9±78,92 pmol/lxmin).

B. FT3-Sekretion durch den „kombinierten“ TRH-Test vor und nach antidepressiver Therapie (Vergleich: Abb.3 /Abb.4)

Die beiden Mittelwertkurven zeigen im Vergleich einen ähnlichen Verlauf:

Die **mittleren Basalwerte** (T3/TRH-Test), die vor und nach einer antidepressiven Therapie gemessen wurden (8,46±0,29 mU/l; 8,13±0,23 mU/l) sind fast identisch.

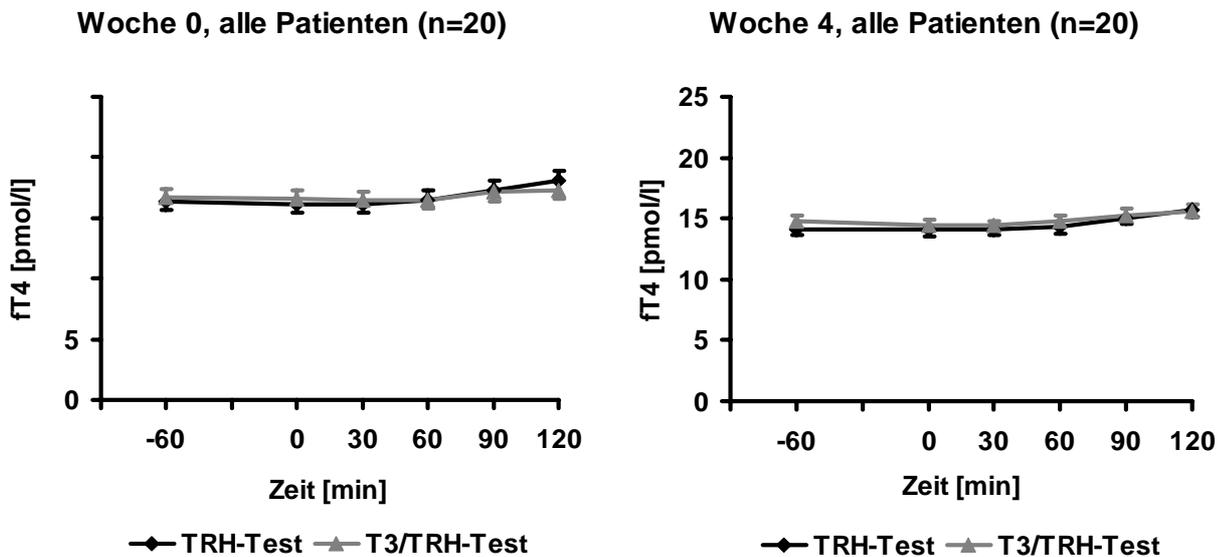
Der **mittlere FT3-AUC-Wert** vor antidepressiver Therapie (1002,10±152,8pmol/l x min) ist etwas höher als der mittlere AUC-Wert nach vierwöchiger Behandlung mit Sertralin (979,52±115,9pmol/l x min).

C. Veränderung des FT3-AUC-Wertes durch die T3-Vormedikation (einfacher TRH-Test vs. kombinierter T3/TRH-Test)

Die FT3-AUC-Werte, die im „einfachen“ und im „kombinierten“ TRH-Test gemessen worden sind, zeigen einen deutlichen Unterschied. Das eine Vormedikation mit 40µgT3 eine Erhöhung des FT3-AUC-Wertes im kombinierten TRH-Test verursachte, war zu erwarten (Tabelle 30, Seite 70).

Die prozentuale Veränderung zwischen dem „einfachen“ und „kombinierten“ TRH-Test vor der Therapie war ähnlich wie die prozentuale Veränderung zwischen diesen beiden Tests nach der Therapie (Tabelle 31, Seite 71).

3.3.3. FT4-Sekretion:



FT4-Mittelwertskurven bei depressiven Patienten (n=20)

Abb. 5. vor antidepressiver Therapie

Abb.6. nach antidepressiver Therapie

A. FT4-Sekretion durch den „einfachen“ TRH-Test vor und nach antidepressiver Therapie (Vergleich: Abb. 5/Abb. 6)

Die Mittelwertskurven zeigen einen ähnlichen Verlauf.

Der **mittlere Basalwert** vor der Therapie (16,16 \pm 0,71 mU/l) ist um einen geringeren Betrag höher als nach der Therapie (14,05 \pm 0,48 mU/l).

Auch die **mittleren AUC-Werte** (2013,3 \pm 397,1 pmol/l x min vor Therapie; 1752,1 \pm 266,1 pmol/l x min nach Therapie) weichen wenig voneinander ab.

B. FT4-Sekretion durch den „kombinierten“ TRH-Test vor und nach antidepressiver Therapie (Vergleich: Abb.5 /Abb.6)

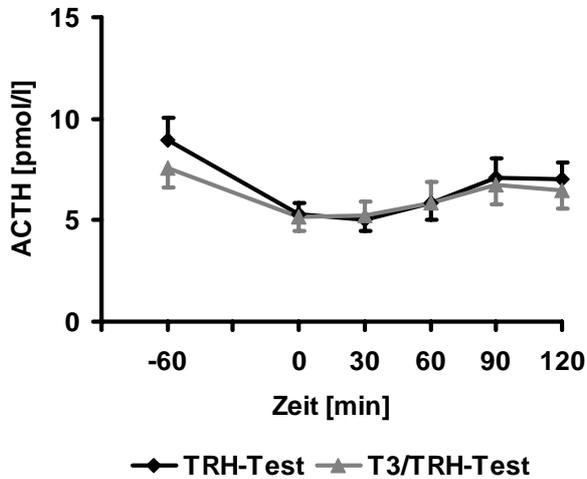
Die Mittelwertskurven zeigen einen ähnlichen Verlauf.

Der **mittlere Basalwert** vor der Therapie (16,63 \pm 0,65 mU/l) ist um einen geringeren Betrag höher als nach der Therapie (14,50 \pm 0,45 mU/l).

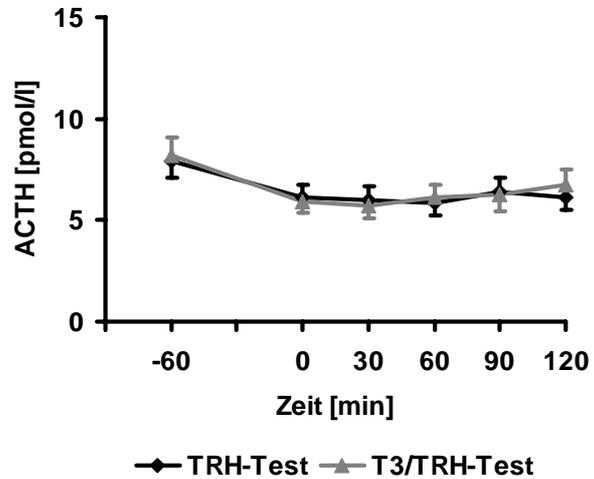
Auch die **mittleren AUC-Werte** (2014,6 \pm 364,6 pmol/l x min vor Therapie; 1784,5 \pm 252,3 pmol/l x min nach Therapie) weichen wenig voneinander ab.

3.3.4. ACTH-Sekretion:

Woche 0, alle Patienten (n=20)



Woche 4, alle Patienten (n=20)



ACTH-Mittelwertskurven bei depressiven Patienten (n=20)

Abb.7. vor antidepressiver Therapie

Abb.8. nach antidepressiver Therapie

A. ACTH-Sekretion durch den „einfachen“ TRH-Test vor und nach der Therapie (Abb.7/8)

Im Vergleich verlaufen die beiden **Mittelwertkurven** fast identisch.

Der **mittlere Basalwert** ($5,27 \pm 0,56$ mU/l) vor der Therapie ist geringfügig niedriger als der mittlere Basalwert nach der Therapie ($6,12 \pm 0,61$ mU/l).

Auch der **mittlere AUC-Wert** vor der Therapie ($723,2 \pm 395,4$ pmol/l x min) liegt geringfügig niedriger als der mittlere Cortisol-AUC-Wert nach der Therapie ($732,9 \pm 345,7$ pmol/l x min).

B. ACTH-Sekretion durch den „kombinierten“ TRH-Test vor und nach der Therapie (Abb.7/8)

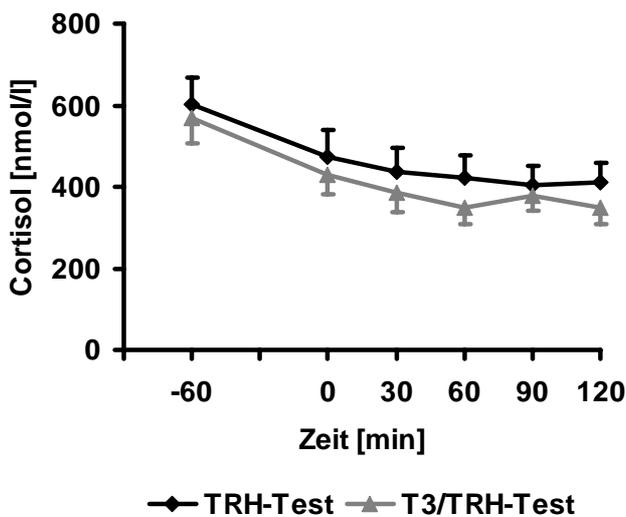
Die beiden Mittelwertkurven differieren nur minimal.

Die **mittleren Basalwerte** ($5,15 \pm 0,68$ mU/l vor der Therapie; $5,93 \pm 0,59$ mU/l nach der Therapie) zeigen keinen gravierenden Unterschied.

Der **mittlere AUC-Wert** vor der Therapie ($713,7 \pm 443,8 \text{ pmol/l} \times \text{min}$) liegt geringfügig unter dem AUC-Wert nach der Therapie ($729,0 \pm 350,6 \text{ pmol/l} \times \text{min}$).

3.3.5. Cortisol-Sekretion:

Woche 0, alle Patienten (n=20)



Cortisol-Mittelwertskurven bei depressiven Patienten (n=20)

Abb.9. vor antidepressiver Therapie

Woche 4, alle Patienten (n=20)

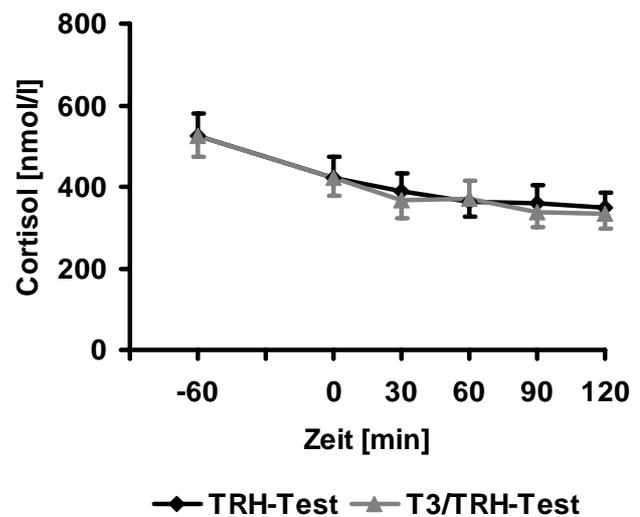


Abb.10. nach antidepressiver Therapie

A. Cortisol-Sekretion durch den „einfachen“ TRH-Test vor und nach der Therapie (Abb.9/10)

Die TRH-Mittelwertkurve vor der antidepressiven Therapie liegt im Vergleich zur TRH-Mittelwertkurve nach der Therapie geringfügig höher.

Der **mittlere Basalwert** ($473,64 \pm 64,68 \text{ mU/l}$) vor der Therapie ist etwas höher als der mittlere Basalwert nach der Therapie ($423,34 \pm 51,57 \text{ mU/l}$).

Auch der **mittlere Cortisol-AUC-Wert** vor der Therapie ($50815,28 \pm 28572,5 \text{ nmol/l} \times \text{min}$) liegt geringfügig höher als der mittlere Cortisol-AUC-Wert nach der Therapie ($44995,9 \pm 22266,7 \text{ nmol/l} \times \text{min}$).

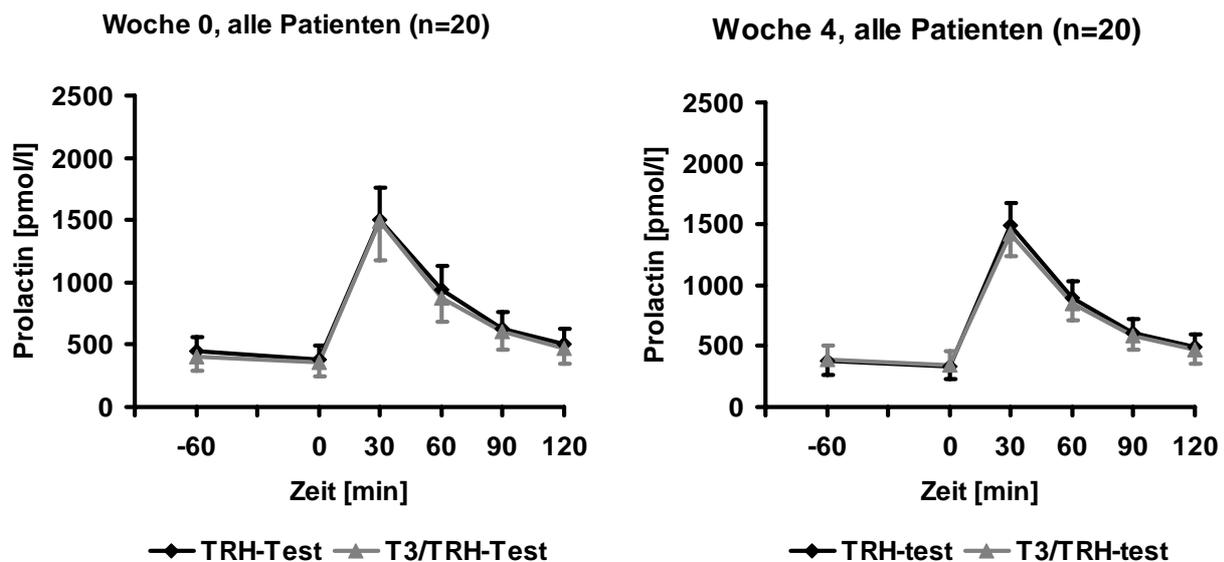
B. Cortisol-Sekretion durch den „kombinierten“ TRH-Test vor und nach der Therapie (Abb. 9/10)

Die beiden **Mittelwertkurven** verlaufen sehr ähnlich.

Der **mittlere Basalwert** ($430,24 \pm 50,02$ mU/l) vor der Therapie ist geringfügig höher als der mittlere Basalwert nach der Therapie ($422,95 \pm 45,24$ mU/l).

Auch der **mittlere Cortisol-AUC-Wert** vor der Therapie ($45423,8 \pm 222506,2$ nmol/l x min) liegt geringfügig höher als der mittlere Cortisol-AUC-Wert nach der Therapie ($43178,71 \pm 20682,9$ nmol/l x min).

3.3.6. Prolactin-Sekretion:



Prolactin-Mittelwertkurven bei depressiven Patienten (n=20)

Abb.11. vor antidepressiver Therapie

Abb.12. nach antidepressiver Therapie

A. PRL-Sekretion durch den „einfachen“ TRH-Test vor und nach der Therapie (Abb. 11/12)

Der Vergleich der **Mittelwertkurven** zeigt zwei ähnliche Kurvenverläufe.

Die **mittleren Basalwerte** des „einfachen“ TRH-Tests vor ($379,1 \pm 112,75$ mU/l) und nach ($335,26 \pm 108,52$ mU/l) der Therapie unterscheiden sich nur geringfügig.

Die **mittleren Δ PRL-Werte** vor ($1120,8 \pm 1012,5 \text{ mU/l} \times \text{min}$) und nach der Therapie ($1156,3 \pm 656,7 \text{ mU/l} \times \text{min}$) weichen nur wenig voneinander ab.

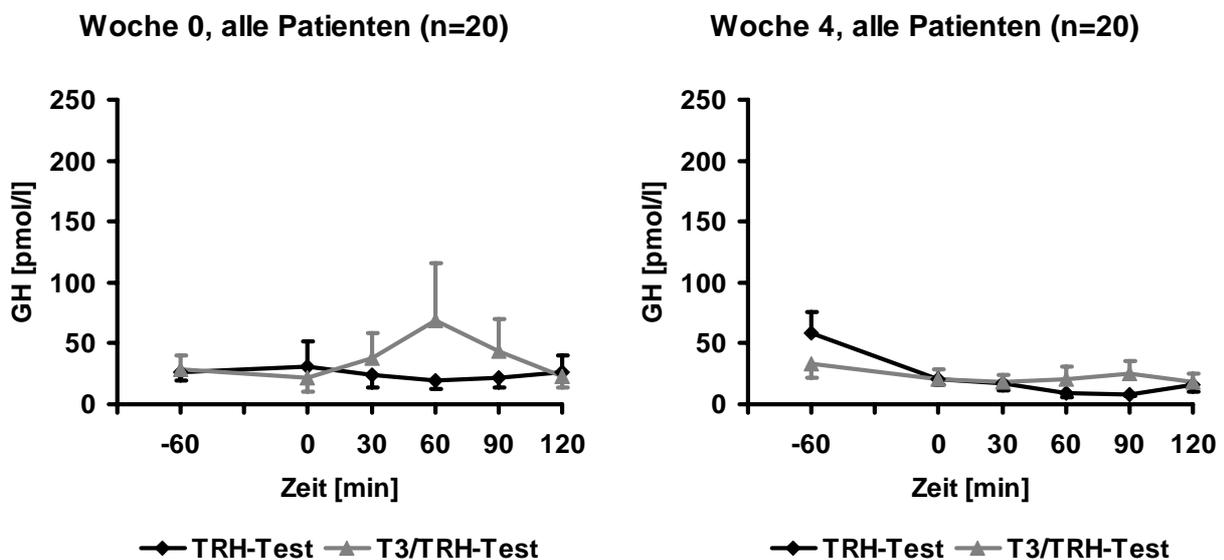
B. PRL-Sekretion durch den „kombinierten“ TRH-Test vor und nach der Therapie (Abb. 11/12)

Der Vergleich der **Mittelwertkurven** zeigt zwei ähnliche Kurvenverläufe.

