

Medizinische Fakultät der
Technischen Universität München

Lehrstuhl für Humangenetik

**Einfluss der Dexamethason-Plasmakonzentration
auf die Aktivität der
Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
bei Patienten mit Depression**

Johanna Best

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. B. Müller-Myhsok
2. Univ.-Prof. Dr. Th. A. Meitinger

Die Dissertation wurde am 31.03.2015 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.05.2016
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	4
1.1 DEPRESSION	4
1.1.1 DEFINITION	4
1.1.2 EPIDEMIOLOGIE UND GESUNDHEITSÖKONOMIE	4
1.1.3 KLINISCHE SYMPTOMATIK	6
1.1.4 ÄTIOPATHOGENESE	7
1.2 DAS HYPOTHALAMUS-HYPOPHYSEN-NEBENNIERENRINDEN-SYSTEM	10
1.2.1 ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE	10
1.2.2 REGULATION DES HHN-SYSTEMS	13
1.2.3 DER GLUCOCORTICOID-REZEPTOR	13
1.2.4 WIRKUNG VON GLUCOCORTICOIDEN	14
1.2.5 VERÄNDERUNGEN DES HHN-SYSTEMS BEI DEPRESSIVEN PATIENTEN	14
1.3 TESTVERFAHREN FÜR DAS STRESS-HORMON-SYSTEM	16
1.3.1 DER DEXAMETHASON-SUPPRESSIONSTEST (DST)	16
1.3.2 DEXAMETHASON-SUPPRESSIONS-/CRH-STIMULATIONS-TEST (DEX/CRH-TEST)	18
1.4 FRAGESTELLUNG UND EINORDNUNG IN DEN FORSCHUNGSZUSAMMENHANG	21
2 MATERIAL UND METHODE	24
2.1 STUDIENDESIGN	24
2.2 STUDIENTEILNEHMER	25
2.3 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	25
2.4 ETHIK	27
2.5 MESSINSTRUMENTE ZUR DIAGNOSTIK DEPRESSIVER STÖRUNGEN	27
2.5.1 HAMILTON DEPRESSION SCALE (HAM-D)	27
2.5.2 BECK-DEPRESSIONS-INVENTAR (BDI)	28
2.5.3 COMPOSITE INTERNATIONAL DIAGNOSTIC INTERVIEW (CIDI)	28
2.6 DER PATIENTEN-FRAGEBOGEN ZUR BLUTENTNAHME	29
2.7 DURCHFÜHRUNG DES DEX/CRH-TESTS	29
2.8 MESSUNG VON CORTISOL, ACTH UND DEXAMETHASON	31
2.9 STATISTISCHE AUSWERTUNG	34
3 ERGEBNISSE	40
3.1 DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE CHARAKTERISIERUNG	40
3.2 PSYCHOPHARMAKOLOGISCHE BEHANDLUNG	40
3.3 UNTERSUCHUNG DER HHN-ACHSENAKTIVITÄT	42

	3
3.3.1 ERGEBNISSE DES DST	42
3.3.2 ERGEBNISSE DES DEX/CRH-TESTS	46
3.4 DEXAMETHASON	50
3.4.1 DIE ABHÄNGIGKEIT DER DEXAMETHASON-KONZENTRATION VOM PATIENTENSTATUS	50
3.4.2 EINFLUSS DER DEXAMETHASON-KONZENTRATION AUF CORTISOL UND ACTH	53
3.4.2.1 Korrelationen	53
3.4.2.2 Regressionsanalyse	55
3.4.3 EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE DEXAMETHASON-KONZENTRATION	68
4 DISKUSSION	71
5 ZUSAMMENFASSUNG	80
6 AUSBLICK	81
7 LITERATURVERZEICHNIS	82
8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS /GLOSSAR	91
9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	94
10 LEBENSLAUF	96
11 DANKSAGUNG	98

1 Einleitung

1.1 Depression

1.1.1 Definition

Die Depression gehört gemäß aktueller Definitionen zu den affektiven Störungen und ist besonders gekennzeichnet durch eine Beeinträchtigung der Stimmung, des Antriebs und der Interessen (Davison et al., 2007).

Die Etymologie des Begriffs „Depression“, der seinen Ursprung im lateinischen Wort „deprimere“= herunter-, niederdrücken hat, deutet auf diese Symptomatik hin.

1.1.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Depressionen gehören neben Angststörungen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen des Erwachsenenalters (Berger and van Calker, 2004). Im Jahr 2030 wird die Depression, laut einer Prognose der Weltgesundheitsorganisation (WHO), in den Industrienationen sogar die am häufigsten vorkommende Krankheit überhaupt sein (WHO, 2008). Bereits heute leiden schon rund 121 Millionen Menschen weltweit daran. In Deutschland beläuft sich die Anzahl Betroffener auf 4 Millionen, was bedeutet, dass gegenwärtig jeder 20. Deutsche betroffen ist (AG, 2011).

Insgesamt erkrankt etwa jeder Fünfte einmal in seinem Leben an einer Depression (Wittchen et al., 1995). Die Daten für die Langzeitprävalenz schwanken je nach Studie und Land, ergeben aber für Deutschland ca. einen Wert von 17% (Jacobi et al., 2004). Die Depression ist eine Krankheit, die sich durch alle Schichten und Altersgruppen zieht. Allerdings bestehen erhebliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Die Lebenszeitprävalenz bei Frauen ist mit 20,4% doppelt so hoch wie bei Männern mit 10,4% (Möller et al., 2005). Dieses Differential ist ein kulturunabhängiges Phänomen. Nur bei Depressionen mit schwerer Verlaufsform gleichen sich die Prävalenzen wieder an (AG, 2011).

Auch die Daten zum Krankheitsbeginn variieren. So liegt der Altersgipfel bei der unipolaren Depression bei 30-40 Jahren und bei der bipolaren zwischen 20-35 Jahren (Möller et al., 2005). Andere Studien belegen einen früheren Beginn mit 20-25 Jahren (Andrade et al., 2003). Festzuhalten ist, dass es sich meistens um das mittlere Erwachsenenalter handelt. Dabei darf nicht vergessen werden, dass auch die

Altersdepression, die mit 65 Jahren beginnt, in der heutigen Gesellschaft mit einem Anteil von 10% vertreten ist (Möller et al., 2005).

Ca. 10% der Patienten in Allgemeinarztpraxen leiden an einer behandlungsbedürftigen Depression. Aber nur etwa 50% werden von Fachärzten für Allgemeinmedizin erkannt und angemessen behandelt (Möller et al., 2005). Es ist außerdem davon auszugehen, dass 50% der Behandlungsbedürftigen gar keinen Arzt konsultieren (Wittchen et al., 2001).

Nach der Erkennung und Anbehandlung der Erkrankung spielt v.a. die vollständige Remission der Depression eine wichtige Rolle. Durch Studien konnte belegt werden, dass Patienten ohne vollständige Remission im Vergleich zu Patienten mit einer Vollremission eine markant erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall aufwiesen (68% im Vergleich zu 15%) (Pintor et al., 2004). Die Remissionsrate sinkt mit zunehmender Anzahl depressiver Episoden sowie mit der Zunahme benötigter Behandlungsschritte (Kessing et al., 1998). Laut einer weiteren Studie soll die Wahrscheinlichkeit mit jeder erneuten Episode um 16% steigen (Solomon et al., 2000). Damit stellt die Depression für viele eine rezidivierende episodisch verlaufende Erkrankung dar (Fava and Kendler, 2000). Laut Crown et al. (2002) zeigen etwa 50% der mit einer Major Depression diagnostizierten Personen einen rezidivierenden Krankheitsverlauf.

Insgesamt erleben wohl 20-25% der Patienten einen chronischen Verlauf (Mueller and Leon, 1996). Gerade aus diesem Grund sind angemessene Akuttherapien (Wochen), Erhaltungstherapien (Monate) und eventuell eine Rezidiv-Prophylaxe von herausragender Bedeutung (Versorgungsleitlinien and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2009).

Im Verlauf einer Depression ist auch das Suizidrisiko erheblich gesteigert. Laut dem Statistischem Bundesamt (2010) begingen im Jahre 2008 in Deutschland 9451 Menschen Suizid. Das sind in etwa 30-40 Personen täglich. Die Dunkelziffer ist dabei nicht berücksichtigt (AG, 2011). Insgesamt sind ca. 40-70% der Suizide mit einer depressiven Erkrankung assoziiert. Etwa 40-80% der Patienten haben Suizidgedanken, 20-60% unternehmen einen Versuch sich das Leben zu nehmen und 15% der Patienten mit schwerer Depression begehen Selbstmord (Angst et al., 1999, Moller, 2003). Zu beachten ist, dass das Suizidrisiko nach Studien nicht nur während der akuten Episode besteht, sondern auch danach noch (Angst et al., 1999).

Die Depression hat darüber hinaus einen negativen Einfluss auf den Verlauf zahlreicher anderer Erkrankungen wie z.B. der koronaren Herzkrankung (KHK) (Wulsin and Singal, 2003). Das Risiko an einer KHK, sowie an einer Demenz zu erkranken, verdoppelt sich. Das Diabetes-Risiko steigt um das 1,4-fache an (AG, 2011).

Auch in volkswirtschaftlicher und gesundheitsökonomischer Hinsicht kann der Depression eine herausragende Bedeutung beigemessen werden. Neben den Herz-Kreislauf-Erkrankungen liegen sie mit dem Indikator DALY (Disability Adjusted Life Years), welcher die mit Beeinträchtigung gelebten Krankheitsjahre beschreibt, an der Spitze der Länder mit mittleren und hohen Einkommen. Im Mittel aller Länder liegt die Depression immer noch auf Platz 3 (WHO, 2008).

In Deutschland belaufen sich die Kosten jährlich auf 15,5 - 21,9 Millionen Euro. Zu differenzieren sind die direkten Kosten, wo ca. 5,2 Millionen für ambulante und stationäre Behandlungen investiert werden müssen, von den indirekten Kosten, die durch Mortalität, Erwerbsunfähigkeit, Arbeitsunfähigkeit und Präsentismus, mit 10,3-16,7 Millionen Euro den weitaus größeren Anteil ausmachen (Statistisches Bundesamt, 2008)(AG, 2011).

Die durch psychische Probleme bedingten Fehlzeiten sind in den letzten 12 Jahren um 80% angestiegen (AG, 2011). Laut dem Gesundheitsreport der Techniker Krankenkasse stehen psychische Erkrankungen ursächlich für die meisten Fehltage und die längsten zusammenhängenden Fehlzeiten (Krankenkasse et al., 2011).

2007 wurde außerdem festgestellt, dass die Depression mit 28,7% bei Männern und 39,7 % bei Frauen die häufigste Ursache für eine frühzeitige Berentung darstellt (AG, 2011).

1.1.3 Klinische Symptomatik

Fasst man die diagnostischen Kriterien für eine depressive Episode nach ICD-10 (Dilling et al., 2004) und die Kriterien für eine Major Depression nach DSM-IV (Association, 2014) zusammen, so lassen sich die typischen Symptome wie folgt formulieren:

Zu den Leitsymptomen zählen die gedrückte Stimmung, Verlust von Interessen und Freudlosigkeit sowie eine Verminderung des Antriebs. Darüber hinaus kann es zu kognitiven Defiziten wie eingeschränkter Aufmerksamkeits- und

Konzentrationsfähigkeit sowie Denkhemmungen und Gedächtnisschwierigkeiten kommen. Häufige Symptome sind außerdem Schlafstörungen, Gewichtsverlust, Libidoverlust und verminderter oder gesteigerter Appetit. Auch negative Zukunftsperspektiven, Schuldgefühle, Gefühle von Wertlosigkeit, sowie reduziertes Selbstvertrauen und Selbstwertgefühl gehören zur typischen Symptomatik. Zur vollständigen Anamnese der Depression gehört überdies immer die Frage nach Suizidalität, die in Anbetracht oben erwähnter Statistiken einen wichtigen Stellenwert besitzt.

Innerhalb der psychiatrischen Diagnose einer Depression werden Patienten mit ganz unterschiedlichen Merkmalen und Symptomkonstellationen zusammengefasst, so dass gerade bei der Depression heterogene Symptombilder existieren. Für die Einschätzung dieser Parameter ist eine ausführliche Anamnese mit psychopathologischem Befund unentbehrlich. Zur Diagnosestellung nach der „Internationalen Klassifikation psychischer Störungen“ (ICD- 10) (Dilling et al., 2004) müssen mindestens 2 Leitsymptome und mindestens 2 Nebensymptome über wenigstens 2 Wochen Bestand haben (Möller et al., 2005).

1.1.4 Ätiopathogenese

Obwohl affektive Erkrankungen seit Jahrzehnten intensiv untersucht werden besteht überraschend wenig Einigkeit bezüglich ihrer Ätiopathogenese. Festzuhalten ist allerdings, dass es nicht nur eine Ursache für Depressionen gibt, sondern diese durch eine Vielzahl von Faktoren mitbedingt und ausgelöst wird. Dies bezeichnet man auch als multifaktorielle Ätiopathogenese der Depression (Brakemeier et al., 2008). Hierbei spielen besonders genetische, biologische und psychosoziale Faktoren eine Rolle (Möller et al., 2005). Die genetischen Faktoren bei der Verursachung von Depressionen lassen sich besonders gut anhand von Familienstudien, der Zwillingsforschung und Adoptivstudien sowie mit molekulargenetischen Untersuchungen indirekt identifizieren. So fanden Sullivan et al. (2000) eine Erblichkeit von 35% bei familiärer Häufung. Wenn beide Eltern depressiv erkrankt sind, beträgt die Wahrscheinlichkeit für die Kinder an einer Depression oder einer anderen affektiven Störung zu erkranken bereits 50%. Die Konkordanzrate eineiiger Zwillinge beträgt ca. 65% (50% bei unipolarer und 80% bei bipolarer Depression), bei zweieiigen Zwillingen beläuft sie sich auf 20% (Möller et al., 2005).

Dies spricht dafür, dass genetische Ursachen alleine die Entstehung einer Depression nicht hinreichend erklären können. Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell nach Zubin and Spring (1977) geht davon aus, dass es durch verschiedene genetische und entwicklungsbiologische Faktoren zu neuropathologischen und/oder biochemischen Veränderungen im Gehirn kommen kann. Diese können anlagebedingt oder lebensgeschichtlich erworben sein und bestehen schon vor Krankheitsausbruch. Sie stellen eine Vulnerabilität für das Individuum dar, reichen aber nicht für die Auslösung einer manifesten Krankheit aus. Wenn nun bestimmte belastende Lebenssituationen, sogenannte „life-events“ hinzukommen, kann es zum Ausbruch der Erkrankung kommen. Holmes and Rahe (1967) bewerteten diese Lebensereignisse anhand einer Punkteskala, der „Social Readjustment Rating Scale“. Die Menschen, die als gefährdet gelten („overstressed“) sind die, die binnen der letzten 12 Monate auf eine höhere Punktzahl als 250 gekommen sind.

Zu den psychoreaktiven Auslösern gehören der Tod einer nahestehenden Person, chronische Konflikte, Lebenskrisen, Rollen- oder Sinnverlust sowie nicht verarbeitete Traumata. Auch entwicklungsbedingte Faktoren wie zum Beispiel ein ängstlich-fürsorglicher Erziehungsstil oder kognitive Faktoren wie eine negative Sicht des Ichs, der Umwelt und der Zukunft (kognitive Triade) können zur Ausprägung einer depressiven Symptomatik führen. Auch das Konzept der „erlernten Hilflosigkeit“ basiert auf experimentellen Untersuchungen, die zeigen, dass die Konfrontation mit einem nicht veränderbaren negativen Stimulus zu Hilflosigkeit mit Rückzugsverhalten, eingeschränkter Lernfähigkeit, Verschlechterung der Befindlichkeit und psychosomatischen Störungen führt (Seligman, 1978).

Neurobiologische Modelle wie die Katecholaminhypothese (Monoaminmangelhypothese) gehen von einer Verminderung der Transmitter Noradrenalin (Schildkraut, 1965) und Serotonin (Coppen, 1967) aus. Hauptunterstützung dieser Hypothese war die Aufklärung der Wirkmechanismen der Antidepressiva, welche die Aminkonzentration im synaptischen Spalt steigern (Delgado, 2000). Dabei lassen sich drei Angriffspunkte unterscheiden: Die Inhibition von Reuptake-Transportern (5-HT-Rezeptor, NA-Rezeptor) die Noradrenalin und Serotonin wieder in die Präsynapse befördern sollen. Außerdem die Inhibition von der Monoaminoxidase (MAO-A), welche für den Abbau von Noradrenalin und Serotonin in

der Präsynapse zuständig ist sowie für die Inhibition von alpha2-Adrenorezeptoren. Diese messen den Noradrenalin-Bestand im synaptischen Spalt und hemmen die Hydroxylasen, falls diese zu hoch sind.

Mittlerweile ist diese Theorie modifiziert worden. Anstelle der Betrachtung isolierter Veränderungen steht heute das Konzept der Dysbalance verschiedener Neurotransmitter. Dabei sind auch Veränderungen der Dichte und Empfindlichkeit von Rezeptoren wichtig. Untersuchungen der neurochemischen Wirkungen der Antidepressiva zeigen, dass es nach akuter Wirkung auf die Neurotransmission vor allem zu Empfindlichkeitsveränderungen der Rezeptoren kommt (u.a. Herabregulierung der beta-Rezeptoren). Außerdem werden adaptive Veränderungen auf der Ebene der Rezeptor-gekoppelten Signaltransduktionsmechanismen („second messenger system“) mit Effekten auf die Genexpression (über die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren) untersucht. Dies steht im Einklang mit der verzögert einsetzenden klinischen Wirkung (Möller et al., 2005).

Nach der neuroendokrinen Hypothese (Holsboer, 2000, Holsboer, 2001) sind es vor allem Regulationsstörungen des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HHN-System), die bei einem Großteil depressiver Patienten vorhanden sind. Dabei kommt es zu einer über den Glucocorticoid-Rezeptor vermittelten Fehlregulation im Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System, außerdem zu einer Übersekretion von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und einem daraus resultierenden Hyperkortisolismus. Es gibt auch Hinweise auf eine gestörte Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse mit erniedrigter TSH-Freisetzung nach TRH-Gabe (Möller et al., 2005).

Daneben spielen depressionsauslösende Medikamente (Beta-Blocker, Glucocorticoide), Drogenabhängigkeit, Alkoholismus, internistische (Morbus Cushing, Hypothyreose) und neurologische Erkrankungen (Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Hirntumoren, Epilepsie), eine disponierende Persönlichkeitsstruktur („Typus Melancholicus“) sowie chronobiologische Faktoren („Herbst-Winter-Depression“) und zirkadiane Rhythmusstörungen eine Rolle (Möller et al., 2005).

1.2 Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System

1.2.1 Anatomie und Physiologie

Die Steuerung der Organ- und Körperfunktionen ist komplex und erfordert es, das Hormon- und Nervensystem präzise zu koordinieren und die Bildung sowie die Sekretion der unterschiedlichen Hormone genau aufeinander abzustimmen. Schnittstelle für dieses integrative Management ist die Systemeinheit Hypothalamus-Hypophyse (Deetjen et al., 2004). Insbesondere das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System dient der Regulation von elementaren physiologischen Vorgängen. Sowohl unter Basalbedingungen als auch bei starker Anforderung (z.B. körperlicher Arbeit, emotionalem Stress, Krankheit) ist es für eine adäquate Stressreaktion des Organismus verantwortlich (Klinke et al., 2005). Im Genauen handelt es sich bei dem HHN-System um eine dreigliedrige Hormonachse. Sie besteht aus dem hypothalamischen Peptidhormon Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), dem hypophysären Peptidhormon Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und dem Steroid der Nebennierenrinden, Cortisol. Insbesondere das limbische System bzw. der Hippocampus stellt den übergeordneten Regulator dar. Somit kann das HHN-System als Bindeglied zwischen zentralen Nervensystem und Hormonsystem fungieren. Zur Veranschaulichung der Regelkreise dient Abbildung 1.

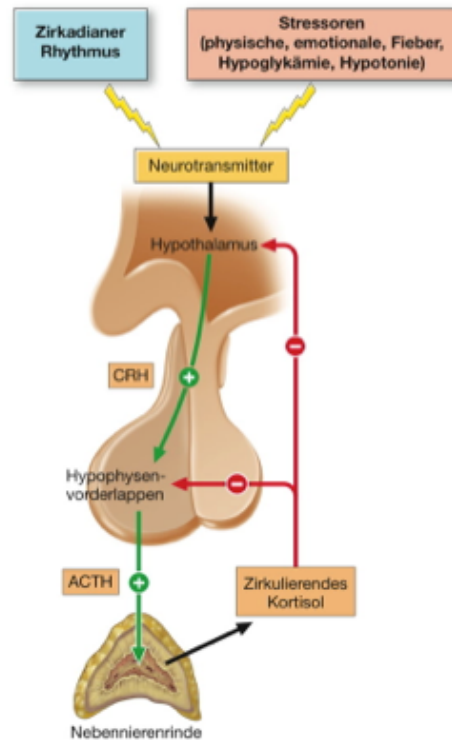


Abbildung 1: Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Harrisons, 2013)

Das CRH steht in der Hormonhierarchie an oberster Stelle und ist der wichtigste Regulator bei der Reaktion auf Stress. (Heim et al., 1997). Die CRH-Synthese erfolgt hauptsächlich im parvozellulären Anteil des Nucleus paraventricularis im Hypothalamus. Weitere Bildungsorte sind der Hirnstamm, andere ZNS-Regionen sowie periphere Organe, wie zum Beispiel die Lunge, die Nebennieren und der Gastrointestinaltrakt. CRH ist ein Peptidhormon, das aus 41 Aminosäuren besteht. Es entsteht nach proteolytischer Spaltung aus einem Prä-Pro-Hormon, welches 190 Aminosäuren umfasst. Die CRH-Ausschüttung folgt einem biologischen zirkadianen Rhythmus. Demnach wird es pro Tag 4 mal pulsatil ausgeschüttet. Die Frequenz unterliegt tageszeitlichen Schwankungen mit einem Gipfel in den frühen Morgenstunden (6:00 Uhr) und einem Abfall über den Tag hinweg. In belastenden Situationen wird diese Rhythmik gestört und es wird vermehrt CRH abgegeben. Die Freisetzung erfolgt am Axonterminal in den hypophysären Portalkreislauf. Dieser besteht aus zwei aufeinanderfolgenden Kapillarnetzen. Im ersten Netz werden die Releasing-Hormone abgegeben und im zweiten werden im Hypophysenvorderlappen liegende basophile Zellen umspült. Dadurch wird die Sekretion von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) angeregt.

ACTH ist ein Peptidhormon bestehend aus 39 Aminosäuren. Es wird aus dem hochmolekularen Pro-Hormon Proopiomelanocortin (POMC) durch proteolytische Spaltung gebildet. POMC ist ein Produkt der corticotropen Zellen der Adenohypophyse. Neben dem Hauptprodukt ACTH entstehen durch posttranslationales Processing die Peptide α -MSH und γ -MSH, β -Endorphin, β -Lipoprotein und andere Teilpeptide. Die Transkription des POMC-Gens wird unter dem Einfluss von CRH stimuliert. Eine der Hauptfunktionen des ACTHs ist die Synthese bzw. Sekretion der Nebennierenrinden-Steroide, insbesondere der Glucocorticoide. Die Nebennierenrinde ist in drei Schichten gegliedert, wobei jede Schicht für die Synthese bestimmter Hormone zuständig ist. Es gibt die Zona glomerulosa in der Mineralcorticoide wie zum Beispiel das Aldosteron gebildet wird. In der Zona fasciculata werden die Glucocorticoide gebildet und in der Zona reticularis die Androgene.

ACTH bindet an einen spezifischen membranständigen Rezeptor und löst dann über cAMP-abhängige Genaktivierung die Synthese einiger für die Steroidproduktion wichtiger Enzyme aus. Cortisol ist der Hauptvertreter der Glucocorticoide und wird über die Zwischenschritte Pregnenolon und Progesteron synthetisiert. ACTH bewirkt zum einen eine Mobilisierung des Cholesterins aus den cytoplasmatischen Speichern und zum anderen eine Neusynthese aus Acetyl-CoA. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dabei ist die Abspaltung der Seitenketten in Position 20 und 22 durch das Enzym Desmolase in den Mitochondrien. Dadurch wird das Pregnenolon gebildet. Durch Oxidierung und Isomerisierung entsteht Progesteron, welches durch Hydroxylierungen in Cortisol umgewandelt wird.

Corticoide werden innerhalb von 10-15 Minuten nach ACTH-Stimulation in die Blutbahn sezerniert. Dort binden 90% an spezifische Transportproteine. Davon 80% an CBG (Cortisol-bindendes Globulin) und 10% an Albumin. Auch der Cortisol-Spiegel im Blut unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit einem Maximum der Cortisol-Produktion in den Morgenstunden und einem Minimum um Mitternacht. Bei der Nüchternblutabnahme um 8 Uhr morgens gelten Serum-Cortisol-Spiegel zwischen 5 und 25 mg/dl als normal. Pro Tag werden in der Zona fasciculata in etwa 20-25 mg Cortisol produziert. Davon werden 80% zwischen 4-8 Uhr morgens sezerniert. Bei Stresssituationen kann die Cortisol-Inkretion sich um das 10fache steigern. Metabolisierung (Glucoronidierung) erfolgt in der Leber und Eliminierung über die

Nieren (Deetjen et al., 2004, Klinke et al., 2005, Lüllmann and Mohr, 2010, Schmidt and Lang, 2007).

1.2.2 Regulation des HHN-Systems

Die oben beschriebene dreigliedrige Hormonachse mit ihren mehreren Regelkreisen dient dazu, eine Anpassung der Körperfunktionen an eine Stresssituation herbeizuführen. Nach Beendigung der Stresssituation oder nach Anpassung des Individuums an die geänderten Bedingungen ist eine schnelle Rückregulation der HHN-Achse erforderlich. Geschieht dies nicht, beispielsweise aufgrund chronischer Belastung, kann es zu vielerlei Störungen kommen, etwa im Stoffwechsel, der Immunabwehr, im Herz-Kreislauf-System, zu Lern- und Gedächtnisstörungen und schließlich auch zur Depression. Folglich ist eine fein abgestimmte Anpassungsfähigkeit der Stresshormonregulation wesentlich, um die Entwicklung einer pathologischen Regulationsstörung zu vermeiden (Ising, 2012). Dies wird über negative Rückkopplungsmechanismen erreicht. Durch Stress entstandene erhöhte Cortisol-Spiegel wirken auf ihre Zielorgane ein, gleichzeitig führen sie zu einer Hemmung des Hypothalamus und der Hypophyse und dämpfen damit die Produktion von CRH und ACTH. Auf diese Weise wird gewährleistet, dass eine Stress-Reaktion bei fehlenden Stressoren auch wieder abgeschaltet werden kann (Schmidt and Lang, 2007).

1.2.3 Der Glucocorticoid-Rezeptor

Ein bedeutendes regulatorisches Element des HHN-Systems ist der Glucocorticoid-Rezeptor, dessen Funktion von Co-Chaperonen, die einen molekularen Komplex bilden, moduliert wird. In fast allen Zellen befindet sich intrazellulär ein passender Rezeptor für das lipophile Steroidhormon Cortisol, der an Hitzeschockproteine (HSP-90) gebunden ist. Diese wirken inhibierend, indem sie die DNA-Bindungsdomäne maskieren. Bindet nun Cortisol nach Diffusion durch die Zellmembran an den Rezeptor, dissoziiert HSP-90 aus dem Hormon-Rezeptor-Komplex und es kommt zu einer Konformationsänderung. Es bildet sich ein Homo-Dimer aus zwei Hormon-Rezeptor-Komplexen. Dieser wandert in den Zellkern, bindet an das Hormon-Responsive-Element (HRE) der DNA und induziert dadurch die Transkription von hormonspezifischen Enzymen und Transportproteinen (Deetjen et al., 2004).

1.2.4 Wirkung von Glucocorticoiden

Cortisol hat ein sehr breites Wirkspektrum und nimmt Einfluss auf viele Stoffwechselfvorgänge. Ein Teil der Funktionen sind für die Anpassung des Organismus an eine akute Stresssituation (über)lebensnotwendig. So führt es über die Mechanismen der Gluconeogenese, der Lipolyse und einem katabolen Proteinumsatz zu einer Mobilisierung von Energieressourcen. Es ist der Insulinwirkung entgegengerichtet und fördert eine diabetische Stoffwechsellage. Zur gleichen Zeit werden kurzfristig entbehrliche Funktionen der zellulären und humoralen Immunabwehr herunterreguliert. Damit stehen dem Organismus erhöhte Energiereserven zur Verfügung, um die Stresssituation zu bewältigen. Weiteren Einfluss hat es auf die Prostaglandinsynthese – es hemmt diese und wirkt dadurch zusätzlich antiinflammatorisch. Eine Cortisol-Überproduktion kann außerdem zu Osteoporose, Muskelatrophie, arteriellen Hypertonus, stammbetonter Fettumverteilung, Akne und Striae rubrae führen (Herold, 2011).

1.2.5 Veränderungen des HHN-Systems bei depressiven Patienten

Das HHN-System dient dem Körper als physiologischer Regulator zur Anpassung an Stresssituationen. Ist der Organismus jedoch ständig Stress ausgesetzt kann es zu einer Übersteuerung der Stress-Hormon-Achse kommen. Dabei führt eine erhöhte Cortisol-Ausschüttung über den negativen Feedback-Mechanismus nicht mehr zur Senkung der CRH-Sekretion (siehe 1.2.2), so dass die Cortisol-Konzentration unabhängig von der Präsenz eines Stressors erhöht bleibt (Hypercortisolismus). Dies wird als neuroendokrine Hypothese (Holsboer, 2000, Holsboer, 2001) bezeichnet. Durch eine CRH-Hypersekretion kommt es sekundär zu einer über den Glucocorticoid-Rezeptor vermittelten Fehlregulation im HHN-System. Es wird davon ausgegangen, dass diese Alteration im Zusammenhang mit einer Veränderung der Dichte, Funktion und/oder Sensibilität von corticoidbindenden Rezeptoren steht. Ein anhaltender Hypercortisolismus kann zu einer Verminderung der Rezeptorfunktion, zu einer Abnahme der Rezeptordichte (De Kloet et al., 1998), sowie zu einer genetischen Veränderung der Struktur führen (Zobel et al., 2008). Dies konnte durch Cortisol-Konzentrationsmessungen in Plasma, Urin und Liquor bestätigt werden (Gold et al., 1988, Holsboer and Barden, 1996, Nemeroff, 1996, Owens and Nemeroff, 1993, Pariante and Miller, 2001). Dabei ist zu bedenken, dass eine erhöhte HHN-Aktivität am häufigsten

in depressiven Patienten mit psychotischen, melancholischen oder gemischt bipolaren Merkmalen gesehen wird (Schatzberg et al., 1985, Strickland et al., 2002, Carroll, 1982, Nelson and Davis, 1997, Carroll et al., 2012). In einer Studie von Strickland et al. (2002) konnte sogar gezeigt werden, dass es bei einer leichten Depression zu keinem Anstieg der Cortisol-Konzentration kommt. Daher wurde in Erwägung gezogen, dass ein Hypercortisolismus nicht die Ursache, sondern einen Vulnerabilitätsmarker für Depressionen darstellt.

