

Depression als eine Störung der Stressregulation

**Die Rolle von HPA-Achse, Serotonin-Transporter-Polymorphismus
5-HTTLPR und Hippocampusvolumen für die Depressionsentstehung und
das Ansprechen auf die antidepressive Therapie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der
Philosophischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Anna Schuhmacher
aus Gießen

Bonn 2011

Gedruckt mit der Genehmigung der Philosophischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Zusammensetzung der Prüfungskommission:

Prof. Dr. Una M. Röhr-Sendlmeier (Vorsitzende)

Prof. Dr. Michael Wagner (Betreuer und erster Gutachter)

Prof. Dr. Martin Reuter (zweiter Gutachter)

PD Dr. Rainald Mössner (weiteres prüfungsberechtigtes Mitglied)

Tag der mündlichen Prüfung: 27.05.2011

Danksagung

Herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Michael Wagner für die gute Zusammenarbeit über viele Jahre, die hilfreichen Anregungen, den wissenschaftlichen Austausch und die stets zuverlässige Betreuung. Mein großer Dank gilt auch Prof. Dr. Martin Reuter, der sich als Zweitgutachter meiner Doktorarbeit zur Verfügung gestellt hat und Prof. Dr. Una Röhr-Sendlmeier, die sofort bereit war, den Vorsitz der Prüfung zu übernehmen. Ebenso möchte ich mich bei Prof. Dr. Wolfgang Maier und PD Dr. Astrid Zobel bedanken, die diese Forschungsarbeit durch ihr Interesse an der Depressionsforschung ermöglichten, mich stets ermutigt haben, zu promovieren und mir hilfreich zur Seite standen. Besonderer Dank gilt PD Dr. Rainald Mössner. Er hat mich in der Erstellung meiner Publikationen als Erstautor sehr unterstützt und erklärte sich spontan bereit, viertes Prüfungsmitglied zu sein. Danken möchte ich auch allen Kollegen, die an der Erstellung der Studie, der Datensammlung, der Rekrutierung, der Dateneingabe und der Auswertung beteiligt waren, sowie den Patienten und Kontrollpersonen, die bereit waren, an dieser Studie mitzuwirken.

Sehr dankbar bin ich meinem Freund Erik, meinen Freunden, meinen Kollegen, meiner Mutter und meinen Schwiegereltern, die immer ein offenes Ohr für mich hatten, kleinere depressive Einbrüche auf langen Durststrecken auffingen, mich immer motivierten und nachsichtig mit mir waren, wenn ich längere Zeit „abtauchte“. Nicht zuletzt gilt mein Dank Hannah, Leo und Bettina für die hilfreichen Anmerkungen und Tipps zur Korrektur dieser Arbeit. Peter, ich wünschte, du hättest diese Arbeit noch lesen können.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	10
2. Depression	13
2.1 Begriffsbestimmung	13
2.2 Diagnostik depressiver Störungen	15
2.3 Epidemiologie.....	16
2.4 Verlauf und Therapie der depressiven Störung	18
2.5 Psychosoziale Modelle der Ätiopathogenese	19
2.5.1. Psychodynamische Modelle.....	20
2.5.2 Kognitive Verhaltenstherapie.....	21
2.5.3 Kritische Lebensereignisse.....	22
2.6 Endophänotypen: eine biologisch orientierte Klassifikation psychiatrischer Störungen.....	23
2.7 Biopsychosoziales Genesemodell der Depression.....	24
3. Neuroendokrinologie der Depression	26
3.1 HPA-Achse und Kortikosteroid-Rezeptor-Hypothese.....	27
3.1.1 Der kombinierte Dexamethason-Suppressions-Test (Dex/CRH-Test).....	28
3.2 HPA-Achse und Depression.....	29
3.3 Demographische und depressionsbezogene Parameter im Zusammenspiel mit Cortisol	31
4. Genetik und Serotoninsystem	33
4.1 Genetik der Depression	33
4.2 Serotoninsystem und Genetik des Serotoninsystems.....	33
4.3 Der Serotonin-Transporter-Polymorphismus 5-HTTLPR	36
4.3.1 Struktur und Wirkweise des 5-HT-Transporters und des 5-HTTLPR	36
4.3.2 5-HTTLPR und Depression	38
4.4 Demographische und depressionsbezogene Parameter im Zusammenspiel mit dem 5-HTTLPR.....	41
5. Hippocampusvolumen und Depression	41
5.1 Strukturelle Veränderungen des Hippocampus	42
5.2 Demographische und depressionsbezogene Parameter im Zusammenspiel mit dem Hippocampusvolumen.....	45
6. Interaktion biologischer Parameter und die Rolle des Neurotizismus	47
6.1 Zusammenhang von 5-HTTLPR und HPA-Achse	47
6.2 Zusammenhang von HPA-Achse und Hippocampusvolumen.....	48
6.3 Zusammenhang von 5-HTTLPR und Hippocampusvolumen	50
6.4 Neurotizismus, 5-HTTLPR und Cortisol.....	50
7. Biologische Endophänotypen und Genetik der Therapieresponse	52
7.1 Klassifikation der Therapieresponse.....	52
7.2 Medikation und Therapieresponse.....	52
7.3 Depressionsparameter und Therapieresponse.....	54
7.4 Biologische Korrelate und Prädiktoren der Therapieresponse	55
7.4.1 5-HTTLPR und Therapieresponse	55
7.4.2 HPA-Achse und Therapieresponse	57
7.4.3 Hippocampusvolumen und Therapieresponse.....	58
8. Herleitung der Fragestellung	59
9. Hypothesen	63
9.1 Hypothesen der Fragestellung 1: Vergleich von Patienten und Kontrollpersonen	63
9.2 Hypothesen der Fragestellung 2: Interaktion der biologischen Parameter	65
9.3 Hypothesen der Fragestellung 3: Vorhersage der Therapieresponse anhand biologischer Parameter... ..	67
9.4 Übersicht der Hypothesen der drei Hypothesenblöcke.....	70
10. Methodik	71
10.1 Stichprobe.....	71
10.2 Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen	74
10.3 Untersuchungsverfahren	75
10.3.1 Psychopathologie	75

10.3.1.1 Ansprechen auf die antidepressive Therapie	77
10.3.2 NEO-FFI	77
10.3.3 MRT-Hippocampusvolumen.....	77
10.3.3.1 MRT-Aufnahme	77
10.3.3.2 Auswertung und Kennwerte	78
10.3.4 Genotypisierung	81
10.3.5 Cortisol.....	82
10.3.5.1 AUC- und Max-Cortisol.....	82
10.3.5.2 Morgen-Speichelcortisol	83
10.4 Statistische Auswertung	84
11. Ergebnisse.....	87
11.1 Vergleich von Patienten und Kontrollpersonen	89
11.1.1 Cortisol-Daten.....	89
11.1.2 5-HTTLPR	93
11.1.3 Hippocampusvolumen	94
11.2 Interaktion der biologischen Parameter	96
11.2.1 Cortisol und 5-HTTLPR	96
11.2.2 5-HTTLPR und Neurotizismus	100
11.2.3 Neurotizismus und Cortisol.....	101
11.2.4 Hippocampusvolumen und Cortisol.....	101
11.2.5 Hippocampusvolumen und 5-HTTLPR	104
11.3 Biologische Parameter und Therapieresponse	105
11.3.1 Medikation und Therapieresponse	105
11.3.2 Cortisol-Werte im Therapieverlauf und Korrelation zur Schwere der depressiven Symptomatik	107
11.3.3 Cortisol-Werte zu t1 und Therapieresponse	110
11.3.4 Initiale Cortisolbesserung in Woche 1 und Therapieresponse	111
11.3.5 Interaktion des 5-HTTLPR mit der Medikation und Therapieresponse.....	112
11.3.6 Hippocampusvolumen und Therapieresponse.....	114
11.4 Übersicht der Ergebnisse der drei Hypothesenblöcke	114
12.Diskussion und Ausblick.....	116
12.1 Vergleich von Patienten und Kontrollpersonen.....	116
12.1.1 Cortisol-Daten.....	116
12.1.2 5-HTTLPR	121
12.1.3 Hippocampusvolumen	122
12.2 Interaktion der biologischen Parameter und Rolle des Neurotizismus	125
12.2.1 Cortisol und 5-HTTLPR	125
12.2.2 5-HTTLPR und Neurotizismus	128
12.2.3 Neurotizismus und Cortisol.....	129
12.2.4 Hippocampusvolumen und Cortisol.....	130
12.2.5 Hippocampusvolumen und 5-HTTLPR	133
12.3 Biologische Parameter und Therapieresponse	134
12.3.1 Medikation und Therapieresponse	134
12.3.2 Cortisol-Werte im Verlauf und Korrelation zu Hamilton	134
12.3.3 Cortisol-Werte zu t1, initiale Cortisolbesserung und Therapieresponse	136
12.3.4 Interaktion des 5-HTTLPR mit der Medikation und Therapieresponse.....	138
12.3.5 Hippocampusvolumen und Therapieresponse.....	139
12.4 Zusammenfassung und Ausblick	140
Literaturverzeichnis.....	145

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Symptome der depressiven Episode nach ICD-10 aus Möller (2001).....	15
Abbildung 2:	Ersterkrankungsalter der Depression verschiedener Länder nach Andrade...	17
Abbildung 3:	Alternative Modelle für Phänotyp-Genotyp-Beziehung nach Zobel	23
Abbildung 4:	Bio-psycho-soziales Genesemodell für Depressionen nach Brakemeier et al. (2008)	25
Abbildung 5:	Hypothetische Beziehung zwischen Suszeptibilitätsgene und dem Phänotyp der Erkrankung nach Zobel & Maier (2004).....	26
Abbildung 6:	Der dreistufige Prozess der HPA-Achse (Jurueña et al., 2004)	28
Abbildung 7:	Schematische Abbildung der mit der serotonergen Neurotransmission zusammenhängenden Prozesse nach Wong et al. (2005).....	35
Abbildung 8:	Serotonin-Transporter-Funktion nach Canli und Lesch (2007)	38
Abbildung 9:	Übersicht über die Faktoren, die das hippocampale Volumen beeinflussen und die Konsequenzen eines verringerten hippocampalen Volumens für die Depression nach MacQueen & Frodl (2010)	45
Abbildung 10:	Risikofaktorenmodell der Depressionsentwicklung und der Interaktion der biologischen Parameter für die vorliegende Studie.....	61
Abbildung 11:	Faktoren des Ansprechens auf die antidepressive Therapie für die vorliegende Studie.....	62
Abbildung 12:	Übersicht der hier aufgestellten Hypothesen unterteilt in drei Hypothesenblöcke	70
Abbildung 13:	Ablaufplan der für diese Arbeit relevante Messzeitpunkte und Studiendurchführung für Patienten (oben) und Kontrollpersonen (unten)	75
Abbildung 14:	Vier Scheiben des markierten Hippocampus	80
Abbildung 15:	Cortisol-Plasma-Konzentration im Verlauf des Dex/CRH-Tests (Heuser, 1998).....	83
Abbildung 16:	Absolute Häufigkeiten der vorhandenen Daten für die drei Messzeitpunkte Aufnahme (t0), Woche 1 (t1) und Woche 5 (t2), getrennt angegeben für Patienten und Kontrollpersonen	88
Abbildung 17:	Verlauf der Cortisol-Antwort von 83 Patienten und 83 Kontrollpersonen während des Dex/CRH-Tests zu t1 (Woche1) und für Patienten ebenfalls zu Beginn der antidepressiven Therapie bei der Aufnahme (t0)	90
Abbildung 18:	Mittelwerte und Standardabweichungen der AUC- und Max-Cortisol-Werte von 83 Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme (t0) und von 83 Kontrollpersonen in der Woche 1 (t1).....	91
Abbildung 19:	Volumen des linken und rechten Hippocampus in Abhängigkeit vom Krankheitsstatus und der verwendeten Feldstärke	96
Abbildung 20:	Mittelwerte und Standardabweichungen von AUC- und Max-Cortisol von 190 Patienten zum Zeitpunkt t1 in Abhängigkeit von der allelischen Variante des 5-HTTLPR	98
Abbildung 21:	Neurotizismuswerte 176 gesunder Kontrollpersonen in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR getrennt nach dem Geschlecht	101
Abbildung 22:	Mittelwerte und Standardabweichung der Volumina des linken und rechten Hippocampus in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR für 108 Patienten und 83 Kontrollpersonen	105
Abbildung 23:	Hamilton Mittelwerte von 212 Patienten im Therapieverlauf zu t1 und t2 in Abhängigkeit von der Medikation.....	106
Abbildung 24:	Hamilton-Mittelwerte zu t1 und t2 für die gesamte Patientenstichprobe in Abhängigkeit von der allelischen Einteilung des 5-HTTLPR	113
Abbildung 25:	Übersicht der Ergebnisse der einzelnen Hypothesenblöcke	115

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Disability Adjusted Life Years (DALYs) verschiedener Erkrankungen weltweit und getrennt in einkommensstarke und -schwache Länder (WHO, 2004)	18
Tabelle 2: Häufigkeit des S-Allels verschiedener Studien, welche die Verteilung des 5-HTTLPR Genotyps zwischen Depressiven und Kontrollpersonen untersucht haben modifiziert nach Clarke et al. (2010).....	39
Tabelle 3: Interaktion verschiedener Antidepressiva und dem 5-HTTLPR auf das Therapieansprechen (Hamilton Depressions-Skala) in kaukasischen Stichproben modifiziert nach *Kato und Serretti (2010) und **Taylor et al. (2010)	56
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der Patientenstichprobe.....	71
Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien der Kontrollstichprobe	74
Tabelle 6: Deskriptive Daten der Gesamtstichprobe.....	87
Tabelle 7: Verteilung der 5-HTTLPR Genotypen über Patienten und Kontrollpersonen.....	93
Tabelle 8: Hippocampusvolumina der Patienten mit der ersten depressiven Episode (eDE), mit mehreren Depression (rDE) und Kontrollpersonen getrennt in die zwei Feldstärken 1,5-Tesla und 3-Tesla	95
Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichungen von AUC- und Max-Cortisol der Patienten und Kontrollpersonen	97
Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen des Morgen-Speichelcortisols der Patienten und Kontrollpersonen zu t1	99
Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der Cortisol-Aufwach-Reaktion (CAR) der Patienten und Kontrollpersonen zu t1 in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR Genotyp	99
Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichung der Neurotizismuswerte (NEO-FFI) in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR getrennt nach weiblichen und männlichen Kontrollpersonen	100
Tabelle 13: Interkorrelationen von Hippocampusvolumen und Cortisol zu t0 und t1 nach Spearman getrennt berechnet für Patienten und Kontrollpersonen.....	102
Tabelle 14: Interkorrelationen von Hippocampusvolumen und Cortisol zu t0 nach Spearman für Patienten mit mehreren DE.....	103
Tabelle 15: Interkorrelationen von Hippocampusvolumen und Morgen-Speichelcortisol und CAR nach Spearman getrennt berechnet für Patienten und Kontrollpersonen..	104
Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der Differenzwerte der Hamilton-Skala (t2-t1) der drei Medikations-Gruppen	106
Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichungen der Cortisol-Werte (AUC und Max) und der depressiven Symptomatik zu t1 & t2 von 186 Patienten	107
Tabelle 18: AUC- und Max-Cortisol-Werte und depressive Symptomatik im Therapieverlauf unterteilt in die drei Medikationsgruppen	108
Tabelle 19: Cortisol-Werte im Therapieverlauf von t0 zu t2 in Abhängigkeit von der Medikation	109
Tabelle 20: Depressive Symptomatik zu t1 und t2 für die gesamte Patientenstichprobe in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR.....	112

Abkürzungsverzeichnis

SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (englisch: Reuptake Inhibitor)
NaSSA	noradrenerg und spezifisch serotonerges Antidepressivum
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (englisch: Hypothalamic-pituitary-adrenal-axis)
CRH	Kortikotropin-Releasing-Hormon
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
GR	Glukokortikoid-Rezeptor(en)
MR	Mineralokortikoid-Rezeptor(en)
MAOA	Monoaminoxidase-A
NaCl	Natrium-Calcium
5-HT	Serotonin
5-HTTLPR	Serotonin-Transporter-Polymorphismus
5-HTT	Serotonin-Transporter
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion (englisch: Polymerase chain reaction)
Dex/CRH-Test	kombinierter Dexamethason/CRH-Test
DST	Dexamethason-Suppressions-Test
AUC	Area under the curve
Max	Maximal
CAR	Cortisol-Aufwach-Reaktion
Splcort	Speichelcortisol
RIA	Radioimmunassay
NEO-FFI	NEO-Fünf-Faktoren-Inventar
DE	Depressive Episode
eDE	Erste depressive Episode
rDE	Rezidivierende depressive Episoden
Hamilton	Hamilton-Depressions-Skala
BDI	Beck Depressions Inventar

ICD-10	International Klassifikation psychischer Störungen 10
DSM-IV	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen IV
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung
n.v.	Nicht vorhanden
AV	Abhängige Variable
UV	Unabhängige Variable
KV	Kovariate
df	Degrees of freedom
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
Voxel	Volumenpixel
KLE	Kritische(s) Lebensereignis(se)
TSST	Trier-Social-Stress-Test
WHO	Weltgesundheitsorganisation (englisch: World Health Organization)

„Everybody knows what stress is and nobody knows what it is.“ (Selye, 1973)

1. Einleitung

Depressionen gehören neben den Angststörungen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen im Erwachsenenalter (Berger & van Calker, 2004). Ungefähr jeder fünfte Mensch erlebt zumindest einmal eine Depression (Wittchen et al., 1995). Die Remissionsrate depressiver Störungen ist mit 17-35 % niedrig und sinkt mit zunehmender Anzahl depressiver Episoden und mit zunehmender Anzahl benötigter Behandlungsschritte (z.B. mehrere Wechsel des Antidepressivums) (Anseau et al., 2009; Nierenberg et al., 1999; Nierenberg & Wright, 1999; Rush et al., 2006). Somit stellt die Depression für die meisten Patienten eine rezidivierende, episodisch verlaufende Erkrankung dar (Fava & Kendler, 2000).

Depressive Störungen gelten schon lange als stressassoziierte Störungen, die vor dem Hintergrund einer Vulnerabilität, bedingt unter anderem durch genetische Faktoren und frühkindliche Lernerfahrungen, beim Erleben von Stress (z.B. kritischen Lebensereignissen) ausbrechen. Die Erforschung der biologischen Korrelate und Ursachen dieser stressbezogenen Störung hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Metaanalysen belegen beispielsweise die Assoziation des Serotonin-Transporter-Polymorphismus (5-HTTLPR) mit depressiven Störungen und der mit Depression assoziierten Persönlichkeitseigenschaft Neurotizismus (Clarke et al., 2010; Kiyohara & Yoshimasu, 2010; Sen et al., 2004). Das Konzept der Endophänotypisierung, welches zunehmend an Bedeutung gewinnt, nimmt an, dass psychische Störungen „neurobiologisch bedingt bzw. verursacht“ sind (Zobel & Maier, 2004). Eine Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und eine reduzierte Serotoninfunktion an den Thrombozyten werden als erfolgverprechende Endophänotypen angesehen (Zobel & Maier, 2004). Ebenfalls ist der Hippocampus, welcher der neurotoxischen Wirkung der Glukokortikoide unterliegt, eine wichtige Hirnstruktur im Zusammenhang mit depressiven Störungen (McKinnon et al., 2009). Eine Schädigung des Hippocampus, bedingt durch eine in der Depression vorliegende erhöhte Glukokortikoidkonzentration, wird als ursächlich für die kognitiven Defizite depressiver Patienten postuliert.

Die vorliegende Arbeit wird als erste die Relevanz dieser drei depressionsrelevanten biologischen Parameter 5-HTTLPR, HPA-Achsen-Dysfunktion (Morgen-Speichelcortisol und Cortisolwerte im Dex/CRH-Test) und Hippocampusvolumen anhand einer Stichprobe untersuchen. Wäre es möglich, der Depression biologische Korrelate zuzuordnen, könnte eine Depression

zukünftig neben der Symptomklassifikation anhand eines Musters biologischer Parameter klassifiziert werden.

In einem ersten Schritt sollen daher die Assoziation der biologischen Parameter mit der unipolaren Depression in einer Stichprobe gesunder Kontrollpersonen und unipolar depressiver Patienten getestet werden.

In einem zweiten Schritt wird geprüft, wie die biologischen Parameter miteinander assoziiert sind. Als ein Beispiel sei hier die intensive Forschung zur Vermittlung des Zusammenhangs zwischen genetischen Faktoren und der Entwicklung einer Depression aufgeführt. Metaanalysen belegen zunehmend die Assoziation des Serotonin-Transporter-Polymorphismus (5-HTTLPR) mit depressiven Störungen. Unklar ist bisher jedoch, über welchen Mechanismus der 5-HTTLPR mit der depressiven Störung verknüpft ist. Einige Studien, die vor allem den Trier-Social-Stress-Test (TSST), der aus einer Vorbereitungszeit und einer anschließenden Rede vor einem Publikum besteht, verwenden oder basale Speichelcortisol-Werte erheben, belegen eine Assoziation des S-Allels des 5-HTTLPR mit einer höheren Cortisolausschüttung. Ein Dex/CRH-Test im Sinne eines rein physiologischen Stresstests, der weniger anfällig für konfundierende Variablen wie z.B. den individuellen Stressverarbeitungs-kompetenzen ist, wurde bisher kaum durchgeführt.

In einem dritten Schritt soll der Frage nachgegangen werden, ob bereits zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (t_0) oder nach einer Woche (t_1) anhand der drei biologischen Parameter vorhergesagt werden kann, ob eine Besserung der depressiven Symptomatik nach vier bzw. fünf Wochen antidepressiver Therapie eintritt und welche Faktoren am besten die Therapieresponse vorhersagen. Neben der Diagnostik könnten sich Endophänotypen und genetische Varianten in der Zuordnung der Medikation und der Therapiemethode sowie der Vorhersage des Verlaufs der Depression als sinnvoll erweisen (Gottesman & Gould, 2003). Bei der Behandlung mit den gängigen Antidepressiva herrscht beispielsweise noch stets eine erhebliche Heterogenität im Ansprechen auf die Medikation. Es wäre ein bedeutsamer Fortschritt im Sinne einer Optimierung der medikamentösen Versorgung, die Wirkung eines Medikaments anhand eines Genotyps bereits zu Behandlungsbeginn besser vorhersagen zu können. Besonderes Augenmerk wird aktuell auf genetische Varianten gelegt, die Rezeptoren kodieren, welche im Serotoninstoffwechsel eine Rolle spielen. So wurde häufig belegt, dass L-Allel-Träger des 5-HTTLPR, der die Serotonintransporter-Funktion beeinflusst, besser auf eine Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) ansprechen als S-Allel-Träger. Des Weiteren erweist sich ein größeres Hippocampusvolumen konsistent als guter Prädiktor der Therapieresponse.

Die Besonderheit dieser Studie liegt in der homogenen Stichprobe bestehend aus unipolar Depressiven, die mit drei verschiedenen Antidepressiva behandelt wurden, und gesunden Kontrollpersonen, dem Messwiederholungsdesign und der Erhebung von drei depressionsrelevanten biologischen Parametern. Da sowohl die basalen Speichelcortisol-Werte als auch die Challenge-Cortisolwerte im Dex/CRH-Test erhoben wurden, können in der vorliegenden Studie Inkonsistenzen vorheriger Studien, die auf eine unterschiedliche Cortisolerhebung zurückgeführt werden können, diskutiert und näher geklärt werden. Da alle Assoziationen und Interaktion der biologischen Parameter innerhalb einer Stichprobe erfolgen, verringert sich der Einfluss konfundierender Variablen wie z.B. Center-Effekte, Einflüsse unterschiedlicher Therapiemethoden und Umgebungsvariablen, die durch die Untersuchung dieser Fragestellung in verschiedenen Stichproben entstehen.

„Was ist Depression? Es ist die Unfähigkeit zu fühlen, das Gefühl, tot zu sein, während der Körper noch lebt. Es ist die Unfähigkeit, froh zu sein, genau wie man unfähig ist, traurig zu sein. Ein depressiver Mensch wäre höchst erleichtert, wenn er traurig sein könnte.“
(Fromm, 1982, S. 193)

2. Depression

Die folgenden Abschnitte beschäftigen sich mit der Definition und der Diagnose von depressiven Erkrankungen. Im Folgenden wird mit dem Begriff Depression bzw. depressive Störung die depressive Störung im Sinne der „depressiven Episode“ nach ICD-10 bzw. der „Major Depression“ laut DSM-IV bezeichnet (siehe Kapitel 2.2).

Neben Informationen zur Epidemiologie werden verschiedene psychologische Modelle zur Ätiologie der Depression vorgestellt. Diese werden als wichtig erachtet, da eine genetische Disposition für die Entwicklung einer Depression meist nur im Zusammenspiel mit kritischen Lebensereignissen oder sonstigen psychosozialen Bedingungen zum Ausbruch der Störung führt. Da diese Arbeit den Fokus auf biologische Korrelate der Depression legt, soll auf die in dieser Studie relevanten biologischen Faktoren in den einzelnen Kapiteln vertieft eingegangen werden. Neben dem Verlauf depressiver Störungen soll hier auch auf das Konzept der Endophänotypen eingegangen werden.

2.1 Begriffsbestimmung

Depressionen gehören zu den affektiven Störungen, die besonders gekennzeichnet sind durch eine Beeinträchtigung der Stimmung, der Gefühlswelt, des Antriebs und der Interessen (Davison & Neale, 1996; Hautzinger & de Jong-Meyer, 2002).

Bereits die Erklärung des Wortes Depression im Duden deutet auf Hauptsymptome der Störung hin: *„De|pres|si|on, die; -, -en [frz. *dépression* = Niederdrückung, Senkung]“* (Duden, 2006).

Genauer aufgeschlüsselt zählen nach der „Internationalen Klassifikation psychischer Störungen- ICD-10“ (Dilling et al., 2008) heutzutage eine gedrückte Stimmung, eine Verminderung von Aktivität und Fähigkeit zu Freude, mangelnde Konzentration, Schlafstörungen, Schuldgefühle, Selbstwertproblematik, Müdigkeit, Veränderungen des Gewichts, psychomotorische Hemmung und Libidoverlust zu den Hauptsymptomen einer depressiven Episode (Dilling, Mombour, & Schmidt, 2008). Zu beachten ist, dass sich eine Depression durch unterschiedli-

che Kombinationen dieser Symptome darstellen kann: „*Trauer und resignierte Hoffnungslosigkeit oder Erregung und Verzweiflung können vorherrschen*“ (Bleuler, 1969, S. 71). Charakteristisch ist jedoch, dass bei einer Depression körperliche und psychologische Symptome zeitgleich auftreten (Hautzinger & de Jong-Meyer, 2002).

Historisch gesehen verstand schon Aristoteles die Seele als untrennbar verbunden mit dem Körper. Affekt verstand er als Bewegungen der Seele, die von Lust oder Schmerz begleitet werden (Seidl, 1995). In der antiken Viersäftelehre sah man seelische Erkrankungen in dem gestörten Fluss der Körperflüssigkeiten begründet. Melancholie war demnach eine körperliche Störung des schwarzen Gallenflusses und wurde als mutlos-trauriger Zustand beschrieben (Laux, 1996). Kraepelin brachte in der Neuzeit erstmals alle affektiven Störungen miteinander in Beziehung. Er ordnete die verschiedenen Arten der Melancholie neben den Manien und „dem ganzen Gebiet des sogenannten periodischen und zirkulären Irreseins“ in das „manisch-depressive Irresein“ ein. Dabei wies er bereits auf die Erbllichkeit affektiver Störungen hin (Kraepelin, 1913).

Im Laufe des letzten Jahrhunderts veränderten sich das Verständnis und die Klassifikation der Depression erheblich. Bis zur Einführung der Diagnostiksysteme „ICD-10“ und „DSM“ (Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen) hielt sich lange die Unterscheidung in psychogene, somatogene und endogene Depression. Diese Definitionen waren stark an der Ätiologie der Störung orientiert. Während der psychogenen Depression ein Auslöser wie z.B. ein belastendes Lebensereignis zugeordnet werden konnte, wurde die endogene Depression als anlagebedingt angesehen und nicht in einen Kausalzusammenhang mit belastenden Ereignissen oder sonstigen psychosozialen Bedingungen gebracht (Möller, 2001). Der somatogenen Depressionen wurden physiologisch nachweisbare Auslöser wie z.B. eine Schilddrüsenfehlfunktion zugeordnet. Diese Gruppen, besonders die endogene und die psychogene Depression, wurden hinsichtlich der Behandlungsmethode, des Verlaufs der Erkrankung und der Ätiopathogenese lange Zeit als eigenständige Störungen angesehen (Berger & van Calker, 2004). Da durch eine Reihe von Forschungsergebnissen deutlich wurde, dass diese drei Faktoren in unterschiedlichem Maß bei fast allen Depressionsformen eine Rolle spielen, wurde die Dreiteilung zugunsten eines bio-psycho-sozialen Modells aufgegeben, welches in Kapitel 2.7 näher erläutert werden soll. Depressionen, denen ein somatogener Faktor zugrunde liegt, werden allerdings weiterhin in der Diagnostik unter dem Punkt „medizinischer Krankheitsfaktor“ berücksichtigt (siehe Kapitel 2.2).

2.2 Diagnostik depressiver Störungen

Die in Deutschland gebräuchlichen Klassifikationssysteme psychischer Störungen sind die Systeme „Internationale Klassifikation psychischer Störungen“ (ICD-10) (Dilling, Mombour, & Schmidt, 2008) und „Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen IV“ (DSM-IV) (Saß et al., 2003). Die heutige Klassifikation der Depressiven Störung, die per ICD-10 und DSM-IV vorgenommen wird, ist rein an klinischen Symptomen wie Schweregrad, Verlaufsform und psychosozialen Faktoren orientiert. Die Diagnostik ist somit deskriptiv und international vergleichbar.

Beide Klassifikationssysteme ordnen die depressiven Störungen den affektiven Störungen zu. Affektive Störungen werden nach ICD-10 unterteilt in manische, bipolare, depressive, rezidivierende und anhaltend affektive Störungen. Zu beachten ist, dass auch bei anderen Störungen wie z.B. der Schizophrenie depressive Symptome auftreten können (Dilling, Mombour, & Schmidt, 2008). Da diese Arbeit einzig unipolar depressive Patienten untersucht, soll Abbildung 1 eine Übersicht über die diagnostischen Kriterien der depressiven Episode nach ICD-10 geben, welche der nach DSM-IV stark gleicht (Hautzinger & de Jong-Meyer, 2002).

Symptome der depressiven Episode (nach ICD-10)

Hauptsymptome

- ① Gedrückte Stimmung
- ② Interessen-/Freudlosigkeit
- ③ Antriebsstörung

2 oder 3 müssen vorhanden sein, um die ICD-Diagnose „depressive Episode“ zu stellen.
Dauer: mindestens 2 Wochen

Andere häufige Symptome

- ① Konzentration ↓
- ② Selbstwertgefühl ↓
- ③ Schuldgefühl
- ④ Zukunftsperspektiven ↓
- ⑤ Selbstschädigung
- ⑥ Schlafstörung
- ⑦ Appetitverminderung

2–4 müssen zusätzlich zu den Hauptsymptomen vorhanden sein, um die ICD-Diagnose der „depressiven Episode“ zu stellen.

Somatisches Syndrom

- ① Interessenverlust/Anhedonie
- ② Mangelnde Gefühlsbeteiligung
- ③ Frühmorgendliches Erwachen
- ④ Morgentief
- ⑤ Psychomot. Hemmung/Agitation (objektiv)
- ⑥ Appetitverlust
- ⑦ Gewichtsverlust (5% des verg. Monats)
- ⑧ Libidoverlust

Mindestens 4 müssen vorhanden sein.

Abbildung 1: Symptome der depressiven Episode nach ICD-10 aus Möller (2001)

Es wird anhand der Anzahl vorliegender Symptome und der Beeinträchtigung des Patienten, gemessen an der Schwierigkeit des Patienten, Aktivitäten fortzusetzen, unterschieden zwischen einer leichten, einer mittelgradigen oder einer schweren depressiven Episode. Die schwere Episode ist zusätzlich begleitet durch Suizidgedanken und einem Verlust des Selbstwertgefühls (Dilling, Mombour, & Schmidt, 2008). Wichtig für die Differentialdiagnose einer affektiven Störung ist die Dauer der Symptome (für eine depressive Episode müssen sie mindestens zwei Wochen vorliegen) und der Ausschluss der Verursachung durch eine körperliche Erkrankung wie z.B. einer Schilddrüsenfunktionsstörung oder durch den direkten Einfluss von Medikamenten, Drogen oder Alkohol (medizinischer Krankheitsfaktor).

Bei der Auflistung der Symptome wird ein theoretisches Problem dieser beschreibenden Klassifikationssysteme offensichtlich: Innerhalb einer psychiatrischen Diagnose werden Patienten mit ganz unterschiedlichen Merkmalen und Symptomkonstellationen zusammengefasst, so dass gerade bei der Depression heterogene Symptombilder existieren.

2.3 Epidemiologie

„Volkskrankheit Depression“ titelte eine deutsche Zeitschrift 2005 (Stern, 2005) und traf damit genau den Kern. Depressive Störungen gehören neben den Angststörungen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen im Erwachsenenalter (Berger & van Calker, 2004). Prävalenz- und Inzidenzraten schwanken jedoch stark je nach Art des Untersuchungsverfahrens und der verwendeten Diagnostik (Berger & van Calker, 2004). 20 % der Menschen leiden in ihrem Leben mindestens einmal unter einer depressiven Störung (Wittchen et al., 1995). Verschiedenen Punktprävalenzstudien zufolge sind in Deutschland 2-3 % der Männer und 4-7 % der Frauen erkrankt (Hautzinger, 1996)

Die 12-Monats-Prävalenz depressiver Störungen Erwachsener in Deutschland beträgt nach den Ergebnissen des Bundesgesundheits surveys 10,7 % (Jacobi et al., 2004). Das bedeutet, dass in Deutschland mindestens vier Millionen Bundesbürger pro Jahr von einer depressiven Episode betroffen sind. Frauen sind mit 14 % häufiger betroffen als Männer mit 7,5 % (Jacobi et al., 2004). Auch andere Studien berichten, dass Frauen häufiger unter einer depressiven Störung leiden als Männer (Davison & Neale, 1996). Angaben zur Lebenszeitprävalenz schwanken hingegen erheblich. So geben Andrade et al. (2003) Lebenszeitprävalenzen zwischen 3 % und 16,9 % an, wobei zu beachten ist, dass der niedrige Wert von 3 % in Japan erhoben wurde. Europäische Länder liegen im Durchschnitt höher. In den USA finden Kessler et al. (2003) eine Lebenszeitprävalenz von 16,2 %, Jacobi et al. (2004) finden für Deutschland eine Lebenszeitprävalenz von 17,1 %.

Nach Andrade et al. (2003) liegt das Durchschnittsalter für den Krankheitsbeginn in den meisten Ländern bei 20-25 Jahren. Andere Ergebnisse deuten eher auf ein höheres durchschnittliches Ersterkrankungsalter hin, das zwischen 30 und 45 Jahren liegt (Möller et al., 2001). Insgesamt kann gesagt werden, dass das Ersterkrankungsalter meist im mittleren Erwachsenenalter anzusiedeln ist. Abbildung 2 gibt eine Übersicht über das Ersterkrankungsalter in verschiedenen Ländern.

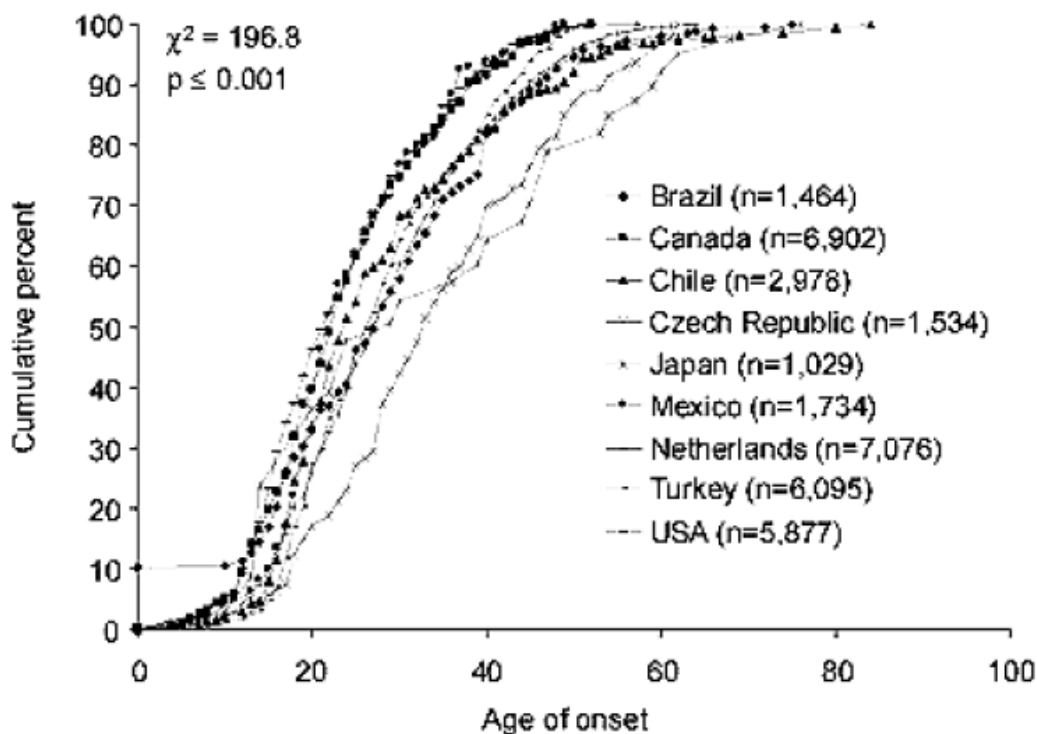


Abbildung 2: Ersterkrankungsalter der Depression verschiedener Länder nach Andrade et al. (2003)

Obwohl jeder fünfte Patient in der Allgemeinarztpraxis in Deutschland die Kriterien einer depressiven Störung erfüllt, wird davon nur ein Bruchteil erkannt und angemessen behandelt (Wittchen et al., 2001). Man kann zusätzlich davon ausgehen, dass ca. 50 % der behandlungsbedürftigen Depressiven gar keinen Arzt konsultieren (Wittchen, Holsboer, & Jacobi, 2001). Von weiterem Interesse ist die Messung einer Krankheitslast, die durch eine Erkrankung entsteht. Die Krankheitslast lässt sich mit einem speziellen Indikator, der Disability Adjusted Life Years (DALY), messen. Er bezeichnet die Zahl der Jahre, die einem Menschen „verloren gehen“, weil er beispielsweise an einer bestimmten Krankheit verfrüht stirbt oder durch gesundheitliche Beschwerden stark beeinträchtigt ist. Unipolare Depressionen sind laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Ländern mit einem mittleren oder hohen Einkommen die Nr.

1 der DALYs; im Mittel auf Platz drei aller Länder (WHO, 2004) (siehe Tabelle 1). Schätzungen der WHO gehen davon aus, dass depressive Störungen bis zum Jahr 2020 neben den koronaren Herzkrankheiten weltweit die führende Ursache für vorzeitigen Tod und durch Behinderung eingeschränkte Lebensjahre sein werden (Murray & Lopez, 1996).