Die **mittleren Basalwerte** des „einfachen“ TRH-Tests vor ($357,18 \pm 111,16 \text{ mU/l}$) und nach ($344,92 \pm 111,06 \text{ mU/l}$) der Therapie unterscheiden sich nur geringfügig.

Die **mittleren Δ PRL-Werte** vor ($1137,0 \pm 1229,8 \text{ mU/l} \times \text{min}$) und nach der Therapie ($1077,6 \pm 642,0 \text{ mU/l} \times \text{min}$) weichen nur wenig voneinander ab.

3.3.7. GH-Sekretion:



GH-Mittelwertkurven bei depressiven Patienten (n=20)

Abb. 13. vor antidepressiver Therapie

Abb.14. nach antidepressiver Therapie

A. GH-Sekretion durch den „einfachen“ TRH-Test vor und nach der Therapie (Abb. 13/14)

Die TRH-Mittelwertskurven zeigen in ihrem Verlauf einen deutlichen Unterschied, vor allem differieren die Zeichnungen am Anfang der Messung ($t=-60$).

Der **mittlere Basalwert** des „einfachen“ TRH-Tests vor der Therapie ($30,51 \pm 20,72 \text{ mU/l}$) liegt höher als der mittlere Basalwert welcher zum gleichen Zeitpunkt nach der Therapie ermittelt wurde ($20,38 \pm 4,31 \text{ mU/l}$).

Auch der **mittlere AUC-Wert** des „einfachen“ TRH-Tests vor der Therapie ($2829,5 \pm 4147,7 \text{ pmol/l x min}$) zeigt einen höheren Wert als der mittlere AUC-Wert, der nach der Therapie gemessen wurde ($1578,7 \pm 1538,4 \text{ pmol/l x min}$).

B. GH-Sekretion durch den „kombinierten“ TRH-Test vor und nach der Therapie (Abb. 13/14)

Ausgehend von ähnlichen Basalwerten, erreicht die **Mittelwertkurve** vor der Therapie, 60 min nach der TRH-Stimulation, ein deutlich höheres Stimulationsmaximum als die Mittelwertkurve nach der Therapie.

Die **mittleren Basalwerte** vor und nach der Therapie liegen dicht beieinander ($21,31 \pm 11,12 \text{ mU/l}$; $21,18 \pm 7,18 \text{ mU/l}$).

Der **mittlere AUC-Wert** vor der Therapie ($5074,4 \pm 13211,9 \text{ pmol/l x min}$) weicht deutlich vom mittleren Basalwert nach der Therapie ab ($2577,2 \pm 4010,3 \text{ pmol/l x min}$).

3.4. Statistische Auswertung

Mittels der Drei-Faktor-Multivarianzmethode mit Messwiderholungen (MANCOVA) wurden zwei Innergruppenfaktoren (Zeiteffekt und Therapieeffekt) und ein Zwischengruppenfaktor (Gruppeneffekt) berechnet. Als Kovariate wurde die Sertralin- und desmethyl-Sertralin-Konzentration nach vier Wochen der antidepressiven Therapie bestimmt (Interaktionseffekt).

Der statistische Vergleich (MANCOVA) der Δ - und AUC-Hormonwerte, die im einfachen-/kombinierten TRH-Tests gemessen wurden, ergab einen **„signifikanten Zeiteffekt“: TRH-Test vor und nach T3-Gabe** ($F=9.9550$; d.f.=7, 11; $p=0.001$). Durch weitere univariate F-Tests wurden die Variablen ermittelt, auf die der signifikante Zeiteffekt zurückzuführen ist: Δ TSH- ($F=68.201$; d.f. = 1, 17; $p<0.001$) und FT3-AUC-Wert ($F=68.398$; d.f.=1, 17; $p<0.001$). Diese Ergebnisse sind wie folgt zu interpretieren: eine Vormedikation mit $40\mu\text{gT3}$ induziert eine Erhöhung des FT3-AUC-Werts und eine Senkung des Δ TSH-Wertes im kombinierten TRH-Test, verglichen mit den gleichen Werten des einfachen TRH-Tests (Tabelle: 30; Seite 70).

Eine weitere statistische Analyse (Drei-Faktor-Multivarianzanalyse mit Messwiderholungen; MANCOVA) der Daten ergab **keinen signifikanten** „Therapieeffekt“: endokrinologische Testung vor und nach 4 Wochen Sertralintherapie ($F=0.370$; d.f.= 7, 11; $p=0.901$), keinen signifikanten „Gruppeneffekt“: Responder vs. Nonresponder ($F=0.235$; d.f.=7, 11; $p= 0.967$) und keinen signifikanten „Interaktionseffekt“ ($p>0.05$), d.h. die vierwöchige Therapie mit Sertralin hatte keinen Einfluss auf die Hormonsekretion, es wurde auch kein bedeutender Unterschied zwischen den zwei Patientengruppen (Responder/Nonresponder) festgestellt. Außerdem, hatte der Sertralin Spiegel (Woche 4) keinen signifikanten Einfluss auf die Hormonkonzentration, die nach der TRH-Gabe registriert wurde ($F=0.530$; d.f.=7, 11; $p= 0.795$) (Tabelle:30,31; Seite: 70,71). Da kein signifikantes Hauptergebnis nachweisbar, wurde auf die weitere univariate F-Tests verzichtet.

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde zum ersten Mal ein oraler T3/TRH-Test (TRH-Test nach Gabe von 40µgT3 am Vorabend) im Verlauf einer antidepressiven Therapie mit Sertralin (Dosierung 50mg/Tag) bei depressiven Patienten durchgeführt. Es wurde - analog zum DEX/CRH-Test (Funktionsprüfung von Glucocorticoidrezeptoren) - versucht, durch eine Vormedikation mit 40µgT3 die TSH-Stimulation im TRH-Test im Sinne eines Funktionstests von Schilddrüsenrezeptoren im Gehirn zu überprüfen.

Derzeit gibt es nur eine weitere Studie, die die Anwendung des T3/TRH-Tests beschreibt (Schüle et al. 2005). Bei 20 Patienten mit Major Depression (DSM-IV-Kriterien) und einer gleichgroßen Probandengruppe mit entsprechender Alters- und Geschlechtsverteilung, wurden ein TRH-Test am ersten Tag und ein T3/TRH-Test am zweiten Tag durchgeführt. Erwartungsgemäß fiel im einfachen TRH-Test die TSH-Antwort nach der TRH-Gabe bei Patienten schwächer aus als bei den Probanden. Die prozentuale Unterdrückung der TSH-Antwort nach Vorbehandlung mit 40µgT3 war bei den Patienten mit 61,07% ähnlich wie bei den Gesunden mit 64,20%. Die Prolaktin-Sekretionen der Probanden und Patienten zeigten weder im einfachen TRH-Test noch im kombinierten T3/TRH-Test einen Unterschied. Ein Hypercortisolismus wurde bei den Patienten beobachtet.

Dieselben 20 Patienten wurden anschließend von uns mittels einfachen TRH- bzw. kombinierten T3/TRH-Tests vor und nach einer vierwöchigen Therapie mit Sertralin untersucht. Es wurde besonderes darauf geachtet, ob sich die biologischen Abweichungen, die in der Vorstudie (Schüle et al. 2005) gemessen worden waren, in Verlauf einer antidepressiven Therapie mit Sertralin (50mg/Tag) normalisieren.

Ausgehend von der frühen Studie unserer Arbeitsgruppe, in der die Anwendung des T3/TRH-Tests bei gesunden Probanden und bei unbehandelten depressiven Patienten verglichen wurde, untersuchten wir in der vorliegenden Arbeit den Einfluss einer vierwöchigen Pharmakotherapie mit Sertralin auf die Funktion zerebraler Schilddrüsenhormonrezeptoren. Es wurde der Frage nachgegangen, in wieweit das Ausmaß der klinischen Besserung mit den Ergebnissen des T3/TRH-Tests vor und nach der antidepressiven Behandlung in Zusammenhang steht.

4.1. Einfacher TRH-Test

In unserer Arbeit konnten wir keine Veränderung der abgeschwächten TSH-Antwort im TRH-Test nach einer vierwöchigen antidepressiven Therapie mit Sertralin (Dosierung: 50mg/Tag) beobachten. Dies war unabhängig davon, ob die Patienten nach der Behandlung eine Verbesserung des Krankheitszustandes zeigten (n=10 Responder; n=10 Nonresponder).

Bereits 1972 wurde über eine reduzierte TSH-Stimulation nach Injektion von TRH bei depressiven Patienten berichtet (Prange et al. 1972). Die führende Hypothese besagt, dass die abgeschwächte TSH-Antwort bei Patienten mit endogener Depression aus einer chronischen Hypersekretion von endogenem TRH resultiert. Dieser Zustand könnte über eine "down-regulation" von TRH-Rezeptoren zu einer Hyporesponsivität thyreotroper Zellen der Adenohypophyse führen. Grundlagen dieser Hypothese sind die nach chronischer TRH-Administration beobachtete TSH-Hypostimulation und die Befunde erhöhter TRH-Konzentration im Liquor depressiver Patienten (Rabello et al. 1974; Kirkegaard et al. 1979).

Die Frage, ob sich während der depressiven Phase ein pathologisch ausfallender TRH-Test im Laufe der klinischen Genesung normalisiert, wurde in mehreren wissenschaftlichen Arbeiten untersucht. Die Studien kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen: Ein signifikanter Anstieg des während der depressiven Phase pathologisch ausfallenden Delta-TSH-Wertes im TRH-Test wurde etwa ebenso häufig berichtet (z.B. Kirkegaard et al. 1977, 1981; Extein et al. 1980, 1982; Krog-Mayer et al. 1985) wie keine signifikanten Veränderungen des Delta-TSH-Wertes nach einer erfolgreicher antidepressiven Behandlung (z.B. Kirkegaard et al. 1975; Maede et al. 1975; Loosen et al. 1977; Targum, 1983). In der vorliegenden Studie konnte keine Veränderung des Delta-TSH-Wertes während einer vierwöchigen Behandlung mit Sertralin beobachtet werden, weder bei Respondern noch bei Non-Respondern auf dieses Antidepressivum.

Widersprüchliche Befunde gibt es schließlich auch in Bezug auf die prognostische Bedeutung des TRH-Tests für das Ansprechen auf Antidepressiva. In früheren Studien wurde behauptet, dass eine abgeschwächte TSH-Stimulation auf TRH-Gabe vor einer antidepressiven Therapie eine gute Voraussetzung für das Ansprechen der medikamentösen Behandlung ist (Itoh et al. 1987; Joyce and Paykel, 1989). Ergebnisse neuerer Arbeiten konnten dies nicht bestätigen.

Amsterdam et al. (1996) konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den TSH-Werten nach einer TRH-Gabe vor und nach einer sechswöchigen medikamentösen Therapie beobachten, unabhängig davon ob sich das Krankheitsbild der Depression verbessert hatte. Unsere Ergebnisse stimmen mit diesen Daten überein. Wir gehen deswegen davon aus, dass eine Normalisierung der abgeschwächten TSH-Antwort nach TRH-Gabe im Verlauf der antidepressiven Therapie keine notwendige Voraussetzung für eine Genesung ist.

Folgende Gründe können für die oben genannten Befunde, sowie auch für ihre Widersprüchlichkeit angeführt werden: Erstens wirken sich z.B. chronischer Stress (Baumgartner et al. 1988), das Alter (Van Coevorden et al. 1989), der Hunger (Romijn et al. 1990), die diagnostische Subtypen (Kirkegaard et al. 1978; Linkowski et al. 1981; Targum et al. 1982; Baumgartner et al. 1986) und die Schwere der Erkrankung (Linkowski et al. 1984) auf die Ergebnisse aus. Auch die unterschiedlichen TRH-Dosen, die in den Studien benutzt wurden, müssen beachtet werden. Zweitens ist es nicht ausgeschlossen, dass die verschiedenen Therapiemöglichkeiten (EKT-Behandlung, trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, SSRI usw.) die „Schilddrüsenachse“ möglicherweise unterschiedlich beeinflussen. Drittens kann eine unterschiedliche Dauer der Medikation die Ergebnisse der Studien verschieden beeinflussen (Segud et al. 2002).

4.2. Kombiniertes T3/TRH-Test

In dieser Studie konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der prozentualen Unterdrückung der TSH-Antwort auf TRH-Injektion nach einer Vorbehandlung mit 40µgT3 vor und nach der vierwöchigen antidepressiven Therapie beobachtet werden, unabhängig davon ob depressive Patienten eine Verbesserung des Krankheitszustandes zeigten (Responder/ Nonresponder). Weder Responder noch Nonresponder zeigten eine Veränderung der Suppressibilität der TRH-induzierten TSH-Stimulation durch vorherige Gabe von T3. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der therapeutische Effekt der antidepressiven Therapie (Sertralin; 50mg/Tag) in keinem direkten Zusammenhang mit der Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen- (HPT) Achsenaktivität der depressiven Patienten steht.

Offensichtlich lässt sich ein Zusammenhang einer antidepressiven Behandlung mit der Aktivität der HPA-Achse (Heuser et al. 1996, Holsboer et al. 2001), nicht jedoch mit der Aktivität der HPT-Achse (vorliegende Studie) bei depressiven Patienten nachweisen. Die Annahme, dass bei depressiven Patienten der über den Glukokortikoidrezeptor vermittelte Feedbackmechanismus gestört sein könnte und sich möglicherweise in Laufe einer antidepressiven Therapie normalisiert, wird von den Studien gestützt, in denen eine mehrwöchige antidepressive Behandlung mit Amitriptylin (Heuser et al. 1996) bzw. Paroxetin und Tianeptin (Nickel et al. 2003) zu einer Abnahme und Normalisierung der HPA-Achsenüberaktivität im DEX/CRH-Test führte. Erklärt werden kann dies möglicherweise dadurch, dass Antidepressiva zu einer Erhöhung der Glucocorticoidrezeptor-mRNA (Barden et al. 1995), zu einer Abnahme der Expression der Proopiomelanocortin-mRNA im Hypothalamus (Jensen et al. 2001) und einer verminderten Synthese von CRH-mRNA im Nucleus paraventricularis (Mori et al. 1998; Stout et al. 2002) und damit auch zu einer deutlichen Veränderung der Glucocorticoidrezeptorfunktion und einer Normalisierung der negativen Rückkoppelung führen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das bezüglich der HPA-Achse bei depressiven Patienten gefundene Phänomen der Nonsuppression im DEX/CRH-Test, das auf eine gestörte, über den Glukokortikoidrezeptor vermittelte Feedback-Kontrolle hinweist, sich nicht in analoger Weise in dem T3/TRH-Test nachweisen lässt. Daher ist anzunehmen, dass der Feedback-Mechanismus der HPT-Achse bei depressiven Patienten nicht gestört ist (Schüle et al. 2005). Des weiteren konnte in der vorliegenden Untersuchung kein Einfluss der vierwöchigen antidepressiven Therapie mit Sertralin auf das Feedback-System der HPT-Achse depressiver Patienten nachgewiesen werden. Dieser Befund lässt vermuten, dass Antidepressiva wie z.B. Sertralin (Dosierung: 50mg/Tag), einen unterschiedlichen Effekt auf das Feedback-System der HPA- und HPT-Achse bei Depressiven haben können.

4.3. T3/T4

Es wurden eine Vielzahl von Befunden publiziert, die übereinstimmend zeigen, dass verschiedene Antidepressiva die Hormone der Schilddrüsenachse in unterschiedlicher Weise beeinflussen (Baumgartner et al., 1993a). Eine Reduktion der T3-Konzentration nach einer antidepressiven Therapie wurde in manchen Arbeiten (Kirkegaard et al., 1977; Baumgartner et al., 1988), jedoch nicht in allen, beobachtet (Kirkegaard et al., 1986; Joffe et Singer, 1990). In mehreren Studien wurde unabhängig voneinander ein Absinken des T4- und des freien (FT4) Thyroxin nach einer Therapie nachgewiesen (Kirkegaard et al., 1977, 1981, 1986; Baumgartner et al., 1988, Joffe et al., 1990; 1996). Nur eine Studie berichtete über die Erhöhung der T4-Konzentration während der Therapie mit Desipramin (Shelton et al., 1993). Andere Arbeiten konnten keine Veränderung der T4-Konzentration, aber ein Absinken des T3-Wertes nach einer antidepressiven Therapie dokumentieren (Nordgren und Scheele, 1981).

In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass eine hohe T4-Konzentration im Blut der depressiv Erkrankten zu Beginn der Behandlung die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass eine antidepressive Therapie mit Medikamenten, totalem Schlafentzug oder partiellem Schlafentzug erfolgreich ist (Prange et al., 1969; Baumgartner et al., 1988a, 1990a, 1990b; Szuba et al., 1992). Baumgartner et al., (1988) und Joffe und Singer (1990a) konnten einen Zusammenhang zwischen dem Absinken der T4- und FT4-Konzentrationen und der klinischen Wirksamkeit der Therapien feststellen. Sie berichteten über eine Senkung der T4- und FT4-Werte nur bei Respondern, bei Nonrespondern jedoch nicht. Daraus resultiert die Hypothese, dass Antidepressiva die intrazelluläre Dejodierung von T4 zu T3 im ZNS stimulieren. Dies würde zu einer Zunahme der T3-Konzentration in ZNS und einer Abnahme der T4-Serumkonzentrationen führen. In einer Reihe von Tierexperimenten konnte man eine Stimulation entweder der 5'-II-Dejodase (T4 wird zu T3 dejodiert) oder eine Hemmung der 5'-III-Dejodase (T3 wird zu einem inaktiven Metaboliten dejodiert) im ZNS der Ratten beobachten (Baumgartner et al., 1994, 1997; Campos-Barros et al., 1993, 1994). Dies deutet darauf hin, dass die durch Antidepressiva vermittelte Zunahme der T3-Konzentration im ZNS möglicherweise zum antidepressiven Wirkmechanismus beiträgt. Der exakte Wirkungsort und Wirkmechanismus von T3 ist derzeit noch unklar.