Andererseits konnte auch im Tierversuch gezeigt werden, dass durch einen anhaltenden Hypercortisolismus Verhaltensveränderungen entstehen, die denen einer depressiven Episode ähneln, sowie Veränderungen in Aktivität, Appetit und Schlaf hervorrufen können (Owens and Nemeroff, 1993). Darüberhinaus konnte bei Patienten postmortem gezeigt werden, dass die CRH messenger RNA (mRNA) und die Proteine im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus erhöht waren (Raadsheer et al., 1994, Merali et al., 2004).

Bei einer Rückbildung der Depression konnte schon in frühen Jahren nachgewiesen werden, dass es folgend auch zu einer Abnahme der Cortisol-Konzentration kommt (Gibbons, 1964). Dies konnte auch anhand von DEX/CRH-Tests (siehe 1.3.2) vor und nach erfolgreicher antidepressiver Behandlung gezeigt werden (Holsboer and Barden, 1996). In verschiedenen Studien (Greden et al., 1983, Holsboer et al., 1982, Ribeiro et al., 1993, Ising et al., 2005a) wurde bestätigt, dass die Unfähigkeit zur Normalisierung der HHN-Achse mit einem schlechten Verlauf und einer erhöhten Rezidivrate assoziiert ist. Andere Studien berichteten jedoch, dass die Wiederherstellung der HHN-Achsendysfunktion weder eine notwendige noch eine ausreichende Determinante für die Behandlung mit Antidepressiva darstellt (Schule et al., 2009). Die hier vorliegende Arbeit ist ein Beitrag zur Aufklärung der Forschungskontroverse über die hormonelle Ätiologie von Depressionserkrankungen.

1.3 Testverfahren für das Stress-Hormon-System

Wie bereits erwähnt, wird den affektiven Störungen vorhergesagt, dass sie in der Zukunft eine der Hauptursachen für Morbidität weltweit sein werden (Ustun et al., 2004). Daher ist es von enormer Wichtigkeit ein objektives Messinstrument zu entwickeln. Es wurde eine Reihe von Ansätzen unternommen, um einen Biomarker zu identifizieren, der sowohl die Diagnostik als auch die Behandlungsalgorithmen optimieren könnte (Holsboer, 2008). Ein Biomarker ist ein objektiv gemessener und ausgewerteter Indikator für normale biologische Prozesse, pathologische Prozesse oder pharmakologische Reaktionen auf therapeutische Interventionen (Biomarkers Definitions Working, 2001). Das Ziel der Entwicklung eines solchen Biomarkers war es, die Regulation des Stress-Hormon-Systems unter möglichst physiologischen Bedingungen widerzuspiegeln. HHN-Achsenaktivitätsmessungen zeigen dabei den Vorteil von in-vivo Provokationstest wie dem Dexamethason-Suppressions-Test (siehe 1.3.1) und dem DEX/CRH-Test (siehe 1.3.2) gegenüber einzelnen Baseline-Messungen der peripheren Cortisol- und ACTH-Konzentrationen, um zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen zu unterscheiden (Holsboer, 2000). Da sie das homöostatische Gleichgewicht destabilisieren, können sie verwendet werden, um heterogene Stadien zu charakterisieren. In den folgenden zwei Abschnitten werden der DST und der DEX/CRH-Test vorgestellt.

1.3.1 Der Dexamethason-Suppressionstest (DST)

Der Dexamethason-Suppressionstest ist ein neuroendokriner Test, der zur Untersuchung der Dysregulation der HHN-Achse eingeführt wurde. Durch die Verabreichung von Dexamethason, einem synthetisch hergestellten Cortisol-Derivat, soll physiologisch über den Glucocorticoid-Rezeptor in den Zellen des Hypophysenvorderlappens rückkoppelnd die ACTH- und CRH-Sekretion inhibiert werden und darauf folgend auch die Cortisol-Sekretion (Carroll et al., 1968) (De Kloet et al., 1998).

Das Dexamethason ist ein langwirksames synthetisches Glucocorticoid, das entzündungshemmend und immunsuppressiv wirkt. Seine Wirkstärke ist fast 25 mal größer als die endogener Glucocorticoide. Es reduziert zwar die eigenproduzierte

Cortisol-Menge, indem es das gleiche negative Feedbacksystem anspricht. Es verfälscht jedoch die laborchemischen Cortisol-Bestimmungen nicht. Dexamethason wird oral aufgenommen und im Magen und Dünndarm vollständig resorbiert. Seine Bioverfügbarkeit auf diesem Wege beträgt 80-90%. Nach den ersten zwei Stunden ist der Blutspiegel maximal, während die höchste pharmakologische Wirkung erst nach 6-24 Stunden eintritt. Es liegt bis zu 80% plasmagebunden vor, wobei es bei sehr hohen Dosen zum größten Teil frei zirkuliert. Dexamethason kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und ist plazentagängig. Die Metabolisierung von Dexamethason erfolgt hauptsächlich durch Konjugation mit Glukuron- und Schwefelsäure in der Leber mit nachfolgender Ausscheidung durch die Nieren. Seine Plasmaeliminationszeit liegt bei 3-5 Stunden, wobei die biologische Halbwertszeit mit 36-72 Stunden deutlich länger ist (J.C. Frölich, 2003).

Im einfachen Dexamethason-Suppressionstest erhalten die Patienten am Vorabend des Tests um 23:00 Uhr einmalig 1, 1,5 oder 2 mg Dexamethason per os. Alternativ gibt es auch low dose DSTs bei denen eine Dosis von 0,5 mg benutzt wird. Dieser wird jedoch eher bei Patienten mit Borderline-Störung oder posttraumatischer Belastungsstörung angewandt (Tajima-Pozo et al., 2013, Vythilingam et al., 2010). Am folgenden Tag wird dann die Cortisol-Konzentration um 8:00 Uhr, 16:00 Uhr oder 23:00 Uhr im Blut gemessen. Aufgrund der circadianen Rhythmik, die ein Maximum der Cortisol-Produktion am Morgen zeigt, sind die Cortisol-Konzentrationen um 16:00 Uhr oder 23:00 Uhr aussagekräftiger (Carroll, 1980). Bei depressiven Patienten findet sich im DST eine reduzierte Supprimierbarkeit von Cortisol. Diese sogenannte „Nonsuppression“ ist laut Holsboer (2001) auf eine Desensitivierung des Glucocorticoid-Rezeptors, die durch einen chronischen Hypercortisolismus verursacht wurde, zurückzuführen (siehe 1.2.5). Allerdings zeigten fortführende Untersuchungen (Watson et al., 2006), dass die Spezifität des DST bei 82 depressiven Patienten (28 Kontrollen) nur 47,6% betrug. Die Sensitivität lag bei 66,6%. Weitere Studien zeigten sogar noch geringere Werte für die Sensitivität des DST. In einer Metastudie von Arana et al. (1985) konnte eine Sensitivität von 44% bei 5000 Patienten mit Major Depression gemessen werden. Bei Heuser et al. (1994a) waren es nur 25%. In dieser Studie konnte auch gezeigt werden, dass sich die Sensitivität durch eine Clusterbildung für den Faktor Alter steigern lässt. Ebenso sollen die Schwere der Depression, die verabreichte Dexamethason-Dosis und somatische Begleiterkrankungen weitere Einflussfaktoren bilden.

Trotzdem gilt der DST weiterhin als wertvoller Test in der Verlaufsbeobachtung depressiver Patienten zu Forschungszwecken, auch wenn er sich in der Klinik nicht durchsetzen konnte. Da sich die Nonsuppression im DST bei einer antidepressiven Behandlung zunehmend bessert, gilt er als guter objektiver Prognosefaktor für die klinische Symptomatik. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Hormonwerte schon knapp drei Wochen vor der klinischen Verbesserung den Hormonwerten gesunder Probanden annäherten. Bei einer Verminderung konnte der DST als Indikator für ein Rezidiv fungieren (Holsboer et al., 1985).

1.3.2 Dexamethason-Suppressions-/CRH-Stimulations-Test (DEX/CRH-Test)

Der DEX/CRH-Test ist eine Erweiterung des DST. Neben der durch Dexamethason verursachten negativen Rückkopplung, welche die ACTH- und Cortisol-Sekretion supprimieren soll, kommt nun im zweiten Teil des Tests eine humanCRH-verursachte Stimulation der HCN-Achse hinzu. Dieser Test zeigte deutlich bessere Empfindlichkeiten im Vergleich zum regulären DST bei Patienten, die an einer akuten depressiven Episode leiden (Heuser et al., 1994a).

Beim kombinierten DEX/CRH-Test wird am Vorabend dem Patienten um 23:00 Uhr 1,5 mg Dexamethason per os appliziert. Am folgenden Tag wird um 15:00 Uhr 100 µg hCRH i.v. verabreicht. Als Alternative zu humanem CRH wird auch ovines CRH für diese Zwecke benutzt. Kurz vor der hCRH-Gabe erfolgt eine Blutentnahme sowie im Viertelstunden Takt zwischen 14:00 Uhr und 18:00 Uhr. Dabei werden die ACTH- und Cortisol-Konzentrationen im Blut gemessen.

Modell et al. (1997) ermittelten in einer Studie die optimale Dosis von Dexamethason für die Unterscheidung von Patienten und Kontrollen. Sie teilten ihre Patienten und Kontrollen in jeweils drei Gruppen in denen je eine Dosis getestet wurde (0,75 mg; 1,5 mg; 3 mg). Wie zu erwarten, wurde eine höhere Dexamethason-Dosis mit einer geringeren ACTH- und Cortisol-Ausschüttung nach CRH-Injektion assoziiert. Bei den Patienten wurde die Dosis-Antwort-Kurve für ACTH und Cortisol in eine höhere area under curve (AUC) geschoben. Allerdings produzierten 0,75mg und 1,5 mg signifikant höhere AUC-Werte für Plasma-ACTH und -Cortisol bei Patienten. Bei der Dosis von 3mg zeigte sich die Differenz zwischen Patienten und Kontrollen weniger deutlich, da die

fehlende Unterdrückbarkeit der Hormonkonzentrationen abnahm. Aufgrund dieser Studie entschied man sich für die Verwendung von 1,5 mg Dexamethason.

Der DEX/CRH-Test weist laut einer Studie von Heuser et al. (1994a) eine Sensitivität von annähernd 80% auf. Damit stellt er gegenwärtig noch immer die empfindlichste Methode dar, eine Fehlregulation in der HHN-Achse bei einer unipolaren Depression zu detektieren. Diese Sensitivität konnte durch Clusterbildung in verschiedene Altersgruppen noch erhöht werden. Allerdings ist anzumerken, dass die Spezifität um einiges geringer ist, da auch andere psychiatrische Erkrankungen (Manie, Panikstörung, Multiple Sklerose) zu einer Fehlregulation des HHN-Systems führen können. Geringe Beteiligung oder keine Veränderungen der HHN-Funktion wurde wiederholt bei dysthymen oder chronisch depressiven Patienten beobachtet (Watson et al., 2002, Ising et al., 2005a, Oshima et al., 2000). Dies zeigt, dass der DEX/CRH-Test für diese Untergruppen nicht geeignet ist als Biomarker zu fungieren.

In verschiedenen Studien konnte festgestellt werden, dass eine antidepressive Behandlung zu einer Normalisierung der HHN-Achse führt. Diese Normalisierung lässt sich schon vor der klinischen Besserung feststellen. Somit soll der DEX/CRH-Test als Prädiktor für den Verlauf einer depressiven Erkrankung fungieren (Ising et al., 2005a, Heuser et al., 1996). Auch das Rückfallrisiko lässt sich abhängig vom DEX/CRH-Test ermitteln. In einer weiteren Studie wurde die Hypothese aufgestellt, dass, wenn die Normalisierung einer initial dysregulierten HHN-Achse eine gute Prognose indiziert, eine persistierende Dysregulation mit einem erhöhten Rückfallrisiko assoziiert sein sollte. Dies wurde anhand von 40 Patienten untersucht, die sich zwei DEX/CRH-Tests unterzogen. Einem am Anfang ihrer Behandlung und einem zweiten nach Remission kurz vor Entlassung. Bei hohen Cortisol-Werten in beiden Tests sowie einer erhöhten Konzentration im zweiten Test konnte im Verlauf von 6 Monaten eine erhöhte Rückfallquote gemessen werden. Dies war unabhängig davon, ob sich vorher eine klinische Besserung eingestellt hatte (Zobel et al., 2001, Zobel et al., 1999). Auch bei ambulanten Patienten konnten diese Ergebnisse teilweise reproduziert werden (Appelhof et al., 2006, Gervasoni et al., 2004, Aubry et al., 2007). Einige andere Studien berichteten demgegenüber, dass der kombinierte DEX/CRH-Test bei remittierenden bipolaren Patienten alteriert bleibt (Watson et al., 2004, Duval et al., 2013).

Der DEX/CRH-Test gilt in einem Teil der Literatur als Marker der HHN-Achsenaktivität, der durch krankheitsunabhängige Faktoren kaum beeinflussbar ist. So scheinen akuter Stress (Oshima et al., 2001), die Dauer der depressiven Episode, das Ersterkrankungsalter, der Body Mass Index, Koffein- oder Nikotinkonsum und die Art der antidepressiven Behandlung keinen nennenswerten Einfluss auf den DEX/CRH-Test zu haben. Eine Ausnahme stellen Stimmungsstabilisierer wie Lithium oder Carbamazepin dar, da diese über das Cytochrom P-450 einen beschleunigten Dexamethason-Abbau vermitteln und es somit zu erhöhten Werten im DEX/CRH-Test kommt (Kunzel et al., 2003).

Menschen, die eine genetische Prädetermination haben, die also einen oder mehrere Verwandte ersten Grades mit einer depressiven Erkrankung haben, tragen selber ein erhöhtes Risiko zu erkranken. Holsboer et al. (1995) konnten in einer Studie zeigen, dass high-risk Probanden (HRPs) mehr Cortisol nach einer Dexamethason-Vorbehandlung (23:00 Uhr, 1,5 mg) und CRH-Stimulation (15:00 Uhr, 100 ng) zeigten als die Kontrollgruppe, aber weniger als die Gruppe mit einer akuten Depression. Inkonsistent mit diesen Ergebnissen ist eine Untersuchung von Ising et al. (2005b). Dort konnte kein Unterschied im prämorbidem DEX/CRH-Test von HRPs die im Verlauf an einer Depression erkrankten und gesunden Kontrollen detektiert werden.

Darüberhinaus gibt es eine Reihe weitere Studien, die sich dem DEX/CRH-Test gegenüber kritisch äußern. Carpenter et al. (2009) untersuchten den DEX/CRH-Test und konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen feststellen. Dies entkräftet die Hypothese einer gesteigerten Cortisol-Antwort auf den DEX/CRH-Test als Marker für eine depressive Episode. Hinzukommend arbeiteten Rydmark et al. (2006) in ihrer Studie eine verminderte Hormonantwort auf den DEX/CRH-Test bei Patientinnen aus, der in Kontrast zu vorherigen Untersuchungen steht. Pfennig et al. (2005) analysierten die HHN-Achsenaktivität abhängig von der Suizidalität der Patienten. Sie stellten fest, dass die Hormonantwort auf CRH im DEX/CRH-Test bei depressiven, suizidalen Patienten geringer ausfällt als bei depressiven, nicht suizidalen Patienten. Dementsprechend zeigten suizidale Patienten also einen weniger pathologisch ausfallenden DEX/CRH-Test. Die inkonsistente Forschungslage lässt Raum für Fragen offen, denen sich die folgende Studie widmen wird.

1.4 Fragestellung und Einordnung in den Forschungszusammenhang

Seit Jahrzehnten sind Dysregulationen der HHN-Achse bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen, besonders bei der Depression ein wichtiger Bestandteil psychoendokriner Forschung. Trotz der dichten Forschungslage zu hormonellen Funktionsstörungen in psychischen Erkrankungen hat sich die Hoffnung, dass biologische Symptome eine klinische Observation ersetzen und alleine die Diagnose stellen können sowie therapeutische Konsequenzen erlauben, bislang nicht erfüllt (Duval et al., 2013). Die Beurteilung der entsprechenden Testverfahren (DST, DEX/CRH-Test) hat bisher nur inkonsistente Befunde ergeben. Dies wirft die Frage auf, ob zuvor noch nicht berücksichtigte zusätzliche Faktoren einen Einfluss auf die Ergebnisse der Testverfahren haben könnten. Von Johnson et al. (1984) wurde bereits in Erwägung gezogen, dass die Dexamethason-Plasmakonzentration einen solchen Einflussfaktor auf den DST bilden könnte. In ihrer Studie beobachteten sie 1984 erhebliche Differenzen der Dexamethason-Spiegel zwischen Patienten und gesunden Kontrollen. Holsboer et al. (1986b) stellten in ihrer Studie eine negative Korrelation zwischen Cortisol und Dexamethason im DST fest. Ein hoher Cortisol-Spiegel war mit einer niedrigen Dexamethason-Plasmakonzentration vergesellschaftet. Sie untersuchten 45 Patienten, von denen 31 initial Nonsuppressoren waren, während und nach Genesung einer depressiven Episode. Die 31 Nonsuppressoren kennzeichneten sich durch eine negative Korrelation, indes zeigten die Patienten nach der Genesung (Nonsuppressoren waren nun auch zu Suppressoren geworden) und die initialen 14 Suppressoren eine Steigerung der Dexamethason-Plasmakonzentration. O'Sullivan et al. (1989) unterstützten diese Ergebnisse. Außerdem ermittelten sie, dass insuffiziente Dexamethason-Plasmakonzentrationen zu falsch positiven Tests führen und zu hohe Konzentrationen mit einer abnormen Suppression von Cortisol und damit mit falsch negativen Testergebnissen assoziiert sind. Signifikante Unterschiede in der Dexamethason-Plasmakonzentration zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren waren nicht länger deutlich beim Vergleich von Patienten mit ausreichender Dexamethason-Konzentration. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass eine Cortisol-Flucht eine HHN-Achsenveränderung reflektiert, die mit Depression assoziiert ist und nicht mit peripheren Mechanismen, die für die Verfügbarkeit von Dexamethason verantwortlich sind. Die Ergebnisse von O'Sullivan et al. (1989) geben den Eindruck, als ob der klinische Nutzen des DST signifikant gesteigert werden könnte, wenn der Standard von 1 mg

Dexamethason ausgeweitet werden würde. Die Patienten, die sich außerhalb des Dexamethason-„Fensters“ bewegen, sollten demnach mit einer niedrigeren bzw. höheren Dosis getestet werden. Auch Ritchie et al. (1990) stellten eine inverse Korrelation von Dexamethason und Cortisol fest. Sie vermuteten, dass Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit die Ergebnisse des DST beeinflussen könnten. Außerdem stellten sie die Theorie auf, dass bis dato nicht charakterisierte Dexamethason-Metaboliten eine Kreuzreaktion mit den angewendeten Assays (Testmethoden) auslösen könnten, die zu falsch hohen Plasmakonzentrationen führen könnten.

Diese Forschungsergebnisse unterstützen Vermutungen, die zu der folgenden Untersuchung geführt haben. In der dargestellten Studie wird mit weiterentwickelten, insbesondere sensibleren Messmethoden diese These überprüft werden und der Frage nachgegangen werden, inwiefern die Dexamethason-Plasmakonzentration einen Einfluss auf den DEX/CRH-Test hat. Dies soll dazu beitragen den genauen Mechanismus aufzuklären und dadurch die diagnostischen Möglichkeiten zu verbessern.

Vor dem Hintergrund der bisher vorgestellten theoretischen Grundlagen und nun unter Miteinbeziehung der Dexamethason-Plasmakonzentration stellen sich folgende zentrale Fragen:

1. Inwiefern ist die Aktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems abhängig vom Patientenstatus?
 - a. Manifestiert sich beim Dexamethason-Suppressions-Test ein Unterschied abhängig vom Patientenstatus?
 - b. Manifestiert sich beim DEX/CRH-Test ein Unterschied abhängig vom Patientenstatus?
2. Inwiefern spielt die Dexamethason-Plasmakonzentration eine Rolle in der Aktivität der Stress-Hormon-Achse?
 - a. Inwieweit ist die Dexamethason-Konzentration abhängig vom Patientenstatus?
 - b. Welchen Einfluss hat die Dexamethason-Plasmakonzentration auf die Hormonkonzentrationen von Cortisol und ACTH?

- c. Welche Variablen haben einen Einfluss auf die Höhe der Dexamethason-Konzentration und könnten somit das Modell insgesamt beeinflussen?

Um eine bessere Integration in den klinischen Alltag zu ermöglichen wurde im Vorfeld ein adjustiertes Testverfahren entwickelt (Menke et al., 2012, Menke et al., 2013). Obwohl Patienten (insbesondere Depressive) leicht ihre Einwilligung zu Untersuchungen geben, die als Mittel zur Objektivierung ihres Krankheitsprozesses gelten, werden neuroendokrine Tests selten routinemäßig in psychiatrischen Einheiten durchgeführt (Duval et al., 2013). Der Grund dafür ist, dass neuroendokrine Tests nur von entsprechend geschultem Personal durchgeführt werden können. Bei der in der folgenden Studie durchgeführten Variante des DEX/CRH-Tests erfolgt die Dexamethason-Gabe schon um 18:00 Uhr. Dies ermöglicht, dass die Cortisol- und ACTH-Konzentrationen, sowie die Dexamethason-Plasmakonzentration bereits um 21:00 Uhr mittels Blutentnahme kontrolliert werden kann. Der zweite Teil des DEX/CRH-Tests am folgenden Tag ist unverändert gegenüber früheren Testserien bis auf eine Verlaufskontrolle der Dexamethason-Plasmakonzentration um 15:00 Uhr (zur genauen Erläuterung siehe 2.7). Die Umstellung in der Anwendung des DEX/CRH-Tests hat im Vorfeld die Frage aufgeworfen, ob eine frühere Gabe des Dexamethasons zu niedrigen Spiegeln und damit zu fehlenden Unterschieden im Test am nächsten Tag führen könnte. Bei einer biologischen Halbwertszeit von 36-72 Stunden ist dies jedoch unwahrscheinlich. Außerdem konnte in einer Studie von Menke et al. (2012) gezeigt werden, dass es bei den mRNA Messungen um 21h deutliche Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen gibt.

Wenn im Zuge dieser Untersuchung nachgewiesen werden sollte, dass anstelle des Patientenstatus die Dexamethason-Plasmakonzentration einen signifikanten Einfluss auf Cortisol und/oder ACTH hat und die Dexamethason-Konzentration vorwiegend den Ausgang des DEX/CRH-Tests beeinflusst, wäre dies ein Anhalt dafür, dass die neuroendokrine Hypothese bisher unzureichend spezifiziert wurde bzw. die Testverfahren bisher nur unbefriedigend untersucht worden wären.

2 Material und Methode

2.1 Studiendesign

In der dargestellten Studie wurde ein kombinierter DEX/CRH-Test angewendet, bei dem die Dexamethason-Gabe auf 18 Uhr vorverlegt wurde um eine praktikablere Durchführung im klinischen Alltag zu gewährleisten. Außerdem konnte von Menke et al. (2012) gezeigt werden, dass ein frühes mRNA Biomarker-Assessment um 21:00 Uhr eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist. Zum einen wurde untersucht, ob der DEX/CRH-Test sich bei Patienten und Kontrollen unterscheidet und somit einen Biomarker für die Depression darstellt. Zusätzlich wurde ermittelt, inwieweit die Dexamethason-Konzentration eine prädiktive Bedeutung für den Verlauf des DEX/CRH-Test hat.

Hierfür wurden stationär eingewiesene Patienten des Max-Planck-Instituts (MPI) für Psychiatrie in München untersucht, die entsprechend der Kriterien des DSM-IV (Association, 2014) und ICD-10 (Dilling et al., 2004) an einer unipolaren oder einer bipolaren Depression litten. Alle patientenbezogenen klinischen Daten stammen aus einer Datenbank, die Teil des Munich-Antidepressant-Response-Signature (MARS) Projekt (www.mars-depression.de) ist und kontinuierlich gepflegt und erweitert wird (Ising et al., 2009, Hennings et al., 2009).

Die Patienten wurden möglichst innerhalb der ersten Tage ihres Aufenthaltes mithilfe des HAM-D (siehe 2.5.1) (Hamilton, 1960) durch den behandelnden Arzt diagnostiziert und in entsprechende Schweregrade eingeteilt. Auch die psychopharmakologische Behandlung wurde nach Einschätzung des Arztes gewählt. Die stationären Patienten nahmen daraufhin am DEX/CRH-Test teil. Üblicherweise wurden sie dem Test innerhalb der ersten Woche ihres Aufenthaltes, dann nach einer weiteren Woche und zur Verlaufsbeobachtung der Behandlung 6 Wochen nach Aufnahme unterzogen.

Die gesunden Kontrollen wurden per Aushang oder Telefon rekrutiert.

Bei jedem Teilnehmer der Studie wurden Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang, Blutdruck (nach Riva-Rocci-Methode gemessen: diastolischer Druck: RR_{dia} ; systolischer Druck: RR_{sys}), Herzfrequenz, Medikamente insgesamt, Familienanamnese,

Nikotin- und Koffein-Abusus, bei den Patienten zusätzlich: Alter bei Erstmanifestation, Anzahl bisheriger Episoden und Vorhandensein von psychotischen Symptomen ermittelt. Die gesunden Kontrollen wurden mittels HAM-D (siehe 2.5.1) (Hamilton, 1960), BDI (siehe 2.5.2) (Beck et al., 1961) und CIDI (siehe 2.5.3) (Robins et al., 1988) untersucht, um eine psychiatrische Erkrankung auszuschließen.

Bei den Teilnehmern der Studie wurde vor der Blutentnahme um 18 Uhr am ersten Untersuchungstag noch ein weiterer Fragebogen ausgefüllt. Der „Patienten-Fragebogen zur Blutentnahme“ diente der Erfassung der momentanen Situation (Zigaretten- und Koffeinkonsum vor der Untersuchung, Schlafdauer der letzten Nacht, aktuelle Stimmung, etc.) der Person (siehe 2.6).

Während der Aufklärung wurden die Studienteilnehmer erneut über den Versuchsablauf und dessen Risiken unterrichtet, um dann nach erfolgter Zustimmung und Unterschrift mit der Durchführung des DEX/CRH-Tests (siehe 2.7) zu beginnen.

2.2 Studienteilnehmer

Patienten:

Für den DEX/CRH-Test wurden 104 Patienten (68 Männer (65,38%) und 36 Frauen (34,62%)) im Alter von 21-73 Jahren (MW: 48,1 ± 13,73(SD)) untersucht.

Probanden:

Es wurden 114 Kontrollen (86 Männer (75,44%) und 28 Frauen (24,56%)) im Alter von 19-66 Jahren (MW: 38,81 ± 14,01(SD)) untersucht.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Alter ≥ 18
- Guter Gesundheitszustand, geprüft durch Anamnese, Laboruntersuchung, Blutdruck, Herzfrequenz, Body Mass Index (BMI)

- Schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie und dem DEX/CRH-Test
- Patienten:
 - Vorliegen einer depressiven Episode im Untersuchungszeitraum gemäß ICD-10 und DSM-IV
 - HAMD \geq 14 (21-item-Version)
 - Stationäre Aufnahme und Dauer unabhängig von Studie
 - Wiederholung des DEX/CRH-Tests nach 1 Woche und kurz vor Entlassung (nach etwa 6 Wochen)
- Probanden:
 - Gesund; kein Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung in der Gegenwart oder Vergangenheit
 - HAMD, BDI und CIDI unauffällig
 - Normalgewicht, Blutdruck und Herzfrequenz normal

Ausschlusskriterien:

- Andere psychiatrische Begleiterkrankungen (z.B. Schizophrenie, Persönlichkeitsstörung)
- Der Abusus von Drogen, Alkohol und Medikamenten in den vorherigen 6 Monaten
- Klinisch relevante internistische oder neurologische Erkrankungen (endokrine Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Morbus Cushing, Hypothyreose, Veränderungen in den Laborparametern, Tumoren, akute Entzündungen)
- Einnahme von steroidhaltigen Medikamenten (z.B. Hormonen), die das Ergebnis des Tests beeinflussen könnten
- Einnahme von Carbamazepin, da es den Abbau von Dexamethason beschleunigt (siehe 1.3.2)
- Arzneimittelallergien, Asthma
- Schwangere oder stillende Frauen
- Strenge Diät, Schichtarbeit, Schlafentzug

2.4 Ethik

Die Aufklärung erfolgte gemäß der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes zu „Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen“. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilian-Universität in München genehmigt (Nr. 244/01) und die Studienteilnehmer wurden schriftlich und mündlich über Ablauf der geplanten Untersuchungen, Durchführung, Risiken, Belastungen, Freiwilligkeit sowie Versicherungsschutz aufgeklärt und hatten anschließend vor Studienbeginn ihr schriftliches Einverständnis zu geben. Ein Studienabbruch war für die Teilnehmer auch ohne Angabe von Gründen zu jeder Zeit möglich.

2.5 Messinstrumente zur Diagnostik depressiver Störungen

Für die Diagnostik depressiver Erkrankungen sind Messinstrumente nötig, die diese detektieren und eine Einteilung nach Schweregrad ermöglichen. In den folgenden Abschnitten werden drei verschiedene Tests beschrieben, die dazu verwendet werden. Jeder dieser Tests ist im klinischen Alltag etabliert und getestet (Moller, 2001, Robins et al., 1988, Beck et al., 1961).

2.5.1 Hamilton Depression Scale (HAM-D)

Die Hamilton Depression Scale (HAM-D) (Hamilton, 1960) ist eine der verbreitetsten Fremdbeurteilungsskala zur Beurteilung der Schwere einer Depression (Moller, 2001). Die Skala wurde in den sechziger Jahren von Max Hamilton entwickelt und ist seitdem ein wichtiges Messinstrument für affektive Erkrankungen. Die Skala besteht aus 21 Items. Es gibt allerdings auch Varianten der Skala mit 14, 17 oder 24 Items.

