

**Der  
Dexamethason/Corticotropin-Releasing-  
Hormon-Test  
in der Verlaufsbeobachtung  
bei  
Patienten mit depressiver Störung**

Anatina Ute Völkel, geb. Seeger



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

Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Möller

**Der  
Dexamethason/Corticotropin-Releasing-  
Hormon-Test  
in der Verlaufsbeobachtung  
bei  
Patienten mit depressiver Störung**

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

vorgelegt von  
Anatina Ute Völkel, geb. Seeger  
aus Kaiserslautern  
2008

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Rupprecht

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. F. Strian

Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin: Fr. Dr. med. D. Eser

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 24.04.2008

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>9</b>
1.1	Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HPA-System)	9
1.1.1	Zircadianer Rhythmus der Hormonsekretion	12
1.1.2	Regulation des HPA-Systems	13
1.2	Veränderungen im HPA-System bei depressiven Patienten	14
1.3	Testverfahren für das HPA-System bei depressiven Patienten	18
1.3.1	Der Dexamethason-Suppressions-Test (DST)	18
1.3.2	Der DEX/CRH-Test	20
1.4	Mögliche Ursachen der Nonsuppression im DEX/CRH-Test	23
1.5	Faktoren die das HPA-System beeinflussen	26
1.5.1	Alter	26
1.5.2	Antidepressiva	27
1.5.3	Weitere Einflussfaktoren	28
1.6	Fragestellung	29
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>31</b>
2.1	Untersuchtes Patientenkollektiv	31
2.2	Einschlusskriterien	32
2.3	Ausschlusskriterien	33
2.4	Aufklärung	34
2.5	Diagnostische Einordnung	34
2.6	Evaluation des Schweregrades der Erkrankung	35
2.7	Durchführung des kombinierten DEX/CRH-Tests	36
2.8	Neuroendokrinologische Parameter	38
2.9	Statistische Auswertung	39

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>41</b>
3.1	Patientenauswahl	41
3.2	HAMD-Werte	44
3.3	Cortisol	49
3.4	Suppressoren / Nonsuppressoren	58
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>63</b>
4.1	Überblick	63
4.2	Einfluss verschiedener Variablen auf den DEX/CRH-Test	65
4.3	Ausblick	73
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>75</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>90</b>
7.1	Hamilton Depressions-Skala (HAMD)	90
7.2	Darstellung der Cortisol-Verläufe aller Patienten	94
7.3	Lebenslauf	103
7.4	Danksagung	105

## Abkürzungsverzeichnis / Glossar

<b>Abkürzung</b>	<b>Begriff</b>
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon, Corticotropin
AUC	Area under the curve
AVP	Vasopressin
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DEX	Dexamethason
DEX/CRH-Test	Dexamethason/Corticotropin-Releasing-Hormon-Tests
DST	Dexamethason-Suppressionstest
EKT	Elektrokrampftherapie
GES	Gruppe der als gesund gewerteten Patienten
GR	Glucocorticoidrezeptor
HAMD-Skala	Hamilton-Depressions-Skala
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HWZ	Halbwertszeit
MDD	Major Depressive Disorder
min	Minute
ml	Milliliter
mmol/l	Millimol pro Liter
MR	Mineralocorticoidrezeptor
mRNA	messenger-RNA
n	Anzahl
p	Wahrscheinlichkeit
Pat.	Patient
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
pmol/ml	Pikomol pro Milliliter
POMC	Proopiomelanocortin
PTSD	Post Traumatic Stress Disorder
REZ	Gruppe der Patienten mit einem Rezidiv einer Depression
t	Zeit
Tab.	Tabelle
ZNS	Zentrales Nervensystem

Grundsätzlich werden die international gebräuchlichen Abkürzungen der SI-Einheiten verwendet.

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1	HPA-System schematisch dargestellt	11
Abb. 2	Beispiel des Tagesverlaufs des Cortisolspiegels	12
Abb. 3	Regulation des HPA-Systems (schematisch)	14
Abb. 4	Veränderungen der HPA-Achse bei depressiven Patienten	16
Abb. 5	Cortisolverlauf im DEX/CRH-Test	21
Tab. 1	Patientenübersicht	32
Tab. 2	Zeitplan eines DEX/CRH-Tests	37
Tab. 3	Nachbeobachtungszeitpunkte der einzelnen Pat.	41
Tab. 4	Vergleich der Gruppe der Suppressoren und der Gruppe der Nonsuppressoren	42
Abb. 6	Altersverteilung der eingeschlossenen Patienten	43
Abb. 7	Vergleich der HAMD-Werte bei Aufnahme und der HAMD-Werte bei Entlassung	44
Abb. 8	HAMD-Werte aller Patienten im Verlauf	45
Abb. 9	HAMD-Werte nach einem Jahr	46
Abb. 10	HAMD-Werte nach zwei Jahren	46
Abb. 11	HAMD-Werte nach drei Jahren	47
Abb. 12	Geschlechtsverteilung der HAMD-Werte bei Aufnahme und bei Entlassung	48
Abb. 13	Cortisolspiegel im DEX/CRH-Test bei Aufnahme	49
Abb. 14	Cortisolspiegel im DEX/CRH-Test bei Entlassung	50
Abb. 15	Cortisolverlauf im DEX/CRH-Test nach 1 Jahr	51
Abb. 16	Cortisolverlauf im DEX/CRH-Test nach 2 Jahren	52
Abb. 17	Cortisolverlauf im DEX/CRH-Test nach 3 Jahren	53
Abb. 18	Geschlechtsverteilung des Cortisolspiegels im DEX/CRH-Test bei Aufnahme	54
Abb. 19	Geschlechtsverteilung des Cortisolspiegels im DEX/CRH-Test bei Entlassung	55
Abb. 20	Cortisolspiegel im Altersvergleich bei Aufnahme	56
Abb. 21	Cortisolspiegel im Altersvergleich bei Entlassung	57
Abb. 22	Klassifikation Suppressoren / Nonsuppressoren	58
Abb. 23	Suppressoren und Nonsuppressoren bei Entlassung	59
Abb. 24	Suppressoren und Nonsuppressoren nach 1 Jahr	60
Abb. 25	Suppressoren und Nonsuppressoren nach 2 Jahren	61
Abb. 26	Suppressoren und Nonsuppressoren nach 3 Jahren	62
Tab. 5	HAMD-Skala	90



# 1 Einleitung

## 1.1 Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HPA-System)

Stressfaktoren, die auf den menschlichen Körper einwirken, können von außen durch akute Lebensereignisse herangetragen werden, wie den Tod des Lebenspartners oder ernste Probleme im Beruf. Sie können aber auch für die Person unbewusst sein, wenn z.B. ein Krankheitsherd im Körper vorhanden ist.

Bei der Antwort des menschlichen Körpers auf Stress spielen neuroendokrinologische Regelmechanismen eine ganz wesentliche Rolle. Die wichtigste neuroendokrine Komponente stellt dabei das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HPA-System) dar, das als Bindeglied zwischen bewussten und unbewussten (z.B. Entzündungen) Stressoren wirkt (Holsboer et al. 2001, Heuser et al. 1998). Die Stress verursachenden Faktoren werden im Zentralen Nervensystem (ZNS) und dem peripheren endokrinen Antwort-System verarbeitet. Dabei wirkt die HPA-Achse wie ein Schaltmodul zwischen den Neuroschaltkreisen im Gehirn, dem peripheren Hormonsystem und dem autonomen Nervensystem.

Diverse Eindrücke, die mit dem Stress in Zusammenhang stehen, fließen im Nucleus paraventricularis (PVN) des Hypothalamus zusammen. Dort befinden sich Neuronen, die das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), Vasopressin und andere Neuropeptide produzieren und bei Aktivierung freisetzen. CRH wird jedoch nicht nur vom Hypothalamus abgegeben. Es gibt noch weitere heterogene Ansammlungen von Neuronen, die CRH enthalten (Heim et al. 1997). Immunhistochemisch und durch Radioimmunoassay konnte nachgewiesen werden, dass solche Neuronen in der Hirnrinde, im limbischen System und in Teilen des Hirnstamms zu finden sind. CRH kann auch autoregulatorisch seine eigene Expression im PVN aktivieren (Parkes et al. 1993). Dieser Mechanismus ist vermutlich

lebenswichtig, da der Körper auch unter chronischem Stress noch auf akute Stressoren reagieren können muss.

CRH ist der wichtigste Regulator bei der Reaktion auf Stress (Heim et al. 1997). Es ist ein Polypeptid bestehend aus 41 Aminosäuren, das nach proteolytischer Spaltung aus dem Prä-Pro-Hormon, das 190 Aminosäuren umfasst, entsteht.

In belastenden Situationen wird vermehrt CRH und vermutlich auch Vasopressin (AVP) vom Hypothalamus abgegeben.

Über den hypothalamo-hypophysären Pfortaderkreislauf erreichen diese Releasinghormone in hoher Konzentration die basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens und regen diese zur Sekretion von Corticotropin (ACTH) an. Dabei wirken Vasopressin und CRH synergistisch auf die Hypophyse.

ACTH (Corticotropin) ist ein Peptid, das aus 39 Aminosäuren besteht. Es wird durch proteolytische Spaltung aus Proopiomelanocortin (POMC), einem hochmolekularen Pro-Hormon gebildet. Neben der Information für ACTH enthält POMC auch die Information für die Peptide  $\beta$ -Endorphin,  $\beta$ -Lipoprotein und  $\alpha$ -MSH, die mit ACTH kosezerniert werden. Die Transkription des POMC-Gens wird unter dem Einfluss von CRH stimuliert.

ACTH bindet in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde an spezifische Membranrezeptoren und stimuliert über einen Cyclo-AMP-vermittelten Mechanismus die Cortisolbiosynthese und Cortisolsekretion.

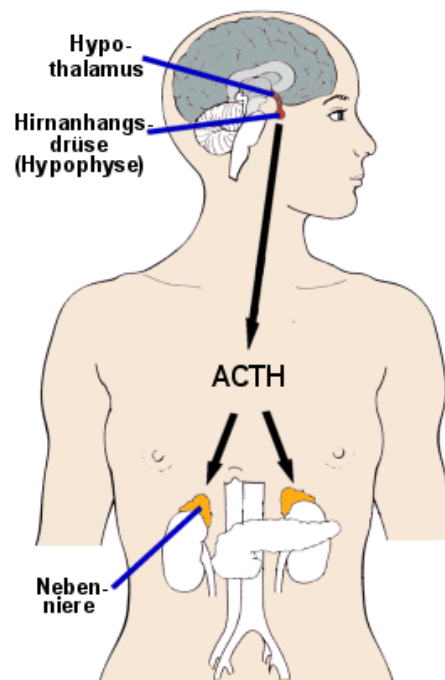
Durch Bindung von ACTH wird die Cholesterinhydrolase stimuliert, die zu einer Mobilisation von Cholesterin aus den cytoplasmatischen Speichern beiträgt.

Zudem wird Cholesterin durch einen regulatorischen Einfluss von ACTH aus Acetyl-CoA neu synthetisiert.

Cholesterin als gemeinsame Vorstufe aller Steroidhormone, wird in die Mitochondrien transportiert und dort in Pregnenolon umgewandelt.

Die nachfolgenden enzymatischen Schritte erfolgen im Cytosol. Durch die Hydroxylierung von Pregnenolon entsteht dabei über mehrere Zwischenschritte Cortisol. Eine länger dauernde Stimulation durch ACTH geht mit einer gesteigerten Transkription der zur Synthese notwendigen Hydroxylasen einher.

Über einen negativen Feedback-Mechanismus (siehe Abb. 1 und Abb. 3) wird die ACTH-Ausschüttung und -Produktion sowie die CRH-Ausschüttung durch erhöhte Serumcortisolspiegel gehemmt. Auf diese Weise findet eine Autoregulation des HPA-Systems statt.

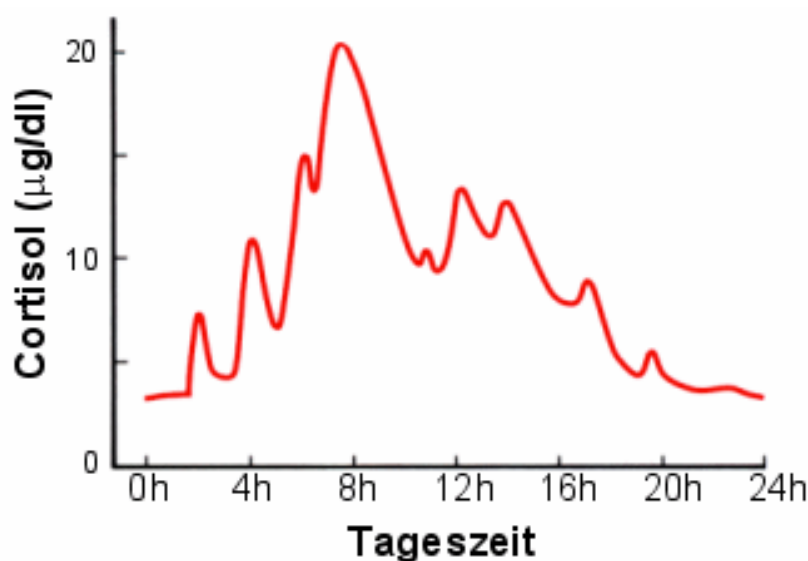


**Abb.1: HPA-System schematisch dargestellt**

### 1.1.1 Zircadianer Rhythmus der Hormonsekretion

Die Regulation der CRH-Ausschüttung unterliegt jedoch nicht nur stressinduzierten Einflüssen, sondern folgt auch einem biologischen Rhythmus, der eine zircadiane Ausschüttung von ACTH und Cortisol zur Folge hat.

Ohne Einfluss besonderer Stressfaktoren hat jeder gesunde Mensch ca. 7-10 kurz andauernde Perioden, in denen es zu einer vermehrten ACTH-Sekretion kommt. Der Hauptteil dieser Sekretionsperioden liegt in den frühen Morgenstunden und ist für den morgendlichen Plasmacortisolanstieg auf Werte zwischen 8,3 nmol/l (Mc Vie et al. 1979) und 27,3 nmol/l (Umeda et al. 1981) verantwortlich (Nüchternblutentnahme um 8.00 Uhr). Diese große Spannweite ist jedoch mehr durch die Messmethodik, als durch variable Drüsenaktivität zu erklären (Kirschbaum und Hellhammer et al. 1989). Pro Tag werden von der Zona fasciculata 20-25 mg Cortisol produziert. Stress-Situationen bewirken eine Steigerung der ACTH-Ausschüttung mit entsprechendem Anstieg des Cortisolspiegels im Serum. Die Cortisol-Inkretion kann dabei um das 10fache zunehmen (Lüllmann und Mohr et al. 1999).



**Abb. 2: Beispiel des Tagesverlaufs des Cortisolspiegels**  
(Guyton und Hall et al. 2000)

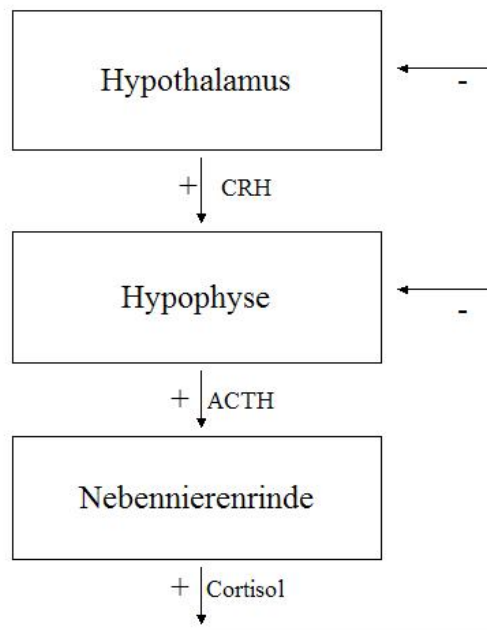
Unter normalen Bedingungen ist ein Anteil von 95% der Plasma-Glucocorticoide an Transcortin, ein  $\alpha$ -Globulin, und andere Plasmaeiweiße gebunden. Nur der jeweils freie Teil ist augenblicklich biologisch wirksam. Das nicht gebundene Cortisol wird schnell abgebaut, die Halbwertszeit der Elimination aus dem Plasma beträgt bei Gesunden konzentrationsabhängig 72-113 Minuten (Hiramatsu et al. 1981; Evans et al. 1985).

### 1.1.2 Regulation des HPA-Systems

Ähnlich wie andere endokrine Systeme wird das HPA-System durch mehrere negative Rückkopplungsmechanismen in der Stress-Antwort und der Stress-Anpassung reguliert.

Bei diesem sogenannten Feedback-Mechanismus bewirkt eine erhöhte Konzentration von Cortisol physiologischerweise eine verminderte Ausschüttung von CRH und ACTH, die über den inhibitorischen Transmitter Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) vermittelt wird (Heuser et al. 1998).

Zu der Rückkopplung durch Nebennierenrinde, Hypophyse und den Hypothalamus kommt noch die Möglichkeit der Beeinflussung über den Hippocampus. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass der Mineralocorticoidrezeptor (MR), besonders aber auch der Glucocorticoidrezeptor (GR) eine wichtige Rolle bei der Regulation des HPA-Systems spielen. Während die MR überall im Gehirn vorkommen, befinden sich die GR vor allem im Hippocampus. Beide Arten von Rezeptoren binden Glukokortikoide, wobei die MR eine sechsfach höhere Affinität gegenüber den GR besitzen. Die GR regulieren dabei die hormonelle Stressantwort. Die MR vermitteln die basale HPA-Aktivität und bestimmen das Ausmaß, in dem die Stressantwort erfolgt (Heuser et al. 1998).



**Abb.3: Regulation des HPA-Systems schematisch**

## 1.2 Veränderungen im HPA-System bei depressiven Patienten

Da eine depressive Störung einen anhaltenden Stressfaktor darstellt, lag es nahe sie im Zusammenhang mit dem Regelkreis des Hypothalamus-Hypophysensystems zu untersuchen.

So wurde früher eine Übersteuerung der HPA-Achse für eine neuroendokrine Antwort auf eine depressive Episode gehalten. Heute wird umgekehrt eine Störung des HPA-Systems als eine Ursache der depressiven Störung interpretiert (Holsboer et al. 1995; Holsboer et al. 1996; de Kloet et al. 2005) .

Diese Hypothese konnte aufgrund von Befunden bei depressiven Patienten im Vergleich mit gesunden Probanden erhärtet werden.

Untersuchungen an Patienten, die an einer depressiven Episode litten haben gezeigt, dass die Anzahl der CRH sezernierenden Neuronen im limbischen System signifikant erhöht ist (Raadsheer et al. 1994; Holsboer et al. 2000; Merali et al. 2004). Dagegen stellte sich heraus, dass die medikamentöse antidepressive Therapie mit

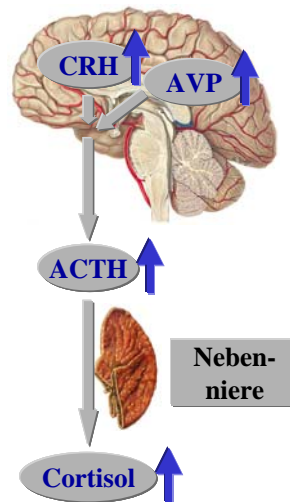
Moclobemid mit einer Abnahme der CRH-Genexpression einhergeht (Mori et al. 1998).

Zudem konnte sowohl ein erhöhter CRH-Spiegel (Nemeroff et al. 1984), als auch ein erhöhter Vasopressin-Spiegel im Liquor depressiver Patienten nachgewiesen werden (von Bardeleben und Holsboer et al. 1989).

Infolge der vermehrten CRH-Sekretion und des erhöhten CRH-Spiegels im Liquor vermindert sich vermutlich die Anzahl der CRH-Bindungsstellen (CRH-Rezeptoren) im Frontalkortex (Nemeroff et al. 1988). Außerdem wurde bei depressiven Patienten beobachtet, dass die Empfindlichkeit des Glukokortikoid-Rezeptor-Bindungssystems im Hippocampus, dem zentralen Regulator des HPA-Systems, vermindert ist (Heim et al. 1997). Postmortem Studien an Patienten die Suizid begangen haben, haben gezeigt, dass die CRH-Rezeptor-1-Messenger RNA (mRNA) im frontalen Cortex vermindert ist (Merali et al. 2004).

Es wurden auch bereits pharmakologische Behandlungsstrategien für depressive Störungen entwickelt, die Substanzen enthalten, die als CRH1-Rezeptor- Antagonisten wirken (Zobel et al. 2000; Holsboer et al. 2000; Kunzel et al. 2003).

Neben den Veränderungen des CRH- und Vasopressin-Spiegels im Liquor und den cerebralen Veränderungen bei depressiven Patienten konnten auch im Serum objektive Veränderungen nachgewiesen werden. Sowohl die Sekretion von ACTH als auch die Sekretion von Cortisol ist erhöht, was zu erhöhten Cortisolspiegeln im Serum und im Urin führt (Rubin et al. 1987; Board et al. 1957).



**Abb. 4: Veränderungen der HPA-Achse bei depressiven Patienten**

Abbildung 4 verdeutlicht die Hypersekretion von CRH, ACTH, Cortisol und Vasopressin, die bei Patienten mit depressiver Störung typisch ist.

Nicht nur depressive Störungen gehen mit Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysenachse einher. Auch bei anderen psychiatrischen Krankheiten konnte eine HPA-Dysregulation nachgewiesen werden (Rybakowski et al. 1999).

So wurden ähnliche Veränderungen bei gesunden Personen festgestellt, die eine hohe familiäre Belastung bezüglich depressiver Störungen hatten (Holsboer et al. 1995).

In Untersuchungen von Holsboer und Roy-Byrne fanden sich im CRH-Stimulationstest (ohne Dexamethasonvorbehandlung) bei Patienten mit Panikattacken ähnliche Merkmale der HPA-Dysregulation wie bei depressiven Patienten, nämlich eine verminderte ACTH-Antwort bei etwa gleichbleibender Cortisolausschüttung nach CRH-Gabe um 19.00 Uhr (Holsboer et al. 1987; Roy-Byrne et al. 1986).



Auch bei Patienten mit Schizophrenie kann eine Veränderung in der HPA-Achse auftreten. Diese ist allerdings nicht so ausgeprägt wie bei Patienten mit depressiven Störungen (Schreiber et al. 1996).

Weiterhin zeigen Patienten, welche an Anorexia nervosa leiden, ähnliche neuroendokrine Veränderungen wie sie bei depressiven Patienten gefunden wird, nämlich ein Hypercortisolismus, eine verminderte ACTH-Antwort nach CRH-Gabe und eine Non-Suppression im Dexamethason-Suppressionstest. Diese Veränderungen sind abhängig vom Körpergewicht und bilden sich nach Gewichtsnormalisierung wieder zurück. Diese Tatsache deutet darauf hin, dass die Dysregulation eher Folge als Ursache der Essstörung ist (Holsboer et al. 1988).

Holsboer et al. führten Experimente an gesunden Ratten durch, um die Einflussnahme von CRH auf deren Verhalten zu untersuchen. Durch die intracerebroventrikuläre Gabe von CRH ließ sich bei den Ratten ein ängstliches Verhalten auslösen (z.B. Unterdrückung sozialer Interaktionen). Eine experimentell im Rahmen einer Gentherapie durchgeführte Veränderung der CRH-messenger-RNA führte zu einer reduzierten Biosynthese von CRH im Cerebrum der Ratten und führte konsekutiv zu einer Reduktion des gesamten Spektrums der Angst-assoziierten Verhaltensweisen (Holsboer et al. 2001).

Einen ähnlichen Versuch führten Stenzel-Poore et al. bereits 1994 durch. Genmutierte Mäuse mit einer CRH-Überexpression, welche als Modell für ängstliches Verhalten untersucht wurden, zeigten nach Gabe von alpha-helikalem CRH<sub>9-41</sub>, einem CRH-Rezeptor-Antagonisten, eine deutliche Reduktion fast sämtlicher Angstsymptome (Stenzel-Poore et al. 1994).

### **1.3 Testverfahren zur Beurteilung des HPA-Systems bei depressiven Patienten**

#### **1.3.1 Der Dexamethason-Suppressionstest (DST)**

Einer der ersten neuroendokrinen Tests, der Anfang der 80er Jahre zur Untersuchung der Dysregulation des HPA-Systems bei depressiven Patienten eingeführt wurde, war der Dexamethason-Suppressionstest (DST) (Carroll et al. 1981).

In der Psychiatrie wurde der DST mit einer abends verabreichten Dosis von 1-2mg Dexamethason als neuroendokriner Test angewendet um die HPA-Systemfunktion einzuschätzen. Bei gesunden Probanden wird durch Verabreichung des synthetischen Glucocorticoids Dexamethason die physiologische ACTH- und Cortisol- Sekretion inhibiert.

Im Gegensatz dazu hat Dexamethason diese Wirkung bei einem Großteil depressiver Patienten nicht. Der Cortisolspiegel sinkt bei ihnen nicht wie es bei Gesunden der Fall wäre (Carroll et al. 1982; Ribeiro et al. 1993). Wegen dieser verminderten Supprimierbarkeit von Cortisol bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden vermutete man zunächst, ein differentialdiagnostisches Hilfsmittel für die Diagnosestellung einer depressiven Störung zu besitzen. Bei weiteren Untersuchungen zeigte sich jedoch, dass der DST auch bei Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen pathologisch ausfallen kann (Holsboer et al. 1989). Die Spezifität des DST lag in einer Studie von Watson mit 82 Patienten die an einer depressiven Störung litten nur bei 47,6 % (Watson et al. 2006).

