

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
des Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“ Dresden
Direktor: Prof. Dr. Dr. Michael Bauer

**Response Prediction von und neuroendokrinologische
Veränderungen unter antidepressiver Pharmakotherapie mit Citalopram.
Eine Untersuchung mit dem kombinierten
Dexamethason/CRH-Test bei
monopolar depressiv erkrankten Patienten.**

Dissertationsschrift
zum Erwerb eines doctor medicinae (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät
der Technischen Universität Dresden

vorgelegt von

Sebastian Erbe

aus Hoyerswerda

Dresden 2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Technischen Universität Dresden

1. Gutachter: **Priv.-Doz. Dr. med. Tom Bschor**

2. Gutachter: **Prof. Dr. med. Julia Kirchheiner**

Tag der mündlichen Prüfung: **09.02.2010**

gez: **Prof. Dr. med. G. Wozel**
Vorsitzender der Promotionskommission

Inhalt

1	<i>Einleitung</i>	1
1.1	Depressive Erkrankungen: Definition, Klassifikation, Epidemiologie, Symptomatik und Verlauf	1
1.2	Behandlung	5
1.3	Ätiopathologie depressiver Störungen und HPA-Achse	8
1.3.1	Allgemein	8
1.3.2	Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse bei Gesunden	10
1.3.3	Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse bei Depressiven	13
1.3.4	Einfluss von Antidepressiva auf die HPA-Achse	15
2	<i>Fragestellung</i>	19
3	<i>Material und Methoden</i>	21
3.1	Ethische Überlegungen	21
3.2	Patienten und Studiendesign	22
3.3	Response	26
3.4	Der kombinierte Dex/CRH-Test und die HPA-Achsen-Hormone ACTH und Cortisol	27
3.5	Laboranalysen	29
3.6	Statistische Analyse der Daten	29
3.7	Systematische Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)	31
4	<i>Ergebnisse</i>	32
4.1	Vorbemerkung	32
4.2	Beschreibung der Gesamtstichprobe (demographische und klinische Daten)	32
4.3	Psychopathologische Daten	33
4.3.1	Vor der Behandlung mit Citalopram	33
4.3.2	28 Tage nach pharmakotherapeutischer Behandlung mit Citalopram	33
4.4	Verträglichkeit und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	36
4.5	Endokrinologische Daten	36
4.5.1	Vor der Behandlung mit Citalopram	36
4.5.2	28 Tage nach pharmakotherapeutischer Behandlung mit Citalopram	37

4.6	Vergleich Responder versus Non-Responder bezüglich der endokrinologischen Daten	40
5	<i>Diskussion</i>	43
5.1	Methodische Stärken und Schwächen der vorliegenden Untersuchung	43
5.2	Klinische Wirksamkeit	44
5.3	ad Fragestellung 1: Kann unter einer Behandlung mit dem SSRI Citalopram bei depressiven Patienten ein Rückgang der Stimulierbarkeit der HPA-Achse, gemessen mit dem Dex/CRH-Test, gezeigt werden und gilt die Normalisierung der HPA-Achse unter der antidepressiven Pharmakotherapie mit Citalopram auch für ambulant behandelte und überwiegend weniger vorbehandelte depressive Patienten?	45
5.4	ad Fragestellung 2: Ist dieser Rückgang der HPA-Achsen-Aktivität auch bei klinischen Non-Respondern zu beobachten?	50
5.5	ad Fragestellung 3: Kann der Dex/CRH-Test die Response präzisieren?	51
5.6	Klinisches Fazit und Ausblick	51
6	<i>Zusammenfassung</i>	53
7	<i>Literatur</i>	55
8	<i>Anhang</i>	63
8.1	Einverständniserklärung und Informationsblatt für Patienten	63
8.2	Patientenerhebungsbogen (durch den Studienarzt auszufüllen)	67
8.3	Studienübersicht	68
9	<i>Danksagung</i>	69
10	<i>Erklärung</i>	70
11	<i>Thesen</i>	71

1 Einleitung

1.1 Depressive Erkrankungen: Definition, Klassifikation, Epidemiologie, Symptomatik und Verlauf

Der Begriff Depression wird im allgemeinen Sprachgebrauch oft relativ unspezifisch im Sinne einer Minderung der Befindlichkeit oder emotionalen Beeinträchtigung verwendet. Obwohl Gefühle von Traurigkeit und bedrückter Stimmung nicht immer Krankheitswert haben müssen, sondern wichtig sind, um Krisen zu bewältigen, kann die Niedergeschlagenheit über ein vertretbares Maß hinausgehen, ungewöhnlich lange bestehen und durch die Betroffenen selbst nicht mehr kontrollierbar sein. Depressive Episoden zählen, wie manische Episoden zu den affektiven Störungen.

Die traditionelle Diagnostik unterschied hauptsächlich zwischen endogenen und neurotisch-psychoreaktiven Depressionen, nach der sich beide Formen sowohl hinsichtlich der Symptomatik, als auch der Ätiopathogenese unterschieden. Den endogenen Formen sollten überwiegend Veränderungen im Stoffwechsel des Gehirns (Neurotransmitter, Rezeptoren, Neuroendokrinum) zugrunde liegen, wohingegen die psychoreaktiven Formen auf neurotischen Brückensymptomen und „verdrängten“ seelischen Konflikten basieren sollten [Laux, 1996; Laux, 2003]. Mit der Entwicklung der vierten Edition des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ [Saß et al., 2003] sowie der zehnten Version der „International Classification of Diseases“ (ICD-10) [Dilling et al., 2000] hat die klinische Praxis einen Wandel in der Klassifikation psychischer Störungen erfahren, der sich insbesondere in der Neuordnung affektiver Störungen abbildet [Maier, 1994]. Die beiden Diagnosesysteme verließen die oben genannte pathogenetische Klassifikation hin zu einer symptomorientierten, deskriptiven Klassifikation.

Nach dem Verlauf werden affektive Störungen heute in unipolare und bipolare sowie einmalige und rezidivierende Störungen unterschieden. Unipolare Störungen werden, je nach Auslenkung der Störung, in „manische Episode“ bei Auftreten typischer manischer Symptome über mindestens eine Woche bzw. „depressive Episode“ bei Auftreten typischer depressiver Symptome über mindestens zwei Wochen unterteilt. Bipolare Störungen charakterisieren sich durch einen Wechsel zwischen depressiven und manischen Episoden im Verlauf. Bei ca. 28 % der depressiv Erkrankten kommt es zu manischen Phasen [Angst, 1995]. Bei der Diagnose einer bipolaren Störung ist das Geschlechterverhältnis ausgeglichen, während bei allen anderen depressiven Erkrankungsformen Frauen ungefähr doppelt so häufig wie Män-

ner betroffen sind. Treten depressive Phasen mehrfach auf, so werden sie als „rezidivierende depressive Störungen“ klassifiziert. Anhaltende affektive Störungen sind die „Dysthymia“ mit anhaltender depressiver Auslenkung und die „Zyklothymia“ mit anhaltenden, aber schwach ausgeprägten Stimmungsschwankungen. Man bezeichnet die Dysthymia auch als chronisch affektive Störung, bei der eine depressive Symptomatik über mindestens zwei Jahre besteht, die aber nicht die Intensität einer einzelnen depressiven Episode erreicht [Bschor, 2005]. Diese Chronifizierung betrifft 15 bis 25 % der Fälle. Bei 10 bis 15 % kann die Erkrankungsdauer auch fünf Jahre überschreiten [Bschor, 2008 a; Bschor und Bauer, 2004; Statistisches Bundesamt, 1998]. Sofern ein depressives Symptombild vorliegt, das eine kürzere Zeitdauer aufweist als die für eine depressive Episode definierten zwei Wochen, findet hier der Begriff „andere affektive Störungen“ Anwendung.

Die Depression ist weltweit eine der häufigsten Erkrankungen. Sie zählt zu den schwerwiegenden Krankheiten, deren Vorkommen in der Bevölkerung und primärärztlichen Versorgung in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen hat. In Deutschland wird inzwischen eine Zwölf-Monats-Prävalenz von 10 % berichtet und ein Lebenszeitrisko von 20 % bei konservativer Schätzung [Wittchen et al., 2000]. Allein in der Altersgruppe der 18- bis 65-jährigen sind damit ungefähr 3,1 Mio. Menschen betroffen. Gemessen an dem Indikator YLD (years lived with disability), der die Häufigkeit und Dauer einer Erkrankung sowie die damit verbundenen Beeinträchtigungen berücksichtigt, steht in den Industrieländern die unipolare Depression mit deutlichem Abstand an erster Stelle vor allen anderen Volkskrankheiten. Werden zusätzlich die durch vorzeitiges Versterben verlorenen Lebensjahre berücksichtigt, so rangiert die unipolare Depression nach den kardiovaskulären Erkrankungen an zweiter Stelle [Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen, 2001; WHO, 2001]. Weltbank und WHO gehen davon aus, dass die Depression im Jahr 2020 weltweit den zweiten Rang unter den Behinderung verursachenden Krankheiten einnehmen könnte [Murray und Lopez, 1997]. Eine Depression wirkt sich nachhaltig auf die Lebensqualität der Betroffenen aus und hat des Weiteren auch erhebliche gesamtgesellschaftliche Folgen. Zu einem prioritären Gesundheitsproblem wird die Depression aber nicht nur aufgrund der klinisch-epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Bedeutung, sondern auch wegen der erheblichen Versorgungsdefizite. Trotz guter Diagnosestandards und effektiver Behandlungsmöglichkeiten wird nur ungefähr die Hälfte aller depressiven Erkrankungen als solche erkannt, obwohl sich Depressive als sog. „Vielnutzer“ von Gesundheitsdiensten etwa doppelt so vielen Arztbesuchen unterziehen wie Nicht-Depressive. Die formalen Behandlungsquoten in Deutschland schwanken zwischen 5 und 40 % [Wittchen et al., 2000; Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen, 2001]. Ein weiteres Problem in der medizinischen Be-

handlung ist die größere Non-Compliance depressiver Patienten gegenüber der Normalbevölkerung [DiMatteo et al., 2000].

Typische Symptome depressiver Syndrome sind niedergeschlagene und hoffnungslose Stimmung mit eingeschränkter oder aufgehobener affektiver Schwingungsfähigkeit, innere Leere, Schuldgefühle, Insuffizienzgefühle, Antriebs- und Interessenverlust, reduzierte Psychomotorik, Denkhemmung und -verlangsamung, Grübelzwang, Konzentrationsstörungen, spezifische und unspezifische Ängste, Schlaf- und Appetitstörungen, Gewichtsverlust, Libidoverlust, Kopf-, Bauch-, Brustschmerzen, bei schwer ausgeprägten depressiven Syndromen auch wahnhaftige Denkstörungen, insbesondere Verarmungs-, Versündigungs-, Krankheits-, Schuld- oder nihilistischer Wahn [Bschor und Grüner, 2006]. Die depressiven Syndrome sind als ein Kontinuum aufzufassen, welches von einer milden Verstimmung über dysphorische Zustände bis hin zur Majoren Depression reicht (siehe Abbildung 1). Die hinsichtlich Schwere und Verlauf bedeutendste depressive Störung ist die Majore Depression (Major Depressive Disorder, MDD; typische Depression). Sie besteht dann, wenn ein Patient über längere Zeit, mindestens aber zwei Wochen lang, an depressiven Symptomen leidet und seine sonst üblichen Alltagsaktivitäten nicht mehr aufrechterhalten kann. Die Majore Depression kann in jedem Alter auftreten. Das Alter bei erstmaligem Auftreten ist schwierig zu bestimmen, da die erste Episode oft schwach ausgeprägt und nicht behandlungsbedürftig ist und häufig erst retrospektiv viele Jahre später erkannt wird [Bauer et al., 2002]. Das mittlere Alter bei erstmaligem Auftreten einer Majoren Depression liegt bei ca. 30 Jahren [Wittchen, 2000].

Die Depression ist die psychiatrische Erkrankung mit dem höchsten Suizidrisiko. Sie scheint allgemein der größte Risikofaktor für Suizid zu sein [Wolfersdorf, 1995; Bschor und Felber, 2005]. Bis zu 15 % der schwer depressiv erkrankten Menschen nehmen sich das Leben [Übersicht: Bostwick und Pankratz, 2000]. Zuvor bestehen oft ein Mangel und Probleme in persönlichen Beziehungen sowie soziale Rückzugstendenzen [Frei et al., 2004].

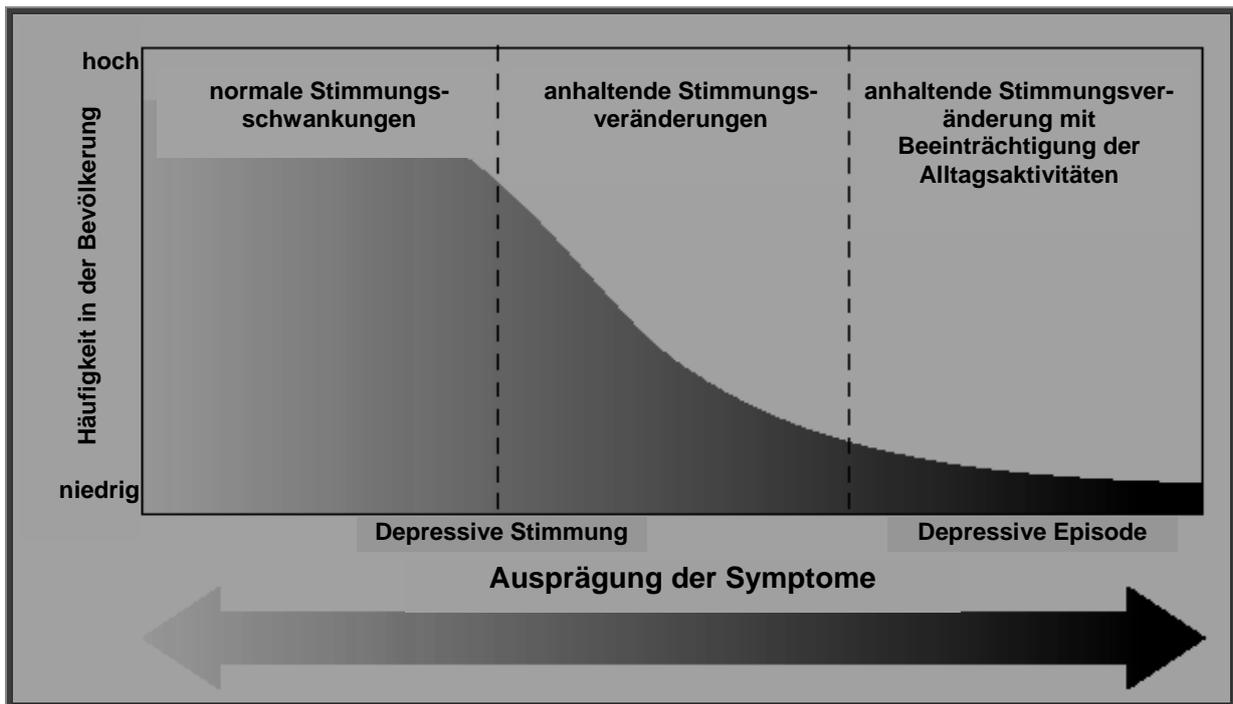


Abbildung 1: Kontinuum der depressiven Symptome [nach WHO, 2001]

Verschiedene Studien verweisen des Weiteren auf einen evidenten Zusammenhang zwischen Depression und kardiovaskulären Erkrankungen. Depressive Störungen erhöhen das relative Risiko für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung und verschlechtern die Prognose nach einem Myokardinfarkt [Übersicht: Lett et al., 2004; Musselman et al., 1998; Penninx et al., 2001; Wulsin et al., 1999; Grace, 2005; Barth et al., 2005]. Auch korreliert das metabolische Syndrom eng mit einer depressiven Störung [Schweiger, 2007]. Hierbei wurde eine mögliche synergistische Beziehung zwischen Depression, Cortisol und metabolischem Syndrom herausgearbeitet [Vogelzangs et al., 2007]. Darüber hinaus existiert ein gehäuftes gemeinsames Auftreten von Depression und Entzündungsprozessen, was eine mögliche Erklärungsgrundlage für das erhöhte kardiovaskuläre Risikoprofil bei depressiven Patienten liefert [Panagiotakos et al., 2004; Ford und Erlinger, 2004]. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass Patienten mit einer Majoren Depression häufiger an Osteoporose leiden [Herran et al., 2000; Cizza et al., 2001].

1.2 Behandlung

Depressive Erkrankungen sind behandelbar. Der zeitliche Verlauf der Behandlung depressiver Erkrankungen wird in drei Abschnitte unterteilt [Pöldinger, 1971; Kupfer, 1993]: Akuttherapie, Erhaltungstherapie und prophylaktische Therapie (siehe Abbildung 2).

Ziel der Akutbehandlung depressiver Syndrome ist die Abkürzung und Abschwächung der aktuellen Phase. Der Suizidverhütung kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu [Bschor und Felber, 2005]. Bei einer chronifizierten Depression ist das Akutbehandlungsziel die Beendigung der chronischen Depression [Bschor, 2005]. Die hier vorgelegte Arbeit stellt eine Untersuchung zur Akutbehandlung depressiver Erkrankungen dar.

An eine erfolgreiche Akuttherapie schließt sich eine mindestens sechsmonatige Erhaltungstherapie an, in der wegen des in diesem Zeitraum besonders hohen Rückfallrisikos die Behandlungsstrategie der Akutbehandlung unverändert fortgeführt wird [Kupfer, 1993]. Bei rezidivierendem Verlauf ist eine prophylaktische Langzeittherapie indiziert [Bschor, 2005].

Für die Akuttherapie stehen als die drei wichtigsten Behandlungsprinzipien die Somato-, die Psycho- und die Soziotherapie zur Verfügung, die zur effektiven Behandlung sinnvoll kombiniert werden. Die Somatotherapie umfasst die Pharmakotherapie sowie für die Depressionsbehandlung die Elektrokrampftherapie (EKT) [Brakemeier und Bajbouj, 2008 a], die Schlafentzugstherapie (Wachtherapie) [Gold, 2008], bei saisonal abhängig verlaufenden Depressionen die Lichttherapie [Steinacher und Mackert, 2008] sowie als experimentelle Verfahren die transkranielle Magnetstimulation [Brakemeier und Bajbouj, 2008 b] und die Vagusnervstimulation [Bschor, 2008 c].

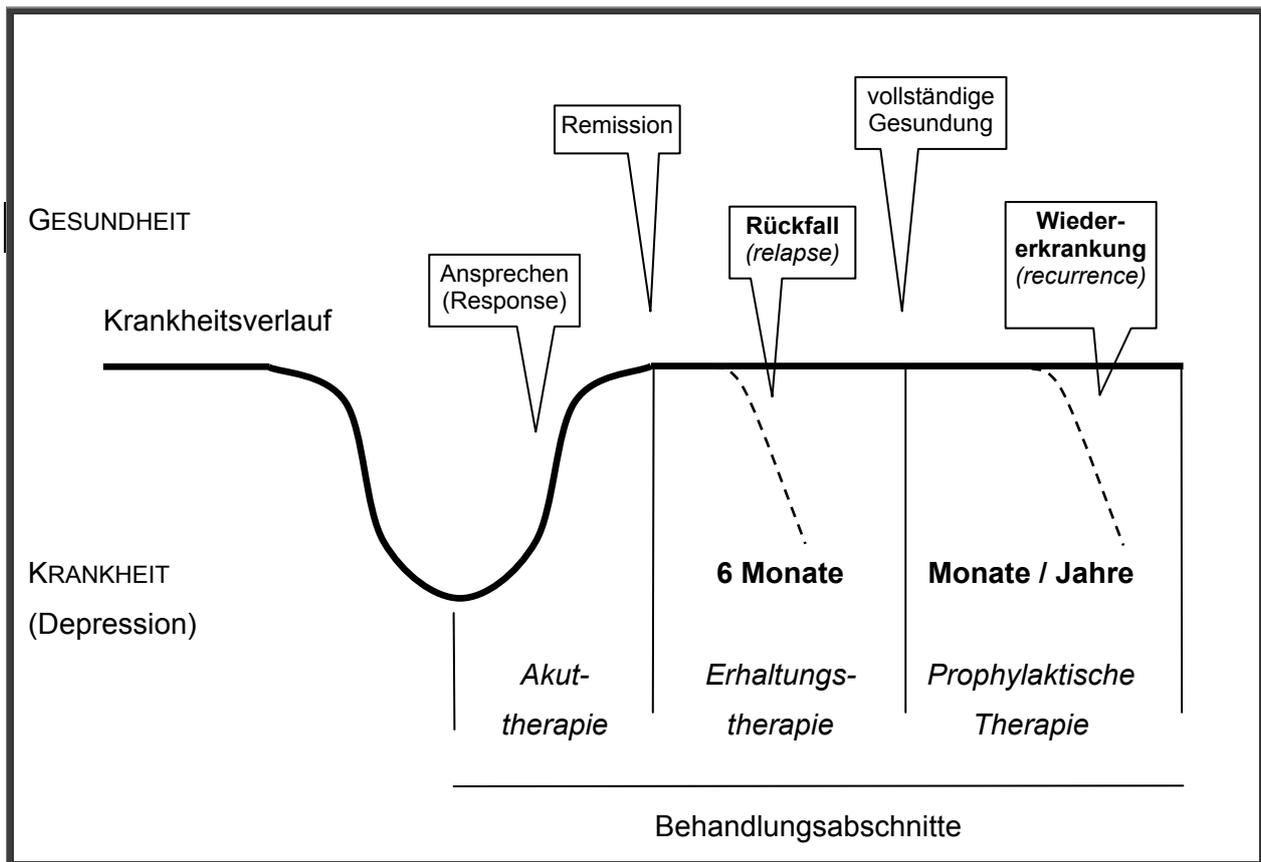


Abbildung 2: Abschnitte der Depressionsbehandlung [nach Pöldinger, 1971 und Kupfer, 1993]

Antidepressiva sind die Medikamente der ersten Wahl zur Akutbehandlung depressiver Syndrome [Bschor, 2008 b]. Diese Stoffklasse umfasst vor allem die trizyklischen Antidepressiva, die MAO-Hemmer, die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und neuere Wirkstoffe, zum Beispiel Venlafaxin, Duloxetin, Reboxetin oder Mirtazapin. Sie sind effektive Substanzgruppen, dennoch haben sie erhebliche Limitierungen wie z. B. eine Wirklatenz von mindestens zwei Wochen. Die zurzeit am häufigsten eingesetzten Antidepressiva sind die SSRI [Krüger, 2005; Bauer et al., 2002]. In den großen Wirksamkeitsstudien zu den verschiedenen Antidepressiva findet sich jedoch konstant ein Anteil von ca. einem Drittel der Patienten, der keine Response auf die medikamentöse Therapie zeigt. Bei bis zu einem weiteren Drittel der Behandelten findet sich nur eine Partialresponse [Möller, 1997; Nierenberg und Amsterdam, 1990; Katona, 1995; Bschor, 2007]. Auch die verschiedenen Neuentwicklungen von Antidepressiva erbrachten bezüglich der Wirksamkeit keine Verbesserung.

Unter Wirklatenz versteht man diejenige Zeitspanne, die vergeht, bis unter einer antidepressiven Behandlung eine Besserung der Symptomatik erkennbar wird. Die allgemeine Lehrmeinung geht davon aus, dass bis zum Beginn einer erkennbaren antidepressiven Wirkung eines Antidepressivums mindestens zwei bis vier Wochen vergehen. Einige neuere Untersu-

chungen zeigen jedoch, dass dies bereits früher der Fall sein kann [Regen und Anghelescu, 2006]. In Anbetracht dessen, dass die eigentlichen Wirkmechanismen von Antidepressiva letztendlich noch nicht vollends verstanden werden, nimmt man derzeit an, dass die biologische Erklärung der Wirklatenz auf der intrazellulären Ebene liegt. Die intrazellulären Second-Messenger-Systeme, die nachgeschaltete Genexpression und die Fülle von adaptiven Vorgängen stehen höchstwahrscheinlich mit der Wirklatenz in Zusammenhang [Regen und Anghelescu, 2006].

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften besitzen Antidepressiva ein unterschiedliches Nebenwirkungsspektrum [Bschor, 2004]. Das jeweilige Nebenwirkungsprofil einer Substanz wird schon seit der Frühphase der Antidepressiva-Therapie als wichtigstes Auswahlkriterium neben der individuellen Vorerfahrung von Arzt und Patient mit einer spezifischen Substanz empfohlen. Dies bedeutet, dass eine Inbeziehungsetzung der pharmakologischen Wirkmechanismen und der (individuellen) Pathogenese der Krankheit – und damit einer validen Prädiktion des (individuellen) Behandlungsergebnisses – derzeit nicht möglich ist. Auch wenn es interessante Ansätze zur Voraussage des Therapieeffektes bei nach neurobiologischen Hypothesen definierten Patientengruppen gibt [Bschor et al., 2003 a], hat sich bis heute daraus kein für die Praxis wesentlicher Prädiktor ergeben [Oeljeschläger und Müller-Oerlinghausen, 2004].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es im Besonderen drei Therapieprobleme zu lösen gilt, die eine optimale Behandlung für jeden depressiven Patienten einschränken: die Non-Response, die fehlenden Prädiktionsmöglichkeiten und die Wirklatenz der antidepressiven Medikation. Zur Entwicklung verbesserter Therapiemöglichkeiten ist es unumgänglich, die Ätiopathologie depressiver Erkrankungen genauer zu verstehen.