Zu den Kategorien, die bei der 21-Item-Skala abgefragt werden, zählen: depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen am Morgen, Beeinträchtigung der Arbeit und sonstiger Tätigkeiten, depressive Hemmung, Erregung, psychische und somatische Angst, gastrointestinale Symptome, allgemeine körperliche Symptome, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation und Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome.

Die Patienten werden während ihres stationären Aufenthaltes bei der Aufnahme, dann wöchentlich bis zur 12. Woche und bei der Entlassung einer Beurteilung durch die HAM-D-Skala unterzogen. Die Einschätzung der Kategorien erfolgt durch einen Interviewer, der den Patienten befragt und auf einer Punkteskala von 0-4 oder von 0-2 beurteilt. Der Zeitraum für die erfragte Symptomatik gilt für die letzten Tage oder die letzte Woche.

Als Ergebnis erhält man einen Zahlenwert. Für die HAM-D-Skala gibt es keinen normierten Cut-off-Wert. Viele Studien verwenden folgende Einteilung: Ab 10 Punkten spricht man von einer leichten, ab 20 von einer mittelschweren und ab 30 Punkten von einer schweren Depression. Die HAM-D ist die meist benutzte Skala bei klinischen Studien zur Depression.

In dieser Untersuchung wurde ein Cut-off Wert von 14 (moderat) gewählt. Alle Patienten, die unter diesem Wert lagen wurden aus der Studie ausgeschlossen.

2.5.2 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) ist ein Fragebogen mit 21 Fragen und jeweils 4 Antwortmöglichkeiten, die nach ihrer Intensität geordnet sind. Es dient dazu, die Schwere einer Depression einzuschätzen. Die vom Patienten selber angekreuzten Antworten beziehen sich auf den Zeitraum der letzten Tage/Woche und werden zur Auswertung aufaddiert und mit Cut-off-Werten verglichen. Eine Punktzahl von 11-17 Punkten weist auf eine „milde bis mäßige Ausprägung der depressiven Symptomatik“ hin. Als klinisch relevant werden erst Werte von 18 Punkten und darüber gewertet (Hautzinger et al., 1995, Beck et al., 1961).

2.5.3 Composite International Diagnostic Interview (CIDI)

Das CIDI wurde bei gesunden Kontrollen angewandt um psychiatrische Erkrankungen auszuschließen. Es handelt sich hierbei um ein umfassendes und vollstandardisiertes Interviewverfahren. Es folgt den Kriterien von ICD-10 (Dilling et al., 2004) und DSM-IV (Association, 2014) und dient der diagnostischen Klassifikation von psychischen Störungen bei Jugendlichen und Erwachsenen. Darunter fallen Angst-, affektive-, psychotische-, sowie Substanz-, Ess-, Zwang- und stressbezogene Störungen. Zusätzlich

können Komorbiditäten, der Beginn und Verlauf psychischer Störungen, sowie die psychosoziale Beeinträchtigung erfasst werden.

Entwickelt wurde das CIDI von der WHO in Kooperation mit dem US National Institut of Health. Es kann in verschiedenen Kulturen sowie Umgebungen angewendet werden und ist so strukturiert, dass es auch von gut trainierten Nichtklinikern benutzt werden kann. Das Interview kann ebenfalls computerunterstützt durchgeführt werden, was in der folgenden Studie der Fall war (<http://www.crufad.org/index.php/cidi/overview>, <http://www.psychology48.com/deu/d/cidi/cidi.htm>, Robins et al., 1988).

2.6 Der Patienten-Fragebogen zur Blutentnahme

Dieser Fragebogen wurde entwickelt um mögliche Einflussfaktoren auf die Plasmahormon-Konzentrationen (Cortisol und ACTH), sowie die Dexamethason-Konzentration zu untersuchen. Er wurde vor der Blutentnahme um 18 Uhr vom Studienteilnehmer selber ausgefüllt. Mittels Kreuzchen (ja/nein) hatte der Proband anzugeben, ob er sich erkältet fühlt, Fieber hat, ob er heute bereits sportlich aktiv war, Medikamente genommen und gegessen hatte. Außerdem sollte er angeben, ob und wenn ja wie viele Zigaretten und Pfeifen er am entsprechenden Tag geraucht hatte, wie sein Tee- oder Kaffeekonsum war und seit wie vielen Stunden er schon wach war. Frauen wurden zusätzlich nach ihrem Zyklustag gefragt. Darüber hinaus wurde mit einer 7-stufigen Skala erfragt, ob der Teilnehmer sich traurig fühle oder verängstigt war (gar nicht/ sehr schwach/ schwach/ etwas/ ziemlich/ stark/ sehr stark) und wie gut er in der vergangenen Nacht geschlafen hatte (ausgezeichnet/ sehr gut/ gut/ mittel/ schlecht/ sehr schlecht/ miserabel).

2.7 Durchführung des DEX/CRH-Tests

Der DEX/CRH-Test um 18 Uhr ist angelehnt an den kombinierten DEX/CRH-Test in etablierte Form (siehe 1.3.2) (Heuser et al., 1994a) mit dem Unterschied, dass die Dexamethason-Gabe schon um 18 Uhr erfolgt. Der folgende Abschnitt gibt den genauen Ablauf wider: Der Studienteilnehmer wurde um kurz vor 18:00 Uhr einer ersten Blutentnahme unterzogen, welche nüchtern (2 Stunden vorher keine Getränke- und Nahrungsaufnahme, kein Nikotinkonsum) erfolgen sollte. Ebenso sollte der Patient in

der Zeit kurz vor der Untersuchung keinen sportlichen Aktivitäten nachgegangen sein. Dabei wurden neben den basalen Cortisol- (1 x 7,5 ml weiße Monovette Serum) und ACTH-Werten (1 x 2,7 ml rot EDTA) auch Leberwerte (Gamma-Glutamyltransaminase, Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase), CRP, Leukozyten, Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten (großes Blutbild: 1 x 2,7 ml rot EDTA) abgenommen, um klinisch relevante internistische Erkrankungen wie z.B. akute Entzündungen auszuschließen. Zusätzlich wurden 2 Röhrchen (2 x 7,5 ml rot EDTA) für die Epigenetik und 3 Röhrchen (3 x 2,5 ml PAXgene Tubes) für die RNA entnommen. Um 18:00 Uhr bekam der Teilnehmer einmalig eine Tablette 1,5 mg Dexamethason (Fortecortin). Um 21:00 Uhr erfolgte dann eine zweite Blutentnahme, bei der die Laborparameter überprüft wurden und das gleiche Repertoire noch einmal entnommen wurde.

Am nachfolgenden Tag begab sich der Studienteilnehmer um 14:30 Uhr in das im Max-Planck-Institut lokalisierte Schlaflabor. Vor dem Untersuchungsbeginn wurden die Körpergröße und das Gewicht gemessen, die derzeitige Medikamenteneinnahme, Coffein- und Nikotinkonsum des Tages sowie der letzte Zyklustag (bei Frauen) erfragt. Während des Untersuchungszeitraumes befand sich der Proband alleine in liegender Position in einem ruhigen, reizabgeschirmten Einzelzimmer. Er wurde während der Untersuchung mit einer Kamera beobachtet und es war möglich, über eine Sprechanlage Kontakt mit dem Probanden aufzunehmen. Dadurch sollte auch verhindert werden, dass der Studienteilnehmer einschläft, was die Cortisol- und ACTH-Werte beeinflusst hätte. Ihm wurde eine Venenverweilkanüle gelegt, an die ein Schlauch befestigt wurde, der durch ein kleines Loch in der Wand ins Nebenzimmer führte und dort mit einem Dreiwegehahn verbunden war. Dieser wiederum führte zu einer Apparatur über die eine Infusion (Infusomat) lief. Über diesen komplexen Aufbau wurden die Blutentnahmen, die CRH-Injektion und die Infusionen mit Kochsalzlösung gesteuert. Durch diese Technik konnte gesichert werden, dass die Teilnehmer möglichst wenigen Reizsituationen ausgesetzt waren.

Während des gesamten Untersuchungszeitraumes wurde physiologische Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) mit einer Tropfgeschwindigkeit von 50 ml/h über den Schlauch in den Patienten perfundiert. Um 15:00 Uhr erfolgte die erste Blutentnahme, wobei nur die Cortisol- und ACTH-Werte gemessen wurden. Dieser erste Cortisol-Wert wird als Basalwert (BAS) bezeichnet. Kurz darauf bekam der Studienteilnehmer 100 µg

humanCRH, welches in 2 ml physiologische Kochsalzlösung aufgelöst wurde und innerhalb von 30 Sekunden intravenös injiziert wurde. Danach wurde mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung durchgespült. Der Proband wurde im Vorhinein darüber informiert, dass die Injektion von hCRH zu einem Flush im Gesichtsbereich, dem Auftreten eines Wärmegefühls in den Armen, einer verstärkten Inspiration und einem metallischen Geschmack auf der Zunge führen könne. Die folgenden Blutentnahmen erfolgten um 15:30 Uhr, dann um 15:45, 16:00 und 16:15 Uhr. Bei jeder der 5 Blutentnahmen wurden zuerst 7-8 ml Infusions/Blutgemisch entnommen und verworfen bevor die Vollblutentnahme erfolgte. Dieses wurde dann umsichtig in die EDTA/Aprotinin-Röhrchen umgefüllt und durch saches Kippen gut vermischt. Anschließend wurden die Proben möglichst zügig zentrifugiert.

Nach der letzten Blutentnahme wurde der Infusomat gestoppt, gesichert und die Venenverweilkanüle gezogen. Die Untersuchung war damit beendet.

Die Blutprobe um 15:00 Uhr sollte den supprimierenden Effekt der Dexamethason-Gabe des Vorabends abbilden, während die 4 weiteren Proben die Antwort auf die hCRH-Injektion darstellten. Der Zeitpunkt für die CRH-Injektion ist angepasst an das zweite Cortisol-Maximum in der zirkadianen Rhythmik, bei dem ein Anstieg zwischen 15:30 - 16:00 Uhr zu erwarten war.

2.8 Messung von Cortisol, ACTH und Dexamethason

Die Hormon- und Dexamethason-Analysen aller Blutproben wurden im Labor des Max-Planck-Instituts bestimmt.

Von den Blutentnahmen am 1. Untersuchungstags wurden ein EDTA-Röhrchen (2,7 ml) und ein Serumröhrchen (7,5 ml) nach der Entnahme bei RPM 3830 U bei 8° C für 10 Minuten zentrifugiert. Der Plasma-Überstand wurde mit Hilfe einer Eppendorf Pipette in Eppendorf Röhrchen pipettiert. Das Serum wurde für die Cortisol-Bestimmung bei 4° C im Kühlschrank aufbewahrt, während das Plasma für die ACTH-Bestimmung bei -20° C im Gefrierschrank gelagert wurde. Beides wurde am kommenden Morgen im Labor ausgewertet. Zusätzlich wurden noch 2 große (7,5 ml) EDTA-Röhrchen für die Epigenetik (Lagerung bei -20° C im Gefrierschrank), 3 PAXgene Tubes (erst 2 Stunden

bei Zimmertemperatur dann Lagerung im Gefrierschrank bei -20°C) und 1 EDTA-Röhrchen für das kleine Blutbild (Lagerung bei $+4^{\circ}\text{C}$ im Kühlschrank) abgenommen. Das gleiche Procedere galt für die Blutentnahme um 21 Uhr.

Die 5 Blutentnahmen (jeweils 5 ml) am 2. Untersuchungstag wurden in gekühltes Trasylol (150 μl Aprotinin und 150 μl EDTA (4 g Titriplex III/100 ml Aqua dest.)) aufgelöst und recht zügig bei $+4^{\circ}\text{C}$ für 7 Minuten bei 4000 RPM zentrifugiert. Nach der Zentrifugierung wurde das Serum in je 2 x 5 ml Röhrchen pro Abnahme abpipettiert. Eines der Röhrchen wurde bei -20°C eingefroren und in den nächsten Tagen labortechnisch ausgewertet, das andere Röhrchen wurde bei -80°C gelagert.

Cortisol:

Der Cortisol RIA ist ein Radioimmunoassay für die quantitative Bestimmung von Cortisol im Serum. Bei diesem Cortisol RIA ist ein spezifischer Antikörper kovalent an die innere Oberfläche der Polypropylen-Röhrchen gebunden. Das führt dazu, dass das Antikörper-gebundene-Antigen ebenfalls an die Röhrchen-Innenwand gebunden wird. Das freie Antigen in der Reaktionslösung wird abgesaugt oder dekantiert. Der festphasen-gebundene Antikörper-Antigen-Komplex bleibt zurück. Das Röhrchen wird daraufhin im Gamma-Counter gemessen und die Konzentration an antikörpergebundenen Cortisol- ^{125}I bestimmt. Die Cortisol-Konzentration der Proben kann anhand von Standardkurven abgelesen und bestimmt werden. Als untere Nachweisgrenze wurde 0,17 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (4,692 nmol/l) festgelegt (Cortisol-RIA, Radioimmunoassay für die quantitative Bestimmung von Cortisol, DRG Instruments GmbH, Marburg, Deutschland).

ACTH:

Der immunologische in-vitro-Test zur quantitativen Bestimmung von ACTH in humanem EDTA-Plasma erfolgt mithilfe des Elektrochemilumineszenz Immunoassay (ECLIA) (ACTH, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Die Probe, ein biotinylierter monoklonaler ACTH-spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler ACTH-spezifischer Antikörper bilden einen Sandwich-Komplex. Nach Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln wird

der Komplex über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden. Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden die ungebundenen Substanzen entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit Hilfe eines Photomultipliers gemessen. Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Die untere Nachweisgrenze wurde hier bei 0,22 pmol/l festgelegt.

Dexamethason:

Dexamethason wurde unter Verwendung einer kombinierten Ultraleistungs-flüssigkeitschromatographie / Massenspektrometrie (UPLC/MS-MS-Technik) analysiert. Durch das Nacheinanderschalten von mehreren Massenspektrometer-Einheiten (MS/MS) und einem chromatographischen Trennsystem (der Flüssigkeitschromatographie) ergibt sich durch die Kopplung dieser Geräte die Möglichkeit, Substanzen exakt zu identifizieren und zu quantifizieren.

Die Analyse wurde mittels eines UP- Flüssigkeitschromatographen (Waters, Eschborn, Deutschland) durchgeführt, der durch einen sogenannten ESI-Interface (Electrospray-Interface, d.h. hier erfolgt in einem Hochspannungsfeld die Verdampfung und Ionisierung der flüssigen Probe) mit einem QTRAP 5500 (ABSciex, Darmstadt, Deutschland), einem Triple-Quadripol-Massenspektrometer verbunden wird.

Alle Proben wurden unter Anwendung von Festphasen-Extraktion mithilfe eines Waters OASIS HLB μ Elution Plate (Waters, Eschborn, Deutschland) vorbereitet. Das aufgetragene Probenvolumen betrug 300 μ l Plasma. Deuteriertes Dexamethason (Dex-D5) wurde als interner Standard verwendet. Die Chromatographie wurde mittels einer Gradientenelution (Stoffauftrennung) von Methanol-Wasser mit 10 mM Ammoniumformiat in einer Accucore RP-MS-Säule (2,1 x 50 mm; Thermo Scientific, Langerwehe, Deutschland) bei einer Fließgeschwindigkeit von 0,8 ml/min durchgeführt. Die Verweilzeit für Dexamethason und Dex-D5 waren 1,3 bzw. 1,2 Minuten. Die Ionenquelle wurde im positiven Modus bei 400° C betrieben. Für die stoßinduzierte Dissoziation (CID) wurde Stickstoffgas verwendet. Die Aufprallenergie betrug bis zu 13 V für Dexamethason und Dex-D5. Die während der Analyse überwachten Übergänge von

Masse zu Ladung waren 393 -> 373 für Dexamethason und 398 -> 378 für Dex-D5. Die Nachweisgrenze für Dexamethason in den Plasmaproben lag bei 0,05 ng/ml.

2.9 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde das Computerprogramm IBM SPSS Statistics für Mac (Version 20,0, SPSS Inc., Chicago, IL 60606 USA) verwendet.

Demographische und klinische Charakterisierung:

Die demographischen und klinischen Daten werden im Ergebnisteil mittels einer Tabelle dargestellt. Stetige Variablen wie das Alter oder die Erstmanifestation der Erkrankung werden in dieser Arbeit als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Die Anzahl der Vorepisoden wird mit dem Mittelwert und dem Standardfehler (SE) beschrieben. Kategoriale Variablen (Anzahl der Studienteilnehmer, Patientenstatus (Patient vs. Kontrolle) Geschlecht, Zahl unipolarer/bipolarer Patienten etc.) werden hingegen als absolute oder relative Häufigkeiten dargestellt. Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige, nicht normalverteilte Stichproben wurde berechnet, ob es signifikante Unterschiede im Alter der Patienten und Kontrollen in dieser Stichprobe gibt. In der Tabelle 1 in 3.1 sind die entsprechenden p-Werte angegeben.

Psychopharmakologische Behandlung:

Die psychopharmakologische Behandlung wird mittels absoluter und relativer Häufigkeiten beschrieben, welche mithilfe von Kreuztabellen ermittelt wurden. Um zu überprüfen, ob es einen signifikanten Unterschied in der Medikamentenauswahl abhängig vom Geschlecht gibt, war die Darstellung der bivariaten Häufigkeitsverteilung der Variablen Geschlecht und Medikation durch die Kreuztabellen mit anschließendem Chi-Quadrat-Test sinnvoll. Zur Auswertung wurde der exakte Fisher-Test benutzt, der ein Signifikanztest auf Unabhängigkeit in der Kreuztabelle ist. Er stellt keine Voraussetzungen an den Stichprobenumfang und ist deshalb die sinnvolle Wahl bei der Auswertung. Es können zwei p-Werte berechnet werden: die 1-seitige exakte Signifikanz welche benutzt wird um zu testen, ob die Merkmale sich gegenseitig negativ beeinflussen, und die 2-seitige exakte Signifikanz um nachzuweisen, ob eine allgemeine

Abhängigkeit besteht. Da die Nullhypothese davon ausgeht, dass kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Medikation besteht, sagt ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$) aus, dass die Nullhypothese abgelehnt wird und der Anteil jeder Merkmalsausprägung in beiden Stichproben verschieden ist.

Untersuchung der HHN-Achsenaktivität:

In den folgenden Modellen wird die Stress-Hormon-Achse auf Unterschiede abhängig vom Patientenstatus untersucht. Die ausschlaggebenden Parameter sind die Cortisol und ACTH-Hormonkonzentrationen, die in dem hier dargestellten Modell die abhängigen Variablen verkörpern. Der Patientenstatus (Patienten/Kontrollen) wird als Haupteffekt untersucht und stellt die unabhängige Variable dar (Heuser et al., 1994a, Ising et al., 2005a). Das Geschlecht, das Alter und der BMI (Ward et al., 2004, Tyrka et al., 2012) werden als Kovariaten aufgenommen. Aufgrund von vorbeschriebenen Geschlechtseffekten sind die Analysen daraufhin für Männer und Frauen getrennt dargestellt. Bei diesen Modellen sind die Kovariaten das Alter und der BMI. Da die Hormonkonzentrationen in den Auswertungen der Tests (Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk) keine Normalverteilung zeigten, wurde eine Rangtransformation durchgeführt und die korrigierten Daten wurden für die Auswertungen benutzt.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit dem Programm R 3.0.1 für Mac OS X Cocoa GUI 1.61 (R Foundation for Statistical Computing, 2012).

I. Ergebnisse des DST:

Der DST untersucht, wie sich die Plasmakonzentrationen von Cortisol und ACTH durch die Gabe des Dexamethasons verändern. Die unabhängige Variable in diesem Modell stellt der Patientenstatus dar. In den Abbildungen 2 und 3 zum Dexamethason-Suppressionstest sind die Mittelwerte (MW) und die entsprechenden Standardfehler (SE) der Plasmahormonkonzentrationen (Cortisol und ACTH) angegeben. Die Ergebnisse wurden mittels der Varianzanalyse (GLM) für Messwiederholung ausgewertet. Um Effekte für die einzelnen Messpunkte nicht zu übersehen, wurden zusätzlich Analysen mit nur 2 Messwiederholungen (18 und 21 Uhr) sowie univariate Varianzanalysen für jeden einzelnen Messzeitpunkt durchgeführt.

Die Ausgabe der Varianzanalyse für Messwiederholung (GLM) informiert über die Güte dieses Modells. Es wird damit die Wirkung des Haupteffekts, der Messwiederholung (über die Zeit) und der Interaktion von Zeit mit dem Hauptfaktor überprüft. Zusätzlich wird veranschaulicht, ob die Kovariaten einen signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekt aufweisen. Der Mauchly-Test auf Sphärizität überprüft, ob es zu einer Verletzung der Sphärizitätsannahme gekommen ist. Ein signifikantes Ergebnis spricht dafür, was bedeutet, dass die Varianzen der Differenzen zwischen jeweils zwei Faktorstufen nicht homogen sind. In diesem Fall wurde das Korrekturverfahren nach Greenhouse-Geisser verwendet.

In der univariaten Varianzanalyse wird der Patientenstatus als Hauptfaktor untersucht, die abhängigen Variablen sind die Hormonkonzentrationen von Cortisol und ACTH um jeweils 18, 21 und um 15 Uhr. Der Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen prüft, ob die Varianzen der abhängigen Variablen in allen Bedingungen gleich sind. Im Idealfall ist das Ergebnis nicht signifikant. Dies war in den dargestellten Untersuchungen der Fall. Der Test der Zwischensubjekteffekte gibt die Ergebnisse der Signifikanztests der unabhängigen Variable und der Kovariaten aus.

II. Ergebnisse des DEX/CRH-Tests:

Der DEX/CRH-Test untersucht die Stress-Hormon-Achse im Ganzen. Durch die Dexamethason-Gabe soll eine Suppression der ACTH- und Cortisol-Ausschüttung ausgelöst werden, durch die CRH-Injektion eine Induktion der Stress-Hormon-Achse und damit eine gesteigerte Produktion der Stresshormone. Da vermutet wird, dass die Stress-Hormon-Achse bei depressiven Patienten alteriert ist, wurde der Patientenstatus als unabhängige Variable in der Auswertung verwendet. Auch beim DEX/CRH-Test wurden rangtransformierte Daten der Hormonkonzentrationen von Cortisol und ACTH benutzt. In den Abbildungen sind die Plasmakonzentrationen als Mittelwerte (MW) mit ihren Standardfehler (SE) angegeben. Es wird eine Varianzanalyse mit Messwiederholung (GLM) durchgeführt, die den gleichen Kriterien wie der Dexamethason-Suppressions-Test folgt.

Eine univariate Varianzanalyse wird in diesem Falle nicht für die einzelnen Messzeitpunkte (Cortisol/ACTH 15:00, 15:30, 15:45, 16:00 und 16:15 Uhr)

durchgeführt, sondern für Parameter, die das Modell des DEX/CRH-Tests beschreiben. Dazu gehören die Hormonkonzentrationen um 15 Uhr (also unmittelbar vor der Gabe von 100 µg hCRH), welche als Basalwerte (BAS) gekennzeichnet sind und den supprimierenden Effekt des Dexamethasons widerspiegeln. Die höchste Cortisol- bzw. ACTH-Antwort für die einzelnen Studienteilnehmer im DEX/CRH-Test wird mit MAX bezeichnet. Zusätzlich wurden die Flächenintegrale unter den Kurven „area under curve“ (AUC) nach der Trapezoidregel berechnet. Diese stellen ein Maß für die jeweiligen gesamten Hormonsekretionen dar. Die AUC-Werte entsprechen sowohl dem negativen Feedbackmechanismus der HHN-Achse als auch dem stimulierenden Effekt von CRH. Zudem wird noch NET berechnet. Dieser Wert beschreibt die AUC-Antwort abzüglich der Basisantwort (BAS) und stellt damit die stimulierten Werte dar. Um zu ermitteln, ob es abhängig vom Patientenstatus signifikant unterschiedliche Ergebnisse gibt wurde eine univariate Varianzanalyse benutzt.

Untersuchung des Dexamethasons:

Dieser Abschnitt widmet sich der Untersuchung der Dexamethason-Konzentration um 21 Uhr und um 15 Uhr.

Im ersten Abschnitt wird erarbeitet werden, inwieweit die Dexamethason-Plasmakonzentration abhängig vom Patientenstatus ist.

In folgenden Abschnitt wird untersucht werden, in welchem Maße die Dexamethason-Konzentration die Hormonkonzentrationen von Cortisol und ACTH beeinflusst. Der genaue Einfluss verschiedener unabhängiger Variablen auf eine abhängigen Variable (Cortisol/ACTH: AUC, BAS, NET und MAX) wird ermittelt werden. Das Bestimmtheitsmaß R^2 wird angegeben, wie viel Variation der abhängigen Variable durch die Varianz der unabhängigen Variablen, d.h. durch das gewählte Regressionsmodell erklärt wird.

Anschließend wird überprüft werden, welche Variablen einen Einfluss auf die Höhe der Dexamethason-Konzentration haben könnten und somit insgesamt dieses Modell beeinflussen könnten.

I. Die Abhängigkeit der Dexamethason- Plasmakonzentration vom Patientenstatus:

Da die Dexamethason-Konzentrationen keine Normalverteilung aufweisen, wurden für die Auswertung der folgenden Analysen die rangtransformierten Daten benutzt. Die Dexamethason-Konzentration wurde zuerst um 21 Uhr und dann um 15 Uhr mittels einer univariaten Varianzanalyse für den Haupteffekt Patientenstatus berechnet. Auch hier wurden die Kovariaten Alter, Geschlecht und BMI in das Modell miteinbezogen und auf Signifikanz getestet. Auch der Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen wurde überprüft. Anschließend wurde die Analyse einerseits für die Geschlechter getrennt wiederholt (Haupteffekt: Patientenstatus; Kovariaten: Alter und BMI) und andererseits für Patienten und Kontrollen einzeln ausgewertet (Haupteffekt: Geschlecht; Kovariaten: Alter und BMI).

Daraufhin wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt (GLM). Im Untersuchungsmittelpunkt standen: Haupteffekt (Patientenstatus), Messwiederholung und die Interaktion von Zeit und dem Haupteffekt. Die Kovariaten Alter, Geschlecht und BMI wurden ebenfalls auf Signifikanz getestet (Haupt- und Interaktionseffekte). Auch hier wurde im Anschluss für das Geschlecht (Haupteffekt: Patientenstatus; Kovariaten: Alter und BMI) und für den Patientenstatus (Haupteffekt: Geschlecht; Kovariaten: Alter und BMI) getrennt eine zusätzliche Analyse durchgeführt. Bei allen Auswertungen wurde der Mauchly-Test auf Sphärizität angewandt und wenn nötig eine Greenhouse-Geisser-Korrektur vorgenommen.

II. Der Einfluss der Dexamethason-Konzentration auf Cortisol und ACTH:

Korrelationen

Für die Berechnung der Korrelationen der Dexamethason-Konzentration um 21 Uhr und um 15 Uhr mit Cortisol und ACTH um 18, 21 und um 15 (BAS) Uhr sowie den jeweiligen AUC-, NET- und MAX-Werten, wurde eine bivariate Korrelation mit paarweisem Ausschluss benutzt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse für Männer und Frauen und für Patienten und Kontrollen getrennt ausgewertet. Angegeben wurden der Korrelationskoeffizient „r“ nach Spearman und das Signifikanzniveau nach zweiseitigem Signifikanztest.

Regressionsanalyse

Die Regressionsanalyse wurde im ersten Schritt linear und dann schrittweise vorgenommen, um die unabhängigen Variablen, die tatsächlich einen Einfluss auf die Kriteriumsvariable haben, herauszufiltern. Als unabhängige Variablen fungierten: die Dexamethason-Konzentration um 21 Uhr und um 15 Uhr, die Cortisol- bzw. ACTH-Konzentration um 18 Uhr und um 21 Uhr, das Alter, das Geschlecht und der Patientenstatus (Patienten/Kontrollen). Die untersuchten abhängigen Variablen waren: AUC, NET, MAX und BAS der beiden Hormone. Im Kolmogorov-Smirnov-Test und im Shapiro-Wilk-Test stellte sich heraus, dass die Hormonkonzentrationen (Cortisol und ACTH) und die Dexamethason-Konzentrationen nicht normalverteilt sind. Deshalb wurden die betroffenen Daten rangtransformiert und entsprechende Auswertungen damit durchführt. Die Kovariaten waren davon nicht betroffen.

III. Einflussfaktoren auf die Dexamethason-Konzentration:

Bei der Analyse der Variablen, die einen Einfluss auf die Höhe der Dexamethason-Konzentration haben könnten, kamen verschiedene Verfahren zum Einsatz. Die kategorialen Variablen wie Geschlecht, Patientenstatus und Medikation wurden anhand von einer univariaten Varianzanalyse ausgewertet.

Die quantitativen Variablen (Alter, BMI, HAMD, systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Anzahl gerauchter Zigaretten, Anzahl von Kaffeetassen und Dexamethason-Konzentration um 21 und um 15 Uhr) wurden mittels einer bivariaten Korrelationstabelle (mit paarweisem Ausschluss) mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman und einem zweiseitigen Signifikanztest ausgewertet. In Tabelle 5 sind die ausschlaggebenden Variablen Dexamethason-Konzentration (um 21/15 Uhr), Alter, BMI und HAMD dargestellt.

Für alle Auswertungen wurde das Signifikanzniveau mit $\alpha=0,05$ definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische und klinische Charakterisierung

Insgesamt nahmen 218 Personen (104 Patienten und 114 Kontrollen) an der Studie teil. Tabelle 1 gibt einen Überblick über das Kollektiv der Studienteilnehmer. Die p-Werte zeigen an, dass es einen signifikanten Unterschied im Alter abhängig vom Patientenstatus gibt. Die Patienten sind durchschnittlich 10 Jahre älter als die dazugehörigen Kontrollen.

	Gesamt	Patienten	Kontrollen	p-Werte
Anzahl	218	104	114	
Frauen (%)	64 (29,36) ^a	36 (34,62) ^a	28 (24,56) ^a	
Männer (%)	154 (70,64) ^a	68 (65,38) ^a	86 (75,44) ^a	
Alter	43,24(±14,61)	48,11(±13,73)	38,81(±14,01)	p<0,001
Alter Frauen	44,03(±13,91)	49,06(±14,01)	37,57(±10,97)	P<0,001
Alter Männer	42,92(±14,92)	47,60(±13,66)	39,21(±14,90)	P<0,001
Ersterkrankungsalter		34,58(±14,19)		
Vorepisoden		4,25(±0,94) ^b		
Psychotische Symptome (%)		14 (13,86) ^a		
Zahl unipolarer Patienten(%)		90 (88,2) ^a		
Zahl bipolarer Patienten (%)		12 (11,76) ^a		

Tabelle

1: Klinische und demographische Charakterisierung. Die Werte in den Klammern beziehen sich auf Standardabweichungen. Ein ^aWert in der Klammer entspricht dem prozentualen Anteil und ein ^bWert entspricht dem Standardfehler.