Ein weiterer Nachteil des DST ist seine geringe Sensitivität. Sie liegt zwischen 20% und 50% (Arana et al. 1991; Modell et al. 1996) und ist außerdem abhängig von der verabreichten Dexamethason-Dosis, dem Alter, dem Schweregrad der depressiven Episode und somatischen Begleiterkrankungen (Heuser et al. 1994).

Dennoch ist der DST geeignet, Verlaufsuntersuchungen bei depressiven Patienten vorzunehmen (Watson et al. 2006). Die zunächst verminderte Supprimierbarkeit von Cortisol und ACTH bessert sich zunehmend im Verlauf einer wirksamen antidepressiven Behandlung. Holsboer konnte zeigen, dass sich die Hormonwerte im DST bereits drei Wochen vor Besserung der depressiven Symptomatik den Hormonwerten bei gesunden Probanden annähern (Holsboer et al. 1983).

Ein persistierender pathologischer DST korreliert mit einem Fortbestehen der depressiven Symptomatik. Ebenso stellt eine erneute Verminderung der Supprimierbarkeit der Cortisolausschüttung im DST einen Indikator für ein folgendes Rezidiv der depressiven Erkrankung dar (Gerken et al. 1985; Holsboer et al. 1983).

Somit gilt der von Carroll ursprünglich als diagnostischer Test in die Psychiatrie eingebrachte DST inzwischen weitgehend als biologischer Verlaufspareter bei Patienten mit Depression. Er ermöglicht mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit, den Verlauf der Erkrankung und den Erfolg einer antidepressiven Therapie vorherzusagen (Ribeiro et al. 1993).

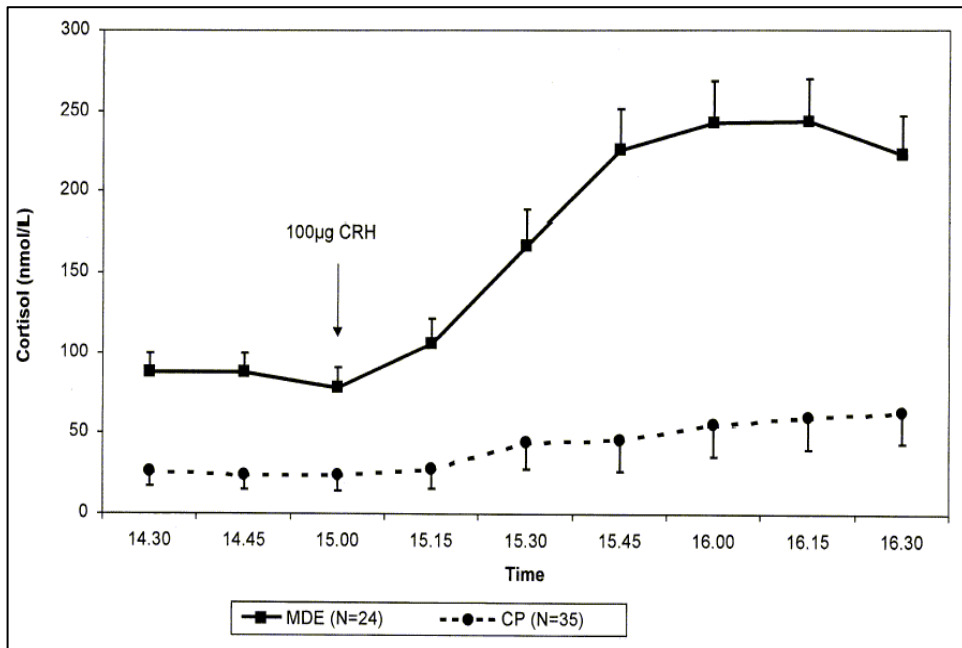
### **1.3.2 Der Dexamethason-Suppressions-CRH-Stimulations-Test (DEX/CRH-Test)**

Um die HPA-Achsen-Dysregulation bei einer depressiven Störung und anderen psychiatrischen Krankheiten genauer untersuchen zu können, wendet man in Erweiterung des DST den kombinierten Dexamethason-Suppressions-CRH-Stimulations-Test (DEX/CRH-Test) an. Der Test wurde standardisiert, damit Ergebnisse verschiedener Forschungszentren miteinander verglichen werden können.

Am Tag vor der Untersuchung erhalten die Patienten um 23.00 Uhr 1,5 mg Dexamethason. Am darauffolgenden Tag wird den Patienten um 14.00 Uhr und von 15.00 Uhr bis 16.15 Uhr viertelstündlich Blut abgenommen um den Cortisol- und ACTH-Spiegelverlauf zu bestimmen. Um 15.00 Uhr wird 100 µg hCRH intravenös injiziert.

Bei Gesunden wird durch die Vorbehandlung mit Dexamethason eine vermehrte Ausschüttung von ACTH und Cortisol nach Gabe von hCRH supprimiert.

Wird der DEX/CRH-Test bei einem Patienten mit einer depressiven Störung angewandt, ist die ACTH und Cortisolsekretion nach CRH-Stimulation häufig nicht supprimiert und bei weitem höher als bei gesunden Kontrollpersonen (Heuser et al. 1994; Schreiber et al. 1996; Holsboer et al. 2000; Zobel et al. 2001; Kunugi et al. 2006). Diese Patienten nennt man Nonsuppressoren, während man die Patienten, bei denen die Cortisol- und ACTH-Ausschüttung mit einer Dexamethasongabe am Vorabend unterdrückt werden kann, Suppressoren nennt (siehe Abb. 5).



**Abb. 5: Beispielhafter Cortisol-Verlauf im DEX/CRH-Test.** Bei gesunden Probanden, die am Vortag 1,5 mg Dexamethason eingenommen haben, steigt der Cortisolspiegel nach CRH-Stimulation viel geringer an als bei Patienten mit einer depressiven Störung. (MDE: Patienten mit depressiver Störung. CP: gesunde Kontrollpersonen) (Holsboer et al. 2000).

Der DEX/CRH-Test ist dem einfachen DST mit einer Sensitivität von ungefähr 80% bei weitem überlegen (Heuser et al. 1994; Watson et al. 2006). Die Sensitivität kann sogar noch verbessert werden, wenn die untersuchten Personen nach Altersgruppen und Geschlecht getrennt werden (Zobel et al. 2001).

Ebenso wie beim DST hat sich auch beim DEX/CRH-Test in verschiedenen Untersuchungen gezeigt, dass dieser neuroendokrinologische Test nur eine eingeschränkte differentialdiagnostische Relevanz hat. Allerdings liegt der klinische Wert des DEX/CRH-Tests darin, Aussagen über den Verlauf der Erkrankung treffen zu können (Holsboer-Trachsler et al. 1991, 1994; Heuser et al. 1996; Zobel et al. 1999; Zobel et al. 2001).

Dieser Test kann z.B. genutzt werden um den Erfolg einer Behandlung zu überprüfen. In einer Studie von Hatzinger et al. wurden 20 Patienten mit einer depressiven Störung, die 6 Wochen mit Antidepressiva behandelt wurden untersucht (Hatzinger et al. 2001). Dabei zeigte sich, dass das gute Ansprechen auf die Therapie mit einem Absinken der HPA-Aktivität assoziiert war. Im Verlauf wurden die Patienten durchschnittlich noch 3,8 Jahre ( $\pm$  2,6 Jahre) nach Entlassung aus der stationären Behandlung weiterbeobachtet. Dabei zeigte sich, dass diejenigen Patienten bei denen nach sechswöchiger antidepressiver Therapie eine Normalisierung der HPA-Aktivität eingetreten war, eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit hatten einen Rückfall zu erleiden als diejenigen Patienten, bei denen der DEX/CRH-Test pathologisch ausfiel. Dabei bestand auch ein Zusammenhang zwischen dem Grad der HPA-Achsenstörung und dem Erfolg der antidepressiven Therapie. Je pathologischer der Test ausfiel, desto weniger sprachen die Patienten auf die Therapie an.

In einer weiteren Multicenter-Untersuchung in Japan (Kunugi et al. 2006) wurden 61 Patienten untersucht, die wegen einer depressiven Störung stationär-psychiatrisch behandelt wurden. Zum Vergleich wurden 57 gesunde Probanden rekrutiert. Bei 35 Patienten wurde sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung ein DEX/CRH-Test durchgeführt. Verglichen mit den gesunden Probanden war die Cortisol- und ACTH- Antwort im DEX/CRH-Test bei den Patienten bei Aufnahme deutlich erhöht. Diese pathologische Antwort im

DEX/CRH-Test reduzierte sich signifikant nach erfolgreicher antidepressiver Behandlung, insbesondere wenn eine Elektrokrampftherapie (EKT) durchgeführt wurde.

Auch diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass eine Normalisierung der Cortisol-Antwort im DEX/CRH-Test mit einem klinischen Ansprechen auf die antidepressive Behandlung einhergeht.

Zahlreiche weitere Untersuchungen unterschiedlicher Forschungsgruppen stützen diese Annahme (Holsboer et al. 1982, 1987; Greden et al. 1983; Holsboer-Trachsler et al. 1991; Heuser et al. 1996; Thase et al. 1996; Deuschle et al. 1997; Kunugi et al. 2006).

#### **1.4 Mögliche Ursachen der Nonsuppression im DEX/CRH-Test**

Während die ACTH-Antwort nach CRH-Stimulation bei Patienten mit einer depressiven Störung verringert ist, bewirkt eine Vorbehandlung mit Dexamethason paradoxerweise das Gegenteil und vermehrt die ACTH-Ausschüttung nach CRH-Stimulation. Ebenso ist die CRH-induzierte Cortisol-Freisetzung viel höher bei Patienten, die mit Dexamethason vorbehandelt wurden, als bei Patienten die nur CRH verabreicht bekamen (Holsboer 2000).

Es gibt mehrere Hypothesen für die verminderte Supprimierbarkeit durch Dexamethason bei depressiven Patienten.

O'Sullivan et al. stellten die These auf, dass der Cortisolanstieg bei Patienten mit einer depressiven Störung im DEX/CRH-Test durch einen unzureichenden Dexamethason-Spiegel bewirkt wird und weniger durch eine Störung der HPA-Achse. Dies würde zu einem falsch positiven Ergebnis führen (O'Sullivan et al. 1997).

Bei den Untersuchungen fiel auf, dass der Plasmaspiegel von Dexamethason 8-17 Stunden nach Verabreichung bei einigen Nonsuppressoren niedriger war als bei den Suppressoren.

In Dexamethason-Kinetikstudien wurde gezeigt (Holsboer et al. 2000, Maguire et al. 1990), dass zwischen Nonsuppressoren und Suppressoren Unterschiede hinsichtlich der Halbwertszeit (HWZ) von Dexamethason bestehen. Es wurde eine kürzere HWZ bei Nonsuppressoren von 2,7- 4,5 Stunden festgestellt, während die HWZ bei Suppressoren bei 4,7-7,0 Stunden lag.

In einer weiteren Studie zeigte O'Sullivan, dass die Dexamethason-Resorption unvollständig und zudem variabel ist. Dies galt sowohl für die Kontrollpersonen als auch für die Patienten mit einer depressiven Störung. In beiden Gruppen wurde eine große interindividuelle Schwankungsbreite bezüglich des Plasma-Dexamethason-Spiegels gefunden. Dies galt sowohl für die orale als auch für die intravenöse Verabreichung (O'Sullivan et al. 1997).

Diese Schwankungsbreite könnte laut O'Sullivan die Ursache für die niedrigeren Dexamethason-Plasma-Spiegel sein, die bei Nonsuppressoren festgestellt werden.

Um die individuelle Resorption der einzelnen Patienten zu berücksichtigen sollten laut O'Sullivan bei jedem Patienten, der an einem neuroendokrinen Test teilnimmt und bei dem Dexamethason verabreicht wird, der individuelle Plasma-Dexamethason-Spiegel bestimmt und bei der Interpretation des Tests berücksichtigt werden.

In drei Studien wurde eine gesteigerte Dexamethason-Clearance bei depressiven Nonsuppressoren im Vergleich zu depressiven Suppressoren nachgewiesen (Maguire et al. 1990; Gupta et al. 1992; Guthrie et al. 1991).

Maguire und Guthrie beschreiben, dass die Dexamethason-Clearance bei depressiven Nonsuppressoren höher ist und sich normalisiert, sobald sich die klinische Symptomatik zurückbildet.



In einer Studie von Modell et al. wurden gesunden Probanden und Patienten mit einer depressiven Störung vor der CRH-Gabe unterschiedliche Dosen von Dexamethason gegeben (Modell et al. 1997). Dabei zeigte sich, dass die ACTH- und Cortisol-Suppression bei depressiven Patienten erst bei höheren Dexamethason-Dosen auftrat als bei gesunden Kontrollpersonen.

Holsboer sieht eine verstärkte Clearance von Dexamethason nicht als Ursache für die verminderte Supprimierbarkeit bei depressiven Patienten. Ihm zufolge untermauert die Verschiebung der Dosis-Antwort-Kurve in Richtung höherer Dexamethason-Dosen die These, dass der negative Feedback-Mechanismus des Glucocorticoidrezeptors (GR), an den Dexamethason bindet, bei depressiven Patienten beeinträchtigt ist (Holsboer 2000).

## **1.5 Faktoren die das HPA-System beeinflussen**

### **1.5.1 Einfluss des Alters auf das HPA-System**

Bezüglich des Einflusses des Alters auf die Aktivität des HPA-Systems liegen unterschiedliche Studienergebnisse vor.

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte keine altersbedingte Veränderung des basalen Cortisolspiegels festgestellt werden. Auch die stressinduzierte Cortisolausschüttung zeigte sich im Tiermodell nicht altersabhängig verändert (Reul et al. 1991; Sapolsky et al. 1991).

Im Gegensatz dazu wurden beim Menschen Veränderungen des HPA-Systems in Abhängigkeit vom Alter nachgewiesen. Mit steigendem Alter kommt es zu einer Reduktion von Corticosteroidrezeptoren. Dabei sind vor allem die Mineralocorticoidrezeptoren (MR) im Hippocampus betroffen (Lorens et al. 1990; Reul et al. 1988). Es wird angenommen, dass der Hippocampus einen starken inhibitorischen Feedback auf die Glucocorticoidsekretion ausübt (Sapolsky et al. 1991). Das würde bedeuten, dass die HPA-Achse mit dem Alter immer weniger inhibiert wird und das dies zu einem Anstieg des basalen Cortisolspiegels oder einer verlängerten Glucocorticoidantwort auf einen akuten oder chronischen Stressor führt (Heuser et al. 1994). Dementsprechend konnten Halbreich et al. einen signifikanten linearen Anstieg des 24h Cortisolspiegels in Abhängigkeit vom Alter nachweisen (Halbreich et al. 1984).

Diese altersbedingten Veränderungen müssen berücksichtigt werden, wenn anhand der Ergebnisse des DEX/CRH-Tests Aussagen zur Rückfallwahrscheinlichkeit eines depressiven Patienten gemacht werden sollen.

In diesem Zusammenhang wurde von Zobel et al. gezeigt, dass eine erhöhte Cortisol-Antwort bei weiblichen Patienten unter 50 Jahren einen besonders starken Vorhersagewert bezüglich eines Rückfalls hat. Im Gegensatz dazu war bei Frauen nach der Menopause die

Cortisol-Antwort im DEX/CRH-Test als Rückfallprädiktor viel weniger aussagekräftig (Zobel et al. 2001).

In der bereits dargestellten Multicenter-Studie von Kunugi et al. zeigte sich bei älteren Patienten (>50 Jahre), insbesondere bei Frauen eine erhöhte Hormonantwort im DEX/CRH-Test, im Vergleich zu jungen ( $\leq 50$  Jahre) und männlichen Patienten (Kunugi et al. 2006).

Dies hängt vermutlich mit den altersbedingten HPA-Veränderungen zusammen, die mit fortschreitendem Alter zunehmen (Weiner et al. 1987). Diese Veränderungen scheinen bei Frauen nach der Menopause noch verstärkt zu sein.

### **1.5.2 Einfluss von Antidepressiva auf das HPA-System**

Verschiedene Medikamente, insbesondere Antidepressiva beeinflussen den Regelkreis des HPA-Systems.

In einer Arbeit von Schüle et al. wurde gezeigt, dass das Antidepressivum Mirtazapin die Cortisol-Sekretion bei gesunden Probanden hemmt. Bei einer Untersuchung an sechs gesunden Probanden zeigte sich nach Verabreichung von 15 mg Mirtazapin im Vergleich zu Placebo eine signifikante Abnahme der Cortisol- und ACTH-Sekretion. Möglicherweise ist dieser Einfluss von Mirtazapin auf die HPA-Achse für die antidepressive Wirkung mitverantwortlich (Schüle et al. 2002).

In einer weiteren Untersuchung von Schüle et al. an 20 depressiven Patienten konnte nach einer dreiwöchigen Behandlung mit Mirtazapin eine signifikante Verminderung des freien Cortisols im Urin nachgewiesen werden (Schüle et al. 2003).

Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass antidepressiv wirksame Medikamente die HPA-Dysregulation depressiver Patienten beeinflussen können.

Auch andere Antidepressiva nehmen auf die HPA- Achse Einfluss. In einer Studie von Heuser et al. wurden 40 Patienten mit einer depressiven Störung und 15 Kontrollpersonen untersucht. Sowohl die Patienten als auch die Probanden wurden eine Woche mit Placebo und anschließend sechs Wochen mit Amitryptilin behandelt. Nach der zweiten, vierten und siebten Woche nach Studieneinschluss wurde ein DEX/CRH-Test durchgeführt. Eine signifikante Abnahme der Punktzahl auf der Hamilton-Depressionsskala als ein Zeichen der rückläufigen depressiven Symptomatik konnte erst nach der dritten Behandlungswoche mit Amitryptilin beobachtet werden. Dagegen konnte bereits nach einwöchiger Behandlung mit Amitryptilin eine signifikant verminderte Hormonantwort im DEX/CRH-Test nachgewiesen werden (Heuser et al. 1998). Der Einfluss trizyklischer Antidepressiva auf die Ergebnisse des DEX/CRH-Tests konnte auch durch weitere Studien belegt werden (Deuschle et al. 1997; Frieboes et al. 2003; Holsboer-Trachsler et al. 1991; Holsboer et al. 1987). Der gleiche Effekt wurde bei Untersuchungen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern beobachtet (Nickel et al. 2003; Rinne et al. 2003).

Die Wirksamkeit von Antidepressiva wurde in diesem Zusammenhang unter anderem dadurch erklärt, dass sie die Sensitivität der Glucocorticoidrezeptoren wiederherstellen und so zu einer Verbesserung der HPA-System-Regulation führen (Holsboer und Barden 1996; Holsboer 2000; Raison et al. 2003).

### **1.5.3. Weitere Einflussfaktoren**

Viele weitere Faktoren beeinflussen das Ergebnis des DEX/CRH-Tests. Es konnte z.B. ein Zusammenhang zwischen der eingenommenen Dosis Carbamazepin und der Cortisol-Antwort im

DEX/CRH-Test nachgewiesen werden ( $r=0.48$ ,  $p<0.001$ ) (Zobel et al. 2001).

Nach der CRH- Stimulation im DEX/CRH- Test war der Anstieg des Cortisolwertes bei Patienten, die Carbamazepin einnahmen stärker als bei den Patienten, die nicht damit therapiert wurden.

In einer Studie von Kunzel et al. wurden 235 Patienten untersucht, die wegen einer depressiven Störung in stationärer Behandlung waren. Dabei sollten auch Einflussfaktoren auf das Ergebnis des DEX/CRH Tests untersucht werden. Es wurde gezeigt, dass Nikotinkonsum positiv mit der Cortisol- und ACTH-Antwort im DEX/CRH-Test korreliert. Für Koffein konnte keine Korrelation festgestellt werden. Hingegen besteht eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der vorangegangenen depressiven Episoden, der Stärke der vegetativen Symptome und der Gesamtpunktzahl im HAMD-Test und der Hormonantwort im DEX/CRH-Test (Kunzel et al. 2003).

Es wird auch vermutet, dass orale Kontrazeptiva sowie der Menstruationszyklus die Cortisol-Antwort beeinflussen (Kraus et al. 1996).

## 1.6 Fragestellung

Dysregulationen der HPA-Achse treten bei unterschiedlichen psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie (Schreiber et al. 1996), Panikstörung (Holsboer et al. 1987, Roy-Byrne et al. 1986) und Anorexia nervosa (Holsboer et al. 1988) auf.

Am besten untersucht ist dieses Phänomen bei Patienten, die an einer depressiven Störung erkrankt sind (Holsboer et al. 2000, Erickson et al. 2003, Heuser et al. 1994, Coryell et al. 2001, Deshauer et al. 1999).

Studien haben gezeigt, dass der DEX/CRH-Test ein gutes Verfahren darstellt, HPA-Achsen-Dysregulationen zu erkennen (Heuser et al. 1994, Heuser et al. 1998, Zobel et al. 2001).

Die bislang vorliegenden Ergebnisse sprechen sogar dafür, dass dieser Test geeignet ist um das Rückfallrisiko abzuschätzen. So konnten Zobel et al. nachweisen, dass Patienten ein vier- bis sechsfach erhöhtes Rückfallrisiko hatten, wenn sie bei Entlassung aus der Klinik pathologisch erhöhte Cortisol-Werte im DEX/CRH-Test aufwiesen (Zobel et al. 2001). Allerdings liegen bislang keine Ergebnisse zum Langzeitverlauf der Ergebnisse im DEX/CRH-Test vor. Der längste Beobachtungsraum nach Entlassung aus der stationären Behandlung betrug ein halbes Jahr. Da aber das Rezidivrisiko im Langzeitverlauf deutlich ansteigt, wurde in der vorliegenden Arbeit der Frage nachgegangen, inwieweit sich die Ergebnisse des DEX/CRH-Tests bei einzelnen Patienten über einen längeren Beobachtungszeitraum von drei Jahren verändern.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Untersuchtes Patientenkollektiv**

Untersucht wurden 18 Patienten (10 männlich = 55,6%, 8 weiblich = 44,4%) im Alter von 30 bis 62 Jahren ( $45,7 \pm 11,11$  Jahre; zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses), die aus den stationären Patienten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München, rekrutiert wurden.

9 der Patienten (=50%) waren jünger als 50 Jahre, 9 der Patienten (=50%) waren älter als 50 Jahre.

Eine Übersicht über die eingeschlossenen Patienten gibt die folgende Tabelle.

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Dauer des stationären Aufenthaltes (Tage)	Hamilton Scores bei Aufnahme	Hamilton-Scores bei Entlassung
1	weiblich	32	51	27	2
2	weiblich	51	23	20	11
3	männlich	39	80	26	2
4	weiblich	55	39	31	7
5	weiblich	36	44	16	3
6	männlich	30	76	16	8
7	weiblich	53	36	14	4
8	weiblich	35	115	12	8
9	männlich	56	48	24	5
10	männlich	39	83	28	9
11	weiblich	47	35	18	2
12	männlich	55	130	25	8
13	männlich	54	84	24	4
14	männlich	31	59	13	12
15	weiblich	62	56	29	22
16	männlich	55	49	10	6
17	männlich	60	107	15	6
18	männlich	33	71	20	9

**Tab. 1: Patientenübersicht**

## 2.2 Einschlusskriterien

An der Studie nahmen volljährige Patienten teil, bei denen die Diagnose einer depressiven Episode bei unipolar depressiver Störung nach ICD-10 gestellt worden war.

Der Gesundheitszustand der Probanden wurde durch eine körperliche Untersuchung, Elektrokardiogramm, Elektroenzephalogramm sowie durch eine Laboruntersuchung geprüft. Zum



Ausschluss eines Drogenkonsums (Cannabis, Opiate, Benzodiazepine, Amphetamine, LSD) in den letzten vier Wochen vor Studieneinschluss wurde ein Urin-Screening durchgeführt.

Der stationäre Aufenthalt erfolgte freiwillig und unabhängig von der durchgeführten Studie.

Die antidepressive Behandlung der Patienten mittels Pharmakotherapie und Psychotherapie erfolgte nach klinischen Erfordernissen. Um die Untersuchungsergebnisse möglichst wenig zu beeinflussen, wurde die Einstellung auf eine Medikation konstanter Dosierung angestrebt.

Neben der Gabe von Antidepressiva (Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, z.T. selektiv, z.T. gemischt) wurden den Patienten während des stationären Aufenthaltes entsprechend den klinischen Erfordernissen Lithium, Benzodiazepine, Neuroleptika und Valproinsäure verabreicht. Zwei Patienten wurden mittels Elektro-Krampftherapie behandelt.

### **2.3 Ausschlusskriterien**

Ein Abusus von Alkohol, Drogen oder Medikamenten innerhalb der letzten 6 Monate galt als Ausschlusskriterium für die Studie, ebenso wie ein Alkohol- und/oder Medikamentenentzug bzw. das Absetzen einer Dauermedikation. Patienten mit einer bestehenden Bewusstseins- oder Auffassungsstörung wurden aufgrund mangelnder Aufklärungsfähigkeit ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen.

Klinisch relevante internistische oder neurologische Erkrankungen, insbesondere akute Entzündungen, Fieber, endokrine Störungen wie Diabetes mellitus, Hypothyreose oder ein Morbus Cushing und Tumore sowie klinisch relevante Veränderungen in EKG, EEG oder Laborparametern durften bei den Studienteilnehmern nicht vorliegen.

Weitere Ausschlusskriterien waren schwere Arzneimittelallergien in der Vorgeschichte, Schichtarbeit, Schlafentzug, strenge Diät, gesteigerte körperliche Aktivität, eine Vorbehandlung mit Carbamazepin oder starker Gewichtsverlust.

