# Einfluss von Mirtazapin auf die Cortisolsekretion und die klinischen Parameter bei Patientinnen mit Anorexia nervosa

**Christian Josef Sighart**

**2006**

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

# Einfluss von Mirtazapin auf die Cortisolsekretion und die klinischen Parameter bei Patientinnen mit Anorexia nervosa

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christian Josef Sighart

aus Mühldorf am Inn

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

| | |
|---|---|
| Berichterstatter: | Prof. Dr. med. G. Laakmann |
| Mitberichterstatter: | Prof. Dr. med. A. König<br>Prof. Dr. med. G. K. Stalla |
| Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: | Dr. med. C. Schüle |
| Dekan: | Prof. Dr. med. D. Reinhardt |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 21. 06. 2006 |

Abkürzungen

| | |
|---|---|
| ACTH | Adrenocorticotropes Hormon |
| AUC | area under curve (Flächenintegral) |
| BMI | Body Mass Index |
| b-MSH | b-Melanozyten-stimulierendes Hormon |
| cAMP | cyclo-AMP; Adenosin-3`,5`- monophosphat |
| CGI | Clinical global impression (Allgemeiner klinischer Eindruck) |
| COR | Cortisol |
| cpm | counts per minute |
| CRH | Corticoliberin = Corticotropin-Releasing Hormon |
| DA | Dopamin |
| DMI | Desipramin |
| DST | Dexamethasone suppression test |
| EDI-2 | Essstörungsskala |
| EEG | Elektroenzephalogramm |
| GABA | c-Amino-Buttersäure |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| GH | Growth Hormon (Wachstumshormon) |
| GR | Glucocorticoidrezeptor |
| h | Stunde |
| H | Histamin |
| HAMD | Hamilton Depressionsskala |
| HHL | Hypophysenhinterlappen |
| HPA-Achse | Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse) |
| HPS-Achse | Hypothalamo-Pituitary-Somatotropin-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon-Achse) |
| 5-HT | 5-Hydroxytryptamin; Serotonin |
| HVL | Hypophysenvorderlappen |
| IH | Inhibiting Hormon |

| | |
|---|---|
| J | Jod |
| LH | Luteinisierendes (interstitialzellenstimulierendes) Hormon |
| mg | Milligramm |
| min | Minuten |
| ml | Milliliter |
| mm | Millimeter |
| MR | Mineralcorticoidrezeptor |
| µg | Mikrogramm |
| n | Anzahl |
| NA | Noradrenalin |
| ng | Nanogramm |
| NNM | Nebennierenmark |
| NNR | Nebennierenrinde |
| p. o. | per os |
| POMC | Proopiomelanocortin |
| p-Wert | Probability<br>(Wahrscheinlichkeit, dass Nullhypothese zutrifft) |
| RH | Releasing Hormon |
| RIA | Radioimmunoassay |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| s | Sekunde |
| SD | Standard Deviation<br>(Standardabweichung) |
| SEM | Standard Error of Mean<br>(Standardfehler) |
| t | Zeit |
| TSH | Thyrotropin = Schilddrüsenstimulierendes Hormon |
| ZNS | Zentralnervensystem |

Inhaltsverzeichnis Seite

**1. Einleitung……...1**

1.1. Anorexia nervosa……...…….....2

1.2. Cortisol…….....5
1.2.1. Physiologische Grundlagen……...5
1.2.2. Regulation der Cortisolsekretion……..7
1.2.3. Messbarkeit von Cortisol im Speichel……...…...9
1.2.4. Cortisol und andere psychiatrische Erkrankungen am Beispiel der Depression…...…..11
1.2.5. Cortisol und Anorexia nervosa……...15

1.3. Mirtazapin……..17
1.3.1. Pharmakologie……18
1.3.2. Pharmakokinetik…….20
1.3.3. Sicherheit……20
1.3.4. Vergleichende Studien mit anderen Antidepressiva……...22
1.3.5. Mirtazapin in Kombination mit anderen Antidepressiva……23
1.3.6. Mirtazapin bei bestimmten Populationen……...23

1.4. Cortisol und Antidepressiva……...24
1.4.1. Pharmakoendokrinologie von Antidepressiva in Hinblick auf die HPA-Achse…….24
1.4.2. Endokrinologische Effekte von Antidepressiva auf die ACTH- und Cortisolsekretion bei gesunden Patienten……....25
1.4.3. Endokrinologische Effekte von Antidepressiva auf die ACTH- und Cortisolsekretion bei depressiven Patienten……26

1.5. Fragestellung……..29

**2. Methoden…….30**

2.1. Patientinnen……30

2.2. Untersuchungsdesign…….30

2.3. Testsubstanz Mirtazapin……32

2.4. Hormonbestimmung……...32
2.4.1. Cortisol im Speichel……32
2.4.2. Cortisol im 24-h-Urin……..34

2.5. Auswertung……34

**3. Ergebnisse……36**

3.1. Deskriptive Statistik, Mittelwertvergleich und Standard Deviation (SD)…….36
3.1.1. Verlauf der Cortisolsekretion nach Mirtazapingabe……...36
3.1.1.1. Cortisol im Speichel im Untersuchungszeitraum……..……..…….36
3.1.1.2. Mittelwerte Cortisol im Speichel…….……37
3.1.1.3. Cortisol im Speichel bei Patientin 1……..……...38
3.1.1.4. Cortisol im Speichel bei Patientin 2…….……39
3.1.1.5. Cortisol im Speichel bei Patientin 3…….……40
3.1.1.6. Cortisol im Speichel bei Patientin 4……..…….……..41
3.1.1.7. Cortisol im Speichel bei Patientin 5…….42
3.1.1.8. Cortisol im 24-h-Urin im Untersuchungszeitraum……..43
3.1.2. Körpergewicht…….44
3.1.2.1. Körpergewicht während des Untersuchungzeitraumes……44
3.1.2.2. Körpergewicht während des stationären Aufenthaltes…….45
3.1.3. Body Mass Index……45
3.1.3.1. Body Mass Index während des Untersuchungzeitraumes……46

3.1.3.2. Body Mass Index während des stationären Aufenthaltes……46
3.1.4. CGI (Clinical Global Impression)……...46
3.1.4.1. CGI während des Untersuchungszeitraumes……...46
3.1.4.2. CGI während des stationären Aufenthaltes……..47
3.1.5. HAMD, 21-item Version während des Untersuchungszeitraumes……47
3.1.5.1. HAMD-item 1: depressive Stimmung; 0-4……..48
3.1.5.2. HAMD-item 2: Schuldgefühle; 0-4……48
3.1.5.3. HAMD-item 3: Suizid; 0-4……..48
3.1.5.4. HAMD-item 4: Einschlafstörung; 0-2……48
3.1.5.5. HAMD-item 5: Durchschlafstörung; 0-2……49
3.1.5.6. HAMD-item 6: Schlafstörung am Morgen; 0-2……...49
3.1.5.7. HAMD-item 7: Arbeit und sonstige Tätigkeiten; 0-4……..49
3.1.5.8. HAMD-item 8: depressive Hemmung; 0-4……..49
3.1.5.9. HAMD-item 9: Erregung; 0-4……..49
3.1.5.10. HAMD-item 10: Angst – psychisch; 0-4……...49
3.1.5.11. HAMD-item 11: Angst – somatisch; 0-4……...49
3.1.5.12. HAMD-item 12: körperliche Symptome - gastrointestinal; 0-2……50
3.1.5.13. HAMD-item 13: körperliche Symptome - allgemein; 0-2……50
3.1.5.14. HAMD-item 14: Genitalsymptome; 0-2……50
3.1.5.15. HAMD-item 15: Hypochondrie; 0-4……..50
3.1.5.16. HAMD-item 16: Gewichtsverlust; 0-2……..50
3.1.5.17. HAMD-item 17: Krankheitseinsicht; 0-2……..50
3.1.5.18b. HAMD-item 18b: Stärke der Tagesschwankungen; 0-2……..50
3.1.5.19. HAMD-item 19: Depersonalisation; Derealisation; 0-4……51
3.1.5.20. HAMD-item 20: Paranoide Symptome; 0-3……..51
3.1.5.21. HAMD-item 21: Zwangssymptome; 0-2……...51
3.1.6. EDI-2 während des Untersuchungszeitraumes……...51
3.1.6.1. EDI-2: drive for thinness……..52
3.1.6.2. EDI-2: bulimia……52
3.1.6.3. EDI-2: body dissatisfaction……..52
3.1.6.4. EDI-2: ineffectiveness……..52
3.1.6.5. EDI-2: perfectionism……53
3.1.6.6. EDI-2: interpersonal distrust……53
3.1.6.7. EDI-2: interoceptive awareness……...53

3.1.6.8. EDI-2: maturity fears……...53
3.1.6.9. EDI-2: ascetisism…….53
3.1.6.10. EDI-2: impulse regulation……..53
3.1.6.11. EDI-2: social insecurity…….53
3.1.7. Klinische Verlaufsdaten der Patientinnen……...54

3.2. Schließende Statistik; Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest, Mauchly-W-Test auf Sphärizität, Test der Innersubjekteffekte (Multivariate-Wilks-Lambda, Univariate-F-Test), post-hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur, Korrelationen…….54

**4. Diskussion……..……..57**

**5. Zusammenfassung……...66**

**6. Tabellen 4 – 13…….70**

**7. Literaturverzeichnis……76**

**8. Lebenslauf……89**

## 1. Einleitung

Die Psychopharmakoendokrinologie stellt eine Möglichkeit dar, beim Menschen die zentralnervöse Wirkung HVL-stimulierender Arzneimittel zu testen, zu bewerten und somit Rückschlüsse über deren Profil und therapeutischen Nutzen zu ziehen.
Versuchsreihen mit Testsubstanzen von bekannter Wirkung auf spezifische Rezeptoren dieser Neurotransmitter des ZNS lieferten grundlegende Erkenntnisse über neuronale Regulation der HVL-Sekretion *(u. a. Laakmann 1987).* Auf dieser Grundlage läßt sich bei Verabreichung einer neuen Testsubstanz deren HVL-Hormonprofil vergleichen und ihre Wirkung auf zentrale Neurotransmittersysteme beurteilen.
In vorangegangenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Antidepressiva, die eine Wiederaufnahmehemmung bewirken bekanntermaßen eine akute Stimulation der Cortisolsekretion bewirken *(Laakmann et al 1987)*, wohingegen das noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressivum Mirtazapin p.o. während der ersten 4 h nach Verabreichung zu einer Inhibition der Cortisolsekretion führt und zwar mit einem Beginn nach 1 h und einem Maximum der Inhibition nach 2 h *(Laakmann et al. 1999).* Desweiteren konnte eine statistisch hochsignifikant verminderte Cortisolkonzentration im Blut und eine statistisch signifikant geringere Cortisolkonzentration im Speichel gesunder Probanden bei Mirtazapingabe festgestellt werden *(Laakmann et al. 1999)*, was bei einem Krankheitsbild wie der Anorexia nervosa, das mit abnormen neuroendokrinen Funktionen wie zum Beispiel Hypercortisolismus assoziiert ist *(Landon et al. 1966; Warren und Vandeweile 1973; Boyar et al. 1977; Walsh et al. 1978; Casper et al. 1979; Doerr et al. 1980; Gerner und Gwirtsman 1981; Walsh et al. 1981)* eine hochinteressante Therapieoption zu sein scheint.
Bezogen auf Patienten mit der Diagnose Depression konnte ebenfalls festgestellt werden, dass Mirtazapin die Cortisolsekretion signifikant verringert *(Laakmann et al. 2003).*
Zur Beurteilung eines weiteren Indikationsspektrums in der Therapie mit dem Arzneimittel Mirtazapin befasst sich diese Arbeit im Rahmen einer Untersuchungsreihe mit der Wirkung von Mirtazapin auf die Cortisolsekretion bei Patientinnen mit der Diagnose Anorexia nervosa.

## 1.1 Anorexia nervosa

Das Syndrom der Anorexia nervosa (F50.0) ist in der *Internationalen Klassifikation psychischer Störungen* bei den Essstörungen (F50) eingeteilt, neben der atypischen Anorexia nervosa (F50.1), der Bulimia nervosa (F50.2), der atypischen Bulimia nervosa (F50.3) und der Essattacken bei sonstigen psychischen Störungen (F50.4).
Charakterisiert wird die Anorexia nervosa durch einen absichtlich selbst herbeigeführten oder aufrechterhaltenen Gewichtsverlust, wobei am häufigsten heranwachsende Mädchen und junge Frauen betroffen sind. Heranwachsende Jungen und junge Männer, sowie Kinder vor der Pubertät und ältere Frauen bis zur Menopause leiden wesentlich seltener an dieser Störung.
In der Ursachenforschung wächst die Überzeugung, dass vor allem eine Interaktion soziokultureller und biologischer Faktoren, als auch unspezifische psychologische Mechanismen und die Vulnerabiltät der Persönlichkeit eine Rolle spielen. Die krankheitsbedingte Unterernährung unterschiedlichen Schweregrades führt zu sekundär endokrinen und metabolischen Pathomechanismen und zu körperlichen Funktionsstörungen.

Nach Ausschluß folgender Krankheitsbilder:

- Fütterungsstörung im Kleinkind- und Kindesalter (F98.2)
- Fütterungschwierigkeiten und Betreuungsfehler (R63.3)
- Nicht näher bezeichnete Anorexia oder Appetitverlust (R63.0)
- Pica im Kindesalter (F98.3)

lässt sich anhand des diagnostischen Manuals und seiner Leitlinien eine Diagnose stellen.

Folgende Leitlinien seien hierbei zu nennen:

- Tatsächliches Körpergewicht mindestens 15 % unter dem erwarteten oder Quetelets-Index (W/H×H) von 17,5 und weniger.
- Der Gewichtsverlust ist selbst herbeigeführt durch:
    - Vermeidung von hochkalorischen Speisen, sowie eine oder mehrere der folgenden Verhaltensweisen
    - Selbst induziertes Erbrechen
    - Selbst induziertes Abführen
    - Übertriebene körperliche Aktivität
    - Gebrauch von Appetitzüglern oder Diuretika

- Körperschema-Störung in Form einer spezifischen psychischen Störung: die Angst, dick zu werden, besteht als eine tiefverwurzelte, überwertige Idee; die Betroffenen legen eine sehr niedrige Gewichtsschwelle für sich selbst fest.
- Eine endokrine Störung auf der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Sie manifestiert sich bei Frauen als Amenorrhoe und bei Männern als Libido- und Potenzverlust. Erhöhte Wachstumshormon- und Cortisolspiegel, Änderung des peripheren Metabolismus von Schilddrüsenhormen und Störungen der Insulinsekretion können gleichfalls vorliegen.
- Liegt der Erkrankungsbeginn vor der Pubertät, ist die Abfolge der pubertären Entwicklungsschritte verzögert oder gehemmt. Nach Remission wird die Pubertätsentwicklung häufig normal abgeschlossen, die Menarche tritt verspätet ein.

Desweiteren kann die Anorexia nervosa noch in zwei Subklassifikationen eingeteilt werden:

- Die Anorexie ohne aktive Maßnahmen zur Gewichtsabnahme (F50.00) mit der asketischen Form der Anorexie, der passiven Form der Anorexie und der restriktiven Form der Anorexie
- Die Anorexie mit aktiven Maßnahmen zur Gewichtsabnahme (F50.01) mit der aktiven Form der Anorexie und der bulimischen Form der Anorexie.

Differentialdiagnostisch seien depressive Störungen, Zwangssymptome und Merkmale einer Persönlichkeitsstörung zu nennen. Zudem ist die Anorexia nervosa von somatischen Ursachen eines Gewichtsverlustes abzugrenzen, wie z. B. chronisch konsumierende Krankheiten, Hirntumoren, Morbus Crohn etc.

Auffällig sind bei Patienten mit der Diagnose Anorexia nervosa psychische Störungen und Verhaltensweisen wie:

- Soziale Isolation
- Depression
- Wahnvorstellungen
- Perfektionismus
- Sexuelles Desinteresse
- Vermindertes Bewusstsein
- Störungen bezüglich Körperbewusstsein und Sexualität
- Nahrungssammeln

- Apathie
- Etc.

Sowie somatische Krankheitsbilder wie:

- ganzer Körper betreffend: niedriger BMI, niedriger Körperfettwert, Müdigkeit
- Zentralnervös: ventrikuläre Erweiterung, verminderte weiße und graue Substanz
- Kardiovaskulär und peripher-vaskulär: Bradykardie, Arrhythmien, Q-T-Verlängerung, Extremitätenkälte
- Skelettal: Osteoporose, Osteopenie
- Muskeln: Schwäche
- Fortpflanzung: fehlende Follikelreifung, präpubertäre LH-Muster
- Endokrin-metabolisch: siehe im Folgenden
- Hämatologisch: Anämie, Thrombozytopenie, Kälteintoleranz
- Gastrointestinal: verzögerte Magenentleerung, Leberfunktionsstörung
- Renal: niedrige GFR

*( Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders, Revision, American Psychiatric Association)*

Wegen der engen Korrelation des somatischen Krankheitsfeldes mit dem psychiatrischen Krankheitsfeld scheint eine komplette psychologische Wiederherstellung nicht möglich, solange nicht ein bestimmter Grad an Gewichtsnormalisation erreicht wurde *(Garner 1985).*
Prognostisch bleibt festzuhalten, dass geringes Minimumgewicht bei Vorstellung und während der Krankheitsschübe mit einer schlechteren Langzeitprognose für Patienten mit Anorexia nervosa assoziiert scheint *(Hebebrand et al. 1997; Herzog et al 1999)* und dass geringe familiäre Bindung ebenfalls die Prognose in der Adoleszenz verschlechtert *(Bryant-Waugh et al. 1988; North et al. 1997).*
Abschließend ist anzumerken, dass Anorexia nervosa eine Störung ist, die ungefähr 0,5 % der Frauen während ihres Lebens betrifft *(Gotestam et al. 1995; Walter und Kendler 1995)*, dass ihr Verlauf langwierig ist, sie eine hohe Morbidität besitzt und eine geringe Rate an vollständigen Heilungen aufweist *(Herzog et al. 1999).* Außerdem stellt Anorexia nervosa die psychiatrische Störung mit der höchsten Mortalität (bis zu 6 % pro Krankheitsdekade) dar *(Eckert et al. 1995; Harris und Barraclough 1998; Herzog et al. 1993; Sullivan 1995).*

Wie bereits erwähnt, beschäftigt sich diese Arbeit unter anderem mit den neuroendokrinen Besonderheiten der Krankheit Anorexia nervosa, was es unumgänglich macht, als wichtigsten endokrinen Marker das Cortisol grundsätzlich zu beschreiben.

## 1.2 Cortisol

### 1.2.1 Physiologische Grundlagen

Die Regelung der Freisetzung des Glukokortikosteroids Cortisol besitzt ihren Ursprung im Hypothalamus. Dort befinden sich der Nucleus ventromedialis, der Nucleus dorsomedialis und der Nucleus infundibularis. Diese Neurone sind zur Neurosekretion fähig, d. h. sie synthetisieren Hormone, welche durch axoplasmatischen Transport ans Nervenende gelangen und dort als sog. Releasing Hormone fungieren. Im Falle von Cortisol ist das Releasing Hormon CRH. Die Regelung der CRH-Sekretion erfolgt über eine negative Rückkopplung durch die Plasmakonzentrationen von dem HVL-Hormon oder von dem Endhormon. Am Nervende wird das CRH in ein Pfortadersystem ausgeschüttet und gelangt so in den Hypophysenvorderlappen, wo es die Freisetzung der HVL-Hormone bewirkt. Im Falle des Cortisol handelt es sich hierbei um ACTH.

In den basophilen, kortikotrophen HVL-Zellen wird die hochmolekulare Vorstufe POMC (Proopiomelanocortin) synthetisiert. Nach proteolytischer Spaltung entstehen dann b-Lipotropin (b-LPH), c-Melanozyten-stimulierendes Hormon (c-MSH) oder eben ACTH.
ACTH besteht aus 39 Aminosäuren (Molekulargewicht 4500), von denen die ersten 24 für die biologische Aktivität des Moleküls verantwortlich sind.
Folgende Stimulation der Hormonausschüttung sind dem ACTH an der Nebenniere von außen nach innen zuzuschreiben:

- Zona glomerulosa: Mineralkortikoide wie Aldosteron, Kortikosteron
- Zona fasciculata: Glukokortikoide wie Cortisol und Cortison
- Zona reticularis: Anabole und Sexualhormone

ACTH bindet an einen spezifischen Membranrezeptor, wodurch cAMP-vermittelt ein cytosolisches Enzym aktiviert wird, das den ersten Schritt der Cortisolbiosynthese -die Freisetzung von Cholesterin aus Cholesterinestern- katalysiert *(Petrides 1990)*. Im Fettgewebe

besitzt ACTH (neben den Katecholaminen Noradrenalin und Adrenalin, ferner neben b-MSH, TSH, GH, Vasopressin und Glukagon) lipolytische, insulinantagonistische Wirkung. Die genannten Hormone stimulieren in den Fettzellen nach Bindung an spezifische Membranrezeptoren mittels Erhöhung des cAMP-Spiegels die Lipolyse, wodurch letztlich die Aktivierung der Triglyzerinlipase katalysiert wird, die für die intrazelluläre Spaltung des Reservestoffes Triacylglycerin verantwortlich ist. Über diesen Mechanismus trägt ACTH zur Erhöhung der Blutfettwerte bei *(Löffler und Weiß 1988)*.

Das Cortisol gehört zu der Gruppe der Steroidhormone, das heißt Cholesterin ist seine Muttersubstanz *(Silbernagel und Despopoulos 1991)*. Aus Cholesterin (27 C-Atome) wird über mehrere Zwischenstufen Pregnenolon (21 C-Atome) und schließlich Progesteron (21 C-Atome) synthetisiert, woraus alle anderen Steroidhormone hergestellt werden können. Im Falle des Cortisols besteht neben diesem Weg noch die Möglichkeit der Umgehung des Progesterons (21C-Atome) über 17a-OH-Progesteron (21 C-Atome).

Der Abbau der Steroidhormone findet vor allem in der Leber statt durch Konjugation über ihre OH-Gruppen mit Sulfat oder Glukuronsäure. Anschließend erfolgt ihre Ausscheidung über Galle oder Harn.
Das Steroidhormon Cortisol ist das wichtigste Glukokortikoid des Menschen.

Cortisol ist wie GH ein Stresshormon *(Rose 1984)*, dessen Wirkungen vielfältig sind:

- Kohlenhydrat- und Aminosäuremetabolismus: Cortisol erhöht die Serumglukosekonzentration (Steroiddiabetes, diabetogene Wirkung) durch Antagonisierung der Insulinwirkung und Aktivierung der Glukoneogenese in der Leber aus Aminosäuren (eiweißkatabole Wirkung). Diese Aminosäuren entstammen dem Proteinstoffwechsel, was zu einer Erhöhung der Harnstoffausscheidung führt.
- Fettsäuremetabolismus: Cortisol aktiviert in Fettzellen die Spaltung der Triglyzeride in freie Fettsäuren und reduziert die Glukoseaufnahme. Dadurch steigt der Fettsäurespiegel im Blut und sinkt die Fettspeicherung
- Herz und Kreislauf: Glukokortikoide verstärken die Herzkraft (positiv inotrope Wirkung) und führen zu einer peripheren Gefäßkontraktion, beides vermittelt durch Verstärkung der Katecholamineffekte. Desweiteren wird die Bildung von Adrenalin und Angiotensin stimuliert.
- Magen: Die Magensaftproduktion wird stimuliert

- Niere: Glukokortikoide verzögern die Wasserausscheidung und halten dadurch eine normale GFR aufrecht.
- Gehirn: Neben der in späteren Kapiteln besprochenen negativen Rückkopplung auf die CRH-Neurone des Hypothalamus kommt es durch erhöhten Glukokortikoidspiegel zu Veränderungen in EEG und Psyche.
- Cortikosteroide verändern die Funktion des Hippocampus *(Diamond et al. 1989, 1992,1994; Pavlides et al. 1993).*
- Immunsystem: In höheren Dosierungen wirken Glukokortikoide antiphlogistisch und antiallergisch. Sie hemmen die Proteinbiosynthese, die Lymphozytenbildung und die Histaminfreisetzung.
- Natürlich vorkommende Cortikosteroide sind nicht zwangsläufig neurotoxisch *(Hassan et al. 1996).*
- Steroide beeinflussen Überleben, Differenzierung und Vernetzung von spezifischen neuronalen Populationen im frühen Säuglingsalter; im Erwachsenenalter beeinflussen sie neuronale Funktionen durch Modulation der synaptischen Transmission *(McEwen 1991).*
- CRH-bedingte Schlafstörungen sowohl bei Tieren als auch bei Menschen *(Holsboer et al. 1988; Owens und Nemeroff 1992).*
- Verminderte Nahrungsaufnahme und Verlust der sexuellen Aktivität bei Tieren *(Dunn und Berridge 1990).*

Zusammenfassend kann man sagen, dass viele der Glukokortikoidwirkungen im Dienst der durch Streß ausgelösten Alarmreaktion des Organismus stehen (Mobilisierung des Energiestoffwechsels, Erhöhung der Herzleistung etc.)*(Wuttke 1990).*

### 1.2.2 Regulation der Cortisolsekretion

Im vorangegangenen Kapitel wurden bereits die Mechanismen der Cortisolsekretion skizziert. Im folgenden Abschnitt sollen nun die Regulationsmechanismen dargestellt werden. In der bereits genannten Sekretionskette CRH → ACTH → Cortisol handelt es sich um eine Regelung mit negativer Rückkopplung, das heißt Cortisol hemmt die Sekretion von CRH und ACTH, ACTH die von CRH.
Die Aktivität der CRH-Neurone wird durch mindestens zwei Stimulationsarten reguliert, von denen die eine streßassoziiert. Zudem fördert das Katecholamin Adrenalin die ACTH-Aus-

schüttung. Die andere Stimulationsart stellt einen spontanen biologischer Rhythmus dar, der für die circardiane Rhythmik der ACTH- und Cortisolsekretion verantwortlich ist, das heißt in zwei- bis dreistündigen Episoden erfolgen ACTH-Ausschüttungen mit einem gemitteltem Minimum um ca. 24 Uhr und einem gemitteltem Maximum um ca. 6 Uhr *(Petrides 1990).*

Das limbische System, im speziellen der Hippocampus, spielt eine wichtige Rolle bei der Inihibition des HHA-Systems, dessen Aktivität peripher durch die Plasmakonzentrationen von ACTH und Cortikosteroiden dargestellt wird *(Hatzinger et al. 2000).*

Bei länger andauernder Stimulation durch ACTH werden die Gene aller an der Cortisol-Biosynthese beteiligten Enzyme vermehrt transkribiert.

Außer dem ACTH-vermittelten Cortisolanstieg scheinen jedoch auch noch ACTH-unabhängige Mechanismen zu existieren *(Fehm et al. 1984a, 1984b).*

Das Glukokortikoid Cortisol ist wie GH ein Stresshormon *(Rose 1984),* wobei beim Menschen sowohl eine Assoziation als auch eine Dissoziation der Hormonantwort beider Hormone auf Stressoren beobachtet wird. In Situationen, in denen der Stressor psychologischer Natur ist, wurde ein regelmäßiger Cortisolanstieg gefunden *(Brown et al. 1978; Rose et al. 1982a, 1982b, 1983c).*

Erhöhte Cortisolkonzentrationen wurden bei gesunden Probanden unter Stressprovokation gefunden *(Kirschbaum et al. 1997).*

Die wiederholte oder lang anhaltende Applikation des gleichen Stressors bewirkt eine immer schwächer Antwort der HHA-Achse (Habituation) *(Wuttke 1990).*

Ursächlich hierfür scheint eine down-Regulation von hippocampalen Glucokortikoid-Rezeptoren zu sein *(Tornello et al. 1982).* Dies ist möglicherweise auch ein wichtiger Faktor für den physiologischen negativen feedback-Mechanismus *(Sapolsky et al. 1984).*

Unter chronischem Stress wirkt die positive Rückkopplung der Glukokortikoide auf die CRH-Synthese- und Sekretion in vielen Hirnarealen unterstützend, indem es den Organismus auf akute Stressoren vorbereitet. Erhöhtes CRH in der Amygdala zum Beispiel ist nützlich um eine adäquate emotionale Reaktionsbereitschaft aufrecht zu erhalten, vor allem in Stress-situationen *(Gray und Bingaman 1996).*

In Tierstudien wurden pränatal oder postnatal Stressoren verabreicht, gefolgt von einer Evaluation der HHA-Funktion und der Emotionalität während des weiteren Lebens. Daraus konnte gefolgert werden, dass Kontext und Zeitpunkt kritische Determinanten sind, ob Stress zu einem hypo- oder hyperaktiven HHA-Status führt. *Reul et al (1994)* verabreichten schwangeren Ratten mit Immunstimulantien Stress und fanden heraus, dass die Rattenjungen eine erhöhte HHA-Aktivität im Erwachsenenalter hatten.

