

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Direktorin: Prof. Dr. Isabella Heuser

Überaktivität im Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-  
System als Prädiktor für eine bevorzugte Therapieresponse auf  
neuere, dual wirksame Antidepressiva?  
Eine retrospektive naturalistische Studie

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der  
medizinischen Doktorwürde  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von Brigitte Schulz-Ratei  
aus Köln

Referent: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. I. Heuser-Gervais

Korreferent: Prof. Dr. med. H.- Chr. Deter

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin  
Berlin  
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 11.09.2007

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

## Erklärung

„Ich, Brigitte Schulz-Ratei, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Überaktivität im Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System als Prädiktor für eine bevorzugte Therapieresponse auf neuere dual wirksame Antidepressiva? Eine retrospektive, naturalistische Studie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 19.12.2006

**Vorwort**

Das Zustandekommen der vorliegenden Arbeit geht auf eine Anregung von Frau Dr. med. Gisela Dimroth zurück, die mich ermutigte, dieses lange geplante Vorhaben anzugehen.

Frau Prof. Dr. med. Isabella Heuser machte mich auf das Thema aufmerksam und unterstützte mich als externe Kollegin dabei, die Arbeit durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. phil. Nicole Christine Schommer für die Betreuung und die vielen inhaltlichen Anregungen und Diskussionen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn PD Dr. med. Ion Anghelescu für die freundliche und prompte Beratung bei pharmakologischen Fragen.

Herrn Dr. Peter Schlattmann vom Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Frau König und Frau Schultz aus dem Archiv sowie Herrn Lippolt aus der Dokumentation gilt mein Dank für die unkomplizierte Zusammenarbeit über viele Wochen.

Ganz besonders danken möchte ich meinem Mann und meinen Töchtern Domenica, Käthe und Charlotte, die mich während der letzten Monate manchmal entbehrt haben.

**Inhaltsverzeichnis**

1	Einleitung.....	1
2	Theoretischer Hintergrund .....	4
2.1	Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System.....	4
2.1.1	Aktivierung stress-responsiver Systeme.....	6
2.1.2	(Patho-) physiologische Effekte von Cortisol.....	8
2.1.3	Messung der basalen Aktivität.....	9
2.1.4	Funktionstests.....	10
2.2	Neuroendokrine Veränderungen bei der Depression.....	12
2.2.1	Das HHN-System in der Depression.....	12
2.2.2	Der DST als diagnostischer Test – ein Überblick.....	17
2.2.3	Intervenierende Variablen.....	20
2.2.3.1	Die Pharmakokinetik von Dexamethason.....	20
2.2.3.2	Krankheitsvariablen.....	21
2.2.3.3	Alter und Geschlecht.....	24
2.2.3.4	Medikamente und Medikamentenentzug.....	25
2.3	Das HHN-System bei anderen psychiatrischen Erkrankungen....	27
2.4	Der Einfluss von Antidepressiva auf die HHN-Achse.....	30
2.4.1	Präklinische Daten.....	30
2.4.2	Klinische Daten.....	32
2.5	Der DST als Prädiktor für das Ansprechen auf eine Behandlung	36
2.5.1	Der DST als Prädiktor für das Ansprechen auf neurotransmitter-spezifische Antidepressiva.....	38
2.5.2	Der DST als Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf	41
2.6	Aktueller Forschungsstand.....	43
2.7	Medikamentöse Behandlung der Depression.....	44
2.7.1	Einteilung der Antidepressiva nach Rezeptorprofil.....	44
2.7.2	Antidepressive Wirksamkeit.....	46
2.7.3	Behandlungsleitlinien.....	48

3	Fragestellung und Hypothesenbildung.....	51
3.1	Hypothesen zum Einfluss von Krankheits- und demographischen Variablen auf HHN-Systemveränderungen in der Depression.....	51
3.2	Hypothesen zur Therapieresponse auf monoaktive versus dual wirksame Antidepressiva in Abhängigkeit vom DST-Status.....	54
4	Darstellung der Untersuchung.....	58
4.1	Beschreibung und Auswertung der Gesamtstichprobe.....	62
4.1.1	Allgemeine Krankheitsdaten.....	62
4.1.2	Klinischer Verlauf.....	68
4.1.3	Behandlungsdaten.....	70
5	Darstellung der Ergebnisse zum DST.....	81
5.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	81
5.2	Suppressionsstatus.....	83
5.3	Überprüfung der Hypothesen zum Einfluss von Krankheits- und demographischen Variablen auf den Suppressionsstatus in der Depression.....	85
5.4	Überprüfung der Hypothesen zur Therapieresponse auf monoaktive versus dual wirksame Antidepressiva in Abhängigkeit vom Suppressionsstatus im DST.....	90
6	Diskussion.....	97
6.1	Der Einfluss von konfundierenden Variablen auf den Suppressionsstatus.....	97
6.2	Therapieresponse in Abhängigkeit vom Suppressionsstatus.....	101
6.3	Methodenreflexion.....	105
7	Zusammenfassung und Ausblick.....	108
	Literaturverzeichnis.....	110

