

## 5 Darstellung der Ergebnisse zum DST

Der Ergebnisteil dieser Arbeit ist in vier Abschnitte gegliedert. Nach Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 5.1) sowie des Suppressionsstatus (Abschnitt 5.2) folgt die inferenzstatistische Überprüfung der in Kapitel 3 formulierten Hypothesen anhand der Daten von 161 Patienten. Zunächst werden die Hypothesen zum Einfluss von konfundierenden Variablen auf den DST-Status in der Depression überprüft (Abschnitt 5.3) und anschließend die Hypothesen zur Therapieresponse in Abhängigkeit vom DST-Status (Abschnitt 5.4).

### 5.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für eine inferenzstatistische Analyse waren nicht alle 223 Behandlungsverläufe geeignet. Da – wie in Kapitel 2.4.2 ausgeführt – während der medikamentösen antidepressiven Behandlung bereits innerhalb weniger Tage eine Veränderung der Cortisol-suppression eintreten kann (Deuschle et al. 1997a; Laakmann et al. 2004; Schule et al. 2003a; 2003b) wurden nur Patienten eingeschlossen, deren DST innerhalb der ersten Woche nach stationärer Aufnahme durchgeführt wurde. Patienten mit einer späteren Bestimmung wurden ausgeschlossen (n=24). Zur Durchführung des DST wurde um 8 Uhr morgens zunächst der basale Serum-Cortisolspiegel in nmol/l<sup>87</sup> bestimmt. Am Abend desselben Tages erhielten die Patienten um 23 Uhr 1 mg Fortecortin® (Dexamethason) per os. Am nächsten Tag wurde nach einer Blutentnahme um 15 Uhr erneut der Cortisolspiegel bestimmt (post-Dexamethason-Cortisolspiegel). Patienten, bei denen diese beiden Messzeitpunkte mehr als 2 Tage auseinander lagen, wurden ausgeschlossen (n=18). Weiterhin ausgeschlossen wurden Patienten wegen fehlender (n=5) oder nicht plausibler Laborwerte (n=4), die z.B. darauf hindeuteten, dass die Dexamethasoneinnahme nicht erfolgt war (post-Dexamethason-Cortisolspiegel > basaler Cortisolspiegel). Wie in Kapitel 2.2.3.4 erläutert, können verschiedene Medikamente über Interaktionen zu einer Verfälschung der DST-Befunde führen. Dies gilt insbesondere für hepatische Enzyminduktoren wie Carbamazepin (Carroll et al. 1981; Glassman et al. 1987; Privitera et al. 1982). Da Dexamethason über das Cytochrom-P450-Enzym (CYP 3A4) metabolisiert wird, führt der Cytochrom-P450-Enzyminduktor Carbamazepin dosisabhängig zu einem beschleunigten Abbau von Dexamethason mit entsprechend erhöhten post-Dexamethason-Cortisolspiegeln und damit zu falsch positiven Befunden im DST

---

87 Die Serumproben wurden am Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Charite Berlin, Campus Benjamin Franklin untersucht. Die Bestimmung erfolgte mit einem Chemilumineszenz-Immunoassay (CELIA).

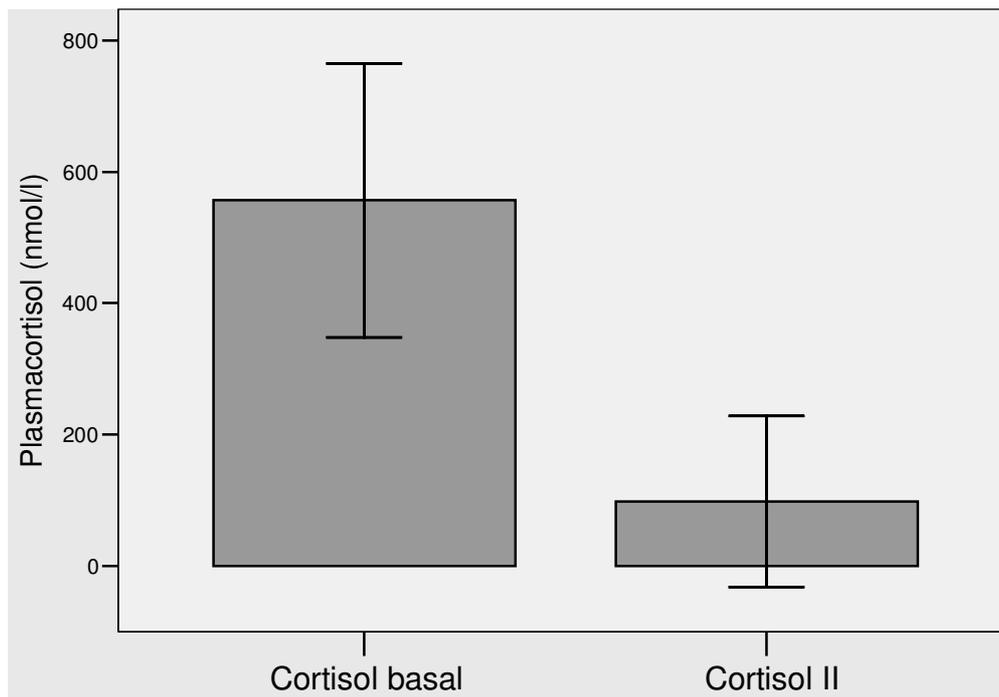
(De la Fuente et al. 2002; Guthrie 1991; Keitner et al. 1989; von Bardeleben et al. 1988; Watson et al. 2004). In der vorliegenden Stichprobe waren alle 6 Patienten, die zum Zeitpunkt des DST Carbamazepin erhalten hatten, Nonsuppressoren. Zwei dieser Patienten hatten unmittelbar vor Aufnahme einen Suizidversuch mit Carbamazepin verübt. Der DST erfolgte bei beiden Patienten einen Tag nach Aufnahme, so dass bei einer Halbwertszeit von ca. 35 Stunden (Benkert 2005) zum Untersuchungszeitpunkt von einer enzyminduzierenden Wirkung des im Blut verbliebenen Medikamentes ausgegangen werden muss. Alle 6 Patienten wurden deshalb von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Für Benzodiazepine dagegen ist ein supprimierender Effekt bekannt, der auf die GABAerge Hemmung des HHN-Systems zurückgeführt wird (Wichniak et al. 2004). Falsch negative Befunde im DST wurden vor allem unter hohen Dosen Diazepam ( $> 25\text{mg}$ ) (Carroll et al. 1981; Glassman et al. 1987) beschrieben. Ein Patient, der zum Zeitpunkt des DST eine hohe Dosis Oxazepam (40 mg) erhielt, wurde deshalb ebenfalls ausgeschlossen. Mehrfach beschrieben wurde ebenfalls die supprimierende Wirkung von Antipsychotika auf das HHN-System (Devanand et al. 1984; Lammers et al. 1995; Wik et al. 1986). Zwei Patienten, die zum Zeitpunkt des DST ein Depot-Neuroleptikum erhalten hatten, wurden deshalb ebenfalls ausgeschlossen.

