

3 Fragestellung und Hypothesenbildung

Im Folgenden werden die hier untersuchten Hypothesen formuliert und begründet. Vorrangiges Ziel ist, anhand von HHN-Systemveränderungen in der Depression Prädiktoren für das bevorzugte Ansprechen auf neuere Antidepressiva zu finden. Dazu wird stellvertretend für eine Dysfunktion im HHN-System - der Suppressionsstatus im DST untersucht. Der DST dient insbesondere der Beurteilung der Feedback-Sensitivität der HHN-Achse (Heim 1999). In der Literatur zum DST wird durchweg eine Dichotomisierung im Suppressionsstatus vorgenommen, womit eine künstliche und teilweise willkürlich erscheinende Abgrenzung zwischen „Suppression“, d.h. ungestörter und „Non-suppression“, d.h. gestörter HHN-Achsenfunktion geschaffen wird. Der Grenzwert (Cut-off) der Plasmacortisol-Konzentration zur Dichotomisierung in Suppression und Non-suppression variiert dabei zwischen 82,8 nmol/l (bspw. Dratcu and Calil 1989) und 165,6 nmol/l (bspw. Extein et al. 1982). Wie in Kapitel 2.2.2 gezeigt, sinkt die Sensitivität des DST mit steigendem Cut-off-Wert (Arana et al. 1985a; Carroll et al. 1981), d.h. bei einem hohen Cut-off-Wert steigt das Risiko für falsch negative Befunde; bei einem niedrigen Cut-off-Wert dagegen erhöht sich das Risiko für falsch positive Befunde. Der prädiktive Wert des DST steigt mit höherem Cut-off-Wert (Carroll et al. 1981). In der vorliegenden Arbeit erfolgt die Dichotomisierung von Suppression und Nonsuppression nach der von Carroll et al. (1981) und der APA (Glassman et al. 1987) empfohlenen Standardisierung mit einem Cut-off-Wert von 138 nmol/l.

Wie in Kapitel 2.2. dargestellt, liegen zum Einfluss von Krankheits- und demographischen Variablen auf HHN-Systemveränderungen in der Depression bereits umfangreiche Daten vor, so dass die Überprüfung dieser Hypothesen (Abschnitt 3.1) eher einen hypothesentestenden Charakter hat. Zum DST als Prädiktor für das Ansprechen auf neurotransmitter-spezifische Antidepressiva liegen bisher fast ausschließlich Studien vor, die die Responseraten auf serotonerge und noradrenerge Antidepressiva untersuchen (Kapitel 2.5.1). Die hier formulierten Hypothesen zur Therapieresponse auf monoaktive versus dual wirksame Antidepressiva in Abhängigkeit vom DST-Status (Abschnitt 3.2) haben daher eher einen hypothesengenerierenden Charakter.

3.1 Hypothesen zum Einfluss von Krankheits- und demographischen Variablen auf die HHN-Überaktivität in der Depression

Rund 40-50% der depressiven Patienten weisen eine Dysregulation im HHN-System auf, die u.a. durch eine unzureichende Suppression im DST (Nonsuppression) gekennzeichnet ist (Arana et al. 1985a; Carroll et al. 1981; Glassman et al. 1987; Ribeiro et al.

1993). Diese HHN-Überaktivität scheint in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung noch häufiger (Arana et al. 1985a; Glassman et al. 1987) bzw. stärker ausgeprägt zu sein (Carroll et al. 1981; Devanand et al. 1987; Dratcu and Calil 1989; Holsboer et al. 1980; Holsboer 1982; Whiteford et al. 1986). Es wird deshalb erwartet, dass die Schwere der depressiven Erkrankung (gemessen mit dem HAMD-21-Score⁷⁶ bei Aufnahme) das Auftreten einer HHN-Dysregulation (gemessen mit dem Suppressionsstatus im DST) vorhersagt.

