

6 Diskussion

Die Diskussion der Ergebnisse zum DST erfolgt vor dem Hintergrund publizierter Daten und orientiert sich im Wesentlichen an den formulierten Hypothesen. In Abschnitt 6.1 wird auf den Einfluss konfundierender Variablen auf den Suppressionsstatus im DST eingegangen. In Abschnitt 6.2 werden die Ergebnisse zur Therapieresponse in Abhängigkeit vom Suppressionsstatus diskutiert. Eine Methodenreflexion erfolgt in Abschnitt 6.3.

6.1 Der Einfluss von konfundierenden Variablen auf den Suppressionsstatus

Eine der Haupthypothesen dieser Arbeit betrifft die Annahme, dass die Schwere der depressiven Erkrankung das Ausmaß der HHN-Dysregulation vorhersagt (*Hypothesen 1a-c*). Dieser Zusammenhang konnte für die klinisch-ärztliche Beurteilung des Schweregrades der depressiven Störung gezeigt werden. Patienten mit einer schweren depressiven Episode hatten gegenüber Patienten mit einer mittelgradigen Episode eine 10-fach höhere Wahrscheinlichkeit (Likelihood-Ratio) für eine Nonsuppression im DST ($p < 0,002$). In der logistischen Regressionsanalyse ist die Odds Ratio für „Schweregrad der depressiven Episode“ allerdings nicht signifikant (OR = 2,3; 95% KI 0,856; 6,031). Der gefundene Zusammenhang bildet sich auch nicht in den untersuchten klinischen Fremdbeurteilungsverfahren (HAMD-21-Score, GAF- und CGI-1-Werte) ab. Insbesondere die HAMD-21-Scores bei Aufnahme unterscheiden nicht zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren.

In den meisten klinischen Untersuchungen zum DST wird der Schweregrad der Erkrankung mit dem HAMD-Score bei Aufnahme erfasst. Dabei wurde mehrfach eine positive Korrelation zwischen HAMD-21-Score und post-Dexamethason-Cortisolkonzentration beschrieben (Devanand et al. 1987; Dratcu and Calil 1989; Holsboer et al. 1980; Holsboer 1982; Whiteford et al. 1986); beinahe ebenso häufig fehlte jedoch ein derartiger Zusammenhang (Amsterdam et al. 1983; Brown et al. 1987; Greden et al. 1983; Nickel et al. 2003). In anderen Untersuchungen (Carroll et al. 1981; Grunhaus et al. 1987a), u.a. einer Metaanalyse von Nelson und Davis (1997) wird von einem „moderaten“ Zusammenhang zwischen HAMD-Score und DST-Status gesprochen. Wieder andere stellten einen Bezug zu einzelnen Items wie „Angst“ (Meador-Woodruff et al. 1990) und „Agitation“ her (Rubin et al. 1987). Der in der vorliegenden Arbeit gefundene Widerspruch zwischen ärztlich-klinischer Einschätzung des Schweregrades und HAMD-21-Score überrascht zunächst, könnte aber mit dem Zeitfenster zusammenhängen, das bei der Beurteilung der Störung zugrunde gelegt wird. So bildet der HAMD-21-Score die

Schwere der Erkrankung für einen relativ kurzen Zeitraum, in der Regel der letzten Woche ab. Bei der zusammenfassenden ärztlichen Diagnosestellung dagegen wird der Schweregrad der Erkrankung über einen längeren Zeitraum – nämlich die gesamte stationäre Behandlungszeit - beurteilt. Diese Einschätzung dürfte stabiler sein als die wöchentliche Beurteilung anhand des HAMD-Scores. Schließlich gilt eine schwere depressive Erkrankung in den meisten Studien als eine der konsistentesten Krankheitsvariablen für eine Überaktivität im HHN-System (Arana et al. 1985a; Berger and Klein 1984; Glassman et al. 1987).