Wie in Kapitel 2.3 ausgeführt, wurde wiederholt 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). Insbesondere niedriges Körpergewicht und vor kurzem stattgehabter oder anhaltender Gewichtsverlust können zu falsch positiven Befunden führen (Carroll et al. 1981; Glassman et al. 1987). Auch chronisches Untergewicht im Rahmen einer Anorexia nervosa mit einem Body Mass Index  $\leq 17,5$  kann mit Hypercortisolämie (Kern 2000) und fehlender Suppression im DST einhergehen (Holsboer et al. 1992; von Zerssen et al. 1987). Zwei Patientinnen, deren BMI zum Zeitpunkt des DST  $\leq 17,5$  lag wurden deshalb ebenfalls ausgeschlossen. Insgesamt verblieben somit 161 Patienten für die weiteren Untersuchungen.

Für die Ergebnisauswertung kommen neben den in Abschnitt 4.1 dargestellten Methoden der deskriptiven Statistik bivariate (Korrelation, Regression) und multivariate Verfahren (logistische Regressionsanalyse) zur Anwendung. Die Hypothesenüberprüfung erfolgt anhand von t-Tests, Mann-Whitney-U-Tests und Chi-Quadrat-Tests. Allen Berechnungen liegt ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  zugrunde. Ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,1$  wurde als Trend bewertet.

## 5.2 Suppressionsstatus

Der mittlere basale Plasmacortisolspiegel (nachfolgend als „Cortisol basal“ bezeichnet) für die gesamte Stichprobe (Abbildung 14) liegt bei  $556,7 \pm 208$  nmol/l (Spannweite 1.180 nmol/l), der mittlere post-Dexamethason-Cortisolspiegel (nachfolgend als „Cortisol II“ bezeichnet) bei  $97,9 \pm 130$  nmol/l (Spannweite 657 nmol/l). Die Differenz zwischen Cortisol basal und Cortisol II beträgt  $458,8 \pm 200,9$  nmol/l ( $t_{(160)} = 28,974$ ;  $p < 0,0001$ ). Das Ausmaß der Suppression von Cortisol nach Dexamethason beträgt im Mittel 82,4%.



**Abbildung 14:** Mittlere Plasmacortisolspiegel in nmol/l vor (Cortisol basal) und nach Dexamethason (Cortisol II) (n=161). Fehlerbalken:  $\pm 1$  SD

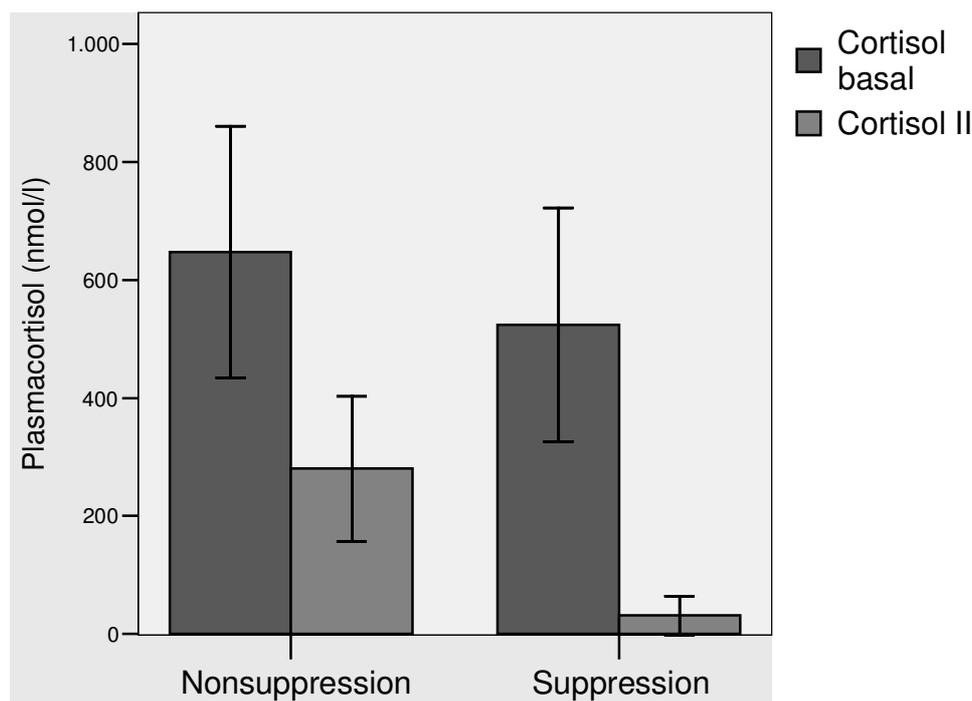
Bei einem von Carrol et al. (1981) und der APA (Glassman et al. 1987) für die Standardisierung der DST empfohlenen Cut-off-Wert von 138 nmol/l für den post-Dexamethason-Cortisolspiegel können 118 Patienten (73,3%) als „Suppressoren“ und 43 Patienten (26,7%) als „Nonsuppressoren“ bezeichnet werden.

