

2 Theoretischer Hintergrund

Im ersten Teil dieses Kapitels wird zunächst das HHN-System als biologischer Regelkreis dargestellt sowie die spezifischen Veränderungen bei der Aktivierung stress-responsiver Systeme (Abschnitt 2.1.1) und die mit der Hypercortisolämie verbundenen pathophysiologischen Folgen aufgezeigt (Abschnitt 2.1.2). Die Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der basalen Aktivität des HHN-Systems sowie die wichtigsten Funktionstests werden in Abschnitt 2.1.3 bzw. 2.1.4 vorgestellt. Im zweiten Teil des Kapitels erfolgt die Einordnung der Veränderungen der HHN-Achse in das Krankheitsbild der Depression. Nach Diskussion der neuroendokrinen Veränderungen anhand der bereits eingeführten dynamischen Tests (Abschnitt 2.2.1) werden die anfänglichen Bemühungen skizziert, den DST als diagnostischen Test zu etablieren (Abschnitt 2.2.2). Bei der Interpretation der DST-Ergebnisse sind neben der Pharmakokinetik von Dexamethason (Abschnitt 2.2.3.1) krankheitsspezifische (Abschnitt 2.2.3.2) und demographische Variablen (Abschnitt 2.2.3.3) sowie der Einfluss von Medikamenten (Abschnitt 2.2.3.4) zu berücksichtigen. Danach erfolgt eine kurze Einordnung neuroendokriner Veränderungen bei anderen psychiatrischen und nicht-psychiatrischen Erkrankungen (Abschnitt 2.3). Veränderungen im HHN-System unter antidepressiver Behandlung werden im Abschnitt 2.4 behandelt. Im Weiteren wird auf die für die vorliegende Arbeit relevanten Forschungsergebnisse in Bezug auf den DST als Prädiktor für das Ansprechen auf eine (spezifische) medikamentöse Behandlung (Abschnitt 2.5 und 2.5.1) sowie den weiteren Krankheitsverlauf eingegangen (Abschnitt 2.5.2). Eine Zusammenfassung des aktuellen Forschungsstands folgt in Abschnitt 2.6. Im letzten Teil des Kapitels geht es um die medikamentöse Behandlung der Depression. Nach kurzer Darstellung der heute üblichen Einteilung der Antidepressiva nach Rezeptorprofil (Abschnitt 2.7.1) folgt ein Überblick über Studien zur Wirksamkeit antidepressiver Medikamente (Abschnitt 2.7.2) sowie ausgewählter Behandlungsleitlinien (Abschnitt 2.7.3), aus der sich die Begründung der in dieser Arbeit vorgenommenen Differenzierung zwischen monoaktiven und dual wirksamen Substanzen ergibt.

2.1. Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System

Das HHN-System wird als komplexer biologischer Regelkreis von verschiedenen zentralen und basalen Faktoren beeinflusst. Der Hypothalamus stellt mit seinen multiplen afferenten und efferenten Verbindungen u.a. vom Cortex, vom Thalamus, dem Locus coeruleus, vom Hippocampus, der Amygdala und weiteren Teilen des limbischen

Systems³ die zentrale Regulationsstruktur des HHN-Systems dar (Silbernagel 2003). Bei der Aktivierung des HHN-Systems spielt die Produktion und Freisetzung von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) in Synergie mit Arginin-Vasopressin (AVP) eine zentrale Rolle (Barden et al. 1995)⁴. Beide Neuropeptidhormone werden in den paraventriculären Neuronen des Hypothalamus gebildet. CRH gelangt vom Hypothalamus in die Venen des Hypophysenvorderlappens und stimuliert dort die äquimolare Produktion und Freisetzung von adrenocorticotropem Hormon (ACTH). ACTH wird in die Zirkulation freigesetzt und induziert in der Nebennierenrinde (NNR) die Produktion und Freisetzung von Cortisol.

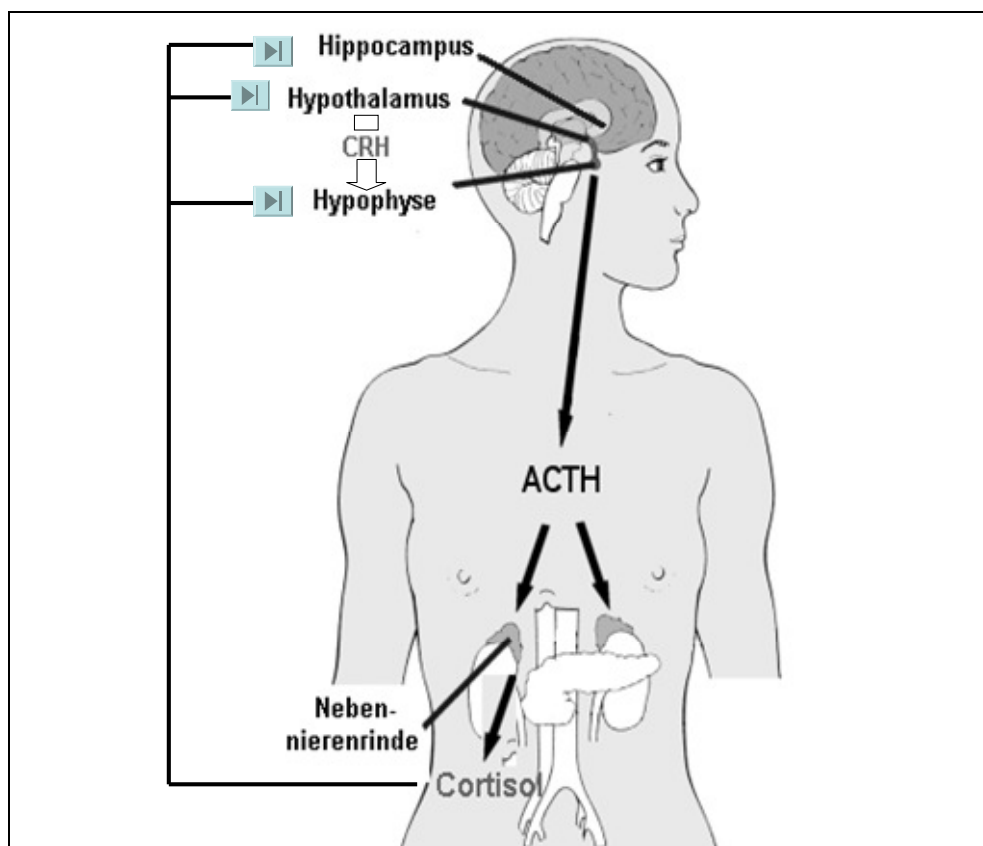


Abb. 1: Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (modifiziert n.Hübl 2005)

Bei der Feinabstimmung dieses Systems müssen verschiedene „Signalgeber“ miteinander koordiniert werden: zunächst unterliegt die Cortisolfreisetzung einer vom Nucleus

³ Die funktionelle Kopplung zwischen Limbischem System und Hypothalamus ist – was die Steuerung der Hypophysen-Nebennieren-Funktion betrifft – derartig eng, dass sogar von einer limbisch-hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse gesprochen wird (Schürmeyer 1989).

⁴ Die sekretorische Aktivität des HHN-Systems wird von verschiedenen Neurotransmittern (Serotonin, Acetylcholin, Adrenalin, Noradrenalin, GABA) und Neuropeptiden (u.a. ANP) moduliert (Holsboer et al. 1992).

suprachiasmaticus gesteuerten circadianen Rhythmik. Dieser spontane Tag-Nacht-Rhythmus reguliert die basale Hormonfreisetzung und folgt einem typischen Muster, das - entsprechend der aktivierenden Wirkung von Cortisol auf den Organismus - gegen Mitternacht die niedrigsten und morgens ca. 30 Minuten nach dem Erwachen die höchsten Werte zeigt (Wust et al. 2000). Daneben ist eine komplexe stressinduzierte Aktivierung des Systems bekannt, in die verschiedene afferente Impulse aus mehreren Hirnregionen involviert sind (Schürmeyer 1989). Als selbstregulatorisches System wird die HHN-Achse zusätzlich über eine meist negative Rückkopplung (Feedback) von frei zirkulierendem Cortisol (und ACTH) gesteuert. Diese autoregulatorischen Feedback-Mechanismen vollziehen sich auf drei anatomischen Ebenen, wobei schnelle (Sekunden bis zu 10 Minuten), intermediäre (bis zu 2 Stunden) und langsame (mehrere Stunden) Rückkopplungsschleifen unterschieden werden (Holsboer et al. 1992). Auf der Ebene des Hypophysenvorderlappens erfolgt die Rückkopplungshemmung via ACTH, auf der Ebene des Hippocampus und hypothalamischer Kernareale via CRH. In der stimulierten und unstimulierten Regulation des HHN-Systems sind zwei verschiedene Rezeptoren zu unterscheiden: die Mineralocorticoid- (MR) und die Glucocorticoid-Rezeptoren (GR) (Barden et al. 1995). Beide sind in die homöostatische Kontrolle des HHN-Systems involviert, unterscheiden sich aber in Verteilung, Affinität zum Liganden und Bindungskapazität⁵. Dies ermöglicht eine fein abgestimmte physiologische Antwort auf unterschiedlichste Plasma-Cortisolkonzentrationen. So vermitteln die MR vor allem die Effekte niedriger Cortisolkonzentrationen, während die GR die Effekte hoher Konzentrationen, z.B. im Verlauf tageszeitlicher Schwankungen, vor allem aber nach Stressexposition vermitteln und somit die Responsivität des HHN-Systems gewährleisten (Holsboer et al. 1992). Auf diese Weise wird der Cortisolspiegel zu einer geregelten Größe.

2.1.1 Aktivierung stress-responsiver Systeme

Das HHN-System stellt das wichtigste hormonelle Stressregulationssystem des Menschen dar und koordiniert – zusammen mit dem Sympatho-Adrenalen-System (SA-System) Anforderungen, die intern oder extern auf den Organismus einwirken (Übersicht bei Schürmeyer 1989). Körperliche Arbeit, psychische Belastung oder die Umstellung des Organismus auf Leistung führt über die Aktivierung des HHN-Systems

⁵ Während die MR, die überwiegend im Hippocampus exprimiert werden, eine höhere Affinität, aber niedrige Kapazität für Glucocorticoide haben und bei normalen Cortisol-Konzentrationen zu 90% besetzt sind, werden die GR, die im gesamten Gehirn gefunden werden, erst bei steigender Cortisolkonzentration besetzt (De Kloet et al. 1998).

zur gesteigerten Biosynthese und Freisetzung von Cortisol aus der Nebennierenrinde. Gleichzeitig werden über die Aktivierung des SA-Systems aus dem Nebennierenmark (NNM) Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin) freigesetzt. Daraus resultiert eine erhöhte Vigilanz und Aufmerksamkeitsfokussierung sowie metabolische Veränderungen (z.B. Durchblutungssteigerung lebenswichtiger Organe), während Funktionen, die nicht der akuten Situationsbewältigung dienen wie Libido, Schlafbedürfnis oder Hungergefühl, vermindert sind. Dieses Phänomen ist als physiologische Alarmreaktion oder akute Stressachse bekannt. Der erhöhte Cortisol- (und Katecholamin-) Spiegel ermöglicht die geforderte Steigerung der Leistungsfähigkeit und ist notwendig für das Überleben des Individuums. Bei der Stressantwort werden also in der Regel beide Systeme aktiviert; eines der zentralen Steuerelemente ist dabei CRH.

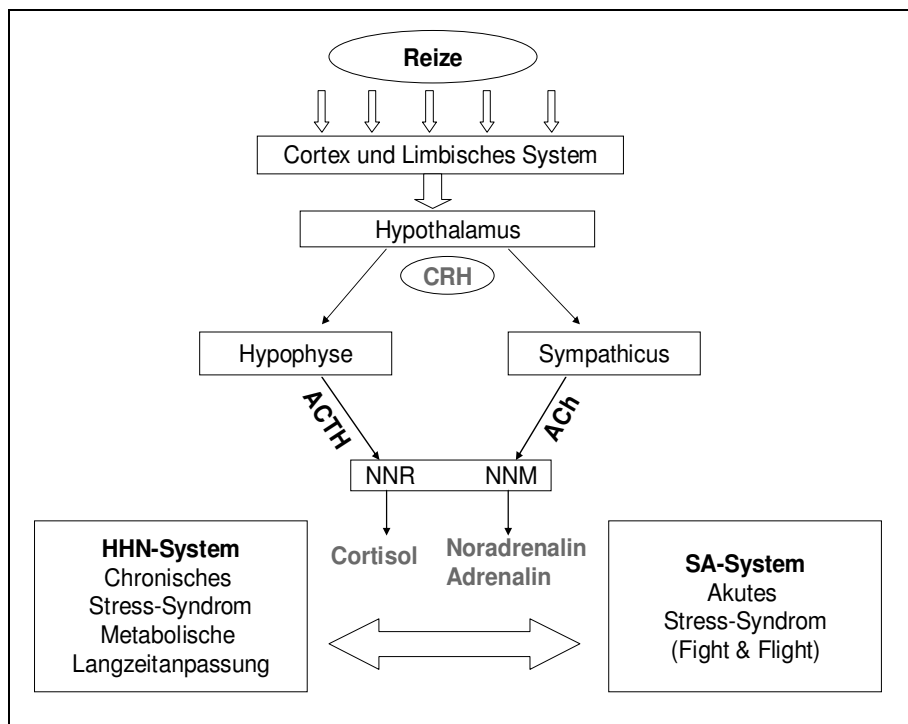


Abb. 2: Stressachsen vom Hypothalamus zur Nebenniere

Ein integraler Teil der Adaptation an Stress stellt die Absicherung des Organismus gegen eine Überreaktion dar. Wenn der Organismus die Stressantwort nicht beenden kann, wie z.B. bei chronischer Stressexposition, kann es zu einer anhaltenden Aktivierung dieser Systeme und damit zu pathologischen Veränderungen kommen (Strohle 2003). Im Rahmen einer anhaltenden Aktivierung können die Rückkopplungsmechanismen der HHN-Achse allmählich insuffizient werden, woraus eine dauerhafte

Erhöhung des Cortisolspiegels (Hypercortisolämie) resultiert (Holsboer 1989). Defizitäre Rückkopplungsmechanismen können genetisch kodiert, prämorbid erworben oder im Sinne einer Narbe Folge von Krankheit sein (Strohle 2003). Wie im weiteren Verlauf gezeigt, werden Fehlfunktionen stressadaptiver Mechanismen mit der Pathophysiologie und Therapie von depressiven Störungen in Zusammenhang gebracht.

2.1.2 (Patho-) physiologische Effekte von Cortisol

Glucocorticoide wie Cortisol üben vielfältige Wirkungen auf den Organismus aus (Übersicht bei Neumann 1998). Der Name „Glucocorticoide“ (GC) geht auf den wichtigsten Effekt dieser Hormone, nämlich den Einfluss auf den Blutzucker (Glucose) zurück. GC erhöhen den Blutzuckerspiegel und wirken bei verstärkter Produktion diabetogen. Sie erschweren den Glucosetransport in die Zellen und stimulieren die Gluconeogenese in der Leber. Dies geschieht in erster Linie durch Abbau von Proteinen aus dem Muskel (eiweißkatabole Wirkung), aber auch anderen Geweben. Über den Abbau von Strukturproteinen im trabekulären Knochen kann sich das Risiko von Osteoporose erhöhen. Durch die Förderung der lipolytischen Wirkung der Katecholamine werden Fettdepots abgebaut, wodurch sich der Fettsäurespiegel im Blut erhöht. Hohe Konzentrationen von GC führen zu einer Umverteilung des Fettgewebes mit Fettverlust an den Extremitäten und -zunahme am Stamm (viszerale Adipositas). GC potenzieren die Wirkung des SA-Systems auf direktem Wege durch die Bildung von Katecholaminen im Nebennierenmark und indirekt durch die Sensibilisierung der Adrenoceptoren des Herzens und der Blutgefäße für Katecholamine (permissive Wirkung). Auf diese Weise kommt es zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands und der Herzarbeit (Hypertonie) sowie zu direkten kardialen Effekten. Weiterhin haben GC eine entzündungshemmende und immunsuppressive Wirkung, die therapeutisch genutzt werden kann. In der inneren Medizin werden Zustände mit einer pathologisch vermehrten Cortisolwirkung unter dem Begriff „Cushing-Syndrom“ zusammengefasst⁶ (Müller 1993). An den Symptomen des Cushing-Syndroms mit Mondgesicht, stammbetonter Fettsucht, diabetischer Stoffwechsellage, Hypertonie, Libido- und Potenzverlust, Osteoporose und typischen Hautveränderungen (Striae, papierdünne Haut) lassen sich die pathophysiologischen Effekte der Hypercortisolämie besonders gut deutlich machen. 50-60% der Patienten mit Cushing-Syndrom zeigen außerdem ein depressives Syndrom (Holsboer 1989). Die klassischen Zeichen des Hypercortisolismus fehlen jedoch bei der Depres-

⁶ Als „Morbus Cushing“ wird die zentrale, hypothalamisch-hypophysäre Form dieser Erkrankung mit nachweisbarem Hypophysenadenom bezeichnet (Müller 1993).

sion mit HHN-Überaktivität. Dies ist wahrscheinlich auf das geringere quantitative Ausmaß der endokrinen Störung und die kürzere Expositionsdauer zurückzuführen (Holsboer 2000a).

2.1.3 Messung der basalen Aktivität

Zur Einschätzung der basalen Aktivität der HHN-Achse werden punktuelle Einzelmessungen von Cortisol im Blut oder im Speichel⁷ durchgeführt. Cortisol ist im Blut zu über 90% an spezifische Transportproteine gebunden⁸. Weniger als 10% liegt in freier, ungebundener, biologisch aktiver Form vor. Für die klinische Diagnostik des Hyper- oder Hypocortisolismus hat sich die Bestimmung von Gesamt-Cortisol - nachfolgend als Cortisol bezeichnet – durchgesetzt (Kern 2000). Der Referenzbereich für Cortisol in Plasma oder Serum liegt um 8 Uhr morgens⁹ zwischen 138-690 nmol/l¹⁰, entsprechend 5-25 µg/dl. Aufgrund der tageszeitlichen Schwankungen von Cortisol mit typischen Sekretionsphasen und überlagerter pulsatiler Freisetzung weisen die einzelnen Messungen jedoch eine deutliche Variabilität auf und sind nicht eindeutig interpretierbar. Zur Einschätzung der basalen Aktivität werden deshalb serielle Mehrfachmessungen in kurzen Zeitintervallen empfohlen (Heim 1999). Mit höherem Alter ist mit einem Anstieg der basalen Cortisolkonzentrationen zu rechnen (Deuschle et al. 1997c). Bei Frauen können aufgrund erhöhter Transportprotein-Konzentrationen¹¹ mitunter höhere Cortisolspiegel beobachtet werden (Deuschle et al. 1996). Auch exogene Einflüsse wie Nahrungsaufnahme oder psychische (Kirschbaum et al. 1995; Schommer et al. 2003) und physische Stimuli wie Ausdauersport (Heuser et al. 1991) oder Schmerzen (Schürmeyer 1989) können die Cortisolsekretion beeinflussen. Hormonbestimmungen sollten deshalb stets unter definierten Bedingungen stattfinden (Vetter 2001). Zur Überprüfung der circadianen Rhythmik der Cortisolsekretion werden Tagesprofile mit Blutentnahmen zu definierten Zeitpunkten bestimmt. Ein normales Cortisol-Tagesprofil zeigt morgens innerhalb von 30 Minuten nach dem Erwachen die höchsten Werte (Wust et al. 2000). Im

7 Beide Werte korrelieren hoch miteinander (Galard et al. 1991).

8 Etwa 75% binden an Corticosteroid-Bindendes-Globulin (CBG=Transcortin) und 15% an Albumin (Neumann 1998).

9 Aufgrund der circadianen Rhythmik ist die Angabe des Referenzbereiches nur für eine definierte Tageszeit möglich (Kern 2000).