Hypothese 1a: Ein hoher HAMD-21-Score bei Aufnahme erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Nonsuppression im DST.

Zuweilen zeigen Patienten, die durch die stationäre Aufnahme zunächst entlastet sind, im Verlauf der Behandlung eine (erneute) Verschlechterung des psychopathologischen Befundes. Um diese Veränderung zu erfassen, wird der maximale HAMD-21-Score im Behandlungsverlauf ebenfalls in die Beurteilung der Schwere der Depression einbezogen und im Hinblick auf die Vorhersage des Suppressionsstatus untersucht.

Zur Erfassung des Schweregrades einer psychiatrischen Erkrankung liegen weitere Fremdbeurteilungsskalen vor. Mit der „Clinical Global Impressions“ (CGI) Teil 1 lässt sich der Schweregrad der Krankheit bei Aufnahme bzw. Entlassung beurteilen. Die Kodierung reicht von 1 („nicht beurteilbar“) bzw. 2 („Patient ist überhaupt nicht krank, sondern normal“) bis 8 („Patient gehört zu den extrem schwer Kranken“).

Hypothese 1b: Nonsuppressoren haben höhere CGI-1-Werte bei Aufnahme als Suppressoren.

Die Schwere einer depressiven Erkrankung kann weiterhin auf der „Global Assessment of Functioning Scale“ (GAF) dargestellt werden, die die psychische, soziale und berufliche Leistungsfähigkeit des Patienten auf einem hypothetischen Kontinuum zwischen schwerer Krankheit (Code 1-10)⁷⁷ und seelischer Gesundheit (Code 81-90)⁷⁸ beurteilt.

Hypothese 1c: Nonsuppressoren haben niedrigere GAF-Werte bei Aufnahme als Suppressoren.

Nicht zuletzt wird in der klinischen Beurteilung des behandelnden Arztes, die im Entlassungsbrief in der Klassifizierung der psychiatrischen Störung nach ICD-10 zum Aus-

76 In der Hamilton Depressionsskala (HAMD) werden 21 krankheitsbezogene, symptom-spezifische Items durch den behandelnden Arzt beurteilt (Hamilton 1960).

77 Ein Code zwischen 1 und 10 bedeutet „Ständige Gefahr, sich oder andere schwer zu beschädigen ODER anhaltende Unfähigkeit, die minimale persönliche Hygiene aufrechtzuerhalten ODER ernsthafter Suizidversuch mit eindeutiger Todesabsicht“.

78 Ein Code zwischen 81 und 90 bedeutet „Keine oder nur minimale Symptome, gute Leistungsfähigkeit in allen Gebieten, interessiert und eingebunden in ein breites Spektrum von Aktivitäten, sozial effektiv im Verhalten, im allgemeinen zufrieden mit dem Leben, übliche Alltagsprobleme oder –sorgen“.

druck kommt, eine zusammenfassende Einschätzung des Schweregrades der Depression („leichte“, „mittelgradige“ oder „schwere depressive Episode“) vorgenommen.

Hypothese 1d: Eine „schwere depressive Episode“ nach ICD-10 geht signifikant häufiger mit einer Nonsuppression im DST einher als eine „mittelgradige depressive Episode“.

Wie in Kapitel 2.2.3.2 referiert, zeigten depressive Patienten mit psychotischen Symptomen eine stärkere Aktivierung des HHN-Systems mit signifikant höheren Nonsuppressionsraten als depressive Patienten ohne begleitende psychotische Symptome (Arana et al. 1985a; Baumgartner et al. 1986b; Berger and Klein 1984; Duval et al. 2000; Vythilingam et al. 2003). Nach einer Metaanalyse von Nelson und Davis (1997) war der Anteil an Nonsuppressoren bei depressiven Patienten mit psychotischen Symptomen signifikant höher als bei Patienten ohne psychotische Symptome (64 vs. 41%).