Der mittlere Cortisol basal-Wert liegt für Nonsuppressoren signifikant höher als für Suppressoren ( $647,4$  vs.  $523,7$  nmol/l) ( $t_{(70,106)} = 3,321$ ;  $p < 0,001$ ). Wie erwartet liegt der mittlere Cortisol II-Wert für Nonsuppressoren ebenfalls signifikant höher ( $280$  vs.  $31,5$  nmol/l) ( $t_{(44,239)} = 13,130$ ;  $p < 0,0001$ ) (Tabelle 13 und Abbildung 15).

	Suppressoren (n=118)	Non- suppressoren (n=43)	t-Wert (df)	Signifikanz
Cortisol basal (nmol/l)	<b>523,7 ± 197</b>	<b>647,4 ± 212</b>	t <sub>(70,106)</sub> = 3,321	<b>p &lt; 0,001</b>
Cortisol II (nmol/l)	<b>31,5 ± 32,9</b>	<b>280,0 ± 122</b>	t <sub>(44,239)</sub> = 13,13	<b>p &lt; 0,0001</b>
Individuelle Suppression (nmol/l)	<b>492,2 ± 193,6</b>	<b>367,3 ± 194,1</b>	t <sub>(74,458)</sub> = - 3,613	<b>p &lt; 0,001</b>

**Tab. 13:** Mittlere Messwerte ± 1 SD für Cortisol basal, Cortisol II und individuelle Suppression (Cortisol basal minus Cortisol II) in nmol/l bei Suppressoren und Nonsuppressoren (n=161); t-Tests für unabhängige Stichproben

Daraus ergibt sich für Nonsuppressoren ein signifikant geringeres Ausmaß der individuellen Suppression (Cortisol basal minus Cortisol II) (57 vs. 94%) (t<sub>(74,458)</sub> = - 3,613; p < 0,001).



**Abb. 15:** Mittlere Plasmacortisolspiegel in nmol/l vor (Cortisol basal) und nach Dexamethason (Cortisol II) bei Suppressoren und Nonsuppressoren (n=161). Fehlerbalken: ± 1 SD

Zwischen den Cortisol basal- und den Cortisol II-Werten besteht eine positive Korrelation von  $r = 0.37$  ( $R^2 = 0.13$ ;  $p < 0,001$ ). D.h. hohe basale Cortisolwerte gehen mit hohen Cortisol II-Werten und damit einer geringeren Suppression von Cortisol nach

Dexamethason einher. Die basalen Cortisolwerte klären 13% der Varianz der Cortisol II-Werte auf. Dieser Zusammenhang ist für Nonsuppressoren deutlicher ausgeprägt ( $r = 0.44$ ;  $R^2 = 0.20$ ;  $p < 0,01$ ) als für Suppressoren ( $r = 0.21$ ;  $R^2 = 0.05$ ;  $p < 0,05$ ). Zwischen den Cortisol basal-Werten und dem individuellen Ausmaß der Suppression besteht eine hohe positive Korrelation von  $r = 0.79$  ( $R^2 = 0.63$ ,  $p < 0,001$ ). D.h. hohe basale Cortisolwerte gehen mit einer hohen individuellen Suppression von Cortisol nach Dexamethason einher. Der Cortisol basal-Wert klärt 63% der Varianz der individuellen Suppression auf. Hier ist der Zusammenhang für Suppressoren deutlicher ausgeprägt ( $r = 0.99$ ;  $R^2 = 0.98$ ;  $p < 0,01$ ) als für Nonsuppressoren ( $r = 0.82$ ;  $R^2 = 0.68$ ;  $p < 0,01$ ).

### 5.3 Überprüfung der Hypothesen zum Einfluss von Krankheits- und demographischen Variablen auf den Suppressionsstatus in der Depression

Die in Kapitel 3.1 formulierten Hypothesen betreffen im Wesentlichen Aussagen zum Zusammenhang zwischen dem Suppressionsstatus und der Schwere der depressiven Erkrankung. Die Schwere der depressiven Erkrankung wurde anhand der klinischen Ratingverfahren „HAMD-21-Score bei Aufnahme“ und „maximaler HAMD-21-Score im Verlauf“ (*Hypothese 1a*), dem „CGI-1-Wert bei Aufnahme“ (*Hypothese 1b*), dem „GAF-Wert bei Aufnahme“ (*Hypothese 1c*) sowie der ärztlich-diagnostischen Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung anhand der Entlassungsdiagnose (*Hypothese 1d*) beurteilt. Im t-Test für unabhängige Stichproben zeigt sich weder für den HAMD-21-Scores bei Aufnahme noch für den maximalen HAMD-21-Scores im Verlauf ein Unterschied zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren (Tabelle 14).

	Suppressoren (n=118)	Non- suppressoren (n=43)	t-Wert (df) bzw. Z-Wert	Signifikanz
HAMD-21-Score (n=161)	24,6 ± 4,3	24,4 ± 4,3	t <sub>(75,990)</sub> = -0,301	n.s.
max. HAMD-21-Score im Verlauf (n=161)	25,3 ± 4,7	25,5 ± 4,2	t <sub>(81,963)</sub> = 0,328	n.s.
CGI-1-Wert (n=150)	6,4 ± 0,6	6,2 ± 0,7	Z = - 1,586	p < 0,113
GAF-Wert (n=160)	36,8 ± 10,9	38,8 ± 11,4	t <sub>(69,045)</sub> = 1,024	n.s.

**Tab. 14:** HAMD-21-Scores, CGI-1- und GAF-Werte bei Aufnahme bei Suppressoren und Nonsuppressoren, angegeben sind Mittelwerte ± 1 SD

Zur Überprüfung der Hypothese 1a wurde das Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Likelihood-Ratio) für das Auftreten einer Nonsuppression bei einem hohen HAMD-21-Score bei Aufnahme (Variable dichotomisiert, Cut-off-Wert: 24) berechnet. Die LR beträgt 0,105<sub>(1)</sub>;  $p < 0,746$  und bedeutet, dass ein HAMD-21-Score  $\geq 24$  bei Aufnahme nicht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Nonsuppression im DST erhöht. Auch für die basalen und post-Dexamethason-Cortisolwerte zeigen Korrelationen nach Pearson keinen Zusammenhang zu den HAMD-21-Scores bei Aufnahme. Hypothese 1a wird deshalb abgelehnt.