Im Tierversuch konnte man beweisen, dass Tiere im Alter eine Cortikosteroidrezeptordysfunktion haben *(Hatzinger et al. 2000)*, was ebenfalls die Plasmacortisolkonzentration beeinflusst.

Die Amplitude der circardianen Cortisolsekretion zeigt, dass bei 12- bis 18-jährigen sie sich um das 10-fache ändert zwischen 8.00 h und 20.00 h. Bei 234 Erwachsenen war das gemittelte Verhältnis der Speichelcortisolkonzentration 12,76 (Koeffizient der Veränderung: 66,8 %) *(Goodyear et al. 2000b)*.

Bei Geburt ist das HHA-System hoch labil und empfindlich auf Stimulation, obwohl der typische circardiane Rhythmus des Erwachsenen fehlt. Unbedeutenden Ereignisse wie Ausziehen, Wiegen und Größe messen führen zu signifikanten Erhöhungen der Cortisolkonzentration beim Neugeborenen *(Gunnar et al.1996a)*.

Während der ersten drei Lebensmonaten findet eine „Bio-Behavioural-shift" in der frühkindlichen HHA-Aktivität statt *(Gunnar et al. 1996b)*. Eine zweite shift findet zwischen dem 3. und 12. Lebensmonat statt, in der es zu einer weiteren Reduktion der Cortisolreaktion auf unspezifische Stressoren kommt *(Gunnar 1996b)*.

Die Cortisolkonzentrationen sinken von den ersten Lebensmonaten bis zum 5. Lebensjahr, um dann bei Mädchen ab dem 7. Lebensjahr, bei Jungen ab dem 9. Lebensjahr stark anzusteigen (so genannte Adrenarche) und zwar bis zur Spitze mit etwa 20 bis 30 Lebensjahren. Nach dieser Zeit beginnen die Konzentrationen in beiden Geschlechtern zu sinken. Im Alter von 70 bis 80 Lebensjahren ist das Niveau bei ca. 10 bis 20 % von dem eines 20-jährigen *(Labrie et al. 1997)*.

### 1.2.3 Messbarkeit von Cortisol im Speichel

Die Messung der Cortisolkonzentration im Speichel wurde mit Hilfe von Salivetten® (Fa. Sarstedt AG & Co, Rommelsdorf, FRG) Speichelproben der Patientinnen entnommen. Dabei stellte sich die Frage nach der Zuverlässigkeit dieser Methode.

Die Zuverlässigkeit ist als gewährleistet anzunehmen, da Messungen der Speichelcortisolanalysen ähnliche Ergebnisse liefern wie Blutcortisolanalysen *(Kirschbaum und Hellhammer 1994)*.

Cortisol ist der am besten bekannte und am meisten benutze Stressmarker.

Zudem berichten mehrere Studien bei gesunden Probanden über eine hohe Korrelation zwischen Speichelcortisolkonzentration und Serumcortisolkonzentration, wobei die Speichelcor-

tisolkonzentration das ungebundene Hormon Cortisol im Serum widerspiegelt *(Kirschbaum und Hellhammer 1989).*

Im Speichel ist Cortisol zum großen Teil in seiner ungebundenen, biologisch aktiven Form. Die Passage des Cortisols vom Blut in den Speichel findet durch freie Diffusion über die Azinuszellen der Speicheldrüsen statt. Die Speichelcortisolkonzentration ist unabhängig von der Speichelfließrate und von der Speichelzusammensetzung und repräsentiert die Konzentration an freiem Cortisol im Plasma *(Landon et al. 1982).*

Diese Erkenntnisse werden von den Ergebnissen von *Follenius und Brandenberger (1986)* unterstützt, die eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen den relativen Serumkonzentrationssteigerungen von freiem und totalem Cortisol bei gesunden Probanden zeigten.

Speichelcortisollevels korrelieren stark mit Serumcortisollevels (r = 0,6-0,9) und letzteres korreliert ebenfalls stark mit dem Level des Liquor cerebrospinalis (r = 0,8) *(Guazzo et al. 1996).*

Cortisollevels im Speichel sind um die 5 % von denen im Serum *(Goodyear et al. 1996)* und stellen die freie, nicht an Plasmaproteine gebundene Fraktion dar. Cortisol wird stoßweise sezerniert, deshalb kommt es Speichel zu einem time-lag von 15 min *(Kirschbaum und Hellhammer 1994).*

Bei 101 gesunden Probanden zeigte *Laudat et al. (1988),* dass eine Diskrepanz zwischen Speichelcortisolkonzentration und totalem Cortisol nur bei Patienten mit einer Nebenniereninsuffizienz besteht, andernfalls ist das Speichelcortisol ein exzellenter Indikator für das freie, ungebundene Cortisol.

Auf dem Feld der psychiatrischen Erkrankungen konnten Speichelcortisolbestimmungen bereits eine erhöhte HHA-Systemaktivität bei Autismus *(Hoshino et al. 1987),* bei Schizophrenie *(Kaneko et al. 1992),* bei prämenstrualem Syndrom *(Odber et al. 1998),* beim chronischen Müdigkeitssyndrom *(Strickland et al. 1998),* bei Sozialphobie *(Martel et al. 1999)* und bei Panikattacken *(Bandelow et al. 2000)* zeigen, wohingegen abgestumpfte Speichelcortisolkonzentrationen bei posttraumatischen Stressstörungen und bei chronischem Beckenschmerz nachgewiesen werden konnte *(Heim et al. 1998).*

Bei Patienten mit depressivem Syndrom zeigte die erste speichelbasierte Untersuchung höhere Speichelcortisolkonzentrationen bei Patienten mit endogener Depression als bei Patienten mit sekundärer Depression oder ohne Depression *(Guechot et al. 1987).*

*Galard et al. 1991* schlug vor, dass Speichelcortisolbestimmung die Plasmacortisolbestimmung bei Depressiven ersetzten könnte und zwar im Falle der Evaluation von DST und Hypercortisolemia.
*Mander et al. (1989)* benutzte den Speichel DST um den Ausbruch einer Depression vorherzusagen.
Zwischen Speichel- und Serumcortisolkonzentration erkannte *Hanada et al. (1985)* eine gute Korrelation bei Patienten mit affektiven Störungen .
Während des speichelbasierten DST bei depressiven Patienten fand *Cook et al. (1986)* und *Baghai et al.( 2002)* eine starke positive Korrelation zwischen Plasmacortisolkonzentration und Speichelcortisolkonzentration.
Eine große Untersuchung mit mehr als 200 psychiatrischen Patienten von *Harris et al. (1990)* zeigte eine signifikante Assoziation zwischen Plasmacortisol und Speichelcortisol, mit Korrelationskoeffezienten zwischen 0,71 und 0,93.
Speichelcortisol- und Serumcortisolkonzentationen sind gut miteinander korreliert und erlauben eine stichhaltige Einschätzung der HHA-Systemaktivität *(Baghai et al. 2002).*
Abschließend kann man feststellen, dass obwohl sowohl Speichelsammelmethoden als auch Cortisolbestimmungen eine Quelle unsystematischer Fehler zur Beurteilung von Speichelcortisol sind *(Shirtcliff et al. 2001),* die Bestimmung der Speichelcortisolkonzentration als eine leicht durchzuführende Methode anzusehen ist, eine Korrelation zur ungebundenen, freien Cortisolfraktion herzustellen *(Kirschbaum und Hellhammer 1994).*
Ihre Grenze erfährt die Methode, Cortisolbestimmung anhand von Speichelproben durchzuführen, wenn die Patienten zu stark dehydriert sind, was in dem Fall der Anorexia nervosa durchaus passieren kann.

### 1.2.4 Cortisol und andere psychiatrische Erkrankungen am Beispiel der Depression

Wie bereits in vorangegangenen Kapiteln erwähnt, kann ein erhöhter Serumglukokortikoidspiegel sowohl zu EEG-Veränderungen als auch zu psychischen Veränderungen führen. Dies legt nahe, die Rolle von Cortisol auf das Auftreten von psychiatrischen Erkrankungen hin zu untersuchen.

Mit steigenden Cortisolkonzentrationen werden verschiedene Rezeptorpopulationen aktiviert. Bei niedrigeren Cortisolkonzentrationen werden bevorzugt MR’s besetzt; bei steigenden Cortisolkonzentrationen (zum Beispiel während des Morgengipfels oder bei Bedarf) werden ver-

mehrt GR's aktiviert. Das MR/GR-Besetzungsverhältnis verschiebt sich deshalb im Tagesverlauf und bei erhöhten Cortisolkonzentrationen *(Goodyear et al. 2001)*, dies kann als ein Indikator für erhöhte Psychopathologie betrachtet werden.
Steroidhormone (wie Cortisol) tragen zur Verhaltensentwicklung in der frühen Kindheit bei und spielen eine Rolle als Risikofaktor für Psychopathologie *(Goodyear et al. 2001)*.
Dies ist dadurch zu erklären, dass es entwicklungsmodulierte Änderungen der Hirnsensibilität nach übermäßiger Cortisolexposition gibt. Dies kann zu einer Beeinträchtigung der Geistesfunktion und zu Verhaltensstörungen führen *(Goodyear et al. 2001)*.
*Gunnar und Nelson (1994)* vermuten einen dämpfenden Effekt von Cortisol auf die Hippocampusaktivität. Hohe Cortisolkonzentrationen beschädigen teilweise den Hippocampus *(Lupien et al. 1998)*, welcher eine wichtige Hirnregion für das episodische Gedächtnis darstellt.

Als wohl bedeutendstes Gebiet der Forschung über Cortisol und seine Pathogenese bei psychiatrischen Erkrankungen stellt sich beim Studium der einschlägigen Literatur die Depression dar. Cortisolhypersekretion steht in mehren Fällen übereinstimmend mit der Depressiven Störung im Zusammenhang und der geringere Widerstand gegenüber den negativen Feedback-Mechanismen im Falle des synthetischen Glukokortikoid Dexamethasone ist eine bekannte Assoziation, wenngleich sie auch nicht als spezifisch für die Depressive Störung gilt.
Bei der Depression umfassen die Kardinalsymptome nicht nur depressive Stimmung und veränderte Psychomotoaktivität, sondern auch verschiedene Wechsel im Schlafverhalten, objektiviert durch die Polysomnographie, veränderte Essgewohnheiten, verminderte Libido, kardiovaskuläre Veränderungen, schwerwiegende kognitive Defizite und Veränderungen in der Hormonsekretion. Diese Symptome deuten stark auf eine Einbeziehung des HPA-Systems hin, als eine Relaisstation zwischen neuronalen Schaltkreisen im Gehirn und der peripheren Hormon- und autonomen Nervfunktion. Das limbische System, speziell die Formation des Hippocampus spielt eine wichtige Rolle bei der Inhibition des HPA-Systems, dessen Aktivität peripher durch die Plasmakonzentrationen von ACTH und Cortikosteroide reflektiert wird.
*Goodyear et al. 2001* schlagen eine integrative Rolle der beiden Steroide Cortisol und DHEA in einem abnormen psychologischen Prozess vor, der weitergehende interpersonale Beziehungen bei bereits depressiven Patienten bedingt oder sogar fördert.
Über Assoziationen zwischen Cortisol- und DHEA –Konzentrationen und nachfolgende negative Stimmung berichten *Susman et al. (1991)* und *Brooks-Gunn et al. (1995)*.

Erhöhte ACTH-und Cortisolkonzentrationen scheinen spezifisch mit fehlbehandelten Patienten assoziiert zu sein, die gerade eine Depression durchleiden oder mit anderen widrigen Lebensumständen oder Problemen beschäftigt sind *(Kaufman et al. 1997).*

Von *McAllister-Williams et al. (1998)* wurde die Hypothese aufgestellt, dass die neuropsychologische Schwächung bei erwachsenen Patienten mit Depression eine Folge der begleitenden Hypercortisolämie ist.

Eine charakteristisches Merkmal einer melancholischen Depression ist eine überaktive HPA-Achse *(Thakore et al. 1997)* und der melancholische Subtyp der Depression, wie sie im DSM-III-R definiert wird, ist assoziiert mit einem höheren Grad an HPA-Achsen-Überaktivität *(Dinan 1994).*

Bei ungefähr 50% der Patienten mit Depression stellt man eine deutliche Erniedrigung in ihrer ACTH-und Cortisolsekretionsaktivität fest, gemessen in Plasma, Speichel und Liquor cerebrospinalis *(Halbreich et al. 1985; Linkowski et al. 1985; Traskman et al. 1980).*

Nimmt man zu Vergleich das Cushing-Syndrom, ein Symptomkomplex der viele endokrine und phänotypische Charakteristiken mit der Depression teilt, so sieht man hier den Grund für den Hypercortisolismus weg vom hypophysenabhängigen hin zum nebennierenrindenabhängigen *(Hermus et al. 1988; Horcher et al. 1993).*

Auffallend im makoskopisch-anatomischen Sinn ist die Tatsache, dass bei Patienten mit Depression die Nebennierenrinde im Durchschnitt eine 57%-ige Volumenzunahme, verglichen mit gesunden Probanden aufwies *(Nemeroff et al. 1992)*, wobei nach klinischer Heilung eine Volumenminderung der Nebennierenrinde einherging *(Rubin et al. 1995).*

Obwohl es überzeugende Beweise gibt, dass Behandlung mit Antidepressiva HPA-Systemregulierung wiederherstellt, wie in verschiedenen Studien gezeigt, ist es noch nicht bewiesen, dass Behandlung mit Antidepressiva umgehend zu niedrigeren Cortisolkonzentrationen in allen Patientengruppen führt *(Deuschle und Heuser et al. 2003).*

Sowohl psychotische als auch nonpsychotische Formen der Depression sind mit verschiedenen Mustern der HPA-Achsen-Dysregulation assoziiert *(Posener et al. 2000).*

Am Ende dieses Kapitels sei noch auf die Corticoidrezeptorhypothese der Depression eingegangen.

Ausgehend von erhöhten Stresshormonkonzentrationen bei Patienten mit Depression und dem Wissen um die Wirkungsweise von Antidepressiva wurde bereits 1919 von *M. Bleuer* eine Therapie der Depression basierend auf Hormonen vorgeschlagen. Mehrere Forschergruppen arbeiteten an der Formulierung einer Hypothese über die Dysregulation von Stresshormonen

als Grund für Depression und antidepressive Wirkung durch Normalisierung der HPA-Veränderungen *(review: Holsboer und Barden 1996).*

Auf Grundlage der Arbeiten von *Rubin et al. (1987), Nemeroff et al. (1984), Raadsheer et al. (1994)* und *Nemeroff et al. (1998)* und mit der Etablierung des kombinierten DST/CRH-Stimulationstest als sensibelsten Funktionstest zur Identifikation von HPA-Dysregulationen *(von Bardeleben und Holsboer 1989; 1991; Heuser et al. 1994; Rybakowski und Twardowska 1999)* konnte festgestellt werden, dass bei Patienten mit Depression die sezernierte Menge an ACTH und Cortisol viel höher ist. Die Schlussfolgerungen, die daraus gezogen wurden in Kombination mit der Arbeit von *von Bardeleben et al.( 1985)* leiteten *von Bardeleben und Holsboer (1989)* zu dem Postulat, dass hypothalamisches Vasopressin bei Patienten mit Depression erhöht ist.

Andere Studien stellen Bezüge her zwischen Depression, Hypercortisolismus und Hippocampus-Atrophie *(Lupien et al. 1998; Watanabe et al. 1992; Gould et al. 1997; Magarinos et al. 1996; 1997).*

Basierend auf der Münchner Vulnerabilitätsstudie stellten *Holsboer et al.( 1995)* und *Modell et al. (1998)* fest, dass depressionsähnliche HPA-Veränderungen wahrscheinlich ein Risiko darstellen, eine Depression zu entwickeln. Hormonaktivierte GR und die Effekte auf CRH schienen der Neuropeptidschlüssel in der Pathogenese der Depression und anderer stressabhängiger Störungen zu sein *(Owens und Nemeroff 1991; Holsboer et al. 1992),* was zu der Hypothese führte, dass das intrazelluläre Signalgeben der adrenocorticalen Steroide in bestimmten Hirnarealen beeinträchtigt ist, was zu einer veränderten Genaktivität und Neurotransmitterproduktion führt, was in der Kausalität der Depression eine Rolle spielt. Wenn Corticosteroid-Signalgebung gestört ist, wird stressbedingte HPA-Aktivität von übergeordneten Ausgangspunkten gestartet, was in kontinuierlicher HPA-Überaktivität mündet, die von Verhaltensänderungen gemäß der CRH-und Vasopressin-Disinhibition begleitet wird, sowie von vielen anderen Folgen der MR/GR-Dysbalance. Mit Hilfe von Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass der CRH-Rezeptor1 angstbesetztes Verhalten moduliert *(Timpl et al. 1998; Smith et al. 1998),* bei CRH-Rezeptor2-Insuffizienz angstbesetztes Verhalten verstärkt wird und zwar manchmal *(Bale et al. 2000; Kishimoto et al. 2000)* aber nicht immer *(Coste et al. 2000).* Ergebnisse, dass die Wirksamkeit der Antidepressiva auf ihrer Fähigkeit beruht, die negative feedback-Kapazität des HPA-Systems auf mehreren Ebenen zu verbessern und den Ausgangspunkt der HPA-Systemaktivität zu modifizieren, unterstützen die Corticoidrezeptorhypothese der Depression. Über den Umweg der CRH-Rezeptorantagonisten und den Cortisolsyntheseinhibitoren formulierte man die Corticoidrezeptoranta-

gonisten-Hypothese, ausgehend von der Behandlung von Depression mit Mifepristone® (RU 486) durch *Murphy et al. (1993).*
Die Beeinträchtigung der Corticosteroidrezeptor-Signalgebung mit der dadurch bedingten Steigerung der CRH-Produktion- und Sekretion als Schlüsselmechanismus für die Kausalität der Depression führte zur Formulierung der Corticosteroidrezeptorhypothese der Depression.

### 1.2.5 Cortisol und Anorexia nervosa

Anorexia nervosa als psychiatrisches Krankheitsbild , das vor allem durch abnorme Ernährungsmuster und Gewichtsregulation charakterisiert wird, ist zudem auch noch unter anderem mit abnormen neuroendokrinen Funktionen assoziiert, wie Hypercortisolismus *(Landon et al. 1966; Warren und Vandeweile 1973; Boyar et al. 1977; Walsh et al. 1978; Casper et al. 1979; Doerr et al. 1980; Gerner und Gwirtsman 1981; Walsh et al. 1981),* welcher für eingeschränkte kognitive Funktionen *(Fox 1981; Hamsher et al. 1981; Maxwell et al. 1984; Witt et al. 1985; Strupp et al. 1986; Palazidou et al. 1990; Pendelton Jones et al. 1991; Szmukler et al. 1992; Kingston et al. 1996; Monteleone et al. 2001),* wie eingeschränkte Lernfunktion, eingeschränkte Gedächtnisleistung und eingeschränkte Aufmerksamkeit mit verantwortlich gemacht wird. Erklärbar scheint dieses Phänomen durch die Modulierung der Cortisolwirkung im Hippocampus *(Diamond et al. 1989; 1992; 1994; Pavlides et al. 1993; McEwan und Saolsky 1995),* einer Hirnregion, die dicht mit Glucocorticoidrezeptoren ausgestattet ist. Hippocampus-Atrophie wurde bei Patienten mit Cushing-Syndrom nachgewiesen, wobei der Atrophiegrad sowohl mit dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung korreliert, als auch mit der Cortisolkonzentration *(Starkman et al. 1992).* Trotzdem ist herauszustreichen, dass natürlich vorkommendes Cortisol nicht zwangsläufig neurotoxisch ist *(Hassan et al. 1996).* Eine Überfunktion der HPA-Achse mit abnormen Regulationen bei Patienten mit Anorexia nervosa ist gut dokumentiert *(Boyar et al. 1977; Brambilla et al. 1985; Gold et al. 1986; Cavagnini et al. 1986; Kaye et al. 1987; Estour et al. 1990; Ferrari et al. 1996; Licinio et al. 1996; Invitti et al. 1999; Hotta et al. 1986; Fichter et al. 1990).*

Zum einen ist es möglich, dass diese Störung einfach als Energiemangel gemäß der drastischen Nahrungsreduktion aufgefasst werden kann, zum anderen mag die hungerinduzierte Glucocorticoidveränderung eine Rolle spielen. Es gibt Ergebnisse, die auf glucocorticoidmodulierte Funktionen des Zentralnervensystems hindeuten, wie Stimulationswahrnehmung und Informations-Processing *(Carpenter und Gruen 1982; Reus 1984; Rubinow et al. 1984;*

*Wolkowitz et al. 1990; Starkman et al. 1992; Newcomer et al. 1994; Lupien et al. 1994; McEwan und Sapolsky 1995). Laessle et al. (1992)* schlugen eine mögliche Rolle des Cortisols bei Entwicklung von Aufmerksamkeitsdefiziten bei Patienten mit Essstörungen vor. Auch *Seed et al. (2000)* entdeckten eine signifikante Beeinträchtigung bei Aufmerksamkeit und Gedächtnisleistung bei Patienten mit Anorexia nervosa, verglichen mit gesunden Probanden, obwohl sie keine direkte Beziehung zwischen dem Grad des Hypercortisolismus und der neuropsychologischen Beeinträchtigung feststellen konnten. Der endogene Hypercortisolismus induziert nicht die physischen Charakteristika des Cushing-Syndroms und wird von einer relativ beeinträchtigten adrenal-androgenen Sekretion begleitet *(Bell et al. 1966; Vanluchene et al. 1979; Winterer et al. 1985),* die durch ein Sinken des Verhältnisses von Plasmadehydroepiandrosteron und Cortisol verdeutlicht wird *(Zumoff et al. 1983).* Der Hypercortisolismus kann eher als eine Konsequenz der chronischen Nahrungsrestriktion verstanden werden, als eine Vorbedingung vor Auftreten der Störung, die zu einer biologischen Adaptation des Hungerns führt *(Fichter und Pirke 1990; Kaye et al. 1990).*

Eine Störung im Cortisolmetabolismus kann nach heutigem Kenntnisstand ausgeschlossen werden, da der relative Anteil an Sulfat, Glucuronide und freier Fraktion des Tetrahydrocortisons im Patientenurin keinen Hinweis auf einen Defekt in der Metabolisation dieser Steroidmetabolite aufweist und bei Patientinnen mit Anorexia nervosa die Ausscheidungsraten der vier Glucocorticoidtetrahydro-Metabolite Tetrahydrocortison, Allotetrahydrocortison, Tetrahydrocortisol und Allo-Tetrahdryocortisol, bezogen auf die totale Steroidausscheidung ähnlich der Ausscheidungsraten von gesunden Probandinnen unter basalen Bedingungen und unter ACTH-Stimulation war *(Vierhapper et al. 1990). Monteleone et al. (2001)* beschreibt Essstörungen als chronische Stressbedingungen und folgert daraus den Hypercortisolismus. *Vierhapper et al. (1990)* beschreiben eine gesteigerte Cortisolsekretion bei Patienten mit Anorexia nervosa und vermuten einen geschwindigkeitslimitiernden Schritt in der Transformation des Cortisols zu seinen Hauptmetaboliten, sowie eine verminderte metabolische Clearance des Cortisols bei Patienten mit Anorexia nervosa. Außerdem zeigt der Mangel an Glucocorticoid-Metaboliten relativ zu Cortisol bei Patienten mit Anorexia nervosa … warum bei Patienten mit Anorexia nervosa dies nicht charakteristische Symptome des Cushing-Syndrom induziert.

Unbehandelte Patienten mit Anorexia nervosa zeigten erhöhte Plasma- und Speichelcortisolkonzentrationen und erniedrigte Cortisolsuppression nach DST in Plasma und Speichel. Diese Ergebnisse bekam man weniger ausgeprägt, aber immer noch statistisch signifikant bei behandelten Patienten mit Anorexia nervosa. Die Cortisolkonzentrationen waren nicht korre-

liert mit den Depressions- und Angstscores gemäß HAM-A und HAM-D *(Putignano et al. 2001).* Zudem gibt es keine Korrelation bei Patienten mit Anorexia nervosa zwischen den Plasmakonzentrationen neuroaktiver Steroide und depressiven Symptomen, Aggressivität, klinischen Maßstäben zur Ernährungszustandsbeurteilung wie Körpergewicht und Body Mass Index *(Monteleone et al. 2001).*

*Limone et al. (2000)* bringt bei Patienten mit Anorexia nervosa einen Zusammenhang zwischen proinflammatorischen Cytokinen als immunologische Abnormitäten und einer HPA-Achsen-Überaktivität, das heißt gesteigerten Cortisolwerten. Es bestand eine positive Korrelation zwischen IL-1b und Serumcortisol bei Patienten mit Anorexia nervosa, wohingegen diese Korrelation bei gesunden Probanden negativ war.

### 1.3 Mirtazapin

Bis in die frühen 80-iger Jahre des vorangegangenen Jahrhunderts beherrschten die trizyklischen Antidepressiva als Antidepressiva der ersten Generation den klinischen Alltag.

Ab Anfang der 80-iger Jahre kam die zweite Generation der Antidepressiva auf den Markt, zu denen zum Beispiel Mianserin und Maprotilin zählen. Neben einem veränderten Nebenwirkungsprofil besitzen diese Präparate einige andere Nachteile wie Konvulsionen oder Agranulozytosen.

Ein großer Fortschritt stellten Ende der 80-iger Jahre die selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) dar. Obwohl sie weniger effizient als konventionelle Antidepressiva waren, waren sie einfacher und sicherer zu handhaben und verdrängten deshalb die konventionellen Medikamente.

Die dritte Generation der Antidepressiva beinhaltet zum Beispiel die Präparate Venlafaxin, Reboxetin, Nefazodon und Mirtazapin, dessen Handelsname Remergil® lautet.

Mirtazapin stellt ein neues Antidepressivum mit zweifacher Wirkung dar. Es ist ein NaSSa, ein noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum, welches noradrenerge und 5-HT1A-modulierte Neurotransmission steigert, indem es als ein Antagonist an den zentralen α2-adrenergen Autorezeptoren und Heterorezeptoren fungiert und zudem 5-HT2- und 5-HT3-Rezeptoren postsynaptisch blockiert. Mirtazapin ist kein Wiederaufnahmehemmer.

### 1.3.1 Pharmakologie

Mirtazapin ist ein 6-aza Derivat von dem trizyklischen Antidepressivum Mianserin. Der chemische Name von Mirtazapin lautet 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-2-Methylpyrazino(2,1-a)-pyrido(2,3-c)benzazapin und sein molekulares Gewicht beträgt 265,36. Es besitzt zwei pharmakologisch aktive Enantiomere.