In der vorliegenden Untersuchung zeigten Nonsuppressoren im Vergleich zu Suppressoren mehr als doppelt so häufig begleitende psychotische Symptome (*Hypothese 1e*). Patienten mit psychotischen Symptomen hatten eine 9,4-fach höhere Wahrscheinlichkeit für eine Nonsuppression im DST ($p < 0,002$). Die Odds Ratio für die Variable „psychotische Symptome“ ist allerdings auch hier nicht signifikant (OR = 2,1; 95% KI 0,870; 5,174). Dieser Befund stimmt mit Daten anderer Untersuchungen überein (Arana et al. 1985a; Baumgartner et al. 1986b; Berger and Klein 1984; Duval et al. 2000; Vythilingam et al. 2003). Erwähnenswert ist insbesondere die Metaanalyse von Nelson und Davis (1997) über 14 Studien mit insgesamt fast 1.000 Patienten, nach der der Anteil von Nonsuppressoren bei depressiven Patienten mit psychotischen Symptomen signifikant höher war als bei Patienten ohne psychotische Symptome. Das Vorhandensein psychotischer Symptome führt nach den Klassifikationskriterien der ICD-10 immer zur Diagnose einer schweren depressiven Episode. Diese Beziehung bildet sich in der vorliegenden Untersuchung in der hohen Nonsuppressionsrate der schwer depressiven Patienten ab. Einen ähnlichen Zusammenhang hatten auch Nelson und Davis erwartet, fanden jedoch, wie oben erwähnt, nur einen moderaten Zusammenhang zur Schwere der depressiven Erkrankung, gemessen mit dem HAMD-Score. Die Autoren postulieren, dass der DST bei depressiven Patienten mit psychosenahen Symptomen, die unter einem Antidepressivum alleine nicht respondieren, eine Entscheidungshilfe für den Einsatz eines Neuroleptikums darstellen könne. Eine Empfehlung, die – wie im nächsten Abschnitt gezeigt wird - aufgrund der vorliegenden Daten gerechtfertigt erscheint.

Weiterhin wurde der Einfluss des Alters (*Hypothese 1f*) sowie des Geschlechts (*Hypothese 1g*) auf den Suppressionsstatus untersucht. Nonsuppressoren hatten zwar tendenziell ein höheres Alter als Suppressoren (55 vs. 49 Jahre), die Differenz ist auf dem 5%-Niveau jedoch knapp nicht signifikant ($p < 0,054$). Nach Dichotomisierung des Alters in jüngere (< 55-jährige) und ältere (≥ 55 -jährige) Patienten wurde dieser Unter-

schied nivelliert. Nonsuppressoren hatten im Vergleich zu Suppressoren jedoch ein signifikant höheres Ersterkrankungsalter (46 vs. 39 Jahre). Im Rahmen der logistischen Regressionsanalyse zeigt die Odds Ratio für das Ersterkrankungsalter (OR = 1,4; 95% KI 1,075; 1,714), dass die Chance für eine Nonsuppression im DST pro 10-Jahresabschnitt um das 1,4-fache steigt. Signifikante Geschlechtsunterschiede im Suppressionsstatus (auch innerhalb der Gruppe der älteren Patienten) wurden nicht gefunden.

Zum Einfluss von altersassoziierten Veränderungen der Hormonregulation der HHN-Achse liegen in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse vor (Heuser et al. 1994b). In einigen Studien wurde – wie auch die Daten der vorliegenden Untersuchung andeuten – mit zunehmendem Alter ein erhöhter Anteil an Nonsuppressoren gefunden (Arana et al. 1985a; Baumgartner et al. 1986a; Georgotas et al. 1986c; Schule et al. 2003b); andere konnten diesen Zusammenhang nicht bestätigen (Amsterdam et al. 1983; Carroll et al. 1981; Nickel et al. 2003; Ribeiro et al. 1993). Der zugrunde liegende Mechanismus der erhöhten Cortisolantwort im Alter ist noch weitgehend unklar. Möglicherweise gibt es eine altersassoziierte Schwächung der hippocampalen Feedback-Hemmung des HHN-Systems, die – wie präklinische Studien zeigen – mit dem graduellen Verlust an hippocampalen GR (und MR) im Alter zusammenhängen könnte (Sapolsky 1996). Die Glucocorticoid-Kaskaden-Hypothese kann allerdings nur eingeschränkt auf die Ergebnisse zum DST übertragen werden, da dieser Suppressionstest die Feedback-Sensitivität auf hypophysärer Ebene untersucht. Die Befunde der vorliegenden Arbeit zum höheren Ersterkrankungsalter bei Nonsuppressoren stimmen mit Daten von Brizer et al. (1986) und van Wijnen et al. (2002) überein und unterstützen eher indirekt die Hypothese einer altersassoziierten Schwächung des HHN-Systems, zumal ältere Patienten (≥ 55 Jahre) ein signifikant späteres Ersterkrankungsalter hatten. Zum Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Cortisolfreisetzung bei gesunden Probanden in unterschiedlichen Stimulations- und Suppressionstests liegt eine Metaanalyse von Otte et al. (2005) vor, die bei älteren (69-jährigen) im Vergleich zu jüngeren (28-jährigen) Personen (und bei Frauen im Vergleich zu Männern) eine höhere Cortisolantwort zeigt. Die Altersdifferenz zwischen älteren und jüngeren Personen ist damit deutlich größer als die in der vorliegenden Untersuchung gewählte, so dass ein Alterseffekt hier möglicherweise teilweise verdeckt wird. Da für den geschlechtsabhängigen Cortisolanstieg im Alter u.a. ein Zusammenhang mit der postmenopausalen Östrogenabnahme diskutiert wird (Van Cauter et al. 1996), wurde in der vorliegenden Untersuchung zur Unterscheidung von jüngeren gegenüber älteren Patienten das 55. Lebensjahr herangezogen, in dem bei