Hypothese 1e: Depressive Patienten mit psychotischen Symptomen zeigen signifikant häufiger eine Nonsuppression im DST als depressive Patienten ohne psychotische Symptome.

Wie in Kapitel 2.2.3.3 dargestellt, gelten Alter und Geschlecht als bedeutende konfundierende Variablen für die Aktivität des HHN-Systems (Heuser et al. 1994b). In den meisten DST-Studien wurde mit zunehmendem Alter ein erhöhter Anteil an Nonsuppressoren gefunden (Arana et al. 1985a; Baumgartner et al. 1986a; Georgotas et al. 1986c; Schule et al. 2003b), wenngleich andere keine altersabhängige Cortisolantwort feststellen konnten (Amsterdam et al. 1983; Carroll et al. 1981; Nickel et al. 2003; Ribeiro et al. 1993). In einer Metaanalyse von Otte et al. (2005) zum Einfluss des Alters auf die Cortisolfreisetzung in verschiedenen Stimulations- und Suppressions-Tests zeigten gesunde ältere (69 ± 6 Jahre) gegenüber jüngeren Probanden (28 ± 5 Jahre) eine höhere Cortisolantwort. Es wird deshalb erwartet, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer HHN-Regulationsstörung mit zunehmendem Alter steigt. Zur Unterscheidung von „jüngeren“ und „älteren“ Patienten wird das Klimakterium herangezogen, das den Übergang ins Alter darstellt und bei den meisten Frauen mit dem 55. Lebensjahr eingetreten ist (Schmidt-Matthiesen 1992).

Hypothese 1f: Mit zunehmendem Alter (≥ 55 Jahre) erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Nonsuppression im DST.

Zum Einfluss des Geschlechts auf HHN-Systemveränderungen liegen ebenfalls umfangreiche Studien vor. Dabei scheint der DST insgesamt weniger gut in der Lage, geschlechtsabhängige Veränderungen aufzudecken (Carroll et al. 1981; Nickel et al. 2003;

Ribeiro et al. 1993; Schule et al. 2003b). In Untersuchungen mit dem sensitiven Dex/CRH-Test erwies sich weibliches Geschlecht als bedeutende intervenierende Variable für eine erhöhte Aktivität des HHN-Systems (Heuser et al. 1994b; Kunugi et al. 2005; Kunzel et al. 2003; Schule et al. 2003b). Auch in der Metaanalyse von Otte et al. (2005) war der Alterseffekt bei gesunden Frauen deutlicher ausgeprägt als bei gesunden Männern. Es wird deshalb erwartet, dass weibliche Patienten häufiger eine Nonsuppression zeigen als männliche Patienten.

Hypothese 1g: Weibliche Patienten zeigen eher eine Nonsuppression im DST als männliche Patienten.

Wie in Kapitel 2.2.3.2 dargestellt, gibt es Hinweise darauf, dass eine Reihe weiterer Krankheitsvariablen die Aktivität des HHN-Systems beeinflussen können. Die Ergebnisse hierzu sind jedoch weniger gut gesichert, teilweise auch widersprüchlich, so dass auf eine konkrete Hypothesenformulierung an dieser Stelle verzichtet wird. So wurde gezeigt, dass eine erhöhte Suizidalität mit Nonsuppression im DST einhergeht (Targum et al. 1983; Yerevanian et al. 2004). In einer Metaanalyse von Lester (1992) zum DST als Indikator für Suizidverhalten bestand jedoch kein konsistenter Zusammenhang zwischen Nonsuppression und vorausgegangenen Suizidversuchen. Verlaufsuntersuchungen zum Suizidrisiko in Abhängigkeit vom Suppressionsstatus erbrachten widersprüchliche Ergebnisse (Black et al. 2002; Coryell and Schlessler 2001). Weiterhin gibt es Hinweise auf einen Einfluss der Krankheitsdauer und der Anzahl depressiver Episoden auf die HHN-Achse. Bei (persistierenden) Nonsuppressoren wurde eine signifikant längere Krankheitsdauer (Lenox et al. 1985) sowie eine höhere Anzahl depressiver Episoden und längere stationäre Verweildauern gefunden (Brizer et al. 1986; Brown and Qualls 1982; Brown et al. 1986). Auch zwischen positiver Familienanamnese 1. Grades für affektive Störungen und Nonsuppression im DST wurde ein Zusammenhang gefunden (Arana et al. 1985a; Carroll et al. 1980; Schlessler et al. 1980). Vor dem Hintergrund dieser Daten soll explorativ der Zusammenhang zwischen dem Suppressionsstatus und verschiedenen Krankheitsvariablen wie Suizidversuche in der Vorgeschichte, Anzahl depressiver Episoden, Krankheitsdauer, stationäre Verweildauer und Familienanamnese 1. Grades untersucht werden.