1.3 Ätiopathologie depressiver Störungen und HPA-Achse

1.3.1 *Allgemein*

Das ätiologische Konzept der Depression hat sich im vergangenen Jahrhundert von einem einfachen Modell zu einem komplexen Gefüge verändert. Die Ursachen der Depression sind zum jetzigen Zeitpunkt aber unklar. Bei der Suche nach einer biologischen Basis der depressiven Erkrankung haben zahlreiche Studien neuroendokrine, neurochemische und neuroanatomische Veränderungen feststellen können [Belmaker und Agam, 2008]. Dabei beeinflussen frühe traumatische Erfahrungen neurobiologische Systeme in den genetischen Grenzen und führen somit zur Manifestation von Veränderungen in Neurobiologie und Verhalten [Heim et al., 2004]. Die Entdeckung antidepressiver Medikamente und die Untersuchungen zu deren Wirkmechanismen haben das Verständnis der neuronalen Funktion und den zugrundeliegenden Interaktionen bei depressiven Patienten revolutioniert [Bondy, 2002].

Bereits seit der Antike werden biologische Faktoren, wie ein gestörtes „Wechselspiel der vier Körpersäfte“ im Hinblick auf die Pathogenese depressiver Erkrankungen diskutiert [Rütten, 2006]. Obwohl später, und bis in das 20. Jahrhundert, eher soziale Ursachen als Hauptauslöser dieser Erkrankungen angenommen wurden, wissen wir heute, dass zahlreiche Faktoren eine individuell unterschiedliche Rolle spielen und nicht nur eine Störung in einem System verantwortlich ist. Depressionen sind komplexe Erkrankungen mit multifaktorieller Pathogenese. Das bedeutet eine Interaktion mehrerer konvergenter Mechanismen, die neben einer anlagebedingten Verletzlichkeit (genetische Vulnerabilität) zahlreiche neurobiologische Störungen einschließt und darüber hinaus in nicht unerheblichem Maße durch psychosoziale Faktoren beeinflusst wird (siehe Abbildung 3). So lassen sich heute genetische, neurobiologische und psychologische Theorien zu einem hypothetischen Modell zusammenfügen.

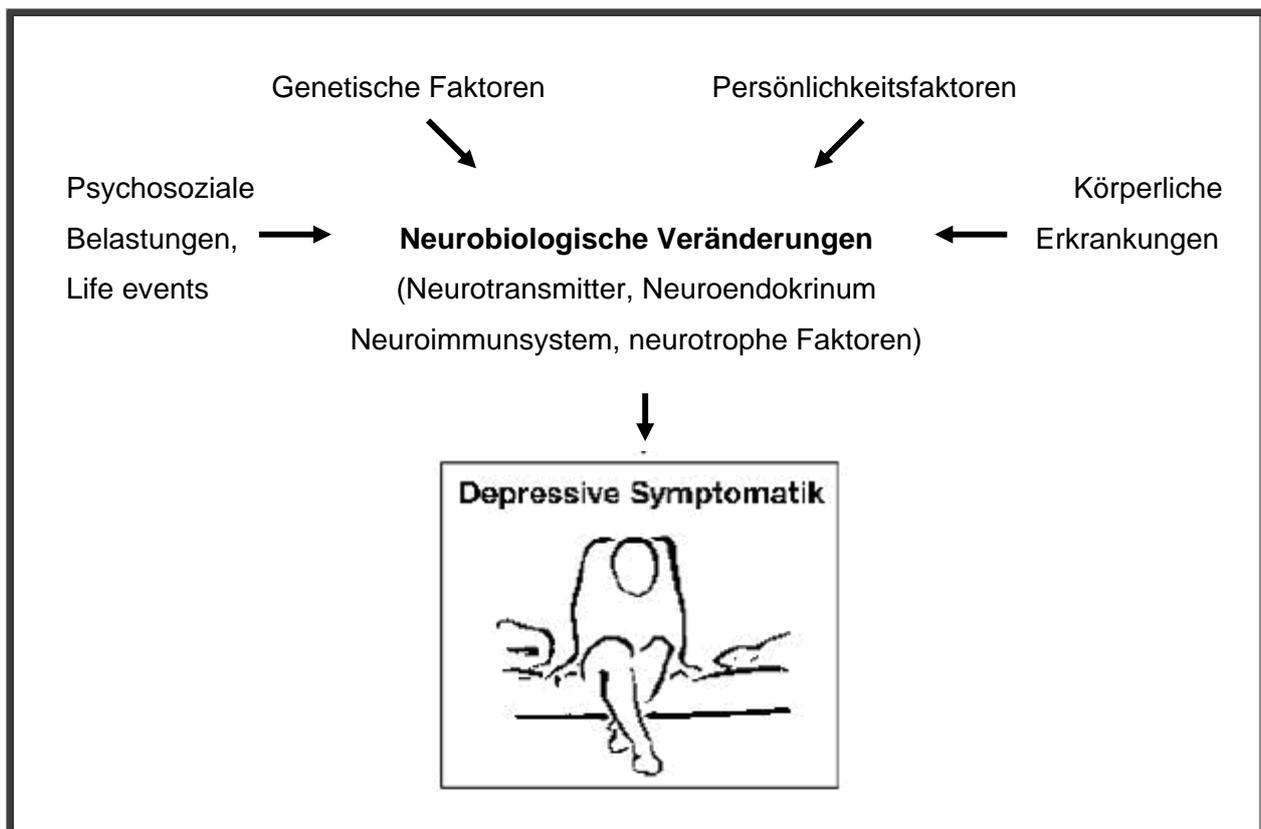


Abbildung 3: Modellvorstellung zur Ätiopathogenese der Depression [nach Bondy, 2004]

Zwillings-, Familien- und Adoptionsstudien konnten auf eine genetische Veranlagung im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen hinweisen [Bondy, 2004]. Am besten belegt, weil mehrfach repliziert, ist ein Polymorphismus im Serotonin-Transporter-Gen. Träger des funktionell weniger aktiven Gens haben eine höhere Vulnerabilität für Depressionen [Belmaker und Agam, 2008]. Des Weiteren wurde in den letzten Jahren gezeigt, dass auch individuelle Reaktionen auf krisenhafte Lebensereignisse (sog. Life events) und Umweltfaktoren durch genetische Faktoren mitbestimmt werden [Hinshaw, 2003]. Allerdings ist die Forschung immer noch weit entfernt, ein „Risikogen“ für die Depression zu identifizieren. Derzeit ist die Bedeutung genetischer Faktoren nicht im Sinne von „krankheitserzeugend“ zu verstehen, sondern im Sinne einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber anderen Faktoren, wie Stress oder Störung der Neurotransmission [Bondy, 2004].

Die Entdeckung der antidepressiven Wirkung von Imipramin und der Monoaminoxidase-Hemmer, sowie der stimmungsverschlechternden Wirkung von Reserpin, welches die dopaminergen Speicher entleert, führte bereits vor über 40 Jahren zur Formulierung der Monoamin-Hypothese der Depression [Schildkraut, 1965]. Diese postulierte, dass depressive Symptome durch ein funktionelles Defizit der monoaminergen Neurotransmitter Noradrena-

lin, Serotonin und/oder Dopamin im Gehirn zustande kommen [Bondy, 2004]. Obwohl es immer wieder Befunde gab, welche den Mangel an Monoaminen oder einer Veränderung der entsprechenden Rezeptoren zu bestätigen schienen, waren die Ergebnisse insgesamt nicht ausreichend konsistent und ließen vermuten, dass dieses funktionelle Monoamin-Defizit alleine nicht ausreicht, um an einer Depression zu erkranken [Leonard, 2000].

Lange ist bekannt, dass im Vorfeld (innerhalb der letzten sechs Monate) von Depressionen gehäuft „Life events“ wie der Verlust einer geliebten Person oder andere abrupt einsetzende Veränderungen in den sozialen und persönlichen Beziehungen auftreten [Nisslé und Bschor, 2002]. Auch begünstigen chronische Stresssituationen wie lang anhaltende Konflikte das Auftreten einer depressiven Störung. Diese Faktoren lösen allerdings nicht ursächlich die Erkrankung aus, vielmehr induzieren sie unspezifische Stressreaktionen, die vor allem dann, wenn sie in jungen Lebensjahren vorkommen, einen erheblichen Risikofaktor darstellen, später eine Depression zu entwickeln. Stress und die damit verbundenen Veränderungen im Stresshormon-System (vor allem im Regelkreis Hypothalamus-Hypophyse-Nebenniere) bereiten den Organismus darauf vor, sich auf eine Bedrohung einzustellen [Bondy, 2004]. Chronische Überaktivierung kann zu einer depressiven Erkrankung führen, worauf im Speziellen in dieser Dissertation eingegangen werden wird. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse ist das bei depressiven Patienten am Besten untersuchte biologische System.

1.3.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse bei Gesunden

Der menschliche Organismus reagiert auf einen die körperliche Integrität und Homöostase bedrohenden Faktor mit einer akuten und einer chronisch-adaptiven Antwort, die als Stressreaktion bezeichnet wird (Stressregulationssystem). Im Rahmen der Stressreaktion erfolgt eine durch das zentrale Nervensystem initiierte Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse, hypothalamic-pituitary-adrenal-axis) mit der Freisetzung von Steroidhormonen (Glucocorticoide). Diese erfolgt primär mit dem Ziel, die Homöostase des Körpers aufrechtzuerhalten, wobei zahlreiche andere metabolische, kardiovaskuläre, immunologische und endokrine Funktionen beeinflusst werden. Der am Besten untersuchte Effekt in diesem Zusammenhang ist der Einfluss auf den Energiestoffwechsel.

Der Hypothalamus (siehe [Abbildung 4](#)) stellt dabei eine zentrale Regulierungsstruktur dar, mit multiplen afferenten und efferenten Verbindungen. Er besitzt neuronalen afferenten Zufluss vom Hippocampus, von der Amygdala und dem Septum, dem Kortex, dem Thalamus,

der Formatio reticularis und von autonomen aufsteigenden Nervenfasern des Spinalmarks, außerdem auch direkten Zufluss vom Auge via retinohypothalamischer Verbindungen. Hierbei wird die HPA-Achse durch Neurotransmitter beeinflusst, so stimuliert Serotonin und auch Acetylcholin die HPA-Achse, während Noradrenalin sie hemmt. [Fuller, 1992; Davis und Davis, 1980]. Der Hypothalamus ist der Ort der Transduktion von psychischem Stress zu körperlichen Ereignissen [Heuser, 1999]. Psychosoziale Stimuli gehören dabei zu den stärksten natürlich vorkommenden Reizen für die HPA-Achse [Mason, 1968].

Im zentralen Nervensystem gilt das hypothalamische „Corticotropin-releasing-Hormon“ (CRH) als aktivatorische Substanz und zentraler Integrator von sympathoadrenalem System und HPA-Achse nach Perzeption eines Stressors [Chrousos, 1998] (siehe Abbildung 4). CRH führt in der Hypophyse zur Freisetzung von Adrenocorticotropin (ACTH), das auf der Ebene der Nebenniere eine Freisetzung von Glucocorticoiden (im Besonderen Cortisol) in der Rinde bedingt. Das HPA-System reguliert seine eigene Aktivität durch negative Feedbackschleifen (Rückkopplungsmechanismen) sowohl auf Nebennieren-, hypophysärer, hypothalamischer und hippocampaler Ebene. Einen schematischen Überblick gibt Abbildung 4.

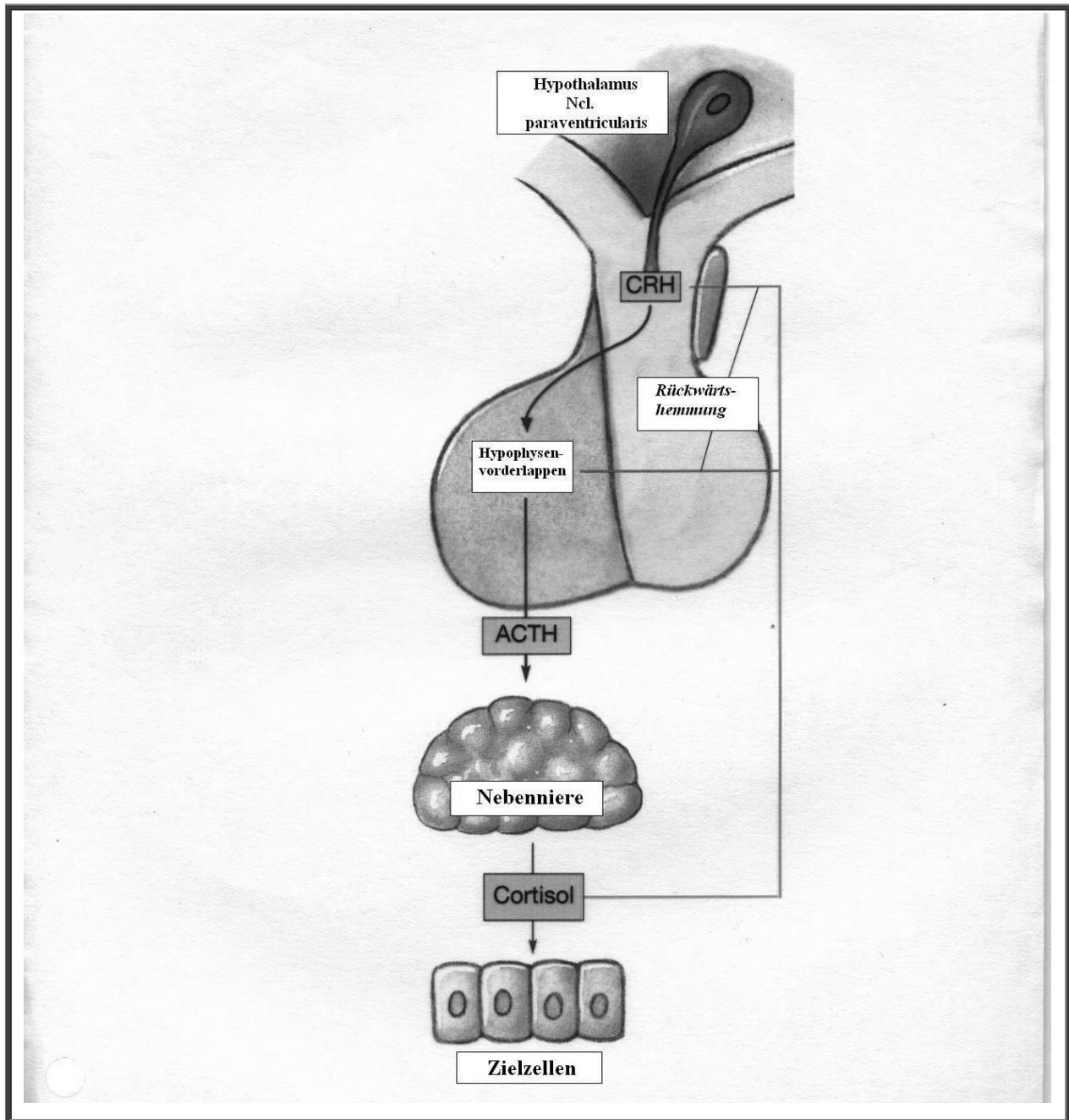


Abbildung 4: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse [nach Smock, 1999]

Die Entdeckung eines binären hippocampalen Glucocorticoid-Rezeptorsystems hat wesentlich zum Verständnis der Aktivitätsregulation im HPA-System beigetragen. Zwei verschiedene Rezeptortypen, der Mineralocorticoid- und der Glucocorticoid-Rezeptor (MR und GR) werden im ZNS exprimiert. Über den vorwiegend hippocampal lokalisierten MR werden basale Rhythmen der Glucocorticoid-Sekretion sowie schlaf-wach-assoziierte und nahrungsaufnahmegekoppelte Glucocorticoid-Sekretion reguliert. Dagegen werden stressbedingte Veränderungen über die Besetzung des im Gehirn ubiquitär verteilten Glucocorticoid-Rezeptors reguliert [Gotthardt und Heuser, 1995].

1.3.3 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse bei Depressiven

Das am Besten bezüglich der affektiven Erkrankungen erforschte biologische System ist der HPA-Regelkreis. Hier konnten konsistent in einer Vielzahl von Untersuchungen Veränderungen bei depressiven Patienten festgestellt werden, die sich überwiegend als rückbildungsfähig bei Abklingen der Depression zeigten („State-“, nicht „Trait-Marker“) [Übersicht: Holsboer, 2000; Hatzinger et al., 2002].

Bereits 1957 wurde bei depressiven Patienten eine basale Cortisol-Erhöhung im Plasma beschrieben im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe [Board et al., 1957]. So besteht im Mittelwertvergleich zu Gesunden bei depressiven Patienten ein Hypercortisolismus [Gibbons, 1964; Steckler et al., 1999]. Patienten mit Hypercortisolismus leiden häufig an depressiven Syndromen [Dorn et al., 1997]. So zeigen zwei Drittel der Patienten mit einem Cushing-Syndrom psychopathologische Auffälligkeiten im Sinne einer Majoren Depression. Circa 10 % dieser Patienten unternehmen den Versuch der Selbsttötung [Starkman et al., 1981]. Darüber hinaus zeigen Patienten mit einer Depression typischerweise Symptome, die auf eine hypothalamische Fehlfunktion (Schlafstörung, Appetitstörung, Libidoverlust, zirkadiane Auffälligkeiten, autonome Dysregulation) hindeuten.

Bei 50-70 % aller depressiven Patienten wurde festgestellt, dass nach Gabe einer geringen Menge des synthetischen Glucocorticoids Dexamethason (Dexamethason besitzt eine 30-fach erhöhte Aktivität gegenüber Cortisol) im Gegensatz zu Gesunden die Cortisolkonzentrationen nicht supprimierbar sind (Dexamethason-Suppressions-Test, DST) [Carroll et al., 1981]. Im CRH-Stimulationstest hingegen zeigen depressiv Erkrankte eine abgeschwächte ACTH- und eine normale Cortisol-Antwort auf eine intravenöse CRH-Injektion. Diese Reduktion der ACTH-Antwort wird als sog. „ACTH-Blunting“ bezeichnet [Gold et al., 1986; Holsboer et al., 1986; Krishnan et al., 1993].

Seit Carroll und Mitarbeiter [Carroll et al., 1981] von einer Cortisol-Non-Suppression im Dexamethason-Suppressions-Test (DST) bei Patienten berichteten, die an einem depressiven Syndrom litten, waren viele Anstrengungen unternommen worden, um bei der Quantifizierung der HPA-Dysregulation einen Labortest zu finden und zu etablieren, da der damalige DST nur eine begrenzte und schwankende Sensitivität zwischen 20-50 % besaß [Arana et al., 1991].

In vielen, aber nicht allen Liquor-Studien konnte gezeigt werden, dass der CRH-Gehalt im lumbalen Liquor depressiver Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen signifi-

kant erhöht ist und dass dieser bei erfolgreicher antidepressiver Behandlung auf Normwerte abfällt [Übersicht: Arborelius et al., 1999].

Magnetresonanz- und Computertomografieuntersuchungen konnten bei depressiv erkrankten Patienten eine rückbildungsfähige Vergrößerung sowohl der Hypophyse als auch der Nebenniere als mutmaßlichen Ausdruck der Hyperaktivität der HPA-Achse nachweisen [Krishnan et al., 1991; Axelson et al., 1992; Nemeroff et al., 1992; Rubin et al., 1995]. Weiterhin konnte eine Atrophie hippocampaler Strukturen beobachtet werden, welche auf den neurotoxischen Effekt des bestehenden Hypercortisolismus zurückgeführt wird [Sapolsky, 2000; Lee et al., 2002].

Bereits in der frühen Kindheit kann es zu einer Entwicklung hin zu einer persistierenden HPA-Überaktivität kommen, wenn es zu traumatischen Veränderungen kommt, wie z. B. zum Verlust der Mutter. Dies stellt dann eine Prädisposition für die spätere Entwicklung einer affektiven Störung dar [Überblick: Brunson et al., 2001].

Negative Effekte der Hyperaktivität des HPA-Regelkreises konnten für das Immunsystem, für bestimmte Tumorgenesen [Coe et al., 1985; Reiche et al., 2004] sowie für Kognition und Gedächtnis herausgearbeitet werden [de Kloet et al., 1999; Heffelfinger und Newcomer, 2001].

Es ist noch nicht abschließend geklärt, wie die Hyperaktivität der HPA-Achse zu der Entwicklung oder Aufrechterhaltung eines depressiven Syndroms beiträgt. Zwei Hypothesen sind postuliert worden [Pariante, 2003] (siehe [Abbildung 5](#)). Es ist denkbar, dass ein primär neurotoxischer Effekt des Cortisols im Gehirn zu einer depressiven Symptomatik führt (Hypothese A). Im Gegenteil dazu könnte die HPA-Überaktivität auch als ein kompensatorischer Mechanismus verstanden werden, welcher aufgrund einer Cortisol-Resistenz mit verringerter negativer Rückkoppelungswirkung des Cortisols im Gehirn beruht (Hypothese B). Letzteres wird durch die Tatsache gestützt, dass bei depressiven Patienten die Signalkaskade des Corticosteroid-Rezeptor-Systems beeinträchtigt ist [Holsboer, 2000].

Der sensitivste und spezifischste Test zur Untersuchung der HPA-Achse bei psychiatrischen Patienten ist die Kombination beider oben genannter Tests zum kombinierten Dexamethason/CRH-Test (Dex/CRH-Test) [Holsboer, 2000; Kunugi et al., 2004; Sher, 2006; Rybakowski und Twardowska, 1999; Hemmeter et al., 2000]. Hier zeigen Patienten während der depressiven Phase eine deutliche Überstimulierbarkeit [Oshima et al., 2000], d. h. bei depressiven, hypercortisolämischen Patienten führte die Gabe von Dexamethason mit anschließen-

der CRH-Injektion zu einer überschießenden ACTH- und auch Cortisol-Antwort. Bei gesunden Kontrollpersonen hingegen wurde erwartungsgemäß eine abnehmende Cortisol- und ACTH-Antwort in Abhängigkeit von steigenden Dexamethason-Dosen gesehen [Heuser et al., 1994]. Der Dex/CRH-Test ist auch die in der vorliegenden Arbeit angewandte Untersuchungsmethode. Seine genaue Methodik wird im Kapitel „Material und Methoden“ erläutert.