Tabelle 1: Disability Adjusted Life Years (DALYs) verschiedener Erkrankungen weltweit und getrennt in einkommensstarke und -schwache Länder (WHO, 2004)

World			Low-income countries ^a		
Disease or injury	DALYs (millions)	Per cent of total DALYs	Disease or injury	DALYs (millions)	Per cent of total DALYs
1 Lower respiratory infections ^b	94.5	6.2	1 Lower respiratory infections	76.9	9.3
2 Diarrhoeal diseases	72.8	4.8	2 Diarrhoeal diseases	59.2	7.2
3 Unipolar depressive disorders	65.5	4.3	3 HIV/AIDS	42.9	5.2
4 Ischaemic heart disease	62.6	4.1	4 Malaria	32.8	4.0
5 HIV/AIDS	58.5	3.8	5 Prematurity and low birth weight	32.1	3.9
6 Cerebrovascular disease	46.6	3.1	6 Neonatal infections and other ^b	31.4	3.8
7 Prematurity and low birth weight	44.3	2.9	7 Birth asphyxia and birth trauma	29.8	3.6
8 Birth asphyxia and birth trauma	41.7	2.7	8 Unipolar depressive disorders	26.5	3.2
9 Road traffic accidents	41.2	2.7	9 Ischaemic heart disease	26.0	3.1
10 Neonatal infections and other ^b	40.4	2.7	10 Tuberculosis	22.4	2.7
Middle-income countries			High-income countries		
1 Unipolar depressive disorders	29.0	5.1	1 Unipolar depressive disorders	10.0	8.2
2 Ischaemic heart disease	28.9	5.0	2 Ischaemic heart disease	7.7	6.3
3 Cerebrovascular disease	27.5	4.8	3 Cerebrovascular disease	4.8	3.9
4 Road traffic accidents	21.4	3.7	4 Alzheimer and other dementias	4.4	3.6
5 Lower respiratory infections	16.3	2.8	5 Alcohol use disorders	4.2	3.4
6 COPD	16.1	2.8	6 Hearing loss, adult onset	4.2	3.4
7 HIV/AIDS	15.0	2.6	7 COPD	3.7	3.0
8 Alcohol use disorders	14.9	2.6	8 Diabetes mellitus	3.6	3.0
9 Refractive errors	13.7	2.4	9 Trachea, bronchus, lung cancers	3.6	3.0
10 Diarrhoeal diseases	13.1	2.3	10 Road traffic accidents	3.1	2.6

2.4 Verlauf und Therapie der depressiven Störung

Häufig genanntes Ziel der Therapie depressiver Störungen ist die Remission im Sinne einer Abwesenheit von depressiven Symptomen (Anseau et al., 2009). In der Tat ist es so, dass Betroffene ohne vollständige Remission mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einen Rückfall erleiden (Pintor et al., 2004) und kürzere symptomfreie Intervalle erleben (Judd et al., 2000). Eine Studie konnte zeigen, dass Patienten, die innerhalb eines Dreimonats-Intervalls nicht respondi-erten, dreimal häufiger innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren einen Rückfall erlebten (Simon, 2000).

Auch steigt das Risiko des Auftretens einer neuen Episode mit der Anzahl vorheriger Episoden (Kessing et al., 1998). Solomon et al. (2000) gaben in ihrer Studie an, dass diese Wahrscheinlichkeit mit jeder neuen Episode um 16 % steigt. Erwähnenswert ist weiterhin, dass die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient auf die Behandlung reagiert, scheinbar durch viele Faktoren beeinflusst wird. So scheinen ein höherer sozioökonomischer Status und ein gutes soziales Netz, wobei hier das Zusammenleben mit einem Ehepartner stark betont wird, die Responderate positiv zu beeinflussen (Swindle et al., 1998; Szadoczky et al., 2004; Trivedi et al., 2006). Entscheidend für die anhaltende Symptombefreiung nach der Remission ist ebenfalls das schnelle Einsetzen der Remission von der depressiven Episode (Szadoczky et al., 2004). Da die Remissionsrate der depressiven Störung mit 17-35 % sehr niedrig ist (Anseau et al., 2009; Nierenberg et al., 1999; Nierenberg & Wright, 1999), weisen Kennedy et al. (2004) darauf hin, dass die meisten Patienten nach einer schweren, akuten depressiven Episode subsyndromale Symptome erleben, die persistierend sind. 20-25 % der Patienten erleben einen chronischen Verlauf, der von klinischer Bedeutung ist, da diese Patienten oft einer Langzeitbehandlung und zusätzlicher prophylaktischer Maßnahmen bedürfen (Mueller & Leon, 1996). Zur Therapie der depressiven Störung besteht heute Einigkeit darüber, dass die Kombination von Pharmakotherapie und Psychotherapie die besten Resultate in der Behandlung von mittelschweren bis schweren Depressionen hervorbringt (Costa et al., 2006; Meeuwissen et al., 2008). Casacalenda et al. (2002) konnten in ihrer Metaanalyse zeigen, dass psychiatrische Pharmakotherapie und Psychotherapie (vorwiegend kognitive und interpersonelle Therapie) zweimal so effektiv in der Behandlung depressiver Symptome sind wie die Kontrollbedingungen. Die mittlere Remissionsrate lag für die medikamentöse Therapie sowie für die Psychotherapie bei ca. 46 % und für die Kontrollbedingungen bei 24 %.

2.5 Psychosoziale Modelle der Ätiopathogenese

Es gibt eine Fülle von Ätiologiemodellen der Depression, die sehr unterschiedliche Schwerpunkte setzen: von psychoanalytischen Modellen, die eine frühe Fehlentwicklung in der Kindheit als ursächlich annehmen, hin zu Modellen, die genetische Faktoren als determinierend ansehen. Wissenschaftlich hinreichend belegt ist die genetische Belastung in der Ätiologie der depressiven Störung (Brakemeier et al., 2008). Allerdings scheint dort allein die Vulnerabilität vererbt zu sein. Verschiedene Vulnerabilitäts-Stress-Modelle besagen, dass sich eine depressive Störung erst durch das Zusammenwirken von einer Disposition, wie z.B. einer genetischen Vulnerabilität, und von auslösenden Faktoren entwickelt. Es ist allerdings noch nicht hinreichend geklärt, wie diese Faktoren zusammenspielen und wie einzelne Faktoren in

übergreifende Modelle integriert werden können. Heutzutage wird von einem bio-psycho-sozialen Modell der Depressionsentstehung ausgegangen, das biologische, neurobiologische sowie psychosoziale Vulnerabilitäten und Stressoren berücksichtigt (Brakemeier, Normann, & Berger, 2008).

Auch wenn diese Arbeit den Schwerpunkt auf die Untersuchung des Einflusses biologischer Parameter auf die Entwicklung und den Verlauf der depressiven Störung legt, sollen vor dem Hintergrund des heutzutage postulierten bio-psycho-sozialen Modells hier kurz die Annahmen der kognitiven Verhaltenstherapie und der psychodynamischen Therapie vorgestellt werden. Ätiologiemodelle, die sich auf Störungen des Cortisolhaushaltes, der Neuroplastizität oder auf eine genetische Vulnerabilität stützen, werden in den folgenden Kapiteln vertieft behandelt.

2.5.1. Psychodynamische Modelle

Psychodynamische Modelle gehen von einer frühen interaktionellen psychischen Fehlentwicklung im Kindesalter aus. Nach Freud durchläuft ein Kind bis zur Jugend mehrere psychosexuelle Phasen. Die Lösung der in den jeweiligen Entwicklungsphasen auftretenden Konflikte bedeutet einen weiteren wichtigen Schritt in der Persönlichkeitsentwicklung (P. Miller, 1993). Für die Entstehung einer depressiven Störung ist nach psychoanalytischen Theorien die orale Phase von besonderer Wichtigkeit. Durch eine unzureichende oder übermäßige Bedürfnisbefriedigung in der oralen Phase bleibt der depressive Patient auf dem Niveau der oralen Phase "stehen". Er ist somit für die Erhaltung seines Selbstwertgefühls im starken Maße von anderen abhängig und versucht, reale oder fantasierte Verluste zu vermeiden (Freud, 1917). Durch ein stark „klammerndes“ Verhalten werden Partner oft in die Flucht getrieben, so dass der Verlust real wird. Folge ist der soziale Rückzug und eine Kränkung des depressiven Patienten. Die aufgrund von Ablehnung entstehenden Wutgefühle richtet der Depressive nach modernen psychoanalytischen Modellen gegen sich (von Selbstvorwürfen bis zum Suizid). Einer Frustration folgt somit Wut, die nicht nach außen gerichtet wird, sondern gegen sich selbst. Diese Theorie ist allerdings nicht unumstritten (Weissman et al., 1971), da manche Depressive anderen gegenüber auch sehr aggressiv auftreten. Nach Bibring (1953) ist besonders das Erleben von Hilflosigkeit und von Verlusterlebnissen für die Entwicklung einer depressiven Episode wichtig. Hier zeigt sich deutlich die Schnittmenge der psychoanalytischen Theorie mit den im nachfolgenden Kapitel vorgestellten kognitiven Verhaltenstherapien.

2.5.2 Kognitive Verhaltenstherapie

Die kognitive Verhaltenstherapie integriert lerntheoretische, kognitive und Hilflosigkeitstheorien. Die Genese der unipolaren Depressionen lässt sich demnach wie folgt zusammenfassen: „Unipolare Depressionen entstehen, wenn bei einem Individuum situative Auslöser auf eine Konstellation aus realitätsfremden, verzerrten, negativen Kognitionen treffen, die mit gelernter Hilflosigkeit und Verhaltensdefiziten sowie mit einem Mangel an positiv verstärkenden Aktivitäten gepaart ist“ (Brakemeier & Hautzinger, 2007, S. 333).

Lerntheoretische Modelle gehen hauptsächlich von der Verstärker-Verlust-Theorie aus (Lewinsohn et al., 1979). Durch einen Mangel an positiver Verstärkung (z.B. sozialer Zuwendung) ist die Entwicklung bzw. die Aufrechterhaltung einer depressiven Episode wahrscheinlicher. Die durch die depressive Entwicklung häufig vorerst ausgelöste Unterstützung wandelt sich mit der Zeit in Abwendung der Bezugspersonen um. Kurzfristig wird die depressive Entwicklung nach dieser Theorie sogar durch Zuwendung verstärkt (sekundärer Krankheitsgewinn für den Erkrankten). Durch den Wegfall positiver Verstärker kommt es langfristig zu einem Rückzug des depressiven Patienten (Coyne, 1976). Der Teufelskreis aus Rückzug und Verstärkerverlust wird therapeutisch durch den Aufbau positiver Aktivitäten durchbrochen.

Kognitive Modelle gehen davon aus, dass depressive Erkrankungen durch kognitive Störungen ausgelöst werden. Besonders hervorzuheben ist hier die kognitive Triade, welcher eine negative Sicht über sich, über die anderen und über die Welt zugrunde liegt (Beck, 1963). Beck beschreibt negative Schemata als sich immer wieder aufdrängende negative Gedanken, die charakterisiert sind durch ein hohes Maß an Dysfunktionalität. Als einige Beispiele für systematische Denkfehler seien die willkürliche Schlussfolgerung („Er hat heute keine Zeit für mich, also mag er mich nicht.“), die Übergeneralisierung („Keiner mag mich.“) und das dichotome Denken im Sinne des Schwarz-Weiß-Denkens aufgeführt. Latent vorhandene negative Konzepte können durch aktuelle Erfahrungen reaktiviert werden und dann zu depressiven Symptomen führen. Eine fehlerhafte Informationsverarbeitung und kognitive Fehler halten die negativen Konzepte des Depressiven aufrecht.

Nach der „Theorie der erlernten Hilflosigkeit“ von Seligman (1975) kommt es zu depressiven Reaktionen, wenn eine Person zu der Überzeugung gelangt, keine Kontrolle über Ereignisse zu haben. Die Erweiterung dieser Theorie, die „Hoffnungslosigkeitstheorie“, besagt, dass nur Individuen mit bestimmten Attributionsstilen beim Erleben einer unkontrollierbaren Situation mit Hoffnungslosigkeit reagieren (Abramson et al., 1978). Demnach sind globale, stabile und interne Attributionsschemata besonders ungünstig. Menschen mit einem solchen Attributionsstil erklären z.B. Versagen einzig als eigenes Verschulden, als ein generelles und unverän-

derliches Problem. Der Zusammenhang zwischen dysfunktionalen Denkstilen, dem Verlust von Verstärkung und depressiven Störungen gilt mittlerweile als gesichert; offen bleibt jedoch die Frage nach der Kausalität (Berger & van Calker, 2004; Hautzinger, 2005).

2.5.3 Kritische Lebensereignisse

Da im Zusammenhang mit dem hier untersuchten Genotyp 5-HTTLPR häufig kritische Lebensereignisse (KLE) untersucht werden, soll hier ebenfalls kurz auf den Einfluss der KLE auf die Entstehung einer depressiven Störung eingegangen werden. Ein kritisches Lebensereignis ist nach Filipp (1995) „*ein Eingriff in das Passungsgefüge zwischen Person und Umwelt, gekoppelt mit emotionaler Nicht-Gleichgültigkeit*“ (S. 9). Häufig werden sie retrospektiv als Einschnitte im Lebenslauf betrachtet. KLE sind meist stressreich, müssen aber nicht nur negativ sein. So fallen z.B. auch eine Heirat oder die Geburt eines Kindes in die Kategorie der KLE. Unterschieden wird zwischen non-normativen KLE wie z.B. einer schweren Erkrankung und normativen Ereignissen, die durch soziale oder biologische Normierung an ein spezifisches Alter gebunden sind (Schuleintritt) und historischen Ereignissen, die nur eine bestimmte Kohorte betreffen (Krieg) (Christiansen, 2007).

Die Entwicklung einer depressiven Störung als Folge des Erlebens eines oder mehrerer kritischer Lebensereignisse (KLE) geschieht meist innerhalb eines Monats nach dem Erleben des KLE (Kendler et al., 1998; Uher & McGuffin, 2008). Die Wahrscheinlichkeit, eine depressive Episode zu entwickeln, steigt mit der Anzahl erlebter KLE innerhalb eines Monats. So liegt sie beim Erleben von einem KLE bei 3,4 %, bei drei KLE schon bei 23,8 % (Kendler et al., 1998). Besonders einschneidende Erlebnisse gehen mit einem erhöhten Risiko einer depressiogenen Reaktion einher (Kendler, Karkowski, & Prescott, 1998).

Wichtig ist, dass nicht das Erleben kritischer Lebensereignisse oder das Ausmaß des Stressors an sich Depressionen verursacht, sondern dass vielmehr die Wahrnehmung und der Umgang mit Stress, unter anderem prädisponiert durch biologische Parameter, entscheidend sind. So berichten Personen mit höheren Neurotizismuswerten eine größere Anzahl von daily hassles (alltäglichen Belastungen, die als negativ empfunden werden wie z.B. das Stehen im Stau, Schriftliches zu erledigen, eine Diskussion mit dem Ehepartner) und empfinden diese als belastender (De Jong et al., 1999). Demgegenüber steht das Prinzip der Resilienz, welches die Fähigkeit eines Menschen bezeichnet, Krisen durch den Rückgriff auf persönliche und sozial vermittelte Ressourcen zu meistern, ohne dabei z.B. eine depressive Störung zu entwickeln (Feder et al., 2009).

2.6 Endophänotypen: eine biologisch orientierte Klassifikation psychiatrischer Störungen

Die Klassifikation aller psychischen Störungen beruht bisher auf Symptomen und verzichtet weitestgehend darauf, Ursachen der Störung zu identifizieren (Zobel & Maier, 2004).

In den letzten Jahren hingegen rückte im Zuge der Untersuchung genetischer Ursachen psychischer und physischer Erkrankungen das Konzept der Endophänotypisierung, das psychische Störungen als neurobiologisch mitbedingt oder verursacht ansieht, immer mehr in den Fokus (Puls & Gallinat, 2008). Im Gegensatz zu den klassischen Phänotypen konstituieren sich Endophänotypen über zugrundeliegende Hirnfunktionen und ihre pathologischen Veränderungen, die neurophysiologisch, biochemisch, endokrinologisch, neuroanatomisch oder neuropsychologisch sein können (Gottesman & Gould, 2003). Abbildung 3 zeigt den Unterschied zwischen dem klassischen diagnoseorientierten Ansatz und der Endophänotypstrategie.

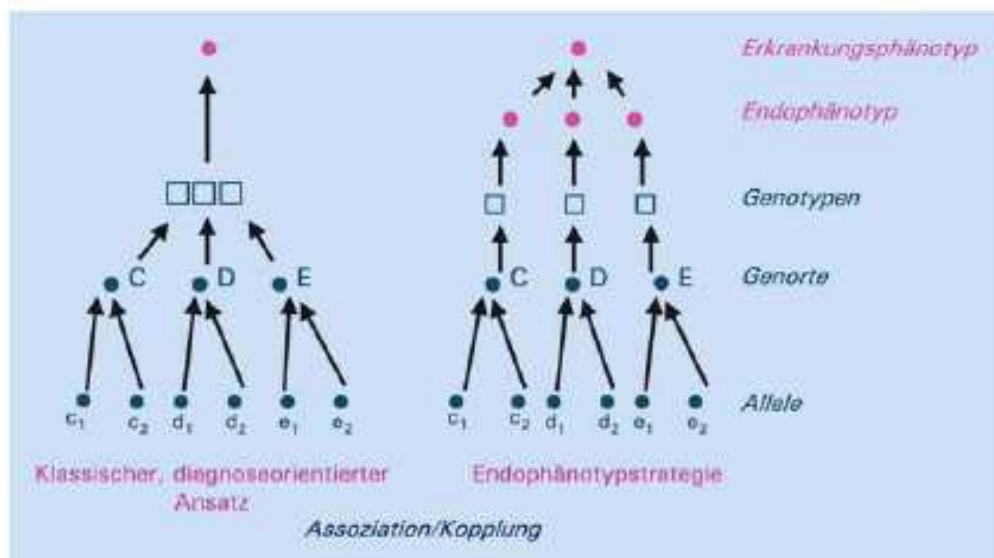


Abbildung 3: Alternative Modelle für Phänotyp-Genotyp-Beziehung nach Zobel & Maier (2004)

Neurobiologische Veränderungen jeder Art wären nicht länger nur Korrelate der Störung, sondern Verursacher (Zobel & Maier, 2004). Neurobiologischen Veränderungen liegen zu einer höheren Wahrscheinlichkeit genetische Faktoren zugrunde als dies bei dem diagnostischen Phänotyp der Fall ist und können somit eher eine genetische Vulnerabilität widerspiegeln (Gottesman & Gould, 2003).

Zobel & Maier (2004) beschreiben das Konzept wie folgt: „Entscheidend ist dabei, dass der Endophänotyp einen Teilaspekt der heterogenen Pathophysiologie der Erkrankung abbildet;

von geringerer Bedeutung ist seine Spezifität und Sensitivität in Bezug auf die psychopathologisch definierte Störung“ (S.205).

Psychische Störungen könnten dementsprechend zukünftig neben der Symptomklassifikation anhand eines Musters biologischer Parameter klassifiziert werden und die Suche nach genetischen Ursachen somit durch eine Reorganisation der Klassifikation psychischer Störungen vorangetrieben werden (Gottesman & Gould, 2003). Endophänotypen könnten in der Diagnose psychischer Störungen, dem Erkennen der Vulnerabilität gesunder Verwandter, der Zuordnung der Medikation und Therapiemethode und der Vorhersage des Verlaufs der Störung sinnvoll sein (Gottesman & Gould, 2003). Jedoch ist zu betonen, dass sich die Suche nach Genorten aufgrund der ätiologischen Heterogenität des klinischen Krankheitsphänotyps und der Komplexität des menschlichen Gehirns häufig schwierig gestaltet (Gottesman & Gould, 2003; Zobel & Maier, 2004).

Endophänotypen sind aber nur dann für das Aufspüren eines Vulnerabilitätsgens nützlich, wenn der Endophänotyp genetisch beeinflusst wird, die neurobiologische Veränderung zur Symptomatik der Störung beiträgt und der Endophänotyp direkter von Genen beeinflusst wird als die Erkrankung selbst (Gottesman & Gould, 2003). Ob der Endophänotyp diese Voraussetzungen erfüllt, ist allerdings nur indirekt prüfbar. Häufigkeitsunterschiede zwischen Gesunden und Erkrankten in Assoziationsanalysen und Normabweichungen, die bereits vor dem Ausbruch der Erkrankung bestehen, sowie das gehäufte Auftreten von Erkrankungen innerhalb einer Familie und physiologische Veränderungen wie z.B. die langsamen Augenfolgebewegungen, die auch bei Angehörigen schizophrener Patienten beobachtet werden können, sprechen für den Nutzen eines Endophänotyps (Holzman et al., 1988; Kathmann et al., 2003).

2.7 Biopsychosoziales Genesemodell der Depression

Eine gute Übersicht über die zur Depressionsentstehung und zum Verlauf beitragenden Faktoren geben Brakemeier et al. (2008). Eine Vulnerabilität, verursacht durch das Zusammenspiel biologischer Faktoren (z.B. genetische Risikofaktoren), psychologischer Faktoren (z.B. einer Selbstwertproblematik) und umweltbezogener Faktoren (z.B. Traumata), kann zur Entstehung einer Depression führen falls akute Stressoren vorliegen. Die akute depressive Störung kann remittieren oder bei dem Vorliegen von z.B. Copingdefiziten, kognitiven Dysfunktionen und einem Mangel an Fertigkeiten im Problemlösen im Zusammenspiel mit der genetischen Ausstattung, Defiziten in der Neurotransmission und Dysfunktionen in der biologischen Flexibilität zu einer Chronifizierung der Störung führen. Abbildung 4 stellt das Modell der Depressionsentstehung und Aufrechterhaltung nach Brakemeier et al. (2008) dar.

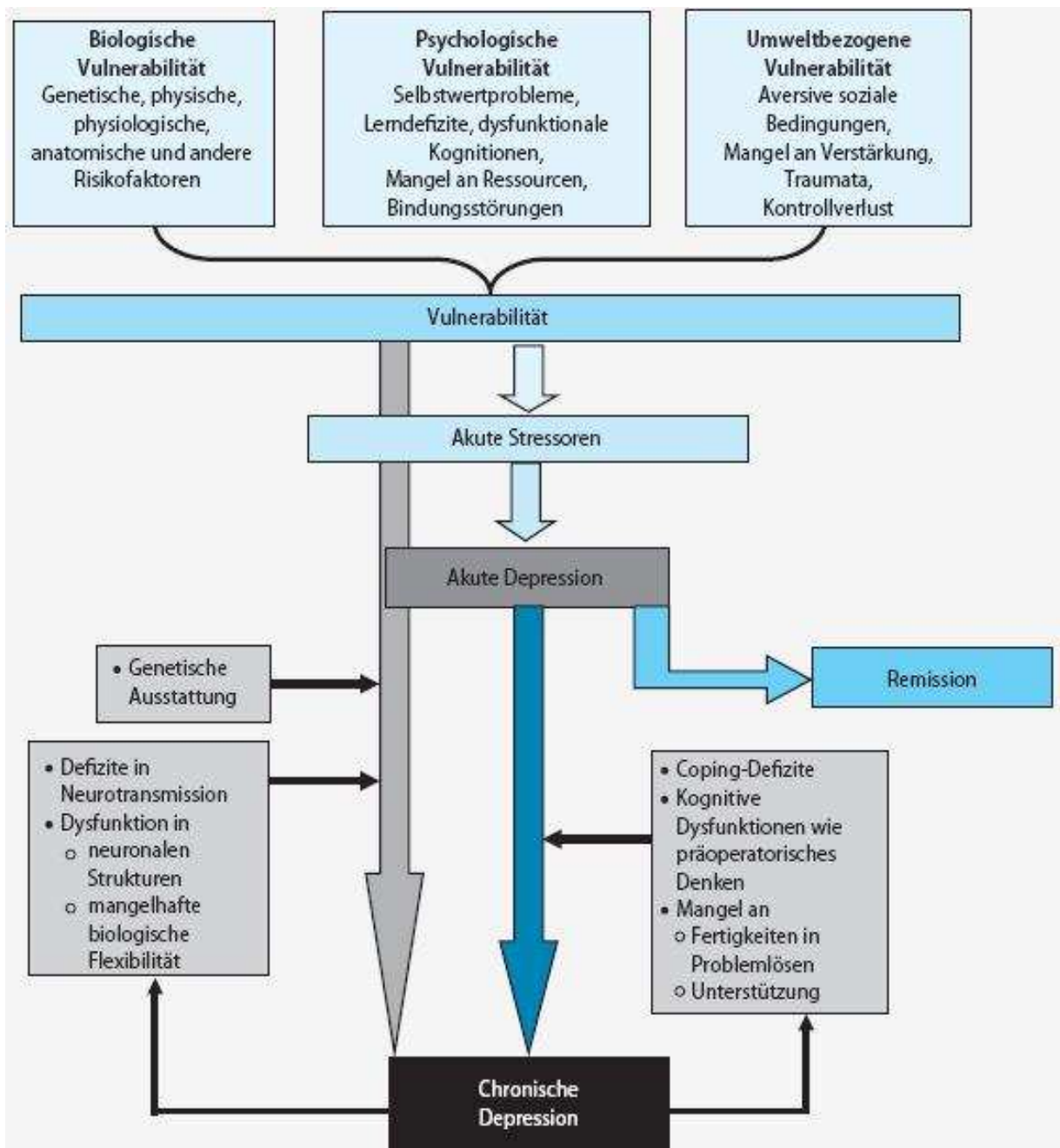


Abbildung 4: Bio-psycho-soziales Genesemodell für Depressionen nach Brakemeier et al. (2008)

Da die vorliegende Arbeit den Fokus auf biologische Aspekte der Depressionsentstehung legt, soll eine weitere Abbildung (Abbildung 5) nach Zobel & Maier (2004) den Zusammenhang des Genotyps mit der letztendlichen Psychopathologie verdeutlichen. Bestimmte genetische Varianten und deren Interaktion führen im Zusammenspiel mit frühen Umweltfaktoren zu einer gewissen Disposition, dem intermediären Phänotyp. Im Zusammenspiel mit ungünstigen Umweltbedingungen (z.B. KLE) kann diese Vulnerabilität zum Ausbruch der Erkrankung führen. Liegen viele Schutzfaktoren und eine protektive Umwelt vor, kommt es weniger wahrscheinlich zum Ausbruch der Erkrankung. Wichtig ist es also demnach, Phänotypen der Erkrankung und deren genetischen Hintergrund aufzuspüren, die diese Vulnerabilität kenn-

zeichnen. Abbildung 5 verdeutlicht die Beziehung zwischen Genen und dem Phänotyp der Erkrankung.

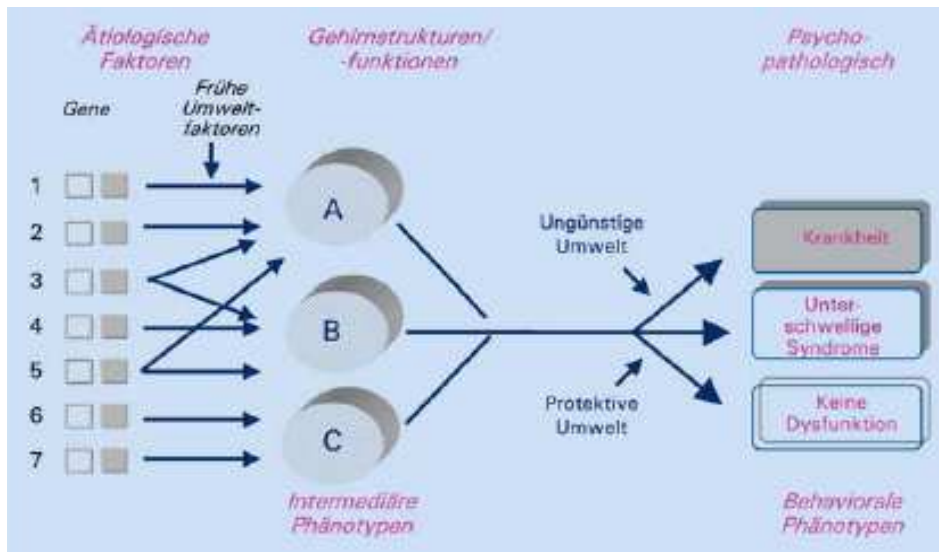


Abbildung 5: Hypothetische Beziehung zwischen Suszeptibilitätsgenen und dem Phänotyp der Erkrankung nach Zobel & Maier (2004)

In Bezug auf die Depression sehen Zobel & Maier (2004) neben einer reduzierten Serotonintransporterfunktion an den Thrombozyten, die HPA-Achsen-Dysregulation und die Veränderungen der Stimmung infolge eines Tryptophanentzugs als erfolgversprechende Endophänotypen an.

3. Neuroendokrinologie der Depression

Das neuroendokrine System, welches eine wichtige Rolle in der Stimmungsregulation spielt, ist bei affektiv erkrankten Patienten häufig gestört. Besonders diskutiert und untersucht werden in diesem Zusammenhang Cortisol und das neuroendokrinologische Feedback-System der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (hypothalamic-pituitary-adrenal axis: HPA-Achse). Dieses Kapitel soll neben einer Einführung in die Funktionsweise der HPA-Achse und der in diesem Zusammenhang viel untersuchten Kortikosteroid-Rezeptor-Hypothese einen Überblick über die Studienlage zur HPA-Achsen-Dysfunktion im Rahmen der depressiven Störung geben.

3.1 HPA-Achse und Kortikosteroid-Rezeptor-Hypothese

Die Funktionen des HPA-Systems wurden sowohl im Hinblick auf die Entstehung als auch auf den Verlauf von psychiatrischen Störungen betrachtet (Heuser, 1998).

Bei der HPA-Achse handelt es sich um eine dreigliedrige Hormonachse, die aus dem hypothalamischen Peptidhormon CRH (Kortikotropin-Releasing-Hormon), dem hypophysären Peptidhormon ACTH (Adrenokortikotropes Hormon) sowie dem Nebennierenrinden-Steroid Cortisol besteht. Die übergeordnete Regulation übernimmt das limbische System, insbesondere der Hippocampus. Die HPA-Achse stellt somit das Bindeglied zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Hormonsystem dar (Truman, 1992). Die hypothalamische Freisetzung des Kortikotropin-Releasing-Hormons (CRH), auch als Kortikotropin-Releasing-Faktor (CRF) bezeichnet, und des Vasopressins führen in der Hypophyse vor allem zur Ausschüttung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH). ACTH stimuliert in der Nebennierenrinde die Ausschüttung von Cortisol. Cortisol unterbindet in dem Kreislauf daraufhin die eigene Ausschüttung durch eine negative Rückwirkung auf die Ausschüttung von CRH und ACTH. Cortisol gehört zur Gruppe der Glukokortikoide, welche immunsuppressiv und entzündungshemmend wirken und somit einen wichtigen Einfluss auf das Immunsystem ausüben (Birbaumer & Schmidt, 1999; Pariante & Miller, 2001). Cortisol beeinflusst des Weiteren den Körperstoffwechsel, den Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Fetthaushalt.

Die Kortikosteroid-Rezeptor-Hypothese liefert Erklärungen zur Funktionsweise der autoregulatorischen Feedbackschleife, die die komplexe HPA-Achsen-Aktivität kontrolliert. Dem CRH fällt innerhalb des HPA-Systems eine besondere Rolle zu. Zu einem „CRH-overdrive“ kommt es dann, wenn anhaltender Stress nicht adaptiert werden kann, also auf molekularer Ebene die Kortikoid-Antwort nicht zu einer Senkung der CRH-Sekretion führt. Diese gestörte Rückkopplung wird in der Forschung der eingeschränkten Funktion oder der zu geringen Anzahl von Kortikosteroid-Rezeptoren zugeschrieben.

Die autoregulatorische Hemmung wird unter durch zirkulierende Kortikosteroide über Mineralokortikoid-Rezeptoren (MR) und Glukokortikoid-Rezeptoren (GR) vermittelt (Holsboer, 2000). MR sind hauptsächlich im Hippocampus zu finden, GR sind in jeder Hirnregion nachweisbar, besonders zahlreich sind sie aber im Hippocampus und Hypothalamus vertreten. Da die MR eine wesentlich höhere Affinität zu Kortikosteroiden aufweisen als die GR, wird vermutet, dass sie unter stressfreien Umständen die Wirkung der Glukokortikoide vermitteln. Bei einem Anstieg des Glukokortikoidspiegels als Reaktion auf Stress oder aufgrund des zirkadianen Zyklus wird GR zum „Hauptvermittler“ der negativen Feedbackschleife (De Kloet et al., 1998; Pariante & Miller, 2001). Es wird davon ausgegangen, dass die Hyperaktivität der

HPA-Achse im Rahmen von affektiven Störungen unter anderem durch die Dichte, die Funktion oder die Sensibilität der kortikoidbindenden Rezeptoren verursacht wird. Die Veränderung der Rezeptordichte bzw. -funktion kann durch einen anhaltenden Hypercortisolismus und damit einhergehend einer Downregulierung der Rezeptordichte (De Kloet et al., 1998) oder einer genetischen Veränderung der Rezeptorstrukturen bzw. -funktionalität verursacht werden (Zobel et al., 2008). Durch diese zahlreichen Veränderung an den Rezeptoren wird die Feedbackschleife beeinträchtigt und die Produktion von Cortisol wird nicht gedrosselt (Holsboer, 2000). Abbildung 6 veranschaulicht die beschriebenen Zusammenhänge.

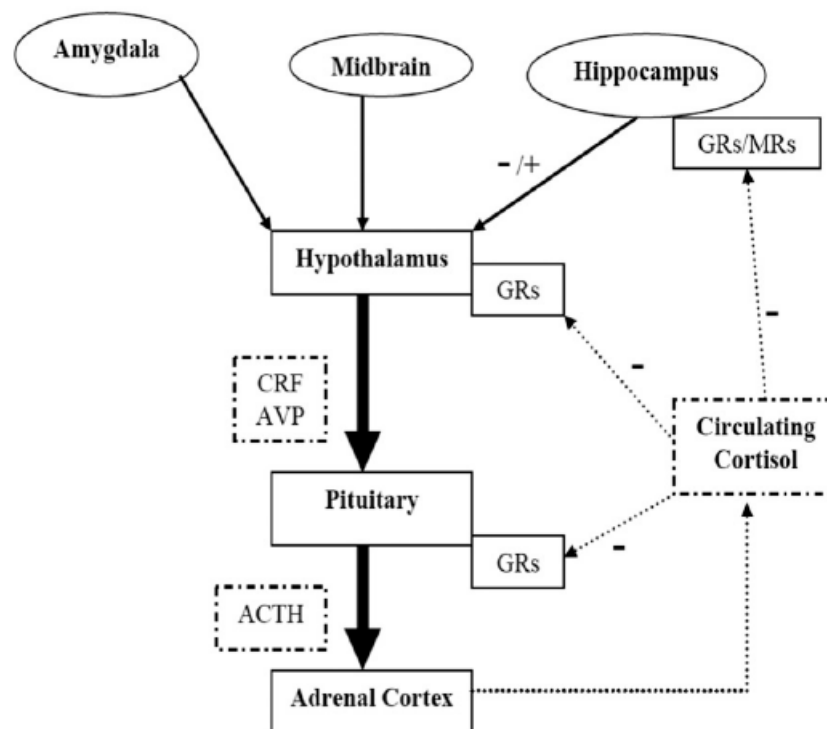


Abbildung 6: Der dreistufige Prozess der HPA-Achse (Juruena et al., 2004)

3.1.1 Der kombinierte Dexamethason-Suppressions-Test (Dex/CRH-Test)

Die meisten Studien, die Veränderungen des HPA-Systems untersuchen, verwenden den kombinierten Dexamethason/CRH-Test (Dex/CRH-Test) (Bardeleben & Holsboer, 1989; Holsboer et al., 1987), der eine Weiterentwicklung des Dexamethason-Suppressionstests (DST) darstellt. Der DST wurde intensiv untersucht als ein Marker der Melancholie (Carroll et al., 1981). Beim DST wird eine geringe Menge Dexamethason um 23.00 Uhr verabreicht, welche bei gesunden Kontrollpersonen aufgrund des Eingreifens in den negativen Feedback-Regelkreis zwischen Nebennierenrinde und Hypothalamus eine Suppression von Cortisol am

nächsten Tag erzeugt (Fountoulakis et al., 2008). Der DST hat jedoch mit 40-50 % eine eher geringe Sensitivität (APA-Task-Force, 1987; Carroll, 1982).

Beim kombinierten DEX/CRH-Test werden dem mit Dexamethason vorbehandelten Probanden am darauffolgenden Tag noch zusätzlich 100 Mikrogramm CRH injiziert und die daraus resultierende ACTH- und Cortisol-Sekretion gemessen (Heuser et al., 1994b; Zobel et al., 2001). Der Dex/CRH-Test ist mit einer Sensitivität von bis zu 80 % besser geeignet, Dysregulationen der HPA-Achse aufzuspüren (Heuser et al., 1994b; Kunugi et al., 2004). Eine genauere Abbildung der HPA-Achsen-Aktivität durch den Dex/CRH-Test gilt als belegt (Deuschle et al., 1998). Der Dex/CRH-Test wird im Abschnitt 10.3.5.1 detailliert dargestellt, da dieses Verfahren eine grundlegende Untersuchungsmethode dieser Arbeit darstellt.

3.2 HPA-Achse und Depression

Sinn der dreigliedrigen Hormonachse mit ihren mehrstufigen Regelkreisen ist es, den Körper in eine dem Stress angemessene Alarmbereitschaft zu versetzen. Die Cortisol-Sekretion soll dabei eine optimale Anpassung des Organismus an die physischen oder psychosozialen Herausforderungen ermöglichen (Burke et al., 2005). Diese Stressreaktion ist sehr individuell und hängt davon ab, ob das Individuum die Situation als Herausforderung oder Bedrohung erlebt und ob das Individuum passende Copingstrategien zum Umgang mit dem Stressor hat (Lazarus & Folkman, 1984). Chronischer Stress und fehlende Strategien zum Umgang mit dem Stress werden häufig durch eine anhaltend erhöhte Aktivität des HPA-Systems begleitet (Croes et al., 1993).

Die Hyperaktivität der HPA-Achse ist einer der stabilsten und konsistentesten Befunde im Zusammenhang mit depressiven Störungen (Mello et al., 2007). Bei Depressiven scheint die Cortisolproduktion unabhängig von der Präsenz eines Stressors chronisch erhöht zu sein. Die erhöhte Cortisol-Sekretion, messbar anhand erhöhter Cortisolwerte in Plasma, Speichel und Urin, und depressiven Störungen gilt als gut belegt (Haskett, 1985; Heuser, Yassouridis, & Holsboer, 1994b; Ising et al., 2005; Markopoulou et al., 2009; Schutter et al., 2004; Stokes, 1995). Hypophyse und Nebennieren sind häufig infolge einer chronischen Hypersekretion von ACTH und Cortisol vergrößert (Nemeroff, 1996). Eine Metaanalyse zeigte, dass depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen in einem Stresstest mit ähnlich hohen Cortisolwerten reagierten, sich aber wesentlich langsamer von der Stresssituation erholten als die Kontrollpersonen. Dieser Effekt war besonders stark in der Gruppe schwer depressiver Patienten (Burke, Davis, Otte, & Mohr, 2005). Auch im Dex/CRH-Test weist der Großteil depressiver Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöhte Cortisol-

Antworten auf (Gervasoni et al., 2004; Heuser, Yassouridis, & Holsboer, 1994b; Holsboer et al., 1987; Ising et al., 2005).