10 Dies entspricht der Bindungskapazität für Cortisol im Plasma. Übersteigt die Cortisol-Konzentration die Bindungskapazität, wird Cortisol an Albumin gebunden oder zirkuliert frei (Neumann 1998).

11 Zustände, die eine Änderung der Transportprotein-Konzentration bewirken, können auch die Konzentration des Gesamt-Cortisols ändern. So bewirkt eine erhöhte Östrogenkonzentration z.B. nach Einnahme von Ovulationshemmern oder im Rahmen der Schwangerschaft eine erhöhte CBG-Konzentration, wodurch sich basale Cortisolkonzentrationen von > 1.000 nmol/l ergeben können (Kern 2000). Kirschbaum et al. (1999) zeigten, dass orale Kontrazeptiva über die Erhöhung des CBG die Konzentration des freien Cortisols reduzierten; Gesamt-Cortisol dagegen kaum veränderten.

Verlauf des Tages sinken die Cortisolkonzentrationen ab und erreichen in den späten Abendstunden die niedrigsten Werte. Nach Mitternacht treten dann wieder höhere Werte mit typischen Sekretionsphasen auf, die den Organismus auf den Wachzustand am nächsten Morgen vorbereiten soll. Mit höherem Alter flachen die Amplituden im Tagesprofil ab, die pulsatile Freisetzung dagegen bleibt unbeeinflusst (Deuschle et al. 1997c; Van Cauter et al. 1996). Eine aufgehobene circadiane Rhythmik ist als pathologisch anzusehen.

Da das HHN-System ein in sich geschlossenes, selbstregulatives Feedback-System darstellt, liefert die alleinige Messung basaler Hormonwerte keinen Aufschluss über die Integrität und Funktion des Systems. So schließen unauffällige basale Hormonspiegel nicht aus, dass auf mehreren Ebenen der Achse Fehlregulationen vorliegen, die sich gegenseitig kompensieren. Bei pathologischen basalen Hormonkonzentrationen kann umgekehrt nicht entschieden werden, auf welcher Ebene der Achse die Dysregulation vorliegt.

2.1.4 Funktionstests

Zur Überprüfung der Reaktivität und Feedback-Sensitivität der HHN-Achse sind daher dynamische Tests erforderlich, wobei zwischen Stimulations- und Suppressionstests unterschieden wird¹² (Übersicht bei Heim 1999; Kern 2000). Ursprünglich zur Diagnose bzw. Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms entwickelt, stellen sie inzwischen wichtige Testverfahren in der psychoneuroendokrinen Forschung dar.

Im **Dexamethason-Suppressions-Test (DST)**¹³ wird abends um 23 Uhr ein synthetisches Glucocorticoid (Dexamethason, z.B. Fortecortin®)¹⁴ per os verabreicht. Dexamethason bindet überwiegend an corticotrophe Zellen der Hypophyse und übt über die Hemmung der Synthese von Pro-Opiomelanocortin, der Vorstufe von ACTH, eine negative Rückkopplung aus. Mit diesem Test kann deshalb die Feedback-Sensitivität der HHN-Achse auf hypophysärer Ebene beurteilt werden. Die Standarddosis von 1 mg Dexamethason hemmt bei gesunden Personen die Cortisolfreisetzung für mindestens 24 Stunden nahezu vollständig. Am folgenden Tag werden in der Regel jeweils um 8 Uhr und um 16 Uhr Blutproben zur Bestimmung der Cortisolkonzentration entnommen

12 Weitere pharmakolog. Tests zur Überprüfung der HHN-Achse sind Metopiron-Test, Insulin-Hypoglykämie-Test, Naloxon-Test, Fenfluramin-Test und Lysin-Vasopressin-Test (Heim 1999; Kern 2000).

13 Auch Dexamethason-Kurztest genannt. Der Langzeittest (bei Neumann 1998) wird nicht besprochen.

14 Dexamethason ist ein synthetisches Glucocorticoid mit einer gegenüber Cortisol 30-fach höheren glucocorticoiden Wirkung (Lohr 2002; Vetter 2001). Dexamethason wird im Plasma kaum an CBG, sondern überwiegend an Albumin gebunden, der Rest zirkuliert frei. Die Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Dexamethason ist mit ca. 210 min wesentlich länger als die von Cortisol (ca. 90 min) (Neumann 1998).

(post-Dexamethason-Cortisolspiegel). Eine normale Cortisol-suppression liegt vor, wenn der Cortisolspiegel zu beiden Messzeitpunkten $< 138 \text{ nmol/l}$ ($5 \text{ } \mu\text{g/dl}$) liegt. Dieser Zustand wird als „DST-Suppression“ (nachfolgend als „Suppression“ bezeichnet) gewertet (Carroll et al. 1981). Bei einer Störung der HHN-Achse wird die Cortisolproduktion nach Einnahme von Dexamethason nicht bzw. nicht genügend gehemmt, so dass weiterhin eine erhöhte Cortisolkonzentration ($>138 \text{ nmol/l}$) im Blut besteht. Dieser Zustand wird als „DST-Nonsuppression“ (nachfolgend als „Nonsuppression“ bezeichnet) gewertet. Zwischen der basalen Cortisolkonzentration und den post-Dexamethason-Cortisolspiegeln wurde wiederholt eine signifikant positive Korrelation gefunden (Amsterdam et al. 1983; Dettling 2000; Fang et al. 1981; Galard et al. 2002; Kalin et al. 1982; Kin et al. 1997; Rubin 1989; Stokes et al. 1975). Nach einer Untersuchung von Deuschle et al. (1998a) steht der DST-Status in Relation zur mittleren 24 h Cortisolkonzentration.

Im ACTH-Stimulationstest erfolgt nach Bestimmung der basalen Ausgangswerte die intravenöse Verabreichung von $250 \text{ } \mu\text{g}$ ACTH. Danach werden über die folgenden ca. 180 min mehrfach Blutproben zur Bestimmung der Cortisolspiegel entnommen. Der Test dient der Beurteilung der Reaktivität und maximalen Stimulierbarkeit der NNR. Bei gesunden Personen induziert ACTH einen zweifachen Anstieg der Cortisolspiegel.

Im **Corticotropin-Releasing-Hormon-Stimulationstest** (CRH-Test) werden nach einer 2-stündigen Ruheperiode zunächst die basalen ACTH- und Cortisolwerte bestimmt. Nach intravenöser Verabreichung von $100 \text{ } \mu\text{g}$ humanem CRH wird über die folgenden 1-2 Stunden mehrfach die ACTH- und Cortisolkonzentration im Blut gemessen¹⁵. Exogenes CRH stimuliert bei gesunden Personen die Hypophysenzellen zu einer dosisabhängigen Freisetzung von endogenem ACTH, welches in der Folge die Freisetzung von Cortisol aus der Nebenniere aktiviert. Der CRH-Test ermöglicht also die Einschätzung der hypophysären und der adrenalen Reaktivität.

Einer der sensibelsten neuroendokrinen Funktionstests der HHN-Achse stellt die Kombination von **Dexamethason-Suppressions-Test** und **Corticotropin-Releasing-Hormon-Stimulationstest** (Dex/CRH-Test) dar (Heuser et al. 1994a). Im kombinierten Dex/CRH-Test wird nach oraler Einnahme von $1,5 \text{ mg}$ Dexamethason um 23 Uhr am folgenden Tag um 15 Uhr mit CRH ($100 \mu\text{g}$ humanes CRH) intravenös stimuliert. Die zusätzliche Gabe des zentral wirkenden CRH erlaubt im Gegensatz zum DST auch Aufschlüsse über zentrale Regulationsstörungen der HHN-Achse. Über einen in der Regel 3-stündi-

15 Zur Vermeidung stressinduzierter Hormonanstiege mittels Venenverweilkatheter.

gen Zeitraum wird die ACTH- und Cortisolfreisetzung alle 15 min überprüft. Gemessen wird u.a. der maximale Blutwert (Peak), die Differenz zum basalen Ausgangswert (DELTA) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve („Area under the Curve“ oder AUC)¹⁶. Bei gesunden Personen lassen sich ACTH und Cortisol durch exogenes CRH - in Abhängigkeit von steigenden Dexamethason-Dosen – kaum stimulieren.

2.2 Neuroendokrine Veränderungen bei der Depression

Ausgangspunkt für Forschungen auf dem Gebiet der Psychoneuroendokrinologie war die Beobachtung, dass endokrine Erkrankungen auf dem Boden eines Hypercortisolismus häufig mit affektiven Störungen einhergehen, depressive Patienten andererseits typischerweise Symptome wie Appetit- und Schlafstörungen, autonome Dysregulation und Libidoverlust zeigen, die auf eine hypothalamische Fehlfunktion hindeuten. In der Depression können verschiedene neuroendokrine Systeme¹⁷, die untereinander in enger Beziehung stehen, verändert sein (Übersicht bei Heuser 1999; Lesch and Rupprecht 1989). In der vorliegenden Arbeit werden nur Veränderungen im HHN-System referiert, die zu den konsistentesten Befunden in der biologischen Psychiatrie gehören.

2.2.1 Das HHN-System in der Depression

Depressive Patienten können diskrete basale, also unstimulierte Veränderungen des HHN-Systems im Sinne einer Überaktivierung zeigen (Übersicht bei Rupprecht and Lesch 1989). So wurden erhöhte basale Cortisolwerte (Asnis et al. 1981a; Fang et al. 1981; Galard et al. 2002; Gibbons 1964; Halbreich et al. 1985a; Maes et al. 1994; Pfohl et al. 1985), erhöhte Spiegel von freiem Cortisol im Urin (Rubin et al. 1987) und Plasma (Deuschle et al. 1998b), erhöhte ACTH-Spiegel (Kalin et al. 1982; Pfohl et al. 1985; Roy et al. 1986) sowie erhöhte CRH-Spiegel (Catalan et al. 1998; Galard et al. 2002) gefunden. Auch eine Veränderung der Cortisol-Tagesprofile im Sinne einer Vorverlagerung (Halbreich et al. 1985b) und Erhöhung insbesondere der abendlichen und frühmorgendlichen Sekretionsphasen (Linkowski et al. 1985; Sachar 1976) wurde beschrieben. Aus der geringeren Differenz zwischen minimalen und maximalen Sekretionswerten resultierte eine Erhöhung des Profils bei gleichzeitiger Abflachung (Sachar et al. 1976). Deuschle et al. (1997b) fanden zusätzlich eine erhöhte Frequenz der pulsa-

16 Der AUC-Wert wird im Vergleich zum post-Dexamethason-Wert eher von Parametern des Cortisol-Tagesprofils bestimmt und ist deshalb enger mit der HHN-System-Aktivität assoziiert (Deuschle et al. 1998a).

17 U.a. das Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-System, das Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon-System und das Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-System.

tilen Aktivität sowie eine reduzierte nächtliche Ruheperiode. Die Veränderungen der basalen Hormonwerte weisen auf eine Störung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems hin. Erhöhte basale ACTH- und Cortisolwerte und die Beobachtung einer (reversiblen) Vergrößerung der Nebennieren bei depressiven Patienten (Amsterdam et al. 1987b; Rubin et al. 1995) führten zur *Hypothese einer überaktiven Nebennierenrinde* (Amsterdam et al. 1987a).

Um zu klären, auf welcher Ebene des HHN-Systems diese Aktivierung entsteht, werden dynamische Tests durchgeführt. Der DST stellt seit der Erstbeschreibung durch Stokes et al. (1975) und der Standardisierung durch Carroll et al. (1981) den am häufigsten untersuchten biologischen Test in der Psychiatrie dar. Bei rund der Hälfte aller depressiven Patienten ist nach Gabe von 1 mg Dexamethason die Cortisolkonzentration nicht ausreichend supprimierbar (Arana et al. 1985a; Carroll et al. 1981). Dieses sog. „Escape-Phänomen“ weist auf eine Regulationsstörung der HHN-Achse im Bereich der Feedback-Mechanismen des Systems hin. Im CRH-Stimulationstest zeigten depressive, hypercortisolämische Patienten nach exogener Gabe von CRH eine abgeschwächte ACTH- bei normaler Cortisolantwort (Holsboer et al. 1984b; 1987a; 1987b). Diese reduzierte ACTH-Antwort - auch als ACTH-Blunting bezeichnet - wird auf eine Desensibilisierung hypophysärer CRH-Rezeptoren aufgrund dauerhaft erhöhter endogener CRH-Spiegel zurückgeführt, so dass der Effekt von exogen zugeführten CRH vermindert ist. Die erhöhte Plasmakonzentration von Cortisol unterdrückt bei depressiven Patienten zusätzlich die durch exogenes CRH stimulierbare ACTH-Sekretion. Dieser Befund ließ die Schlussfolgerung zu, dass die peripheren infrahypophysären Feedback-Mechanismen regelrecht seien. Untersuchungen mit dem kombinierten Dex/CRH-Test bei hypercortisolämischen, depressiven Patienten zeigten überraschenderweise keine abgeschwächte ACTH-Stimulierbarkeit durch CRH sondern im Gegenteil eine überschießende ACTH- und Cortisolantwort trotz Vorbehandlung mit Dexamethason (Heuser et al. 1994a; 1987c; Holsboer et al. 1992; Rybakowski and Twardowska 1999). CRH ist hier also in der Lage, die durch Dexamethason induzierte Hemmung von ACTH und Cortisol (wie es bei gesunden Personen zu erwarten wäre) zu durchbrechen¹⁸. Dieses Ergebnis zeigt aber, dass der negative Rückkopplungsmechanismus von der peripheren (über aktuelle Cortisolspiegel) zur zentralen Ebene des HHN-Systems gestört

18 Dexamethason bewirkt als synthetisches GC primär die Unterdrückung von ACTH in der Hypophyse. Die nachfolgende Abnahme von Cortisol könnte auf das HHN-System wie eine vorübergehende, partielle „Adrenalektomie“ wirken, in deren Folge es zu einer erhöhten CRH- respektive überschießenden ACTH- und Cortisolantwort kommt (Holsboer 2000b).

sein muss (Holsboer et al. 1987a). Für die Störung werden also zentrale, supra-hypophysäre Veränderungen verantwortlich gemacht.

Diskutiert wird eine vermehrte Freisetzung von hypothalamischem CRH (*CRH-overdrive-Hypothese*) und/oder eine Abnahme der Funktion bzw. Anzahl hippocampaler Glucocorticoid-Rezeptoren (GR) (*Down-Regulation*) (Heuser 1998). Die Störung der GR könnte dabei sowohl Ursache als auch Folge der vermehrten CRH-Freisetzung sein (Barden et al. 1995). Die CRH-Overdrive-Hypothese wird unterstützt durch Untersuchungen, die im Liquor depressiver Patienten einen erhöhten CRH-Gehalt (Nemeroff et al. 1984) sowie eine Normalisierung nach erfolgreicher antidepressiver Behandlung zeigen konnten (Heuser et al. 1998). Im frontalen Cortex von Suizidenten wurde eine mit einem chronisch erhöhten CRH-Gehalt korrespondierende verminderte Anzahl von CRH-Rezeptoren gefunden (Nemeroff et al. 1988). Der Hippocampus – ein Teil des limbischen Systems - nimmt bei der Hemmung bzw. Aktivierung des HHN-Systems eine besondere Rolle ein. Nach längerer Applikation von GC oder chronischem Stress wurde im Tierexperiment eine Verminderung der Dichte hippocampaler GR gefunden (Holsboer et al. 1987a). Eine andauernde, vermehrte Cortisolsekretion führte also zur Herabregulierung (*Down-Regulation*) von GR insbesondere im Hippocampus, der Hirnregion, die am dichtesten mit GR besetzt ist (Holsboer 1989). Eine erhöhte Exposition des Hippocampus gegenüber GC kann eine Verkürzung dendritischer Aussprossungen und damit eine vorübergehende neuronale Schädigung zur Folge haben (Sapolsky 1996). Vieles deutet darauf hin, dass auch hippocampale MR bei der HHN-Dysregulation in der Depression involviert sind (Deuschle et al. 1998c; Heuser et al. 2000a; 2000b). Dabei scheint insbesondere das Gleichgewicht zwischen GR und MR für die suffiziente Feedback-Regulation zu den CRH-Neuronen und den corticotropen Zellen entscheidend zu sein (Holsboer 2000b). Tierexperimentelle Untersuchungen weisen auch auf eine Veränderung der intracellulären Signaltransduktion¹⁹ adrenocorticaler Hormone mit einer Veränderung der Genaktivität für die Expression von GR hin (*Corticosteroid Rezeptor Hypothese*) (Holsboer 2000b). Die erhöhte Signaltransduktion der GR bewirkt u.a. eine erhöhte Produktion und Sekretion von CRH, dem Schlüsselhormon bei der Aktivierung der HHN-Achse. In der Folge ist das HHN-System nicht

¹⁹ Mit der Signaltransduktion ist die intrazelluläre Antwort der Hormonwirkung gemeint. GC gelangen aufgrund ihrer guten Lipidlöslichkeit selbst ins Zellinnere und binden dort an spezifische Rezeptorproteine (GR und MR). Diese Bindung führt dazu, dass sich Hemmproteine (sog. heat shock proteins) vom Rezeptor lösen, woraufhin der Hormon-Rezeptorprotein-Komplex in den Zellkern wandert (Translokation) und dort die Transkription bestimmter Gene anregt oder hemmt. Die dadurch vermehrt oder vermindert synthetisierten Proteine stellen die eigentliche Zellantwort dar (Silbernagel 2003).

mehr in der Lage, auf Cortisol mit einer adäquaten Hemmung zu reagieren (*Glucocorticoid Receptor Resistance*) (Holsboer 2001; Pariante and Miller 2001).

Zusammenfassend wird die HHN-Überaktivität in der Depression möglicherweise verursacht bzw. beeinflusst von einer Kombination aus erhöhter zentraler CRH-Produktion und einer Desensibilisierung und/oder Abnahme des binären GR-Systems im Hippocampus (Heuser 1998). Vieles spricht dafür, dass die HHN-Dysregulation nicht nur eine Begleiterscheinung dieser Erkrankung, sondern der entscheidende biologische Mechanismus ist (Holsboer 2000b; Pariante 2003), der bei Entstehung und Verlauf der Depression eine kausale Rolle spielt (Holsboer 2001).