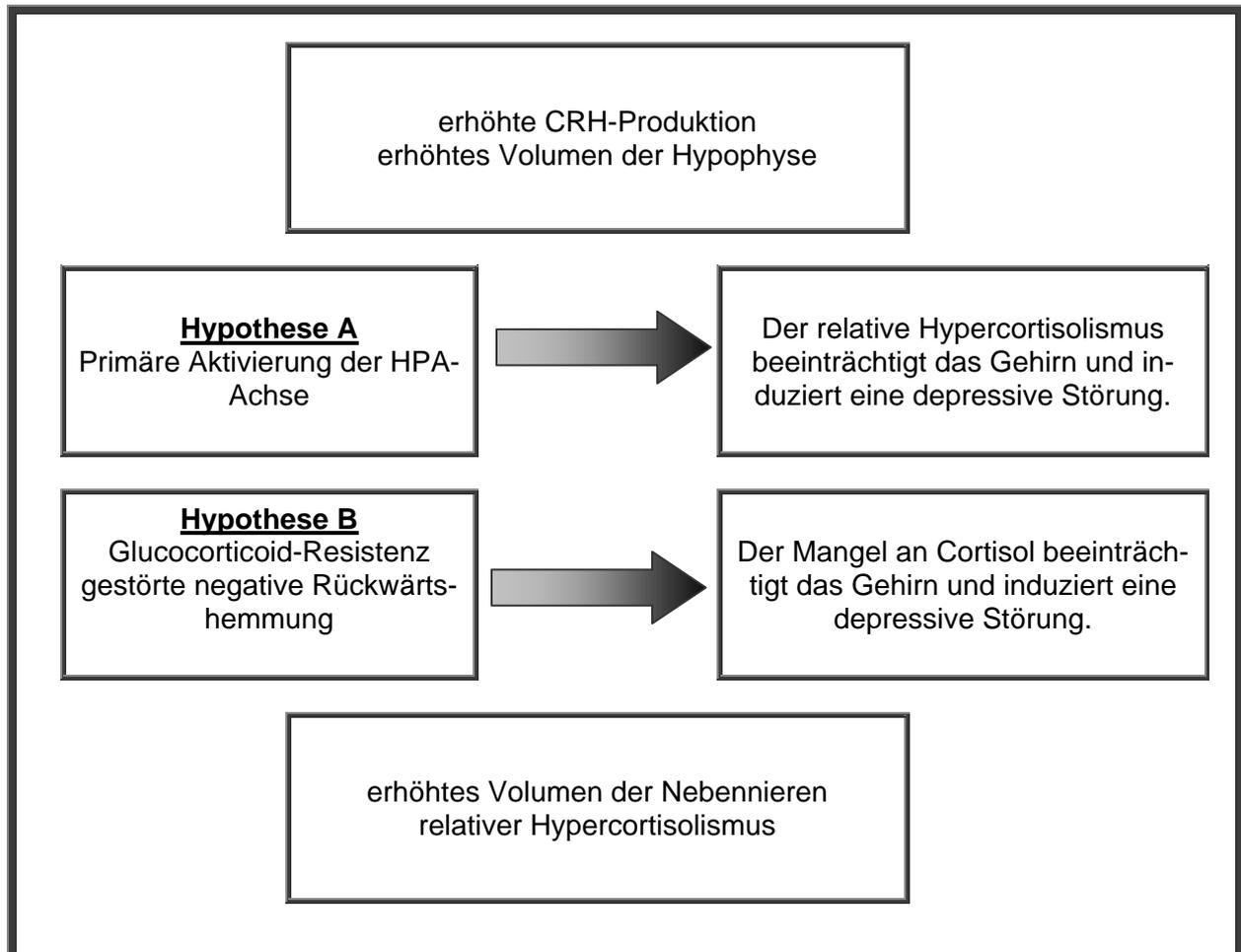


Abbildung 5: Zwei Hypothesen wie die Aktivierung der HPA-Achse zu einer Entwicklung eines depressiven Syndroms führen kann [nach Pariante, 2003]

1.3.3 Einfluss von Antidepressiva auf die HPA-Achse

Der Einfluss einer Behandlung mit Antidepressiva auf die HPA-Achse und der Zusammenhang möglicher Veränderungen der HPA-Achsen-Regulation mit dem Ansprechen oder Nicht-Ansprechen auf die Pharmakotherapie ist noch unzureichend beforscht.

Antidepressiva scheinen zwei gegensätzliche Effekte auf die HPA-Achse zu haben. Ein sofortiger Effekt Minuten bzw. Stunden nach einmaliger Einnahme aktiviert diese und erhöht den zirkulierenden Glucocorticoid-Spiegel im Blut [Pariante et al., 2004 a]. Dies konnte für

trizyklische Antidepressiva [Laakmann et al., 1984, 1990], SSRIs [von Bardeleben et al., 1989; Seifritz et al., 1996; Attenburrow et al., 2001] und selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) [Hennig et al., 2000; Schule et al., 2004] gezeigt werden. Nach einer antidepressiven Pharmakotherapie von zwei Wochen und mehr zeigt sich dagegen ein anderes Bild. Hierbei zeichnet sich eine Abnahme der basalen HPA-Aktivität ab mit konsekutiver Zunahme (Normalisierung) der Corticosteroid-assoziierten Feedback-Hemmung bei depressiven Patienten [Pariante und Miller, 2001; Pariante et al., 2004 b].

Es konnte gezeigt werden, dass unbehandelte schwer depressive Patienten eine höhere Rate an gestörter HPA-Aktivität zeigten als Patienten mit einer antidepressiven Medikation [Holsboer und Barden, 1996]. Forschungsgruppen konnten den Zusammenhang der Normalisierung einer initial erhöhten Aktivität der HPA-Achse durch eine Pharmakotherapie mit einem trizyklischen Antidepressivum unter Verwendung des kombinierten Dex/CRH-Test reproduzieren. So ist für Trimipramin und Amitriptylin, zwei etablierte und bereits lange in der medikamentösen Behandlung verwendete Antidepressiva, eine Abnahme der Aktivität im HPA-System nachgewiesen worden [Holsboer-Trachsler et al., 1994; Holsboer-Trachsler et al., 1991, Heuser et al., 1996; Frieboes et al., 2003]. Auch konnte eine Rückbildung der HPA-Dysregulation unter einer antidepressiven nicht-medikamentösen Behandlung beobachtet werden: der Elektrokrampftherapie [Yuuki et al., 2005]. Dem gegenüber stehen allerdings auch scheinbar widersprüchliche, noch nicht vollends verstandene Befunde. So wurde unter einer Lithiumaugmentation trotz antidepressiver Wirksamkeit eine Zunahme der ACTH- und Cortisol-Antwort im kombinierten Dex/CRH-Test festgestellt [Bschor et al., 2002, 2003 a, 2003 b, 2003 c]. Unter Augmentation versteht man die Hinzugabe einer zweiten Substanz, um ein therapeutisches Ansprechen zu erzielen, wenn mit dem ersten Antidepressivum in Monotherapie keine Response erzielt werden konnte [Bschor und Bauer, 2004 und 2006]. Dieser Anstieg steht somit im Kontrast zu dem Wissen, dass sich die HPA-Überaktivität unter einer depressiven Pharmakotherapie, z. B. mit Amitriptylin oder Trimipramin normalisiert. Lithium besitzt seinerseits steigernde Eigenschaften für Serotoninsynthese und -freisetzung [Sangdee und Franz, 1978; Treiser et al., 1981; Juckel und Mavrogiorgou, 2006].

Wie bereits weiter oben erwähnt, sind derzeit die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) die am Häufigsten eingesetzten Antidepressiva in der Behandlung einer Depression. Sie blockieren die Wiederaufnahmeaktivität der serotonergen Transporter, welche den Abtransport des Serotonins nach Entleerung der Serotoninspeichervesikel im synaptischen Spalt regulieren. Angesichts der Bedeutung der HPA-Achse für depressive Erkrankungen sind die Auswirkungen von SSRI auf die HPA-Achse von großem Interesse

[Hesketh et al., 2005]. Erste Befunde mit einfacheren Methoden zur Untersuchung des Cortisol-Haushaltes deuten darauf hin, dass SSRI zu einer Normalisierung der Hyperaktivität der HPA-Achse bei depressiven Patienten führen können [de Bellis et al., 1993; Maes et al., 1995; Raap und van de Kar, 1999].

Es existieren auch erste Untersuchungen mit dem kombinierten Dex/CRH-Test, die auf eine Normalisierung der HPA-Achse unter der antidepressiven Pharmakotherapie mit den SSRI Paroxetin und Citalopram hinweisen [Nickel et al., 2003; Nikisch et al., 2005]:

Nikisch und Mitarbeiter untersuchten 20 Patienten mit einer Majoren Depression mit dem kombinierten Dex/CRH-Test. Alle Patienten waren zumindest mit einem Medikament vorbehandelt und bei diesem Antidepressivum therapieresistent geblieben (Non-Responder). Der kombinierte Dex/CRH-Test wurde vier Mal durchgeführt (nach einer Woche mit Behandlung unter einem Placebo, nach zwei, vier und 16 Wochen mit Behandlung unter dem Antidepressivum Citalopram). Zuvor durften sieben Wochen keine Antidepressiva eingenommen werden. Zusätzlich wurden die Plasmaspiegel von Citalopram (S- und R-Enantiomer) nach vier und 16 Wochen bestimmt. Des Weiteren wurde drei Tage vor dem ersten Dex/CRH-Test und zwei Tage nach dem dritten Dex/CRH-Test Liquor entnommen, wobei ebenfalls die Citalopram-Konzentration gemessen wurde. In dieser Studie mit einer relativ geringen Fallzahl von 20 Patienten wurde eine zeitabhängige Reduktion der ACTH- und Cortisol-Antwort im Dex/CRH-Test gesehen sowohl bei Responder als auch bei Non-Responder auf die Behandlung mit Citalopram nach 16 Wochen. Dabei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Cortisol-Level nach erster Dexamethason-Einnahme (aber vor der Gabe von CRH = einfacher Dexamethason-Suppressions-Test) vor der Behandlung mit Citalopram und dem Schweregrad der Depression (gemessen mit der Hamilton-Depressions-Scala, HAM-D 21). Die Höhe der Abnahme der Cortisol-Antwort in den ersten vier Wochen der Behandlung mit Citalopram war ein signifikanter Prädiktor für den Grad der Befundverbesserung (Abnahme des Hamilton-Scores) nach 16-wöchiger Behandlung mit Citalopram [Nikisch et al., 2005].

Nickel und Mitarbeiter untersuchten den SSRI Paroxetin. Dabei wurden depressive Patienten mit dem Dex/CRH-Test vier Tage vor der Behandlung, drei und sechs Wochen nach der Behandlung untersucht. Auch hierbei handelte es sich um Patienten mit einer Majoren Depression. Zwanzig Patienten waren mit Antidepressiva vorbehandelt. Es gab vier drop-outs während der Studie. Nach sechs Wochen zeigten sich verminderte ACTH- und Cortisol-Antworten. Allerdings bestand Signifikanz nur für Cortisol basal zwischen Tag -4 und 42. Ein signifikanter Unterschied für Responder oder Non-Responder bestand nicht. Es konnte

ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen des Dex/CRH-Testes und der Schwere der Depression festgestellt werden. Auch diese Studie kann nur auf eine eher geringe Fallzahl von 22 verweisen. Ebenfalls wie bei Nikisch et al. [2005] sind die Patienten fast ausnahmslos vorbehandelt. Des Weiteren handelte es sich bei den von Nickel et al. untersuchten Patienten um Patienten im Krankenhaus (inpatients) [Nickel et al., 2003].

2. Fragestellung

Die bislang vorgelegten Untersuchungen zur HPA-Aktivität bei depressiven Patienten mit dem kombinierten Dex/CRH-Test im Rahmen einer antidepressiven Pharmakotherapie konzentrierten sich auf den Einsatz trizyklischer Antidepressiva. Deshalb drängt sich die Frage auf, wie sich die HPA-Achse bei der pharmakologischen Therapie mit den am häufigsten angewendeten Antidepressiva, den SSRI verhält. Auch im Hinblick auf die neuroendokrino-logischen Befunde zur proserotonergen Substanz Lithium, die entgegengesetzt zu den Befunden mit trizyklischen Antidepressiva stehen, ist eine Untersuchung mit einer rein serotonergen Substanz wünschenswert [Bschor et al., 2002, 2003 a, 2003 b, 2003 c]. In einer ersten Untersuchung konnten Nickel und Mitarbeiter [2003] für Paroxetin bei einem Teil der Patienten einen gewissen Rückgang der Auslenkbarkeit der HPA-Achse im Dex/CRH-Test nachweisen. Paroxetin ist allerdings von den verfügbaren SSRI das am wenigsten selektive Pharmakon, das z. B. neben der Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmung auch eine anticholinerge Wirkung besitzt [Müller et al., 2002], so dass die gemessenen Effekte nicht sicher auf die serotoninagonistische Wirkung zurückgeführt werden können. Eine Befundreplikation ist daher wünschenswert. Von den zugelassenen SSRI ist Citalopram (neben seinem S-Enantiomer Escitalopram) im Rahmen der Fragestellung am besten geeignet, weil es am selektivsten nur die Serotonin-Wiederaufnahme hemmt, ohne relevante Interaktionen mit anderen Neurotransmittersystemen zu besitzen [Volz, 2003].

Nach Abschluss des praktischen Teils der hier vorgestellten Studie legten Nikisch und Mitarbeiter [2005] eine erste Untersuchung mit Citalopram vor, so dass die hier vorliegende Arbeit zum Teil als Replikation angesehen werden kann, allerdings mit bedeutsamen Unterschieden. Es kann auf eine größere Fallzahl mit ambulant behandelten Patienten verwiesen werden, also mit dem Teil, der die Mehrzahl depressiv behandelter Patienten repräsentiert. Darüber hinaus sind die Patienten der vorliegenden Arbeit fast alle nicht mit Antidepressiva vorbehandelt, so dass hieraus keine Beeinflussung der HPA-Achse schon vor Studienbeginn resultieren kann. Bei der Arbeit von Nikisch et al. [2005] war der Non-Responder-Status bezüglich einer Monotherapie mit einem Antidepressivum sogar ein Einschlusskriterium.

In Anbetracht einer mindestens einem Drittel entsprechenden Non-Responder-Quote bei der Behandlung mit Antidepressiva [Bschor und Bauer, 2004; Bschor, 2008 b; Möller, 2005; Kationa, 1995] ist eine mögliche Voraussage eines Therapieerfolges wünschenswert. Dies würde im Idealfall ermöglichen schon vor Behandlungsbeginn eine Therapiestrategie mit einer individuell besonders hohen Response-Chance auszuwählen. Eine mögliche Prädiktion

durch den kombinierten Dex/CRH soll ebenfalls in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

Die zu beantwortenden Fragestellungen lauten wie folgt:

Fragestellung 1:

Kann unter einer Behandlung mit dem SSRI Citalopram bei depressiven Patienten ein Rückgang der Stimulierbarkeit der HPA-Achse, gemessen mit dem Dex/CRH-Test, gezeigt werden und gilt dieser Rückgang unter der antidepressiven Pharmakotherapie mit Citalopram auch für ambulant behandelte und überwiegend nicht vorbehandelte depressive Patienten?

Fragestellung 2:

Ist dieser Rückgang der HPA-Achsen-Aktivität auch bei klinischen Non-Respondern zu beobachten?

Fragestellung 3:

Angesichts von 30 bis 50 % Non-Respondern wären Methoden wünschenswert, um vor Behandlungsbeginn die Response-Chance besser vorhersagen zu können. Kann der Dex/CRH-Test vor Behandlungsbeginn die Response präzisieren?

3. Material und Methoden

3.1 Ethische Überlegungen

Die im Rahmen dieser Arbeit behandelten Patienten wandten sich mit dem Wunsch um Behandlung eines vorliegenden depressiven Syndroms an die Poliklinik der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Dresden, zum Teil nachdem sie durch Zeitungsaufrufe auf die Behandlungsmöglichkeit im Rahmen der Studie aufmerksam wurden. Ein Patient wurde wegen der Schwere der Symptomatik stationär, die anderen ambulant behandelt. Die Diagnose eines depressiven Syndroms wurde nach klinischem Eindruck von erfahrenen Klinikern (Oberarzt der Poliklinik) gestellt und anhand standardisierter Untersuchungsinstrumente validiert.

Die Patienten wurden mit einem gängigen, zur Behandlung affektiver Erkrankungen zugelassenen Medikament in klinisch üblicher Weise, nicht-verblindet behandelt. In der vorgestellten Studie wurden außerdem durch endokrinologische Untersuchungen neurobiologische Daten bei depressiven Patienten erhoben. Der selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) Citalopram ist seit seiner Zulassung 1989 ein sehr häufig eingesetztes Antidepressivum, welcher seine gute antidepressive Wirksamkeit belegt hat und insbesondere durch seine gute Verträglichkeit imponiert (Übersicht: Hoc, 1997).

In die Studie wurden nur Versuchsteilnehmer eingeschlossen, die nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Aufklärung ihre schriftliche und mündliche Zustimmung erteilten. Der Teilnehmer konnte jederzeit ohne Nennung von Gründen und ohne Nachteile für seine weitere Behandlung seine Zustimmung zurückziehen.

Der kombinierte Dexamethason/CRH-Test, dem die Patienten im Rahmen dieser Studie zwei Mal unterzogen wurden, ist ethisch vertretbar und wurde schon vielfach in klinischen Studien durchgeführt. Ernsthafte Risiken oder Schäden durch diese Untersuchung sind nicht bekannt geworden. An Belastungen für die Patienten beinhaltet er die einmalige Einnahme einer Tablette Dexamethason (ein als Medikament zugelassenes künstliches Corticoid) sowie eine CRH-Injektion und Blutentnahmen am Folgetag.

Von den Studien sind erhebliche Erkenntnisse für die Behandlung depressiver Erkrankungen zu erhoffen. Affektive Erkrankungen gehören zu den häufigsten Krankheiten überhaupt und bedeuten enormes individuelles Leid und gesamtgesellschaftliche Belastung (siehe Einlei-

tung). Bessere Erkenntnisse über die neurobiologischen Wirkungen von SSRI und über den Zusammenhang affektiver Erkrankungen mit der Steroidhormonregulation lassen eine gezieltere Entwicklung effektiverer und besser verträglicherer Behandlungsmöglichkeiten erwarten. Aus diesen Abwägungen heraus wurde die Studie für ethisch gerechtfertigt erachtet.

Die Studie wurde der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden zur Begutachtung vorgelegt und von dieser nach eingehender Prüfung ohne Einwände am 25. Juni 2002 genehmigt.

3.2 Patienten und Studiendesign

Einschlusskriterien:

- ▶ Patienten beiderlei Geschlecht. Alter: 18-75 Jahre.
- ▶ Diagnose einer akuten depressiven Episode vom Schweregrad einer Majoren Depression nach DSM-IV, diagnostiziert mit dem strukturierten klinischen Interview für DSM-IV (SKID I) [Wittchen et al., 1997].
- ▶ Schwere des depressiven Syndroms von mindestens 15 Punkten auf der Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D, 21 Item-Version) [Hamilton, 1960].
- ▶ Klinische Entscheidung für die antidepressive Behandlung unabhängig von der Studie.
- ▶ Schriftliches und mündliches Einverständnis nach eingehender schriftlicher und mündlicher Aufklärung.
- ▶ Einwilligungsfähigkeit.

Ausschlusskriterien:

- ▶ Manische oder hypomanische Episode in der Vorgeschichte (bipolare Erkrankung).
- ▶ Psychotrope Medikation bei Studieneinschluss oder während einer Woche vor Studienbeginn (gfls. einwöchige Auswaschphase vor Studienbeginn). Erlaubt war vor und während der Studie eine Benzodiazepin-Medikation bis zu 20 mg Diazepam-Äquivalent täglich.
- ▶ Schwere internistische Erkrankungen sowie Erkrankungen, die eine SSRI-Medikation verbieten oder die Durchführung eines kombinierten Dex/CRH-Tests nicht sinnvoll auswertbar machen (z. B. schwere Nierenfunktionsstörung, schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Störungen der Gluco- oder Mineralo-Corticoidregulation).
- ▶ Schwangerschaft, Stillen oder unsichere Kontrazeption.

- ▶ Missbrauch oder Abhängigkeit von psychotropen Substanzen (außer Nikotin und Koffein) sowie hirnorganische oder schizophrene/schizoaffektive Erkrankung (diagnostische Operationalisierung ebenfalls mit SKID-I)

Patienten Klientel

Insgesamt wurden 80 Patienten, die sich selbständig zur Behandlung einer depressiven Symptomatik in der Poliklinik der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie vorstellten, von ihren behandelnden Ärzten überwiesen wurden oder sich aufgrund eines Studienaufrufes meldeten, zwecks Teilnahme an der Untersuchung gesehen. 65 von diesen 80 Patienten wurden im Zeitraum von Dezember 2002 bis März 2004 in zwei verschiedene Studien eingeschlossen. Parallel zur vorliegenden Untersuchung der HPA-Achse mit Citalopram fand ebenfalls eine Untersuchung mit Lithium statt.

Bei den 15 Patienten, die nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten, lagen folgende Gründe für die Nichtaufnahme vor (Tabelle 1):

Grund für Nichtteilnahme	Anzahl der betroffenen Patienten
Somatische Erkrankung, die die HPA-Achse beeinflussen	3
Nichtvorliegen einer Depression	4
Absage des Patienten	4
Nichterscheinen des Patienten zur ersten Visite	4

Tabelle 1: Auflistung gescreenter, aber nicht in die Studie aufgenommener Patienten

Alle Patienten, die initial gesehen wurden und nicht an der Studie teilnahmen, erhielten, wenn sie dies wünschten, ein adäquates Behandlungsangebot. Von den verbliebenen 65 Patienten, die für die Studienteilnahme in Frage kamen, wurden 62 ambulant und drei – aufgrund der Schwere der aktuellen depressiven Episode – stationär behandelt. Insgesamt wurden in der Studie mit Citalopram 34 Patienten eingeschlossen. Ein Patient wurde stationär behandelt, die anderen ambulant. Bei zwei Patienten stellte sich im Studienverlauf ein Alkoholmissbrauch heraus, welches den Studienabbruch nach sich zog. Den zwei Patienten wurde ein adäquates Behandlungsangebot für den Substanzmissbrauch gemacht. Ein Patient brach im Verlauf wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Schwindel und Übelkeit)

nach einmaliger Einnahme von 20 mg Citalopram ab. Ein weiterer Patient konnte aufgrund einer aufgetretenen somatischen Erkrankung (grippaler Infekt) nicht mehr teilnehmen.

Es schlossen 30 Patienten mit einem behandlungsbedürftigen, akuten depressiven Syndrom vom Schweregrad einer Major Depression (major depression nach DSM-IV), das im Rahmen einer depressiven Einzelepisode oder im Rahmen eines monopolen Verlaufs auftrat und über vier Wochen monotherapeutisch mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Citalopram behandelt wurde, die Studie ab. Von diesen 30 Patienten wurden die kompletten endokrinologischen Daten erhoben (siehe Tabelle 2).

Grund für Nichtteilnahme	Anzahl der betroffenen Patienten
Patienten insgesamt	34
Ausgeschlossene Patienten	2
Studienabbrecher	2
Studienvollender	30

Tabelle 2: Aufstellung der eingeschlossenen Patienten

Studienort und Mitarbeiter

Die Studien wurden als eines der Forschungsvorhaben in der psychiatrischen Poliklinik der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums „Carl Gustav Carus“ Dresden durchgeführt. Neben klinikeigenen Räumen wurden hierzu durch die Medizinische Fakultät der TU Dresden zusätzliche Forschungsräume zur Verfügung gestellt, die die Durchführung der Studien erleichterten. Die Studien hatten keinen externen Auftraggeber.

Die Studie wurde vom Oberarzt der Poliklinik der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums „Carl Gustav Carus“ Dresden, Priv.-Doz. Dr. med. T. Bschor geleitet. Weitere Studienmitarbeiter waren eine Stationsärztin, eine Psychologin, ein Psychologe und der Verfasser dieser Arbeit.

Studienablauf

Es erfolgte eine ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung über die unterschiedlichen Maßnahmen im Rahmen der Studie (siehe 1. Einverständniserklärung und Informati-

onsblatt für Patienten im Anhang). Folgende Untersuchungen wurden vor Studienbeginn durchgeführt (Eingangsuntersuchungen, siehe auch 2. Patientenerhebungsbogen im Anhang).

- SKID-I-Interview zur Diagnosebestätigung und zum Ausschluss weiterer Achse I-Diagnosen
- Depressions-Schweregrad mittels HAM-D (21 Item-Version)
- CGI (Clinical Global Impression Scale) (Schweregrad)
- BDI (Beck-Depression-Inventory)
- Erfassung folgender Covariablen:
 - Alter
 - Geschlecht
 - psychiatrische Komorbidität (Achse II-Diagnose erhoben mit SKID-II-Interview)
 - Dauer und Behandlung der Indexepisode bis Studieneinschluss
 - Anzahl früherer Phasen
 - Alter bei Erstmanifestation
 - Anzahl früherer psychiatrischer Hospitalisationen
 - internistische Erkrankungen
- ausführliche internistische und neurologische körperliche Untersuchung
- Körpertemperatur, Blutdruck, Puls, EKG
- Routine-Laboruntersuchung (Differentialblutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Nüchtern-Glukose, Schilddrüsenhormone T₃, T₄ und TSH, BSG)
- Schwangerschaftstest (β-HCG) bei Frauen

Direkt vor der Citalopram-Medikation (Tag 0, Baseline, U1) und am letzten Studientag (Tag 28, Follow up, U5) wurden die Patienten mit dem kombinierten Dex/CRH-Test (Beschreibung: siehe unten) untersucht (siehe [Abbildung 6](#)). Die Citalopram-Dosis betrug 20 mg/d in der ersten Woche und 40 mg/d ab Beginn der zweiten Woche (jeweils Einmalgabe am Morgen). Bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) konnte auf die Dosiserhöhung verzichtet bzw. diese auch wieder rückgängig gemacht werden. Direkt vor Beginn der Medikation und dann alle sieben Tage (siehe 3. Studienübersicht im Anhang) wurden zur Beurteilung der Response die Fremdbeurteilungsverfahren Hamilton-Depressions-Skala (HAM-D) [Hamilton, 1960] und Klinische und Globale Eindrucks-Skala (Clinical Global Impression rating scale, CGI) [Guy, 1976] sowie das Selbstbeurteilungsverfahren Beck-Depressions-Inventar (BDI) [Beck et al., 1961] erhoben (siehe [Abbildung 6](#)). Die Patienten

hatten ferner die Möglichkeit, sich jederzeit zusätzlich an die Klinik zu wenden (persönlich oder telefonisch, auch im Nachtdienst und am Wochenende über die diensthabenden Ärzte).