Im Rahmen einer erfolgreichen Behandlung normalisieren sich die Cortisolwerte im Dex/CRH-Test meist wieder (Holsboer & Barden, 1996; Juruena et al., 2004; Raison & Miller, 2003). Hier muss allerdings beachtet werden, dass manche remittierte Patienten noch erhöhte Morgen-Speichelcortisol-Werte (Aubry et al., 2010; Bhagwagar et al., 2003) und Plasmacortisol-Antworten im kombinierten Dex/CRH-Test zeigen. Diese Patienten neigen eher zu einem Rückfall innerhalb der nächsten sechs bis zwölf Monate (Aubry et al., 2007; Zobel et al., 2001; Zobel et al., 1999). Ein erneuter Anstieg der Cortisol Area under the Curve Werte (AUC) (siehe dazu Kapitel 10.3.5.1) nach Remission innerhalb dieses Zeitraumes macht einen Rückfall wahrscheinlicher (Aubry et al., 2007). Ein erhöhter Cortisolspiegel ist nicht nur geeignet, einen Rückfall vorherzusagen (Bhagwagar & Cowen, 2008; Goodyer et al., 2000), sondern stellt auch einen Risikofaktor für die Entwicklung einer depressiven Störung dar. So sagten erhöhte Cortisolwerte 13-jähriger die Entwicklung einer depressiven Episode drei Jahre später voraus (Halligan et al., 2007).

Auch Morgen-Speichelcortisol-Werte Depressiver sind im Vergleich zu Gesunden erhöht (Bhagwagar et al., 2005; Knorr et al., 2010). Die Erhebung von Speichelcortisol hat viele Vorteile: Sie kann außerhalb eines Labors durchgeführt werden, ist kostengünstig und einfach durchführbar und ist im Gegensatz zum Dex/CRH-Test nicht invasiv (Knorr, Vinberg, Kessing, & Wetterslev, 2010; Wust et al., 2009). Seit einiger Zeit untersuchen Studien vermehrt, ob die Erhebung von Speichelcortisol eine gute Alternative zur Durchführung des Dex/CRH-Tests darstellen könnte und ob das Speichelcortisol die Plasmacortisol-Werte adäquat abbildet. Viele Studien belegen eine Korrelation von Plasmacortisol-Werten mit Speichelcortisol-Werten (Kerlik et al., 2010; Perogamvros et al., 2010; Putignano et al., 2001).

Es wird zwischen dem Morgen-Speichelcortisol, das 30 Minuten nach dem Aufwachen erhoben wird, und der Cortisol-Aufwach-Reaktion (CAR), die den Anstieg des Speichelcortisols nach dem Erwachen widerspiegelt, unterschieden. Studien belegen sowohl eine Erhöhung der Cortisol-Aufwach-Reaktion (CAR) innerhalb depressiver Patienten (Bhagwagar, Hafizi, & Cowen, 2005) als auch bei remittierten Patienten (Bhagwagar, Hafizi, & Cowen, 2003). Der Speichelcortisol-Spiegel von Verwandten depressiv Erkrankter ist im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht (Mannie et al., 2007). Eine kürzlich erschienene Metaanalyse belegte eine Erhöhung des Morgen-Speichelcortisols um im Durchschnitt 2,58 nmol/l (Knorr et al., 2010). Es scheint sehr wichtig zu sein, die Aufwachzeit in den Analysen zu berücksichtigen, da sich die Unterschiede zwischen depressiven Patienten und Kontrollpersonen schon eine Stunde

nach dem Aufwachen nicht mehr nachweisen lassen (Bhagwagar, Hafizi, & Cowen, 2005). Zusammenfassend deuten diese Befunde darauf hin, dass Cortisol ein valider Endophänotyp ist.

3.3 Demographische und depressionsbezogene Parameter im Zusammenspiel mit Cortisol

Es soll in der vorliegenden Arbeit ebenfalls ein Überblick über demographische und depressionsspezifische Faktoren gegeben werden, die Einfluss auf die untersuchten biologischen Parameter wie z.B. die Cortisol-Sekretion nehmen. Mögliche Interaktionen werden in den anschließenden Analysen berücksichtigt (z.B. wird die Verteilung des Alters und der Anzahl depressiver Episoden auf den Genotyp geprüft), stellen aber keinen Hauptbestandteil der Arbeit dar.

Alter:

Depressionen im höheren Lebensalter (late onset) ab dem 55. Lebensjahr sind häufig mit einer schlechteren Prognose verbunden (Stek et al., 2006). Viele Risikofaktoren wie z.B. sozialer Rückzug, Tod des Ehepartners oder körperliche Beeinträchtigungen fördern die Entwicklung einer Depression in dieser Lebensphase (Bruce, 2002). Mehrere Arbeiten geben eine gute Übersicht zu Prävalenzen und Theorien der Depressionsentwicklung im höheren Lebensalter (Lawhorne, 2005; Maas et al., 2008). Doch welchen Einfluss hat das Alter auf die biologischen Faktoren, die hier neben anderen Faktoren als ursächlich oder zusammenhängend mit der Entwicklung einer Depression vermutet werden?

Gesundes Altern steht häufig in Zusammenhang mit einer erhöhten Aktivität der HPA-Achse (Deuschle et al., 1998; Ferrari et al., 2000a; Ferrari et al., 2004; Halbreich et al., 1984; Heuser et al., 1998; Kudielka et al., 2009; Otte et al., 2003; Van Cauter et al., 1996). Durch eine Verminderung der über MR vermittelten negativen Feedbackschleife, verursacht durch ein Schrumpfen des Hippocampus, könnte der Anstieg der HPA-Achsen-Aktivität erklärt werden (Otte et al., 2003). So fand eine Studie, dass die Speichelcortisol-Werte älterer Gesunder im Vergleich zu einer jungen gesunden Stichprobe um annähernd 45 % erhöht waren (Luz et al., 2003). Ebenfalls steigt die Cortisol-Antwort in einer Stressaufgabe bzw. dem Dex/CRH-Test depressiver Patienten mit zunehmendem Alter stärker an (Burke, Davis, Otte, & Mohr, 2005; von Bardeleben & Holsboer, 1991).

Geschlecht:

Prinzipiell ist bei der depressiven Störung und dem Geschlecht zu beachten, dass Frauen häufiger unter depressiven Störungen leiden, die Dauer der Depression länger ist und es einen Trend für häufigere Rezidive gibt (Eaton et al., 2008). Konsistent belegt wurde bisher die erhöhte Antwort von Speichelcortisol in psychologischen Stresssituationen von Männern im Gegensatz zu Frauen bei ähnlichen Pre-Test-Speichelcortisol-Werten (Lovallo et al., 2006; Seeman et al., 2001).

Die Studienlage zum Plasmacortisol ist uneinheitlich. Manche Studien finden erhöhte Plasma-Cortisol-Antworten sowohl im Trier-Social-Stress-Test (TSST) als auch im Dex/CRH-Test bei Frauen (Heuser et al., 1994a; Laughlin & Barrett Connor, 2000; Zobel et al., 2001); andere finden für Plasmacortisol-Werte keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern (Kirschbaum et al., 1999). Die Unterschiede in den Cortisol-Antworten zwischen Männern und Frauen werden durch den Einfluss von Geschlechtshormonen auf die HPA-Achse erklärt (E. A. Young, 1998). Eine gute Übersicht gibt das Review von Kajantie & Phillips (2006). Die Autoren fassen zusammen, dass Frauen nach der Pubertät und vor der Menopause niedrigere Cortisol-Antworten in Stresstests aufweisen als Männer, die Baselinewerte sich aber nicht wesentlich unterscheiden. Testosteron scheint einen hemmenden Einfluss auf die HPA-Achsen-Aktivität zu haben (Viau, 2002). Dass der weibliche Zyklus einen großen Einfluss auf die Cortisolproduktion bzw. -antworten hat, zeigen Studien, die Männer mit Frauen in der Luteal- und mit Frauen in der Follikelphase vergleichen. Frauen in der Follikelphase und Frauen, die orale Kontrazeptiva verwenden, weisen niedrigere Speichel- und Plasmacortisol-Werte auf als Männer und Frauen in der Lutealphase (Kirschbaum, Kudielka, Gaab, Schommer, & Hellhammer, 1999; Terman et al., 1991). Für den interessierten Leser geben Reviews einen guten Überblick über das Zusammenspiel von Östrogen und Progesteron mit der HPA-Achse (Kajantie & Phillips, 2006; Kudielka & Kirschbaum, 2005).

Depressionsparameter:

Studien belegen eine Assoziation von sowohl der Schwere der Depression zu Beginn der Therapie als auch von der Anzahl vorhergegangener depressiver Episoden mit einer erhöhten HPA-Achsen-Reaktivität (Hennings et al., 2009; Kunzel et al., 2003). In einer Stressaufgabe oder dem Dex/CRH-Test weisen Depressive mit einer höheren Depressionsschwere erhöhte Cortisol-Antworten auf (Burke, Davis, Otte, & Mohr, 2005; Kumar et al., 1986; von Bardeleben & Holsboer, 1991; Zobel et al., 2001). Osuch et al. (2001) konnten diesen Effekt jedoch nur bei weiblichen depressiven Patienten bestätigen. Zobel et al. (2001) und Hatzinger et al.

(2002) belegten eine positive Korrelation zwischen der Anzahl depressiver Episoden und der Höhe der Cortisol-Antworten im Dex/CRH-Test zu Beginn der antidepressiven Therapie. Die Studienlage zur neurobiologischen Basis der rezidivierenden Depression deutet bislang in die Richtung, dass teilweise auch remittierte Patienten noch Abweichungen der HPA-Achsen-Aktivität zeigen, die das Risiko eines Rückfalls erhöhen können (Bhagwagar & Cowen, 2008; Zobel et al., 2001; Zobel, Yassouridis, Frieboes, & Holsboer, 1999). Erhöhte Cortisolwerte nach der Remission sind verbunden mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls (Appelhof et al., 2006; Aubry et al., 2007).

4. Genetik und Serotoninsystem

4.1 Genetik der Depression

In der Diskussion um die Ätiopathogenese der depressiven Störung spielen genetische Marker eine entscheidende Rolle. Eine große Metaanalyse über Zwillings- und Familienstudien gibt die Erbllichkeit der Depression mit 33 % an (Sullivan et al., 2000).

Genetische Varianten können die Entstehung von Depressionen auf viele verschiedene Weisen beeinflussen. Prädisponierend könnte z.B. eine Veränderung der Anzahl und Funktion von Neuronen und Synapsen sein, die durch eine Verminderung der Produktion des Growth Faktors, einer natürlich vorkommenden Substanz, die unter anderem das Zellwachstum stimulieren kann, entstehen könnte (Gilbertson et al., 2002). Wurtman (2005) bezieht sich auf den Zusammenhang von genetischen Varianten und Stress und führt an, dass ein Gen, welches die Gehirnfunktion verändert, ein Individuum weniger stressresistent und somit für die Entwicklung einer Depression anfälliger machen könnte.

Eine Übersicht über genetische Marker, die in der Depressionsentstehung und dem Verlauf der Depression mitwirken, geben Maier (2004), Kato (2007) und Levinson (2006).

4.2 Serotoninsystem und Genetik des Serotoninsystems

Die zur Zeit am häufigsten im Rahmen der Depressionsforschung untersuchten Gene sind jene, die in der Synthese und der Wirkung von Serotonin involviert sind (Wurtman, 2005). Van Praag et al. (1996) sprachen schon vor fünfzehn Jahren von einer neuen Form der Depression, die biologisch durch eine veränderte Serotoninsynthese und eine Verminderung der Sensitivität der 5-HT_{1A} Autorezeptoren charakterisiert werde. Serotonin, auch 5-Hydroxytryptamin

(5-HT) genannt, gehört zur Gruppe der Monoamine, die auch Dopamin und Noradrenalin beinhalten. Chemisch gesehen handelt es sich beim Serotonin um ein biogenes Amin, das sich von der Aminosäure Tryptophan ableitet. Derzeit sind sieben Serotonin-Rezeptor-Familien bekannt; 5-HT1 bis 5-HT7 (Niesler et al., 2007).

Die Serotoninhypothese der Depression, die nun schon über 40 Jahre alt ist (Copen, 1967), besagt, vereinfacht ausgedrückt, dass eine verminderte Aktivität des Serotonin-Stoffwechsels eine Rolle in der Entstehung der depressiven Störung spielt. Die gute Wirkung selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) als am Serotonin-Transporter wirkende Antidepressiva ließen vermuten, dass die Verbesserung der Serotonin (5-HT)-Funktion allein depressive Symptome bessern kann (Cowen, 1990). Durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin in die Präsynapse verweilt das Serotonin länger im synaptischen Spalt und soll somit den postulierten Serotoninmangel ausgleichen. Diese vereinfachte Serotoninhypothese der Depression ist allerdings umstritten (Cowen, 2008) und muss nach Kandel et al. (2000) verworfen werden. Kandel et al. (2000) sind sicher, dass eine Verbindung zwischen biogenen Aminen und depressiven Störungen besteht. Diese Verbindung müsse aber vor dem Hintergrund, dass mehrere Transmittersysteme (serotonerg, dopaminerg, und adrenerg) interagieren und häufig Rezeptoren beider Amine auf einem Neuron zu finden seien, genauer beleuchtet werden. Auch schwer erklärbar sei die Verzögerung mit der die antidepressive Wirkung der SSRI einträte, obwohl das Wiederaufnahmesystem sehr schnell blockiert werde. Allerdings spräche die gute Wirkung der SSRIs in der Behandlung von Depressionen stark dafür, dass eine Verbesserung der serotonergen Transmission dem therapeutischen Effekt der SSRI zugrunde liegt (Kandel, Schwartz, & Jessell, 2000). Als belegt gilt jedenfalls, dass SSRI eine verzögerte Abnahme der Sensitivität der inhibitorischen 5-HT_{1A} und 5-HT_{1B} Autorezeptoren bewirken, was zu einer erhöhten Ausschüttung von Serotonin führt (Kandel, Schwartz, & Jessell, 2000). Abbildung 7 soll die serotonerge Neurotransmission und die damit verbundenen Prozesse verdeutlichen und Wirkweise und -orte von SSRI und anderen Antidepressiva erläutern.

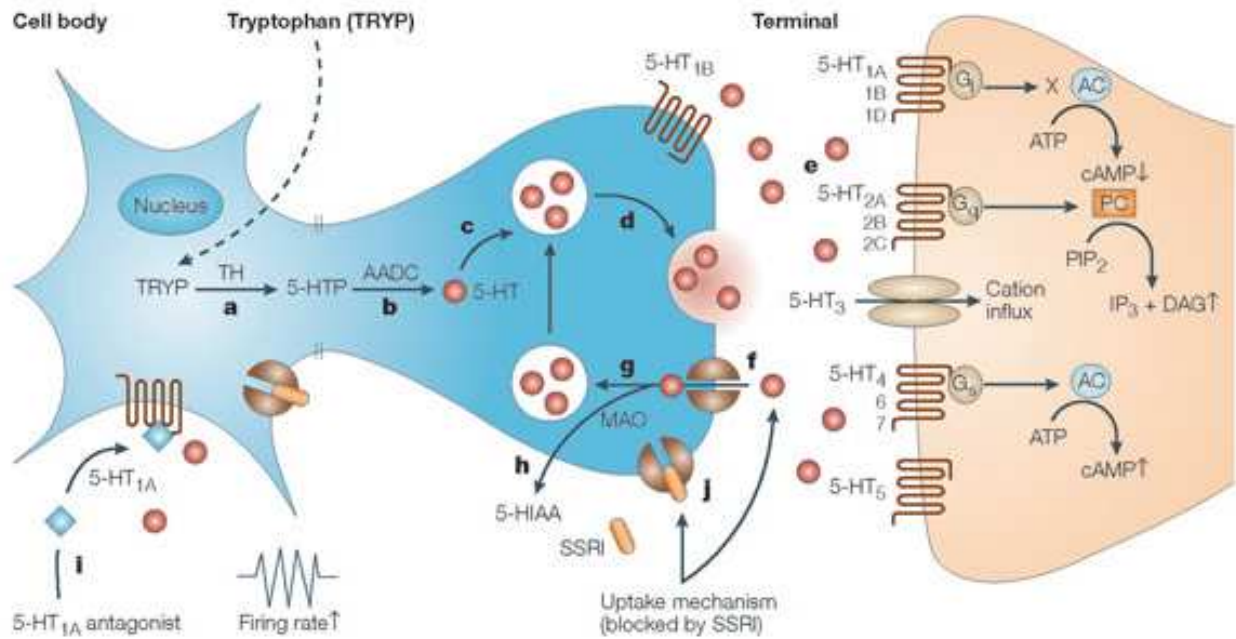


Abbildung 7: Schematische Abbildung der mit der serotonergen Neurotransmission zusammenhängenden Prozesse nach Wong et al. (2005)

5-HIAA: 5-Hydroxyindolessigsäure; AC: Adenylat-Cyclase; DAG: Diacylglycerol; IP₃: Inositol-1,4,5-trisphosphat; PIP₂: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate

- a) Tryptophan wird durch Tryptophanhydroxylase zu 5-Hydroxytryptophan umgewandelt.
- b) Decarboxylase regt die Umwandlung von 5-Hydroxytryptophan zu 5-HT (5-HT, Serotonin) an.
- c) 5-HT wird in die Speicher des Speichervesikels aufgenommen.
- d) 5-HT wird von den Speichervesikeln in den synaptischen Spalt abgegeben.
- e) 5-HT kann Subtypen der 5-HT-Rezeptorfamilie aktivieren (1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7).
- f) 5-HT wird vom präsynaptischen 5-HT Transporter wieder aufgenommen.
- g) In den präsynaptischen 5-HT-Terminals wird 5-HT wieder in die Speichervesikel aufgenommen.
- h) In den präsynaptischen 5-HT-Terminals wird 5-HT durch Monoaminoxidase (MAO) abgebaut.
- i) 5-HT aktiviert den präsynaptischen, somatodendritischen 5-HT_{1A}-Rezeptor.
- j) SSRI inhibieren den 5-HT-Transporter.

Besondere Wichtigkeit soll den Vorgängen der in den Punkten h, i und j dargestellten Prozessen zukommen, da dort die diversen Antidepressiva ihre Wirkung entfalten. MAO-Hemmer greifen in den Prozess in Punkt h ein. Sie hemmen hier die Aktivität des MAO und verhindern somit den Abbau von 5-HT. SSRI blockieren am Punkt j den Rücktransport des Serotonins in die Präsynapse. 5-HT_{1A} Antagonisten können in den Prozess am Punkt i eingreifen, indem sie den 5-HT_{1A}-Autorezeptor blockieren.

Eine andere Möglichkeit, die Rolle des Serotonins zu beleuchten, besteht in einer Senkung der 5-HT-Funktion durch den Entzug von Tryptophan aus dem anhand der Tryptophanhydro-

xylase 5-Hydroxytryptophan (5-HT) synthetisiert wird. Unter der akuten Tryptophan-Depletion versteht man ein starkes Absinken der essentiellen Aminosäure Tryptophan nach der Einnahme eines tryptophanfreien Aminosäuretrunkes. Da Serotonin über mehrere Teilschritte aus Tryptophan synthetisiert wird, führt das vorübergehende Absinken des verfügbaren Plasma-Tryptophans zu einer eingeschränkten Serotoninfunktion, welche wiederum als ursächlich für die Entwicklung dysphorischer Symptome unter einer Tryptophan-Depletion angesehen wird (S. N. Young et al., 1985). Gesunde Kontrollpersonen zeigten in einer Studie von Ruhe et al. (2007) keine Veränderung der Stimmung auf den Tryptophanentzug. Remittierte Depressive allerdings wiesen unter Tryptophanentzug erneut depressive Symptome auf. Die Autoren schlossen daraus, dass die Verminderung der 5-HT-Funktion nicht per se, sondern im Zusammenhang mit einer Vulnerabilität zur Entwicklung depressiver Symptome führt. Würde Serotonin direkt auf die Stimmung wirken, sollten SSRI auch bei gesunden Kontrollpersonen eine stimmungsaufhellende Wirkung haben, was experimentell nicht bestätigt werden konnte.

Es wird nun postuliert, dass Serotonin die Stimmung indirekt über eine veränderte Verarbeitung emotionaler Information und eine verstärkte Wahrnehmung bzw. Anfälligkeit für negative Informationen (negative bias) beeinflusst (Harmer et al., 2004). Auf diese Hypothese soll im Unterkapitel 4.3.2 im Zusammenhang mit dem diesbezüglich viel untersuchten Serotonin-Transporter-Polymorphismus (5-HTTLPR) näher eingegangen werden.

4.3 Der Serotonin-Transporter-Polymorphismus 5-HTTLPR

Besonders diskutiert ist im Zusammenhang von Serotoninsystem und Depression der Serotonin-Transporter-Polymorphismus (5-HTTLPR). Um die genaue Funktionsweise des 5-HTTLPR zu verstehen, ist es vorerst wichtig, Aufbau, Struktur und Wirkweise des Serotonin-Transporters (5-HTT) und des 5-HTTLPR zu verdeutlichen.

4.3.1 Struktur und Wirkweise des 5-HT-Transporters und des 5-HTTLPR

Der präsynaptische Serotonin-Transporter (5-HTT) wird von nur einem Gen (SLC6A4) kodiert. Der Transporter befindet sich an der Plasmamembran des präsynaptischen Spaltes und gehört als biogener Amintransporter zur Gruppe der NaCl (Natrium Calcium)-abhängigen Neurotransmitter (Haase et al., 2001). Er übernimmt eine Schlüsselrolle bei dem Rücktransport von Serotonin aus dem synaptischen Spalt zurück in die Präsynapsen (Canli & Lesch, 2007). Durch die Aufnahmegeschwindigkeit des 5-HTT wird die serotonerge Neurotransmis-

sion beeinflusst (Lesch, 2001). SSRI binden an genau diesen Serotonintransporter und hemmen dadurch die Rückaufnahme von Serotonin in die präsynaptischen Vesikel (Horschitz et al., 2001).

Der Serotonin-Transporter-Polymorphismus (5-HTTLPR) befindet sich in der 5'-Regulatorregion des 5-HTT Gens auf dem Chromosom 17q11.1-q12. Das Gen wird auch als SLC6A bezeichnet, was ausformuliert für „solute carrier“, „family 6“ (Serotonintransporter, Serotonin) und member 4 (Homo sapiens) steht (Lesch et al., 1994). 5-HTTLPR steht auch für 5-HTT gene linked polymorphic region; soll hier aber weiterhin als Abkürzung für Serotonin-Transporter-Polymorphismus verwendet werden. Der 5-HTTLPR liegt in der 5'-Regulatorregion innerhalb einer repetitiven Sequenz über 17 Basenpaare. Da dieser Sequenz eine Bindungsstelle für einen Transkriptionsfaktor folgt, soll sie die Aktivität des Promotors steuern und somit die Transkriptionsrate beeinflussen (Lesch et al., 1994). Besonders der 5-HTTLPR bestehend aus einer Längenvariation von 44 Basenpaaren in Form einer Insertion oder Deletion soll die Transkriptionsrate beeinflussen (Heils et al., 1996; Lesch et al., 1996). Das kurze Allel des Polymorphismus wird als S-Allel mit 14 Wiederholungen (S = short) bezeichnet; das lange Allel als L-Allel mit 16 Wiederholungen (L = long).

Das S-Allel des 5-HTTLPR ist mit einer geringeren messenger Ribonukleinsäure (mRNA) Transkription, einer geringeren 5-HT-Bindung und einer reduzierten Bindung von 5-HT_{1A}-Rezeptoren assoziiert (David et al., 2005; Heils et al., 1996; Lesch et al., 1996). Lesch et al. (1996) fanden heraus, dass die kurze Variante des 5-HTTLPR die Transkriptionsrate des Promotors des 5-HTT-Gens *in vitro* reduziert. Dabei produzieren Zellen, die homozygot sind für das L-Allel des 5-HTTLPR, 1,5 mal soviel mRNA als Zellen mit ein oder zwei Kopien des S-Allels (Lesch & Gutknecht, 2005). Diese reduzierte Transkriptionsrate führt zu einer veränderten Expression und Funktion des 5-HTT (Canli & Lesch, 2007). Die 5-HT-Wiederaufnahme ist somit beim homozygot langen Allel bis zu doppelt so hoch (Lesch et al., 1996). Zellen mit einer oder zwei Kopien des kurzen Allels weisen eine geringere Konzentration von 5-HT in der präsynaptischen Membran sowie eine verminderte Serotonin-Transporter-Aktivität auf (Lesch et al., 1996) (siehe Abbildung 8 auf der folgenden Seite). Neuere Forschungsergebnisse besagen allerdings, dass die klassische Einteilung in short- und long-Allel durch eine neue triallelische Einteilung ersetzt werden muss (Frodl et al., 2008c; Hu et al., 2005). Es wird nun zwischen vier verschiedenen Subtypen unterschieden (Nakamura et al., 2000): Long A (L_A), Long G (L_G), Short A (S_A) und Short G (S_G), wobei L_G scheinbar bezüglich der Serotonin-Wiederaufnahme mit den beiden S-Varianten gleichzusetzen ist. Einzig Long A führt zu einer erhöhten Wiederaufnahme von Serotonin durch den 5-

HTT (Hu et al., 2005; Nakamura, Ueno, Sano, & Tanabe, 2000). Der 5-HTTLPR wurde in den letzten Jahren bereits in über 300 Studien untersucht (Wendland et al., 2006). Dabei ist zu beachten, dass vielen Studien noch die Einteilung in short und long und nicht die triallelische Klassifikation zugrunde liegt.

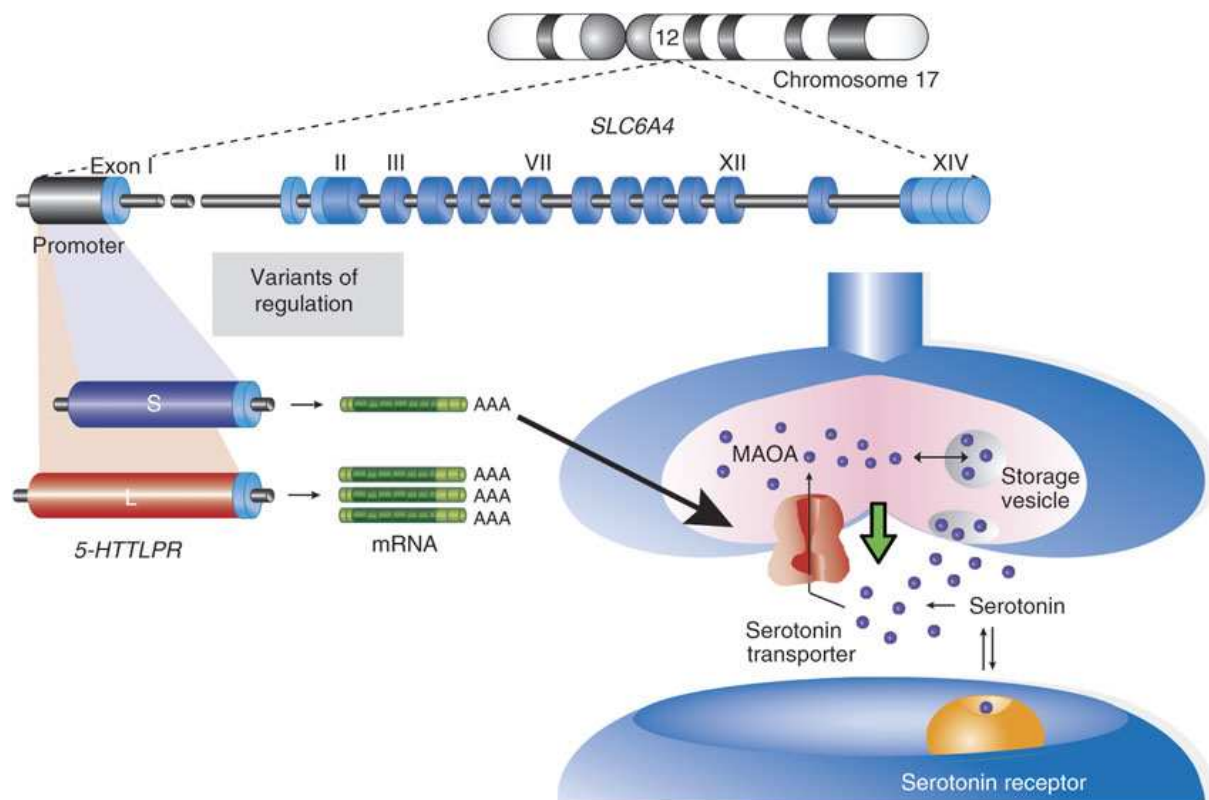


Abbildung 8: Serotonin-Transporter-Funktion nach Canli und Lesch (2007)

Die short (S)-Variante des 5-HTTLPR produziert weniger mRNA als die long (L)-Variante des 5-HTTLPR.

4.3.2 5-HTTLPR und Depression

Es wurden bisher Zusammenhänge des 5-HTTLPR mit Persönlichkeitsmerkmalen wie Neurotizismus und Ängstlichkeit (Gonda, 2008; Gonda et al., 2009; Lesch et al., 1996), affektiven Störungen wie Depression (Dorado et al., 2007) und bipolaren Störungen (Anguelova et al., 2003a), Alkoholabhängigkeit (Feinn et al., 2005), Migräne (Gonda et al., 2007) und Suizidalität (Anguelova et al., 2003b; D. Li & He, 2007) berichtet.

Neumeister et al. (2002) untersuchten den Zusammenhang der Reaktion auf Tryptophan-Depletion, Familiengeschichte von Depression und 5-HTTLPR. Das S-Allel des 5-HTTLPR in Verbindung mit einem familiären Vorkommen von Depression waren Risikofaktoren für die Entwicklung einer depressiven Episode unter Tryptophan-Depletion. Trotz begründbarer biologischer Beweise für die Rolle des S-Allels in der Entwicklung affektiver Störungen war

die Studienlage lange uneinheitlich. Forschungsergebnisse deuteten auf eine Assoziation des S (Short)- Allels mit einer erhöhten Anfälligkeit für Depression und einer stärkeren Ausprägung depressiver Symptome hin (Caspi et al., 2003; Dorado et al., 2007; Mossner et al., 2001). Dem gegenüber standen Studien, die keine Assoziation des S-Allels und Depression belegen konnten (Anguelova, Benkelfat, & Turecki, 2003a; Mendlewicz et al., 2004). Hoefgen et al. (2005) belegten in einer Assoziationsstudie eine Verbindung von S-Allel und Depression. Die Autoren wiesen darauf hin, dass Assoziationsstudien große Stichproben (Power) und ethnisch und diagnostisch homogene Stichproben benötigen, um die Assoziation des 5-HTTLPR mit depressiven Störungen belegen zu können. Diese Voraussetzungen seien allerdings häufig verletzt. Da kürzlich erschienene Metaanalysen, die mehr Studien einbeziehen als die Studien von 2003 und 2004, konsistent eine Assoziation des S-Allels mit Depression belegen (Clarke et al., 2010; Kiyohara & Yoshimasu, 2010), kann von einer Rolle des S-Allels in der Depressionsentwicklung ausgegangen werden. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit des S-Allels verschiedener Studien, welche die Verteilung des 5-HTTLPR-Genotyps zwischen depressiven Patienten und Kontrollpersonen untersucht haben.

Tabelle 2: Häufigkeit des S-Allels verschiedener Studien, welche die Verteilung des 5-HTTLPR Genotyps zwischen Depressiven und Kontrollpersonen untersucht haben modifiziert nach Clarke et al. (2010)

Autor (Jahr)	Häufigkeit des S-Allels der Depressiven in %	Häufigkeit des S-Allels der Kontrollpersonen in %	Ethnizität	Triallele Einteilung?
Collier et al. (1996) London	51 %	45 %	Europäisch	Nein
Collier et al. (1996) Würzburg	44 %	40 %	Europäisch	Nein
Kunugi et al. (1997)	83 %	79 %	Ostasiatisch	Nein
Rees et al. (1997)	38 %	45 %	Europäisch	Nein
Bellivier et al. (1998)	44 %	41 %	Europäisch	Nein
Furlong et al.(1998)	54 %	59 %	Europäisch	Nein
Hoehe et al. (1998)	44 %	42 %	Europäisch	Nein
Ohara et al. (1998)	79 %	76 %	Ostasiatisch	Nein
Oliveira et al. (1998)	42 %	38 %	Andere	Nein
Frisch et al. (1999)	46 %	51 %	Europäisch	Nein
Kim et al. (2000)	76 %	75 %	Ostasiatisch	Nein
Shcherbatykh et al. (2000)	38 %	41 %	Andere	Nein
Mellerup et al. (2001)	39 %	41 %	Europäisch	Nein
Minov et al. (2001)	46 %	40 %	Europäisch	Nein
Serretti et al. (2002)	43 %	40 %	Andere	Nein

Autor (Jahr)	Häufigkeit des S- Allels der Depressi- ven in %	Häufigkeit des S- Allels der Kontroll- personen in %	Ethnizität	Trialleleische Einteilung?
Steffens et al. (2002) Männer	39 %	32 %	Andere	Nein
Steffens et al. (2002) Frauen	40 %	41 %	Europäisch	Nein
Caspi et al. (2003)	46 %	42 %	Europäisch	Nein
Hauser et al. (2003)	56 %	39 %	Europäisch	Nein
Hauser et al. (2003)	58 %	43 %	Europäisch	Nein
Mendlewicz et al. (2004)	40 %	43 %	Europäisch	Nein
Hoefgen et al. (2005)	45 %	40 %	Europäisch	Nein
Taylor et al. (2005)	40 %	40 %	Andere	Nein
Willis-Owen et al. (2005) Einzelkinder	59 %	61 %	Europäisch	Nein
Willis-Owen et al. (2005) Zwillinge	59 %	56 %	Europäisch	Nein
Bozina et al. (2006)	41 %	40 %	Europäisch	Nein
Cervilla et al. (2006)	54 %	47 %	Europäisch	Nein
Grunblatt et al. (2006)	47 %	37 %	Europäisch	Nein
Munafo et al. (2006)	47 %	42 %	Europäisch	Nein
Wilhelm et al. (2006)	47 %	45 %	Europäisch	Nein
Zalsman et al. (2006)	47 %	51 %	Europäisch	Ja
Chipman et al. (2007)	44 %	43 %	Europäisch	Nein
Chorbov et al. (2007)	42 %	49 %	Europäisch	Ja
Dorado et al. (2007)	53 %	43 %	Europäisch	Nein
Kim et al. (2007)	73 %	69 %	Ostasiatisch	Nein
Middeldorp et al. (2007)	43 %	43 %	Europäisch	Nein
Otte et al. (2007)	48 %	42 %	Europäisch	Nein
Philibert et al. (2008) Männer	38 %	45 %	Andere	Nein
Philibert et al. (2008) Frauen	39 %	42 %	Andere	Nein
Zaboli et al. (2008)	57 %	56 %	Europäisch	Nein
Laucht et al. (2009)	38 %	41 %	Europäisch	Ja
Wray et al. (2009) CIDI	41 %	48 %	Europäisch	Ja
Wray et al. (2009) SSAGA	45 %	42 %	Europäisch	Ja
Zhang et al. (2009)	27 %	20 %	Ostasiatisch	Nein

CIDI= Composite International Diagnostic Interview, SSAGA= Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism

4.4 Demographische und depressionsbezogene Parameter im Zusammenspiel mit dem 5-HTTLPR

Geschlecht und Alter:

Eine unterschiedliche systematische Verteilung der Genotypen auf die Geschlechter kann ausgeschlossen werden (W. D. Taylor et al., 2005). Es wird ebenfalls keine Assoziation des Alters mit dem Genotyp angenommen. Da Zusammenhänge des 5-HTTLPR mit Depression häufig im Zusammenspiel mit dem Erleben kritischer oder traumatischer Lebensereignisse gefunden wurden, müsste geklärt werden, wie die Verteilung und die Wahrnehmung kritischer oder traumatischer Lebensereignisse in den jeweiligen Altersklassen und für beide Geschlechter aussieht. Da dieses Thema in der vorliegenden Arbeit nicht behandelt wird, soll der interessierte Leser auf Arbeiten verwiesen werden, welche die Assoziation des 5-HTTLPR mit kritischen Lebensereignissen und Depression im Zusammenhang mit dem Geschlecht (Eley et al., 2004; Mizuno et al., 2006; Sjöberg et al., 2006; Wainwright & Surtees, 2002) und in Zusammenhang mit dem Alter untersuchen (Barnes Nacoste & Wise, 1991; Bruce, 2002; Kraaij et al., 2002).

Depressionsparameter:

Der 5-HTTLPR-Genotyp sagt die Depressionsschwere als Reaktion auf kritische Lebensereignisse voraus, wobei S-Allel-Träger schon bei einer geringeren Anzahl KLE mit einer erhöhten Depressionsschwere reagieren als L-Allel-Träger (Zalsman et al., 2006). Für das Erst-erkrankungsalter scheint keine Assoziation mit dem Genotyp zu bestehen (Hoefgen et al., 2005; Serretti et al., 2001; W. D. Taylor et al., 2005).

5. Hippocampusvolumen und Depression

Die Anzahl der Studien, die belegen, dass affektive Störungen mit morphologischen und funktionellen Änderungen des Gehirns einhergehen, hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten erhöht. Studien weisen unter anderem auf Veränderungen des präfrontalen Cortex, des anterioren Zingulums, der Amygdala und des Hippocampus hin. Viele Arbeiten geben eine gute Übersicht zu strukturellen und funktionellen Veränderungen im Rahmen affektiver Erkrankungen (Beyer & Krishnan, 2002; Smith & Cavanagh, 2005; Strakowski et al., 2002; Videbech, 1997; Videbech & Ravnkilde, 2004; Yucel et al., 2008). Veränderungen des Hippocampus sind aufgrund seiner wichtigen Rolle in der Glukokortikoid-Feedbackschleife im Zusam-

menhang mit Depressionen von besonders großem Interesse (Videbech & Ravnkilde, 2004). Im folgenden Kapitel werden die strukturellen Veränderungen des Hippocampusvolumens dargestellt, da diese im Zusammenspiel mit dem Auftreten und dem Verlauf depressiver Störungen, sowie dem 5-HTTLPR und einer Dysfunktion der HPA-Achse diskutiert werden. Ebenfalls sollen Ursachen dieser Volumenveränderung beleuchtet werden.