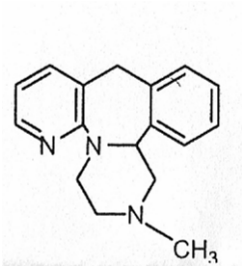



Bild 1 aus: Antilla S. A. K. und E. V. J. Leinonen: A Review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Reviews Vol. 7, No. 3, pp. 249-264.*

Die antidepressive Wirkung von Mirtazapin ist mit der Steigerung der Transmission des serotonergen und adrenergen Systems im ZNS assoziiert *(Kasper et al. 1997).* Der noradrenerge Effekt ist der Blockade der inhibitorischen präsynaptischen α2-Autorezeptoren zuzuschreiben, was zu einer gesteigerten Norepinephrinausschüttung in den synaptischen Spalt führt und zu einer gesteigerten postsynaptischen Verfügbarkeit dieses Neurotransmitters, wobei keine Inhibition der Norepinephrinwiederaufnahme stattfindet. Außerdem antagonisiert Mirtazapin α2-Heterorezeptoren in den serotonergen Nervenendigungen und bewirkt dadurch eine erhöhte Serotoninausschüttung. Weil es auch 5-HT2- und 5-HT3-Rezeptoren blockiert, ist nur die 5-HT1A-modulierte Serotonintransmission erhöht *(De Boer et al. 1996).*

| *Rezeptor* | *Wirkung von Mirtazapin auf den Rezeptor* | *Konsequenz für die Neurotransmission* | *Klin. Anwendung* |
|---|---|---|---|
| $\alpha_2$-Auto | Blockade | Noradrenalin-Erhöhung | antidepr. Wirkung |
| $\alpha_1$-Adreno | minimale Beeinflussg. | Serotonin-Erhöhung (über Impulsfrequenz) | orthostatische Hypotonie<br>Reflextachykardie<br>Schwindel selten |
| $\alpha_2$-Hetero | Blockade | Serotonin-Erhöhung | |
| 5-$HT_{1a}$ | keine Bindung | spezifische Serotonin-Transmission | antidepr. Wirkung |
| 2-$HT_2$ | Blockade | - | Anxiolyse<br>Schlafverbesserung<br>Erhalt sexueller Fkt.<br>Agitation kaum vorh. |
| 2-$HT_3$ | Blockade | - | Übelkeit, Erbrechen<br>Durchfall nicht häufiger als bei Placebo |
| Muscarin | kaum | - | anticholinerge NW selten |
| Histamin | Blockade | | Schläfrigkeit<br>Benommenheit<br>Gewichtszunahme |

Tabelle 1: Mirtazapin: Übersicht über pharmakologische Wirkmechanismen und die daraus resultierende klinische Relevanz (Organon GmbH 1996)

Mirtazapin hat eine hohe Affinität bezüglich des Histamin H1-Rezeptor und eine geringe zu dopaminerge und muscarinisch-cholinerge Rezeptoren *(Holm et al. 1999).* Es hat ebenfalls eine niedrige Affinität zu 5-HT1A-, 5-HT1B- und 5-HT1D-Rezeptoren *(De Boer 1996).*
Das S(+)-Enantiomer ist verantwortlich für den 5-HT2- und α2-Rezeptorantagonismus, das R(-)-Enantiomer blockt den 5-HT3-Rezeptor *(Jefferson et al. 1998).*

| Receptor | Affinity ($pA_2$ or $pK_i$) |
|---|---|
| $\alpha_2$-Adrenergic autoreceptor | 7.7 |
| $\alpha_2$-Adrenergic heteroreceptor | 8.0 |
| Postsynaptic $\alpha_2$-adrenoceptor | 7.3 |
| Presynaptic $\alpha_2$-adrenoceptor | 6.8 |
| $\alpha_1$-Adrenoceptor | 6.5 |
| Serotonin 5-$HT_{1A}$ | 5.3 |
| Serotonin 5-$HT_{1B}$ | 4.9 |
| Serotonin 5-$HT_{1D}$ | 5.3 |
| Serotonin 5-$HT_{2A}$ | 8.2 |
| Serotonin 5-$HT_{2B}$ | 6.7 |
| Serotonin 5-$HT_{2C}$ | 7.9 |
| Serotonin 5-$HT_3$ | 8.1 |
| Histamine $H_1$ | 9.3 |
| Muscarinic | 6.2 |
| Dopamine $D_1$ | 5.8 |
| Dopamine $D_2$ | 5.6 |

Tabelle 2 aus: Anttila S. A. K. und E. V. J. Leinonen (2001): A Review of the pharmacological and clinical profile of Mirtazapin. *CNS Drug Reviews Vol. 7, No. 3, pp 249-264.*

### 1.3.2 Pharmakokinetik

Bei gesunden Probanden wird Mirtazapin schnell absorbiert nach einmaliger Gabe und seine Spitzenplasmakonzentration wird innerhalb von 1 bis 2,1 h erreicht *(Timmer et al. 2000).* Bei mehrmaliger Gabe erreicht Mirtazapin sein Cmax nach 1,1 bis 2,9 h. Es bindet unspezifisch und reversibel an Plasmaproteine. Seine absolute Bioverfügbarkeit ist ungefähr 50 % *(Timmer et al. 2000).* Bei Anwesenheit von fettreicher Nahrung kann man einen geringen Absorptionseffekt feststellen *(Cohen et al. 1997).* Mirtazapin wird vor allem in der Leber metabolisiert, seine Eliminationshalbwertszeit beträgt zwischen 20 und 40 h und der steady state wird bei Erwachsenen nach 4 Tagen, bei Älteren nach 6 Tagen erreicht (*Timmer et al. 2000).* Die Cytochrome P450 (CYP), Isoenzym CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4 sind hauptverantwortlich für seinen Metabolismus *(Holm et al. 1999),* wobei CYP2D6 als das aktivste Metabolismusenzym vermutet wird *(Dodd et al. 2000).*

### 1.3.3 Sicherheit

Die Nebenwirkungen des Mirtazapin sind zum Großteil mild und transient. Bei geringen Dosen sind die Nebenwirkungen, die mit dem H1-Rezeptorblockeffekt assoziiert sind, wie

exzessive Sedation und erhöhtes Körpergewicht hervorstechend *(Fawcett et al. 1998).* Schläfrigkeit wurde in mehreren Studien *(Bremner et al. 1995; Marttila et al. 1995; Mullin et al. 1996),* trockener Mund in einer Studie *(Richou et al. 1995)* festgestellt.

Generell ist mit Mirtazapin Gewichtszunahme sowohl kurzfristig als auch langfristig assoziiert *(Fava et al. 2000),* wobei die Gewichtszunahme nicht so zwangsläufig erfolgt wie bei den trizyklischen Antidepressiva.

Die größte Gewichtszunahme findet in den ersten 4 Wochen statt *(Goodnick et al. 1999).*

Gewichtszunahme ist eine weitere Nebenwirkung, die signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität hat und die meisten Bedenken bei Frauen darstellt, die mit antidepressiver Therapie beginnen *(Kent et al. 2000).*

Die Beeinträchtigung der Sexualität als Nebenwirkung kann gegenüber Placebo *(Sitsen und Zivkov 1995)* und Fluoxetin, Seratalin und Paroxetin *(Farah et al. 1998)* vernachlässigt werden.

Die Inzidenz von Anfällen bei Mirtazapin ist sehr gering (0,04 %), verglichen mit den trizyklischen Antidepressiva (bis zu 4 %) und Maprotilin (bis zu 16 %) *(Kasper et al. 1997).*

Keine klinisch relevanten oder signifikanten Beeinträchtigungen von Herzleistung oder Blutdruck konnten in Studien belegt werden *(Bremner et al. 1995; Bremner et al. 1996; Marttila et al. 1995; Richou et al. 1995; Van Moffaert et al. 1995; Zivkov et al. 1995).*

In einigen Fällen bewirkt Mirtazapin Veränderungen in der klinischen Chemie, wie einer Erhöhung der Alaninaminotransferase, Cholesterol und Triglyzeride *(Kent et al. 2000; Stahl et al. 1997).*

Am zweiten Behandlungstag konnte eine milde aber statistisch signifikante Verminderung der Fahrtauglichkeit festgestellt werden *(Ramaekers et al. 1998).*

Die Inzidenz von Selbstmordversuchen mit Mirtazapin ist nicht größer wie die mit anderen Medikamenten *(Richou et al. 1995; Van Moffaert et al. 1995),* wobei Somnolenz und Tachykardie die häufigsten toxikologischen Symptome während Selbstmordversuchen mit Mirtazapin sind *(Holm et al. 1999).*

In einer Fallbeschreibung verursachte der Gebrauch von Mirtazapin während dem ersten Schwangerschaftsmonat keine Komplikationen oder schädigte den Fötus auf irgendeine Art *(Simhandi et al. 1998).*

Bei Mirtazapin kam es zu einer signifikant höheren Körpergewichtszunahme verglichen mit den SSRIs *(Hoyberg et al. 1996; Smith et al. 1990).*

Es konnte ein signifikanter Unterschied in der Effizienz von Mirtazapin verglichen mit Placebo festgestellt werden und zwar zu jedem Zeitpunkt der Behandlung *(Bremner et al. 1995; Claghorn et al. 1995; Halikas et al. 1995; Khan et al. 1995; Smith et al. 1990).*

Neben diesen Effekten auf klinischer und kognitiver Ebene interessieren in dieser Arbeit vor allem die endokrinologischen Auswirkungen.
*Laakmann und Schüle (1999; 2000)* konnten zeigen, dass bei einer Tagesdosis von 15 mg Mirtazapin keine Effekt auf Wachstumshormon oder Prolaktin festzustellen ist, wobei ein deutliches Sinken der Cortisolkonzentration bei allen Individuen gemessen wurde. Ein Erklärungsversuch bezieht sich wenigstens zum Teil auf die Blockade der 5HT2A- und 5HT2C-Rezeptoren. Es blieb dennoch unklar, ob diese endokrinen Effekte nach einer Dosiserhöhung oder nach einer wiederholten Gabe bestehen bleiben.
*Laakmann und Schüle (2001)* konnten folgern, dass Mirtazapin eine effektive Strategie zu sein scheint, Hypercortisolismus zu verringern und HPA-Systemdysregulation wiederherzustellen, weil Mirtazapin anscheinend als akuter Cortisolinhibitor fungiert *(Laakmann und Schüle 2001).* Im Gegensatz zu Antidepressiva, die die Wiederaufnahme hemmen, inhibiert Mirtazapin die Cortisolsekretion und die ACTH-Sekretion bei gesunden Individuen *(Laakmann et al. 1999; Schüle et al. 2002).* Mirtazapin senkt schnell HPA-Achsenhyperaktivität bei depressiven Patienten via direkte pharmakoendokrinologische Effekte, aber diese Verbesserung der HPA-Systemdysregulation ist nicht zwangsläufig mit einer klinischen Verbesserung assoziiert *(Schüle et al. 2002).*

### 1.3.4 Vergleichende Studien mit anderen Antidepressiva

Die Metaanalyse von 5 Studien, welche Mirtazapin mit Amitriptylin vergleichen, beschreibt keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Effizienz der beiden Präparate *(Zivkov et al. 1995;Bremner et al. 1995; Sitsen et al. 1995; Mullin et al. 1996).*
Im Vergleich von Mirtazapin mit mehreren SSRIs wie Fluoxetin, Paroxetin oder Citalopram konnte festgestellt werden, dass bei Mirtazapin die Wirkung schneller eintritt *(Benkert et al. 2000; Leinonen et al. 1999; Thompson et al. 1999)* und dass am Ende der zweiten Woche Mirtazapin effektiver als irgendein anderes Präparat war *(Leinonen et al. 1999).*
Bei einem Vergleich von Mirtazapin mit Venlafaxin ergab sich ähnliche Effizienz, aber signifikant mehr Patienten brachen die Venlafaxintherapie wegen ihrer Nebenwirkungen ab *(Goodnick et al. 1999).*

### 1.3.5 Mirtazapin in Kombination mit anderen Antidepressiva

Die Addition von Mirtazapin bei Patienten mit insuffizienter Medikation hatte in mehr als 50 % der Fällen einen günstigen Effekt *(Carpenter et al. 1999).*
Bei der Diagnose Major Depression sind Mirtazapin und Paroxetin ähnlich effizient, aber ihre Kombination hatte einen stärkeren antidepressiven Effekt und könnte deshalb nützlich sein bei der Behandlung von refraktärer Depression *(Debonnel et al. 2000).*

### 1.3.6 Mirtazapin bei bestimmten Populationen

Die Clearance von Mirtazapin bei steady state war bei Japanern um 29 % niedriger als bei Kaukasiern, nach Korrektur des unterschiedlichen Körpergewichts um 18 %. Die Halbwertszeit war bei Japanern und Kaukasiern ähnlich *(Timmer et al. 2000).*
Bei Patientinnen mit postmenopausaler Depression und gleichzeitiger refraktärer Östrogensubstitutionsbehandlung zeigte sich Mirtazapin als effektives Antidepressivum *(Joffe et al. 2000).*
Zwei Fallberichte bei Patienten mit rekurrenter Depression zeigten Verbesserung von Schwere, Dauer und Frequenz der Symptome nach Mirtazapingabe *(Stamenkovic et al. 1998).*
Mirtazapin wird eine Verbesserung des Zustandes bei Patientinnen mit Brust-oder Unterleibskrebs zugeschrieben bezüglich Angstzuständen, Schlafschwierigkeiten und durch Chemotherapie hervorgerufene Nausea. Die Wirkung bezüglich Nausea wird der Blockade der 5-HT3-Rezeptoren zugeschrieben *(Thomson et al. 2000).*
Der Behandlungseffekt von Mirtazapin gegenüber Placebo bei Patienten mit Depression war signifikant größer *(Fawcett et al. 1998).*
Auch Patienten mit Panikattacken *(Vester-Blokland et al. 2000)* und chronisch posttraumatischer Stressstörung *(Connor et al. 1999)* ziehen Nutzen aus der Mirtazapinbehandlung.
Desweiteren konnte bei Schizophrenie eine Reduktion der negativen Symptome beobachtet werden, wenn sie neben Haloperidol adjuvant Mirtazapin bekamen *(Ichim et al. 2000).*
Mirtazapin mag in der Behandlung von Bulimie und Fressattacken hilfreich sein *(Turan et al. 2000).*

## 1.4 Cortisol und Antidepressiva

### 1.4.1 Pharmakoendokrinologie von Antidepressiva in Hinblick auf die HPA-Achse

Die Beurteilung der HPA-Achse erscheint am besten durch die gleichzeitige Bestimmung von Cortisol und ACTH möglich, da ACTH die Cortisolfreisetzung bestimmt und Cortisol im Sinne eines negativen Feedbackmechanismus auf die ACTH-Sekretion einwirkt *(Jones et al. 1972; 1983).*
Bei psychotrophen Drogen mit verschiedenen Effekte auf das zentrale Neurotransmitter-system konnten klar unterscheidbare Effekte auf die HPA-Achsen Sekretion nachgewiesen werden *(Laakmann 1987; Laakmann et al. 1990a;b).* Deshalb können psychotrophe Mittel durch ihre bestimmten pharmakoendokrinologischen Profile charakterisiert werden *(Laakmann et al. 1999).*

Cortisolsekretion kann sowohl mit NA- als auch mit 5-HT-wideraufnahmehemmenden Antidepressiva erhöht werden. Dieser Stimulationseffekt der Antidepressiva auf die Cortisol-sekretion ist moduliert via Stimulation der ACTH-Sekretion der Hypophyse bei männlichen Probanden *(Laakmann et al. 1987).*
Die psychoendokrinologische Forschung hinblicklich der Cortisolfreisetzung nach Antide-pressivagabe war am Ende der 70-iger Jahre widersprüchlich. So fanden *Syvälahti et al. (1979a)* eine geringfügige Cortisolerhöhung nach Gabe des Antidepressivums Zimelidin, während *Alagna und Masala (1979)* nach Gabe von Nomifensin keinen Effekt auf die Cortisolerhöhung nachweisen konnten.
Desweiteren konnten *Imura et al. (1973)* und *Wirz-Justice et al. (1976)* bei Probanden die Cortisolsekretion mit 5-HTP stimulieren.

Es konnte im Rattenversuch gezeigt werden, dass die Aktivierung von 5-HT1A, 5-HT2A und 5-HT2C, aber nicht von 5-HT3 Rezeptoren erhöhte Plasmalevel von Corticosteron produziert. In diesem Zusammenhang zeigte *Berendsen et al. (1996),* dass serotonerge Modulation der ACTH-Freisetzung via CRH in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle spielt.

Obwohl erhöhte HPA-Systemaktivität bei Patienten mit Depression eine Adaptation an den Stress sein mag um die Hämostase aufrecht zu erhalten, wurde die erhöhte HPA-System-

aktivität mit langfristigen Medikamenteneffekten in Verbindung gebracht *(Gold und Chrousos 1999; McEwan 2000).*

*Heuser et al. (2003)* vermuten, dass die basale HPA-Systemaktivität bei Patienten mit Depression, gemessen mit der Speichelcortisolkonzentration sowohl von der Antidepressivaklasse als auch vom klinischen Ergebnis abhängt.

Während der Behandlung mit Antidepressiva zeigten *Holsboer-Trachsler et al. (1991),* dass die abnorme HPA-Achsenaktivierung bei Patienten mit Depression parallel mit der klinischen Remission verbessert werden konnte.

Bei Patienten mit Depression ist die HPA-Achsenaktivität abhängig von der Behandlung erhöht. *Pariante und Miller (2001)* schlagen deshalb vor, dass Antidepressivatherapie die HPA-Achsenfunktion eventuell normalisiert durch eine Expressionserhöhung der Glukokortkoidrezeptoren und eines folgenden verstärkten HPA-Feedbackmechanismusses. Somit erscheint in diesem Kontext eine medikamentöse Therapie der Depression mit Antidepressiva hinblicklich der endokrinologischen Parameter als sinnvoll.

### 1.4.2 Endokrinologische Effekte von Antidepressiva auf die ACTH- und Cortisolsekretion bei gesunden Probanden

Als grobe Richtlinie kann man sagen, dass bei noradrenergen Antidepressiva eine Cortisolstimulation (via α1-Rezeptoren) und eine Wachstumshormonstimulation (via α2-Rezeptoren) stattfindet, wohingegen bei serotonergen Antidepressiva auch eine Cortisolstimulation (via 5-HT1- und 5-HT2-Rezeptoren) und eine Prolaktinstimulation (via 5-HT1A-Rezeptoren) stattfindet.

In der folgenden Tabelle sind die exakten Beziehungen der Antidepressiva, der Rezeptorwirkung und der Hormonstimulation noch einmal aufgelistet.

Tabelle 3

Der Einfluss von Antidepressiva auf die Wiederaufnahme von Neurotransmittern in vitro (IC 50-Werte) und auf GH-, PRL- und COR-Sekretion beim Menschen, modifiziert nach Hyttel (1982, 1994). IC 50-Werte in (nM); -* = IC 50 > 1000 nM; NA = Noradrenalin; 5-HT = Serotonin; DA = Dopamin; +++ = starke Stimulation; ++ = moderate Stimulation; + = schwache Stimulation; - = Inhibition; 0 = kein signifikanter Effekt; na = nicht verfügbar

| NA | 5-HT | DA | | | | GH | PRL | COR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | |
| 0,9 | 210 | -* | Desipramin (1) | 25 mg | iv | +++ | ++ | +++ |
| | | | Desipramin (1) | 100 mg | po | +++ | + | +++ |
| 14 | 35 | -* | Imipramin (2) | 100 mg | po | ++ | +++ | +++ |
| 0,6 | 0,2 | 2,8 | Venlafaxin (3) | 75 mg | po | + | ++ | +++ |
| 1,1 | -* | -* | D-Oxaprotilin (1) | 75 mg | iv | +++ | 0 | +++ |
| -* | -* | -* | L-Oxaprotilin (1) | 75 mg | po | 0 | 0 | 0 |
| 8,0 | -* | -* | Maprotilin (4;5) | 50 mg | po | ++ | 0 | na |
| 6,6 | 830 | 48 | Nomifensin (1) | 200 mg | po | ++ | - | na |
| 24 | 1,5 | -* | Clomipramin (1) | 25 mg | iv | ++ | +++ | +++ |
| | | | Clomipramin (1) | 100 mg | po | ++ | + | + |
| -* | 2,4 | -* | Indalpin (1) | 25 mg | iv | 0 | ++ | +++ |
| 370 | 6,8 | -* | Fluoxetin (6;7) | 80 mg | po | 0 | 0 | +++ |
| 620 | 3,8 | -* | Fluvoxamin (8) | 100 mg | po | na | na | +++ |
| -* | 1,8 | -* | Citalopram (9) | 20 mg | iv | 0 | +++ | +++ |
| 7,3 | 6,6 | 5,7 | Mirtazapin (10) | 15 mg | iv | 0 | 0 | - |

(1) Laakmann 1988; (2) Nutt et al. 1987; (3) Daffner et al. 1996; (4) Sawa et al. 1982 ; (5) Koizumi et al. 1986 ; (6) Von Bardeleben et al. 1989 ; (7) Petraglia et al. 1984 ; (8) Skene et al. 1994; (9) Seifritz et al. 1996; (10) Laakmann et al. 1999; Schüle et al. 2002;

### 1.4.3 Endokrinologische Effekte von Antidepressiva auf die ACTH- und Cortisolsekretion bei depressiven Patienten

Die Auswirkungen bei Mirtazapingabe sind im Folgenden zusammengefasst.
Mirtazapin vermindert signifikant die Cortisolsekretion bei Patienten mit Depression akut *(Laakmann et al.1999),* mit einem Minimumcortisollevel nach dreiwöchiger Therapie *(Laakmann et al. 2003).*
Es scheint so, als ob 5-HT einer der physiologischen Faktoren ist, der in die CRH-Stimulation auf dem Hypothalamuslevel involviert ist *(Cavagnini et al. 1976).*
Die down-Regulation des hyperaktiven HPA-Systems mag zur antidepressiven Effizienz von Mirtazapin beitragen *(Schüle et al. 2001).*
Mirtazapin verringert effektiv den ACTH- und Cortisolüberschuß während des DEX/CRH-Tests sowohl bei Respondern, als auch bei Nonrespondern während einer Woche *(Schüle et al. 2003).*

Dem gegenüber stehen die Erkenntnisse über Amitriptylin, deren wichtigste Aspekte im Folgenden skiziert werden und gegenüber Mirtazapin eine kritische Würdigung erfahren.

Antidepressive Medikation mag bei Patienten mit Depression einige Aspekte der abnormalen HPA-Achsenaktivität normalisieren *(Ribeiro et al. 1993).*
Es gibt Hinweise, dass Antidepressiva mit wiederaufnahmehemmender Funktion eine Rolle spielen bei der allmählichen Normalisierung der HPA-Systemhyperaktivität *(Holsboer et al. 2000; Heuser et al. 1996),* wobei diese Antidepressiva akut die ACTH- und Cortisolsekretion stimulieren *(Laakmann et al. 1988; Laakmann et al. 1986; Hennig et al. 2000; Hennig et al. 2002)* und vielleicht die HPA-Achsenhyperaktivität bei Patienten mit Depression normalisieren via einer Hochregulation des Glucocorticoidrezeptor-mRNA-Levels und einer Verstärkung der Glucocorticoidrezeptorfunktion *(Barden und Holsboer 1995).*
Amitriptylin, obwohl es klinisch nicht effektiver ist als Paroxetin, senkt HPA-Achsenaktivität in einem viel größeren Umfang als Paroxetin *(Deuschle und Heuser et al.2003).*
Der Vollständigkeit halber muss noch ergänzt werden, dass das Lebensalter ein wichtiger Faktor der verstärkten ACTH- und Cortisolausschüttung während des DEX/CRH-Tests ist *(Heuser et al. 1996).*

Das Antidepressivum Tianeptin wiederum vermindert serotonerge Transmission über eine gesteigerte präsynaptische neuronale Wiederaufnahme von 5-HT, wobei Tianeptin depressive Symptome signifikant in allen Effizienzmessgrößen verbessert mit keinem signifikanten Unterschied zu Paroxetin *(Nickel et al. 2003).* In Hinblick auf das HPA-System kann man sagen, dass dauerhafte Behandlung mit Tianeptin zu einer signifikanten Verringerung der Konzentrationen von CRH (- 12 %) und ACTH (-21 %) führt *(Delbende C, Delarue C., Lefebre H. et al. 2000).*
Im DEX-CRH-Test werden die wegen der Dexamethasonvorbehandlung anfänglich hohen Plasmakonzentrationen von ACTH und Cortisol verringert und normalisieren sich während der antidepressiven Therapie. Tianeptin führt zu einer Normalisierung der HPA-Achsenaktivität, die durch das Sinken der Plasmakonzentrationen von ACTH und Cortisol dargestellt wird *(Nickel et al. 2003).*

Die akute Cortisolinhibition bei gesunden Probanden und Patienten mit Depression nach Gabe von Mirtazapin ist gemäß des pharmakoendokrinologischen Effekts dieses Antidepressivums (wahrscheinlich akute Reduktion der hypothalamischen CRH-Sekretion durch Blockade der zentralen 5-HT2- und/oder H1-Rezeptoren), was unterschiedlich zu sein scheint zu der allmählichen Normalisierung der ACTH- und Cortisolsekretion, die während der Behandlung mit Wiederaufnahmehemmern wie Amitriptylin gefunden wurde *(Heuser et al. 1996).*

Trotzdem scheint Mirtazapin eine effektive Strategie zu sein, HPA-Achsendysfunktionen bei Patienten mit depressiver Störung auf dem hypothalamischen Level zu behandeln *(Schüle et al. 2003).*

Es ist aber nicht bewiesen, dass Behandlung mit Antidepressiva unweigerlich zu niedrigeren Cortisolkonzentrationen bei jeder Patientengruppe führt *(Deuschle et al. 2003).*

## 1.5 Fragestellung

Die Anorexia nervosa als psychiatrische Erkrankung mit der höchsten Morbidität und der geringsten Rate an vollständigen Heilungen *(Herzog et al. 1999)* soll auf die Pathomechanismen hin untersucht werden, die den gut dokumentierten Hypercortisolismus *(Landon et al. 1966; Warren und Vandeweile 1973; Boyar et al. 1977; Walsh et al. 1978; Casper et al. 1979; Doerr et al. 1980; Gerner und Gwirtsman 1981; Walsh et al. 1981)* bedingen. Zudem soll geprüft werden, ob ein Zusammenhang besteht zwischen Anorexia nervosa und einer möglichen Zweitdiagnose depressive Störung. Der Wirkstoff Mirtazapin ist in dieser Fragestellung von besonderem Interesse, da es zum einen ein effektives Antidepressivum ist *(Zivkov et al. 1995; Bremner et al. 1995; Sitsen et al. 1995; Mullin et al. 1996)*, zum anderen die Wirkung hat, den Appetit anzuregen und zu Gewichtszunahme zu führen *(Fava et al. 2000; Fawcett et al. 1998).* Anhand klinischer Parameter soll dann eine Beurteilung über die Eignung von Mirtazapin in der Therapie der Anorexia nervosa getroffen werden.
Deshalb sollen in der vorliegenden Untersuchung und im Kontext der Fachliteratur und der neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse folgende Fragestellungen bearbeitet werden.

Im klinischen Aspekt soll die Pharmakotherapie der Anorexia nervosa mit Mirtazapin beurteilt werden und der Einfluss von Mirtazapin auf Gewichtszunahme, EDI-2 und HAMD (> Depression) dargestellt werden.
Im endokrinologischen Aspekt soll der Einfluss von Mirtazapin auf Cortisol im Speichel bei Anorexiepatientinnen analysiert werden und die Frage beantwortet werden, ob eine Therapie des Hypercortisolismus mit Mirtazapin sinnvoll ist.
Die Bedeutung von demographischen Variablen wie Alter, Dauer der Ersterkrankung etc. hinblicklich klinischer und endokrinologischer Effekte soll analysiert werden.
Abschließend sollen noch mögliche Zusammenhänge der endokrinologischen Effekte (z. B. Cortisolsekretion) mit den klinischen Effekten (z. B. Gewichtszunahme, Abnahme einer depressiven Begleitsymptomatik, Mittel der ersten Wahl, adjuvante Therapie etc.) bei Mirtazapintherapie aufgezeigt werden.

## 2. Methoden

### 2.1 Patientinnen

Es wurden n = 5 weibliche Patientinnen im Alter zwischen 20 und 29 Jahren in die Studie eingeschlossen (das mittlere Alter betrug 24 Jahre).
Alle Patientinnen erklärten zu Beginn der Studie schriftlich ihr informiertes Einverständnis entsprechend der Deklaration von Helsinki/Tokio (1979). Dabei wurden sie über mögliche Nebenwirkungen der Untersuchungssubstanz Mirtazapin wie Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Herzklopfen, Unruhe, Tremor, Hitzewallungen, Schwitzen, Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, bitterer Geschmack, Müdigkeit, Schläfrigkeit und Sedierung aufgeklärt.
Außerdem erklärten sie schriftlich die Erlaubnis, die gewonnen Daten unter Wahrung der Anonymität der Patientinnen zu publizieren.
Als Einschlusskriterium diente die Diagnose Anorexia nervosa nach DSM-IV. Alle Patientinnen befanden sich zur stationären Therapie in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München auf der Station C3.

### 2.2 Untersuchungsdesign

Jede Patientin erhielt Mirtazapinmedikation nach folgendem Schema:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Tag | -1 | 0 mg | 0-0-0-0 |
| Tag | 0 | 15 mg | 15-0-0-0 |
| Tag | 1 | 30 mg | 15-0-0-15 |
| Tag | 2-21 | 45 mg | 15-0-0-30 |

Wobei die erste Gabe unmittelbar jeweils nach dem Frühstück um 8.00 Uhr erfolgte, die zweite Gabe 12 Stunden später um jeweils 20.00 Uhr.