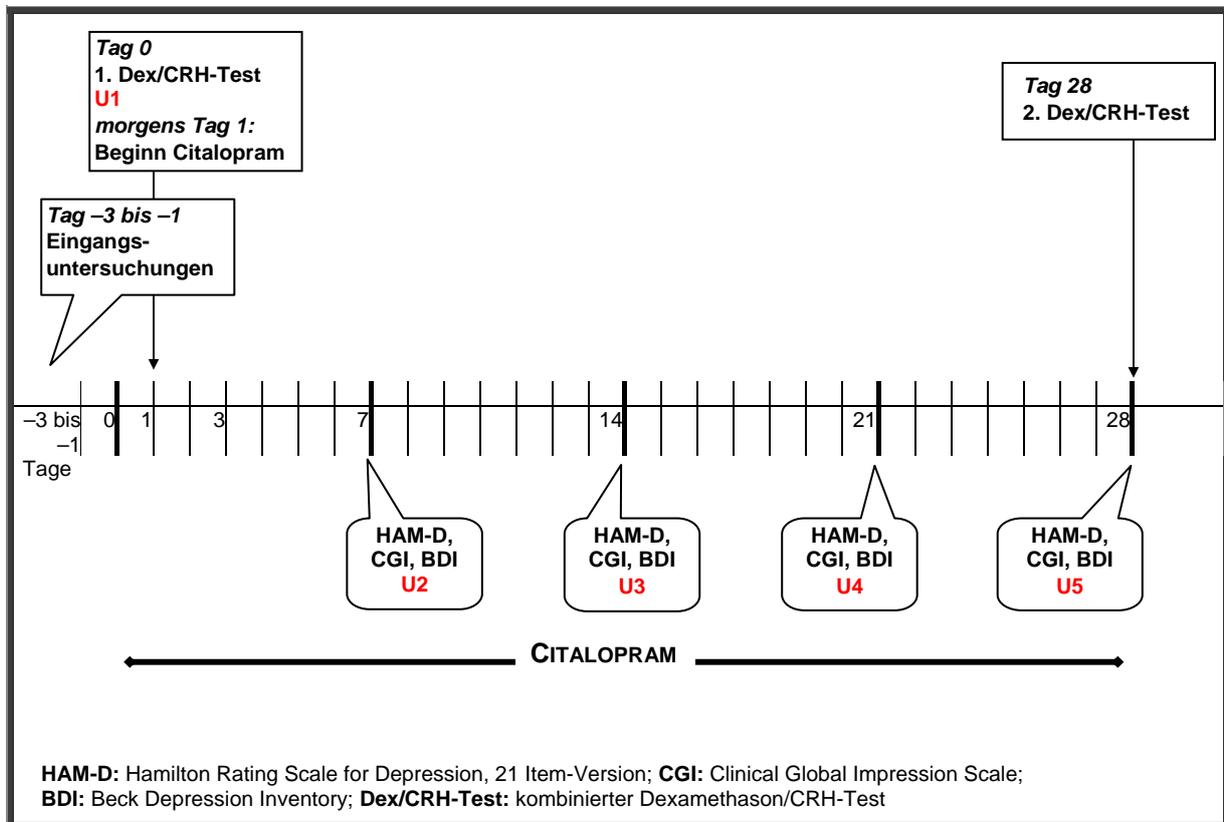


Abbildung 6: Studienablauf

3.3 Response

Um die zu messenden Veränderungen der HPA-Achse unter der Citalopram-Medikation mit einem Ansprechen auf die antidepressive Behandlung korrelieren zu können, war es wichtig, die Behandlungsresponse operationalisiert festzustellen. Es gibt keine allgemein akzeptierte Response-Definition im Rahmen der Depressionsbehandlung [Scott, 1991]. Response auf Antidepressiva wird häufig definiert als eine 50 %ige Reduktion des Ausgangswertes einer Depressionsskala, z. B. der Hamilton-Depressionsskala (HAM-D). Demgemäß ist ein unzureichendes Ansprechen eine weniger als 50 %ige Besserung des Ausgangswertes [Möller, 2004]. Tabelle 3 gibt eine Übersicht.

Response	50 % Besserung
Teilweise Response	25-49 % Besserung
Non-Response	< 25 % Besserung
Remission	maximal 7 Punkte HAM-D

Tabelle 3: Definitionen von Response und Remission [nach Möller, 2004]

In Anlehnung an obige Erläuterung wurde die Response als eine Reduktion des HAM-D um mindestens 50 % während des vierwöchigen Studienzeitraums definiert.

3.4 Der kombinierte Dex/CRH-Test und die HPA-Achsen-Hormone ACTH und Cortisol

Die HPA-Achsen-Hormone kann man unter verschiedenen Bedingungen und in verschiedenen Kompartimenten bestimmen (siehe Tabelle 4).

Kompartimente:	Serum, Liquor, Urin, Speichel
Bedingungen:	Cortisol _{basal} , ACTH _{basal} Dexamethason-Suppressions-Test CRH-Stimulationstest Kombinierter Dex/CRH-Test

Tabelle 4: Kompartimente und Bedingungen in der Bestimmung von HPA-Achsen-Hormonen

Der kombinierte Dex/CRH-Test in der vorliegenden Studie wurde entsprechend der etablierten Vorgehensweise durchgeführt [Heuser et al., 1994; Zobel et al., 2001]. Am Vorabend (Tag -1) der Untersuchung nahmen die Patienten um 23.00 Uhr oral eine Tablette 1,5 mg Dexamethason ein. Die Tablette war ihnen mit genauen mündlichen und schriftlichen Instruktionen sowie einer eingehenden Aufklärung über die möglichen Nebenwirkungen von Dexamethason am Ende der Eingangsuntersuchungen ausgehändigt und nach Hause mitgegeben worden. Am darauf folgenden Tag (Tag 0) durften die Patienten nach 12.30 Uhr keinen Kaffee oder Tee mehr zu sich nehmen und nicht mehr rauchen. Sie sollten den ganzen Tag

über keine ungewöhnlichen sportlichen Aktivitäten betreiben, da dies Auswirkungen auf die Auslenkung der HPA-Achse hat. Am Tag 0 wurde nach Einnahme eines standardisierten Mittagessens eine Venenverweilkanüle in eine Unterarmvene gelegt, von der eine Schlauchverlängerung durch ein kleines Loch in das Nebenzimmer führte. Diese so genannte „through the wall technique“ (siehe [Abbildung 7](#)) soll Stresseinflüsse auf den Patienten durch die Vorgänge der Blutabnahme und Probenverarbeitung und hieraus resultierende Beeinflussungen der Serumhormonkonzentrationen vermeiden helfen. Der venöse Zugang wurde während der Untersuchung durch eine heparinhaltige (0,4 IE Heparin/ml) NaCl 0,9 %-Infusion (80 ml/h) offen gehalten.

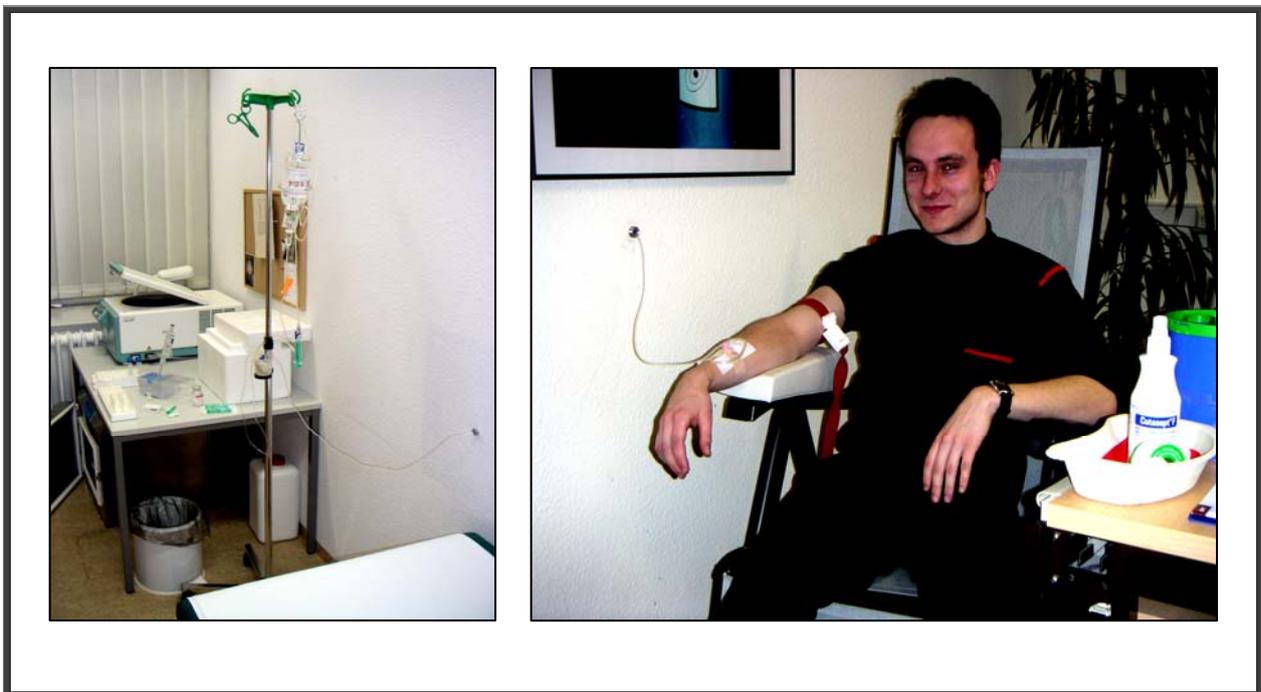


Abbildung 7: Testaufbau („through the wall technique“; links: Arbeitsplatz; rechts: der Doktorand bei einem Probelauf)

Wegen der circadianen Rhythmik der zu bestimmenden Hormone fand die Untersuchung immer zur selben Tageszeit statt. Um 15.00 Uhr erfolgte die erste Blutentnahme, die den Suppressionseffekt durch die Dexamethason-Medikation am Vorabend untersuchte. Direkt hiernach (15.02 Uhr) wurden über die Venenverweilkanüle 100 µg CRH intravenös injiziert. Nachfolgend wurde um 15.30 Uhr, 15.45 Uhr, 16.00 Uhr, 16.15 Uhr und 16.30 Uhr erneut Blut entnommen, um das Ausmaß des durch CRH-Injektion induzierte Cortisol- und ACTH-Anstieges zu bestimmen.

Aus allen Blutproben (je 10 ml) wurden ACTH und Cortisol bestimmt. Alle Röhrchen waren mit 150 µl Aprotinin (Trasilol) und 250 µl EDTA vorbestückt, um den Abbau der zu messen-

den Hormone zu hemmen. Wegen der Unbeständigkeit von ACTH erfolgten die Blutentnahmen in vorgekühlten Röhrchen auf Eis und wurden sofort kühlzentrifugiert (4°C, 4000 U, 7 Min.). Der Serumanteil wurde sofort abpipettiert und bei -80°C eingefroren.

Die Wiederholungsmessung mit dem Dex/CRH-Test wurde bei allen Patienten am Tag 28 (\pm 3 Tage) der Studie unabhängig von der Response oder Remission durchgeführt. Die Verfahrensweise beim 2. Dex/CRH-Test war äquivalent zur Eingangsuntersuchung. Am Vorabend des Studienendes applizierten sich die Patienten um 23.00 Uhr 1,5 mg Dexamethason oral. Am darauf folgenden Tag galten für diese Patienten wie schon beim 1. DST besondere Verhaltensregeln (keine intensiven sportlichen Aktivitäten, nach 12.30 Uhr keinen Kaffee oder Tee trinken, nicht rauchen). Die Blutentnahme erfolgte wiederum um 15.00 Uhr. Direkt hier nach (15.02 Uhr) wurden erneut über eine Venenverweilkanüle 100 μ g CRH i.v. injiziert. Nachfolgend wurde wiederum um 15.30 Uhr, 15.45 Uhr, 16.00 Uhr, 16.15 Uhr und 16.30 Uhr erneut Blut entnommen, um das Ausmaß des durch CRH-Injektion induzierte Cortisol- und ACTH-Anstieges zu bestimmen.

3.5 Laboranalysen

Die Laboranalysen auf ACTH und Cortisol wurden nach Ende der gesamten Studie in einem gemeinsamen Ansatz durchgeführt. Hierfür bestand eine Kooperation mit dem Labor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München (Priv.-Doz. Dr. Manfred Uhr), das über sehr große Erfahrung in der Laboranalyse des kombinierten Dex/CRH-Tests verfügt. Die Cortisol-Konzentration wurde mit kommerziell erhältlichen Radioimmunoassay (RIA, ICN Biomedicals, Carson, Kalifornien, USA) bestimmt. Die Bestimmungsuntergrenze lag bei 0,3 ng/ml Serum, die Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten für 20 und 40 ng/ml waren $< 7\%$. Die ACTH-Konzentrationen wurden mit einem extraktionsfreien immunoradiometrischen Assay (Nichols Institute, San Juan Capistrano, Kalifornien, USA) mit einer Bestimmungsuntergrenze von 4,0 pg/ml und einem Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten für 20 pg/ml von $< 8\%$ durchgeführt.

3.6 Statistische Analyse der Daten

Die statistischen Berechnungen wurden in Kooperation mit dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München (Dr. Marcus Ising) durchgeführt.

Zur Auswertung des Konzentrationsverlaufs der Hormone ACTH und Cortisol werden drei Werte bestimmt (siehe Abbildung 8): Der Peak-Wert gibt den Maximalwert des Hormons

nach CRH-Stimulation an, die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) repräsentiert den Gesamtverlauf der Hormonkonzentration im Verlaufe der Untersuchung und wurde berechnet als natürlicher Logarithmus der Fläche unter der Kurve aus den sechs Cortisol- bzw. ACTH-Bestimmungen, die über die Trapez-Regel approximiert wurde. Dabei werden ein Netto (Net)- und ein Total-Wert unterschieden. Der Net-Wert spiegelt den Gesamtverlauf der Hormonkonzentrationsstimulation wieder ohne Einbeziehung des Ausgangsniveaus. Er zeigt also den Konzentrationsverlauf ohne Einbeziehung des Basiswertes auf, da dieser abgezogen wird. Der Total-Wert berücksichtigt die Ausgangssituation in dem über die Zeit aufgenommenen Konzentrationsprofil. Der Basiswert ist mit einbezogen. Der Delta-Wert ist ein Maß für den Anstieg nach der CRH-Stimulation und berechnet sich aus der Differenz des individuellen Peak-Wertes minus des 15.00 Uhr-Wertes (direkt vor der CRH-Injektion). Darüber hinaus wurde der Cortisol/ACTH-Quotient bestimmt, der ein Maß für die Reagibilität der Nebennierenrinde ist [Holsboer et al., 1995] und der angibt, wie viel Cortisol pro Pikogramm ACTH von der Nebennierenrinde ausgeschüttet wird.

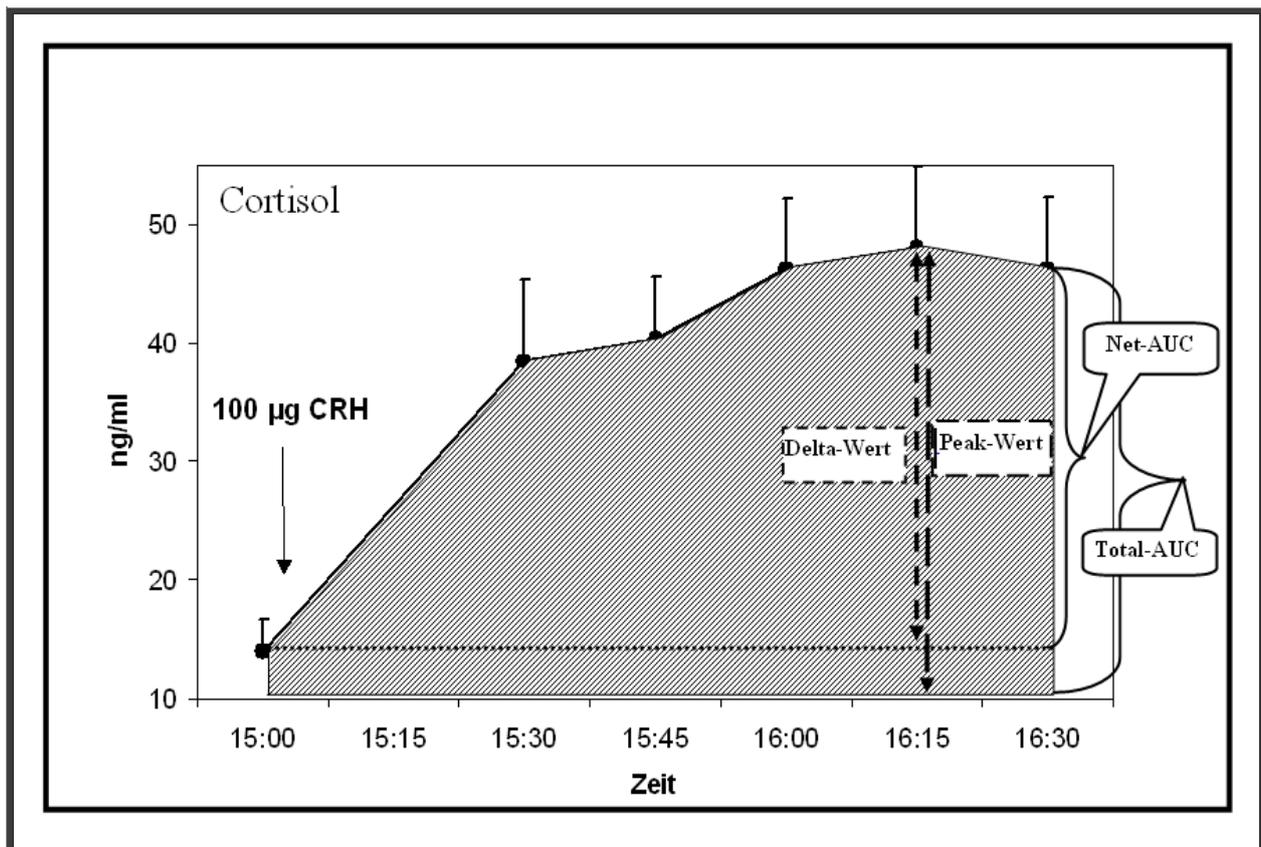


Abbildung 8: Auswertung des kombinierten Dex/CRH-Tests

3.7 Systematische Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)

Jede potentiell wirksame medikamentöse Behandlung birgt das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in sich, die dann einen wichtigen Faktor bei der Bewertung der eingesetzten Therapie darstellen. Zu allen Untersuchungszeitpunkten wurden systematisch unerwünschte Arzneimittelwirkungen erfasst. Dies geschah zum einen an den einzelnen Untersuchungszeitpunkten, indem der Patient vom jeweiligen Untersucher zu UAW sowie deren Anzahl, Art und Schwere befragt wurde. Darüber hinaus wurde die Schwere der UAW standardisiert durch das Rating im Teil „Therapeutischer Effekt“ des CGI erfasst.

4. Ergebnisse

4.1 Vorbemerkung

Alle ACTH-Werte unterhalb des Detektionslimits von 2 pg/ml wurden als 2 pg/ml gewertet. Dies betrifft jedoch nur vereinzelte unstimulierte 15-Uhr ACTH-Konzentrationen des zweiten Dex/CRH-Tests.

4.2 Beschreibung der Gesamtstichprobe (demografische und klinische Daten)

Insgesamt wurden 34 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie eingeschlossen. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um (bis auf einen Patienten, der stationär behandelt wurde) ambulant in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Fakultät „Carl Gustav Carus“ an der Technischen Universität Dresden betreute Patienten. Das Patientenkollektiv (N=30), welches die Studie abschloss, setzte sich aus sechs Männern und 24 Frauen zusammen. Das durchschnittliche Alter betrug $43,80 \pm 13,77$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung), das Alter bei Erstmanifestation der Major Depression $36,13 \pm 15,66$ Jahre. Die Index-Episode dauerte durchschnittlich $11,63 \pm 12,17$ Monate. Die Anzahl der vorherigen depressiven Episoden betrug im Durchschnitt $1,40 \pm 1,38$ (siehe Tabelle 5).

	Gesamt (N=30)
Alter (Jahre)	43,80 (13,77)
Ersterkrankungsalter (Jahre)	36,13 (15,66)
Anzahl der vorherigen Episoden	1,40 (1,38)
Dauer der Index-Episode (Monate)	11,63 (12,17)
HAM-D bei Studienbeginn	21,87 (4,93)
BDI bei Studienbeginn	23,23 (8,27)
CGI bei Studienbeginn	5,63 (0,62)
<hr/>	
Geschlecht (m:w)	6:24
Erste Episode: rezidivierende Depression	10:20
<hr/>	
HAM-D: Hamilton Rating Scale for Depression, 21 Item-Version; CGI: Clinical Global Impression Scale; BDI: Beck Depression Inventory	

Tabelle 5: Demografische und klinische Daten (Mittelwert \pm Standardabweichung) der 30 Patienten mit einer akuten depressiven Episode vom Schweregrad einer Majoren Depression

4.3 Psychopathologische Daten

4.3.1 *Vor der Behandlung mit Citalopram*

Der Schweregrad der Majoren Depression der Patienten betrug vor Studienbeginn auf der Hamilton-Depressions-Skala (HAM-D) im Durchschnitt $21,87 \pm 4,93$ bei einer Spanne zwischen 15-30, im Beck-Depressions-Inventar (BDI) $23,23 \pm 8,27$ und in der Globalen-Eindrucks-Skala (CGI) $5,63 \pm 0,62$ (siehe Tabelle 5).

4.3.2 *28 Tage nach pharmakotherapeutischer Behandlung mit Citalopram*

Von den in der Studie eingeschlossenen 30 Patienten respondierten 28 Tage nach Beginn der antidepressiven Pharmakotherapie mit Citalopram 23 Patienten (gemäß den Response-Kriterien in Tabelle 3). Siebzehn Patienten zeigten sogar eine Remission (maximal 7 Punkte in HAM-D). Bereits am Tag 7 zeigten sich in den verwendeten psychopathologischen Skalen signifikante Verbesserungen (siehe Tabelle 6 und Abbildung 9).

	HAM-D	Wilcoxon's matched pairs Test p*	BDI	Wilcoxon's matched pairs Test p*	CGI	Wilcoxon's matched pairs Test p*
Tag 0	21,87 (4,93)	-----	23,23 (8,27)	-----	5,63 (0,62)	-----
Tag 7	14,70 (5,67)	0,000	16,50 (9,30)	0,000	5,20 (0,71)	0,016
Tag 14	10,63 (4,64)	0,000	13,67 (8,66)	0,000	4,73 (0,58)	0,000
Tag 21	9,90 (5,63)	0,000	10,83 (7,23)	0,000	4,14 (0,92)	0,000
Tag 28	7,77 (4,94)	0,000	9,83 (6,82)	0,000	3,90 (1,13)	0,000

HAM-D: Hamilton Rating Scale for Depression, 21 Item-Version; **CGI:** Clinical Global Impression Scale;
BDI: Beck Depression Inventory; *: Vergleich jeweils zu Tag 0

Tabelle 6: HAM-D, BDI und CGI initial und im Verlauf der Behandlung mit Citalopram

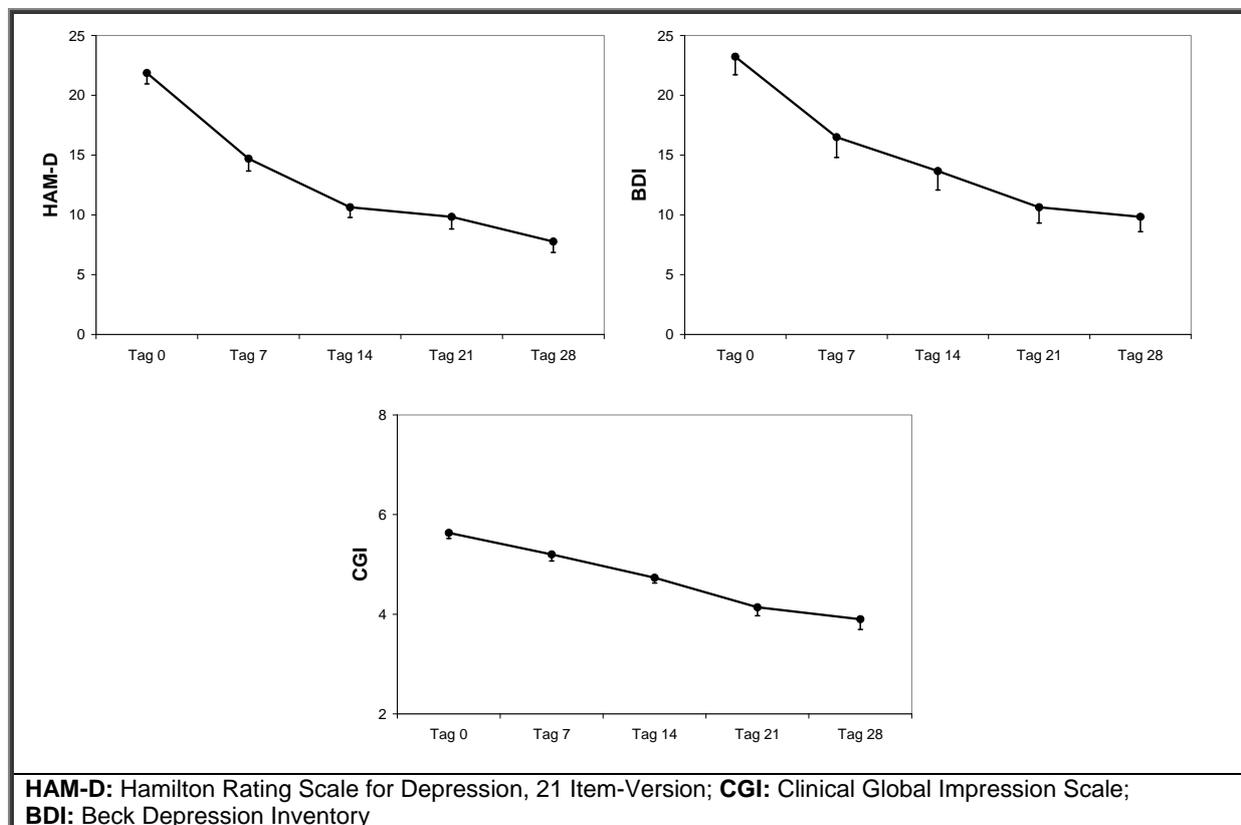


Abbildung 9: HAM-D, BDI und GCI initial und im Verlauf der Behandlung mit Citalopram

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Geschlechts und der Unterscheidung Einzelepisode (erste depressive Episode) und rezidivierende Depression zwischen Respondern und Non-Respondern (Fisher's Exact Test, $p=1,00$ bzw. $0,66$). Responder und Non-Responder unterschieden sich ebenso nicht statistisch signifikant in Bezug auf Alter, Alter bei Erstmanifestation der Majoren Depression, Anzahl der vorherigen depressiven Episoden, Dauer der Indexepisode, Schweregrad der Majoren Depression auf der Hamilton-Depressions-Skala, Clinical Global Impression Scale und dem Beck Depression Inventory (siehe [Tabelle 7](#)).