5.1 Strukturelle Veränderungen des Hippocampus

Der Hippocampus übernimmt eine Schlüsselrolle in der Regulation der HPA-Achsenfunktion und unterliegt seinerseits der schädlichen Wirkung der Glukokortikoide. Theorien gehen davon aus, dass strukturelle und funktionelle Änderungen des Hippocampus eine neurobiologische Basis der Depressionsentstehung darstellen könnten (Czeh & Lucassen, 2007). Erste Hinweise darauf, dass Stress den Hippocampus schädigen kann, ergaben sich aus Tierversuchen, bei denen Tiere massivem Stress ausgesetzt oder Glukokortikoide direkt in das Gehirn appliziert wurden (Sapolsky et al., 1985; Sapolsky et al., 1990). Gleichzeitig existieren schon seit vielen Jahren Hinweise auf neuropsychologische Defizite, vor allem im Bereich des Gedächtnisses, bei depressiven Patienten (Lahr et al., 2007; Veiel, 1997). Der Hippocampus ist eine Hirnstruktur, die in episodisches, deklaratives, kontextuelles und räumliches Lernen sowie in Gedächtnisleistungen und Gedächtniskonsolidierung involviert ist (Fanselow, 2000). Defizite in den eben genannten Bereichen gehen häufig mit depressiven Erkrankungen einher (Bearden et al., 2006; Burgess et al., 2002; Sarosi et al., 2007). Unter einem starken Einfluss von Glukokortikoiden verschlechtern sich die Gedächtnisleistungen (Leon Carrion et al., 2009), was darauf zurückgeführt werden kann, dass der Hippocampus eine zentrale „An-dockstelle“ für Glukokortikoide im zentralen Nervensystem darstellt (Dhikav & Anand, 2007). Eine Verschlechterung der Gedächtnisleistung wurde konsistent im Rahmen des Hypercortisolismus, der mit depressiven Erkrankungen einhergeht, gefunden (Belanoff et al., 2001; Bremner et al., 2004a; Bremner et al., 2004b; Reppermund et al., 2007). Eine gute Übersicht zu neuropsychologischen Leistungen und deren Zusammenspiel mit dem Hippocampusvolumen gesunder Kontrollpersonen gibt van Petten (2004).

Es existieren jedoch diskrepante Befunde bezüglich des Hippocampusvolumens depressiver Patienten (Hickie et al., 2005; Videbech & Ravnkilde, 2004). Studien, die eine Verringerung des hippocampalen Volumens bei depressiv Erkrankten finden (Bell-McGinty et al., 2002; D. L. Greenberg et al., 2008; Mervaala et al., 2000; Sheline et al., 1999; Sheline et al., 1996; Stockmeier et al., 2004) stehen anderen Studien gegenüber, die keine Volumenunterschiede

zwischen Depressiven und gesunden Kontrollpersonen finden (Frodl et al., 2002; Vakili et al., 2000; von Gunten et al., 2000). Zahlreiche Metaanalysen untersuchten diesen Zusammenhang und kamen letztendlich zu dem Schluss, dass das hippocampale Volumen depressiver Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen verringert ist (Campbell & MacQueen, 2006; Campbell et al., 2004; McKinnon, Yucel, Nazarov, & MacQueen, 2009; Videbech & Ravnkilde, 2004). Studien geben Volumenminderungen von 4,9- 8 % für den linken Hippocampus und 4,5-10 % für den rechten Hippocampus an (Campbell, Marriott, Nahmias, & MacQueen, 2004; McKinnon, Yucel, Nazarov, & MacQueen, 2009; Videbech & Ravnkilde, 2004). Die Autoren der Metaanalysen betonten aber auch, dass viele andere Faktoren wie das Ersterkrankungsalter, die Dauer der Depression, die Anzahl der depressiven Episoden (DE), das Alter und das Geschlecht die Verringerung des Hippocampusvolumens maßgeblich beeinflussen könnten. Auf den Zusammenhang des Hippocampusvolumens mit den Depressionsparametern wird in Kapitel 5.2 näher eingegangen.

Die Volumenminderung wird noch immer hauptsächlich auf den Einfluss erhöhter Glukokortikoidkonzentrationen zurückgeführt. In zahlreichen Tiermodellen wurde ein schädigender Einfluss dieser Glukokortikoide, der auch als „neurotoxischer Effekt“ bezeichnet wird, auf den Hippocampus belegt (Sapolsky, 2000a, 2000b). Wurde lange Zeit vermutet, dass die Volumenminderung einzig auf einen Verlust an Neuronen (auch Apoptose = Zelltod genannt) zurückzuführen ist (Sapolsky, Uno, Rebert, & Finch, 1990), so muss diese Theorie aufgrund der Tatsache, dass post mortem untersuchte Gehirne depressiv Erkrankter keinen solchen Zellverlust aufweisen (Muller et al., 2001; Stockmeier et al., 2004) verworfen werden (Czeh & Lucassen, 2007). Czeh und Lucassen (2007) geben aber zu Bedenken, dass es häufig keine Vergleiche mit Gehirnen gesunder Personen oder Gehirnen nicht medikamentös behandelter Depressiver gibt. Antidepressiva könnten die Zellveränderungen, die ursprünglich zur Entwicklung der Depression beigetragen haben, verändern und somit wären Zellveränderungen post mortem nicht mehr nachweisbar. Der Volumenzuwachs des linken Hippocampus bei Einnahme von Antidepressiva in einem Dreijahreszeitraum stützt diese Annahme (Frodl et al., 2008a).

Ebenfalls kann der Effekt einer Veränderung der Neurogenese von Neuronen auf das Hippocampusvolumen ausgeschlossen werden. Tierexperimentell bestätigt ist sowohl der hemmende Einfluss von Stress und Glukokortikoiden auf die Neurogenese von Neuronen (Gould et al., 1998) als auch die Reversibilität dieses Effekts (Heine et al., 2004; Mayer et al., 2006). Allerdings kann die Hemmung der Neurogenese schwer die beobachtete Volumenminderung um bis zu 10 % erklären, da sich nur einige Neuronen pro Tag neu bilden können. Czeh &

Lucassen (2007) kommen zu dem Schluss, dass andere Faktoren wie somatodendritische und axonale Veränderungen und vermeintlich auch Veränderungen der Gliazellen, für den Volumenverlust verantwortlich sind; ebenso können weitere Faktoren wie z.B. Veränderungen der Feuchtigkeitsbalance nicht verworfen werden. Eine Reduktion von Gliazellen wurde bisher konsistent in anderen limbischen Strukturen wie der Amygdala und dem präfrontalen Cortex nachgewiesen (Bowley et al., 2002; Cotter et al., 2001). Obwohl einige Studien bisher keine Reduktion der Gliazellen in post mortem untersuchten Hippocampi depressiver Patienten fanden (Muller et al., 2001; Stockmeier et al., 2004), scheinen weitere Studien vor dem Hintergrund, dass Gliazellen sich in anderen limbische Strukturen verändern und der Einfluss von Stress und antidepressiver Therapie auf die Veränderung von Gliazellen nachgewiesen ist (Czeh et al., 2006; Wennstrom et al., 2006), erfolgsversprechend. Eine tierexperimentelle Studie fand ein Schrumpfen von Dendriten nach Stressexposition (Magarinos et al., 1996).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eher reversible und adaptive als neurotoxische Prozesse dem Verlust an Hippocampusvolumen zugrunde liegen (Czeh & Lucassen, 2007) und dass die Gedächtnisleistung und die Neuroplastizität des Hippocampus im starken Maße stresssensitiv sind (J. J. Kim & Diamond, 2002).

Auch nach einer Remission kann die Volumenminderung des Hippocampus anhalten (Kronmuller et al., 2008a; Neumeister et al., 2005). Ein kleinerer Hippocampus scheint die Wahrscheinlichkeit einer Nonresponse auf die antidepressive Therapie und die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls zu erhöhen. Diejenigen depressiven Patienten, die bereits mehrere depressive Episoden erlebt hatten und kleinere Hippocampi aufwiesen, zeigten in einer Studie von Frodl et al. (2008a) nach ein, zwei und drei Jahren eine stärker ausgeprägte depressive Symptomatik, ein Rückfall konnte in dieser Studie allerdings nicht durch das Hippocampusvolumen vorhergesagt werden. Remittierte Männer mit einem Rückfall innerhalb eines Zweijahreszeitraums unterschieden sich in einer weiteren Studie hinsichtlich des Hippocampusvolumens signifikant von remittierten Depressiven ohne Rückfall (Kronmuller et al., 2008b). Insgesamt muss von einem wechselseitigen Einwirken von Glukokortikoiden und Hippocampusvolumen ausgegangen werden, wobei einerseits die erhöhte Glukokortikoid-Konzentration einen schädigenden Einfluss auf das Hippocampusvolumen hat und andererseits ein verkleinertes Hippocampusvolumen unter anderem aufgrund der gestörten Feedbackschleife mit einem Rückfall assoziiert ist. Abbildung 9 gibt eine Übersicht über die Faktoren, die das hippocampale Volumen beeinflussen und über die Konsequenzen eines verringerten Hippocampusvolumens. Die Assoziation von Hippocampusvolumen und Cortisol, Therapieresponse und dem 5-HTTLPR wird in den folgenden Kapiteln vertieft behandelt.

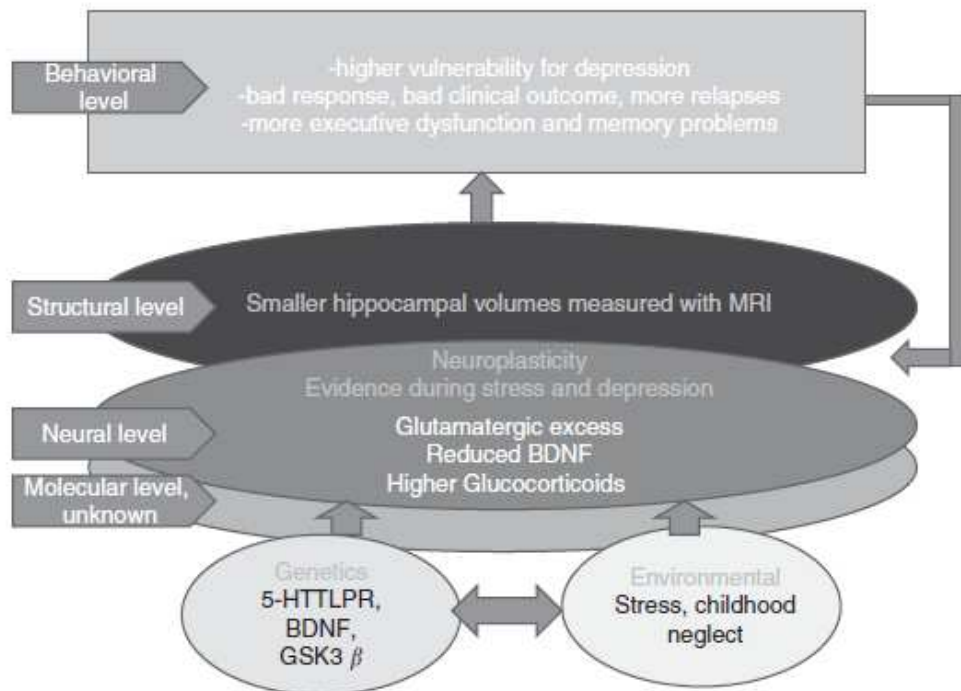


Abbildung 9: Übersicht über die Faktoren, die das hippocampale Volumen beeinflussen und die Konsequenzen eines verringerten hippocampalen Volumens für die Depression nach MacQueen & Frodl (2010)

5.2 Demographische und depressionsbezogene Parameter im Zusammenspiel mit dem Hippocampusvolumen

Geschlecht:

Der Hippocampus ist generell bei Männern größer als bei Frauen (Cherbuin et al., 2008; Videbech & Ravnkilde, 2004). Es wird kontrovers diskutiert, ob das Schrumpfen des Hippocampus mit zunehmendem Alter bei Männern schneller voranschreitet als bei Frauen. Die Studienlage ist hier noch uneinheitlich (Coffey et al., 1998; Golomb et al., 1993; J. C. Pruessner et al., 2001).

Alter:

Besondere Beachtung bei den Auswertungen der Cortisolparameter und der Hippocampi sollte dem Alter zukommen. Das Gehirn verliert mit zunehmendem Lebensalter an Gewicht und Volumen (Courchesne et al., 2000; Good et al., 2001; Resnick et al., 2003). Der Hippocampus bleibt von dieser Entwicklung nicht verschont (Hackert et al., 2002; Woodruff Pak et al., 2000). Ein 2000 erschienenes Review gab eine mittlere Effektgröße von $r = -0.3$ an für 15 Studien, die den Zusammenhang des hippocampalen Volumens mit dem Alter in gesunden

Stichproben untersuchten (Raz, 2000). Es gab jedoch eine große Variation in den berichteten Effektgrößen, die sich, laut den Autoren, durch die Wahl verschiedener Regions of Interest (ROI) oder durch unterschiedliche Arten der Stichprobenszusammensetzung und -gewinnung erklären ließen (Raz, 2000).

Depressionsparameter:

Obwohl einige Studien einen Zusammenhang der aktuellen Depressionsschwere mit einem geringeren hippocampalen Volumen belegen (Saylam et al., 2006; Vakili et al., 2000), spricht die Mehrheit der Studien gegen einen Zusammenhang (Caetano et al., 2004; Frodl et al., 2002; MacQueen et al., 2003). Auch McKinnon et al. (2009) konnten keinen Einfluss von Ersterkrankungsalter und aktueller Schwere der Depression auf den Unterschied des Hippocampusvolumens zwischen Depressiven und Kontrollpersonen ausmachen.

Wie in Abschnitt 5.1 bereits dargelegt, ist die Studienlage zur Volumenminderung des Hippocampus depressiver Patienten bisher nicht konsistent. Einige Studien finden eine Volumenminderung depressiver Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen, während andere Studien keine Volumenunterschiede belegen können. Autoren von Studien, die eine Korrelation von der Länge der depressiven Erkrankung mit der Hippocampusgröße finden, (Sheline, Sanghavi, Mintun, & Gado, 1999; Sheline, Wang, Gado, Csernansky, & Vannier, 1996) postulieren, dass das Volumen mit längerer Krankheitsdauer bzw. steigender Anzahl depressiver Episoden sinkt, da die Glukokortikoide eine längerdauernde neurotoxische Wirkung auf den Hippocampus als zentrale „Andockstelle“ für Glukokortikoide im zentralen Nervensystems ausüben (Dhikav & Anand, 2007; Sapolsky, 2000a). McQueen und Frodl (2010) merkten an, dass einige Studien, die keinen Beleg für die Assoziation der Krankheitsdauer mit einem verringerten hippocampalen Volumen fanden, häufig kleine Stichproben zugrunde legten und / oder Patienten mit der ersten depressiven Episode mit Kontrollpersonen verglichen. Die Theorie, dass eine Verminderung des Volumens erst nach einer längeren Krankheitsdauer bzw. bei einer rezidivierenden Depression feststellbar ist, wurde bisher in einigen Studien belegt (Sheline, Sanghavi, Mintun, & Gado, 1999; Videbech & Ravnkilde, 2004). Volumenminderungen wurden von McKinnon et al. (2009) in einer Metaanalyse, die 20 nach 2004 publizierte Veröffentlichungen zusammenfasste, nur bei Depressiven mit mehreren depressiven Episoden oder einer Krankheitsdauer von mehr als zwei Jahren im Vergleich zu Kontrollpersonen belegt.

Im Gegensatz dazu finden einige Studien bereits bei Ersterkrankten im Vergleich mit Kontrollpersonen eine Volumenminderung des Hippocampus (Kronmüller et al., 2009; Mac-

Master et al., 2008; Zou et al., 2010), was auf eine Rolle eines verkleinerten Hippocampusvolumens in der Pathogenese der Depression hindeuten kann.

Zusammenfassend kann von einer Verringerung des hippocampalen Volumens im Rahmen depressiver Störungen ausgegangen werden, die Frage nach der Kausalität, sprich, ob ein kleines Hippocampusvolumen entscheidend ist in der Pathogenese oder umgekehrt erst der erhöhte Cortisolspiegel im Rahmen der Depression das Schrumpfen des Volumens bewirkt, bleibt jedoch bisher weitestgehend ungeklärt.

6. Interaktion biologischer Parameter und die Rolle des Neurotizismus

Folgendes Kapitel soll eine Übersicht über die Interaktion der biologischen Parameter, die Rolle des Neurotizismus und moderierender Variablen, die diese Interaktionen mit gestalten, bereitstellen.

6.1 Zusammenhang von 5-HTTLPR und HPA-Achse

Es wird bei S-Allel-Trägern des 5-HTTLPR eine erhöhte Stressreaktivität als mögliche Ursache der Entwicklung einer Depression postuliert. Fraglich ist nun, wie die psychobiologische Verbindung zwischen dem 5-HTTLPR und der Entwicklung einer Depression aussieht.

Tierexperimentelle Studien stützen die Hypothese einer Verbindung von 5-HTT und Cortisol-Antworten. So zeigt sich bei Knock-Out-Mäusen ohne funktionierendes 5-HTT-Gen eine abgeschwächte Kortikosteroid-Antwort bei Gabe eines 5-HT1A-Agonisten (Q. Li et al., 1999) und diese Knock-Out-Mäuse haben eine gestörte Glukokortikoid-Feedbackschleife (Jiang et al., 2009). Die experimentelle klinische Forschung widmete sich dieser Fragestellung bisher anhand verschiedener Paradigmen. Neumeister et al. (2002) untersuchten den Zusammenhang der Reaktion auf Tryptophan-Depletion, Familiengeschichte von Depression und dem 5-HTTLPR. Das S-Allel des 5-HTTLPR in Verbindung mit einem familiären Vorkommen von Depression stellte sich als Risikofaktor für die Entwicklung depressiver Symptome unter der Tryptophan-Depletion heraus. Osinsky et al. (2008) vermuteten, dass Träger des S-Allels aufgrund eines selektiven Aufmerksamkeitsbias bedrohliches und angstausslösendes Material kognitiv anders verarbeiten als L-Allel-Träger und demnach eher geneigt sind, eine Depression zu entwickeln. In ihrer Studie, die phylogenetisch angstbesetztes Material (Bilder von Spinnen) verwendete, richteten gesunde Trägerinnen des S-Allels ihre Aufmerksamkeit hypothesesgemäß selektiv auf den angstausslösenden Reiz (Osinsky et al., 2008).

Gotlib et al. (2008) konnten die Hypothese, dass S-Allel-Träger stärker auf Stress reagieren, ebenfalls empirisch untermauern. S-Allel-Trägerinnen mit und ohne erhöhtem Risiko einer Depressionsentwicklung reagierten in einer Stressaufgabe (bei den Zahlen 400 oder 4000 beginnend in Siebenersritten rückwärts zählen) mit einer erhöhten Speichelcortisol-Response im Gegensatz zu Trägerinnen von mindestens einem L-Allel. Andere Studien belegen ebenfalls für basale Aufwach-Cortisolwerte einen Zusammenhang mit dem des S-Allel (Chen et al., 2009; O'Hara et al., 2007; Wust et al., 2009).

Die Studienlage zu induziertem Stress im Dex/CRH-Test und dem 5-HTTLPR ist zum jetzigen Zeitpunkt noch spärlich und die Ergebnisse der Studie von Jabbi (2007) sind uneinheitlich. Zur Baseline zeigten Probanden der High-Risk-Gruppe (Personen mit mindestens zwei Verwandten ersten Grades, die an einer Depression leiden) höhere Cortisolwerte, wenn sie homozygote LL-Träger waren, während es sich in der Low-Risk-Gruppe umgekehrt verhielt (Jabbi et al., 2007). In einem psychologischen Stresstest zeigten weibliche SS-Genotyp-Trägerinnen jedoch stärkere Veränderung der Plasmacortisol-Werte (Jabbi et al., 2007). Eine weitere Studie belegt diesen Befund auch für männliche Personen im TSST. Gesunde männliche S-Allel-Träger zeigten im TSST eine höhere Speichelcortisol-Reaktivität als L-Allel-Träger bei Betrachtung der gesamten Testzeit. Bei der Analyse einzelner Zeitpunkte waren die Speichelcortisol-Werte der S-Allel-Träger 40 Minuten nach Beginn der Rede stärker erhöht als die der L-Allel-Träger. Die Autoren vermuteten, dass diese Ergebnisse auf eine stärkere Störung der Glukokortikoid-Feedbackschleife der S-Allel Träger zurückzuführen war (Way & Taylor, 2010).

Folglich kann vermutet werden, dass es eine Assoziation des S-Allels des 5-HTTLPR mit der Entwicklung einer Depression gibt, die vermittelt wird über eine erhöhte Stressreaktivität.

6.2 Zusammenhang von HPA-Achse und Hippocampusvolumen

Wie in Kapitel 5.1 dargelegt, wird die bei depressiven Erkrankungen beobachtbare Volumenminderung des Hippocampus hauptsächlich auf den schädlichen Einfluss einer erhöhten Glukokortikoid-Konzentration zurückgeführt (Czeh & Lucassen, 2007). Viele tierexperimentelle Studien belegen sowohl den schädlichen Einfluss der Glukokortikoide auf den Hippocampus als auch umgekehrt die Rolle eines verkleinerten Hippocampus in der Modulation der Glukokortikoid-Sekretion (Hoschl & Hajek, 2001; Uno et al., 1994).

Einige Studien, die ältere Stichproben oder Alzheimer-Patienten untersuchen, bestätigen die inverse Relation von Hippocampusvolumen und der Glukokortikoidsekretion (Ferrari et al., 2000b; Lupien et al., 1998; Sapolsky, 2000a). Die Befunde mehrerer Studien, die den Zu-

sammenhang von Plasma-, Urin- oder Speichelcortisol mit hippocampalen Volumen in gesunden Populationen betrachten, deuten auf eine Verbindung von Hippocampusvolumen und Cortisolwerten hin. So waren erhöhte basale Plasmacortisol-Werte in einer Stichprobe älterer gesunder Probanden (Lupien et al., 1998) und erhöhte Werte des freien 24 Stunden Urincortisols in einer Stichprobe gesunder Kontrollpersonen (Vythilingam et al., 2004) mit einem kleineren Hippocampusvolumen assoziiert. Eine Untersuchung gesunder junger und älterer Männer deckte eine negative Korrelation zwischen Hippocampusvolumen und der Cortisol-Sekretion für das 24-Stunden-Urincortisol und die Baseline-ACTH-Werte auf (Wolf et al., 2002). Des Weiteren korrelierte die Speichelcortisol-Antwort junger Männer in einer plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie nach einer Gabe von 100 mg Hydrocortison negativ mit dem totalen und rechten Hippocampus (Tessner et al., 2007). Dedovic et al. (2010) konnten diese Assoziation auf Trendniveau für das CAR-AUC für männliche Teilnehmer belegen.

Es existieren nur wenige Studien, die sich dieser Fragestellung anhand der Untersuchung depressiv Erkrankter widmen. Eine der wenigen Studien, die diesen Zusammenhang in einer Stichprobe depressiver Patienten untersuchte, fand keine Korrelation in älteren depressiv Erkrankten. Obwohl eine kognitive Beeinträchtigung weiter bestand und diese auch mit dem Hippocampusvolumen korrelierte, folgerten die Autoren, dass diese Korrelation nicht über den Hypercortisolismus vermittelt wurde (O'Brien et al., 2004). Im Gegensatz dazu war in einer Gruppe von Multiple Sklerose Patienten eine kleinere Subregion des Hippocampus CA23DG mit erhöhten basalen Speichelcortisol-Werten assoziiert (Gold et al., 2010). Axelson et al. (1993) konnten ebenfalls eine Korrelation des Postdexamethason-Cortisols mit dem Hippocampusvolumen depressiver Patienten belegen. Andere Studien an Patienten mit Cushing's Syndrom und Asthmatikern, die schon lange Glukokortikoide einnahmen, bestätigen konsistent die inverse Relation des Hippocampusvolumens mit dem Cortisolspiegel (Brown et al., 2004; Starkman et al., 1992). Depressive Patienten, die im Verlauf der antidepressiven Therapie ein Absinken des Morgen-Speichelcortisol-Spiegels zeigten, schienen bereits zu Beginn der Therapie größere Hippocampi zu haben, eine Assoziation des basalen Cortisols mit dem Hippocampusvolumen wurde jedoch nicht gefunden (Colla et al., 2007).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Hippocampusvolumen mit diversen Cortisolwerten negativ zu korrelieren scheint. Es ist allerdings wichtig zu beachten, dass die Medikation, die Anzahl der depressiven Episoden und die Art der Therapiemethode den Glukokortikoid-Spiegel beeinflusst und daher sehr genau auf diese konfundierenden Variablen geachtet werden muss.

6.3 Zusammenhang von 5-HTTLPR und Hippocampusvolumen

Obwohl Serotonin eine wichtige Rolle in der Neurogenese und Dendritogenese spielt (Gaspar et al., 2003) und der Hippocampus eine Hirnstruktur darstellt, die in der Neurogenese bedeutsam ist, ist die Studienlage zum hippocampalen Volumen und dem 5-HTTLPR bisher inkonsistent (Eker et al., 2010). Aufgrund der Tatsache, dass Depressionen sowohl mit dem S-Allel des 5-HTTLPR als auch mit einem kleineren Hippocampusvolumen assoziiert sind und Serotonin eine wichtige Rolle in der Neurogenese spielt, kann vermutet werden, dass das S-Allel mit einem geringeren hippocampalen Volumen verknüpft ist. Eker et al. (2010) belegten, dass nicht medizierte Depressive, die Träger des SS-Genotyps waren im Vergleich zu Trägern von mindestens einem L-Allel ein kleineres hippocampales Volumen hatten. Zwei Studien, die sowohl die bi- als auch die triallelische Einteilung verwendeten, fanden jedoch gegenteilig das L-Allel assoziiert mit einer geringeren Hippocampusgröße depressiver Patienten (Frodl et al., 2004b; Frodl et al., 2008c).

Taylor et al. (2005) teilten ihre Stichprobe älterer Patienten ein in diejenigen mit einem frühen Beginn der Depression (<50 Jahre) und Patienten mit einem späten Beginn der Depression (> 50 Jahre) und fanden ein widersprüchliches Muster. Ein früher Beginn der Erkrankung war mit einer Volumenminderung bei Präsenz des S-Allels assoziiert, während ein später Beginn umgekehrt mit einer Volumenminderung bei Präsenz des L-Allels assoziiert war (W. D. Taylor et al., 2005). Eine vierte Studie, die ältere Depressive untersuchte, bestätigte keinen Effekt des 5-HTTLPR auf das Hippocampusvolumen (Hickie et al., 2007).

Die morphologischen Veränderungen des Hippocampus in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR wurden in allen Studien bisher nur für depressive Patienten, nicht aber für Kontrollgruppen gefunden (Eker et al., 2010; Frodl et al., 2008c; W. D. Taylor et al., 2005). Zusammenfassend ist die Studienlage zur Assoziation des 5-HTTLPR mit dem Hippocampusvolumen als inkonsistent zu bewerten.

6.4 Neurotizismus, 5-HTTLPR und Cortisol

Neurotizismus und Depression sind eng miteinander verknüpft. So wurden erhöhte Neurotizismuswerte innerhalb klinischer Stichproben gefunden, die Patienten mit affektiven Störungen oder Angststörungen untersuchten (Bienvenu et al., 2004; Rosellini & Brown, 2010). Neurotizismus ist zu einem Anteil von etwa 50 % erblich bedingt (Kendler et al., 2006). Canli & Lesch (2007) merkten an, dass einem solch komplexen Konstrukt wie dem Neurotizismus eher mehrere genetische Faktoren geringer Effektstärke als ein Gen mit einem sehr hohen Ef-

fekt zugrunde liegen. Der Serotonin-Transporter ist bislang die am besten untersuchte Variante im Zusammenhang mit Neurotizismus und mit Neurotizismus zusammenhängenden Persönlichkeitseigenschaften (Terracciano et al., 2009). Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, wird vermutet, dass der 5-HTTLPR einen Einfluss auf die Stressverarbeitung hat. Personen mit dem S-Allel wären demnach stressreaktiver und würden im Vergleich zu L-Allel-Trägern auf Stressoren mit erhöhten Cortisol-Antworten reagieren. Neurotizismus als ein Faktor des Fünf-Faktoren-Modells der Persönlichkeit bezeichnet die Tendenz, vermehrt psychologischen Stress und negative Emotionen, Nervosität, Ängstlichkeit, Traurigkeit, Unsicherheit, Verlegenheit und Gesundheitsorgen zu erleben und unangemessen auf Stress zu reagieren (Borkenau & Ostendorf, 1993). Seit Lesch et al. (1996) in ihrer Assoziationsstudie zum 5-HTTLPR und angstbezogenen Persönlichkeitseigenschaften den Einfluss des 5-HTTLPR mit 3-4 % an der gesamten Variation der ängstlichen Persönlichkeitsmerkmale angaben, gab es viele nachfolgende Replikationen. Trotz einiger negativer Ergebnisse (Flory et al., 1999; Gelernter et al., 1998; Samochowiec et al., 2004) zeigte sich häufig eine Assoziation des S-Allels mit höheren Neurotizismuswerten (Canli & Lesch, 2007; Lesch et al., 1996; Munafò, Clark, Roberts, & Johnstone, 2006; Osher et al., 2000). Gonda et al. (Gonda, 2008; Gonda et al., 2009) belegten mehrfach den Zusammenhang des S-Allels mit Angst, Depression, Hoffnungslosigkeit, Schuldgefühlen und neurotischen Symptomen innerhalb gesunder Stichproben. Eine 2004 erschienene Metaanalyse belegte die Assoziation des S-Allels mit angstbezogenen Persönlichkeitsmerkmalen auf Trendniveau ($p = 0.087$), die Autoren sprachen aber von einer großen Heterogenität der Studien, die durch die Verwendung unterschiedlicher Inventare bedingt war (Sen et al., 2004). Nach Inventaren getrennt analysiert, zeigte sich jedoch ein deutlicher, hoch signifikanter Effekt des Zusammenhangs zwischen 5-HTTLPR und erhöhten Neurotizismuswerten im NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI) ($p = 0.000016$).

Höhere Neurotizismuswerte gehen ebenfalls einher mit höheren Cortisol-Spiegeln (Mangold & Wand, 2006; Nater et al., 2010; Portella et al., 2005). Die Cortisol-Antwort nach der Gabe von Naloxon, einem Opioid-Antagonist, stieg ab einem gewissen Punkt bei der Gruppe von Personen mit niedrigen Neurotizismuswerten nicht weiter an, während in der Gruppe der Personen mit hohen Neurotizismuswerten ein Anstieg des Cortisols auf jede Gabe von Naloxon und eine signifikante Cortisol-Sekretion bei der hohen Gabe von Naloxon beobachtet werden konnte (Mangold & Wand, 2006). In einer weiteren Studie gaben berufstätige Personen alle drei Stunden Speichelcortisol-Proben ab. Der daraus ermittelte tägliche AUC-Cortisol-Wert korrelierte positiv mit dem Neurotizismuswert (Nater, Hoppmann, & Klumb, 2010). Portella

et al. (2005) konnten diese Assoziation für Speichelcortisol-Werte gesunder Personen 30 Minuten nach dem Erwachen belegen.

Fraglich ist, ob beide Konstrukte die Vulnerabilität der Depressionsentwicklung widerspiegeln; Neurotizismus als selbstberichtete, internale Stresssensitivität und Cortisol als biologisch-physiologischer Aspekt der Stressreaktivität. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass erhöhte Neurotizismuswerte besonders bei S-Allel-Trägern vorzufinden sind und eine Korrelation zwischen erhöhten Neurotizismuswerten und erhöhten Cortisol-Werten zu bestehen scheint.

7. Biologische Endophänotypen und Genetik der Therapieresponse

Das Ansprechen auf die antidepressive Therapie (Therapieresponse) wird häufig als die Abwesenheit von Symptomen verstanden. Dabei ist allerdings zu beachten, dass nur wenige Patienten dieses Kriterium nach einer depressiven Episode erfüllen. Es soll in der vorliegenden Arbeit geprüft werden, ob die untersuchten biologischen Parameter mit der Besserung der klinischen Psychopathologie korrelieren bzw. eine Vorhersage der Besserung während der antidepressiven Therapie bereits anhand gewisser biologischer Parameter zu t0 bzw. t1 möglich ist.

7.1 Klassifikation der Therapieresponse

Die Response auf antidepressive Therapie wird standardmäßig mit der Hamilton-Depressions-Skala (Hamilton) erhoben (Hamilton, 1960). Sie ist weltweit das meist verbreitete Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten depressiven Störung und stellt ein valides und reliables Messinstrument dar.

Interessant ist, welche Faktoren das Therapieansprechen beeinflussen und ob das Ansprechen auf die Therapie anhand bestimmter Parameter schon zu Beginn der Therapie vorhersagbar ist. Belegt ist, dass die Kombination von medikamentöser- und Psychotherapie die besten Resultate erzielt (Cuijpers et al., 2009).

7.2 Medikation und Therapieresponse

Um Patienten, die unter einer Depression leiden, bestmöglich helfen zu können, ist es wichtig, die Wirkung der antidepressiven Therapie zu evaluieren und die Wirkung und die auftretenden Nebenwirkungen gegeneinander abzuwägen. Problematisch sind noch immer die Zeitver-

zögerung, mit der die antidepressive Wirkung eintritt, und die Unmöglichkeit einer Vorhersage, ob das bestimmte Antidepressivum bei dem speziellen Patienten Wirkung zeigt (Binder & Holsboer, 2006). Es wäre hilfreich, ein Set an Faktoren, wie z.B. genetische Varianten, definieren zu können, die ein Ansprechen auf ein bestimmtes Antidepressivum vorhersagen können (Binder & Holsboer, 2006). Die Auswahl des Antidepressivums könnte somit z.B. an die genetischen Voraussetzungen des Patienten angepasst werden.

Zahlreiche Studien haben die Effektivität und das Nebenwirkungsprofil verschiedener Antidepressiva getestet (Cipriani et al., 2008; Cuijpers, van Straten, Warmerdam, & Andersson, 2009; Katzman et al., 2007; S. H. Kennedy et al., 2009; Nakagawa et al., 2008; Nelson et al., 2008; Papakostas et al., 2007; M. J. Taylor et al., 2006; Wijkstra et al., 2006).

SSRI werden im Allgemeinen von den Patienten aufgrund eines geringeren Nebenwirkungsprofils besser angenommen und die Abbruchrate ist geringer als z.B. bei trizyklischen Antidepressiva (Anderson & Tomenson, 1995; MacGillivray et al., 2003). Metaanalysen kommen zu dem Schluss, dass die antidepressive Wirkung von SSRI und tetrazyklischen Antidepressiva sich nicht unterscheidet (Geddes et al., 2006; MacGillivray et al., 2003). Da die Ergebnisse bis zu diesem Zeitpunkt noch kein konsistentes Bild der antidepressiven Wirkung und Nebenwirkungen lieferten, führten Cipriani et al. (2009) eine groß angelegte Metaanalyse durch, in der sie Ergebnisse von insgesamt 117 zwischen 1991 und dem 30.11.2007 durchgeführten randomisierten Kontrollstudien an insgesamt 25928 Personen zusammenfassten. Das Augenmerk wurde auf die Drop-Out- sowie die Responserate gelegt. Mirtazapin, Escitalopram, Venlafaxin und Sertraline waren in ihrer antidepressiven Wirkung gemessen an der Responserate signifikant effektiver als Duloxetin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetine und Reboxetin, wobei letzteres sich als am wenigsten effizient herausstellte. Escitalopram und Sertraline wurden aufgrund eines sehr geringen Nebenwirkungsprofils am besten akzeptiert und führten zu einer niedrigeren Drop-Out-Rate.

Schauen wir uns die in unserer Studie verwendeten Antidepressiva an, so scheint für das Escitalopram im Gegensatz zu anderen SSRI eine bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit zu bestehen (Cipriani et al., 2009; S. H. Kennedy et al., 2006). Bezüglich des noradrenerg und spezifisch serotonerges Antidepressivums (NaSSA) Mirtazapin fasste ein Review zusammen, dass Mirtazapin ebenso gut und teilweise sogar schneller wirkt als SSRI (Croom et al., 2009; Thompson, 1999). Dabei sinken Nebenwirkungen wie die sexuellen Funktionsstörungen unter Mirtazapin, andere Nebenwirkungen wie die Gewichtszunahme, die Mundtrockenheit und die Müdigkeit nehmen allerdings zu (Croom, Perry, & Plosker, 2009).

Unter Noritren scheinen sich neurovegetative Symptome schneller zu bessern als unter einer Therapie mit Escitalopram, ein umgekehrtes Bild zeigt sich jedoch hinsichtlich der Stimmung und der kognitiven Fähigkeiten (Uher et al., 2009). Zwei Studien verglichen die Wirkung von Noritren und SSRI (Fluvoxamin bzw. Fluoxetin) und kamen zu dem Ergebnis, das Noritren mehr Nebenwirkungen, darunter vor allem anticholinerge Nebenwirkungen wie beispielsweise die Erhöhung der Herzrate, hervorruft (Akhondzadeh et al., 2003; Otsubo et al., 2005). Während Otsubo et al. (2005) keinen Unterschied in der antidepressiven Wirkung zwischen beiden Medikamenten feststellten, belegten Akhondzadeh et al. (2003) in einer eher kleinen Stichprobe von 48 Personen eine Überlegenheit von Noritren. Die Einnahme von Benzodiazepinen beeinflusst den Therapieerfolg nicht (Zobel et al., 2001).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sowohl SSRI als auch tetrazyklische NaSSA als Antidepressiva der zweiten Generation eine gute Wirkung zeigen (Kunzel et al., 2003; Zobel et al., 2001). Noritren zeigt ebenfalls eine gute Wirkung, allerdings darf das Risiko von kardiovaskulären Nebenwirkungen nicht unterschätzt werden. Als besonders geeignet vom Response- und Nebenwirkungsprofil haben sich jedoch Mirtazapin, Escitalopram, Venlafaxin und Sertraline erwiesen.

7.3 Depressionsparameter und Therapieresponse

Während der antidepressiven Therapie scheint sich nach ein bis zwei Wochen die Erfolgsaussicht der Behandlung bereits abzuzeichnen. Viele Studien bestätigen, dass eine Verbesserung der depressiven Symptomatik innerhalb der ersten Wochen einen großen prädiktiven Wert für die Vorhersage des Therapieerfolgs hat (Henkel et al., 2009; Katz et al., 1987; Szegedi et al., 2009; Tadic et al., 2009). Oft steht die Schwere der Depression in einem negativen Zusammenhang mit der Therapieresponse (Hatzinger, Hemmeter, Baumann, Brand, & Holsboer Trachsler, 2002; Keller et al., 1992). Je länger die Dauer der Depression bzw. je höher die Anzahl depressiver Episoden, desto unwahrscheinlicher ist eine Remission im Rahmen der antidepressiven Therapie (Hatzinger, Hemmeter, Baumann, Brand, & Holsboer Trachsler, 2002). Trivedi et al. (2005) fanden für ihre Stichprobe den Trend, dass eine Depressionsdauer von über vier Jahren sowie eine erhöhte Depressionsschwere mit einer Nonresponse im Rahmen der aktuellen Therapie assoziiert waren. Andere Studien fanden das gleiche Ergebnis beim Vergleich von Patienten mit einer einzelnen depressiven Episode und Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Störung (Reimherr et al., 1990; Van et al., 2008). Das Ersterkrankungsalter scheint keinen Einfluss auf die Responserate zu haben. Das Münchner MARS-Projekt fand keinen Effekt des Ersterkrankungsalters, der Bildung, des partnerschaftlichen

Status, des Alters und des Geschlechts auf die Responserate. Prädiktive wertvolle Parameter, die mit der Responserate korrelierten, waren vorhergehende Klinikaufenthalte, Schwere der Depression und Dauer der aktuellen depressiven Episode vor dem Klinikaufenthalt (Hennings et al., 2009). Auch in einer weiteren Studie wurde erneut der Zusammenhang von einem schnellen Ansprechen auf die Therapie und der weiteren Vorhersage deutlich. Die Responserate nach einer Woche war signifikant assoziiert mit der Remissionsrate nach fünf Wochen und bei Entlassung (O'Leary et al., 2000). Ein junges Ersterkrankungsalter, eine erhöhte Symptomschwere und eine längere Dauer der Depression waren mit einem verzögerten Einsetzen der Besserung der Symptomatik assoziiert.