3.2 Psychopharmakologische Behandlung

Die psychopharmakologische Behandlung der Patienten dieser Studie erfolgte ohne studienbedingte Einschränkung in einem naturalistischen Umfeld. Die Betreuung wurde von klinisch erfahrenen Psychiatern übernommen. Bei den Patienten, die den DEX/CRH-Test durchliefen, wurden Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) am häufigsten (44,8%) für die Behandlung der Depression eingesetzt. In der Tabelle 2 ist die psychopharmakologische Behandlung detailliert aufgezeigt. Dort gehen die Medikamente mit ein, die zum Zeitpunkt der Blutentnahme von den Patienten eingenommen wurden. Aufgrund der naturalistischen Behandlung sind vorwiegend Kombinationstherapien verwendet worden.

Medikation	Gesamtgruppe	Frauen	Männer
TCA (%)	17 (19,5)	5 (15,6)	12 (21,8)
SSRI (%)	21 (24,1)	10 (31,2)	11 (20,0)
SNRI (%)	39 (44,8)	11 (34,4)	28 (50,9)
NASSA (%)	15 (17,2)	6 (18,8)	9 (16,4)
NL (%)	36 (41,4)	12 (37,5)	24 (43,6)
PP (%)	25 (28,7)	8 (25,0)	17 (30,9)
LI (%)	6 (6,9)	1 (3,1)	5 (9,1)
BZD (%)	42 (48,3)	15 (46,9)	27 (49,1)
Andere SchM (%)	17 (19,5)	4 (12,5)	13 (23,6)

Tabelle 2: Psychopharmakologische Behandlung. Dargestellt ist die Anzahl der Personen, die die angezeigte Medikation erhalten haben. In Klammern ist angegeben, wie viele Patienten in Prozent dieses Medikament von der Gesamtgruppe bekamen. Bei den Geschlechtern ist in Klammern angezeigt, wie viel Prozent der Frauen bzw. Männer dieses Medikament erhalten haben.

Um zu verhindern, dass auftauchende Geschlechtseffekte durch die Medikation bedingt sein könnten wurde untersucht, ob es einen signifikanten Unterschied in der Wahl der Medikamente bei Männer und Frauen gab. Mittels Kreuztabelle und Chi²-Test wurde überprüft, ob die Medikamente bei Frauen und Männern gleich verteilt sind. Die Nullhypothese (H₀) lautete: Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Medikation. Mithilfe des exakten Tests nach Fisher erhielt man für alle Medikamente die Wahrscheinlichkeit, ob die untersuchte Hypothese zutrifft. Keines der Medikamente zeigte ein signifikantes Ergebnis und die Nullhypothese konnte demnach angenommen werden. Folglich besteht kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Medikation.

3.3 Untersuchung der HHN-Achsenaktivität

Folgend werden die Ergebnisse des Dexamethason-Suppressions-Tests und des DEX/CRH-Tests vorgestellt.

3.3.1 Ergebnisse des DST

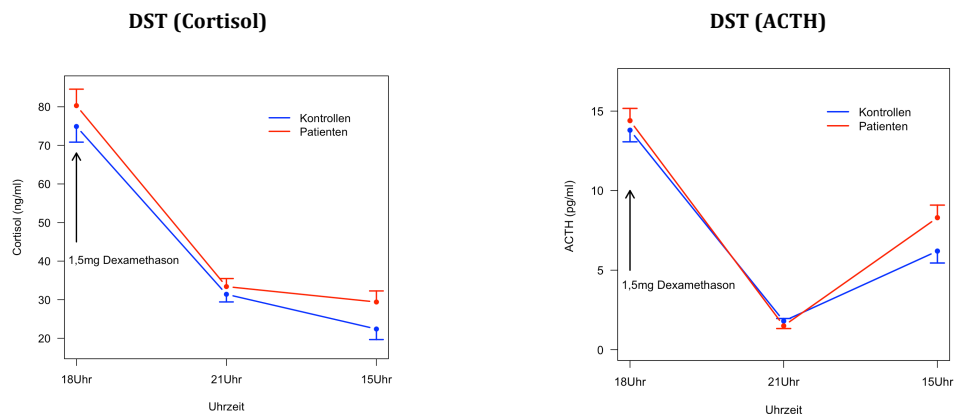


Abbildung 2: Hormonantwort auf den DST (Dexamethason-Suppressions-Test) für Cortisol (links) und ACTH (rechts) bei Patienten und Kontrollen. Die dargestellten Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. Die Kovariaten Alter, BMI und Geschlecht werden in das Modell miteinbezogen.

In der Abbildung 2 ist die Hormonantwort von Cortisol und ACTH auf den DST abgebildet. Zu erkennen ist, dass es nach der Gabe von 1,5 mg Dexamethason um kurz nach 18 Uhr zu einer deutlichen Suppression des Cortisols und ACTHs um 21 Uhr kommt. Diese Suppression hält bei Cortisol noch bis zum nächsten Tag um 15 Uhr an, während sich die ACTH-Werte bis dahin langsam wieder erholen und ansteigen.

Zur Auswertung der Ergebnisse von Cortisol trugen die Daten von 102 Patienten (35 Frauen, 67 Männer) und 112 Kontrollen (28 Frauen und 84 Männer) bei. Bei ACTH stand das Datenmaterial von 100 Patienten (35 Frauen, 65 Männer) und 112 Kontrollen (27 Frauen, 85 Männern) zur Verfügung.

In der Varianzanalyse mit Messwiederholung (GLM) für Cortisol konnte für die Interaktion von Zeit und dem Patientenstatus (Patienten vs. Kontrollen) kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Beim Haupteffekt (Patientenstatus) war lediglich eine Tendenz erkennbar ($F_{(1,209)}=3,249$ $p=0,073$). Der Haupteffekt des Messwiederholungsfaktors Zeit zeigte ein signifikantes Ergebnis. Bei der Betrachtung

der Kovariaten zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für das Alter ($F_{(1,209)}=5,469$ $p=0,020$), eine Tendenz für den BMI ($F_{(1,209)}=3,707$ $p=0,056$) und ein Interaktionseffekt für das Alter mit der Zeit ($F_{(2,418)}=7,966$ $p<0,001$).

Bei der Varianzanalyse mit Messwiederholung (GLM) für die Zeitpunkte 18 und 21 Uhr stellte sich ein signifikanter Effekt für den Messwiederholungsfaktor Zeit, ein signifikanter Haupteffekt für die Kovariate Alter ($F_{(1,209)}=10,242$ $p=0,002$) und signifikante Interaktionseffekte für das Alter mit der Zeit ($F_{(1,209)}=5,578$ $p=0,019$) dar.

Die der Varianzanalyse mit Messwiederholung (GLM) für ACTH erbrachte eine Tendenz für einen signifikanten Effekt für Zeit mit dem Patientenstatus ($F_{(2,414)}=2,493$ $p=0,090$) und eine signifikante Interaktion von der Zeit mit dem Geschlecht ($F_{(2,414)}=10,067$ $p<0,001$). Die Kovariate Geschlecht ($F_{(1,207)}=25,761$ $p<0,001$) zeigte einen signifikanten Haupteffekt.

Bei der Varianzanalyse mit Messwiederholung (GLM) für die Zeitpunkte 18 und 21 Uhr fand sich ein signifikanter Effekt für die Interaktion von Zeit und Geschlecht ($F_{(1,207)}=23,183$ $p<0,001$). Die Kovariaten Geschlecht ($F_{(1,207)}=19,548$ $p<0,001$) und Alter ($F_{(1,207)}=4,371$ $p=0,0038$) zeigten sich ebenfalls signifikant.

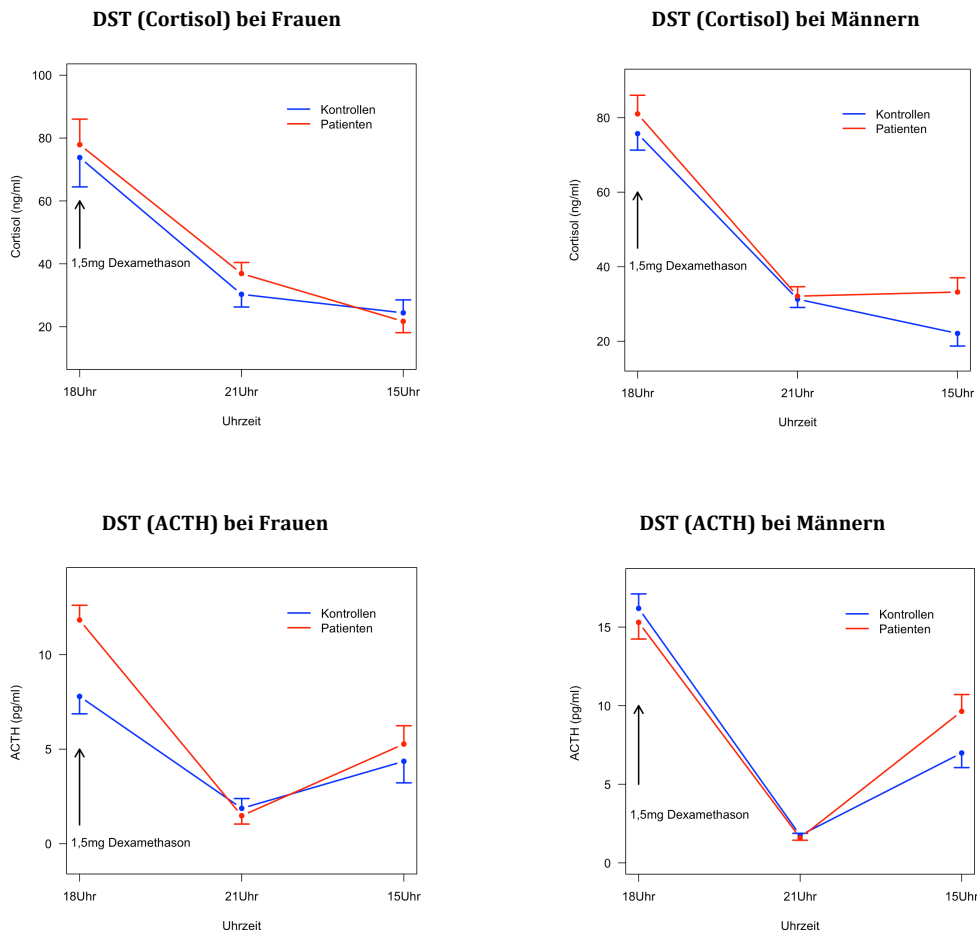


Abbildung 3: Hormonantwort auf den DST (Dexamethason-Suppressions-Test) für Cortisol (oben) und ACTH (unten) bei Patienten und Kontrollen für Frauen (links) und Männer (rechts) getrennt. Die dargestellten Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. Die Kovariaten Alter und BMI werden in die Modelle miteinbezogen.

In der Abbildung 3 sind die Hormonantworten von Cortisol und ACTH auf den DST für Patienten und Kontrollen geschlechtergetrennt aufgezeigt. Diese Aufteilung wurde wegen zuvor beschriebenen Geschlechtereffekten (Heuser et al., 1994b, Kunzel et al., 2003) in Bezug auf den HHN-Achsen-Test vorgenommen.

In der Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für Cortisol zeigten sich bei den Frauen signifikante Effekte für den Messwiederholungsfaktor Zeit, jedoch nicht für die Interaktion von Zeit und Patientenstatus, sowie für den Haupteffekt beim Patientenstatus und den Kovariaten Alter, Geschlecht und BMI. Bei der Analyse ohne den Messzeitpunkt um 15 Uhr waren ebenso keine signifikanten Effekte zu eruieren.

Bei den Männern zeigten sich in der Varianzanalyse mit Messwiederholung für Cortisol signifikante Effekte für den Messwiederholungsfaktor Zeit, die Interaktion von Alter und

Zeit ($F_{(2,294)}=11,373$ $p<0,001$) und eine Tendenz für den Haupteffekt Patientenstatus ($F_{(1,147)}=3,478$ $p=0,064$). Bei der Analyse ohne den Messzeitpunkt um 15 Uhr waren der Messwiederholungsfaktor Zeit, die Kovariate Alter in Interaktion mit der Zeit ($F_{(1,147)}=13,196$ $p<0,001$) und das Alter ($F_{(1,147)}=7,579$ $p=0,007$) signifikant.

Die Analysen für ACTH ergaben bei den Frauen signifikante Ergebnisse für den Patientenstatus mit der Zeit ($F_{(2,116)}=3,673$ $p=0,030$), eine Tendenz für die Interaktion von Zeit und BMI ($F_{(2,116)}=3,047$ $p=0,053$) und eine Tendenz für den Haupteffekt Patientenstatus ($F_{(1,58)}=3,714$ $p=0,059$). Bei einer Varianzanalyse mit Messwiederholung nur für die Zeitpunkte um 18 und um 21 Uhr war bei der Interaktion von Zeit und dem Patientenstatus ($F_{(1,58)}=7,999$ $p=0,006$) ein signifikanter Effekt ersichtlich. Der Haupteffekt für den Patientenstatus war mit $F_{(1,58)}=6,900$ $p=0,011$ ebenfalls signifikant.

In der Varianzanalyse mit Messwiederholung (GLM) für die Zeitpunkte 18, 21 und 15 Uhr ergab sich bei den Männern ein Haupteffekt für den Messwiederholungsfaktor Zeit und ein Interaktionseffekt von Zeit und dem Patientenstatus ($F_{(2,292)}=3,684$ $p=0,031$). Die Varianzanalyse mit Messwiederholung ohne den Messzeitpunkt um 15 Uhr zeigte ein signifikantes Ergebnis für den Messwiederholungsfaktor Zeit.

3.3.2 Ergebnisse des DEX/CRH-Tests

In der Abbildung 4 ist die Hormonantwort auf den 18 Uhr DEX/CRH-Test für Cortisol und ACTH zu sehen. Es wurde eine basale (BAS) Messung um 15 Uhr vorgenommen. Danach wurden die Patienten mit hCRH (siehe Material und Methode) stimuliert. Durch die Induktion der HHN-Achse stiegen im Verlauf die Cortisol und ACTH-Werte.

Zur Auswertung der Ergebnisse von Cortisol trugen die Daten von 101 Patienten (35 Frauen, 66 Männer) und 113 Kontrollen (28 Frauen, 85 Männer) bei. Bei ACTH stand das Datenmaterial von 101 Patienten (35 Frauen, 66 Männer) und 113 Kontrollen (28 Frauen, 85 Männern) zur Verfügung.

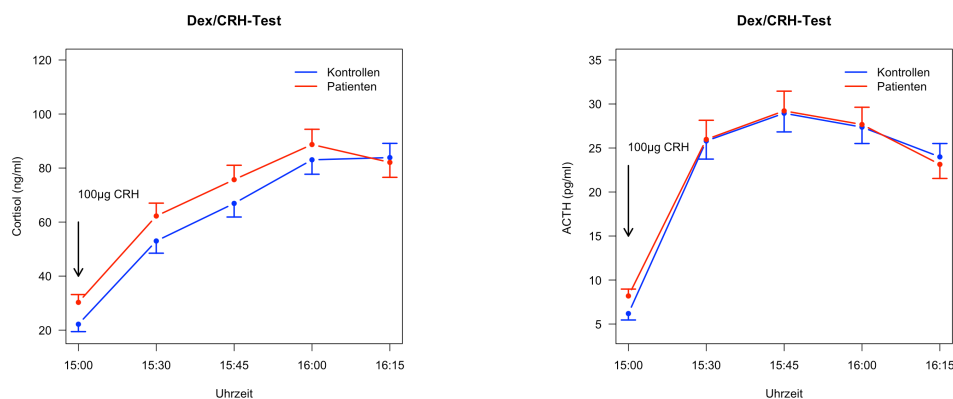


Abbildung 4: Hormonantwort auf den DEX/CRH-Test für Cortisol (links) und ACTH (rechts) bei Patienten und Kontrollen. Die dargestellten Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. Die Kovariaten Alter, Geschlecht und BMI werden in die Modelle miteinbezogen.

In der Varianzanalyse mit Messwiederholung von Cortisol konnten für den Messwiederholungsfaktor Zeit und für die Interaktion von Zeit mit Geschlecht ($F_{(4,836)}=7,332$ $p<0,001$) signifikante Ergebnisse ermittelt werden. Bei der Interaktion vom Patientenstatus mit der Zeit ($F_{(4,846)}=2,580$ $p=0,080$) war eine Tendenz ersichtlich. Bei der Kovariate BMI ließ sich ebenfalls eine Tendenz für einen Haupteffekt erkennen ($F_{(1,209)}=3,146$ $p=0,078$).

Bei der Varianzanalyse mit Messwiederholung (GLM) für ACTH zeigte sich ein signifikanter Effekt für den Messwiederholungsfaktor Zeit. Ansonsten waren keine signifikanten Ergebnisse feststellbar.

In Abbildung 5 ist die Cortisol und die ACTH- Hormonantwort getrennt nach Geschlecht abgebildet.

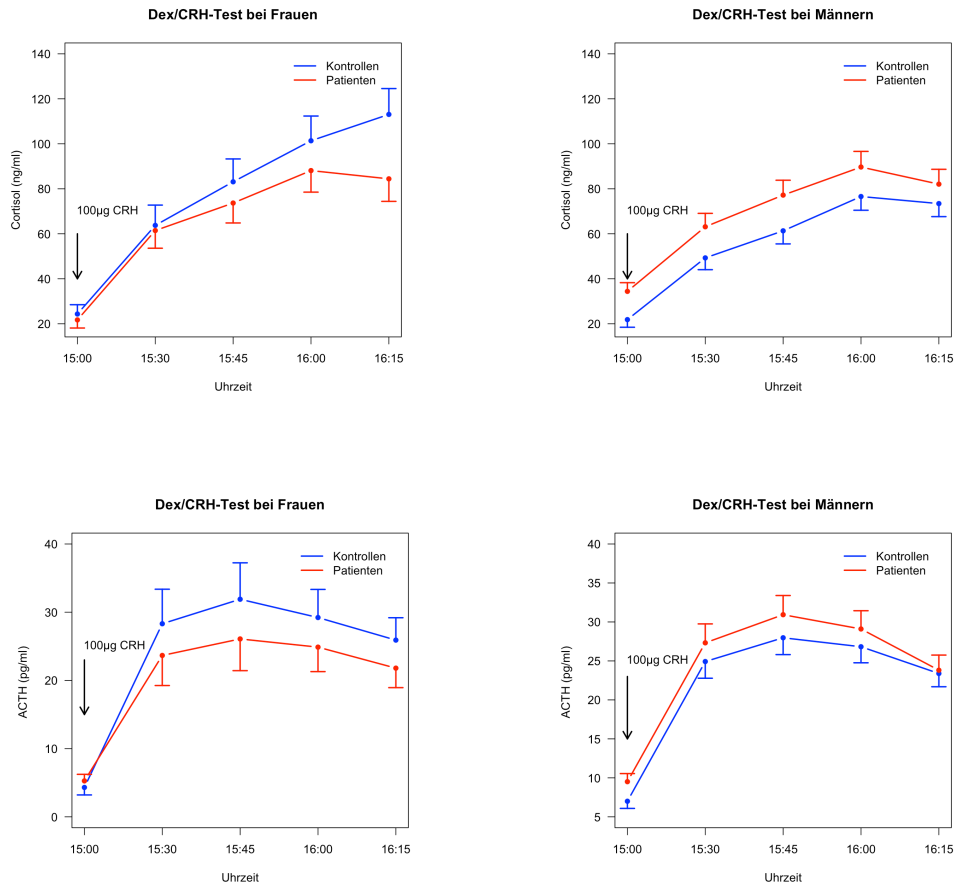


Abbildung 5: Hormonantwort auf den Dex/CRH-Test für Cortisol (oben) und ACTH (unten) bei Patienten und Kontrollen für Frauen (links) und Männer (rechts) getrennt. Die dargestellten Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. Die Kovariaten Alter und BMI werden in die Modelle miteinbezogen.

Bei den Frauen zeigten sich in der Varianzanalyse mit Messwiederholung (GLM) bei Cortisol eine Tendenz für einen signifikanten Effekt für die Interaktion von Zeit und dem Patientenstatus ($F_{(4,236)}=2,874$ $p=0,069$). Bei ACTH gab es keine signifikanten Effekte für die Messwiederholung, die Interaktion, den Haupteffekt und die Kovariaten.

Bei der Cortisol-Messung der Männer zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse. Lediglich eine Tendenz für einen signifikanten Haupteffekt (Patientenstatus: $F_{(1,147)}=3,484$ $p=0,064$) und einen signifikanten BMI ($F_{(1,147)}=3,873$ $p=0,051$) war ersichtlich. Bei ACTH zeigte sich ein signifikanter Messwiederholungsfaktor Zeit.

In einer univariaten Analyse ohne Messwiederholung wurden post hoc zusätzlich die basalen (C_{BAS} , $ACTH_{\text{BAS}}$), maximalen (C_{MAX} , $ACTH_{\text{MAX}}$), sowie stimulierten (C_{NET} , $ACTH_{\text{NET}}$) und Gesamtwerte (C_{AUC} , $ACTH_{\text{AUC}}$) betrachtet. In der Tabelle 3 sind alle Ergebnisse verzeichnet. Der Patientenstatus zeigte bei C_{BAS} und $ACTH_{\text{BAS}}$ einen signifikanten Haupteffekt. Die Kovariate Geschlecht zeigte einen signifikanten Einfluss bei C_{NET} ($F_{(1,209)}=6,348$ $p=0,013$) und bei $ACTH_{\text{BAS}}$ ($F_{(1,210)}=11,586$ $p<0,001$). Die Kovariate BMI war bei C_{BAS} ($F_{(1,210)}=4,906$ $p=0,028$) signifikant und zeigte bei C_{AUC} ($F_{(1,209)}=3,080$ $p=0,081$) eine Tendenz.

Bei der Betrachtung der für die Geschlechter getrennten Ergebnisse ergaben die Cortisol- und ACTH-Analysen bei den Frauen keine signifikanten Ergebnisse. Bei den Männern zeigten sich signifikante Ergebnisse für den Patientenstatus und eine von C_{BAS} und $ACTH_{\text{BAS}}$ und eine Tendenz für C_{AUC} ($F_{(1,147)}=3,781$ $p=0,054$). Die Kovariate BMI war bei C_{BAS} ($F_{(1,148)}=5,561$ $p=0,020$) signifikant.

	Insgesamt	Frauen	Männer
C_{AUC}			
Patienten	MW= 4876,62 (N=101)	MW=4658,4 (N=35)	MW=4992,83 (N=66)
Kontrollen	MW=4343,73 (N=113)	MW=5338,18 (N=28)	MW=4016,15 (N=85)
F-Wert	$F_{(1,209)}=1,342$	$F_{(1,59)}=0,773$	$F_{(1,147)}=3,781$
p-Wert	$p=0,248$	$p=0,383$	$p=0,054$
MW	4595,24	4960,52	4442,83
C_{NET}			
Patienten	MW=2716,69 (N=101)	MW=3189,69 (N=35)	MW=2465,86 (N=66)
Kontrollen	MW=2701,96 (N=113)	MW=3470,95 (N=28)	MW=2448,65 (N=85)
F-wert	$F_{(1,209)}=0,092$	$F_{(1,59)}=0,474$	$F_{(1,147)}=0,014$
p-Wert	$p=0,762$	$p=0,494$	$p=0,907$
MW	2708,91	3314,69	2456,18
C_{BAS}			
Patienten	MW=28,64 (N=102)	MW=19,58 (N=35)	MW=33,37 (N=67)
Kontrollen	MW=21,89 (N=113)	MW=24,90 (N=28)	MW= 20,90 (N=85)
F-wert	$F_{(1,210)}=4,613$	$F_{(1,59)}=0,517$	$F_{(1,147)}=7,863$
p-Wert	$p=0,033$	$p=0,475$	$p=0,006$
MW	25,09	21,94	26,4

C_{MAX}			
Patienten	MW= 91,58 (N=101)	MW=90,22 (N=35)	MW=92,30 (N=66)
Kontrollen	MW=89,55 (N=113)	MW=114,33 (N=28)	MW=81,40 (N=85)
F-wert	F(1,209)=0,97	F(1,59)=2,052	F(1,147)=2,156
p-Wert	p=0,755	p=0,157	p=0,144
MW	90,51	100,93	86,16
A_{AUC}			
Patienten	MW=1709,50 (N=101)	MW=1454,16 (N=35)	1844,90 (N=66)
Kontrollen	MW=1687,92 (N=113)	MW=1836,05 (N=28)	MW=1639,13 (N=85)
F-wert	F(1,209)=0,019	F(1,59)=0,755	F(1,147)=0,906
p-Wert	p=0,891	p=0,388	p=0,343
MW	1689,11	1625,89	1729,07
A_{NET}			
Patienten	MW=1121,07 (N=101)	MW=1102,67 (N=35)	MW=1130,84 (N=66)
Kontrollen	MW=1229,78 (N=113)	MW=1492,84 (N=28)	MW=1143,12 (N=85)
F-wert	F(1,209)=1,011	F(1,63)=1,198	F(1,147)=0,037
p-Wert	p=0,316	p=0,278	p=0,848
MW	1178,48		
A_{BAS}			
Patienten	MW=7,85 (N=102)	MW=4,69 (N=35)	MW=9,5 (N=67)
Kontrollen	MW=6,11 (N=113)	MW=4,58 (N=28)	MW=6,61 (N=85)
F-wert	F(1,210)=4,348	F(1,59)=0,267	F(1,147)=4,554
p-Wert	p=0,038	p=0,607	p=0,034
MW	6,93	4,64	7,88
A_{MAX}			
Patienten	MW=30,90 (N=101)	MW=26,44 (N=35)	MW=33,27 (N=66)
Kontrollen	MW=31,47 (N=113)	MW=35,80 (N=28)	MW=30,05 (N=85)
F-wert	F(1,209)=0,007	F(1,59)=1,097	F(1,147)=0,892
p-Wert	p=0,932	p=0,299	p=0,346
MW	31,2	30,6	31,46

Tabelle 3: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Varianzanalyse für Patienten und Kontrollen insgesamt und nach Geschlecht getrennt. N bezeichnet die Anzahl der Teilnehmer. MW bedeutet Mittelwert.

3.4 Dexamethason

In den folgenden Abschnitten wird die Dexamethason-Plasmakonzentration genauer beleuchtet werden. Es werden die Abhängigkeit der Plasmakonzentration vom Patientenstatus untersucht, der Einfluss des Dexamethasons auf die Cortisol- und ACTH-Hormonkonzentrationen überprüft und ermittelt werden, welche Faktoren die Dexamethason-Konzentration beeinflussen könnten.

3.4.1 Die Abhängigkeit der Dexamethason-Konzentration vom Patientenstatus

Im folgenden Abschnitt wird mittels der univariaten Varianzanalyse die Abhängigkeit der Dexamethason-Konzentration (erst um 21 Uhr und anschließend um 15 Uhr) vom Patientenstatus betrachtet und anschließend eine Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt werden. Die erhobenen Daten stammen von 34 Patienten und 66 Kontrollen.

21 Uhr Dexamethason:

Die univariate Varianzanalyse wurde zuerst mit der ganzen Stichprobe und anschließend für die Geschlechter getrennt durchgeführt. Bei Betrachtung der Daten um 21 Uhr fanden sich in der univariaten Analyse für die gesamten Stichprobe signifikante Ergebnisse für den Hauptfaktor Patientenstatus ($F_{(1,99)}=5,812$ $p=0,018$) und die Kovariate Geschlecht ($F_{(1,99)}=8,299$ $p=0,005$). Der Mittelwert für die Dexamethason-Konzentration bei den Patienten betrug 47,27 ng/ml (SD=35,27) und bei den Kontrollen 56,66 ng/ml (SD=26,95). Bei den Frauen fand sich nur ein signifikanter Effekt für das Alter ($F_{(1,21)}=4,349$ $p=0,049$). Die Mittelwerte für die Dexamethason-Konzentrationen betragen bei den Patientinnen 66,46 ng/ml und bei den weiblichen Kontrollen 64,79 ng/ml. Bei den Männern manifestierte sich ein Haupteffekt für den Patientenstatus ($F_{(1,75)}=6,173$ $p=0,015$). Die Mittelwerte für die Dexamethason-Konzentration betragen in diesem Falle 54,95 ng/ml (SD=28,07) bei den Kontrollen und 35,93 ng/ml (SD=32,45) bei den Patienten.

Bei der Aufteilung in Patienten und Kontrollen ergab sich ein signifikanter Geschlechtseffekt bei den Patienten ($F_{(1,31)}=9,050$ $p=0,005$). Frauen zeigten eine höhere mittlere Dexamethason-Konzentration (MW=66,46 ng/ml, SD=31,90) um 21 Uhr als

Männer (MW=35,93 ng/ml, SD=32,93).

15 Uhr Dexamethason:

Bei der univariaten Varianzanalyse für die Dexamethason-Konzentration um 15 Uhr fand sich bei der gesamten Stichprobe ein hochsignifikanter Haupteffekt ($F_{(1,115)}=15,261$ $p<0,001$) für den Patientenstatus. Der Mittelwert der Dexamethason-Konzentration bei den Patienten betrug 50,69 ng/ml (SD=36,39) und bei den Kontrollen 67,53 ng/ml (SD=32,54). Auch die Kovariaten Alter ($F_{(1,115)}=4,985$ $p=0,028$) und BMI ($F_{(1,115)}=13,375$ $p<0,001$) zeigten signifikante Ergebnisse. Bei der Aufteilung nach Geschlecht fand sich der Haupteffekt für den Patientenstatus nur bei den Männern wieder ($F_{(1,88)}=21,257$ $p<0,001$), jedoch nicht bei den Frauen. Die Mittelwerte der Dexamethason-Konzentrationen betrugen bei den weiblichen Patienten 61,23 ng/ml und bei den weiblichen Kontrollen 56,83 ng/ml. Bei den männlichen Patienten hingegen 46,13 ng/ml (SD=33,28) und bei den männlichen Kontrollen 70,12 ng/ml (SD=30,56). Beim weiblichen Geschlecht war nur die Kovariate BMI signifikant ($F_{(1,24)}=5,669$ $p=0,026$). Diese war bei den Männern ebenfalls signifikant ($F_{(1,88)}=8,180$ $p=0,005$).