Der Mann-Whitney-U-Test für die CGI-1-Werte bei Aufnahme zeigt keinen Unterschied zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren. Für die GAF-Werte bei Aufnahme zeigt sich im t-Test kein Unterschied zwischen beiden Patientengruppen. Hypothesen 1b und 1c werden deshalb ebenfalls angelehnt.

Der Vergleich zwischen dem Suppressionstatus und dem Schweregrad der psychiatrischen Hauptdiagnose nach ICD-10 (*Hypothese 1d*) zeigt jedoch einen deutlichen Unterschied (Tabelle 15): die Diagnose einer „schweren depressiven Episode“ wurde signifikant häufiger bei Nonsuppressoren als bei Suppressoren gestellt (81,4 vs. 55,1%) ( $\chi^2_{(1)} = 9,271$ ;  $p < 0,002$ ). Die Diagnose einer „mittelgradigen depressiven Episode“ war bei Suppressoren entsprechend häufiger (44,9 vs. 18,6%). Die LR beträgt hier 9,973<sub>(1)</sub>;  $p < 0,002$ , d.h. Patienten mit einer schweren depressiven Episode hatten gegenüber mittelgradig depressiven Patienten eine 10-fach höhere Wahrscheinlichkeit für eine Nonsuppression im DST. Hypothese 1d wird deshalb angenommen.

	% von Suppressoren (n=118)	% von Nonsuppressoren (n=43)	$\chi^2$ -Wert (df)	Signifikanz
Schwere depressive Episode (n=100)	<b>55,1%</b>	<b>81,4%</b>	9,271 (1)	<b>p &lt; 0,002</b>
Psychotische Symptome (n=42)	<b>19,5%</b>	<b>44,2%</b>	9,967 (1)	<b>p &lt; 0,002</b>

**Tab. 15:** Relative Häufigkeiten der Variablen „Schwere der depressiven Erkrankung“ und „psychotische Symptome“ bei Suppressoren und Nonsuppressoren (n=161)

Bezüglich des Vorhandenseins psychotischer Symptome (*Hypothese 1e*) zeigt sich, dass Nonsuppressoren im Vergleich zu Suppressoren mehr als doppelt so häufig psy-

chotische Symptome hatten. Die LR beträgt  $9,376_{(1)}$ ;  $p < 0,002$ , d.h. depressive Patienten mit psychotischen Symptomen hatten im Vergleich zu depressiven Patienten ohne psychotische Symptome eine 9,4-fach höhere Wahrscheinlichkeit für eine Non-suppression im DST. Hypothese 1e wird deshalb angenommen.

Weiterhin wurde der Einfluss des Alters (*Hypothese 1f*) sowie des Geschlechts (*Hypothese 1g*) auf den Suppressionsstatus untersucht. Nonsuppressoren hatten durchschnittlich ein höheres Alter als Suppressoren ( $54,9 \pm 17,3$  vs.  $48,9 \pm 16,4$  Jahren) ( $t_{(70,106)} = 1,959$ ;  $p < 0,054$ ). Diese Differenz ist jedoch auf dem 5%-Niveau knapp nicht signifikant. Nach Dichotomisierung des Alters in jüngere ( $< 55$ -jährige) und ältere ( $\geq 55$ -jährige) Patienten war kein signifikanter Unterschied im Suppressionsstatus mehr erkennbar ( $\chi^2_{(1)} = 1,342$ ;  $p < 0,247$ ). Die  $LR_{(1)}$  beträgt hier  $1,327$ ;  $p < 0,249$ . Hypothese 1f muss deshalb abgelehnt werden.

Zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren bestehen keine signifikanten Geschlechtsunterschiede ( $\chi^2_{(1)} = 0,403$ ;  $p = \text{n.s.}$ ), d.h. weibliche Patienten zeigten ebenso häufig eine Non-suppression im DST wie männliche Patienten. Auch der Vergleich älterer ( $\geq 55$  Jahre) Frauen gegenüber älteren Männern zeigt keine Unterschiede im Suppressionsstatus ( $\chi^2_{(1)} = 0,000$ ;  $p = \text{n.s.}$ ) Hypothese 1g wird deshalb ebenfalls abgelehnt. Explorativ wurde der Zusammenhang zwischen dem Suppressionsstatus und anderen konfundierenden Variablen untersucht (Tabelle 16).

	Suppressoren (n=118)	Non- suppressoren (n=43)	t-Wert (df) bzw. Z-Wert	Sign.
Ersterkrankungsalter	<b>39 ± 15,6</b>	<b>46 ± 17,2</b>	$t_{(68,666)} = 2,341$	<b>p &lt; 0,022</b>
Erkrankungsdauer(Jahre)	9,9 ± 12,3	8,9 ± 11,3	$t_{(80,571)} = - 0,502$	n.s.
Anzahl Episoden	2,9 ± 2,5	3,2 ± 3,2	Z = - 0,041	n.s.
Stat. Verweildauer (Tage)	62,8 ± 44,4	61,6 ± 42,8	$t_{(77,141)} = - 0,159$	n.s.

**Tab. 16:** Ersterkrankungsalter, Erkrankungsdauer, Anzahl depressiver Episoden und stationäre Verweildauer bei Suppressoren und Nonsuppressoren (Mittelwert  $\pm$  1 SD) (n=161)

T-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben zeigen zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren keinen Unterschied hinsichtlich Erkrankungsdauer, stationärer Verweildauer und Anzahl depressiver Episoden. Lediglich das Ersterkrankungsalter war bei Nonsuppressoren signifikant höher als bei Suppressoren (39 vs.

46 Jahre). Wie Tabelle 17 zeigt, waren Nonsuppressoren im Vergleich zu Suppressoren signifikant häufiger mit einer positiven Familienanamnese 1. Grades vorbelastet. Bezüglich eines stattgehabten Suizidversuches vor Aufnahme oder in der Vorgeschichte bestehen dagegen keine Unterschiede zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren.