Die beschriebenen Veränderungen sind bei depressiven Patienten oft mehrere Wochen lang beobachtbar (Holsboer et al. 1987c) und stellen einen zustandsabhängigen State-Marker²⁰ der Depression dar (Gitlin and Gerner 1986; Greden et al. 1983; Ribeiro et al. 1993). Bei einem Teil der Patienten hält die HHN-Dysregulation auch nach klinischer Besserung an. Dies führte zur Postulation einer biologischen Narbe im Sinne eines Residualmarkers, der sich im Laufe einer chronischen Erkrankung oder häufiger Krankheitsepisoden ausbildet und dann persistiert (Dettling 2000). Dabei scheint die HHN-Dysregulation in der chronischen Depression weniger stark ausgeprägt zu sein (Parker et al. 2003; Watson et al. 2002) als in akuten oder häufig rezidivierenden Krankheitsphasen (Hatzinger et al. 2002). In Arbeiten zu neuroendokrinen Veränderungen in der Depression wird immer wieder diskutiert, ob die beschriebenen Störungen primär, d.h. genetisch bedingt sind oder als Folge einer chronischen Überaktivierung der HHN-Achse entstehen. In der „Münchener Vulnerabilitäts-Studie“ (Holsboer et al. 1995) wurde bei 75 klinisch gesunden Personen mit einem erhöhten genetischen Risiko für affektive Störungen (depressive Erkrankung bei Familienangehörigen 1. Grades) der kombinierte Dex/CRH-Test durchgeführt. Bei 20% dieser Personen wurde ebenfalls eine gestörte HHN-Regulation gefunden mit Cortisolwerten, die zwischen denen von Gesunden und denen von Depressiven lagen. In einer Nachuntersuchung waren die Veränderungen auch nach 4 Jahren noch nachweisbar (Modell et al. 1998). Diese Ergebnisse sprechen wiederum für einen über die Zeit stabilen Vulnerabilitätsfaktor im Sinne eines genetischen Risikofaktors (Trait-Marker)²¹ für affektive Erkrankungen. Das Konzept der HHN-Dysregulation als biologischer Marker einer Hochrisikogruppe wird

20 Unter State-Markern versteht man zustandsabhängige Variablen, die nur während, nicht aber vor oder nach einer Krankheitsepisode, z.B. einer Depression nachweisbar sind (Dettling 2000).

21 Unter Trait-Markern versteht man lebenslang beobachtbare, stabile Merkmale wie Persönlichkeitsmerkmale oder Charaktereigenschaften (Dettling 2000).

auch unterstützt von Studien, die zeigen, dass über 70% der Patienten ihren ursprünglichen DST-Status über mehrere depressive Episoden beibehalten, auch wenn im Rahmen der klinischen Besserung eine (vorübergehende) Änderung der HHN-Aktivität auftritt (Brizer et al. 1986; Brown and Qualls 1982; Brown et al. 1986; Coryell and Schlessler 1983; Grunhaus et al. 1983; Yerevanian et al. 1984). Insgesamt weisen präklinische und klinische Studien auf eine Beteiligung sowohl genetischer als auch erworbener Faktoren bei der Entwicklung der HHN-Veränderungen hin (Steckler et al. 1999; Strohle 2003).

Die HHN-Überaktivität führt wahrscheinlich direkt zur Entstehung depressiver Symptome durch Interaktion mit den Neurotransmittersystemen des Gehirns, die diese Verhaltensänderungen bewirken (Pariante 2003). Präklinische Studien zeigen, dass Hormone auch direkte Verhaltenseffekte haben. Über den CRH₁-Rezeptor-Subtyp können depressionsähnliche Symptome hervorgerufen werden (Übersicht bei Hatzinger 2000). So dämpft CRH die Nahrungsaufnahme und vermindert die Libido (Holsboer 2000b). Aus Tierexperimenten ist weiterhin bekannt, dass CRH anxiogen, ANP (Atriales Natriuretisches Peptid) als funktioneller Antagonist von CRH dagegen anxiolytisch wirkt (Strohle 2003). So zeigten Mäuse, bei denen das Gen für ANP inaktiviert wurde, eine ausgeprägte endokrine Stressantwort und erhöhte Ängstlichkeit (Jahn 2004). Auch Mäuse mit einer Reduktion der GR-Expression waren stressempfindlicher, Tiere mit einer Überexpression von GR dagegen erwiesen sich als stressresistent (Gass 2004). Da CRH nur in geringen Mengen die Blut-Hirn-Schranke passiert, kann die depressiogene Wirkung von CRH beim Menschen kaum systematisch geprüft werden. CRH scheint jedoch eine Reduktion von Tiefschlafphasen zu induzieren, wie sie für die Depression typisch ist (Holsboer 1989). Bisher gibt es vor allem indirekte Hinweise auf eine Verhaltensmodifikation durch die neu entwickelten CRH₁-Rezeptor-Antagonisten, die sich inzwischen teilweise in der klinischen Erprobung befinden (Übersicht bei Holsboer 2003). Ob diese Substanzen das depressive Syndrom oder nur stressassoziierte Symptome verbessern, kann zurzeit noch nicht ausreichend beurteilt werden (Rupprecht 2003; Strohle 2003). Die moderne Depressionsforschung geht heute von einer Bidirektionalität zwischen ZNS und peripherer Hormonsekretion aus: periphere Hormone wie Cortisol haben Effekte auf das Gehirn sowie Effekte auf das Verhalten (Psychopathologie); veränderte periphere Hormone reflektieren also nicht nur eine zentrale Regulationsstörung, sondern greifen selbst in zentrale Mechanismen ein, was sich wiederum in beobachtbarem Verhalten abbildet (Dettling 2000).

Die *somatischen Folgen* der HHN-Überaktivität in der Depression sind vielfältig: im Herz-Kreislaufsystem kann es durch den erhöhten Sympathikotonus zu erhöhten Blutdruckwerten, einem Fehlen des nächtlichen Blutdruckabfalls, zur Herzfrequenzzunahme, zu einer verminderten Herzfrequenzvariabilität und einer Zunahme ventrikulärer Arrhythmien kommen (Übersicht bei Deuschle and Lederbogen 2002). GC können durch verzögerten Abbau eine Zunahme der Erythrozyten- und Thrombozytenzahl bewirken (Neumann 1998). Die vermehrte Katecholaminausschüttung verstärkt die Plättchenaggregation (Lederbogen et al. 2001) und beeinflusst die Gerinnungskaskade in Richtung auf einen thrombophilen Zustand (Heuser 2003). Verminderung der Insulinsensitivität (Weber et al. 2000) und gestörte Glucosetoleranz (Weber-Hamann et al. 2005a) führen zu einem gehäuftem Auftreten von Diabetes mellitus (Regen et al. 2005). Im Zusammenhang mit der Zunahme des visceralen Fettgewebes (insbesondere bei postmenopausalen Frauen) (Weber-Hamann et al. 2002; 2005b) wird darüber hinaus die Entstehung eines metabolischen Syndroms begünstigt. Damit führt die Depression zu einer erhöhten kardialen Morbidität und Mortalität (Deuschle and Lederbogen 2002; Heuser 2003; Lederbogen 2005), die durch depressionsassoziierte Verhaltensweisen wie Rauchen, weniger Bewegung und Noncompliance bezüglich kardioprotektiver Therapien zusätzlich erhöht wird (Deuschle and Lederbogen 2002). Der chronisch erhöhte Cortisolspiegel vermindert darüber hinaus die Knochendichte und erhöht damit das Risiko für eine Osteoporose (Schweiger et al. 1994; Vrkljan et al. 2001).

2.2.2 Der DST als diagnostischer Test – ein Überblick

Schon seit Mitte des 19. Jahrhunderts ist die erhöhte Cortisolsekretion während depressiver Erkrankungen bekannt. Diese Veränderungen wurden allerdings als Begleitphänomen - „*reflecting the stressfull experience of depression*“ (Holsboer 2000b, S. 477) – gedeutet; das unterschiedliche Ausmaß des Hypercortisolismus auf interindividuelle Unterschiede bei der Abwehr von Belastungen bzw. der Empfindlichkeit der HHN-Achse zurückgeführt (Berger et al. 1988; Board et al. 1956; Holsboer 1982; von Zerssen et al. 1987). Ende der 70iger Jahre änderte sich diese Sichtweise dahingehend, dass versucht wurde, Nonsuppression als zustandabhängigen biologischen State-Marker der Depression mit klinisch-diagnostischer Relevanz zu etablieren (Brown et al. 1979; Brown and Shuey 1980; Carroll et al. 1980; 1981; Greden 1982; Schlessler et al. 1979). So sollte der DST die Depression bei ambulanten und stationären

psychiatrischen Patienten mit einer Sensitivität²² von 43% und einer Spezifität²³ von 96% identifizieren (Carroll et al. 1981). Diese Zahlen wurden in einer Übersichtsarbeit von Arana (1985a) an über 5.000 Fällen, von der American Psychiatric Assoziation (APA) (Glassman et al. 1987) sowie in einer Metaanalyse von Ribeiro (1993) weitgehend bestätigt. Dabei fiel die vergleichsweise hohe Sensitivität des Testverfahrens für schwer depressive Patienten mit endogenem bzw. melancholischem Subtyp²⁴ (50-60%) (Arana et al. 1985a; Glassman et al. 1987) sowie für depressive Patienten mit psychotischen Symptomen auf, die sogar bei 60-70% lag (Arana et al. 1985a; Glassman et al. 1987; Nelson and Davis 1997). Bei der Dysthymie sollte die Sensitivität mit 23% dagegen deutlich darunter liegen (Arana et al. 1985a). Im Zusammenhang mit der einfachen Durchführung des Testverfahrens bewirkten diese Ergebnisse, dass – insbesondere in den USA - der DST in den 80iger Jahren Eingang in die psychiatrische Routinediagnostik fand (Berger and Klein 1984). Die anfangs hohen Erwartungen an die differentialdiagnostische Relevanz zur Unterscheidung von Subtypen der Depression scheiterten jedoch an der geringen Sensitivität²⁵ (Arana et al. 1985b; Berger and Klein 1984; Berger et al. 1988; Georgotas et al. 1986b; Holsboer et al. 1980; 1986a; Nelson and Davis 1997).

Die Sensitivität eines diagnostischen Tests hängt u.a. von der Anzahl der Patienten mit der Indexerkrankung in der jeweiligen Stichprobe (Prävalenz) ab und ist höher in einer Stichprobe mit stationären psychiatrischen Patienten (67%) (Carroll et al. 1981; Carroll 1984; Coffey et al. 1993) als in einer Stichprobe mit ambulanten psychiatrischen Patienten (40-50%) (Carroll et al. 1981; Glassman et al. 1987) oder gesunden Kontrollpersonen (4%) (Carroll et al. 1981). Die Sensitivität des DST hängt weiterhin von der Häufigkeit der Messungen und den Messzeitpunkten ab. Bei sechs gegenüber zwei Messungen stieg die Sensitivität von 48,5 auf 61,6% (Goggans et al. 1983). Bezüglich der Messzeitpunkte gilt, dass Messungen zu Tageszeiten, an denen die Cortisolsekretion

22 Unter Sensitivität wird der Anteil richtig erkannter Merkmalsträger, also die Rate der „richtig positiven“ Befunde - hier die Anzahl der Patienten mit Depression und Nonsuppression im DST - verstanden.

23 Unter Spezifität wird der Anteil richtig erkannter Nicht-Merkmalsträger, also die Rate der „richtig negativen“ Befunde verstanden.

24 Die endogene Depression wurde in den damals gültigen Klassifikationssystemen (ICD-9; DSM-III) von der nicht-endogenen, d.h. neurotischen bzw. reaktiven Depression unterschieden. Diese Klassifizierung wurde zugunsten einer rein deskriptiven Einteilung später aufgegeben. Der im DSM-IV heute noch gebräuchliche Subtyp „mit melancholischen Merkmalen“ entspricht weitgehend den Merkmalen des „somatischen Syndroms“ im aktuellen ICD-10. Patienten mit einer „schweren depressiven Episode“ haben jedoch nicht zwangsläufig ein „somatisches Syndrom“.

25 Die Sensitivität des Dex/CRH-Test wird mit über 80% angegeben und liegt deutlich höher als die des DST (Heuser et al. 1994a; Heuser 1998), d.h. mit diesem Test können mehr HHN-Regulationsstörungen identifiziert werden als mit dem DST alleine (Dettling 2000; Schmider et al. 1995; Watson et al. 2002).

physiologischerweise geringer ist, die Sensitivität erhöhen. So deckt die 8 Uhr Messung nur 24 (Carroll et al. 1981) - 30% (Rush et al. 1996) der pathologischen DST-Befunde auf, die 16 Uhr Messung dagegen 67 (Rush et al. 1996) - 78% (Carroll et al. 1981), zwei Messungen um 16 *und* 23 Uhr nach Dexamethasongabe sogar 91 (Rush et al. 1996) bzw. 98% (Carroll et al. 1981).

Während die Spezifität ein relativ robustes Maß darstellt und von der Dexamethasondosis (1 oder 2 mg) und vom Grenzwert (Cut-off) der Plasmacortisol-Konzentration (>82 bis <165 nmol/l) zur Bestimmung des DST-Status vergleichsweise wenig beeinflusst wird, sinkt die Sensitivität mit steigender Dexamethasondosis (Carroll et al. 1981; Hunt et al. 1991) und höherem Cut-off-Wert (Arana et al. 1985a; Carroll et al. 1981). Für die Dichotomisierung von Suppression und Nonsuppression wird deshalb eine Standarddosis von 1mg Dexamethason und ein Cut-off-Wert von 138 nmol/l empfohlen (Carroll et al. 1981; Glassman et al. 1987).

Die von Carroll et al. (1981) bzw. Arana et al. (1985a) angegebene hohe Spezifität von 96 bzw. 92,8% bei gesunden Kontrollpersonen wird durch Untersuchungen relativiert, die eine hohe Nonsuppressionsrate von 11 (Coppen et al. 1983) bzw. 12% (Berger et al. 1984) in Normalpopulationen zeigen. Nach einer Übersicht von Berger und Klein (1984) über 14 Studien wiesen im Mittel 6% aller untersuchten gesunden Probanden einen abnormen DST auf. Damit läge die Spezifität knapp in dem zur Anwendung eines biologischen Tests allgemein geforderten Bereich von 95%.

Der prädiktive Wert²⁶ des DST wurde von Carroll et al. (1981) mit 92% angegeben. Auch dieser Wert hängt neben der Sensitivität und Spezifität entscheidend von der Prävalenz ab (Hilgers 2003). Bei einer Spezifität von 96%, einer Sensibilität von 44% (Arana et al. 1985b; Carroll et al. 1981) und einer angenommenen Prävalenz für affektive Erkrankungen von 10% in unselektierten Stichproben (Berger 2004b) ergäbe sich für einen positiven DST nur ein prädiktiver Wert von 54%, d.h. nur jedes zweite positive Testergebnis würde eine Depression richtig erkennen (Berger and Klein 1984). Deswegen wurde die Idee, den DST als Screening-Verfahren zur Diagnostik der Depression zu nutzen, bald aufgegeben (Brown 1989; Carroll 1984; Coryell 1984; Fiori and Davis 1984; Shapiro and Lehman 1983).

26 Der prädiktive Wert ist gleichbedeutend mit der diagnostischen Zuverlässigkeit oder Konfidenz und drückt die Wahrscheinlichkeit aus, mit der ein positives Testergebnis mit der klinischen Diagnose übereinstimmt (Berger and Klein 1984). Sind Prävalenz, Sensitivität und Spezifität eines Testverfahrens bekannt, lässt sich der prädiktive Wert berechnen (Hilgers 2003).

2.2.3 Intervenierende Variablen

Die einfache Durchführung und die relativ hohe Spezifität des DST führten aber zu einer inzwischen unüberschaubar großen Anzahl von Studien - allein in einem Zeitraum von 5 Jahren wurden Daten von über 10.000 Patienten veröffentlicht (Arana et al. 1985a). Neben der Pharmakokinetik von Dexamethason wurde die Bedeutung anderer konfundierender Einflüsse wie demographische und Krankheitsvariablen erkannt. Im Folgenden wird versucht, die uneinheitlichen, teilweise widersprüchlichen Ergebnisse – auch im Hinblick auf die Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Untersuchung – darzustellen.

2.2.3.1 Die Pharmakokinetik²⁷ von Dexamethason

Der individuell unterschiedliche Metabolismus von Dexamethason kann die Menge des tatsächlich zirkulierenden Dexamethasons und damit den post-Dexamethason-Cortisolwert beeinflussen. So können verringerte Plasmakonzentrationen von Dexamethason zu erhöhten post-Dexamethason-Cortisolkonzentrationen, also zu falsch positiver Nonsuppression führen. Die Nonsuppression reflektiert damit möglicherweise eher insuffiziente Dexamethason-Plasmaspiegel als eine Störung der HHN-Achse. Tatsächlich wurde in pharmakokinetischen Studien gezeigt, dass bei einigen Nonsuppressoren im Vergleich zu Suppressoren niedrigere Dexamethason-Plasmaspiegel vorliegen (Arana et al. 1984; Berger et al. 1984; Guthrie 1991; Holsboer et al. 1984a; 1986c; O'Sullivan et al. 1989; Poland et al. 1987; Ritchie et al. 1990). Cortisol und Dexamethason korrelieren dabei hoch signifikant negativ miteinander (Guthrie 1991; Kin et al. 1997; Ritchie et al. 1990). Umgekehrt könnte die verzögerte Metabolisierung von Dexamethason zu falsch negativen Befunden führen (Glassman et al. 1987). Die niedrigeren Dexamethason-Plasmaspiegel wurden mit pharmakokinetischen Veränderungen wie unvollständiger Bioverfügbarkeit (Nierenberg and Feinstein 1988; O'Sullivan et al. 1997; Stokes et al. 2002), erhöhter Clearance (Guthrie et al. 1992; O'Sullivan et al. 1997) und verkürzter Halbwertszeit²⁸ (Holsboer et al. 1986b; 1986c; Stokes et al. 2002; Wiedemann and Holsboer 1987) in Verbindung gebracht. Aufgrund der insgesamt breiten interindividuellen Variabilität und des Fehlens eines einzelnen pharmakokinetischen Faktors, der für die unterschiedlichen Dexamethason-Plasmaspiegel verantwortlich ge-

27 Die Pharmakokinetik befasst sich mit dem zeitlichen Verlauf der Konzentration eines Pharmakons im Organismus und wird durch das Zusammenspiel von Resorption, Verteilung und Elimination bestimmt. Die wichtigsten Parameter zur Beschreibung dieser Vorgänge sind die Bioverfügbarkeit, das Verteilungsvolumen, die Clearance und die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) (Fichtl 1998).