den meisten Frauen das Klimakterium eingetreten ist (Schmidt-Matthiesen 1992). Die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Regulation der HHN-Achsenaktivität sind jedoch äußerst komplex und zeigen auf fast jeder Ebene Besonderheiten, z.B. dem Einfluss von anderen Hormonen wie Oxytocin, Östrogen und Testosteron, der Expression von CRH und AVP im Hypothalamus, der Dichte und Lokalisation von GR und MR im Hippocampus und Hypothalamus, der Kapazität und Größe der Nebennieren u.a.m. (Jahn et al. 2007). Diese Einflüsse konnten in der vorliegenden Untersuchung nicht kontrolliert werden, so dass mögliche geschlechtsspezifische Effekte nicht zum Tragen kommen. Der DST scheint im Vergleich zum sensitiveren Dex/CRH-Test insgesamt weniger gut in der Lage, alters- und geschlechtsabhängige Veränderungen im HHN-System aufzudecken (Heuser et al. 1994a; Kunugi et al. 2005; Zobel et al. 2001).

Explorativ wurde der Einfluss möglicher weiterer konfundierender Variablen auf den DST-Status untersucht. Dabei zeigte sich, dass Nonsuppressoren signifikant häufiger durch eine positive Familienanamnese 1. Grades vorbelastet waren (44,2 vs. 27,1%). In der logistischen Regressionsanalyse wurde deutlich, dass depressive Patienten mit einer positiven Familienanamnese eine mehr als doppelt so hohe Chance hatten, eine gestörte Feedback-Sensitivität im HHN-System zu zeigen (OR = 2,5; 95% KI 1,082; 5,550). Diese Daten stimmen mit den Ergebnissen einiger anderer Studien überein (Arana et al. 1985a; Carroll et al. 1980; Schlessler et al. 1980) und unterstützen die Hypothese einer erhöhten Vulnerabilität der HHN-Achse einiger depressiver Patienten im Sinne eines genetischen Risikofaktors für die Entwicklung einer affektiven Störung (Holsboer et al. 1995; Modell et al. 1998). Weiterhin wurden bei Suppressoren im Vergleich zu Nonsuppressoren signifikant häufiger psychiatrische Nebendiagnosen gestellt (45,8 vs. 27,9%). Dies bezog sich auf alle untersuchten ICD-10 Gruppen, signifikant war der Unterschied aber nur bei den Diagnosen aus der Gruppe F1. So wurden psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (insbesondere durch Alkohol und Benzodiazepine) bei Suppressoren fast dreimal häufiger diagnostiziert. Dies scheint umso bemerkenswerter, als Patienten mit der Hauptdiagnose einer Substanzabhängigkeit, einer Intoxikation und/oder einem Entzugssyndrom bei Aufnahme aufgrund der bekannten Interaktionen mit dem HHN-System (Heuser et al. 1988; Holsboer et al. 1992; Wichniak et al. 2004) bereits ausgeschlossen waren. Hypothetisch weist die erhöhte Suppressionsrate bei Patienten mit psychiatrischen Nebendiagnosen im Umkehrschluss auf eine möglicherweise „reinere“, oder – nach heute nicht mehr gültigen

Klassifikationskriterien „endogeneren“ Form der depressiven Störung bei Nonsuppressoren hin. Die höhere Sensitivität des DST für depressive Patienten mit endogenen bzw. melancholischen Subtyp war schließlich jahrelang Gegenstand intensiver Forschungen, auf deren Höhepunkt - insbesondere in den USA – der DST Eingang in die psychiatrische Routinediagnostik fand (Arana et al. 1985a; Glassman et al. 1987). Allerdings wird gerade in jüngster Zeit wieder intensiv diskutiert, Depressionen mit und ohne Melancholie zu unterscheiden, da es sich hierbei möglicherweise um ätiologisch distinkte Entitäten handelt (Fink and Taylor 2007, im Druck).