7.4 Biologische Korrelate und Prädiktoren der Therapieresponse

Der Verlauf der Depression und das Zusammenspiel zwischen biologischen Faktoren und dem Therapieverlauf ist von großem Interesse, nicht zuletzt, da auch heute noch die Wirkung des Antidepressivums bei einem speziellen Patienten nicht vorhergesagt werden kann. Die Therapie der Depression könnte zukünftig durch eine Klassifikation depressiver Patienten anhand bestimmter biologischer Parameter vorangetrieben werden. Medikation und Therapie der Depression könnten somit besser auf den biologischen Subtyp der Depression zugeschnitten werden.

7.4.1 5-HTTLPR und Therapieresponse

Dieses Kapitel behandelt fokussiert die Medikamente Noritren, Mirtazapin und SSRI, da diese die in dieser Studie untersuchten Antidepressiva sind.

In einer Studie konnte kein Effekt des 5-HTTLPR auf die antidepressive Therapie bei Patienten, die mit verschiedenen Antidepressiva behandelt wurden, festgestellt werden (Minov et al., 2001). In einer großen Metaanalyse, die das Ansprechen auf SSRI mittels der Hamilton-Skala über 15 Studien hinweg untersuchte, war das L-Allel des 5-HTTLPR jedoch mit einer besseren Therapieresponse assoziiert (M. Kato & Serretti, 2010). Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Studien, die den Einfluss der Interaktion verschiedener Antidepressiva (vor allem SSRI) und dem 5-HTTLPR auf das Therapieansprechen anhand der Hamilton-Depressions-Skala in kaukasischen Stichproben untersuchten modifiziert nach Kato und Serretti (2010) und Taylor et al. (2010). Im Folgenden soll dann vertieft auf die drei Medikationsgruppen eingegangen werden.

Tabelle 3: Interaktion verschiedener Antidepressiva und dem 5-HTTLPR auf das Therapieansprechen (Hamilton Depressions-Skala) in kaukasischen Stichproben modifiziert nach *Kato und Serretti (2010) und **Taylor et al. (2010)

Autor (Jahr)	N	Antidepressivum	Therapieansprechen (Hamilton)
Smeraldi (1998)*	53	Fluvoxamin	L-Allel besseres Therapieansprechen
Zanardi (2000)*	58	Paroxetin	L-Allel schnelleres Therapieansprechen
Pollock (2000)*	57	Paroxetin o. Nortryptilyn	L/L schnelleres Therapieansprechen
Zanardi (2001)*	155	Fluvoxamin	L-Allel besseres Therapieansprechen
Perlis (2003)*	36	Fluoxetin	L-Allel besseres Therapieansprechen
Arias (2003)*	131	Citalopram	L-Allel besseres Therapieansprechen
Durham (2004)*	106	Sertralin	L/L besseres Therapieansprechen in Woche 1 und 2
Serretti (2004)*	221	Paroxetin o. Fluvoxamin	L-Allel besseres Therapieansprechen
Murphy (2004)*	244	Paroxetin o. Mirtazapin	L/L besseres Therapieansprechen
Kirchheiner (2007)*	190	Diverse Antidepressiva	Keine Assoziation des 5-HTTLPR mit Therapieansprechen
Bozina (2008)*	130	Paroxetin	L-Allel besseres Therapieansprechen
Wilkie (2009)*	163	Diverse Antidepressiva	Diverse Antidepressiva
Ruhe (2009)**	42	Paroxetin	Keine Assoziation des 5-HTTLPR mit Therapieansprechen
Huezo-Diaz (2009)**	795	Escitalopram o. Nortryptilyn	L-Allel besseres Therapieansprechen für Escitalopram

Zahlreiche Studien haben den Einfluss des 5-HTTLPR auf die Behandlung mit SSRI bei depressiven Patienten untersucht. Bei Patienten mit dem L/L-Genotyp des 5-HTTLPR wurde ein besseres bzw. schnelleres Ansprechen auf Fluvoxamin (Smeraldi et al., 1998), Fluoxetin (Yu et al., 2002), Citalopram (Arias, Catalan, Gasto, Gutierrez, & Fananas, 2003) und Paroxetin (Pollock et al., 2000; Ruhe et al., 2009; Zanardi, Benedetti, Di Bella, Catalano, & Smeraldi, 2000) gefunden. Träger der S/S-Variante hatten im Vergleich zu den beiden anderen Kombinationen des 5-HTTLPR innerhalb eines 12-Wochen-Zeitraums ein dreifach erhöhtes Risiko, den Status der Remission nicht zu erreichen (Arias, Catalan, Gasto, Gutierrez, & Fananas, 2003). Bezüglich des Mirtazapins ergab sich ein umgekehrtes Bild. Der direkte Einfluss des 5-HTTLPR auf das Therapieansprechen konnte in einer Studie von Murphy et al. (2004) zwar ausgeschlossen werden, dennoch schienen die S/S-Genotyp-Träger weniger unter Nebenwirkungen zu leiden und erreichen somit eine höhere Enddosis. Eine zweite Studie belegt einen

positiven Zusammenhang von S/S-Genotyp mit der Therapieresponse unter der Therapie mit Mirtazapin (Kang et al., 2007).

Die Interaktion von Noritren und dem 5-HTTLPR konnte bislang nicht konsistent dargelegt werden. Während eine Studie keine Interaktion fand (Rajewska Rager et al., 2008), zeigte sich in einer anderen Studie ein positiver Zusammenhang für das Therapieansprechen unter Noritren und dem S/S-Genotyp (H. Kim et al., 2006). Kim et al. (2006) fanden allerdings im gleichen Sample auch einen positiven Zusammenhang zwischen S-Allel und der Response auf SSRI. Die Studienlage zu Mirtazapin und Noritren ist somit sehr „dünn“. Als robust können die Ergebnisse zur Assoziation des 5-HTTLPR mit der Therapieresponse bei der Behandlung mit SSRI beurteilt werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Träger des L/L-Genotyps als wahrscheinlichere Responder einer Therapie mit SSRI eingestuft werden können.

7.4.2 HPA-Achse und Therapieresponse

Insgesamt wurde bisher konsistent für verschiedene Antidepressiva eine Normalisierung der HPA-Achsen-Hyperreagibilität im Dex/CRH-Test während der antidepressiven Behandlung nachgewiesen (Frieboes et al., 2003; Hennings et al., 2009; Heuser et al., 1996; Holsboer, von Bardeleben, Wiedemann, Muller, & Stalla, 1987; Holsboer Trachsler et al., 1991; Nickel et al., 2003; Schüle et al., 2003).

Fraglich ist, ob der Dex/CRH-Test zu Beginn der antidepressiven Therapie die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die antidepressive Therapie vorhersagen kann. Zahlreiche prädiktive Studien weisen hier auf einen Zusammenhang hin. So zeigten Patienten, deren Cortisol-Antworten im Dex/CRH-Test sich nach zwei- bis dreiwöchiger Behandlung im Vergleich zu den Cortisol-Werten bei Aufnahme verbesserten, eine höhere Therapieresponse als Patienten, deren Werte sich nicht verbessert oder sogar verschlechtert hatten (Ising et al., 2007). Ising et al. (2005) fassten in ihrem Review zusammen, dass der Suppressions-Status, welcher die Cortisol-Reaktion des Individuums im Sinne einer Unterdrückung oder eben keiner Unterdrückung (Suppressor oder Nonsuppressor) des Cortisolspiegels am Morgen nach der abendlichen Dexamethasongabe bezeichnet, mit der Therapieresponse zusammenhängt. Sowohl in der Gruppe der Suppressor als auch in der Gruppe der Nonsuppressor deutete eine höhere Cortisol-Antwort im Dex/CRH-Test zu Beginn der Therapie auf eine schlechtere Therapieresponse nach sechs Wochen hin. In der Studie von Schüle et al. (2009) war die Baseline Nonsuppression mit der Schwere der Depression und einer ausbleibenden Verbesserung der HPA-Achsen-Regulation zum Zeitpunkt der Entlassung assoziiert. Ising et al. (2005) beto-

nen, dass ein Wechsel der Medikation indiziert sei, wenn sich die HPA-Achsen-Hyperreagibilität nach zwei Wochen antidepressiver Therapie nicht verbessert habe.

Der Einfluss der Medikation auf die Veränderungen der Cortisol-Antwort fällt für verschiedene Medikationsgruppen jedoch unterschiedlich aus. Hier zeigte sich in einer Studie, dass Mirtazapin die Cortisol-Konzentration im Dex/CRH-Test signifikant innerhalb der ersten Behandlungswoche senkte, im weiteren Therapieverlauf von 4 Wochen aber wieder steigerte. Dieser Verlauf war bei der mit Reboxetin, einem selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, behandelten Vergleichsgruppe nicht zu beobachten. Diese Patientengruppe zeigte eine sukzessive und signifikante Abnahme der HPA-Achsen-Aktivität im Therapieverlauf von 5 Wochen (Schüle et al., 2006). Neben der Medikation sollte auch das Geschlecht berücksichtigt werden. Binder et al. (2009) fanden eine Korrelation zwischen den Cortisol-AUC-Werten bei Aufnahme und der Therapieresponse nur bei männlichen Patienten. Sie schlussfolgerten, dass die Cortisol-Antwort im Dex/CRH-Test für Männer, nicht aber für Frauen einen validen Prädiktor der Therapieresponse darstellt.

7.4.3 Hippocampusvolumen und Therapieresponse

Das Hippocampusvolumen ist ebenfalls von Interesse für das Therapieansprechen. Es wird vermutet, dass durch die Verringerung des Hippocampusvolumens die HPA-Achsen-Feedbackschleife gestört sein könnte, so dass die Entwicklung einer neuen Depression bzw. eine Nonresponse im Therapieverlauf wahrscheinlicher ist.

Unterteilt nach Regionen in Kopf / Körper und Schwanz zeigt sich in einer kleinen Stichprobe, dass sowohl eine kleinere Kopf / Körper Region des Hippocampus als auch ein kleinerer linker und rechter Hippocampus mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, nicht auf eine antidepressive Therapie anzusprechen, assoziiert waren (MacQueen et al., 2008). Frodl et al. (2004a) konnten den Zusammenhang von Hippocampusvolumen und Therapieresponse ebenfalls belegen. Nach einem Jahr medikamentöser Therapie wurde die untersuchte Stichprobe in remittierte und noch nicht remittierte Depressive eingeteilt. Das Hippocampusvolumen der Nicht-Remittierten war im Vergleich zu den Remittierten, sowohl zur Baseline als auch nach einem Jahr, reduziert. Andere Studien stützen die Annahme, dass ein größeres Hippocampusvolumen zu Beginn der Therapie assoziiert ist mit einer höheren Responserate auch nach kürzeren Zeiträumen (Hsieh et al., 2002; Vakili et al., 2000).

8. Herleitung der Fragestellung

Wie im theoretischen Abschnitt der vorliegenden Arbeit deutlich wurde, sind heutzutage bereits viele biologische Faktoren, die in der Ätiologie und dem Verlauf der Depression eine Rolle spielen, bekannt.

Die erste Fragestellung dieser Arbeit untersucht die Ausprägung der biologischen Parameter HPA-Achsen-Aktivität, 5-HTTLPR und Hippocampusvolumen in einem Patienten-Kontrollgruppen-Vergleich, um die Assoziation der Parameter mit der depressiven Störung zu beleuchten. Die überzufällig häufige Präsenz des S-Allels des 5HTTLPR bei Depressiven wurde durch kürzlich durchgeführte Metaanalysen belegt (Clarke, Flint, Attwood, & Munafo, 2010; Kiyohara & Yoshimasu, 2010). Die Dysregulation der HPA-Achsen-Aktivität ist ein konsistent nachgewiesener Marker der Depression. Erhöhte Cortisol-Antworten im Dex/CRH-Test gehen der Entwicklung einer Depression voraus und können als Risikofaktor für den Ausbruch einer depressiven Episode eingestuft werden (Bhagwagar & Cowen, 2008). Der Hippocampus unterliegt der neurotoxischen Wirkung dieser Glukokortikoide und schrumpft im Rahmen depressiver Erkrankungen (Sapolsky, 2000a, 2000b). Offen bleibt bislang die Frage nach der Kausalität der Zusammenhänge zwischen Depressionsentwicklung, Cortisolspiegel und Hippocampusvolumen. Die Theorie, dass eine Verminderung des Volumens erst nach einer längeren Krankheitsdauer bzw. bei einer rezidivierenden Depression feststellbar ist, wurde in einigen Studien und auch metaanalytisch belegt (McKinnon, Yucel, Nazarov, & MacQueen, 2009; Sheline, Sanghavi, Mintun, & Gado, 1999; Videbech & Ravnkilde, 2004). Im Gegensatz dazu belegten einige Studien bereits bei Ersterkrankten im Vergleich zu Kontrollpersonen eine Volumenminderung des Hippocampus (Kronmuller et al., 2009; MacMaster et al., 2008; Zou et al., 2010), was auf eine Rolle eines verkleinerten Hippocampusvolumens in der Pathogenese der Depression hindeutet. Es gibt bisher kaum Studien, die das Hippocampusvolumen von Kontrollpersonen in einem Design mit dem Volumen von Patienten mit der ersten und mit dem von Patienten mit mehreren depressiven Episoden vergleichen. Es wird in der vorliegenden Studie in einem Patienten-Kontrollgruppen-Vergleich eine Replikation der in der Literatur bekannten Zusammenhänge der HPA-Achsen-Dysfunktion mit depressiven Störungen und der Assoziation des 5-HTTLPR mit Depression angestrebt. Für die Analyse des Hippocampusvolumens werden die Volumina von Kontrollpersonen mit denen von Patienten mit der ersten und mit denen von Patienten mit mehreren depressiven Episoden verglichen.

Die Interaktion der biologischen Parameter wird im Rahmen der zweiten Fragestellung näher betrachtet. Es wird vermutet, dass der 5HTTLPR einen Einfluss auf die Stresswahrnehmung und -verarbeitung hat, was sich z.B. durch eine erhöhte Cortisol-Sekretion der S-Allel-Träger dieses Genotyps äußert (Wankerl et al., 2010; Wust et al., 2009). So wurde die Interaktion des 5-HTTLPR mit Stress (z.B. im Trier-Social-Stress-Test) zwar häufig untersucht, ein Dex/CRH-Test im Sinne eines rein physiologischen Stresstests fand bisher aber fast noch nie Verwendung. Der Dex/CRH-Test ist im Gegensatz zum TSTT erstens weniger anfällig für konfundierende Variablen und zweitens unabhängiger von psychologischen Faktoren wie beispielsweise der Gewohnheit vor Publikum zu sprechen und individuellen Stressverarbeitungs-kompetenzen. Wie bereits dargelegt, haben Menschen mit dem S-Allel höhere Neurotizismuswerte (Gonda et al., 2009; Sen et al., 2004). Da Patienten mit einer depressiven Erkrankung auch erhöhte Neurotizismuswerte aufweisen, soll der Frage nachgegangen werden, ob eine Assoziation zwischen dem S-Allel und erhöhten Neurotizismuswerten in der vorliegenden Stichprobe besteht. Fraglich ist, ob Neurotizismus als selbstberichtete, internale Stresssensitivität und Cortisol als biologisch-physiologischer Aspekt der Stressreaktivität betrachtet werden kann. Dennoch gibt es kaum Studien, die an einer Stichprobe den Zusammenhang von 5-HTTLPR, Cortisol-Sekretion und Neurotizismus messen. Wird aktuell postuliert, dass der 5-HTTLPR mit der Cortisol-Antwort verknüpft ist und eine erhöhte Cortisol-Sekretion wiederum mit einem verringerten Hippocampusvolumen einhergeht, so ist die Studienlage der Assoziation des 5-HTTLPR mit dem hippocampalen Volumen eher spärlich und inkonsistent und sind die zugrunde gelegten Stichproben vergleichsweise klein.

Auch ist interessant, ob sich die Zusammenhänge zwischen den biologischen Parametern auch in der Gruppe gesunder Kontrollpersonen zeigen, oder ob die Zusammenhänge einzig depressionsspezifisch ist. Liegt z.B. der 5-HTTLPR als genetischer Faktor maßgeblich dem Endophänotyp der erhöhten Cortisol-Reaktion zugrunde, so könnte sich die Verbindung von Cortisol-Reaktivität mit dem S-Allel des 5-HTTLPR auch bei gesunden Kontrollpersonen zeigen. Lässt sich diese Assoziation in gesunden Stichproben nicht finden, kann weiter gefragt werden, welche Faktoren gesunde S-Allel-Träger vor einer überschießenden Cortisol-Response schützen. Diese Fragen können in der Erforschung von Schutzfaktoren und letztendlich in der Prävention der Entwicklung depressiver Störungen von Bedeutung sein. Im Rahmen der zweiten Fragestellung werden die Interaktion von Cortisol, 5-HTTLPR und Neurotizismus und der zum jetzigen Zeitpunkt selten analysierte Einfluss des 5-HTTLPR auf das Hippocampusvolumen in der derzeit größten Stichprobe zur Untersuchung dieser Fragestellung untersucht. Es wird eine Replikation des bisher im TSST und für basales Speichelcortisol

gefunden Zusammenhang von 5-HTTLPR und Cortisol anhand des rein physiologischen Dex/CRH-Tests angestrebt. Abbildung 10 gibt eine Übersicht über die in der vorliegenden Studie postulierten Zusammenhänge.

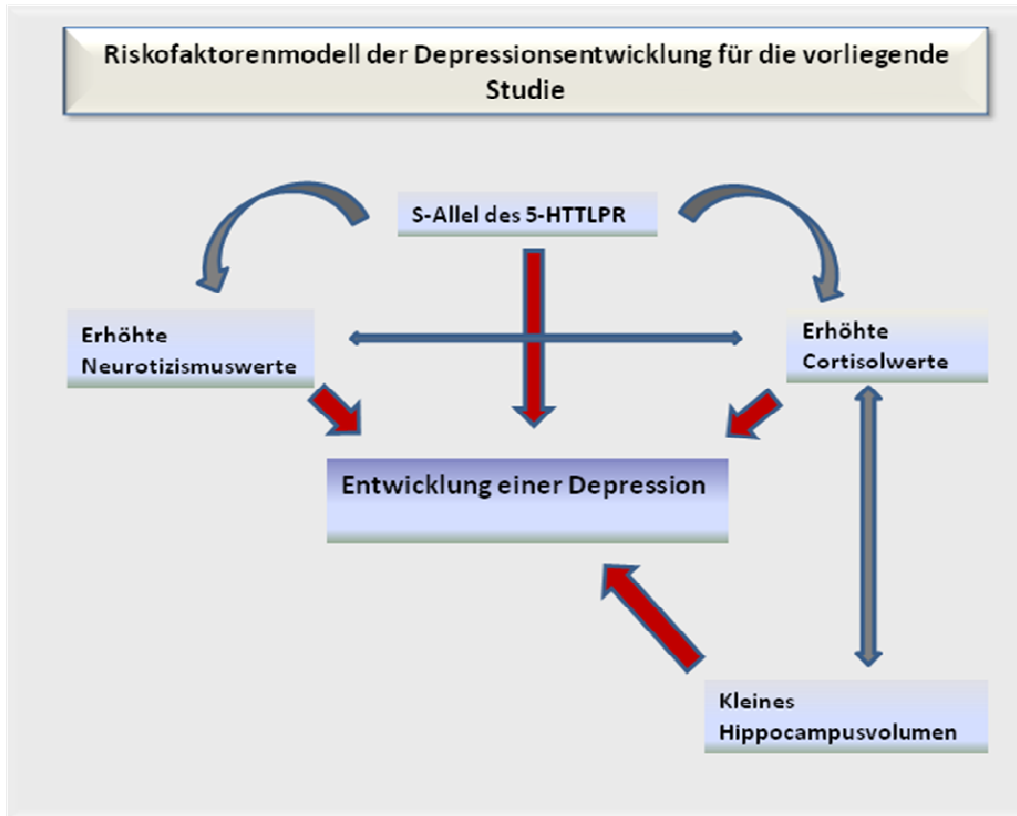


Abbildung 10: Risikofaktorenmodell der Depressionsentwicklung und der Interaktion der biologischen Parameter für die vorliegende Studie

Die dritte Fragestellung widmet sich dem Thema der Therapieresponse. Wäre es möglich, schon zu Therapiebeginn den Therapieerfolg anhand biologischer Parameter vorhersagen zu können bzw. die antidepressive Therapie auf die biologischen Voraussetzungen zuzuschneiden, könnten einerseits dem Patienten Nebenwirkungen und eine längere Dauer hoher Krankheitslast und andererseits dem Gesundheitssystem viele Kosten erspart bleiben. Noch heute beruht die Wahl des passenden Antidepressivums hauptsächlich auf der klinischen Symptomatik und den Aspekten des Nebenwirkungsprofils. Studien konnten die Assoziation des L-Allels des 5-HTTLPR mit einem besseren Therapieansprechen bei der Behandlung mit SSRI belegen. Die Rolle des L-Allels in der Therapieresponse wird in Studien oft anhand nur eines Antidepressivums belegt. Das Besondere dieser Arbeit liegt darin, dass sie die Interaktion des 5-HTTLPR mit drei verschiedenen Antidepressiva im Therapieverlauf an einer Stichprobe untersucht. So können Einflüsse verschiedener Therapiemethoden und sonstige Einflüsse z.B. des Settings ausgeschlossen werden.

Um einer Minderung der Therapieresponse frühzeitig zuvorzukommen, ist es zudem hilfreich zu wissen, welcher biologische Faktor zu welchem Zeitpunkt Auskunft darüber gibt, ob die medikamentöse Therapie nicht ausreichend wirkt. So schlagen z.B. Ising et al. vor, bei einem nach zwei Wochen antidepressiver Behandlung noch immer erhöhten Cortisolspiegel, der zusammenhängt mit einer schlechteren Therapieresponse, das Medikament zu wechseln (Ising et al., 2005).

In Bezug auf die Therapieresponse nach insgesamt fünfwöchiger antidepressiver Therapie soll neben der Analyse der Rolle des 5-HTTLPR die Stabilität der von Ising et al. (2005) für den Therapieerfolg als ausschlaggebend postulierten initialen Cortisolnormalisierung in den ersten zwei Wochen der antidepressiven Therapie geprüft werden. Des Weiteren soll eine Replikation des Befundes erfolgen, dass ein größeres Hippocampusvolumen mit einer besseren Therapieresponse assoziiert ist. Abbildung 11 gibt eine Übersicht über die Faktoren, für die in der vorliegenden Studie eine Assoziation mit einem besseren Therapieansprechen angenommen wird.

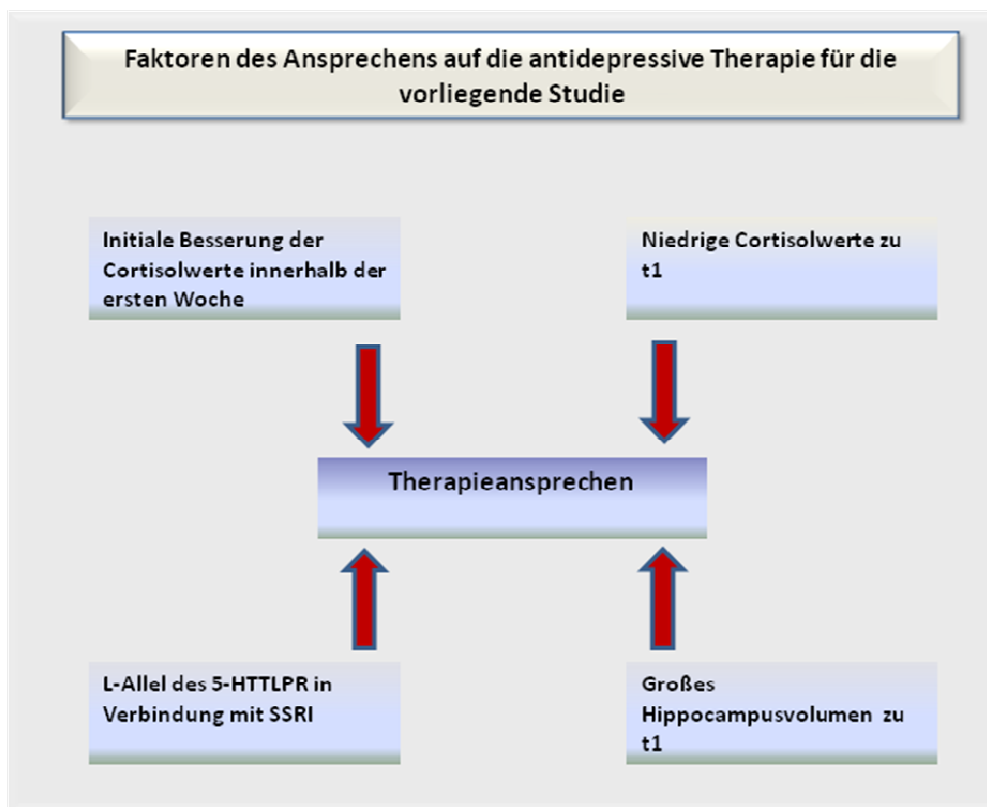


Abbildung 11: Faktoren des Ansprechens auf die antidepressive Therapie für die vorliegende Studie, t1= Woche1

9. Hypothesen

Im ersten Schritt sollen Hypothesen über biologische Unterschiede zwischen gesunden Kontrollpersonen und unipolar depressiven Patienten untersucht werden. Im zweiten Schritt wird geprüft, wie die biologischen Parameter miteinander assoziiert sind und ob diese Zusammenhänge in der Patienten-, der Kontrollstichprobe oder in beiden Stichproben zu beobachten sind. Im dritten Schritt soll der Frage nachgegangen werden, ob anhand der vorhandenen biologischen Parameter 5-HTTLPR, Hippocampusvolumen und der Cortisol-Werte bereits zum Zeitpunkt t0 oder t1 vorhergesagt werden kann, ob eine Besserung der depressiven Symptomatik nach vier bzw. fünf Wochen eintritt und welche Faktoren am besten die Response vorhersagen. Im Folgenden werden die drei Fragestellungen und die dazugehörigen Hypothesen jeweils nacheinander in der oben aufgeführten Reihenfolge behandelt. Um eine bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten, werden zu jeder Hypothese kurze Erläuterungen bereitgestellt.

9.1 Hypothesen der Fragestellung 1: Vergleich von Patienten und Kontrollpersonen

Hypothese 1.1:

Depressive weisen zu Beginn der Behandlung sowohl höhere Cortisol-Antworten (AUC- und Max-Cortisol) im Dex/CRH-Test als auch höhere Morgen-Speichelcortisol-Werte (Mittelwert Morgen-Speichelcortisol und CAR) auf als Kontrollpersonen. Dieser Unterschied zeigt sich besonders deutlich, wenn Patienten mit mehreren depressiven Episoden mit Kontrollpersonen verglichen werden.

Eine Erhöhung von sowohl Morgen-Speichelcortisol-Werten als auch der CAR und der HPA-Achsen-Reaktivität erhoben anhand des Dex/CRH-Tests wurde für depressive Patienten häufig belegt (Bhagwagar, Hafizi, & Cowen, 2005; Haskett, 1985; Markopoulou et al., 2009; Schutter, van Honk, de Haan, van Huffelen, & Koppeschaar, 2004; Stokes, 1995). Bezüglich der Morgen-Speichelcortisol-Werte scheint es einen Peak depressiver Patienten 30 Minuten nach dem Aufwachen zu geben (Bhagwagar, Hafizi, & Cowen, 2005). Es wird geprüft, ob dieser Zusammenhang auch auf unsere Stichprobe zutrifft. Es wird erwartet, dass sich der Unterschied der Cortisol-Werte nur bei der Analyse des Zeitpunktes t0 zeigt, da bereits nach einer Woche antidepressiver Therapie Veränderungen der HPA-Achsen-Reaktivität beobachtbar sind. Studien belegen, dass der Cortisolspiegel mit der Anzahl der bisher erlebten depressiven Episoden korreliert (Gervasoni et al., 2004; Hatzinger, Hemmeter, Baumann, Brand, &

Holsboer Trachsler, 2002). Daher wird angenommen, dass der Unterschied der Cortisol-Antworten sich besonders deutlich beim Vergleich von Kontrollen mit Patienten mit mehreren depressiven Episoden zeigt. Unsere im Gegensatz zu vielen anderen Studien vergleichsweise große Stichprobe zur Analyse dieser Fragestellung ist geeignet, den bisher gefundenen Effekt für den Dex/CRH-Test mit einer hohen Power aufzudecken.

Hypothese 1.2:

Depressive und Kontrollpersonen unterscheiden sich hinsichtlich der Verteilung der Genotypen des 5-HTTLPR. Depressive haben häufiger das S-Allel („Risikoallel“) des 5-HTTLPR

Zwei kürzlich erschienene Metaanalysen belegten eine Assoziation des S-Allels mit Depression (Clarke, Flint, Attwood, & Munafo, 2010; Kiyohara & Yoshimasu, 2010). Hoefgen et al. (2005), die das S-Allel des 5-HTTLPR mit Depression assoziiert fanden, vermuten, dass eine ethnische und störungsspezifische Homogenität der Stichprobe die Voraussetzung dafür ist, eine Assoziation aufzudecken.

Hypothese 1.3:

Depressive (erste oder mehrere Episoden) haben bilateral ein kleineres Hippocampusvolumen (jeweils relativiert am Gesamthirn) als Kontrollpersonen.

Studien weisen darauf hin, dass das Hippocampusvolumen erst nach einer längeren Krankheitsdauer bzw. höheren Anzahl depressiver Episoden (DE) vermindert ist, was mit einer längeren Schädigung durch die Wirkung der Glukokortikoide erklärt werden kann (McKinnon, Yucel, Nazarov, & MacQueen, 2009; Videbeck & Ravnkilde, 2004). Im Gegensatz dazu finden einige Studien bereits bei Ersterkrankten im Vergleich mit Kontrollpersonen eine Volumenminderung des Hippocampus (Kronmuller et al., 2009; MacMaster et al., 2008; Zou et al., 2010), was auf eine Rolle eines verkleinerten Hippocampusvolumens in der Pathogenese der Depression hindeuten kann. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein kleineres Hippocampusvolumen mit Depression assoziiert ist. Der schädliche Einfluss der Glukokortikoide auf den Hippocampus als auch umgekehrt die Rolle eines verkleinerten Hippocampus in der Modulation der Glukokortikoidsekretion gelten als gut belegt.

9.2 Hypothesen der Fragestellung 2: Interaktion der biologischen Parameter

Hypothese 2.1:

Sowohl bei Patienten als auch bei Kontrollpersonen ist das S-Allel des 5-HTTLPR mit höheren Cortisol-Antworten im Dex/CRH-Test (AUC- und Max-Cortisol) und höheren Morgen-Speichelcortisol-Werten und einer höheren CAR assoziiert.

Bei S-Allel-Trägern des 5-HTTLPR wird eine erhöhte Stressreaktivität als mögliche Ursache der Entwicklung einer Depression als Reaktion auf kritische Lebensereignisse diskutiert. Hypothesenkonform reagieren S-Allel-Träger in Stresstests mit einem höheren Anstieg des Cortisol-Spiegels als L-Allel-Träger (Gotlib, Joormann, Minor, & Hallmayer, 2008; Way & Taylor, 2010). Häufig belegt wurde, dass S-Allel-Träger erhöhte Aufwach-Speichelcortisol-Werte aufweisen (Chen, Joormann, Hallmayer, & Gotlib, 2009; O'Hara et al., 2007; Wust et al., 2009). Die vorliegende Arbeit wird als eine der ersten den Einfluss des 5-HTTLPR sowohl auf die Cortisol-Antwort im Dex/CRH-Test als auch auf Morgen-Speichelcortisol-Werte untersuchen. Die Power ist im Vergleich zu anderen Studien aufgrund der größeren Stichprobengröße höher und bezüglich der Größe der Kontrollstichprobe vergleichbar mit der Stichprobe von Way & Taylor (2010).

Hypothese 2.2:

Gesunde Kontrollpersonen mit der Ausprägung S des 5-HTTLPR („Risikoallel“) haben einen höheren Neurotizismuswert im Neo-FFI als Kontrollpersonen, die Träger des L-Allels sind.

Studien belegten eine Assoziation des S-Allels mit Neurotizismus bzw. mit Neurotizismus assoziierten Komponenten wie Hoffnungslosigkeit, Depressivität, Angst und Somatisierung in gesunden Stichproben (Gonda et al., 2009; Lesch et al., 1996). Unsere Stichprobe ist groß genug, um die Ergebnisse bisheriger Studien mit genügend hoher Power zu replizieren.

Hypothese 2.3:

Höhere Neurotizismuswerte korrelieren positiv mit erhöhten Cortisolwerten im Dex/CRH-Test innerhalb gesunder Kontrollpersonen.

Studien belegen die positive Korrelation von Neurotizismuswerten mit erhöhter Cortisol-Sekretion (Nater, Hoppmann, & Klumb, 2010; Portella, Harmer, Flint, Cowen, & Goodwin, 2005). Es gibt bislang allerdings erst eine Studie, die eine Assoziation höherer Neurotizismuswerte mit einer erhöhten Cortisol-Reaktion gesunder Personen anhand des Dex/CRH-Tests belegte (Zobel et al., 2004). Die vorliegende Studie stellt eine Replikation dieser Studie dar, wobei die Power aufgrund der seit 2004 gewachsenen Stichprobengröße gestiegen ist.

Hypothese 2.4:

Höhere Speichelcortisol-Werte (Morgen-Speichelcortisol und CAR), und Cortisolwerte im Dex/CRH-Test sind assoziiert mit einem geringen hippocampalen Volumen innerhalb der Stichprobe gesunder Kontrollpersonen und innerhalb der Stichprobe der Patienten mit mehreren depressiven Episoden.

Studien an gesunden Populationen deuten auf eine Assoziation des Hippocampusvolumens mit Cortisol-Werten hin (Knoops et al., 2010; M. Pruessner et al., 2007; Tessner, Walker, Dhruv, Hochman, & Hamann, 2007; Wolf, Convit, de Leon, Caraos, & Qadri, 2002). Die Studienlage zu dieser Fragestellung in depressiven Populationen zeigt eher negative Befunde. Studien belegen allerdings, dass der Cortisolspiegel mit der Anzahl der bisher erlebten depressiven Episoden korreliert (Gervasoni et al., 2004; Hatzinger, Hemmeter, Baumann, Brand, & Holsboer Trachsler, 2002). Ebenfalls wurde die Korrelation von hohem Cortisol-Spiegel und verringertem Hippocampusvolumen bei Patienten mit Cushings Syndrom und bei Kortikosteroid einnehmenden Asthmatikern und Rheumatikern beobachtet (Brown et al., 2004; Starkman, Gebarski, Berent, & Schteingart, 1992). Aufgrund der biologischen Plausibilität soll angenommen werden, dass sich die Korrelation des Cortisolspiegels mit dem Hippocampusvolumen besonders in der Gruppe der Patienten, die schon mehrere depressive Episoden erlebt haben, zeigt. Es kann angenommen werden, dass in dieser Patientengruppe das Hippocampusvolumen bereits mehr unter der schädlichen Wirkung der Glukokortikoide gelitten hat.

Hypothese 2.5:

Das hippocampale Volumen der Depressiven und der Kontrollpersonen ist nicht mit dem 5-HTTLPR assoziiert.

Obwohl eine Assoziation des S-Allels mit einem verkleinerten Hippocampusvolumen aufgrund der erhöhten Cortisol-Werte der S-Allel-Träger logisch erscheint, sind die Befunde zu der Verbindung von 5-HTTLPR und Hippocampusvolumen bisher uneinheitlich. Zwei Studien fanden das L-Allel mit einer Volumenminderung bei depressiven Patienten assoziiert (Frodl et al., 2004b; Frodl et al., 2008c), eine weitere Studie belegte keinen Zusammenhang. Für Kontrollgruppen wurde bisher keine Assoziation gefunden (Frodl et al., 2008c; W. D. Taylor et al., 2005). Da die Befunde zum Einfluss des 5-HTTLPR auf Veränderungen des hippocampalen Volumens widersprüchlich sind, wird hier angenommen, dass kein systematischer Einfluss des 5-HTTLPR auf das Hippocampusvolumen existiert. Die vorliegende Studie stellt nach dem derzeitigen Kenntnisstand die bisher größte Studie zur Analyse dieser Fragestellung dar.

9.3 Hypothesen der Fragestellung 3: Vorhersage der Therapieresponse anhand biologischer Parameter

Hypothese 3.1:

Die Medikationsgruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich des Ansprechens auf die antidepressive Therapie nach insgesamt fünfwöchiger Behandlung.

Wie in Kapitel 7.2 bereits dargestellt, unterscheiden sich die hier verwendeten Antidepressiva (Remergil, Cipramil, Noritren) kaum hinsichtlich der Responserate der Patienten. Da unsere Stichprobe im Vergleich zu anderen Studien, die die Wirksamkeit verschiedener Antidepressiva untersuchen, vergleichsweise klein ist, soll diese Analyse dem Zweck dienen, eine unterschiedliche antidepressive Wirksamkeit der Medikamente für die vorliegende Studie auszuschließen. Im Vergleich zu anderen Studien wurden jedoch regelmäßig Plasmaspiegel erhoben und die Einnahme der Medikamente und die Erreichung der therapeutisch wirksamen Dosierung können somit als gesichert gelten.

Hypothese 3.2:

Die Cortisolspiegel (Morgen-Speichelcortisol, CAR, AUC- und Max-Cortisol) depressiver Patienten normalisieren sich im Behandlungsverlauf und korrelieren dabei mit der Besserung der Symptomatik gemessen anhand der Hamilton Rating Scale.

Insgesamt wurde bisher konsistent für verschiedene Antidepressiva eine Normalisierung der HPA-Achsen-Hyperreagibilität im Dex/CRH-Test im Behandlungsverlauf nachgewiesen (Frieboes et al., 2003; Hennings et al., 2009; Heuser et al., 1996; Holsboer, von Bardeleben, Wiedemann, Muller, & Stalla, 1987; Holsboer Trachsler, Stohler, & Hatzinger, 1991; Nickel et al., 2003; Schüle et al., 2003). Wichtig ist es, vor der eigentlichen Frage des Zusammenhangs zwischen Therapieresponse und der Normalisierung der HPA-Achsen-Aktivität grundsätzlich zu klären, ob sich der Cortisolspiegel während des Therapieverlaufs wie erwartet ändert und eine Normalisierung der HPA-Achsen-Aktivität eintritt. Diese sollte sich sowohl im Dex/CRH-Test als auch im Morgen-Speichelcortisol widerspiegeln. Im zweiten Schritt wird geprüft, ob die Besserung der depressiven Symptomatik mit der Besserung der Cortisol-Werte korreliert.

Hypothese 3.3:

Hohe Cortisolwerte (Morgen-Speichelcortisol, CAR, AUC- und Max-Cortisol) zu t1 sind mit einer geringeren Therapieresponse zu t2 (Woche 5) assoziiert.