	% von Suppressoren (n=118)	% von Nonsuppressoren (n=43)	$\chi^2$ -Wert (df)	Signifikanz
Positive FA 1. Grades (n=51)	<b>27,1%</b>	<b>44,2%</b>	4,242 (1)	<b>p &lt; 0,039</b>
SV vor Aufnahme (n=13)	8,5%	7,0%	0,095 (1)	n.s.
SV in der Anamnese (n=46)	29,7%	25,6%	0,257 (1)	n.s.

**Tab. 17:** Relative Häufigkeiten einer positiven Familienanamnese (FA) und eines Suizidversuchs (SV) vor Aufnahme und in der Anamnese bei Suppressoren und Nonsuppressoren (n=161)

Die psychiatrischen Hauptdiagnosen nach ICD-10 (F31, F32, F33 und sonstige) sind bezüglich des Suppressionsstatus annähernd gleich verteilt ( $\chi^2_{(3)} = 2,153$ ; p = n.s.). Bei den psychiatrischen Nebendiagnosen nach ICD-10 (F1, F34.1, F4, F6 und sonstige) dagegen werden Unterschiede deutlich (Tabelle 18).

	% von Suppressoren (n=118)	% von Nonsuppressoren (n=43)	$\chi^2$ -Wert (df)	Signifikanz
Psychiatrische ND (n=66)	<b>45,8%</b>	<b>27,9%</b>	4,154 (1)	<b>p &lt; 0,042</b>
F1 (n=27)	<b>20,3%</b>	<b>7,0%</b>	4,031 (1)	<b>p &lt; 0,045</b>
F34.1 (n=12)	9,3%	2,3%	2,236 (1)	p < 0,136
F4 (n=19)	12,7%	9,3%	0,352 (1)	n.s.
F6 (n=24)	15,3%	14,0%	0,042 (1)	n.s.
Sonstige psychiatr. ND (n=8)	5,1%	4,7%	0,013 (1)	n.s.
mindestens zwei ND (n=18)	12,7%	7,0%	1,044 (1)	n.s.

**Tab. 18:** Relative Häufigkeiten psychiatrischer Nebendiagnosen (ND) bei Suppressoren und Nonsuppressoren (n=161)

So wurde bei Suppressoren zunächst signifikant häufiger überhaupt eine psychiatrische Nebendiagnose gestellt als bei Nonsuppressoren. Der begleitende Suchtmittelabus

(F1) wurde bei Suppressoren fast dreimal häufiger diagnostiziert als bei Nonsuppressoren. Bezüglich der übrigen psychiatrischen Nebendiagnosen gibt es keine signifikanten Unterschiede.

Bei den nicht-psychiatrischen Begleiterkrankungen wie „Hypertonie“, „sonstige Krankheiten des Kreislaufsystems“ und „endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten“ wie Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen oder „sonstige Erkrankungen aus der Gruppe E“ bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren. Lediglich die somatischen Erkrankungen aus nicht weiter spezifizierten ICD-10 Gruppen wurden bei Nonsuppressoren signifikant häufiger diagnostiziert (41,9 vs. 21,2%) ( $\chi^2_{(1)} = 6,881$ ;  $p < 0,009$ ).

Um den Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen auf die dichotome Zielvariable „Suppressionsstatus“ zu bewerten, wurde eine logistische Regressionsanalyse mit den Variablen „Geschlecht“, „Ersterkrankungsalter“ (kodiert in 10 Jahres-Abschnitten), „Schweregrad der depressiven Erkrankung“, „psychotische Symptome“, „Anzahl depressiver Episoden“, „positive Familienanamnese 1. Grades“, „HAM-D-21-Score bei Aufnahme“ und „psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen“ (F1) gerechnet. Bei dieser statistischen Analyse wird anhand von Odds Ratios (OR) das Chancenverhältnis für das Auftreten eines bestimmten Ereignisses (Nonsuppression) angegeben. In der schrittweisen Rückwärtselimination blieben nur die Variablen „Ersterkrankungsalter“, „Schweregrad der depressiven Erkrankung“, „psychotische Symptome“, „positive Familienanamnese 1. Grades“ und „psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen“ (F1) übrig (Tabelle 19).

	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
		unteres	oberes
Ersterkrankungsalter (Dekaden)	<b>1,375</b>	<b>1,075</b>	<b>1,714</b>
Schwere depressive Episode	2,272	0,856	6,031
Psychotische Symptome	2,121	0,870	5,174
Positive FA 1. Grades	<b>2,451</b>	<b>1,082</b>	<b>5,550</b>
Psychiatrische Nebendiagnose F1	0,308	0,082	1,152

**Tab. 19:** Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervall verschiedener unabhängiger Variablen auf die abhängige Variable „Suppressionsstatus“ (n=161)

Die OR von 1,4 (95% KI 1,075; 1,714) für das „Ersterkrankungsalter“ bedeutet, dass die Chance für eine Nonsuppression im DST pro 10-Jahresabschnitt um das 1,4-fache steigt. Mit zunehmendem Ersterkrankungsalter steigt also die Chance, im DST nicht ausreichend zu supprimieren. Die „positive Familienanamnese 1. Grades“ hat eine OR von 2,5 (95% KI 1,082; 5,550), d.h. depressive Patienten mit einer positiven Familienanamnese 1. Grades haben gegenüber Patienten ohne positive Familienanamnese eine mehr als doppelt so hohe Chance, eine gestörte Feedback-Sensitivität im HHN-System zu zeigen. Beide OR sind signifikant. Für die übrigen in der logistischen Regression ausgewählten unabhängigen Variablen liegen die unteren 95% Konfidenzintervalle (KI)  $< 1$  und sind aufgrund der fehlenden Signifikanz nur eingeschränkt gültig. Der „Schweregrad der depressiven Erkrankung“ hat eine OR von 2,3 (95% KI 0,856; 6,031), d.h. Patienten mit einer schweren depressiven Episode haben gegenüber Patienten mit einer mittelgradigen depressiven Episode eine mindestens doppelt so hohe Chance, im DST nicht ausreichend zu supprimieren. Die Variable „psychotische Symptome“ hat eine OR von 2,1 (95% KI 0,870; 5,174), d.h. depressive Patienten mit psychotischen Symptomen haben gegenüber Patienten ohne psychotische Symptome eine doppelt so hohe Chance einer Nonsuppression im DST. Die Variable „psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen“ (F1) mit einer OR von 0,3 (95% KI 0,082; 1,152) bedeutet, dass Patienten mit einem begleitenden Suchtmittelabusus gegenüber Patienten ohne Nebendiagnose aus der Gruppe F1 nur 1/3 Chance haben, im DST nicht ausreichend zu supprimieren.