In der vorliegenden Studie waren Abweichungen der Schilddrüsenparameter vom Normbereich ausgeschlossen, so dass alle 20 depressiven Patienten vor Beginn der Sertralin-Einnahme (Dosierung: 50mg/Tag) euthyreot waren. Wir konnten weder bei Respondern noch bei Nonrespondern eine Veränderung der T4-, T3-, FT4- und FT3-Werte nach einer vierwöchigen antidepressiven Therapie feststellen. Eine signifikante Korrelation zwischen Wirksamkeit der Therapie und einer Veränderung der Schilddrüsenhormonwerte konnte nicht nachgewiesen werden.

4.4. Prolaktin

Wir konnten in unserer Studie feststellen, dass die verminderte TSH-Antwort auf TRH-Gabe bei depressiven Patienten vor der Behandlung nicht mit einer reduzierten TRH-induzierten PRL-Sekretion einhergeht (Seite 33, Abb.1; Seite 39, Abb.11). Im Gegensatz zur TSH-Antwort, konnten wir nach der TRH-Stimulation keine Veränderung der PRL-Antwort im T3/TRH-Test (40µg T3-Gabe am Vorabend) beobachten (Seite 33, Abb. 2; Seite 39, Abb. 12).

Schüle et al. (2005) konnten in der Vorstudie, in der die Hormonwerte der gesunden Probanden und unbehandelten depressiven Patienten miteinander verglichen wurden, beobachten, dass die verminderte TSH-Antwort auf TRH bei den depressiven Patienten nicht mit einer reduzierten TRH-induzierten PRL-Sekretion einhergeht. Diese Daten stimmen mit den Ergebnissen vieler anderer Arbeiten überein (Zis et al. 1986; Baumgartner et al. 1988; Maes et al. 1989; Rubin et al. 1989) auch wenn es einige andere Studien gibt, in denen eine parallele Reduzierung der TSH- und PRL-Sekretion nach TRH-Gabe beobachtet wurde (Linkowski et al., 1980; Targum et al., 1982; Winokur et al., 1983; Garbutt et al., 1994).

Eine mögliche Erklärung für das differentielle Verhalten der TRH-induzierten TSH- und PRL-Antwort bei depressiven Patienten wird von Geras et al. (1982) angeboten. Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass TRH die TSH- und PRL-sezernierenden Zellen der Hypophyse über unterschiedliche Ca⁺-vermittelte Mechanismen beeinflusst. So erscheint es denkbar, dass die bei der Depression angenommene TRH-Hypersekretion zu einer Herunterregulierung der TRH-Rezeptoren vor allem der TSH-sezernierenden, weniger der

PRL-sezernierenden Zellen der Hypophyse führt. Des Weiteren scheint eine wesentlich länger andauernde Einnahme und deutlich höhere Dosierung von T3 notwendig zu sein, um eine Supprimierung der PRL-Antwort in darauffolgenden TRH-Test zu bewirken, während bereits vergleichsweise geringe Dosierungen von T3 eine klar erkennbare Supprimierung der TRH-induzierten TSH-Antwort zur Folge haben (Foley et al. 1972; Snyder et al. 1973; Yamaji et al. 1974; Refetoff et al. 1974).

In der vorliegenden Studie konnte man keinen Einfluss der vierwöchigen medikamentösen Therapie auf die TSH- und PRL-Sekretion im TRH- bzw. T3/TRH-Test beobachten. Weder die „abgeschwächte“ TSH-Antwort noch die „normale“ PRL-Antwort im TRH-Test wurden durch antidepressive Behandlung mit Sertralin (Dosierung: 50 mg/Tag) beeinflusst.

4.5. CORT/ACTH

Die am häufigsten berichtete neuroendokrinologische Abweichung bei depressiven Erkrankungen ist eine Störung in der Regulation der Cortisolsekretion. Schüle et al. (2005) konnten in der Vorstudie, in der die Patienten mit Gesunden verglichen wurden, das bereits vielfach in der Literatur berichtete Ergebnis eines Hypercortisolismus bei Depressiven, das durch Bestimmung des Cortisols im Urin oder durch Messung der Cortisolkonzentrationen im Plasma alle 20 bis 30 Minuten über 24 Stunden nachgewiesen wurde (Gibbons et al. 1962; Doig et al. 1966; Butler et al. 1968; Sacher et al. 1973; Carroll et al. 1976a; Traskman et al. 1980; Stokes et al. 1984), bestätigen.

Wir konnten keinen Einfluss der vierwöchigen antidepressiven Therapie mit Sertralin (Dosierung: 50mg/Tag) auf die basalen und stimulierten (TRH bzw. T3/TRH-Test) CORT-Werte beobachten, unabhängig davon ob die Patienten eine Verbesserung des Krankheitszustandes zeigten (n=10, Responder). Unsere Ergebnisse korrelieren mit den Beobachtungen, die Deuschle et al. in ihrer Studie von 2003, gemacht haben. Diese Gruppe von Wissenschaftler stellte fest, dass eine sechswöchige medikamentöse Behandlung mit Paroxetin (Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) die CORT-Basalkonzentration nicht beeinflusst, unabhängig davon ob eine Verminderung der Krankheitssymptome bei den Patienten aufgetreten ist (Responder/ Nonresponder). Desweiteren wurde in der gleichen

Studie eine zweite Patientengruppe mit Amitriptylin (trizyklisches Antidepressivum) behandelt. Nach der medikamentösen Therapie konnte man bei den Depressiven, die eine Verbesserung des Krankheitszustandes zeigten (Responder), eine Senkung der CORT-Basalkonzentration beobachten. Bei den Nonrespondern der zweiten Patientengruppe konnte man keinen signifikanten Unterschied zwischen den CORT-Basalkonzentrationen vor und nach der Therapie finden.

Diese Studienergebnisse lassen vermuten, dass eine Normalisierung des basalen CORT-Wertes im Verlauf einer antidepressiven Therapie keine notwendige Voraussetzung für eine Besserung des Zustandes ist.

Bemerkenswert ist, dass Antidepressiva wie Sertralin und Paroxetin beide Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) sind und in diesen zwei Studien (vorliegende Studie; Deuschle et al. 2003) keine Senkung der CORT-Basalkonzentration bewirkt haben, obwohl ein Teil der depressiven Patienten eine Reduzierung der Krankheitssymptome zeigten (Responder). Allerdings konnte man nach einer Behandlung mit Amitriptylin (Trizyklischesantidepressivum) eine Erniedrigung der CORT-Basalkonzentration, die mit der Verbesserung des Krankheitszustandes korreliert, beobachten. Nach diesen Studienergebnissen wäre denkbar, dass die Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Trizyklischeantidepressiva einen unterschiedlichen Einfluss auf das HPA-System haben könnten.

Die erhöhte CORT-Basalsekretion bei depressiven Patienten und ihre mögliche Beeinflussbarkeit durch Gabe von Antidepressiva sind insofern auch von Bedeutung, als eine länger andauernde erhöhte basale Ausschüttung von CORT auch von Relevanz für Stoffwechselprozesse und Organsysteme des menschlichen Körpers haben kann. So wurde eine Auswirkung des Hypercortisolismus bei Depressiven auf die Knochendichte (Schweiger et al. 2000), auf die Verteilung und Akkumulation des viszerales Fett (Weber-Hamann et al. 2002) und Glukosetoleranz (Weber et al. 2000) beobachtet.

4.6. Wachstumshormon (GH)

In Bezug auf die Interaktionen der GH-Stimulation mit anderen neuroendokrinen Systemen sind die Studienergebnisse widersprüchlich. Manche Studien berichten von einer paradox erhöhten GH-Antwort auf die TRH-Gabe, andere Untersuchungen konnten dies wiederum nicht bestätigen (Hsiao et al. 1986; Rubin et al. 1990).

In der vorliegenden Studie konnte kein Einfluss der TRH-Injektion auf die GH-Werte (einfacher TRH-Test) vor und nach einer antidepressiven Therapie beobachtet werden, unabhängig davon ob die Patienten eine Verbesserung des Krankheitszustandes zeigten (n=10 Responder; n=10 Nonresponder). Im kombinierten T3/TRH-Test konnte man bei einigen Respondern nach der vierwöchigen medikamentöser Behandlung mit Sertralin (Dosierung: 50mg/Tag) einen Anstieg des GH-Wertes registrieren (Seite 70; Tabelle 30). Vereinzelt Erhöhungen der GH-Konzentration im kombinierten T3/TRH-Test sind mit Vorsicht zu interpretieren, da bereits die physiologische GH-Sekretion ein spontanes pulsartiges Muster, mit einem Anstieg auf 900pmol/l und mehr zeigt. Dies kann zu Missinterpretationen der Ergebnisse führen (Finkelstein et al. 1972), in dem ein GH-Anstieg im Rahmen eines spontanen Sekretionspulses als Effekt einer von außen verabreichten Substanz fehlgedeutet wird.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Schilddrüsenparameter bei 20 stationären, depressiven, euthyreoten Patienten (8 Männer, 12 Frauen) untersucht. Die Patienten wurden im Zeitraum von Juni 2000 bis März 2003 in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München stationär behandelt. Einschlusskriterien in die vorliegende Studie waren ein Alter von mindestens 18 Jahren, die Erfüllung der DSM-IV-Kriterien für eine Major Depression, eine Mindestpunktzahl von 18 Punkten in der 21-Item-Version der Hamilton Depressionsskala, eine unterzeichnete Einverständniserklärung sowie ein freiwilliger stationär-psychiatrischer Aufenthalt (studienunabhängig). Ausschlusskriterien waren unter anderem eine vorbekannte Überempfindlichkeit gegenüber Sertralin oder sonstige Kontraindikationen gegen die Anwendung von Sertralin, andere psychiatrische Erkrankungen außer Major Depression, relevante internistische oder neurologische Erkrankungen, akute Suizidalität, Schwangerschaft und Stillzeit, Einnahme von Sertralin, Schilddrüsenhormonpräparaten, Lithium oder Jodid in den letzten 30 Tagen, Elektrokrampftherapie, Neuroleptika oder Fluoxetin innerhalb der letzten 30 Tage, Einnahme eines MAO-Hemmers in den letzten 14 Tagen, Einnahme eines anderen Antidepressivums, eines sedativ-hypnotischen Medikamentes (mit Ausnahme von Chloralhydrat oder Zolpidem als Einschlafhilfe) oder einer anderen psychotropen Substanz in den letzten drei Tagen vor Studienbeginn. Neben einer ausführlichen psychiatrischen und körperlichen Untersuchung erfolgte bei der Screening-Untersuchung auch eine Laboruntersuchung des Blutes, ein Drogen-Screening im Urin sowie eine EKG- und EEG-Untersuchung. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 46,1 Jahren.

Zu Beginn der Untersuchung wurden bei den zunächst psychopharmakologisch unbehandelten Patienten ein einfacher TRH-Test sowie am darauffolgenden Tag ein TRH-Test nach vorheriger Gabe von 40 µg Thybon[®] (T3) durchgeführt (kombinierter T3/TRH-Test). Beim einfachen TRH-Test und beim T3/TRH-Test wurden jeweils 200 µg TRH (Relefact[®]) um 09:00 Uhr morgens intravenös verabreicht. Die verschiedenen Hormonkonzentrationen wurden um 08:00 Uhr ($t = -60$ min) und zwischen 09:00 Uhr und 11:00 Uhr in halbstündigem Abstand ($t = 0$ min bis $t = 60$ min) gemessen. Die hierzu erforderlichen Blutproben wurden jeweils aus einer intravenösen Verweilkanüle entnommen. Beim kombinierten T3/TRH-Test erfolgte die vorherige Gabe von 40µg T3 am Vorabend des TRH-

Tests um 23:00 Uhr. Bei jeder Blutentnahme im Rahmen des einfachen TRH-Tests und des kombinierten T3/TRH-Tests wurden Blutdruck und Pulsrate registriert. Die Patienten und Probanden durften während der Untersuchung nicht schlafen und wurden mit einer Videokamera beobachtet. Subjektive und objektive Nebenwirkungen nach Gabe von TRH 200µg i.v. wurden fortlaufend an allen Studientagen dokumentiert. Anschließend wurden die depressiven Patienten über einen Zeitraum von vier Wochen mit dem Antidepressivum Sertralin (Zoloft®) in einer Dosierung von 50 mg/die behandelt. Eine klinische Response auf Sertralin wurde als eine mindestens 50-prozentige Reduktion der Gesamtpunktzahl in der Hamilton-Depressionsskala nach vier Wochen definiert. Nach der vierwöchigen Therapie mit Sertralin wurden der einfache TRH-Test und am Folgetag der kombinierte T3/TRH-Test in identischer Weise wie vor Beginn der antidepressiven Pharmakotherapie mit Sertralin erneut durchgeführt. Neben den Schilddrüsenparametern (TSH, FT3, FT4) wurden im Rahmen des einfachen TRH-Tests und des kombinierten T3/TRH-Tests vor und nach der vierwöchigen Sertralin-Behandlung auch die Prolaktin-, Wachstumshormon- (GH-), ACTH- und Cortisolkonzentrationen aus jeder Blutprobe mit radioimmunologischen und fluoreszenzimmunologischen Methoden gemessen.

Als Basalwerte der Hormonkonzentrationen beim einfachen TRH-Test und kombinierten T3/TRH-Test wurden jeweils die Werte zum Zeitpunkt $t = 0$ min genommen (unmittelbar vor TRH-Gabe). Als Parameter für die Sekretion von FT3, FT4, Cortisol, ACTH und GH in den zwei Stunden nach TRH-Gabe diente das Flächenintegral der Hormonkonzentrationen von $t = 0$ min bis $t = 120$ min (AUC-Wert, „area under the curve“), wobei bei der Berechnung der AUC- Werte die Trapezoid-Regel zur Anwendung kam. Als Maß für die TRH-induzierte Stimulierbarkeit von TSH und Prolaktin wurden aufgrund der in früheren Studien beschriebenen höheren Sensitivität die Delta- Werte vorgezogen ($\Delta TSH = TSH_{t = 30\text{min}} - TSH_{t = 0\text{min}}$; $\Delta PRL = PRL_{t = 30\text{min}} - PRL_{t = 0\text{min}}$). Klinische und demographische Variablen zu Beginn der Studie wurden zwischen Respondern und Non-Respondern auf Sertralin mit Hilfe von t-Tests für unabhängige Stichproben sowie Fisher's Exact Test verglichen. Die Auswertung der Hormonsekretionen im TRH-Test und T3/TRH-Test vor und nach Sertralin-Behandlung erfolgte mittels multivariater Analyseverfahren für Messwiederholungen (MANCOVA für Messwiederholungen).

Insgesamt gab es nach einer vierwöchigen Behandlung mit Sertralin 10 Responder und 10 Non-Responder, wobei sich Responder und Non-Responder zu Beginn der Behandlung in klinischen und demographischen Variablen nicht signifikant unterschieden (z.B. Durchschnittsalter, Größe, Gewicht, Krankenhausaufenthaltsdauer, Erstmanifestation, Anzahl der Phasen, Dauer der Erkrankung, Vormedikation, Hamilton Depressionsskala Werte vor Behandlungsbeginn, Geschlechtsverteilung). Zu Beginn der Behandlung wiesen die in der vorliegenden Studie untersuchten depressiven Patienten im Vergleich zu einer gleichgroßen gesunden Probandengruppe entsprechenden Alters und Geschlechts eine verminderte TSH-Stimulierbarkeit im einfachen TRH- und im kombinierten T3/TRH-Test auf, wobei die prozentuale Supprimierbarkeit der TRH-induzierten TSH-Stimulation durch vorherige Gabe von T3 vergleichbar war. Des Weiteren zeigten die Patienten im Vergleich zu den Probanden erhöhte Cortisolwerte. Diese biologischen Abweichungen zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden wurden durch eine vierwöchige Behandlung mit Sertralin in unserer Studie nicht signifikant beeinflusst. Weder bei Respondern noch bei Non-Respondern kam es zu einer signifikanten Änderung der verminderten TSH-Antwort im einfachen TRH-Test sowie im kombinierten T3/TRH-Test, auch änderte sich das Ausmaß der Supprimierbarkeit der TSH-Antwort auf TRH durch vorherige Gabe von T3 nicht. Ebenso zeigten alle anderen Hormonparameter keine signifikante Beeinflussbarkeit durch eine vierwöchige Sertralintherapie.

Unsere Untersuchung ist insofern von Bedeutung, als erstmalig der Regelkreis und Feedback-Mechanismus des Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Hormonsystems mit Hilfe des kombinierten T3/TRH-Tests bei depressiven Patienten vor und nach einer vierwöchigen antidepressiven Pharmakotherapie untersucht wird. Hierbei scheinen sich Schilddrüsenhormonsystem und Stresshormonsystem bei depressiven Patienten deutlich zu unterscheiden. Bezüglich des Stresshormonsystems weisen depressive Patienten erhöhte basale Cortisolwerte sowie eine verminderte Supprimierbarkeit der CRH-induzierten ACTH- und Cortisolstimulation durch vorherige Gabe von Dexamethason auf (sog. „Non-Suppression“ im kombinierten Dexamethason/CRH-Test). Dieses Phänomen der „Non-Suppression“ im Dexamethason/CRH-Test scheint sich im Laufe einer antidepressiven Pharmakotherapie zu normalisieren. Im Gegensatz zum Stresshormonsystem aber hat eine antidepressive medikamentöse Behandlung z.B. mit Sertralin offensichtlich keinen Einfluss auf die Regulation und den Feedback-Mechanismus des Schilddrüsenhormonsystems, da sich

die Ergebnisse des Dexamethason/CRH-Tests, nicht aber des T3/TRH-Tests im Laufe einer antidepressiven Pharmakotherapie zu ändern scheinen.