Studien deuten auf einen Zusammenhang von niedrigen Cortisol-Werten zu Beginn der Therapie und einer besseren Therapieresponse nach mehrwöchiger antidepressiver Behandlung hin (Ising et al., 2007; Ising et al., 2005).

Hypothese 3.4:

Eine initiale Besserung der Cortisolwerte innerhalb der ersten Woche nach Therapiebeginn (Differenz t1-t0) ist assoziiert mit einer besseren Therapieresponse nach fünf Wochen (t2).

Eine frühe Veränderung der HPA-Achsen-Reaktivität innerhalb der ersten Wochen nach Therapiebeginn scheint ein guter Prädiktor des Therapieerfolgs zu sein, wie einige Studien, die mehrmalige Messungen durchführen, bestätigen (Ising et al., 2007; Ising et al., 2005; Schüle et al., 2009). In der vorliegenden Studie soll dieser Frage in einer ausreichend großen Stichprobe, die hinsichtlich ihrer Größe vergleichbar ist mit der Stichprobe von Binder et al. (2009), nachgegangen werden. Zugrunde gelegt wird dabei die initiale Cortisol-Besserung in der ersten Behandlungswoche. Die Besonderheit liegt darin, dass die Patienten mit drei unterschiedlichen Antidepressiva behandelt wurden und daher eine Differenzierung der Fragestellung möglich ist.

Hypothese 3.5:

Innerhalb der SSRI Gruppe ist das L-Allel des 5-HTTLPR mit einer besseren Therapieresponse nach fünf Wochen assoziiert.

Bei Patienten mit dem L_A/L_A -Genotyp des HTTLPR wurde ein besseres bzw. schnelleres Ansprechen auf SSRI gefunden (Arias, Catalan, Gasto, Gutierrez, & Fananas, 2003; M. Kato & Serretti, 2010; Smeraldi et al., 1998; Yu, Tsai, Chen, Lin, & Hong, 2002). Die Studienlage zu Mirtazapin und Noritren ist bisher sehr „dünn“ und inkonsistent (siehe Kapitel 7.4.1).

Hypothese 3.6:

Ein kleines Hippocampusvolumen zu t1 sagt eine schlechtere Therapieresponse zu t2 vorher.

Im Rahmen einer erfolgreichen antidepressiven Therapie normalisieren sich die Cortisol-Antworten. Es wird vermutet, dass ein kleiner Hippocampus mit einer gestörten Glukokortikoid-Feedbackschleife assoziiert ist, so dass eine Nonresponse auf eine antidepressive Therapie bei einem kleinen hippocampalen Volumen wahrscheinlicher ist. Diese Vermutung wird durch mehrere Studien gestützt, die den prädiktiven Wert des Hippocampusvolumens zu Beginn der Therapie auf das Therapieansprechen sowohl nach kürzeren Zeiträumen von einigen Wochen als auch nach längeren Zeiträumen von bis zu einem Jahr belegten (Frodl et al., 2004a; Hsieh et al., 2002; MacQueen, Yucel, Taylor, Macdonald, & Joffe, 2008). Diese Studie strebt eine Replikation dieses Befunds während einer kurzzeitigen antidepressiven Therapie in einer der bisher größten untersuchten Stichproben mit einer hohen Power an. Mit einer Stichprobengröße von 116 ist sie bis zu doppelt so groß wie die meisten der bisher durchgeführten Studien.

Abbildung 12 gibt eine kurze Übersicht über die hier aufgestellten Hypothesen unterteilt in drei Hypothesenblöcke.

9.4 Übersicht der Hypothesen der drei Hypothesenblöcke

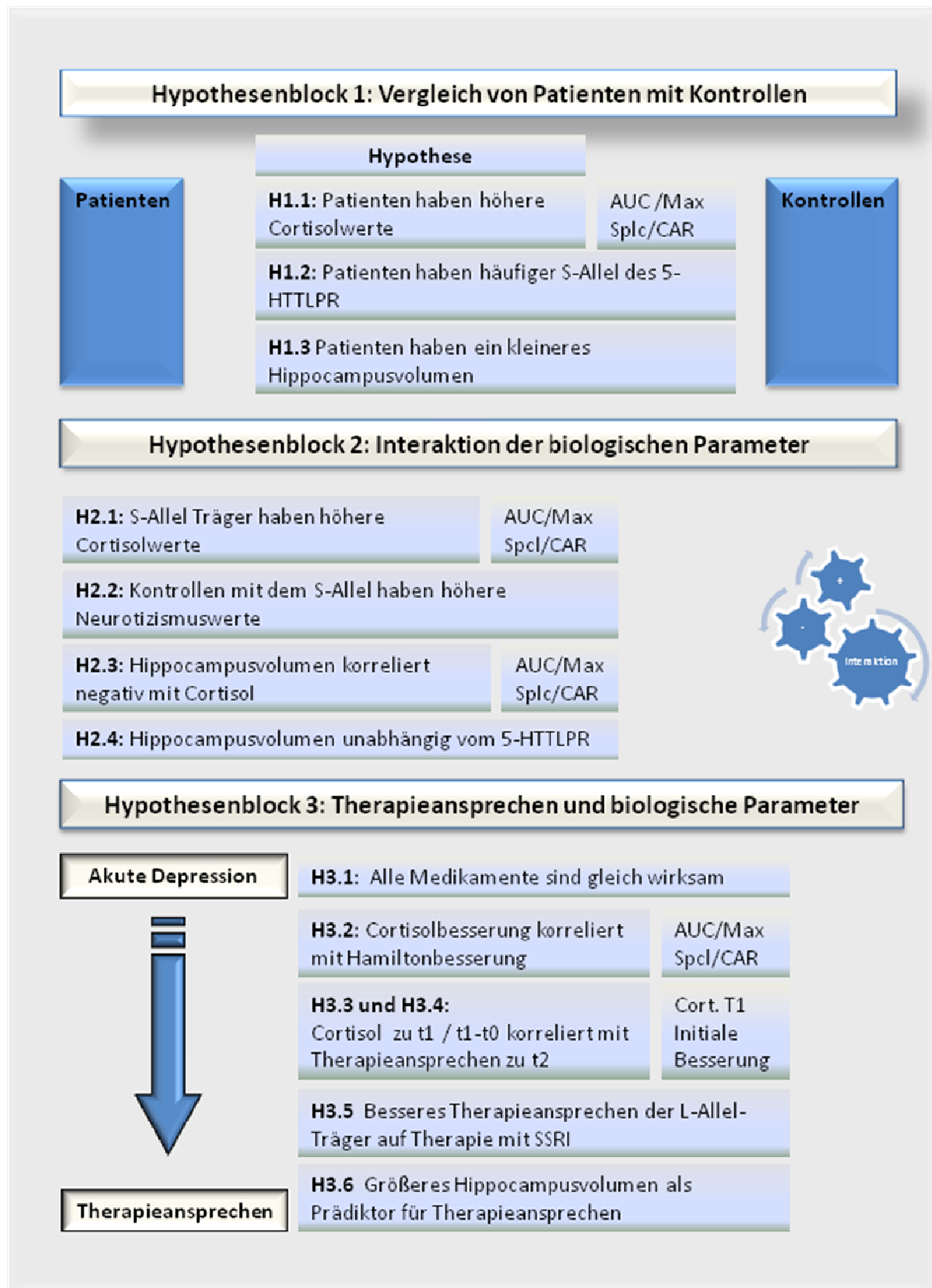


Abbildung 12: Übersicht der hier aufgestellten Hypothesen unterteilt in drei Hypothesenblöcke
 Cort.: Cortisol, Sp1c.: Mittelwert Morgen-Speichelcortisol, CAR: Cortisol-Aufwach-Reaktion, AUC: Area under the Curve, Max: Maximum, IA: Interaktion

10. Methodik

10.1 Stichprobe

Im folgenden Kapitel sollen die Patientenstichprobe und die Kontrollstichprobe vorgestellt werden. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität Bonn genehmigt.

Patientenstichprobe

Die gesamte Stichprobe von 220 Patienten wurde stationär in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Bonn behandelt. Sie willigten schriftlich ein, an den Untersuchungen der Depressionsforschung teilzunehmen und erhobene Daten zu Forschungszwecken zur Verfügung zu stellen. Die Diagnose erfolgte auf der Basis der klinischen Einschätzung durch Experten (Fachärzte und Psychologen), dem Ergebnis des strukturierten klinischen Interviews (SKID) sowie der Ausprägung der depressiven Symptomatik ermittelt anhand der Hamilton-Depressions-Skala (Hamilton 17).

Tabelle 4 stellt die Ein- und Ausschlusskriterien der Patientenstichprobe dar.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der Patientenstichprobe

Einschlusskriterien:	Ausschlusskriterien:
<ul style="list-style-type: none">• Diagnose einer unipolaren Depression, einzeln oder rezidivierend• Hamilton Mindestwert von 18 bei Aufnahme (t0)• Alter zwischen 18 und 65 (auch älter falls keine gravierenden somatischen Erkrankungen vorliegen)• Europäische Herkunft• Gute Deutschkenntnisse	<ul style="list-style-type: none">• Substanzinduzierte oder primär organisch verursachte Depression• Einnahme von Neuroleptika oder Antihistaminika• Primärer Missbrauch von Alkohol und/ oder anderen Substanzen• Inkongruenter Wahn/ bipolare Störung/ Schizophrenie in der Vorgeschichte• Familiäre Belastung erstgradig Verwandter mit bipolarer Störung/ Schizophrenie• Kontraindikationen für die Wirkstoffe der antidepressiven Medikation Mirtazapin, Citalopram/Escitalopram und Nortriptylin• Akute suizidale Gefährdung

Eine detaillierte deskriptive Beschreibung der gesamten Patientenstichprobe wird unter Punkt 11 bereitgestellt.

Therapie / Medikation

Die Patienten erhielten eine standardisierte pharmakologische antidepressive Therapie. Die Auswahl des Antidepressivums erfolgte nach klinischen Gesichtspunkten, besonders nach dem früherem Ansprechen, der Bevorzugung durch den Patienten und dem Nebenwirkungsprofil, wobei hier besonders auf den sedierenden Effekt geachtet wurde. Patienten, die z.B. unter motorischer bzw. innerer Unruhe litten, wurden somit eher der Mirtazapingruppe zugeordnet, da diesem Medikament eine sedierende Wirkung zugesprochen wird.

Citalopram und Escitalopram (Handelsnamen Cipramil[®], Cipralext[®]) sind selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) mit der pharmakodynamischen Eigenschaft der selektiven Hemmung der 5-HT-Rückaufnahme aus dem präsynaptischen Spalt. Diesem Wirkstoff werden keine anticholinergen oder antihistaminergen Eigenschaften zugesprochen, so dass es als wirksames nichtsedierendes Antidepressivum bewertet wird. Escitalopram werden als neuestem Antidepressivum und Weiterentwicklung von Citalopram noch spezifischere serotonerge Eigenschaften zugeschrieben, da es nachgewiesen nur minimale Auswirkungen auf die Wiederaufnahme von Dopamin und Norepinephrin aufweist (Huska et al., 2007). Escitalopram wird im Allgemeinen von Patienten aufgrund der geringen Nebenwirkungen gut angenommen (Murdoch & Keam, 2005). Bei der späteren Betrachtung der Medikationseffekte werden die SSRI (Citalopram und Escitalopram) als eine Wirkstoffgruppe behandelt und als SSRI- oder Cipramil-Gruppe bezeichnet.

Nortriptylin (Handelsname Noritren[®]) ist ein trizyklisches Antidepressivum mit vorwiegender Noradrenalin-Rückaufnahmehemmer-Wirkung. Es wird als nichtsedierendes Antidepressivum bewertet, das unter den Trizyklika die geringsten Kreislaufnebenwirkungen hervorruft.

Mirtazapin (Handelsname Remergil[®], Remeron[®] und andere) zählt zu den tetrazyklischen Antidepressiva und ist ein noradrenerg und spezifisch serotonerg wirkendes Antidepressivum (NaSSA). Diesem Wirkstoff wird eine stärkere sedative Wirkung zugesprochen als den SSRI (Linden & Westram, 2010).

Die 220 Patienten erhielten eine standardisierte antidepressive Therapie nachdem die mögliche vorherige Medikation innerhalb der ersten drei Tage nach der Aufnahme ausgeschlichen wurde. Eine „Wash-Out“-Phase wurde aufgrund des naturalistischen Designs der Studie nicht eingeplant. Die interne Qualitätssicherung orientierte sich an evidenzbasierten klinischen Leitlinien.

Folgende Bedingungen wurden unabhängig von der Medikationsgruppe eingehalten:

- a) Festgelegte Dosierung zwischen Tag 4 und Tag 36
- b) Schrittweiser Anstieg der Dosierung bis Tag 4 unter Kontrolle der individuellen Plasmakonzentration, um einen klinisch wirksamen Medikamentenspiegel im Blutplasma zu gewährleisten.
- c) Lorazepam wurde als einzige zusätzliche psychotrope Substanz neben dem Antidepressivum zugelassen. Die maximale Dosis betrug 3 mg / Tag.

Therapeutisch wurden alle Patienten in ein multimodales Behandlungsprogramm eingebunden, welches neben der medikamentösen Behandlung Ergotherapie, tägliche Teilnahme an einem Sportprogramm, Gruppentherapie der Depression und verhaltenstherapeutische Interventionen umfasste.

Kontrollstichprobe

Die Kontroll-Stichprobe wurde über eine Adressliste 30 bis 60-jähriger Personen im Einzugsgebiet Bonn, die vom Einwohnermeldeamt Bonn nach dem Zufallsprinzip zusammengestellt und zur Verfügung gestellt wurde, rekrutiert. In einem persönlichen Anschreiben wurden die Teilnehmer über die Studie informiert und auf die Aufwandsentschädigung von € 50,00 hingewiesen. In mehreren Screening-Verfahren wurde geprüft, ob die an einer Teilnahme interessierten Personen die Einschlusskriterien erfüllen. Zu den Screening-Verfahren zählten ein Screening-Fragebogen, ein halbstandardisiertes telefonisches Interview, die Erhebung des DIA-X-SSQ-Fragebogens (Wittchen & Perkonigg, 1996) und ein persönliches Screening-Interview SKID-I, vor allem Sektionen A (depressive Symptomatik) und B (psychotische Symptomatik) durch einen Dipl.-Psychologen. Der DIA-X SSQ-Fragebogen ist nach Aussage der Autoren ein sensibles Instrument, um psychiatrische Störungen aufzudecken. Die instrumentelle Validität zu einem umfassenden klinischen Interview beträgt 86 % (Wittchen & Perkonigg, 1996; Wittchen et al., 1997). Tabelle 5 zeigt die Einschlusskriterien der Kontrollstichprobe.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien der Kontrollstichprobe

Einschlusskriterien:	Ausschlusskriterien:
<ul style="list-style-type: none">• Alter zwischen 18 und 65 (auch älter falls keine gravierenden somatischen Erkrankungen vorlagen)• Europäische Herkunft• Berufstätigkeit zu mind. 50 %	<ul style="list-style-type: none">• chronische Krankheiten, vor allem bereits diagnostizierte Fettstoffwechsel- und Glukosestoffwechselstörungen• Einnahme von cortisolhaltigen Medikamenten• Vorliegen klinisch relevanter DSM-IV-Diagnosen betrachtet über die ganze Lebenszeit• Schizophrenie eines nahen Angehörigen• Wert im Becks-Depressions-Inventar ≥ 11

Auf diese Weise erfolgte die Rekrutierung einer Kontroll-Stichprobe von 203 Kontrollpersonen, die unter Punkt 11 näher beschrieben wird.

10.2 Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen

Zu t0 (bei der stationären Aufnahme) wurden die Patienten anhand des SKID von einem Dipl.-Psychologen diagnostiziert und gaben Morgen-Speichelcortisol ab. Ebenfalls wurde die depressive Symptomatik erhoben und der Dex/CRH-Test zu t0 fand statt. Die Kontrollpersonen wurden vor dem Einschluss in die Studie telefonisch gescreent und auf psychiatrische aktuelle und Lebenszeitdiagnosen anhand des SKID geprüft. Zu t1 (nach einer Woche) nahmen sowohl Patienten als auch Kontrollpersonen an folgenden Untersuchungsverfahren teil: Dex/CRH-Test t1, MRT zu t1, Blutabnahme für die Genotypisierung. Patienten wurden hinsichtlich des Depressionswertes in der Hamilton-Skala eingeschätzt, während Kontrollen bereits vor dem Studienbeginn das „Beck-Depressions-Inventar“ (BDI) (Beck et al., 1961) ausfüllten. Die Kontrollpersonen erhielten zusätzlich den NEO-FFI Fragebogen. Zu t2 (Woche 5) lagen von Patienten folgende Untersuchungen vor: Dex/CRH-Test und Morgen-Speichelcortisol. Die depressive Symptomatik wurde zu t2 erneut nur für die Patienten erhoben. Der zeitliche Ablauf der für diese Arbeit relevanten Untersuchung wird anhand der folgenden Graphik verdeutlicht. Die erste Untersuchung der Kontrollpersonen wird mit dem Zeitpunkt t1 (Woche 1) der Patienten gleichgesetzt, da es für Kontrollpersonen nur eine Untersuchung gab, anstelle einer Untersuchung zu t0 und einer Untersuchung zu t1, wie es bei den Patienten der Fall war.

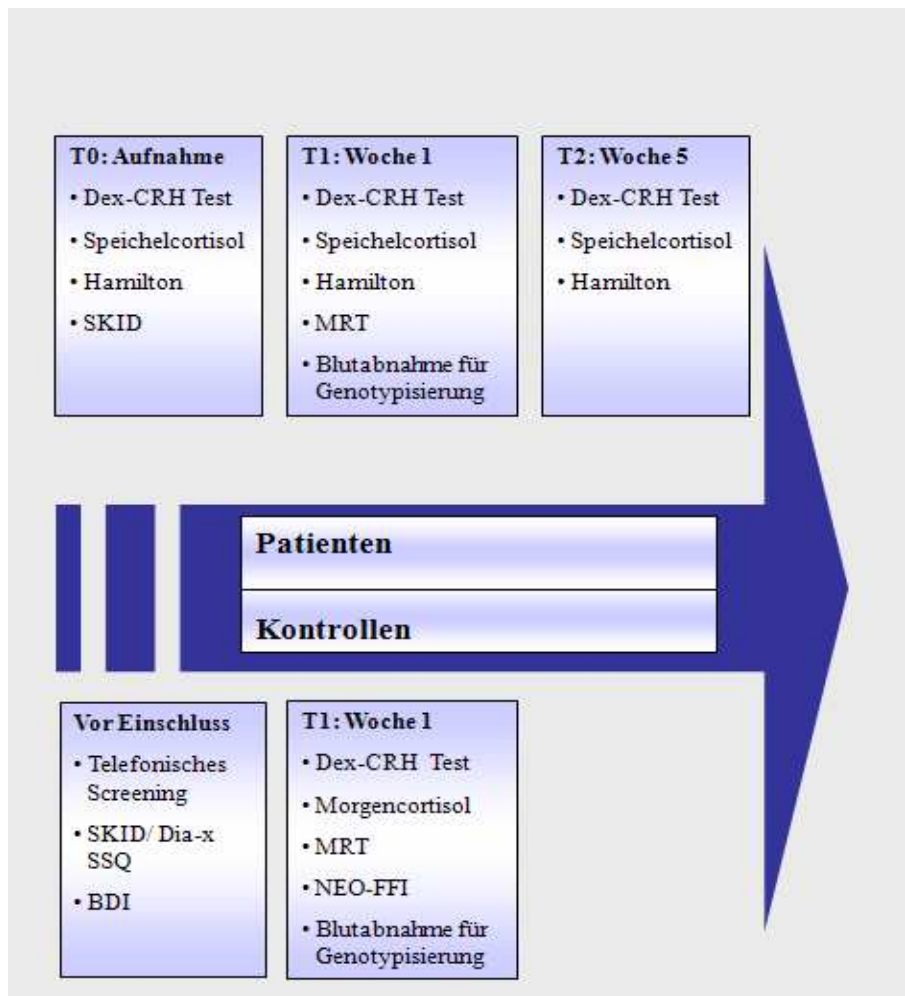


Abbildung 13: Ablaufplan der für diese Arbeit relevante Messzeitpunkte und Studierendurchführung für Patienten (oben) und Kontrollpersonen (unten)

10.3 Untersuchungsverfahren

Im Folgenden sollen die für diese Arbeit relevanten Untersuchungsverfahren vorgestellt werden.

10.3.1 Psychopathologie

Diagnose

Die klinische Diagnose der Depression wurde aufgrund des üblichen Aufnahme-Screenings und aufgrund der deutschen und erweiterten Auflage des „Strukturierten Klinischen Interview für DSM-IV“ (SKID-I) durch psychiatrische Fachärzte und Psychologen erstellt. Bei dem SKID-I (Wittchen, Zaudig, & Fydrich, 1997) handelt es sich um ein Verfahren zur Exploration psychischer Störungen, das aus einem Explorationsleitfaden, 12 Screening-Fragen zu ver-

schiedenen Bereichen psychischer Störungen und dem eigentlichen Interviewteil zu den psychischen Störungen besteht.

Hamilton-Depressions-Skala

Die Einschätzung des Schweregrades der depressiven Symptomatik der Patienten erfolgte mit der Hamilton-Depressions-Skala 17 (Hamilton, 1960). Die Hamilton-Depressions-Skala (Hamilton), die 1960 eingeführt wurde, ist auch heute die am weitesten verbreitete Skala zur Fremdeinschätzung der Depressionsschwere (Möller, Laux, & Deister, 2001). Sie liegt in verschiedenen Versionen (17-24 Items) vor, die sich auf Tagesschwankungen, Depersonalisation und Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome beziehen. In dieser Untersuchung wurde die Version mit 17 Items verwendet. Bezugsrahmen ist die zurückliegende Woche. Auf dieser Skala kann der Schweregrad der Erkrankung von 0 bis 52 Punkten reichen, wobei dieses Punktespektrum häufig diagnostisch dreigeteilt wird in *keine Depression* (<6), *leichte Depression* (7-17 Punkte), *Major Depression* (18-24) und *schwere depressive Episode* (> 25) (Althaus, 2007). Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die zur Aufnahme mindestens einen Wert in der Hamilton-Skala von 18 zeigten. Studien belegten bisher, dass ab einem Punktwert von 17 eine hohe Spezifität vorliegt, die die Hamilton-Skala zu einem guten diagnostischen Instrument zur Bestimmung einer Depression macht (Aben et al., 2002; Leentjens et al., 2000). Die Hamilton-Skala hat eine gute interne Reliabilität (I. W. Miller et al., 1985) sowie eine ausreichende konvergente und diskriminante Validität (Bagby et al., 2004).

Beck-Depressions-Inventar

Die Einschätzung des Vorliegens einer depressiven Symptomatik der Kontrollpersonen erfolgte zusätzlich in einem Selbstrating anhand des Beck-Depressions-Inventars (BDI) (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961). Das BDI misst das Ausmaß und die Schwere depressiver Symptome bei psychiatrischen Patienten. Mittlerweile findet es jedoch häufig Verwendung als Screening-Instrument zur Diagnostik einer Depression (Beck et al., 1988). Das BDI enthält 21 Fragen, wobei vier Antwortmöglichkeiten (0-3 Punkte) vorgegeben sind. Werte unter 11 Punkten gelten als unauffällig, Werte zwischen 11 und 17 Punkten werden als milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome und Punktwerte ab 18 als klinisch relevante Depression interpretiert (Hautzinger et al., 1994). Kontrollpersonen, die einen Wert von ≥ 11 erreichten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

10.3.1.1 Ansprechen auf die antidepressive Therapie

Um den Cut-Off-Wert zu erreichen, der den Status der Remission definiert, muss 1. der Wert der Hamilton-Skala zum Abschluss der Behandlung ≤ 7 sein und 2. eine Besserung von mindestens 50 % eingetreten sein. Eine Besserung (Response) setzt ebenfalls eine prozentuale Verbesserung von 50 % voraus, verlangt aber keinen Cut-Off-Wert. Responder können somit zum Abschluss der Behandlung noch immer eine Restsymptomatik aufweisen, die über 7 Punkten liegt (Zimmerman et al., 2004). Für die Analysen dieser Arbeit werden jedoch die Differenzwerte der Hamilton-Skala verwendet, um eine größere Power zu erreichen.

10.3.2 NEO-FFI

Neurotizismus beschreibt die Tendenz zu Nervosität, Ängstlichkeit, Traurigkeit, Unsicherheit, Verlegenheit, Gesundheitsorgen und unangemessenen Reaktionen auf Stress zu neigen.

Das NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI) (Costa & McCrae, 1985) ist ein multidimensionales Persönlichkeitsinventar. Es erfasst grundlegende Bereiche individueller Unterschiede. Das NEO-FFI umfasst 60 Items und erfasst mit diesen auf fünf Skalen Dimensionen der Persönlichkeit: Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrung, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit. Die Validierung des Verfahrens erfolgte über umfangreiche faktorenanalytische Studien. Die Items sind als Aussagen formuliert, die fünfstufig nach dem Grad der Zustimmung (starke Ablehnung / Ablehnung / neutral / Zustimmung / starke Zustimmung) beurteilt werden. Die Items sind teils positiv und teils negativ gepolt. Alle Items gehen in jeweils eine Skala ein, pro Skala wird ein Summenwert gebildet.

10.3.3 MRT-Hippocampusvolumen

10.3.3.1 MRT-Aufnahme

Patienten und Kontrollpersonen unterzogen sich jeweils zu Beginn der Studie zu t1 einer Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT). Aufnahmen wurden je nach Verfügbarkeit auf einem 1,5 oder 3-Tesla Gerät durchgeführt. Die Angaben 1,5 bzw. 3-Tesla beziehen sich auf die Feldstärke des Magnetfeldes. Eingesetzt wurden der Philips 1,5-Tesla-Achieva whole body system mit einer 3D FFE Sequenz (TE/TR/FLIP: 3.6/15ms /30°) mit 140 Scheiben (Slices) und einer Auflösung von 1*1*1 mm³ und der 3-Tesla-Achieva (3D FFE, TE/TR/FLIP: 3.7/8.1ms/8°).

Durch ein stärkeres Magnetfeld kommt es aufgrund der Verbesserung der „Signal to noise ratio“ zu einer genaueren Auflösung des Bildes (Briellmann et al., 2003; Schmitt et al., 2004).

Die Studienlage bezüglich unterschiedlicher Bildqualität zwischen 1,5 und 3-Tesla bei der Vermessung des Hippocampus ist allerdings spärlich. Briellmann et al. (2001) und Levy-Reis et al. (2000) konnten in den beiden einzigen Studien, die den Einfluss der Feldstärke auf die Vermessung des Hippocampusvolumens untersuchten, keinen Einfluss der Feldstärke auf die Vermessung des Hippocampusvolumens belegen. Der Einfluss der Feldstärke auf die Bildqualität im Allgemeinen ist allerdings gut belegt (Briellmann et al., 2003; Chang et al., 2008; Phal et al., 2008) und eine Metaanalyse zu Hippocampusvolumen und Depression kam zu dem Schluss, dass Case-Control-Studien zwischen Depressiven und Kontrollpersonen, die Geräte geringer Feldstärke verwenden, größere Volumenunterschiede in den MRT-Aufnahmen des Hippocampus finden als Studien, die Geräte mit einer höheren Feldstärke verwenden (Campbell, Marriott, Nahmias, & MacQueen, 2004). Daher soll hier ein Vergleich von Scannerunterschieden vor der statistischen Prüfung der Hypothesen erfolgen.

10.3.3.2 Auswertung und Kennwerte

Die Vermessung dauerte ca. 30 Minuten. Die Auswertung der Daten erfolgte über das Programm Analyze (Analyze direct, Inc., Lenexa, KS, USA).

Da mehrere Mitarbeiter an der Auswertung beteiligt waren, wurde die Inter- und Intra-Rater-Reliabilität getestet. Jeder neue Mitarbeiter maß zunächst zehn Hippocampi. Diese wurden für die Inter-Rater-Reliabilität mit den Ergebnissen eines erfahrenen Raters verglichen. Für die Intra-Rater-Reliabilität wurden 10 Hippocampi doppelt vermessen und die Vermessungen verglichen. Sowohl die Intra- als auch die Inter-Rater-Reliabilität waren für das Messprotokoll mit 0,98 sehr hoch, so dass von einer hohen Reliabilität ausgegangen werden kann. In den weitergehenden Berechnungen wurden somit die unterschiedlichen Rater nicht berücksichtigt.

Die einzelnen MRT-Aufnahmen wurden anhand einer voxelbasierten 3-D Analyse ausgewertet. Voxel leitet sich aus Volumenpixel ab und bedeutet, dass die Aufnahmen dreidimensional erfolgen. Die Vermessung erfolgte einmal von Stirn nach Hinterkopf und einmal von rechts nach links. Das Programm bildet dabei viele einzelne Scheiben (Slices) ab.

In jeder dieser Scheiben wurde vom Rater per Umfahren des Gebiets mit der Computer-Maus der Hippocampus abgegrenzt. Die Auswertung begann bei der mittleren sagitalen Scheibe durch den Hippocampus. Die anteriore (vordere) Grenze wurde durch den Alveus definiert, der die Amygdala vom Hippocampus trennt. Der laterale Ventrikel definierte die posteriore (hintere) Grenze. Die obere Grenze wurde durch die Fimbrie (nicht mit vermessen), den Liquor des lateralen Ventrikels und dem Alveus gesetzt. Die untere Grenze bestand aus dem

Uncus, der den Hippocampus vom Parahippocampus abgrenzt. Bei der Schnittfolge nach medial wird der Hippocampus durch die Thalamuskern in zwei separate Strukturen getrennt. Ventral grenzt der Kopf des Hippocampus an das temporale Horn des lateralen Ventrikels während der Schwanz des Hippocampus an dieselbe Struktur von dorsal grenzt.

Die Messungen wurden abgebrochen, sobald das Volumen der gemessenen Region unter 20 mm³ fiel. Bei der Schnittfolge in lateraler Richtung kann der Körper des Hippocampus leicht vom lateralen Ventrikel unterschieden werden. Die eingezeichneten „Regions of Interest“ (ROI's) wurden anschließend in coronarer Ansicht auf Ausreißer kontrolliert. Die zusammengesetzten Informationen aus der Betrachtung der einzelnen Scheiben erlauben es, ein dreidimensionales Bild zu erstellen und das Gesamtvolumen zu berechnen.

Die Hippocampusvolumina wurden für das Gesamthirn anhand der Software SPM5 korrigiert und anschließend mit 10³ für die Kopfgröße multipliziert. Durch dieses Vorgehen wurde eine Reduktion der Unterschiede in der Kopfgröße zwischen den Geschlechtern, die, wie in Kapitel 5.2 dargelegt, bestehen, angestrebt. Nichtsdestotrotz wurde das Geschlecht in den statistischen Analysen berücksichtigt. Die Rater waren blind für Diagnose und Genotyp.

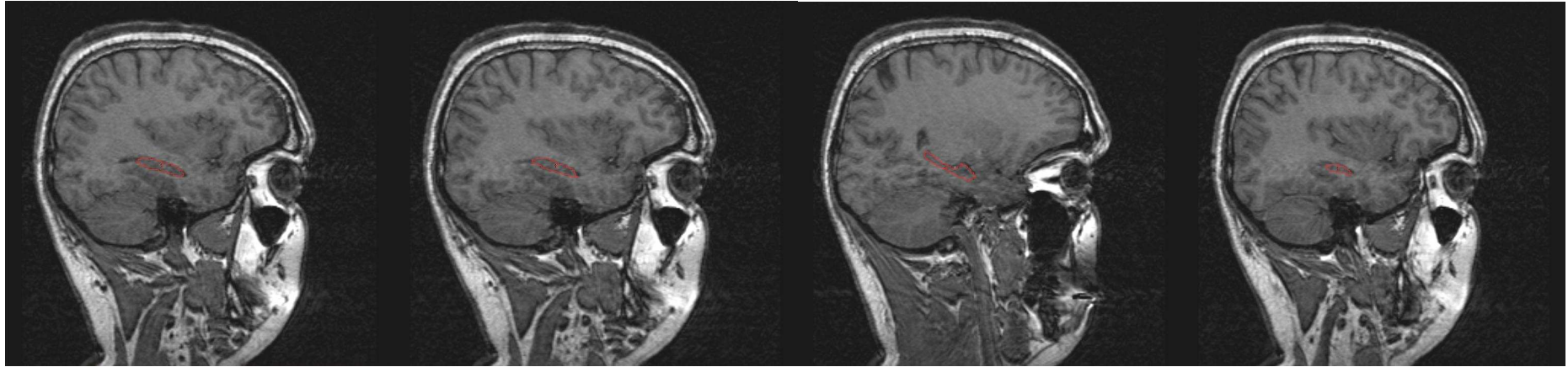


Abbildung 14: Vier Scheiben des markierten Hippocampus

10.3.4 Genotypisierung

Genomische DNA wurde aus EDTA Blut isoliert und gereinigt unter Verwendung eines Qiagen DNA Plasmid Maxi Kits (Qiagen, Hilden, Deutschland). Die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) für den intronischen Polymorphismus (HTT-Int) wurde in einem 10 µl Ansatz durchgeführt, der 3pmol Primer (forward: 5'-GTC AGT ATC ACA GGC TGC GAG-3', reverse: 5'-TGT TCC TAG TCT TAC GCC AGT G-3'), und 12,5ng genomische DNA enthält. Nach dem Denaturierungsschritt (3 min bei 95°C) wurden 45 Zyklen bestehend aus 30s bei 95°C, 30s bei 60°C und 45s bei 72°C durchgeführt. Danach folgte ein abschließender Schritt von 5 min bei 72°C.

Ein Teil des PCR Produktes (7,5µl) wurde auf ein 2,5 %-iges LE-Agarose Gel, das mit 0,01 % Ethidiumbromid versetzt wurde (Fa. Biozym Scientific GmbH, Hess.Oldendorf) aufgetragen. Die Sichtbarmachung der Banden erfolgte durch Betrachtung im UV-Licht.

Die Bestimmung des 5HTT-Promoter-Polymorphismus erfolgte in zwei Phasen. In der ersten Phase wurde die Unterscheidung zwischen dem S und dem L-Allel getroffen. In der zweiten Phase wurde zwischen dem L_A- und dem L_G-Allel unterschieden.

Die PCR hierfür wurde ebenfalls in einem 10µl Ansatz durchgeführt. Die Konzentration der Primer betrug 5pmol, dazu wurden 0,8µl eines Nucleotidmixes aus gleichen Teilen dNTPs (dATP, dCTP, dGTP, dTTP, mit einer Konzentration von jeweils 10mM) und 12,5ng DNA eingesetzt. Außerdem wurde dem PCR Ansatz noch 2µl Q-Lösung (Qiagen, Hilden, Deutschland) zugegeben. Die Primersequenzen waren für den forward primer: 5'-TCC TCC GCT TTG GCG CCT CTT CC-3' und den reverse primer: 5'-TGG GGG TTG CAG GGG AGA TCC TG-3'. Die PCR Bedingungen waren: 5 min Denaturierungsschritt bei 95°C, dann 35 Zyklen mit je 30 sec bei 95°C, 90 sec bei 65,5°C, 60 sec bei 72°C und ein abschließender Verlängerungsschritt von 10 min bei 72°C. Von dem PCR-Produkt wurden 3 µl mit 1µl Auftragepuffer versetzt und auf ein mit 0,01 % Ethidiumbromidlösung versetztes 2 % LE-Agarosegel aufgetragen. Die Betrachtung der Banden erfolgte nach einer Laufzeit von ca. 45 min bei 130W unter UV-Licht. Weitere 3µl des PCR Produktes wurden mit 5U MSP I Enzym (Fermentas GmbH, St. Leon-Rot, Deutschland), dem dazugehörigen Puffer und dest. H₂O gemischt und bei 37°C für sechs Stunden verdaut. Die erhaltene Lösung wurde mit 4µl Auftragepuffer versetzt und davon 10µl auf ein 2 %iges LE Agarose Gel aufgetragen.

Nach etwa einer Stunde Laufzeit wurden die Banden unter UV-Licht detektiert, fotografiert und ausgewertet. Man erhält Banden, die wie folgt zugeordnet werden können:

Short (Deletion), A-Allel:	469bp	(S _A)
Short (Deletion), G-Allel:	402bp + 67bp	(S _G)
Long (44bp Insertion), A-Allel:	512bp	(L _A)
Long (44bp Insertion), G-Allel:	402bp + 110bp	(L _G)

Für die weiteren Analysen wurden die Genotypen triallelisch nach Hu et al. (2005) wie folgt zusammengefasst:

Gruppe 1: Long A /Long A = zwei mal Long A = Bezeichnung L_A/L_A in der vorliegenden Studie

Gruppe 2: Long A/ Long G oder Long A/ Short A oder Long A / Short G = einmal Long A = Bezeichnung L_A/S in der vorliegenden Studie

Gruppe 3: Long G/Long G oder Long G/ Short A oder Long G/ Short G oder Short G / Short G oder Short G/ Short A oder Short A/ Short A = Bezeichnung S/S in der vorliegenden Studie

10.3.5 Cortisol

10.3.5.1 AUC- und Max-Cortisol

Der Test wurde gemäß Protokoll vergangener und bewährter Untersuchungen durchgeführt (Bardeleben & Holsboer, 1989; Heuser, Yassouridis, & Holsboer, 1994b). Die Teilnehmer erhielten dabei oral eine Dosis von 1,5 mg Dexamethason um 23:00 Uhr am Abend vor der Testung. Um 14:30 Uhr begann in der vorliegenden Studie die Adaptationsphase, in der die Teilnehmer allein im Untersuchungsraum auf der Liege liegen, aber nicht schlafen durften. Um 15:00 wurde eine Baseline-Blutprobe entnommen, welche den suppressiven Effekt der Dexamethasongabe des vorherigen Tages widerspiegelt (Zobel et al., 2001). Kurz darauf wurde 100µ humanes CRH (Schering) in 0,02 % Kochsalzlösung innerhalb von 30 Sekunden in die Armvene injiziert. Die Armvene wurde dabei über eine Dauerverweilkanüle und einlaufende Kochsalzlösung durchgängig gehalten. Um 15:30, 15:45, 16:00 und 16:15 Uhr wurden weitere Blutproben zur ACTH- und Cortisol-Bestimmung entnommen. Die Hormonkonzentration der übrigen Blutentnahmen verdeutlichte den stimulierenden Effekt des CRH. Während der gesamten Testung verweilten die Teilnehmer in Ruhe und liegend, durften aber nicht schlafen. Anscheinend sind die Unterschiede in der Cortisol-Response zwischen Patienten und Kontrollpersonen am Nachmittag am ausgeprägtesten (Burke, Davis, Otte, & Mohr, 2005).