Frauen die orale Kontrazeptiva einnahmen, schwanger waren oder stillten, durften ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen werden.

## **2.4 Aufklärung**

Die Aufklärung erfolgt gemäß der revidierten Deklaration von Helsinki mit ihren Novellierungen von Tokio (1975), Hongkong (1989) und Somerset West (1996) sowie entsprechend der "Richtlinie zur Aufklärung der Krankenhauspatienten über vorgesehene ärztliche Maßnahmen" vom 01.12.1986.

Die Aufklärungsfähigkeit der Patienten musste vor Studieneinschluss durch einen projektunabhängigen Facharzt für Psychiatrie bestätigt werden. Es musste eine Aufklärung über den Ablauf der geplanten Untersuchung, Durchführung, Risiken, Belastung, Freiwilligkeit, Widerrufsrecht und Versicherungsschutz erfolgen und eine unterzeichnete schriftliche Einverständniserklärung vorliegen.

Ein Studienabbruch war für die Patienten auch ohne Angabe von Gründen zu jeder Zeit und ohne Einfluss auf die weitere Behandlung möglich.

## **2.5 Diagnostische Einordnung**

An der Studie nahmen Patienten teil, bei denen die Diagnose einer depressiven Episode bei unipolar depressiver Störung nach ICD-10 gestellt worden war.

Bei der typischen depressiven Episode leidet der betroffene Patient unter einer gedrückten Stimmung und einer Verminderung von Antrieb und Aktivität. Die Fähigkeit zu Freude, das Interesse und die

Konzentration sind vermindert. Ausgeprägte Müdigkeit kann nach jeder kleinsten Anstrengung auftreten. Der Schlaf ist meist gestört, der Appetit vermindert. Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen sind fast immer beeinträchtigt. Sogar bei der leichten Form kommen Schuldgefühle oder Gedanken über eigene Wertlosigkeit vor. Die gedrückte Stimmung verändert sich von Tag zu Tag wenig, reagiert nicht auf Lebensumstände und kann von so genannten "somatischen" Symptomen begleitet werden, wie Interessenverlust oder Verlust der Freude, Früherwachen, Morgentief, deutliche psychomotorische Hemmung, Agitiertheit, Appetitverlust, Gewichtsverlust und Libidoverlust. Abhängig von Anzahl und Schweregrad der Symptome wird eine depressive Episode als leicht, mittelgradig oder schwer bezeichnet.

## **2.6 Evaluation des Schweregrades der Erkrankung**

Zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung sowie zur Dokumentation des Erkrankungsverlaufes diente die „Hamilton Depressions-Skala“ (HAMD-Skala), einer Fremdbeurteilungsskala mit 21 Punkten (Hamilton et al. 1986), die der Arbeit im Anhang beiliegt.

Die Erhebung der Hamilton-Scores (Rating) wurde parallel zu den DEX/CRH-Tests durchgeführt, also innerhalb von 14 Tagen nach stationärer Aufnahme und innerhalb von 14 Tagen vor der Entlassung aus stationärer Behandlung.

Für das jährliche Rating bis drei Jahre nach Entlassung aus stationärer Behandlung erfolgte nach telefonischer Terminvereinbarung eine Wiedereinbestellung der Patienten. Das Rating wurde im Anschluss an den DEX/CRH-Test durch geschultes Personal durchgeführt.

Dementsprechend konnte damit lediglich der aktuelle Gesundheitszustand der Patienten dokumentiert werden. Es konnte

keine Aussage darüber getroffen werden ob die Patienten vor oder nach dem Rating erneut an einer depressiven Episode erkrankten.

## **2.7 Durchführung des kombinierten Dexamethason-Suppressions-CRH-Stimulationstests (DEX/CRH-Tests)**

Innerhalb der ersten 14 Tage nach Aufnahme wurde der erste DEX/CRH-Test standardisiert durchgeführt (siehe Tabelle: Zeitplan des DEX/CRH-Tests). Dieses Schema soll im Folgenden beschrieben werden.

Den Patienten wurde am Abend vor der Untersuchung um 23.00 Uhr 1,5 mg Dexamethason (Fortecortin®, Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland) oral verabreicht. Die Tabletteneinnahme wurde durch das Pflegepersonal überwacht.

Während des Untersuchungszeitraumes am folgenden Tag befand sich der jeweilige Patient, alleine in liegender Position, in einem ruhigen, mäßig beleuchteten, reizabgeschirmten Einzelzimmer. Die Patienten durften während der Untersuchung lesen oder Radio hören. Vom Nebenraum aus erfolgte eine kontinuierliche Videoüberwachung. Von hier erfolgte auch, über einen eigens dafür vorgesehenen Verbindungskanal, die Aufzeichnung der physiologischen Parameter, die Infusion, die CRH-Injektion und die Blutabnahmen. Durch diese so genannte „Durch-die-Wand“-Technik konnte gewährleistet werden, dass die Probanden während der Untersuchungssituation möglichst wenigen Reizsituationen ausgesetzt waren.

Um 14.00 Uhr wurde eine Venenverweilkanüle im Bereich des Unterarmes gelegt. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes wurde physiologische Kochsalzlösung mit einer Tropfgeschwindigkeit von 50ml/h perfundiert. Zudem wurde der

Studienpatient ab 14.00 Uhr an ein Puls- und Blutdruckmessgerät (Oberarmmanschette) angeschlossen, so dass die aktuelle Kreislaufsituation dokumentiert werden konnte.

Ab 15.00 Uhr erfolgten im Abstand von 15 Minuten bis um 16.15 Uhr Blutentnahmen und Kontrollen von Blutdruck und Puls.

Im Anschluss an die erste Blutentnahme wurden 100 µg hCRH (Clinalfa®, Läfelfingen, Schweiz), aufgelöst in 2 ml physiologische Kochsalzlösung, innerhalb von 30 Sekunden intravenös injiziert und das Schlauchsystem mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung durchgespült.

Die Patienten wurden darauf hingewiesen, dass es durch Injektion von CRH zum Auftreten eines Wärmegefühls, Flush, verstärkter Inspiration und eines metallischen Geschmacks auf der Zunge kommen kann. Diese Beschwerden halten bei Auftreten jedoch nur wenige Minuten an und klingen folgenlos ab.

Vortag:	23.00 Uhr:	1,5 mg Dexamethason p.o.
Stimulationstag:	14.00 Uhr: (Adaptationszeit)	Beginn der Ruheperiode des Patienten, Anlage eines peripheren Zugangs, Anschluss an Blutdruckmessgerät und Pulsoxymeter
	15.00 Uhr:	Blutentnahme, Blutdruck, Puls
	15.00 Uhr:	Nach Blutentnahme und Messung der Vitalparameter: 100 µg hCRH i.v., Start des Stimulationstests
	15.15 Uhr:	Blutentnahme, Blutdruck, Puls
	15.30 Uhr:	Blutentnahme, Blutdruck, Puls
	15.45 Uhr:	Blutentnahme, Blutdruck, Puls
	16.00 Uhr:	Blutentnahme, Blutdruck, Puls
	16.15 Uhr:	Blutentnahme, Blutdruck, Puls

**Tab. 2: Zeitplan eines DEX/CRH-Tests**

Der Zeitpunkt der CRH-Injektion und damit der tageszeitliche Rahmen der Untersuchung wurde in Hinblick darauf gewählt, dass die circadiane Cortisolausschüttung bei Gesunden etwa um 16.00 Uhr einen zweiten Maximalwert erreicht (von Bardeleben et al. 1989). Somit war zwischen 15.30 Uhr und 16.00 Uhr der maximale Cortisolspiegel zu erwarten. Der Cortisol-Serumspiegel um 15.00 Uhr, kurz vor der CRH-Injektion, wurde als Basalwert (=baseline-Wert) verwendet.

Bei den jährlichen Nachuntersuchungen war der Aufbau des DEX/CRH-Tests identisch. Nach telefonischer Terminvereinbarung wurde den Patienten 1,5 mg Dexamethason per Post zugeschickt, die sie am Tag vor der Untersuchung um 23.00 Uhr einnehmen mussten.

Kurz vor 14.00 Uhr des folgenden Tages mussten sie sich vor dem Labor einfinden.

## **2.8 Neuroendokrinologische Parameter**

Direkt nach erfolgter Blutabnahme wurde das Blut in EDTA-Röhrchen für die Bestimmung des ACTH-Wertes und in Serumröhrchen für die Bestimmung des Cortisol-Wertes gefüllt. Es erfolgte eine sofortige Zentrifugation mit 4000 U/min bei 4°C für 10 Minuten in einer Zentrifuge (Firma Hettich).

Der Plasmaüberstand wurde mit einer Eppendorfpipette in Küvetten für die Cortisolbestimmung und in Eppendorfröhrchen für die ACTH-Bestimmung pipettiert.

Das Serum für die Cortisolbestimmung wurde nach Beendigung des Tests bei -30°C aufbewahrt. Das Plasma für die ACTH-Messung wurde bei -80°C gelagert. Dies alles wurde später en bloc ausgewertet.

Cortisol wurde mit einem handelsüblichen Radioimmunoassay (Cortisol RIA, Diagnostic Products Corporation Biermann, Bad Nauheim, Deutschland) gemessen.

Die untere Nachweisgrenze lag bei 8,28 nmol/l. Der Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizient lag bei 2,4% beziehungsweise 6,4%.

ACTH wurde anhand eines Chemolumineszenz-Immunoassays gemessen (ACTH 100T, Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, USA).

Dazu wurde ein monoklonaler Mäuseantikörper und ein polyklonaler Gänseantikörper eingesetzt. Beide haben eine hohe Affinität und Spezifität für definierte Aminosäureregionen des ACTH-Moleküls. Der polyklonale Antikörper bindet nur an die C-terminale Region von ACTH.

Der monoklonale Antikörper bindet nur an die N-terminale Region des ACTH. Der monoklonale Maus-Antikörper ist mit einem Acridinium-Ester markiert, während der polyklonale Gänse-Antikörper an Biotin gebunden ist.

Die untere Nachweisgrenze lag hier bei 0,11 pmol/l. Der Intra-Assay-Variationskoeffizient betrug 3,8%, der Inter-Assay-Variationskoeffizient lag bei 7,0%.

## **2.9 Statistische Auswertung**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine offene, monozentrische, prospektive Längsschnittstudie. Die quantitativen Merkmale sind stetig verteilt und es kann auf Rationalskalenniveau gerechnet werden.

Die statistischen Analysen wurden unter Verwendung von SPSS für Windows erstellt (Release 10.0.5, SPSS Inc., Chicago, Illinois 60606, USA).

Um die Normalverteilung der Cortisol- und ACTH-Werte im Serum zu testen, wurde mit dem „Ein-Stichproben-Kolmogorov-Smirnov-Test“

gerechnet. Da keine Normalverteilung dieser Werte vorlag, konnte mit einer log-Transformation (log 10) eine Normalverteilung und eine Homogenität dieser Daten erreicht werden. Es konnte nun mit der Varianzanalyse (ANOVA) weitergearbeitet werden.

Die Cortisol-„Nonsuppressoren“ wurden durch einen Maximalwert des Cortisols gleich oder über dem Median aller Probanden bei Entlassung (2,59 µg/100 ml zum Messzeitpunkt 15.30 Uhr) definiert. Die Peaks (d.h. die Maxima) der „Suppressoren“ befanden sich unterhalb dieses Medians.

Um Baselinedifferenzen zwischen den beiden Gruppen auszuschließen, wurden die demographischen und die psychopathologischen Daten einer einfaktoriellen ANOVA unterzogen.

Zur Evaluation eines signifikanten Gruppeneffekts wurde eine Univarianzanalyse (ANOVA-Prozedur) für Messwiederholungen mit dem Innersubjektfaktor Zeit (Untersuchungszeitpunkte von 15.00 Uhr bis 16.15 Uhr) und dem Zwischensubjektfaktor Suppressor/Nonsuppressor durchgeführt.

Im Falle signifikanter Ergebnisse wurde für den Faktor Suppressor/Nonsuppressor eine Post-hoc-Analyse mittels des Student-t-Tests angeschlossen.

Bei der Auswertung der Hormonkonzentrationen wurden diese als Mittelwerte mit zugehörigen Standardfehlern der Mittelwerte angegeben.

Als Signifikanzniveau wurde  $\alpha = 0,05$  definiert.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenauswahl

In die Studie wurden 18 stationär behandelte Patienten eingeschlossen. Im Beobachtungszeitraum von drei Jahren nach Entlassung aus stationärer Behandlung wurden die Patienten sowohl anhand der jährlich ermittelten HAMD-Werte (siehe Tab. 1) als auch anhand der jährlich durchgeführten DEX/CRH-Tests im Verlauf beobachtet (Tab. 3).

Pat.	Ge- schlecht	Alter (Jahre)	1-Jahres- DEX- CRH-Test	2-Jahres- DEX-CRH- Test	3-Jahres- DEX-CRH- Test	Sup- pressor
1	weiblich	32	x		x	nein
2	weiblich	51	x	x	x	nein
3	männlich	39		x	x	ja
4	weiblich	55	x	x	x	nein
5	weiblich	36	x	x	x	nein
6	männlich	30	x			ja
7	weiblich	53	x	x	x	ja
8	weiblich	35		x	x	ja
9	männlich	56	x		x	nein
10	männlich	39	x	x	x	ja
11	weiblich	47	x	x	x	nein
12	männlich	55	x	x	x	ja
13	männlich	54	x	x	x	ja
14	männlich	31	x	x		ja
15	weiblich	62	x			nein
16	männlich	55	x	x		nein
17	männlich	60		x	x	nein
18	männlich	33	x			ja

**Tab. 3 : Nachbeobachtungszeitpunkte der einzelnen Patienten**

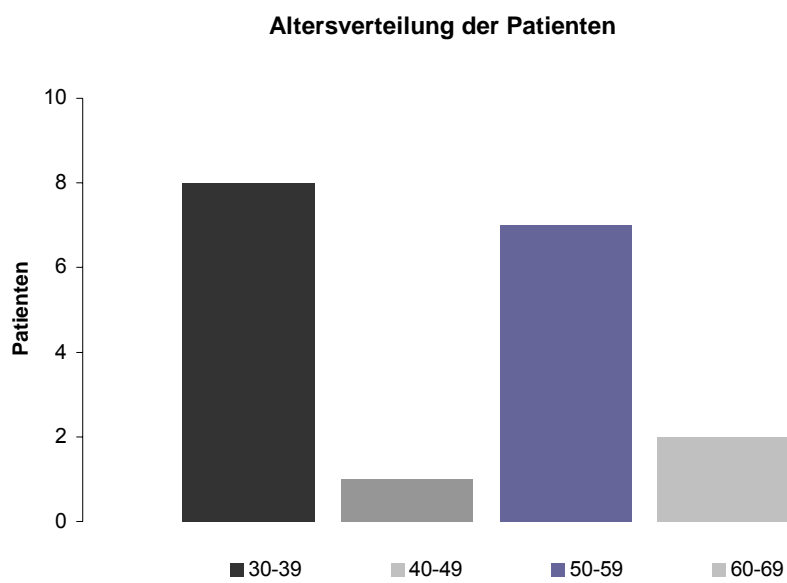
Gemäß den statistisch angewandten Kriterien wurden 9 Patienten als Suppressoren und 9 Patienten als Nonsuppressoren klassifiziert.

Es zeigte sich hinsichtlich Alter, HAMD-Wert bei Aufnahme und HAMD-Wert bei Entlassung kein signifikanter Unterschied bezüglich der Gruppe der Suppressoren und der Gruppe der Nonsuppressoren. Allerdings waren Suppressoren signifikant länger in stationärer Behandlung (siehe Tab. 4).

		Mittelwert	St.Abw.	St.Fehler	F	Signifik.
Alter	Supp.	41,11	10,11	3,37	2,65	0,123
	Nonsupp.	49,00	10,46	3,49		
Aufenthalts- dauer	Supp.	82,11	27,95	9,32	5,44	0,033
	Nonsupp.	52,78	25,34	8,45		
HAMD Aufnahme	Supp.	19,78	6,18	2,06	0,18	0,676
	Nonsupp.	21,11	7,08	2,36		
HAMD Entlassung	Supp.	7,11	3,14	1,05	0,00	1,000
	Nonsupp.	7,11	6,25	2,08		

**Tab. 4: Vergleich der Gruppe der Suppressoren und der Gruppe der Nonsuppressoren mittels einfaktorieller ANOVA**

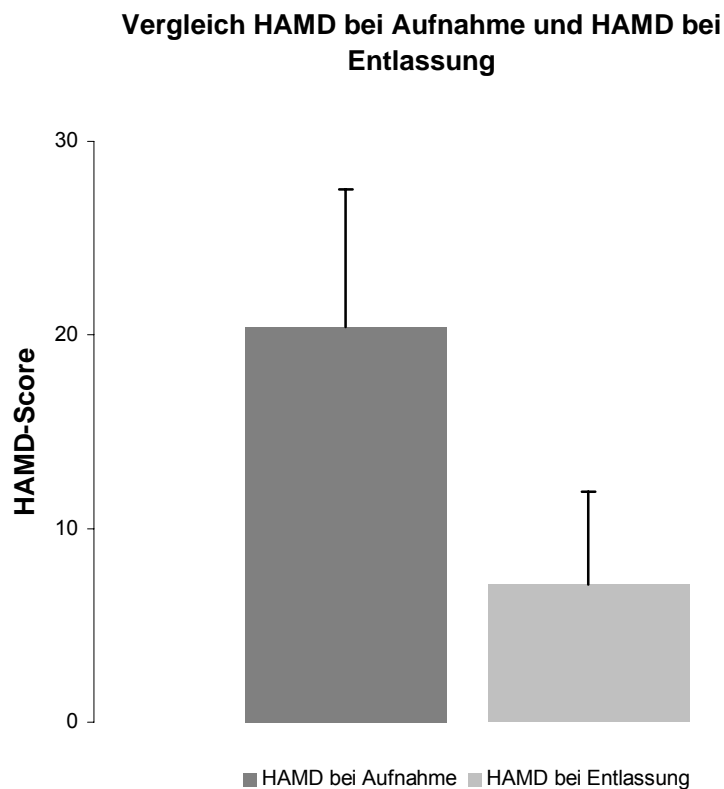
Die Altersverteilung der Patienten zeigt die folgende Grafik im Überblick (Abb. 6).



**Abb. 6: Altersverteilung der eingeschlossenen Patienten**

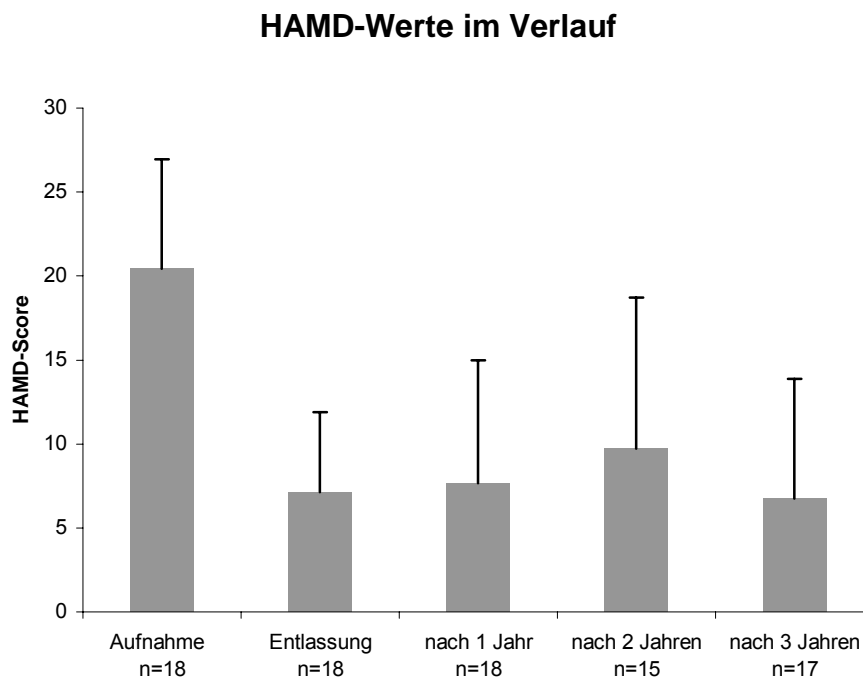
### 3.2 HAMD-Werte

Bei stationärer Aufnahme lag der HAMD-Score der Patienten bei  $20,44 \pm 6,48$  Punkten. Bei Entlassung aus stationärer Behandlung war der HAMD-Wert mit  $7,11 \pm 4,8$  Punkten hochsignifikant niedriger ( $F_{(1,17)}=7,59$ ,  $p<0,001$ ) (Abb. 7).



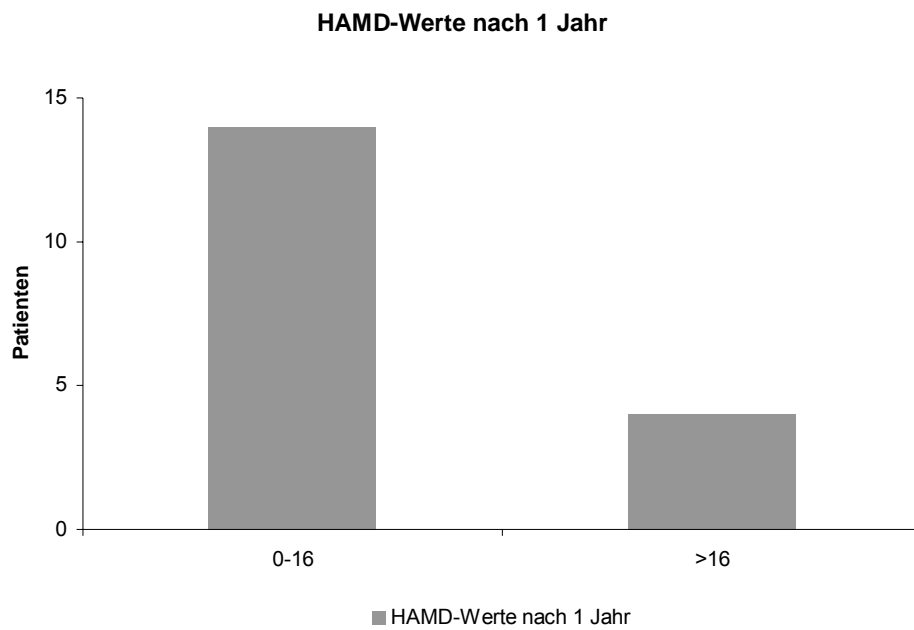
**Abb. 7: Vergleich der HAMD-Werte bei Aufnahme und der HAMD-Werte bei Entlassung**

Im Beobachtungszeitraum der folgenden drei Jahre konnten nach einem Jahr durchschnittliche HAMD-Werte von  $7,67 \pm 7,28$  Punkten erhoben werden. Nach zwei Jahren lagen die Werte bei  $9,73 \pm 8,97$  und nach drei Jahren bei  $6,76 \pm 7,14$  Punkten (Abb. 8).

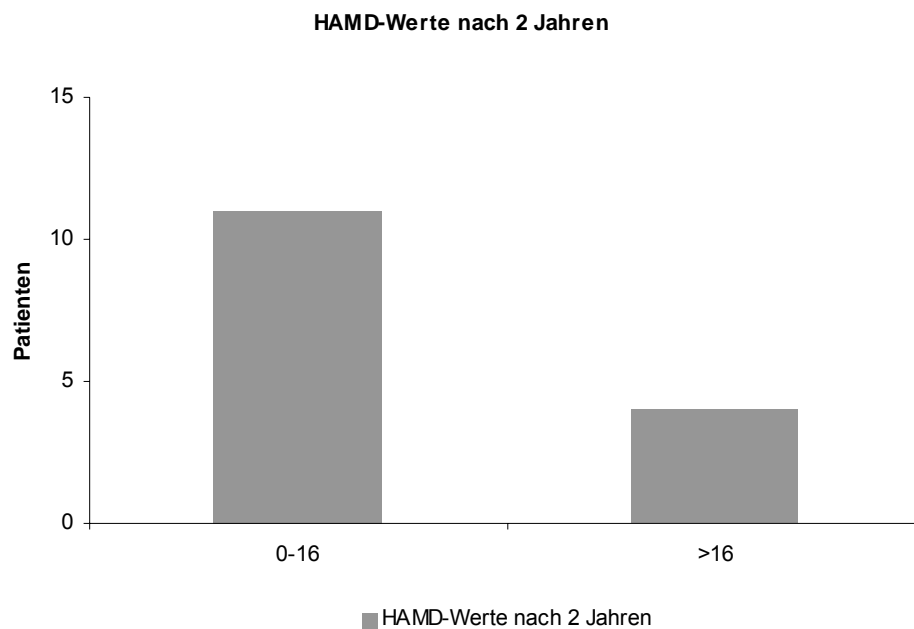


**Abb. 8: HAMD-Werte aller Patienten im Verlauf**

Im Vergleich der HAMD-Werte ein Jahr nach Entlassung aus stationärer Behandlung lag der HAMD-Wert bei vier Patienten über 16 Punkten, was einem Krankheitsrezidiv entspricht (siehe Abb. 9).