	Responder (N = 23)	Non-Responder (N = 7)	Mann-Whitney-U-Test (p, zweiseitig)
Alter (Jahre)	41,48 (10,57)	51,43 (20,44)	0,12
Ersterkrankungsalter (Jahre)	33,53 (13,51)	45,00 (19,90)	0,12
Anzahl der vorherigen Episoden	1,43 (1,41)	1,29 (1,38)	0,86
Dauer der Index-Episode (Monate)	11,39 (13,52)	12,43 (6,68)	0,24
HAM-D bei Studienbeginn	21,61 (5,38)	22,71 (3,20)	0,35
BDI bei Studienbeginn	22,30 (8,62)	26,29 (6,63)	0,20
CGI bei Studienbeginn	5,61 (0,66)	5,71 (0,49)	0,56
			Fisher-Exact-Test (p, zweiseitig)
Geschlecht (m:w)	5:18	1:6	1,00
Erste Episode: rezidivierende Depression	7:16	3:4	0,66
HAM-D: Hamilton Rating Scale for Depression, 21 Item-Version; CGI: Clinical Global Impression Scale; BDI: Beck Depression Inventory			

Tabelle 7: Demografische und klinische Daten (Mittelwert \pm Standardabweichung) der 30 Patienten mit einer akuten depressiven Episode vom Schweregrad einer Majoren Depression getrennt nach Respondern und Non-Respondern

4.4 Verträglichkeit und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Ein wichtiger Faktor bei der Bewertung einer pharmakologischen Therapie ist das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Aus diesem Grund wurden im Rahmen dieser Studie die auftretenden Nebenwirkungen in den Studien je Patient systematisch einzeln erfasst. Im zeitlichen Rahmen der Studie brach ein Patient seine medikamentöse Behandlung aufgrund von UAW ab. Nach einmaliger Einnahme (Dosis: 20 mg) beklagte der Patient große Unruhe und Schweißausbrüche. Die Tabelle 8 gibt die aufgetretenen Nebenwirkungen einzeln für die Patienten an.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	Untersuchungstermine			
	7. Tag (U2)	14. Tag (U3)	21. Tag (U4)	28. Tag (U5)
Schwindel	1	0	2	0
Übelkeit, Erbrechen	9	9	3	2
Sonstige gastrointestinale UAW (Diarrhöe, Obstipation, Magendruck, Völlegefühl)	5	4	2	2
Sexuelle Dysfunktion	0	2	1	1
Kopfschmerzen	5	4	0	0
Schlafprobleme	3	3	4	3
Mundtrockenheit	0	3	2	0
Innere Unruhe	8	10	3	2
Vermehrtes Gähnen	0	1	0	0
Schwitzen	2	0	0	1
Müdigkeit	4	3	4	2
Sonstige UAW	4	2	2	3

Tabelle 8: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen erfasst zu den unterschiedlichen Untersuchungsterminen

4.5 Endokrinologische Daten

4.5.1 *Vor der Behandlung mit Citalopram*

Gemäß Studienprotokoll wurden alle Patienten vor Beginn der Behandlung mit Citalopram mit dem kombinierten Dexamethason/CRH-Test untersucht. Die durchschnittliche ACTH-Konzentration kurz vor CRH-Injektion (nach Suppression durch 1,5 mg Dexamethason am

Vorabend) betrug $14,95 \pm 4,31$ pg/ml. Die durchschnittliche Cortisolkonzentration kurz vor der CRH-Injektion betrug $14,51 \pm 7,20$ ng/ml. Die Net-AUC-Werte für ACTH nach Stimulation mit CRH lagen bei durchschnittlich 732 ± 965 , für Cortisol bei 3.449 ± 3.297 . Der Cortisol/ACTH-Quotient als Maß für die Reagibilität der Nebennierenrinde betrug vor der CRH-Injektion $1,03 \pm 0,54$, der Net-AUC-Wert des Quotienten $6,21 \pm 5,87$. Zur Übersicht und für die Total-AUC-Werte: siehe Tabelle 9.

4.5.2 28 Tage nach pharmakotherapeutischer Behandlung mit Citalopram

Es waren Follow-up-Daten von allen 30 Patienten verfügbar. Die durchschnittliche maximale ACTH-Konzentration vor CRH-Injektion betrug in der 28 Tage späteren Wiederholungsuntersuchung $9,38 \pm 5,77$ pg/ml, die durchschnittliche Cortisol-Konzentration $21,87 \pm 21,99$ ng/ml. Die Net-AUC-Werte für ACTH lagen bei durchschnittlich 549 ± 391 , für Cortisol 2932 ± 3154 . Der Cortisol/ACTH-Quotient betrug vor der CRH-Injektion $4,1 \pm 4,07$, der Net-AUC-Wert des Quotienten $4,87 \pm 5,05$ (siehe Tabelle 9).

In der Follow-up-Untersuchung 28 Tage später zeigten sich somit statistisch signifikant niedrigere ACTH-Werte vor CRH-Stimulation (pre CRH) ($p=0,000$, Wilcoxon's matched pairs test) (siehe Tabelle 6 und Abbildung 8). Derselbe Zusammenhang zeigte sich auch nach CRH-Stimulation für die Total AUC ($p=0,01$). Der pre-CRH-Wert für Cortisol war in der Follow-up-Untersuchung hingegen signifikant höher ($p=0,03$). Nach CRH-Stimulation konnte kein Effekt in der Cortisol-Antwort beobachtet werden. Dort zeigten sich ähnliche Ergebnisse nach 28 Tagen wie vor Beginn der antidepressiven Pharmakotherapie mit Citalopram (siehe Abbildung 9). Demzufolge stieg der Cortisol/ACTH-Quotient nach 28 Tagen der Behandlung deutlich an.

	Citalopram (N=30)		Wilcoxon's matched pairs Test
	Baseline	Follow-up	p
<u>ACTH</u>			
<u>pre CRH</u>	14,95 (4,31) pg/ml	9,38 (5,77) pg/ml	0,000
<u>Total AUC</u>	2.077 (1.260)	1.393 (485)	0,010
<u>Net AUC</u>	732 (965)	549 (391)	0,734
<u>Cortisol</u>			
<u>pre CRH</u>	14,51 (7,20) ng/ml	21,87 (21,99) ng/ml	0,026
<u>Total AUC</u>	4.755 (3.411)	4.901 (3.688)	0,813
<u>Net AUC</u>	3.449 (3.297)	2.932 (3.154)	0,405
<u>Cortisol/ACTH</u>			
<u>pre CRH</u>	1,03 (0,54)	4,1 (4,07)	0,000
<u>Total AUC</u>	2,33 (1,41)	3,69 (2,67)	0,020
<u>Net AUC</u>	6,21 (5,87)	4,87 (5,05)	0,147

Tabelle 9: Ergebnisse des kombinierten Dex/CRH-Tests vor und nach 28-tägiger Behandlung mit Citalopram

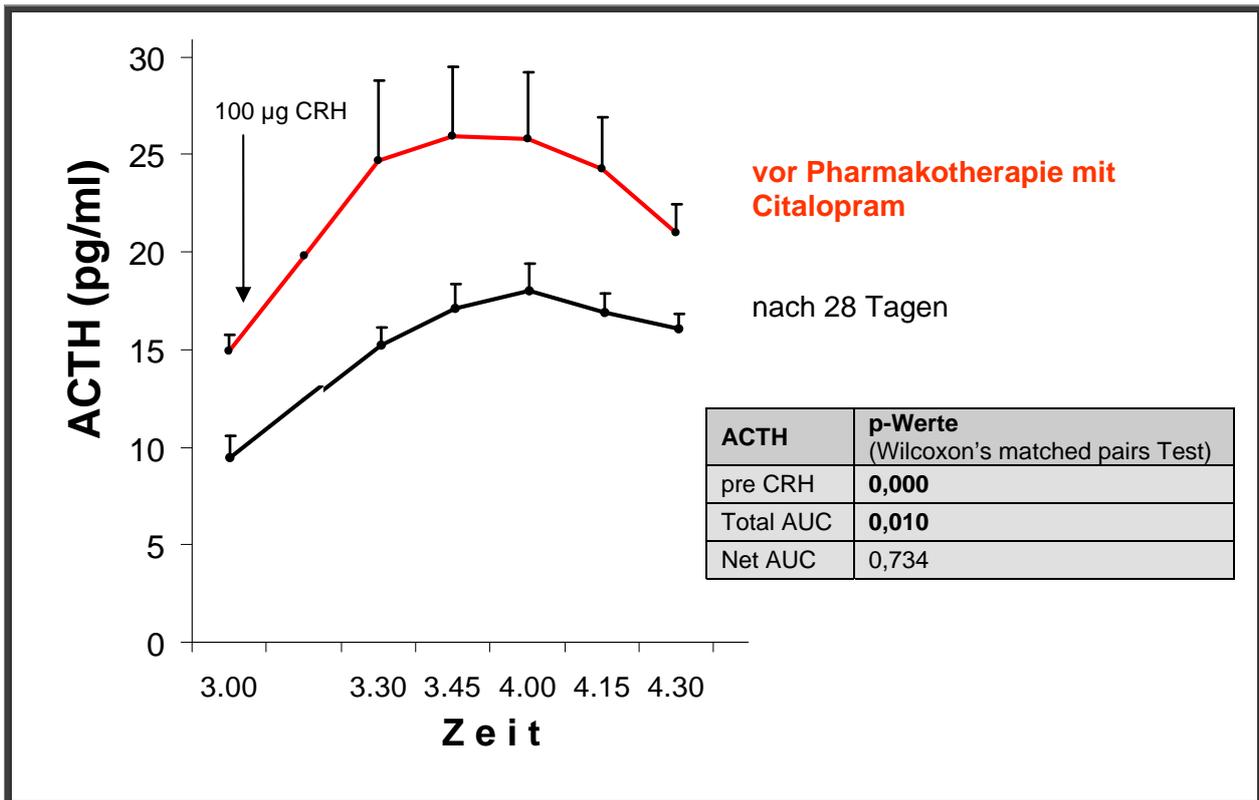


Abbildung 10: ACTH-Werte vor und 28 Tage nach Behandlung mit Citalopram (N=30)

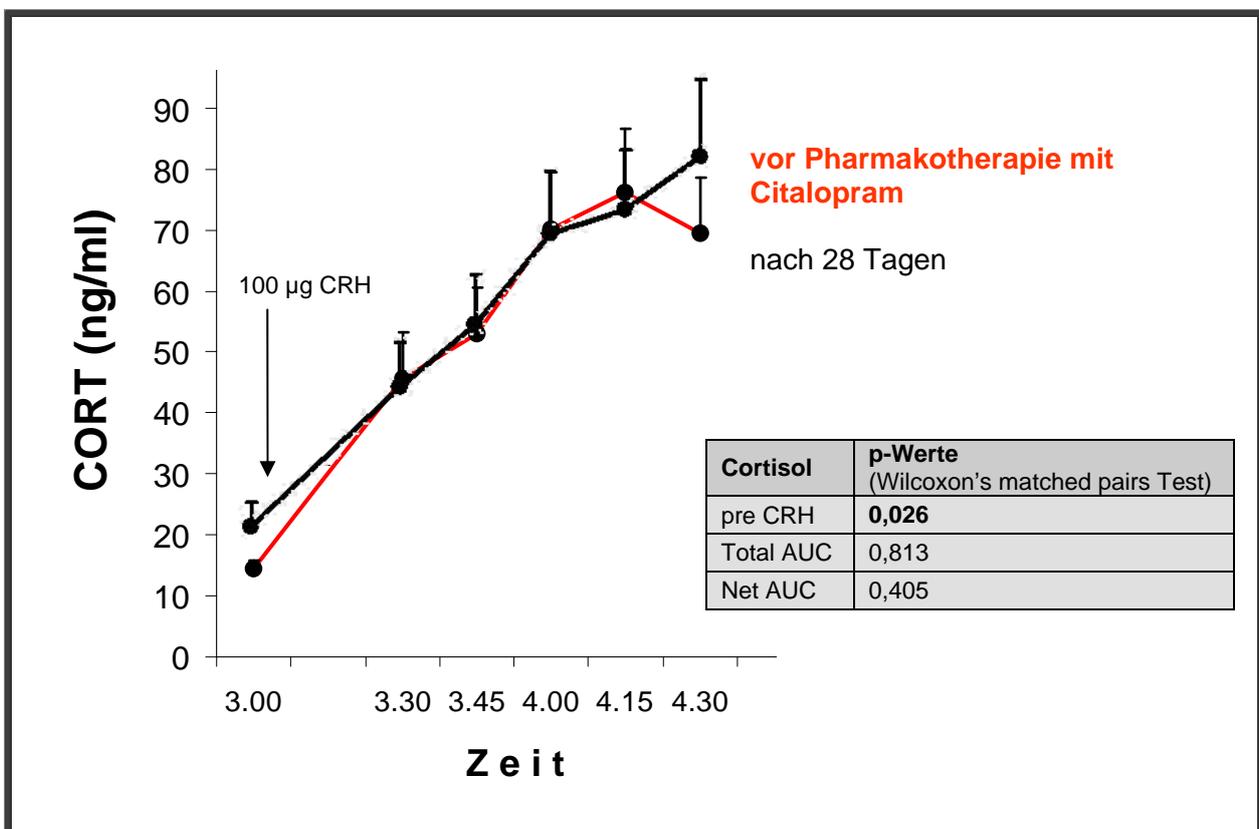


Abbildung 11: Cortisol-Werte vor und 28 Tage nach Behandlung mit Citalopram (N=30)

4.6 Vergleich Responder versus Non-Responder bezüglich der endokrinologischen Daten

Es zeigten sich keine fundamentalen Unterschiede bezüglich der ACTH- und Cortisol-Antwort nach CRH-Stimulation sowohl vor als auch nach der antidepressiven Pharmakotherapie mit Citalopram bei Respondern und Non-Respondern (siehe Tabelle 10 und 11).

Es zeichneten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zwischen Non-Respondern und Respondern bezogen auf die untersuchten neuroendokrinen Parameter ab (siehe Tabelle 12 und 13).

	Nur Responder (N=23)		Wilcoxon's matched pairs Test
	Baseline	Follow-up	p
<u>ACTH</u>			
<u>pre CRH</u>	15,51 (4,71) pg/ml	10,08 (5,96) pg/ml	0,003
<u>Total AUC</u>	2.192 (1.418)	1.398 (507)	0,004
<u>Net AUC</u>	796 (1.086)	491 (403)	0,670
<u>Cortisol</u>			
<u>pre CRH</u>	14,79 (7,51) ng/ml	23,54 (24,93) ng/ml	0,073
<u>Total AUC</u>	4.518 (3.214)	4.273 (3.170)	0,738
<u>Net AUC</u>	3.187 (3.126)	2.154 (2.125)	0,094
<u>Cortisol/ACTH</u>			
<u>pre CRH</u>	1,01 (0,54)	4,24 (4,45)	0,003
<u>Total AUC</u>	2,11 (1,04)	3,31 (2,43)	0,018
<u>Net AUC</u>	6,54 (5,55)	4,44 (5,26)	0,064

Tabelle 10: Ergebnisse des kombinierten Dex/CRH-Tests vor und nach Behandlung mit Citalopram nur für Responder

	Nur Non-Responder (N=7)		Wilcoxon's matched pairs Test
	Baseline	Follow-up	p
<u>ACTH</u>			
<u>pre CRH</u>	13,10 (1,84) pg/ml	7,08 (4,79) pg/ml	0,043
<u>Total AUC</u>	1.701 (306)	1.379 (440)	0,128
<u>Net AUC</u>	522 (325)	741 (300)	0,091
<u>Cortisol</u>			
<u>pre CRH</u>	13,61 (6,53) ng/ml	16,39 (3,39) ng/ml	0,176
<u>Total AUC</u>	5.536 (4.175)	6.964 (4.736)	0,398
<u>Net AUC</u>	4.312 (3.946)	5.489 (4.646)	0,398
<u>Cortisol/ACTH</u>			
<u>pre CRH</u>	1,09 (0,58)	3,63 (2,67)	0,028
<u>Total AUC</u>	3,06 (2,20)	4,93 (3,25)	0,043
<u>Net AUC</u>	5,11 (7,17)	6,23 (4,39)	0,735

Tabelle 11: Ergebnisse des kombinierten Dex/CRH-Tests vor und nach Behandlung mit Citalopram nur für Non-Responder

	Responder (N=23)	Non-Responder (N=7)	Mann-Whitney- U-Test (p, zweiseitig)
<u>ACTH</u>			
<u>pre CRH</u>	15,51 (4,71) pg/ml	13,10 (1,84) pg/ml	0,211
<u>Total AUC</u>	2.192 (1.418)	1.701 (306)	0,980
<u>Net AUC</u>	796 (1.086)	522 (325)	0,825
<u>Cortisol</u>			
<u>pre CRH</u>	14,79 (7,51) ng/ml	13,61 (6,53) ng/ml	0,825
<u>Total AUC</u>	4.518 (3.214)	5.536 (4.175)	0,573
<u>Net AUC</u>	3.187 (3.126)	4.312 (3.946)	0,641
<u>Cortisol/ACTH</u>			
<u>pre CRH</u>	1,01 (0,54)	1,09 (0,58)	0,750
<u>Total AUC</u>	2,11 (1,04)	3,06 (2,20)	0,270
<u>Net AUC</u>	6,54 (5,55)	5,11 (7,17)	0,864

Tabelle 12: Ergebnisse des kombinierten Dex/CRH-Tests im Vergleich von (späteren) Respondern und Non-Respondern vor Behandlung mit Citalopram

	Responder (N=23)	Non-Responder (N=7)	Mann-Whitney- U-Test (p, zweiseitig)
<u>ACTH</u>			
<u>pre CRH</u>	10,08 (5,96) pg/ml	7,08 (4,79) pg/ml	0,350
<u>Total AUC</u>	1.398 (507)	1.379 (440)	0,787
<u>Net AUC</u>	491 (403)	741 (300)	0,082
<u>Cortisol</u>			
<u>pre CRH</u>	23,54 (24,93) ng/ml	16,39 (3,39) ng/ml	0,980
<u>Total AUC</u>	4.273 (3.170)	6.964 (4.736)	0,135
<u>Net AUC</u>	2.154 (2.125)	5.489 (4.646)	0,066
<u>Cortisol/ACTH</u>			
<u>pre CRH</u>	4,24 (4,45)	3,63 (2,67)	0,641
<u>Total AUC</u>	3,31 (2,43)	4,93 (3,25)	0,178
<u>Net AUC</u>	4,45 (5,26)	6,23 (4,39)	0,477

Tabelle 13: Ergebnisse des kombinierten Dex/CRH-Tests für Responder und Non-Responder nach Behandlung mit Citalopram

5. Diskussion

5.1 Methodische Stärken und Schwächen der vorliegenden Untersuchung

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist gewiss, dass die Mehrzahl der Patienten nicht vorbehandelt war (weder psychopharmakologisch noch psychotherapeutisch). Eine Vorbehandlung könnte durchaus die Psychopathologie und die Neurobiologie ändern, insbesondere auch die HPA-Achse, selbst im Falle der Non-Response. Ebenfalls kann die sehr geringe Abbruchrate als positiver Faktor herausgestellt werden. Dadurch gehen weniger Informationen verloren und es wird einer Selektion entgegengewirkt.

In der vorgestellten Untersuchung wurde sehr viel Wert auf die Sicherung der Diagnosen gelegt, das genaue Procedere ist im Methodenteil dargelegt. Ebenfalls wurde die Messung des Behandlungserfolgs operationalisiert anhand von sowohl Selbst- als auch Fremd-Rating-Skalen durchgeführt. Der endokrinologische Teil der Arbeit (Dex/CRH-Test) wurde in allen Teilen nach den modernsten und methodisch hochwertigsten Standards durchgeführt. Der kombinierte Dex/CRH-Test ist der am besten geeignete endokrinologische Test für die Untersuchung der HPA-Achse bei depressiven Patienten. Die Laboranalysen erfolgten im Labor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie, dem deutschen Referenzzentrum für neuroendokrinologische psychiatrische Forschung. Hier wurden auch die statistischen Analysen vorbereitet. Mit einer Ausnahme wurden alle Patienten ambulant behandelt und repräsentieren so die Mehrzahl der depressiven Patienten in Deutschland.

Allerdings besitzt diese Arbeit auch methodische Mängel, welche die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränken. Eine Placebokontrolle der Ergebnisse gab es nicht, so dass letztendlich Vergleiche zwischen depressiven und nicht-depressiven Probanden weder mit Blick auf die antidepressive Wirksamkeit des Medikaments noch mit Blick auf die HPA-Achse erfolgen konnten. Als Konsequenz der fehlenden Placebokontrolle ist eine weitere Limitation der Untersuchung darin zu sehen, dass sowohl die Rater als auch die Patienten nicht verblindet waren.

Zwischen Abschluss und Auswertung der vorliegenden Arbeit, wurde eine ähnliche Arbeit von Nikisch und Mitarbeitern [2005] publiziert, so dass die hier vorliegende Untersuchung nicht mehr Originalität für alle Details beanspruchen kann. Aufgrund der hohen Varianz neurobiologischer Befunde bei depressiven Patienten [Belmaker und Agam, 2008] sind jedoch Replikationsstudien in diesem Bereich zwingend erforderlich. Zudem unterscheidet sich die

hier präsentierte Studie in mehreren zentralen Punkten von der Arbeit der Gruppe um Nikisch: Es kann auf eine größere Fallzahl mit ambulant behandelten Patienten verwiesen werden, also mit dem Teil, der die Mehrzahl depressiv behandelter Patienten repräsentiert. Fast alle Patienten sind nicht antidepressiv vorbehandelt, so dass hieraus keine Beeinflussung der HPA-Achse schon vor Studienbeginn resultieren kann [Nikisch et al., 2005].

5.2 Klinische Wirksamkeit

Von den 30 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, respondi­erten - gemäß den Responsekriterien - 23 Patienten (76,7 %) innerhalb von vier Wochen nach Beginn der antidepressiven Pharmakotherapie mit Citalopram. Jedoch sollte die vorliegende Studie nicht die Wirksamkeit einer Behandlung mit Citalopram nachweisen und wies daher auch kein dafür geeignetes Design auf (fehlender Kontrollarm). Im Vergleich zu den bekannten Response-Raten von SSRI [Bschor und Adli, 2008] zeigt diese Studie eine eher hohe Ansprechrate. Auch im Vergleich zu den Studien von Nikisch et al. [2005] und Nickel et al. [2003] waren die vorliegenden Response-Raten größer (Nikisch et al.: Response-Rate von 45 %; Nickel et al.: Response-Rate von 45 %).

