

1 Einleitung

Die Depression ist weltweit eine der häufigsten und schwerwiegendsten Erkrankungen mit hohem Rückfallrisiko und erhöhter Sterblichkeit. Neuere epidemiologische Daten aus verschiedenen Ländern zeigen, dass das Lebenszeitrisko, an einer Depression zu erkranken, bis zu 18 Prozent beträgt (Berger 2004b; DGPPN 2000; Kasper 1997; Kessler et al. 2003). Unbehandelt hält eine depressive Episode sechs bis acht Monate an (APA 2000; DGPPN 2000).

In klinischen Studien sprechen etwa zwei Drittel der Patienten mit Depression innerhalb von vier bis acht Wochen auf eine medikamentöse Therapie an (Response), weniger als die Hälfte dieser Patienten erreichen dabei eine Remission, d.h. Symptombefreiheit sowie Wiederherstellung des psychosozialen Funktionsniveaus (O'Reardon 1998). Die Teilremission mit bestehender Restsymptomatik stellt einen wesentlichen Risikofaktor für das Auftreten eines Rückfalls (Rezidiv) dar (Fava 1999). Bei bis zu einem Drittel der Patienten wird trotz einer adäquaten antidepressiven Therapie keine klinische Besserung erzielt. Bleiben zwei unterschiedliche Antidepressiva nach jeweils sechs bis acht Wochen Behandlung in ausreichender Dosierung wirkungslos, spricht man von Therapieresistenz (Benkert 2005). Bis dahin sind – abgesehen von der Belastung für die betroffenen Patienten – lange stationäre Verweildauern und hohe Kosten entstanden. Es stellt deshalb eine wichtige klinische Herausforderung dar, Prädiktoren zu finden, die das individuelle Ansprechen depressiver Patienten auf verschiedene Antidepressiva ermöglichen.

Der Schweizer Psychiater Manfred Bleuler stellte vor dem Hintergrund psychopathologischer Manifestationen des Cushing-Syndroms¹ Anfang des 20. Jahrhunderts erstmals einen Zusammenhang zwischen psychiatrischen Erkrankungen und neuroendokrinen Veränderungen her (1919). Schon damals demonstrierte er, dass Hormone psychotrope Effekte haben und dachte über das antidepressive Potential von Hormonbehandlungen nach. Andererseits fiel auf, dass das Krankheitsgeschehen bei Psychosen häufig mit Zeiten hormoneller Veränderungen (Schwangerschaft, Wochenbett) einhergeht (Bleuler 1948). Seit Ende der 50iger Jahre ist bekannt, dass während depressiver Erkrankungen – ähnlich wie beim Cushing-Syndrom – eine Überaktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HHN-System) mit erhöhter

¹ Durch vorwiegende Erhöhung von Cortisol im Plasma gekennzeichnetes Krankheitsbild (Pschyrembel 1994).

Cortisolfreisetzung besteht (Board et al. 1957). Komplementär dazu wurde über die Abnahme erhöhter Cortisolspiegel bei Remission berichtet (Gibbons and Mc 1962).

Seit dieser Zeit spielt die Erforschung des Hypercortisolismus in der biologischen Psychiatrie eine besondere Rolle. Das HHN-System gilt heute als bedeutendster hormoneller Regelkreis der biologischen Psychiatrie (Dettling 2000). Otto Benkert (2005) fasst in seinem Vorwort zum Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie den Forschungsstand wie folgt zusammen: *„Dabei ist unverkennbar, dass wir in der Zwischenzeit ganz Wesentliches über die Bedeutung der HPA-Achse² in der Psychiatrie gelernt haben. Auch die schnell wachsenden Kenntnisse über molekularbiologische Zusammenhänge ermutigen uns ..., eine individuelle Psychopharmakotherapie in absehbarer Zeit zu erhoffen“* (Benkert 2005, S.VIII). Edith Holsboer-Trachsler (2006) äußert bezüglich der differentiellen Indikation verschiedener Antidepressiva die Hoffnung, dass unter anderem *„das Ausmaß der neuroendokrinen Störung der HHN-Achse ein möglicher Prädiktor für das therapeutische Ansprechen darstellen“* könnte (Holsboer-Trachsler 2006, S. 43).

Die vorliegende Arbeit versucht anhand der retrospektiven Auswertung von 161 natürlichen Behandlungsverläufen zu klären, ob eine verminderte Feedback-Sensitivität im Dexamethason-Suppressions-Test (DST) - stellvertretend für eine Überaktivität im HHN-System - ein Prädiktor für das Ansprechen auf moderne Antidepressiva darstellt. Die Einteilung der Antidepressiva erfolgt nach dem Rezeptorprofil der Substanzen. Dabei werden Medikamente, die bevorzugt über *ein* Transmittersystem wirken (Erhöhung serotonerger *oder* noradrenerger Neurotransmission) und die deshalb als monoaktive Substanzen bezeichnet werden, solchen gegenübergestellt, die über *zwei* Transmittersysteme (Erhöhung serotonerger *und* noradrenerger Neurotransmission) wirken, also einen dualen Wirkmechanismus aufweisen (Angelescu 2005). Trotz einer Vielzahl an Publikationen zur Frage der Prädiktion des Behandlungserfolges durch den DST-Status ist diese Gegenüberstellung – soweit bekannt - bisher nicht untersucht worden.

In Kapitel 2 werden nach der Skizzierung des HHN-Systems sowie der hierfür relevanten Funktionstests die auf dieses System bezogenen neuroendokrinen Veränderungen in der Depression dargestellt. Anschließend wird versucht, den Stand der umfangrei-

2 Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical (engl.) = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse.

chen Forschung zur HHN-Achse respektive DST kritisch zu würdigen. Dabei wird besonders auf den Einfluss von Antidepressiva auf die HHN-Achse sowie die bisher vorliegenden Studien zum DST als Prädiktor für das Ansprechen auf neurotransmitter-spezifische Antidepressiva eingegangen. Daraus werden in Kapitel 3 die Fragestellung sowie spezifische Hypothesen entwickelt. Im Methodenteil (Kapitel 4) werden die durchgeführte Untersuchung sowie die erhobene Gesamtstichprobe beschrieben. Dabei erfolgt eine deskriptive Auswertung der Krankheits- und Behandlungsdaten von 223 Patienten, die im Zeitraum zwischen Ende 2002 und Mitte 2005 an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin, wegen eines depressiven Syndroms stationär und/oder teilstationär behandelt wurden und im Rahmen dieser Behandlung den DST durchliefen. Die Darstellung der Untersuchungsergebnisse zum DST folgt in Kapitel 5. Entsprechend der in der Literatur dokumentierten Ein- und Ausschlusskriterien für valide Testergebnisse erfolgt die inferenzstatistische Überprüfung der Hypothesen anhand der Auswertung von 161 Behandlungsverläufen. In Kapitel 6 werden die Ergebnisse zum DST in Analogie zu den formulierten Hypothesen diskutiert; im Anschluss wird die angewandte Methode kritisch reflektiert. Eine Zusammenfassung sowie ein Ausblick für zukünftige Forschungen schließen die Arbeit ab (Kapitel 7).