Untersuchungen und Analysengewinnung wurden an folgenden Tagen durchgeführt:

Tag -1
Tag 0
Tag 7
Tag 21

Um die Cortisolbestimmung im Speichel erheben zu können wurde nach folgendem Muster stündlich von 8.00 Uhr bis 20.00 Uhr (n=13) zum Zeitpunkt t eine Speichelprobe genommen:

t = 0 min
t = 60 min
t = 120 min
t = 180 min
t = 240 min
t = 300 min
t = 360 min
t = 420 min
t = 480 min
t = 540 min
t = 600 min
t = 660 min
t = 720 min

Zu diesem Zweck verwendete man Salivetten® (Fa. Sarstedt AG & Co, Nürnbrecht).

Ab 8.00 Uhr wurde der Urin 24 Stunden gesammelt, um die Cortisolmenge ermitteln zu können, die via Urin ausgeschieden wurde und um das Urinvolumen messen zu können.
Während der 4 untersuchten Tage wurde das Körpergewicht und Körpergröße zur Ermittlung des BMI festgestellt, die Patientinnen wurden gebeten, alleine den EDI-2-Bogen auszufüllen und wurden gebeten mit einer befragenden Person den HAMD-21 zu beantworten.

Unabhängig von den 4 Untersuchungstagen wurden folgende klinische Verlaufdaten bei den Patientinnen erhoben:

- Geburtsdatum
- Dauer des stationären Aufenthalts
- Anzahl der stationären Aufenthalte
- Ersterkrankungsalter
- Diagnose nach DSM-IV und Subspezifität
- Psychiatrische Zweitdiagnose
- Dauer der Anorexie, Entstehungsalter, Dauer der aktuellen Krankheitsphase
- Vorbehandlung medikamentös
- Vorbehandlung psychotherapeutisch
- Auswaschphase vor Tag -1
- Begleitmedikation
- CGI-Werte zur Dokumentation des klinischen Verlaufs
- Körpergröße
- Körpergewicht
- Body Mass Index

## 2.3 Testsubstanz Mirtazapin

Den Patientinnen wurde die Testsubstanz Mirtazapin in Tablettenform (1/2 Tablette Remergil® entspricht 30 mg Mirtazapin; Tablette mit Bruchrille; von Organo GmbH, 85762 Oberschleißheim) mit Wasser p. o. verabreicht.

## 2.4 Hormonbestimmung

### 2.4.1. Cortisol im Speichel

Die Speichelproben wurden unter Zuhilfenahme von speziellen Röhrchen gewonnen, die kleine Wattestäbchen enthielten (Salivette, Sarstedt, Rommelsdorf, Deutschland). Die

Patientinnen wurden gebeten, die Röhrchen zu nehmen, sie zu öffnen und das Wattestäbchen in den Mund zu nehmen. Nach dreiminütigem Kauen mussten die Patientinnen das Wattestäbchen wieder aus dem Mund nehmen und es wieder in das Röhrchen einbringen. Nach dem Sammeln der Proben wurden diese bis zur Bestimmung bei -30 °C eingefroren. Vor der Messung der Cortisolkonzentrationen wurden die Proben aufgetaut und zentrifugiert (10 min lang mit 4000 g). Für die Bestimmung der Cortisolkonzentration wurde ein hochsensitiver, kommerzieller, FDA-geprüfter Lumineszenz-Immuno-Assay (LIA) benutzt (IBL, Hamburg, Deutschland). Um eine hohe Inter-Assay-Varianz zu vermeiden, wurden alle Proben mit Reagenzien des selben Bestimmungs-Kits zweifach bestimmt, wobei ein automatisches Analysegerät zur Anwendung kam (Labotech, Biochem, Freiburg, Deutschland). Auf diese Weise konnte eine äußerst kleine Intra-Assay-Varianz erzielt werden (CV < 5 %).

Obwohl Speichel kein Ultrafiltrat des Plasmas ist, sondern eine komplex zusammengesetzte Flüssigkeit, die aktiv durch energieverbrauchende Prozesse synthetisiert wird, konnten *Ving et al. (1983)* eine ausgezeichnete lineare Korrelation zwischen der Cortisolkonzentration im Speichel und der Konzentration des freien, nicht gebundenen Cortisols im Serum nachweisen, wobei das freie Cortisol als der physiologisch wirksame Anteil der Gesamtcortisolmenge des Blutes betrachtet wird. Da Speichelproben wesentlich einfacher zu gewinnen sind als Blutproben und außerdem der Einstichstress und die damit verbundene Hormonveränderung wegfällt, ist die Bestimmung der Cortisolkonzentration im Speichel eine häufige Untersuchungsmethode geworden *(Vining und McGinley 1987).*

Allerdings beträgt die Cortisolkonzentration des Speichels nur etwa 5% derjenigen des Serums, was wesentlich empfindlichere Untersuchungsmethoden bei der Speichelcortisolbestimmung nötig macht.

Biochemische Analyse

Hochsensitiver Lumineszenz-Immuno-Assay (IBL, Hamburg, Deutschland)

Assaycharakteristika: untere Nachweisgrenze: 0,16 ng/ml

Linearer Messbereich: 0,5-50 ng/ml

Intra-Assay-CV: < 5%

Inter-Assay-CV: < 5%

2.4.2. Cortisol im 24-h-Urin

Dieser Wert wurde radioimmunologisch mit Hilfe eines Flüssigphasen-Radioimmunoassay (Cortisol-RIA mit Doppelantikörper/PEG-Trennung 125-J, DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, Deutschland) gemessen.
Das Prinzip dieses RIA beruht auf der kompetitiven Verdrängung eines radioaktiv markierten Antigens (z. B. 125-J-Cortisol) aus der Bindung an einen spezifischen Antikörper durch das in der Probe befindliche, nicht markierte Antigen (z. B. Cortisol). Das so freigesetzte markierte Antigen muss nun eluiert werden, um im nächsten Arbeitsschritt entweder die Radioaktivität des abgetrennten markierten Antigens (z. B. 125-J-Cortisol) oder des in der Bindung an den spezifischen Antikörper des Testsets verbliebenen 125-J-Cortisol in einem g-Szintillations-zähler zu bestimmen. Die Zahl der gezählten counts per minute (cpm) verhält sich umgekehrt proportinal bzw. proportinal zur Menge des in der Probe befindlichen Hormons.

Biochemische Analyse
Cortisol-RIA mit Doppelantikörper/PEG-Trennung 125-J
DCP Biermann GmbH, Bad Nauheim, Deutschland
Die berechneten Intra-Assay Variationskoeffizienten für den Cortisol-RIA von DCP Biermann GmbH bewegen sich zwischen 3.0-5,1% (7 mal n=20), die Inter-Assay Variationskoeffizienten liegen zwischen 4,0 und 6,4% (3 mal n=20).

## 2.5 Auswertung

Es werden von folgenden Daten im Rahmen einer deskriptiven Statistik Minimum, Maximum, Mittelwert, Standard Error of Mean (SEM) und Standard Deviation (SD) ermittelt: Alter (Jahre), Anzahl der Stationären Aufenthalte, Ersterkrankungsalter (Jahre), Krankheitsdauer insgesamt (Wochen), Krankheitsdauer aktuell (Wochen), Aufenthaltsdauer (Tage), Anzahl der psychotherapeutischen Vorbehandlungen, Dauer des stationären Aufenthalts bis Studienbeginn (Tage) und Körpergröße (Meter).

Es werden von folgenden Daten im Rahmen einer schließenden Statistik Minimum, Maximum, Mittelwert, Standard Error of Mean (SEM) und Standard Deviation (SD) ermittelt:

Körpergewicht (kg), BMI (kg/m²), CGI, HAMD-21, EDI-2, Cortisolmenge im 24-h-Urin (ng/24 h), Speichelcortisolkonzentration (nmol/l) und Integral der Cortisolabnahme im Speichel (nmol/l · h). Im Anschluß werden diese Daten im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung geprüft. Sind sie es nicht, werden sie logarithmiert. Anschließend werden alle Daten im Mauchly-W-Test auf Sphärizität geprüft. Falls die Sphärizität nicht gegeben ist, wird eine Epsilon-Korrektur nach Huyn-Feldt durchgeführt.
Dann werden die Tests der Haupteffekte durchgeführt, der Test der Multivariate nach Wilks-Lambda und der Univariate-F-Test. Wenn diese Tests signifikante Ergebnisse liefern, wird der post-hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur des alpha-Fehlers durchgeführt. Am Ende werden ausgewählte Korrelationen auf ihre statistische Signifikanz überprüft.

Es wird angenommen, dass eine statistische Signifikanz bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ gegeben ist.

Unter dem Punkt 6. Tabellen sind ausgewählte Tabellen der erfassten Daten aufgeführt.

Keine der Patientinnen klagte über Nebenwirkungen.

Die Datenanalyse und das Erstellen von Graphiken und Tabellen erfolgt am Computer mit hilfe der Programme SPSS 12.0, Excel, Word und Windows XP Home Edition.

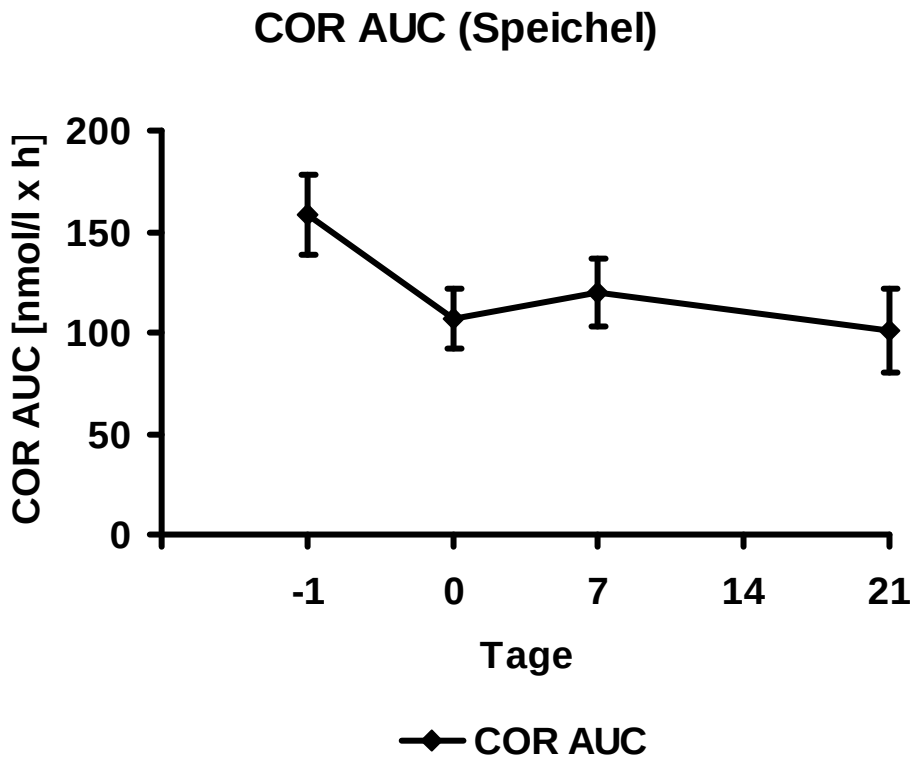
# 3. Ergebnisse

## 3.1. Deskriptive Statistik, Mittelwertvergleich und Standard Deviation (SD)

### 3.1.1. Verlauf der Cortisolsekretion nach Mirtazapingabe

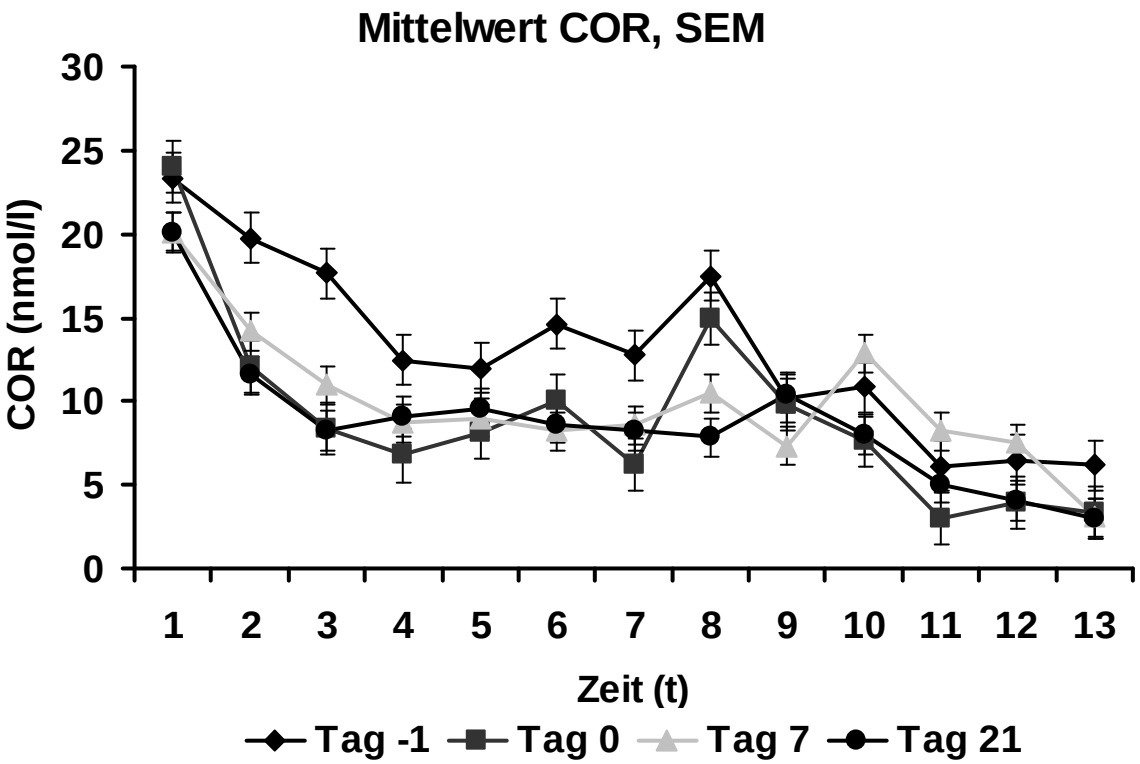
#### 3.1.1.1. Cortisol im Speichel im Untersuchungszeitraum

AUC bedeutet Area under Curve, das heißt Flächenintegral, was bedeutet, dass die gesamte, bis dahin sezernierte Menge behandelt wird (Konzentration mal Zeit).
Das Integral der Cortisolmenge im Speichel sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis Tag 0 von 158,146 nmol/l·h ± 44,3459 nmol/l·h auf 106,718 nmol/l·h ± 33,7442 nmol/l·h. Anschließend steigt es zum Zeitpunkt t = Tag 7 leicht auf 119,961 nmol/l·h ± 37,4952 nmol/l·h, um dann zum Zeitpunkt t = Tag 21 auf 101,145 nmol/l·h ± 46,3855 nmol/l·h zu sinken.




3.1.1.2. Mittelwerte Cortisol im Speichel

Die mittlere Cortisolkonzentration im Speichel sinkt an allen Tagen von t = 1 h bis t = 13 h.
Am Tag -1 sinkt die mittlere Cortisolkonzentration von 23,358 nmol/l ± 6,2274 nmol/l auf 6,158 nmol/l ± 4,9401 nmol/l, unterbrochen von lokalen Maximas bei t = 6 h und t = 8 h.
Am Tag 0 sinkt die mittlere Cortisolkonzentration von 24,031 nmol/l ± 10,6478 nmol/l auf 3,305 nmol/l ± 2,0063 nmol/l, unterbrochen von lokalen Maximas bei t = 6 h und t = 9 h.
Am Tag 7 sinkt die mittlere Cortisolkonzentration von 20,124 nmol/l ± 8,1139 nmol/l auf 3,051 nmol/l ± 2,0084 nmol/l, unterbrochen von lokalen Maximas bei t = 8 h und t = 10 h.
Am Tag 21 sinkt die mittlere Cortisolkonzentration von 20,047 nmol/l ± 9,603 nmol/l auf 3,007 nmol/l ± 2,2466 nmol/l, unterbrochen von lokalen Maximas bei t = 10 h.
Der Verlauf von Tag -1 ist deutlich am höchsten, die Verläufe von Tag 0 und Tag 21 ähneln sich relativ stark, Tag 7 verläuft am unruhigsten. Interessant erscheinen die lokalen Maximas bei t = 8 h und t = 10 h.



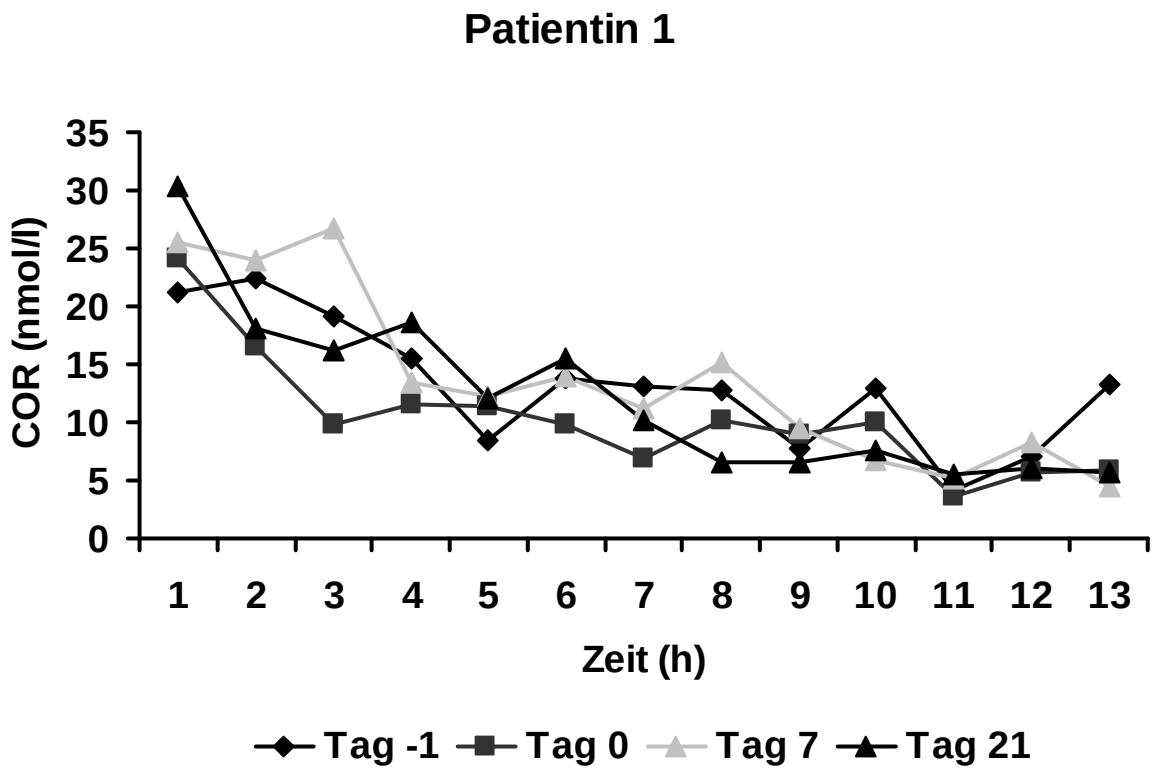

3.1.1.3. Cortisol im Speichel bei Patientin 1

Die Cortisolwerte im Speichel sinken über den Tag verteilt nahezu asymptotisch gemäß der circardianen Cortisolsekretion.

Vom Zeitpunkt t = 1 h bis t = 13 h sinkt die Cortisolkonzentration von 30,3 nmol/l (Tag 21) bzw. 21,2 nmol/l (Tag -1) auf 5,7 nmol/l (Tag 21) bzw. 13,2 nmol/l (Tag -1).

Zwischenzeitliche Maximas befinden sich bei Tag 7 zum Zeitpunkt t = 2 h mit 26,8 nmol/l und bei Tag -1 zum Zeitpunkt t = 10 h mit 13,0 nmol/l.

Auffällig ist der fast deckungsgleiche Verlauf der Kurven.

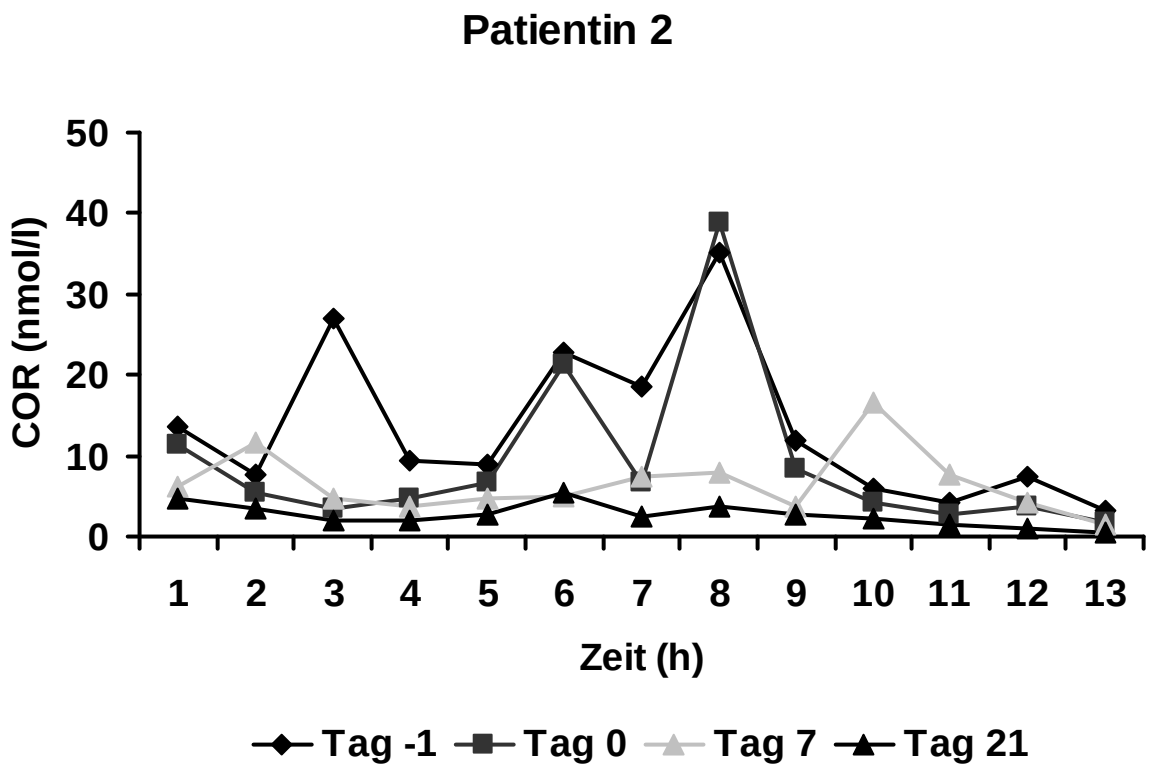



3.1.1.4. Cortisol im Speichel bei Patientin 2

Die Kurvenverläufe der Tag -1 und 0 erscheinen sehr unruhig. Tag 7 stellt sich etwas ruhiger dar, wohingegen Tag 21 nahezu konstant verläuft.

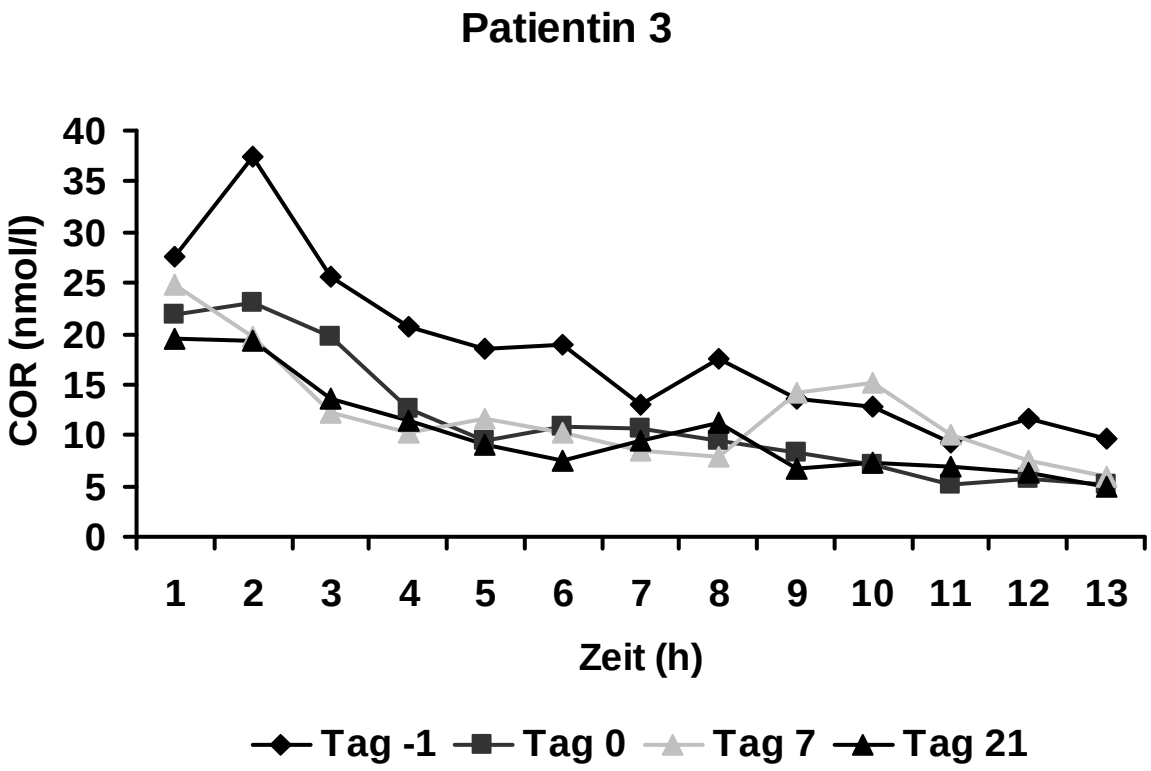
Zum Zeitpunkt t = 1 bis t = 13 h sinkt die Cortisolkonzentration von 13,6 nmol/l (Tag -1) bzw. 4,6 nmol/l (Tag 21) auf 0,4 nmol/l (Tag 21) bzw. 3,0 nmol/l (Tag -1).

Zwischenzeitliche Maximas befinden sich bei Tag -1 zu den Zeitpunkten t = 3 h mit 27,0 nmol/l, t = 6 h mit 22,8 nmol/l und t = 8 h mit 35,2 nmol/l, bei Tag 0 zu den Zeitpunkten t = 6 h mit 21,3 nmol/l und t = 8 h mit 38,8 nmol/l und bei Tag 7 zum Zeitpunkt t = 10 h mit 16,6 nmol/l.




3.1.1.5. Cortisol im Speichel bei Patientin 3

Die Cortisolwerte im Speichel sinken über den Tag verteilt nahezu asymptotisch gemäß der circardianen Cortisolsekretion, wobei Tag -1 klar am höchsten verläuft.
Vom Zeitpunkt t = 1 h bis t = 13 h sinken die Cortisolkonzentrationen von 27,5 nmol/l (Tag -1) bzw. 19,5 nmol/l (Tag 21) auf 5,0 nmol/l (Tag 21) bzw. 9,6 nmol/l (Tag -1).
Zwischenzeitliche Maximas befinden sich bei Tag -1 zu den Zeitpunkten t =1 h mit 37,5 nmol/l und t = 8 h mit 17,5 nmol/l und bei Tag 7 zum Zeitpunkt t = 10 h mit 15,1 nmol/l.