Eine mögliche methodische Ursache könnte unter anderem das unverblindete Design mit dem Fehlen eines Placeboarms sein, so dass bei Behandelten und Behandlern aufgrund des Wissens um einen tatsächlichen Wirkstoff der Placeboeffekt eine relevante Rolle spielt. Auch die studienbedingte intensive Betreuung der Patienten kann maßgeblich zur nicht-pharmakologisch bedingten Besserung der Depression beitragen.

Die hohe Response-Rate kann aber auch damit begründet werden, dass die Patienten, die an der Studie teilnahmen, kaum vorbehandelt, also kaum therapieresistent waren. Es ist bekannt, dass ein weniger vorbehandelter Patient (wenige oder keine antidepressive Vorbehandlung) eine höhere Chance auf Response hat, als ein mit mehreren Antidepressiva (erfolglos) vorbehandelter Patient [Souery et al., 2007; Bschor, 2008 a].

Responder und Non-Responder unterschieden sich nicht statistisch signifikant hinsichtlich klinischer und demografischer Daten (Alter, Alter bei Erstmanifestation der Majoren Depression, Geschlecht, Dauer der Indexepisode, Anzahl der vorherigen depressiven Episoden, Schweregrad der Majoren Depression auf der Hamilton-Depressions-Skala, Beck-Depressions-Inventar und der Clinical Global Impression Scale vor Beginn der antidepressi-

ven Pharmakotherapie mit Citalopram). Hauptaugenmerk der vorliegenden Studie galt jedoch den nachfolgenden Fragestellungen:

5.3 ad Fragestellung 1:

Kann unter einer Behandlung mit dem SSRI Citalopram bei depressiven Patienten ein Rückgang der Stimulierbarkeit der HPA-Achse, gemessen mit dem Dex/CRH-Test, gezeigt werden und gilt die Normalisierung der HPA-Achse unter der antidepressiven Pharmakotherapie mit Citalopram auch für ambulant behandelte und überwiegend weniger vorbehandelte depressive Patienten?

In der vorliegenden Studie gab es keine Kontrollgruppe, so dass die neuroendokrino- logischen Ausgangswerte nicht mit denen nicht-depressiver Patienten verglichen werden kön- nen. Zur Einschätzung, ob das untersuchte Patientenkollektiv depressionstypische HPA- Achse-Werte aufwies, ist daher ein Vergleich mit Vorstudien sinnvoll.

In einer ähnlichen Studie allerdings mit trizyklischen Antidepressiva wurde zusätzlich zu der Patientengruppe noch eine Kontrollgruppe untersucht [Holsboer-Trachsler et al., 1991]. Hier war die AUC für Cortisol und ACTH initial signifikant höher für die depressiven Patienten als für die gesunden Kontrollen (AUC Cortisol 9400 ± 7600 vs. 3100 ± 3600 ; AUC ACTH 4900 ± 1400 vs. 2600 ± 900) [Holsboer-Trachsler et al., 1991]. In der vorliegenden Studie waren die AUC-Werte für Cortisol und ACTH vor Behandlungsbeginn kleiner im Vergleich zum depres- siven Patientenkollektiv von Holsboer-Trachsler et al. (AUC Cortisol 4518 ± 3214 ; AUC ACTH 2192 ± 1418).

Insgesamt lässt sich aus der gegenwärtigen Datenlage allerdings kein Referenzbereich für die AUC von ACTH und Cortisol im kombinierten Dex/CRH-Test ableiten. Ein Grenzwert für eine depressionstypische Erhöhung der Hormone lässt sich nicht benennen. Die Ausgangs- werte der hier untersuchten Patienten lagen dennoch niedriger, als bei den Patienten, der bislang berichteten Untersuchungen und eher im Bereich der Normalkollektive. Ausgehend von diesem eher niedrigen Niveau kam es in der hier präsentierten Studie zu einem signifi- kanten Rückgang der AUC total für ACTH, jedoch zu keiner signifikanten Veränderung der AUC total von Cortisol (jedoch zu einem signifikanten Anstieg des Cortisol-Wertes vor der CRH-Injektion) (Tabelle 9).

Bezogen auf die AUC zeigten Holsboer-Trachsler et al. nach einer sechswöchigen Behandlung mit 200 mg/d Trimipramin für Cortisol einen Rückgang im Vergleich zum initialen Wert (initialer Dex/CRH-Test) und einen nicht mehr signifikanten Unterschied zur nicht-depressiven Kontrollgruppe. Für ACTH war ebenfalls ein signifikanter Rückgang zum Ausgangswert zu beobachten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war dieser allerdings weiterhin signifikant erhöht [Holsboer-Trachsler et al., 1991]. In einer anderen Arbeit von Holsboer-Trachsler et al. [1994] zeigte sich nach einer fünfwoöchigen Behandlung mit ebenfalls 200 mg/d Trimipramin nur ein signifikanter Rückgang der AUC für Cortisol.

Frieboes et al. [2003] zeigten in einer Studie mit Patienten mit einer wahnhaften Depression (stationär, häufig Komedikation mit Benzodiazepinen, HAM-D 17 zu Studienbeginn von durchschnittlich 33) unter einer Hochdosis-Behandlung mit Trimipramin (300-400 mg/d) einen signifikanten Rückgang der AUC für ACTH, aber auch für Cortisol nach vier Wochen.

Unterschiede im untersuchten Patientenkollektiv sind bei der Interpretation der unterschiedlichen Ergebnisse zu beachten: In beiden Studien von Holsboer-Trachsler et al. [1991 und 1994] und von Frieboes et al. [2003] waren die Patienten vorwiegend pharmakologisch vorbehandelt und stationär. Die stationäre Behandlung ist ein Hinweis auf eine mutmaßlich schwerere Ausprägung der depressiven Symptomatik; die medikamentöse Vorbehandlung impliziert, so dass beim ersten Dex/CRH-Test möglicherweise bereits pharmakologisch verursachte Veränderungen der HPA-Achse gemessen werden. Auch ist das Durchschnittsalter der Patienten im Vergleich zum vorliegenden Patientenkollektiv ($43,80 \pm 13,77$ Jahre) deutlich höher (Holsboer-Trachsler et al., 1991: $53,3 \pm 9,3$ Jahre; 1994: $52,1 \pm 9,0$ Jahre; Frieboes et al.: $58,1 \pm 16,7$ Jahre). In der Studie von Heuser et al. [1996], die für eine sechswöchige Behandlung mit Amitriptylin einen Rückgang der AUC sowohl für ACTH aber auch für Cortisol zeigen konnte, war ein Einschlusskriterium ein Alter über 60 Jahre. Höheres Alter scheint assoziiert mit einer prominenteren Dysregulation der HPA-Achse [von Bardeleben und Holsboer, 1991].

In einer Studie von Bschor et al. [2002] wurde die HPA-Achse für eine Lithiumaugmentation mit dem Dex/CRH-Test untersucht. Dabei wurden 30 stationäre Patienten, die Non-Responder für ein Antidepressivum waren, zusätzlich zum Antidepressivum mit Lithium behandelt. Vor der Lithiumaugmentation wurde ein Dex/CRH-Test durchgeführt sowie für Non-Responder (keine 50 %ige HAM-D-Reduktion nach vier Wochen) nach vier Wochen. Ergab sich eine Response, so wurde der Dex/CRH-Test zeitnah zur Response durchgeführt. Das Durchschnittsalter betrug $50,82 \pm 16,02$ Jahre. Hierbei wurde ein gegensätzlicher Befund

erhoben im Vergleich zu den Voruntersuchungen mit trizyklischen Antidepressiva: Die AUC für Cortisol und ACTH stieg signifikant an. Beides fand sich sowohl bei Respondern als auch bei Non-Respondern. Dies bedeutete aber nicht, dass sich die depressive Erkrankung der Patienten verschlimmerte. Elf von 30 Patienten respondierten unter der Behandlung mit Lithium [Bschor et al., 2002].

Nickel und Mitarbeiter [2003] untersuchten 22 Patienten (Durchschnittsalter $50,1 \pm 11,8$ Jahre) vor und nach einer sechswöchigen Behandlung mit Paroxetin. Die stationär behandelten Patienten, welche vorwiegend vorbehandelt waren, absolvierten initial, drei Wochen und sechs Wochen später den Dex/CRH-Test. Nach den sechs Wochen zeigte sich wie in der Studie dieser Arbeit eine signifikante Abnahme der AUC für ACTH, aber ebenfalls der AUC für Cortisol.

Nickisch und Mitarbeiter [2005] zeigten in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der hier präsentierten Untersuchung bei 20 depressiven Patienten (Durchschnittsalter $36 \pm 9,6$ Jahre) nach einer 16-wöchigen Behandlung mit Citalopram eine signifikante Abnahme der ACTH-Antwort im kombinierten Dex/CRH-Test, jedoch im Kontrast zur hier vorgestellten Arbeit auch eine signifikante Abnahme der Cortisol-Antwort (Abnahme AUC, ACTH und Cortisol). Darüber hinaus konnte eine signifikante Beziehung zwischen der Serum-Cortisolmenge vor dem Dex/CRH-Test und der Schwere der depressiven Störung vor der Behandlung mit Citalopram gezeigt werden.

Wie dargestellt, konnte die vorliegende Arbeit einen Rückgang der Hormonantwort im kombinierten Dex/CRH-Test mit Signifikanz nur für ACTH nachweisen. Dabei zeigte sich insbesondere ein Rückgang des Baseline-Wertes für ACTH nach der antidepressiven Pharmakotherapie, was als Rückgang der bei Patienten mit einer Majoren Depression beschriebenen HPA-Achsen-Überstimulation vor der Behandlung mit einem Antidepressivum verstanden werden kann [Heuser et al., 1996; Inder et al., 2001; Schüle et al., 2003]. Allerdings zeigte sich diese Überstimulation nicht auf der Nebennierenrindenebene in unserer Stichprobe. Nach der 14-tägigen Behandlung mit Citalopram stieg der Baseline-Wert für Cortisol sogar signifikant ($p=0,026$) an. Ähnliches zeigte sich bislang noch nie für eine Behandlung mit SSRI, aber bei der oben beschriebenen Augmentationsbehandlung mit Lithium [Bschor et al., 2002, 2003 a, 2003 b, 2003 c].

Wie lassen sich die zum Teil divergierenden Befunde interpretieren?

Das hier vorliegende Patientenkollektiv repräsentiert die in der klinischen Praxis am häufigsten zu behandelnden Patienten mit depressiven Störungen (ambulante Behandlung, wenig vorbehandelt). In der vorliegenden Arbeit konnte ein Rückgang der Auslenkbarkeit der HPA-Achse nur auf der Hypophysenebene, also für die ACTH-Sekretion gezeigt werden. Bis auf den Baseline-Wert zeigten sich keine Veränderungen für Cortisol nach der 28-tägigen antidepressiven Pharmakotherapie mit Citalopram. Im Vergleich zur Arbeit von Nickisch und Mitarbeitern [2005] handelte es sich bei den hier untersuchten Patienten um fast ausschließlich unvorbehandelte und ambulant, also nicht stationär behandelte Patienten (bis auf einen Patienten). Eine Schlussfolgerung daraus könnte sein, dass bei dieser Patientenklientel die HPA-Achsen-Regulationsstörung sich noch nicht in allen Ebenen manifestiert hat. Der initiale HAM-D-Score bei den Patienten von Nickisch und Mitarbeitern [2005] betrug $25,6 \pm 3,4$ und bei Nickel et al. [2003] $29,5 \pm 5,3$. Die hier berichteten Patienten hatten lediglich einen HAM-D-Score von $21,87 \pm 4,93$. Inwieweit die Schwere der Depression (hier gemessen an der HAM-D-Skala) und der Status der Vorbehandlung mit der Ausprägung der HPA-Achsen-Dysfunktion korrelieren, ist bislang nicht ausreichend untersucht. Vorstellbar wäre, dass je schwerer die Depression ausgeprägt ist (stationäre Behandlungsbedürftigkeit, hoher HAM-D-Score) und je mehr vorbehandelt wurde, desto mehr Hormonebenen (hippocampal, hypothalamisch, hypophysär, adrenocortikal) sind in die HPA-Achsenregulationsstörung involviert.

Mit Blick auf die Vorbefunde zur Lithiumaugmentation [Bschor et al., 2002] ließ sich ein Anstieg der Cortisolwerte (vor CRH-Stimulation) auch unter Citalopram finden. Ein unter Lithiumaugmentation gefundener ACTH-Anstieg ließ sich allerdings bei den Citalopram-behandelten Patienten nicht zeigen. Ein möglicher erklärender gemeinsamer Pathomechanismus von SSRI und Lithium könnten die beiden Substanzen gemeinsamen proserotonergen Eigenschaften sein. Wie in der Einführung dargelegt, wird der Hypothalamus unter Anderem serotonerg stimuliert [Fuller, 1992; Davis und Davis, 1980], so dass eine von hier ausgehende Aktivierung der HPA-Achse vorstellbar ist. Dieser Effekt wäre dann, wie in den beiden Arbeiten gefunden, unabhängig von der Response oder Non-Response auf die Pharmakotherapie. Da zugleich eine Hemmung der HPA-Achse durch noradrenerge Neurotransmission beschrieben ist [Fuller, 1992; Davis und Davis, 1980], könnte hierdurch hypothetisch erklärt werden, dass bei so genannten dual (d. h. serotonerg und noradrenerg) wirksamen Antidepressiva wie TZA keine Zu-, sondern eine Abnahme der Cortisolwerte gefunden wurde [Heuser et al., 1996; Holsboer-Trachsler et al., 1991, 1994]. Diese Überlegungen erklären allerdings nicht die zwischen Citalopram und Lithiumaugmentation diskrepanten Befunde für ACTH.

Insgesamt sanken die ACTH-Mittelwerte vor CRH-Injektion und die AUC-Total-Werte für ACTH im Studienverlauf so stark ab, dass diese Unterschiede statistisch signifikant waren (14,95 ($\pm 4,32$) vs. 9,37 ($\pm 5,28$), $p < 0,001$ und 2077 (± 1260) vs. 1393 (± 485), $p = 0,01$; Wilcoxon-Matched-Pair Test). Der Quotient aus beiden Werten (Cortisol/ACTH-Quotient) stieg vor dem Hintergrund der eher erhöhten Cortisolwerte im Studienverlauf statistisch signifikant an (1,03 ($\pm 0,54$) vs. 4,10 ($\pm 4,07$), $p < 0,001$ und 2,33 ($\pm 1,41$) vs. 3,69 ($\pm 2,67$), $p = 0,02$; Wilcoxon-Matched-Pair Test). Der Cortisol/ACTH-Quotient ist dabei ein Maß für die von der Nebennierenrinde pro Einheit ACTH produzierte Cortisolmenge und somit ein Indikator für die Responsivität der Nebennierenrinde [Holsboer et al., 1995; Bschor et al., 2003 a]. Dabei ergab sich eine deutliche Vergrößerung dieses Quotienten im Studienverlauf, was für eine Zunahme der Responsivität der Nebennierenrinde spricht. Dies wäre eine bislang nicht bekannte Auswirkung einer antidepressiven Pharmakotherapie, da die Nebenniere in früheren Studien zwar bezüglich ihrer Größe (Hyperplasie bei chronischen Verläufen mit Rückbildung unter Remission) [Nemeroff et al., 1992], aber kaum in Bezug auf ihre ACTH-Responsivität untersucht wurde. So wurde der Cortisol/ACTH-Quotient in den meisten Studien zur HPA-Achse bei depressiven Patienten nicht berechnet.

Für die Lithiumaugmentation war gefunden worden, dass spätere Responder auf die Behandlung vor Beginn der Augmentation einen signifikant niedrigeren Cortisol/ACTH-Quotienten hatten [Bschor et al., 2003 a]. Während in der hier vorgestellten Studie der Quotient unter der (überwiegend erfolgreichen) Pharmakotherapie zunahm, war in Untersuchungen in den 1980er und 1990er Jahren ein erhöhter Cortisol/ACTH-Quotient als Ausdruck der Zunahme der Sensitivität der Glandula suprarenalis (Nebenniere) bis hin zur ACTH-Hypersensitivität im Rahmen der Nebennierenrinden-Hyperplasie bei anhaltender Depression beschrieben worden [Amsterdam et al., 1983; Barden et al., 1995]. Über mögliche pharmakodynamische Mechanismen, die zu einer Veränderung der Nebennierenrinden-Sensitivität unter einer SSRI-Behandlung führen, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur spekuliert werden. Direkte serotonerge Einflüsse auf die Nebenniere sind nicht bekannt, indirekte Einwirkungen über die vorgeschalteten Veränderungen der HPA-Achse oder andere sekundäre Modifikationen aber vorstellbar. Interessanterweise entstehen Nebennieren und ZNS aus dem gleichen Keimblatt (dem Neuroektoderm) [Sadler, 1998]. Einschränkend gilt dies aber nur für das Nebennierenmark, wo Adrenalin und Noradrenalin synthetisiert werden, nicht aber für die Nebennierenrinde (welche aus dem Mesoderm entsteht), wo Cortisol produziert wird. Inwiefern sich hier ein Zusammenhang ergeben könnte ist derzeit unklar. Die weitere Forschung wird die Befunde dieser Arbeit zur Veränderung der Nebennieren-

Responsivität bestätigen oder widerlegen und mögliche pharmakologische Mechanismen untersuchen müssen.

Zusammenfassend lässt sich Fragestellung 1 wie folgt beantworten: In der vorliegenden Studie konnte bei ambulanten, überwiegend nicht vorbehandelten depressiven Patienten unter einer Citalopram-Medikation ein Rückgang der HPA-Achsen-Stimulierbarkeit im Dex/CRH-Test nur für ACTH, nicht aber für Cortisol gezeigt werden. Ob es sich hierbei um eine „Normalisierung“ einer depressionsbedingt erhöhten Aktivität der Cortisol-Achse handelt, lässt sich aufgrund des Fehlens von Normalwerten bei vergleichsweise eher niedrigem Ausgangsniveau nicht mit Sicherheit sagen.

5.4 ad Fragestellung 2:

Ist dieser Rückgang der HPA-Achsen-Aktivität auch bei klinischen Non-Respondern zu beobachten?

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede vor oder nach der antidepressiven Behandlung zwischen klinischen Respondern und Non-Respondern. Die oben beschriebene Abnahme der ACTH-Antwort im Dex/CRH-Test wurde in der vorliegenden Arbeit trotz der geringen Fallzahl auch bei den sieben Non-Respondern beobachtet (Tabelle 11). Wie bei den Respondern zeigte sich keine veränderte Cortisol-Sekretion nach der antidepressiven Pharmakotherapie mit Citalopram. Es könnte allerdings sein, dass die HPA-Achsen-Veränderung der klinischen Besserung vorausgeht und bei den Non-Respondern die klinische Besserung noch nach mehr als vier Wochen zu erwarten gewesen wäre. Wahrscheinlich ist auch, dass die vorliegende Fallzahl, insbesondere die wenigen Non-Responder, nicht ausreichen, um einen statistischen Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu finden. Weiterhin möglich ist, dass die Einflüsse des Pharmakons auf die HPA-Achse reine Epi-Phänomene (vergleichbar mit Nebenwirkungen) sind, die mit der klinischen Hauptwirkung nichts zu tun haben, und daher sich auch nicht zwischen Respondern und Non-Respondern unterscheiden.

In der Hochdosis-Behandlungsstudie mit Trimipramin von Frieboes et al. [2003] unterschieden sich Responder und Non-Responder ebenfalls nicht.

5.5 ad Fragestellung 3:

Kann der Dex/CRH-Test die Response präzisieren?

Eine Prädiktion der Response durch den kombinierten Dex/CRH-Test konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht nachgewiesen werden. Spätere Responder und spätere Non-Responder auf die Behandlung unterschieden sich nicht in den endokrinologischen Resultaten vor Behandlungsbeginn (Tabelle 12). Inwiefern mit einer größeren Fallzahl als in der vorliegenden Arbeit ein Unterschied in der Prädiktion der Response herausgearbeitet werden kann, muss diskutiert werden. Das klinische Fazit aus dieser Studie ist, dass man mit Hilfe des kombinierten Dex/CRH-Test nicht vor Behandlungsbeginn die richtige Pharmakotherapie auswählen kann, um sich der Response relativ sicher zu sein. Insbesondere ist der Test auch zu aufwendig für den klinischen Alltag. Es existieren aber interessante Vereinfachungen für die Untersuchung der HPA-Achse bei depressiven Patienten mit dem einfachen Dexamethason-Suppressions-Test [Bschor et al., 2003 b] und mit einem auf Speichelproben basierenden kombinierten Dex/CRH-Test [Baghai et al., 2002].

Holsboer-Trachsler und Mitarbeiter [1994] zeigten, dass Patienten mit einer besonders hohen ACTH-Antwort schlechter auf eine Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva ansprechen [Holsboer-Trachsler et al., 1994]. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit für Citalopram nicht gefunden werden.

5.6 Klinisches Fazit und Ausblick

Trotz aller Fortschritte in den letzten Jahren ist die Pharmakotherapie der Depression immer noch mit beträchtlichen Problemen behaftet (Non-Response oder Partialresponse, Wirklatenz, kaum Möglichkeiten zur individualisierten Indikation). Diverse Angriffsorte innerhalb des HPA-Systems sind deshalb interessante Alternativen zu den gängigen Antidepressiva. Antiglucocorticoide, wie z. B. Ketokonazol, konnten bereits eine placebo-überlegene Wirkung in der Behandlung von depressiven hypercortisolämischen Patienten zeigen [Wolkowitz et al., 1999]. Diese Ergebnisse sind allerdings im Hinblick auf die kleine Fallzahl und die Heterogenität anderer Studienergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren [Wolkowitz und Reus, 1999]. Erste Anwendungen von CRH(1)-Rezeptor-Antagonisten in der Behandlung Majorer Depressionen zeigen widersprüchliche Daten. Der CRH(1)-Rezeptor-Antagonist R121919 zeigte in einer offenen Anwendungsstudie in der Behandlung von 20 Patienten einen Rückgang depressiver und ängstlicher Symptomatik [Zobel et al., 2000]. Placebokontrollierte Studien mit

dieser Substanz liegen bislang nicht vor, da die Weiterentwicklung dieser Substanz aufgrund von Leberwerterhöhungen bei einzelnen Probanden nicht fortgeführt wurde. In einer sechs Wochen andauernden, placebokontrollierten Studie mit dem CRH(1)-Rezeptor-Antagonisten CP-316,311 bei 28 Patienten mit einer Majoren Depression zeigte sich kein signifikanter antidepressiver Effekt [Binneman et al., 2008]. Ein hinreichender Nachweis für deren klinische Wirksamkeit, wie für die Prüfung von Antidepressiva gefordert, wurde bislang noch nicht erbracht.

Mit Blick auf die Ergebnisse der hier präsentierten Arbeit besteht ebenfalls weiterer Forschungsbedarf. So ist durch weitere und Replikationsstudien zu klären, ob es substanzbedingte Unterschiede der Veränderung von Dex/CRH-Test-Ergebnissen unter verschiedenen antidepressiven Substanzen (trizyklische Antidepressiva, SSRI, Lithium, andere) gibt. Besonders interessant für die zukünftige Forschung sind die aus dieser Arbeit stammenden Hinweise auf eine mögliche direkte Beeinflussung der Nebennierenrinde durch SSRI. Diesem Aspekt sollte durch klinische, aber auch durch präklinische (z. B. Tierversuchs-) Studien weiter nachgegangen werden, da neue Ansätze in der Pharmakotherapie der Depression aufgrund der Beschränkungen der bislang verfügbaren Pharmaka weltweit gesucht werden.

6 Zusammenfassung

Die depressive Störung stellt eine weltweit häufige Erkrankung dar, die trotz vieler therapeutischer Optionen zu chronischen Verläufen und Non-Response neigt. Zirka 30 bis 50% der Patienten mit einer akuten Depression respondieren nicht auf eine Behandlung mit einem Antidepressivum trotz ausreichender Dauer und Dosis, so dass nach neuen pharmakologischen Ansätzen gesucht wird. Zudem sind Prädiktionsmöglichkeiten, was wem wann hilft, kaum vorhanden, so dass die klinische Praxis ein Versuchs- und Irrtumsverfahren ist.

Ätiologisch gibt es gut dokumentierte neuroendokrinologische Befunde, die für eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) im Sinne einer erhöhten Aktivität und einer erhöhten Auslenkbarkeit bei Depressionen sprechen. Für verschiedene antidepressive medikamentöse Therapien ist eine Normalisierung dieser Dysregulation beschrieben worden. Der sensitivste und spezifischste Test zur Untersuchung der HPA-Achse bei psychiatrischen Patienten ist der kombinierte Dexamethason/CRH-Test. Hierbei zeigen Patienten während der depressiven Phase eine deutliche Überstimulierbarkeit, d. h. bei depressiven Patienten führte die Gabe von Dexamethason mit anschließender CRH-Injektion zu einer überschießenden ACTH- und auch Cortisol-Antwort. Der Einfluss einer Behandlung mit Antidepressiva auf die HPA-Achse und der Zusammenhang möglicher Veränderungen der HPA-Achsen-Regulation mit dem Ansprechen oder Nicht-Ansprechen auf die Pharmakotherapie ist noch unzureichend beforscht. Teilweise gibt es sogar divergierende Befunde.