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (modifiziert n.Hübl 2005).....	5
Abbildung 2: Stressachsen vom Hypothalamus zur Nebenniere.....	7
Abbildung 3: Relative Häufigkeiten der Hauptdiagnosen nach ICD 10.....	63
Abbildung 4: Absolute Häufigkeiten psychiatrischer Nebendiagnosen.....	66
Abbildung 5: Absolute Häufigkeiten nicht-psychiatrischer Diagnosen nach ICD-10.....	68
Abbildung 6: Durchschnittliche HAMD-21-Scores im Behandlungsverlauf.....	69
Abbildung 7: Relative Häufigkeiten von Non- und Teilresponse, Response und Remission.....	70
Abbildung 8: Relative Häufigkeiten der Anzahl der verabreichten Antidepressiva im Behandlungsverlauf.....	71
Abbildung 9: Absolute Häufigkeiten der verordneten Antidepressiva im Behandlungsverlauf; Einteilung nach Wirkmechanismus.....	72
Abbildung 10: Absolute Häufigkeiten der verordneten Antidepressiva bei Entlassung; Einteilung nach Wirkmechanismus.....	75
Abbildung 11: Relative Häufigkeiten der verordneten Antidepressiva bei Entlassung; Einteilung nach Wirkmechanismus.....	76
Abbildung 12: Vergleich der relativen Häufigkeiten des überwiegenden antidepressiven Wirkmechanismus bei Entlassung (ausschließlich monoaktive gegenüber mindestens einer dual wirksamen Substanz) nach dem Schweregrad der depressiven Episode.....	77
Abbildung 13: Absolute Häufigkeiten der medikamentösen und nicht- medikamentösen psychiatrischen Begleitbehandlung im Behandlungsverlauf.....	78
Abbildung 14: Mittlere Plasmacortisolspiegel in nmol/l vor (Cortisol basal) und nach Dexamethason (Cortisol II).....	83
Abbildung 15: Mittlere Plasmacortisolspiegel in nmol/l vor (Cortisol basal) und nach Dexamethason (Cortisol II) bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	84

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Einteilung der monoaminergen und duoaminergen Antidepressiva nach ihrem primären Wirkmechanismus (aus Anghelescu 2005)....	45
Tabelle 2:	Einteilung der verabreichten Antidepressiva nach monoaminergem und duoaminergem Wirkmechanismus in Anlehnung an Anghelescu (2005).....	59
Tabelle 3:	Alter, Ersterkrankungsalter, Erkrankungsdauer, Anzahl depressiver Episoden und stationäre/teilstationäre Verweildauer.....	63
Tabelle 4:	Absolute und relative Häufigkeiten verschiedener Krankheitsvariablen.....	64
Tabelle 5:	HAMD-21-Scores, GAF- und CGI-1-Werte bei Aufnahme und Entlassung.....	69
Tabelle 6:	Relative Häufigkeiten der verordneten Antidepressiva im Behandlungsverlauf nach Altersgruppen (Jüngere: < 55 Jahre, Ältere: ≥ 55 Jahre).....	73
Tabelle 7:	Relative Häufigkeiten der verordneten Antidepressiva im Behandlungsverlauf nach dem Schweregrad der depressiven Episode; Einteilung nach Wirkmechanismus.....	73
Tabelle 8:	Relative Häufigkeiten der verordneten Antidepressiva bei Entlassung nach dem Schweregrad der depressiven Episode; Einteilung nach Wirkmechanismus.....	76
Tabelle 9:	Ansprechraten (Response/Remission im Verhältnis zur Anzahl der Verordnungen) auf monoaktive (SSRI) und dual wirksame Antidepressiva (NaSSA, SSNRI).....	78
Tabelle 10:	Relative Häufigkeiten der psychiatrischen medikamentösen und nicht-medikamentösen Begleitbehandlung im Behandlungsverlauf nach Schweregrad der depressiven Episode.....	79
Tabelle 11:	Relative Häufigkeiten der psychiatrischen medikamentösen und nicht-medikamentösen Begleitbehandlung im Behandlungsverlauf nach Altersgruppen (Jüngere: < 55 Jahre, Ältere: ≥ 55 Jahre).....	79