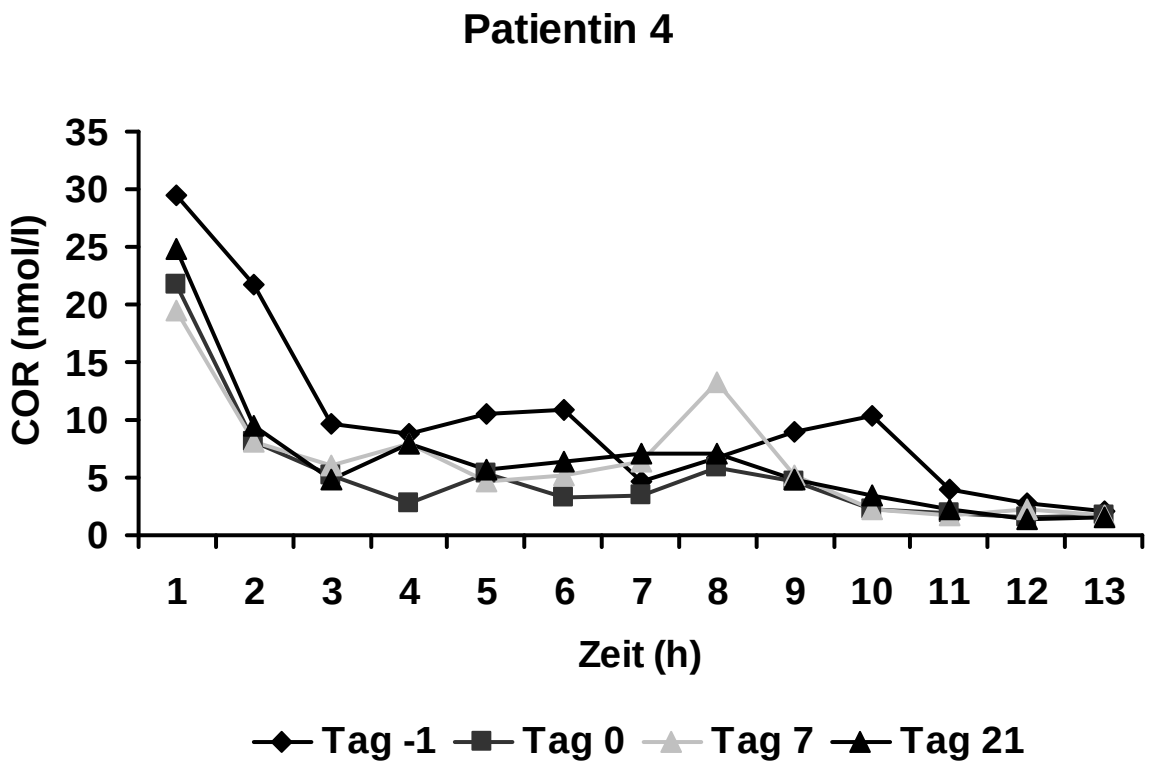



3.1.1.6. Cortisol im Speichel bei Patientin 4

Die Cortisolwerte im Speichel sinken über den Tag verteilt nahezu asymptotisch gemäß der circardianen Cortisolsekretion, wobei Tag -1 klar am höchsten verläuft und ein sehr starker Abfall zwischen t = 1 h und t = 3 h zu verzeichnen ist.

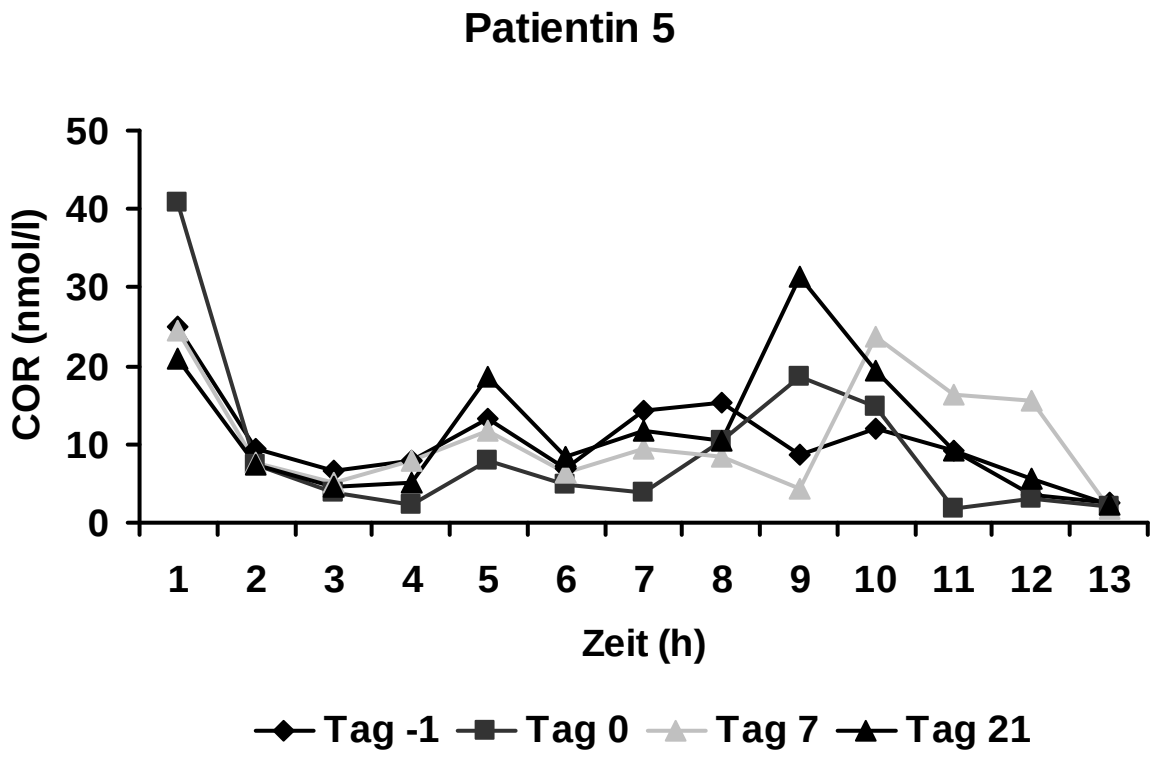
Vom Zeitpunkt t = 1 h bis t = 13 h sinkt die Cortisolkonzentration von 29,4 nmol/l (Tag -1) bzw. 19,5 nmol/l (Tag 7) auf 1,6 nmol/l (Tag 21) bzw. 2,1 nmol/l (Tag -1).

Zwischenzeitliche Maximas befinden sich bei Tag -1 zum Zeitpunkt t = 10 h mit 10,3 nmol/l und bei Tag 7 zum Zeitpunkt t = 8 h mit 13,2 nmol/l.



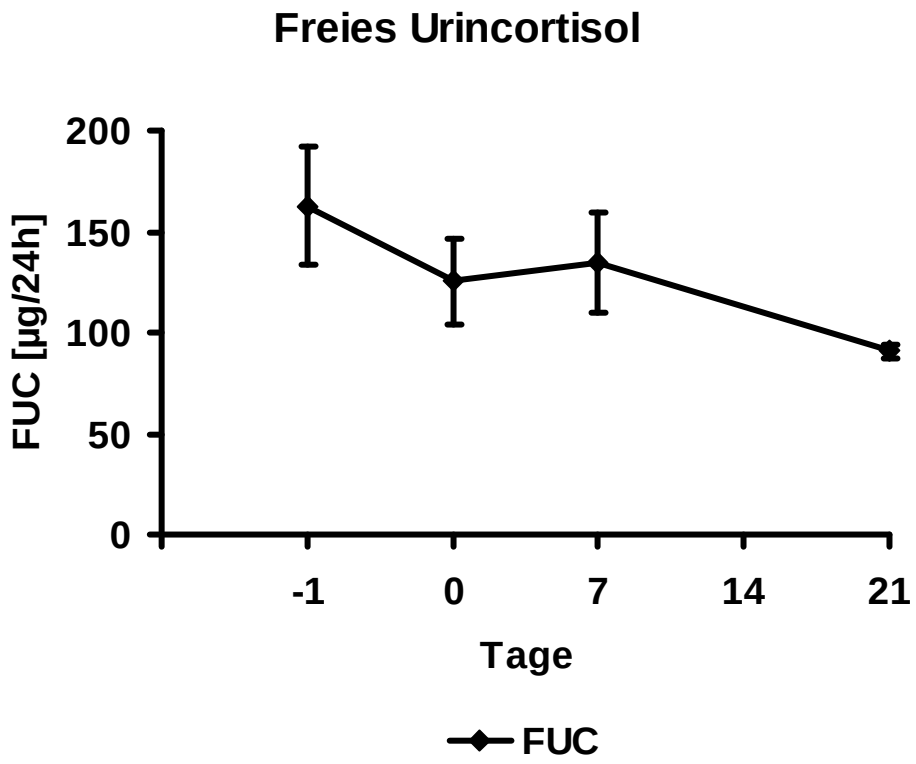

3.1.1.7. Cortisol im Speichel bei Patientin 5

Die Cortisolwerte im Speichel fallen zwischen den Zeitpunkten t = 1 h und t = 2 h stark ab. Ab t = 8 h verlaufen sie sehr unruhig, vor allem an den Tagen 0, 7 und 21.
Vom Zeitpunkt t = 1 h bis t = 13 h sinkt die Cortisolkonzentration von 40,9 nmol/l (Tag 0) bzw. 21,0 nmol/l (Tag 21) auf 1,9 nmol/l (Tag 7) bzw. 2,6 nmol/l (Tag -1).
Zwischenzeitliche Maximas befinden sich bei Tag 21 zu den Zeitpunkten t = 5 h mit 18,2 nmol/l und t = 9 h mit 31,3 nmol/l, bei Tag 0 zum Zeitpunkt t = 9 h mit 18,7 nmol/l und bei Tag 7 zum Zeitpunkt t = 10 h mit 23,6 nmol/l.




3.1.1.8. Cortisol im 24-h-Urin im Untersuchungszeitraum

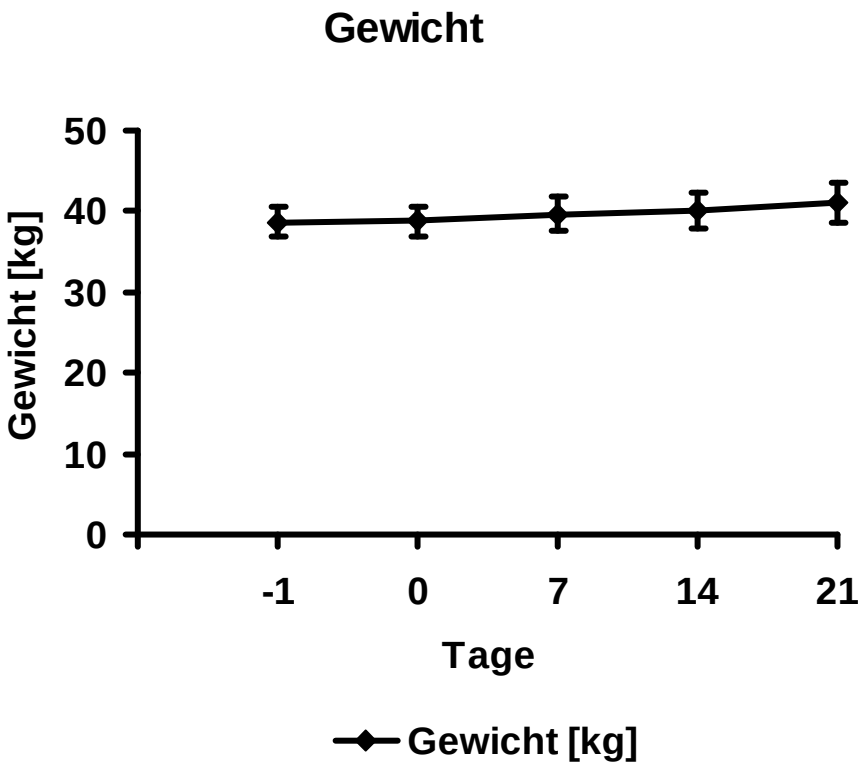
Die mittlere Cortisolmenge im 24-h-Urin sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 0 von 162,86 ng/24h ± 65,89786 ng/24h auf 125,30 ng/24h ± 47,28065 ng/24h. Anschließend steigt sie zum Zeitpunkt t = Tag 7 leicht auf 134,42 ng/24h, um dann zum Zeitpunkt t = Tag 21 auf 90,80 ng/24h ± 8,21584 zu sinken.




### 3.1.2. Körpergewicht

3.1.2.1. Körpergewicht während des Untersuchungszeitraumes

Das mittlere Körpergewicht steigt vom ersten Untersuchungstag t = Tag -1 bis zum letzten Untersuchungstag t = Tag 21 relativ konstant von 38,6700 kg ± 4,18354 kg auf 41,0600 kg ± 5,45795 kg.




3.1.2.2. Körpergewicht während des stationären Aufenthaltes

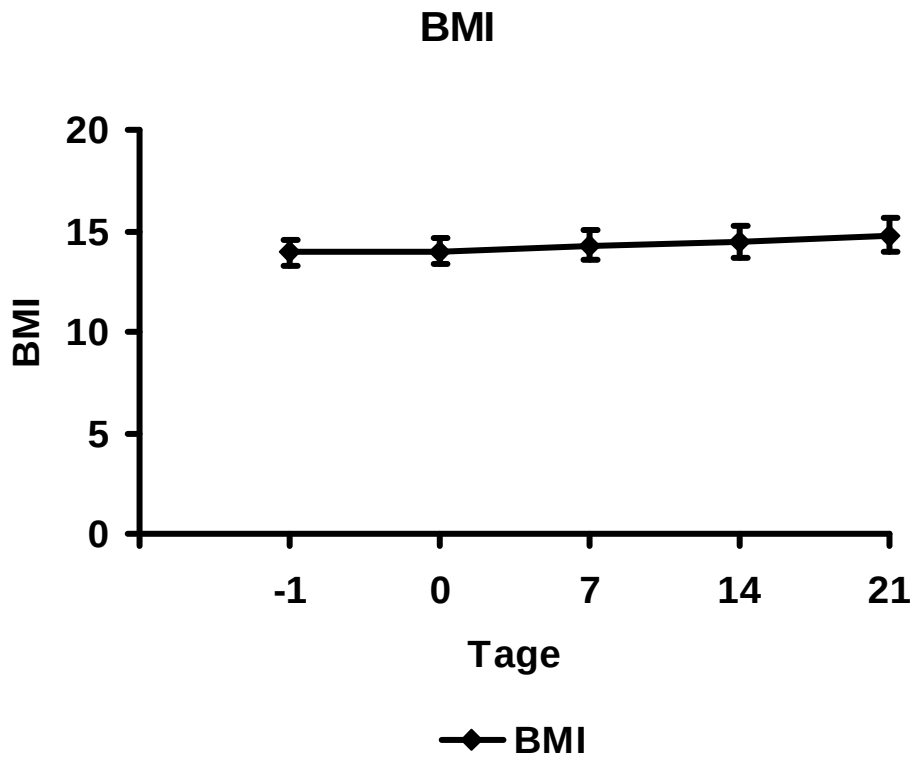
Bezogen auf die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes steigt das mittlere Körpergewicht vom Aufnahmezeitpunkt bis zum Entlassungszeitpunkt von 32,3860 kg ± 3,23357 kg auf 49,3100 kg ± 1,84099 kg.

### 3.1.3. Body Mass Index

Der Body Mass Index (BMI) errechnet sich aus Körpergröße in Metern geteilt durch das Quadrat des Körpergewichts in Kilogramm.
Da ein relativ kurzer Untersuchungszeitraum und ein kurzer mittlerer stationärer Aufenthalt vorliegt, wird die Körpergröße als konstant betrachtet.
Die mittlere Körpergröße beträgt 1,666 m ± 0,01949 m.

3.1.3.1. Body Mass Index während des Untersuchungszeitraumes

Der mittlere BMI steigt ebenfalls vom ersten Untersuchungstag t = Tag -1 bis zum letzten Untersuchungstag t = Tag 21 relativ konstant von 13,9314 ± 1,48568 auf 14,7902 ± 1,92953.



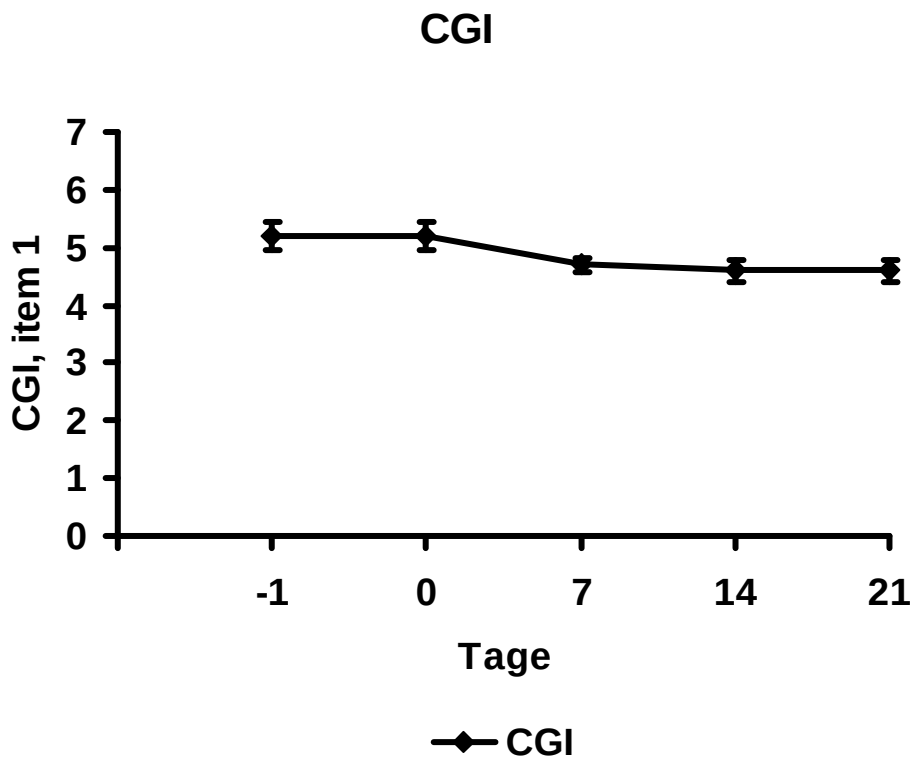

3.1.3.2. Body Mass Index während des stationären Aufenthaltes

Bezogen auf die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes steigt der mittlere BMI vom Aufnahmezeitpunkt bis zum Entlassungszeitpunkt von 11,6676 ± 1,12458 auf 17,7647 ± 0,55711.

### 3.1.4. CGI (Clinical Global Impression)

3.1.4.1. CGI während des Untersuchungszeitraumes

Der mittlere CGI fällt vom ersten Untersuchungstag t = Tag -1 bis zum letzten Untersuchungstag t = Tag 21 von 5,2 ± 0,57009 auf 4,6 ± 0,41833, wobei der stärkste Abfall zwischen t = Tag 0 und t = Tag 7 zu verzeichnen ist.

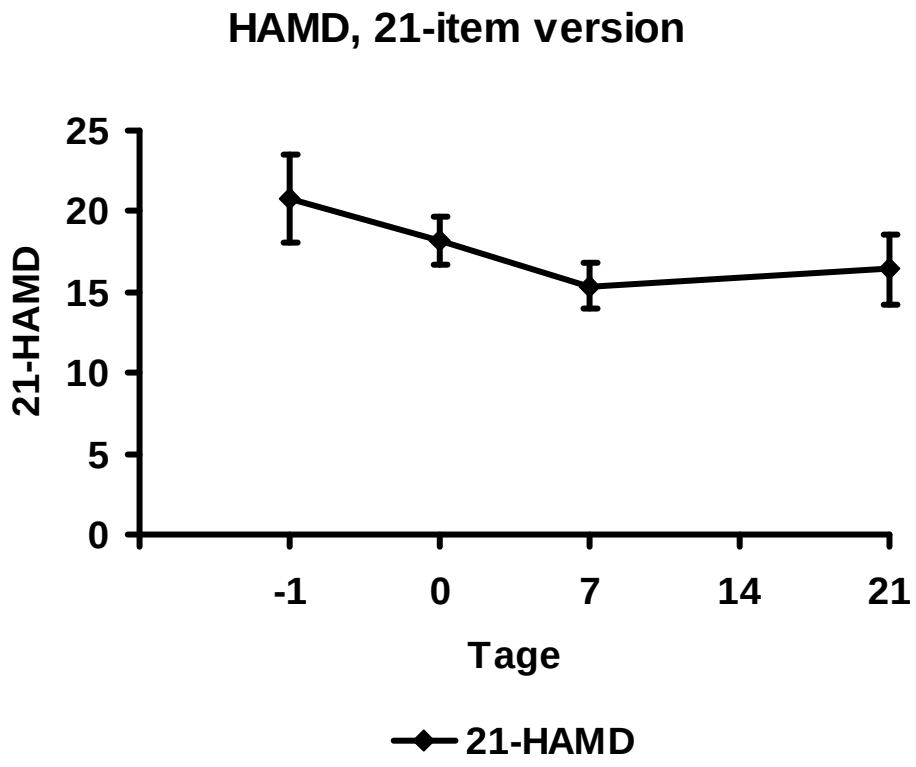



3.1.4.2. CGI während des stationären Aufenthaltes

Bezogen auf die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes fällt der mittlere CGI vom Aufnahmezeitpunkt bis zum Entlassungszeitpunkt von 6,1 ± 0,65192 auf 3,6 ± 0,54772.

### 3.1.5. HAMD, 21-item Version während des Untersuchungszeitraumes

Der mittlere HAMD fällt vom ersten Untersuchungstag t = Tag -1 bis zum dritten Untersuchungstag t = Tag 7 von 20,8 ± 5,97495 auf 15,4 ± 3,1305 annähernd linear, um dann zum vierten Untersuchungstag t = Tag 21 wieder leicht anzusteigen und zwar auf 16,4 ± 4,9295.




3.1.5.1. HAMD-item 1: depressive Stimmung; 0-4

Der mittlere Wert sinkt im Untersuchungszeitraum von 1,2 ± 0,837 auf 0,6 ± 0,548.

3.1.5.2. HAMD-item 2: Schuldgefühle; 0-4

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 7 von 1,0 ± 0,707 auf 0,4 ± 0,548, um dann bis zum Zeitpunkt t = Tag 21 auf 0,6 ± 0,548 anzusteigen.

3.1.5.3. HAMD-item 3: Suizid; 0-4

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 0 von 1,0 ± 1,414 auf 0,0 ± 0,0, um dann konstant zu bleiben.

3.1.5.4. HAMD-item 4: Einschlafstörung; 0-2

Der mittlere Wert beträgt während des gesamten Untersuchungszeitraumes 0,0 ± 0,0.

3.1.5.5.HAMD-item 5: Durchschlafstörung; 0-2

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 7 von 1,6 ± 0,548, um dann bis zum Zeitpunkt t = Tag 21 auf 1,2 ± 0,447 anzusteigen.

3.1.5.6. HAMD-item 6: Schlafstörungen am Morgen; 0-2

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 7 von 1,0 ± 1,0 auf 0,4 ± 0,548, um dann zum Zeitpunkt t = Tag 21 auf 0,8 ± 0,837 anzusteigen.

3.1.5.7. HAMD-item 7: Arbeit und sonstige Tätigkeiten; 0-4

Der mittlere Wert steigt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 0 von 3,4 ± 0,548 auf 3,6 ± 0,548, um dann zum Zeitpunkt t = Tag 21 auf 3,0 ± 0,0 zu sinken.

3.1.5.8. HAMD-item 8: depressive Hemmung; 0-4

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 7 von 0,2 ± 0,447 auf 0,0 ± 0,0, um dann konstant zu bleiben.

3.1.5.9. HAMD-item 9: Erregung; 0-4

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 0 von 0,4 ± 0,894 auf 0,0 ± 0,0, um dann wieder auf 0,4 ± 0,548 zu steigen.

3.1.5.10. HAMD-item 10: Angst – psychisch; 0-4

Der mittlere Wert verändert sich vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 0 von 0,8 ± 1,095 auf 0,8 ± 1,304, um dann konstant zu bleiben.

3.1.5.11. HAMD-item 11: Angst – somatisch; 0-4

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 0 von 0,6 ± 0,894 auf 0,2 ± 0,447, um dann zum Zeitpunkt t = Tag 21 auf 0,4 ± 0,894 zu steigen.

3.1.5.12. HAMD-item 12: körperliche Symptome – gastrointestinal; 0-2

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 21 von 1,6 ± 0,548 auf 1,0 ± 0,0.

3.1.5.13. HAMD-item 13: körperliche Symptome – allgemein; 0-2

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 21 von 0,8 ± 0,837 auf 0,4 ± 0,548.

3.1.5.14. HAMD-item 14: Genitalsymptome; 0-2

Der mittlere Wert bleibt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 7 konstant auf 2,0 ± 0,0, um dann zum Zeitpunkt t = Tag 21 auf 1,8 ± 0,447 zu sinken.

3.1.5.15 HAMD-item 15: Hypochondrie; 0-4

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 0 von 0,8 ± 0,447 auf 0,4 ± 0,548, um dann zum Zeitpunkt t = Tag 21 auf 1,0 ± 0,0 zu steigen.

3.1.5.16. HAMD-item 16: Gewichtsverlust; 0-2

Der mittlere Wert steigt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 0 von 1,2 ± 0,837 auf 1,8 ± 0,447, um dann zum Zeitpunkt t = Tag 21 auf 1,6 ± 0,548 zu sinken.

3.1.5.17. HAMD-item 17: Krankheitseinsicht; 0-2

Der mittlere Wert steigt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 0 von 0,0 ± 0,0 auf 0,2 ± 0,447, sinkt dann zum Zeitpunkt t = Tag 7 auf 0,0 ± 0,0, um dann zum Zeitpunkt t = Tag 21 wieder auf 0,2 ± 0,447 zu steigen.

3.1.5.18. HAMD-item 18b: Stärke der Tagesschwankungen; 0-2

Der mittlere Wert sinkt zum Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 0 von 1,4 ± 0,548 auf 1,2 ± 0,837, um dann zum Zeitpunkt t = Tag 21 auf 1,6 ± 0,548 zu steigen.

3.1.5.19. HAMD-item 19: Depersonalisation; Derealisation; 0-4

Der mittlere Wert sinkt zum Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 7 von 0,6 ± 1,342 auf 0,0 ± 0,0, um dann zum Zeitpunkt t = Tag 21 auf 0,2 ± 0,447 zu steigen.

3.1.5.20. HAMD-item 20: Paranoide Symptome; 0-3

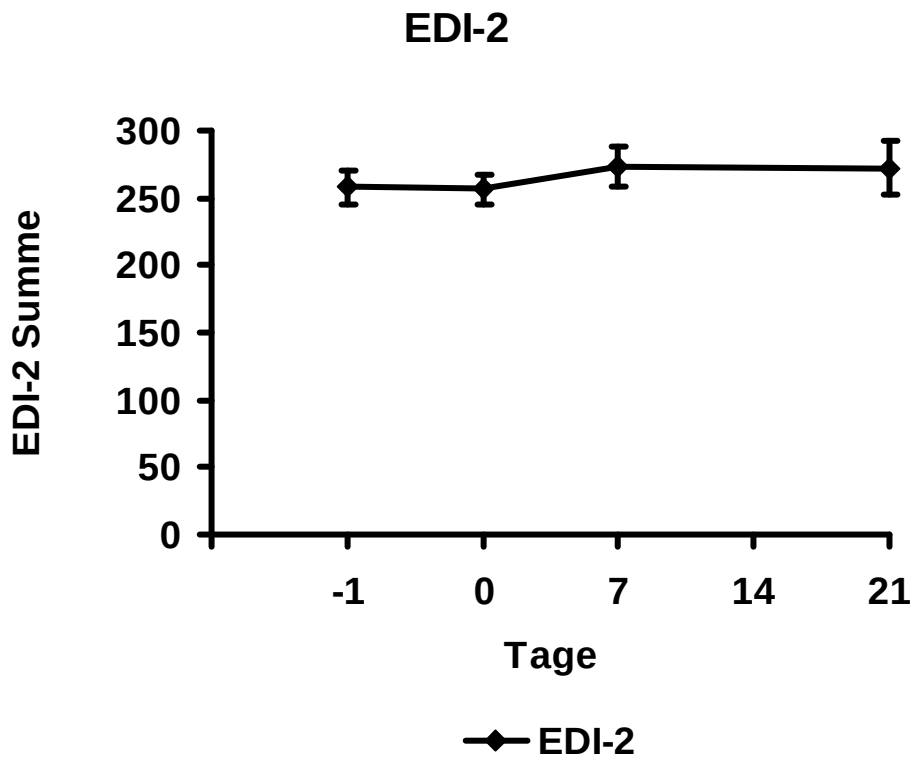
Der mittlere Wert ist ab dem Zeitpunkt t = Tag -1 konstant 0,0 ± 0,0, um dann zum Zeitpunkt t = Tag 21 auf 0,2 ± 0,447 zu steigen.

3.1.5.21.HAMD-item 21: Zwangssymptome; 0-2

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 21 von 1,2 ± 0,837 auf 0,6 ± 0,548.

### 3.1.6. EDI-2 während des Untersuchungszeitraumes

Der mittlere EDI-2 bleibt zwischen ersten Untersuchungstag t = Tag -1 bis t = Tag 0 mit 258,0 ± 27,93743 bzw. 256,0 ± 24,69413 nahezu unverändert. Zum dritten Untersuchungstag t = Tag 7 steigt der EDI-2 auf 273,0 ± 33,87772 an, um dann bis zum vierten Untersuchungstag t = Tag 21 wieder nahezu unverändert mit 272,0 ± 46,18766 zu bleiben.




3.1.6.1. EDI-2: drive for thinness

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 21 von 31,6 ± 10,78425 auf 28,8 ± 12,35718.