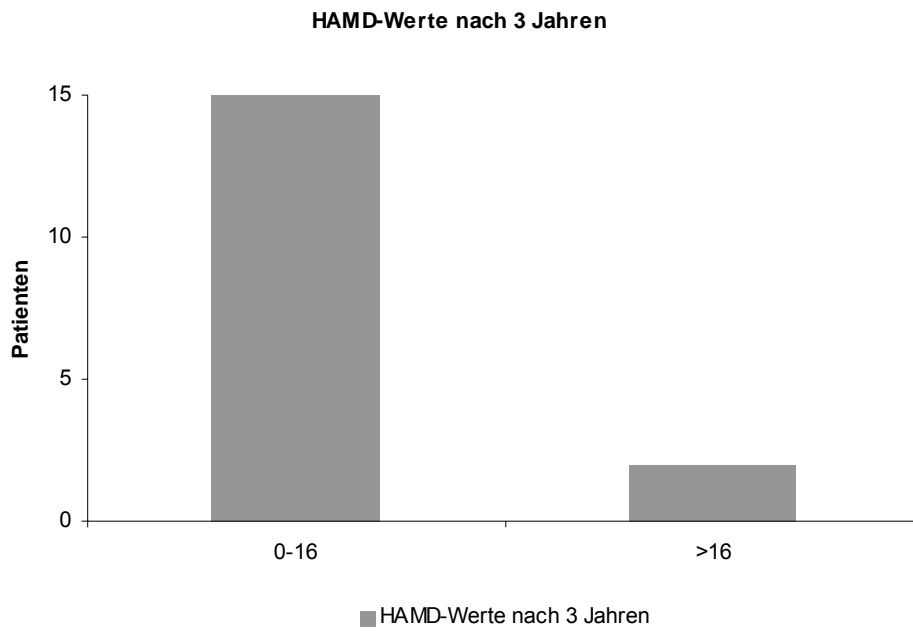


**Abb. 9: HAMD-Werte nach einem Jahr**



**Abb. 10: HAMD-Werte nach 2 Jahren**

Nach 2 Jahren war ebenfalls bei vier Patienten ein HAMD-Wert über 16 Punkten zu erheben (siehe Abb. 10).



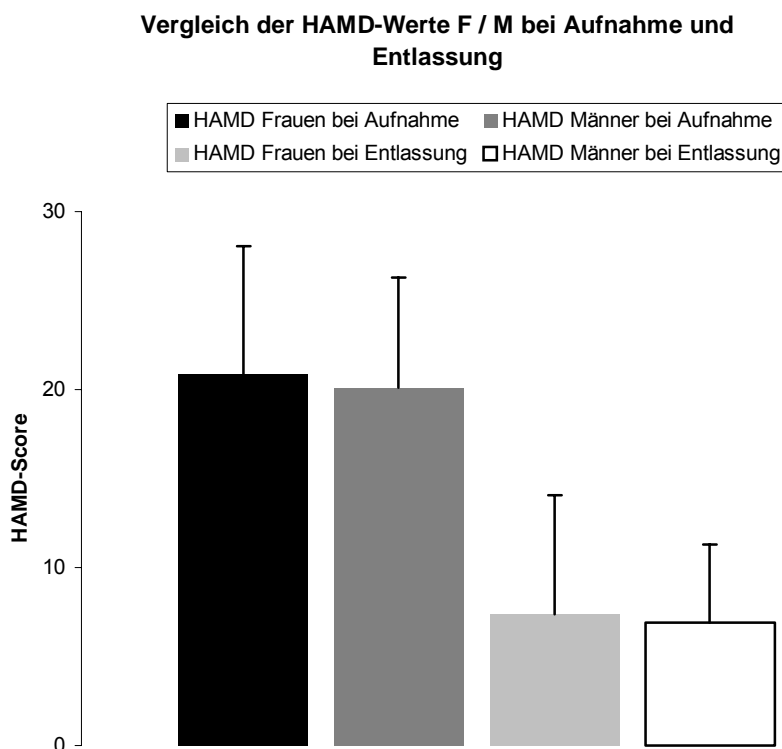
**Abb. 11: HAMD-Wert nach 3 Jahren**

Nach 3 Jahren lag der HAMD-Wert bei zwei der nachbeobachteten Patienten über einem Wert von 16 Punkten (siehe Abb. 11).

## Geschlechtsverteilung der HAMD-Werte

Zwischen den 10 männlichen Patienten und den 8 weiblichen Patienten ergaben sich bezüglich der HAMD-Werte bei Aufnahme und der HAMD-Werte bei Entlassung keine signifikanten Unterschiede.

Bei Aufnahme wiesen die weiblichen Patienten einen HAMD-Wert von  $20,9 \pm 7,2$  Punkten und die männlichen Patienten einen HAMD-Wert von  $20,1 \pm 6,2$  Punkten auf. Bei Entlassung lag der HAMD-Wert bei den weiblichen Patienten bei  $7,4 \pm 6,7$  Punkten und bei den männlichen Patienten bei  $6,9 \pm 2,9$  Punkten. Weder bei Aufnahme noch bei Entlassung bestand ein geschlechtsspezifischer signifikanter Unterschied (Abb. 12) (Aufnahme:  $F_{(1,16)}=0,06$ ;  $p=0,81$ ; Entlassung:  $F_{(1,16)}=0,04$ ;  $p=0,84$ ).



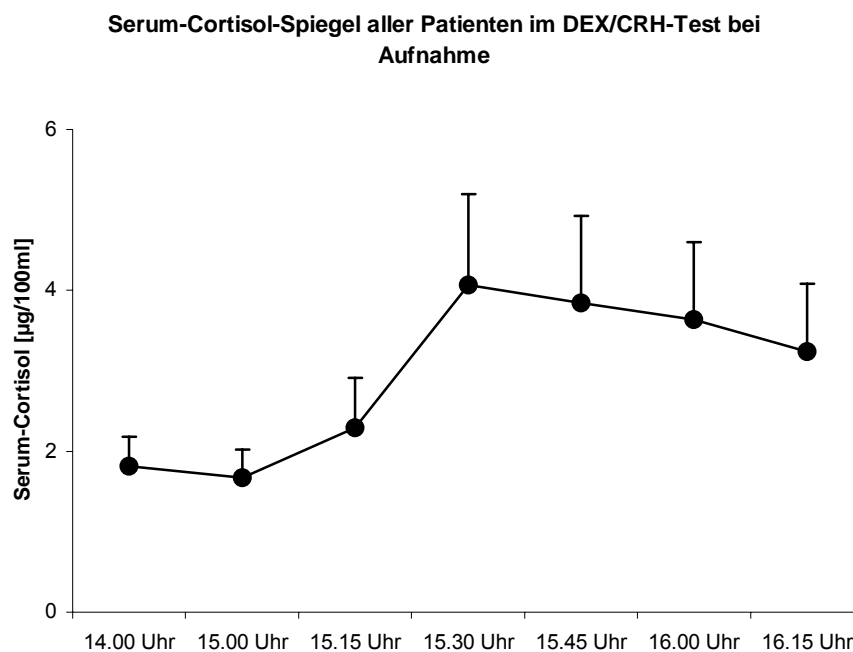
**Abb. 12: Geschlechtsverteilung der HAMD-Werte** weiblicher und männlicher Patienten bei Aufnahme und bei Entlassung aus stationärer Behandlung



### 3.3 Cortisol

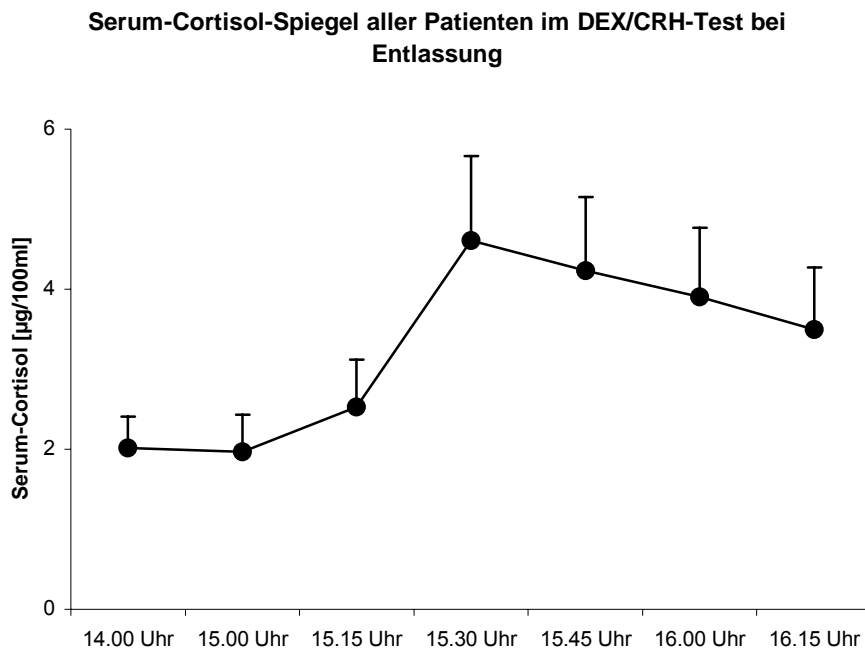
Auf den Verlauf des Serum-Cortisolspiegels der Patienten während der DEX/CRH-Tests soll im folgenden Abschnitt genauer eingegangen werden.

Die 18 Patienten wurden gemeinsam im Verlauf dargestellt. Im DEX/CRH-Test bei Aufnahme konnte durch die intravenöse Gabe von 100 µg CRH um 15.00 Uhr ein Anstieg des Serum-Cortisolwertes beobachtet werden. So stieg der Cortisolspiegel von einem Baseline-Wert von  $1,67 \pm 0,35$  µg/100 ml auf einen Maximalwert von  $4,07 \pm 1,13$  µg/100 ml um 15.30 Uhr an. Dieser Anstieg war signifikant ( $F_{(1,17)}=15,42$ ;  $p=0,001$ ) (Abb. 13).



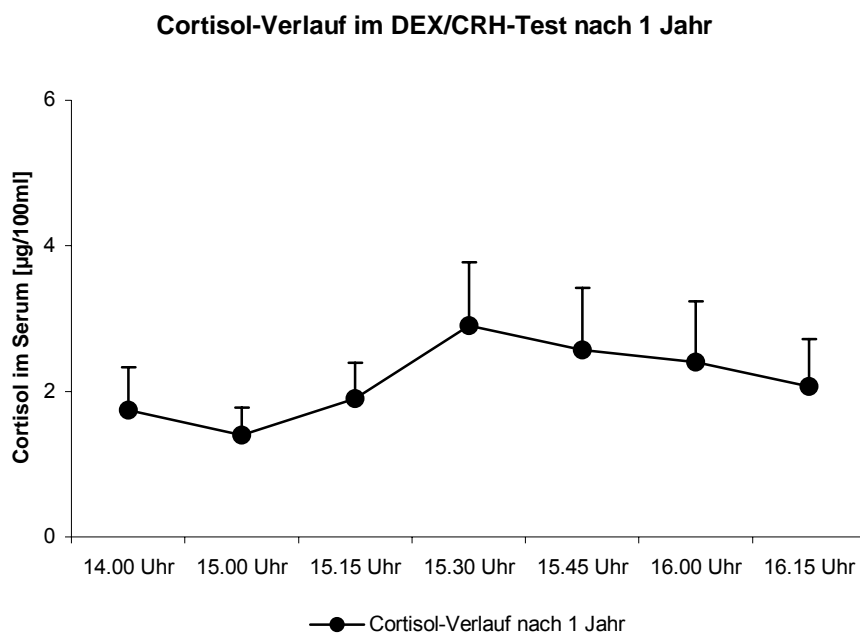
**Abb. 13: Cortisolspiegel aller Patienten im Verlauf im DEX/CRH-Test bei Aufnahme**

Im DEX/CRH-Test bei Entlassung zeigte der Cortisolspiegel aller Patienten einen ähnlichen Verlauf. Von einem Baseline-Wert von  $1,97 \pm 0,47 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  stieg der Cortisolspiegel im Serum auf maximal  $4,61 \pm 1,06 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  an. Es zeigte sich ein signifikanter Zeiteffekt ( $F_{(1,4; 23,6)}=7,21$ ;  $p=0,008$ ; Greenhouse-Geisser-korrigiert) (Abb. 14).



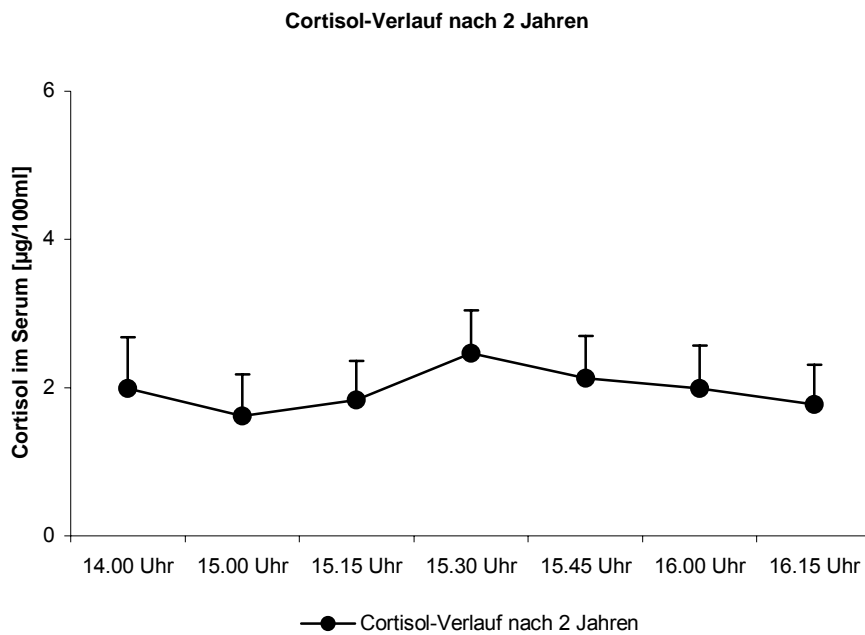
**Abb. 14: Cortisolspiegel aller Patienten im Verlauf im DEX/CRH-Test bei Entlassung**

Der Vergleich aller Patienten nach einem Jahr ergibt das aus Abb. 15 ersichtliche Bild. Bei einem Cortisol<sub>baseline</sub>-Wert von  $1,40 \pm 0,38$   $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$  und einem Cortisol<sub>max</sub>-Wert mit  $2,90 \pm 0,87$   $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$  ergab sich kein signifikanter Zeiteffekt ( $F_{(1,2; 14,8)}=3,2$ ;  $p=0,09$ ) (siehe Abb. 15).

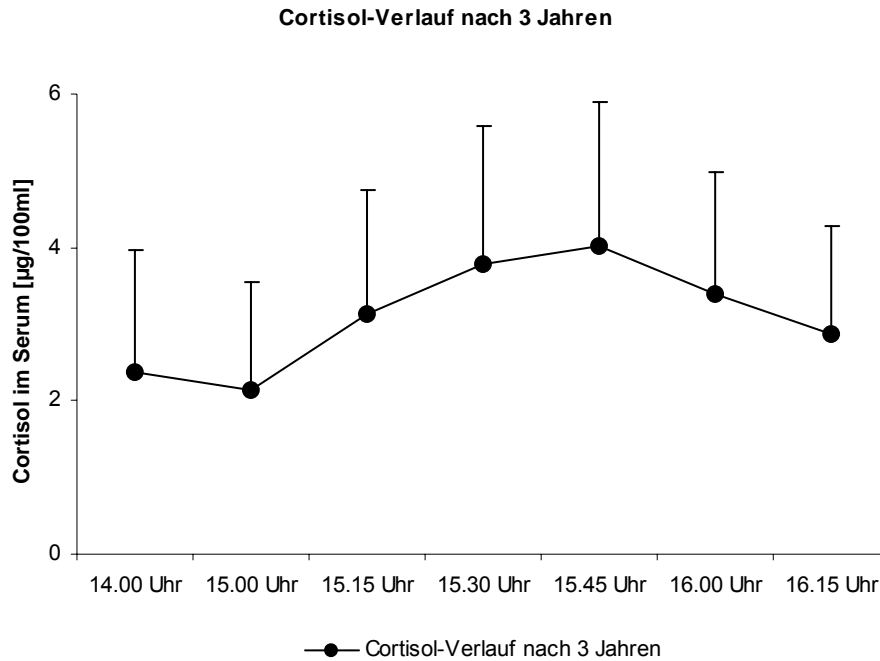


**Abb. 15: Cortisolspiegel im DEX/CRH-Test nach einem Jahr**

Im DEX/CRH-Test nach zwei Jahren stieg der Cortisolspiegel von einem Cortisol<sub>baseline</sub>-Wert von  $1,62 \pm 0,56 \mu\text{g}/100\text{ml}$  auf einen Cortisol<sub>max</sub>-Wert von  $2,46 \pm 0,58 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  an. Es war ebenfalls kein signifikanter Zeiteffekt feststellbar ( $F_{(1,6; 21,4)}=3,3; p=0,07$ ) (Abb. 16).



**Abb. 16: Cortisolspiegel im DEX/CRH-Test nach zwei Jahren**



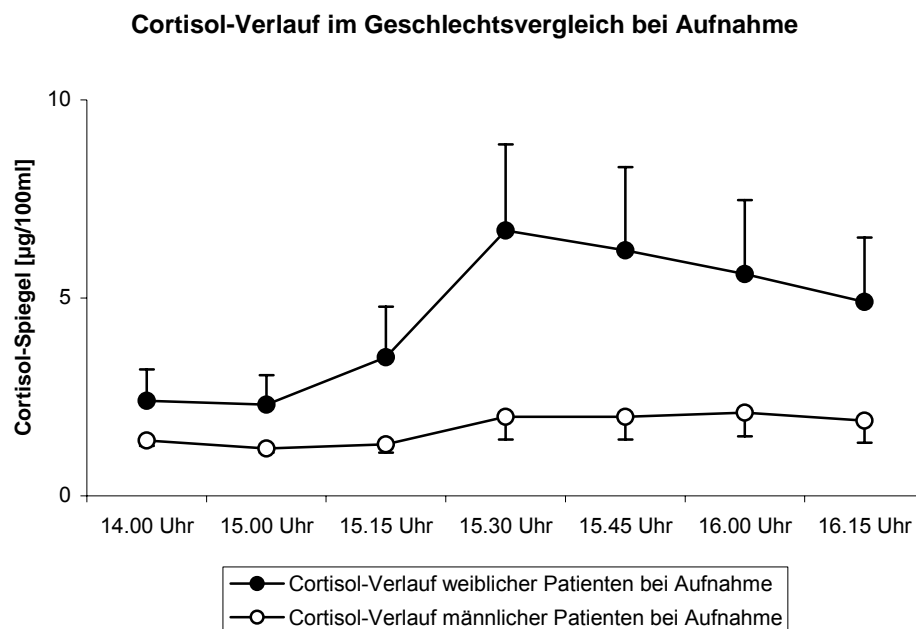
**Abb. 17: Cortisolspiegel im DEX/CRH-Test nach 3 Jahren**

Im DEX/CRH-Test nach 3 Jahren stieg der Cortisolspiegel von einem Cortisol<sub>baseline</sub>-Wert von  $2,14 \pm 1,40 \mu\text{g}/100\text{ml}$  auf einen Cortisol<sub>max</sub>-Wert von  $3,79 \pm 1,78 \mu\text{g}/100\text{ml}$  an. Hier zeigte sich ein signifikanter Zeiteffekt ( $F_{(1,3; 14,1)}=6,1; p=0,021$ ) (Abb. 17).

Während sich also in den DEX-CRH-Tests bei Aufnahme und Entlassung noch ein signifikanter Anstieg des Cortisolspiegels im Serum nach CRH-Gabe zeigte, war dieser Anstieg in den beiden Folgejahren in der Gesamtgruppe nicht mehr signifikant, jedoch im 3. Jahr wieder signifikant nachweisbar.

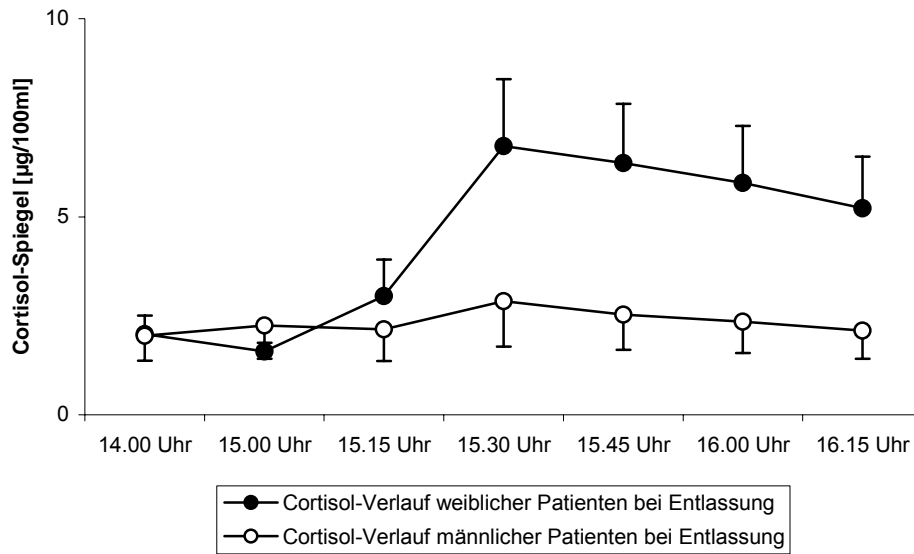
## Cortisolspiegel im Geschlechtsvergleich

Im Geschlechtsvergleich der Cortisolspiegel bei Aufnahme zeigte sich ein signifikant höherer Cortisolwert der weiblichen Patienten gegenüber den männlichen Patienten (Cortisol<sub>max</sub> weiblich  $6,7 \pm 2,18$   $\mu\text{g}/100$  ml vs. Cortisol<sub>max</sub> männlich  $1,99 \pm 0,58$   $\mu\text{g}/100$  ml;  $F_{(1,16)}=5,29$ ;  $p=0,036$ ) (Abb. 18).



**Abb. 18: Geschlechtsverteilung des Cortisolspiegels im DEX/CRH-Test bei Aufnahme**

### Cortisol-Verlauf im Geschlechtsvergleich bei Entlassung

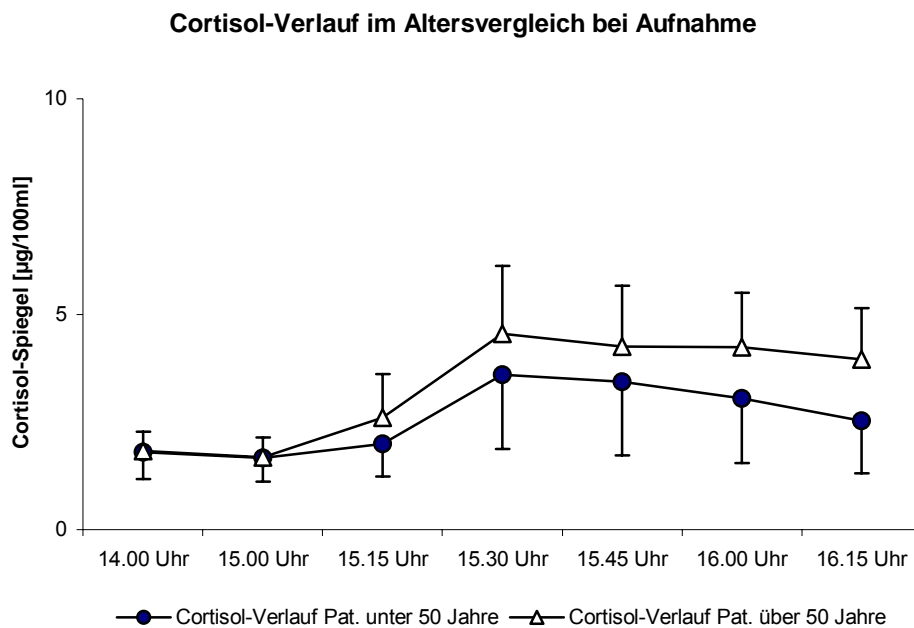


**Abb. 19: Geschlechtsverteilung des Cortisolspiegels im DEX/CRH-Test bei Entlassung**

Im Geschlechtsvergleich männlicher und weiblicher Patienten bei Entlassung hinsichtlich der Cortisolspiegel lag der maximale Cortisolspiegel bei den weiblichen Patienten nicht signifikant höher als bei den männlichen Patienten (Cortisol<sub>max</sub> weiblich  $6,78 \pm 1,69 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  vs. Cortisol<sub>max</sub> männlich  $2,87 \pm 1,15$ ;  $F_{(1,16)}=3,91$ ;  $p=0,065$ ) (Abb. 19).

## Cortisolspiegel im Altersvergleich

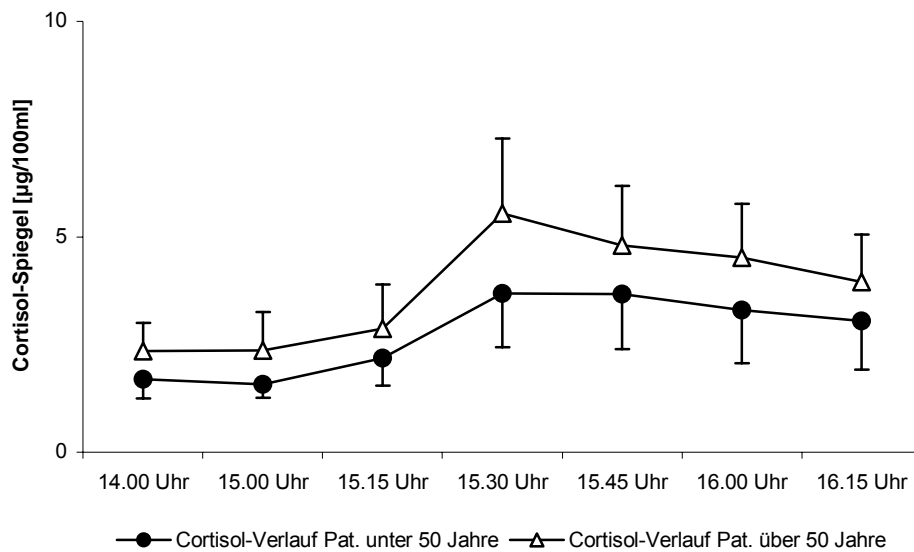
Vergleicht man im DEX/CRH-Test bei Aufnahme die Gruppe der Patienten mit einem Alter von  $\geq 50$  Jahren mit der Gruppe der Patienten mit einem Alter unter 50 Jahren, so ergibt sich in dem maximalen Cortisolspiegel kein signifikanter Unterschied (Cortisol<sub>max</sub> bei Pat.  $\geq 50$  Jahren:  $4,55 \pm 1,58 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  vs. Cortisol<sub>max</sub> bei Pat.  $< 50$  Jahren:  $3,59 \pm 1,71 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ;  $F_{(1,16)}=0,17$ ;  $p=0,69$ ) (Abb. 20).