Bei der Aufteilung in Patienten und Kontrollen fand sich nur bei den Patienten ein Geschlechtseffekt ($F_{(1,39)}=7,647$ $p=0,009$). Die Mittelwerte für die Dexamethason-Konzentration lagen bei den Frauen signifikant höher (MW=61,23, SD=42,27) als bei den Männern (MW=46,13, SD=33,28). Auch der BMI ($F_{(1,39)}=13,495$ $p=0,001$) und das Alter ($F_{(1,39)}=21,194$ $p<0,001$) zeigten hier signifikante Ergebnisse. Bei den Kontrollen zeigte sich ein signifikantes Ergebnis für den BMI ($F_{(1,73)}=1,414$ $p=0,017$).

Messwiederholung von Dexamethason:

Die Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigt für die Gesamtstichprobe einen Messwiederholungseffekt ($F_{(1,96)}=30,961$ $p<0,001$) und einen Haupteffekt für den Patientenstatus ($F_{(1,96)}=8,753$ $p=0,004$) (Abbildung 6). Außerdem konnten bei Betrachtung der Interaktion von Zeit und Geschlecht ($F_{(1,96)}=10,510$ $p=0,002$) und von Zeit mit dem BMI ($F_{(1,96)}=22,938$ $p<0,001$) signifikante Ergebnisse ermittelt werden.

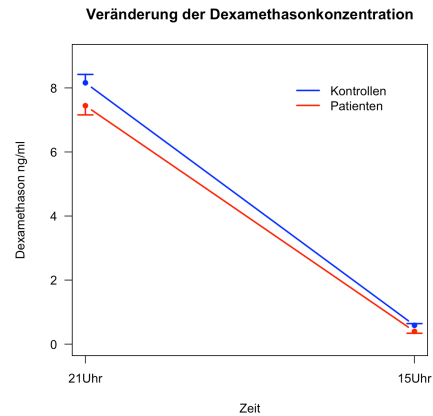


Abbildung 6: Dexamethason-Konzentration (um 21 Uhr und 15 Uhr) in Abhängigkeit der Gabe von 1,5 mg Dexamethason um 18 Uhr. Die dargestellten Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. Die Kovariaten Geschlecht, BMI und Alter sind im Modell mitberücksichtigt.

Bei Betrachtung der Frauen fand sich ein signifikanter Effekt für die Messwiederholung ($F_{(1,21)}=6,595$ $p=0,018$) und für die Interaktion von Zeit mit der Kovariate BMI ($F_{(1,21)}=6,711$ $p=0,017$) Bei den Männern wurde ebenfalls ein Messwiederholungseffekt ($F_{(1,72)}=10,417$ $p=0,002$) sowie einen Haupteffekt ($F_{(1,72)}=11,289$ $p=0,001$) ermittelt. Die Kovariate BMI zeigte einen Interaktionseffekt mit der Zeit ($F_{(1,72)}=15,645$ $p<0,001$) (Abbildung 7).

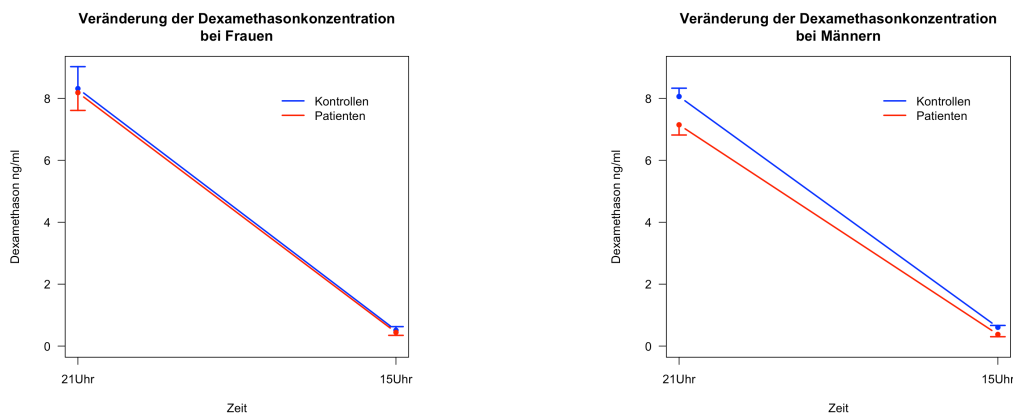


Abbildung 7: Dexamethason-Konzentration (um 21 Uhr und 15 Uhr) in Abhängigkeit der Gabe von 1,5 mg Dexamethason um 18 Uhr für Frauen (links) und Männer (rechts) getrennt. Die dargestellten Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. Die Kovariaten BMI und Alter sind in diesem Modell berücksichtigt.

Bei der Aufteilung nach Patienten und Kontrollen wurde ein Messwiederholungseffekt für die Kontrollen gefunden ($F_{(1,63)}=21,034$ $p<0,001$), sowie ein Interaktionseffekt zwischen Zeit und Geschlecht ($F_{(1,63)}=10,129$ $p=0,002$) und zwischen Zeit und BMI ($F_{(1,63)}=25,063$ $p<0,001$). Bei den Patienten wurde ebenfalls ein

Messwiederholungseffekt ($F_{(1,30)}=5,585$ $p=0,025$) und ein Interaktionseffekt für die Zeit mit der Kovariate BMI ($F_{(1,30)}=4,557$ $p=0,041$) gefunden. Zusätzlich wurde ein signifikanter Haupteffekt für das Geschlecht ermittelt ($F_{(1,30)}=13,336$ $p=0,001$). Auch das Alter ($F_{(1,30)}=13,395$ $p=0,001$) und der BMI ($F_{(1,30)}=5,207$ $p=0,030$) zeigten einen deutlichen Einfluss bei der Untersuchung der Haupteffekte ($F_{(1,30)}=12,638$ $p=0,001$) (Abbildung 8).

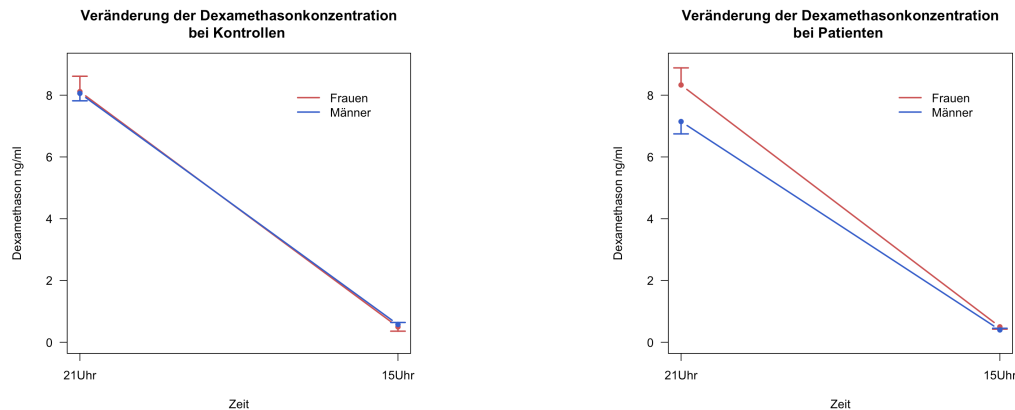


Abbildung 8: Dexamethason-Konzentration (um 21 Uhr und 15 Uhr) in Abhängigkeit der Gabe von 1,5 mg Dexamethason um 18 Uhr für Kontrollen (links) und Patienten (rechts) getrennt. Die dargestellten Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. Die Kovariaten Alter und BMI sind in diesem Modell kontrolliert.

3.4.2 Einfluss der Dexamethason-Konzentration auf Cortisol und ACTH

Im Folgenden werde ich den Einfluss der Dexamethason-Konzentrationen auf die Hormone Cortisol und ACTH untersuchen.

3.4.2.1 Korrelationen

Bei der Betrachtung der bivariaten Korrelationen mit paarweisem Ausschluss (Tabelle 6) fällt auf den ersten Blick auf, dass die Dexamethason-Konzentrationen sowohl um 21 Uhr als auch um 15 Uhr durchgehend (bei Patienten und Kontrollen) stark mit den Parametern des DEX/CRH-Tests korreliert sind. Auch die Dexamethason-Werte untereinander weisen einen hochsignifikanten Zusammenhang auf. Die Dexamethason-Konzentration um 21 Uhr bei der gesamten Stichprobe zeigt vor allem einen hohen Zusammenhang mit dem DEX/CRH-Test, aber nicht mit den Werten des Dexamethason-Suppressions-Test (Cortisol/ACTH um 18/21 Uhr). Die Dexamethason-Werte um 15 Uhr korrelieren mit dem DEX/CRH-Test, sowie zusätzlich mit dem ACTH-Wert um 21 Uhr

des DST, nicht aber mit den Cortisol-Konzentrationen des DST.

Bei der separaten Berechnung der Korrelationen für Patienten und Kontrollen fällt auf, dass beide Gruppen vor allem für den DEX/CRH-Test einen hohen Zusammenhang mit den Dexamethason-Konzentrationen zeigen. Auch die basalen Werte um 15 Uhr sind mit einer Ausnahme (Patienten: Cortisol um 15 Uhr und Dexamethason um 15 Uhr: $p=0,139$) signifikant korreliert (siehe Tabelle 4). Dagegen sind die Dexamethason-Konzentrationen mit den Cortisol-Werten um 18 und um 21 Uhr, sowie den ACTH-Werten um 18 Uhr nicht entscheidend korreliert. Die Dexamethason-Konzentration um 15 Uhr ist mit dem ACTH-Wert um 21 Uhr bei der gesamten Stichprobe korreliert ($p=0,022$). Dies ist ebenfalls der Fall bei den Kontrollen ($p=0,022$), nicht aber bei den Patienten.

	INSGESAMT						PATIENTEN						KONTROLLEN					
	Dex 21 Uhr			Dex 15 Uhr			Dex 21 Uhr			Dex 15 Uhr			Dex 21 Uhr			Dex 15 Uhr		
	r	p-Wert	N	r	p-Wert	N	r	p-Wert	N	r	p-Wert	N	r	p-Wert	N	r	p-Wert	N
Dex 21 Uhr	-	-	-	0,654	<0,001	102	-	-	-	0,62	<0,001	35	-	-	-	0,694	<0,001	67
Dex 15 Uhr	0,654	<0,001	102	-	-	-	0,62	<0,001	35	-	-	-	0,694	<0,001	67	-	-	-
Cort 18 Uhr	0,03	0,761	105	-0,109	0,233	121	0,144	0,404	36	-0,12	0,436	44	-0,004	0,975	69	-0,096	0,406	77
ACTH 18 Uhr	-0,065	0,512	104	0,049	0,594	120	0,05	0,771	36	0,045	0,772	44	-0,083	0,499	68	0,092	0,431	76
Cort 21 Uhr	0,111	0,26	105	-0,074	0,422	120	0,117	0,497	36	-0,118	0,445	44	0,195	0,109	69	0,019	0,87	76
ACTH 21 Uhr	0,114	0,247	105	0,208	0,022	121	-0,072	0,675	36	0,017	0,911	44	0,214	0,077	69	0,261	0,022	77
Cort 15 Uhr	-0,244	0,012	105	-0,511	<0,001	121	-0,252	0,139	36	-0,511	<0,001	44	-0,255	0,034	69	-0,483	<0,001	77
ACTH 15 Uhr	-0,429	<0,001	105	-0,505	<0,001	121	-0,41	0,013	36	-0,499	0,001	44	-0,437	<0,001	69	-0,495	<0,001	77
C _{AUC}	-0,372	<0,001	105	-0,661	<0,001	121	-0,444	0,007	36	-0,683	<0,001	44	-0,346	0,004	69	-0,697	<0,001	77
C _{MAX}	-0,368	<0,001	105	-0,652	<0,001	121	-0,452	0,006	36	-0,698	<0,001	44	-0,332	0,005	69	-0,68	<0,001	77
C _{NET}	-0,337	<0,001	105	-0,624	<0,001	121	-0,374	0,025	36	-0,614	<0,001	44	-0,301	0,012	69	-0,652	<0,001	77
A _{AUC}	-0,48	<0,001	105	-0,642	<0,001	121	-0,465	0,004	36	-0,594	<0,001	44	-0,463	<0,001	69	-0,659	<0,001	77
A _{MAX}	-0,466	<0,001	105	-0,637	<0,001	121	-0,507	0,002	36	-0,606	<0,001	44	-0,425	<0,001	69	-0,645	<0,001	77
A _{NET}	-0,361	<0,001	105	-0,588	<0,001	121	-0,42	0,011	36	-0,569	<0,001	44	-0,333	0,005	69	-0,6	<0,001	77

Tabelle 4: Spearman Korrelationen (r) und p-Werte von den Dexamethason-Konzentrationen um 15 Uhr und um 21 Uhr miteinander und mit den Cortisol- und ACTH-Werten insgesamt und nach Patienten und Kontrollen getrennt aufgeführt. Die Anzahl, der miteinbezogenen Werte ist mit N gekennzeichnet. Signifikante Ergebnisse sind rot markiert.

In Tabelle 5 sind die bivariaten Korrelation getrennt für Frauen und Männer abgebildet. Die Ergebnisse stimmen überein mit den Ergebnissen der gesamten Stichprobe der Tabelle 6. Zu sehen sind hohe Signifikanzen bei den Dexamethason-Konzentrationen untereinander, bei den Parametern des DEX/CRH-Tests (AUC, MAX, NET) und bei den basalen ACTH- und Cortisol-Konzentrationen. Eine Ausnahme ist die Korrelation zwischen Cortisol um 15 Uhr und Dexamethason um 21 Uhr bei den Männern, aber auch hier ist eine Tendenz erkennbar ($p=0,07$). Bei den Männern zeigen sich zusätzlich Korrelationen mit den Parametern des DST: ACTH um 21 Uhr ist sowohl mit Dexamethason um 21 Uhr ($p=0,011$), als auch mit Dexamethason um 15 Uhr ($p=0,006$)

hoch korreliert. Auch Cortisol um 21 Uhr zeigt einen signifikanten Zusammenhang mit Dexamethason um 21 Uhr ($p=0,037$).

	FRAUEN						MÄNNER					
	Dex 21 Uhr			Dex 15 Uhr			Dex 21 Uhr			Dex 15 Uhr		
	r	p-Wert	N	r	p-Wert	N	r	p-Wert	N	r	p-Wert	N
Dex 21 Uhr	-	-	-	0,731	<0,001	26	-	-	-	0,674	<0,001	76
Dex 15 Uhr	0,731	<0,001	26	-	-	-	0,674	<0,001	76	-	-	-
Cort 18 Uhr	-0,113	0,582	26	-0,13	0,502	29	0,098	0,391	79	-0,1	0,341	92
ACTH 18 Uhr	0,29	0,16	25	0,27	0,165	28	-0,042	0,71	79	-0,033	0,756	92
Cort 21 Uhr	-0,332	0,098	26	-0,252	0,188	29	0,235	0,037	79	-0,015	0,886	91
ACTH 21 Uhr	-0,349	0,08	26	-0,172	0,373	29	0,286	0,011	79	0,287	0,006	92
Cort 15 Uhr	-0,41	0,038	26	-0,581	0,001	29	-0,205	0,07	79	-0,494	<0,001	92
ACTH 15 Uhr	-0,547	0,004	26	-0,664	<0,001	29	-0,369	0,001	79	-0,542	<0,001	92
C _{AUC}	-0,726	<0,001	26	-0,762	<0,001	29	-0,284	0,011	79	-0,624	<0,001	92
C _{MAX}	-0,706	<0,001	26	-0,694	<0,001	29	-0,286	0,01	79	-0,615	<0,001	92
C _{NET}	-0,718	<0,001	26	-0,678	<0,001	29	-0,24	0,033	79	-0,565	<0,001	92
A _{AUC}	-0,672	<0,001	26	-0,718	<0,001	29	-0,411	<0,001	79	-0,637	<0,001	92
A _{MAX}	-0,683	<0,001	26	-0,722	<0,001	29	-0,398	<0,001	79	-0,631	<0,001	92
A _{NET}	-0,634	0,001	26	-0,67	<0,001	29	-0,287	0,01	79	-0,54	<0,001	92

Tabelle 5: Spearman Korrelationen (r) und p-Werte von den Dexamethason-Konzentrationen um 15 Uhr und um 21 Uhr miteinander und mit den Cortisol- und ACTH-Werten insgesamt und nach Geschlecht getrennt aufgeführt. Die Anzahl, der miteinbezogenen Werte ist mit N gekennzeichnet. Signifikante Ergebnisse sind rot markiert.

3.4.2.2 Regressionsanalyse

Im Folgenden werden die Parameter des DEX/CRH-Tests (BAS, AUC, MAX und NET von Cortisol und ACTH) einzeln betrachtet und der Einfluss der unabhängigen Variablen (Dexamethason 15 Uhr, Dexamethason 21 Uhr, Cortisol/ACTH 18 Uhr, Cortisol/ACTH 21 Uhr, Geschlecht, Alter, Patientenstatus, BMI und HAMD) untersucht. Im ersten Schritt der linearen Regressionsanalyse werden alle oben aufgeführten unabhängigen Variablen in die Berechnung miteinbezogen. Im zweiten Schritt werden die Variablen, die auch tatsächlich einen signifikanten Beitrag zur Vorhersage des Kriteriums liefern in das „schrittweise“ Modell miteinbezogen, während die anderen Variablen herausgefiltert werden.

Cortisol 15 Uhr:

Beim Einsatz der Cortisol-Konzentration um 15 Uhr (abhängigen Variable) zeigt die lineare Regressionsanalyse ein R^2 von 0,389. Das heißt, dass das gesamte Modell mit allen unabhängigen Variablen (siehe oben) die Kriteriumsvariable zu 38,9% aufklärt. Der erwartungstreue Wert für die Populationsschätzung liegt bei 32,2%. In der

Varianzanalyse zeigt sich, dass die Vorhersage signifikant wird ($F_{(9,82)}=5,797$ $p=0,001$). Das vorliegende Modell kann somit gegen den Zufall abgesichert werden. Bei der Betrachtung der Koeffizienten für die einzelnen Prädiktoren zeigt sich außerdem die Variable mit dem größten Einfluss auf das Modell: Die Dexamethason-Konzentration um 15 Uhr (Beta= -0,391, $T=-2,675$, $p=0,009$).

In der schrittweisen Regressionsanalyse (Tabelle 6) werden 2 Modelle vorgestellt. Im ersten Modell ist einzig das Dexamethason um 15 Uhr als Einflussvariable dargestellt und erklärt 18,9% (korrigiert: 18,0%) der Varianz. Das zweite Modell bezieht die Cortisol-Konzentration um 21 Uhr zusätzlich mit ein, welche einen Beitrag von 13,8% leistet. Insgesamt werden dadurch 32,7% (31,2%) der Varianz erklärt.

Abhängige Variable: (Rang) C _{BAS}					
Aufgenommene Variablen:		Dex 15 Uhr			
		Cortisol 21 Uhr			
Modell	R-Quadrat	korr. R-Quadrat	Einflußvariablen	F	Sig
1	0,189	0,18	(Konstante), Dex 15 Uhr	F(1,90)=20,947	<0,001
2	0,327	0,312	(Konstante), Dex 15 Uhr, Cortisol 21 Uhr	F(2,89)=21,586	<0,001
Modell	Beta	T	Sig		
1 (Konstante)		13,135	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,435	-4,577	<0,001		
2 (Konstante)		8,062	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,421	-4,836	<0,001		
Cortisol 21 Uhr	0,372	4,268	<0,001		

Tabelle 6: Schrittweise Regressionsanalyse für C_{BAS}. Die Varianzanalyse ist mit F und Sig ausgezeichnet. Der standardisierte Koeffizient Beta ist mit Beta ausgezeichnet. Der T-Test (T) prüft jeden einzelnen Prädiktor auf Signifikanz (Sig).

In Abbildung 9 ist die Regressionsgerade mit Streudiagramm zu sehen. Es wird ein negativer Zusammenhang zwischen den Merkmalen Cortisol_{BAS} und Dexamethason um 15 Uhr geschätzt.

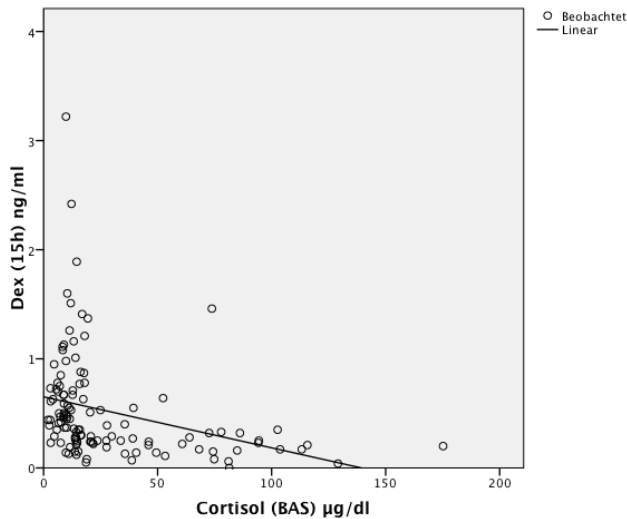


Abbildung 9: Streudiagramm mit Regressionsgerade von C_{BAS} und Dex 15 Uhr. Der Zusammenhang zwischen $Cortisol_{BAS}$ und Dexamethason um 15 Uhr.

Cort_{AUC}:

Bei der linearen Regressionsanalyse für $Cort_{AUC}$ zeigt sich vor allem die Dexamethason-Konzentration um 15 Uhr als hochsignifikante ($p < 0,001$) Einflussvariable.

Das Modell wird zu 53,2% (R^2) von den unabhängigen Variablen (siehe oben) erklärt. Der erwartungstreue Wert für die Populationsschätzung liegt bei 48,0%. In der Varianzanalyse zeigt sich das Modell als signifikant ($F_{(9,82)} = 10,339$ $p < 0,001$).

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalyse dargestellt. In Modell 1 ist nur das Dexamethason um 15 Uhr als unabhängige Variable miteinbezogen. Das Modell wird zu 41,9% (R^2) aufgeklärt. In Modell 2 ist noch zusätzlich die Cortisol-Konzentration um 18 Uhr miteinbezogen. Dieses Modell erklärt das Kriterium insgesamt zu 48,6% (R^2) mit einer Signifikanz von $p < 0,001$. Die Cortisol-Konzentration leistet demnach einen zusätzlichen Beitrag von 6,7%.

Abhängige Variable: (Rang) C_{AUC}					
Aufgenommene Variablen:		Dex 15 Uhr			
		Cort 18 Uhr			
Modell	R-Quadrat	korr. R-Quadrat	Einflußvariablen	F	Sig.
1	0,419	0,413	(Konstante), Dex 15 Uhr	F(1,90)=64,990	<0,001
2	0,486	0,474	(Konstante), Dex 15 Uhr Cort 18 Uhr	F(1,89)=42,042	<0,001
Modell	Beta	T	Sig.		
1 (Konstante)		16,591	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,648	-8,062	<0,001		
2 (Konstante)		10,138	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,616	-8,052	<0,001		
Cort 18 Uhr	0,26	3,392	0,001		

Tabelle 7: Schrittweise Regressionsanalyse für C_{AUC} . Die Varianzanalyse ist mit F und Sig ausgezeichnet. Der standardisierte Koeffizient Beta ist mit Beta ausgezeichnet. Der T-Test (T) prüft jeden einzelnen Prädiktor auf Signifikanz (Sig).

Die Abbildung 10 zeigt das entsprechende Streudiagramm mit eingezeichneter Regressionsgerade. Es wird ein negativer Zusammenhang zwischen den Merkmalen $Cortisol_{AUC}$ und Dexamethason um 15 Uhr geschätzt. Je höher die Dexamethason-Konzentration ist, desto niedriger ist $Cortisol_{AUC}$.

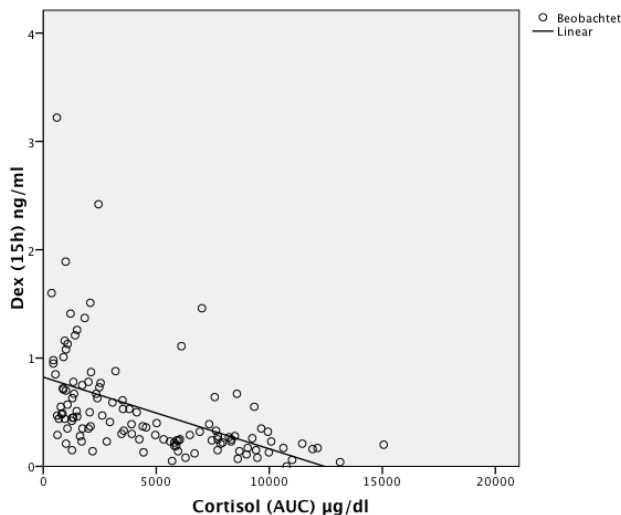


Abbildung 10: Streudiagramm mit Regressionsgerade von C_{AUC} und Dex 15 Uhr. Der Zusammenhang zwischen $Cortisol_{AUC}$ und Dexamethason um 15 Uhr.

Cort_{NET}:

Bei der Betrachtung von Cort_{NET} (abhängige Variable) zeigt die lineare Regressionsanalyse ein R² von 0,482. Das gesamte Modell kann die Kriteriumsvariable also zu 48,2% aufklären. Der erwartungstreue Wert für die Populationsschätzung liegt bei 42,5%. In der Varianzanalyse zeigt sich, dass die Vorhersage signifikant wird (F_(9,82)=8,469 p<0,001) und das vorliegende Modell gegen den Zufall abgesichert werden kann. Von den Koeffizienten für die einzelnen Prädiktoren zeigt sich ein signifikanter p-Wert (p<0,001) für Dexamethason um 15 Uhr (Beta= -0,678; T=-5,035).

Die schrittweise Regressionsanalyse zeigt 3 Modelle (Tabelle 8). Das erste beinhaltet nur Dexamethason (15 Uhr) und zeigt in der Auswertung ein R² von 39,3% und ein korrigiertes R² von 38,6%. Im zweiten Modell wird der HAMD mitaufgenommen. Dies erhöht die erklärte Varianz auf 43,0% (korrigiert: 41,7%). Das dritte Modell liefert dann zusätzlich noch die Cortisol-Konzentration um 18 Uhr: R² liegt nun bei 46,7% (korrigiert: 44,9%). Der HAMD leistet demnach einen Beitrag von 4,4% und Cortisol um 18 Uhr einen Beitrag von 3,7%.

Abhängige Variable: (Rang) C _{NET}					
Aufgenommene Variablen:		Dex 15 Uhr			
		HAMD			
		Cortisol 18 Uhr			
Modell	R-Quadrat	corr. R-Quadrat	Einflußvariablen	F	Sig.
1	0,393	0,386	(Konstante), Dex 15 Uhr	F(1,90)=58,260	<0,001
2	0,43	0,417	(Konstante), Dex 15 Uhr HAMD	F(2,89)=33,567	<0,001
3	0,467	0,449	(Konstante), Dex 15 Uhr HAMD, Cortisol 18 Uhr	F(3,88)=25,714	<0,001
Modell	Beta	T	Sig		
1 (Konstante)		15,841	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,627	-7,633	<0,001		
2 (Konstante)		15,686	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,656	-8,106	<0,001		
HAMD	-0,195	-2,404	0,018		
3 (Konstante)		10,693	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,636	-8,028	<0,001		
HAMD	-0,212	-2,679	0,009		
Cortisol 18 Uhr	0,195	2,477	0,015		

Tabelle 8: Schrittweise Regressionsanalyse für C_{NET}. Die Varianzanalyse ist mit F und Sig ausgezeichnet. Der standardisierte Koeffizient Beta ist mit Beta ausgezeichnet. Der T-Test (T) prüft jeden einzelnen Prädiktor auf Signifikanz (Sig).

In Abbildung 11 ist ein Streudiagramm mit eingezeichneter Regressionsgerade zu sehen. Es wird ein negativer Zusammenhang zwischen den Merkmalen Cortisol_{NET} und Dexamethason um 15 Uhr geschätzt. Je höher die Dexamethason-Konzentration ist, desto niedriger ist Cortisol_{NET}.

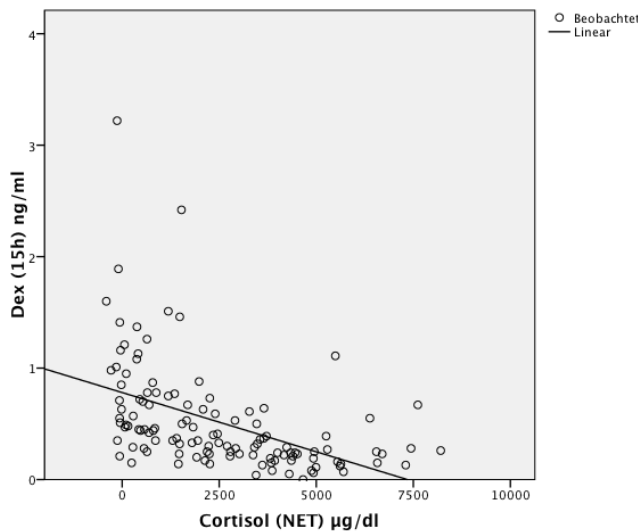


Abbildung 11: Streudiagramm mit Regressionsgerade von C_{NET} und Dex 15 Uhr. Der Zusammenhang zwischen Cortisol_{NET} und um 15 Uhr.

Cort_{MAX}:

Beim Einsatz des maximalen Cortisols (abhängigen Variable) in die lineare Regressionsanalyse zeigt sich eine erklärte Varianz von 0,503. Das heißt, dass das gesamte Modell mit allen unabhängigen Variablen die Kriteriumsvariable zu 50,3% aufklären kann. Der erwartungstreue Wert für die Populationsschätzung liegt bei 44,9%. In der Varianzanalyse zeigt sich, dass die Vorhersage signifikant wird ($F_{(9,82)}=9,223$ $p<0,001$). Das vorliegende Modell kann somit gegen den Zufall abgesichert werden. Bei den Koeffizienten für die einzelnen Prädiktoren zeigt sich eine hochsignifikante Variable: die Dexamethason-Konzentration um 15 Uhr (Beta= -0,644; T=-4,871; $p<0,001$).

In der schrittweisen Regressionsanalyse werden 2 Modelle vorgestellt. Im ersten Modell ist nur die Variable Dexamethason um 15 Uhr enthalten, da sie die höchste bivariate Korrelation mit Cortisol_{MAX} aufweist.