Abbildung 15 zeigt die Plasma-Cortisol-Konzentration im Verlauf des Dex/CRH-Tests. BASAL bezeichnet die mittlere Plasma-Hormon-Konzentration für den Zeitraum zwischen der Dexamethasongabe und vor der CRH-Gabe um 15:00. PEAK bezeichnet die maximale Hor-

monkonzentration nach 15:00 Uhr (nach der CRH-Injektion) und wird in der vorliegenden Arbeit als Max bezeichnet. DELTA ist die maximale Plasmakonzentration nach 15:00 Uhr abzüglich der BASAL-Konzentration. Die jeweilige Cortisol- und ACTH-Sekretion nach CRH-Gabe wird als Fläche unter der Kurve AUC („Area under the concentration time curve“) als natürlicher Logarithmus der trapezoidalen Integration der sechs Messwerte berechnet. Die Datenanalyse dieser Arbeit bezüglich der induzierten Stressantwort stützt sich hauptsächlich auf den maximalen (Max) Cortisolwert und das AUC-Cortisol, welches sich als sensibelster Indikator für die Cortisol-Antwort erwiesen hat (Heuser, Yassouridis, & Holsboer, 1994b).

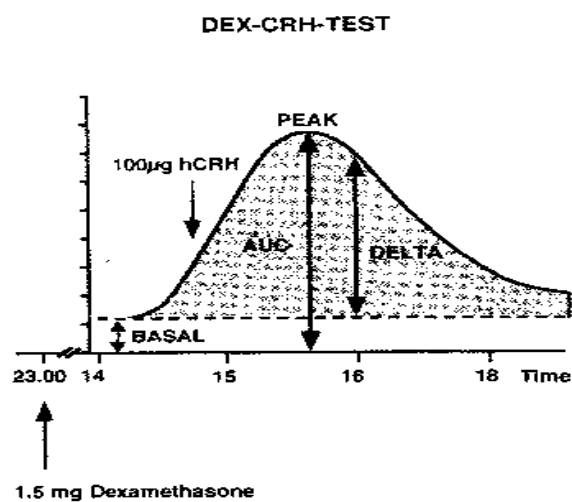


Abbildung 15: Cortisol-Plasma-Konzentration im Verlauf des Dex/CRH-Tests (Heuser, 1998)

10.3.5.2 Morgen-Speichelcortisol

Die Patienten und Kontrollpersonen gaben an drei aufeinanderfolgenden Tagen morgens beim Aufwachen und eine halbe Stunde später Speichel ab. Verwendet wurden dafür Salivetten mit Zitronensäure der Firma Sarstedt. Die Watte wurde von den Patienten und Kontrollpersonen aus dem Röhrchen entnommen und so lange darauf gekaut, bis die Watte gänzlich durchfeuchtet war. Die feuchte Watte wurde zurück in das Röhrchen gesteckt und wurde im Labor mit der Radioimmunoassay (RIA)-Methode und dann entsprechend mit einem Gamma-Counter ausgewertet. Der Mittelwert des Morgen-Speichelcortisols (halbe Stunde nach dem Aufwachen) wurde aus den Cortisol-Werten von drei aufeinander folgenden Tagen gebildet. Die Cortisol-Aufwach-Reaktion (CAR) wurde aus den über drei Tage gemittelten Differenzen zwischen dem Aufwachcortisol, das direkt nach dem Erwachen abgegeben wurde, und dem Morgen-Speichelcortisol, welches eine halbe Stunde nach dem Erwachen erhoben wurde, gebildet. Zum Zeitpunkt der Aufnahme (t_0) und nach insgesamt fünfwöchiger antidepressiver

Therapie zu t2 lagen im Gegensatz zum Zeitpunkt t1 weniger Morgen-Speichelcortisol-Werte vor. Die Morgen-Speichelcortisol-Werte werden in dieser Arbeit mit ug/dl angegeben.

10.4 Statistische Auswertung

Es ist zu beachten, dass diese Arbeit unterschiedliche Aspekte im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen untersuchte und die Daten nicht für alle Patienten und Kontrollpersonen und zu allen Zeitpunkten vorlagen. Um die Daten nicht künstlich „zurechtzustutzen“ und damit eventuell eine Verzerrung hervorzurufen, flossen in die einzelnen Berechnungen die jeweils vorhandenen Daten ein, die immer eine Teilstichprobe der Gesamtstichprobe darstellten.

Vor jeder Berechnung stand die Prüfung auf Normalverteilung und Varianzenhomogenität der interessierenden Variablen. Im Ergebnisteil wurde nur vermerkt, wenn keine Normalverteilung bzw. Varianzeninhomogenität vorlag. Ansonsten wurde parametrisch gerechnet, ohne diese Voraussetzungen zu erwähnen.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit SPSS 15.0 durchgeführt. Zu Beginn wurden alle erhobenen Variablen auf Normalverteilung anhand des Kolmogorov-Tests in den jeweiligen Stichproben bzw. für die jeweiligen Hypothesen überprüft. Durch Log-Transformationen wurde versucht, bei nicht normalverteilten Variablen eine Normalverteilung zu erreichen. Variablen, die trotz Transformation nicht normalverteilt waren, wurden nonparametrisch ausgewertet (Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon-Test, Kruskal-Wallis-Test, Korrelation nach Spearman).

Unterschiede bezüglich der deskriptiven Daten (Alter, Geschlecht, depressionsbezogene Parameter wie Anzahl depressiver Episoden, Komorbidität, depressive Symptomatik, Ersterkrankungsalter, Medikation und Komorbidität) zwischen den jeweiligen interessierenden Gruppen wurden vor jeder Berechnung geprüft, da fast jede Hypothese an einer individuellen Teilstichprobe getestet wurde. Diese Voraussetzungen wurden im Ergebnisteil ausführlich erwähnt, falls Unterschiede der deskriptiven Daten zwischen den zu vergleichenden Gruppen vorlagen. Angewandt wurden χ^2 -Tests, t-Tests oder Varianzanalysen. Bei Verletzung der Varianzenhomogenität, aber bei vorliegender Normalverteilung, wurden t-Tests oder Welch-Tests mit angepassten Freiheitsgraden gerechnet. Im Falle von Nicht-Normalverteilung wurde nonparametrisch anhand des U-Tests oder des Wilcoxon-Tests ausgewertet. Einflüsse des Alters oder anderer intervallskalierter Variablen auf die abhängigen Variablen wurden anhand der Korrelation nach Pearson, bei Nicht-Normalverteilung der Daten anhand der nonparametrischen Korrelation nach Spearman ausgewertet.

Prinzipiell wurde versucht, parametrisch auszuwerten. Gruppenunterschiede wurden varianzanalytisch (univariat, multivariat, kovarianzanalytisch) berechnet. Es wurde erst dann auf eine Varianzanalyse verzichtet, wenn entweder keine Normalverteilung vorlag oder mehrere Voraussetzungen nicht erfüllt waren, dazu gehörten neben ungleich großen Stichproben, homogene Fehlervarianzen (Levene Test), bei der Kovarianzanalyse zusätzlich die Homogenität der Varianz-Kovarianzmatrix (Box-M-Test). Einzelvergleiche wurden, wenn es mehr als zwei Gruppen waren, über Post-hoc Tests nach Bonferroni berechnet.

Die demographischen Gruppenunterschiede zwischen depressiven Patienten und Kontrollpersonen stellten sich dabei für manche Analysen als problematisch dar. So belegt die Literatur z.B. konsistent einen Zusammenhang des Lebensalters sowie des weiblichen Geschlechts mit erhöhten Cortisol-Werten (siehe Kapitel 3.3). Grundsätzlich wurde versucht, die störenden Einflüsse des Alters auf das Cortisol, den Hippocampus und die Neurotizismuswerte durch den Einsatz der Kovarianzanalyse zu reduzieren. Kovarianzanalytisch ergaben sich dabei folgende Probleme. Gruppenunterschiede (z.B. Altersunterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen) lassen sich durch die Kovarianzanalyse nicht einfach herauskontrollieren. Es ist lediglich möglich, zufällige Varianz der abhängigen Variablen zu reduzieren, nicht aber die Gruppenunterschiede herauszurechnen (G. A. Miller & Chapman, 2001). Da das Alter zwischen den beiden Gruppen (Patienten und Kontrollpersonen) nicht zufällig variierte, sondern Depressive älter waren als die Kontrollpersonen, wurden vor der Berechnung bei dem Vorliegen von Altersunterschieden Korrelationen zu den interessierenden abhängigen Variablen berechnet, um so einen potentiell verfälschenden Einfluss aufdecken und diskutieren zu können. Kovariaten wurden nur dann nicht berücksichtigt, wenn kein Zusammenhang bestand zwischen abhängiger Variable und potentieller Kovariate in der eigenen Stichprobe (bei allen abhängigen Variablen Korrelationen innerhalb der Stichproben mit der Kovariate) (Bortz, 1993). War z.B. das Alter in den zwei zu vergleichenden Gruppen unterschiedlich, ohne dass es eine Korrelation der abhängigen Variable mit der Kovariate Alter gab, wurden die Analysen ohne Beachtung des Altersunterschiedes durchgeführt.

Für die Berechnung der Cortisol-Werte im Patienten-Kontrollpersonen-Vergleich wurde eine verkleinerte, nach Alter und Geschlecht gematchte Stichprobe gebildet, da ein höheres Alter und das weibliche Geschlecht mit einem erhöhten Cortisolspiegel assoziiert waren. Eine varianzanalytische Auswertung wurde durch eine Nicht-Normalverteilung und inhomogene Varianzen verhindert.

Bei Nicht-Normalverteilung wurden Gruppenvergleiche nonparametrisch mithilfe des Mann-

Whitney-U-Tests oder des Kruskal-Wallis- H-Tests durchgeführt. Messwiederholungsanalysen konnten aufgrund von Nicht-Normalverteilung meist nur nonparametrisch anhand des Wilcoxon-Tests oder des Friedman-Tests durchgeführt werden.

Lineare Zusammenhänge zwischen den Variablen wurden über lineare Regressionsanalysen oder Pearsons-Produkt-Moment-Korrelationen bzw. bei nicht normalverteilten oder intervallskalierten Variablen über Spearman-Brown-Rangkorrelationen analysiert. Häufigkeitsdaten wurden mit χ^2 -Tests statistisch verglichen.

Für alle Analysen wurden ein Signifikanzlevel von $p < 0.05$ (zweiseitig) gewählt und Trends bis zu einem α -Niveau von $p \leq 0.1$ berichtet. Multiple Vergleiche wurden korrigiert nach Bonferroni. A priori und teils auch post hoc Analysen zur Power und zur Effektstärke, falls nicht in SPSS ausgegeben, wurden mit dem Programm G-Power (Erdfelder et al., 1996) oder per Hand durchgeführt. Für die nonparametrischen Analysen wurde die Effektstärke nach den Formeln $\sqrt{(\chi^2/N)}$ bzw. (Z/\sqrt{N}) berechnet. Für Varianzanalysen wurden das partielle η^2 und die Power der SPSS Ausgaben angegeben. Die Einschätzung der Stärke eines Effekts orientierte sich nach den Konventionen von Cohen (1988).

11. Ergebnisse

Tabelle 6 veranschaulicht die deskriptiven Daten der Gesamtstichprobe.

Tabelle 6: Deskriptive Daten der Gesamtstichprobe

<i>Deskriptive Daten</i>	<i>Patienten</i> (N=220)	<i>Kontrollpersonen</i> (N=203)	<i>p-Wert</i>
Alter	46,37 +- 13,15	40,02 +- 12,15	0.000 ¹
[Alter Range]	[19-77]	[20-78]	
Geschlecht (Mann/Frau)	85/135	95/108	0.09 ²
Ersterkrankungsalter [°]	36,10 +-12,98	n.v.	-
[Ersterkrankungsalter Range]	[13-71]		
Komorbidität (Ja/Nein) [°]	121/98	n.v.	-
Anzahl depressiver Episoden [°]	3,89 +- 4,73	n.v.	-
[Anzahl depressiver Episoden Range]	[1-30]		
Medikament (Remergil/Cipramil/Noritren)	36/141/43	n.v.	-
Benzodiazepine (Ja/Nein) [°]	124/89	n.v.	-
Wert in der Hamiltonskala zu t1	23,66 +- 5,34	n.v.	-
[Wert in der Hamiltonskala zu t1 Range]	[10-42]		
Wert in der Hamiltonskala zu t2	14,71 +- 7,86	n.v.	-
[Wert in der Hamiltonskala zu t2 Range]	[1-36]		

[°]= Daten sind nicht für alle Patienten vorhanden (Ersterkrankungsalter: N = 210, Komorbidität: N = 219, Anzahl depressiver Episoden: N = 188, Benzodiazepine: N = 213)

¹= einfaktorielle Varianzanalyse, ²= Pearson- χ^2 -Test, n.v. = nicht vorhanden

Wie bereits mehrfach erwähnt wurde, untersuchte die vorliegende Arbeit unterschiedliche Aspekte im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen. Die Daten lagen nicht im gleichen Umfang für alle Parameter und Zeitpunkte vor. Auf der Seite der Organisation der Studie führten organisatorische Probleme (wie z.B. die Verfügbarkeit des MRT-Gerätes), die Einführung neuer Methoden nach Beginn der Studie und die spätere Einführung neuer Messzeitpunkte (Dex/CRH-Test zu t0 wurde erst später eingeführt) sowie technische Probleme (defekte Kühlung, defektes MRT Gerät, Nicht-Typisierbarkeit einiger Genotypen, nicht auswertbare MRT-Aufnahmen) zu Missings. Auf der Seite der Patienten führten Absagen der Teilnahme an der Studie, frühzeitige Entlassung auf eigenen Wunsch, generelle Angst vor der

Blutabnahme oder der MRT Untersuchung, Abbruch der MRT-Aufnahme aufgrund von Paniksymptomen oder Angst vor dem zweiten Dex/CRH-Test aufgrund unangenehmer Nebenwirkungen wie Hitze und Erröten beim ersten Test und ungenaue oder keine Erinnerung z.B. an das Ersterkrankungsalter oder die Anzahl depressiver Episoden zu Missings. Abbildung 16 gibt eine Übersicht der vorhandenen Daten zu den drei Messzeitpunkten. Angegeben wird die absolute N-Zahl der Patienten und Kontrollpersonen, für die Daten für den jeweiligen Parameter zu dem jeweiligen Zeitpunkt vorlagen.

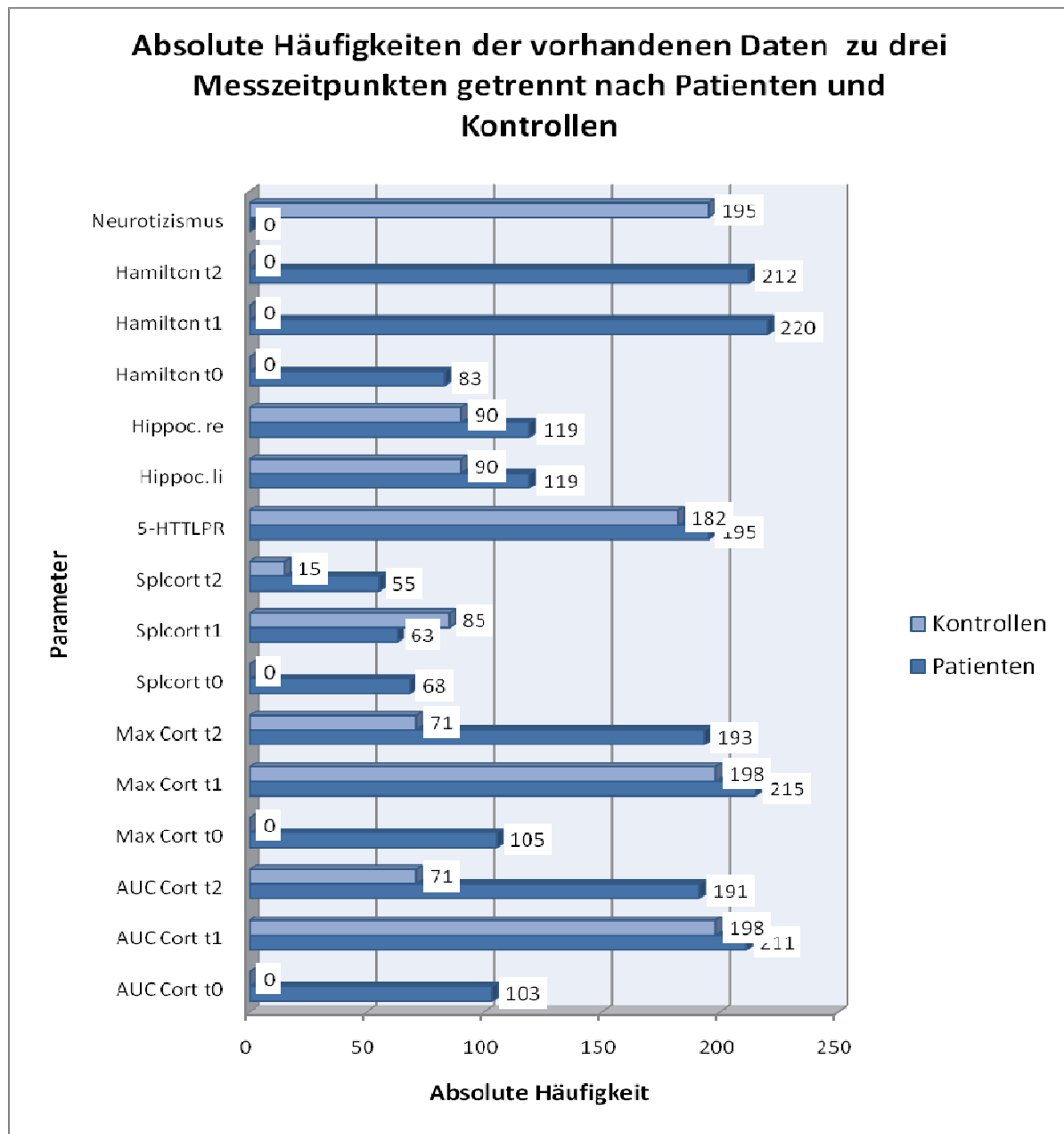


Abbildung 16: Absolute Häufigkeiten der vorhandenen Daten für die drei Messzeitpunkte Aufnahme (t0), Woche 1 (t1) und Woche 5 (t2), getrennt angegeben für Patienten und Kontrollpersonen Splcort= Mittelwert Morgen-Speichelcortisol, Hippoc. re= Hippocampus rechts, Hippoc. li= Hippocampus links

11.1 Vergleich von Patienten und Kontrollpersonen

11.1.1 Cortisol-Daten

Vergleich von Cortisol-Antworten im Dex/CRH-Test von Patienten mit Kontrollpersonen

AUC- und Max-Cortisol-Werte für den Zeitpunkt t1 lagen von 211 Patienten und 198 Kontrollpersonen vor. Um vorab auszuschließen, dass es Test-Wiederholungseffekte der Cortisol-Antworten des Dex/CRH-Tests gibt (da die Patienten zu t0, t1 und t2 untersucht wurden), wurde für 71 Kontrollpersonen ein Wilcoxon-Test für den Unterschied der Cortisol-Antworten im Dex/CRH-Test und der Speichelcortisol-Antworten zwischen der Woche 1 und der Woche 5 berechnet. Cortisol-Antworten der Kontrollpersonen wurden in der Woche 5 zwar prinzipiell erhoben, fanden aber in der vorliegenden Arbeit nur für diese Analyse Verwendung. Es zeigte sich an 71 Kontrollpersonen kein Unterschied der Cortisol-Antworten im Dex/CRH-Test zwischen Woche 1 und Woche 5 (AUC-Cortisol: $Z = -0,6$; $p = 0,55$ / Max-Cortisol: $Z = -0,08$; $p = 0,94$). Für die Analyse der Speichelcortisol-Daten gab es nur Daten von 13 Kontrollpersonen. Diese Analyse zeigte, dass die Speichelcortisol-Werte der Kontrollpersonen zum zweiten Zeitpunkt höher waren (Morgen-Speichelcortisol: $Z = -2,12$; $p = 0,03$ / CAR: $Z = -2,04$; $p = 0,04$). Ein Absinken der Cortisol-Antwort aufgrund einer Habituation an die Situation kann somit ausgeschlossen werden.

Die Cortisolparameter (AUC-Cortisol und Max-Cortisol) waren weder normalverteilt, noch waren die Varianzen homogen. Hinzu kamen einige Ausreißer, die per Analyse der Boxplots identifiziert werden konnten. Diese Ausreißer wurden überprüft und die Messungen erwiesen sich als korrekt und beruhten nicht auf Messfehlern. Es zeigte sich der Trend, dass unter den depressiven Patienten mehr Frauen zu finden waren als in der Kontrollgruppe und Patienten signifikant älter waren als Kontrollpersonen. Innerhalb der Patienten und Kontrollpersonen wurde daher berechnet, ob das Alter mit den Cortisol-Werten korrelierte, da aus der Literatur bekannt ist, dass ein höherer Cortisolspiegel sowohl mit weiblichem Geschlecht als auch mit einem höheren Lebensalter assoziiert ist. Für die Patienten, nicht aber für die Kontrollpersonen, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht und höheren Cortisol-Antworten. Innerhalb der Patienten war das AUC-Cortisol, innerhalb der Kontrollpersonen sowohl das AUC- als auch das Max-Cortisol signifikant mit einem höheren Lebensalter assoziiert. Da eine Normalverteilung auch durch die Log-Transformation nicht zu erreichen war, musste nonparametrisch ausgewertet werden, was eine kovarianzanalytische Analyse der konfundierenden Variablen ausschloss.

Es wurde daher für die nachfolgenden Analysen eine kleinere Teilstichprobe gebildet, die keinen Alters- und Geschlechtsunterschied aufwies. Das Matching richtete sich nach einer genauen Geschlechtszuordnung und nach Altersklassen, die in 5-Jahresabschnitte eingeteilt wurden.

Da die medikamentöse Behandlung die HPA-Achsen-Reaktivität beeinflusst, wurden zuerst die Cortisol-Werte der Patienten zu t0 mit denen der Kontrollpersonen zu t1 verglichen, um einen Effekt der Medikation auszuschließen. Da zu t0 weniger Dex/CRH-Tests durchgeführt wurden, reduzierte sich die nach dem obigen Prinzip gematchte Stichprobe auf 83 Patienten (38 Männer) und 83 Kontrollpersonen (38 Männer). Die Patienten waren 42,80 +/- 10,65 Jahre alt, die Kontrollpersonen 42,92 +/- 10,74 Jahre.

Abbildung 17 veranschaulicht den Verlauf der Cortisol-Antworten dieser verkleinerten Stichprobe während des Dex/CRH-Tests. Sowohl die Werte der Patienten als auch die der Kontrollpersonen lassen sich in anderen Studien wiederfinden (Heuser, Yassouridis, & Holsboer, 1994b; Rybakowski & Twardowska, 1999; Schmider et al., 1995; Zobel et al., 2001).

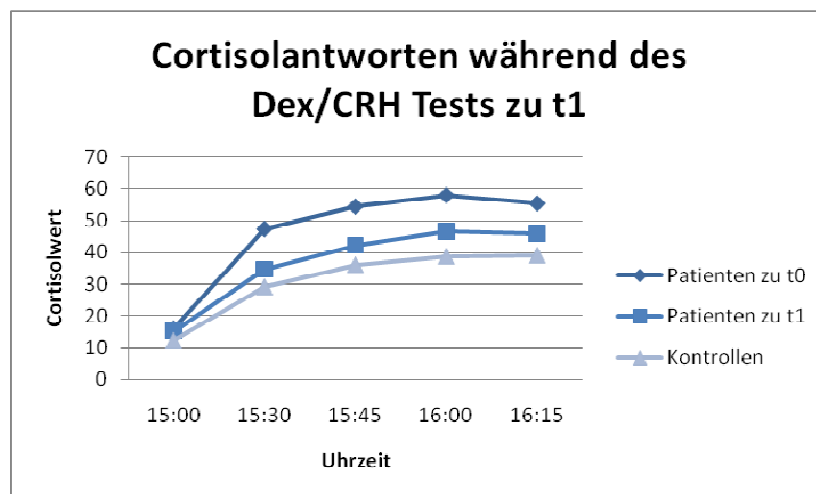


Abbildung 17: Verlauf der Cortisol-Antwort von 83 Patienten und 83 Kontrollpersonen während des Dex/CRH-Tests zu t1 (Woche1) und für Patienten ebenfalls zu Beginn der antidepressiven Therapie bei der Aufnahme (t0)

Es zeigte sich für beide Parameter (AUC- und Max-Cortisol) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (AUC-Cortisol: $U = 2743,00$; $p = 0,02$ / Max-Cortisol: $U = 2746,00$; $p = 0,02$). Unterteilt nach Geschlechtern wurde deutlich, dass dieser Effekt durch den Unterschied in der männlichen Stichprobe getragen wurde (Männer: AUC-Cortisol: $U = 450,00$; $p = 0,004$ und Max-Cortisol: $U = 466,00$; $p = 0,007$ / Frauen: AUC-Cortisol: $U = 985,00$; $p = 0,82$ und Max-Cortisol: $U = 959,00$; $p = 0,67$). A priori Analysen zeigten, dass die Effektgröße für den Vergleich der Patienten zu t0 mit den Kontrollpersonen zu t1 bei 0,19 lie-

gen musste, um eine Power von 80 % zu erreichen, für die rein männliche Stichprobe bei 0,26. Die gefundene Effektstärke für die männliche Stichprobe betrug für den Vergleich des AUC-Cortisols 0,33, für das Max-Cortisol 0,31. Abbildung 18 zeigt die Cortisol-Antworten (AUC-Cortisol und Max-Cortisol) der Patienten zu t0 und Kontrollpersonen zu t1 unterteilt in Männer und Frauen.

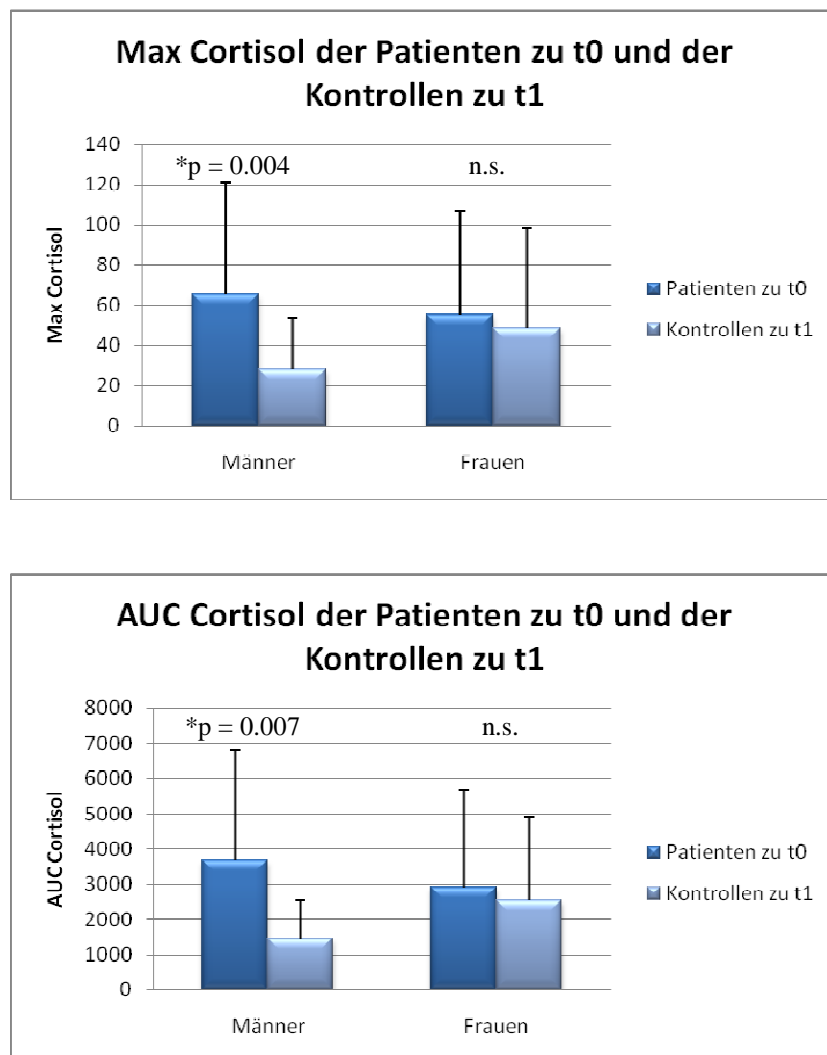


Abbildung 18: Mittelwerte und Standardabweichungen der AUC- und Max-Cortisol-Werte von 83 Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme (t0) und von 83 Kontrollpersonen in der Woche 1 (t1)

* = p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests, n.s. = nicht signifikant

Nachfolgende Analysen innerhalb der männlichen Stichprobe zeigten, dass Kontrollpersonen sich von Depressiven mit mehreren depressiven Episoden, nicht aber von Depressiven mit der ersten depressiven Episode hinsichtlich der Cortisol-Antworten unterschieden (erste depressive Episode vs. Kontrollpersonen: AUC-Cortisol: $U = 244,00$; $p = 0,24$ und Max-Cortisol: $U = 252,50$; $p = 0,32$ / mehrere depressive Episoden vs. Kontrollpersonen: AUC-Cortisol: $U =$

190,00; $p = 0.003$ und Max-Cortisol: $U = 193,50,00$; $p = 0.004$). In der weiblichen Stichprobe zeigte sich dieser Effekt nicht.

Um zu schauen, ob der Effekt, wie erwartet, zu Woche 1 nicht mehr sichtbar ist, wurde für den Zeitpunkt t1 ebenfalls eine Teilstichprobe gebildet, die keinen Alters- und Geschlechtsunterschied aufwies. Die nach dem oben genannten Prinzip gematchte Stichprobe für die Cortisol-Daten beinhaltete 137 Patienten (63 Männer) und 137 Kontrollpersonen (63 Männer). Die Patienten waren $43,12 \pm 10,63$ Jahre alt, die Kontrollpersonen $43,17 \pm 10,51$ Jahre. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte, dass die Cortisol-Antworten von Patienten und Kontrollpersonen sich zu t1 nicht mehr unterschieden (AUC-Cortisol: $U = 9070,00$; $p = 0.63$ / Max-Cortisol: $U = 91111,00$; $p = 0.68$), auch dann nicht, wenn Patienten mit mehreren depressiven Episoden mit Kontrollpersonen verglichen wurden oder die Stichprobe getrennt analysiert wurde für Männer und Frauen.

Vergleich von Speichelcortisol-Werten von Patienten mit Kontrollpersonen

Um zu prüfen, ob der Krankheitsstatus mit dem Speichelcortisol assoziiert ist, wurde die obige Berechnung ebenfalls für die Speichelcortisol-Daten (Morgenspeichel und CAR) mit einer erneut aufgrund des Altersunterschiedes gematchten Teilstichprobe von 53 Patienten und 53 Kontrollpersonen (jeweils 24 Männer) durchgeführt. Die Patienten waren $43,50 \pm 10,37$, die Kontrollpersonen waren $43,15 \pm 10,03$ Jahre alt.

Aufgrund der Nicht-Normalverteilung der Speichelcortisol-Daten innerhalb der Patienten wurde auch hier nonparametrisch gerechnet. Die Morgen-Speichelcortisol-Werte der Patienten zu t0 lagen bei $0,69 \pm 0,29$, die der Kontrollpersonen bei $0,73 \pm 0,26$. Patienten und Kontrollpersonen unterschieden sich zu t0 hinsichtlich der Morgen-Speichelcortisol-Werte nicht voneinander ($U = 1204,00$; $p = 0.21$). Daten der CAR lagen für acht Patienten nicht vor. Auch für die CAR zeigte sich kein Unterschied zwischen den Stichproben ($U = 11107,50$; $p = 0.65$). Die CAR der Patienten lag bei $0,14 \pm 0,33$, die der Kontrollpersonen bei $0,15 \pm 0,31$.

Um der Frage nachzugehen, ob sich zu t1 Unterschiede in den Speichelcortisol-Werten zeigen wurde erneut aufgrund des Altersunterschiedes eine Teilstichprobe von 45 Patienten und 45 Kontrollpersonen (jeweils 19 Männer) gematcht. Die Patienten waren $43,67 \pm 10,79$, die Kontrollpersonen $43,20 \pm 10,51$ Jahre alt. Zu t1 unterschieden sich Patienten und Kontrollpersonen hinsichtlich der Morgen-Speichelcortisol-Werte nicht voneinander ($U = 1005,00$; $p = 0.95$). Auch für die CAR zeigte sich kein Unterschied zwischen den Stichproben ($U = 867,00$; $p = 0.62$). Die CAR der Patienten lag bei $0,14 \pm 0,42$, die der Kontrollpersonen bei

0,13 +- 0,32. Die Morgen-Speichelcortisol-Werte der Patienten lagen bei 0,72 +- 0,32, die der Kontrollpersonen bei 0,70 +- 0,28.

Für die nachfolgende Unterteilung der Stichprobe in Männer und Frauen zeigte sich kein Unterschied der Cortisol-Antworten zwischen Patienten und Kontrollpersonen. Ein an die Analyse der AUC- und Max-Cortisol-Werte angelehnter Vergleich der Speichelcortisol-Werte und der CAR von Patienten mit mehreren depressiven Episoden zu t0 und Kontrollpersonen zeigte den Trend, dass Patienten mit mehreren depressiven Episoden im Vergleich zu Kontrollpersonen eine geringere CAR hatten (Morgen-Speichelcortisol: $U = 489,50$; $p = 0.17$ / CAR: $U = 362,50$; $p = 0.09$). Hier gab es, im Gegensatz zu den Cortisol-Werten des Dex/CRH-Tests, keinen Einfluss des Geschlechts.

Zusammenfassend zeigten Patienten zu t0 höhere AUC- und Max-Cortisol-Werte im Dex/CRH-Test und auf Trendniveau eine höhere CAR als Kontrollpersonen, wobei der Unterschied im Dex/CRH-Test hauptsächlich bei den Männern sichtbar wurde. Die Morgen-Speichelcortisol-Werte zu t0 waren nicht unterschiedlich zwischen Patienten und Kontrollpersonen. Zu t1 zeigte sich für beide Erhebungsarten (basales Speichelcortisol und Dex/CRH-Test) kein Unterschied der Cortisol-Sekretion zwischen Patienten und Kontrollpersonen.

11.1.2 5-HTTLPR

Es wurde erwartet, dass sich die Genotypen unterschiedlich auf Patienten und Kontrollpersonen verteilen. Der 5-HTTLPR wurde bei 195 Patienten und 182 Kontrollpersonen des Gesamtsamples typisiert. Für den Vergleich der Häufigkeit der Genotypen ist die Stichprobengröße von 377 groß genug, um bei einer Effektgröße von 0,16 eine Power von 80 % zu erreichen. Die 195 Patienten (74 Männer) waren im Schnitt 46,57 +- 13,53 Jahre alt, die Kontrollpersonen (87 Männer) 40, 44 +- 12,05 Jahre. Tabelle 7 gibt die Verteilung der Genotypen in dieser Stichprobe wieder.

Tabelle 7: Verteilung der 5-HTTLPR Genotypen über Patienten und Kontrollpersonen

Genotyp	<i>Patienten (195)</i>	<i>% von Patienten</i>	<i>Kontrollen (182)</i>	<i>% von Kontrollen</i>	<i>Pearson χ^2</i>	<i>p- Wert</i>
L _A /L _A	52 (53,8)	26,70 %	52 (50,2)	28,60 %	6,33	0.04
L _A /S	104 (93,1)	53,30 %	76 (86,9)	41,80 %		
S/S	39 (48,1)	20,00 %	54 (44,9)	29,70 %		

Angegeben werden die Häufigkeit und in Klammern die erwartete Häufigkeit.

Es fällt auf, dass sich die Genotypen anders als erwartet auf die Patienten und Kontrollpersonen verteilten. Kontrollpersonen wiesen signifikant häufiger die Ausprägung S des 5-HTTLPR auf, Patienten trugen sie weniger häufig als erwartet.

11.1.3 Hippocampusvolumen

Die 196 Personen, für die Volumetriedaten vorlagen, verteilten sich wie folgt auf drei Gruppen: Patienten mit der ersten depressiven Episode (eDE: 34 (21 Männer), 42,81 +- 14,26 Jahre) Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden (rDE: 69 (20 Männer), 47,70 +- 12,17 Jahre) und Kontrollpersonen (90 (46 Männer), 43,71 +- 9,08 Jahre). Da die Feldstärke aufgrund der Reduktion der „Signal to Noise Ratio“ einen Einfluss auf die MRT-Vermessung hat, wurde geprüft, ob die drei Gruppen sich unterschiedlich auf die zwei Feldstärken verteilten. Ein Pearson χ^2 -Test zeigte, dass Kontrollpersonen häufiger auf dem 3-Tesla vermessen wurden als Patienten ($\chi^2 = 23,80$; $p < 0.001$). Eine Varianzanalyse über alle Gruppen ergab, dass die Feldstärke einen signifikanten Einfluss auf die Vermessung der Hippocampusvolumina hatte. Der 3-Tesla maß größere Werte als der 1,5-Tesla.

Aufgrund der ungleichen Verteilung der Gruppen auf die zwei Feldstärken wurden die Vergleiche getrennt für beide Feldstärken berechnet. Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Verteilung der Komorbidität, des Geschlecht und der Medikationsgruppen innerhalb der 3-Tesla- und innerhalb der 1,5-Tesla-Gruppe.

Aufgrund der Varianzeninhomogenität der Variable Alter in der 3-Tesla-Gruppe wurde für den Vergleich des Mittelwerts des Alters zwischen den Gruppen dort ein Welch-Test berechnet. Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters in der 3-Tesla Gruppe ($W(2; 20,05) = 1,27$; $p = 0.32$). In der 1,5-Tesla-Gruppe waren Kontrollpersonen signifikant jünger als die anderen beiden Gruppen ($F(2,106) = 4,07$; $p = 0.02$). Das Alter korrelierte einzig in der Kontrollstichprobe mit dem Hippocampusvolumen, wobei ältere Personen größere Volumina hatten. Für unsere Untersuchung konnte diese Korrelation vernachlässigt werden, da die Kontrollpersonen jünger waren als die Patienten. Sollte der Einfluss des Alters die Ergebnisse verzerren, dann in die Richtung, dass jüngere Kontrollpersonen kleinere Volumina aufweisen. Können wir trotzdem bei Kontrollpersonen hypothesengemäß ein größeres Volumen nachweisen, so kann dies nicht durch den Zusammenhang mit dem Alter entstanden sein.

Innerhalb der 1,5-Tesla-Gruppe zeigten Patienten mit mehreren depressiven Episoden einen früheren Erkrankungsbeginn (Ersterkrankungsalter) als Patienten mit der ersten depressiven Episode, nachfolgende Korrelationen nach Pearson zeigten allerdings keine Korrelation des Ersterkrankungsalters mit dem Hippocampusvolumen. Daher wurde diese Variable in der

weiteren Analyse nicht berücksichtigt. A priori Berechnungen zeigten, dass für den Vergleich der Patienten und Kontrollpersonen auf dem 1,5-Tesla die Stichprobengröße von 108 groß genug war, um bei einer Effektgröße von 0,06 eine Power von 80 % zu erreichen, für den 3-Tesla (N = 87) betrug die Effektgröße 0,07, um eine Power von 80 % zu erreichen.