#### **5.4 Überprüfung der Hypothesen zur Therapieresponse auf monoaktive versus dual wirksame Antidepressiva in Abhängigkeit vom DST-Status**

Um systematische Effekte auf die Responseraten durch die Auswahl der Behandlung zu berücksichtigen, wurde zunächst die medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlung zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren im Verlauf der Behandlung miteinander verglichen (Tabelle 20). Die Werte für „keine antidepressive Behandlung“ (n=9), „Behandlung mit NaRI“ (n=8) sowie die Behandlung mit „sonstigen dualen Antidepressiva“ (n=9) wurden aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht mit aufgenommen. Insgesamt zeigt sich kein Unterschied in der Häufigkeit, mit der die einzelnen antidepressiven Substanzen (Einteilung nach Wirkprofil), die verschiedenen Begleitmedikamente (Lithium, Antikonvulsiva und Neuroleptika) sowie die EKT bei Suppressoren und Nonsuppressoren im Behandlungsverlauf eingesetzt wurden. Für die gesamte DST-Stichprobe gilt, dass dual wirksame AD (als Monotherapie oder als Kombinations-

behandlung) signifikant häufiger verordnet wurden als ausschließlich monoaktiv wirksame Substanzen (67,1 vs. 27,3%) ( $\chi^2_{(1)} = 26,947$ ;  $p < 0,0001$ ). Dies gilt sowohl für Suppressoren (66,9 vs. 28%) ( $\chi^2_{(1)} = 18,893$ ;  $p < 0,0001$ ) als auch für Nonsuppressoren (67,4 vs. 25,6%) ( $\chi^2_{(1)} = 8,100$ ;  $p < 0,004$ ).

	Gesamt (n=161)	% von Suppressoren (n=118)	% von Non- suppressoren (n=43)	$\chi^2$ - Wert <sub>(df)</sub>	Sign.
monoaktive AD	44,7% (n=72)	45,8% (n=54)	41,9% (n=18)	0,194 <sub>(1)</sub>	n.s.
SSRI	41% (n=66)	41,5% (n=49)	39,5% (n=17)	0,052 <sub>(1)</sub>	n.s.
nur monoaktive AD	27,3% (n=44)	28% (n=33)	25,6% (n=11)	0,090 <sub>(1)</sub>	n.s.
dual wirksame AD	67,1% (n=108)	66,9% (n=79)	67,4% (n=29)	0,003 <sub>(1)</sub>	n.s.
NaSSA	39,1% (n=63)	37,3% (n=44)	44,2% (n=19)	0,630 <sub>(1)</sub>	n.s.
SSNRI	40,4% (n=65)	39,8% (n=47)	41,9% (n=18)	0,054 <sub>(1)</sub>	n.s.
Lithium	16,1% (n=26)	14,4% (n=17)	20,9% (n=9)	0,990 <sub>(1)</sub>	n.s.
Antikonvulsiva	15,5% (n=25)	16,1% (n=19)	14% (n=6)	0,111 <sub>(1)</sub>	n.s.
Neuroleptika	49,7% (n=80)	47,5% (n=56)	55,8% (n=24)	0,880 <sub>(1)</sub>	n.s.
EKT	17,5% (n=29)	18,6% (n=22)	16,3% (n=7)	0,119 <sub>(1)</sub>	n.s.

**Tab. 20:** Absolute und relative Häufigkeiten der verordneten Antidepressiva (Einteilung nach Wirkprofil) sowie der medikamentösen und nicht-medikamentösen Begleitbehandlung im Behandlungsverlauf bei Suppressoren und Nonsuppressoren (n=161)

Weiterhin war sowohl die Anzahl der antidepressiven Behandlungsstrategien (Monotherapie oder Kombinationsbehandlung) ( $\chi^2_{(4)} = 1,807$ ) als auch der Einsatz einer therapeutischen Hochdosis bei Suppressoren und Nonsuppressoren gleich häufig (28 vs. 32,6%) ( $\chi^2_{(1)} = 0,322$ ; beide  $p = n.s.$ ). D.h. Suppressoren und Nonsuppressoren erhielten im Wesentlichen die gleiche Behandlung.

Die Verteilung der medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlung bei Entlassung für die gesamte DST-Stichprobe sowie für Suppressoren und Nonsuppressoren zeigt Tabelle 21. Auch hier wurden signifikant häufiger dual wirksame als monoaktiv wirksame Antidepressiva verordnet (60,9 vs. 29,8%) ( $\chi^2_{(1)} = 17,123$ ;  $p < 0,0001$ ). Dies gilt sowohl für Suppressoren (59,3 vs. 31,1%) ( $\chi^2_{(1)} = 10,178$ ;  $p < 0,001$ ) als auch für Nonsuppressoren (65,1 vs. 25,6%) ( $\chi^2_{(1)} = 7,410$ ;  $p < 0,006$ ).