28 Die $t_{1/2}$ von Dexamethason war bei Nonsuppressoren deutlich kürzer (160 min) als bei Suppressoren (422 min) (Holsboer et al. 1986b).

macht werden konnte, wurde für klinische Studien die Kontrolle dieser Werte²⁹ gefordert (Arana et al. 1984; Holsboer et al. 1986b; Lowy and Meltzer 1987; O'Sullivan et al. 1989; 1997; Philipp et al. 1986).

Poland et al. (1987), die den Einfluss der Dexamethason-Plasmaspiegel und der basalen HHN-Aktivität (gemessen mit der 24 h Cortisolkonzentration) auf den Suppressionsstatus miteinander verglichen, zeigten jedoch mittels multivariater Analyse, dass der DST-Status hauptsächlich von der basalen Aktivität des HHN-Systems bestimmt wurde. Auch andere sahen in reduzierten Dexamethason-Plasmaspiegeln nicht den Hauptfaktor für eine Nonsuppression im DST (Poland et al. 1988; Rubin 1989; Wiedemann and Holsboer 1990). Nach einer Übersichtsarbeit von Guthrie (1991) klärt die Pharmakokinetik von Dexamethason weniger als 20% der Varianz der Cortisol-Antwort im DST auf. Interessanterweise normalisierten sich die pharmakokinetischen Auffälligkeiten von depressiven Patienten mit klinischer Besserung (Guthrie et al. 1992; Stokes et al. 2002). Korrespondierend dazu fanden Stokes et al. (2002) bei den wenigen Patienten, deren DST-Status im Zuge der Behandlung von Suppression zu Nonsuppression konvertierte, eine simultane Abnahme der Dexamethason-Plasmaspiegel. Diese Befunde stützen ebenfalls die Annahme, dass die Metabolisierung von Dexamethason in signifikanter Relation zur HHN-Aktivität (speziell der Plasma-Cortisolkonzentration) steht und damit von zustandsabhängigen Phänomenen wie einer depressiven Erkrankung verändert werden kann (Stokes et al. 2002). Der erhöhte Dexamethasonmetabolismus scheint damit eine Komponente der affektiven Störung selbst darzustellen, womit – wie in der vorliegenden Untersuchung - auf die zusätzliche Kontrolle der Dexamethason-Plasmaspiegel verzichtet werden kann.

2.2.3.2 Krankheitsvariablen

Schon in den 60iger Jahren fiel eine signifikant positive Korrelation zwischen der Höhe der basalen Cortisolsekretion und der *Schwere der Depression*³⁰ auf (Board et al. 1957; Gibbons and Mc 1962; Gibbons 1964). Nach Einführung standardisierter Verfahren zur Einschätzung des Schweregrades der Depression mittels der Hamilton-Depression-Rating-Scale (HAMD) (Hamilton 1960) wurde der Zusammenhang zur HHN-Aktivität untersucht. Dabei wurde eine positive Korrelation zwischen HAMD-Score und basalen Cortisol- (Dettling 2000; Heuser et al. 1996; Kin et al. 1997) und CRH-Plasmaspiegeln

29 Für valide Testergebnisse sollte der Dexamethasonwert in einem „Fenster“ von 0,85 - 2,5 pmol/l (Ritchie et al. 1990) bzw. >200 ng/dl (Berger and Klein 1984) liegen.

30 Klinische Einschätzung durch den Psychiater.

(Catalan et al. 1998) sowie den post-Dexamethason-Cortisolwerten gefunden (Carroll et al. 1981; Devanand et al. 1987; Dratcu and Calil 1989; Holsboer et al. 1980; Holsboer 1982; Whiteford et al. 1986). Insbesondere für die Items Agitation und Angst wurde ein Bezug zur Nonsuppression im DST hergestellt (Meador-Woodruff et al. 1990; Rubin et al. 1987). Ein enger Zusammenhang fand sich auch zwischen der Reagibilität des HHN-Systems und funktionell relevanten Symptombereichen der Depression wie kognitiven Leistungen (Holsboer-Trachsler 1991; Nickel et al. 2003; Wolkowitz et al. 1990; Zobel et al. 2004b). Auch für andere klinische Rating-Verfahren wurde ein Zusammenhang zwischen globalem Schweregrad der Depression und HHN-Aktivität gezeigt (Stokes et al. 1975)³¹ (Baumgartner et al. 1986a; 1986b)³² (Georgotas et al. 1986b)³³ (Osuch et al. 2001)³⁴. Die deutlich höhere Sensitivität des DST für schwere Formen der Depression (vgl. Abschnitt 2.2.2) wurde ebenfalls als Hinweis auf die Beeinflussung des DST-Status durch die Schwere der Erkrankung gewertet (Arana et al. 1985a; Berger and Klein 1984), auch wenn sich dieser Zusammenhang nicht immer im HAMD-Score abbilden ließ (Amsterdam et al. 1983; Brown et al. 1987; Greden et al. 1983; Grunhaus et al. 1987a; Nelson and Davis 1997; Nickel et al. 2003) (Miller and Nelson 1987)³⁵. Auch im Dex/CRH-Test korrelierte die Schwere der Depression, gemessen mit dem HAMD-Score, positiv mit der Cortisolsekretion (Deuschle et al. 1997a; Heuser et al. 1996; Holsboer-Trachsler et al. 1991; Kunzel et al. 2003; Zobel et al. 2001), wurde aber teilweise durch die Korrelation zwischen Alter und Schwere der Erkrankung beeinflusst (Kunugi et al. 2005).

Der Zusammenhang zwischen erhöhter basaler Cortisolsekretion und *psychotischen Symptomen* bei depressiven Patienten wurde ebenfalls früh beschrieben (Sachar et al. 1970). Depressive Patienten mit psychotischen Symptomen zeigten eine stärkere Aktivierung des HHN-Systems mit signifikant höheren Nonsuppressionsraten als Patienten ohne psychotische Symptome (Arana et al. 1985a; Baumgartner et al. 1986b; Berger and Klein 1984; Duval et al. 2000; Vythilingam et al. 2003). Dieses Ergebnis wurde in einer Metaanalyse von Nelson und Davis (1997) über 14 Studien mit insgesamt 984 Patienten bestätigt. Danach war der Anteil an Nonsuppressoren bei depressiven Patienten mit psychotischen Symptomen signifikant höher (64 vs. 41%). In der multivariaten

31 Payne-Whitney Clinic Global Rating Scale

32 HAMD und Research Diagnostic Criteria

33 Newcastle Diagnostic Scale

34 Bunney-Hamburg Rating Scale

35 Psychiatric Status Rating Scale

Analyse von 6 Studien, die explizit den Schweregrad der Depression mit untersucht hatten, konnte die unterschiedliche Nonsuppressionsrate der Patientengruppen wider Erwarten nicht durch die Schwere der Erkrankung erklärt werden (Nelson and Davis 1997). Andere fanden keinen Zusammenhang zwischen basaler Cortisolsekretion (Posener et al. 2000) oder DST-Status (Maj et al. 1990; Ribeiro et al. 1993; Rubin et al. 1987) und Depression mit psychotischen Symptomen.

Sowohl die sehr schwere als auch die Depression mit psychotischen Symptomen sind häufig mit einer erhöhten *Suizidversuchsrate* verbunden. Deswegen wurde erwartet, dass erhöhte Suizidalität mit Nonsuppression im DST einhergeht, wie Targum et al. (1983) und Yerevanian et al. (2004) zeigen konnten. In einer 15-jährigen Follow-up Studie zeigten Überlebensanalysen für Nonsuppressoren ein höheres Suizidrisiko als für Suppressoren (26,8 vs. 2,9%) (Coryell and Schlessler 2001). Diese Befunde wurden in anderen Studien jedoch nur teilweise bestätigt. In einer Metaanalyse von Lester (1992) zum DST als Indikator für Suizidverhalten war Nonsuppression zwar mit darauf folgendem Suizid mit tödlichem Ausgang assoziiert, es bestand jedoch kein konsistenter Zusammenhang zwischen Nonsuppression und vorausgegangenen Suizidversuchen. In einer 3-jährigen Verlaufsuntersuchung von Black et al. (2002) unterschieden sich Suppressoren und Nonsuppressoren nicht in der Häufigkeit von Suizidideen oder vollendetem Suizid. Überraschenderweise wiesen Suppressoren sogar signifikant häufiger Suizidversuche in der Vorgeschichte und der Follow-up-Zeit auf. Diese Befunde wurden in einer kontrollierten Studie von Pfennig et al. (2005) mit dem Dex/CRH-Test repliziert: das Vorhandensein von Suizidalität (insbesondere akute Suizidgedanken und Suizidversuch vor Aufnahme) war tendenziell mit niedrigeren post-Dexamethason-Cortisolwerten und einer signifikant niedrigeren Cortisolantwort auf CRH verbunden. Die Autoren postulieren ein gestörtes Gleichgewicht zwischen dem für die Regulation aggressiven Verhaltens wichtigen Neurotransmitter Serotonin und hypothalamischem Vasopressin, das letztlich zu einer Abschwächung der HHN-Überaktivität bei depressiven Patienten mit Suizidalität führen könnte.

Weiterhin gibt es Hinweise auf einen Einfluss der Krankheitsdauer und der Anzahl depressiver Episoden auf die HHN-Achse. So wurde bei persistierenden Nonsuppressoren eine signifikant längere Krankheitsdauer (Lenox et al. 1985) sowie – allerdings nicht immer (Nickel et al. 2003; Ribeiro et al. 1993; Van Wijnendaele et al. 2002) eine höhere Anzahl depressiver Episoden und längere stationäre Verweildauern gefunden (Brizer et al. 1986; Brown and Qualls 1982; Brown et al. 1986). Im Dex/CRH-Test wurde eine

signifikant positive Korrelation zwischen Cortisol-Antwort und Anzahl depressiver Episoden gezeigt (Hatzinger et al. 2002; Kunzel et al. 2003; Zobel et al. 2001). Im Zusammenhang mit dem schlechteren Ansprechen auf die Behandlung wurden diese Ergebnisse als Hinweis auf eine stärkere HHN-Systemstörung bei der rezidivierenden Depression gedeutet (Hatzinger et al. 2002). Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen positiver Familienanamnese 1. Grades und Nonsuppression gefunden (Arana et al. 1985a; Carroll et al. 1980; Schlessler et al. 1980). Vereinzelt wurde auf eine signifikante Zunahme von Nonsuppression durch die Krankenhausaufnahme selbst hingewiesen (Berger et al. 1984; Mason et al. 1965). Die Abnahme pathologischer DST-Ergebnisse innerhalb von 7-10 Tagen nach stationärer Aufnahme könnte auf die Mitverursachung von innerpsychischer Erregung und „Distress“ bei diesen Befunden hindeuten (Berger and Klein 1984). In einer Metaanalyse zum Einfluss von psychosozialen Stress auf die Cortisolantwort fanden Burke et al. (2005) im Vergleich zu Kontrollpersonen bei klinisch depressiven Patienten einerseits eine abgeschwächte Stress-Reaktivität, andererseits signifikant höhere Cortisolspiegel nach Beendigung (>25 min) der Stressexposition. Dieses „abgeflachte“ Reaktionsmuster korrespondiert mit den Veränderungen des Cortisoltagesprofils depressiver Patienten (vgl. Kapitel 2.2.1) und war bei älteren und/oder schwerer depressiven Patienten am stärksten ausgeprägt. Nicht-depressive Personen dagegen zeigten dynamischere Reaktionen mit zwar erhöhtem Stress-Level, aber auch rascherer Erholung (Burke et al. 2005).

2.2.3.3 Alter und Geschlecht

Zum Einfluss des Alters auf den DST-Status gibt es widersprüchliche Ergebnisse (Übersicht bei Heuser et al. 1994b). In der Mehrzahl der Studien wurde mit zunehmendem Alter ein erhöhter Anteil an Nonsuppressoren (Arana et al. 1985a; Baumgartner et al. 1986a; Georgotas et al. 1986c; Schule et al. 2003b), höhere basale Cortisolspiegel (Asnis et al. 1981b; Heuser et al. 1994b; Rubin et al. 1987) und höhere Spiegel von freiem Cortisol im Plasma (Deuschle et al. 1998b) gefunden. Auch das Ersterkrankungsalter (age of onset) für die Depression scheint bei Nonsuppressoren höher zu sein (Brizer et al. 1986). Dieser Zusammenhang war auch nach Alterskorrektur noch nachweisbar (Van Wijnendaele et al. 2002). Andere Studien zeigten dagegen keinen altersabhängigen Unterschied in der HHN-Regulation (Amsterdam et al. 1983; Carroll et al. 1981; Nickel et al. 2003; Ribeiro et al. 1993). Im Vergleich zum sensitiveren Dex/CRH-Test war der DST insgesamt weniger gut in der Lage, geschlechtsabhängige Veränderungen im HHN-System aufzudecken (Carroll et al. 1981; Nickel et al. 2003; Ribeiro et

al. 1993; Schule et al. 2003b). In Untersuchungen mit dem Dex/CRH-Test erwiesen sich Alter und Geschlecht als bedeutende intervenierende Variable für die Aktivität des HHN-Systems (Heuser et al. 1994a; Kunugi et al. 2005; Zobel et al. 2001). Weibliches Geschlecht korrelierte positiv mit der Cortisol- und ACTH-Antwort (Kunzel et al. 2003). Bei der Untersuchung des Liquors konnten die zwischen depressiven und normalen Kontrollpersonen gefundenen Unterschiede im CRH-Gehalt sämtlich auf Alters- und Geschlechtseffekte zurückgeführt werden (Dettling 2000). Auch für gesunde ältere Menschen konnte im Vergleich zu jüngeren Kontrollpersonen (und Frauen im Vergleich zu Männern) erhöhte basale Hormonspiegel (Deuschle et al. 1997c) und erhöhte Hormonantworten im Dex/CRH-Test gezeigt werden (Heuser et al. 1994b; Schule et al. 2003b). In einer Metaanalyse von Otte et al. (2005) über 45 Studien zum Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Cortisolfreisetzung von gesunden Probanden in unterschiedlichsten Stimulations- und Suppressions-Tests zeigten ältere (69 ± 6) gegenüber jüngeren Personen (28 ± 5) eine höhere Cortisolantwort. Dieser Alterseffekt war bei Frauen 3-fach stärker ausgeprägt als bei Männern. Der zugrunde liegende Mechanismus der erhöhten Cortisolantwort im Alter ist unklar (Otte et al. 2005). Möglicherweise gibt es eine altersassoziierte Schwächung der hippocampalen Feedback-Hemmung des HHN-Systems. Dies könnte - wie präklinische Studien zeigen - mit einem graduellen Verlust an hippocampalen GR (und MR) im Alter zusammenhängen (Sapolsky 1996). Unterstützt wird diese *Glucocorticoid-Kaskaden-Hypothese* durch Studien, die eine mit erhöhtem Cortisol assoziierte Abnahme des Hippocampusvolumen zeigen (Lupien et al. 1998; O'Brien et al. 1996; Wolf et al. 2002). Bezüglich des besonders deutlichen geschlechtsabhängigen Cortisolanstiegs im Alter wird ein Zusammenhang mit der menopausalen Östrogenabnahme diskutiert (Van Cauter et al. 1996), wenngleich bekannt ist, dass das HHN-System durch hohe Dosen Östrogen, z.B. im Rahmen der Schwangerschaft, aktiviert wird (Carroll et al. 1981; Glassman et al. 1987). Orale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapien hatten nach der Metaanalyse von Otte et al. (2005) keinen Einfluss auf die geschlechtsspezifischen Alterseffekte bei der Cortisolantwort³⁶.

2.2.3.4 Medikamente und Medikamentenentzug

Für *Benzodiazepine* und Barbiturate ist ein supprimierender Effekt bekannt, der auf die GABAerge Hemmung des HHN-Systems bzw. die Hemmung der anxiogenen Wirkung

36 Die Effekte von Östrogen auf Cortisol scheinen jedoch äußerst komplex zu sein, wie eine Untersuchung von Kirschbaum et al. (1996) zeigt, der bei jungen, gesunden, mit Östrogen behandelten Männern eine erhöhte Cortisolantwort auf psychosozialen Stress fand.

von CRH zurückgeführt wird (Übersicht bei Wichniak et al. 2004). Bereits 40 min nach Einnahme von 20 mg Temazepam wurde von signifikant niedrigeren Cortisolspiegeln berichtet, die über 3 Stunden anhielten (Beary et al. 1983). Falsch negative Befunde im DST wurden vor allem unter hohen Dosen Diazepam (> 25mg) (Carroll et al. 1981; Glassman et al. 1987), aber auch unter 2 mg Alprazolam (Torpy et al. 1994) und Lorazepam (Swartz et al. 1989) beschrieben. Das Absetzen dieser Medikation kann - im Sinne eines Rebound-Effekts – in Abhängigkeit von der Schwere der Entzugssymptome (Wichniak et al. 2004)³⁷ entsprechend aktivierende Effekte auf das HHN-System mit nunmehr falsch positiven Befunden haben (Berger and Klein 1984). Korrespondierend dazu wurde unter dem Einfluss von Benzodiazepinantagonisten eine Erhöhung von zirkulierendem Cortisol und ACTH gefunden (Holsboer et al. 1992). Innerhalb von 6 Tagen nach Benzodiazepinentzug scheint sich der DST-Status wieder zu normalisieren (Weppner 1988). Holsboer (1982) beobachtete allerdings in einer anderen Untersuchung trotz hoher Dosen Benzodiazepine (Prazepam® 1 mg/kg) keine Veränderung der HHN-Überaktivität. Sedierende und anxiolytische Medikamente könnten zwar die adrenale Aktivierung im Rahmen von emotionalem Stress und damit die zirkulierende Menge von Cortisol und ACTH vermindern, nicht aber eine Veränderung gestörter zentraler neuroendokriner Regulation wie die HHN-Überaktivität bewirken. Diese Sichtweise wird durch neuere Untersuchungen, die zeigen, dass Benzodiazepine ihren anxiolytischen Effekt über eine veränderte Funktion von CRH-Neuronen bewirken, in Frage gestellt (Wichniak et al. 2004). Die supprimierende Wirkung von *Antipsychotika* auf das HHN-System wurde ebenfalls mehrfach beschrieben (Devanand et al. 1984; Lammers et al. 1995; Wik et al. 1986). Unter dem Einfluss von Nikotin (Baron et al. 1995; Kirschbaum et al. 1992) bzw. Nikotinentzug (Pickworth and Fant 1998) wurde meist eine erhöhte basale Cortisolsekretion gezeigt. Als gesichert gilt, dass eine Medikation mit hepatischen Enzyminduktoren wie *Carbamazepin* und Phenytoin zu falsch positiven Befunden führen kann (Carroll et al. 1981; Glassman et al. 1987; Privitera et al. 1982). Dexamethason wird über das Cytochrom-P450-Enzym (CYP 3A4) metabolisiert. Cytochrom-P450-Enzyminduktoren wie Carbamazepin und Phenytoin führen dosisabhängig zu einem beschleunigten Abbau von Dexamethason mit entsprechend erhöhten post-Dexamethason-Cortisolspiegeln (De la Fuente et al. 2002; Guthrie 1991; Keitner et al. 1989; von Bardeleben et al. 1988; Watson et al. 2004). Diese Wechselwirkung wurde

37 Diese Abhängigkeit war nur im Dex/CRH-Test, nicht im DST nachweisbar (Wichniak et al. 2004).

auch im Dex/CRH-Test gezeigt (Kunzel et al. 2003; Zobel et al. 2001). Viele *selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren* (SSRI's) dagegen hemmen das Cytochrom-P450-System. Eine Vorbehandlung mit diesen Medikamenten könnte deshalb zu höheren Dexamethasonspiegeln und damit einer niedrigen Nonsuppressionsrate führen (Bschor et al. 2003b). Auch andere *Antidepressiva*, insbesondere tricyclische könnten zu falsch negativen (Carroll et al. 1981; Glassman et al. 1987) bzw. – wiederum über einen Absetzeffekt – zu falsch positiven Befunden im DST führen (Berger and Klein 1984). Auf den Einfluss von Antidepressiva auf das HHN-System wird in Abschnitt 2.4 ausführlich eingegangen.