**Abb. 20: Cortisolspiegel im Altersvergleich im DEX/CRH-Test bei Aufnahme**



### Cortisol-Verlauf im Altersvergleich bei Entlassung



**Abb. 21: Cortisolspiegel im Altersvergleich im DEX/CRH-Test bei Entlassung**

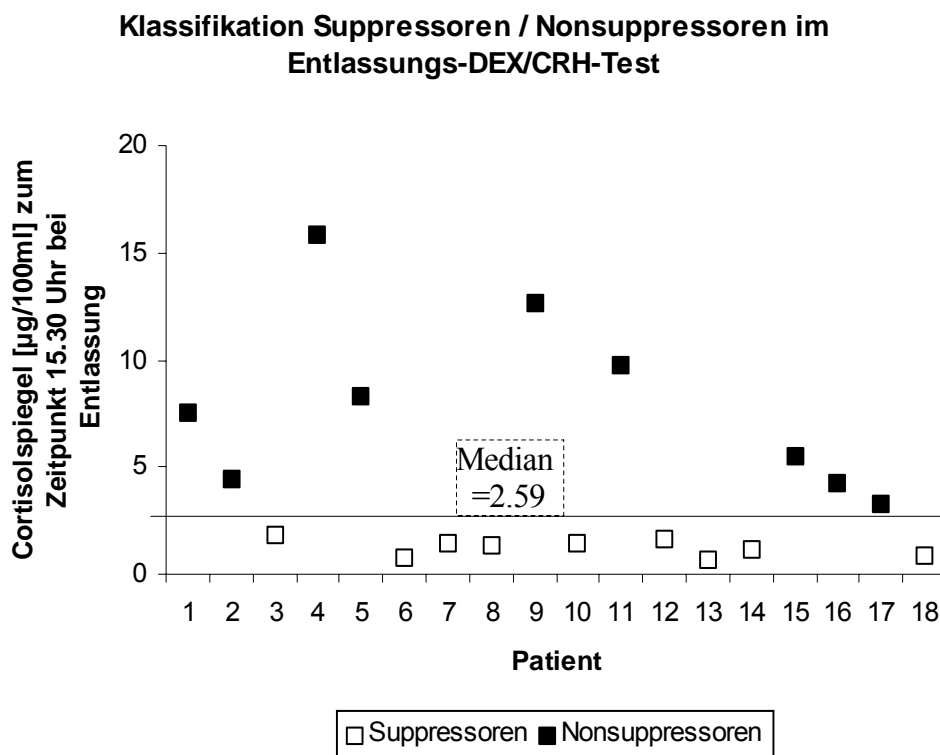
Der Vergleich der Altersgruppen im DEX/CRH-Test bei Entlassung zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Verlauf des Cortisol-Spiegels (Cortisol<sub>max</sub> Pat. ≥50 Jahre:  $5,54 \pm 1,75 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  vs. Cortisol<sub>max</sub> Pat. <50 Jahre:  $3,68 \pm 1,24 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ;  $F_{(1,16)}=0,75$ ;  $p=0,40$ ) (Abb. 21).

Im Anhang sind die Cortisol-Spiegel der einzelnen Patienten zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten graphisch dargestellt (siehe Anhang).

### 3.4 Suppressoren / Nonsuppressoren

Im folgenden werden die Gruppe der Suppressoren (n=9) mit der Gruppe der Nonsuppressoren verglichen (n=9).

Einen Überblick über die Einteilung der Patienten zu den beiden Gruppen zeigt die folgende Abbildung (Abb. 22).



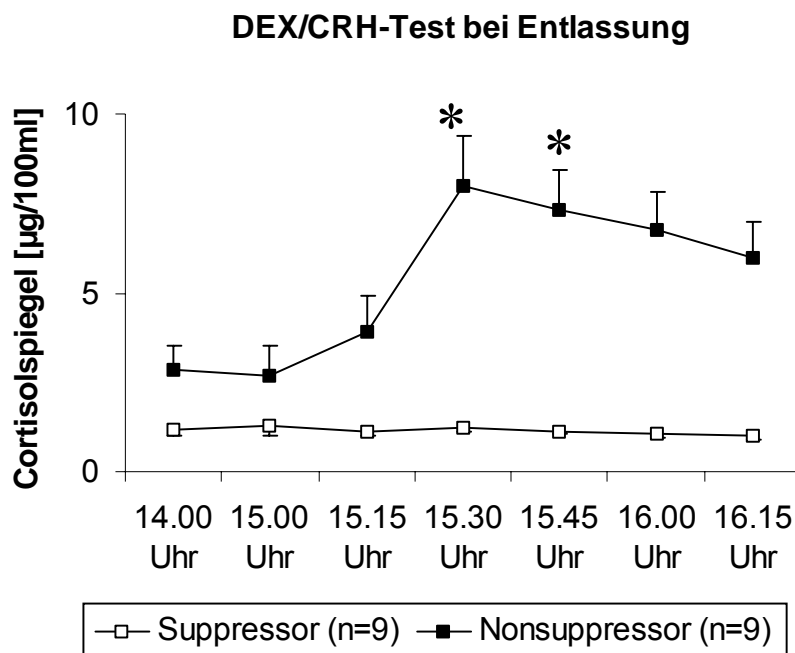
**Abb. 22: Klassifikation Suppressoren / Nonsuppressoren im Entlassungs-DEX/CRH-Test**

### 3.4.1 DEX/CRH-Test bei Entlassung

Die Greenhouse-Geisser korrigierte repeated measurement ANOVA zeigte im Entlassungs-DEX/CRH-Test einen signifikanten Zeiteffekt ( $F_{(1,76; 28,1)} = 11,65; p < 0,001$ ).

Der Zeit x Gruppeneffekt war ebenfalls signifikant ( $F_{(1,76; 28,1)} = 12,12; p < 0,001$ ).

Der post-hoc-Vergleich zeigte einen signifikanten Anstieg des Cortisolspiegels von 15.00 Uhr auf 15.30 Uhr und 15.45 Uhr ( $p = 0,011$  bzw.  $p = 0,015$ ; Bonferroni-korrigiert) (siehe Abb. 23).



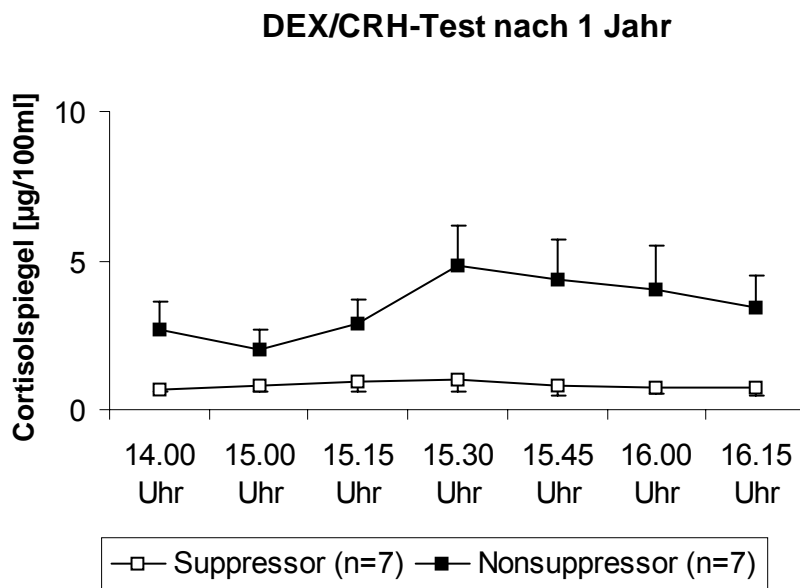
**Abb. 23: Vergleich der Cortisolspiegel von Suppressoren und Nonsuppressoren im DEX/CRH-Test bei Entlassung**

### 3.4.2 DEX/CRH-Test nach einem Jahr

Die Greenhouse-Geisser korrigierte repeated measurement ANOVA zeigte im DEX/CRH-Test ein Jahr nach Entlassung einen signifikanten Zeiteffekt ( $F_{(1,28; 14,12)} = 4,93$ ;  $p=0,037$ ).

Auch der Zeit x Gruppeneffekt war signifikant ( $F_{(1,76; 28,1)} = 4,47$ ;  $p=0,046$ ).

Der post-hoc Vergleich des Cortisolspiegels von 15.00 Uhr mit den darauffolgenden Messzeitpunkten ergab weder um 15.30 Uhr noch um 15.45 Uhr einen signifikanten Anstieg des Cortisolspiegels ( $p=0,231$  bzw.  $p=0,724$ ; Bonferroni-korrigiert) (siehe Abb. 24).



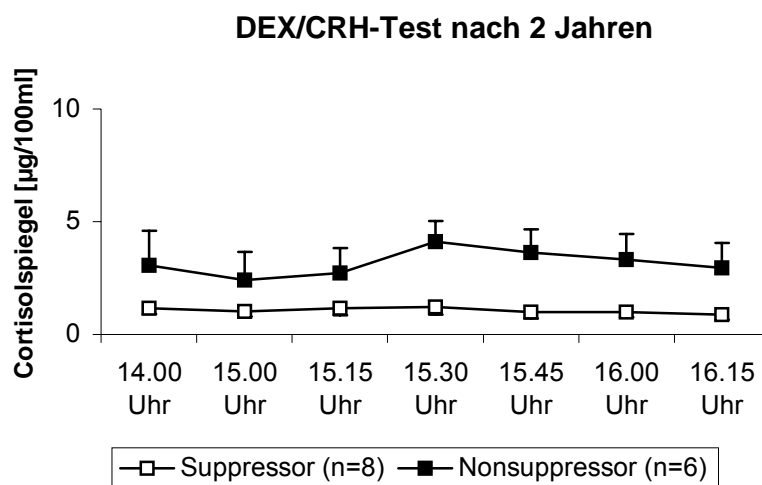
**Abb. 24: Vergleich der Cortisolspiegel von Suppressoren und Nonsuppressoren im DEX/CRH-Test nach einem Jahr**

### 3.4.3 DEX/CRH-Test nach zwei Jahren

Die Greenhouse-Geisser korrigierte repeated measurement ANOVA ergab im DEX/CRH-Test zwei Jahre nach Entlassung einen signifikanten Zeiteffekt ( $F_{(1,48; 17,8)} = 9,26$ ;  $p=0,004$ ).

Auch der Zeit x Gruppeneffekt war signifikant ( $F_{(1,48; 17,8)} = 7,07$ ,  $p=0,01$ ).

Der post-hoc Vergleich des Cortisolspiegels von 15.00 Uhr mit den darauffolgenden Messzeitpunkten erbrachte weder um 15.30 Uhr noch um 15.45 Uhr einen signifikanten Anstieg des Cortisolspiegels ( $p=0,121$  bzw.  $p=0,263$ ; Bonferroni-korrigiert) (siehe Abb. 25).



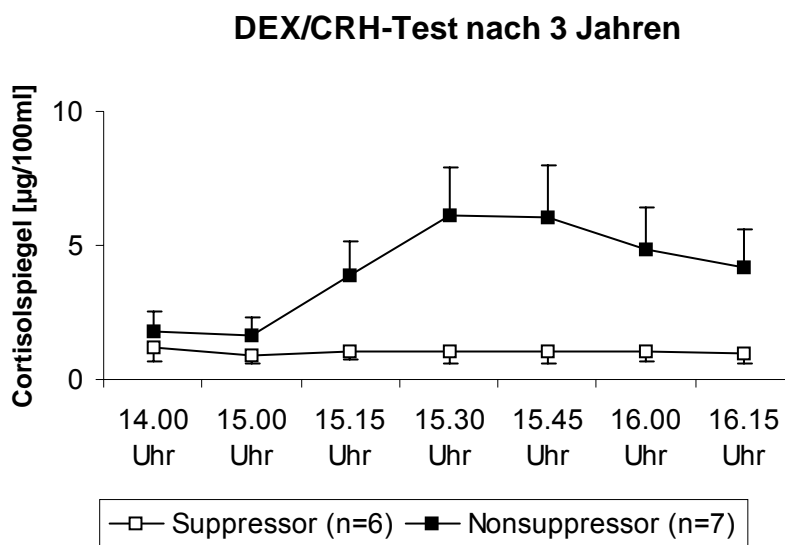
**Abb. 25: Vergleich der Cortisolspiegel von Suppressoren und Nonsuppressoren im DEX/CRH-Test nach zwei Jahren**

### 3.4.4 DEX/CRH-Test nach drei Jahren

Die Greenhouse-Geisser korrigierte repeated measurement ANOVA zeigte im DEX/CRH-Test drei Jahre nach Entlassung einen signifikanten Zeiteffekt ( $F_{(1,48; 14,8)} = 7,34$ ;  $p=0,007$ ).

Auch der Zeit x Gruppeneffekt war signifikant ( $F_{(1,48; 14,8)} = 6,72$ ;  $p=0,009$ ).

Der post-hoc Vergleich des Cortisolspiegels von 15.00 Uhr mit den darauffolgenden Messzeitpunkten ergab weder um 15.30 Uhr noch um 15.45 Uhr einen signifikanten Anstieg des Cortisolspiegels ( $p=0,117$  bzw.  $p=0,186$ ; Bonferroni-korrigiert) (siehe Abb. 26).



**Abb. 26: Vergleich der Cortisolspiegel von Suppressoren und Nonsuppressoren im DEX/CRH-Test nach drei Jahren**

## **4 Diskussion**

### **4.1 Überblick**

Viele Untersuchungen haben gezeigt, dass neuroendokrinologische Veränderungen entscheidend zum Entstehen einer Depression beitragen und auch ihren Verlauf beeinflussen (Heuser et al. 1994; Holsboer et al. 1984; Modell et al. 1997; Holsboer et al. 1995).

Daher wurden mehrere Studien durchgeführt, um einen neuroendokrinologischen Funktionstest zu entwickeln, der Auskunft darüber gibt, ob eine wirksame antidepressive Therapie durchgeführt wird und um das Risiko eines Rückfalls mit erneuter Ausbildung von depressiven Symptomen einzuschätzen. Da das Hormon CRH, der zentrale Regulator des HPA-Systems, bei der Pathogenese der Depression eine entscheidende Rolle spielt, konzentrierten sich die meisten Studien auf die Entwicklung von Tests, welche die Funktion des HPA-Systems untersuchten.

Von allen zur Verfügung stehenden neuroendokrinologischen Funktionstests hat sich der DEX/CRH-Test als die bei weitem sensitivste Methode erwiesen, um Veränderungen der HPA-Achse zu erfassen (von Bardeleben und Holsboer et al. 1989; Heuser et al. 1994).

Einige Studien haben sich bereits mit der Frage beschäftigt, ob der DEX/CRH-Test als Indikator für das Risiko eines Rückfalls genutzt werden kann (Holsboer et al. 2001; Zobel et al. 2001; Appelhof et al. 2005; Aubry et al. 2007).

Dabei wurde gezeigt, dass bei Patienten, bei denen die Cortisol- und ACTH-Antwort im DEX/CRH-Test anhaltend pathologisch erhöht war oder sich unter einer medikamentösen antidepressiven Therapie sogar verstärkte, das Risiko eines Rezidives der depressiven Störung oder einer Therapieresistenz stark erhöht ist (Holsboer et al.

2000; Holsboer et al. 1987; Holsboer-Trachsler et al. 1994; Heuser et al. 1996; Zobel et al. 1999; Hatzinger et al. 2002).

Zudem wurde herausgefunden, dass eine Normalisierung der HPA-Dysregulation einer Verbesserung des Gesundheitszustandes vorausgeht (Holsboer et al. 1983).

Bislang wurde aber noch keine Studie dazu durchgeführt, die der Frage nachging wie sich die Ergebnisse des DEX/CRH-Tests einzelner Patienten über einen längeren Zeitraum verhalten.

Deswegen wurden in der vorliegenden Arbeit erstmals Patienten mit einer depressiven Störung mittels DEX/CRH-Tests über einen Zeitraum von drei Jahren nach stationärer psychiatrischer Behandlung untersucht.

Anhand der Ergebnisse im DEX/CRH-Test bei Entlassung erfolgte die Einteilung der Patienten in die Gruppe der „Suppressoren“ und die Gruppe der „Nonsuppressoren“. Definitionsgemäß lagen die Peaks, d.h. die Maximalwerte der Serumcortisolspiegel aller Suppressoren unter dem Median der Maximalwerte aller Patienten. Hinsichtlich demographischer und psychometrischer Daten bei Aufnahme und bei Entlassung hingegen bestand zwischen den zwei Patientengruppen kein signifikanter Unterschied.

Auch in den nach zwei und drei Jahren durchgeführten DEX/CRH-Tests war der Unterschied zwischen der Gruppe der „Suppressoren“ und der „Nonsuppressoren“ weiter vorhanden.

Die Erhebung der HAMD-Werte bei Entlassung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen. Eine Aussage bezüglich des weiteren klinischen Verlaufes der Patienten der beiden Gruppen konnte in der vorliegenden Arbeit nicht getroffen werden, da wegen der jährlich durchgeführten HAMD-Erhebungen nur Punktwerte erhoben wurden.



Zusammenfassend konnte erstmals festgestellt werden, dass der Unterschied zwischen der Gruppe der „Suppressoren“ und der Gruppe der „Nonsuppressoren“ hinsichtlich der Ergebnisse im DEX/CRH-Test auch über einen längeren Zeitraum von bis zu drei Jahren nach Entlassung aus stationärer Behandlung relativ stabil bleibt.

## **4.2 Einfluss verschiedener Variablen auf den DEX/CRH-Test**

### Einfluss von Alter und Geschlecht

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl das Alter als auch das Geschlecht der Patienten, die an einer depressiven Störung leiden, einen Einfluss auf die Ergebnisse des DEX/CRH-Tests haben (Heuser et al. 1984; Kessing et al. 1998, 2000; Zobel et al. 2001, Appelhof et al. 2005; Kunugi et al. 2006).

In der bereits oben beschriebenen Studie von Zobel et al. wurden 74 Patienten in zwei Gruppen eingeteilt ( $\leq 50$  Jahre und  $> 50$  Jahre), um den Einfluss des Alters und des Geschlechts auf den DEX/CRH-Test zu untersuchen. Das mittlere Alter lag zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei den 61 Patienten, die keinen Rückfall innerhalb von 6 Monaten erlitten, bei  $51,2 \pm 1,8$  Jahren. Bei den 13 Patienten die erneut erkrankten lag das mittlere Alter bei  $46,8 \pm 3,6$  Jahren. Von den 74 untersuchten Patienten waren 30 männlich und 44 weiblich.

Für die Gruppe der Patienten die älter als 50 Jahre waren konnte keine signifikante Korrelation zwischen Rückfallfreiheit und der Cortisolantwort im DEX/CRH-Test festgestellt werden. Dagegen hatte eine pathologische Cortisolantwort im DEX/CRH-Test bei Frauen unter 50 Jahren einen hohen prädiktiven Wert, einen Rückfall zu erleiden. Eine unauffällige Cortisolantwort im DEX/CRH-Test hingegen hatte unabhängig von Alter und Geschlecht einen hohen

prädiktiven Wert, dass die Patienten keinen Rückfall erlitten (Zobel et al. 2001).

In einer Studie von Heuser et al. wurde ebenfalls der Einfluss des Alters und des Geschlechts auf den DEX/CRH-Test an 60 gesunden Probanden untersucht. Dabei wurden 40 ältere Probanden (mittleres Alter  $69 \pm 5$  Jahre) und 20 jüngere Probanden (mittleres Alter  $34 \pm 8$  Jahre) verglichen. Es zeigte sich, dass die älteren weiblichen Probanden eine signifikant erhöhte Cortisol- und ACTH-Antwort im DEX/CRH-Test hatten verglichen mit den älteren männlichen Probanden (Heuser et al. 1994).

Eine Ursache für diesen Alters- und Geschlechts-Effekt könnte die HPA-Dysregulation sein, die bei älteren Patienten, insbesondere bei Frauen nach der Menopause (Heuser et al. 1994), nachzuweisen ist. Dies erklärt den höheren prädiktiven Wert der Cortisolantwort im DEX/CRH-Test bei jüngeren Patientinnen im Vergleich zu älteren Patientinnen.

In der vorliegenden Arbeit lag das Alter der Patienten mit knapp 50 Jahren im Bereich vergleichbarer Studien (Zobel et al. 2001; Ising et al. 2006). Bezüglich der geschlechtsspezifischen Unterschiede zeigte sich zwar bei Aufnahme im DEX/CRH-Test ein signifikant höherer maximaler Serum-Cortisolwert bei weiblichen Patienten als bei männlichen Patienten. Hierfür waren jedoch erhöhte Cortisolwerte weniger weiblicher Patienten (drei Patientinnen im Alter von 36, 47 und 55 Jahren) bei Aufnahme ursächlich. Ein altersspezifischer Unterschied war nicht festzustellen. Für die geschlechtsspezifische unterschiedliche Aktivität im DEX/CRH-Test war mittels HAMD-Skala bei Aufnahme und Entlassung kein klinisches Korrelat zu erheben. Ein Kollektiv von 18 Patienten wie in der vorliegenden Arbeit ist vermutlich zu klein um zuverlässige Daten hinsichtlich dieser Einflussfaktoren zu erheben.

## Einfluss von pharmakologischen- und nicht-pharmakologischen Substanzen

Kunzel et al. untersuchten in einer Studie den Einfluss pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Faktoren auf die HPA-Achse bei depressiven Patienten, gemessen durch den DEX/CRH-Test (Kunzel et al. 2003). Es wurden 235 Patienten in die Studie eingeschlossen, die wegen einer Depression in stationärer Behandlung waren. Zunächst wurde der Einfluss von Nikotin- und Koffeinkonsum, akutem Stress während des DEX/CRH-Tests, Gewicht, Geschlecht und Alter untersucht. Unter all diesen Variablen korrelierten lediglich Nikotinkonsum und ein weibliches Geschlecht positiv mit der ACTH- und Cortisol-Antwort im DEX/CRH-Test.

Es wurde auch der Einfluss von Psychopharmaka auf den DEX/CRH-Test untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Einnahme von Carbamazepin positiv mit der Hormonantwort im DEX/CRH-Test korreliert. Zudem konnte gezeigt werden, dass Patienten die unter einer bestehenden antidepressiven medikamentösen Behandlung einen Rückfall erlitten, signifikant erhöhte Hormonantworten im DEX/CRH-Test hatten (Kunzel et al. 2003) .

Die Arbeiten von Schüle und Laakmann ergaben, dass Mirtazapin den Plasma-Cortisolspiegel bei gesunden Probanden senkt und bei depressiven Patienten die HPA-Achsen-Überaktivität durch direkte pharmakoendokrinologische Effekte vermindert, was jedoch nicht notwendigerweise mit einer Verbesserung der klinischen Symptomatik einhergeht (Laakmann et al. 1999; Schüle et al. 2001; Schüle et al. 2002).

Heuser et al. haben gezeigt, dass auch eine erfolgreiche Behandlung mit Amitryptilin die ACTH-Antwort im DEX/CRH-Test verringert (Heuser et al. 1996).

In der vorliegenden Arbeit wurde der spezifische Einfluss einzelner Medikamente nicht untersucht.

Möglicherweise könnte die Entwicklung neuer Antidepressiva verbessert werden, wenn ein Test zur Verfügung stehen würde, der vorzeitig die Effizienz eines neuen Medikamentes anzeigen würde. Der kombinierte DEX/CRH-Test scheint ein vielversprechender Kandidat für solch einen Biomarker darzustellen (Ising et al. 2006).

### Ein bevorstehender Rückfall als Einflussfaktor auf den DEX/CRH-Test

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass sich ein bevorstehender Rückfall einer depressiven Störung im Ergebnis des DEX/CRH-Tests widerspiegeln kann.

In einer Studie von Zobel et al. 2001 wurde der Vorhersagewert des DEX/CRH-Tests für 6 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus untersucht (Zobel et al. 2001). Der Ablauf des DEX/CRH-Tests war identisch mit dem der vorliegenden Arbeit.

Von 74 Patienten, die während eines Krankenhausaufenthaltes an einer depressiven Episode gelitten haben und bei Entlassung beschwerdefrei waren, erkrankten 13 Patienten innerhalb von 6 Monaten erneut an einer depressiven Episode. Die Nachuntersuchungen der Patienten hinsichtlich eines Rückfalls fanden 3 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach Entlassung statt.