Kein Zusammenhang wurde zwischen Suppressionsstatus und Erkrankungsdauer, stationärer Verweildauer, Anzahl depressiver Episoden und Suizidversuch vor Aufnahme oder in der Anamnese gefunden. Zu allen Variablen liegen in der Literatur unterschiedliche, teils widersprüchliche Ergebnisse vor (vgl. Kapitel 2.2.3), so dass auch hier auf die Formulierung einer konkreten Hypothese verzichtet worden war.

6.2 Therapieresponse in Abhängigkeit vom Suppressionsstatus

Sowohl im Behandlungsverlauf als auch bei Entlassung erhielten die Patienten der gesamten DST-Stichprobe signifikant häufiger dual wirksame als monoaktiv wirksame Antidepressiva. Dies gilt für Suppressoren *und* Nonsuppressoren. Bezüglich der Ansprechraten (Response oder Remission im Verhältnis zur Verordnungshäufigkeit) zwischen den beiden Substanzgruppen (monoaktive Antidepressiva: 75%, dual wirksame Antidepressiva: 78,6%) bestehen keine klinisch relevanten Unterschiede. Diese Zahlen stimmen mit Angaben der American Psychiatric Association (APA 2000) und der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) (Bauer et al. 2002a) überein, die die Responseraten von Antidepressiva unabhängig von der Substanz mit 50-75% angeben.

Eine *bevorzugte* Therapieresponse unter dual wirksamen gegenüber monoaktiven Antidepressiva in Abhängigkeit vom Suppressionstatus konnte anhand der vorliegenden Daten ebenfalls nicht gezeigt werden (*Hypothese 2a*). *Innerhalb* der Gruppe der dual wirksamen Antidepressiva (NaSSA und SSNRI) waren jedoch Unterschiede zu beobachten. So gab es tendenziell höhere Ansprechraten für Nonsuppressoren unter NaSSA (Mirtazapin) (94,1 vs. 78,1%, $p < 0,149$) und für Suppressoren unter SSNRI (Venlafaxin) (85 vs. 68,2%; $p < 0,130$). Die Odds Ratios der Ansprechraten auf die verschiedenen Antidepressiva in Abhängigkeit vom Suppressionsstatus waren nicht signifikant und müssen deshalb zurückhaltend interpretiert werden. Die Odds Ratio für die Ansprechraten auf NaSSA (OR = 4,5; 95% KI 0,503; 39,919) weist darauf hin, dass Non-

suppressoren im Vergleich zu Suppressoren ein 4,5-fach höheres Chancenverhältnis haben, auf Mirtazapin anzusprechen. Dagegen gibt es Hinweise, dass Nonsuppressoren im Vergleich zu Suppressoren möglicherweise ein geringeres Chancenverhältnis (weniger als 1/2) haben, auf SSNRI (OR = 0,4; 95% KI 0,089; 1,404) oder SSRI (ca. 1/3) (OR = 0,7; 95% KI 0,158; 3,359) zu respondieren. Eine logistische Regressionsanalyse mit der Zielvariable „Behandlungserfolg“ zeigt für Nonsuppressoren unter Behandlung mit NaSSA ein 6,6-fach höheres Chancenverhältnis auf eine Response als auf eine Nonresponse (95% KI 0,751; 57,543). Unter Behandlung mit SSNRI dagegen scheint für Nonsuppressoren das Chancenverhältnis auf eine Response geringer (1/5) als auf eine Nonresponse (OR = 0,2; 95% KI 0,057; 0,889). Das bedeutet in der Behandlung schwer depressiver Nonsuppressoren möglicherweise einen Vorteil für Mirtazapin und in der Behandlung depressiver Suppressoren ein Vorteil für SSRI bzw. Venlafaxin.