3.1.6.2. EDI-2: bulimia

Der mittlere Wert steigt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 21 von 12,6 ± 6,30872 auf 13,0 ± 7,31437.

3.1.6.3. EDI-2: body dissatisfaction

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 21 von 39,6 ± 8,79204 auf 37,6 ± 10,35857.

3.1.6.4. EDI-2: ineffectiveness

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 21 von 36,4 ± 12,73970 auf 34,4 ± 11,01363.

3.1.6.5. EDI-2: perfectionism

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 21 von 21,8 ± 7,46324 auf 20,8 ± 7,69415.

3.1.6.6. EDI-2: interpersonal distrust

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 21 von 25,6 ± 5,54977 auf 22,6 ± 5,72713.

3.1.6.7. EDI-2: interoceptive awareness

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 21 von 31,6 ± 9,65919 auf 28,4 ± 6,26897.

3.1.6.8. EDI-2: maturity fears

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 21 von 22,2 ± 9,65401 auf 21,0 ± 8,03119.

3.1.6.9. EDI-2: ascetisism

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 21 von 23,0 ± 10,60660 auf 20,0 ± 8,77496.

3.1.6.10. EDI-2: impulse regulation

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 21 von 26,0 ± 3,31662 auf 24,8 ± 1,92354.

3.1.6.11. EDI-2: social insecurity

Der mittlere Wert sinkt vom Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 21 von 26,6 ± 4,61519 auf 25,6 ± 4,33590.

### 3.1.7. Klinische Verlaufsdaten der Patientinnen

Das mittlere Alter der Patientinnen beträgt 24,0 Jahre ± 3,67423 Jahre. Sie absolvierten bereits im Mittel 2,8 stationäre Aufenthalte ± 2,683, bei einem mittleren Ersterkrankungsalter von 18,0 Jahren ± 5,33854 Jahren. Ihre Gesamtkrankheitsdauer beträgt 312,0 Wochen ± 176,0 Wochen, die Dauer des aktuellen Krankheitsschubes 35,8 Wochen ± 38,932 Wochen. Die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer beträgt 226,4 Tage ± 151,43745 Tage, die Aufenthaltsdauer vor Studienbeginn 42,0 Tage ± 21,34245 Tage. Im Mittel nahmen die Patientinnen an 2,8 ± 2,683 psychotherapeutischen Vorbehandlungen teil.
Bei 100 % der Patientinnen ist die Familienanamnese negativ und die ICD-10-Hauptdiagnose F50.00, Subklassifikation: restriktive Form.
Bei 20 % der Patientinnen ist die DSM-IV-Hauptdiagnose 307.1, die ICD-10-Zweitdiagnose G37.2 und die ICD-10-Drittdiagnose F10.1.
20 % der Patientinnen nahmen vor der Therapie nicht an einer psychotherapeutischen Vorbehandlung teil.

## 3.2. Schließende Statistik ;Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest, Mauchly-W-Test auf Sphärizität, Tests der Innersubjekteffekte (Multivariate-Wilks-Lambda; Univariate-F-Test), post-hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur, Korrelationen

Im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest für den Untersuchungszeitraum t = Tag -1 bis t = Tag 21 zeigt sich, dass alle im Folgenden genannten Daten zu jedem Zeitpunkt normalverteilt sind:

- Körpergewicht ($p > 0,05$)
- BMI ($p > 0,05$)
- CGI ($p > 0,05$)
- HAMD 21 ($p > 0,05$)
- EDI-2 ($p > 0,05$)
- Cortisolmenge im 24-h-Urin ($p > 0,05$)
- Cortisolmenge im Speichel ($p > 0,05$)

Dieses Ergebnis bedeutet, das von einer Logarithmierung der Daten abgesehen werden kann.
Im Mauchly-W-Test auf Sphärizität für den Untersuchungszeitraum t = Tag -1 bis t = Tag 21 zeigt sich, dass bei folgenden Daten die Sphärizität gegeben ist:

- Körpergewicht ($p > 0,05$)
- BMI ($p > 0,05$)
- CGI ($p > 0,05$)
- Cortisolmenge im 24-h-Urin ($p > 0,05$)
- AUC Cortisol im Speichel ($p > 0,05$)

Wegen fehlender Gegebenheit der Sphärizitäts-Annahme bei HAMD-21 und EDI-2 wird bei diesen Parametern eine Epsilon-Korrektur nach Huyn-Feldt durchgeführt.

Im 1. Test der Innersubjekteffekte, dem Test der Multivariate nach Wilks-Lambda ergaben sich für den Zeitraum t = Tag -1 bis t = Tag 21 folgende Daten: $F = 4,179$; d.f. = 21/17,779; $p = 0,002$.
Dieses Ergebnis bedeutet, dass es einen hochsignifikanten Haupteffekt gibt, das heißt die Variablen ändern sich hochsignifikant über die Zeit. Da diese Voraussetzungen gegeben sind, ist es zulässig, den Univariate-F-Test anzuwenden.

Im 2. Test der Innersubjekteffekte, dem Test der Univariate-F-Test ergaben sich für den Zeitraum t = Tag -1 bis t = Tag 21 folgende Daten:

- Körpergewicht: $F = 5,670$; d.f. = 3/12; $p = 0,012$.
  Dieses Ergebnis bedeutet, dass es eine signifikante Gewichtszunahme über die Zeit gibt.
- BMI: $F = 5,556$; d.f. = 3/12; $p = 0,013$.
  Dieses Ergebnis bedeutet, dass es eine signifikante BMI-Zunahme über die Zeit gibt.
- CGI: $F = 3,727$; d.f. = 3/12; $p = 0,042$.
  Dieses Ergebnis bedeutet, dass es eine signifikante CGI-Abnahme über die Zeit gibt.
- AUC Cortisol im Speichel: $F = 3,598$; d.f. = 3/12; $p = 0,046$.
  Dieses Ergebnis bedeutet, dass es eine signifikante Cortisolabnahme im Speichel über die Zeit gibt.
- HAMD-21 (nach Epsilon-Korrektur nach Huyn-Feldt): $F = 2,401$; d.f. = 1,952/7,806; $p = 0,154$.

Dieses Ergebnis bedeutet, dass es keine signifikante HAMD-21-Score-Abnahme über die Zeit gibt.

- EDI-2 (nach Epsilon-Korrektur nach Huyn-Feldt): F = 1,006; d.f. = 1,167/4,668; P = 0,381.
  Dieses Ergebnis bedeutet, dass es keine signifikante EDI-2-Zunahme über die Zeit gibt.
- Cortisolmenge im 24-h-Urin: F = 3,276; d.f. = 3/12; p = 0,059.
  Dieses Ergebnis bedeutet, dass eine signifikante Cortisolabnahme im 24-h-Urin gerade nicht mehr vorliegt, aber ein klarer Trend zu einer Abnahme erkennbar ist.

Im post-hoc-Test mit der Anpassung für Mehrfachvergleiche nach Bonferroni ergaben sich folgende Daten:

- Körpergewicht: eine signifikante Gewichtszunahme zwischen den Untersuchungstagen findet nicht statt
- BMI: eine signifikante BMI-Zunahme zwischen den Untersuchungstagen findet nicht statt
- CGI: eine signifikante CGI-Abnahme zwischen den Untersuchungstagen findet nicht statt.
- AUC Cortisol im Speichel: eine signifikante Abnahme der Cortisolmenge im Speichel zwischen den Untersuchungstagen findet nicht statt. Lediglich zwischen Tag -1 und Tag 0 wird eine statistische Signifikanz der Cortisolabnahme Speichel gerade nicht mehr erreicht (p = 0,065).

Bei der Untersuchung der Korrelationen über den Zeitpunkt t = Tag -1 bis t = Tag 21 ergeben sich neben der selbsterklärenden signifikanten Korrelation von Körpergewicht und BMI folgende Ergebnisse:
Das Körpergewicht, Cortisolmenge im 24-h-Urin (p = 0,113) und das Integral der Cortisolabnahme (p = 0,106) sind nicht signifikant korreliert.
Der BMI, die Cortisolmenge im 24-h-Urin (p = 0,105) und das Integral der Cortisolabnahme (p = 0,101) sind nicht signifikant korreliert.
Der CGI und der EDI-2 (p = 0,103), sowie der HAMD-21 und der EDI-2 (p = 0,084) und der EDI-2 und das Integral der Cortisolabnahme sind nicht signifikant korreliert.

## 4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, im Kontext der Fachliteratur und der neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse bei 5 Patientinnen mit Anorexia nervosa unter Gabe von Mirtazapin folgende Fragestellungen zu beantworten.
Bezüglich des endokrinologischen Aspektes soll der Einfluss von Mirtazapin auf Cortisol im Speichel bei Patientinnen mit Anorexia nervosa untersucht werden und die Frage beantwortet werden, ob eine Therapie des Hypercortisolismus bei Patientinnen mit Anorexia nervosa mit Mirtazapin effektiv ist.
Im klinischen Aspekt soll die Pharmakotherapie der Anorexia nervosa mit Mirtazapin, die Gewichtszunahme der Anorexiepatientinnen unter Mirtazapintherapie und der Einfluss von Mirtazapin auf EDI-2 und HAMD ( > Depressive Begleitsymptomatik) beurteilt werden.
Anschließend soll der Zusammenhang der endokrinologischen Effekte (z. B. Cortisolsekretion) mit den klinischen Effekten (z. B. Gewichtszunahme, Abnahme einer depressiven Begleitsymptomatik, Mittel der ersten Wahl, adjuvante Therapie etc.) dargestellt werden.
Abschließend sollen die demographischen Variablen (z. B. Alter, Dauer der Erkrankung etc.) in Hinblick auf klinische und endokrinologische Effekte kritisch gewürdigt werden.

Der Zusammenhang zwischen Hypercortisolismus und Anorexia nervosa ist in der Literatur gut dokumentiert *(Landon et al. 1966; Warren und Vandeweile 1973; Boyar et al. 1977; Walsh et al. 1978; Casper et al. 1979; Doerr et al. 1980; Gerner und Gwirtsman 1981; Walsh et al. 1981)*, ebenso eine Überfunktion der HPA-Achse mit abnormer Regulation bei Patientinnen mit Anorexia nervosa *(Boyar et al. 1977; Brambilla et al. 1985; Gold et al. 1986; Cavagnini et al. 1986; Kaye et al. 1987; Estour et al. 1990; Ferrari et al. 1996; Licinio et al. 1996; Invitti et al. 1999; Hotta et al. 1986; Fichter et al. 1990).*

Zum einen ist es möglich, dass diese Störung einfach als Energiemangel wegen der drastischen Nahrungsreduktion aufgefasst werden kann, zum anderen mag die hungerinduzierte Glucocorticoidveränderung eine Rolle spielen. *Seed et al. (2000)* entdeckten eine signifikante Beeinträchtigung bei Aufmerksamkeit und Gedächtnisleistung bei Patienten mit Anorexia nervosa, verglichen mit gesunden Probanden, obwohl sie keine direkte Beziehung zwischen dem Grad des Hypercortisolismus und der neuropsychologischen Beeinträchtigung feststellen konnten. Der Hypercortisolismus kann eher als eine Konsequenz der chronischen

Nahrungsrestriktion verstanden werden, als eine Vorbedingung vor Auftreten der Störung, die zu einer biologischen Adaptation des Hungerns führt *(Fichter und Pirke 1990; Kaye et al. 1990).*

Eine Störung im Cortisolmetabolismus kann nach heutigem Kenntnisstand ausgeschlossen werden, da der relative Anteil an Sulfat, Glucuronide und freier Fraktion des Tetrahydrocortisons im Patientenurin keinen Hinweis auf einen Defekt in der Metabolisation dieser Steroidmetabolite aufweist und bei Patientinnen mit Anorexia nervosa die Ausscheidungsraten der vier Glucocorticoidtetrahydro-Metabolite Tetrahydrocortison, Allotetrahydrocortison, Tetrahydrocortisol und Allo-Tetrahdryocortisol, bezogen auf die totale Steroidausscheidung ähnlich der Ausscheidungsraten von gesunden Probandinnen unter basalen Bedingungen und unter ACTH-Stimulation war *(Vierhapper et al. 1990). Vierhapper et al. (1990)* beschreiben auch eine gesteigerte Cortisolsekretion bei Patienten mit Anorexia nervosa und vermuten einen geschwindigkeitslimitierenden Schritt in der Transformation des Cortisols zu seinen Hauptmetaboliten, sowie eine verminderte metabolische Clearance des Cortisols bei Patienten mit Anorexia nervosa. Außerdem zeigt der Mangel an Glucocorticoid-Metaboliten relativ zu Cortisol bei Patienten mit Anorexia nervosa … warum bei Patienten mit Anorexia nervosa dies nicht charakteristische Symptome des Cushing-Syndroms induziert.

Unbehandelte Patienten mit Anorexia nervosa zeigten erhöhte Plasma-und Speichelcortisolkonzentrationen und erniedrigte Cortisol-Suppression nach DST in Plasma und Speichel. Diese Ergebnisse waren weniger ausgeprägt, aber immer noch statistisch signifikant bei behandelten Patienten mit Anorexia nervosa. Zudem gibt es keine Korrelation bei Patienten mit Anorexia nervosa zwischen den Plasmakonzentrationen neuroaktiver Steroide und depressiven Symptomen, Aggressivität, klinischen Maßstäben zur Ernährungszustandsbeurteilung wie Körpergewicht und Body Mass Index *(Monteleone et al. 2001). Monteleone et al. (2001)* beschreiben deshalb Essstörung als chronische Stressbedingung und folgern daraus den Hypercortisolismus.

Dieser Hypercortisolismus wird als Grund für die eingeschränkten kognitiven Funktionen bei Patientinnen mit Anorexia nervosa genannt *(Fox 1981; Hamsher et al. 1981; Maxwell et al. 1984; Witt et al. 1985; Strupp et al. 1986; Palazidou et al. 1990; Pendelton Jones et al. 1991; Szmukler et al.1992; Kingston et al. 1996; Monteleone et al. 2001)* wie eingeschränkte Lernfunktion, eingeschränkte Gedächtnisleistung und eingeschränkte Aufmerksamkeit. Aber auch CRH-bedingte Schlafstörungen sowohl bei Tieren als auch bei Menschen werden beschrieben *(Holsboer et al. 1988; Owen und Nemeroff 1992).* Die Konsequenzen einer gestör-

ten Regulation der Cortisolsekretion und des daraus bedingten Hypercortisolismus sind mannigfaltig und reichen von den beschriebenen Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Osteoporose, Akne, Hirsutismus, Menstruationsstörungen, Steroiddiabetes, erhöhte Harnstoffausschüttung, erhöhter Fettsäurespiegel im Blut, antiphlogistische und antiallergische Wirkung etc. Das Risiko, eine Depression zu entwickeln, ist erhöht *(Holsboer et al. 1995; Modell et al. 1998)* und die neuronale Funktion wird durch Modulation der synaptischen Transmission beeinflusst *(McEwan 1991).*

Angesichts der vorher genannten Forschungsergebnisse, die den Hypercortisolismus bei Patientinnen mit Anorexia nervosa beschreiben und die Konsequenzen, die eine dauerhaft erhöhte Serumcortisolkonzentration mit sich bringt, könnte es sinnvoll sein, den Hypercortisolismus bei Patientinnen mit Anorexia nervosa zu hemmen, vor allem vor dem Hintergrund, dass bei einer möglichen depressiven Komorbidität, wenn sie mit herkömmlichen Antidepressiva behandelt wird, diese Medikation ebenfalls zu Hypercortisolismus führt.

Die Idee, Pharmakotherapie der Anorexia nervosa mit Antidepressiva anzuwenden, rührt aus der Tatsache her, dass Patienten mit einer depressiven Störung und einer Medikation mit Antidepressiva der ersten Generationen stark an Körpergewicht zunahmen. Diese Nebenwirkung wollte man sich zu nutze machen. Erst später analysierte man eine potentielle Komorbidität der Depression mit der Anorexia nervosa. Hier nennt *Garcia-Alba (2004)* das Verhältnis von Patientinnen mit und ohne zusätzliche depressive Störung mit 36% zu 64%.

Ein Nachteil der herkömmlichen Antidepressiva besteht nun darin und hier schließt sich der Kreis, dass der Großteil der handelsüblichen Antidepressiva zu einer verstärkten Cortisolsekretion, vor allem bei akuter Einmalgabe und vor allem bei unbehandelten Patienten führen, was antidepressive Pharmakotherapie bei Patientinnen mit Anorexia nervosa und deren Hypercortisolismus durchaus problematisch macht. Vorangegangene Studien zeigten, dass Desipramin (25 mg i.v.; 100 mg p.o.), Imipramin (100 mg p.o.), Venlafaxin (75 mg p.o.), D-Oxaprotilin (75 mg i.v.), Clomipramin (25 mg i.v.), Indalpin (25 mg i.v.), Fluoxetin (80 mg p.o.), Fluvoxamin (100 mg p.o.) und Citalopram (15 mg i.v.) zu einer starken Steigerung der Cortisolsekretion führen *(Laakmann et al. 1988; Nutt et al. 1987; Daffner et al. 1996; Sawa et al. 1982; Koizumi et al. 1986; von Bardeleben et al. 1989; Petraglia et al. 1984; Skene et al. 1994; Seifritz et al. 1996; Laakmann et al. 1999; Schüle et al. 2002; vergleiche Tabelle 3).*

Zur Vermeidung der verstärkten Cortisolsekretion findet in der vorliegenden Studie die Pharmakotherapie der Anorexia nervosa mit Mirtazapin statt, einem sicheren und effektiven Antidepressivum mit milden und transienten Nebenwirkungen. Mirtazapin besitzt keinen statistisch signifikanten Effizienzunterschied zu Amitriptylin *(Zivkov et al. 1995; Bremner et al. 1995; Sitsen et al. 1995; Mullin et al. 1996)* und hat im Vergleich zu mehreren SSRIs wie Fluoxetin, Paroxetin oder Citalopram einen schnelleren Wirkungseintritt *(Benkert et al. 2000; Leinonen et al. 1999; Thompson et al. 1999).* Bei einem Vergleich von Mirtazapin mit Venlafaxin ergab sich ähnliche Effizienz, aber signifikant mehr Patienten brachen die Venlafaxintherapie wegen ihrer Nebenwirkungen ab *(Goodnick et al. 1999).*

Mirtazapin p.o. führt während der ersten 4 h nach Verabreichung zu einer Inhibition der Cortisolsekretion bei männlichen Probanden und die Cortisolkonzentration ist im Blut statistisch hochsignifikant und im Speichel statistisch signifikant vermindert *(Laakmann et al. 1999).* Auch bei Patienten mit einer depressiven Störung verringert Mirtazapin die Cortisolsekretion signifikant *(Laakmann et al. 1999; 2003)* und senkt schnell die HPA-Achsenhyperaktivität via direkte pharmakoendokrinologische Effekte, aber diese Verbesserung der HPA-Achsendysregulation ist nicht zwangsläufig mit einer klinischen Verbesserung assoziiert *(Schüle et al. 2002).* Deshalb scheint Mirtazapin eine effektive Strategie zu sein, Hypercortisolismus zu verringern und HPA-Achsendysregulation wiederherzustellen *(Laakmann und Schüle 2001)*, weil Mirtazapin anscheinend als akuter Cortisolinhibitor fungiert *(Laakmann und Schüle 2001).*

Der neue Ansatz in dieser Untersuchung besteht darin, Anorexia nervosa, eine Krankheit, die mit Hypercortisolismus und seinen negativen Auswirkungen assoziiert ist und eine mögliche Komorbidität mit der Depression hat, mit dem Antidepressivum Mirtazapin effektiv und sicher zu behandeln und zwar auf endokrinologischer und klinischer Ebene.

Im Untersuchungszeitraum ergab sich für die Speichelcortisolkonzentration ein statistisch signifikanter ($p = 0,046$) Abfall über die Zeit, mit dem steilsten Rückgang zwischen Tag -1 und 0, wobei dieses Zeitintervall statistische Signifikanz gerade nicht mehr erreicht ($p = 0,065$), aber ein klarer Trend erkennbar ist.
Für die Cortisolmenge im 24-h-Urin ergab sich für den Untersuchungszeitraum ein gerade nicht mehr signifikanter ($p = 0,059$) Abfall über die Zeit, wobei der stärkste Abfall ebenfalls zwischen Tag -1 und Tag 0 zu verzeichnen ist und ebenfalls ein klarer Trend erkennbar ist.

Diese Ergebnisse bestätigen die Senkung der Cortisolsekretion durch Mirtazapingabe auch bei Patientinnen mit Anorexia nervosa, was vor dem Hintergrund der negativen Auswirkungen des Hypercortisolismus eine medikamentöse Therapie mit Mirtazapin bei Patientinnen mit Anorexia nervosa sinnvoll erscheinen lässt.

Generell kann man sagen, dass endokrinologische Untersuchungen unter Berücksichtigung der circardianen Sekretionsrhythmen durchgeführt werden sollen *(Finkelstein et al. 1971; Weitzmann 1971; Sassin et al. 1972; Motomatsu et al. 1984; Martin und Reichlin 1987).* Deshalb wurden alle Proben unter standardisierten Bedingungen gewonnen und es wurde darauf geachtet, dass möglichst wenig Änderungen im Tagesverlauf vorkamen, da die Cortisol – und ACTH-Sekretion stressbedingt ansteigt *(Green et al. 1970; Brown und Heninger 1976; Martin und Reichlin 1987; Rose et al. 1984; Cooke 1982; Rose et al. 1982a; 1982b; 1983; Kerschbaum et al. 1997).* Trotzdem lassen sich die Patientinnen nicht vollkommen isolieren. Es kommt zu einschneidenden Situationen im Rahmen der stationären Therapie. Außerdem befinden sich die Patientinnen in einem extremen Lebensabschnitt, was sich natürlich auch auf das Cortisolsekretionsprofil niederschlägt. So ist vielleicht am ehesten der teilweise unruhige Verlauf der COR-Kurven zu erklären (vergleiche Patientin 2, Tag -1 und Tag 0), der aber nicht bei jeder Patientin zu finden ist (vergleiche Patientin 1, fast deckungsgleicher Verlauf der Kurven). Interessant erscheinen auch die lokalen Maximas (vergleiche Mittelwerte COR, SEM) bei t = 8 h und t = 10 h. Dies könnte ein Hinweis sein auf eine verstärkte Stresssituation der Patientinnen mit Anorexia nervosa um den Zeitpunkt des Abendessens, was bei Kenntnis der besonderen Psychopathologie der Anorexia nervosa durchaus plausibel erscheint.

Der Wirkstoff Mirtazapin ist aus der dritten Generation der Antidepressiva. Mirtazapin ist ein NaSSa, ein noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum, welches noradrenerge und 5-HT1A-modulierte Neurotransmission steigert, indem es als Antagonist an den zentralen α2-adrenergen Autorezeptoren und Heterorezeptoren fungiert und zudem 5-HT2- und 5-HT3-Rezeptoren postsynaptisch blockiert. Mirtazapin ist kein Wiederaufnahmehemmer.

Im Folgenden sollen die Mechanismen skiziert werden, die bei Mirtazapingabe zu einer Senkung der Cortisolsekretion führen.

Mirtazapin erhöht sehr differenziert über die Blockade präsynaptischer α2-NA-Rezeptoren noradrenerger Neurone (Auto-α2-NA-Rezeptoren) und präsynaptischer α2-NA-Rezeptoren serotonerger Neurone (Hetero-α2-NA-Rezeptoren) die noradrenerge und serotonerge Transmission *(De Boer et al. 1994; De Boer et al. 1995a; b; c).* Noradrenerge Neurone steuern die Impulsrate serotonerger 5-HT-Neurone via α1-Adrenorezeptoren, die auf den 5-HT-Zellkörpern lokalisiert sind. Mirtazapin beeinflusst α1-NA-Rezeptoren nur wenig. Mit der Blockade der α2-NA-Autorezeptoren vermindert Mirtazapin die NA-Rückkopplungshemmung. Somit steigert es die NA-Ausschüttung in den synaptischen Spalt und bewirkt dadurch - α1-rezeptorvermittelt – eine Erhöhung der Impulsrate der 5-HT-Neurone, d. h. der serotonergen Transmission *(De Boer et al. 1994; De Boer et al. 1995a; b; c; Montigny et al. 1995; Haddjeri et al. 1995).* Da Mirtazapin die postsynaptischen 5-HT2- und 5-HT3-Rezeptoren blockiert, bewirkt die NA-vermittelte erhöhte Serotoninausschüttung eine selektive Aktivitätssteigerung der 5-HT1B-Rezeptoren *(Montgomery 1995)*.

*Laakmann et al. (1982; 1986b)* konnten zeigen, dass Cortisolfreisetzung über zentrale α2-NA-Rezeptoren vermindert wird (Yohimbin nach DMI), wohingegen α1-NA-Rezeptoren die Cortisolsekretion steigern (Prazosin nach DMI). Aus diesen Gründen könnte man daher eher eine Stimulation der Cortisolsekretion als die beobachtete Inhibition erwarten. Berücksichtigt man aber, dass die Dosis, ab der der α2-Antagonismus von Mirtazapin auftritt, eine Größenordung über der Dosis liegt, die eine 5-HT2-antagonistische Wirkung hervorruft, scheint das Ergebnis stimmig und wird vom Ergebnis präklinischen Studien unterstützt *(De Boer 1995).*

Vieles spricht dafür, dass die beobachtete Cortisolinhibition vor allem durch die speziellen Wirkmuster von Mirtazapin auf die verschiedenen 5-HT-Rezeptorsubtypen verursacht wird, wobei die von Mirtazapin bewirkte Blockade der 5-HT2A-/ 5-HT2C-Rezeptoren zumindest zum Teil die verringerte Cortisolsekretion erklären könnte *(Laakmann et al. 2000).*

Synthese und Freisetzung von CRH in vitro *(Jones et al. 1979; Buckingham und Hodges 1979)* und in vivo *(Imura et al. 1973; Nakanishi et al. 1979; Lewis und Sherman 1984)* werden durch 5-Hydroxytryptamin angeregt und der antiserotonerge Wirkstoff Cyproheptadin kann diesen Effekt unterdrücken. Deshalb scheint Serotonin auf hypothalamischer Ebene an der Physiologie der CRH-Stimulation beteiligt *(Cavignini et al. 1976). Laakmann et al. (2000)* wiesen nach , dass die Aktivierung von 5-HT1- ,5-HT2A- und 5-HT2C- , nicht aber von 5-HT3-Rezeptoren zu einem Anstieg des Plasmacorticosteronspiegels führt, wobei in diesem Zusammenhang die serotonerge Modulation der CRH-vermittelten ACTH-Freisetzung eine wichtige Rolle spielt *(Berendsen et al. 1996).* Daraus folgerten *Laakmann et al. (2000),*

dass die Cortisolinhibition nach Gabe von Mirtazapin p. o. das Ende einer Kaskade ist, an deren Anfang die Verminderung der hypothalamischen CRH-Sekretion durch die 5-HT2A- und 5-HT2C-antagonistische Wirkung von Mirtazapin steht. Die akute Inhibition der Cortisol- *(Laakmann et al. 1999)* und ACTH-Sekretion *(Schüle et al. 2002)* bei gesunden Probanden und die Inhibition der Cortisolsekretion bei Patienten mit Depression nach Mirtazapingabe scheint ein direkter pharmakoendokrinologischer Effekt dieses Antidepressivums zu sein (vermutlich über eine akute Reduktion der hypothalamischen CRH-Sekretion via Blockade der zentralen 5-HT2- und/oder H1-Rezeptoren), der sich von der allmählichen Normalisierung der Cortisol- und ACTH-Hypersekretion zu unterscheiden scheint, die während der Behandlung mit Wiederaufnahmehemmern wie Amitriptylin beobachtet wird *(Laakmann und Schüle 2003).* Zudem scheint die Pharmakotherapie bei Patienten mit Depression mit Mirtazapin eine effektive Strategie zu sein, HPA-Achsendysfunktionen auf dem hypothalamischen Level zu behandeln *(Schüle et al. 2003).* Auf Grund der Ergebnisse der vorliegenden Studie können diese Mechanismen auch auf Patientinnen mit Anorexia nervosa übertragen werden.