3.2 Hypothesen zur Therapieresponse auf monoaktive versus dual wirksame Antidepressiva in Abhängigkeit vom DST-Status

Wie in Kapitel 2.4 gezeigt, deuten präklinische und klinische Studien darauf hin, dass der Wirkmechanismus von Antidepressiva zumindest *auch* über das HHN-System und

seine Regulationsmechanismen vermittelt wird (Dettling 2000; Heuser 1998) und zwar im Sinne einer Glucocorticoid-Suppression (Holsboer and Barden 1996; Holsboer 2000b; Pariante and Miller 2001). Dieser Effekt konnte für TZA, insbesondere Amitriptylin (Deuschle et al. 2003; Heuser et al. 1998; 1996) und Mirtazapin (NaSSA) gezeigt werden (Laakmann et al. 2004; Schule et al. 2003a; 2003b), so dass diese dual wirkenden Substanzen hinsichtlich der Folgen des Hypercortisolismus Vorteile in der Behandlung der Depression aufweisen könnten. Für monoaktive Substanzen wie SSRIs war der Effekt auf das HHN-System inkonsistent (Deuschle et al. 2003; Inder et al. 2001; Nickel et al. 2003; Young et al. 2004), für Reboxetin (NaRI) dagegen wurde ein aktivierender Effekt gezeigt (Schule et al. 2004c). Die in Kapitel 2.5.1 referierten klinischen Vergleichsstudien fokussieren überwiegend auf die unterschiedlichen Response-raten von serotonergen gegenüber noradrenergen Antidepressiva. Obwohl sich für Nonsuppressoren eine gewisse Überlegenheit noradrenerger und trizyklischer Antidepressiva gegenüber serotonergen Substanzen gezeigt hatte (Arato et al. 1984; Brown et al. 1980; Fraser 1983; Gitlin and Gerner 1986; Kin et al. 1997), unterstützen die Ergebnisse insgesamt nicht die Hypothese einer neurotransmitter-spezifischen Response in Abhängigkeit vom DST-Status vor Behandlungsbeginn (Gitlin and Gerner 1986; Glassman et al. 1987; Ribeiro et al. 1993). Klinische Vergleichsstudien mit neueren Antidepressiva wie Mirtazapin (NaSSA), Venlafaxin oder Duloxetin (SSNRI) in Bezug auf die HHN-Achse liegen bisher nicht vor. Wie in Kapitel 2.7.2 dargestellt, 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) Duloxetin (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 (Anghelescu 2005; Benkert 2005). Ausgehend von der Annahme, dass eine Nonsuppression im DST eher bei Patienten mit einer schweren Depression besteht (Hypothesen 1a bis 1e) und das weiterhin schwer depressive Patienten eher von Substanzen wie Amitriptylin, Mirtazapin, Venlafaxin und Duloxetin zu profitieren scheinen, wird erwartet, dass diese Patienten bevorzugt unter Antidepressiva mit dualem Wirkansatz respondieren als unter monoaktiven Substanzen.