6.Tabellenanhang:

Klinisch-anamnestische Daten:

Tabelle 1A: alle Patienten (n=20)

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

Tabelle 1B: Klinische Daten der Responder und Non-Responder.

Daten sind als **Mittelwerte** ± Standardfehler angegeben.

	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Dauer der Krankheit [Jahre]	Jahr des Ausbruchs [Jahre]	Anzahl der Episoden	Konzent. Sertralin [ng/ml]
all patients (n=20)	46.30±11.61	170.00±6.14	74.20±21.80	7.73±8.31	39.25±10.78	3.35±4.89	20.88±10.29
Non-responders (n=10)	48.50±11.78	170.50±5.38	73.00±21.75	8.15±10.69	42.50±6.85	3.70±6.48	22.16±11.04
Responder (n=10)	<u>44.10±11.63</u>	<u>169.50±7.08</u>	<u>75.40±22.96</u>	<u>7.32±5.57</u>	<u>36.00±13.22</u>	<u>3.00±2.87</u>	<u>19.61±9.91</u>

Tabelle 2: TSH-Werte im einfachen TRH- Test vor der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	TSH1_0	TSH1_30	DEL_TSH1
1	0,42	4,11	3,69
2	2,70	16,49	13,79
3	0,77	3,47	2,70
4	1,31	9,26	7,95
5	1,19	10,05	8,86
6	1,60	14,29	12,69
7	0,33	3,26	2,93
8	1,19	10,94	9,75
9	0,34	4,61	4,27
10	1,03	6,94	5,91
11	1,34	8,42	7,08
12	1,60	9,96	8,36
13	0,57	5,25	4,68
14	1,35	8,88	7,53
15	0,91	5,47	4,56
16	0,91	6,51	5,60
17	0,68	5,28	4,60
18	2,10	13,03	10,93
19	0,84	3,80	2,96
20	0,96	7,56	6,60

Tabelle 3: TSH-Werte im kombinierten TRH- Test vor der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	TSH2_0	TSH2_30	DEL_TSH2
1	0,22	1,84	1,62
2	0,87	5,50	4,63
3	0,35	1,66	1,31
4	0,60	3,96	3,36
5	0,66	5,69	5,03
6	0,58	3,58	3,00
7	0,14	1,51	1,38
8	0,56	4,62	4,06
9	0,16	1,92	1,76
10	0,54	4,09	3,55
11	0,35	2,82	2,47
12	0,54	2,72	2,18
13	0,21	1,62	1,41
14	0,68	3,51	2,83
15	0,50	2,75	2,25
16	0,37	2,51	2,14
17	0,34	1,82	1,48
18	0,81	5,00	4,19
19	0,42	1,58	1,16
20	0,43	3,34	2,91

Tabelle 4: TSH-Werte im einfachen

TRH-Test nach der Therapie			
PA_NR.	TSH3_0	TSH3_30	DEL_TSH3
1	0,86	5,10	4,24
2	2,45	20,17	17,72
3	0,87	4,32	3,45
4	1,38	9,90	8,52
5	1,32	8,24	6,92
6	1,62	13,37	11,75
7	0,60	5,05	4,46
8	1,11	10,21	9,10
9	0,70	8,91	8,21
10	0,72	5,90	5,18
11	0,96	7,36	6,40
12	1,40	10,88	9,48
13	0,87	7,98	7,11
14	1,29	8,22	6,93
15	1,73	9,06	7,33
16	0,68	5,46	4,78
17	0,75	5,67	4,92
18	1,61	10,44	8,83
19	1,26	5,54	4,28
20	1,21	10,05	8,84

Tabelle 5: TSH-Werte im kombinierten

TRH-Test nach der Therapie			
PA_NR.	TSH4_0	TSH4_30	DEL_TSH4
1	0,37	2,75	2,38
2	1,09	6,33	5,24
3	0,38	2,51	2,13
4	0,73	4,83	4,10
5	0,55	3,51	2,96
6	0,68	4,10	3,42
7	0,19	1,76	1,57
8	0,55	4,91	4,36
9	0,24	3,05	2,81
10	0,37	3,24	2,87
11	0,35	3,11	2,76
12	0,56	4,32	3,76
13	0,31	2,33	2,02
14	0,69	5,08	4,39
15	1,10	4,95	3,85
16	0,30	2,63	2,33
17	0,42	2,23	1,81
18	0,72	4,01	3,29
19	0,54	2,19	1,65
20	0,45	3,73	3,28

Tabelle 6: FT3-Werte im einfachen TRH-Test vor der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	FT3_1_0	FT3_1_30	FT3_1_60	FT3_1_90	FT3_1120	FT3_1AUC
1	3,92	4,06	4,56	5,28	5,33	557,30
2	3,82	3,95	4,78	5,22	5,48	555,40
3	3,98	4,13	4,04	4,36	5,02	510,40
4	4,55	3,96	5,21	5,61	5,94	591,90
5	3,35	3,50	3,99	4,55	4,92	484,50
6	2,30	2,55	2,78	3,36	3,69	351,90
7	4,62	4,30	4,85	5,11	5,35	573,10
8	3,78	4,41	4,39	5,53	6,07	583,90
9	5,41	6,24	6,24	7,14	7,62	790,30
10	4,96	5,02	5,48	6,47	6,87	687,50
11	4,07	4,12	5,08	6,22	6,56	621,50
12	4,90	4,92	6,01	6,44	7,05	694,10
13	3,12	3,39	3,64	3,98	4,76	446,40
14	4,16	4,04	4,82	5,74	6,14	590,60
15	4,73	5,07	6,24	6,45	6,59	698,80
16	3,93	3,99	4,42	6,01	5,76	585,30
17	5,48	5,79	6,11	6,11	6,54	718,40
18	4,93	4,64	5,48	5,85	6,60	644,50
19	5,71	6,10	6,34	6,93	7,08	775,90
20	4,53	4,62	5,27	6,76	7,13	677,20

Tabelle 7: FT3-Werte im kombinierten TRH-Test vor der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	FT3_2_0	FT3_2_30	FT3_2_60	FT3_2_90	FT3_2120	FT3_2AUC
1	7,54	6,84	7,02	7,17	7,19	848,10
2	10,25	9,49	9,55	9,49	7,91	1.131,80
3	7,33	6,39	6,80	6,70	6,85	801,40
4	8,57	8,39	8,51	8,62	8,42	1.020,50
5	8,05	7,94	8,00	8,25	8,62	974,30
6	6,68	6,68	6,90	6,93	7,11	820,30
7	8,52	8,39	8,20	8,52	7,90	1.004,60
8	8,28	7,27	7,73	8,76	9,78	976,40
9	11,93	12,07	12,06	12,53	13,13	1.475,80
10	8,42	8,11	8,79	9,22	9,54	1.048,60
11	7,57	7,39	8,83	8,85	8,60	987,90
12	9,94	9,68	6,56	8,82	8,99	1.060,50
13	7,17	6,73	6,84	7,48	7,27	849,60
14	8,37	8,28	8,48	8,14	8,26	992,70
15	7,56	7,16	7,79	7,83	7,66	907,60
16	7,66	7,13	7,53	7,63	7,66	894,20
17	9,43	8,94	9,17	9,11	8,92	1.088,90
18	7,70	7,63	7,86	8,13	8,08	945,40
19	10,38	10,06	9,97	9,82	9,54	1.193,80
20	7,93	8,52	7,40	8,92	9,48	1.019,70

Tabelle 8: T3-Werte im einfachen TRH-Test nach der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	FT3_3_0	FT3_3_30	FT3_3_60	FT3_3_90	FT3_3120	FT3_3AUC
1	3,18	3,39	3,79	4,07	4,33	449,30
2	2,89	2,90	3,69	4,21	4,44	431,50
3	3,66	3,69	3,79	4,29	4,78	479,40
4	4,27	4,30	4,38	5,18	5,62	565,70
5	4,32	3,99	4,50	5,30	5,65	561,30
6	2,61	3,01	3,18	4,36	4,33	427,80
7	3,86	3,98	4,29	5,42	5,56	556,00
8	3,19	2,98	3,66	4,45	5,50	457,30
9	4,13	4,15	4,41	5,42	6,04	572,70
10	4,02	3,89	4,44	5,70	5,42	566,80
11	3,87	3,95	4,76	5,27	5,84	561,10
12	3,26	3,35	3,06	4,02	3,99	428,50
13	4,06	4,15	4,18	4,65	5,18	528,00
14	3,81	3,99	4,90	5,85	6,17	591,40
15	4,53	4,82	5,44	6,42	7,08	674,50
16	4,22	4,24	4,82	5,44	6,33	589,10
17	4,73	4,65	5,11	5,16	5,41	596,00
18	4,79	4,87	5,47	6,25	6,73	669,40
19	4,72	4,92	5,76	6,17	6,36	669,60
20	3,52	3,73	4,41	5,22	6,14	542,80

Tabelle 9: FT3-Werte im kombinierten TRH-Test nach der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	FT3_4_0	FT3_4_30	FT3_4_60	FT3_4_90	FT3_4120	FT3_4AUC
1	7,25	6,70	6,84	7,07	6,93	829,40
2	8,72	8,45	8,42	8,63	8,48	1.023,60
3	7,05	6,70	6,76	7,30	7,08	836,50
4	8,91	7,88	9,22	8,43	8,52	1.011,10
5	8,45	8,92	9,02	10,00	9,48	1.116,50
6	6,91	6,47	6,57	6,47	6,87	786,80
7	8,16	8,11	8,59	8,19	7,96	985,00
8	6,68	6,54	6,88	7,57	8,20	850,80
9	10,01	9,02	9,62	10,11	11,40	1.171,70
10	7,39	7,10	6,96	7,91	7,71	890,60
11	8,60	8,34	8,99	9,19	9,12	1.058,20
12	9,28	9,46	10,12	9,17	8,94	1.129,80
13	8,06	7,86	7,88	7,70	8,06	941,20
14	5,74	5,74	6,53	7,71	7,22	798,20
15	9,38	8,95	9,09	9,40	9,06	1.100,20
16	8,34	7,79	8,37	8,88	8,76	1.005,20
17	8,56	8,76	8,63	8,62	8,40	1.037,40
18	8,23	7,86	7,80	8,39	8,43	972,60
19	9,09	8,92	9,00	9,03	9,06	1.079,50
20	7,71	7,51	7,70	8,68	8,74	966,10

Tabelle 10: FT4-Werte im einfachen TRH-Test vor der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	FT4_1_0	FT4_1_30	FT4_1_60	FT4_1_90	FT4_1120	FT4_1AUC
1	20,21	19,82	19,82	20,59	20,98	2.424,70
2	13,13	13,13	13,77	14,80	15,44	1.678,30
3	14,41	13,77	13,77	14,16	14,93	1.686,00
4	13,38	13,38	13,38	14,93	15,19	1.685,70
5	13,64	14,03	14,54	15,83	16,47	1.786,30
6	10,42	10,55	10,68	11,33	11,84	1.311,40
7	16,34	15,83	16,22	16,34	16,73	1.941,90
8	17,37	18,02	17,76	18,40	19,18	2.177,50
9	19,56	20,21	19,56	20,21	20,72	2.410,80
10	12,87	13,00	13,38	14,16	14,54	1.628,10
11	16,22	15,83	16,60	17,63	18,79	2.020,50
12	15,57	15,44	16,34	17,12	18,02	1.965,10
13	13,77	13,64	13,64	13,90	14,80	1.660,10
14	14,93	15,44	15,83	16,86	17,63	1.934,20
15	17,25	17,37	17,63	18,79	19,18	2.163,30
16	21,49	21,75	22,27	23,17	23,68	2.693,90
17	14,80	14,54	14,93	15,57	16,09	1.811,90
18	15,19	14,80	15,96	16,34	17,89	1.895,60
19	20,85	21,11	21,75	22,27	23,04	2.609,10
20	21,75	21,88	22,65	24,32	26,25	2.781,00

Tabelle 11: FT4-Werte im kombinierten TRH-Test vor der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	FT4_2_0	FT4_2_30	FT4_2_60	FT4_2_90	FT4_2120	FT4_2AUC
1	19,43	18,53	18,66	18,40	18,28	2.227,50
2	13,51	13,64	13,51	13,90	13,26	1.639,50
3	14,41	13,77	14,03	14,54	14,93	1.706,40
4	14,67	14,29	13,90	14,03	14,54	1.702,90
5	15,83	16,09	16,22	17,89	17,63	2.018,20
6	11,84	11,97	12,10	12,23	12,61	1.454,50
7	15,57	15,19	15,06	15,44	16,09	1.843,00
8	18,53	18,40	18,02	18,92	20,46	2.243,10
9	19,56	20,98	19,82	20,59	20,98	2.464,60
10	14,54	14,54	14,67	15,32	15,70	1.790,20
11	18,02	17,89	18,92	19,31	19,43	2.240,90
12	14,67	14,54	12,61	15,19	15,06	1.738,70
13	14,41	13,90	14,41	14,93	15,19	1.737,40
14	16,09	16,09	16,22	16,60	16,73	1.960,20
15	18,28	18,02	18,28	18,40	18,40	2.189,20
16	22,27	22,39	22,91	22,91	22,78	2.720,70
17	15,96	15,44	15,70	15,83	15,70	1.881,40
18	14,16	14,16	14,54	15,06	15,32	1.754,40
19	18,15	17,63	17,89	18,28	17,63	2.152,00
20	22,65	23,04	22,01	24,45	26,00	2.826,30

Tabelle 12: FT4-Werte im einfachen TRH-Test nach der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	FT4_3_0	FT4_3_30	FT4_3_60	FT4_3_90	FT4_3120	FT4_3AUC
1	13,26	13,51	13,38	13,90	14,54	1.642,00
2	14,29	14,54	14,93	15,70	16,09	1.812,00
3	12,36	12,48	12,23	13,26	13,26	1.530,40
4	12,10	11,58	11,33	11,71	12,87	1.407,90
5	14,54	14,67	15,32	15,06	16,60	1.807,00
6	11,71	11,71	11,84	12,61	13,26	1.459,30
7	14,80	15,06	14,80	15,70	16,09	1.835,30
8	18,40	18,15	17,89	19,43	20,72	2.252,20
9	11,71	12,10	13,26	12,48	13,38	1.499,30
10	14,54	14,54	14,54	15,70	15,83	1.804,10
11	12,10	12,61	12,61	13,38	14,16	1.554,40
12	12,23	12,61	11,07	13,00	12,87	1.496,80
13	11,45	11,71	11,84	12,61	13,38	1.457,90
14	13,51	13,26	13,64	14,41	15,06	1.665,30
15	14,41	14,67	15,06	16,09	16,73	1.843,00
16	17,12	17,37	18,02	18,53	19,69	2.164,50
17	13,13	13,38	13,77	14,29	14,29	1.656,40
18	14,80	14,80	14,93	15,96	17,12	1.848,20
19	18,66	18,66	19,05	19,31	19,56	2.282,00
20	15,96	15,70	16,47	17,76	19,56	2.023,00

Tabelle 13: FT4-Werte im kombinierten TRH-Test nach der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	FT4_4_0	FT4_4_30	FT4_4_60	FT4_4_90	FT4_4120	FT4_4AUC
1	12,36	12,36	12,61	12,87	13,26	1.517,60
2	14,41	14,67	14,67	15,70	15,70	1.809,30
3	13,38	12,48	13,64	14,29	14,29	1.620,30
4	11,84	11,84	11,58	11,58	11,58	1.402,60
5	15,83	15,83	16,34	17,37	17,37	1.986,80
6	12,61	12,36	12,23	12,48	13,38	1.498,10
7	13,77	14,41	14,80	14,93	14,41	1.751,40
8	18,53	18,15	19,31	19,18	20,59	2.270,60
9	12,61	12,48	12,74	13,51	14,41	1.564,60
10	15,57	15,83	15,70	16,60	17,12	1.938,10
11	12,87	12,74	12,87	13,77	13,77	1.584,20
12	12,23	12,48	12,87	12,87	13,00	1.523,70
13	13,38	13,51	13,77	13,90	14,54	1.651,00
14	13,64	13,77	14,29	15,32	16,09	1.746,70
15	15,96	15,57	16,09	16,34	16,73	1.925,10
16	18,28	17,76	18,79	19,82	19,43	2.256,10
17	14,29	14,03	14,16	14,41	14,29	1.706,60
18	15,44	15,19	15,32	16,09	16,47	1.876,70
19	15,96	15,44	15,83	16,34	16,47	1.912,10
20	17,12	17,25	17,50	18,53	19,56	2.148,00