2.3 Das HHN-System bei anderen psychiatrischen Erkrankungen

Auch andere psychiatrischen Erkrankungen wie die *Schizophrenie* gehen mit einer HHN-Dysregulation einher (Baumgartner et al. 1986c; Carroll et al. 1981; Coppen et al. 1983; Garyfallos et al. 1993; Lammers et al. 1995). Insbesondere in der akuten Phase der Erkrankung (Coryell 1984) oder bei zusätzlichem Auftreten von depressiven Symptomen wurde eine erhöhte Nonsuppressionsrate beobachtet (Dettling 2000), die unter neuroleptischer Behandlung zurückging (Lammers et al. 1995; Wik et al. 1986). Nach einer Untersuchung von Dettling (2000) war die basale Cortisolkonzentration im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (18 nmol/l) bei der Schizophrenie signifikant erhöht (56 nmol/l), lag aber weit unter der von depressiven Patienten (226 nmol/l). Bei *manischen* Patienten waren die basalen Cortisolwerte mit 127 nmol/l ebenfalls erhöht (Dettling 2000). Auch erhöhte Nonsuppressionsraten (Baumgartner et al. 1986c; Dettling 2000; Godwin et al. 1984; Schmider et al. 1995) und pathologische Dex/CRH-Ergebnisse (Schmider et al. 1995) wurden bei manischen Patienten gefunden. Patienten mit *bipolarer affektiver Störung* zeigten ebenfalls eine Nonsuppression im DST (Arana et al. 1985a; Cassidy et al. 1998; Rush et al. 1996) und eine Dysregulation im Dex/CRH-Test (Rybakowski and Twardowska 1999; Watson et al. 2004). Nonsuppression findet sich weiterhin bei Patienten mit *Demenz* (Coppen et al. 1983; Coryell 1984; Georgotas et al. 1986c; O'Brien et al. 1996; Spar and Gerner 1982). Aus diesem Grund ist der DST in der Differentialdiagnose von Demenz und Depression, was hinsichtlich der depressiven Pseudodemenz von großem klinischem Interesse wäre, nicht hilfreich (Übersicht bei Skare et al. 1990). Trotz signifikant erhöhter basaler Cortisolwerte war die HHN-Dysregulation im Dex/CRH-Test bei der Alzheimer Demenz schlechter abzubilden (Hatzinger et al. 1995). Daraus wurde geschlossen, dass weniger die sekretorische Kapazität der Hypophyse als vielmehr die negativen Rückkopplungsmechanis-

men dieser Patienten gestört seien (Übersicht bei Holsboer et al. 1992). Unter Patienten mit *Alkoholabhängigkeit* (Coppen et al. 1983), insbesondere aber im Zustand der *Alkoholentgiftung* wurden ebenfalls erhöhte Nonsuppressionsraten gefunden (Abou-Saleh 1984; Dackis et al. 1984), die sich nach rund 3-6 Wochen Abstinenz wieder normalisierten (Abou-Saleh 1984; Dackis et al. 1984; Del Porto et al. 1985; Kern 2000; Kroll et al. 1983). Ein ähnlicher Verlauf wurde auch im Dex/CRH-Test gezeigt (Holsboer et al. 1992; Hundt et al. 2001; Zimmerman et al. 2004). Obwohl der Dexamethasonmetabolismus durch chronische Leberfunktionsstörungen mit entsprechend veränderten post-Dexamethason-Cortisolspiegeln beeinflusst werden kann (Carson et al. 1989; Zoppini et al. 2004)³⁸, war die Nonsuppression bei alkoholabhängigen Patienten nur teilweise (Abou-Saleh 1984), aber nicht immer mit Leberfunktionsstörungen assoziiert (Del Porto et al. 1985; Majumdar et al. 1988; Nelson 1986). Der abnorme DST-Status bei diesen Patienten wurde deshalb weniger auf Leberfunktionsstörungen als auf zentrale HHN-Systemveränderungen zurückgeführt (Majumdar et al. 1988), was durch Untersuchungen mit dem CRH-Stimulationstest unterstützt wird, die unter Alkoholentgiftung eine signifikant niedrigere ACTH-Sekretion und eine abgeschwächte Cortisolantwort zeigten (Heuser et al. 1988). Wiederholt wurde ein Zusammenhang zwischen *Gewichtsverlust* und Nonsuppression festgestellt (Berger et al. 1982; 1983; 1984; Coppen et al. 1984; Holsboer et al. 1984c; Kline and Beeber 1983; Miller and Nelson 1987; Pfohl et al. 1985; Targum 1983). Da Inappetenz mit Gewichtsabnahme ein häufiges Phänomen bei der schweren Depression darstellt, dürfte diesem Zusammenhang große Bedeutung bei der Interpretation abnormer Testergebnisse zukommen (Berger and Klein 1984). Niedriges Körpergewicht und vor kurzem stattgehabter oder anhaltender Gewichtsverlust können zu falsch positiven Befunden führen (Carroll et al. 1981; Glassman et al. 1987). Chronisches Untergewicht im Rahmen einer *Anorexia nervosa* kann ebenfalls mit Hypercortisolämie (Kern 2000) und fehlender Suppression im DST einhergehen (Holsboer et al. 1992; von Zerssen et al. 1987). Kuhs et al. (1985) fanden dabei unabhängig von einer depressiven Symptomatik eine enge Beziehung zwischen dem Grad der Gewichtsabnahme (< 70% des Normalgewichts) und Nonsuppression. Bei Patientinnen mit *Borderline-Persönlichkeitsstörung* sind die Ergebnisse inkonsistent, was u.U. mit der schnell wechselnden klinischen Symptomatik bei diesen Patientinnen zusammenhängt (Carroll et al. 1981). Lieb (2004) fand im niedrig dosierten DST (0,5mg Dexamethason)

38 Zoppini et al. (2004) zeigten eine leichte, chronische Aktivierung der HHN-Achse bei übergewichtigen Patienten mit nicht-alkoholischer Fettleber.

signifikant erhöhte Nonsuppressionsraten gegenüber gesunden Kontrollpersonen, andere (Lahmeyer et al. 1988) nicht. Bei *posttraumatischer Belastungsstörung* sind die Cortisolbefunde ebenfalls inkonsistent (Übersicht bei Yehuda 2002), tendenziell bestand eher eine verminderte basale Cortisolkonzentration und sogar eine Hypersuppression im DST (Lange 2005; Yehuda et al. 1993). Unklar ist, ob die verstärkte negative Rückkopplung bereits prämorbid vorhanden oder Folge des Traumas ist (Strohle 2003). Patienten mit *Angst- und Panikstörungen* zeigten nur geringe Veränderungen der basalen Cortisolsekretion (Abelson and Curtis 1996) und eher keine vermehrte Nonsuppression im DST (Curtis et al. 1982; Grunhaus et al. 1987b). Die Überaktivität des HHN-Systems war erst im CRH-Stimulationstest (Holsboer et al. 1987a) und im kombinierten Dex/CRH-Test abzubilden (Holsboer et al. 1992; Schreiber et al. 1996), allerdings auch hier wieder weniger ausgeprägt als bei depressiven Störungen.

Falsch positive Befunde sind weiterhin möglich bei *nicht-psychiatrischen*, z.B. endokrinen Erkrankungen wie Cushing-Syndrom oder Hypothyreose (Glassman et al. 1987), schweren akuten oder chronischen Allgemeinerkrankungen mit Infektionen und Fieber sowie bei Krebserkrankungen (Carroll et al. 1981; Glassman et al. 1987; Kern 2000), maligner Hypertonie und fortgeschrittener Nieren- oder Leberinsuffizienz (Glassman et al. 1987). Neuroendokrine Abnormalitäten im Sinne einer HHN-Dysregulation treten auch bei Patienten mit Epilepsie (Carroll et al. 1981; Zobel et al. 2004a) sowie bei akuter Multipler Sklerose (Grasser et al. 1996) auf. Bei (nicht depressiven) Diabetikern werden häufig erhöhte Nonsuppressionsraten gefunden (Hudson et al. 1984), so dass selbst bei gut eingestellten (Glassman et al. 1987), insbesondere aber bei entgleisten Blutzuckerwerten mit falsch positiven Befunden zu rechnen ist (Carroll et al. 1981). Selbstverständlich können falsch negative Befunde auftreten bei Morbus Addison, Hypopituitarismus oder unter Steroidtherapie (Carroll et al. 1981; Glassman et al. 1987). Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass ein pathologischer DST nicht spezifisch für die Depression ist, bei dieser Störung aber mit Abstand am häufigsten vorkommt bzw. am stärksten ausgeprägt ist (Dettling 2000; Holsboer et al. 1992; Lammers et al. 1995). Dabei scheint das Vorhandensein psychotischer Symptome – neben der Schwere der Erkrankung - die häufigste mit Nonsuppression verbundene Krankheitsvariable zu sein. Der DST kann durch eine Reihe von Störfaktoren wie Medikamente, Alkoholentzug oder Gewichtsabnahme beeinflusst werden, so dass falsch positive bzw. falsch negative Befunde auftreten können. Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen die demographischen Variablen Alter und Geschlecht berücksichtigt werden. Dies

ist auch im Hinblick auf erhöhte Cortisolantworten bei altersassoziierten Erkrankungen wie der Demenz wichtig. Idealerweise sollten Patienten während des DST medikamentenfrei sein und keine schwerwiegende körperliche oder psychiatrische Begleiterkrankung aufweisen. Die American Psychiatric Assoziation Projektgruppe für Labortests in der Psychiatrie bemerkt dazu: „*This ideal is not easily attained, and the prevalence of interfering conditions is higher than many clinicians realize*“ und weiter „*In reality, no test achieves such a level of performance*“ (Glassman et al. 1987, S.1254f).

2.4 Der Einfluss von Antidepressiva auf die HHN-Achse

Die ursprünglich von Bunney, Davis (1965) und Schildkraut (1965) entwickelte Katecholaminmangel-Hypothese – die später zur Monoaminmangel-Hypothese erweitert wurde und über Jahrzehnte die Psychopharmakologie der Depression dominiert hat, postuliert ein funktionelles Defizit von Noradrenalin und/oder Serotonin in für die Stimmungsregulation wichtigen zentralen Funktionssystemen. Das Wirkprinzip der Antidepressiva beruht auf einer Erhöhung dieser Transmitterkonzentrationen im synaptischen Spalt bzw. der nachfolgenden Veränderung von Anzahl und Bindungskapazität der entsprechenden Rezeptoren. Neben der Transmitter- und Rezeptorebene rückt in den letzten Jahren zunehmend die Aufklärung der intrazellulären Regulationsmechanismen in das Interesse biologisch-psychiatrischer Forschung. Darunter fallen sog. Second-messenger-Substanzen, die sowohl schnelle (über die Aktivierung von Proteinkinasen) als auch langfristige Veränderungen der Zellaktivität wie die Modulation der Genexpression bewirken (Übersicht bei Berger 2004b). Antidepressiva bewirken innerhalb von Minuten bis Stunden akute Veränderungen der Neurotransmitterkonzentrationen, die wiederum eine Kaskade von Ereignissen initiieren, an deren Ende verschiedene metabolische Veränderungen einschließlich der Dämpfung des HHN-Systems stehen (Übersicht bei Holsboer and Barden 1996). Dabei scheint die Erhöhung der GR-Funktion bzw. –Dichte ein entscheidender Mechanismus zu sein (Holsboer 2000b). Mit diesem Modell lässt sich auch die klinische Wirklatenz antidepressiver Substanzen, die in der Regel zwei oder mehr Wochen in Anspruch nimmt, besser erklären.

2.4.1 Präklinische Daten

Die Annahme, dass Veränderungen der GR bei der Entstehung einer Depression mitwirken, wird vor allem durch Studien unterstützt, die zeigen, dass die Wirkung von Antidepressiva über eine direkte Beeinflussung dieser Rezeptoren vermittelt wird. So wurde in präklinischen Studien nach mehrwöchiger Gabe von Antidepressiva eine Beeinflussung der Gentranskription mit einem signifikanten Anstieg von MR und GR gezeigt

(Barden et al. 1995). Inzwischen liegen mehrere tierexperimentelle Befunde zum direkten Einfluss von Antidepressiva auf die HHN-Achse sowie die GR-Expression vor, die hier nur in Kürze wiedergegeben werden (Übersicht bei Pariante and Miller 2001). Die chronische Verabreichung von trizyklischen Antidepressiva (TZA) wie Amitriptylin, Imipramin und Desipramin führte bei Ratten zu einer Abnahme der basalen und stressinduzierten ACTH- und Cortisolfreisetzung sowie einer Hochregulierung von GR im Hippocampus und Hypothalamus. Für andere Antidepressiva waren die Effekte nicht einheitlich, insbesondere bestand nicht immer ein konsistenter Zusammenhang zwischen dem Einfluss auf die GR-Expression und der Regulation der Feedback-Hemmung. Dies wirft erneut die Frage auf, ob die Erhöhung der Anzahl³⁹ oder die Verbesserung der Funktion der GR zur Normalisierung der HHN-Achse führt (Pariante and Miller 2001). Die längere Behandlung mit unterschiedlichen Substanzen wie Lithium, Reboxetin und Mirtazapin bewirkte ebenfalls eine Hochregulierung der GR – ein Effekt, der für die selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRIs) Fluoxetin und Citalopram sowie das tetrazyklische Antidepressivum Mianserin nicht gezeigt werden konnte. Für den reversiblen MAO-Hemmer Moclobemid waren die Befunde nicht eindeutig. Fluoxetin war aber in mindestens einer Studie in der Lage, die basale Cortisolsekretion zu reduzieren (Brady et al. 1992). Interessanterweise konnte unter Fluoxetin und Citalopram jedoch eine Hochregulierung von MR gezeigt werden⁴⁰ (Pariante and Miller 2001). Dieser Effekt ist in sofern von Bedeutung, als auch unter der Behandlung mit Amitriptylin eine Zunahme der MR-Dichte der Hochregulierung der GR vorausging (Reul et al. 1993). Die Hochregulierung der MR könnte ein erster Schritt in der Hemmung hypothalamischer CRH-Neurone sein. Im weiteren Verlauf der antidepressiven Behandlung erfolgt dann die vermehrte Transkriptionskapazität der GR (Holsboer 2000b). Stout et al. (2002) beobachteten bei Ratten unter 4-wöchiger Behandlung mit verschiedenen Antidepressiva (Venlafaxin, Tranylcypromin, Fluoxetin und Reboxetin) eher eine verminderte stressinduzierte Sensitivität der CRH-Neurone (die überwiegend über GR vermittelt wird) als eine Veränderung der basalen Aktivität der HHN-Achse (die über MR vermittelt wird). Nach unveröffentlichten Daten von Nemeroff und Owens

39 So zeigten Untersuchungen an sog. GR „knock-out“ Mäusen eine Normalisierung der HHN-Achse ohne gleichzeitige GR Heraufregulierung (Pariante and Miller 2001).

40 Der hemmende Einfluss der MR auf das Stresshormonsystem wurde auch durch Untersuchungen mit dem MR-Antagonisten Spironolacton gezeigt (Heuser et al. 2000a).

(2004) führte die Behandlung mit dem SSRI Paroxetin⁴¹ bei mütterlich deprivierten Ratten (nicht aber bei „normal“ aufgewachsenen Tieren) zu einer reduzierten Aktivität von CRH-Neuronen. Nach chronischer Verabreichung von Paroxetin war bei stressexponierten Ratten innerhalb von 3 Wochen eine Normalisierung der HHN-Überaktivität zu beobachten (Nemeroff and Owens 2004). Nach mehrwöchiger Behandlung mit Hypericum wurde im Tierversuch eine verminderte Freisetzung von Corticoidhormonen dokumentiert; in peripheren menschlichen Immunzellen beeinflusste Hypericum die Regulierung von GR (Vedder 2004).

Insgesamt zeigen diese Befunde, dass der Effekt auf die GR-Expression und/oder – Funktion nicht oder nicht nur mit der chemischen Struktur oder dem pharmakologischen Mechanismus der Medikamente zusammenzuhängen scheint – wenngleich präklinische Daten für TZA einen Vorteil hinsichtlich der Beeinflussung der HHN-Achse suggerieren.

2.4.2 Klinische Daten

Seit den 60iger Jahren ist bekannt, dass sich die Hypercortisolämie depressiver Patienten mit klinischer Besserung zurückbilden kann (Gibbons and Mc 1962; Gibbons 1964; Sachar 1976). In vielen Therapiestudien wurde gezeigt, dass eine erfolgreiche antidepressive Behandlung mit einer Normalisierung des Suppressionsstatus einhergeht bzw. die fehlende Normalisierung mit einem schlechteren klinischen Ergebnis verbunden ist (Amsterdam et al. 1987a; Bowie and Beaini 1985; Greden et al. 1980; 1983; Holsboer 1982; Holsboer-Trachsler 1991; Peselow et al. 1987; Sarandol et al. 2003). Der Nutzen der neuroendokrinen Untersuchung wurde deshalb u.a. im Monitoring der Effektivität der medikamentösen Behandlung durch serielle Testung gesehen (Barden et al. 1995; Hellebuyck et al. 1988). Bei anhaltender Nonsuppression und fehlender klinischer Besserung könne der DST eine Entscheidungshilfe für eine Änderung der Behandlung bieten (Greden et al. 1983). Baumgartner et al. (1986b) zeigten jedoch, dass unabhängig vom klinischen Verlauf 45% der Patienten wenigstens einmal im Behandlungsverlauf eine Nonsuppression als isolierte „Peaks“ aufweisen können. Dies schränke den Nutzen des DST im Monitoring der Behandlung und als Prädiktor für einen Rückfall ein. Zudem kann die akute Gabe von Antidepressiva zunächst eine Aktivierung der HHN-Achse bewirken, während im Zuge der klinischen Besserung ein Rückgang des Hypercortisolismus auftritt (Übersicht bei Holsboer and Barden 1996). Die Normalisierung der HHN-Überaktivität geht nach Holsboer (1982) der klinischen

41 Paroxetin hemmt zusätzlich dosisabhängig (und von allen SSRI's am stärksten) die Noradrenalin-Rückaufnahme (Nemeroff and Owens 2004).