Die erklärte Varianz beträgt 40,8% (korrigiert: 40,1%). Das zweite Modell bezieht die Variable mit ein, die den höchsten Erklärungszuwachs (5,4%) liefert: Cortisol um 18 Uhr. Zusammen erklären die Variablen 46,2% (korrigiert: 45,0%) (Tabelle 9).

Abhängige Variable: (Rang) C_{MAX}					
Aufgenommene Variablen:		Dex 15 Uhr			
		Cort 18 Uhr			
Modell	R-Quadrat	korrr. R-Quadrat	Einflußvariablen	F	Sig.
1	0,408	0,401	(Konstante), Dex 15 Uhr	F(1,90)=61,905	<0,001
2	0,462	0,45	(Konstante), Dex 15 Uhr Cort 18 Uhr	F(1,89)=38,278	<0,001
Modell	Beta	T	Sig.		
1 (Konstante)		16,343	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,638	-7,868	<0,001		
2 (Konstante)		10,066	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,61	-7,794	<0,001		
Cort 18 Uhr	0,236	3,015	0,003		

Tabelle 9: Schrittweise Regressionsanalyse für C_{MAX} . Die Varianzanalyse ist mit F und Sig ausgezeichnet. Der standardisierte Koeffizient Beta ist mit Beta ausgezeichnet. Der T-Test (T) prüft jeden einzelnen Prädiktor auf Signifikanz (Sig).

Die Abbildung 12 zeigt das dazugehörige Streudiagramm mit eingezeichneter Regressionsgerade. Es zeigt sich ein negativer Zusammenhang: je höher die Dexamethason-Konzentration ist, desto niedriger ist Cortisol $_{MAX}$.

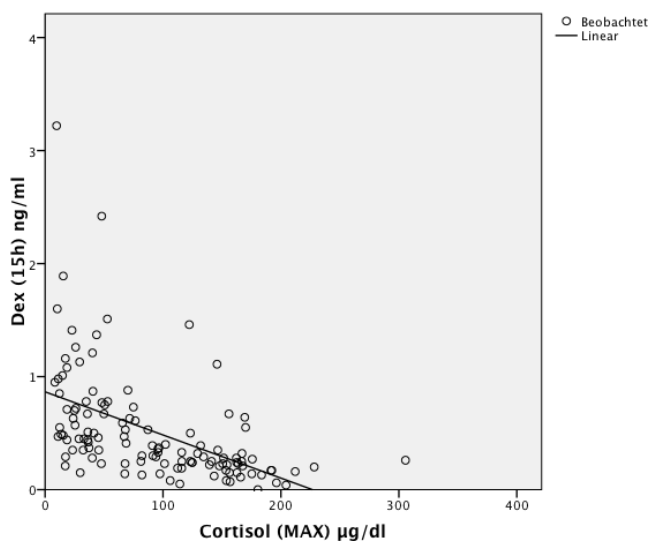


Abbildung 12: Streudiagramm mit Regressionsgerade von C_{MAX} und Dex 15 Uhr. Der Zusammenhang zwischen Cortisol $_{MAX}$ und Dexamethason um 15 Uhr.

ACTH 15 Uhr:

ACTH um 15 Uhr zeigt in der linearen Regressionsanalyse ein R^2 von 0,477. Das gesamte Modell kann die Kriteriumsvariable also zu 47,7% (korrigiert: 41,9%) aufklären. In der Varianzanalyse zeigt sich, dass die Vorhersage signifikant wird ($F_{(9,81)}=8,223$ $p<0,001$). Bei der Betrachtung der Koeffizienten für die einzelnen Prädiktoren zeigen sich signifikante Ergebnisse für Dexamethason um 15 Uhr ($p<0,001$) und für ACTH um 21 Uhr ($p=0,001$).

In die schrittweise Regressionsanalyse (Tabelle 10) ist in Modell 1 die Variable Dexamethason um 15 Uhr enthalten, da diese die höchste bivariate Korrelation mit $ACTH_{BAS}$ aufweist. Die erklärte Varianz beträgt 26,3%. Den höchsten Erklärungszuwachs liefert die Variable ACTH um 21 Uhr mit 15,5% und erhöht das R_2 auf 41,8%. Im dritten Modell wird zusätzlich das Geschlecht (4,2%) aufgenommen und man kommt insgesamt auf eine erklärende Varianz von 46,0%. Die Modelle sind alle hochsignifikant ($p<0,001$).

Abhängige Variable: (Rang) A_{BAS}					
Aufgenommene Variablen:		Dex 15 Uhr			
		ACTH 21 Uhr			
		Geschlecht			
Modell	R-Quadrat	korrr. R-Quadrat	Einflußvariablen	F	Sig.
1	0,263	0,255	(Konstante), Dex 15 Uhr	$F(1,89)=31,825$	<0,001
2	0,418	0,405	(Konstante), Dex 15 Uhr ACTH 21 Uhr	$F(2,88)=31,664$	<0,001
3	0,46	0,441	(Konstante), Dex 15 Uhr ACTH 21 Uhr, Geschlecht	$F(3,87)=24,713$	<0,001
Modell	Beta	T	Sig		
1 (Konstante)		13,73	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,513	-5,641	<0,001		
2 (Konstante)		9,447	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,586	-7,092	<0,001		
ACTH 21 Uhr	0,401	4,844	<0,001		
3 (Konstante)		3,502	0,001		
Dex 15 Uhr	-0,593	-7,401	<0,001		
ACTH 21 Uhr	0,343	4,122	<0,001		
Geschlecht	0,212	2,589	0,011		

Tabelle 10: Schrittweise Regressionsanalyse für A_{BAS} . Die Varianzanalyse ist mit F und Sig ausgezeichnet. Der standardisierte Koeffizient Beta ist mit Beta ausgezeichnet. Der T-Test (T) prüft jeden einzelnen Prädiktor auf Signifikanz (Sig).

In Abbildung 13 ist die Regressionsgerade mit Streudiagramm zu sehen. Es wird ein leicht negativer Zusammenhang zwischen den Merkmalen $ACTH_{BAS}$ und Dexamethason um 15 Uhr geschätzt.

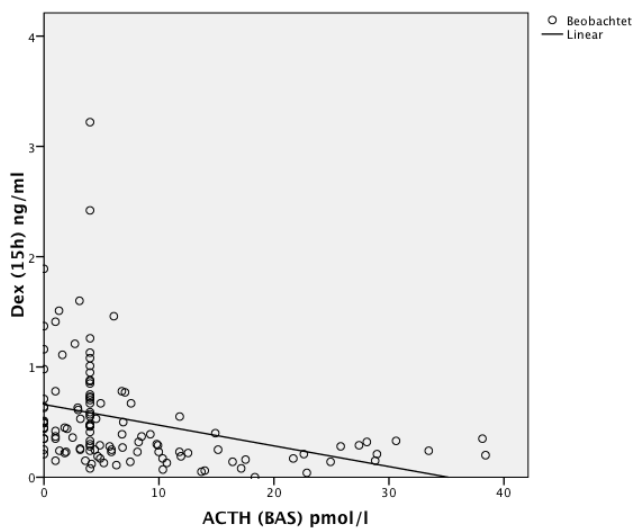


Abbildung 13: Streudiagramm mit Regressionsgerade von A_{BAS} und Dex 15 Uhr. Der Zusammenhang zwischen $ACTH_{BAS}$ und Dexamethason um 21 Uhr.

$ACTH_{AUC}$:

Die lineare Regressionsanalyse zeigt, dass das gesamte Modell die Kriteriumsvariable ($ACTH_{AUC}$) zu 59,6% aufklären kann. Der erwartungstreue Wert für die Populationsschätzung liegt bei 55,1%. In der Varianzanalyse zeigt sich, dass die Vorhersage signifikant wird ($F_{(9,81)}=13,254$ $p<0,001$) und das vorliegende Modell gegen den Zufall abgesichert werden kann. Bei der Betrachtung der Koeffizienten für die einzelnen Prädiktoren zeigen sich für Dexamethason um 15 Uhr ($p<0,001$) und das Alter ($p=0,029$) signifikante Ergebnisse.

In der schrittweisen Regressionsanalyse erhielt man 5 verschiedene Modelle. Im ersten Modell wird Dexamethason (15 Uhr) aufgenommen und zeigt in der Auswertung ein R^2 von 43,6%. Im zweiten Modell liefert die ACTH-Konzentration um 21 Uhr noch einen zusätzlichen Beitrag von 7,3%, so dass die erklärte Varianz sich auf 50,9% erhöht. Die ACTH-Konzentration um 18 Uhr trägt ebenfalls einen signifikanten Anteil (2,4%) und mit ihm liegt die erklärte Varianz bei 53,3% (Tabelle 11) Das vierte Modell trägt mit Einbeziehung des Patientenstatus (3,3%) zu einer Erhöhung des R^2 auf 56,6% bei. Im fünften Modell sind nur drei Variablen erhalten: die Dexamethason-Konzentration um

15 Uhr, das ACTH um 18 Uhr und der Patientenstatus. Dieses Modell hat eine erklärte Varianz von 55,3%.

Abhängige Variable: (Rang) A_{AUC}					???
Aufgenommene Variablen:		Dex 15 Uhr			
		ACTH 21 Uhr			
		ACTH 18 Uhr			
		Patientenstatus			
		-			
Modell	R-Quadrat	korr. R-Quadrat	Einflußvariablen	F	Sig.
1	0,436	0,429	(Konstante), Dex 15 Uhr	F(1,89)=68,717	<0,001
2	0,509	0,498	(Konstante), Dex 15 Uhr ACTH 21 Uhr	F(2,88)=45,653	<0,001
3	0,533	0,516	(Konstante), Dex 15 Uhr ACTH 21 Uhr, ACTH 18 Uhr	F(3,87)=33,036	<0,001
4	0,566	0,546	(Konstante), Dex 15 Uhr ACTH 21 Uhr, ACTH 18 Uhr, Patientenstatus	F(4,86)=28,079	<0,001
5	0,553	0,538	(Konstante), Dex 15 Uhr ACTH 18 Uhr, Patientenstatus	F(3,87)=35,927	<0,001
Modell	Beta	T	Sig		
1 (Konstante)		16,869	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,66	-8,29	<0,001		
2 (Konstante)		12,275	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,71	-9,353	<0,001		
ACTH 21 Uhr	0,276	3,631	<0,001		
3 (Konstante)		10,247	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,695	-9,276	<0,001		
ACTH 21 Uhr	0,186	2,154	0,034		
ACTH 18 Uhr	0,177	2,083	0,04		
4 (Konstante)		10,822	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,723	-9,853	<0,001		
ACTH 21 Uhr	0,137	1,606	0,112		
ACTH 18 Uhr	0,22	2,621	0,01		
Patientenstatus	-0,193	-2,59	0,011		
5 (Konstante)		11,698	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,703	-9,635	<0,001		
ACTH 18 Uhr	0,29	4,026	<0,001		
Patientenstatus	-0,219	-2,985	0,004		

Tabelle 11: Schrittweise Regressionsanalyse für A_{AUC} . Die Varianzanalyse ist mit F und Sig ausgezeichnet. Der standardisierte Koeffizient Beta ist mit Beta ausgezeichnet. Der T-Test (T) prüft jeden einzelnen Prädiktor auf Signifikanz (Sig).

Das in Abbildung 14 abgebildete Streudiagramm mit eingezeichneter Regressionsgerade zeigt einen negativen Zusammenhang zwischen den Merkmalen $ACTH_{AUC}$ und der Dexamethason-Konzentration um 15 Uhr.

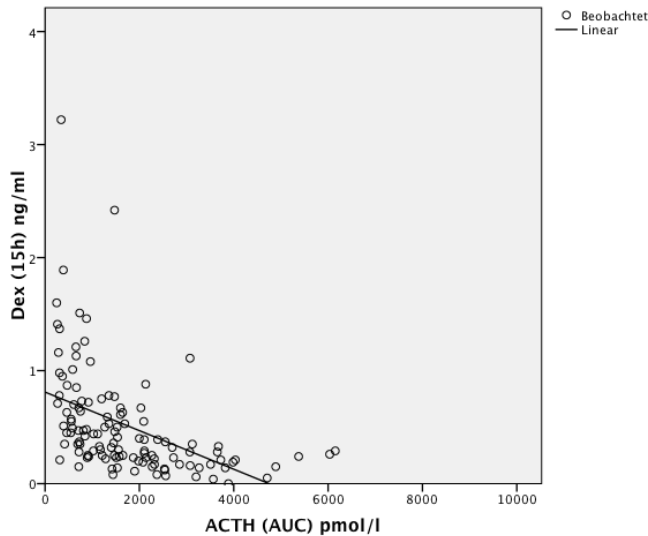


Abbildung 14: Streudiagramm mit Regressionsgerade von A_{AUC} und Dex 15 Uhr. Der Zusammenhang zwischen $ACTH_{AUC}$ und Dexamethason um 15 Uhr.

$ACTH_{NET}$:

Die lineare Regressionsanalyse zeigt, dass das gesamte Modell die Kriteriumsvariable zu 48,0% aufklären kann. Der erwartungstreue Wert für die Populationsschätzung liegt bei 42,2%. In der Varianzanalyse zeigt sich, dass die Vorhersage signifikant wird ($F_{(9,81)}=8,302$ $p<0,001$) und das vorliegende Modell gegen den Zufall abgesichert werden kann. Bei der Betrachtung der Koeffizienten für die einzelnen Prädiktoren zeigt sich ein signifikanter p-Wert ($p<0,001$) für Dexamethason um 15 Uhr (Beta= -0,758; T=-5,606). Auch das Alter zeigt mit $p=0,039$ ein signifikantes Ergebnis.

Dexamethason (15 Uhr) wird in die schrittweise Regressionsanalyse (Tabelle 12) aufgenommen und zeigt in der Auswertung ein R^2 von 34,1% und ein korrigiertes R^2 von 33,4% ($F_{(1,89)}= 46,034$ $p<0,001$). Das zweite Modell liefert mit dem Patientenstatus einen signifikanten Beitrag von 4,6% und erhöht die erklärte Varianz auf 38,7%. Die ACTH-Konzentration um 18 Uhr hat ebenfalls einen Anteil (5,2%) und im dritten Modell zeigt sich damit ein R^2 von 43,9%.

Abhängige Variable: (Rang) A _{NET}					
Aufgenommene Variablen:		Dex 15 Uhr			
		Patientenstatus			
		ACTH 18 Uhr			
Modell	R-Quadrat	korr. R-Quadrat	Einflußvariablen	F	Sig.
1	0,341	0,334	(Konstante), Dex 15 Uhr	F(1,89)=46,034	<0,001
2	0,387	0,374	(Konstante), Dex 15 Uhr	F(2,88)=27,832	<0,001
			Patientenstatus		
3	0,439	0,42	(Konstante), Dex 15 Uhr	F(3,87)=22,717	<0,001
			Patientenstatus, ACTH 18 Uhr		
Modell	Beta	T	Sig		
1 (Konstante)		14,978	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,584	-6,785	<0,001		
2 (Konstante)		14,907	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,626	-7,362	<0,001		
Patientenstatus	-0,22	-2,586	0,011		
3 (Konstante)		10,562	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,631	-7,72	<0,001		
Patientenstatus	-0,243	-2,961	0,004		
ACTH 18 Uhr	0,229	2,835	0,006		

Tabelle 12: Schrittweise Regressionsanalyse für A_{NET}. Die Varianzanalyse ist mit F und Sig ausgezeichnet. Der standardisierte Koeffizient Beta ist mit Beta ausgezeichnet. Der T-Test (T) prüft jeden einzelnen Prädiktor auf Signifikanz (Sig).

Abbildung 15 zeigt eine negative Regressionsgerade für die Merkmale ACTH_{NET} und Dexamethason um 15 Uhr.

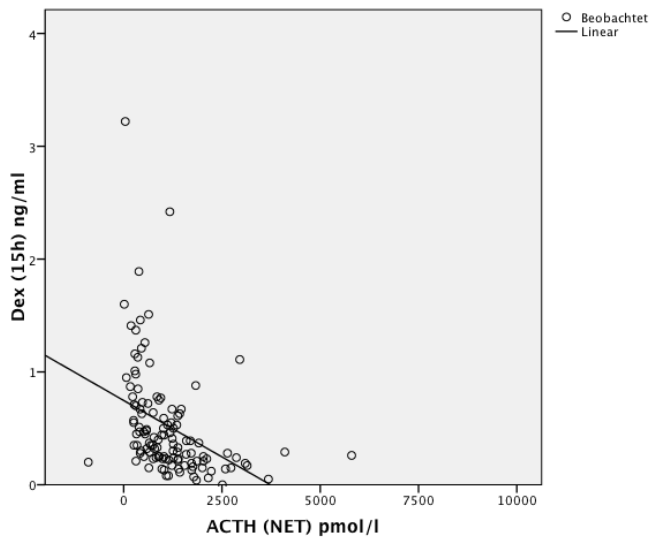


Abbildung 15: Streudiagramm mit Regressionsgerade von A_{NET} und Dex 15 Uhr. Der Zusammenhang zwischen ACTH_{NET} und Dexamethason um 15 Uhr.

ACTH_{MAX}:

Das gesamte Modell hat eine erklärte Varianz von 55,0%. Der erwartungstreue Wert für die Populationsschätzung liegt bei 50,0%. In der Varianzanalyse zeigt sich, dass die Vorhersage signifikant wird ($F_{(9,81)}=11,017$ $p<0,001$) und das vorliegende Modell gegen den Zufall abgesichert werden kann. Bei der Betrachtung der Koeffizienten für die einzelnen Prädiktoren sieht man nur signifikante Ergebnisse für Dexamethason um 15 Uhr.

In der schrittweisen Regressionsanalyse (Tabelle 13) zeigt sich, dass Dexamethason um 15 Uhr das Modell alleine zu 40,4% aufklären kann. Den höchsten Erklärungszusatz liefert ACTH um 18 Uhr mit 6,7% und erhöht die erklärte Varianz auf 47,1%. Der Patientenstatus trägt ebenfalls einen signifikanten Beitrag (4,7%) und es ergibt sich eine erklärte Varianz von 51,8%.

Abhängige Variable: (Rang) A _{MAX}					
Aufgenommene Variablen:					
			Dex 15 Uhr		
			ACTH 18 Uhr		
			Patientenstatus		
Modell	R-Quadrat	korr. R-Quadrat	Einflußvariablen	F	Sig.
1	0,404	0,398	(Konstante), Dex 15 Uhr	F(1,89)=60,432	<0,001
2	0,471	0,459	(Konstante), Dex 15 Uhr ACTH 18 Uhr	F(2,88)=39,130	<0,001
3	0,518	0,501	(Konstante), Dex 15 Uhr ACTH 18 Uhr, Patientenstatus	F(3,87)=31,115	<0,001
Modell	Beta	T	Sig		
1 (Konstante)		16,202	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,636	-7,774	<0,001		
2 (Konstante)		10,385	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,637	-8,219	<0,001		
ACTH 18 Uhr	0,257	3,32	0,001		
3 (Konstante)		11,189	<0,001		
Dex 15 Uhr	-0,68	-8,958	<0,001		
ACTH 18 Uhr	0,28	3,735	<0,001		
Patientenstatus	-0,222	-2,908	0,005		

Tabelle 13: Schrittweise Regressionsanalyse für A_{MAX}. Die Varianzanalyse ist mit F und Sig ausgezeichnet. Der standardisierte Koeffizient Beta ist mit Beta ausgezeichnet. Der T-Test (T) prüft jeden einzelnen Prädiktor auf Signifikanz (Sig).

In Abbildung 16 ist das dazugehörige Streudiagramm mit eingezeichneter Regressionsgerade zu sehen. Es wird ein negativer Zusammenhang zwischen den Merkmalen ACTH_{MAX} und Dexamethason um 15 Uhr geschätzt. Je höher die Dexamethason-Konzentration ist, desto niedriger ist ACTH_{MAX}.

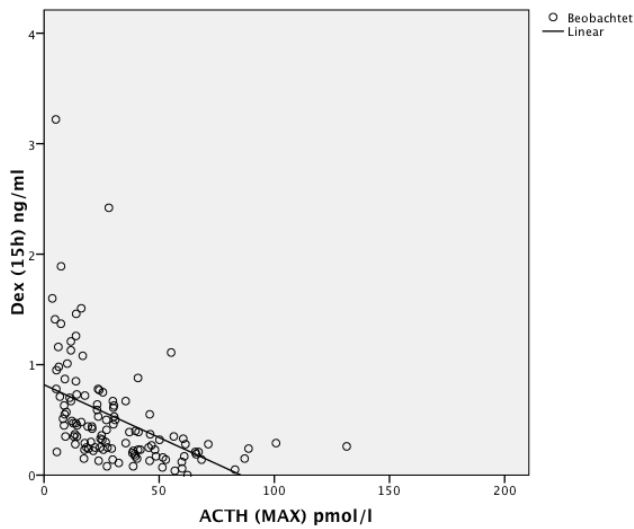


Abbildung 16: Streudiagramm mit Regressionsgerade von A_{MAX} und Dex 15 Uhr. Der Zusammenhang zwischen $ACTH_{MAX}$ und Dexamethason um 15 Uhr.

Die Regressionsanalysen zeigen, dass die Dexamethason-Konzentration um 15 Uhr den größten Beitrag zur Erklärung der Varianz der abhängigen Variablen leistet. Somit zeigt sich, dass nicht der Patientenstatus das entscheidende Kriterium ist, sondern die Dexamethason-Plasmakonzentration, die um 15 Uhr im Blut noch nachweisbar ist.

3.4.3 Einflussfaktoren auf die Dexamethason-Konzentration

Dieser Abschnitt gilt der Betrachtung der Faktoren, welche die Dexamethason-Konzentration beeinflussen könnten. Die kategorialen Variablen werden anhand einer univariaten Varianzanalyse beschrieben (Tabelle 14). Die quantitativen Merkmale werden in einer Korrelationstabelle dargestellt (Tabelle 15).

	Dex 21 Uhr		Dex 15 Uhr	
	F-Wert	p-Wert	F-Wert	p-Wert
Geschlecht	F(1,103)=2,961	0,088	F(1,119)=0,525	0,47
Patientenstatus	F(1,103)=3,966	0,049	F(1,119)=7,762	0,006
TCA	F(1,30)=0,018	0,895	F(1,37)=0,021	0,885
SSRI	F(1,30)=0,780	0,384	F(1,37)=0,621	0,436
SNRI	F(1,30)=0,018	0,895	F(1,37)=0,002	0,963
NASSA	F(1,30)=0,001	0,977	F(1,37)=0,070	0,793
NL	F(1,30)=0,354	0,556	F(1,37)=0,000	0,985
PP	F(1,30)=1,129	0,296	F(1,37)=0,174	0,679
LI	F(1,30)=0,002	0,967	F(1,37)=0,417	0,522
BZD	F(1,30)=0,055	0,815	F(1,37)=1,394	0,245
Andere SchM	F(1,30)=1,123	0,298	F(1,37)=0,116	0,736

Tabelle 14: Darstellung der F- und p-Werte der univariaten Varianzanalyse für die Einflussfaktoren auf die Dexamethason-Konzentration.

In Tabelle 14 ist zu sehen, dass der Patientenstatus einen signifikanten Einfluss auf die Dexamethason-Konzentrationen um 21 Uhr ($F_{(1,103)}=3,966$ $p=0,049$) und um 15 Uhr ($F_{(1,119)}=7,762$ $p=0,006$) hat. Diesen Zusammenhang wurde bereits in Punkt 3.4.1 (Die Abhängigkeit des Dexamethason-Konzentration vom Patientenstatus) genauer betrachten. Das Geschlecht sowie die angegebenen Medikamente haben keinen signifikanten Einfluss auf die Dexamethason-Konzentrationen.

		Dex 21 Uhr	Dex 15 Uhr	Alter	BMI	HAMD
Dex 21 Uhr	Korrelationskoeffizient	-	0,654	0,067	-0,083	-0,167
	Sig. (2-seitig)	-	<0,001	0,495	0,403	0,104
	N	-	102	105	104	96
Dex 15 Uhr	Korrelationskoeffizient	0,654	-	0,144	0,265	-0,258
	Sig. (2-seitig)	<0,001	-	0,116	0,003	0,006
	N	102	-	121	120	111
PATIENTEN						
Dex 21 Uhr	Korrelationskoeffizient	-	0,62	0,198	0,034	0,049
	Sig. (2-seitig)	-	<0,001	0,246	0,847	0,789
	N	-	35	36	35	32
Dex 15 Uhr	Korrelationskoeffizient	0,62	-	0,473	0,399	0,089
	Sig. (2-seitig)	<0,001	-	0,001	0,008	0,586
	N	35	-	44	43	40
KONTROLLEN						
Dex 21 Uhr	Korrelationskoeffizient	-	0,694	0,09	-0,109	-0,07
	Sig. (2-seitig)	-	<0,001	0,46	0,371	0,582
	N	-	67	69	69	64
Dex 15 Uhr	Korrelationskoeffizient	0,694	-	0,111	0,299	-0,116
	Sig. (2-seitig)	<0,001	-	0,338	0,008	0,337
	N	67	-	77	77	71

Tabelle 15: Darstellung der Korrelationen für die Einflussfaktoren auf die Dexamethason-Konzentration (um 15 und 21 Uhr). Der Spearman's Korrelationskoeffizient, der p-Wert (mit „Sig. (2-seitig)“ gekennzeichnet) und N (Anzahl) angeben.

In der Tabelle 15 sind die Korrelationen nach Spearman von den Dexamethason-Konzentrationen um 21 und um 15 Uhr des nachfolgenden Tages miteinander, mit dem Alter, dem BMI und dem HAMD dargestellt. Bei der gesamten Stichprobe sind hochsignifikante Zusammenhänge zwischen Dexamethason um 15 Uhr und um 21 Uhr sichtbar ($p < 0,001$). Außerdem ist die Dexamethason-Konzentration um 15 Uhr mit dem BMI ($p = 0,003$) und dem HAMD ($p = 0,006$) signifikant korreliert. Weiterhin besteht bei den Patienten eine Korrelation zwischen Dexamethason um 15 Uhr und dem Alter ($p = 0,001$) sowie dem BMI ($p = 0,008$). Bei den Kontrollen ist ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen BMI und Dexamethason um 15 Uhr ($p = 0,008$) sichtbar. Nicht dargestellt sind die Korrelationen der Dexamethason-Konzentrationen mit der Herzfrequenz, dem systolischen und diastolischen Blutdruck, der Anzahl der Zigaretten und der Anzahl der Kaffeetassen bei denen sich keine signifikanten Ergebnisse zeigten.

4 Diskussion

In der dargestellten Studie wurden die Stress-Hormon-Achse und deren Einflussfaktoren untersucht. Im ersten Teil der Auswertungen wurde die Abhängigkeit der HHN-Achse vom Patientenstatus mittels neuroendokriner Funktionstests wie dem DST und dem DEX/CRH-Test ermittelt.

4.1 Der Dexamethason-Suppressions-Test

Beim DST für Cortisol konnte eine Tendenz für einen Haupteffekt für den Patientenstatus ermittelt werden. Der DST für ACTH zeigte einen Trend für einen signifikanten Zusammenhang der Zeit mit dem Patientenstatus. Der Verlauf der Hormonkonzentrationen unterschied sich bei den beiden Gruppen, war jedoch nicht signifikant. Patienten hatten um 18 und um 15 Uhr eine höhere und um 21 Uhr eine niedrigere mittlere ACTH-Konzentration im Vergleich zu den Kontrollen. Auch beim Geschlecht trat ein signifikanter Interaktionseffekt mit der Zeit, wie auch ein Haupteffekt auf. In den univariaten Analysen für die einzelnen Messzeitpunkte zeigte sich, dass der Effekt des Geschlechts besonders die Hormonkonzentrationen um 18 und um 15 Uhr betraf. Diese auffälligen Ergebnisse führten dazu, dass die Messungen nach Geschlechtern getrennt wiederholt wurden.

Auch hier zeigte sich, dass die Ergebnisse für die ACTH-Plasmakonzentrationen einen zusätzlichen Beitrag für diese Analyse darstellen. Bei den Frauen fanden sich signifikante Ergebnisse für die Interaktion von Zeit mit dem Patientenstatus und eine Tendenz für einen Haupteffekt (Patientenstatus). Die Aufteilung durch die univariate Varianzanalyse in die einzelnen Messzeitpunkte gab weitere Klarheit. Wenn man nur die Zeitpunkte um 18 und um 21 Uhr auswertete, zeigte sich ein zusätzlicher Haupteffekt. Bei der Analyse der einzelnen Uhrzeiten ergab sich nur um 18 Uhr, also vor der Gabe des Dexamethasons, dass Patientinnen einen signifikant höheren ACTH-Spiegel haben als weibliche Kontrollen. Bei den Männern wurde ein Interaktionseffekt von Zeit und dem Patientenstatus ermittelt. Die Patienten zeigten um 21 Uhr höhere ACTH-Spiegel als ihre männlichen Kontrollen (siehe 3.3.1 Ergebnisse des DST). Die Geschlechtsunterschiede werden weiter unten genauer diskutiert.

4.2 Der DEX/CRH-Test

Der DEX/CRH- Test (siehe 3.3.2) zeigte in dieser Untersuchung keine signifikanten Haupteffekte für den Patientenstatus. Dies bedeutet, dass der Patientenstatus hier keinen wesentlichen Einfluss auf die Hormon-Plasmakonzentrationen hatte. Es war jedoch eine Tendenz für die Interaktion vom Patientenstatus mit der Zeit bei den Cortisol-Messungen ersichtlich. Bei der Aufteilung nach Geschlecht fand sich diese Tendenz nur bei den weiblichen Teilnehmern wieder. In den univariaten Analysen, in denen die basalen, maximalen, stimulierten und Gesamtwerte wissenschaftlich untersucht wurden, ergaben sich nur bei den basalen Cortisol- und ACTH-Werten signifikante Ergebnisse. In der zusätzlich durchgeführten geschlechtergetrennten Untersuchung konnten diese Ergebnisse nur bei den männlichen Teilnehmern reproduziert werden.

Diese Ergebnisse signalisieren, dass die neuroendokrinen Funktionstests alleine nicht ausreichen um ein vollständiges Bild über die Stress-Hormon-Achse zu generieren. Jedoch bestätigen sich vorhergehende Studien zum Einfluss von Alter, Geschlecht und BMI.