Obwohl sich die Cortisol- und ACTH-Antwort im DEX/CRH-Test bei beiden Gruppen zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik nicht unterschied, unterschied sich die Antwort jedoch signifikant zum Zeitpunkt der Entlassung ( $p < 0,05$ ). Es wurde festgestellt, dass Patienten mit einer vermehrten Cortisolantwort ein 4-6fach erhöhtes Risiko hatten einen Rückfall zu erleiden als Patienten mit einer normalen Cortisolantwort. Der Vorhersagewert einer negativen

Prognose (bleibende Symptomfreiheit für 6 Monate) lag bei 93% (=negativer prädiktiver Wert), der Vorhersagewert für eine positive Prognose (Rückfall innerhalb von 6 Monaten) betrug 43% (=positiver prädiktiver Wert) .

Die Vorhersagekraft der Cortisolantwort im DEX/CRH-Test ist laut Zobel et al. demographischen und krankheitsbezogenen Indikatoren wie Alter und Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des Beginns der Krankheit, Länge der ersten Episode, Länge der stationären Behandlung und dem HAMD zum Zeitpunkt der Aufnahme und zum Zeitpunkt der Entlassung bei weitem überlegen.

In einer Studie von Appelhof et al. wurden 45 ambulante Patienten untersucht, die sich nach achtwöchiger antidepressiver Behandlung (Paroxetin) von einer depressiven Episode erholt hatten (Appelhof et al. 2006). Der DEX/CRH-Test wurde bei diesen Patienten vor und nach der achtwöchigen Behandlung durchgeführt.

Es sollte herausgefunden werden inwiefern die Cortisol- und ACTH-Werte im DEX/CRH-Test mit einem Rückfall korrelieren.

Sowohl die maximalen Cortisolwerte und maximalen ACTH-Werte, als auch die Delta-ACTH- und Delta-Cortisolspiegel waren bei den 22 Patienten die einen Rückfall erlitten signifikant höher ( $p < 0.05$ ), als bei den 23 Patienten die keine erneute depressive Episode erlitten. Eine erhöhte Cortisolantwort im DEX/CRH-Test war mit einer kürzeren rückfallfreien Zeit assoziiert. ( $p < 0.05$ ).

Ein ähnlicher Ansatz wurde mit der Arbeit von Aubry et al. verfolgt (Aubry et al. 2007). Das Ziel der Studie war es herauszufinden, inwiefern der DEX/CRH-Test einen Vorhersagewert für eine erneute depressive Episode bei Patienten hat, die ambulant behandelt wurden und klinisch nach einer depressiven Episode beschwerdefrei waren. Bei 38 ambulanten Patienten (23 Männer, 15 Frauen) die nach einer depressiven Episode wieder beschwerdefrei waren, wurde ein DEX/CRH-Test durchgeführt. Anschließend wurde die

folgenden 12 Monate beobachtet, ob eine erneute depressive Episode auftrat. Gleichzeitig wurden 24 Kontrollpersonen (13 Männer, 11 Frauen) rekrutiert.

Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Plasma-Cortisolspiegeln der Patienten, die innerhalb der 12 Monate einen Rückfall erlitten und den Kontrollpersonen. Die Patienten die einen Rückfall erlitten zeigten eine höhere Cortisolantwort im DEX/CRH-Test. Es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten die keinen Rückfall erlitten und den gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich der Cortisolantwort im DEX/CRH-Test. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass bei ambulanten Patienten mit einer depressiven Störung, die gerade an keiner depressiven Episode leiden, hohe Cortisolantworten im DEX/CRH-Test mit einem höheren Rückfallrisiko einhergehen.

In einer Studie von Ising et al. wurde bei 50 Patienten mit einer depressiven Störung ein DEX/CRH-Test während des stationären Aufenthaltes bei Aufnahme in die Studie und ein zweiter DEX/CRH-Test 2-3 Wochen unter laufender antidepressiver Behandlung durchgeführt (Ising et al. 2006). Bei dieser Arbeit war die ACTH- und Cortisolantwort im DEX/CRH-Test bei Aufnahme in die Studie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöht. Im zweiten DEX/CRH-Test 2-3 Wochen später zeigten 36 der 50 Patienten eine verminderte Cortisolantwort, während es bei 14 Patienten zu keiner Verminderung der Cortisolantwort sondern teilweise sogar zu einer Verstärkung der HPA-Achsen-Dysregulation kam. Eine Normalisierung der HPA-Achsen-Dysregulation während des zweiten DEX/CRH-Tests war mit einem besseren Ansprechen auf die antidepressive Behandlung nach 5 Wochen und einer höheren Remissionsrate am Ende des stationären Aufenthalts verbunden.

Diese Ergebnisse deuten ebenfalls daraufhin, dass Änderungen im HPA-Achsen-System, die mit wiederholt durchgeführten DEX/CRH-Tests festgestellt werden können, als eine Art Biomarker für den weiteren Krankheitsverlauf verwendet werden können. Depressive

Patienten, bei denen es 2-3 Wochen nach Beginn einer antidepressiven Behandlung zu keiner Reduktion der Cortisolantwort im DEX/CRH-Test gekommen ist, werden auch im Verlauf eher nicht auf die laufende antidepressive Behandlung ansprechen und benötigen daher eine andere Behandlungsstrategie. Der DEX/CRH-Test könnte also hilfreich sein, ein Nichtansprechen auf eine antidepressive Behandlung zum frühestmöglichen Zeitpunkt festzustellen um so zu verhindern, einen Patienten mit einer ineffektiven Medikation zu behandeln.

In der vorliegenden Untersuchung haben insgesamt 6 der 18 beobachteten Probanden im Untersuchungszeitraum von 3 Jahren erhöhte HAMD-Werte (HAMD-Wert >16) in den jährlichen Nachbetrachtungen gezeigt. In den DEX/CRH-Tests bei Entlassung und auch in den poststationären DEX/CRH-Tests nach Entlassung zeigten diese Patienten aber nur zum Teil einen deutlichen Anstieg der Cortisolantwort. Aufgrund der geringen Patientenzahl und der relativ großen zeitlichen Abstände der Nachbeobachtungen war in der aktuellen Untersuchung keine Aussage zur Rückfallprädiktion des DEX/CRH-Tests möglich.

In der Studie von Zobel et al. wurde durch ein Rating nach 3 Wochen und nach 3 und 6 Monaten bereits bei 13 von 74 Patienten (18%) ein Rezidiv der depressiven Störung aufgedeckt (Zobel et al. 2001). In der Studie von Appelhof et al. hatten nach 6 Monaten bereits 13 von 45 Patienten ein Rezidiv erlitten (29%).

Weitere Studien sollten daher häufigere poststationäre Erhebungen des klinischen Befindens z.B. mittels Erhebung der HAMD-Werte in monatlichen Abständen oder zumindest einmal pro Quartal durchführen.

Da dies einen großen logistischen Aufwand bedeuten würde, könnte man die behandelnden niedergelassenen Nervenärzte oder

Psychiater miteinbeziehen. In der Studie von Aubry et al. benachrichtigten die behandelnden niedergelassenen Ärzte den Studienleiter, wenn sie den Verdacht hatten, dass einer der Patienten während der 12 Monate des Nachbeobachtungszeitraumes einen Rückfall erlitten hatte (Aubry et al. 2006). Es wurde dann erneut ein psychometrischer Test durchgeführt um die Diagnose einer depressiven Episode zu sichern.

Über die behandelnden niedergelassenen Ärzte könnten auch weitere Parameter wie die aktuelle antidepressive Medikation und evtl. auch weitere soziale Faktoren (Scheidung vom Ehepartner, Tod eines Familienmitgliedes) erhoben werden und in die Auswertung zukünftiger Untersuchungen miteinbezogen werden.

In der Studie von Appelhof et al. wurden mit 47 Patienten, die gut auf eine achtwöchige antidepressive Behandlung angesprochen haben telefonische Interviews nach 8-38 Monaten (im Durchschnitt nach 22 Monaten) durchgeführt, um herauszufinden ob und wann ein Rückfall aufgetreten war. Alle Interviews wurden auf Tonband aufgenommen und von einem Psychiater beurteilt (Appelhof et al. 2006).

Ein telefonisches Rating würde gegenüber einer persönlichen Einbestellung des Patienten eine deutliche Zeit- und Kosten-Ersparnis bedeuten.



### 4.3 Ausblick

Bei der jetzigen Untersuchung wurde der DEX/CRH-Test in einem Zeitraum von zwei Wochen nach Aufnahme und zwei Wochen vor Entlassung aus stationärer Behandlung durchgeführt. Für zukünftige Untersuchungen wäre es vielleicht sinnvoll einen Zeitpunkt der Untersuchung zu wählen, der näher am Entlassungs- und Aufnahmeterrain liegt.

Zudem sollten die Kontrolltermine nach Entlassung in kürzeren Abständen als in der vorliegenden Arbeit durchgeführt werden. So ist durch die HAMD-Erhebung in jährlichen Abständen ein möglicherweise zwischenzeitlich erhöhter HAMD-Wert der Erhebung entgangen. Im Rahmen der (z.B. telefonischen) HAMD-Erhebungen könnte dann auch eine Medikamenten-Anamnese durchgeführt werden, um in zukünftigen Arbeiten den Einfluss der Medikamente auf die erhobenen Parameter weiter zu untersuchen.

Auch sollten zukünftige Studien größere Patientenkollektive untersuchen und demographische Variablen wie Alter und Geschlecht standardisiert in das Untersuchungsdesign miteinbeziehen.

Unbestritten bleibt, dass der DEX/CRH-Test ein probates Mittel ist um Störungen des HPA-Systems, die bei einer depressiven Störung häufig anzutreffen sind, zu erkennen. Wie schon bei der Studie von Ising et al. beschrieben, könnte der DEX/CRH-Test auch bei der Herstellung neuer Antidepressiva als eine Art Biomarker eingesetzt werden um vorzeitig deren Wirksamkeit- oder Unwirksamkeit zu erkennen (Ising et al. 2006).

Wie in der vorliegenden Arbeit erstmals gezeigt, bleibt der Unterschied bezüglich der maximalen Cortisolspiegel im DEX/CRH-Test bei der Gruppe der Suppressoren und bei der Gruppe der Nonsuppressoren über Jahre hinweg relativ stabil bestehen.

In Kenntnis dieses Sachverhaltes besteht daher die Möglichkeit der Einteilung eines Patientenkollektives in eine Gruppe von Suppressoren und Nonsuppressoren, um in weiteren Studien mögliche Einflussfaktoren auf den DEX/CRH-Test genauer zu untersuchen. Es erscheint z.B. sinnvoll, Patienten mit einem Nonsuppressor-Status intensiveren Nachbeobachtungen zuzuführen. Die Konsequenz wäre beispielsweise eine engmaschigere Weiterbetreuung und eine längere medikamentöse Rückfallprophylaxe.

## 5 Zusammenfassung

Die depressive Störung gehört zu den affektiven Störungen, die durch eine krankhafte Veränderung der Stimmung (Affektivität) gekennzeichnet sind.

Die Punktprävalenz von Depressionen beträgt 5-10%. Das Lebenszeitrisiko an einer Depression zu erkranken beträgt ca. 15-17%. Unter den affektiven Störungen kommt den depressiven Erkrankungen bei weitem die größte Bedeutung zu. Sie gehören heute zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Nur 25% der Depressionen verlaufen einphasig, 75% der Erkrankungen rezidivieren. Bei unipolaren Depressionen (ohne manische Phasen) muss im Mittel mit vier Episoden im Laufe eines Lebens gerechnet werden (Laux G. 2001).

Als eine biologische Ursache für eine depressive Störung werden Dysregulationen der HPA-Achse verantwortlich gemacht (Holsboer et al. 2000, Erickson et al. 2003, Heuser et al. 1994, Coryell et al. 2001, Deshauer et al. 1999). Mit dem DEX/CRH-Test steht ein Verfahren zur Verfügung, mit dem sich diese Veränderungen der HPA-Achse gut darstellen lassen (Heuser et al. 1994, Heuser et al. 1998, Zobel et al. 2001). Ein deutlicher Anstieg des Cortisol- bzw. ACTH-Spiegels im DEX/CRH-Test wird als pathologisch gewertet. Diverse Faktoren wie Alter, Geschlecht, pharmakologische und nicht-pharmakologische Substanzen und der Krankheitsverlauf selbst können das Ergebnis des DEX/CRH-Tests beeinflussen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle des DEX/CRH-Tests in der Verlaufsbeobachtung bei 18 Patienten mit einer depressiven Störung erstmals über einen Zeitraum von drei Jahren untersucht.

Anhand der Ergebnisse im DEX/CRH-Test bei Entlassung aus stationärer Behandlung erfolgte die Einteilung der Patienten in zwei Gruppen. Die Gruppe der „Suppressoren“ zeigte sowohl im DEX/CRH-Test bei Entlassung als auch in den nach zwei und drei Jahren durchgeführten DEX/CRH-Tests ein signifikant von der

Gruppe der „Nonsuppressoren“ differierendes Verhalten der Cortisolspiegel.

Es konnte erstmals festgestellt werden, dass der Unterschied zwischen der Gruppe der „Suppressoren“ und der Gruppe der „Nonsuppressoren“ hinsichtlich der Ergebnisse im DEX/CRH-Test auch über einen längeren Zeitraum von bis zu drei Jahren nach Entlassung aus stationärer Behandlung relativ stabil bleibt.

In Kenntnis dieses Sachverhaltes besteht daher die Möglichkeit, in weiteren Studien mögliche Einflussfaktoren auf den DEX/CRH-Test genauer zu untersuchen und Hochrisikopatienten mit hohem Rückfallrisiko zu identifizieren und im Verlauf engmaschiger weiterzubetreuen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Appelhof BC, Huyser J, Verweij M, Brouwer JP, van Dyck R, Fliers E, Hoogendijk WJ, Tijssen JG, Wiersinga WM, Schene AH. Glucocorticoids and Relapse of Major Depression (Dexamethasone/Corticotropin-Releasing Hormone Test in Relation to Relapse of Major Depression). *Biol Psychiatry* 2006; 59: 696-701
2. Arana GW. Dexamethasone suppression test in the diagnosis of depression. *JAMA* 1991; 265(17): 2253-4
3. Armanini MP, Hutchins C, Stein BA, Sapolsky RM. Glucocorticoid endangerment of hippocampal neurons is NMDA-receptor dependent. *Brain Res* 1990; 5;532(1-2): 7-12
4. Aubry JM, Gervasoni N, Osiek C, Perret G, Rossier MF, Bertschy G, Bondolfi G. The DEX/CRH neuroendocrine test and the prediction of depressive relapse in remitted depressed outpatients. *J Psychiatr Res* 2007; 41(3-4): 290-4
5. Bleuler M. *The Internal Secretions and the Nervous System*. (Nervous and Mental Disease Monograph Series, No. 30). New York, Nervous and Mental Disease Publ Comp 1919
6. Board F, Wadeson R, Persky H. Depressive affect and endocrine functions; blood levels of adrenal cortex and thyroid hormones in patients suffering from depressive reactions. *Arch Neurol Psychiatry* 1957; 78(6): 612-20
7. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, James NM, Kronfol Z, Lohr N, Steiner M, de Vigne JP, Young E. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38(1): 15-22
8. Carroll BJ. The dexamethasone suppression test for melancholia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 292-304
9. Coppen A, Abou-Saleh M, Milln P, Metcalfe M, Harwood J, Bailey J. Dexamethasone suppression test in depression and other psychiatric illness. *Br J Psychiatry* 1983; 142: 498-504

10. Coryell W, Schlessler M. The dexamethasone suppression test and suicide prediction. *Am J Psychiatry* 2001; 158(5): 748-53
11. De Kloet R, Wallach G, McEwen BS. Differences in corticosterone and dexamethasone binding to rat brain and pituitary. *Endocrinology* 1975; 96(3): 598-609
12. De Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6(6): 463-75
13. De Kloet ER, Derijk RH, Meijer OC. Therapy Insight: is there an imbalanced response of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in depression? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3(2): 168-179
14. Deshauer D, Grof E, Alda M, Grof P. Patterns of DST positivity in remitted affective disorders. *Biol Psychiatry* 1999; 15;45(8): 1023-9
15. Deuschle M, Schweiger U, Gotthardt U, Weber B, Korner A, Schmider J. The combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone stimulation test is more closely associated with features of diurnal activity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system than the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry* 1998; 15;43(10): 762-6
16. Deuschle M, Weber B, Colla M, Depner M, Heuser I. Effects of major depression, aging and gender upon calculated diurnal free plasma cortisol concentrations: a re-evaluation study. *Stress* 1998; 2(4): 281-7
17. Evans PJ, Walker RF, Peters JR, Dyas J, Tsanaclis L, Scanlon MF. Anticonvulsant therapy and cortisol elimination. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20(2): 129-32
18. Frieboes RM, Sonntag A, Yassouridis A, Eap CB, Baumann P, Steiger A. Clinical outcome after trimipramine in patients with delusional depression - a pilot study. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36(1): 12-7
19. Gerken A, Maier W, Holsboer F. Weekly monitoring of dexamethasone suppression response in depression: its

- relationship to change of body weight and psychopathology. *Psychoneuroendocrinology* 1985; 10(3): 261-71
20. Gervasoni N, Bertschy G, Osiek C, Perret G, Denis R, Golaz J. Cortisol responses to combined dexamethasone/CRH test in outpatients with a major depressive episode. *J Psychiatr Res* 2004; 38(6): 553-7
  21. Gold PW, Chrousos G. The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111(1): 22-34
  22. Gold PW, Chrousos G, Kellner C, Post R, Roy A, Augerinos P. Psychiatric implications of basic and clinical studies with corticotropin-releasing factor. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 619-27
  23. Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158(8): 1265-70
  24. Gupta SK, Ritchie JC, Ellinwood EH, Wiedemann K, Holsboer F. Modeling the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexamethasone in depressed patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43(1): 51-5
  25. Guthrie S. The impact of dexamethasone pharmacokinetics on the DST: a review. *Psychopharmacol Bull.* 1991; 27(4): 565-76
  26. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology* 10. Auflage; Philadelphia: Saunders 2000
  27. Halbreich U, Asnis GM, Zumoff B, Nathan RS, Shindlecker R. Effect of age and sex on cortisol secretion in depressives and normals. *Psychiatry Res* 1984; 13(3): 221-9
  28. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6(4): 278-96
  29. Hatzinger M, Hemmeter UM, Baumann K, Brand S, Holsboer-Trachsler E. The combined DEX-CRH test in treatment course

- and long-term outcome of major depression. *J Psychiatr Res* 2002; 36(5): 287-97
30. Heim C, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress: relationship to the pathophysiology of major depression and post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33(2): 185-92
  31. Heroux JA, Grigoriadis DE, De Souza EB. Age-related decreases in corticotropin-releasing factor (CRF) receptors in rat brain and anterior pituitary gland. *Brain Res* 1991; 22;542(1): 155-8
  32. Heuser IJ, Gotthardt U, Schweiger U, Schmider J, Lammers CH, Dettling M, Holsboer F. Age-associated changes of pituitary-adrenocortical hormone regulation in humans: importance of gender. *Neurobiol Aging* 1994; 15(2): 227-31
  33. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 1994; 28(4): 341-56
  34. Heuser IJ, Schweiger U, Gotthardt U, Schmider J, Lammers CH, Dettling M, Yassouridis A, Holsboer F. Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1996; 153(1): 93-9
  35. Heuser I. Anna-Monika-Prize paper. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in depression. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31(1): 10-3
  36. Heuser I, Deuschle M, Weber A, Kniest A, Ziegler C, Weber B, Colla M. The role of mineralocorticoid receptors in the circadian activity of the human hypothalamus-pituitary-adrenal system: effect of age. *Neurobiol Aging* 2000; 21(4): 585-9
  37. Hiramatsu R. Direct assay of cortisol in human saliva by solid phase radioimmunoassay and its clinical applications. *Clin Chim Acta* 1981; 9;117(2): 239-49



38. Holsboer F. The dexamethasone suppression test in depressed patients: clinical and biochemical aspects. *J Steroid Biochem* 1983; 19(1A): 251-7
39. Holsboer F, von Bardeleben U, Gerken A, Stalla GK, Muller OA. Blunted corticotropin and normal cortisol response to human corticotropin-releasing factor in depression. *N Engl J Med* 1984; 25;311(17): 1127
40. Holsboer F, von Bardeleben U, Buller R, Heuser I, Steiger A. Stimulation response to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with depression, alcoholism and panic disorder. *Horm Metab Res Suppl* 1987; 16: 80-8
41. Holsboer F, von Bardeleben U, Wiedemann K, Muller OA, Stalla GK. Serial assessment of corticotropin-releasing hormone response after dexamethasone in depression. Implications for pathophysiology of DST nonsuppression. *Biol Psychiatry* 1987; 22(2): 228-34
42. Holsboer F. Psychiatric implications of altered limbic-hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1989; 238(5-6): 302-22
43. Holsboer F, Spengler D, Heuser I. The role of corticotropin-releasing hormone in the pathogenesis of Cushing's disease, anorexia nervosa, alcoholism, affective disorders and dementia. *Prog Brain Res* 1992; 93: 385-417
44. Holsboer F, Lauer CJ, Schreiber W, Krieg JC. Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology* 1995; 62(4): 340-7
45. Holsboer F, Barden N. Antidepressants and HPA regulation. *Endocrinol Rev* 1996; 17: 187-203
46. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23(5): 477-501
47. Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord* 2001; 62(1-2): 77-91

48. Holsboer F. Corticotropin-releasing hormone modulators and depression. *Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4(1): 46-50
49. Holsboer F. The role of peptides in treatment of psychiatric disorders. *J Neural Transm Suppl* 2003; (64): 17-34
50. Holsboer-Trachsler E, Hemmeter U, Hatzinger M, Seifritz E, Gerhard U, Hobi V. Sleep deprivation and bright light as potential augmenters of antidepressant drug treatment – neurobiological and psychometric assessment of course. *J Psychiatric Res* 1994; 28: 381-99
51. Ising M, Kunzel HE, Binder EB, Nickel T, Modell S, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(6): 1085-93
52. Ising M, Horstmann S, Kloiber S, Lucae S, Binder EB, Kern N, Kunzel HE, Pfennig A, Uhr M, Holsboer F. Combined Dexamethasone/Corticotropin Releasing Hormone Test Predicts Treatment Response in Major Depression - A potential Biomarker? *Biol Psychiatry* 2007; 62(1): 47-54
53. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology* 1989; 22(3): 150-69
54. Kraus RP, Diaz P, McEachran A. Managing rapid metabolizers of antidepressants. *Depress Anxiety* 1996-1997; 4(6): 320-7
55. Kunugi H, Urushibara T, Nanko S. Combined Dex/CRH test among Japanese patients with major depression. *J Psychiatr Res* 2004; 38: 123-8
56. Kunugi H, Ida I, Ohashi T, Kimura M, Inoue Y, Nakagawa S, Yabana T, Kamijima K, Nanko S, Kanba S, Higuchi T, Mikuni M. Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a Multicenter Study. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(1): 212-20

57. Künzel HE, Binder E, Nickel T, Ising M, Fuchs B, Majer M. Pharmacological and non-pharmacological factors influencing hypothalamic-pituitary adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric in-patients, measured by the Dex-CRH test. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 2169-78
58. Künzel HE, Zobel AW, Nickel T, Ackl N, Uhr M, Sonntag A. Treatment of depression with the CRH-1-receptor antagonist R121919: endocrine changes and side effects. *J Psychiatr Res* 2003; 37(6): 525-33
59. Laakmann G, Schule C, Baghai T, Waldvogel E. Effects of mirtazapine on growth hormone, prolactin, and cortisol secretion in healthy male subjects. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24(7): 769-84
60. Laux G. Affektive Störungen. In: *Duale Reihe Psychiatrie 2. Auflage*. Bob A (Hrsg.). Stuttgart: Thieme 2001; 116-7
61. Lorens SA, Hata N, Handa RJ, Van de Kar LD, Guschwan M, Goral J, Lee JM, Hamilton ME, Bethea CL, Clancy J Jr, et al. Neurochemical, endocrine and immunological responses to stress in young and old Fischer 344 male rats. *Neurobiol Aging* 1990; 11(2): 139-50
62. Lüllmann, Mohr. Endokrine Drüsen. In: *Pharmakologie und Toxikologie 14. Auflage*. Stuttgart, New York: Thieme 1999; 351-2
63. Maguire KP, Tuckwell VM, Schweitzer I, Tiller JW, Davies BM. Dexamethasone kinetics in depressed patients before and after clinical response. *Psychoneuroendocrinology*. 1990; 15(2): 113-23
64. McVie R, Levine LS, New MI. The biologic significance of the aldosterone concentration in saliva. *Pediatr Res*. 1979; 13(6): 755-9
65. Merali Z, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO, Anisman H. Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and

- GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. *J Neurosci* 2004; 11;24(6): 1478-85
66. Modell S, Yassouridis A, Huber J, Holsboer F. Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. *Neuroendocrinology* 1997; 65(3): 216-22
67. Mori S, Zanardi R, Popoli M, Garbini S, Brunello N, Smeraldi E, Racagni G, Perez J. cAMP-dependent phosphorylation system after short and long-term administration of moclobemide. *J Psychiatr Res* 1998; 32(2): 111-5
68. Mortola JF, Liu JH, Gillin JC, Rasmussen DD, Yen SS. Pulsatile rhythms of adrenocorticotropin (ACTH) and cortisol in women with endogenous depression: Evidence for increased ACTH pulse frequency. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 962-8
69. Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984; 14;226(4680): 1342-4
70. Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC, Stanley M. Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(6): 577-9
71. Nemeroff CB. New directions in the development of antidepressants: the interface of neurobiology and psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17 Suppl 1: S13-6
72. Oshima A, Yamashita S, Owashi T, Murata T, Tadokoro C, Miyaoka H. The differential ACTH response to the combined dexamethasone/CRH administration in major depressive and dysthymic disorders. *J Psychiatr Res* 2000; 34: 325-8
73. Oshima A, Miyano H, Yamashita S, Owashi T, Suzuki S, Sakano Y. Psychological, autonomic and neuroendocrine responses to acute stressors in the combined