Wie in Kapitel 2.5.1 referiert, liegen bisher fast ausnahmslos klinische Vergleichsstudien vor, in denen ältere trizyklische Antidepressiva oder Substanzen untersucht wurden, die entweder überwiegend die noradrenerge oder die serotonerge Neurotransmission erhöhen. Bei Nonsuppressoren zeigte sich dabei eine gewisse Überlegenheit noradrenerger und trizyklischer Antidepressiva gegenüber serotonergen Substanzen (Arato et al. 1984; Brown et al. 1980; Fraser 1983; Gitlin and Gerner 1986; Kin et al. 1997). Die Untersuchungsergebnisse unterstützen aber insgesamt eher nicht die Hypothese einer neurotransmitter-spezifischen Response in Abhängigkeit vom DST-Status vor Behandlungsbeginn (Gitlin and Gerner 1986; Glassman et al. 1987; Ribeiro et al. 1993). Vergleichende Studien zum DST als Prädiktor für das Ansprechen auf die Therapie mit Mirtazapin und Venlafaxin liegen - soweit bekannt - bisher nicht vor.

Auch zum differentiellen Einfluss einzelner antidepressiver Substanzen auf die HHN-Achse liegen bislang nur einzelne klinische Studien vor (vgl. Kapitel 2.4.2). Vergleichsweise gut untersucht ist die Veränderung der HHN-Aktivität unter dem Einfluss trizyklischer Antidepressiva, insbesondere Amitriptylin (Deuschle et al. 2003; Heuser et al. 1998; 1996), die nahe legen, dass die antidepressive Wirkung von Amitriptylin wenigstens teilweise auf eine direkte Beeinflussung der HHN-System-Aktivität zurückzuführen ist (Heuser 1998). Unter Mirtazapin ist eine akute Inhibition der Cortisol- und ACTH-Ausschüttung beschrieben (Laakmann et al. 2003; 2004; Schule et al. 2003a; Schule et al. 2003b). Zum Einfluss von SSRIs auf die HHN-Achse liegen widersprüchliche Befunde vor (Deuschle et al. 2003; Inder et al. 2001; Nickel et al. 2003; Young et al.

2004). Nach einer bisher unveröffentlichten Untersuchung von Deuschle (Vortrag DGPPN-Kongress 2006) führten Paroxetin (SSRI) und Venlafaxin (SSNRI) zu keiner wesentlichen Änderung der HHN-Aktivität. Mirtazapin (NaSSA) dagegen dämpfte die HHN-Aktivität bei Therapie-Respondern und –Nonrespondern. Diskutiert wird eine Hemmung der hypothalamischen Freisetzung von CRH durch 5HT₂- und H₁-antagonistische Effekte (Schüle 2006, Vortrag DGPPN-Kongress). Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass verschiedene Antidepressiva die HHN-Achsenaktivität tatsächlich unterschiedlich beeinflussen. Wie in Kapitel 2.4 dargestellt beruht der Wirkmechanismus der Antidepressiva möglicherweise auf einer Verbesserung der Funktion von Glucocorticoid- (und Mineralocorticoid-) Rezeptoren und/oder einer Hochregulierung dieser Rezeptoren im Hippocampus, in deren Folge sich die gestörte Rückkopplung der HHN-Achse normalisiert, so dass eine adäquate Funktionsfähigkeit des Systems wiederhergestellt wird (Holsboer and Barden 1996; Holsboer 2000b). Dieser Effekt könnte u.a. mit der chemischen Struktur bzw. dem pharmakologischen Wirkmechanismus, d.h. mit der differentiellen Veränderung der Neurotransmitterkonzentrationen durch diese Medikamente zusammenhängen (Pariante and Miller 2001).

SSRIs und SSNRI zeichnen sich durch eine hohe Affinität zu Serotoninrezeptoren aus, wobei der SSNRI Venlafaxin in höherer Dosierung zusätzlich eine signifikante Hemmung der Noradrenalinwiederaufnahme bewirkt. Möglicherweise kommt diese Hemmung bei einer Dosierung von 150 mg – wie sie in der vorliegenden Untersuchung für den dualen Wirkmechanismus zugrunde gelegt wurde - noch nicht zum Tragen, so dass hier tatsächlich von einem monoaktiven Wirkmechanismus ausgegangen werden muss. Unter dieser Prämisse würden Suppressoren eher unter Antidepressiva respondieren, die selektiv oder überwiegend die serotonerge Neurotransmission erhöhen, Nonsuppressoren dagegen eher unter Substanzen, die weniger selektiv verschiedene Neurotransmittersysteme ansprechen, wie dies für Mirtazapin und die hier nicht untersuchten älteren TZA bzw. NSMRI gezeigt wurde. Daraus folgt, dass Mirtazapin in der Behandlung depressiver Nonsuppressoren möglicherweise einen Vorteil bietet.