4.3 Die Dexamethason-Plasmakonzentration

Durch Johnson et al. (1984) wurde bereits in den 1980er Jahren die Dexamethason-Plasmakonzentration als wesentlicher Einflussfaktor in Erwägung gezogen. Sie bewiesen, dass die Cortisol- und die Dexamethason-Plasmakonzentration im DST eine signifikante inverse Korrelation aufweisen. In ihrer Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass die Dexamethason-Konzentration 12% (8 Uhr) bzw. 18% (16 Uhr) des Modells erklärt. Faktoren, wie Alter, Geschlecht und Gewicht leisteten einen Beitrag von unter 10%. Außerdem zeigten Johnson et al. (1984) einen Trend für eine höhere Dexamethason-Konzentration in Suppressoren im Vergleich zu Nonsuppressoren.

Die niedrige Dexamethason-Konzentration bei Nonsuppressoren wurde wie von Holsboer et al. (1986b) vermutet, eher durch einen erhöhten Metabolismus von Dexamethason als durch eine beeinträchtigte Absorption verursacht. Bei den Nonsuppressoren zeigte sich eine mittlere Halbwertszeit von $160 \pm (\text{SD}) 33$ Minuten, bei den Suppressoren eine Halbwertszeit von $422 \pm (\text{SD}) 172$ Minuten.

Auch Ritchie et al. (1990) hielten es für wahrscheinlich, dass die Bioverfügbarkeit oder die Pharmakokinetik von Dexamethason einen Beitrag zu den Ergebnissen leistet. Ebenfalls könnten individuelle Variationen im Dexamethason-Metabolismus oder Assay-Interaktionen wie z.B. eine Kreuzreaktivität von Steroiden einen Grund darstellen.

In einer Studie von O'Sullivan et al. (1997) wurden dann Bioverfügbarkeit und Unterschiede im Metabolismus verstärkt analysiert. Sie erhoben die Bioverfügbarkeit, indem sie den DST bei den gleichen Patienten einmal durch eine orale und einmal durch eine i.v. Gabe von Dexamethason untersuchten. Es zeigte sich, dass die Ergebnisse sich nicht voneinander unterscheiden. Da die i.v. Gabe eine Bioverfügbarkeit von 100% bedeutet, könne diese somit nicht der Grund für die auffälligen Befunde sein.

Stokes et al. (2002) stellten ebenfalls fest, dass Nonsuppressoren eine kürze Halbwertszeit und eine geringere Dexamethason-Plasmakonzentration aufweisen, welche nach dem Switch von Nonsuppressor zu Suppressor verschwinden. Außerdem unterstützen sie die Ergebnisse von O'Sullivan et al. (1997), dass es keine Unterschiede in der Halbwertszeit von oraler und i.v. Dexamethason-Gabe gibt.

Bisher wurde die Dexamethason-Plasmakonzentration nur im Rahmen des DST untersucht. Da ich die These unterstütze, dass die Dexamethason-Konzentration einen entscheidenden Faktor in den Ergebnissen der Testverfahren darstellt, entschied ich mich diese erstmals im DEX/CRH-Test zu untersuchen.

Während Carroll et al. (1980) sowie Johnson et al. (1984) für ihre Analysen eine Dexamethason Radioimmunoassay (RIA) verwendeten, wurde in dieser Studie mit einer kombinierten Ultraleistungsflüssigkeitschromatographie / Massenspektrometrie (UPLC/MS-MS-Technik) eine sensiblere und modernere Messmethode (siehe 2.8) gewählt. Unterschiede bzw. eine stärkere Ausprägung im Vergleich zu den folgenden Ergebnissen könnten durch die unterschiedliche Methodik zu erklären sein. Schon Ritchie et al. (1985) stellten fest, dass die Genauigkeit und Präzision von Testmethoden essentiell ist.

Die RIA wurde bisher häufig in klinischen und epidemiologischen Studien benutzt, da sie durch Effizienz in der Bearbeitung von Proben und geringere Kosten eine gute Wahl war. Dennoch hat sich herausgestellt, dass es dieser Methode noch an Spezifität und Sensitivität mangelt, die nötig ist um akkurat Hormonkonzentrationen und ihre Metaboliten zu erfassen (Faupel-Badger et al., 2010).

Ein weiteres Problem ist, dass keine Standardisierung bei den Assays herrscht und der Vergleich deshalb oftmals scheitert (Stanczyk et al., 2007). Inhärente Unterschiede

zwischen Assays können ebenfalls die optimalen diagnostischen Kriterien beeinflussen. Die UPLC/MS-MS-Technik hat keine Steroid-Kreuzreaktivität und verfälscht die Ergebnisse dadurch weniger. Im Vergleich von der RIA mit der UPLC/MS-MS-Technik zeigte sich in einer Studie von Baid et al. (2007), dass die RIA eine geringere Spezifität hat (85% vs. 92%). Deshalb wurde in der dargestellten Untersuchung die Dexamethason-Plasmakonzentration mit der UPLC/MS-MS-Technik bestimmt um besonders akkurate Ergebnisse zu gewinnen.

Die Untersuchung befasste sich mit der Abhängigkeit des Testergebnisses des DEX/CRH-Tests von der Dexamethason-Plasmakonzentration. Im Zuge dessen wurde der Einfluss der Dexamethason-Konzentration auf die Hormone Cortisol und ACTH analysiert. Es zeigte sich eine durchgehend starke negative Korrelation zwischen Dexamethason um 21 und 15 Uhr und den Parametern des DEX/CRH-Tests, weniger jedoch mit den Ergebnissen des DST (siehe 3.4.2.1). Bei der Regressionsanalyse wurde der Erklärungsbeitrag der einzelnen Faktoren an der Varianz der abhängigen Variable ermittelt. Die Analysen zeigten durchgehend, dass die Dexamethason-Konzentration um 15 Uhr den größten Anteil der erklärten Varianz hat (siehe 3.4.2.2). Der Patientenstatus zeigte demgegenüber bei ACTH (AUC, NET, MAX) lediglich einen Anteil von unter 5%, der sich jedoch als signifikant erwies.

Bei der Regressionsanalyse der Daten ohne Miteinbeziehung der Dexamethason-Konzentration zeigte sich, dass auch der Patientenstatus keinen Anteil mehr an der erklärten Varianz aufweist. Dies könnte daraufhin deuten, dass der Patientenstatus mit der Dexamethason-Plasmakonzentration konfundiert ist.

Die Ergebnisse unterstützen die These, dass vor allem die Dexamethason-Konzentration den Ausgang des DEX/CRH-Tests beeinflusst. Da in einer weiteren Untersuchung dieser Studie gezeigt werden konnte, dass die Dexamethason-Konzentrationen von 15 und 21 Uhr hochsignifikant korreliert sind, wird davon ausgegangen, dass die Dexamethason-Konzentration generell der stärkste Prädiktor im DEX/CRH-Test ist.

4.4 Abhängigkeit der Dexamethason-Konzentration vom Patientenstatus

Im weiteren Prozess wurde die Abhängigkeit der Dexamethason-Plasmakonzentration vom Patientenstatus (siehe 3.4.1) ermittelt. Es zeigten sich sowohl um 21, als auch um 15 Uhr signifikante Zusammenhänge mit dem Patientenstatus für die gesamte Stichprobe. Die Kontrollen wiesen höhere Mittelwerte als die Patienten auf.

4.5 Abhängigkeit der Dexamethason-Konzentration vom Geschlecht

Da sich auch ein signifikanter Geschlechtereffekt ergab, wurden die Geschlechter getrennt analysiert. Nur bei den Männern ließen sich die Ergebnisse wiederholen. Die Kontrollen hatten jeweils höhere Dexamethason-Plasmakonzentrationen als die Patienten.

Um die Geschlechtereffekte zu verifizieren wurde die Stichprobe aufgeteilt und Patienten und Kontrollen getrennt untersucht. Bei den Kontrollen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts. Die Patientinnen wiesen jedoch um 21 und um 15 Uhr eine höhere mittlere Dexamethason-Konzentration auf.

Insgesamt lässt sich damit festhalten, dass die Männer, abhängig vom Patientenstatus sensibler reagierten als die Frauen, die unabhängig vom Patientenstatus hohe Mittelwerte hatten. Außerdem waren die Dexamethason-Plasmakonzentrationen der männlichen Patienten geringer als die der männlichen Kontrollen. Die männlichen Kontrollen hatten ähnlich hohe Dexamethason-Spiegel wie die Frauen. Durch den hohen Dexamethason-Spiegel der Frauen könnten Effekte zwischen Patienten und Kontrollen überdeckt werden.

In vielen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass das Geschlecht und das Alter von depressiven Patienten die Ergebnisse des DEX/CRH-Tests beeinflussen können (Heuser et al., 1994b, Zobel et al., 2001). Geschlechterunterschiede wurden bereits vor Jahren beschrieben. Roelfsema et al. (1993) konnten zeigen, dass gesunde Männer bei vergleichbaren Cortisol-Konzentrationen mehr ACTH ausschütteten als Frauen. Dies wurde als eine erhöhte Sensitivität der weiblichen Nebennierenrinde gegenüber Cortisol interpretiert. Eine höhere Cortisol-Antwort bei Frauen wurde sowohl bei Patienten (Zobel et al., 2001, Kunzel et al., 2003) als auch bei Kontrollen (Heuser et al., 1994b) berichtet. Auch O'Sullivan et al. (1997) erhielten bei Auswertung ihrer

Ergebnisse einen Geschlechtsunterschied in der Halbwertszeit und beim Verteilungsvolumen im Steady-State. Beide Parameter waren bei Männern erhöht im Vergleich zu den Frauen. Nach Miteinbeziehung des Gewichts wurden diese Effekte jedoch wieder ausgeglichen.

Laut Binder et al. (2009) scheint die Regulation der HHN-Achse von den Sexualhormonen abhängig zu sein. In ihrer Studie untersuchten sie die Geschlechtsunterschiede in der HHN-Achsenaktivität und ihre Normalisierung nach Rückgang der klinischen Symptome. Bei beiden Geschlechtern war eine Normalisierung der Achsenaktivität bei Patienten während der Remission ihrer klinischen Symptome zu beobachten. Dies gilt jedoch nicht für jene, die weiterhin unter der depressiven Symptomatik litten. Bei der Normalisierung der Achsenaktivität zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede. Männliche Patienten hatten bei Remission nach 5-wöchiger Behandlung höhere Cortisol-Antworten als bei ihrer Aufnahme. Weibliche Patienten hatten nach 5-wöchiger Behandlung unabhängig von ihrem Remissionszustand vergleichbare Antworten mit denen bei ihrer Aufnahme. Die Cortisol-Antwort bei Aufnahme zeigte zu diesem Zeitpunkt keine Korrelation mit den gonadalen Steroidhormonen. Geschlechtsassoziierte biologische Eigenschaften, die wahrscheinlich unabhängig von zirkulierenden gonadalen Steroiden sind, scheinen laut der Untersuchung die HHN-Achsenregulation der Depression zu beeinflussen.

Bei männlichen Patienten könnte eine einzige Messung der HHN-Achsendysregulation bei Aufnahme, zusätzlich zu den wiederholten Messungen im Rahmen des DEX/CRH-Tests als Prädiktor für das Ansprechen auf die antidepressive Behandlung dienen. Kudielka and Kirschbaum (2005) deuteten in ihrer Studie darauf hin, dass Östradiol eine stimulierende Wirkung auf die HHN-Achse haben könnte und die Zyklusphase generell einen Einfluss auf die Aktivität der Stress-Hormon-Achse habe (Kirschbaum et al., 1999). Da sich auch in der dargestellten Untersuchung Unterschiede bei den Geschlechtern zeigten, ist dies ein bedeutsamer Hinweis, dem nachgegangen werden sollte. Weil vor allem prämenopausale Frauen an der vorliegenden Studie teilnahmen, wäre es aufschlussreich, Daten zum Menopausenstatus, zur Zyklusphase und zur Einnahme von Kontrazeptiva zu ermitteln und in den Auswertungen zu berücksichtigen. Da diese Daten in diesem Falle nur unvollständig vorliegen, wäre eine Folgestudie mit Einbeziehung der Hormonsituation bei Frauen auch zur Analyse der Geschlechterunterschiede insgesamt von erheblichem Wert.

Einflussvariablen auf die Hormontests

Da neben dem Geschlecht auch eine Reihe anderer Faktoren die zuverlässige und valide Beurteilung von Hormonkonzentrationen in psychiatrischen Erkrankungen kompromittieren kann, wurde versucht diese bestmöglich zu ermitteln und zu kontrollieren. Als beeinflussende Faktoren kommen z.B. das Alter, BMI und die medikamentöse Behandlung in Frage. Darüber hinaus wurde die Wirkung von HAMD, Herzfrequenz, systolischen und diastolischen Blutdruck, die Anzahl an Zigaretten und Kaffeetassen pro Tag erhoben.

Alter

Das Alter stellt eine solche Einflussvariable dar. Heuser et al. (1994b) beobachteten, dass ältere weibliche Probanden im Vergleich zu den älteren männlichen Probanden erhöhte Cortisol- und ACTH- Plasmakonzentrationen im DEX/CRH-Test hatten. Als Ursache wurde eine Dysregulation der Stress-Hormon-Achse vermutet, die insbesondere bei älteren Patientinnen nach der Menopause ermittelt wurde. Auch von Bardeleben and Holsboer (1991) berichteten, dass die Cortisol-Antwort auf den DEX/CRH-Test mit dem Alter bei Patienten ansteigt, bei Kontrollen jedoch unverändert bleibt. Im Kontrast dazu konnten keine signifikanten Effekte von Alter auf die Hormonantworten im DEX/CRH-Test bei depressiven Patienten in der Studie von Kunzel et al. (2003) gefunden werden. Altersbezogenen Unterschiede könnten vor allem durch eine Clusterbildung in folgenden Untersuchungen verhindert werden. In der dargestellten Studie wurde die Teilnahme auf Personen, deren Alter zwischen 18-75 Jahren lag beschränkt. Eine den Patienten altermäßig angepasste Kontrollgruppe wurde ausgesucht und es erfolgte eine Evaluation des Alterseinflusses mit Varianzanalysen.

BMI

Der Body Mass Index (BMI) zeigte in den Auswertungen eine positive Korrelation mit der Dexamethason-Konzentration um 15 Uhr. Dies war der Fall bei den Patienten wie auch bei den Kontrollen. Bei der Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass der BMI jedoch kein Prädiktor für die Cortisol- und ACTH- Parameter ist. Bisher herrscht noch Unklarheit über den Einfluss des BMIs auf die Stresshormonachse. In einigen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Personen mit höherem BMI eine reduzierte Cortisol-Suppression auf die Dexamethason-Gabe aufweisen im Vergleich zu Personen mit niedrigerem BMI (Ljung et al., 1996, Rutters et al., 2010, Rosmond et al.,

1998). Inkonsistent damit sind Untersuchungen, die eine erhöhte Suppression nach Dexamethason-Gabe gezeigt haben (Rask et al., 2001, Pasquali et al., 2002). Insgesamt wäre es dennoch sinnvoll, auch hinsichtlich des BMIs eine bessere Kontrolle in Form einer Clusterbildung vorzunehmen, um eventuelle beeinflussende Effekte zu reduzieren.

Medikamentöse Behandlung

Als wichtiger, schwer kontrollierender Faktor erwies sich die medikamentöse Behandlung der Patienten. Da die Kontrollen keine Medikation hatten und die Patienten mit teilweise verschiedenen Antidepressiva behandelt wurden, stellte sich die Frage, ob und inwieweit die Behandlung eine Verzerrung der Ergebnisse darstellt. Verschiedene Lösungsansätze wurden unterbreitet, unter anderem der Vorschlag, dass die Patienten die Tests nach einer relativ langen medikamentenfreien Auswaschphase durchführen sollten. Laut Schittecatte et al. (1989) sei ein Zeitraum von 3 Wochen angebracht, um die langanhaltenden Effekte einer antidepressiven Therapie zu beseitigen. Allerdings würden in diesem Fall ethische Probleme entstehen, wie z.B. das durch das Aussetzen der Pharmakotherapie erhöhte Suizidrisiko. Deshalb wurde in der dargestellten Studie entschieden die Medikation stabil beizubehalten und stattdessen empirisch und statistisch zu überprüfen, inwieweit die Medikamenteneinnahme ein Störfaktor ist.

Zobel et al. (2001) fanden heraus, dass die Art des Antidepressivums keinen Einfluss auf die Testergebnisse hat. Auch die vorliegenden Analysen (siehe 3.4.3, Tabelle 14) weisen daraufhin, dass die Einnahme von Antidepressiva auf die Dexamethason-Plasmakonzentration keine signifikanten Auswirkungen hat. Dies stimmt überein mit Vorbefunden aus früheren Studien (Holsboer, 2000, Kunzel et al., 2003), die belegen, dass die Hyperreagibilität der HHN-Achse nur schwach von der Art der antidepressiven Behandlung beeinflusst wird.

Anders steht es jedoch mit Stimmungsstabilisierern wie Carbamazepin und Lithium. Schon (1988) untersuchte die Wirkung von Carbamazepin. Die Theorie wurde aufgestellt, dass der Stimmungsstabilisierer die Cortisol-Antwort erhöht (Halbreich et al., 1985), zu einer Nonsuppression von Corticosteroiden nach Dexamethason-Gabe führt und eine erhöhte ACTH-Antwort nach h-CRH-Gabe verursacht (Holsboer et al., 1986a).

Carbamazepin wird über Cytochrom P-450-Enzyme metabolisiert. Genauer gesagt wird der Stimmungsstabilisierer, wie auch Glukokortikoide durch CYP3A3/4 verstoffwechselt. Außerdem ist er ein Induktor, der die Abbauprozesse in der Leber

beschleunigt. Dies führt durch einen erhöhten Stoffwechsel und eine schnellere Clearance zu geringeren Dexamethason-Plasmakonzentrationen und damit zu einer insuffizienten Suppression der HHN-Achsenaktivität (Guthrie, 1991, Wang and Ketter, 2002, Kunzel et al., 2003). Auch Phenytoin und Phenobarbital sind CYP3A4-Induktoren (Guthrie, 1991). Im Falle von Lithium sind die Ergebnisse unterschiedlich. Bschor et al. (2002) konnten zeigen, dass Lithium ebenfalls die HHN- Achsenaktivität steigert. Dies konnte von Kunzel et al. (2003) nicht reproduziert werden. Trotzdem fiel der Entschluss in der dargestellten Studie beide Medikamente auszuschließen um mögliche Wechselwirkungen zu verhindern.

Überdies wurde überprüft, ob der oben diskutierte Geschlechterunterschied durch die Medikamenteneinnahme beeinflusst sein könne. Die Power für die einzelnen Medikamente war jedoch gering. Die Befunde zeigten, dass es keine Unterschiede der Medikation zwischen Frauen und Männern gab (siehe 3.2, Tabelle 2). Dies schließt jedoch nicht Geschlechterunterschiede der Metabolisierung von Medikamenten sowie unterschiedliche Metabolit-Konzentrationen aus. Diese könnten in einer weiteren Untersuchung verifiziert werden.

Weitere Variablen

Die Korrelationen der Dexamethason-Konzentrationen mit der Herzfrequenz, dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck, der Anzahl von Zigaretten, sowie der Anzahl von Kaffeetassen wiesen ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Dexamethason-Plasmakonzentration auf. Einzig der HAMD zeigte um 15 Uhr eine signifikante Korrelation ($p=0,006$), die jedoch lediglich zum Ausdruck bringt, dass die Schwere der Depression einen Einfluss auf die Höhe der Plasmakonzentration hat.

5 Zusammenfassung

Seit Jahrzehnten sind Dysregulationen der HHN-Achse bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen, besonders bei der Depression ein wichtiger Bestandteil psychoendokriner Forschung. Trotz der dichten Forschungslage zu hormonellen Funktionsstörungen in psychischen Erkrankungen hat sich die Hoffnung, dass biologische Symptome eine klinische Observation ersetzen und alleine die Diagnose stellen können, sowie therapeutische Konsequenzen erlauben, bislang nicht erfüllt (Duval et al., 2013). Die Beurteilung der entsprechenden Testverfahren hat bisher nur inkonsistente Befunde ergeben. Dies hat die Frage aufgeworfen, ob zuvor noch nicht berücksichtigte zusätzliche Faktoren einen Einfluss auf die Ergebnisse der Testverfahren haben könnten. In dieser Studie wurde erstmals die Dexamethason-Plasmakonzentration mit modernisierten Messmethoden (UPLC/MS-MS) im 18 Uhr DST und DEX/CRH-Test untersucht. Die Stichprobe bestand aus 104 Patienten und 114 Kontrollen, davon waren 2/3 Männer.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die neuroendokrinen Funktionstests in der aktuellen Form nicht ausreichen um ein vollständiges Bild über die Stress-Hormon-Achse zu generieren. Dexamethason leistet in der dargestellten Studie einen wichtigen Beitrag zu den Ergebnissen. Die Untersuchungen zeigen, dass Patienten eine niedrigere Dexamethason-Konzentration haben als die entsprechenden Kontrollen. Dies ist insbesondere der Fall bei den Messungen um 15 Uhr. Bei der geschlechtergetrennten Auswertung können diese Ergebnisse nur bei den Männern reproduziert werden. Im weitem zeigt sich, dass eine starke inverse Korrelation zwischen den Parametern des DEX/CRH-Tests und der Dexamethason-Plasmakonzentration besteht. Darüberhinaus macht die Dexamethason-Konzentration um 15 Uhr den größten Anteil der erklärten Varianz aus (18-43%) im Vergleich zum Patientenstatus (< 5%). Die Untersuchungen unterstützen die Hypothese, dass die Dexamethason-Konzentration als Kovariate eingesetzt werden sollte um die Test-Sensibilität zu erhöhen und Fall-Kontroll-Unterschiede zu identifizieren.

6 Ausblick

In folgenden Studien sollten die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des Dexamethasons getrennt nach Patienten und Kontrollen wie auch nach Frauen und Männern untersucht werden, um herauszufinden, ob signifikante Unterschiede in den Verläufen auftreten. Auch wenn in vorherigen Studien (O'Sullivan et al., 1997, Ritchie et al., 1990) bereits Ansätze unternommen wurden, die Stoffwechselforgänge zu identifizieren, denke ich, dass es sinnvoll ist mit den verbesserten Messmethoden (UPLC/MS-MS) und im Rahmen des 18 Uhr DEX/CRH-Tests diese erneut zu verifizieren. Mögliche Parameter wären dabei die Bioverfügbarkeit (orale vs. i.v. Gabe), Unterschiede in der Clearance, mittlere Verweildauer, Halbwertszeit, Verteilungsvolumen im Steady-State und Zeit bis zur maximalen Konzentration sowie einzelne Metabolitkonzentrationen. Auch Wechselwirkungen von Cortisol und Dexamethason im Rahmen des P-450-Systems sollte nochmal genauer untersucht werden. Veränderungen in Dichte, Funktion und Sensibilität kortikoid-bindender Rezeptoren könnten ebenfalls einen Einflussfaktor darstellen (Ising et al., 2005a, Ising et al., 2007). Nachdem die hier dargestellte Untersuchung geschlechterspezifische Unterschiede festgestellt hat, wäre es denkbar, dass Frauen eine andere Dexamethason-Dosis brauchen als Männer um den Ceiling-Effekt auszuschalten und Ergebnisse zu generieren. Außerdem wäre es sinnvoll die Hormonsituation der Frau mit Zykluszeitpunkt, Menopause und Kontrazeptiva miteinzubeziehen. Diese Folgeuntersuchungen könnten die These untermauern, dass die Dexamethason-Konzentration im DEX/CRH-Test in der aktuellen Anwendungsform im klinischen Alltag zur Subjektivierung der Depression, Identifikation rückfallgefährdeter Patienten und Medikamentenwahl berücksichtigt werden sollte, um damit genauere Ergebnisse zu erhalten. In einem weiteren Schritt müsste eruiert werden, ob eine Miteinbeziehung der oder eventuell ein Ersatz durch die Dexamethason-Plasmakonzentration ein angemesseneres diagnostisches Verfahren für die Ermittlung einer Depression darstellt.

7 Literaturverzeichnis

- . Available: <http://www.mars-depression.de>.
- AG, A. D. 2011. *Depression: Wie die Krankheit unsere Seele belastet* [Online]. München. Available: https://http://www.allianz.com/de/presse/news/studien/news_2011-04-13.html.
- ANDRADE, L., CARAVEO ANDUAGA, J. J., BERGLUND, P., BIJL, R. V., DE GRAAF, R., VOLLEBERGH, W., DRAGOMIRECKA, E., KOHN, R., KELLER, M., KESSLER, R. C., KAWAKAMI, N., KILIC, C., OFFORD, D., USTUN, T. B. & WITTCHEN, H. U. 2003. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 12, 3-21.
- ANGST, J., ANGST, F. & STASSEN, H. H. 1999. Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 2, 57-62; discussion 75-6, 113-6.
- APPELHOF, B. C., HUYSER, J., VERWEIJ, M., BROUWER, J. P., VAN DYCK, R., FLIERS, E., HOOGENDIJK, W. J., TIJSSEN, J. G., WIERSINGA, W. M. & SCHENE, A. H. 2006. Glucocorticoids and relapse of major depression (dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in relation to relapse of major depression). *Biol Psychiatry*, 59, 696-701.
- ARANA, G. W., BALDESSARINI, R. J. & ORNSTEEN, M. 1985. The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. Commentary and review. *Arch Gen Psychiatry*, 42, 1193-204.
- ASSOCIATION, A. P. 2014. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders*, Washington DC, American Psychiatric Association.
- AUBRY, J. M., GERVASONI, N., OSIEK, C., PERRET, G., ROSSIER, M. F., BERTSCHY, G. & BONDOLFI, G. 2007. The DEX/CRH neuroendocrine test and the prediction of depressive relapse in remitted depressed outpatients. *J Psychiatr Res*, 41, 290-4.
- BAID, S. K., SINAI, N., WADE, M., RUBINO, D. & NIEMAN, L. K. 2007. Radioimmunoassay and tandem mass spectrometry measurement of bedtime salivary cortisol levels: a comparison of assays to establish hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 92, 3102-7.
- BECK, A. T., WARD, C. H., MENDELSON, M., MOCK, J. & ERBAUGH, J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-71.
- BERGER, M. & VAN CALKER, D. 2004. *Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie*, München, Urban&Fischer.
- BINDER, E. B., KUNZEL, H. E., NICKEL, T., KERN, N., PFENNIG, A., MAJER, M., UHR, M., ISING, M. & HOLSBOER, F. 2009. HPA-axis regulation at in-patient admission is associated with antidepressant therapy outcome in male but not in female depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 99-109.
- BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING, G. 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, 69, 89-95.
- BRAKEMEIER, E. L., NORMANN, C. & BERGER, M. 2008. [The etiopathogenesis of unipolar depression. Neurobiological and psychosocial factors]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 51, 379-91.
- BSCHOR, T., ADLI, M., BAETHGE, C., EICHMANN, U., ISING, M., UHR, M., MODELL, S., KUNZEL, H., MULLER-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.
- CARPENTER, L. L., ROSS, N. S., TYRKA, A. R., ANDERSON, G. M., KELLY, M. & PRICE, L. H. 2009. Dex/CRH test cortisol response in outpatients with major depression and matched healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 1208-13.
- CARROLL, B. J. 1980. Dexamethasone suppression test in depression. *Lancet*, 2, 1249.
- CARROLL, B. J. 1982. The dexamethasone suppression test for melancholia. *Br J Psychiatry*, 140, 292-304.
- CARROLL, B. J., IRANMANESH, A., KEENAN, D. M., CASSIDY, F., WILSON, W. H. & VELDHUIS, J. D. 2012. Pathophysiology of hypercortisolism in depression: pituitary and adrenal responses to low glucocorticoid feedback. *Acta Psychiatr Scand*, 125, 478-91.
- CARROLL, B. J., MARTIN, F. I. & DAVIES, B. 1968. Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-O.H.C.S. levels in severe depressive illness. *Br Med J*, 3, 285-7.
- CARROLL, B. J., SCHROEDER, K., MUKHOPADHYAY, S., GREDEN, J. F., FEINBERG, M., RITCHIE, J. & TARIKA, J. 1980. Plasma dexamethasone concentrations and cortisol suppression response in patients with endogenous depression. *J Clin Endocrinol Metab*, 51, 433-7.
- COPPEN, A. 1967. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry*, 113, 1237-64.
- CROWN, W. H., FINKELSTEIN, S., BERNDT, E. R., LING, D., PORET, A. W., RUSH, A. J. & RUSSELL, J. M. 2002. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *J Clin Psychiatry*, 63, 963-71.
- DAVISON, G. C., NEALE, J. M. & HAUTZINGER, M. 2007. *Klinische Psychologie*, Beltz.
- DE KLOET, E. R., VREUGDENHIL, E., OITZL, M. S. & JOELS, M. 1998. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*, 19, 269-301.
- DEETJEN, P., SPECKMANN, E.-J. & HESCHELER, J. 2004. *Physiologie*, Urban&Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- DELGADO, P. L. 2000. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 6, 7-11.
- DILLING, H., MOMBOUR, W., SCHMIDT, M. H. & ELISABETH, S.-M. 2004. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen*, Bern, Schweiz, Huber.
- DUVAL, F., MOKRANI, M. C. & CROCQ, M. A. 2013. What future for neuroendocrinology in psychiatry? *Psychoneuroendocrinology*, 38, 1213-9.
- FAUPEL-BADGER, J. M., FUHRMAN, B. J., XU, X., FALK, R. T., KEEFER, L. K., VEENSTRA, T. D., HOOVER, R. N. & ZIEGLER, R. G. 2010. Comparison of liquid chromatography-tandem mass spectrometry, RIA, and ELISA methods for measurement of urinary estrogens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19, 292-300.
- FAVA, M. & KENDLER, K. S. 2000. Major depressive disorder. *Neuron*, 28, 335-41.
- GERVASONI, N., BERTSCHY, G., OSIEK, C., PERRET, G., DENIS, R., GOLAZ, J., ROSSIER, M. F., BONDOLFI, G. & AUBRY, J. M. 2004. Cortisol responses to combined dexamethasone/CRH test in outpatients with a major depressive episode. *J Psychiatr Res*, 38, 553-7.
- GIBBONS, J. L. 1964. Cortisol Secretion Rate in Depressive Illness. *Arch Gen Psychiatry*, 10, 572-5.
- GOLD, P. W., GOODWIN, F. K. & CHROUSOS, G. P. 1988. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (2). *N Engl J Med*, 319, 413-20.
- GREDEN, J. F., GARDNER, R., KING, D., GRUNHAUS, L., CARROLL, B. J. & KRONFOL, Z. 1983. Dexamethasone suppression tests in antidepressant treatment of

- melancholia. The process of normalization and test-retest reproducibility. *Arch Gen Psychiatry*, 40, 493-500.
- GUTHRIE, S. 1991. The impact of dexamethasone pharmacokinetics on the DST: a review. *Psychopharmacol Bull*, 27, 565-76.
- HALBREICH, U., ASNIS, G. M., SHINDLEDECKER, R., ZUMOFF, B. & NATHAN, R. S. 1985. Cortisol secretion in endogenous depression. II. Time-related functions. *Arch Gen Psychiatry*, 42, 909-14.
- HAMILTON, M. 1960. *a rating scale for depression*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 23.
- HARRISONS. 2013. *Innere Medizin Online: Regulation der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse (HPA-Achse)*. page 3108ff [Online]. Available: http://www.google.de/imgres?client=safari&rls=en&biw=1280&bih=639&tbm=isch&tbnid=LrktMkGHI_LU_M:&imgrefurl=http://www.eharrison.de/b2b-web/public/images/chapter/cp_H18_16_342&docid=LYxlp-mtFIW20M&imgurl=http://www.eharrison.de/b2b-web/image/H18_342-02-zoom.jpg&w=612&h=900&ei=ngTxUYHEOIGstAawuIH4Cg&zoom=1&iact=hc&vpx=12&vpy=224&dur=390&hovh=173&hovw=118&tx=77&ty=143&page=1&tbnh=145&tbnw=99&start=0&ndsp=22&ved=1t:429,r:0,s:0,i:84
- HAUTZINGER, M., BAILER, M., WORALL, H. & KELLER, F. 1995. *BDI Beck-Depressions-Inventar Testhandbuch*, Bern, Verlag Hans Huber.
- HEIM, C., OWENS, M. J., PLOTSKY, P. M. & NEMEROFF, C. B. 1997. Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress: relationship to the pathophysiology of major depression and post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacol Bull*, 33, 185-92.
- HENNINGS, J. M., OWASHI, T., BINDER, E. B., HORSTMANN, S., MENKE, A., KLOIBER, S., DOSE, T., WOLLWEBER, B., SPIELER, D., MESSER, T., LUTZ, R., KUNZEL, H., BIERNER, T., POLLMACHER, T., PFISTER, H., NICKEL, T., SONNTAG, A., UHR, M., ISING, M., HOLSBOER, F. & LUCAE, S. 2009. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. *J Psychiatr Res*, 43, 215-29.
- HEROLD, G. 2011. *Innere Medizin*, Köln.
- HEUSER, I., YASSOURIDIS, A. & HOLSBOER, F. 1994a. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*, 28, 341-56.
- HEUSER, I. J., GOTTHARDT, U., SCHWEIGER, U., SCHMIDER, J., LAMMERS, C. H., DETTLING, M. & HOLSBOER, F. 1994b. Age-associated changes of pituitary-adrenocortical hormone regulation in humans: importance of gender. *Neurobiol Aging*, 15, 227-31.
- HEUSER, I. J., SCHWEIGER, U., GOTTHARDT, U., SCHMIDER, J., LAMMERS, C. H., DETTLING, M., YASSOURIDIS, A. & HOLSBOER, F. 1996. Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. *Am J Psychiatry*, 153, 93-9.
- HOLMES, T. H. & RAHE, R. H. 1967. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res*, 11, 213-8.
- HOLSBOER, F. 2000. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23, 477-501.
- HOLSBOER, F. 2001. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord*, 62, 77-91.
- HOLSBOER, F. 2008. How can we realize the promise of personalized antidepressant medicines? *Nat Rev Neurosci*, 9, 638-46.