	Gesamt (n=161)	% von Suppressoren (n=118)	% von Non- suppressoren (n=43)	$\chi^2$ - Wert <sub>(df)</sub>	Sign.
monoaktive AD	36,6% (n=59)	38,1% (n=45)	32,6% (n=14)	0,422 <sub>(1)</sub>	n.s.
SSRI	32,3% (n=52)	33,1% (n=39)	30,2% (n=13)	0,114 <sub>(1)</sub>	n.s.
nur monoakt. AD	29,8% (n=48)	31,3% (n=37)	25,6% (n=11)	0,526 <sub>(1)</sub>	n.s.
duale AD	60,9% (n=98)	59,3% (n=70)	65,1% (n=28)	0,444 <sub>(1)</sub>	n.s.
NaSSA	30,4% (n=49)	27,1% (n=32)	39,5% (n=17)	2,295 <sub>(1)</sub>	p< 0,130
SSNRI	34,2% (n=55)	33,9% (n=40)	34,9% (n=15)	0,014 <sub>(1)</sub>	n.s.
Lithium	13,7% (n=22)	11% (n=13)	20,9% (n=9)	2,625 <sub>(1)</sub>	p< 0,105
Antikonvulsiva	14,3% (n=23)	15,3% (n=18)	11,6% (n=5)	0,338 <sub>(1)</sub>	n.s.
Neuroleptika	43,5% (n=70)	39% (n=46)	55,8% (n=24)	3,633 <sub>(1)</sub>	p< 0,057
Erhaltungs-EKT	7,5% (n=12)	7,6% (n=9)	7% (n=3)	0,019 <sub>(1)</sub>	n.s.

**Tab. 21:** Absolute und relative Häufigkeiten der verordneten Antidepressiva sowie der medikamentösen und nicht-medikamentösen Begleitbehandlung bei Entlassung bei Suppressoren und Nonsuppressoren (n=161)

Für die einzelnen antidepressiven Substanzen sowie für die medikamentöse und nicht-medikamentöse Begleitbehandlung bestehen zum Entlassungszeitpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren. Allerdings wurden Nonsuppressoren tendenziell häufiger mit NaSSA, Lithium und Neuroleptika entlassen als Suppressoren.

Insgesamt 78,3% aller Patienten (126 von 161) hatten eine Response oder Remission und 21,7% (35 von 161) hatten eine Teil- oder Nonresponse (Tabelle 22).

	Gesamt (n=161)	% von Suppressoren (n=118)	% von Non- suppressoren (n=43)	$\chi^2$ -Wert <sub>(df)</sub>	Signifikanz
Teilresponse	18% (n=29)	19,5% (n=23)	14% (n=6)	0,655 <sub>(1)</sub>	n.s.
Response	30,4% (n=49)	28,2% (n=34)	34,9% (n=15)	0,548 <sub>(1)</sub>	n.s.
Remission	47,8% (n=77)	50% (n=59)	41,9% (n=18)	0,837 <sub>(1)</sub>	n.s.

**Tab. 22:** Absolute und relative Häufigkeiten von Teilresponse (Reduktion im HAMD-21-Score 25-49%), Response (Reduktion  $\geq$  50%) und Remission (Reduktion  $\geq$  50% und Endpunkt-Score  $\leq$  8) bei Suppressoren und Nonsuppressoren (n=161)

Auch hier bestehen keine Unterschiede zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren. Von 3,7% Patienten mit Nonresponse bei Entlassung (n=6) waren 2 Suppressoren und 4 Nonsuppressoren. Aufgrund der kleinen Fallzahl wurde hier keine Signifikanz berechnet. In allen untersuchten klinischen Fremdbeurteilungsverfahren (HAMD-21-Score, GAF- und CGI-1-Werte bei Entlassung) zeigen t-Tests für abhängige Stichproben bzw. Mann-Whitney-U-Tests keine Unterschiede zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren (Tabelle 23). Lediglich für den CGI-2-Wert ist im Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied zu beobachten. Danach ist die Zustandsänderung im Sinne einer Verbesserung am Ende der Behandlung bei den Suppressoren deutlicher ausgeprägt.

	Suppressoren (n=118)	Non- suppressoren (n=43)	t-Wert (df) bzw. Z-Wert	Signifikanz
HAMD-21-Score	8,7 ± 4,4	9,2 ± 4,6	t <sub>(70,533)</sub> = 0,561	n.s.
Änderung HAMD-21-Score	15,9 ± 5,5	15,2 ± 6,7	t <sub>(64,096)</sub> = - 0,601	n.s.
GAF-Wert (n=160)	61,8 ± 14,2	61,2 ± 11,8	t <sub>(86,408)</sub> = - 0,248	n.s.
Änderung GAF-Wert	24,9 ± 17,0	22,4 ± 15,4	t <sub>(78,983)</sub> = - 0,925	n.s.
CGI-1-Wert (n=147)	4,8 ± 1,0	4,8 ± 0,9	Z = - 0,172	n.s.
CGI-2-Wert (n=149)	<b>2,9 ± 0,9</b>	<b>2,6 ± 0,7</b>	Z = - 2,016	<b>p &lt; 0,044</b>

**Tab. 23:** HAMD-21-Scores, GAF-, CGI-1- und CGI-2-Werte bei Entlassung bei Suppressoren und Nonsuppressoren (Mittelwert ± 1 SD) (n=161)

Zur Überprüfung der Therapieresponse auf monoaktive versus dual wirksame Antidepressiva (*Hypothese 2a*) wurden zunächst die *Ansprechraten* (Response oder Remission im Verhältnis zur Verordnungshäufigkeit) der gesamten DST-Stichprobe auf die einzelnen Antidepressiva sowie die begleitende medikamentöse (Lithium und Neuroleptika) und nicht-medikamentöse Behandlung (EKT) zum Entlassungszeitpunkt ermittelt (Tabelle 24). Die Ansprechraten für sämtliche Behandlungsoptionen liegen mit 73 - 84% insgesamt hoch.

	Response oder Remission	Anzahl Verordnungen	Ansprechrate (%)
monoaktive AD	43	59	72,9%
SSRI	42	52	81%
<i>nur</i> monoaktive AD	36	48	75%
duale AD	77	98	78,6%
NaSSA	41	49	83,7%
SSNRI	44	55	80%
Lithium	18	22	81,8%
Neuroleptika	54	70	77,1%
EKT	22	29	75,9%

**Tab. 24:** Ansprechraten (Response/Remission im Verhältnis zur Anzahl der Verordnungen) auf monoaktive (SSRI) und dual wirksame Antidepressiva (NaSSA, SSNRI), Lithium, Neuroleptika und EKT (n=161)

Anschließend wurden die unterschiedlichen Ansprechraten zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren miteinander verglichen (Tabelle 25).