Weiterhin war in der vorliegenden Untersuchung die Ansprechrate auf eine zusätzliche EKT (*Hypothese 2b*) für Nonsuppressoren tendenziell höher als für Suppressoren (100 vs. 68,2%; $p < 0,147$). Dieser Unterschied ist auf dem 5%-Niveau nicht signifikant, was u.a. mit der kleinen Fallzahl ($n=29$) zusammenhängen könnte, der einen β -Fehler (Annahme der Nullhypothese, obwohl diese falsch ist) eher möglich macht. Die erhöhte Ansprechrate von Nonsuppressoren könnte mit dem höheren Schweregrad der depres-

siven Erkrankung, dem Vorhandensein psychotischer Symptome sowie dem geringeren Anteil an psychiatrischen Nebendiagnosen bei diesen Patienten zusammenhängen. Mit diesen Merkmalen stellen Nonsuppressoren eher als Suppressoren eine Patientengruppe dar, die für eine erfolgreiche EKT prädestiniert scheint (Folkerts 1997). Wie in Kapitel 2.4.2 referiert, wurde nach erfolgreicher EKT wiederholt eine Normalisierung der HHN-Achse im DST beschrieben (Albala et al. 1981; Coryell 1986; Grunhaus et al. 1987a; McAllister and Price 1986; Papakostas et al. 1981). In verschiedenen klinischen Vergleichsstudien wurde eine bevorzugte Response von Nonsuppressoren auf eine EKT gezeigt (Ames et al. 1984; Coryell 1982; Dratcu and Galil 1989; Extein et al. 1982; Kirstein 1984; McLeod 1970). Andere dagegen konnten diese Befunde nicht replizieren (Clower 1986; Fink et al. 1987; Katona et al. 1987; Lipman et al. 1986b; Palmer et al. 1990; Ribeiro et al. 1993). Insgesamt weisen die vorliegenden Daten darauf hin, dass der frühzeitige Einsatz einer begleitenden EKT bei schwer depressiven Nonsuppressoren gerechtfertigt sein könnte.

Gleiches gilt möglicherweise für den Einsatz begleitender Neuroleptika. Die Ansprechrate von Nonsuppressoren auf Neuroleptika war tendenziell höher als bei Suppressoren (83,3 vs. 73,9%; $p = n.s.$). Die Odds Ratio für die Ansprechrate auf Neuroleptika (1,8; 95% KI 0,501; 6,216) weist ebenfalls auf ein höheres Chancenverhältnis für Nonsuppressoren hin, auf die begleitende Behandlung mit Neuroleptika zu respondieren. Auch diese Beobachtung hängt am ehesten mit dem signifikant häufigeren Auftreten von psychotischen Symptomen bei Nonsuppressoren zusammen.

In der Ansprechrate auf eine begleitende Behandlung mit Lithium (*Hypothese 2c*) konnten keine Unterschiede zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren festgestellt werden. Dies stimmt mit Daten von Alvarez et al. (1997) und Bschor et al. (2003b) überein, nach denen der prädiktive Wert des DST unter einer Kombinationsbehandlung von Antidepressiva und Lithium nur gering war. Unter Augmentation mit Lithium, einem Medikament, das die serotonerge Neurotransmission auf verschiedensten Ebenen verstärkt, wurde eher eine Aktivierung des HHN-Systems gezeigt (Bschor et al. 2002; 2003a; 2003b), die auf einen direkten Effekt von Lithium zurückgeführt wurde (Eichmann 2004). Auch unter einer Lithiumprophylaxe zeigten klinisch stabile Patienten nicht notwendigerweise eine Normalisierung der HHN-Dysregulation (Deshauer et al. 1999; Deshauer et al. 2003).