Tabelle 14: CORT-Werte im einfachen TRH-Test vor der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	COR1_0	COR1_30	COR1_60	COR1_90	COR1_120	COR1AUC
1	630,71	654,71	708,24	645,88	618,02	78.675,70
2	613,88	512,35	407,23	313,70	288,32	50.208,60
3	321,42	331,63	299,90	286,94	297,42	36.929,20
4	349,29	397,30	495,79	349,84	350,12	46.795,50
5	366,40	262,66	203,61	365,29	363,08	36.485,00
6	465,17	486,69	518,97	509,86	440,06	59.293,70
7	352,88	313,97	371,36	442,82	446,96	45.697,20
8	301,56	220,72	276,18	397,02	301,56	36.264,40
9	1.164,85	1.164,02	947,16	906,33	988,55	123.291,20
10	358,39	320,60	264,31	212,44	195,89	32.150,60
11	319,77	367,22	336,05	280,04	301,56	38.824,70
12	1.293,97	1.121,81	1.147,74	915,44	962,34	127.007,90
13	271,76	228,17	169,95	266,80	298,25	28.897,90
14	329,98	357,84	378,26	415,78	498,83	46.798,10
15	530,56	342,94	307,63	237,55	304,59	37.723,70
16	683,68	553,46	474,00	542,97	526,97	65.443,70
17	250,79	313,97	353,70	179,06	173,82	31.041,30
18	275,07	222,93	201,96	198,37	209,68	25.738,70
19	264,86	222,10	254,93	277,00	309,56	30.806,80
20	327,77	333,29	306,80	302,94	336,87	38.231,60

Tabelle 15: CORT-Werte im kombinierten TRH-Test vor der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	COR2_0	COR2_30	COR2_60	COR2_90	COR2_120	COR2AUC
1	603,67	527,52	594,56	563,66	537,18	66.946,90
2	512,62	438,68	345,43	311,77	242,24	44.475,20
3	334,11	315,35	301,56	406,40	312,04	41.362,70
4	276,73	278,93	224,03	227,62	292,18	30.431,70
5	284,73	334,67	260,17	336,05	170,51	36.584,60
6	408,06	360,33	352,60	363,36	364,74	43.727,60
7	306,25	279,76	251,90	446,41	469,03	41.837,60
8	343,77	293,01	293,01	347,36	255,76	37.470,30
9	943,03	963,44	747,14	720,65	693,06	98.667,30
10	433,16	347,91	307,35	250,52	238,38	36.799,60
11	282,52	259,35	252,17	293,56	282,25	32.807,50
12	1.111,88	987,72	901,64	872,40	871,29	112.269,30
13	338,53	274,24	178,51	224,31	188,16	28.779,10
14	310,66	264,31	240,03	406,95	374,67	38.504,30
15	395,92	284,45	240,31	287,21	400,06	35.632,40
16	474,82	395,64	438,68	476,20	381,85	52.213,90
17	347,63	266,80	178,23	135,19	129,67	24.417,20
18	266,24	280,04	257,97	331,36	313,70	35.414,80
19	335,22	282,25	333,29	261,55	233,41	34.104,10
20	295,21	284,45	304,32	327,49	251,34	36.029,50

Tabelle 16: CORT-Werte im einfachen TRH-Test nach der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	COR3_0	COR3_30	COR3_60	COR3_90	COR3_120	COR3AUC
1	610,29	472,62	534,14	575,80	528,62	64.008,70
2	426,27	391,78	360,05	285,56	382,12	42.378,50
3	247,76	235,89	215,75	194,23	167,75	25.674,90
4	230,38	209,68	178,78	195,34	219,34	24.273,60
5	250,79	245,83	196,99	163,61	157,81	24.403,40
6	381,85	420,47	412,19	368,60	370,26	47.327,70
7	540,76	452,75	435,65	569,46	431,23	59.321,30
8	318,39	300,46	297,42	439,51	402,81	42.759,20
9	1.090,36	876,26	736,38	834,60	738,86	101.454,20
10	296,87	266,24	224,31	220,44	194,23	28.864,40
11	462,96	482,00	367,77	270,11	238,10	44.450,40
12	967,31	899,71	784,11	744,65	741,34	98.543,10
13	229,55	217,41	175,75	184,03	220,17	24.069,80
14	421,58	379,64	481,72	564,77	451,92	56.145,80
15	386,26	361,70	339,63	275,35	260,73	38.744,50
16	328,05	350,12	370,26	317,29	285,56	40.237,70
17	285,28	220,17	191,47	147,88	210,51	23.509,30
18	326,11	304,59	251,07	229,00	270,66	32.332,70
19	340,46	347,36	398,95	355,08	362,26	43.103,80
20	326,67	358,12	316,46	278,66	324,73	38.314,40

Tabelle 17: CORT-Werte im kombinierten TRH-Test nach der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	COR4_0	COR4_30	COR4_60	COR4_90	COR4_120	COR4AUC
1	530,56	518,14	650,85	528,62	508,48	65.277,80
2	439,78	345,43	325,56	256,31	247,48	37.453,40
3	277,00	223,20	184,03	174,64	174,09	24.105,10
4	223,75	182,09	191,47	187,61	213,27	22.987,60
5	274,52	240,58	192,03	171,61	189,82	24.971,60
6	427,09	366,40	367,50	466,82	320,87	48.158,40
7	525,59	421,85	332,74	305,70	470,41	45.716,80
8	402,54	305,15	331,63	445,30	527,24	45.948,40
9	946,61	934,75	862,19	679,27	640,09	97.671,60
10	306,25	270,38	241,14	220,72	201,68	29.546,10
11	409,99	304,59	431,78	254,93	180,99	36.926,20
12	988,55	784,66	740,24	729,76	698,58	92.252,90
13	315,35	251,07	282,52	326,94	334,94	35.273,70
14	360,05	311,77	595,67	470,41	494,69	51.748,00
15	341,01	316,73	251,62	188,99	250,52	31.176,50
16	338,53	333,56	404,75	364,46	269,83	42.099,40
17	274,80	224,03	174,64	150,09	224,58	23.451,40
18	352,32	305,97	249,97	262,38	240,03	33.656,90
19	352,05	366,67	340,74	348,46	301,83	41.958,80
20	372,74	310,94	269,00	243,07	192,58	33.193,60

Tabelle 18: ACTH-Werte im einfachen TRH-Test vor der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	ACT1_0	ACT1_30	ACT1_60	ACT1_90	ACT1_120	ACTH1AUC
1	7,49	6,70	7,91	7,90	7,75	894,60
2	3,64	3,04	3,55	3,32	4,18	403,60
3	8,99	7,71	10,03	11,11	9,56	1.138,90
4	2,82	5,33	6,47	5,32	4,84	632,00
5	4,42	3,69	3,58	6,86	7,90	616,80
6	4,16	3,59	3,94	5,24	3,56	509,20
7	4,59	5,47	6,57	9,69	7,56	859,30
8	9,22	9,61	16,67	17,68	12,36	1.640,80
9	3,20	3,06	2,86	3,13	3,11	367,90
10	2,21	1,57	1,50	1,85	2,41	213,00
11	4,78	5,26	5,67	5,21	6,67	646,70
12	4,97	3,31	3,30	3,48	3,57	423,00
13	3,02	2,93	3,94	5,23	5,25	487,90
14	4,03	4,97	4,52	7,82	8,44	726,70
15	5,93	3,82	3,10	7,07	8,70	643,90
16	11,92	11,40	13,14	17,85	18,55	1.737,50
17	4,27	2,80	3,69	2,90	4,40	388,50
18	4,34	4,30	4,63	5,49	6,40	591,60
19	4,15	5,21	5,88	5,42	5,83	642,60
20	7,17	6,32	6,18	8,95	9,30	899,10

Tabelle 19: ACTH-Werte im kombinierten TRH-Test vor der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	ACT2_0	ACT2_30	ACT2_60	ACT2_90	ACT2_120	ACTH2AUC
1	7,28	8,29	7,35	7,41	6,71	914,90
2	3,45	3,15	3,66	3,91	4,04	430,50
3	10,62	11,76	14,61	14,24	11,23	1.550,70
4	2,20	4,79	4,51	3,63	4,02	489,20
5	4,42	4,14	3,48	6,01	5,36	573,40
6	4,29	4,44	4,63	4,28	3,45	518,80
7	4,94	5,08	6,01	9,09	8,03	816,70
8	12,00	10,09	15,39	13,72	11,56	1.495,80
9	3,36	2,79	2,46	2,97	3,54	348,60
10	2,39	1,71	1,31	1,41	1,58	190,70
11	4,51	4,25	4,41	4,94	5,71	558,00
12	3,11	2,29	2,33	2,26	2,13	281,00
13	3,53	2,81	3,33	3,68	3,62	397,70
14	1,71	2,26	3,90	7,79	6,82	565,30
15	4,52	3,92	3,87	8,53	12,01	740,70
16	11,00	12,67	16,94	18,45	17,46	1.868,20
17	2,80	2,95	2,72	3,66	3,89	385,70
18	2,80	4,91	5,52	7,50	6,60	700,80
19	7,68	6,16	4,01	5,10	5,20	659,40
20	6,30	6,24	7,19	6,76	6,15	788,30

Tabelle 20: ACTH-Werte im einfachen TRH-Test nach der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	ACT3_0	ACT3_30	ACT3_60	ACT3_90	ACT3_120	ACTH3AUC
1	7,97	7,18	9,47	7,68	9,55	959,00
2	2,53	2,14	2,04	2,91	4,13	309,40
3	6,82	8,13	7,19	7,13	7,01	892,50
4	1,88	2,11	3,42	3,89	3,72	364,40
5	4,51	4,28	3,68	4,53	6,72	538,30
6	4,27	4,85	4,71	5,70	4,22	601,10
7	10,34	7,52	9,17	11,59	8,61	1.137,30
8	12,49	14,87	9,94	16,05	11,34	1.673,90
9	4,44	4,28	3,60	3,86	3,25	474,50
10	1,74	2,23	2,43	2,62	2,63	286,30
11	7,36	9,00	7,27	5,30	3,41	825,10
12	6,02	3,86	2,96	2,70	3,02	412,00
13	4,36	3,83	3,85	4,80	4,91	514,90
14	4,62	5,37	6,97	7,58	4,94	753,00
15	7,76	6,75	4,96	5,09	8,61	736,50
16	9,21	10,65	10,76	10,02	8,53	1.219,40
17	6,11	4,62	4,83	6,04	5,47	638,80
18	5,92	4,38	3,17	4,37	5,65	529,10
19	6,85	6,36	8,68	6,67	6,70	830,30
20	7,24	7,00	8,05	8,78	9,78	962,40

Tabelle 21: ACTH-Werte im kombinierten TRH-Test nach der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	ACT4_0	ACT4_30	ACT4_60	ACT4_90	ACT4_120	ACTH4AUC
1	10,27	11,27	13,05	9,90	9,82	1.308,70
2	3,81	3,15	4,04	3,44	3,77	420,20
3	6,77	6,57	6,09	7,41	8,07	829,40
4	3,05	2,50	3,62	4,95	5,35	454,40
5	4,33	4,31	3,66	2,38	4,91	433,20
6	3,59	4,69	4,93	5,03	4,77	571,00
7	8,79	7,28	6,48	8,86	10,88	971,90
8	11,26	9,81	9,38	18,49	17,14	1.603,60
9	3,51	3,28	3,31	3,05	3,34	387,90
10	2,04	1,89	2,44	2,38	2,85	268,50
11	6,34	6,46	7,36	5,91	4,96	755,00
12	5,54	3,43	4,13	3,68	3,47	457,10
13	3,84	4,16	5,94	3,24	7,04	523,60
14	5,08	5,13	6,68	6,24	6,00	699,20
15	9,40	8,36	7,96	5,75	9,86	916,20
16	8,33	10,28	10,51	10,92	8,26	1.224,10
17	4,09	3,87	3,87	6,84	4,92	595,90
18	3,89	2,74	3,15	4,08	5,65	431,20
19	7,86	8,85	9,71	6,45	5,83	943,10
20	6,69	6,38	6,57	6,25	8,15	785,00

Tabelle 22: GH-Werte im einfachen TRH-Test vor der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	GH1_0	GH1_30	GH1_60	GH1_90	GH1_120	GH1AUC
1	421,78	231,34	74,54	27,72	17,27	16.243,70
2	5,00	8,64	5,91	9,09	7,73	954,70
3	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55	546,00
4	4,55	13,64	50,90	113,17	78,63	6.922,20
5	4,55	8,64	6,82	7,73	11,82	954,90
6	4,55	8,18	4,55	4,55	6,82	713,90
7	5,00	4,55	4,55	4,55	4,55	550,50
8	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55	546,00
9	20,00	56,81	17,73	9,09	26,82	3.458,80
10	4,55	6,82	6,82	5,00	4,55	700,20
11	14,09	9,09	4,55	4,55	4,55	823,00
12	47,72	36,81	39,09	109,53	283,61	9.948,70
13	10,00	19,09	124,99	82,72	38,18	7.054,00
14	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55	546,00
15	9,09	6,82	4,55	8,64	6,82	868,50
16	15,00	10,45	5,45	4,55	4,55	904,50
17	4,55	7,27	8,18	9,54	5,91	940,60
18	5,45	4,55	4,55	4,55	4,55	555,00
19	14,09	9,09	4,55	5,00	4,55	841,00
20	6,36	36,81	15,45	15,00	7,27	2.517,70

Tabelle 23: GH-Werte im kombinierten TRH-Test vor der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	GH2_0	GH2_30	GH2_60	GH2_90	GH2_120	GH2AUC
1	29,54	24,09	15,00	9,09	41,36	2.336,20
2	5,45	7,27	4,55	4,55	5,45	672,80
3	5,45	5,00	18,18	46,36	15,91	2.631,60
4	4,55	11,82	10,00	10,91	7,27	1.227,40
5	6,82	12,27	5,45	9,09	9,09	1.122,50
6	4,55	8,18	4,55	4,55	4,55	691,20
7	4,55	5,00	4,55	4,55	4,55	564,00
8	4,55	4,55	4,55	4,55	10,45	605,00
9	24,09	50,00	18,63	12,27	7,27	3.177,00
10	10,91	25,00	14,09	6,36	4,55	1.690,80
11	31,36	11,82	6,82	4,55	4,55	1.150,30
12	23,63	409,96	925,82	535,40	174,53	58.312,40
13	229,07	131,35	287,70	146,35	59,54	19.748,10
14	4,55	4,55	4,55	13,18	26,82	1.113,90
15	5,00	4,55	4,55	4,55	4,55	550,50
16	4,55	6,36	14,09	25,00	5,91	1.640,80
17	5,45	11,36	7,27	5,00	7,27	927,00
18	6,82	4,55	4,55	4,55	4,55	568,70
19	6,82	5,45	4,55	6,36	6,36	695,20
20	8,64	15,45	14,09	13,18	54,99	2.063,30

Tabelle 24: GH-Werte im einfachen TRH-Test nach der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	GH3_0	GH3_30	GH3_60	GH3_90	GH3_120	GH3AUC
1	26,82	16,36	9,54	11,82	34,09	1.927,10
2	4,55	15,45	8,18	4,55	4,55	1.054,60
3	4,55	5,00	5,91	16,82	33,63	1.372,80
4	4,55	7,73	4,55	6,36	15,00	850,10
5	45,00	14,09	6,36	4,55	4,55	1.368,30
6	4,55	9,54	4,55	4,55	4,55	745,60
7	35,45	12,73	5,00	4,55	4,55	1.191,20
8	4,55	4,55	4,55	4,55	101,81	1.518,60
9	31,82	124,53	69,08	20,00	12,27	7.603,70
10	45,00	14,09	5,45	4,55	4,55	1.350,10
11	14,09	13,64	4,55	4,55	4,55	1.005,00
12	35,91	21,82	12,27	30,91	43,18	3.145,50
13	75,45	17,73	7,27	5,00	10,00	1.909,10
14	19,09	9,54	4,55	4,55	4,55	891,00
15	9,54	5,00	4,55	4,55	4,55	613,90
16	20,00	24,54	9,54	9,09	5,91	1.795,10
17	10,91	10,45	6,36	5,45	8,64	958,70
18	4,55	5,91	6,82	5,45	9,54	731,70
19	5,91	10,00	4,55	4,55	5,45	786,60
20	5,45	7,73	5,45	5,91	4,55	754,60

Tabelle 25: GH-Werte im kombinierten TRH-Test nach der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	GH4_0	GH4_30	GH4_60	GH4_90	GH4_120	GH4AUC
1	43,63	24,54	30,45	70,90	24,54	5.108,30
2	5,00	4,55	4,55	4,55	4,55	550,50
3	25,00	12,27	12,27	5,00	4,55	1.231,70
4	4,55	14,54	6,82	10,45	10,91	1.290,60
5	12,27	4,55	4,55	13,64	6,36	1.004,90
6	4,55	9,54	5,91	10,45	14,09	1.104,20
7	13,18	9,54	4,55	4,55	4,55	831,90
8	5,00	4,55	4,55	4,55	9,54	600,40
9	24,09	56,81	23,18	50,45	66,36	5.658,50
10	24,54	28,63	14,09	7,27	4,55	2.008,70
11	41,36	18,18	10,00	4,55	4,55	1.568,30
12	160,44	112,72	220,89	165,89	35,91	17.525,70
13	4,55	4,55	32,27	130,44	130,90	7.399,50
14	5,00	4,55	4,55	4,55	4,55	550,50
15	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55	546,00
16	15,00	21,82	9,54	4,09	5,00	1.427,20
17	10,45	4,55	4,55	4,55	9,09	650,40
18	4,55	12,73	4,55	4,55	4,55	873,20
19	9,09	10,45	4,55	4,55	4,55	827,40
20	6,82	9,54	5,45	4,55	4,55	786,30