Besserung durchschnittlich um drei Wochen voraus. Dieser zeitliche Ablauf wurde in anderen Untersuchungen bestätigt, die innerhalb einer Woche nach antidepressiver Therapie eine beginnende Normalisierung der HHN-Achse beobachteten (Deuschle et al. 1997a), eine signifikante klinische Verbesserung dagegen erst nach drei Wochen (Dettling 2000; Heuser et al. 1996). Heuser schlussfolgert, „*that dampening of HPA system hyperactivity in depression by means of antidepressants is a conditio sine qua non for successful improvement of psychopathology*“ (1998, S.10). Da andererseits nicht alle Patienten, die diese Normalisierung zeigen, auch klinisch respondieren (Deuschle et al. 1997a; Gibbons et al. 1987; Heuser et al. 1996; King et al. 1987; Laakmann et al. 2004; Schule et al. 2001a; 2003a; 2003b), scheint die Normalisierung der HHN-Überaktivität zwar eine notwendige, nicht aber hinreichende Bedingung für die klinische Response zu sein.

Bisher gibt es nur wenige klinische Studien, die den differentiellen Einfluss einzelner antidepressiver Substanzen auf die HHN-Achse untersuchen. Vergleichsweise gut untersucht ist die Veränderung der HHN-Aktivität unter dem Einfluss trizyklischer Antidepressiva (TZA). Unter Response auf *Amitriptylin*⁴² kam es zu einer signifikanten Abnahme des freien, biologisch aktiven Speichelcortisols (Deuschle et al. 2003). Die Normalisierung der HHN-Achse bei depressiven Patienten unter Behandlung mit Amitriptylin (Heuser et al. 1996) korrespondierte bei Respondern mit einer signifikanten Abnahme der CRH-Konzentration im Liquor (Heuser et al. 1998). Bei gesunden Kontrollpersonen dagegen wurde, ebenso wie bei Amitriptylin-Nonrespondern (Deuschle et al. 2003), keine Beeinflussung der HHN-Achse beobachtet (Heuser et al. 1996). Daraus wurde geschlussfolgert, dass die antidepressive Wirkung von Amitriptylin wenigstens teilweise auf eine direkte Beeinflussung der HHN-System-Aktivität zurückzuführen sei (Heuser 1998). Für das TZA *Trimipramin*⁴³ wurde bei depressiven Patienten ebenfalls eine signifikante Abnahme erhöhter Cortisolwerte – kennzeichnend für eine Verringerung der HHN-Aktivität - gezeigt (Frieboes et al. 2003; Hatzinger et al. 2002; Holsboer-Trachsler et al. 1991; Sonntag et al. 1996)⁴⁴. Ähnliche Ergebnisse liegen für das TZA *Doxepin*⁴⁵ (Deuschle et al. 1997a) sowie *Mianserin*⁴⁶, einem tetrazyklischen Anti-

42 Amitriptylin hemmt etwa gleich stark die Noradrenalin- und Serotonin-Rückaufnahme. Zusätzlich stark ausgeprägte antiadrenerge, anticholinerge und antihistaminerge Wirkung (Benkert 2005).

43 Wirkung ähnlich wie Amitriptylin, zusätzlich Dopamin-antagonistischer Effekt (Benkert 2005).

44 Steiger et al. (1989) fanden in einer kleinen Untersuchung an 3 *gesunden* Kontrollpersonen unter 1-wöchiger Behandlung mit Trimipramin eine Abnahme der nächtlichen Cortisolsekretion.

45 Wirkung ähnlich wie Amitriptylin, Rückaufnahmehemmung von Noradrenalin etwas stärker als von Serotonin, besonders starke antihistaminerge Wirkung (Benkert 2005).

depressivum vor (King et al. 1987). Unter Behandlung mit *Nortriptylin*, einem TZA mit überwiegend noradrenerger Wirkung blieb die basale Sekretion von Cortisol und ACTH dagegen unverändert (Inder et al. 2001).

Nach Verabreichung von *Mirtazapin* – einem noradrenerg und spezifisch serotonergen Antidepressivum (NaSSA) - wurde bei gesunden männlichen Probanden eine akute Inhibition der Cortisol- und ACTH-Ausschüttung beobachtet (Laakmann et al. 1999; Schule et al. 2002)⁴⁷. Bei depressiven Patienten reduzierte Mirtazapin die Überproduktion von Cortisol und ACTH ebenfalls unmittelbar (Laakmann et al. 2003; 2004; Schule et al. 2003a) bzw. innerhalb 1 Woche (Schule et al. 2003b). Dieser Effekt wird am ehesten auf direkte pharmakoendokrinologische Effekte (Hemmung der hypothalamischen CRH-Freisetzung durch Blockade zentralnervöser 5-HT₂- und/oder H₁-Rezeptoren) zurückgeführt. Nach 5-wöchiger Mirtazapinbehandlung war ein teilweiser Wideranstieg der Cortisol- und ACTH-Sekretion zu beobachten, der auf eine kompensatorische Hochregulierung hypophysärer CRH-Rezeptoren zurückgeführt wurde (Schüle 2003).

Unter Behandlung mit dem SSRI *Fluoxetin* zeigten hypercortisolämische depressive Patienten eine leichte, aber signifikante Abnahme der basalen Cortisol- und ACTH-Freisetzung; bei Patienten ohne Hypercortisolämie wurde lediglich eine Abnahme der basalen ACTH-Werte beobachtet (Inder et al. 2001). In einer Pilotstudie von Young et al. (2004) war HHN-Überaktivität⁴⁸ mit geringerer klinischer Response auf Fluoxetin verbunden. Daraus wurde geschlossen, dass Fluoxetin nicht in der Lage sei, HHN-Überaktivität zu normalisieren (Young et al. 2004). Im Vergleich zu Amitriptylin fanden Deuschle et al. (2003) unter Behandlung mit dem SSRI *Paroxetin* keine Änderung des Speichelcortisols. Nickel et al. (2003) dagegen zeigten in einer doppelblinden, kontrollierten Studie eine Normalisierung der HHN-Überaktivität sowohl unter Paroxetin, einem Medikament, das durch Hemmung der Rückaufnahme die Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt erhöht, als auch unter Tianeptin, einer Substanz, die durch erhöhte Serotonintrückaufnahme zu einer verminderten serotonergen Neurotransmission führt. Dies weist auf einen vom primären pharmakologischen Wirkmechanismus unabhängigen Effekt auf die neuroendokrine Funktion hin (Nickel et al. 2003). Nach hoch-

46 Ausgeprägte Serotonin-antagonistische und antihistaminerge Wirkung (Benkert 1996).

47 Dieser Effekt trat bereits unter einmaliger Gabe von 15 mg Mirtazapin auf.

48 gemessen mit dem Metyrapon-Test. Dieser Test prüft durch Blockierung der Biosynthese von Cortisol die Fähigkeit des HHN-Systems, auf eine Verringerung der Feedback-Hemmung mit einer adäquaten Steigerung der ACTH-Sekretion zu reagieren (Kern 2000).

dosierter Gabe von *Hypericum*⁴⁹ (Johanniskrautextrakt) wurde bei gesunden Personen lediglich eine Stimulation der ACTH-Sekretion gefunden; die Cortisolausschüttung blieb unbeeinflusst (Schule et al. 2004a).

Unter Behandlung mit dem selektiven Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor (NaRI) *Reboxetin* dagegen wurde bei gesunden männlichen Probanden eine signifikante Stimulation der ACTH- und Cortisolausschüttung beobachtet (Schule et al. 2004c). Interessanterweise wurde dieser stimulierende (noradrenerge) Effekt auf die HHN-Hormone durch die gleichzeitige Verabreichung von Mirtazapin wieder aufgehoben (Schule et al. 2004b). Auch unter Augmentation⁵⁰ mit *Lithium*, einem Medikament, das die serotonerge Neurotransmission auf verschiedensten Ebenen verstärkt (Benkert 2005), wurde eine Aktivierung des HHN-Systems mit signifikant erhöhter ACTH- und Cortisolsekretion gezeigt (Bschor et al. 2002; 2003a; 2003b). Dieser Anstieg, der sowohl bei Therapie-Respondern als auch – hier sogar deutlicher – bei Nonrespondern nachweisbar war, sei möglicherweise auf einen direkten Effekt von Lithium zurückzuführen (Eichmann 2004). Lithium-Nonresponder zeigten einen statistisch signifikant höheren Cortisol/ACTH-Quotienten⁵¹, der als Hinweis auf die stärkere Chronifizierung dieser Patienten gewertet wurde und mit der bei chronisch depressiven Patienten gefundenen Vergrößerung der Nebennierenrinde korrespondiere (Bschor et al. 2003a). Auch klinisch stabile Patienten unter *Lithiumprophylaxe* zeigen nicht notwendigerweise eine Normalisierung der HHN-Dysregulation (Deshauer et al. 1999; Deshauer et al. 2003).

Für andere Behandlungsformen wie die *Elektrokrampftherapie* (EKT) konnte nach erfolgreicher Behandlung eine Normalisierung der HHN-Achse, untersucht mit dem DST (Albala et al. 1981; Coryell 1986; Grunhaus et al. 1987a; McAllister and Price 1986; Papakostas et al. 1981), dem CRH-Stimulationstest (Dored et al. 1990) oder dem Dex/CRH-Test (Yuuki et al. 2005) gezeigt werden. Andere fanden keinen einheitlichen Effekt von EKT auf den DST-Status (Devanand et al. 1987; 1991). Zudem kann es – hier möglicherweise als unmittelbare Folge der stressvollen Erfahrung der EKT - einen vorübergehend aktivierenden Effekt auf die HHN-Aktivität geben, der sich nach wenigen Stunden wieder normalisiert (Board et al. 1957).

49 *Hypericum* wirkt über eine schwache, aber etwa gleich stark ausgeprägte Rückaufnahmehemmung von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin sowie eine MAO-Hemmung (Benkert 2005).

50 Die Patienten hatten unter einer adäquaten antidepressiven Monotherapie (verschiedene Präparate) über mind. vier Wochen nicht respondiert (Bschor et al. 2003a; 2003b).

51 Dieses Maß gibt die von der NNR pro Einheit ACTH produzierte Cortisolmenge an und gilt als Indikator für die Responsivität der NNR (Holsboer et al. 1995).

Zusammenfassend deuten präklinische und klinische Studien darauf hin, dass der Wirkmechanismus von Antidepressiva möglicherweise auf einer Verbesserung der Funktion von GR (und MR) und/oder einer Hochregulierung dieser Rezeptoren im Hippocampus beruht, in deren Folge sich die gestörte Rückkopplung der HHN-Achse normalisiert, so dass eine adäquate Funktionsfähigkeit des Systems wiederhergestellt wird. Dieser Effekt konnte für TZA, insbesondere Amitriptylin, aber auch für Mirtazapin gezeigt werden, so dass diese Substanzen hinsichtlich der Folgen des Hypercortisolismus Vorteile in der Behandlung der Depression aufweisen könnten. Beide Medikamente weisen einen dualen, also serotonergen *und* noradrenergen Wirkmechanismus auf.

2.5 Der DST als Prädiktor für das Ansprechen auf eine Behandlung

Seit den 70iger Jahren wird der prädiktive Wert des DST in der Vorhersage des Behandlungserfolges untersucht. McLeod (1970) beobachtete erstmals, dass Patienten mit Nonsuppression bei Behandlungsbeginn schlechter auf die medikamentöse Behandlung ansprachen als Suppressoren. Von 16 depressiven Patienten hatten alle 10 Suppressoren auf Antidepressiva (Tranlylcypromin oder Imipramin) respondiert; die 6 Nonsuppressoren dagegen erst unter einer zusätzlichen EKT. Nach einer Untersuchung von Brown (1979) mit 54 Patienten dagegen respondi­erten Nonsuppressoren trotz schwererer Depression tendenziell besser auf die Behandlung mit TZA als Suppressoren. In der Folge wurde dieser Frage gezielt nachgegangen - mit insgesamt uneinheitlichem Ergebnis. Gitlin und Gerner (1986) resümieren nach der Auswertung von 16 Studien⁵² mit insgesamt 724 Patienten, die die Response auf TZA und/oder EKT untersucht hatten (Ames et al. 1984; Amsterdam et al. 1983; Beckmann et al. 1984; Brown et al. 1979; Brown and Shuey 1980; Brown and Qualls 1981; Coryell 1982; Ettigi et al. 1983; Extein et al. 1982; Fraser 1983; Gitlin et al. 1984; Greden et al. 1983; Kirstein 1984; Nelson et al. 1982; Peselow and Fieve 1982; Spar and La Rue 1983), dass die Evidenz für den DST als Prädiktor des Behandlungserfolgs bestenfalls schwach sei. Nach einer Übersicht von Arana (1985a) und der APA (1987) über 8 Studien⁵³ mit insgesamt 319 Patienten (Amsterdam et al. 1983; Brown and Shuey 1980; Coryell 1982;

52 Einschlusskriterien: „überwiegend“ standardisierte diagnostische Kriterien (RDC/DSM-III) und – falls der Fokus nicht auf der Behandlungsresponse lag, sollte diese aus den begleitenden Daten geschlossen werden können. Sowohl Behandlungsdauer und –dosierung, medikamentöse Vorbehandlung als auch die Durchführung des DST waren uneinheitlich (Gitlin and Gerner 1986).

53 Einschlusskriterien: standardisierte diagnostische Kriterien (RDC/DSM-III), Verblindung der Rater gegenüber dem DST-Status, definierte Laborstandards, Beachtung medizinischer und pharmakologischer Ausschlusskriterien, Ausschluss fehlerhafter DST-Ergebnisse und definierte Responsekriterien (Arana et al. 1985a; Glassman et al. 1987). Fünf der Studien waren auch schon in der Übersichtsarbeit von Gitlin und Gerner (1986) untersucht worden.

Ettigi et al. 1983; Fraser 1983; Greden et al. 1983; Green and Kane 1983), die die Response auf eine adäquate, mindestens 4-wöchige antidepressive Behandlung untersucht hatten, zeigten Nonsuppressoren im Vergleich zu Suppressoren zwar eine höhere Response rate (76 vs. 64%), der Unterschied war aber nicht signifikant (Glassman et al. 1987). In einer Metaanalyse von Ribeiro et al. (1993) wurden aus 45 bis dahin vorliegenden Untersuchungen 28 Studien⁵⁴ mit insgesamt 1.273 Patienten ausgewählt, die die Response auf eine medikamentöse Behandlung und/oder EKT explizit untersucht hatten. Dabei fand sich keine unterschiedliche Ansprechrate zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren. Einige neuere, kontrollierte klinische Studien wiederum bestätigen die ursprünglich von McLeod gefundene Position eines schlechteren Ansprechens von Nonsuppressoren auf die medikamentöse antidepressive Behandlung (Dettling 2000; Kin et al. 1997; Young et al. 2004) oder den partiellen Schlafentzug (Schule et al. 2001b). Interessanterweise gibt es auch erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen erhöhter Cortisolsekretion und schlechterem Ansprechen auf Psychotherapie (Lieb 2003).

Klinisch ebenso relevant ist die Frage, ob der DST-Status die Response auf Placebo vorhersagt. Hierzu liegen vergleichsweise konsistente Befunde vor. Brown wies erstmals auf die schlechtere Placeboresponse rate bei Nonsuppressoren hin (8 vs. 59%) (Brown et al. 1987). In zwei doppelblinden Studien war Nonsuppression ebenfalls mit einem signifikant schlechteren Ansprechen auf Placebo verbunden (Peselow et al. 1986; 1989). Nelson et al. (1990), die allerdings nur die Placeboresponse rates am Ende der ersten medikamentenfreien stationären Behandlungswoche verglichen, fanden bei Nonsuppressoren „geringfügig“ schlechtere Ansprechraten. Ribeiro et al. (1993) schlossen 10 Studien in eine Metaanalyse zur Placebo-Response ein, davon erfüllten 3 Studien mit insgesamt 83 Patienten (Brown et al. 1987; Georgotas et al. 1986a; Peselow et al. 1989) strengere Einschlusskriterien⁵⁵. Im Ergebnis zeigten beide Analysen für Nonsuppressoren eine signifikant geringere Response auf Placebo. Die Hinweise auf das schlechtere Ansprechen auf Antidepressiva, insbesondere aber auf Placebo im Zu-

54 Einschlusskriterien: standardisierte diagnostische Kriterien (DSM-III, DSM-III-R, RDC), Verblindung der Rater gegenüber dem DST-Status, adäquate antidepressive Dosis (äquivalent zu 150 mg Imipramin) über mind. 4 Wochen oder mind. 5 EKT's, definierte Laborstandards, Cortisol Cut-off-Wert 4-6 µg/dl, standardisierter DST (1mg Dexamethason) sowie geeignete medizinische und pharmakologische Ausschlusskriterien (Ribeiro et al. 1993).

55 Einschlusskriterien: standardisierte diagnostische Methoden (DSM-III, DSM-III-R oder RDC), Verblindung gegenüber dem DST-Status, Placebo-Behandlung über mind. 4 Wochen, definierte Laborstandards, Cortisol Cut-off-Wert 4-6µg/dl, standardisierter DST (1mg Dexamethason) sowie geeignete medizinische und pharmakologische Ausschlusskriterien (Ribeiro et al. 1993).

sammenhang mit einer HHN-Überaktivität wurde auf die vergleichsweise schwerere Erkrankung dieser Patienten zurückgeführt (Brown et al. 1979; Nelson et al. 1990; Young et al. 2004). Dies impliziert insbesondere hier die Notwendigkeit einer adäquaten antidepressiven Behandlung (Brown et al. 1987; Peselow et al. 1986; Ribeiro et al. 1993; Young et al. 2004). Die APA bemerkt dazu: „*We suggest that clinicians should have a good reason for withholding antidepressants from a patient with a depressive disorder who has a technically valid abnormal DST result*“ (Glassman et al. 1987, S. 1257).