6.3 Methodenreflexion

Das Verhältnis von Suppressoren zu Nonsuppressoren beträgt in der vorliegenden Untersuchung 73,3 zu 26,7%, d.h. 118 Suppressoren standen 43 Nonsuppressoren gegenüber. Für diese im Vergleich zur Literatur relativ niedrige Nonsuppressionsrate (Arana et al. 1985a; Carroll et al. 1981; Glassman et al. 1987) können mehrere Gründe diskutiert werden. Zum einen wurde ein, wie von Carroll et al. (1981) zur Standardisierung des DST bereits vorgeschlagen, im Vergleich zu anderen Studien (Dettling 2000; Dratcu and Calil 1989; Rush et al. 1996) jedoch relativ hoher Cut-off-Wert (138 nmol/l) zur Dichotomisierung des Suppressionstatus herangezogen. Bei einem Cut-off-Wert von 110 nmol/l würde sich das Verhältnis Suppressoren zu Nonsuppressoren auf 112 zu 49 verschieben. Wie in Kapitel 2.2.2 dargestellt, steigt bei einem hohen Cut-off-Wert das Risiko für falsch negative Befunde; bei einem niedrigen Cut-off-Wert dagegen erhöht sich das Risiko für falsch positive Befunde, d.h. die Sensitivität des DST lässt sich auf Kosten der Spezifität erhöhen.

Darüber hinaus wurden relativ strenge Ein- bzw. Ausschlusskriterien für die DST-Stichprobe gewählt. So erfolgte vor dem Hintergrund der in Kapitel 2.3 dargestellten HHN-Systemveränderungen bei anderen psychiatrischen Erkrankungen eine sorgfältige Auswahl auszuschließender Diagnosen. Da – wie in Kapitel 2.4.2 ausgeführt – während der medikamentösen antidepressiven Behandlung bereits innerhalb weniger Tage eine Veränderung der Cortisol-suppression eintreten kann (Deuschle et al. 1997a; Laakmann et al. 2004; Schule et al. 2003a; 2003b) wurden nur Patienten eingeschlossen, deren DST innerhalb der ersten Woche nach stationärer Aufnahme durchgeführt worden war. Weiterhin ausgeschlossen wurden Patienten mit nicht plausiblen Laborwerten, die z.B. darauf hindeuteten, dass die Dexamethasoneinnahme nicht erfolgt war.

Viele Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt medikamentös vorbehandelt. Legt man eine medikamentöse wash-out Phase von 3 Tagen zugrunde, beträgt der Anteil vorbehandelter Patienten fast 90%. Dies bedeutet, dass praktisch alle Patienten zum Zeitpunkt des DST unter dem Einfluss von Psychopharmaka standen, die potentiell die Aktivität der HHN-Achse beeinflussen können. Von den meisten Psychopharmaka, insbesondere hohen Dosen Benzodiazepinen (Holsboer et al. 1992; Wichniak et al. 2004), Neuroleptika (Devanand et al. 1984; Lammers et al. 1995) und Antidepressiva wie Mir tazapin (Laakmann et al. 1999; Schule et al. 2002) oder trizyklischen Substanzen (Deuschle et al. 2003; Frieboes et al. 2003; Heuser et al. 1996) ist bekannt, dass sie zu einer Suppression der HHN-Achse und damit zu einer abgeschwächten Cortisolantwort

führen können, was wiederum den Anteil falsch negativer Befunde erhöht. In der vorliegenden Untersuchung wurden nur Patienten mit hohen Dosen Benzodiazepinen sowie Depot-Neuroleptika excludiert. Als gesichert gilt, dass eine Medikation mit Carbamazepin über eine Cytochrom-P450-Enzyminduktion zum beschleunigten Abbau von Dexamethason und damit zu falsch positiven Befunden führen kann (De la Fuente et al. 2002; Guthrie 1991; Keitner et al. 1989; von Bardeleben et al. 1988; Watson et al. 2004; Zobel et al. 2001). In der vorliegenden Untersuchung wurden deshalb alle mit Carbamazepin vorbehandelten Patienten (alle waren ausnahmslos Nonsuppressoren) ausgeschlossen. Durch diese Ausschlusskriterien wurde die Gefahr falsch positiver Befunde verringert, die falsch negativer dagegen erhöht, was in der Summe zu einem geringeren Anteil an Nonsuppressoren geführt haben dürfte. Die medikamentöse Vorbehandlung dürfte allerdings auch in kontrollierten Studien ein Problem darstellen, da es ethisch zweifelhaft erscheint, schwer depressiven Patienten über die ersten Behandlungstage hinweg beispielsweise Benzodiazepine vorzuenthalten.