Tabelle 12: Ansprechraten (Response/Remission im Verhältnis zur Verordnungshäufigkeit) auf die begleitende Behandlung mit Lithium, Antikonvulsiva, Neuroleptika und EKT zum Entlassungszeitpunkt..	80
Tabelle 13: Mittlere Messwerte $\pm$ 1 SD für Cortisol basal, Cortisol II und individuelle Suppression (Cortisol basal minus Cortisol II) in nmol/l bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	84
Tabelle 14: HAMD-21-Scores, CGI-1- und GAF-Werte bei Aufnahme bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	85
Tabelle 15: Relative Häufigkeiten der Variablen „Schwere der depressiven Erkrankung“ und „psychotische Symptome“ bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	86
Tabelle 16: Ersterkrankungsalter, Erkrankungsdauer, Anzahl depressiver Episoden und stationäre Verweildauer bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	87
Tabelle 17: Relative Häufigkeiten einer positiven Familienanamnese (FA) und eines Suizidversuchs (SV) vor Aufnahme oder in der Anamnese bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	88
Tabelle 18: Relative Häufigkeiten psychiatrischer Nebendiagnosen (ND) bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	88
Tabelle 19: Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervall verschiedener unabhängiger Variablen auf die abhängige Variable „Suppressionsstatus“.....	89
Tabelle 20: Absolute und relative Häufigkeiten der verordneten Antidepressiva (Einteilung nach Wirkprofil) sowie der medikamentösen und nicht-medikamentösen Begleitbehandlung im Behandlungsverlauf bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	91
Tabelle 21: Absolute und relative Häufigkeiten der verordneten Antidepressiva sowie der medikamentösen und nicht-medikamentösen Begleitbehandlung bei Entlassung bei Suppressoren und Nonsuppressoren.	92
Tabelle 22: Absolute und relative Häufigkeiten von Teilresponse (Reduktion im HAMD-21-Score 25-49%), Response (Reduktion $\geq$ 50%) und Remission (Reduktion $\geq$ 50% und Endpunkt-Score $\leq$ 8) bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	92

---

Tabelle 23: HAMD-21-Scores, GAF-, GGI-1- und CGI-2-Werte bei Entlassung bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	93
Tabelle 24: Ansprechraten (Response/Remission im Verhältnis zur Anzahl der Verordnungen) auf monoaktive (SSRI) und dual wirksame Antidepressiva (NaSSA, SSNRI), Lithium, Neuroleptika und EKT...	94
Tabelle 25: Ansprechraten (Response/Remission im Verhältnis zur Anzahl der Verordnungen) auf monoaktive (SSRI) und dual wirksame Antidepressiva (NaSSA, SSNRI), Lithium, Neuroleptika und EKT bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	94
Tabelle 26: Odds Ratios der Ansprechraten von Nonsuppressoren auf NaSSA, SSNRI und Neuroleptika.....	95

**Abkürzungsverzeichnis**

ACTH	adrenocorticotropes Hormons
AD	Antidepressiva
AMI	Amitriptylin
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
APA	American Psychiatric Assoziation
AVP	Arginin-Vasopressin
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBG	Corticosteroidbindendes-Globulin
CGI	Clinical Global Impressions
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRH-Test	Corticotropin-Releasing-Hormon-Stimulationstest
DA	Dopamin
DES	Desipramin
Dex	Dexamethason
Dex/CRH-Test	kombinierter Dexamethason-Suppressions-/Corticotropin-Releasing-Hormon-Stimulationstest
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DST	Dexamethason-Suppressions-Test
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
FA	Familienanamnese
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GAF	Global Assessment of Functioning Scale
GC	Glucocorticoide
GR	Glucocorticoid-Rezeptor
HAMD	Hamilton-Depressionsskala
HHN	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde
5-HT	Serotonin
ICD-10	Internationale Klassifikation psychischer Störungen
IMI	Imipramin
KI	Konfidenzintervall

LR	Likelihood-Ratio
MAO-H	Monoaminoxidase-Hemmer
MDE	Major depressive disorder
MR	Mineralocorticoid-Rezeptor
NA	Noradrenalin
NaRI	selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
NaSSA	noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva
ND	Nebendiagnose
NDRI	Noradrenalin- und Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
NNT	Number Needed to Treat
n.s.	nicht signifikant
NSMRI	nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren
OR	Odds Ratio
SA	Sympatho-Adrenal
SSNRI	selektive Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SSRI	selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SV	Suizidversuch
TZA	Trizyclische Antidepressiva
WFSBF	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
ZNS	Zentrales Nervensystem