Hypothese 2a: Nonsuppressoren respondieren häufiger unter dual wirksamen Antidepressiva (NaSSA oder SSNRI) als unter Antidepressiva mit monoaktivem Wirkansatz (SSRI oder NaRI).

In der vorliegenden Arbeit soll zusätzlich untersucht werden, ob Patienten mit einer Nonsuppression bevorzugt erst unter einer Behandlung respondieren, die nach nationalen und internationalen Leitlinien (APA 2000; Bauer et al. 2002a; DGPPN 2000) für die sehr schwere und/oder therapieresistente Depression reserviert sind. Wie in Kapitel 2.7.3 referiert, sind die therapeutische Hochdosis (empfohlen für TZA, MAO-Hemmer und Venlafaxin) und das Umsetzen auf ein Antidepressivum aus derselben oder einer anderen pharmakologischen Klasse Bestandteil der Behandlungsempfehlungen. Eine weitere Option bei Teilremission oder Therapieresistenz stellt die Augmentation mit Lithium, Schilddrüsenhormonen (T3) sowie atypischen Neuroleptika oder Antikonvulsiva dar (Bauer et al. 2002a; Berger 2004a; Holsboer-Trachslers 2006). Bei unzureichendem Behandlungserfolg aller medikamentöser Behandlungskonzepte wird schließlich der Einsatz einer EKT empfohlen (APA 2000; Berger 2004b; Pagnin et al. 2004). Explorativ soll also untersucht werden, ob der Suppressionsstatus den Einsatz einer therapeutischen Hochdosis, die Häufigkeit eines Medikamentenwechsels oder den Einsatz einer begleitenden medikamentösen (Lithium, Schilddrüsenhormone, Neuroleptika und Antikonvulsiva) oder nicht-medikamentösen Therapie (EKT) vorhersagt. Zu dieser Fragestellung liegen - soweit bekannt - kaum Daten vor, so dass auf eine konkrete Hypothesenformulierung hier ebenfalls verzichtet wird. Lediglich für die begleitende Behandlung mit Lithium sowie die EKT kann - wie in Kapitel 2.4.2 und 2.5.1 referiert - auf klinische Vergleichsstudien verwiesen werden.

Für die EKT wurde nach erfolgreicher Behandlung wiederholt eine Normalisierung der HHN-Achse gezeigt (Albala et al. 1981; Coryell 1986; Dored et al. 1990; Grunhaus et al. 1987a; McAllister and Price 1986; Papakostas et al. 1981; Yuuki et al. 2005). In einigen klinischen Vergleichsstudien respondierten Nonsuppressoren bevorzugt auf eine EKT (Ames et al. 1984; Coryell 1982; Dratcu and Calil 1989; Extein et al. 1982; Kirstein 1984; McLeod 1970). Vor diesem Hintergrund wird erwartet, dass die HHN-Überaktivität das Ansprechen auf eine zusätzliche EKT vorhersagt.

Hypothese 2b: Nonsuppressoren respondieren häufiger auf eine zusätzliche EKT als Suppressoren.

Dagegen zeigten klinisch stabile Patienten unter einer Lithiumprophylaxe nicht notwendigerweise eine Normalisierung der HHN-Dysregulation (Deshauer et al. 1999; 2003).

Eine Augmentation mit Lithium scheint sogar eine aktivierende Wirkung auf das HHN-Systems zu haben (Bschor et al. 2002; 2003a; 2003b). Der prädiktive Wert des DST unter einer Kombinationsbehandlung von AD und Lithium war nur gering (Alvarez et al. 1997; Bschor et al. 2003b). Aufgrund dieser Daten wird nicht erwartet, dass Patienten mit einer HHN-Überaktivität bevorzugt auf eine begleitende Behandlung mit Lithium respondieren.

Hypothese 2c: Der Suppressionsstatus sagt nicht die Response auf eine begleitende Behandlung mit Lithium vorher.