Weiterhin sind sowohl die Häufigkeit der Messungen (Carroll et al. 1981; Glassman et al. 1987) als auch die Messzeitpunkte zu berücksichtigen (Wust et al. 2000). Die vorliegende Untersuchung basiert auf *einem* DST; der basale Cortisolspiegel wurde unabhängig von der Aufwachzeit morgens um 8 Uhr, der post-Dexamethason-Cortisolspiegel am nächsten Tag um 15 Uhr bestimmt. Bekanntermaßen kann allein durch die Erhöhung der Messzeitpunkte die Sensitivität des DST erhöht werden (Goggans et al. 1983; Rush et al. 1996). In der Zusammenschau ist in der vorliegenden Untersuchung eher von einem hohen Anteil falsch negativer Befunde auszugehen, was zugunsten einer höheren Spezifität, aber zu Lasten einer geringeren Sensitivität (d.h. geringeres Risiko für falsch positive Befunde) ging. Derartige Verzerrungen, die in einer retrospektiven, naturalistischen Studie kaum zu vermeiden sind, verringern in der Regel den wissenschaftlichen Wert einer solchen Untersuchung. Der hier gewählte Ansatz bietet aber auch Vorteile. Zunächst konnte der DST aufgrund der einfachen Durchführung und fehlender Nebenwirkungen nach Aufklärung und Einverständnis der Patienten problemlos in die Klinikroutine implementiert werden. Die Patienten mussten nicht in eine komplizierte Studie einwilligen; durch diese niedrige Schwelle gab es so gut wie keine Selektion bei der Rekrutierung der Patienten. Die medikamentöse Behandlung wurde durch den behandelnden Arzt und nicht von einem vorgegebenen Studiendesign bestimmt. Die vorliegende Untersuchung bildet damit Behandlungsverläufe ab, wie sie in der psychiatrischen Klinik tatsächlich vorkommen. Diese Nähe zum klinischen Alltag

war durchaus erwünscht, komplizierte aber durch die Fülle medikamentöser und nicht-medikamentöser Behandlungsoptionen gleichzeitig die Auswertung. Bei dem Ziel, alle vorhandenen Daten auszuwerten, mussten Vereinfachungen vorgenommen werden. So konnten medikamentöse Interaktionen sowohl zwischen antidepressiven als auch zwischen antidepressiven und anderen psychiatrischen Begleitsubstanzen nur eingeschränkt berücksichtigt werden. Im Hinblick auf die Fragestellung und das Ziel, nämlich dem klinisch tätigen psychiatrischen Kollegen Entscheidungshilfen bei der Auswahl der initialen antidepressiven Behandlung schwer depressiver Nonsuppressoren an die Hand zu geben, wurde der Fokus letztlich auf den Vergleich der Responseraten auf die unterschiedlichen antidepressiven Substanzklassen gelegt.

In der vorliegenden Untersuchung - wie auch in anderen kontrollierten Medikamentenstudien - wird davon ausgegangen, dass der beobachtete Behandlungserfolg ausschließlich auf die verabreichten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien zurückzuführen sei. Tatsächlich muss davon ausgegangen werden, dass sich die Reaktion auf eine antidepressive Behandlung als summarischer Effekt einer ganzen Reihe von Einflussfaktoren wie dem stationären Setting, der Arzt-Patient-Beziehung, der individuellen Erwartungshaltung der beteiligten Personen sowie psychotherapeutischer Effekte und sozialer Faktoren darstellt. Intensität und Einfluss derartiger Faktoren sind in kontrollierten klinischen Studien durch die intensive Betreuung des Patienten (wöchentliche Kontrolluntersuchungen, häufige klinische Visiten etc.) eher als noch höher einzuschätzen und führen auch in Placebo-Gruppen zu dem bekanntermaßen großen Behandlungseffekt (Kasper et al. 2005). Ein retrospektiver, naturalistischer Ansatz bietet wiederum den Vorteil unselektierter Einflussfaktoren, wie sie im Rahmen einer „normalen“ klinisch-psychiatrischen Behandlung eben vorkommen. Zudem erfolgte die Therapieauswahl des behandelnden Arztes ohne Kenntnis der DST-Befunde. Dieses Vorgehen erfüllt zwar nicht die Kriterien einer klassischen Verblindung, erfolgte aber unter quasi verblindeten Bedingungen. Solange nicht der Anspruch erhoben wird, die vorliegenden Daten seien mit denen aus einer kontrollierten Studie gleichzusetzen, hat der hier vorgelegte naturalistische Ansatz also durchaus einen hohen wissenschaftlichen Wert.