- dexamethasone/CRH test: A study in healthy subjects. *J Psychiatr Res* 2001; 35: 95-104
74. O'Sullivan BT, Hunt GE, Johnson GF, Caterson ID. The plasma dexamethasone window: evidence supporting its usefulness to validate dexamethasone suppression test results. *Biol Psychiatry* 1989; 15;25(6): 739-54
75. O'Sullivan BT, Cutler DJ, Hunt GE, Walters C, Johnson GF, Caterson ID. Pharmacokinetics of dexamethasone and its relationship to dexamethasone suppression test outcome in depressed patients and healthy control subjects. *Biol Psychiatry* 1997; 1;41(5): 574-84
76. Pariante CM, Thomas SA, Lovestone S, Makoff A, Kerwin RW. Do antidepressants regulate how cortisol affects the brain? *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29(4): 423-47
77. Parkes D, Rivest S, Lee S, Rivier C, Vale W. Corticotropin-releasing factor activates c-fos, NGFI-B, and corticotropin-releasing factor gene expression within the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus. *Mol Endocrinol* 1993; 7(10): 1357-67
78. Pfennig A, Kunzel HE, Kern N, Ising M, Majer M, Fuchs B, Ernst G, Holsboer F, Binder EB. Hypothalamus-pituitary-adrenal system regulation and suicidal behavior in depression. *Biol Psychiatry* 2005; 15;57(4):336-42
79. Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21(2): 293-307
80. Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, Tilders FJ, Swaab DF. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology* 1994; 60(4): 436-44
81. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much : The role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology

- of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1554-65
82. Reppermund S, Zihl J, Lucae S, Horstmann S, Kloiber S, Holsboer F, Ising M. Persistent Cognitive Impairment in Depression: The Role of Psychopathology and Altered Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical (HPA) System Regulation. *Biol Psychiatry* 2006; 62 (5): 400-6
83. Reul JM, Tonnaer JA, De Kloet ER. Neurotrophic ACTH analogue promotes plasticity of type I corticosteroid receptor in brain of senescent male rats. *Neurobiol Aging* 1988; 9(3): 253-60
84. Reul JM, Rothuizen J, de Kloet ER. Age-related changes in the dog hypothalamic-pituitary-adrenocortical system: neuroendocrine activity and corticosteroid receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 40(1-3): 63-9
85. Ribeiro SC, Tandon R, Grunhaus L, Greden JF, The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1993; 150(11): 1618-29
86. Roy A, Pickar D, Paul S, Doran A, Chrousos GP, Gold PW. CSF corticotropin-releasing hormone in depressed patients and normal control subjects. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 641-5
87. Roy-Byrne PP, Uhde TW, Post RM, Gallucci W, Chrousos GP, Gold PW. The corticotropin-releasing hormone stimulation test in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143(7): 896-9
88. Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Martin DJ, Blodgett AL, Winston RA. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. III. Cortisol secretion in relation to diagnosis and symptom patterns. *Psychol Med* 1987; 17(3): 609-19
89. Rush AJ, Thase ME. Strategies and tactics in the treatment of chronic depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl 13: 14-22
90. Rybakowski JK, Twardowska K. The dexamethasone-corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar

- and unipolar affective illness. *J Psychiatr Res* 1999; 33(5): 363-70
91. Sachar EJ. Corticosteroids in depressive illness. II. A longitudinal psychoendocrine study. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 17(5): 554-67
92. Sachar EJ, Nathan RS, Asnis G, Halbreich U, Tabrizi MA, Halpern F. Neuroendocrine studies of major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1980; 280: 201-10
93. Sapolsky RM, Altmann J. Incidence of hypercortisolism and dexamethasone resistance increases with age among wild baboons. *Biol Psychiatry* 1991; 30(10): 1008-16
94. Sapolsky RM, Armanini MP, Packan DR, Sutton SW, Plotsky PM. Glucocorticoid feedback inhibition of adrenocorticotrophic hormone secretagogue release. Relationship to corticosteroid receptor occupancy in various limbic sites. *Neuroendocrinology* 1990; 51(3): 328-36
95. Schmider J, Lammers CH, Gotthardt U, Dettling M, Holsboer F, Heuser IJ. Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in acute and remitted manic patients, in acute depression, and in normal controls. *Biol Psychiatry* 1995; 38(12): 797-802
96. Schreiber W, Lauer CJ, Krumrey K, Holsboer F, Krieg JC. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15(1): 7-15
97. Schüle C, Baghai T, Zwanzger P, Ella R, Eser D, Padberg F. Attenuation of HPA axis hyperactivity and simultaneous clinical deterioration in a depressed patient treated with mirtazapine. *World J Biol Psychiatry* 2001; 2(2): 103-5
98. Schüle C, Baghai T, Bidlingmaier M, Strasburger C, Laakmann G. Endocrinological effects of mirtazapine in healthy volunteers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26(7-8): 1253-61

99. Schüle C, Baghai T, Rackwitz C, Laakmann G. Influence of mirtazapine on urinary free cortisol excretion in depressed patients. *Psychiatry Res* 2003; 15;120(3): 257-64
100. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. Blunted adrenocorticotropin and cortisol responses to corticotropin-releasing hormone stimulation in chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97(6): 450-7
101. Steckler T, Holsboer F, Reul JM. Glucocorticoids and depression. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; 13(4): 597-614
102. Thase ME, Kupfer DJ. Recent developments in the pharmacotherapy of mood disorders. *J Consult Clin Psychol.*1996; 64(4): 646-59
103. Tichomirowa MA, Keck ME, Schneider HJ, Paez-Pereda M, Renner U, Holsboer F, Stalla GK. Endocrine disturbances in depression. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(1): 89-99
104. Umeda T, Hiramatsu R, Iwaoka T, Shimada T, Miura F, Sato T. Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum. *Clin Chim Acta* 1981; 5;110(2-3): 245-53
105. von Bardeleben U, Holsboer F. Cortisol response to a combined dexamethasone-hCRH challenge in patients with depression. *J Neuroendocrinol* 1989; 1: 485-8
106. von Bardeleben U, Holsboer F. Effect of age on the cortisol response to human corticotropin-releasing hormone in depressed patients pretreated with dexamethasone. *Biol Psychiatry* 1991; 15;29(10): 1042-50
107. Watson S, Gallagher P, Del-Estal D, Hearn A, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with chronic depression. *Psychol Med* 2002; 32(6): 1021-8
108. Watson S, Gallagher P, Smith MS, Ferrier IN, Young AH. The DEX/CRH test - is it better than the DST? *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31(7): 889-94



109. Weiner MF, Davis BM, Mohs RC, Davis KL. Influence of age and relative weight on cortisol suppression in normal subjects. *Am J Psychiatry* 1987; 144(5): 646-9
110. Zobel AW, Yassouridis A, Frieboes RM, Holsboer F. Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156(6): 949-51
111. Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res* 2000; 34(3): 171-81
112. Zobel AW, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Holsboer F, Ising M. Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. a prospective study. *J Psychiatr Res* 2001; 35(2): 83-94

## 7 Anhang

### 7.1 Hamilton Depressions-Skala (HAMD)

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

Keine	0
Nur auf Befragen geäußert	1
Vom Patienten spontan geäußert	2
Aus dem Verhalten zu erkennen (z.B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen)	3
Patient drückt FAST AUSSCHLIEßLICH diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus	4

### 2.) Schuldgefühle

Keine	0
Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben	1
Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“	2
Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn	3
Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen	4

### 3.) Suizid

Keiner	0
Lebensüberdruß	1
Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod	2
Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten	3
Suizidversuche (jeder ernste Suizidversuch = 4)	4

### 4.) Einschlafstörungen

Keine	0
Gelegentliche Einschlafstörungen	1
Regelmäßige Einschlafstörungen	2

### 5.) Durchschlafstörungen

Keine	0
Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf	1
Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht nur zur Harn- oder Stuhlentleerung)	2

### 6.) Schlafstörung am Morgen

Keine	0
Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen	1
Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen	2

### 7.) Arbeit und sonstige Tätigkeiten

Keine Beeinträchtigung	0
Hält sich für leistungsfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbys) oder fühlt sich entsprechend	1

Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbys), muss sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder lässt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entschlussänderungen erkennen.	2
Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung Ziffer 3 ankreuzen, wenn Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station.	3
Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 4 anzukreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeiten auf Station oder wenn der Patient die Hausarbeiten nur unter Mithilfe leisten kann.	4

**8.) Depressive Hemmung** (Verlangsamung von Denken und Sprache; Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)

Sprache und Denken normal	0
Geringe Verlangsamung bei der Exploration	1
Deutliche Verlangsamung bei der Exploration	2
Exploration schwierig	3
Ausgeprägter Stupor	4

**9.) Erregung**

Keine	0
Zappeligkeit	1
Spielen mit den Fingern, Haaren usw.	2
Hin- und herlaufen, nicht still sitzen können	3
Händeringen, Nägelbeißen, Haarerrauen, Lippenbeißen usw.	4

**10.) Angst – psychisch**

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

**11.) Angst – somatisch**

Körperliche Begleiterscheinungen der Angst wie: Gastrointestinale (Mundtrockenheit, Winde, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstoßen) – Kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerzen) – Respiratorische ( Hyperventilation, Seufzen) – Pollakisurie - Schwitzen

Keine	0
Geringe	1
Mäßige	2
Starke	3
Extreme (Patient ist handlungsunfähig)	4

**12.) Körperliche Symptome – gastrointestinale**

Keine	0
Appetitmangel, isst aber ohne Zuspruch, Schweregefühl im Abdomen	1

Muss zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darmpräparate	2
---	---

### 13.) Körperliche Symptome - allgemein

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

### 14.) Genitalsymptome wie etwa: Libidoverlust, Menstruationsstörungen etc.

Keine	0
Geringe	1
Starke	2

### 15.) Hypochondrie

Keine	0
Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen)	1
Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit	2
Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc.	3
Hypochondrische Wahnvorstellung	4

### 16.) Gewichtsverlust ( entweder a oder b ankreuzen)

a. Aus Anamnese

Kein Gewichtsverlust	0
Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit	1
Sicherer Gewichtsverlust laut Patient	2

b. Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust

Weniger als 0,5 kg/Woche	0
Mehr als 0,5 kg/Woche	1
Mehr als 1 kg/Woche	2

### 17.) Krankheitseinsicht

Patient erkennt, dass er depressiv und krank ist	0
Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürftigkeit etc. zurück	1
Leugnet Krankheit ab	2

### 18.) Tagesschwankungen

a. Geben sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind.

Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten, ist 0 (= keine Tagesschwankung) anzukreuzen

Keine Tageschwankung	0
Symptome schlimmer am Morgen	1
Symptome schlimmer am Abend	2

b. Wenn es Schwankungen gibt, geben sie die Stärke der SCHWANKUNG an.

Falls es KEINE gibt, kreuzen sie 0 (= keine) an.

Keine	0
Gering	1
Stark	2

**19.) Depersonalisation, Derealisation** wie etwa:

Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen

Keine	0
Gering	1
Mäßig	2
Stark	3
Extrem (Patient ist handlungsunfähig)	4

**20.) Paranoide Symptome**

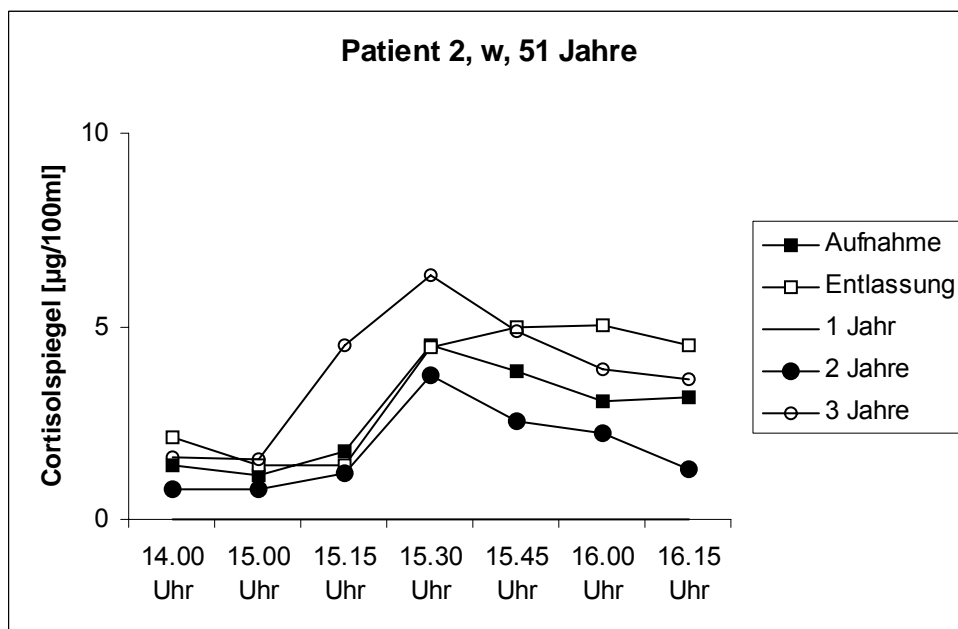
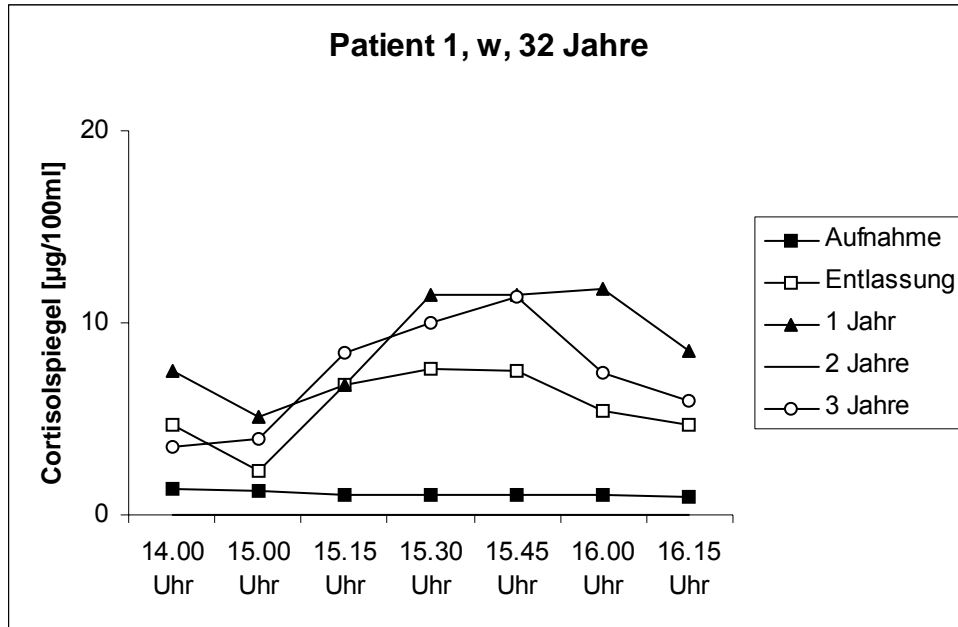
Keine	0
Misstrauisch	1
Beziehungsideen	2
Beziehungs- und Verfolgungswahn	3

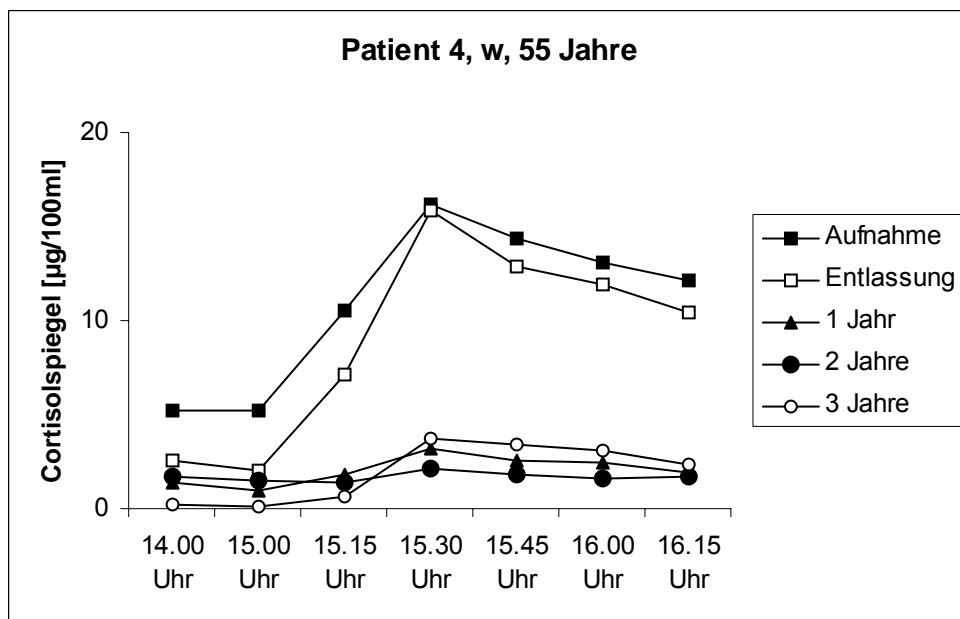
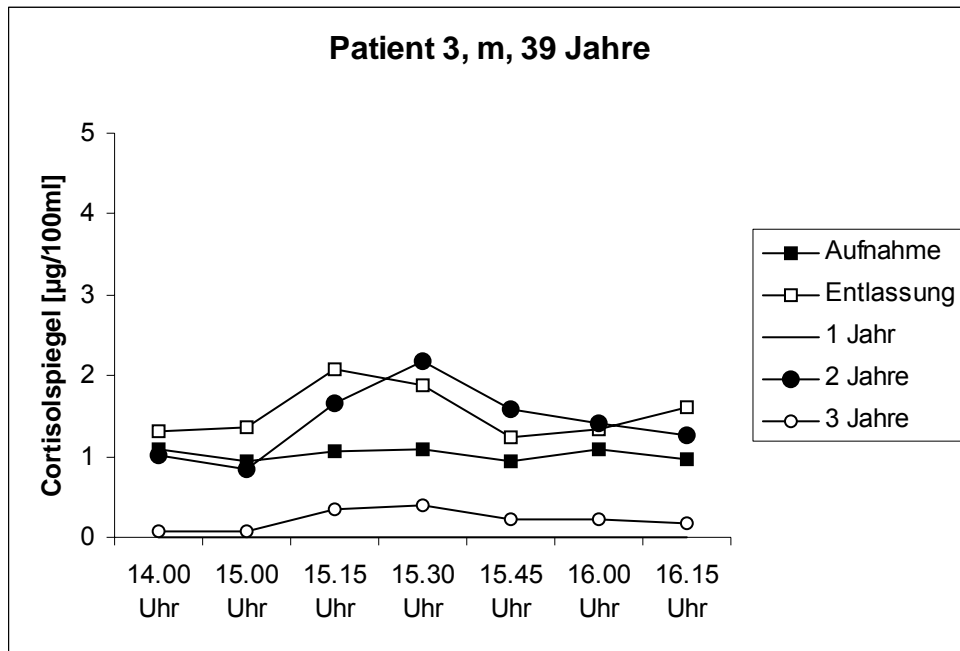
**21.) Zwangssymptome**

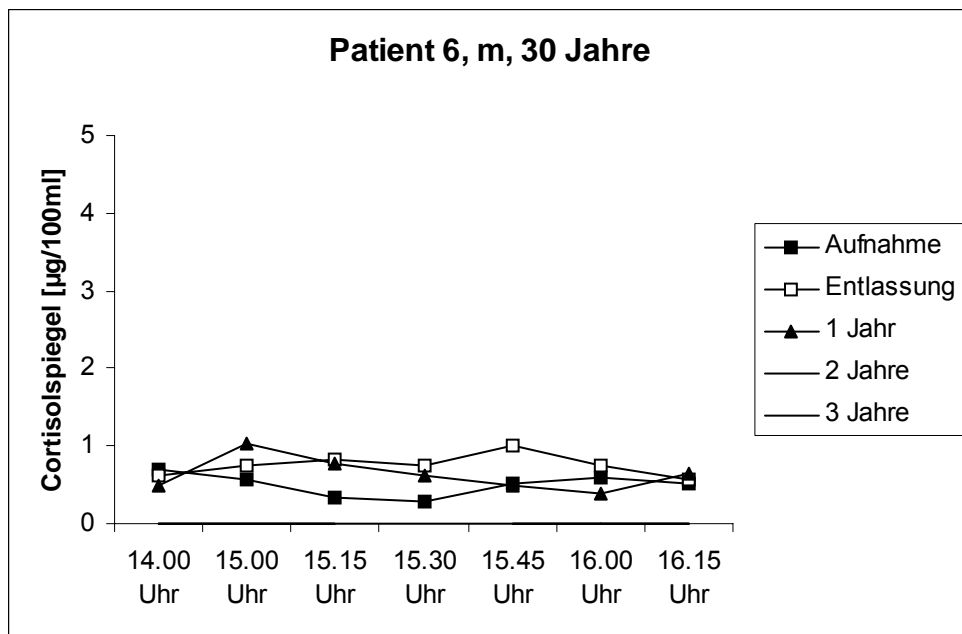
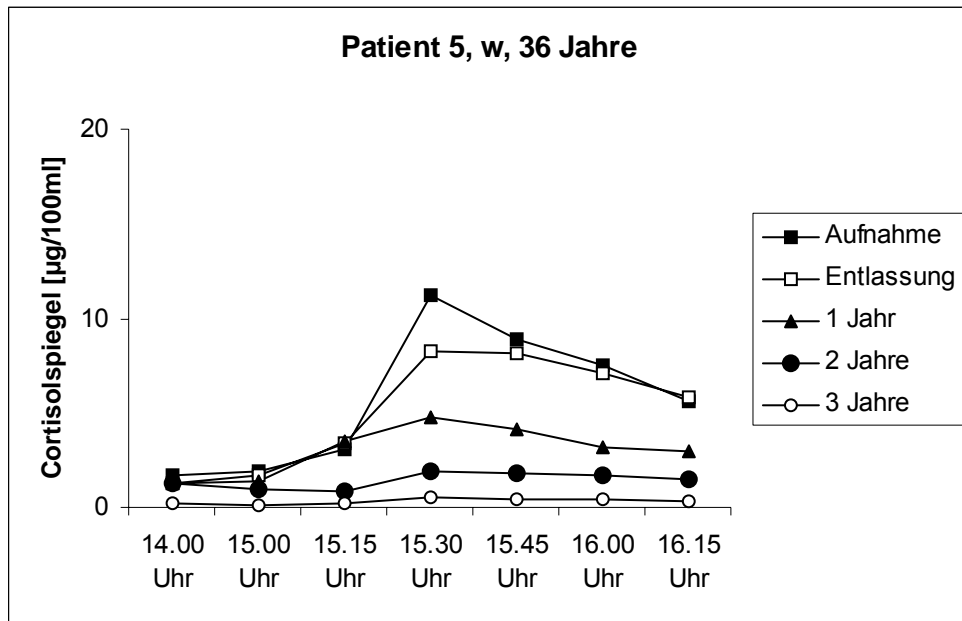
Keine	0
Gering	1
Stark	2

**Tab. 5: HAMD-Skala**

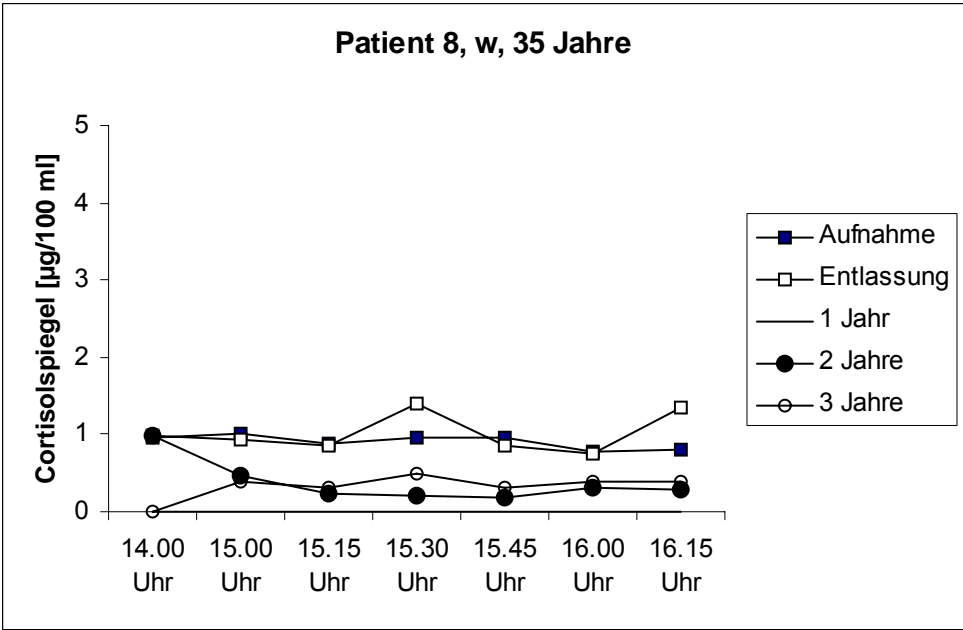
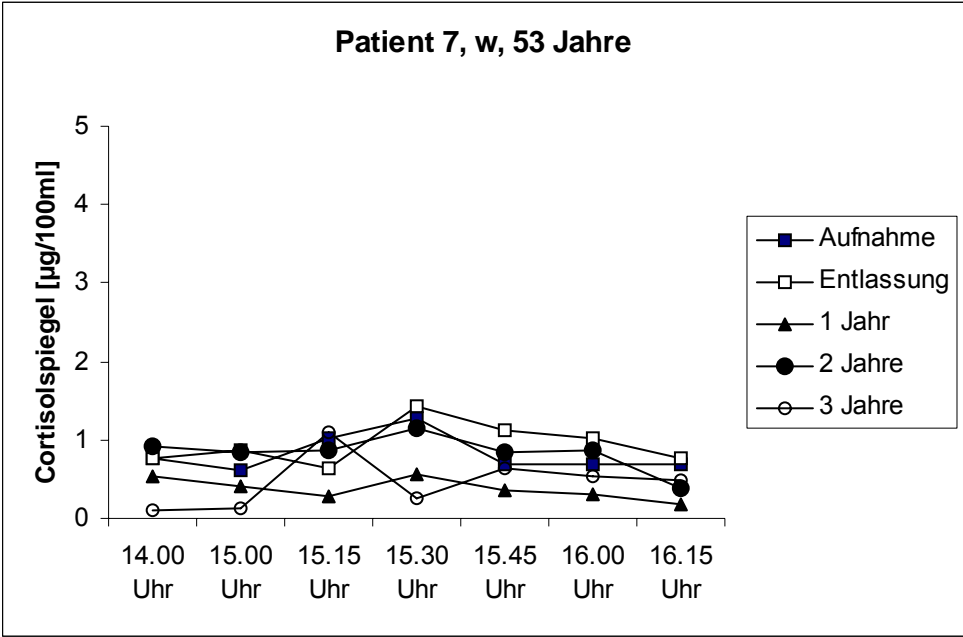
## 7.2 Darstellung der Cortisol-Verläufe aller Patienten