Da die serotonerge Transmission nicht der einzige Einfluss auf die HPA-Achse ist, muss auch die Wirkung des Neurotransmitters Histamin in die Überlegungen mit einbezogen werden. Histamin stimuliert die ACTH-Sekretion über die Aktivierung zentraler postsynaptischer H1- und H2-Rezeptoren, was eine indirekter Histaminseffekt ist, an dem CRH und Vasopressin beteiligt ist *(Kjaer et al. 1992).* Bei gesunden Probanden inhibiert der selektive H1-Rezeptorantagonist Meclastin die ACTH- und Cortisolstimulation im Insulin-Hyperglykämietest *(Allolio et al. 1983).* Im Tierversuch unterdrücken Antidepressiva mit antihistaminischer Potenz wie Imipramin, Doxepin, Mianserin, Desipramin und Amitriptylin signifikant die histamininduzierte ACTH-Sekretion *(Reilly und Siegg 1982).*
Mirtazapin besitzt antihistaminerge Potenz mit hoher Affinität zu H1-Rezeptoren *(De Boer et al. 1988),* was als Auslöser der beobachteten Cortisolinhibition in Erwägung zu ziehen ist *(Laakmann et al. 2000).*
Die Histamineffekte von Mirtazapin decken sich auch mit den klinischen Beobachtungen am Beispiel des gesteigerten Appetits der Patientinnen. So beschreiben *Fawcett et al. (1998)* die Nebenwirkungen von Mirtazapin, die mit dem H1-Rezeptorblockeffekt assoziiert sind, als exzessive Schläfrigkeit und erhöhtes Körpergewicht. Generell ist mit Mirtazapingabe ein Gewichtszunahme sowohl kurzfristig als auch langfristig assoziiert *(Fava et al. 2000),* mit dem Maximum der Gewichtszunahme in den ersten vier Wochen *(Goodnick et al. 1999).*

Verglichen mit SSRIs kommt es bei Mirtazapin zu einer signifikant höheren Körpergewichtszunahme *(Hoyberg et al. 1996; Smith et al. 1990).*

Mit der Erhöhung des mittleren Körpergewichts und der Erhöhung des mittleren BMIs im Untersuchungszeitraum lässt sich eine konstante Steigerung von Körpergewicht und BMI beobachten, die beide statistische Signifikanz erreichen ($p = 0{,}012$ bzw. $p = 0{,}013$). Körpergewicht bzw. BMI ändern sich mit dem Integral der Cortisolabnahme ($p = 0{,}106$ bzw. $p = 0{,}101$) und der Cortisolmenge im 24-h-Urin ($p = 0{,}113$ bzw. $p = 0{,}105$), beides ist aber statistisch nicht signifikant. Diese Daten sind als Ergebnis des stationären Aufenthaltes zu betrachten und somit Summe von Psychotherapie (z. B. Gesprächstherapie), medikamentöser Therapie (z. B. Mirtazapintherapie) und medizinischen Maßnahmen wie die Ernährung mit einer Magensonde. Wie die Gewichtung der einzelnen Faktoren hinblicklich des Therapieerfolges zu bewerten ist, kann und soll diese Arbeit nicht klären, doch es ist festzustellen, dass immer eine kombinierte Therapie, wenn möglich anzustreben ist, will man einen optimalen Therapieerfolg erreichen. Deshalb erscheint bezüglich des Körpergewichts und des BMIs eine adjuvante Therapie mit Mirtazapin sinnvoll.

Bei der Betrachtung des EDI-2 wird deutlich, dass die Essstörung Anorexia nervosa einen langwierigen Verlauf , eine hohe Morbidität und eine geringe Rate an vollständigen Heilungen aufweist *(Herzog et al. 1999).* Der EDI-2 steigt lediglich zwischen Tag 0 und Tag 7 leicht an, bleibt aber annähernd konstant. Die Zunahme des EDI-2 ändert sich mit dem Integral der Cortisolabnahme, erreicht aber keine statistische Signifikanz ($p = 0{,}157$).

Der CGI-Index entwickelt sich entgegengesetzt, d. h. er bleibt ebenso nahezu konstant, fällt aber zwischen Tag 0 und Tag 7 leicht, was einer Verbesserung des allgemeinen klinischen Eindrucks entspricht. Die Korrelation von CGI und EDI-2 erreicht keine statistische Signifikanz ($p = 0{,}103$). Es erscheint daher unwahrscheinlich, dass Mirtazapintherapie bei Patientinnen mit Anorexia nervosa Einfluss auf die Essstörung und den allgemeinen klinischen Eindruck hat, zumindest nicht in einem Untersuchungszeitraum, der so kurz wie in dieser Arbeit ist.

Interessant erscheint die Betrachtung des HAMD-21. Zunächst lässt sich anhand des Absolutwertes die These unterstützen, dass bei Anorexia nervosa eine Komorbidität mit einer depressiven Störung nicht selten ist (36 %, *Garcia-Alba 2004).* Der HAMD-21 fällt von Tag -1 bis

Tag 7 annähernd linear, um dann bis Tag 21 wieder etwas anzusteigen, wobei es zu keiner statistisch signifikanten Abnahme über die Zeit kommt. Außerdem ändert sich der HAMD-21 mit dem EDI-2, aber ebenfalls nicht statistisch signifikant ($p = 0,084$).
Diese Ergebnisse sind als Hinweis zu betrachten, dass zumindest in der Anfangsphase des stationären Aufenthaltes (mittlere Aufenthaltsdauer bis Studienbeginn: 42 Tage) eine adjuvante Therapie mit Mirtazapin zur Konsolidierung der Patientinnen beitragen kann und deshalb als sinnvoll erachtet wird.

Bezüglich der demographischen Variablen (Alter, Dauer des stationären Aufenthaltes, Ersterkrankungsalter etc. ) konnten keine Rückschlüsse auf klinische und endokrinologische Effekte gezogen werden, was bedeutet, dass man Patientinnen mit der Diagnose Anorexia nervosa hinblicklich Mirtazapintherapie und Hypercortisolismus gleich behandeln kann.

Mirtazapingabe könnte bei Patientinnen mit Anorexia nervosa sinnvoll sein, um Hypercortisolismus zu senken und HPA-Achsendysregulation wiederherzustellen. Als adjuvante Therapie könnte sich Mirtazapin eignen, Körpergewicht und BMI zu normalisieren und bei einer möglichen depressiven Begleitsymptomatik in der Konsolidierungsphase am Anfang der stationären Therapie unterstützend zu wirken. Essstörung und allgemeiner klinischer Eindruck erscheinen zumindest in dem vorliegenden kurzen Untersuchungszeitraum unbeeinflusst von der Mirtazapingabe.
Weitere und größere Studien müssen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bestätigen und mit einer echten statistischen Untersuchung klären, ob Mirtazapingabe im Vergleich mit einer Kontrollgruppe in einem längeren Untersuchungszeitraum und einer größeren Patientenzahl bei Anorexia nervosa immer noch sinnvoll ist.

## 5. Zusammenfassung

In vorangegangenen Arbeiten wurde festgestellt, dass Mirtazapin 4 h nach Verabreichung zu einer Inhibition der Cortisolsekretion bei gesunden Probanden führt und zwar mit einem Beginn nach 1 h und einem Maximum der Inhibition nach 2 h *(Laakmann et al. 1999)*, dass Mirtazapin bei Patienten mit depressiver Störung die Cortisolsekretion signifikant verringert *(Laakmann et al. 1999; 2003)*, dass der selbe Wirkstoff schnell die HPA-Achsendysregulation via direkte pharmakoendokrinologische Effekte normalisiert *(Schüle et al. 2002)* und dass deshalb Mirtazapingabe eine effektive Strategie zu sein scheint, Hypercortisolismus zu verringern und HPA-Achsendysregulation wiederherzustellen *(Laakmann und Schüle 2001)*, weil Mirtazapin anscheinend als akuter Cortisolinhibitor fungiert *(Laakmann und Schüle 2001)*.

Der Zusammenhang zwischen Hypercortisolismus und Anorexia nervosa ist in der Literatur gut dokumentiert *(Landon et al. 1966; Warren und Vandeweile 1973; Boyar et al. 1977; Walsh et al. 1978; Casper et al. 1979; Doerr et al. 1980; Gerner und Gwirtsman 1981; Walsh et al. 1981)*, ebenso eine Überfunktion der HPA-Achse mit abnormer Regulation bei Patientinnen mit Anorexia nervosa *(Boyar et al. 1977; Brambilla et al. 1985; Gold et al. 1986; Cavagnini et al. 1986; Kaye et al. 1987; Estour et al. 1990; Ferrari et al. 1996; Licinio et al. 1996; Invitti et al. 1999; Hotta et al. 1986; Fichter et al. 1990)*.

Der Wirkstoff Mirtazapin ist aus der dritten Generation der Antidepressiva. Mirtazapin ist ein NaSSa, ein noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum, welches noradrenerge und 5-HT1A-modulierte Neurotransmission steigert, indem es als Antagonist an den zentralen α2-adrenergen Autorezeptoren und Heterorezeptoren fungiert und zudem 5-HT2- und 5-HT3-Rezeptoren postsynaptisch blockiert. Mirtazapin ist kein Wiederaufnahmehemmer.

Die vorliegende Untersuchung soll folgende Fragestellungen beantworten.
Bezüglich des endokrinologischen Aspektes soll der Einfluss von Mirtazapin auf Cortisol im Speichel bei Patientinnen mit Anorexia nervosa untersucht werden und die Frage beantwortet werden, ob eine Therapie des Hypercortisolismus bei Patientinnen mit Anorexia nervosa mit Mirtazapin effektiv ist.

Im klinischen Aspekt soll die Pharmakotherapie der Anorexia nervosa mit Mirtazapin, die Gewichtszunahme der Anorexiepatientinnen unter Mirtazapintherapie und der Einfluss von Mirtazapin auf EDI-2 und HAMD ( > Depressive Begleitsymptomatik) beurteilt werden.
Anschließend soll der Zusammenhang der endokrinologischen Effekte (z. B. Cortisolsekretion) mit den klinischen Effekten (z. B. Gewichtszunahme, Abnahme einer depressiven Begleitsymptomatik, Mittel der ersten Wahl, adjuvante Therapie etc.) dargestellt werden.
Abschließend sollen die demographischen Variablen (z. B. Alter, Dauer der Erkrankung etc.) in Hinblick auf klinische und endokrinologische Effekte kritisch gewürdigt werden.

Zu diesem Zweck wurden 5 Patientinnen mit der Diagnose Anorexia nervosa gemäß DSM-IV in die Studie eingeschlossen.
Am Tag -1 erhielten die Patientinnen 0 mg Mirtazapin, am Tag 0 erhielten sie 15 mg um 8.00 Uhr, am Tag 1 erhielten sie 15 mg um 8.00 Uhr und 15 mg um 20.00 Uhr und ab Tag 2 erhielten sie 15 mg um 8.00 Uhr und 30 mg um 20.00 Uhr.
An den Tagen -1, 0, 7 und 21 wurden von 8.00 Uhr bis 20.00 Uhr (n = 13) stündlich Speichelproben genommen. An diesen Tagen wurden die Patientinnen angewiesen, 24 h ihren Urin zu sammeln, den EDI-2 auszufüllen und mit dem Behandler den HAMD-21 auszufüllen.
Desweiteren wurden klinischen Verlaufsdaten (z. B. Körpergewicht, CGI, Anzahl der stationären Aufenthalte, Geburtsdatum etc.) während des gesamten Aufenthaltes erhoben.

Als wesentlichstes Ergebnis der vorliegenden Untersuchung ist der statistisch signifikante ($p = 0{,}046$) Abfall der Speichelcortisolkonzentration und der gerade nicht mehr statistisch signifikante ($p = 0{,}059$) Abfall der Cortisolmenge im 24-h-Urin. Diese Ergebnisse bestätigen die Senkung der Cortisolsekretion auch bei Patientinnen mit Anorexia nervosa, was vor dem Hintergrund der negativen Auswirkungen des Hypercortisolismus eine medikamentöse Therapie mit Mirtazapin bei Patientinnen mit anorexia nervosa sinnvoll erscheinen lässt.

Hinblicklich des Mechanismus der Cortisolinhibition spricht vieles für das spezielle Wirkmuster von Mirtazapin auf die verschiedenen 5-HT-Rezeptorsubtypen, zum Beispiel der Blockade der 5-HT2A-/ 5-HT2C-Rezeptoren, so dass die Cortisolinhibition das Ende einer Kaskade ist, an deren Anfang die Verminderung der hypothalamischen CRH-Sekretion durch die 5-HT2A- und 5-HT2C-anatgonistische Wirkung steht *(Laakmann et al. 2000).*

Außerdem ist die antihistaminerge Potenz wegen der hohen Affinität von Mirtazapin zu dem H1-Rezeptor als Auslöser für die beobachtete Cortisolinhibition in Erwägung zu ziehen *(Laakmann et al. 2000).*

Körpergewicht bzw. BMI steigen mit einer statistischen Signifikanz ($p = 0{,}012$ bzw. $p = 0{,}013$). Diese Daten sollen als Ergebnis von der Summe aus Psychotherapie, Mirtazapintherapie und medizinischen Maßnahmen wie eine Magensonde betrachtet werden. Deshalb scheint hier die Gabe von Mirtazapin als adjuvante Therapie sinnvoll.

Der Absolutwert des HAMD-21 lässt vermuten, dass eine depressive Begleitsymptomatik durchaus wahrscheinlich sein kann (36 % nach *Garcia-Alba 2004),* wobei es zu keiner statistisch signifikanten Abnahme des HAMD-21 über die Zeit kommt.
Diese Ergebnisse sind als Hinweis zu betrachten, dass zumindest in der Anfangsphase des stationären Aufenthaltes (mittlere Aufenthaltsdauer bis Studienbeginn: 42 Tage) eine adjuvante Therapie mit Mirtazapin zur Konsolidierung der Patientinnen beitragen kann und deshalb als sinnvoll erachtet wird.

Der EDI-2 und der CGI bleiben nahezu konstant, was bedeutet, dass es eher unwahrscheinlich erscheint, dass Mirtazapintherapie bei Patientinnen mit Anorexia nervosa Einfluss auf die Essstörung und den allgemeinen klinischen Eindruck hat, zumindest nicht in einem Untersuchungszeitraum, der so kurz wie in dieser Arbeit ist.

Bezüglich der demographischen Variablen (Alter, Dauer des stationären Aufenthaltes, Ersterkrankungsalter etc. ) können keine Rückschlüsse auf klinische und endokrinologische Effekte gezogen werden, was bedeutet, dass man Patientinnen mit der Diagnose Anorexia nervosa hinblicklich Mirtazapintherapie und Hypercortisolismus gleich behandeln kann.

Mirtazapingabe könnte bei Patientinnen mit Anorexia nervosa sinnvoll sein, um Hypercortisolismus zu senken und HPA-Achsendysregulation wiederherzustellen. Als adjuvante Therapie könnte sich Mirtazapin eignen, Körpergewicht und BMI zu normalisieren und bei einer möglichen depressiven Begleitsymptomatik in der Konsolidierungsphase am Anfang der stationären Therapie unterstützend zu wirken. Essstörung und allgemeiner klinischer Eindruck erscheinen zumindest in dem vorliegenden kurzen Untersuchungszeitraum unbeeinflusst von der Mirtazapingabe.

Weitere und größere Studien müssen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bestätigen und klären, ob Mirtazapingabe im Vergleich mit einer Kontrollgruppe in einem längeren Untersuchungszeitraum und einer größeren Patientenzahl bei Anorexia nervosa immer noch sinnvoll ist.

## 6. Tabellen 4 - 13

Tabelle 4: Cortisolkonzentration im Speichel (nmol/l) nach Gabe von 0 mg Mirtazapin bei 5 Patientinnen am Tag t = -1; Messung alle 60 min

| | 0 | 60 | 120 | 180 | 240 | 300 | 360 | 420 | 480 | 540 | 600 | 660 | 720 | AUC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 21,2 | 22,5 | 19,2 | 15,5 | 8,50 | 13,8 | 13,1 | 12,7 | 7,80 | 13,0 | 4,1 | 7,0 | 13,2 | 159,5 |
| 2 | 13,6 | 7,60 | 27,0 | 9,40 | 9,0 | 22,8 | 18,6 | 35,2 | 11,9 | 6,00 | 4,20 | 7,50 | 3,30 | 171,3 |
| 3 | 27,5 | 37,5 | 25,7 | 20,7 | 18,5 | 19,0 | 13,1 | 17,5 | 13,5 | 12,9 | 9,30 | 11,6 | 9,60 | 224,6 |
| 4 | 29,4 | 21,8 | 9,70 | 8,80 | 10,6 | 10,8 | 4,60 | 6,80 | 9,0 | 10,3 | 3,9 | 2,7 | 2,1 | 117,3 |
| 5 | 25,1 | 9,40 | 6,60 | 7,90 | 13,2 | 6,80 | 14,3 | 15,3 | 8,70 | 12,1 | 9,20 | 3,60 | 2,60 | 118,1 |
| Mittelwert | 23,358 | 19,754 | 17,630 | 12,465 | 11,958 | 14,656 | 12,747 | 17,498 | 10,175 | 10,87 | 6,153 | 6,484 | 6,158 | 158,146 |
| SEM | 2,785 | 5,402 | 4,125 | 2,46 | 1,817 | 2,843 | 2,275 | 4,774 | 1,087 | 1,308 | 1,269 | 1,581 | 2,209 | 19,832 |
| SD | 6,227 | 12,080 | 9,223 | 5,501 | 4,064 | 6,357 | 5,087 | 10,676 | 2,43 | 2,924 | 2,837 | 3,535 | 4,940 | 44,346 |

Tabelle 5: Cortisolkonzentration im Speichel (nmol/l) nach Gabe von 15 mg Mirtazapin p.o. bei 5 Patientinnen am Tag t = 0; Messung alle 60 min

| | 0 | 60 | 120 | 180 | 240 | 300 | 360 | 420 | 480 | 540 | 600 | 660 | 720 | AUC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 24,1 | 16,6 | 9,9 | 11,6 | 11,4 | 9,9 | 6,9 | 10,2 | 9,0 | 10,0 | 3,6 | 5,7 | 5,8 | 122,5 |
| 2 | 11,5 | 5,4 | 3,4 | 6,8 | 6,8 | 21,3 | 6,7 | 38,8 | 8,3 | 4,2 | 2,6 | 3,8 | 1,8 | 127,2 |
| 3 | 21,8 | 23,1 | 19,7 | 9,5 | 9,5 | 10,8 | 10,6 | 9,4 | 8,3 | 7,0 | 5,2 | 5,8 | 5,2 | 136,0 |
| 4 | 21,8 | 8,1 | 5,2 | 2,7 | 5,3 | 3,3 | 3,4 | 5,8 | 4,7 | 2,2 | 1,9 | 1,6 | 1,7 | 53,0 |
| 5 | 40,9 | 7,4 | 3,8 | 2,3 | 7,9 | 4,8 | 3,7 | 10,5 | 18,7 | 14,7 | 1,8 | 3,0 | 2,0 | 94,9 |
| Mittelwert | 24,031 | 12,112 | 8,382 | 6,749 | 8,189 | 10,026 | 6,279 | 14,937 | 9,805 | 7,587 | 3,007 | 3,973 | 3,305 | 106,718 |
| SEM | 4,762 | 3,361 | 3,052 | 2,224 | 1,053 | 3,160 | 1,314 | 6,014 | 2,357 | 2,206 | 0,631 | 0,807 | 0,897 | 15,091 |
| SD | 10,648 | 7,516 | 6,825 | 4,974 | 2,356 | 7,067 | 2,938 | 13,448 | 5,270 | 4,934 | 1,411 | 1,805 | 2,006 | 33,744 |

Tabelle 6: Cortisolkonzentration im Speichel (nmol/l) nach Gabe von 30 mg Mirtazapin p.o. bei 5 Patientinnen am Tag t = 7; Messung alle 60 min

| | 0 | 60 | 120 | 180 | 240 | 300 | 360 | 420 | 480 | 540 | 600 | 660 | 720 | AUC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 25,5 | 23,9 | 26,8 | 13,5 | 12,2 | 14,0 | 11,2 | 15,2 | 9,5 | 6,8 | 5,2 | 8,2 | 4,5 | 162,5 |
| 2 | 6,3 | 11,7 | 4,7 | 3,8 | 4,7 | 5,0 | 7,4 | 7,9 | 3,6 | 16,6 | 7,7 | 4,1 | 1,4 | 86,9 |
| 3 | 24,9 | 19,7 | 12,2 | 10,2 | 11,6 | 10,3 | 8,5 | 7,8 | 14,2 | 15,1 | 10,0 | 7,4 | 5,9 | 142,4 |
| 4 | 19,5 | 8,1 | 6,0 | 7,9 | 4,6 | 5,2 | 6,3 | 13,2 | 5,1 | 2,3 | 1,8 | 2,3 | 1,7 | 74,8 |
| 5 | 24,4 | 7,6 | 5,0 | 8,0 | 11,8 | 6,5 | 9,5 | 8,4 | 4,3 | 23,6 | 16,4 | 15,5 | 1,9 | 133,3 |
| Mittelwert | 20,124 | 14,214 | 10,937 | 8,674 | 8,968 | 8,200 | 8,564 | 10,528 | 7,328 | 12,885 | 8,244 | 7,488 | 3,051 | 119,961 |
| SEM | 3,629 | 3,247 | 4,190 | 1,592 | 1,771 | 1,738 | 0,836 | 1,538 | 2,009 | 3,756 | 2,458 | 2,266 | 0,898 | 16,768 |
| SD | 8,114 | 7,260 | 9,368 | 3,561 | 3,961 | 3,886 | 1,870 | 3,440 | 4,493 | 8,399 | 5,497 | 5,066 | 2,0084 | 37,495 |

Tabelle 7: Cortisolkonzentration im Speichel (nmol/l) nach Gabe von 45 mg Mirtazapin p.o. bei 5 Patientinnen am Tag t = 21; Messung alle 60 min

| | 0 | 60 | 120 | 180 | 240 | 300 | 360 | 420 | 480 | 540 | 600 | 660 | 720 | AUC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 30,3 | 18,1 | 16,2 | 18,6 | 12,0 | 15,5 | 10,2 | 6,6 | 6,5 | 7,6 | 5,5 | 6,0 | 5,7 | 142,6 |
| 2 | 4,6 | 3,5 | 2,1 | 2,1 | 2,6 | 5,5 | 2,5 | 3,8 | 2,8 | 2,2 | 1,5 | 0,9 | 0,4 | 33,7 |
| 3 | 19,5 | 19,4 | 13,6 | 11,5 | 9,0 | 7,4 | 9,4 | 11,3 | 6,7 | 7,3 | 6,9 | 6,4 | 5,0 | 123,1 |
| 4 | 24,9 | 9,4 | 4,8 | 8,0 | 5,7 | 6,4 | 7,1 | 7,1 | 4,9 | 3,4 | 2,2 | 1,4 | 1,6 | 72,8 |
| 5 | 21,0 | 7,4 | 4,5 | 5,1 | 18,6 | 8,4 | 11,8 | 10,5 | 31,3 | 19,4 | 9,2 | 5,5 | 2,3 | 133,5 |
| Mittelwert | 20,047 | 11,556 | 8,238 | 9,066 | 9,590 | 8,636 | 8,200 | 7,863 | 10,468 | 7,996 | 5,049 | 4,034 | 3,007 | 101,145 |
| SEM | 4,295 | 3,089 | 2,782 | 2,839 | 2,746 | 1,773 | 1,605 | 1,375 | 5,266 | 3,049 | 1,437 | 1,185 | 1,005 | 20,744 |
| SD | 9,603 | 6,906 | 6,221 | 6,349 | 6,141 | 3,964 | 3,590 | 3,075 | 11,776 | 6,818 | 3,213 | 2,650 | 2,247 | 46,3855 |

Tabelle 8: 24-h-Urinvolumen (ml), Cortisolkonzentration im 24-h-Urin (mg/100 ml) und Cortisolmenge im 24-h-Urin (mg/24h) an den Tagen t = -1, t = 0, t = 7, t = 21

| | | t = -1 | | | t = 0 | | | t = 7 | | | t = 21 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Vol | Konz | Menge | Vol | Konz | Menge | Vol | Konz | Menge | Vol | Konz | Menge |
| 1 | 3100 | 4,4 | 136,4 | 3650 | 3,3 | 120,4 | 4750 | 3,9 | 185,2 | 2300 | 4,0 | 92,0 |
| 2 | 3700 | 7,3 | 270,1 | 4100 | 4,7 | 192,7 | 2700 | 7,5 | 202,5 | 1900 | 4,4 | 83,6 |
| 3 | 3600 | 3,9 | 140,4 | 2400 | 3,1 | 74,4 | 3500 | 3,0 | 105,0 | 2200 | 3,9 | 85,8 |
| 4 | 1700 | 5,6 | 95,2 | 2200 | 4,1 | 90,2 | 1800 | 5,0 | 89,8 | 1400 | 6,3 | 88,2 |
| 5 | 2650 | 6,5 | 172,2 | 3100 | 4,8 | 148,8 | 1600 | 5,6 | 89,6 | 1800 | 5,8 | 104,4 |
| Mittelwert | 2950 | 5,54 | 162,86 | 3090 | 4,00 | 125,3 | 2870 | 5,00 | 134,4 | 1920 | 4,88 | 90,80 |
| SEM | 364,7 | 0,633 | 29,47 | 360,7 | 0,349 | 21,14 | 579,6 | 0,769 | 24,58 | 159,4 | 0,491 | 3,67 |
| SD | 815,5 | 1,415 | 65,898 | 806,5 | 0,781 | 47,281 | 1296,0 | 1,720 | 54,952 | 356,4 | 1,099 | 8,216 |

Tabelle 9: Körpergewicht und BMI

**Deskriptive Statistik**

| | N | Minimum | Maximum | Mittelwert | | Standard |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Statistik | Statistik | Statistik | Statistik | Standardfehler | Statistik |
| Grösse in Meter | 5 | 1,64 | 1,69 | 1,6660 | ,00872 | ,01949 |
| Gewicht bei Aufnahme [kg] | 5 | 29,25 | 37,10 | 32,3860 | 1,44610 | 3,23357 |
| Gewicht Woche -3 [kg] | 5 | 29,65 | 37,15 | 35,1300 | 1,39827 | 3,12662 |
| Gewicht Woche -2 [kg] | 5 | 30,60 | 37,65 | 35,8100 | 1,32669 | 2,96656 |
| Gewicht Woche -1 [kg] | 5 | 31,05 | 40,20 | 37,1800 | 1,59253 | 3,56100 |
| Gewicht Woche 0, Tag -1 [kg] | 5 | 31,80 | 42,30 | 38,6700 | 1,87094 | 4,18354 |
| Gewicht Woche 0, Tag 0 [kg] | 5 | 32,25 | 42,65 | 38,8100 | 1,86456 | 4,16929 |
| Gewicht Woche 1 [kg] | 5 | 33,05 | 45,40 | 39,6600 | 2,06442 | 4,61619 |
| Gewicht Woche 2 [kg] | 5 | 33,35 | 46,30 | 40,1100 | 2,17586 | 4,86536 |
| Gewicht Woche 3 [kg] | 5 | 33,75 | 48,20 | 41,0600 | 2,44087 | 5,45795 |
| Gewicht Woche 4 [kg] | 5 | 37,15 | 49,75 | 42,3600 | 2,27692 | 5,09134 |
| Gewicht Woche 5 [kg] | 5 | 40,35 | 50,20 | 44,5500 | 1,91775 | 4,28821 |
| Gewicht bei Entlassung [kg] | 5 | 46,55 | 51,05 | 49,3100 | ,82332 | 1,84099 |
| Body Mass Index bei Aufnahme | 5 | 10,36 | 12,99 | 11,6676 | ,50293 | 1,12458 |
| Body Mass Index Woche -3 | 5 | 10,76 | 13,81 | 12,6585 | ,50915 | 1,13849 |
| Body Mass Index Woche -2 | 5 | 11,10 | 14,00 | 12,9055 | ,49725 | 1,11189 |
| Body Mass Index Woche -1 | 5 | 11,27 | 14,30 | 13,3939 | ,55819 | 1,24814 |
| Body Mass Index Woche 0, Tag -1 | 5 | 11,54 | 15,35 | 13,9314 | ,66442 | 1,48568 |
| Body Mass Index Woche 0, Tag 0 | 5 | 11,70 | 15,48 | 13,9804 | ,65310 | 1,46038 |
| Body Mass Index Woche 1 | 5 | 11,99 | 16,48 | 14,2863 | ,72676 | 1,62509 |
| Body Mass Index Woche 2 | 5 | 12,10 | 16,80 | 14,4481 | ,76630 | 1,71350 |
| Body Mass Index Woche 3 | 5 | 12,25 | 17,49 | 14,7902 | ,86291 | 1,92953 |
| Body Mass Index Woche 4 | 5 | 13,48 | 18,05 | 15,2602 | ,80788 | 1,80648 |
| Body Mass Index Woche 5 | 5 | 14,31 | 18,22 | 16,0568 | ,71431 | 1,59725 |
| Body Mass Index bei Entlassung | 5 | 17,17 | 18,53 | 17,7647 | ,24915 | ,55711 |
| Gültige Werte (Listenweise) | 5 | | | | | |