Tabelle 26: PRL-Werte im einfachen TRH-Test vor der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	PRL1_0	PRL1_30	PRL1_60	PRL1_90	PRL1_120	DEL_PRL1
1	245,16	1.704,06	849,01	560,37	333,33	1.458,90
2	155,79	1.249,97	707,71	452,89	295,89	1.094,18
3	173,91	298,30	219,80	185,99	164,25	124,39
4	550,71	2.790,99	1.661,80	1.071,23	812,78	2.240,28
5	904,57	5.417,74	3.640,01	2.205,26	1.701,65	4.513,17
6	114,73	2.234,25	1.234,27	644,91	422,70	2.119,51
7	113,52	1.236,68	510,86	289,85	195,65	1.123,16
8	271,73	821,24	475,83	356,27	318,83	549,50
9	242,75	1.338,13	710,13	487,91	378,01	1.095,38
10	140,09	588,15	310,38	222,22	182,36	448,06
11	324,87	2.060,34	1.080,89	711,34	553,13	1.735,46
12	849,01	2.149,71	1.428,71	884,04	698,05	1.300,69
13	179,95	932,34	591,77	396,13	304,34	752,40
14	136,47	1.012,05	568,83	362,31	260,86	875,58
15	91,79	282,60	166,66	128,02	117,15	190,82
16	2.282,55	2.305,50	2.543,42	2.286,18	2.246,32	22,95
17	114,73	585,73	336,95	247,58	193,23	471,00
18	352,65	1.572,43	902,15	650,95	477,04	1.219,78
19	153,38	850,22	526,56	281,39	196,86	696,84
20	183,57	567,62	321,25	223,42	200,48	384,05

Tabelle 27: PRL-Werte im kombinierten TRH-Test vor der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	PRL2_0	PRL2_30	PRL2_60	PRL2_90	PRL2_120	DEL_PRL2
1	187,19	1.329,68	737,90	461,34	283,81	1.142,48
2	120,77	975,82	527,76	260,86	241,54	855,05
3	179,95	307,96	233,09	208,93	190,82	128,02
4	269,32	2.315,16	1.205,28	735,49	507,23	2.045,84
5	870,75	6.734,14	3.597,74	2.326,03	1.537,40	5.863,38
6	83,33	1.951,64	1.012,05	519,31	333,33	1.868,31
7	101,45	1.172,68	479,46	260,86	200,48	1.071,23
8	274,15	746,36	429,94	349,03	306,76	472,21
9	381,63	1.771,70	855,05	524,14	481,87	1.390,06
10	169,08	602,64	361,10	245,16	204,10	433,56
11	307,96	1.740,30	956,50	653,37	526,56	1.432,33
12	378,01	1.397,31	933,55	640,08	326,08	1.019,30
13	181,16	1.300,69	777,76	531,39	385,26	1.119,54
14	166,66	822,44	512,06	307,96	224,63	655,78
15	143,72	406,99	227,05	184,78	142,51	263,28
16	2.334,48	2.836,89	2.676,26	2.532,55	2.461,29	502,40
17	165,45	625,59	324,87	242,75	187,19	460,13
18	444,43	1.528,95	846,60	564,00	408,20	1.084,51
19	179,95	838,14	483,08	288,64	212,56	658,20
20	204,10	478,25	311,59	235,50	202,89	274,15

Tabelle 28: PRL-Werte im einfachen TRH-Test nach der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	PRL3_0	PRL3_30	PRL3_60	PRL3_90	PRL3_120	DEL_PRL3
1	157,00	1.169,05	684,77	333,33	282,60	1.012,05
2	108,69	1.606,24	894,91	619,55	442,02	1.497,55
3	173,91	298,30	219,80	185,99	164,25	124,39
4	198,06	1.751,17	956,50	606,27	442,02	1.553,10
5	408,20	1.638,85	1.096,59	717,37	548,30	1.230,65
6	113,52	1.747,54	1.009,64	549,50	358,69	1.634,02
7	208,93	1.643,68	735,49	405,79	276,56	1.434,75
8	322,46	1.129,20	652,16	451,68	286,22	806,74
9	263,28	2.423,85	1.239,10	770,51	532,60	2.160,58
10	138,89	618,34	392,50	241,54	201,69	479,46
11	502,40	2.774,09	1.524,12	1.033,79	873,17	2.271,68
12	417,86	2.468,54	1.508,42	890,07	739,11	2.050,67
13	214,97	1.413,01	914,23	625,59	466,17	1.198,04
14	142,51	1.018,09	551,92	333,33	230,67	875,58
15	114,73	435,98	253,62	120,77	150,96	321,25
16	2.333,28	3.206,44	2.739,06	2.508,39	2.433,52	873,17
17	146,13	681,14	358,69	237,92	194,44	535,01
18	408,20	2.460,08	1.414,22	905,78	700,47	2.051,88
19	103,86	597,81	344,19	184,78	142,51	493,95
20	228,26	748,77	481,87	328,49	287,43	520,52

Tabelle 29: PRL-Werte im kombinierten TRH-Test nach der Therapie (alle Patienten)

PA_NR.	PRL4_0	PRL4_30	PRL4_60	PRL4_90	PRL4_120	DEL_PRL4
1	170,29	1.230,65	667,86	320,04	352,65	1.060,36
2	142,51	1.598,99	1.035,00	597,81	363,52	1.456,49
3	179,95	307,96	233,09	208,93	190,82	128,02
4	270,52	2.233,04	1.299,49	780,17	582,11	1.962,51
5	368,35	1.233,06	689,60	571,24	469,80	864,71
6	108,69	1.842,95	963,74	585,73	394,92	1.734,26
7	131,64	1.194,42	484,29	276,56	190,82	1.062,78
8	254,82	1.079,68	672,69	477,04	369,56	824,86
9	292,26	1.986,67	1.119,54	648,53	444,43	1.694,40
10	118,35	460,13	312,79	230,67	171,49	341,78
11	554,33	2.617,09	1.609,86	1.114,71	903,36	2.062,75
12	486,70	2.801,86	1.665,42	964,95	663,03	2.315,16
13	198,06	1.446,82	902,15	590,57	440,81	1.248,76
14	148,55	1.200,45	585,73	347,82	230,67	1.051,91
15	136,47	413,03	224,63	136,47	109,90	276,56
16	2.384,00	3.231,81	2.896,06	2.598,97	2.527,72	847,81
17	150,96	550,71	349,03	236,71	189,61	399,75
18	410,62	1.735,46	608,68	584,53	480,66	1.324,85
19	136,47	687,18	349,03	210,14	157,00	550,71
20	254,82	599,02	380,43	285,02	272,94	344,19

Tabelle 30: Delta- und AUC-Hormonwerte gemessen im einfachen- und kombinierten T3/TRH-Test vor und nach einer vierwöchigen Therapie mit Sertralin.

Daten sind als **Mittelwerte** ± Standardfehler angegeben.

Woche 0

Δ TSH [mU/l]	FT3 AUC [pmol/l x min]	FT4 AUC [pmol/l x min]	Δ PRL [pmol/l]	COR AUC [nmol/l x min]	ACTH AUC [pmol/l x min]	GH AUC [pmol/l x min]
------------------------	---------------------------	---------------------------	--------------------------	---------------------------	----------------------------	--------------------------

TRH Test Woche 0

alle (n=20)	6.77±3.22	606.9±109.2	2013.3±397.1	1120.8±1012.5	50815.2±28572.5	723.2±395.4	2829.5±4147.7
Non-responders (n=10)	7.27±3.77	623.4±128.9	1975.8±421.2	1190.9±673.0	52735.3±29012.9	633.9±402.6	3214.4±4998.8
Responders (n=10)	6.27±2.67	590.5±89.2	2050.7±390.4	1050.7±1304.0	48895.3±29555.8	812.5±387.6	2444.6±3316.7

T3/TRH Test Woche 0

alle (n=20)	2.64±1.18	1002.1±151.8	2014.6±364.6	1137.0±1229.8	45423.8±22506.2	713.7±443.8	5074.4±13211.9
Non-responders (n=10)	2.71±1.19	1059.2±186.5	1979.7±329.6	1075.8±594.3	44984.7±22088.1	599.2±369.9	1317.3±851.5
Responders (n=10)	2.56±1.23	945.0±81.2	2049.5±411.5	1198.2±1682.7	45862.8±24104.4	828.3±499.8	8831.6±18341.4

Woche 4

	Δ TSH [mU/l]	FT3 AUC [pmol/l x min]	FT4 AUC [pmol/l x min]	Δ PRL [pmol/l]	COR AUC [nmol/l x min]	ACTH AUC [pmol/l x min]	GH AUC [pmol/l x min]
--	------------------------	---------------------------	---------------------------	--------------------------	---------------------------	----------------------------	--------------------------

TRH Test Woche4

alle (n=20)	7.42±3.26	545.9±78.9	1752.1±266.1	1156.3±656.7	44995.9±22266.7	732.9±345.7	1578.7±1538.4
Non-responders (n=10)	8.03±4.19	529.8±82.5	1737.0±309.7	1244.4±675.2	46213.0±22868.5	696.3±414.8	1780.0±2079.3
Responders (n=10)	6.81±2.02	562.0±76.0	1767.1±230.2	1068.1±661.2	43778.8±22813.3	769.5±277.9	1377.3±763.2

T3/TRH Test Woche 4

all (n=20)	3.05±1.01	979.5±115.9	1784.5±252.3	1077.6±642.9	43178.7±20682.9	729.0±350.6	2577.2±4010.3
Non-responders (n=10)	3.14±1.14	973.9±126.2	1720.4±264.4	1208.8±656.5	44938.0±22399.0	730.8±433.2	1936.7±1878.4
Responders (n=10)	2.96±0.92	985.1±111.2	1848.6±235.2	946.5±635.1	41419.5±19862.2	727.1±267.8	3217.7±5432.5

Tabelle 31: Prozentuale Veränderung zwischen dem einfachen TRH-Test und kombinierten T3/TRH-Test, vor und nach einer vierwöchigen Therapie mit Sertralin (Positive Werte=Erhöhung, negative Werte=Senkung)
(prozentuelle Veränderungen nach einer Vormedikation mit 40µgT3)

	Δ TSH [%]	FT3 AUC [%]	FT4 AUC [%]	Δ PRL [%]	COR AUC [%]	ACTH AUC [%]	GH AUC [%]
--	---------------------	----------------	----------------	---------------------	----------------	-----------------	---------------

Woche 0

alle (n=20)	-61.07	65.11	0.06	1.44	-10.61	-1.31	79.34
Non-responders (n=10)	-62.74	69.91	0.20	-9.66	-14.70	-5.48	-59.02
Responders (n=10)	-59.15	60.04	-0.06	14.03	-6.20	1.95	261.27

Woche 4

alle (n=20)	-58.92	79.43	1.85	-6.80	-4.04	-0.54	63.25
Non-responders (n=10)	-60.90	83.83	-0.95	-2.86	-2.76	4.96	8.80
Responders (n=10)	-56.59	75.28	4.61	-11.39	-5.39	-5.52	133.62

7. Literaturverzeichnis

- Abe H, Molitch ME, Van Wyk JJ, Underwood LE (1983) Human growth hormone and somatomedin C suppress the spontaneous release of growth hormone in unanesthetized rats. *Endocrinology* 113, 1319-1324
- Afrasiabi, M. A., Flomm, M., Friedlander, H., Valenta, L. J., (1979). Endocrine studies in heroin addicts. *Psychoneuroendocrinology* 4, 145-153.
- Amsterdam J. D., Fava, M., Maislin, G., Rosenbaum, J., Hornig-Rohan, M., (1996). TRH stimulation test as a predictor of acute and long-term antidepressant response in major depression. *J Affect Disord* 38, 165-172.
- Aranda, A., Pascual, A., 2001. Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiol Rev* 81, 1269-1304.
- Banki CM, Vojnik M, Arato M, Papp Z, Kovacs Z (1985) Dexamethasone suppression and multiple hormonal responses (TSH, prolactin and growth hormone) to TRH in some psychiatric disorders. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 235: 32-37
- Banki, C. M., Basette, G., Arato, M., O'Connor, L., Nemeroff, C. B., 1987. CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 144, 873-877.
- Banki, C. M., Basette, G., Arato, M., Nemeroff, C. B., 1988. Elevation of immunoreactive CSF TRH in depressed patients. *Am J Psychiatry* 145, 1526-1531.
- Barden N, Reul JM, Holsboer F (1995) Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends Neurosci* 1995; 18:6-11
- Bartalena L, Placidi GF, Martino E, Falcone M, Pellegrini L, Dell'osso I, Pacchiarotti A, Pinchera A (1990) Nocturnal serum Thyrotropin (TSH) surge and the TSH response to TRH-releasing hormone: dissociated behaviour in untreated depressives. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 650-655
- Baumgartner A, Hahnenkamp L, and Meinhold H (1986) Effect of age and diagnosis on thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients. *Psychiatry Res.* 17: 285-294.
- Baumgartner A, Graf KJ, Kurten I (1988) Prolactin in patients with major depressive disorder and in healthy subjects. I. Cross-sectional study of basal and post-TRH and postdexamethasone prolactin levels. *Biol Psychiatry* 24:249-267

- Baumgartner A, Gräf KJ, Kürten I, Meinhold H (1988a) The hypothalamic pituitary thyroid axis in psychiatric patients and healthy subjects. Part I. Repeated TRH-test in patients with major depressive disorders, patients with schizophrenia, and healthy subjects. *Psychiatry Res* 24: 271-283
- Baumgartner A, Gräf KJ, Kürten I, Meinhold H (1988b) The hypothalamic pituitary thyroid axis in psychiatric patients and healthy subjects. Part II. Repeated measurements of thyroxine, free thyroxine, triiodothyronine, free triiodothyronine, and reverse triiodothyronine in patients with major depressive disorder and schizophrenia and healthy subjects. *Psychiatrie Res* 24: 283-305
- Baumgartner A, Gräf KJ, Kürten I, Meinhold H (1988d) The hypothalamic pituitary thyroid axis in psychiatric patients and healthy subjects. Part IV. TRH-Test, Thyroxine, triiodothyronine, and reverse triiodothyronine determinations in medical students during a major examination. *Psychiatry Res* 24: 316- 332
- Baumgartner A, Campos Barros (1993) Schilddrüsenhormone und depressive Erkrankungen- Kritische Übersicht und Perspektiven. Teil 1: Schilddrüsenhormone und depressive Erkrankungen- Kritische Übersicht und Perspektiven (1993) *Nervenarzt* 64:1-10
- Baumgartner A, Campos Barros (1993) Schilddrüsenhormone und depressive Erkrankungen- Kritische Übersicht und Perspektiven. Teil 2: Schilddrüsenhormone und ZNS- Ergebnisse der Grundlagerecherche. *Nervenarzt* 64:11-20
- Baumgartner A, Bauer M, Hellweg R (1994) Treatment of intractable non-rapid cycling bipolar affective disorder with high-dose thyroxine: an open clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 10: 183-189
- Baumgartner, A., Dubeyko, M., Campos-Barros, A., Eravci, M., Meinhold, H., (1994c). Subchronic administration of fluoxetine to rats affects triiodothyronine production and deiodination in regions of the cortex and in the limbic forebrain. *Brain Res* 635, 68-74.
- Baumgartner A, Pinna G, Hiedra L, Gaio U, Hassenius C, Campos- Barros A, Eravci M, Prengel H, Thoma R, Meinhold H (1997) Effects of lithium and carbamazepine on thyroid hormone metabolism in rat brain. *Neuropsychopharmacology* 16:25-41
- Beato, M., Chavez, S., Truss, M., 1996. Transcriptional regulation by steroid hormones. *Steroids* 61, 240-251.
- Beck, Peccoz P, Amr S, Faglia G, Weintraub BD (1985) Decreased receptor binding of biologically inactive thyropropin in central hypothyroidism. Effect of treatment with Thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1085-1090

- Bernal J, Rodriguez-Pena A, Iniguez MA, Ibarrola N, Munoz A (1992) Influence of thyroid hormone on brain gene expression. *Acta Med Austriaca* 19: 32-35
- Birbaumer Schmidt (1999), *Biologische Psychologie*, Seite 72 –84
- Brown WA, Corriveau DP, Ebert MH (1978) Acute psychologic and neuro endocrine effects of dextroamphetamine and methylphenidate. *Psychopharmacology Berl* 58: 189-195
- Brown WA, Heninger G (1976) Stress-induced growth hormone release: psychologic and physiologic correlates. *Psychosom Med* 38: 145-147
- Burgus R, Dunn TF, Desiderio D, Ward DN (1970) Characterization of ovine hypothalamic hypophysiotropic TSH-releasing factor. *Nature* 226: 321-325
- Butler PW, Besser GM (1968) Pituitary-adrenal function in severe depressive illness. *Lancet* 1: 1234-1236
- Campos-Barros, A., Kohler, R., Muller, F., Eravci, M., Meinhold, H., Wesemann, W., Baumgartner, A., 1993. The influence of sleep deprivation on thyroid hormone metabolism in rat frontal cortex. *Neurosci Lett* 162, 145-148.
- Campos-Barros, A., Meinhold, H., Stula, M., Muller, F., Kohler, R., Eravci, M., Putzien, O., Baumgartner, A., 1994. The influence of desipramine on thyroid hormone metabolism in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 268, 1143-1152.
- Campos-Bross A, Hoell T, Musa A, Sampaolo S, Stotenburg G, Pinna G, Eravci M, Meinhold H, Baumgarten A (1996) Phenolic and tyrosyl ring iodothyronine deiodination and thyroid hormone concentration in the human central nervous system. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2179-2185
- Carroll GJ, Mendels J (1976b) Neuroendocrine regulation in affective disorder. In: Sacher EJ (ed) *Hormones, behavior and psychopathology*. Raven Press, New York
- Chang FE, Dodds WG, Sullivan M, Kim MH, Malarkey WB (1986) The acute effects of exercise on prolactin and growth hormone secretion: comparison between sedentary women and women runners with normal and abnormal menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 62: 551-556
- Carlson HE (1989) Prolactin stimulation by protein is mediated by amino acids in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 69:7-14
- Carroll GJ, Curtis GC, Mendels J (1976a) cerebrospinal fluid and plasma free cortisol concentrations in depression. *Psychol Med* &: 235-244
- Catt KJ (1970) Growth hormone. *Lancet* 1: 933-939