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe des Dexamethason/CRH-Tests der Einfluss einer antidepressiven Pharmakotherapie mit Citalopram auf die Regulation der HPA-Achse bei 30 vorwiegend unbehandelten Patienten mit einer Majoren Depression untersucht. Die SSRI sind die am häufigsten angewendeten Antidepressiva. Citalopram ist neben seinem S-Enantiomer Escitalopram der selektivste SSRI, der gewählt wurde, um gezielt die Auswirkungen einer rein serotonergen antidepressiven Behandlung zu untersuchen.

Vor Beginn der Therapie und nach vierwöchiger Behandlung wurden mittels kombinierten Dexamethason/CRH-Tests bei den Patienten Cortisol- und ACTH-Konzentrationen im Serum gemessen. Die Diagnosen wurden mit SKID I und II bestätigt. Im wöchentlichen Rhythmus wurde während des vierwöchigen Studienverlaufs die aktuelle depressive Symptomatik sowie der Gesamtkrankheitszustand der Patienten mittels Selbst- (BDI) und Fremdratingbögen

(HAM-D, CGI) erhoben. Ebenfalls im wöchentlichen Rhythmus wurden medikamentenassoziierte Nebenwirkungen systematisch erfasst.

Unter der Behandlung zeigten sich erfreulich viele Responder auf die antidepressive Pharmakotherapie mit Citalopram (23 von 30 Patienten). Eine Herabregulierung der HPA-Achse zeigte sich unter der Behandlung nur auf der Hypophysenebene für die ACTH-Antwort, allerdings nicht auf der Nebennierenrindenebene für die Cortisol-Antwort. Trotz geringerer ACTH-Konzentrationen wurde nach vier Wochen noch die gleiche Menge an Cortisol in der Nebennierenrinde produziert. Die AUC total für ACTH betrug vor der antidepressiven Behandlung mit Citalopram 2077 ± 1260 . Nach vier Wochen antidepressiver Pharmakotherapie zeigte sich ein Wert von 1393 ± 485 und damit ein signifikanter Unterschied ($p=0,010$). Für die AUC total für Cortisol zeigte sich wie bereits erwähnt kein signifikanter Unterschied (AUC total vor Behandlung: 4755 ± 3411 und nach vier Wochen Behandlung: 4901 ± 3688 ; $p=0,813$). Möglicherweise ist dies auf einen direkten Effekt von Citalopram auf die Nebennieren im Sinne einer Sensibilisierung zu verstehen. Wirkungen in dieser Richtung wurden bislang nicht beschrieben.

Ein prädiktiver Wert für das Ansprechen auf die Behandlung konnte für den Dex/CRH-Test nicht gefunden werden. Responder und Non-Responder unterschieden sich nicht. Auch das aufwendige Procedere des Testes limitiert ihn für eine regelhafte Anwendung in der Klinik. Allerdings besteht weiterhin in diesem Bereich Forschungsbedarf, um die unterschiedlichen Befunde einordnen zu können. Dabei wären z. B. Studien mit einer größeren Fallzahl sowie ein Vergleich mit einer Placebobehandlung wünschenswert.

7 Literatur

- Amsterdam JD, Winokur A, Abelman E, Lucki I, Rickels K, (1983). Cosyntropin (ACTH alpha 1-24) stimulation test in depressed patients and healthy subjects. *The American journal of psychiatry* 140: 907-9.
- Angst J, (1995). The epidemiology of depressive disorders. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* Vol. 5, Suppl.: 1, 95-8.
- Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M, (1991). The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. *Archives of general psychiatry* 42: 1193-204.
- Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB, (1999). The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *The Journal of endocrinology* 160: 1-12.
- Attenburrow MJ, Mitter PR, Whale R, Terao T, Cowen PJ, (2001). Low-dose citalopram as a 5-HT neuroendocrine probe. *Psychopharmacology* 155: 323-6.
- Axelsson DA, Doraiswamy PM, Boyko OB, Escalona PR, McDonald WM, Ritchie JC, Patterson LJ, Ellinwood EH, Nemeroff CB, Krishnan KRR, (1992). In vivo assessment of pituitary volume with magnetic resonance imaging and systematic stereology: relationship to dexamethasone suppression test results in patients. *Psychiatry research* 46: 63-70.
- Baghai TC, Schüle C, Zwanzger P, Minov C, Holme C, Padberg F, Bidlingmaier M, Strasburger J, Rupprecht R, (2002). Evaluation of a salivary based combined dexamethasone/CRH test in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 27: 385-99.
- von Bardeleben U, Steiger A, Gerken A, Holsboer F, (1989). Effects of fluoxetine upon pharmacoendocrine and sleep-EEG parameters in normal controls. *International clinical psychopharmacology* 4 (Suppl 1): 1-5.
- von Bardeleben U, Holsboer F, (1991). Effect of age on the cortisol response to human corticotropin-releasing hormone in depressed patients pretreated with dexamethasone. *Biological psychiatry* 29 (10): 1042-50.
- Barden N, Reul JM, Holsboer F, (1995). Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends in neurosciences* 18 (1): 6-11.
- Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C, (2004). Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine* 66: 802-13.
- Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ, (2002). WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of depressive disorders. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 3: 5-43.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J, (1961). An Inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry* 4: 561-71.
- Belmaker RH, Agam G, (2008). Mechanisms of Disease Major Depressive Disorder. *The New England journal of medicine* 358: 55-68.
- Binneman B, Feltner D, Kolluri S, Shi Y, Qui R, Stiger T, (2008). A 6-week randomized, placebo-controlled trial of CP-316,311 (a selective CRH (1) Antagonist) in the treatment of major depression. *The American journal of psychiatry* 165(5): 617-20.
- Board F, Wadeson R, Persky H, (1957). Depressive affect and endocrine functions: Blood level of adrenal cortex and thyroid hormones in patients suffering from depressive reactions. *Archives of neurology and psychiatry* 78: 612-20.
- Bondy B, (2002). State of the art; Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. In: Macher J-P (Hrsg.) *Pathophysiology and treatment of depression*. *Dialogue in clinical neuroscience* Vol. 4 No.1; S. 7-20.
- Bondy B, (2004). *Klinik und Neurobiologie: Das Krankheitsbild der Depression*. *Pharmazie in unserer Zeit* Nr. 4: 276-81.

Literaturverzeichnis

- Bostwick JM, Pankratz VS, (2000). Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *The American journal of psychiatry* 157(12): 1925-32.
- Brakemeier EL, Bajbouj M, (2008 a). Elektrokonvulsionstherapie (EKT). In: Bschor T (Hrsg.): *Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie –somatische Therapieverfahren – Psychotherapie.* Kohlhammer-Verlag, Stuttgart, S. 197-239.
- Brakemeier EL, Bajbouj M, (2008 b). Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS). In: Bschor T (Hrsg.): *Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie –somatische Therapieverfahren – Psychotherapie.* Kohlhammer-Verlag, Stuttgart, S. 240-73.
- Brunson KL, Avishai-Eliner S, Hatalski CG, Baram TZ, (2001). Neurobiology of stress response early in life: evolution of a concept and the role of corticotropin-releasing hormone. *Molecular psychiatry* 6, 647-56.
- Bschor T, Adli M, Baethge C, Eichmann U, Ising M, Uhr M, Modell S, Künzel H, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M, (2002). Lithium augmentation increases the ACTH and cortisol response in the combined Dex/CRH test in unipolar major depression. *Neuropsychopharmacology* 27: 470-8.
- Bschor T, Baethge C, Adli M, Eichmann U, Ising M, Uhr M, Modell S, Künzel H, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M, (2003 a). Association between response to lithium augmentation and the combined Dex/CRH test in major depressive disorder. *Journal of psychiatric research* 37: 135-43.
- Bschor T, Baethge C, Adli M, Eichmann U, Ising M, Uhr M, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M, (2003 b). Lithium augmentation increases post-dexamethasone cortisol in the dexamethasone suppression test in unipolar major depression. *Depression and anxiety* 17:43-8.
- Bschor T, Baethge C, Adli M, Lewitzka U, Eichmann U, Bauer M, (2003 c). Hypothalamic-pituitary-thyroid system activity during lithium augmentation in unipolar major depression. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN* 28:210-6.
- Bschor T, Bauer M, (2004). Therapieresistente Depressionen. In: Lemke RM (Hrsg.) *Affektive Störungen.* Thieme Verlag, Stuttgart, S. 101-15.
- Bschor T, (2004). Psychiatrie. Kapitel 12. In: Endres S (Hrsg.) *Arzneimittel Therapie pocket. 4., überarbeitete Auflage.* Börm Bruckmeier Verlag, Grünwald, S. 219-31.
- Bschor T, (2005). Depression. In: Linden M, Müller WE (Hrsg.). *Rehabilitations-Psychopharmakotherapie.* Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S. 227-51.
- Bschor T, Felber W, (2005). Langzeitbehandlung und Suizidprävention bei rezidivierenden unipolaren Depressionen. In: Bauer M, Berghöfer A, Adli M (Hrsg.). *Akute und therapieresistente Depressionen.* Springer-Verlag, Berlin u. a., S. 489-501.
- Bschor T, Bauer M, (2006). Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in refractory major depression. *Current pharmaceutical design* 12:2985-92.
- Bschor T, Grüner S, (2006). *Psychiatrie fast.* Börm Bruckmeier Verlag, Grünwald.
- Bschor T, (2007). Therapieresistente Depressionen. *Psychiatrie und Psychotherapie up2date.* 1: 177-95.
- Bschor T, (2008 a). Definition, klinisches Bild und Epidemiologie therapieresistenter Depressionen. In: Bschor T (Hrsg.): *Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie –somatische Therapieverfahren – Psychotherapie.* Kohlhammer-Verlag, Stuttgart, S. 11-6.
- Bschor T, (2008 b). Behandlung mit Antidepressiva. Pharmakologie, Therapieabschnitte. In: Bschor T (Hrsg.): *Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie –somatische Therapieverfahren – Psychotherapie.* Kohlhammer-Verlag, Stuttgart, S. 28-39.
- Bschor T, (2008 c). Vagusnervstimulation. In: Bschor T (Hrsg.): *Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie –somatische Therapieverfahren – Psychotherapie.* Kohlhammer-Verlag, Stuttgart, S. 295-302.
- Bschor T, Adli M, (2008). Therapie depressiver Erkrankungen. CME-zertifizierte Fortbildung. *Deutsches Ärzteblatt* 105: 782-92.

Literaturverzeichnis

- Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, James NM, Kronfol Z, Lohr N, Steiner M, de Vigne JP, Young E, (1981). A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Archives of general psychiatry* 38: 15-22.
- Cizza G, Ravn P, Chrousos GP, Gold PW, (2001). Depression: a major, unrecognized risk factor for osteoporosis? *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 12: 198–203.
- Chrousos GP, (1998). Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Annals of the New York Academy of Science*; 851: 311-35.
- Coe CL, Rosenberg LT, Levine S, (1988). Immunological consequences of psychological disturbance and maternal loss in infancy. In: Rovee-Collier C und Lipsitt LP (Hrsg.) *Advances in infancy research* Vol 5. Norwood NJ: Ablex, S. 97-134.
- Davis B, Davis K, (1980). Cholinergic mechanisms and anterior pituitary hormone secretion. *Biological psychiatry* 15: 303-10.
- De Bellis MD, Gold PW, Geraciotti TD Jr, Listwak SJ, Kling MA, (1993). Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression. *The American journal of psychiatry* 150: 656-7.
- de Kloet ER, Oizel MS, Joëls M, (1999). Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends in Neurosciences* 22, 422-6.
- Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, (2000). Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien / WHO. Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle.
- DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW, (2000). Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Archives of internal medicine* 160: 2101–07.
- Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP, (1997). The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 82(3): 912-9.
- Ford DE, Erlinger TP, (2004). Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of internal medicine* 164: 1010-4.
- Frei A, Ajdacic-Gross V, Rössler W, Eich-Höchli D, (2004). Auswirkung von depressiven Störungen auf objektive Lebensqualitätsbereiche. *Psychiatrische Praxis* 31(6): 298-303.
- Frieboes RM, Sonntag A, Yassouridis A, Eap CB, Baumann P, Steiger A, (2003). Clinical outcome after trimipramine in patients with delusional depression – a pilot study. *Pharmacopsychiatry* 36: 12-7.
- Fuller GW, (1992). The involvement of serotonin in regulation of pituitary-adrenocortical function. *Frontiers in neuroendocrinology* 13: 250-70.
- Gibbons JL, (1964). Cortisol secretion rate in depressive illness. *Archives of general psychiatry* 10: 572-5.
- Gold PW, Loriaux DL, Roy A, Kling MA, Calabrese JR, Kellner CH, Nieman LK, Post RM, Pickar D, Gallucci W, Avgerinos P, Paul S, Oldfield EH, Cutler GB Jr., Chrousos GP, (1986). Response to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. *The New England journal of medicine* 314: 1329-35.
- Gold L, (2008). Schlafentzugstherapie / Wachtherapie. In: Bschor T (Hrsg.): *Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie –somatische Therapieverfahren – Psychotherapie.* Kohlhammer-Verlag, Stuttgart, S. 282-94.
- Gotthardt U, Heuser I, (1995). Neuroendokrine Forschung in der Psychiatrie. In: Lieb K, Riemann D, Berger M (Hrsg.). *Biologisch-psychiatrische Forschung. Ein Überblick.* Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart, Jena, New York, S. 43-70.
- Grace SL, (2005). Effect of depression on five-year mortality after an acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology* 96: 1179-85.

- Guy W, (1976). ECDEU assessment manual for psychopharmacology. US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration. Rockville Maryland.
- Hamilton M, (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 23: 56-62.
- Hatzinger M, Hemmeter UM, Baumann K, Brand S, Holsboer-Trachsler E, (2002). The combined DEX-CRH test in treatment course and long-term outcome of major depression. *Journal of psychiatric research* 36: 287–97.
- Heffelfinger AK, Newcomer JW, (2001). Glucocorticoid effects on memory function over the human life span. *Development and psychopathology* 13, 491-513.
- Heim C, Plotsky PM, Nemeroff CB, (2004). Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology* 29, 641–48.
- Hemmeter U, Heimberg DR, Naber G, Hobi V, Holsboer-Trachsler E, (2000). Contingent negative variation and Dex-CRH test in patients with major depression. *Journal of psychiatric research* 34: 365-7.
- Hennig J, Lange N, Haag A, Rohrmann S, Netter P, (2000). Reboxetine in a neuroendocrine challenge paradigm: evidence for high cortisol responses in healthy volunteers scoring high on subclinical depression. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 3: 193–201.
- Herran A, Amado JA, Garcia-Unzueta MT, Vazquez-Barquero JL, Perera L, Gonzalez-Macias J, (2000). Increased bone remodeling in first-episode major depressive disorder. *Psychosomatic medicine* 62: 779–82.
- Hesketh S, Jessop DS, Hogg S, Harbuz MS, (2005). Differential actions of acute and chronic citalopram on the rodent hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute restraint stress. *Journal of endocrinology* 185: 373-82.
- Heuser I, (1999), Psychoneuroendokrinologie. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (Hrsg.). *Psychiatrie der Gegenwart* Bd. 1. Grundlagen der Psychiatrie. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, S.235-47.
- Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F, (1994). The combined Dexametason/CRH-Test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *Journal of psychiatric research* Vol. 28, No. 4: 341-56.
- Heuser I, Schweiger U, Gotthardt U, Schmider J, Lammers CH, Dettling M, Yassouridis A, Holsboer F, (1996). Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. *The American journal of psychiatry* 153: 93-9.
- Hinshaw SP, (2003). Impulsivity, emotion regulation, and developmental psychopathology: specificity versus generality of linkages. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1008: 149-59.
- Hoc S, (1997). Citalopram: Selektivster Wirkstoff seiner Klasse. *Deutsches Ärzteblatt* 94 (63) A-935.
- Holsboer F, (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23, 477-501.
- Holsboer F, Barden N, (1996). Antidepressants and Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Regulation. *Endocrine reviews* 17: 187-205.
- Holsboer F, Gerken A, von Bardeleben U, Grimm W, Beyer H, Müller OA, Stalla Gefäßkrankung, (1986). Human corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with depression, alcoholism and panic disorder. *Biological psychiatry* 21: 601-11.
- Holsboer F, Lauer CJ, Schreiber W, Krieg JC, (1995). Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology* 62: 340-7.
- Holsboer-Trachsler E, Stohler R, Hatzinger M, (1991). Repeated administration of the combined dexamethasone-human corticotropin releasing hormone stimulation test during treatment of depression. *Psychiatry research* 38:163-71.
- Holsboer-Trachsler E, Hemmeter U, Hatzinger M, Seifritz E, Gerhard U, Hobi V, (1994). Sleep deprivation and bright light as potential augmenters of antidepressant drug treatment – Neurobiological and psychometric assessment of course. *Journal of psychiatric research* 28: 381-99.

Literaturverzeichnis

- Inder WJ, Prickett CR, Mulder RT, Donald RA, Joyce PR, (2001). Reduction in basal afternoon plasma ACTH during early treatment of depression with fluoxetine. *Psychopharmacology* 156: 73–8.
- Juckel G, Mavrogiorgou P, (2006). Interaction of lithium with neurotransmitter systems: Serotonin and others. In: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B (Hrsg): *Lithium in Neuropsychiatrie. The comprehensive guide.* informa healthcare, London. S. 329-40.
- Katona CL, (1995). Refractory depression: a review with particular reference to the use of lithium augmentation. *European neuropsychopharmacology Volume 5, Suppl.:* 109-13.
- Krishnan KRR, Rayasam K, Reed DR, Smith M, Chappell P, Saunders WB, Ritchie JC, Carroll BJ, Nemeroff CB, (1993). The corticotropin-releasing factor stimulation test in patients with major depression: Relationship to dexamethasone suppression test results. *Depression* 1: 133-6.
- Krishnan KRR, Doraiswamy PM, Lurie SN, Figiel GS, Husain MM, Boyko OB, Ellinwood EH Jr, Nemeroff CB, (1991). Pituitary size in depression. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 72: 256–9.
- Krüger S, (2005). Wie lassen sich monoaminerge, antidepressive Therapien verbessern? *psychoneuro* 31 (4): 217-221.
- Kunugi H, Urushibara T, Nanko S, (2004). Combined Dex/CRH test among Japanese patients with major depression. *Journal of psychiatric research* 38: 123–8.
- Kupfer DJ, (1993). Management of recurrent depression. *The journal of clinical psychiatry* 54 Suppl.: 29-33.
- Laakmann G, Wittmann M, Gugath M, Mueller OA, Treusch J, Wahlster U, Stalla Gefäßkrankung, (1984). Effects of psychotropic drugs (desimipramine, chlorimipramine, sulphiride and diazepam) on the human HPA axis. *Psychopharmacology* 84: 66–70.
- Laakmann G, Hinz A, Voderholzer U, Daffner C, Mueller OA, Neuhauser H, Neulinger E, Wittmann M, (1990). The influence of psychotropic drugs and releasing hormones on anterior pituitary hormone secretion in healthy subjects and depressed patients. *Pharmacopsychiatry* 23:18–26.
- Laux G, (2003). Depressive Episoden und rezidivierende depressive Störung. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg.). *Psychiatrie und Psychotherapie.* Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, S. 1153-210.
- Laux G, (1996). Affektive Störungen. In: Möller HJ, Laux G, Deister A (Hrsg.). *Psychiatrie.* Hippokrates, Stuttgart, S.58-96
- Lee AL, Ogle WO, Sapolsky RM, (2002). Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus. *Bipolar disorders* 4 (2): 117-28.
- Leonard BE, (2000). Evidence for a biochemical lesion in depression. *The journal of clinical psychiatry* 61 Suppl. 6: 12-7.
- Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, Newman MF, (2004). Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms and treatment. *Psychosomatic medicine* 66: 305–15.
- Maes M, Meltzer Y, D'Hondt P, Cosyns P, Blockx P, (1995). Effects of serotonin precursors on the negative feedback effects of glucocorticoids on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Psychoneuroendocrinology* 20: 149-67.
- Maier W, (1994). Das Konzept der affektiven Störungen (F3). In: Dilling H, Schulte-Markwort E, Freyberger HJ (Hrsg.). *Von der ICD-9 zur ICD-10.* Hans Huber Verlag, Bern, S. 111-25.
- Mason JW, (1968). A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosomatic medicine* 30: 576–607.
- Möller HJ, (1997). Therapieresistenz unter Antidepressiva: Definition, Epidemiologie und Risikofaktoren. In: Bauer M, Berghöfer A (Hrsg.). *Therapieresistente Depressionen.* Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, S. 3-15.
- Möller HJ, (2004). Therapieresistenz auf Antidepressiva: Definition, Häufigkeit, Prädiktoren und Interventionsmöglichkeiten- *Nervenarzt* 75: 499–517.

Literaturverzeichnis

- Möller HJ, (2005). Therapieresistenz unipolarer depressiver Erkrankungen: Häufigkeit, Prädiktoren Risikofaktoren. In: Bauer M, Berghöfer A, Adli M (Hrsg.). Akute und therapieresistente Depressionen. Springer-Verlag Berlin, S. 21-37.
- Müller WE, (2002). Pharmakologie der neuen Antidepressiva im Vergleich. In: Möller HJ, Müller WE, Rütger E (Hrsg.). Moderne Antidepressiva. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 1-15.
- Murray CJL, Lopez AD, (1997). Alternative projection of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 349: 1498-504.
- Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB, (1998). The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology and treatment. *Archives of general psychiatry* 55: 580-92.
- Nemeroff CB, Krishnan KRR, Reed D, Leder D, Beam C, Dunnick NR, (1992). Adrenal gland enlargement in major depression: a computed tomography study. *Archives of general psychiatry* 49: 196-202.
- Nickel T, Sonntag A, Schill J, Zobel AW, Ackl N, Brunbauer A, Murck H, Ising M, Yassouridis A, Steiger A, Zihl J, Holsboer F, (2003). Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. *Journal of clinical psychopharmacology* 23: 155-68.
- Nikisch G, Mathe AA, Czernik A, Thiele J, Böhner J, Eap CB, Agren H, Baumann P, (2005). Long-term citalopram administration reduces responsiveness of HPA axis in patients with major depression. Relationship with S-citalopram concentration in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) and clinical response. *Psychopharmacology* 181: 751-60.
- Nisslé S, Bschor T, (2002). Winning the jackpot and depression: Money cannot buy happiness. *International journal of psychiatry in clinical practice* 6:183-6.
- Oeljeschläger B, Müller-Oerlinghausen B, (2004). Wege zur Optimierung der individuellen antidepressiven Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 101, Heft 19, A 1337-40.
- Oshima A, Yamashita S, Owashi T, Murata T, Tadokoro C, Miyaoka H, Kamijima K, Higuchi T, (2000). The differential ACTH responses to combined dexamethasone/CRH administration in major depressive and dysthymic disorders. *Journal of psychiatric research* 34, 325-8.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Tsetsekou E, Papageorgiou C, Christodoulou G, Stefanadis C, (2004). Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. *European Heart Journal* 24: 492-9.
- Pariante CM, (2003). Depression, stress and the adrenal axis. *Journal of neuroendocrinology* Vol. 15, Issue 8: 811-2.
- Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Cleare AJ, Checkley SA, Englisch J, Kerwin RW, Lightman S, (2004 a). Four days of citalopram increase suppression of cortisol secretion by prednisolone in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 177 (1-2): 200-6.
- Pariante CM, Thomas SA, Lovestone S, Makoff A, Kerwin RW, (2004 b). Do antidepressants regulate how cortisol affects the brain? 2003 Curt Richter Award Paper. *Psychoneuroendocrinology* 29: 423-47.
- Pariante CM, Miller AH (2001)
Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological psychiatry* 49: 391-404
- Penninx BW, Beekman AT, Honig A et al., (2001). Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Archives of general psychiatry* 58 : 221-7.
- Phillips KA, Nierenberg AA, (1994). The assessment and treatment of refractory depression. *The Journal of clinical psychiatry* 55 Suppl.: 20-6.
- Pöldinger W, (1971). Kompendium der Psychopharmakotherapie. Hoffmann - La Roche A.G., Grenzach/Baden, S. 116.
- Raap D, van de Kar L, (1999). Selective serotonin re-uptake inhibitors and neuroendocrine function. *Life sciences* 65: 1217-35.
- Regen F, Anghelescu I, (2006). Verzögerter Wirkeintritt: auf Erfolg hoffen oder Medikament wechseln? Wie schnell wirken Antidepressiva? *MMW Fortschritte der Medizin Sonderheft* 2: 83-6.