Tabelle 10: CGI

**Deskriptive Statistik**

| | N | Minimum | Maximum | Mittelwert | | Standard |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Statistik | Statistik | Statistik | Statistik | Standardfehler | Statistik |
| CGI bei Aufnahme | 5 | 5,00 | 6,50 | 6,1000 | ,29155 | ,65192 |
| CGI Woche -3 | 5 | 5,00 | 6,50 | 6,0000 | ,27386 | ,61237 |
| CGI Woche -2 | 5 | 5,00 | 6,50 | 5,8000 | ,33912 | ,75829 |
| CGI Woche -1 | 5 | 5,00 | 6,50 | 5,6000 | ,29155 | ,65192 |
| CGI Woche 0, Tag -1 | 5 | 4,50 | 6,00 | 5,2000 | ,25495 | ,57009 |
| CGI Woche 0, Tag 0 | 5 | 4,50 | 6,00 | 5,2000 | ,25495 | ,57009 |
| CGI Woche 1 | 5 | 4,50 | 5,00 | 4,7000 | ,12247 | ,27386 |
| CGI Woche 2 | 5 | 4,00 | 5,00 | 4,6000 | ,18708 | ,41833 |
| CGI Woche 3 | 5 | 4,00 | 5,00 | 4,6000 | ,18708 | ,41833 |
| CGI Woche 4 | 5 | 4,00 | 5,00 | 4,6000 | ,18708 | ,41833 |
| CGI Woche 5 | 5 | 4,00 | 5,00 | 4,5000 | ,15811 | ,35355 |
| CGI bei Entlassung | 5 | 3,00 | 4,00 | 3,6000 | ,24495 | ,54772 |
| Gültige Werte (Listenweise) | 5 | | | | | |

Tabelle 11: HAMD

**Deskriptive Statistik**

| | N | Minimum | Maximum | Mittelwert | | Standard |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Statistik | Statistik | Statistik | Statistik | Standardfehler | Statistik |
| HAMD 21 Woche 0, Tag -1 | 5 | 15,00 | 30,00 | 20,8000 | 2,67208 | 5,97495 |
| HAMD 21 Woche 0, Tag 0 | 5 | 16,00 | 24,00 | 18,2000 | 1,49666 | 3,34664 |
| HAMD 21 Woche 1, Tag 7 | 5 | 12,00 | 20,00 | 15,4000 | 1,40000 | 3,13050 |
| HAMD 21 Woche 3, Tag 21 | 5 | 11,00 | 24,00 | 16,4000 | 2,20454 | 4,92950 |
| Gültige Werte (Listenweise) | 5 | | | | | |

Tabelle 12: EDI-2

**Deskriptive Statistik**

| | N | Minimum | Maximum | Mittelwert | | Standard |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Statistik | Statistik | Statistik | Statistik | Standardfehler | Statistik |
| EDI-2 gesamt Woche 0, Tag -1 | 5 | 216,00 | 291,00 | 258,0000 | 12,49400 | 27,93743 |
| EDI-2 gesamt Woche 0, Tag 0 | 5 | 218,00 | 285,00 | 256,4000 | 11,04355 | 24,69413 |
| EDI-2 gesamt Woche 1, Tag 7 | 5 | 224,00 | 314,00 | 273,2000 | 15,15058 | 33,87772 |
| EDI-2 gesamt Woche 3, Tag 21 | 5 | 209,00 | 336,00 | 272,4000 | 20,65575 | 46,18766 |
| Gültige Werte (Listenweise) | 5 | | | | | |

Tabelle 13: klinische Verlaufsdaten

**Deskriptive Statistik**

| | N | Minimum | Maximum | Mittelwert | | Standard |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Statistik | Statistik | Statistik | Statistik | Standardfehler | Statistik |
| Alter | 5 | 20,00 | 29,00 | 24,0000 | 1,64317 | 3,67423 |
| Anzahl der stationären Aufenthalte | 5 | 0 | 7 | 2,80 | 1,200 | 2,683 |
| age of onset (Ersterkrankungsalter) | 5 | 12,00 | 25,00 | 18,0000 | 2,38747 | 5,33854 |
| Krankheitsdauer insgesamt [Wochen] | 5 | 208 | 624 | 312,00 | 78,862 | 176,341 |
| Krankheitsdauer aktuell [Wochen] | 5 | 9 | 104 | 35,80 | 17,411 | 38,932 |
| Aufenthaltsdauer [Tage] | 5 | 74,00 | 468,00 | 226,4000 | 67,72488 | 151,43745 |
| Anzahl der psychotherap. Vorbehandlungen | 5 | 0 | 7 | 2,80 | 1,200 | 2,683 |
| Dauer des stat. Aufenthaltes [Tage] bis Studienbeginn (Tag -1) | 5 | 20,00 | 66,00 | 42,0000 | 9,54463 | 21,34245 |
| Gültige Werte (Listenweise) | 5 | | | | | |

## 7. Literatur


Aardal-Eriksson E, Eriksson TE, Thorell LH (2001): Salivary cortisol, posttraumatic stress symptoms, and general health in the acute phase and during 9-month follow-up. *Biol Psychiatry 50: 986-993.*

Advokat C und V Kutlesic (1995): Pharmacotherapy of the eating disorders: A commentery. *Neuroscience and Biobehavioral Vol 19, No 1.*

Anisman H, Griffiths J, Matheson K, Ravindran AV, Merali Z (2001): Posttraumatic stress symptoms and salivary Cortisol levels. *AM J Psychiatry 158: 1509-1511.*

Antilla SAK und EVJ Leinonen (2001): A Review of the pharmacological and clinical profile of Mirtazapin. *CNS Drug Review Vol 7, No 3: 249-264.*

American Psychiatric Association (1996): Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV. *Hogrefe-Verlag Göttingen, übersetzt nach der 4. Auflage des Diagnostic and statistical manual of mental disorders (1994).*

American Psychiatric Association (2000): Practice guideline for treatment of patients with eating disorders (Revision). *Am J Psychiatry 157: 1.*

Anderson IM (1998): SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed patients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety 7: 11-17.*

Baghai TC, Schüle C, Zwanzger P, Minov C, Holme C, Padberg F, Bidlingmaier M, Strassburger CJ, Rupprecht R (2002): Evaluation of a salivary based combined Dexamethasone/CRH test in patients with major depression. *Psychoendocrinology 27: 385-399.*

Bandelow B, Wedekind D, Pauls J, Brooks A, Hajak G, Rüther E (2000):Salivary Cortisol in panic attacks. *Am J Psychiatry 157: 454-456.*

Becker AE, Grinspoon SK, Klibanski A, Herzog DB (1999): Eating disorders. *N Engl J Med 340: 1092-1098.*

Benazzi F. (1998): Mirtazapine withdrawal symptoms. *Can J Psychiatry 43: 525.*

Blier P (2001): Possible neurobiological mechanisms underlaying faster onset of antidepressant action. *J Clin Psychiatry 62: 7-11.*

Casper RC., Chatterton RT., Davis JM (1979): Alterations in serum Cortisol and its binding characteristics in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol and Metabolism 49: 406-411.*

De Boer T, Maura G, Raiteri M (1988): Neurochemical and autonomic pharmacological profiles of the 6-aza-analogue of mianserin, Mirtazapin and its enantiomers. *Neuropharmacology 27: 3999-408.*

De Boer T, Nefkens F, Van Helvoirt A (1994): The a2-antagonist Org 3770 enhances serotonin transmission in vivo. *Eur J Pharmacology 253: R5-6.*

De Boer T, Ruigt GSF (1995a): The selective a2-adrenoceptor antagonist Mirtazapin (Org 3770) enhances noradrenergic and 5-HT1A-mediated serotonergic neurotransmission. *CNS Drugs 4 Suppl:29-38.*

De Boer T, Ruigt GSF, Berendsen HHG (1995b): The a2-selective adrenoceptor antagonist Org 3770 (Mirtazapine, Remeron) enhances noradrenergic and serotonergic transmission. *Hum Psychopharmacol 10 (suppl 2): 107-119.*

De Boer T (1995c): The effects of Mirtazapin on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. *Int Clin Psychopharmacol 10 (suppl 4): 19-24.*

De Boer T, Nefkens F, Van Helvoirt A (1996): Differences in modulation of noradrenergic and serotonergic transmission by alpha-2 adrenoceptor antagonists, Mirtazapin, Mianserin and idaxozan. *J Pharmacol Exp Ther 277: 852-860.*

De Boer T. (1996): The psychopharmacological profile of mirtazapine. *J Clin Psychiatry 57: 19-25.*

De Kloet ER. (1991): Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Front Neuroendocrinol 53: 95-165.*

De Kloet ER., Vreugdenhil E., Oitzl MS., Joels M. (1998): Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrinol Rev 19: 269-301.*

De Montigny C., Haddjeri N., Mongeau R. et al. (1995) : The effects of mirtazapine on interactions between central noradrenergic and serotonergic systems. *CNS Drugs 4 suppl 1: 13-17.*

Deuschle M, Hamann B, Meichel C, Krumm B, Lederbogen F, Kniest A, Colla M, Heuser I (2003): Antidepressive treatment with amitriptyline and paroxetine: Effects on salivary Cortisol concentrations. *J of Clin Psychopharmacology Vol 23 No 2.*

Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg.) (1999): Internationale Klassifikation psychischer Störungen-ICD-10 Kapitel V (F). *Hans Huber Verlag Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, 3. Auflage unverändert.*

Falkai P (1999): Mirtazapine: Other indications. *J Clin Psychiatry 60 (suppl 17).*

Fava M (2000): Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry 61: 37-41.*

Ferguson BA, La Via MC, Crossan PJ, Kaye WH (1999): Are SSRIs effective in underweight anorexia nervosa ? *Int J Eat Disord.*

Fichter MM (1993): Die medikamentöse Behandlung von Anorexia und Bulimia nervosa. *Nervenarzt 64: 21-35.*

Fichter MM (1992): Starvation-related endocrine changes, in psychobiology and treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Edited by Halmi KA. Washington, DC, American Psychopathological Association, 1992, pp 193-210 (G).*

Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (1992): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. *BI-Wissenschaftsverlag* Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich; 6., völlig neubearb. Auflage, (Hrsg. Forth, Wolfgang), ISBN3-411-15026-2.

Frick H, Leonhardt H, Starck D: Allgemeine Anatomie-Spezielle Anatomie I. *Thieme Verlag, 4. überarbeitete Auflage, 1992.*

Frick H, Leonhardt H, Starck D: Spezielle Anatomie II. *Thieme Verlag, 2. überarbeitete Auflage, 1980.*

Garcia-Alba C.(2004): Anorexia and depression: depressive comorbidity in anorexic adolescents. *Span J Psychol 7(1): 40-52*

Garner DM (1993): Pathogenesis of anorexia nervosa. *Lancet 341: 1631-1635.*

Gibbons JL. und PR. McHugh (1962): Plasma Cortisol in depressive illness. *J Psychiat Res 1:162-171.*

Gold PW., Gwirtsman H., Avgerinos PC., Nieman LK., Gallucci WT., Kaye W., Jimerson D., Ebert M., Rittmaster R., Loriaux DL. (1986): Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa. *N Engl J Med 314: 1335-1342.*

Goodnick PJ und M Herandez (2000): Treatment of depression in comorbid medical illness. *Exp Opin Pharmacotherapy 1: 1367-1384.*

Goodnick PJ., Kremer C., Wingard P. (1998): Weight change during mirtazapine therapy. *Prim Psychiatry 3: 103-108.*

Goodyear IM, Park RJ, Netherton CM, Herbert J (2001): Possible role of cortisol and dehydroepiandrosterone in human development and psychopathology. *British Journal of Psychiatry 179: 243-249.*

Gorman JM (1999): Mirtazapine: Clinical overview. *J Clin Psychiatry 60 (suppl 17).*

Haddjeri N., Blier P., De Montigny C. (1996) : Effects of the alpha-2 adrenoceptor antagonist mirtazapine on the 5-hydroxytryptamin system in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther 277: 861-871.*

Hamilton M (1960): A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry 23: 56-62.*

Harmer CJ, Bhagwagar Z, Shelley N, Cowen PJ (2003): Contrasting effects of Citalopram and reboxetine on waking salivary Cortisol. *Psychopharmacology 167: 112-114.*

Hatzinger M (2000): Neuropeptides and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system: Review of recent research strategies in depression. *World J Biol Psychiatry 1: 105-111.*

Hebebrand J, Ballauff A, Hinney A, Herpertz S, Köpp W, Wewetzer C, Ziegler A, Blum WF, Remschmidt H (1999): Die Gewichtsregulation im Rahmen der Anorexia nervosa unter besonderer Berücksichtigung der Leptinsekretion. *Nervenarzt 70: 31-40.*

Hennig J., Lange N., Haag A., Rohrmann S., Netter P. (2000): Reboxine in a neuroendocrine challange paradigme: Evidence for high cortisol response in healthy subjects scoring high in subclinical depression. *Int J Neuropsychopharmacol 3: 193.201.*

Heuser I, Schweiger U, Gotthardt U, Schmieder J, Lammers CH, Dettling M, Yassouridis A, Holsboer F (1996): Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during Amitriptylin treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. *Am J Psychiatry 153: 93-99.*

Heuser I., Deuschle M., Hamann B., Meichel C., Krumm B., Lederbogen F., Kniest A., Colla M. (2003): Antidepressive treatment with amitriptyline and paroxetine: effects on saliva cortisol concentrations. *J Clin Psychopharmacol. 23 (2): 201-205.*

Heuser I., Yassouridis A., Holsboer F. (1994) : The combined dexamethasone/CRH test : a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res 28: 341-356.*

Hoffman L., und KA. Halmi (1993): Psychopharmacology in the treatment of anorexia and bulimia nervosa. *Psychiatr Clin North Am 16; 767-778.*

Holm KJ., und A. Markhan (1999): Mirtazapine. A review of its use in a mjor depression. *Drugs 57: 607-631.*

Holsboer F (2000): The corticoid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmcology Vol 23 No 5.*

Holsboer F und N Barden (1996): Antidepressants and HPA regulation. *Endocrine Rev 17: 187-205.*

Holsboer F, Bender W, Benkert O, Klein HE, Schmauss M (1980): Diagnostic value of Dexamethasone suppression test in depression. *Lancet 2: 706.*

Hyttel J (1994): Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int Clin Psychopharmacol 9 (suppl 1): 19-26.*

Imura H, Nakai, Y, Yoshimi T (1973): Effects of 5-hydroxytryptaphan (5-HTP) on growth hormone and ACTH-release in man. *J Clin Endocrinol Metab 36: 204-206.*

Inui A (2001): Eating behavior in anorexia nervosa-an excess of both orexigenic and anorexigenic signalling ? *Molecular Psychiatry 6: 620-624.*

Invitti C., Radaelli G., Baldi G., Cavagnini F. (1999): Glucocorticoid receptors in anorexia nervosa and cushing's disease. *Biol Psychiatry 45: 1467-1471.*

Kasper S (1995): Clinical efficacy of Mirtazapin: a review of meta-analysis of pooled data. *Int Clin Psychopharmacol 10 (supl 4): 25-35.*

Kasper S., Praschak-Rieder N., Tauscher J. et al. (1997): A risk-benefit assessment of mirtazapine in the treatment of depression. *Drug Saf 17: 251-264.*

Kaufmann J., Birmaher B., Perel J. et al. (1997): The corticotropin-releasing hormone challenge in depressed abused, depressed nonabused and normal control children. *Biological Psychiatry 42: 669-679.*

Kaye W., Frank GK., McConaha C. (1999a): Altered dopamine activity after recovery from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology 21: 503-506.*

Kaye W, Gendall K, Stober M (1998): Serotonin neuronal function and selective serotonin reuptake inhibitor treatment in anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry 44: 825-838.*

Kaye W., Klump KL., Frank GK., Strober M.(2000): Anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Annu Rev Med; 51: 299-313.*

Kent JM (2000): SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for treatment of depression. *The Lancet 335: 911-918.*

Kling MA, Demitrack MA, Whitfield HJ Jr., Kalogeras KT, Listwak SJ, DeBellis MD, Chrousos GP, Gold PW, Brandt HA (1993): Effects of the glucocorticoid antagonist RU 486 on pituitary-adrenal function in patients with anorexia nervosa and healthy volunteers. Enhancement of plasma ACTH und cortisol secretion in underweight patients. *Neuroendocrinology 57: 1082-1091.*

Laakmann G: Psychopharmakoendokrinologie und Depressionsforschung. *Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 1. Auflage, 1988.*

Laakmann G, Baghai T, Daffner-Bujia C, Kuhn K, Haag C, Becker U, Neuhauser H, Knosalla A (1994): Influence of methysergide on the buspirone-induced prolactin, growth hormone, and Cortisol stimulation in healthy subjects. *Human Psychopharmacology (Letter to the Editor) 10: 489-490.*

Laakmann G, Dieterle D, Weiss L, Schmauss M (1982): Therapeutic and neuroendocrine studies using yohimbine and antidepressants in depressed patients and healthy subjects. *In Langer SZ (Eds) Advances in Biosciences 40: 295-301, Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto.*

Laakmann G, Gugath M, Kuss HJ, Zygan K (1984): Comparison of growth hormone and prolactin stimulation induced by chlorimipramine and desimipramine in man in connection with chlorimipramine metabolism. *Psychopharmacology 82: 62-67.*

Laakmann G und J Goy (2000): Wirkung von Mirtazapin im Vergleich mit Plazebo auf die 12h-Sekretion von Cortisol, ACTH, Wachstumshormon und Prolaktin bei gesunden Probanden.

Laakmann G, Hennig J, Baghai T, Schüle C (2003): Influence of mirtazapine on salivary cortisol in depressed patients. *Neuropsychobiology 47: 31-36.*

Laakmann G, Hinz A, Schön HW, et al. (1986b): Effects of receptor blockers (methysergide, propanolol, phentolamine, yohimbine and prazosin) on desimipramine-induced pituitary hormone stimulation in humans – III. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Psychoneuroendocrinology 11/4: 475-489.*

Laakmann G, Hinz A, Voderholzer U, Daffner C, Muller OA, Neuhauser H, Neulinger E, Wittmann M (1990a): The influence of psychotropic drugs and releasing hormones on anterior pituitary hormone secretion in healthy subjects and depressed patients. *Pharmacopsychiatry 23: 18-26.*

Laakmann G, Schumacher G, Benkert O (1977): Stimulation of growth hormone secretion by desimipramine and chlorimipramine in man. *J Clin Endocrinol Metab 44/5: 1010-1013.*

Laakmann G, Schön HW, Blaschke D, Wittmann M (1985): Dose-dependent growth hormone, prolactin and Cortisol stimulation after i. v. administration of desimipramine in human subjects. *Psychoneuroendocrinology 10: 83-89.*

Laakmann G, Schön HW, Wittmann M (1981): Desimipramine and growth hormone secretion. *Lancet 2 (8253): 996.*

Laakmann G, Schüle C, Baghai T, Waldvogel E (1999): Effects of mirtazapine on growth hormone, prolactin, and cortisol secretion in healthy male subjects. *Psychoneuroendocrinology 24: 769-784.*

Laakmann G, Schüle C, Baghai T, Waldvogel E, Bidlingmaier M, Strasburger C (2000): Mirtazapin: An inhibitor of Secretion that does not influence growth hormone and prolactin secretion. *J Clin Psychopharmacol Vol 20, No 1.*

Laessle RG, Schweiger U, Fichter MM, Pirke KM (1988): Eating disorders and depression. In: Pirke KM, Vanderyckeb W, Ploog D (eds.): The psychobiology of bulimia nervosa. *Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.*

Leonhardt H: Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen. *Thieme Verlag, 8. überarbeitete Auflage, 1990.*

Licinio J., Wong M., Gold PW. (1996): The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anorexia nervosa. *Psychiatry Res 62: 75-83.*

Liebsch G., Landgraf R., Engelmann M., Lörscher P., Holsboer F. (1999): Differential behavioural effects of chronic infusion of CRH1 and CRH2 receptor antisense oligodeoxynucleotides into the rat brain. *J Psychiatric Res 33: 153-163.*

Limone P, Biglino A, Bottino F, Forno B, Calvelli P, Fassino S, Berardi C, Ajmone-Catt P, Bertagna A, Tarocco RP, Rovera GG, Molinatti GM (2000): Evidence for a positive correlation between serum cortisol levels and IL-1b production by peripheral mononuclear cells in anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest 23: 422-427.*

Löffler G und PE Petrides: Physiologische Chemie. *Springer Verlag, 4. überarbeitete und erweitere Auflage, 1990.*

Martin JB., und Reichlin S.(1987): Clinical Neuroendocrinology. *Second edn. Davis, Philadelphia.*

Mirtazapine. USA package insert, Organon 7/98.

Mitchell JE., de Zwaan M., Crows S.(1997) : Psychopharmacology of eating disorders. *Ballieres Clin Psychiatry 23; 217-234.*

Möller HJ., Kissling W., Stoll KD., Wendt G. (1989): Psychopharmakotherapie. *Kohlhammer, Stuttgart*

Monteleone P, Luisi M, Colurcio B, Casarosa E, Monteleone P, Ioime R, Genazzani AR, Maj M (2001): Plasma levels of neuroactive steroids are increased in untreated women with anorexia nervosa or bulimia nervosa. *Psychosomatic Medicine 63: 62-68.*

Montgomery SA. (1995): Safety of mirtazapine: A review. *Int Clin Psychopharmacol 10 (suppl 4): 37-45.*

Montgomery SA (1999): New developments in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry 60: 10-15.*

Montgomery SA., Reimitz PE., Zivkov M. (1998): Mirtazapin versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmocol 13:63-73.*

Nickel T., Sonntag A., Holsboer F. (2003): Clinical and neurobiological effects of Tianeptine and Paroxetine in Major Depression. *J Clin Psychopharmacol 23: 155-168.*

Olver SJ, Burrows GD, Norman TR (2001): Third-Generation antidepressants – Do they offer advantages over the SSRIs ? *CNS Drugs 15 (12): 941-954.*

Organon GmbH (1996): Mirtazapin, Remergil®, das erste NaSSA. *Organon GmbH, 85762 Oberschleißheim, Thiemann Arzneimittel GmbH, Postfach 440, 45725 Waltrop, 2. Auflage.*

Pacher P, Kohegyi E, Kecsekemeti V, Furst S (2001): Current trends in the development of new antidepressants. *Current Medical Chemistry 8: 89-100.*

Pariante CM. und AH. Miller (2001): Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathphysiology and treatment. *Biol Psychiatry 49: 391-404.*

Posener JA, DeBattista C, Williams GH, Chamura Kraemer H, Kalehzan M, Schatzberg AF (2000): Arch Gen Psychiatry Vol 57.

Putignano P, Dubini A, Toja P, Invitti C, Bonfanti S, Redaelli G, Zappulli D, Cavagnini F (2001): Salivary cortisol measurement in normal-weight, obese and anorexic woman: comparison with plasma cortisol. *European J of Endocrinology 145: 165-171.*

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

Sanchez C. und J. Hyttel (1996): Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cellular and Molecular Neurobiology Vol. 19, No 4: 467-489.*

Sapolsky RM., Krey LC., McEwen BS. (1984): Stress down-regulates corticosterone receptors in a site-specific manner in the brain. *Endocrinology 114: 287-292.*

Schatzberg AF (2000): New indications for antidepressants. *J Clin Psychiatry 61: 9-17.*

Schmidt RF. und G. Thews (1990): Physiologie des Menschen. *24. Aufl. Springer, Berlin.*

Schüle C. (2002): Reboxetine actually stimulates cortisol, ACTH, growth hormone and prolactin secretion in healthy male subjects. *Psychoendocrinology 29: 185-200.*

Schüle C, Baghai T, Goy J, Bidlingmaier M, Strasburger C, Laakmann G (2002): The influence of Mirtazapin on anterior pituitary hormone secretion in healthy male subjects. *Psychopharmacology 163: 95-101.*

Schüle C, Baghai T, Zwanzger P, Ella R, Eser D, Padberg F, Möller HJ, Rupprecht R (2003): Attenuation of hypothalamic-pituitary-adrenocortial hyperactivity in depressed patients by Mirtazapin. *Psychopharmacology 166: 271-275.*

Schüle C, Baghai T, Zwanzger P, Rupprecht R (2001): Attenuation of HPA axis hyperactivity and simultaneous clinical deterioration in a depressed patient treated with Mirtazapin. *World J Biol Psychiatry 2: 103-105.*

Seed JA, Dixon RA, McClusky SE, Young AH (2000): Basal activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cognititve function in anorexia nervosa. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 250: 11-15.*

Serra M, Pisu MG, Dazzi L, Purdy RH, Biggio G (2002): Prevention of the stress-induced increase in the concentration of neuroactive steroids in rat brains by long-term administration of mirtazapine but not of fluoxetine. *J of Psychopharmacology 16(2): 133-138.*

Silbernagel S und A Despopulos: Taschenatlas der Physiologie. *Thieme Verlag, 4. überarbeitete Auflage, 1991.*

Spaans E, Heuvel MW van den, Schnabel PG, Peeters PAM, Chin-Kon-Sung UG, Colbers EPH, Sitsen JMA (2002): Concomitant use of Mirtazapin and phenytoin: a drug-drug interaction study in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol 58: 423-429.*

Sussman N., Ginsberg D.( 1999): Effects of psychotropic drugs on weight. *Psychiatr Ann 29: 580-594.*

Thakore JH, Barnes C, Joyce J, Medbak S, Dinan TG (1997): Effects of antidepressant treatment on corticotropin-induced cortisol responses in patients with melancholic depression. *Psychiatry Research 73: 27-32.*

Thiel A (1997): Sind Psychopharmaka für die Behandlung der Anorexia und Bulimia nervosa notwendig ? *Psychother Psychosom med Psychol 47: 332-345.*

Thompson C. (1999): Mirtazapine versus selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry 60 (suppl 17): 18-22.*

Timmer CJ, Ad Sitsen JM, Delbressine LP (2000): Clinical pharmacocinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet 38(6): 461-474.*

Vierhapper H, Kiss A, Nowotny P, Wiesnagrotzki S, Monder C, Waldhäusl W (1990): Metabolism of Cortisol in anorexia nervosa. *Acta Endocrinologica (Copenh) 122: 753-758.*

Vining RF. und RA. McGinley (1987): The measurement of hormones in saliva: possibilities and pitfalls. *J steroid Biochem. 27 (1-3): 81-94.*

Vitiello B und I Lederhendler (2000): Research on eating disorders: Current Status and Future Prospects. *Biol Psychiatry 47: 777-786.*

Warren MP und RL Vandereile (1973): Clinical and metabolic features of anorexia nervosa. *Am J Obstet and Gynaecol 117: 435-449.*

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

Zobel AW, Yassouridis A, Friesboes R-M, Holsboer F (1999): Cortisol response to the Dexamethasone-CRH test predicts medium-term outcome in patients with remitted depression. *Am J Psychiatry 156: 949-951.*

Zumoff B, Walsh BT, Katz JL, Levin J, Rosenfeld RS, Kream J, Weiner H (1983): Subnormal plasma dehydroisoandrosterone to Cortisol ratio in anorexia nervosa: a second hormonal parameter of ontogenic regression. *J Clin Endocrinol Metab 56: 668.672.*

## 8. Lebenslauf

Name: Christian Josef Sighart

Geburtsdatum: 8. November 1976

Geburtsort: Mühldorf am Inn

Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern: Josef Sighart, Justizvollzugsbeamter
Irmgard Josefa Sighart, geb. Rannetsberger, Verkäuferin

1983 – 1987 Grundschule Oberflossing
1987 – 1996 Ruperti-Gymnasium Mühldorf
**28. Juni 1996 Abitur** (Leistungskurse Chemie und Mathematik)

1. Juli 1996 – 31. Juli 1997 Zivildienst am Fachkrankenhaus Annabrunn

1. Oktober 1997 – 30. September 2003 Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität in München

**13. Oktober 1998 Naturwissenschaftliche zahnärztliche Vorprüfung**

**23. März 2000 Zahnärztliche Vorprüfung**

**3. Juli 2003 Staatsexamen Zahnmedizin**

11. Juli 2003 Approbation als Zahnarzt

Von 1.10.2003 bis 30.9.2005 zahnärztlicher Vorbereitungsassistent bei ZA Steer in Ampfing

Seit 1.10.2005 zahnärztlicher Vorbereitungsassistent bei Dres. Rohr, München