2.5.1 Der DST als Prädiktor für das Ansprechen auf neurotransmitter-spezifische Antidepressiva

Auch wenn die Evidenz des DST als Prädiktor für das Ansprechen auf eine medikamentöse antidepressive Behandlung und/oder EKT insgesamt eher schwach war, wurde untersucht, ob Nonsuppression mit einer bevorzugten Response auf bestimmte neurotransmitter-spezifische Medikamente verbunden ist. Im Zusammenhang mit der Monoaminmangel-Hypothese der Depression und der Annahme einer hemmenden Wirkung von Noradrenalin (Van Loon et al. 1971) bzw. aktivierenden Wirkung von Serotonin und Acetylcholin auf das HHN-System (Imura et al. 1973; Weiner and Ganong 1978) wurde erwartet, dass Nonsuppressoren besser unter noradrenergen, Suppressoren dagegen bevorzugt unter serotonerg wirkenden Antidepressiva respondieren würden (Übersicht bei Rubin 1989). Tatsächlich hatten Brown et al. (1980) in einer Untersuchung mit 19 Patienten bei Nonsuppressoren eine bessere Response auf Substanzen mit überwiegend noradrenerger Komponente (Desipramin und Imipramin) und bei Suppressoren eine bessere Response auf Medikamente mit überwiegend serotonerger Effekt (Clomipramin und Amitriptylin) beobachtet⁵⁶. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Arato et al. (1984). Von 118 Patienten respondierten Nonsuppressoren signifikant häufiger unter dem überwiegend noradrenergen Maprotilin, Suppressoren dagegen besser unter Amitriptylin. Andere konnten jedoch die Hypothese einer bevorzugten Response von Nonsuppressoren auf noradrenerge Antidepressiva nicht bestätigen (Nelson et al. 1990)⁵⁷ oder kamen sogar zu einem entgegen gesetzten Ergebnis. So respondierten Nonsuppressoren in einer prospektiven Studie mit 40 Patienten schlech-

56 Sowohl Imipramin als auch Amitriptylin haben jedoch eine etwa gleich starke Noradrenalin- und Serotoninrückaufnahmehemmung (Benkert 2005).

57 Prospektive, placebokontrollierte Studie mit 42 Patienten. Unter 4-wöchiger Behandlung mit Desipramin fand sich keine unterschiedliche Responserate (Nelson et al. 1990).

ter unter Desipramin (Amsterdam et al. 1983). Nach einer Übersicht von 7 Studien⁵⁸ mit insgesamt 333 Patienten (Beckmann et al. 1984; Brown and Qualls 1981; Fraser 1983; Gitlin et al. 1984; Greden et al. 1981; Nelson et al. 1982; Peselow and Fieve 1982) schlussfolgern Gitlin und Gerner (1986), dass der DST die Response auf neurotransmitter-spezifische Antidepressiva nicht vorhersage. Insbesondere die Evidenz für eine bevorzugte Response von Nonsuppressoren auf noradrenerge Antidepressiva sei schwach (Gitlin and Gerner 1986). Auch die retrospektive Analyse der Response von 68 Patienten auf eine 6-wöchige Behandlung mit Maprotilin, Clomipramin oder Amitriptylin zeigte keine spezifische Ansprechrate in Abhängigkeit vom DST-Status (Steardo et al. 1987). Zu demselben Ergebnis kommt die APA nach der statistischen Auswertung von 8 Studien⁵⁹ mit insgesamt 319 Patienten: „*There is little evidence based on direct comparisons that DST outcome predicts selective responsiveness to specific antidepressants or mood-stabilizing treatments*“ (Glassman et al. 1987, S. 1257). Auch der in kleineren kontrollierten klinischen Studien mit durchschnittlich 31 Patienten durchgeführte Vergleich zwischen Maprotilin und Citalopram (Benkelfat et al. 1987; Timmerman et al. 1987), Maprotilin und Trazodon⁶⁰ (Simon et al. 1987), Amitriptylin und Nortriptylin (Rush et al. 1988) oder Paroxetin und Imipramin (Peselow et al. 1989)⁶¹ ergab keine differentielle Responderate. In der bereits erwähnten Metaanalyse von Ribeiro et al. (1993) von 28 Studien⁶² mit insgesamt 1.273 Patienten wurde überwiegend die Response auf tri- und tetrazyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, SSRIs und EKT in Abhängigkeit vom DST-Status bei Behandlungsbeginn untersucht. Die Untersuchungsergebnisse waren insgesamt uneinheitlich „*with equally strong results pointing in both directions.*“ (Ribeiro et al. 1993, S.1621). Eine Auswahl der medikamentösen Behandlung durch den DST sei jedoch nicht möglich. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Multicenterstudie mit 95 Patienten⁶³ fanden Kin et al. (1997) dagegen bei Nonsuppressoren am Ende einer 7-wöchigen Behandlung eine signifikant höhere Responderate unter dem überwiegend noradrenerg wirkenden Nortriptylin (48%), verglichen

58 Einschlusskriterien: Diagnostik nach RDC oder DSM-III und Vergleich zweier Antidepressiva mit unterschiedlicher Neurotransmitter-Spezifität. Fallzahl durchschnittlich 36 Patienten pro Studie. Nur die Studie von Gitlin et al. (1984) hatte 150 Patienten. (Gitlin and Gerner 1986).

59 Einschlusskriterien und Studien siehe Seite 36, Fußnote 53. Fallzahlen durchschnittlich 40 Patienten pro Studie. 5 Studien waren schon in der Übersicht von Gitlin und Gerner (1986) untersucht worden.

60 Das ältere Antidepressivum Trazodon ist eine ausschließlich serotonerge Substanz, die zusätzlich zur Serotoninwiederaufnahmehemmung einen serotonergen Antagonismus aufweist (Angheliescu 2005).

61 Doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 105 ambulanten Patienten (Peselow et al. 1989).

62 Einschlusskriterien siehe Seite 37, Fußnote 54. Fallzahlen durchschnittlich 45 Patienten pro Studie.

63 Das Verhältnis Nonsuppressoren (61%) zu Suppressoren (39%) hängt möglicherweise mit dem hohen Alter der Patienten (> 60 J.) und der niedrigen Dexamethasondosis (0,5mg) zusammen (Kin et al. 1997).

mit dem reversiblen MAO-Hemmer Moclobemid (19%) oder Placebo (20%). Bei den Suppressoren war die Situation umgekehrt: 7% respondierten unter Nortriptylin, 31% unter Moclobemid und 18% unter Placebo (Kin et al. 1997). Auch der prädiktive Wert des DST unter einer Kombinationsbehandlung von AD und Lithium bei therapieresistenter Depression war – obwohl der Anteil an Nonsuppressoren bei den Therapie-Respondern größer war - nur gering (Alvarez et al. 1997). Weder der DST (Bschor et al. 2003b) noch der Dex/CRH-Test (Bschor et al. 2003a; Lucka 2003) waren in der Lage, die Response auf eine Lithiumaugmentation vorherzusagen.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der vorliegenden klinischen Studien uneinheitlich und unterstützten insgesamt eher nicht die Hypothese einer neurotransmitter-spezifischen Response in Abhängigkeit vom DST-Status vor Behandlungsbeginn. Bisher liegen allerdings fast ausnahmslos Studien vor, in denen ältere TZA untersucht wurden oder Substanzen, die entweder überwiegend die noradrenerge oder die serotonerge Neurotransmission erhöhen und damit zu den monoaktiven Antidepressiva zählen. 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). Allerdings ist die Abgrenzung zwischen „überwiegend“ noradrenergen und serotonergen AD problematisch, da viele Substanzen, wie z.B. Amitriptylin entweder selbst oder über ihre Metaboliten multiple Neurotransmittersysteme ansprechen. Selbst Clomipramin, das primär über eine serotonerge Rückaufnahmehemmung wirkt, hemmt über den aktiven Metaboliten Desmethylclomipramin auch die noradrenerge Wiederaufnahme (Benkert 2005). Die Aussagekraft der vorliegenden Studien wird weiterhin eingeschränkt durch meist sehr kleine Fallzahlen (Gitlin and Gerner 1986; Glassman et al. 1987; Ribeiro et al. 1993), die einen „Fehler 2. Art“, d.h. die Annahme der Nullhypothese⁶⁴, obwohl diese falsch ist, eher möglich macht. Zudem fehlt in einigen Studien eine Standardisierung der Dexamethasondosis (1-2 mg) (Glassman et al. 1987) und in den meisten Studien variieren sowohl die Cut-off-Werte zur Dichotomisierung in Suppressoren und Nonsuppressoren (110,4 - 165,6 nmol/l) als auch die Messzeitpunkte (Gitlin and Gerner 1986; Glassman et al. 1987; Ribeiro et al. 1993). Zuweilen fehlen definierte Studienendpunkte sowie die Standardisierung von Behandlungsdauer und -dosierung (Gitlin and Gerner 1986). Die ungenügende Standardisierung der Untersuchungs- und Auswer-

64 Die Nullhypothese besagt, dass kein Unterschied zwischen zwei Merkmalen besteht (Hilgers 2003).

tungsbedingungen reduziert ebenfalls die Sensitivität und den prädiktiven Wert des DST und schränkt damit die Vergleichbarkeit und Aussagekraft der Studien ein. Obwohl für das neuere Antidepressivum Mirtazapin⁶⁵ eine akute Hemmung der Cortisol- und ACTH-Freisetzung bei depressiven Patienten mit HHN-Überaktivität nachgewiesen ist (Laakmann et al. 2004; Schule et al. 2003b), gibt es – soweit bekannt – bisher weder vergleichende Untersuchungen der Ansprechraten dieses Medikaments in Abhängigkeit vom DST-Status, noch im Vergleich zu anderen Medikamenten. Gleiches gilt für die modernen Antidepressiva Venlafaxin⁶⁶ und Duloxetin⁶⁷, die ebenfalls zu den dual wirkenden Substanzen gehören⁶⁸.

2.5.2 Der DST als Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf

Neben der Prädiktion des kurzfristigen Behandlungserfolgs durch den DST ist die Vorhersage des langfristigen Krankheitsverlaufs einschließlich eines möglichen Rückfalls für die weitere Behandlung von großer Bedeutung. Die Studienergebnisse hierzu sind deutlich konsistenter als in der Frage der neurotransmitter-spezifischen Response. Carroll berichtete 1972 erstmals, dass Patienten mit anhaltender Nonsuppression trotz klinischer Besserung zu einem frühzeitigen Rückfall tendieren (nach Ribeiro et al. 1993). Goldberg (1980b) und Greden et al. (1980) wiesen 8 Jahre später in unkontrollierten, retrospektiven Studien unabhängig voneinander auf den Zusammenhang zwischen persistierender Nonsuppression bei Entlassung und dem schlechten klinischen Behandlungsergebnis im weiteren Verlauf hin. Kurz darauf zeigte Holsboer (1982), dass bei vier klinisch remittierten Patienten ein pathologischer DST einem erneuten depressiven Rückfall um wenige Wochen vorausgegangen war. In der Folge wurde in kontrollierten Studien gezeigt, dass anhaltende Nonsuppression mit geringerer klinischer Response (Georgotas et al. 1986a) und einem erhöhtem Rückfallrisiko einhergeht (Charles et al. 1989; Targum 1984a). Dabei zeigten Coryell und Zimmermann (1983) in einer 6-monatigen Nachuntersuchung sogar, dass Patienten, die bei Entlassung von Nonsuppression zu Suppression konvertiert waren, eine weniger stabile Remission hatten

65 Zentral wirksamer präsynaptischer Alpha-2-Antagonist, dadurch indirekte Verstärkung der noradrenergen und serotonergen Neurotransmission. Postsynaptisch vermehrte Stimulation von Serotonin-Rezeptoren, zusätzlich antihistaminerge Wirkung (Benkert 2005).

66 Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (in niedrigen Dosisbereichen überwiegend Serotonin- in höheren Dosisbereichen zusätzlich Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung), schwache Dopamin-Wiederaufnahmehemmung (Benkert 2005).

67 Etwa gleich starke selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung, keine Affinität zu cholinergen oder histaminergen Rezeptoren (Bauer et al. 2005).

68 Zobel et al. (2001) fand in einer prospektiven Studie zur Cortisol-Antwort im Dex/CRH-Test als Prädiktor für einen Rückfall keinen differentiellen Effekt verschiedener Antidepressiva (TZA, SSRI's, Venlafaxin, Tianeptin, MAO-Hemmer und andere unspezifische AD) auf die Testergebnisse.

als solche, deren DST-Status pathologisch geblieben war. Auch Lipman et al. (1986a) fanden bei persistierenden Nonsuppressoren 6 Monate nach EKT ein besseres klinisches Ergebnis als bei den Patienten, die bei initialer Nonsuppression unter der Behandlung den Suppressionsstatus geändert hatten.

In der statistischen Auswertung von 7 Studien mit insgesamt 111 Patienten (Coryell and Zimmerman 1983; Goldberg 1980a; Greden et al. 1980; Nemeroff and Evans 1984; Papakostas et al. 1981; Targum 1984b; Yerevanian et al. 1983) fand die APA ein signifikant erhöhtes Rückfallrisiko innerhalb von 6 Monaten für Patienten mit persistierender oder wieder aufgetretener Nonsuppression bei Entlassung (78 vs.17%). Fehlende Normalisierung im DST sei ein schlechtes prognostisches Zeichen (Glassman et al. 1987). Diese schlechte Langzeitprognose wurde in einer prospektiven 5-jährigen Studie von Coryell (1990) bestätigt, der für Nonsuppressoren ein höheres Risiko für ernste Suizidversuche fand. Ribeiro et al. (1993) untersuchten in ihrer Metaanalyse 14 Studien⁶⁹ mit insgesamt 273 Patienten mit anhaltender Nonsuppression zum weiteren Krankheitsverlauf. Sieben Studien (Charles et al. 1989; Coryell and Zimmerman 1983; Katona et al. 1987; Mendlewicz et al. 1986; Peselow et al. 1987; Schweitzer et al. 1987; Yerevanian et al. 1983) erfüllten standardisierte Untersuchungskriterien⁷⁰. In beiden Analysen war anhaltende Nonsuppression mit einem hohen frühzeitigen Rückfallrisiko und einem signifikant schlechteren Behandlungserfolg in Form von Rehospitalisierung, Suizid oder Wiederauftreten schwerer Symptome assoziiert (Ribeiro et al. 1993).

Auch im kombinierten Dex/CRH-Test zeigte sich ein Zusammenhang zwischen erhöhter HHN-System-Aktivität und schlechterem klinischen Verlauf mit erhöhtem Rückfallrisiko innerhalb von 6 Monaten (Zobel et al. 1999) bzw. 2 Jahren (Hatzinger et al. 2002). In einer Untersuchung von Zobel et al. (2001) mit 74 depressiven Patienten erwies sich eine rasche Normalisierung der HHN-Überaktivität nach Therapiebeginn als prognostisch günstig für den weiteren Therapieverlauf. Eine überschießende Cortisolsekretion im Dex/CRH-Test nach erreichter Remission korrelierte mit einem vier- bis sechsfach erhöhten Rückfallrisiko im Vergleich zu Patienten mit einer normalen Hormonantwort. Unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht⁷¹ könne der Dex/CRH-Test zu einer

69 Sechs der 14 Studien waren auch von der APA (Glassman et al. 1987) ausgewertet worden.

70 Einschlusskriterien waren: standardisierte diagnostische Methoden (DSM-III, DSM-III-R oder RDC), Verblindung gegenüber dem DST-Status, prospektives Studiendesign, Nonsuppression im DST, definierte Laborstandards, Cortisol Cut-off-Wert 4-6µg/dl, standardisierter DST (1mg Dexamethason) sowie vergleichbare medizinische und pharmakologische Ausschlusskriterien (Ribeiro et al. 1993).

71 Erhöhte Cortisolantworten waren hoch prädiktiv bei Frauen < 50 Jahren; normale Cortisolantworten waren unabhängig von Alter und Geschlecht hoch prädiktiv für die stabile Remission (Zobel et al. 2001).

prognostischen Einschätzung von Therapieverlauf und Stabilität der Remission beitragen (Zobel et al. 2001). Hatzinger (2002) zeigte in einer Verlaufsuntersuchung von 20 depressiven Patienten über 2 Jahre, dass das Ausmaß der HHN-Dysregulation parallel mit der Anzahl depressiver Episoden zunahm. Patienten mit einer geringeren Anzahl depressiver Episoden sprachen – unabhängig von Alter und Geschlecht – besser auf eine Behandlung an. Darüber hinaus war die (frühe) Behandlungsresponse eng mit dem Ausmaß der HHN-Dysregulation verbunden. Dies weist darauf hin, dass der Krankheitsprozess selbst zu langfristigen neuroendokrinen Veränderungen führen kann (Hatzinger et al. 2002).

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Untersuchungen, dass eine anhaltende oder zunehmende HHN-Dysregulation trotz klinischer Besserung unter antidepressiver Behandlung mit einem erhöhten Rückfallrisiko einhergeht. Dieser Zusammenhang unterstützt die Hypothese einer pathophysiologisch relevanten Beziehung zwischen HHN-Dysregulation und Depression (Holsboer 2000a), die nicht nur die Entwicklung, sondern auch den Verlauf der Erkrankung zu beeinflussen scheint (Hatzinger 2000).

2.6 Aktueller Forschungsstand

Auch wenn die Interpretation der Testergebnisse durch eine Vielzahl intervenierender Variablen wie Alter, Geschlecht, Medikamenteninteraktionen, Alkoholentzug, Gewichtsveränderungen, situativer Stress und andere psychiatrische oder somatische Erkrankungen erschwert wird, steht der DST bzw. der kombinierte Dex/CRH-Test nach wie vor im Mittelpunkt der psychoneuroendokrinen Untersuchungen zu Entstehung, Krankheitsverlauf und Behandlung depressiver Störungen. Die Veränderungen im HHN-System können sowohl Ausdruck eines State-, Trait- oder Residualmarkers sein (Dettling 2000). Heute gilt eine genetische Prädisposition für die Entwicklung affektiver Störungen als gesichert, dabei ist das neurobiologische Äquivalent dieser Prädisposition weitgehend unklar (Berger 2004b). Veränderungen der HHN-Aktivität wurden als genetischer Risikofaktor interpretiert, der zu einer erhöhten Vulnerabilität für die Entwicklung einer affektiven Störung führen könnte (Holsboer et al. 1995; Modell et al. 1998). Andererseits scheint die durch die Depression bedingte Aktivierung der HHN-Achse selbst depressiogene Effekte auszuüben und so den Krankheitsverlauf zu beeinflussen (Hatzinger et al. 2002). Ob ein depressiver Patient einen Hypercortisolismus aufweist, hängt damit nicht nur vom Ausmaß seiner Erkrankung und dem damit verbundenen innerpsychischen Stress, sondern auch von der konstitutionell bedingten Stabilität bzw. Irritabilität seiner HHN-Achse ab. In der aktuellen Forschung wird deshalb von

einer bidirektionalen Beziehung zwischen Depressivität und (vulnerabler) HHN-Achse ausgegangen (Deuschle, Vortrag DGPPN-Kongress 2006). Präklinische und klinische Studien zeigen, dass Antidepressiva das HHN-System beeinflussen können, und zwar im Sinne einer Glucocorticoid-Suppression (Holsboer and Barden 1996; Holsboer 2000b; Pariante and Miller 2001). Dies zeigt, dass antidepressive Effekte zumindest *auch* über das HHN-System und seine Regulationsmechanismen ablaufen (Dettling 2000; Heuser 1998). Bisher konnte eine neurotransmitter-spezifische Response in Abhängigkeit vom DST-Status nicht gezeigt werden (Gitlin and Gerner 1986; Glassman et al. 1987; Ribeiro et al. 1993), wenngleich Substanzen, die nachweislich die HHN-Achse beeinflussen, Vorteile in der Behandlung hypercortisolämischer Patienten aufweisen könnten (Deuschle et al. 2003; Heuser et al. 1996; Laakmann et al. 2004; Schule et al. 2003b). Klinische Vergleichsstudien mit neueren Antidepressiva wie Mirtazapin oder Venlafaxin in Bezug auf die HHN-Achse liegen bisher nicht vor.