- HOLSBOER, F. & BARDEN, N. 1996. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev*, 17, 187-205.
- HOLSBOER, F., GERKEN, A., STALLA, G. K. & MULLER, O. A. 1985. ACTH, cortisol, and corticosterone output after ovine corticotropin-releasing factor challenge during depression and after recovery. *Biol Psychiatry*, 20, 276-86.
- HOLSBOER, F., GERKEN, A., VON BARDELEBEN, U., GRIMM, W., BEYER, H., MULLER, O. A. & STALLA, G. K. 1986a. Human corticotropin-releasing hormone in depression--correlation with thyrotropin secretion following thyrotropin-releasing hormone. *Biol Psychiatry*, 21, 601-11.
- HOLSBOER, F., LAUER, C. J., SCHREIBER, W. & KRIEG, J. C. 1995. Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology*, 62, 340-7.
- HOLSBOER, F., LIEBL, R. & HOFSCHESTER, E. 1982. Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness. Normalisation of test result compared with clinical improvement. *J Affect Disord*, 4, 93-101.
- HOLSBOER, F., WIEDEMANN, K., GERKEN, A. & BOLL, E. 1986b. The plasma dexamethasone variable in depression: test-retest studies and early biophase kinetics. *Psychiatry Res*, 17, 97-103.
- [HTTP://WWW.CRUFAD.ORG/INDEX.PHP/CIDI/OVERVIEW](http://www.crufad.org/index.php/cidi/overview).
- [HTTP://WWW.PSYCHOLOGY48.COM/DEU/D/CIDI/CIDI.HTM](http://www.psychology48.com/deu/d/cidi/cidi.htm).
- ISING, M. 2012. Stress hormone regulation and depression risk- Perspectives for antidepressant treatment. *Forschungsbericht 2012- Max-Planck-Institut für Psychiatrie*.
- ISING, M., HORSTMANN, S., KLOIBER, S., LUCAE, S., BINDER, E. B., KERN, N., KUNZEL, H. E., PFENNIG, A., UHR, M. & HOLSBOER, F. 2007. Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression - a potential biomarker? *Biol Psychiatry*, 62, 47-54.
- ISING, M., KUNZEL, H. E., BINDER, E. B., NICKEL, T., MODELL, S. & HOLSBOER, F. 2005a. The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29, 1085-93.
- ISING, M., LAUER, C. J., HOLSBOER, F. & MODELL, S. 2005b. The Munich vulnerability study on affective disorders: premorbid neuroendocrine profile of affected high-risk probands. *J Psychiatr Res*, 39, 21-8.
- ISING, M., LUCAE, S., BINDER, E. B., BETTECKEN, T., UHR, M., RIPKE, S., KOHLI, M. A., HENNINGS, J. M., HORSTMANN, S., KLOIBER, S., MENKE, A., BONDY, B., RUPPRECHT, R., DOMSCHKE, K., BAUNE, B. T., AROLT, V., RUSH, A. J., HOLSBOER, F. & MULLER-MYHSOK, B. 2009. A genomewide association study points to multiple loci that predict antidepressant drug treatment outcome in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 66, 966-75.
- J.C. FRÖLICH, W. K. 2003. *Praktische Arzneitherapie*, Berlin Heidelberg New York, Springer Verlag
- JACOBI, F., WITTCHEN, H. U., HOLTING, C., HOFLER, M., PFISTER, H., MULLER, N. & LIEB, R. 2004. *Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS)*.
- JOHNSON, G. F., HUNT, G., KERR, K. & CATERSON, I. 1984. Dexamethasone suppression test (DST) and plasma dexamethasone levels in depressed patients. *Psychiatry Res*, 13, 305-13.
- KESSING, L. V., ANDERSEN, P. K., MORTENSEN, P. B. & BOLWIG, T. G. 1998. Recurrence in affective disorder. I. Case register study. *Br J Psychiatry*, 172, 23-8.

- KIRSCHBAUM, C., KUDIELKA, B. M., GAAB, J., SCHOMMER, N. C. & HELLHAMMER, D. H. 1999. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med*, 61, 154-62.
- KLINKE, R., PAPE, H.-C. & SILBERNAGL, S. 2005. *Physiologie*, Stuttgart, Thieme.
- KRANKENKASSE, T., GROBE THOMAS & HANS, D. R. 2011. *Gesundheitsreport 2011 - Veröffentlichungen zum Betrieblichen Gesundheitsmanagement der TK* [Online]. Hamburg: Techniker Krankenkasse. Available: <http://www.tk.de/centaurus/servlet/contentblob/281898/Datei/61603/Gesundheitsreport-2011.pdf>.
- KUDIELKA, B. M. & KIRSCHBAUM, C. 2005. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol*, 69, 113-32.
- KUNZEL, H. E., BINDER, E. B., NICKEL, T., ISING, M., FUCHS, B., MAJER, M., PFENNIG, A., ERNST, G., KERN, N., SCHMID, D. A., UHR, M., HOLSBOER, F. & MODELL, S. 2003. Pharmacological and nonpharmacological factors influencing hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric inpatients, measured by the Dex-CRH test. *Neuropsychopharmacology*, 28, 2169-78.
- LJUNG, T., ANDERSSON, B., BENGTSSON, B. A., BJORNTORP, P. & MARIN, P. 1996. Inhibition of cortisol secretion by dexamethasone in relation to body fat distribution: a dose-response study. *Obes Res*, 4, 277-82.
- LÜLLMANN, H. & MOHR, K. 2010. *Pharmakologie und Toxiologie*, Stuttgart, Thieme.
- MENKE, A., ARLOTH, J., PUTZ, B., WEBER, P., KLENGEL, T., MEHTA, D., GONIK, M., REX-HAFFNER, M., RUBEL, J., UHR, M., LUCAE, S., DEUSSING, J. M., MULLER-MYHSOK, B., HOLSBOER, F. & BINDER, E. B. 2012. Dexamethasone stimulated gene expression in peripheral blood is a sensitive marker for glucocorticoid receptor resistance in depressed patients. *Neuropsychopharmacology*, 37, 1455-64.
- MENKE, A., KLENGEL, T., RUBEL, J., BRUCKL, T., PFISTER, H., LUCAE, S., UHR, M., HOLSBOER, F. & BINDER, E. B. 2013. Genetic variation in FKBP5 associated with the extent of stress hormone dysregulation in major depression. *Genes Brain Behav*, 12, 289-96.
- MERALI, Z., DU, L., HRDINA, P., PALKOVITS, M., FALUDI, G., POULTER, M. O. & ANISMAN, H. 2004. Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. *J Neurosci*, 24, 1478-85.
- MODELL, S., YASSOURIDIS, A., HUBER, J. & HOLSBOER, F. 1997. Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. *Neuroendocrinology*, 65, 216-22.
- MÖLLER, H.-J., LAUX, G. & DEISTER, A. 2005. *Psychiatrie und Psychotherapie, Affektive Störungen*, Stuttgart, Georg Thieme.
- MOLLER, H. J. 2001. Methodological aspects in the assessment of severity of depression by the Hamilton Depression Scale. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 251 Suppl 2, II13-20.
- MOLLER, H. J. 2003. Suicide, suicidality and suicide prevention in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 73-80.
- MUELLER, T. I. & LEON, A. C. 1996. Recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. *Psychiatr Clin North Am*, 19, 85-102.
- NELSON, J. C. & DAVIS, J. M. 1997. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 154, 1497-503.
- NEMEROFF, C. B. 1996. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psychiatry*, 1, 336-42.
- O'SULLIVAN, B. T., CUTLER, D. J., HUNT, G. E., WALTERS, C., JOHNSON, G. F. & CATERSON, I. D. 1997. Pharmacokinetics of dexamethasone and its relationship to

- dexamethasone suppression test outcome in depressed patients and healthy control subjects. *Biol Psychiatry*, 41, 574-84.
- O'SULLIVAN, B. T., HUNT, G. E., JOHNSON, G. F. & CATERSON, I. D. 1989. The plasma dexamethasone window: evidence supporting its usefulness to validate dexamethasone suppression test results. *Biol Psychiatry*, 25, 739-54.
- OSHIMA, A., MIYANO, H., YAMASHITA, S., OWASHI, T., SUZUKI, S., SAKANO, Y. & HIGUCHI, T. 2001. Psychological, autonomic and neuroendocrine responses to acute stressors in the combined dexamethasone/CRH test: a study in healthy subjects. *J Psychiatr Res*, 35, 95-104.
- 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. *J Psychiatr Res*, 34, 325-8.
- OWENS, M. J. & NEMEROFF, C. B. 1993. The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of affective and anxiety disorders: laboratory and clinical studies. *Ciba Found Symp*, 172, 296-308; discussion 308-16.
- PARIANTE, C. M. & MILLER, A. H. 2001. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry*, 49, 391-404.
- PASQUALI, R., AMBROSI, B., ARMANINI, D., CAVAGNINI, F., UBERTI, E. D., DEL RIO, G., DE PERGOLA, G., MACCARIO, M., MANTERO, F., MARUGO, M., ROTELLA, C. M., VETTOR, R. & STUDY GROUP ON OBESITY OF THE ITALIAN SOCIETY OF, E. 2002. Cortisol and ACTH response to oral dexamethasone in obesity and effects of sex, body fat distribution, and dexamethasone concentrations: a dose-response study. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 166-75.
- PFENNIG, A., KUNZEL, H. E., KERN, N., ISING, M., MAJER, M., FUCHS, B., ERNST, G., HOLSBOER, F. & BINDER, E. B. 2005. Hypothalamus-pituitary-adrenal system regulation and suicidal behavior in depression. *Biol Psychiatry*, 57, 336-42.
- PINTOR, L., TORRES, X., NAVARRO, V., MATRAI, S. & GASTO, C. 2004. Is the type of remission after a major depressive episode an important risk factor to relapses in a 4-year follow up? *J Affect Disord*, 82, 291-6.
- RAADSHEER, F. C., HOOGENDIJK, W. J., STAM, F. C., TILDERS, F. J. & SWAAB, D. F. 1994. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology*, 60, 436-44.
- RASK, E., OLSSON, T., SODERBERG, S., ANDREW, R., LIVINGSTONE, D. E., JOHNSON, O. & WALKER, B. R. 2001. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 1418-21.
- RIBEIRO, S. C., TANDON, R., GRUNHAUS, L. & GREDEN, J. F. 1993. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 150, 1618-29.
- RITCHIE, J. C., BELKIN, B. M., KRISHNAN, K. R., NEMEROFF, C. B. & CARROLL, B. J. 1990. Plasma dexamethasone concentrations and the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry*, 27, 159-73.
- RITCHIE, J. C., CARROLL, B. J., OLTON, P. R., SHIVELY, V. & FEINBERG, M. 1985. Plasma cortisol determination for the dexamethasone suppression test. Comparison of competitive protein-binding and commercial radioimmunoassay methods. *Arch Gen Psychiatry*, 42, 493-7.
- ROBINS, L. N., WING, J., WITTCHEN, H. U., HELZER, J. E., BABOR, T. F., BURKE, J., FARMER, A., JABLENSKI, A., PICKENS, R., REGIER, D. A. & ET AL. 1988. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument

- suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry*, 45, 1069-77.
- ROELFSEMA, F., VAN DEN BERG, G., FROLICH, M., VELDHUIS, J. D., VAN EIJK, A., BUURMAN, M. M. & ETMAN, B. H. 1993. Sex-dependent alteration in cortisol response to endogenous adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab*, 77, 234-40.
- ROSMOND, R., DALLMAN, M. F. & BJORNTORP, P. 1998. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 1853-9.
- RUTTERS, F., NIEUWENHUIZEN, A. G., LEMMENS, S. G., BORN, J. M. & WESTERTERP-PLANTENGA, M. S. 2010. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functioning in relation to body fat distribution. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 72, 738-43.
- RYDMARK, I., WAHLBERG, K., GHATAN, P. H., MODELL, S., NYGREN, A., INGVAR, M., ASBERG, M. & HEILIG, M. 2006. Neuroendocrine, cognitive and structural imaging characteristics of women on longterm sickleave with job stress-induced depression. *Biol Psychiatry*, 60, 867-73.
- SCHATZBERG, A. F., ROTHSCCHILD, A. J., LANGLAIS, P. J., BIRD, E. D. & COLE, J. O. 1985. A corticosteroid/dopamine hypothesis for psychotic depression and related states. *J Psychiatr Res*, 19, 57-64.
- SCHILDKRAUT, J. J. 1965. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 122, 509-22.
- SCHITTECATTE, M., CHARLES, G., MACHOWSKI, R. & WILMOTTE, J. 1989. Tricyclic wash-out and growth hormone response to clonidine. *Br J Psychiatry*, 154, 858-63.
- SCHMIDT, R. & LANG, F. 2007. *Physiologie des Menschen*, Berlin, Springer.
- SCHULE, C., BAGHAI, T. C., ESER, D., HAFNER, S., BORN, C., HERRMANN, S. & RUPPRECHT, R. 2009. The combined dexamethasone/CRH Test (DEX/CRH test) and prediction of acute treatment response in major depression. *PLoS One*, 4, e4324.
- SELIGMAN, M. E. 1978. Learned helplessness as a model of depression. Comment and integration. *J Abnorm Psychol*, 87, 165-79.
- SOLOMON, D. A., KELLER, M. B., LEON, A. C., MUELLER, T. I., LAVORI, P. W., SHEA, M. T., CORYELL, W., WARSHAW, M., TURVEY, C., MASER, J. D. & ENDICOTT, J. 2000. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 157, 229-33.
- STANCZYK, F. Z., LEE, J. S. & SANTEN, R. J. 2007. Standardization of steroid hormone assays: why, how, and when? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16, 1713-9.
- STOKES, P. E., SIKES, C., LASLEY, B. & STOLL, P. 2002. HPA hyperactivity with increased plasma cortisol affects dexamethasone metabolism and DST outcome. *J Psychiatr Res*, 36, 417-21.
- STRICKLAND, P. L., DEAKIN, J. F., PERCIVAL, C., DIXON, J., GATER, R. A. & GOLDBERG, D. P. 2002. Bio-social origins of depression in the community. Interactions between social adversity, cortisol and serotonin neurotransmission. *Br J Psychiatry*, 180, 168-73.
- SULLIVAN, P. F., NEALE, M. C. & KENDLER, K. S. 2000. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 157, 1552-62.
- TAJIMA-POZO, K., MONTES-MONTERO, A., GUEMES, I., GONZALEZ-VIVES, S., DIAZ-MARSA, M. & CARRASCO, J. L. 2013. [Contributions of cortisol suppression tests to understanding of psychiatric disorders: a narrative review of literature]. *Endocrinol Nutr*, 60, 396-403.
- TYRKA, A. R., WALTERS, O. C., PRICE, L. H., ANDERSON, G. M. & CARPENTER, L. L. 2012. Altered response to neuroendocrine challenge linked to indices of the metabolic syndrome in healthy adults. *Horm Metab Res*, 44, 543-9.

- USTUN, T. B., AYUSO-MATEOS, J. L., CHATTERJI, S., MATHERS, C. & MURRAY, C. J. 2004. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*, 184, 386-92.
- VERSORGUNGSLEITLINIEN, N. & DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PSYCHIATRIE, P. U. N. D. 2009. *S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression* [Online]. Available: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/index.html>.
- VON BARDELEBEN, U. & HOLSBOER, F. 1991. Effect of age on the cortisol response to human corticotropin-releasing hormone in depressed patients pretreated with dexamethasone. *Biol Psychiatry*, 29, 1042-50.
- VON BARDELEBEN, U., WIEDEMANN, K., STALLA, G. K., MULLER, O. A. & HOLSBOER, F. 1988. Exaggerated corticotrophic cell response to human corticotropin-releasing hormone in two patients during long-term carbamazepine treatment. *Biol Psychiatry*, 24, 331-5.
- VYTHILINGAM, M., GILL, J. M., LUCKENBAUGH, D. A., GOLD, P. W., COLLIN, C., BONNE, O., PLUMB, K., POLIGNANO, E., WEST, K. & CHARNEY, D. 2010. Low early morning plasma cortisol in posttraumatic stress disorder is associated with co-morbid depression but not with enhanced glucocorticoid feedback inhibition. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 442-50.
- WANG, P. W. & KETTER, T. A. 2002. Pharmacokinetics of mood stabilizers and new anticonvulsants. *Psychopharmacol Bull*, 36, 44-66.
- WARD, A. M., SYDDALL, H. E., WOOD, P. J., DENNISON, E. M. & PHILLIPS, D. I. 2004. Central hypothalamic-pituitary-adrenal activity and the metabolic syndrome: Studies using the corticotrophin-releasing hormone test. *Metabolism*, 53, 720-6.
- WATSON, S., GALLAGHER, P., DEL-ESTAL, D., HEARN, A., FERRIER, I. N. & YOUNG, A. H. 2002. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with chronic depression. *Psychol Med*, 32, 1021-8.
- WATSON, S., GALLAGHER, P., RITCHIE, J. C., FERRIER, I. N. & YOUNG, A. H. 2004. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 184, 496-502.
- WATSON, S., GALLAGHER, P., SMITH, M. S., FERRIER, I. N. & YOUNG, A. H. 2006. The dex/CRH test--is it better than the DST? *Psychoneuroendocrinology*, 31, 889-94.
- WHO, W. 2008. *The global burden of disease: 2004 update*, Genf, Schweiz, World Health Orgn. Press.
- WITTCHEN, H. U., HOLSBOER, F. & JACOBI, F. 2001. Met and unmet needs in the management of depressive disorder in the community and primary care: the size and breadth of the problem. *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl 26, 23-8.
- WITTCHEN, H. U., MOLLER, H. J., VOSSEN, A., HAUTZINGER, M., KASPER, S. & HEUSER, I. 1995. *Depression: Wege aus der Krankheit*, Karger Publisher.
- WULSIN, L. R. & SINGAL, B. M. 2003. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med*, 65, 201-10.
- ZOBEL, A., JESSEN, F., VON WIDDERN, O., SCHUHMACHER, A., HOFELS, S., METTEN, M., RIETSCHEL, M., SCHEEF, L., BLOCK, W., BECKER, T., SCHILD, H. H., MAIER, W. & SCHWAB, S. G. 2008. Unipolar depression and hippocampal volume: impact of DNA sequence variants of the glucocorticoid receptor gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B, 836-43.
- ZOBEL, A. W., NICKEL, T., SONNTAG, A., UHR, M., HOLSBOER, F. & ISING, M. 2001. Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. a prospective study. *J Psychiatr Res*, 35, 83-94.

- ZOBEL, A. W., YASSOURIDIS, A., FRIEBOES, R. M. & HOLSBOER, F. 1999. Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression. *Am J Psychiatry*, 156, 949-51.
- ZUBIN, J. & SPRING, B. 1977. Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 86, 103-26.

8 Abkürzungsverzeichnis /Glossar

<u>Abkürzung</u>	<u>Begriff</u>
5-HT-Rezeptor	5-Hydroxytryptamin = Serotonin
A	ACTH
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
AUC	Area under curve
BAS	Basalwert
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BMI	Body mass index
BZD	Benzodiazepine
C	Cortisol
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CID	Stossinduzierte Dissoziation
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
CBG	Cortisol-bindendes Globulin
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DALY	Disability-adjusted life years
Dex	Dexamethason
DEX/CRH-Test	Dexamethason/Corticotropin-Releasing-Hormon-Tests
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DST	Dexamethason-Suppressionstest
ECLIA	Elektrochemilumineszenz Immunoassay
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
GLM	Generalisierte Lineare Modelle
HAMD	Hamilton rating scale for depression
h-CRH	Humanes Corticotropin Releasing Hormon
HHN	Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde
HRE	Hormon-responsive-element
HRPs	High-risk Probanden

HSP	Hitzeschockproteine
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
i.v.	Intravenös
KHK	Koronare Herzerkrankung
LI	Lithium
MAO-A	Monoaminoxidase A
MARS	Munich-Antidepressant-Response-Signature
MAX	Maximaler Wert
MPI	Max-Planck-Institut
m-RNA	messenger ribonucleic acid
MSH	Melanozyten-stimulierende Hormon
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NaCl	Natrium Chlorid
NA-Rezeptor	Noradrenalin-Rezeptor
NASSA	Noradrenalin-Serotonin-selektive-Antidepressiva
NET	Stimulierter Wert
NL	Neuroleptika
POMC	Proopiomelanocortin
PP	Phasenprophylaxe
R	Spearman Korrelation
R ²	Varianz
RIA	Radioimmunassay
SchM	Schlafmittel
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
Sig.	Signifikanz
SNRI	Selektiver-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektiver-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TCA	Trizyklische Antidepressiva
TRH	Thyreotropin Releasing Hormon
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon

UPLC/MS-MS

Ultraleistungsflüssigkeitschromographie/
Massenspektrometrie

WHO

World Health Organization

9 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierendrinden-Achse.
- Tab. 1: Klinische und demographische Charakterisierung.
- Tab. 2: Psychopharmakologische Behandlung.
- Abb. 2: Hormonantwort auf den DST für Cortisol und ACTH bei Patienten und Kontrollen.
- Abb. 3: Hormonantwort auf den DST für Cortisol und ACTH bei Patienten und Kontrollen für Frauen und Männer getrennt.
- Abb. 4: Hormonantwort auf den DEX/CRH-Test für Cortisol und ACTH bei Patienten und Kontrollen.
- Abb. 5: Hormonantwort auf den DEX/CRH-Test für Cortisol und ACTH bei Patienten und Kontrollen für Frauen und Männer getrennt.
- Tab. 3: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Varianzanalyse für Patienten und Kontrollen insgesamt und nach Geschlecht getrennt.
- Abb. 6: Dexamethason- Konzentration in Abhängigkeit der Gabe von 1,5 mg Dexamethason um 18 Uhr.
- Abb. 7: Dexamethason- Konzentration in Abhängigkeit der Gabe von 1,5 mg Dexamethason um 18 Uhr für Frauen und Männer getrennt.
- Abb. 8: Dexamethason- Konzentration in Abhängigkeit der Gabe von 1,5 mg Dexamethason um 18 Uhr für Kontrollen und Patienten getrennt.
- Tab. 4: Spearman Korrelationen und p-Werte von den Dexamethason-Konzentrationen um 15 Uhr und um 21 Uhr miteinander und mit den Cortisol- und ACTH-Werten insgesamt und nach Patienten und Kontrollen getrennt aufgeführt.
- Tab. 5: Spearman Korrelationen und p-Werte von den Dexamethason-Konzentrationen um 15 Uhr und um 21 Uhr miteinander und mit den Cortisol- und ACTH-Werten insgesamt und nach Geschlecht getrennt aufgeführt.
- Tab. 6: Schrittweise Regressionsanalyse für C_{BAS} .
- Abb. 9: Streudiagramm mit Regressionsgerade von C_{BAS} und Dex 15 Uhr.
- Tab. 7: Schrittweise Regressionsanalyse für C_{AUC} .
- Abb. 10: Streudiagramm mit Regressionsgerade von C_{AUC} und Dex 15 Uhr.
- Tab. 8: Schrittweise Regressionsanalyse für C_{NET} .

- Abb. 11: Streudiagramm mit Regressionsgerade von C_{NET} und Dex 15 Uhr.
- Tab. 9: Schrittweise Regressionsanalyse für C_{MAX} .
- Abb. 12: Streudiagramm mit Regressionsgerade von C_{MAX} und Dex 15 Uhr.
- Tab. 10: Schrittweise Regressionsanalyse für A_{BAS} .
- Abb. 13: Streudiagramm mit Regressionsgerade von A_{BAS} und Dex 15 Uhr.
- Tab. 11: Schrittweise Regressionsanalyse für A_{AUC} .
- Abb. 14: Streudiagramm mit Regressionsgerade von A_{AUC} und Dex 15 Uhr.
- Tab. 12: Schrittweise Regressionsanalyse für A_{NET} .
- Abb. 15: Streudiagramm mit Regressionsgerade von A_{NET} und Dex 15 Uhr.
- Tab. 13: Schrittweise Regressionsanalyse für A_{MAX} .
- Abb. 16: Streudiagramm mit Regressionsgerade von A_{MAX} und Dex 15 Uhr.
- Tab. 14: Darstellung der F- und p-Werte der univariaten Varianzanalyse für die Einflussfaktoren auf die Dexamethason-Konzentration.
- Tab. 15: Darstellung der Korrelationen für die Einflussfaktoren auf die Dexamethason-Konzentration.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Johanna Best
Geburtsdatum	27.04.1987
Geburtsort	Köln

Berufserfahrung und Praktika

Facharztausbildung

04/2015-heute	Prof. Beck, Gynäkologie und Geburtshilfe Klinikum Rosenheim
---------------	--

Praktisches Jahr

04/2014-07/2014	PD. Dr. Braun, Frauenklinik (OP, Notaufnahme, Station, Kreißsaal), Rotkreuzklinikum, München
02/2014-04/2014	Prof. Dr. Shabtai, Allgemeine Chirurgie (Station, OP), Sheba Medical Center Tel Hashomer, Israel
12/2013-02/2014	Prof. Dr. Simmen, Klinik für Unfallchirurgie (Notaufnahme, Station, OP), Universitätsspital Zürich, Schweiz
08/2013-12/2013	Prof. Dr. Hoffmann, Prof. Dr. Schepp, Innere Medizin (Gastroenterologie, Kardiologie), Klinikum Bogenhausen, München

Famulaturen

09/2012	Prof. Dr. Peedicayil, Gynäkologie und Geburtshilfe, Christian Medical Center, Vellore, Indien
02/2012	Prof. Dr. Berg, Dr. Lesoine, Praxis für Gynäkologie und Reproduktionsmedizin, München
08/2011	Prof. Dr. Holsboer, Klinik für Neurologie, Max-Planck-Institut, München
02/2011	Prof. Dr. Schneider, Orthopädie und Unfallchirurgie, Dreifaltigkeits-Krankenhaus, Köln

Promotion

Seit 06/2011 Einfluss der Dexamethason-Plasmakonzentration auf die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei Patienten mit Depression
Dr. Dr. Binder, Max-Planck-Institut für Psychiatrie und Neurologie, München

Zusätzliche berufliche Erfahrung

10/2012-08/2013 OP-Assistenz, Chirurgische Klinik Bogenhausen, München

Hochschulausbildung

10/2010-11/2014 Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München

Abschluss: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

10/2008-09/2010 Studium der Humanmedizin an der LMU München

Abschluss: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

10/2008-09/2010 Studium der Psychologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Abschluss: Vordiplom

Schulausbildung

09/1997-06/2006 Gymnasium der Stadt Frechen

Abschluss: Abitur

08/2003-02/2004 Auslandsaufenthalt an der Highschool in East Montpelier, Vermont, USA

11 Danksagung

Mein Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Andreas Menke, meiner Doktormutter Dr. Dr. med. univ. Elisabeth Binder, sowie meinem Doktorvater Prof. Dr. Bertram Müller-Myhsok, der Arbeitsgruppe Genetik der Depression am MPI für Psychiatrie, den technischen Mitarbeitern Gertrud Ernst-Jansen, Elisabeth Kappelmann und den an der MARS-Studie beteiligten wissenschaftlichen Kolleginnen/Kollegen und den technischen Mitarbeitern. Ebenso danke ich den teilnehmenden Patientinnen/Patienten und den Probandinnen/Probanden ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre. Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für deren stete Unterstützung.