- Reiche EMV, Nunes SOV, Morimoto HK, (2004). Stress, depression, the immune system, and cancer. *The lancet oncology* 5: 617-25.
- Rubin RT, Phillips JJ, Sadow TF, McCracken JT, (1995). Adrenal gland volume in major depression: increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. *Archives in general psychiatry* 52: 213–8.
- Rütten T, (2006). Affektive Erkrankungen in der Antike: Der lange Schatten der Melancholie. Zum Expansionsdrang eines humoraltheoretischen Konzepts. Vortrag beim Festsymposium zum 250-jährigen Bestehen des Jüdischen Krankenhauses Berlin Geschichte der affektiven Erkrankungen – Diagnostik, Konzeption und Klassifikation im Verlauf der Jahrhunderte. 27.10.2006, Berlin.
- Rybakowski JK, Twardowska K, (1999). The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *Journal of psychiatric research* 33: 363-70.
- Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen, (2001). Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit, Band III Über-, Unter- und Fehlversorgung. Internet: <http://www.svr-gesundheit.de>.
- Sadler TW, (1998). Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. Begründet von Jan Langman. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, S. 425-6.
- Sangdee C, Franz DN, (1978). Lithium-induced enhancement of 5-HT transmission at a central synapse. *Communications in psychopharmacology* 2:191-198.
- Sapolsky RM, (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of general psychiatry* 57 (10): 925-35.
- Saß H, Wittchen HU, Schmidt MH, Houben I, (2003). Diagnostische Kriterien DSM-IV-TR. Hogrefe Verlag, Göttingen.
- Scott J, (1991). Epidemiology, demography and definitions. *International clinical psychopharmacology* 6, Suppl. 1: 1–9.
- Schildkraut JJ, (1965). The Catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *The American journal of psychiatry* 22(5): 509-22.
- Schüle C, Baghai T, Schmidbauer S, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Laakmann G, (2004). Reboxetine acutely stimulates cortisol, ACTH, growth hormone and prolactin secretion in healthy male subjects. *Psychoneuroendocrinology* 29: 185–200.
- Schüle C, Baghai T, Zwanzger P, Ella R, Eser D, Padberg F, Möller HJ, Rupprecht R, (2003). Attenuation of hypothalamic–pituitary–adrenocortical hyperactivity in depressed patients by mirtazapine. *Psychopharmacology* 166: 271–5.
- Schweiger U, (2007). Metabolisches Syndrom und Depression sind eng korreliert. *DNP Der Neurologe & Psychiater* 4: 39–44.
- Seifritz E, Baumann P, Muller MJ, Annen O, Amey M, Hemmeter U, Hatzinger M, Chardon F, Holsboer-Trachsler E, (1996). Neuroendocrine effects of a 20 mg citalopram infusion in healthy males. A placebo-controlled evaluation of citalopram as 5-HT function probe. *Neuropsychopharmacology* 14: 253–63.
- Sher L, (2006). Combined dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone stimulation test in studies of depression, alcoholism, and suicidal behavior. *TheScientificWorldJournal* 6: 1398-404.
- Smock TK, (1999). *Physiological Psychology: A Neuroscience Approach*. Prentice Hall, New Jersey.
- Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer J, Demyttenaere K, Kasper S, Lecrubier Y, Montgomery S, Serretti A, Zohar J, Mendlewicz J, Group for the study of resistant depression, (2007). Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *The Journal of clinical psychiatry* 68 (7): 1062-70.
- Starkman MN, Schteingart DE, Schork MA, (1981). Depressed mood and other psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: relationship to hormone levels. *Psychosomatic medicine* 43: 3-18.
- Statistisches Bundesamt, (1998). Gesundheitsbericht für Deutschland. 5.15 Depression. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden.

Literaturverzeichnis

- Steckler T, Holsboer F, Reul JM, (1999). Glucocorticoids and depression. *Baillière's best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 13: 597-614.
- Steinacher B, Mackert A, (2008). Lichttherapie. In: Bschor T (Hrsg.). *Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie –somatische Therapieverfahren – Psychotherapie.* Kohlhammer-Verlag, Stuttgart, S. 274-81.
- Treiser SL, Cascio CS, O'Donohue TL, Keilar K, (1981). Lithium increases serotonin release and decreases serotonin receptors in the hippocampus. *Science* 213:1529-1531.
- Vogelzangs N, Suthers K, Ferrucci L, Simonsick EM, Ble A, Schragger M, Bandinelli S, Lauretani F, Giannelli SV, Penninx BW, (2007). Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology* 32 (2): 151-9.
- Volz HP, (2003). *Blickpunkt Escitalopram.* Aesopus Verlag e. K., Ettlingen, S. 8-11.
- Wittchen HU, Höfler M, Meister W, (2000). Zur Situation der Versorgung Depressiver in der primärärztlichen Versorgung. *Schattauer Verlag, Stuttgart.*
- Wittchen HU, (2000). Epidemiology of affective disorders. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H., Sartorius N. (Hrsg.). *Contemporary Psychiatry.* Vol. 3. Springer-Verlag Heidelberg, S.231-41.
- Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M, (1997). SKID-I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. *Hogrefe-Verlag, Göttingen.*
- Wolkowitz OM, Reus VI, Chan T, Manfredi F, Raum W, Johnson R, Canick J, (1999). Antiglucocorticoid treatment of depression: double-blind ketoconazole. *Biological psychiatry* 45 (8): 1070-4.
- Wolkowitz OM, Reus VI, (1999). Treatment of depression with antiglucocorticoid drugs. *Psychosomatic medicine* 61 (5): 698-711.
- Wolfersdorf M, (1995). Suizidalität- Begriffsbestimmung und Entwicklungsmodelle suizidalen Verhaltens. In: Wolfersdorf M und Kaschka WP (Hrsg.). *Suizidalität - Die biologische Dimension.* Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. 1-16.
- World Health Organisation, (2001). *The world health report 2001, mental health: new understanding, new hope.* Internet: <http://www.who.int>.
- Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE, (1999). A systematic review of the mortality of depression. *Psychosomatic medicine* 61: 6–17.
- Yuuki N, Ida I, Oshima A, Kumano H, Takahashi H, Fukuda M, Oriuchi N, End K, Matsuda H, Mikuni M, (2005). HPA axis normalization, estimated by Dex/CRH test, but less alteration on cerebral glucose metabolism in depressed patients receiving ECT after medication treatment failures. *Acta psychiatrica Scandinavica* 112: 257–65.
- Zobel AW, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Holsboer F, Ising M, (2001). Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as a predictor of relapse in patients with remitted depression. A prospective study. *Journal of psychiatric research* 35: 83-94.
- Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F, (2000). Effects of a high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *Journal of psychiatric research* 34 (3): 171-81.

8. Anhang:

8.1 Einverständniserklärung und Informationsblatt für Patienten

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Komm. Direktor: Prof. Dr. med. W. Felber



Tel.: (0351) 458-2797
Fax: (0351) 458-5316

E-Mail: bschor@mailbox.tu-dresden.de

Einverständniserklärung für Patienten über die Teilnahme an der

LiCo-Studie

Auswirkungen von Lithium und SSRI auf die Cortisol-Regulation

— Ich bin heute durch Frau/Herrn Dr. _____ über den Zweck und den Ablauf der „LiCo-Studie“ einschließlich Dexamethason/CRH-Test aufgeklärt worden, sowie über mögliche Nebenwirkungen.

Ich habe das Informationsblatt über diese Studie genau durchgelesen und hatte Gelegenheit, in einem ausführlichen Gespräch mit dem Studienarzt Antworten auf alle meine Fragen zu bekommen.

Ein Exemplar des Informationsblattes ist mir ausgehändigt worden.

— Ich weiß, dass ich das Recht habe, meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückzuziehen. Vor meiner Zustimmung zur Teilnahme an der Studie wurde mir ausreichend Bedenkzeit gewährt.

Die bei mir erhobenen Daten werden ausschließlich im Rahmen der Forschung verwendet. Dabei werden die Grundsätze der ärztlichen Schweigepflicht strikt eingehalten. Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten nach der Anonymisierung (Verschlüsselung von Namen und Geburtsdatum) elektronisch gespeichert und zum Zweck der wissenschaftlichen Auswertung verarbeitet werden. Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der Studie an mir erhobenen Daten in anonymisierter Form an Mitarbeiter dieses Projekts, sowie an die zuständige Überwachungsbehörde weitergegeben werden können.

Ich bin damit einverstanden, dass Vertreter der zuständigen Überwachungsbehörde beim behandelnden Arzt zur Überprüfung der Korrektheit der Information direkten Einblick in meine persönliche Krankenakte nehmen dürfen. Mir ist bekannt, dass die mit der Datenüberprüfung beauftragten Personen zur Vertraulichkeit und zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet sind.

Ich erkläre mich bereit, freiwillig an der Studie teilzunehmen.

Dresden, _____
(Datum)

(Unterschrift des Projektarztes)

(Unterschrift des Patienten/Probanden)

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden
an der Technischen
Universität Dresden
Anstalt des öffentlichen Rechts
des Freistaates Sachsen

Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Telefon (0351) 458-3368

Vorstand:
Prof.Dr.med. Michael Albrecht
(Sprecher)
Dr.rer.pol. Jörg Blattmann

Vorsitzender des
Aufsichtsrates:
Prof.Dr.rer.nat. Claus Rügner

Bankverbindungen:
Stadtparkasse Dresden
Konto-Nr. 348 301 113
BLZ 850 551 42

Deutsche Bank AG
Konto-Nr. 500 52 02
BLZ 870 700 00

Commerzbank Dresden
Konto-Nr. 805 07 00
BLZ 850 400 00

Dresdner Bank Dresden
Konto-Nr. 509 050 700
BLZ 850 800 00

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Komm. Direktor: Prof. Dr. med. W. Felber



Universitätsklinikum Carl Gustav Carus • Fetscherstr. 74 • 01307 Dresden

Tel.: (0351) 458-2797
Fax: (0351) 458-5316

E-Mail: bschor@mailbox.tu-dresden.de

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden
an der Technischen
Universität Dresden
Anstalt des öffentlichen Rechts
des Freistaates Sachsen

Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Telefon (0351) 458-3368

Informationsblatt für Patienten über die Teilnahme an der

LiCo-Studie

Auswirkungen von Lithium und SSRI auf die Cortisol-Regulation

Liebe Patientin, lieber Patient,

Sie befinden sich zur Behandlung depressiver Beschwerden ambulant oder stationär in unserer Klinik. Ihr Arzt hat Ihnen eine Behandlung mit dem Medikament Citalopram vorgeschlagen. Citalopram ist ein gut bekanntes, zugelassenes Medikament aus der Gruppe der Antidepressiva, ein so genannter SSRI. Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cipramil ist durch zahlreiche Untersuchungen gut belegt.

Allerdings sind noch nicht alle Einflüsse von Cipramil auf den Stoffwechsel des Körpers endgültig geklärt. Dies genauer heraus zu finden, ist das Anliegen dieser Studie, bei der wir Sie um Ihre Mitarbeit bitten möchten. Wenn die Wirkweise von Medikamenten wie Cipramil noch besser verstanden wird, kann gehofft werden, zukünftig noch gezielter wirksame oder noch besser verträgliche Medikamente zu entwickeln.

Aufgrund neuerer Erkenntnisse wird eine Einwirkung von SSRI wie Cipramil auf die Hormone Cortisol und ACTH vermutet. Cortisol ist ein Hormon aus der Nebennieren-Drüse, das unter anderem bei vermehrtem Stress freigesetzt wird. ACTH stammt aus der Hirnanhangsdrüse und steuert die Cortisol-Menge. Diese Hormone werden mit dem so genannten Dexamethason/CRH-Test untersucht.

Der Ablauf des Dexamethason/CRH-Tests ist folgendermaßen:

- Am ersten Tag erhalten Sie um **23.00** Uhr einmalig eine Tablette Dexamethason (eine Art künstliches Cortisol).
- Der eigentliche Test beginnt am folgenden Tag. An diesem Tag sollten Sie keine ungewöhnlichen sportlichen Aktivitäten oder anderweitig belastende Tätigkeiten durchführen. Während des Testablaufs selbst sollten Sie sich möglichst entspannen. Sie können während dessen lesen oder Musik hören, sollten aber ab 13.00 Uhr nichts Flüssiges oder Nahrung zu sich nehmen. Auch sollten sie ab dieser Zeit (bis 16.30 Uhr) nicht rauchen oder schlafen und keinen Besuch empfangen.

Vor dem Test werden Sie noch einmal ausführlich über den Ablauf aufgeklärt.

Wir empfehlen Ihnen, das Klinikum mit öffentlichen Verkehrsmitteln zu besuchen. Die Parkplatzmöglichkeiten in und um unser Gelände sind sehr eingeschränkt. Sie erreichen uns günstig mit der Straßenbahn bis Haltestelle Augsburger Straße, Linie 1 und Linie 6 (Anschlussbahnhof Dresden-Neustadt), sowie Haltestelle Universitätsklinikum der Linie 26 und Endhaltestelle der Buslinie 75 in Dresden-Johannstadt.

Vorstand:
Prof.Dr.med. Michael Albrecht
(Sprecher)
Dr. rer. pol. Jörg Blattmann

Vorsitzender des
Aufsichtsrates:
Prof.Dr. rer. nat. Claus Rüger

Bankverbindungen:
Staatsparkasse Dresden
Konto-Nr. 348 301 113
BLZ 650 551 42

Deutsche Bank AG
Konto-Nr. 500 52 02
BLZ 670 700 00

Commerzbank Dresden
Konto-Nr. 805 07 00
BLZ 650 400 00

Dresdner Bank Dresden
Konto-Nr. 509 050 700
BLZ 650 800 00

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus



- Um **14.30 Uhr** wird Ihnen dann eine Venenverweilkanüle (so genannte Flexüle) in eine Vene am Arm gelegt.
- Um **15.00 Uhr** erfolgt eine Blutentnahme über diese Venenverweilkanüle; kurz darauf wird Ihnen eine kleine Menge der Testsubstanz CRH gespritzt. CRH führt normalerweise zu einer Steigerung der Cortisol-Produktion im Körper.
- Zwischen **15.30** und **16.30 Uhr** erfolgen weitere Blutentnahmen, jeweils über die Kanüle in Ihrem Arm, so dass Sie nicht erneut gepickt werden müssen. Hierbei wird überprüft, ob Ihr Körper auf die CRH-Gabe mit der erwarteten Zunahme der Produktion von Cortisol reagiert.

Damit Sie während des Tests möglichst entspannt sind, wird von der Kanüle an Ihrem Arm eine Schlauchverlängerung durch ein kleines Loch in das Nebenzimmer geführt, so dass Sie durch unsere Arbeiten nicht gestört sind. Sie bleiben aber in Sprechkontakt mit uns.

Am nächsten Tag kann dann mit der Cipramilmedikation begonnen werden. Die Cipramilbehandlung selbst erfolgt in üblicher Weise.

Mögliche Nebenwirkungen des Tests:

Die Dexamethason-Tablette führt zu keinen spürbaren Nebenwirkungen. Nach der CRH-Injektion kann es gelegentlich für einige wenige Minuten zu einem Wärmegefühl, Hautrötung, verstärkter Einatmung und metallischem Geschmack auf der Zunge kommen, sehr selten kommt es auch zu Übelkeit; alle Beschwerden klingen jedoch folgenlos ab. Durch das Legen der Venenverweilkanüle kann sich an der Einstichstelle ein blauer Fleck (Hämatom) entwickeln, in sehr seltenen Fällen können sich das Blutgefäß oder die Einstichstelle auch entzünden.

Der Dexamethason/CRH-Test wird nach 4 Wochen wiederholt, um Veränderungen der Testergebnisse nach erfolgter Behandlung mit Cipramil festzustellen.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit ohne Nennung der Gründe und ohne Nachteile für die Weiterbehandlung aus der Studie ausscheiden. Für Fragen stehen wir Ihnen jeder Zeit zur Verfügung.

Versicherung

Für Sie als Teilnehmer einer klinischen Studie wurde eine Versicherung abgeschlossen, welche für Schäden aufkommt, die Ihnen im Rahmen der Teilnahme an der klinischen Prüfung entstehen sollten.

Um diesen Versicherungsschutz nicht zu gefährden, sollten Sie die im Abschnitt „Obliegenheiten des Versicherten“ der Allgemeinen Versicherungsbedingungen (die Ihnen ausgehändigt werden) genannten Punkte beachten, insbesondere folgende:

- Während der Dauer der Studie dürfen Sie sich einer anderen ärztlichen Behandlung nur nach Rücksprache mit dem Studienarzt unterziehen; Notfälle sind von dieser Regelung ausgenommen. Eine Notfallbehandlung muss nachträglich an den Studienarzt gemeldet werden.
- Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, müssen Sie dem Versicherer unverzüglich schriftlich anzeigen. Den Studienarzt sollten Sie außerdem informieren. Die Meldung an die Versicherung kann auch der Studienarzt für Sie übernehmen, wobei Sie eine Kopie der Schadensmeldung erhalten werden.

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus



Die Versicherung wurde für Sie abgeschlossen bei

*Alte Leipziger Versicherung AG, Oberursel
Anschrift: Manfred Reiff, Kaltenweide 13, 25335 Elmshorn
Tel.: 04121/483900
Versicherungs-Nr.: N 151, 20-770-970 993 NEU*

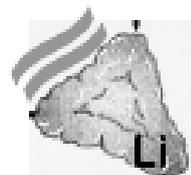
Die bei Ihnen erhobenen Daten werden ausschließlich im Rahmen der Forschung verwendet. Dabei werden die Grundsätze der ärztlichen Schweigepflicht strikt eingehalten. Die von uns erhobenen Daten und Befunde werden nicht an andere weitergegeben.

8.2 Patientenerhebungsbogen (durch den Studienarzt auszufüllen)

VP-Id:

LiCo-Studie

Anamnesebogen



1. Persönliche Daten:

NAME: _____

GEB.DAT / ALTER: _____ / JAHRE

GESCHLECHT: MÄNNL. WEIBL.
(zutreffendes bitte ankreuzen !)

2. Medizinische Vorgeschichte

AND. PSYCHIATR. DIAGNOSEN JA NEIN
Bitte hier angeben, welche
• _____
• _____
• _____

ANZAHL FRÜHERER PSYCHIATRISCHER KRANKENHAUSAUFENTHALTE

INTERNISTISCHE ERKRANKUNGEN JA NEIN
Bitte hier angeben, welche
• _____
• _____
• _____

3. Bzgl. der affektiven Erkrankung:

INDEXEPISODE (bis Studieneinschluss):

• DAUER MONATE

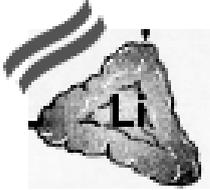
• UND BEHANDLUNG (bitte beschreiben!) _____

ALTER BEI ERSTMANIFESTATION JAHRE

ANZAHL FRÜHERER PHASEN (inkl. Indexepisode)

8.3 Studienübersicht

LICO-STUDIE

STUDIENÜBERSICHT

Patient: _____

Prob.-Nr. _____

Datum SKID I: _____

Li Citalopram Voruntersuchung(en)

Datum: _____

Untersuchung / Diagnosestellung Einverständnis Routinelabor körperl. U. Schwangerschaftstest neg. RR: ____ / ____ Puls: ____ /Min. Temp.: ____ °CU1 (1. Dex/CRH-Test)

Datum: _____

HAM-D₂₁: _____CGI_{Schweregrad}: _____

BDI: _____

Medikation zuletzt:

--	--

U2

Datum: _____

HAM-D₂₁: _____ CGI_{Schweregrad}: _____ CGI_{Yellied}: _____ CGI_{Therapie}: _____ BDI: _____Medikation zuletzt: ggfs. Li-Sp. Tag 3: _____ mmol/l ggfs. Li-Sp. U2: _____ mmol/l

--	--

U3

Datum: _____

HAM-D₂₁: _____ CGI_{Schweregrad}: _____ CGI_{Yellied}: _____ CGI_{Therapie}: _____ BDI: _____Medikation zuletzt: ggfs. Li-Sp. U3: _____ mmol/l

--	--

U4

Datum: _____

HAM-D₂₁: _____ CGI_{Schweregrad}: _____ CGI_{Yellied}: _____ CGI_{Therapie}: _____ BDI: _____Medikation zuletzt: ggfs. Li-Sp. U4: _____ mmol/l

--	--

U5 (2. Dex/CRH-Test)

Datum: _____

HAM-D₂₁: _____ CGI_{Schweregrad}: _____ CGI_{Yellied}: _____ CGI_{Therapie}: _____ BDI: _____Medikation zuletzt: ggfs. Li-Sp. U5: _____ mmol/l

--	--

9 D a n k s a g u n g

Ich danke Herrn **Priv.-Doz. Dr. Tom Bschor**, der mir ermöglichte das Thema dieser Promotionsarbeit zu untersuchen und daran anschließend diese Arbeit zu erstellen. Jederzeit konnte ich ihn mit Fragen und mit Nöten um diese Arbeit herum „belästigen“.

Ich danke den Kolleginnen und Kollegen, die ebenfalls im Rahmen der Studie mitarbeiteten und unverzichtbar waren: **Dr. Ute Lewitzka, Patricia Winkelmann, Anke Karl** und **Dr. Dirk Ritter**.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, dass sie mir das Medizinstudium ermöglichten und mich immer unterstützten.

10 Erklärung

Hiermit erkläre ich, Sebastian Erbe, dass ich diese Dissertation selbständig und ausschließlich unter Zuhilfenahme der angegebenen Hilfsmittel und Quellen in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Dresden unter der wissenschaftlichen Betreuung von Priv.-Doz. Dr. med. habil. Tom Bschor angefertigt habe. Die Dissertation ist weder in dieser noch in ähnlicher Form zum Zwecke eines Promotions- oder anderen Prüfverfahrens eingereicht worden. Ich habe bisher keinerlei erfolglose Promotionsversuche unternommen.

Berlin, 2. Februar 2010

.....
Unterschrift Promovend

1 1 T h e s e n :

zur Arbeit

Responsprädiktion von und neuroendokrinologische Veränderungen unter antidepressiver Pharmakotherapie mit Citalopram. Eine Untersuchung mit dem kombinierten Dexamethason/CRH-Test bei monopolar depressiv erkrankten Patienten

vorgelegt von Sebastian Erbe

Dresden 2009

1. Der Einfluss einer antidepressiven Behandlung mit Citalopram auf die bei depressiven Patienten bekannte Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achsen-Dysregulation (HPA-Achse) ist in der vorliegenden Arbeit mit dem sensitivsten und spezifischsten Test zur Untersuchung der HPA-Achse, dem kombinierten Dexamethason/CRH Test, bei 30 monopolar depressiven Patienten vor und nach vierwöchiger Behandlung mit Citalopram in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Dresden untersucht worden. Es sollte untersucht werden, ob die Behandlung mit dem etablierten SSRI Citalopram mit einer Normalisierung der HPA-Achsenfunktion einhergeht und ob die HPA-Achsenfunktion vor Behandlungsbeginn prädiktiv bezüglich des Behandlungserfolgs ist. 23 der 30 Patienten respondierten, was einem sehr guten Behandlungserfolg entspricht.
2. Dabei zeigte sich ein Rückgang der Hormonantwort mit Signifikanz für ACTH, was als Rückgang der HPA-Achsen-Überstimulation bei den 30 depressiven Patienten vor der Behandlung mit Citalopram verstanden werden kann.
3. Die Mittelwerte für Cortison veränderten sich nach der vierwöchigen antidepressiven Behandlung mit Citalopram nicht signifikant. Das bedeutet, dass trotz geringerer ACTH-Konzentrationen nach vier Wochen noch die gleiche Menge an Cortisol in der Nebennie-

renrinde produziert wird, was als Ausdruck eines direkten Effekts von Citalopram auf die Nebennieren im Sinne einer Sensibilisierung gedeutet werden kann.

4. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede vor oder nach der antidepressiven Behandlung zwischen klinischen Respondern und Non-Respondern. Die oben beschriebene Abnahme der ACTH-Antwort im Dex/CRH-Test wurde in der vorliegenden Arbeit trotz der geringen Fallzahl auch bei den sieben Non-Respondern beobachtet.
5. Eine Prädiktion der Response durch den kombinierten Dex/CRH-Test konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht nachgewiesen werden. Spätere Responder und spätere Non-Responder auf die Behandlung unterschieden sich nicht in den endokrinologischen Resultaten vor Behandlungsbeginn.
6. Die vorliegende Arbeit ist unseres Wissens die erste, die an einem größeren ambulanten Kollektiv fast ausschließlich nicht vorbehandelter depressiver Patienten gezielt die Auswirkungen der selektiven Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme auf die HPA-Achsenregulation untersucht. Neben einer Replikation der Befunde sind klinische und präklinische Studien zur genaueren Erfassung der Wirkungen der SSRI auf die Nebenniere wünschenswert.