2.7 Medikamentöse Behandlung der Depression

2.7.1 Einteilung der Antidepressiva nach Rezeptorprofil

Antidepressiva sind eine heterogene Gruppe von Medikamenten, die bei depressiven Syndromen unterschiedlicher nosologischer Zuordnung und Charakteristik einen stimmungsaufhellenden und/oder antriebsverbessernden Effekt haben. Die frühere Einteilung in trizyklische (TZA), tetrazyklische und „neuartige“ Antidepressiva bezog sich auf die chemische Struktur der Pharmaka (Benkert 2005). Heute werden die Antidepressiva nach dem primären Angriffspunkt im zentralen Nervensystem (ZNS) eingeteilt. Nach Benkert (2005) werden dabei unterschieden: überwiegende oder selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (Clomipramin, SSRIs und Venlafaxin), überwiegende oder selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (Nortriptylin, Desipramin, Reboxetin, Maprotilin und Mianserin), kombinierte Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (Amitriptylin, Doxepin, Imipramin, Duloxetin), überwiegende oder selektive Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (Bupropion), Monoaminoxidase-Hemmer (Tranylcypromin, Moclobemid) und andere Wirkmechanismen (Trimipramin, Mirtazapin, Hypericum). Die älteren tri- und tetrazyklischen AD und MAO-Hemmer beeinflussen sowohl die serotonerge (5-HT) als auch die noradrenerge (NA), im Falle der MAO-Hemmer auch die dopaminerge (DA) Neurotransmission. Daneben beeinflussen diese AD auch azetylcholinerge und histaminerge Neurotransmittersysteme, die für eine Reihe unerwünschter Nebenwirkungen verantwortlich gemacht werden und deshalb auch als „dirty drugs“ bezeichnet wurden. Der jeweilige Anteil variiert bei den TZA von

Präparat zu Präparat. Diese Substanzen werden als **nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI)** bezeichnet. Die Weiterentwicklung führte zu einer höheren Selektivität bei der Beeinflussung der Neurotransmission, nämlich den selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRIs) und später dem selektiven Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor Reboxetin (NaRI). Durch die selektive, „saubere“ Beeinflussung *eines* biogenen Amins erhoffte man sich eine bessere Verträglichkeit bei nicht unterlegener Wirksamkeit (Anghelescu 2005). Die Neuentwicklungen der letzten Jahre (Venlafaxin, Duloxetin und Mirtazapin) beeinflussen wiederum mehrere Transmittersysteme und ähneln in der Selektivität eher den NSMRI, allerdings ohne deren unerwünschte vegetative Wirkungen (Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 1997).

Berücksichtigt man die Rezeptorselektivität der Antidepressiva, so lassen sich die verschiedenen Klassen in monoaktive (die überwiegend oder selektiv über *ein* Transmittersystem wirken) und dual wirksame Substanzen (die überwiegend über *zwei* Transmittersysteme wirken) einteilen. Die in der vorliegenden Arbeit vorgenommene Klassifizierung nach primären Wirkmechanismus im ZNS wurde von Anghelescu (2005) übernommen (Tabelle 1).

Monoaktive Substanzen		Dual wirksame Substanzen			
NaRI	SSRI	TZA	NaSSA	SSNRI	NDRI
Reboxetin	Escitalopram Citalopram Fluoxetin Fluvoxamin Paroxetin Sertralin	5-HT + NA: Amitriptylin Imipramin Doxepin > NA: Desipramin Nortriptylin > 5-HT: Clomipramin	Mirtazapin	Venlafaxin Duloxetin	Bupropion

Tab. 1: Einteilung der monoaminergen und duoaminergen Antidepressiva nach ihrem primären Wirkmechanismus. „>“ = überwiegend (aus Anghelescu 2005).

Danach gehören die SSRIs und Reboxetin (NaRI) zu den monoaktiven Substanzen. Alle anderen AD werden den dual wirksamen Substanzen zugeordnet: die trizyklischen

AD (TZA), Mirtazapin als noradrenerges und spezifisch serotonerges AD (NaSSA), Venlafaxin und Duloxetin als selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) und Bupropion als Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI).

2.7.2 Antidepressive Wirksamkeit

Nach Angaben der American Psychiatric Association (APA 2000) und der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) (Bauer et al. 2002a) beträgt die Responserate von Antidepressiva unabhängig von der Substanz 50-75% gegenüber einer Placebo-Responserate von 25-33%. Trotzdem besitzen Antidepressiva eine vergleichsweise niedrige Effektstärke („effect size“) (Greenberg et al. 1992; Oeljeschläger 2004). Nach einer Metaanalyse von Walsh et al. (2002) beträgt die mittlere Differenz zwischen dem Ansprechen auf Verum und Placebo nur ca. 20%. Dabei gibt es Hinweise auf eine Überlegenheit von Antidepressiva hinsichtlich der Geschwindigkeit der Besserung (Stevens 2004). Für eine unterschiedliche Wirksamkeit („efficacy“) zwischen und innerhalb verschiedener Klassen von Antidepressiva gibt es insgesamt keine entscheidende Evidenz (Anderson 2000; APA 2000; Bauer et al. 2002a; Geddes et al. 2000; Moller et al. 1994), wenngleich für bestimmte Patientengruppen Ausnahmen dokumentiert sind.

So belegen mehrere Metaanalysen bei *stationären* Patienten eine leicht überlegene Wirksamkeit von NSMRI gegenüber SSRIs (Anderson 1998; 2000; 2001; 1994) bei schlechterer Verträglichkeit (Anderson and Tomenson 1995; Anderson 1998; 2000; 2001). Die erhöhte Wirksamkeit der NSMRI war vor allem für TZA, insbesondere Amitriptylin (und in geringerem Maße für Clomipramin), einer Substanz mit dualem Wirkmechanismus nachweisbar. TZA, die überwiegend die noradrenerge Neurotransmission erhöhen⁷² zeigten dagegen keinen Wirksamkeitsunterschied zu den SSRIs (Anderson 1998). Roose et al. (1994) fanden allerdings bei älteren, schwer depressiven Patienten eine signifikant bessere Wirksamkeit von Nortriptylin gegenüber Fluoxetin. Der auf hospitalisierte Patienten beschränkte Wirksamkeitsvorteil von NSMRI wurde auf die vergleichsweise schwerere Erkrankung dieser Patienten zurückgeführt (Anderson 1994), obwohl sich dieser Zusammenhang später nicht in entsprechend höheren HAMD-Scores abbilden ließ (Anderson 2000). Eine Übersichtsarbeit von sechs kon-

⁷² Hierzu zählt der Autor Imipramin, Desipramin und Maprotilin - Die Zuordnung von Imipramin zu den noradrenergen Antidepressiva erscheint allerdings problematisch. Andere ordnen diese den dualen Substanzen zu (Angheliescu 2005; Benkert 2005).

trollierten klinischen Studien zur Effektivität von TZA und SSRIs bei depressiven Patienten mit melancholischem Subtyp ergab ebenfalls eine höhere Effektivität für TZA (Perry 1996). Eine Metaanalyse von 186 randomisierten, kontrollierten Studien zeigte für Amitriptylin eine 2,5-fach höhere Responderate gegenüber anderen TZA und SSRIs bei schlechterer Verträglichkeit (Barbui and Hotopf 2001). Eine Metaanalyse von Bech et al. (2000) sowie eine Cochrane-Analyse von Geddes et al. (2000) dagegen stellte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen TZA und SSRIs fest. In zwei doppelblinden, randomisierten Vergleichsstudien wurde Venlafaxin bei stationären Patienten mit MDE und melancholischem Syndrom untersucht (Benkert et al. 1996; Clerc et al. 1994). Clerc et al. (1994) zeigten dabei eine statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit von Venlafaxin (200 mg) gegenüber Fluoxetin (40 mg) in der 4. und 6. Behandlungswoche. Benkert et al. (1996) fanden eine vergleichbare Wirksamkeit von jeweils rasch aufdosiertem Venlafaxin (bis 375 mg) und Imipramin (200 mg). Verschiedene Metaanalysen weisen ebenfalls auf die überlegene antidepressive Wirksamkeit von Venlafaxin gegenüber SSRIs hin (Anderson 2001; Einarson et al. 1999; Smith et al. 2002; Thase et al. 2001). Verglichen mit TZA war Venlafaxin in Metaanalysen entweder gleichwertig (Smith et al. 2002) oder überlegen (Einarson et al. 1999). Auch bezüglich der Wirklatenz von nur 2 Wochen scheint Venlafaxin Vorteile zu haben (Benkert et al. 1996; Thase et al. 2001). Eine Metaanalyse von Kasper et al. (1997) zeigte bei schwer depressiven Patienten (HAMD-Score > 25) eine vergleichbare Wirksamkeit von Mirtazapin und Amitriptylin. Eine multizentrische, doppelblinde Vergleichsstudie von Mirtazapin⁷³ und Fluoxetin bei schwer depressiven Patienten zeigte eine bessere antidepressive Wirksamkeit von Mirtazapin bei vergleichbarer Verträglichkeit, die nach 3 und 4 Wochen statistisch signifikant wurde (Wheatley et al. 1998). Eine Metaanalyse von Anderson (2001, in Anderson 2001) fand – verglichen mit SSRIs - höhere Response-raten unter der Behandlung mit Mirtazapin, die allerdings statistisch nicht signifikant waren. Ein Vergleich der Remissionsraten von Duloxetin und SSRIs in 6 doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Studien ergab insbesondere bei hohen HAMD-Scores (≥ 19) einen statistisch signifikanten Vorteil für Duloxetin (Thase 2004).

Zusammenfassend gibt es Hinweise auf eine Überlegenheit von TZA (insbesondere Amitriptylin) (Anderson 1998; 2000; 2001; 1994; Barbui and Hotopf 2001; Perry 1996; Roose et al. 1994), Venlafaxin (Anderson 2001; Einarson et al. 1999; Thase et al. 2001)

73 Die mittlere Mirtazapindosis betrug in den ersten 4 Wochen 36,5 mg, in der 5. - 6. Woche 56,3 mg (Wheatley et al. 1998).

Duloxetine (Thase 2004) und Mirtazapin (Kasper et al. 1997; Wheatley et al. 1998) in der Behandlung schwer depressiver hospitalisierter Patienten mit melancholischem und/oder somatischem Syndrom. Diese Antidepressiva zeichnen sich durch eine duale Wirkung sowohl auf die serotonerge als auch auf die noradrenerge Neurotransmission aus (Angheliescu 2005; Benkert 2005). Obwohl bislang kein eindeutiger Nachweis der Überlegenheit einer Substanz oder Substanzklasse bei *allen* Indikationen vorliegt (Angheliescu 2005; Benkert 2005) und es Hinweise darauf gibt, dass die Modulation verschiedener Transmittersysteme eine Kaskade von intracellulären Ereignissen initiiert, die letztendlich gemeinsame Veränderungen der Genaktivierung bewirken (Duman et al. 1997; Russo-Neustadt and Chen 2005)⁷⁴, wird gegenwärtig diskutiert, ob eine duale Wirkung zu einer besseren antidepressiven Wirksamkeit führt als eine nur auf einen Neurotransmitter beschränkte Substanz (Angheliescu 2005; Berger 2004a; Thase 2004).

2.7.3 Behandlungsleitlinien

Diese Datenlage spiegelt sich in den einschlägigen Empfehlungen zur Auswahl der initialen antidepressiven Behandlung wider. Die Behandlungsstandards sind in zahlreichen nationalen und internationalen Leitlinien wie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (1997), der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) (2000), der American Psychiatric Association (APA) (2000) oder der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) (Bauer et al. 2002a; b) dokumentiert. Derzeit gibt es keine zuverlässigen Prädiktoren des Behandlungserfolges bestimmter Substanzen z.B. auf der Grundlage verschiedener Subtypen der Depression, dem Vorherrschen bestimmter Symptome oder dem Vorhandensein neuroendokriner Veränderungen (Angheliescu 2005; Oeljeschläger 2004). Deswegen wird die Auswahl der initialen medikamentösen Behandlung im Allgemeinen von der individuellen Erfahrung von Arzt und Patient mit einer bestimmten Substanz, dem Ansprechen in einer früheren Krankheitsphase, dem Schweregrad der Depression und dem Alter des Patienten bestimmt. Das jeweilige Nebenwirkungsprofil sowie die Kontraindikationen sind weitere wichtige Auswahlkriterien. Zu beurteilen sind weiterhin Komorbidität, Komedikation sowie die Kosten einer Substanz. Gesicherte Differentialindikationen für einzelne Antidepressiva existieren dagegen kaum.

⁷⁴ So scheint die langfristige Wirkung von Antidepressiva über die Aktivierung von second messenger Substanzen wie cAMP bzw. die darauf folgende erhöhte Expression von brain-derived neurotropic factor (BDNF) in Neuronen verschiedener Hirnregionen zu führen.

Nach der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (1997) sind SSRIs und Moclobemid in der ambulanten Behandlung der größtenteils leichten bis mittelschweren Depression als den NSMRI gleichwertig anzusehen. Bei schweren Depressionen komme der Einsatz von NSMRI, irreversiblen MAO-Hemmern sowie den neueren dualen Substanzen in Frage. Die „TCA/SSRI Consensus Conference“ (Mendlewicz 2000) empfiehlt im ambulanten Bereich als 1. Wahl der initialen Behandlung den Einsatz von SSRIs, im stationären Setting TZA. Die Empfehlung der APA (2000) sieht in ihrer Leitlinie für Patienten mit MDE den Einsatz von SSRIs, Desipramin, Nortriptylin, Bupropion und Venlafaxin vor. MAO-Hemmer seien eher bei Patienten indiziert, die auf diese Antidepressiva nicht respondieren. Bezüglich der sehr schweren und/oder melancholischen Depression bestehe möglicherweise ein Vorteil für TZA. Venlafaxin und Mirtazapin werden als vergleichbar wirksam eingestuft. Bei der leichten Form der Depression sei auch eine Behandlung mit Hypericum gerechtfertigt, die in der Wirksamkeit einer niedrig dosierten Therapie mit TZA (entsprechend 30-150 mg Amitriptylin) entspreche. Für die WFSBP sind SSRIs und andere neuere AD⁷⁵ Mittel der 1. Wahl in der Behandlung ambulanter Patienten bzw. milder bis mittelschwerer Depressionen (Bauer et al. 2002a). Bei der schweren Depression mit melancholischen Symptomen seien TZA, Paroxetin, Venlafaxin und Moclobemid einsetzbar; mit Bezug auf die Danish University Antidepressant Group (DUAG 1986; 1990) sowie die Metaanalysen von Anderson (2001) und Perry (1996) werden Clomipramin, Amitriptylin und Venlafaxin empfohlen. Nach den Behandlungsleitlinien der DGPPN (2000) ist der bevorzugte Einsatz der klassischen TZA (gegenüber SSRIs) bei der schweren Depression, insbesondere dem melancholischen Subtyp noch nicht endgültig geklärt.

Frühe Symptombesserung ist ein starker Prädiktor für eine spätere Remission (Szegedi 2003). Teilremission mit bestehender Restsymptomatik stellt einen wesentlichen Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs dar (O'Reardon 1998). Vorrangiges Ziel einer Therapieoptimierung muss daher die Erhöhung der Zahl voll remittierter Patienten in der Akut- und Erhaltungstherapie sein. Für die Behandlung der therapieresistenten Depression liegen zahlreiche Stufenschemata vor, die hier nur in Kürze wiedergegeben werden können (Adli et al. 2003; APA 2000; Bauer et al. 2002a; DGPPN 2000; Holsboer-Trachsler 2006). Die Einbeziehung einer adäquaten Behandlungsdauer und der thera-

75 „neuere“ AD sind nach 1980 zugelassene Substanzen einschl. SSRI, Venlafaxin und Mirtazapin, „ältere“ AD sind vor 1980 zugelassene Substanzen einschl. TZA und irreversible MAOH (Bauer et al. 2002a).

apeutisch optimalen Serumkonzentrationsbereiche kann zu einem Anstieg der Remissionsraten führen (Oeljeschläger 2004). Für TZA, MAO-Hemmer und Venlafaxin wurde zudem der positive Effekt einer therapeutischen Hochdosis (entsprechend 150-300 mg Imipramin) gezeigt, während für SSRIs keine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht (Holsboer-Trachsler 2006). Als weitere Option bei Teilremission oder Therapieresistenz innerhalb von 4-8 Wochen wird entweder ein Umsetzen auf ein Antidepressivum aus derselben oder einer anderen pharmakologischen Klasse, die Kombination von zwei Antidepressiva mit unterschiedlichem Angriffspunkt oder eine Augmentationstherapie, d.h. Zugabe einer Substanz, für die als Monotherapie keine regelmäßige antidepressive Wirksamkeit angenommen wird, empfohlen (Bauer et al. 2002a; Nelson 2003). Dabei wird sowohl der Wechsel von einem TZA zu einem SSRI und umgekehrt sowie der Wechsel von einem SSRI auf ein anderes als effektiv beurteilt. Dagegen scheint ein Wechsel innerhalb der TZA weniger sinnvoll. Auch der Wechsel auf einen irreversiblen MAO-Hemmer oder Venlafaxin und Mirtazapin erwies sich als wirksam (Bauer et al. 2002a; Hirschfeld et al. 2002; Holsboer-Trachsler 2006; Thase and Rush 1997). Durch die Kombination von zwei Antidepressiva mit unterschiedlichem Angriffspunkt werden ebenfalls hohe Ansprechraten erzielt. Positive Berichte liegen zu Kombinationsbehandlungen von TZA mit SSRI, SNRI oder MAOH, SSRI mit einem weiteren SSRI, Reboxetin oder Mirtazapin sowie zur Kombination Venlafaxin und Mirtazapin vor (Bauer et al. 2002a; Holsboer-Trachsler 2006). Die am besten dokumentierte Augmentation ist die Kombination mit Lithium (Bauer and Dopfner 1999), unter der etwa 50% der bislang therapieresistenten Patienten innerhalb von 4 Wochen ansprechen (Bauer et al. 2003). Neben der klassischen Augmentation mit Lithium oder Schilddrüsenhormonen (T3) sind auch augmentierende Effekte der atypischen Neuroleptika Risperidon und Olanzapin sowie der Antikonvulsiva bzw. Stimmungsstabilisatoren Carbamazepin und Valproat beschrieben, die sich in der Praxis zunehmend bewähren, deren Evidenzbasierung aber noch unzureichend ist (Bauer et al. 2002a; Berger 2004a; Holsboer-Trachsler 2006). Die höchsten Responderaten mit 80-90% bei initialer Behandlung liegen für die EKT als nicht-medikamentöse Therapie vor (Pagnin et al. 2004), die auch bei unzureichendem Behandlungserfolg aller medikamentösen Behandlungskonzepte noch eine Ansprechrate von über 50% aufweist (APA 2000; Berger 2004b).