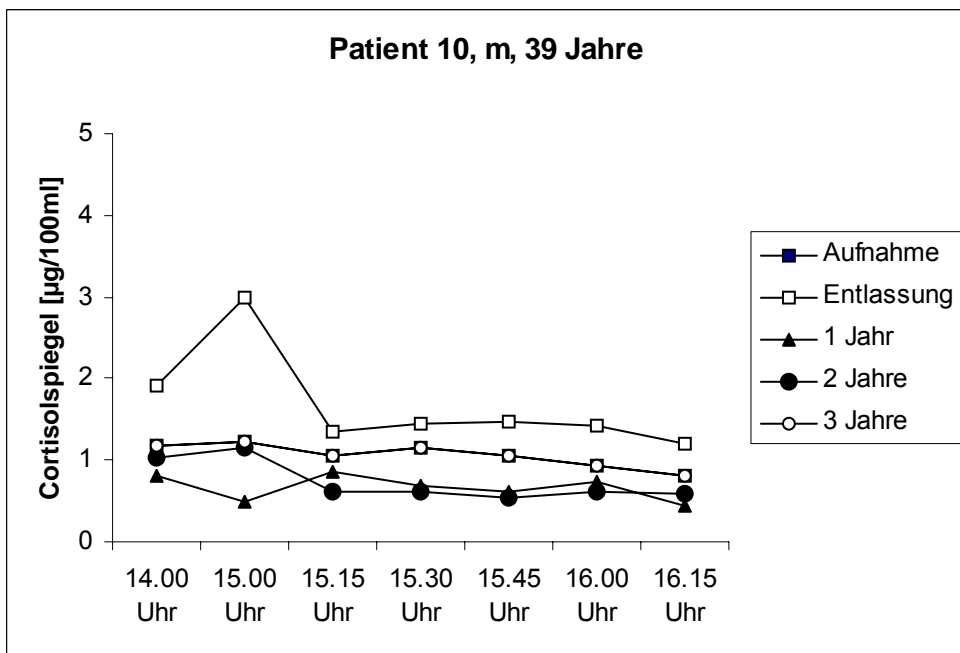
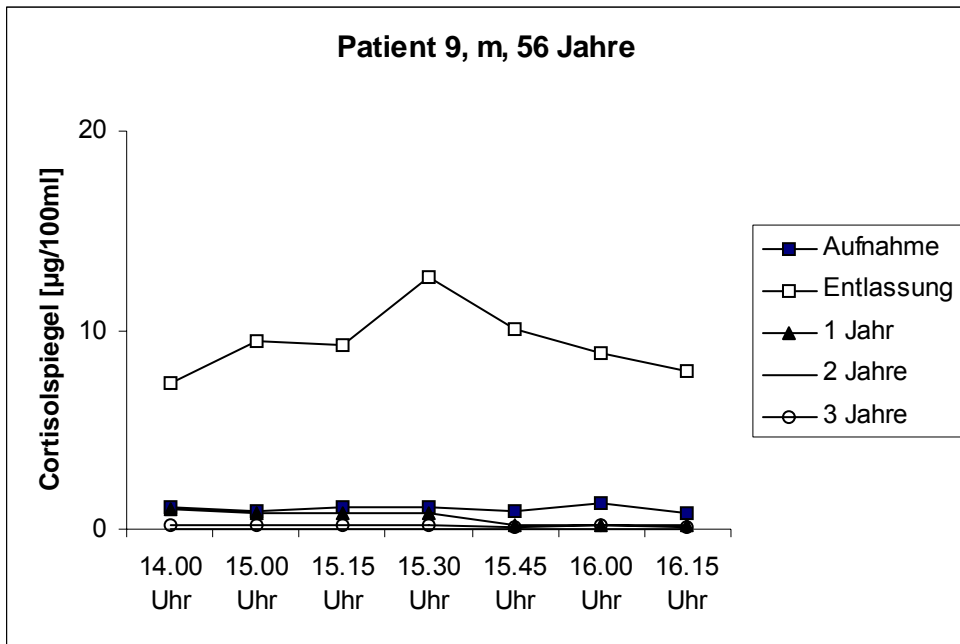


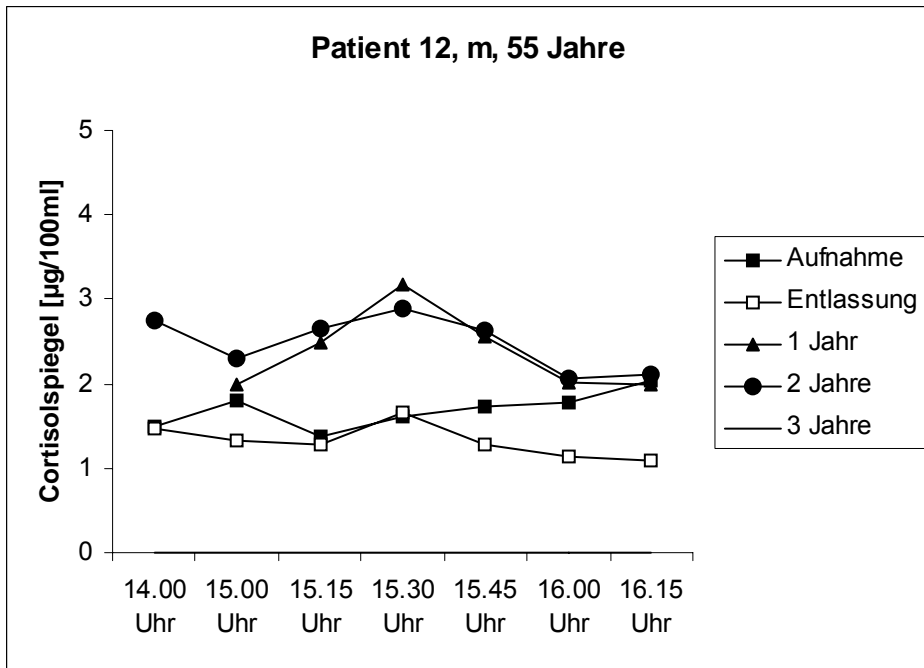
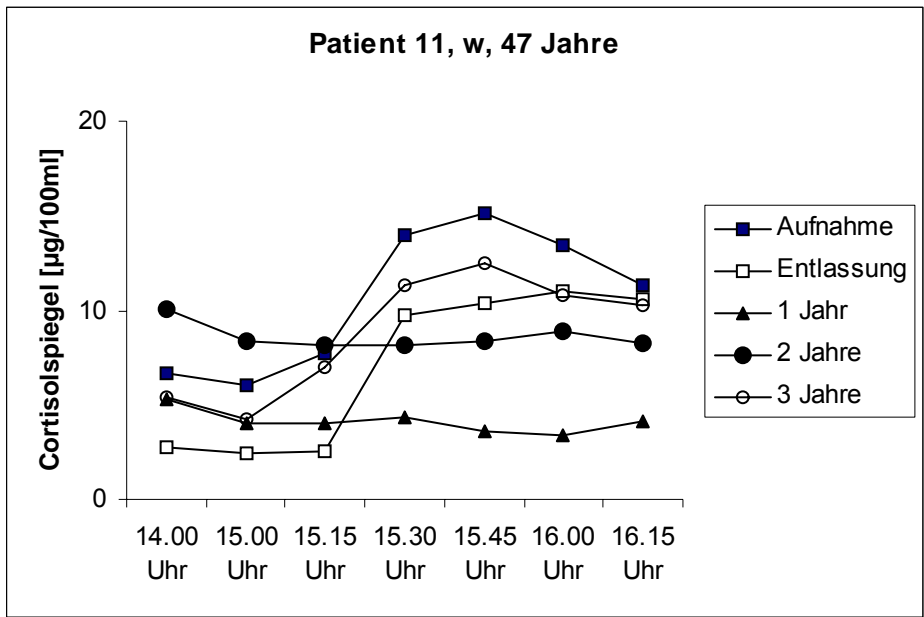


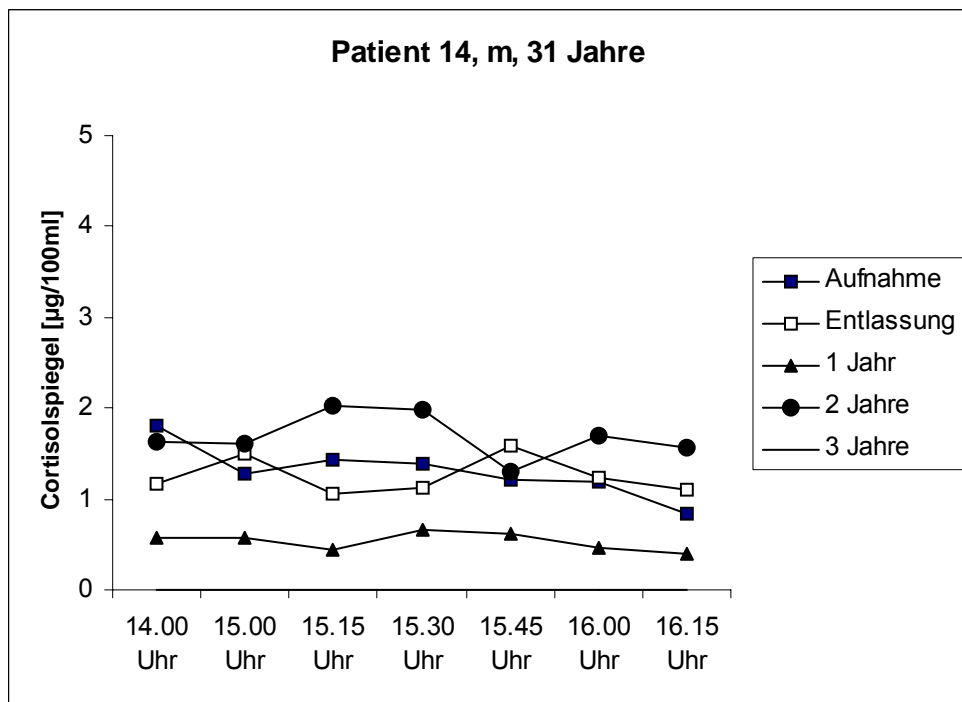
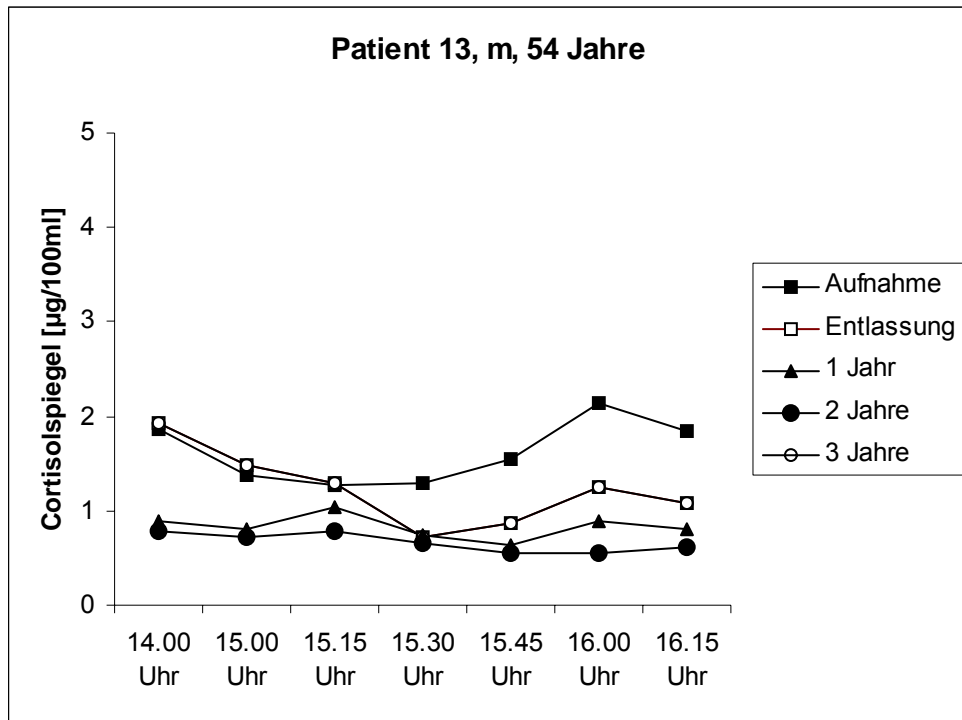


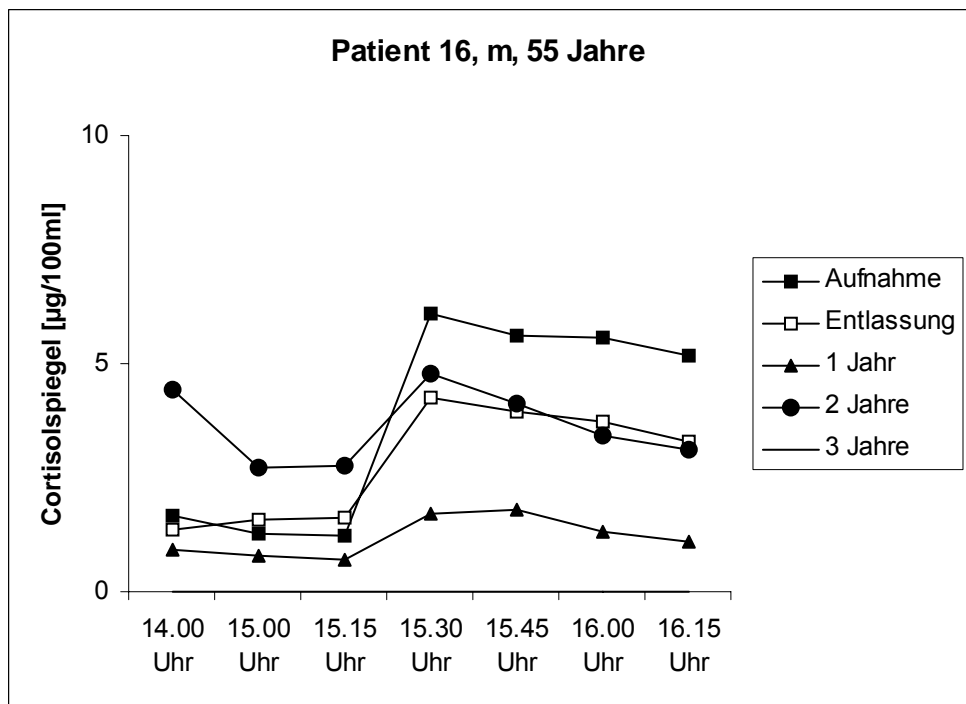
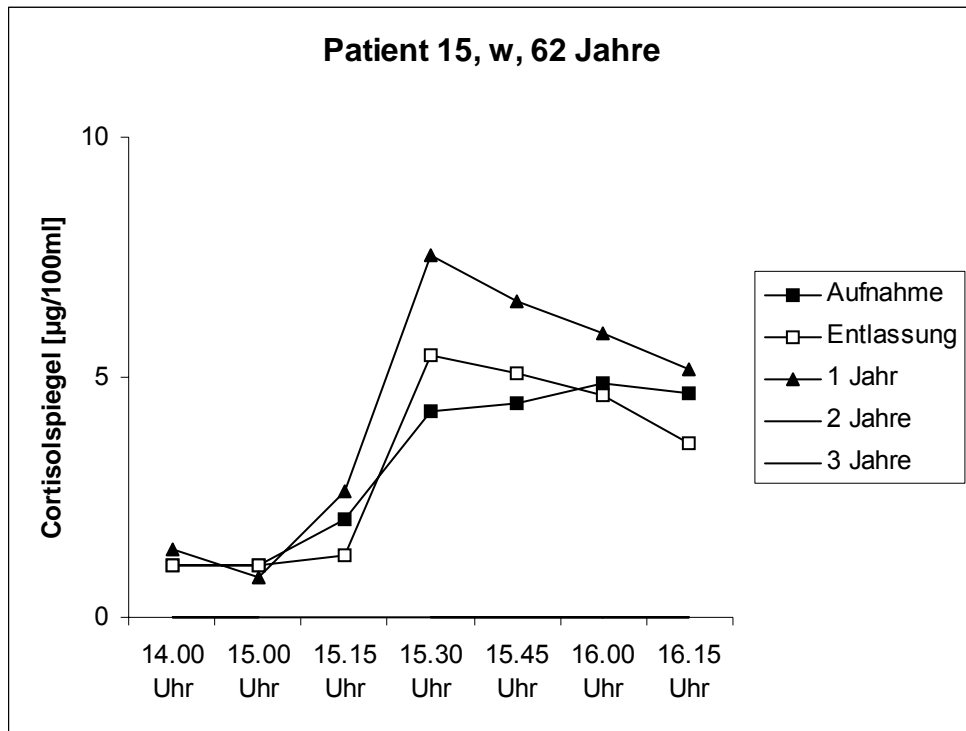


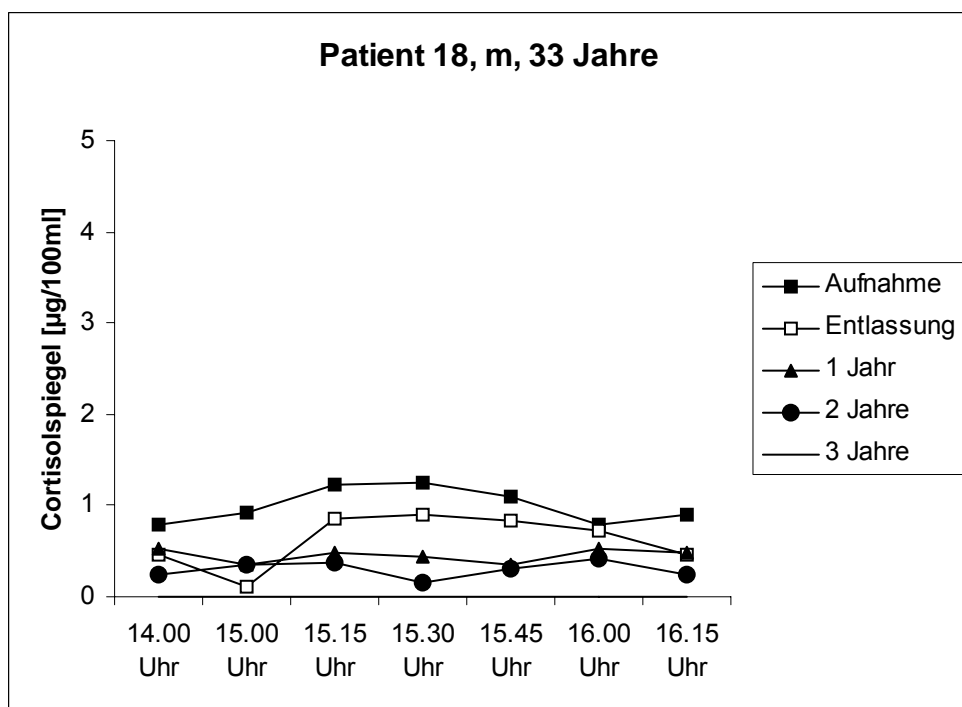
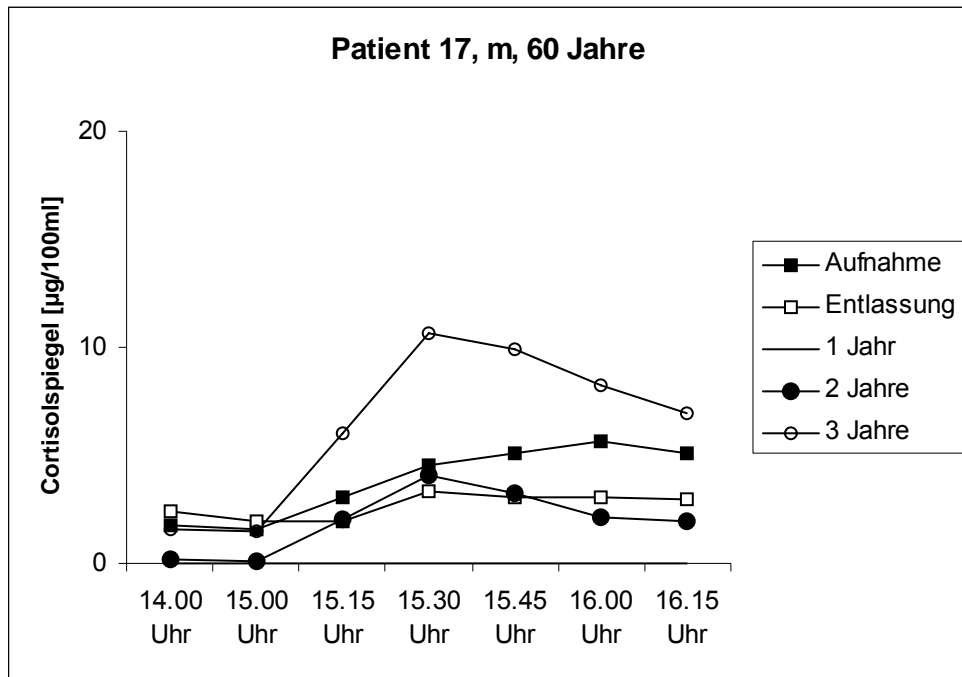












## 7.3 Lebenslauf

### **Persönliche Daten**

---

Anatina Völkel, geb. Seeger

geb. am 09.01.1979	in Kaiserslautern
Familienstand	verheiratet seit 24.02.06 mit Nicolas Völkel
Staatsangehörigkeit	deutsch, schweiz.
Konfession	evangelisch

### **Schulbildung**

---

1985 - 1989	Grundschule Ottobrunn
1989 – 1998	Edith-Stein-Gymnasium München
1998	Abitur am Edith-Stein-Gymnasium München

### **Studium**

---

10 / 1998	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
09 / 2000	Physikum
08 / 2001	1. Staatsexamen
09 / 2003	2. Staatsexamen
11 / 2004	3. Staatsexamen und Approbation als Ärztin

### **Praktisches Jahr**

---

10 / 2003 – 12 / 2003	Erste Hälfte Chirurgie, Chiang Mai University Hospital, Thailand
12 / 2003 – 02 / 2004	Zweite Hälfte Chirurgie, Krankenhaus Dritter Orden, München
02 / 2004 – 05 / 2004	Innere Medizin, Infektiologie und Tropenmedizin, Krankenhaus München-Schwabing
06 / 2004 – 09 / 2004	Psychiatrie, Psychiatrische Klinik Nussbaumstrasse, München

## **Beruflicher Werdegang**

---

02 / 2005 - 01 / 2007	Assistenzärztin in der Neurologischen Klinik des Klinikums Passau bei CA Dr. med. H. Emmert
02 / 2007 - 01 / 2008	Assistenzärztin in der Psychiatrischen Klinik des Bezirksklinikums Mainkofen bei CA Prof. Dr. med. W. Schreiber
02 / 2008 – 05 / 2008	Assistenzärztin in der Neurologischen Klinik des Bezirksklinikums Mainkofen bei CA Prof. Dr. med. E. Kunesch
ab 06 / 2008	Assistenzärztin in der Neurologischen Klinik des Klinikums Harlaching München bei CA Prof. Dr. med. R. Haberl



## **7.4 Danksagung**

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

Frau Dr. med. Eser für die umfangreiche Betreuung der Arbeit und die Hilfe bei der wissenschaftlichen Auswertung.

Herrn Prof. Dr. med. Rupprecht für die Überlassung des Themas, für die ständige Ansprechbarkeit sowie für die Durchsicht und Korrektur der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Möller für die Möglichkeit, die Promotion und die damit verbundenen Untersuchungen an der Klinik für Psychiatrie der LMU München durchzuführen.

Frau Johnson für die technische Assistenz, ohne die ein reibungsloser Ablauf nicht möglich gewesen wäre.

Frau Ritter und Frau Richter für die Hilfe bei der Interpretation der Katamnesedaten.

Frau Langner, die mir auch dann noch die aktuellsten Artikel zukommen ließ, als ich bereits in Passau wohnte.

Meinem Mann Nicolas für seine Geduld.