- Clemmons DR, Van Wyk JJ (1984) Factors controlling blood concentration of somatomedin C. In: Daughaday WH (ed) *Tissue Growth Factors (Clinics in Endocrinology and Metabolism 13.1.)* Saunders, London, pp 113-143
- Contreras F, Navaarro MA, Menchon JM, Rosel P, Serrallonga J, Perez Arnau F, Urretavizcaya M, Vallejo J (1996) Growth hormone response to growth hormone releasing hormone in non-delusional and delusional depression and healthy controls. *Psychol Med* 26: 301-307
- Cooke NE (1989) Prolactin: Normal synthesis, regulation and actions. In: DeGroot LH (ed) *Endocrinology, 2nd ed.* WB Saunders Company, Philadelphia: Vol 3, pp. 384-407
- Coppen A (1967) The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 113: 1237-1264
- Copinschi G, L'Hermite M, Leclercq R, Goldstein J, Vanhaelst L, Virasoro E, Robyn C (1975) Effects of glucocorticoids on pituitary hormonal responses to hypoglycemia. Inhibition of prolactin release. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 442-449
- Crantz FR, Wehr TA, Larsen PR, (1982) Analysis of the sources and quantities of 3,5,3'-iodothyronine specifically bound to nuclear receptors in rat cerebral cortex and cerebellum. *Endocrinology* 110: 367-375
- Dackis, C. A., Estroff, T. W., Sweeney, D. R., Pottash, A. L., Gold, M. S., 1985. Specificity of the TRH test for major depression in patients with serious cocaine abuse. *Am J Psychiatry* 142, 1097-1099.
- Daughaday WH, Hall K, Salmon WD, Jr., Van Wyk JJ (1987) on the nomenclature of the somatomedins and insulin-like growth factors (letter). *Mol Endocrinol* 1: 862-863
- Deuschle M, Hamman B, Meichel C, Krumm B, Lederbogen F, Knies A, Colla M and Heuser I (2003) Antidepressive Treatment with Amitriptyline and Paroxetine: effects on Saliva Cortisol Concentrations, *J Clin Psychopharmacology* 23: 201-205
- Devesa J, Lima L, Lois N, Fraga C, Lechuga MJ, Arce V, Tresguerres JA (1989) Reasons for the variability in growth hormone (GH) responses to GHRH challenge: the endogenous hypothalamic-somatotroph rhythm (HSR). *Clin Endocrinol Oxf* 30: 367-377
- Dickson PW, Aldred AR, Marlay PD (1986) Rat choroid plexus specializes in the synthesis and the secretion of transthyretin: regulation of transthyretin synthesis in choroid plexus is independent from that in liver, *J Biol Chem* 261:3475-3478
- Doig RJ, Mummery RV, Willis MR, Elkes A (1966) Plasma cortisol levels in depression. *Br J Psychiatry* 112: 1263-1267

- Dozin B, de Nayer P (1984) Triiodothyronine receptors in adult rat brain :topographical distribution and effect of hypothyroidismus. *Neuroendocrinology*: 216-266
- Duic DS, Wahner HW (1979) Thyroid axis in patients with Cushing's syndrome. *Arch Intern Med* 139:767-772
- Duval F, Macher JP, Mokrani MC (1990) Difference between evening and morning thyrotropin responses to protirelin in major depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 47: 443-448
- Duval, F., Mokrani, M. C., Crocq, M. A., Jautz, M., Bailey, P., Diep, T. S., Macher, J. P., 1996. Effect of antidepressant medication on morning and evening thyroid function tests during a major depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 53, 833-840.
- Eberhard NL, Valcana T, Timiras PS (1976) Hormone receptor interactions in brain: uptake and binding of thyroid hormone. *Psychoneuroendocrinology* 1:399-409
- Eberhard NL, Valcana T, Timiras PS (1978) Eberhard NL, Valcana T, Timiras PS (1978) triiodothyronine nuclear receptors.an in vitro comparison of the binding of triiodothyronine to nuclei of adult rat liver, cerebral hemisphere, and anterior pituitary. *Endocrinology* 102:556-565
- Evans, R. M., 1988. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 240, 889-895.
- Extein I, Pottash AL, Gold MS, Cadet J, Sweeney DR, Davies RK, Martin DM (1980) The thyroid-stimulating hormone response to thyrotropin-releasing hormone in mania and bipolar depression. *Psychiatry Res* 2:199-204
- Fabre LF, Abuzzahad FS, Amin M, Claghorn JL, Mendels J, Petrie WB, Dube S, Small JG (1995) Sertraline safety and efficacy in major depression: a double-blind fixed-dose comparison with placebo. *Biol Psychiatry* 38:592-602
- Finkelstein, J. W., Roffwarg, H. P., Boyar, R. M., Kream, J., Hellman, L., 1972. Age-related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 35, 665-670.
- Fluckiger E. del Pozo E, van Werder K (1982) Prolactin. Physiology, pharmacology and clinical findings. *Monogr Endocrinol* 1-224
- Foley TP Jr, Jacobs LS, Hoffman W, Daughaday WH, Blizzard RM (1972) Human prolactin and thyrotropin concentrations in the serums of normal and hypopituitary children before and after the administration of synthetic thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Invest* 51:2143-2150

- Garbutt JC, Loosen PT, Blacharsh J, Prange AJ, Jr. (1986) The prolactin response to Thyrotropin-releasing hormone in depressed patients and normal subjects. *Psychoneuroendocrinology* 11:213- 219
- Garbutt JC, Mayo JP Jr, Gillette GM, Little KY, Mason GA (1986) Lithium potentiation of tricyclic antidepressants following lack of T3 potentiation. *Am J Psychiatry* 143: 1038-1039
- Garbutt, J. C., Loosen, P. T., Glenn, M., (1987). Lack of effect of dopamine receptor blockade on the TSH response to TRH in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 21, 307-311.
- Garbutt JC, Mayo JP, Little KY, Gollette GM, Mason GA, Dew B, Prange AJ. Jr. (1994) Dose-response studies with protireline. *Arch Gen Psychiatry* 51: 875-883.
- Garbutt, J. C., Mayo, J. P., Little, K. Y., Gillette, G. M., Mason, G. A., Dew, B., Prange, A. J. Jr.,(1996). Dose-response studies with thyrotropin-releasing hormone: evidence for differential pituitary responses in men with major depression, alcoholism, or no psychopathology. *Alcohol Clin Exp Res* 20, 717-722.
- Geras E, Ribecchi MJ, Gershengorn MC (1982) Evidence that stimulation of thyrotropin and prolactin secretion by thyrotropin-releasing hormone occur via different calcium-mediated mechanisms: studies with verapamil. *Endocrinology* 110:901-906
- Gershengorn MC (1978) Bihormonal regulation of the Thyrotropin-releasing hormone receptor in mouse pituitary thyrotropic tumor cells in culture. *J Clin Invest* 62: 937-943
- Gibbons JL, McHugh PR (1962) Plasma cortisol in depressive illness. *Journal of Psychiatric Research* 1: 162- 171
- Gillies GE, Linton, Lowry P (1989) The physiology of corticotropin-releasing factor. In: DeGroot LH (ed) *Endocrinology*, 2nd ed. WB Saunders Company, Philadelphia: Vol.1, pp. 167-175
- Gitlin MJ, Weiner H, Fairbanks L, Hershman JM, Friedfeld N (1987) Failure of T3 to potentiate tricyclic antidepressant response. *J Affect Disord* 13: 267-272
- Gold, P. W., Loriaux, D. L., Roy, A., Kling M. A., Calabrese, J. R., Kellner, C. H., Nieman, L. K., Post, R. M., Pickar, D., Gallucci, W., 1986. Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. Pathophysiologic and diagnostic implications. *N Engl J Med* 314, 1329-1335.

- Gold, P. W., Potash AL, Extein I, Martin DM, Howard E, Mueller EA, 3d, Sweeney DR (1981) The TRH test in the diagnostic of major and minor depression. *Psychoneuroendocrinology* 6: 159-169
- Golstein J, Van Cauter E, Linkowski P, Vanhaelst L, Mendlewicz J (1980) Thyrotropin nyctohemeral pattern in primary depression: differences between unipolar and bipolar women. *Life Sci* 27: 1695-1703
- Guillemin R, Brazeau P, Bohlen P, Esch F, Ling N, Wehrenberg WB (1982) Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science* 218: 585-587
- Gwirtsman, H. E., Roy-Byrne, P., Yager, J., Gerner, R. H., (1983). Neuroendocrine abnormalities in bulimia. *Am J Psychiatry* 140, 559-563.
- Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F (1994) The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 28(4): 341-356
- Heuser IJ, Schweiger U, Gotthardt U, Schmider J, Lammers CH, Dettling M, Yassouridis A, Holsboer F (1996) Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 153:93-99
- Heuser I, Bisette G, Dettling M et al. (1998) Cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing hormone, vasopressin, and somatostatin in depressed patients and healthy controls: response to amitriptyline treatment. *Depress Anxiety* 8:71- 79
- Hinkle PM, Tashjian AH, Jr. (1975) Thyrotropin-releasing hormone regulates the number of its own receptors in the GH3 strain of pituitary cells in culture. *Biochemistry* 14: 3845-3851
- Holsboer F, Bender W, Benkert O, Klein HE, Schmauss M (1980) Diagnostic value of dexamethasone suppression test in depression (letter). *Lancet* 2:706
- Holsboer F, Gerken A, Steiger A, Benkert O, Müller OA, Stalla GK (1984) Corticotropin-releasing-factor induced pituitary-adrenal responses in depression. *Lancet* i: 55
- Holsboer F, Bardeleben von U, Gerken A, Stalla GK, Müller OA (1984) Blunted corticotropin and normal cortisol response to human corticotropin-releasing factor in depression. *N Engl J Med* 311:1127
- Holsboer F, Müller OA, Doerr HG, Sippell WG, Stalla GK, Gerken A, Steiger A, Boll E, Benkert O (1984) ACTH and multiteroid responses to corticotropin-releasing factor in

- depressive illness: relationship to multiteroid responses after ACTH stimulation and dexamethasone suppression. *Psychoneuroendocrinology* 9:147-160
- Holsboer F, Gerken A, Bardeleben von U, Grimm W, Bayer W, Müller OA, Stalla GK (1986) Human corticotropin-releasing hormone in depression: correlation with Thyrotropin secretion following thyrotropin-releasing hormone. *Biol Psychiatry* 21: 601-611.
- Holsboer F, Lauer CJ, Schreiber W, Krieg JC (1995): Altered Hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high family risk for affective disorders. *Neuroendocrinology* 1995;62:340-347
- Holsboer F (2001) Stress, hypercortisolism and corticoid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord* 62:77-91
- Hsiao, J. K., Garbutt, J. C., Loosen, P. T., Mason, G. A., Prange, A. J. Jr., (1986). Is there paradoxical growth hormone response to thyrotropin-releasing hormone in depression? *Biol Psychiatry* 21, 595-600.
- Hurowitz GI, Liebowitz MR (1993) Antidepressant-induced rapid cycling: six case reports. *J Clin Psychopharmacol* 13: 52-56
- Itoh N, Matsui N, Fuwano S, Yaginuma H, Miyashita O, Sakai M (1987) Serial DST, TRH test, and TRH-like immunoreactivity measurements in major affective disorders. *Biol Psychiatry* 22:559-572
- Jackson IM (1982) Thyrotropin-releasing hormone. *N Eng J Med* 306: 145-155
- Jenssen O.E. et al. *Endokrinopathologie* (2001) D.Ganten/ K. Ruckpaul(Hrsg.) Springer Verlag Berlin Heidelberg
- Joffe RT, Blank DW, Post RM, Uhde TW (1985) Decreased triiodothyronines in depression: a preliminary report. *Biol Psychiatry* 20:922-925
- Joffe RT and Singer W (1990) The effects of tricyclic antidepressants on basal thyroid hormone levels in depressed patients. *Pharmacopsychiatry* 23, 67-69
- Joffe R, Segal Z, Singer W (1996) Change in thyroid hormone levels following response to cognitive therapy for major depression. *Am J Psychiatry* 153: 411-413
- Joyce PR, Paykel ES (1989) Predictors of drug response in depression. *Arch Gen Psychiatry* 46:89-99
- Kaplan MM, Mc Cann U, Yaskoski KA, Larsen PR, Leonard JL (1981) Anatomical distribution of phenolic and tyrosyl ring iodothyronine deiodinases in the nervous system of normal and hypothyroid rats. *Endokrinologie* 109: 397-402

- Kirkegaard C, Norlem N, Lauridsen UB, Bjorum N, Christiansen C (1975) Protirelin stimulation test and thyroid function during treatment of depression. Arch Gen Psychiatry 32:1115-1118
- Kirkegaard C, Bjorum N, Cohn D, Faber J, Lauridsen UB, Nekup J (1977) Studies on the influence of biogenic amines and psychoactive drugs on the prognostic value of the TRH stimulation test in endogenous depression. Psychoneuroendocrinology 2:131-136
- Kirkegaard C, Bjorum N, Cohn D, Lauridsen UB (1978) Thyrotropin-releasing hormone (TRH) stimulations test in major depressive illness. Arch Gen. Psychiatry 32: 1115-1118
- Kirkegaard, C., Bjorum, N., Cohn, D., Lauridsen, U. B., (1978). Thyrotrophin-releasing hormone (TRH) stimulation test in manic-depressive illness. Arch Gen Psychiatry 35, 1017-1021.
- Kirkegaard C, Faber J, Hummer L, Rogowski P (1979) Increased levels of TRH in cerebrospinal fluid from patients with endogenous depression. Psychoneuroendocrinology 4:227-235
- Kirkegaard C, Eskildsen PC, Bjorum N, (1981) Parallel changes of the responses of thyreotropin, growth hormone and prolactin to thyreotropin-releasing hormone in endogenous depression. Psychoneuroendocrinology 6 : 253-259
- Kirkegaard, C., Faber, J., (1986). Influence of free thyroid hormone levels on the TSH response to TRH in endogenous depression. Psychoneuroendocrinology 11, 491-497.
- Kjellman BF, Ljunggren JG, Beck-Friis J, Wetterberg L (1983) Reverse T3- levels in affective disorders . Psychiatry Res10:19
- Kjellman BF, Beck Friis J, Ljunggren JG, Wetterberg L (1984) Twenty-four-hour serum levels of TSH in affective disorders. Acta Psychiatr Scand 69: 491-502
- Krog-Meyer I, Kirkegaard C, Kijne B, Lumholtz B, Smith E, Lyklandke-Olesen L, Bjorum N (1985) Effect of amitriptyline on the thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in endogenous depression. Psychiatry Res 15:145-151
- Lamberts SW, de Quijada M, Visser TJ (1981) Regulation of prolactin secretion in patients with Cushing's disease. A comparative study on the effects of dexamethasone, lysine vasopressin and ACTH on prolactin secretion by the rat pituitary gland in vitro. Neuroendocrinology 32: 150-154
- Langer G, Karobath M, Sieghart W, Aschauer H, Placheta P, Spona J (1981) Effects of antidepressant treatment with clomipramine on hormonal responses to thyrotropin-

- releasing hormone and insulin-induced hypoglycemia: implications for the "monoamine-hypothesis". *Pharmacopsychiatria* 14:100-106
- Langer G, Resch F, Aschauer H, Keshavan MS, Koinig G, Schonbeck G, Dittrich R (1984) TSH-response patterns to TRH stimulation may indicate therapeutic mechanisms of antidepressant and neuroleptic drugs. *Neuropsychobiology* 11:213-218
- Leonard JL, Kaplan MM, Visser TJ, Silva JE, Larsen PR (1981) Cerebral cortex responds rapidly to thyroid hormones. *Science* 214: 571-573
- Leonhard H.(1990) *Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen* 8. Auflage Thieme Verlag Seite: 385
- Leonard JL, Kehrle (1996) Intracellular pathways of iodothyronine metabolism, in Braverman LE, Utiger RD (Hrsg): *Werner and Ingbar's The Thyroid* (7. Ausgabe) Lippincott-Raven, Philadelphia, 125-161
- Lesch KP, Laux G, Erb A, Pfuller H, Beckmann H (1987a) Attenuated growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 22: 1495-1499
- Lesch KP, Laux G, Pfuller H, Beckmann H (1987b) Growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in depression. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 1278- 1281
- Lesch KP, Laux G, Erb A, Pfuller H, Beckmann H (1988a) Growth hormone (GH) and prolactin responses after GH-releasing hormone in major depressive disorder: relationship to somatomedin C levels and dexamethasone suppressibility of cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 13: 255-263
- Lesch KP, Laux G, Erb A, Pfuller H, Beckmann H (1988b) Neuroendocrine regulation of growth hormone secretion in major depressive disorder. *Pharmacopsychiatry* 21: 440-442
- Lesch KP, Laux G, Schulte HM, Pfuller H, Beckmann H (1988d) Abnormal responsiveness of growth hormone to human corticotropin-releasing hormone in major depressive disorder. *J. Affect Disorder* 14: 245- 238
- Lesch KP, Laux G, Schulte HM, Pfuller H, Beckmann H (1988) Corticotropin and cortisol response to human CRH as a probe for HPA system integrity in major depressive disorders. *Psychiatry Res* 24: 25-34
- Lesch KP, Rupprecht R, Muller U, Pfuller H (1989) Comparison of GH responses after human GHRH- 44 amide administration and TRH-induced TSH release in depressed patients. *Biol Psychiatry* 25: 235-238