	Suppressoren (n=118)		Nonsuppressoren (n=43)		$\chi^2$ -Wert <sub>(df)</sub>	Signifikanz
	Rate	%	Rate	%		
monoaktive AD	33/45	73,3%	10/14	71,4%	0,021 <sub>(1)</sub>	n.s.
SSRI	22/39	82,1%	10/13	76,9%	0,165 <sub>(1)</sub>	n.s.
<i>nur</i> monoaktive AD	28/37	75,7%	8/11	72,7%	0,039 <sub>(1)</sub>	n.s.
duale AD	55/70	78,6%	22/28	78,6%	0,000 <sub>(1)</sub>	n.s.
NaSSA	25/32	78,1%	16/17	94,1%	2,079 <sub>(1)</sub>	p < 0,149
SSNRI	34/40	85%	10/15	66,7%	2,292 <sub>(1)</sub>	p < 0,130
Lithium	11/13	84,6%	7/9	77,8%	0,167 <sub>(1)</sub>	n.s.
Neuroleptika	34/46	73,9%	20/24	83,3%	0,794 <sub>(1)</sub>	n.s.
EKT	15/22	68,2%	7/7	100%	2,936 <sub>(1)</sub>	p < 0,147

**Tab. 25:** Ansprechraten (Response/Remission im Verhältnis zur Anzahl der Verordnungen) auf monoaktive (SSRI) und dual wirksame Antidepressiva (NaSSA, SSNRI), Lithium, Neuroleptika und EKT bei Suppressoren und Nonsuppressoren (n=161)

Dabei zeigen Chi<sup>2</sup>-Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren. Hypothese 2a wird deshalb abgelehnt. Allerdings sind die Ansprechraten für Nonsuppressoren unter NaSSA (94,1 vs. 78,1%) ( $\chi^2_{(1)} = 2,079$ ;  $p < 0,149$ ) und für Suppressoren unter SSNRI (85 vs. 66,7%) ( $\chi^2_{(1)} = 2,292$ ;  $p < 0,130$ ) tendenziell höher. Die Ansprechrate von Nonsuppressoren unter einer zusätzlichen EKT (*Hypothese 2b*) ist ebenfalls höher (100 vs. 68,2%) ( $\chi^2_{(1)} = 2,963$ ;  $p < 0,147$ ). Aufgrund der kleinen Fallzahl wurde die exakte (2-seitige) Signifikanz nach Fisher berechnet. Hypothese 2b muss auf dem 5%-Signifikanzniveau ebenfalls abgelehnt werden. Die Ansprechraten für die begleitende Behandlung mit Lithium (*Hypothese 2c*) unterscheiden sich nicht (84,6 vs. 77,8%) ( $\chi^2_{(1)} = 0,167$ ;  $p = \text{n.s.}$ ). Hypothese 2c, die besagt, dass die Response auf eine zusätzliche Behandlung mit Lithium nicht durch den Suppressionstatus vorhersagt werden kann, wird deshalb angenommen.

Im Rahmen klinischer Studien zur Bewertung des Therapieerfolgs finden zunehmend Odds Ratios (OR) Anwendung, falls die Prüfgröße dichotom ist (Response oder Remission vs. Teil- oder Nonresponse) und zwei Gruppen (Suppressoren vs. Nonsuppressoren) miteinander zu vergleichen sind (Hilgers 2003) (Tabelle 26).

	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
		unteres	oberes
SSRI (n=42)	0,729	0,158	3,359
NaSSA (n=49)	4,480	0,503	39,919
SSNRI (n=55)	0,353	0,089	1,404
Neuroleptika (n=70)	1,765	0,501	6,216

**Tab. 26:** Odds Ratios der Ansprechraten von Nonsuppressoren auf NaSSA, SSNRI und Neuroleptika

Die Odds Ratios der Ansprechraten von Nonsuppressoren auf SSRI, NaSSA und SSNRI sowie die medikamentöse (Neuroleptika) und nicht-medikamentöse Begleitbehandlung (EKT) sind nicht signifikant (unteres 95% KI  $< 1$ ). Die OR für die Ansprechrate auf NaSSA beträgt 4,5 (95% KI 0,503; 39,919) und bedeutet, dass Nonsuppressoren im Vergleich zu Suppressoren möglicherweise ein 4,5-fach höheres Chancenverhältnis haben, auf Mirtazapin anzusprechen. Die OR für die Ansprechrate von Nonsuppressoren auf Neuroleptika beträgt 1,8 (95% KI 0,501; 6,216). D.h. Nonsuppressoren haben im Vergleich zu Suppressoren möglicherweise ein 1,8-fach höheres Chancenverhältnis,

auf die begleitende Behandlung mit Neuroleptika zu respondieren. Dagegen gibt es Hinweise, dass für Nonsuppressoren im Vergleich zu Suppressoren möglicherweise ein geringeres Chancenverhältnis besteht, auf SSRI (OR = 0,9; 95%KI 0,158; 3,359) oder SSNRI (OR = 0,4; 95% KI 0,089; 1,404) anzusprechen.

Um den Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen auf die dichotome Zielvariable „Behandlungserfolg“ zu beurteilen, wurde eine logistische Regressionsanalyse mit der Interaktion der Variablen „Suppressionsstatus“ und NaSSA, SSNRI und Neuroleptika gerechnet. In der schrittweisen Rückwärtselimination wurde die Interaktion zwischen Suppressionsstatus und NaSSA mit einer OR von 6,6 (95% KI 0,751; 57,543) sowie zwischen Suppressionsstatus und SSNRI mit einer OR von 0,2 (95% KI 0,057; 0,889) ausgewählt. Beide OR sind ebenfalls nicht signifikant. Das Ergebnis zeigt für Nonsuppressoren unter Behandlung mit NASSA möglicherweise ein 6,6-fach höheres Chancenverhältnis auf eine Response als auf eine Nonresponse und unter Behandlung mit SSNRI möglicherweise ein geringeres Chancenverhältnis (1/5) auf eine Response als auf eine Nonresponse.