- Lesch KP, Rupprecht R (1989) Psychoneuroendocrine research in depression: 2. Hormonal response to releasing hormones as a probe for hypothalamic-pituitary-endorgan dysfunction. *J Neural Trans* 75: 179-196.
- Linkowski P, Brauman H, Mendlewicz J (1980) Prolactin secretion in women with unipolar and bipolar depression. *Psychiatry Res* 3: 265- 271
- Linkowski P, Brauman H, Mendlewicz J (1981) Thyrotrophin response to thyrotrophin-releasing hormone in unipolar and bipolar affective illness. *J Affect Disord* 3:9-16
- Linkowski, P, Van Wettere, J. P., Kerkhofs, M., Gregoire, F., Brauman, H., Mendlewicz, J., (1984). Violent suicidal behavior and the thyrotrophin-releasing hormone-thyroid-stimulating hormone test: a clinical outcome study. *Neuropsychobiology* 12, 19-22.
- Loosen PT, Prange Jr, A.J. Wilson, I.C. Lara, P.P. and Petrus, C.(1977) Thyrotrophin stimulating hormone response after thyrotrophin-releasing hormone in depressed, schizophrenic and normal women. *Psychoneuroendocrinology* 2, 137- 148
- Loosen, P. T., Prange, A. J. Jr.,(1982a). Serum thyrotrophin response to thyrotrophin-releasing hormone in psychiatric patients: a review. *Am J Psychiatry* 139, 405-416.
- Loosen PT(1985) The TRH-induced TSH response in psychiatric patients: a possible neuroendocrine marker. *Psychoneuroendocrinology* 10: 237-260
- Martini JB, Reichlin S (1987) *Clinical Neuroendocrinology*, 2nd ed. FA Davis Company, Philadelphia
- Marneros A, Angst J und Mitarbeiter. *Handbuch der unipolaren und bipolaren Erkrankungen. Teil C(1999): Therapie und Prophylaxe, Kapitel 22: Biologische Behandlungsmethoden. Seite: 203-247*
- Maeda K, Kato Y, Ohgo S, Chihara K, Yoshimoto Y, Yamaguchi N, Kuromaru S, Imura H (1975) Growth hormone and prolactin release after injection of TRH in patients with depression. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 501-505
- Maes M, Vandewoude M, Maes L, Schotte C, Cosyns P (1989) A revised interpretation of the TRH test results in female depressed patients. Part II: Prolactin responses. Relationships with sex hormones, corticosteroid state, age, monoamines and amino acid levels. *J Affect Disord* 16:215-221
- McCann SM (1980) Fifth Geoffrey Harris memorial lecture. Control of anterior pituitary hormone release by brain peptides. *Neuroendocrinology* 31: 355-363

- Mendelewicz J, Linkowski P, Kerkhofer M, Desmedt D, Golstein J, Copinschi G, Van Cauter E (1985) Diurnal Hypersecretion of growth hormone in depression. *J Clin Endocrinol Metab* 60: 505- 512
- Model S, Yassouridis A, Huber J, Holsgoer F (1997) Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. *Neuroendocrinology* 65:216-222
- Moller HJ, Glaser K, Leverkus F, Gobel C (2000) Double-blind, multicenter comparative study of sertraline versus amitriptyline in outpatients with major depression. *J Clin Pharmacopsychiatry* 33: 206-212
- Morley JE (1981) Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr Rev* 2: 396- 436.
- Morschitzky H. (2002) *Angststörungen. Diagnostik, Konzepte, Therapie, Selbsthilfe.* Wien: Springer
- Mori S, Zanardi R, Popoli M, Gabrini S, Brunello N, Smeraldi E, Ragni G, Peres J: cAMP-dependent phosphorylation system after short-and long-term administration of moclobemide. *J Psychiatr Res* 1998;32:111-115
- Motomatsu T, Takahashi H, Ibayashi H, Nobunaga M (1984) Human plasma proopiomelanocortin N-terminal peptide and adrenocorticotropin: circadian rhythm, dexamethasone suppression, and corticotropin-releasing hormone stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 59: 495-498
- Mueller PS, Heninger GR, McDonald RK (1969) Insulin tolerance test in depression. *Arch Gen Psychiatry* 21: 587-594
- Müller EE, Nistico G (1989) *Brain Messengers and the Pituitary.* Academic, San Diego.
- Müller U (1992) Der dreifache Releasinghormon- Test mit Wachstumshormon-Releasinghormon, Thyrotropin- Releasinghormon und Corticotropin- Releasinghormon bei depressiven Patienten und Kontrollpersonen. Eine Untersuchung zur Psychoneuroendokrinologie der endogenen Depression. Seite 10
- Nemeroff, C. B., Bissette, G., Martin, J. B., Brazeau, P., Vale, W., Kizer, J. S., Prange, A. J. Jr., (1980). Effect of chronic treatment with thyrotropin-releasing hormone (TRH) or an analog of TRH (linear beta-alanine TRH) on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Neuroendocrinology* 30, 193-199.
- Nemeroff, C. B., Widerlov, E., Bissette, G., Walleus, H., Karlsson, I., Eklund, K., Kilts, C. D., Loosen, P. T., Vale, W., (1984). Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 226, 1342-1344.

- Nickel T, Sonntag A, Schill J, Zobel AW, Ackl N, Brunbauer A, Murck H, Ising M, Yassouridis A, Steiger A, Zihl J, Holsboer F (2003) Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 23:155-168
- Nieuwenhuys R.(1985) *Chemoarchitecture of the Brain*. Springer, Berlin
- Nordgren, L.V., C. Scheele: Nortiptyline and pituitary- thyroid function in affective disorder. *Pharmacopsychiatry* 14 (1981) 61-65
- Plotsky PM, Vale W, (1984) Hemorrhage induced secretion of corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity into the rat hypophysial portal circulation and its inhibition by glucocorticoids. *Endocrinology* 114: 164-169
- Prange AJ Jr, Wilson IC, Rabon AM, Lipton MA (1969) Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone. *Am J Psychiatry* 126: 457-469
- Prange Jr, A.J., Wilson, I.C., Lara P.P., Allsop L.P. and Bruse G.R.(1972) Effect of thyrotropin- releasing hormone in depression. *Lancet* ii. 999- 1002
- Rabello MM, Snyder PJ, Utiger RD (1974) Effects on the pituitary-thyroid axis and prolactin secretion of single and repetitive oral doses of thyrotropin- releasing hormone (TRH). *J Clin Endocrinol Metab* 39: 571-578.
- Rapoport B, Refetoff S, Fang VS, Friesen HG (1973) Suppression of serum thyrotropin (TSH) by L-dopa in chronic hypothyroidism: interrelationships in the regulation of TSH and prolactin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 36:256-262
- Refetoff S, Fang VS, Rapoport B, Friesen HG (1974) Interrelationships in the regulation of TSH and prolactin secretion in man: effects of L-dopa, TRH and thyroid hormone in various combinations. *J Clin Endocrinol Metab* 38: 450-457
- Reichlin S. (1985b) Neuroendocrinology. In: Williams Textbook of Endocrinology, 7. ed. Saunders, Philadelphia:p.492
- Romijn JA, Adriaanse R, Brabant G, Prank K, Endert E, Wiersinga WM (1990) Pulsatile secretion of thyrotropin during fasting: a decrease of thyrotropin pulse amplitude. *J Clin endocrinol Metab.* 70: 1631- 1636
- Rose RM, Jenkins CD, Hurst M, Kreger BE, Barrett J, Hall RP, Herd JA (1982) Endocrine activity in air traffic controllers at work. *Psychoneuroendocrinologie* 7: 101-111
- Rose RM (1984) Overview of endocrinology of stress. In: Brown GM et al (ed) *Neuroendocrinology and Psychiatric Disorders*. Raven Press, New York: pp. 95-122
- Roy, A., Wolkowitz, O. M., Bissette, G., Nemeroff, C. B., 1994. Differences in CSF concentrations of thyrotropin-releasing hormone in depressed patients and normal

- subjects: negative findings. *Am J Psychiatry* 151, 600-602.
- River J, Spiess J, Thorner M, Vale W (1982) Characterization of a growth releasing factor from a human pancreatic islet tumor. *Nature* 300: 276-278
- Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Martin DJ (1987) Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression--IV. Pituitary-thyroid axis activity in patients and matched control subjects. *Psychoneuroendocrinology* 12: 333-347
- Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Martin DJ (1989) Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. V. Serum prolactin measures in patients and matched control subjects. *Biol Psychiatry* 25:4-21
- Rubin, R. T., Poland, R. E., Lesser, I. M., 1990. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. X: Serum growth hormone measures in patients and matched control subjects. *Biol Psychiatry* 27, 1065-1082.
- Sachar EJ, Hellman L, Roffwarg HP, Halpern FS, Fukushima DK, Gallagher TF (1973b) Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry* 28: 19-24
- Sachar EJ, Halbreich U, Asnis GH, Nathan RS, Halpern FS (1980) Neurotransmitter regulation of cortisol secretion in depression: Studies of the response to dextroamphetamine. In: Muller EE (ed) *Neuroactive drugs in endocrinology*. Elsevier/North-Holland Biomedical Press Amsterdam: pp. 293-307
- Sachar EJ (1980) Hormonal change in stress and mental illness. In: Krieger DT, Hughes JC (eds) *Neuroendocrinology*. Sinaver, Sunderland, pp 177- 183.
- Sack DA, James SP, Rosenthal NE, Wehr TA (1988) Deficient nocturnal surge of TSH secretion during sleep and sleep deprivation in rapid-cycling bipolar illness. *Psychiatry Res* 23: 179-191
- Sagud M, Pivac N, Mück-Seler D, Jakovljevic M, Mihaljevic-Peles A, Korsic M (2002) *Neuropsychobiology* 45:139-143
- Sassin JF, Franz AG, Weitzman ED, Kapen S (1972) Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science* 177:1205-1207
- Schally AV (1978) Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland. *Science* 202:18-28.
- Schatzberg AF (1991) Dosing strategies for antidepressant agents. *J Clin Psychiatry* 52 (Suppl):14-20

- Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122: 509-522
- Schildkraut R, Chandra O, Osswald M, Ruther E, Baafusser B, Matussek (1975) Growth hormone release during sleep and with Thermal stimulation in depressed patients. *Neuropsychobiology* 1: 70-79.
- Schreiber G, Aldred A, Jaworoski A, Nilsson C, Achen MG, Segal MB (1990) Thyroxine transport from blood to brain via transthyretin synthesis in choroid plexus. *Am J Physiol* 258 (2,part2) :338-345
- Schüle C (2000) Cortisol-, GH-, Prolaktin- und TSH- Stimulation nach kombinierter Applikation von GHRH, CRH, LHRH und TRH bei depressiven und schizophrenen Patienten und bei Probanden, München
- Schüle C, Baghai TC, Tsikolata V, Zwanzger P, Eser D, Schaaf L, Rupprecht R (2005) The combined T3/TRH test in depressed patients and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology* 30:341-356
- Schwarz HL, Oppenheimer JH (1978) Nuclear triiodothyronine receptors sites in brain: probable identity with hepatic receptors and regional distribution. *Endocrinology* 103: 267-275
- Swartz, C. M., Wahby, V. S., Vacha, R., 1986. Characterization of the pituitary response in the TRH test by kinetic modeling. *Acta Endocrinol (Copenh)* 112, 43-48.
- Schweiger U, Weber B, Deuschle M, Heuser I (2000) Lumbar bone mineral density in patients with major depression: evidence of increased bone loss at follow-up. *Am J Psychiatry* 157(1):118-20
- Schweizer E, Rynn M, Mandos LA, Demartinis N, Garcia-Espana F, Rickels K (2001) The antidepressant effect of sertraline is not enhanced by dose titration: results from an outpatient clinical trial. *Int Clin Psychopharmacol* 16:137-143
- Segal J, Ingbar SH (1986) Extranuclear receptors for thyroid hormones. In: Henneman G (ed) *thyroid hormone metabolism*. Dekker, New York
- Segud M, Pivac N, Mück-Seler D, Jakovljevic M, Mihaljevic-Peles A, Korsic M (2002) Effects of sertraline treatment on plasma cortisol, prolactin and thyroid hormones in female depressed patients. *Neuropsychobiology* 2002;45:139-143
- Shelton R.C, Winn S, Ekhatore N, and Loosen, P. (1993) The effect of antidepressant on the thyroid axis in depression. *Biol. Psychiatry* 33, 120- 126

- Simpson GM (1956) Principles and Techniques of Applied Mathematics. New York, Fredman and Wiley
- Snyder PJ, Jacobs LS, Utiger RD, Daughaday WH (1973) Thyroid hormone inhibition of the prolactin response to thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Invest* 52:2324-2329
- Staub JJ, Girard J, Mueller Brand J, Noelpp B, Werner Zodrow I, Baur U, Heitz P, Gemenjaeger E (1978) Blunting of TSH response after repeated oral administration of TRH in normal and hypothyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 46: 260-266
- Steinhausen M. (1993) *Medizinische Physiologie*, Hrsg: Gustav Fischer, Seite: 280-286
- Stout SC, Owens MJ, Nemeroff CB: regulation of corticotropin-releasing factor neuronal system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity by stress and chronic antidepressant treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:1085-1092
- Stokes PE, Stoll PM, Koslow SH, Maas JW, Davis JM, Swann AC, Robins E (1984) Pretreatment DST and hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in depressed patients and comparison groups. A multicenter study. *Arch Gen Psychiatry* 41: 257-267
- Sullivan, P. F., Wilson, D. A., Mulder, R. T., Joyce, P. R., 1997. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in major depression. *Acta Psychiatr Scand* 95, 370-378.
- Tannenbaum GS. (1984) Growth hormone-releasing factor: Direct effects on growth hormone, glucose and behavior via the brain. *Science* 226: 464-466
- Targum SD, Sullivan AC, Byrbes SM (1982) Compensatory pituitary-thyroid mechanism in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 6: 85-96
- Targum SD (1983) The application of serial neuroendocrine challenge studies in the management of depressive disorder. *Biol Psychiatry* 18:3-19
- Thorner MO, Perryman RL, Cronin MJ, Draznin MB, Johanson AJ, Rogol AD, Jane JA, Rudolf LE, Horvat E, Kovacs K, Vale W (1982) Somatotroph hyperplasia: successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone-releasing factor. *Trans Assoc Am Physicians* 95:177-187
- Traskman L, Tybring G, Asberg M, Bertilsson L, Lantto O, Schalling D (1980) Cortisol in the CSF of depressed and suicidal patients. *Arch Gen Psychiatry* 37: 761-767
- Uden F, Ljunggren JG, Kjellman BF, Beck Friis J, Wetterberg L (1986) Twenty-four-hour serum levels of T4 and T3 in relation to decreased TSH serum levels and decreased TSH response to TRH in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 73: 358-365
- Uden F, Ljunggren JG, Kjellman BF, Beck Friis J, Wetterberg L (1987) Unaltered 24 h serum PRL levels and PRL response to TRH in contrast to decreased 24 h serum TSH

- levels and TSH response to TRH in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 75: 131-138
- Van Coevorden A, Laurent E, Decoster C, kerkhofs M, Neve P, Van Cauter E, Mockel J (1989) *J Clin Endocrinol Metab* 69: 177-185
- Von Werder K (1993) Physiology and pathophysiology of growth hormone secretion. *J Endocrinol.* 89: 6
- Wartofsky L, Dimond RC, Noel GL, Frantz AG, Earll JM (1976) Effect of acute increases in serum triiodothyronine on TSH and prolactin responses to TRH, and estimates of pituitary stores of TSH and prolactin in normal subjects and in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 42:443-458
- Weber B, Schweiger U, Deuschle M, Heuser I (2000) Major depression and impaired glucose tolerance *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108(3):187-90
- Weber-Hermann B, Hentschel F, Kniest A, Deuschle M, Colla M, Lederbogen F, Heuser I (2002) Hypercortisolemic depression in associated intra-abdominal fat. *Psychosom Med. Related Articles* 64 (2):274-7
- Weber-Hermann B, Kopf D, Lederbogen F, Gilles M, Heuser I, Colla M, Deuschle M, (2005) Activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system and oral glucose tolerance in depressed patients. *Neuroendocrinology* 81(3):200-4
- Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L (1971) Twenty-four hour pattern of the episodic of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 33:-22
- Winokur, A. Amsterdam, J.D., Oler J, Mendels J, Snyder PJ, Caroff SN, Berwisch, N (1983) Multiple hormonal responses to protirelin (TRH) in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 40: 525-531
- Witschy JK, Schlessler MA, Fulton CL, Orsulak PJ, Giles DE, Fairchild C, Crowley G, Rusch AJ (1984) TRH- induced prolactin release is blunted in females with endogenous unipolar major depression. *Psychiatry Res* 12: 321-331
- Wutke W, Waindl A, Voigt KD, Dries RR (1980) Brain and pituitary peptides. Karger, Basel
- Wutke W, Horowski R (1981) Gonadal Steroid and Brain Function. *Exp. Brain Res. Suppl.* 3:182-199
- Yamaji T (1974) Modulation of prolactin release by altered levels of thyroid hormones. *Metabolism* 23:745-751

Zis AP, Albala AA, Haskett RF, Carroll BJ, Lohr NE (1986) Prolactin response to TRH in depression. J Psychiatr Res 20:77-82

8. Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Lejla Alajbegovic
Geburtstag: 11.9.1973
Geburtsort: Sl. Brod (Kroatien)
Familienstand: verheiratet
Nationalität: deutsch

Schulbildung:

1980-1988: Hauptschule in Odzak, Bosnien und Herzegovina
1988-1992: Schule für Zahngesundheitswesen in Sarajevo, Bosnien und Herzegovina
1992: Abitur (Sarajevo, Bosnien und Herzegovina)

Studium:

1995-2001 Studium der Zahnmedizin, Ludwig-Maximilian-Universität München

Tätigkeit als Zahnärztin:

Seit 2002 als Zahnärztin in München tätig.

9. Danksagung:

Besonderer Dank gebührt Herr. Dr. med. C. Schüle. Ich bedanke mich bei Herrn. Dr. med. C. Schüle für die engagierte Betreuung, die fachliche Unterstützung und die wertvollen Anregungen.

Mein weiterer Dank gilt meinen Freunden, die meine Arbeit gelesen bzw. korrigiert haben und so manche sprachlichen Verrenkungen aufgelöst haben.