Innerhalb der 1,5-Tesla-Gruppe zeigte eine multivariate Varianzanalyse mit dem Erkrankungsstatus als unabhängige Variable (UV), dem relativierten rechten und linken Hippocampusvolumen als abhängige Variablen (AV) und dem Alter als Kovariate (KV) einen Haupteffekt für den Erkrankungsstatus ($F(4,208) = 5,97$; $p < 0.001$). Paarweise Vergleiche korrigiert für Bonferroni zeigten sowohl für den linken als auch für den rechten Hippocampus, dass sich Kontrollpersonen von Patienten mit mehreren depressiven Episoden (linker Hippocampus: $p < 0.001$ / rechter Hippocampus: $p < 0.001$) und von Patienten mit der ersten depressiven Episode unterschieden (linker Hippocampus: $p = 0.002$ / rechter Hippocampus: $p = 0.006$). Die beiden Patienten-Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Das partielle η^2 lag bei 0,1 (umgewandelt in des Effektstärkemaß $f = 0.33$). Innerhalb der 3-Tesla-Gruppe zeigte sich dieser Zusammenhang nicht ($F(4,166) = 1,36$; $p = 0.25$). Deskriptiv waren die Volumina der Patienten mit mehreren depressiven Episoden (DE) kleiner als die der Kontrollpersonen und der Patienten mit der ersten DE. Tabelle 8 und Abbildung 19 geben eine Übersicht über die relativierten Hippocampusvolumina der drei Gruppen innerhalb der 3-Tesla-Gruppe und innerhalb der 1,5-Tesla-Gruppe.

Tabelle 8: Hippocampusvolumina der Patienten mit der ersten depressiven Episode (eDE), mit mehreren Depression (rDE) und Kontrollpersonen getrennt in die zwei Feldstärken 1,5-Tesla und 3-Tesla

<i>Feldstärke in Tesla</i>	<i>Hippocampusvolumina</i>	<i>eDE Patienten (n=37)</i>	<i>rDE Patienten (n=89)</i>	<i>Kontrollen (n=90)</i>	<i>F (df/df_{err})</i>	<i>p-Wert</i>
1,5	links	2,06 +- 0,31 (22)	2,03 +- 0,31 (55)	2,32 +- 0,33 (31)	5,97 (4,208)	< 0.001
	rechts	2,05 +- 0,31	2,06 +- 0,30	2,29 +- 0,33		
3	links	2,31 +- 0,27 (15)	2,22 +- 0,29 (13)	2,30 +- 0,26 (59)	7,13 (4,166)	0.251
	rechts	2,28 +- 0,28	2,21 +- 0,32	2,35 +- 0,28		

Volumina wurden relativiert am Gesamthirnvolumen und werden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt; p-Wert der multivariaten Varianzanalyse mit Erkrankungsstatus als UV, Alter als KV und rechtem und linkem Hippocampusvolumen as AV

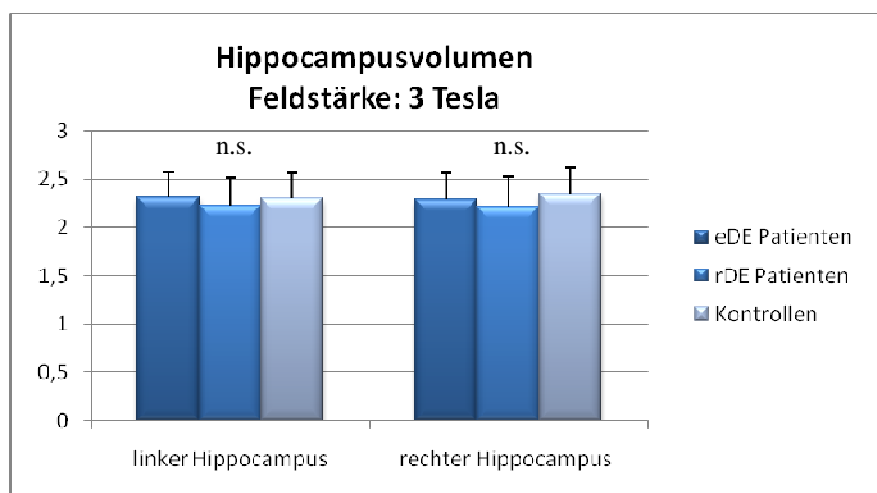
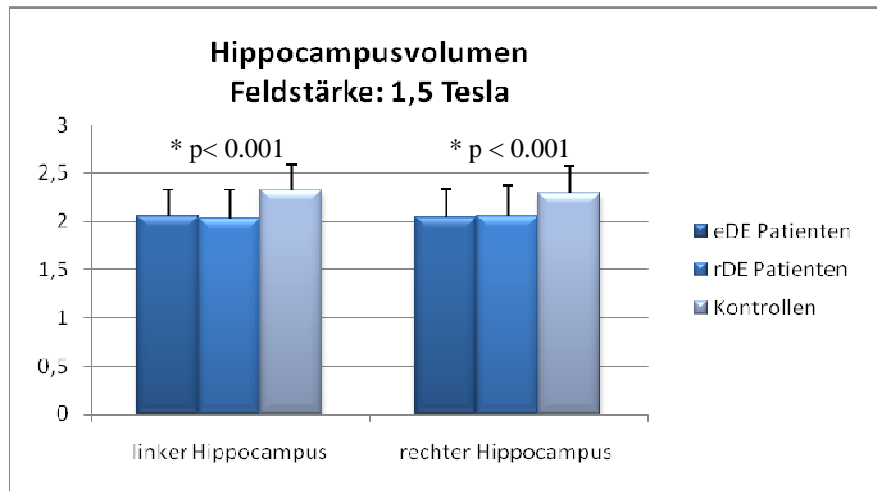


Abbildung 19: Volumen des linken und rechten Hippocampus in Abhängigkeit vom Krankheitsstatus und der verwendeten Feldstärke, angegeben werden Mittelwert und Standardabweichung, n.s. = nicht signifikant

11.2 Interaktion der biologischen Parameter

11.2.1 Cortisol und 5-HTTLPR

Cortisol-Werte im Dex/CRH-Test im Zusammenspiel mit dem 5-HTTLPR

Innerhalb der Patienten und Kontrollpersonen wurde jeweils getrennt geprüft, ob es einen Zusammenhang von dem 5-HTTLPR mit der Cortisol-Sekretion im Dex/CRH-Test zu t1 gab.

Die deskriptiven Daten (Alter, Geschlecht, Komorbidität, Medikationsgruppe, Ersterkrankungsalter und Anzahl DE) waren in beiden Gruppen (190 Patienten und 178 Kontrollpersonen) gleich auf die drei Genotypen verteilt. Die 190 Patienten (73 Männer) waren 46,67 +- 13,49 Jahre alt, die Kontrollpersonen (86 Männer) 40,40 +- 12,13 Jahre. AUC- und Max-Cortisol-Werte waren, wie erwartet, nicht normalverteilt, die Varianzen aber homogen. Auf-

grund der Nicht-Normalverteilung der Daten und vielen Ausreißerwerten wurde nonparametrisch mit dem Kruskal-Wallis-H-Test ausgewertet. Die Cortisol-Antworten fielen für die drei Genotypen zu t1 nicht unterschiedlich hoch aus (Patienten: AUC-Cortisol: $\chi^2 = 3,52$; $p = 0.17$ und Max-Cortisol: $\chi^2 = 4,04$; $p = 0.13$ / Kontrollpersonen: AUC-Cortisol: $\chi^2 = 0,29$; $p = 0.86$ und Max-Cortisol: $\chi^2 = 0,16$; $p = 0.92$). Tabelle 9 präsentiert die Mittelwerte und Standardabweichungen der Cortisolparameter zu t1.

Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichungen von AUC- und Max-Cortisol der Patienten und Kontrollpersonen

<i>Genotyp</i>	<i>AUC-Cortisol t1</i>	<i>χ^2-Wert</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Max-Cortisol t1</i>	<i>χ^2-Wert</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Patienten:</i>						
L _A /L _A (N=52)	2791,01 +- 3132,90	3,52	0.17	52,08 +- 62,94	4,04	0.13
L _A /S (N=100)	2924,48 +- 2765,84			56,41 +- 54,81		
S/S (N=38)	3784,34 +- 3426,03			70,63 +- 65,43		
<i>Kontrollpersonen:</i>						
L _A /L _A (N=51)	2232,43 +- 2140,54	0,29	0.86	44,55 +- 45,66	0,16	0.92
L _A /S (N=73)	2089,72 +- 1882,99			40,36 +- 40,20		
S/S (N=54)	2130,61 +- 1955,13			41,56 +- 41,75		

χ^2 -Wert und p-Wert des Kruskal-Wallis-H-Tests

Der Vergleich von homozygoten L_A-Trägern mit Trägern von mindestens einem S-Allel in der Patientengruppe zeigte einen Trend: Patienten, die S-Allel-Träger waren, zeigten sowohl eine höhere AUC- als auch eine höhere Max-Cortisol-Sekretion im Dex/CRH-Test (AUC-Cortisol: $U = 3035,50$; $p = 0.10$ / Max-Cortisol: $U = 2985,050$; $p = 0.07$). A priori Analysen zeigten, dass innerhalb der Patientenstichprobe eine Effektstärke von 0,2 nötig war, um eine Power von 80 % zu erreichen. Die Effektstärke war mit 0,12 bzw. 0,13 allerdings kleiner. Beide Geschlechter zeigten ähnlicher Muster der Cortisol-Antworten für den 5-HTTLPR-Genotyp. Die Cortisol-Werte zu t0 der Patienten zeigten keinerlei Unterschiede zwischen den Genotypen.

Für die Kontrollpersonen ließen sich keine Unterschiede in den Cortisol-Antworten in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR-Genotyp belegen (AUC-Cortisol: $U = 3193,50$; $p = 0.88$ / Max-Cortisol: $U = 3154,00$; $p = 0.78$). Abbildung 20 veranschaulicht diese Zusammenhänge.

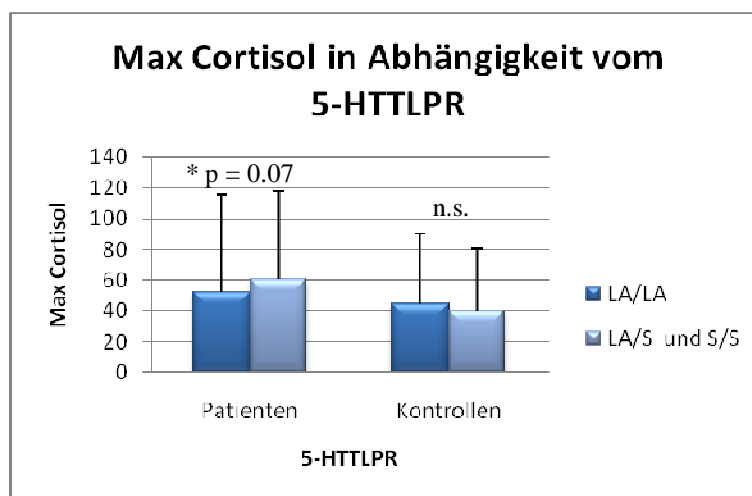
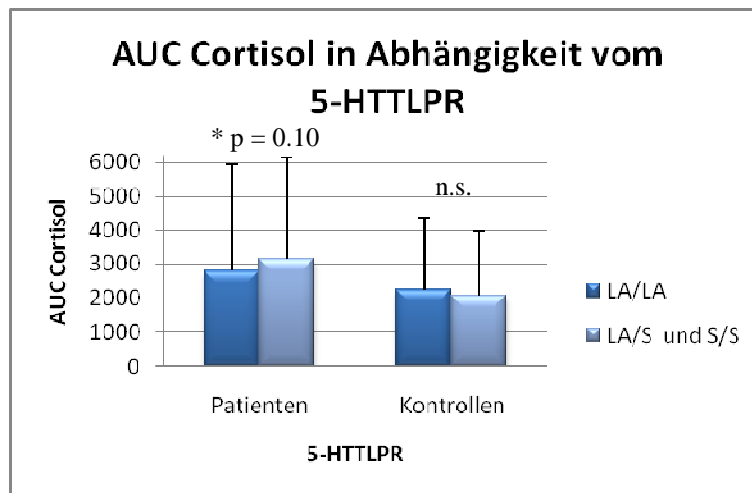


Abbildung 20: Mittelwerte und Standardabweichungen von AUC- und Max-Cortisol von 190 Patienten zum Zeitpunkt t1 in Abhängigkeit von der allelischen Variante des 5-HTTLPR Mann-Whitney-U-Test, *=p-Wert ist auf dem Trendniveau von 0,1 signifikant, nicht korrigiert für multiples Testen, n.s. = nicht signifikant

Speichelcortisol-Werte im Zusammenspiel mit dem 5-HTTLPR

Die deskriptiven Daten (Alter, Geschlecht, Komorbidität, Medikationsgruppe, Ersterkrankungsalter und Anzahl Depressionen) waren in beiden Gruppen (Patienten und Kontrollpersonen) gleich auf die Genotypen verteilt. Die 54 Patienten (23 Männer) waren 45,74 +- 12,68 Jahre alt, die 78 Kontrollpersonen (38 Männer) 42,03 +- 9,77 Jahre. In einer Varianzanalyse mit dem Alter als KV, Speichelcortisol als AV und dem Genotyp als UV zeigte sich weder für die Patienten noch für die Kontrollpersonen ein signifikanter Zusammenhang des Genotyps mit dem Morgen-Speichelcortisol zu t1 (Patienten: $F(2,50) = 0,68$; $p = 0,51$ / Kontrollpersonen: $F(2,74) = 0,28$; $p = 0,76$). Auch für die CAR zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Genotypen (Patienten: $F(2,47) = 0,06$; $p = 0,94$ / Kontrollpersonen: $F(2,73) = 0,42$; $p =$

0.66). Für die Speichelcortisol-Werte zu t0 der Patienten lagen keine Unterschiede zwischen den Genotypen vor.

Tabelle 10 gibt eine Übersicht über Mittelwerte und Standardabweichungen des Speichelcortisols getrennt nach Genotyp und Krankheitsstatus und über die Testergebnisse. Tabelle 11 stellt diese Informationen für die CAR bereit.

Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen des Morgen-Speichelcortisols der Patienten und Kontrollpersonen zu t1

<i>Genotyp</i>	<i>MW Morgen-Speichelcortisol</i>	<i>F</i>	<i>df/df_{err}</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Patienten:</i>				
L _A /L _A (N=19)	0,74 +- 0,26	0,68	2/50	0.51
L _A /S (N=28)	0,92 +- 0,90			
S/S (N=7)	0,67 +- 0,29			
<i>Kontrollpersonen:</i>				
L _A /L _A (N=23)	0,66 +- 0,25	0,28	2/74	0.76
L _A /S (N=35)	0,71 +- 0,30			
S/S (N=20)	0,72 +- 0,33			

MW=Mittelwert, Varianzanalyse mit dem Alter als KV, Speichelcortisol als AV und dem Genotyp als UV

Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der Cortisol-Aufwach-Reaktion (CAR) der Patienten und Kontrollpersonen zu t1 in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR Genotyp

<i>Genotyp</i>	<i>CAR MW</i>	<i>F</i>	<i>df/df_{err}</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Patienten:</i>				
L _A /L _A (N=18)	0,17 +- 0,30	0,06	2/47	0.94
L _A /S (N=26)	0,20 +- 0,78			
S/S (N=7)	0,22 +- 0,26			
<i>Kontrollpersonen:</i>				
L _A /L _A (N=)	0,15 +- 0,27	0,42	2/73	0.66
L _A /S (N=35)	0,17 +- 0,29			
S/S (N=20)	0,23 +- 0,33			

MW=Mittelwert, Varianzanalyse mit dem Alter als KV, Speichelcortisol als AV und dem Genotyp als UV

Insgesamt zeigt sich ein Effekt des S-Allels des 5-HTTLPR in der erwarteten Richtung für das AUC- und Max-Cortisol innerhalb der Patienten zu t1, nicht aber zu t0. S-Allel-Träger zeigten höhere Cortisol-Antworten. Für die Kontrollpersonen lag keine Assoziation des AUC-

oder Max-Cortisols mit dem Genotyp zu t1 vor. Das basale Speichelcortisol war weder bei den Patienten noch bei den Kontrollpersonen mit dem Genotyp assoziiert.

11.2.2 5-HTTLPR und Neurotizismus

Die Neurotizismuswerte wurden nur in der Kontrollstichprobe erhoben. Von 176 Kontrollpersonen waren Daten zu den Neurotizismuswerten vorhanden. Die 176 Kontrollpersonen (84 Männer) waren 40,34 +- 12 Jahre alt. Zwischen den Genotypen gab es keine Unterschiede bezüglich des Alters oder der Verteilung des Geschlechts. Das Alter korrelierte signifikant negativ mit den Neurotizismuswerten ($r=-0,156$, $p = 0.038$).

Eine univariate Varianzanalyse mit Neurotizismus als AV, dem Alter als KV und dem 5-HTTLPR als UV zeigte keinen signifikanten Einfluss des 5-HTTLPR auf den Neurotizismuswert ($F(2,172)=2,116$; $p = 0.124$). Getrennt berechnet nach Geschlechtern zeigte sich ein Trend bei den männlichen Kontrollpersonen, dass L_A/L_A -Träger im Gegensatz zu Trägern der anderen beiden Genotypen den geringsten Neurotizismuswert aufwiesen ($F(2,80) = 2,32$; $p = 0.11$). Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die Verteilung der 5-HTTLPR Genotypen bei weiblichen und männlichen Kontrollpersonen.

Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichung der Neurotizismuswerte (NEO-FFI) in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR getrennt nach weiblichen und männlichen Kontrollpersonen

Genotyp	Frauen (N)	$F(df/df_{err})$	p-Wert	Männer (N)	$F(df/df_{err})$	p-Wert
L_A/L_A	1,45 +- 0,59 (26)	$F(2,88) = 1,25$	0,29	1,00 +- 0,49 (24)	$F(2,80) = 2,32$	0,11
L_A/S	1,57 +- 0,67 (38)			1,31 +- 0,55 (34)		
S/S	1,38 +- 0,59 (28)			1,25 +- 0,61 (26)		

Varianzanalyse mit Neurotizismus als AV, Alter als KV und dem 5-HTTLPR als UV, p-Wert jeweils für die Berechnung innerhalb der Frauen und innerhalb der Männer

Im zweiten Schritt wurden die homozygoten L_A/L_A -Träger mit dem Rest der Gruppe verglichen. Die Betrachtung des allelischen Vergleichs zeigt einen signifikanten Unterschied der Neurotizismuswerte von L_A/L_A -Trägern im Gegensatz zu Trägern von mindestens einem S-Allel für die männlichen Kontrollpersonen. Männliche S-Allel-Träger zeigten höhere Neurotizismuswerte ($F(1,81) = 4,53$; $p = 0.04$), während bei Frauen kein Effekt des Genotyps sichtbar wurde ($F(1,89) = 0,19$; $p = 0.66$). Die Effektstärke η^2 betrug 0,05 (umgewandelt in das Effektstärkemaß $f = 0,24$). Die Power war ab einer Stichprobengröße von 174 ausreichend groß, um diesen Effekt mit einer Power von 80 % zu entdecken. Abbildung 21 veranschaulicht die Neurotizismuswerte der weiblichen und männlichen Kontrollen in Abhängigkeit vom

5-HTTLPR. Zusammenfassend hat der 5-HTTLPR einen Einfluss auf den Neurotizismuswert im NEO-FFI in der männlichen gesunden Stichprobe.

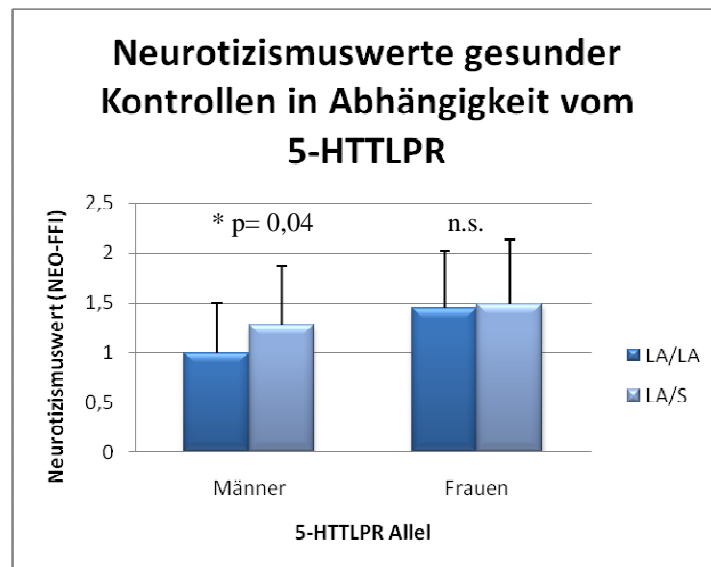


Abbildung 21: Neurotizismuswerte 176 gesunder Kontrollpersonen in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR getrennt nach Geschlecht, Varianzanalysen mit dem Neurotizismus als AV, Alter als KV und dem 5-HTTLPR als UV, * = p-Wert ist signifikant, n.s. = nicht signifikant

11.2.3 Neurotizismus und Cortisol

Bei 193 Kontrollpersonen wurden die Neurotizismuswerte mit den Cortisol-Werten des Dex/CRH-Tests zu t1 nach Spearman korreliert. Höhere Neurotizismuswerte korrelierten mit erhöhten Max-Cortisol-Werten im Dex/CRH-Test ($\rho = 0,15$; $p = 0,03$) und mit erhöhten AUC-Cortisol-Werten ($\rho = 0,15$; $p = 0,03$). A priori Analysen zeigten, dass für diese Stichprobe ab einer Effektstärke von 0,2 eine Power von 80 % erreicht wurde. Die Effektstärken betragen 0,3.

Weder für das Morgen-Speichelcortisol, noch für die CAR gab es eine Assoziation mit den Neurotizismuswerten bei 83 Kontrollpersonen ($\rho = -0,11$; $p = 0,34$ / $\rho = 0,06$; $p = 0,61$).

11.2.4 Hippocampusvolumen und Cortisol

Cortisol-Werte im Dex/CRH-Tests im Zusammenspiel mit dem Hippocampusvolumen

Für diese Analyse standen 113 Patienten und 87 Kontrollpersonen zur Verfügung. Die 113 Patienten (40 Männer) waren im Mittel 46,73 +- 13 Jahre alt, die 87 Kontrollpersonen (46

Männer) 43,40 +- 9,02 Jahre. In beiden Gruppen waren die Cortisol-Daten nicht normalverteilt. Weder das Alter noch das Geschlecht oder das Ersterkrankungsalter korrelierten mit dem hippocampalen Volumen. Separate nonparametrische Korrelationen für Patienten und Kontrollpersonen zeigten, dass weder der linke noch der rechte Hippocampus mit AUC-Cortisol oder Max-Cortisol zu t0 oder t1 korrelierte.

Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die Zusammenhänge von Cortisol und hippocampalen Volumen der gesamten Patientenstichprobe und der Kontrollpersonen.

Tabelle 13: Interkorrelationen von Hippocampusvolumen und Cortisol zu t0 und t1 nach Spearman getrennt berechnet für Patienten und Kontrollpersonen

			<i>AUC-Cortisol</i>	<i>Max-Cortisol</i>
			<i>t1(t0)</i>	<i>t1(t0)</i>
Patienten t1:N=113 (t0:N=62)	Linker relativierter Hippocampus	Spearman ρ p-Wert	-0,07 (-0,15)	-0,07 (-0,14)
	Rechter relativierter Hippocampus	Spearman ρ p-Wert	-0,06 (-0,18)	-0,06 (-0,17)
			0.47 (0.25)	0.49 (0.28)
			0.53 (0.16)	0.51 (0.20)
Kontrollpersonen (N=87)	Linker relativierter Hippocampus	Spearman ρ p-Wert	-0,05	-0,06
	Rechter relativierter Hippocampus	Spearman ρ p-Wert	-0,06	-0,08
			0.65	0.61
			0.59	0.46

Da bekannt ist, dass die Anzahl der depressiven Episoden einen Einfluss auf das Hippocampusvolumen hat, wurde die Patientenstichprobe in einem zweiten Schritt in Patienten mit der ersten depressive Episode und Patienten mit mindestens zwei depressiven Episoden eingeteilt. Dort zeigten sich Effekte für Patienten mit mehreren depressiven Episoden für die Cortisol-Werte zu t0, nicht aber für die Werte zu t1. Das hippocampale Volumen korrelierte negativ mit den Cortisol-Werten - höhere Cortisol-Werte zu t0 waren mit einem kleineren hippocampalen Volumen assoziiert (AUC-Cortisol für linken und rechten Hippocampus: jeweils $\rho=-0,49$; $p = 0.003$ / Max-Cortisol für linken und rechten Hippocampus: jeweils $\rho=-0,44$; $p = 0.009$). Für die Patienten mit der ersten depressiven Episode zeigten sich keine Zusammenhänge der Cortisol-Antworten mit dem Hippocampusvolumen. Hypothese 2.2 kann somit, wie erwartet, für die Teilstichprobe der Patienten mit mehreren depressiven Episoden für die Cortisol-Antworten zu t0 bestätigt werden. Tabelle 14 gibt eine Übersicht über die Zusammenhänge von Cortisol und dem hippocampalen Volumen der Patienten mit mehreren depressiven Episoden. A priori Analysen zeigten, dass für diese Stichprobe ab einer Effektstärke von 0,45 eine Power von 80 % erreicht wurde. Die Effektstärke für das AUC-Cortisol, welches den

höchsten Korrelationskoeffizienten mit dem rechten Hippocampusvolumen aufwies, lag bei 0,49. Tabelle 14 verdeutlicht die Interkorrelationen von Hippocampusvolumen und Cortisol zu t0 nach Spearman für Patienten mit mehreren DE.

Tabelle 14: Interkorrelationen von Hippocampusvolumen und Cortisol zu t0 nach Spearman für Patienten mit mehreren DE

			<i>AUC-Cortisol t0</i>	<i>Max-Cortisol t0</i>
Patienten (N=34)	Linker relativierter Hip- pocampus	Spearman ρ	-0,49	-0,44
		p-Wert	0.003	0.009
	Rechter relativierter Hip- pocampus	Spearman ρ	-0,49	-0,44
		p-Wert	0.003	0.009

Speichelcortisol im Zusammenspiel mit dem Hippocampusvolumen

Für diese Analyse standen 44 Patienten und 40 Kontrollpersonen zur Verfügung. Die 44 Patienten (17 Männer) waren im Mittel 46,50 +- 12,28 Jahre alt, die 40 Kontrollpersonen (20 Männer) 43,75 +- 8,83 Jahre. In beiden Gruppen waren die Cortisol-Daten nicht normalverteilt. Separate nonparametrische Korrelationen für Patienten und Kontrollpersonen zeigten, dass weder der linke noch der rechte Hippocampus innerhalb der Patientenstichprobe mit dem Morgen-Speichelcortisol oder der CAR zu t1 korrelierten. Es gab einen Trend für Kontrollpersonen, dass das linke Hippocampusvolumen mit dem Morgen-Speichelcortisol korrelierte ($\rho = 0,31$; $p = 0,06$). Es fiel auf, dass die beiden Parameter entgegen der Hypothese positiv miteinander korrelierten, ein größeres Volumen also mit einer höheren Cortisol-Sekretion assoziiert war. Es gab in beiden Gruppen keine Korrelation des Cortisols mit dem Hippocampusvolumen bei Betrachtung des Zeitpunktes t0. Im Gegensatz zu den Ergebnissen des AUC- und Max-Cortisols, zeigte sich keine Korrelation der Volumina mit dem Speichelcortisol oder der CAR zu t0 bei alleiniger Betrachtung von 21 Patienten mit mehreren depressiven Episoden (linker Hippocampus: $\rho = 0,12$; $p = 0,61$ und $\rho = 0,08$; $p = 0,73$ / rechter Hippocampus: $\rho=0,13$; $p = 0,60$ und $\rho=0,29$; $p = 0,22$). Tabelle 15 zeigt die Interkorrelationen von Hippocampusvolumen und Morgen-Speichelcortisol.

Tabelle 15: Interkorrelationen von Hippocampusvolumen und Morgen-Speichelcortisol und CAR nach Spearman getrennt berechnet für Patienten und Kontrollpersonen

			<i>MW Splcort</i>	<i>CAR t1(t0)</i>
			<i>t1(t0)</i>	
Patienten (t1:N=44) (t0:N=38)	Linker relativierter	Spearman ρ	-0,13 (0,22)	-0,15 (0,09)
	Hippocampus	p-Wert	0.41(0.18)	0.33 (0.57)
	Rechter relativierter	Spearman ρ	-0,07 (0,25)	-0,15 (0,14)
	Hippocampus	p-Wert	0.66 (0.13)	0.34 (0.40)
Kontrollpersonen (t1:N=40) (t0: n.v.)	Linker relativierter	Spearman ρ	0,31	0,18
	Hippocampus	p-Wert	0.06	0.27
	Rechter relativierter	Spearman ρ	0,02	0,23
	Hippocampus	p-Wert	0.90	0.15

Schlussfolgernd wird angemerkt, dass das Hippocampusvolumen nur für Patienten mit mehreren depressiven Episoden mit dem AUC- und Max-Cortisol zu t0, nicht aber zu t1, korrelierte. Für das Speichelcortisol ließen sich weder für Patienten noch für Kontrollpersonen Korrelationen mit dem Hippocampusvolumen nachweisen.

11.2.5 Hippocampusvolumen und 5-HTTLPR

Daten von 108 Patienten und 83 Kontrollpersonen waren für die Analyse des Zusammenhangs von 5-HTTLPR mit dem Hippocampusvolumen vorhanden. Die 108 Patienten (37 Männer) waren im Mittel 46,73 +- 13,34 Jahre alt, die 83 Kontrollpersonen (43 Männer) 43,90 +- 8,76 Jahre. Geschlecht, Feldstärke, Komorbidität, Medikationsgruppe, Ersterkrankungsalter, Alter und Anzahl der depressiven Episoden verteilten sich gleich auf die Genotypen. Eine multivariate Varianzanalyse mit dem rechten und linken Hippocampus als AV, dem Genotyp als UV und dem Alter als KV zeigte innerhalb der Patienten-Gruppe keinen Unterschied zwischen den Genotypen hinsichtlich der Hippocampusgröße ($F(4,208) = 0,55$; $p = 0,70$). Tests der Zwischensubjekteffekte sahen wie folgt aus für den linken Hippocampus: $F(2,104) = 0,69$; $p = 0,50$ und für den rechten Hippocampus: $F(2,104) = 0,15$; $p = 0,86$. Aufgrund von Varianzeninhomogenität (Levene-Test) für den linken Hippocampus innerhalb der Patienten-Gruppe wurde hier ebenfalls ein Welch-Test berechnet. ($W(2;39,525) = 0,504$; $p = 0,608$). Auch für die Kontrollpersonen ergaben sich keine Unterschiede in der Hippocampusgröße in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR ($F(4,158) = 0,58$; $p = 0,68$). Wie erwartet, gab es weder in der Patienten- noch in der Kontrollgruppe hippocampale Volumenunterschiede in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR. Abbildung 22 veranschaulicht das Volumen des linken und rechten Hippocampus in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR für Patienten und Kontrollpersonen.

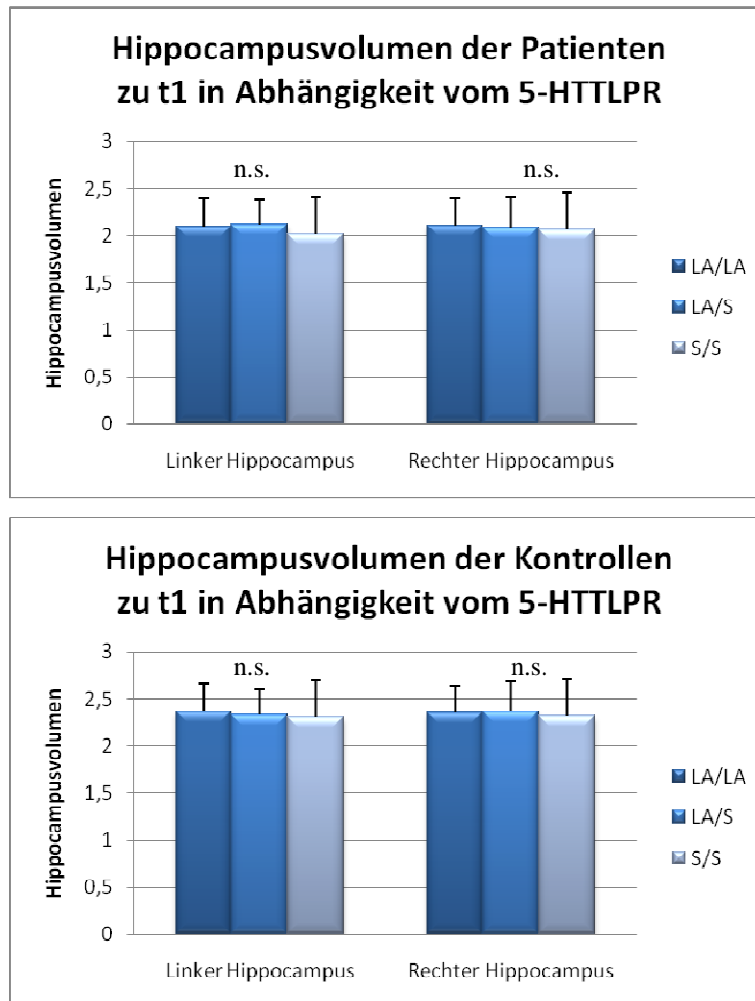


Abbildung 22: Mittelwerte und Standardabweichung der Volumina des linken und rechten Hippocampus in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR für 108 Patienten und 83 Kontrollpersonen
n.s. = nicht signifikant

11.3 Biologische Parameter und Therapieresponse

11.3.1 Medikation und Therapieresponse

Um zu prüfen, ob sich die Medikation auf das Therapieansprechen auswirkt, wurde eine Varianzanalyse berechnet mit dem Differenzwert der Hamilton-Skala (t1-t2) als AV. Die Differenzwerte der Hamilton-Skala waren normalverteilt und die Varianzen homogen. Trotz Gruppenunterschieden hinsichtlich der Komorbidität und des Ersterkrankungsalters zwischen den Medikationsgruppen, war das Ansprechen auf die antidepressive Therapie zwischen den Medikationsgruppen gleich ($F(2,209)=2,110$; $p = 0.124$). Deskriptiv zeigte sich eine weniger ausgeprägte Besserung der Noritren-Gruppe im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen.

A priori Analysen zeigten, dass für diese Stichprobe ab einer Effektstärke von 0,19 eine Power von 80 % erreicht wurde. Die Effektstärke f war mit 0,14 klein.

Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der Differenzwerte der Hamilton-Skala (t_2-t_1) der drei Medikations-Gruppen

Medikation (N)	Hamilton Diff.	F(df/df _{err})	p-Wert
Remergil (34)	-9,42 +- 8,05	F(2,209)=2,11	0.12
Cipramil (136)	-9,65 +- 7,60		
Noritren (42)	-6,98 +- 6,09		

F-Wert und p-Wert einer Varianzanalyse, Hamilton-Diff= Differenzwert der Hamilton-Skala (t_2-t_1)

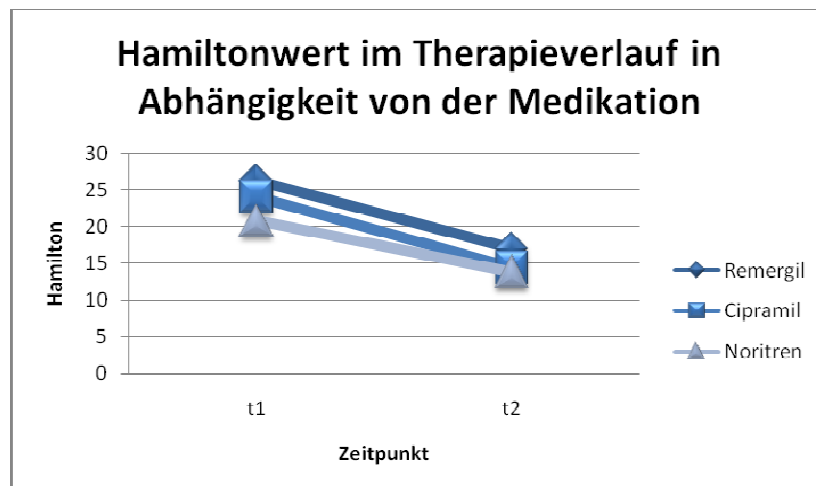


Abbildung 23: Hamilton Mittelwerte von 212 Patienten im Therapieverlauf zu t_1 und t_2 in Abhängigkeit von der Medikation

Zu t_0 lagen nur von 40 Noritren-Patienten und 39 Cipramil-Patienten Daten zum Schweregrad der depressiven Symptomatik vor. Es gab keinen Unterschied zwischen dem Ansprechen auf die antidepressive Therapie zwischen den beiden Medikationsgruppen bei der Betrachtung der Differenzwerte der Hamilton-Skala zwischen t_0 und t_2 ($F(1,77) = 0,006$; $p = 0.94$).

11.3.2 Cortisol-Werte im Therapieverlauf und Korrelation zur Schwere der depressiven Symptomatik

Cortisol-Werte im Dex/CRH-Test und Verlauf der depressiven Symptomatik

186 Patienten hatten Cortisol-Daten und Werte der depressiven Symptomatik zu beiden Zeitpunkten. Da weder die Cortisol-Daten des Dex-CRH-Tests noch die Werte der Hamilton-Skala normalverteilt waren, wurde ein Wilcoxon-Test berechnet. Es werden im Folgenden erst die Ergebnisse für die Zeitpunkte t1 und t2 berichtet und danach die Werte für die Zeitpunkte t0, t1 und t2, da für t1 und t2 Daten von mehr Patienten vorlagen.

Alle Parameter änderten sich signifikant im Therapieverlauf von t1 zu t2 (AUC-Cortisol: $Z = -3,50$; $p < 0,001$ / Max-Cortisol: $Z = -3,55$; $p < 0,001$ / Hamilton: $Z = -10,79$; $p < 0,001$). Sowohl die Werte der Hamilton-Skala als auch die Cortisol-Antworten sanken während der Therapie. A priori Analysen zeigten, dass für diese Stichprobe ab einer Effektstärke von 0,2 eine Power von 80 % erreicht wurde. Die Effektstärken lagen bei 0,26 (AUC-Cortisol), 0,19 (Max-Cortisol) und 0,8 (Hamilton). Tabelle 17 verdeutlicht die Mittelwerte und Standardabweichungen der Cortisol-Werte (AUC und Max) und des Schweregrades der depressiven Symptomatik zu t1 und t2.

Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichungen der Cortisol-Werte (AUC und Max) und der depressiven Symptomatik zu t1 & t2 von 186 Patienten

<i>Cortisol, Hamilton</i>	<i>Zeitpunkt</i>	<i>Mittelwert +- Standardabweichung</i>	<i>Z-Wert</i>	<i>p-Wert</i>
AUC-Cortisol	t1	2995,484 +-2991,225	-3,50	< 0.001
	t2	2382,702 +- 2624,536		
Max-Cortisol	t1	58,04 +- 58,582	-2,55	< 0.001
	t2	45,15 +- 50,272		
Hamilton	t1	23,76 +- 5,306	-10,79	<0.001
	t2	14,58 +- 7,748		

Z-Wert und p-Wert des Wilcoxon-Tests

Unterteilt in die drei Medikationsgruppen zeigte sich ein differentieller Zusammenhang. Für alle drei Medikationsgruppen zeigte sich eine signifikante Besserung des Hamilton ($p = 0,000$ für alle Medikationsgruppen). AUC- und Max-Cortisol änderten sich jedoch nur für diejenigen Patienten signifikant, die Cipramil erhielten (AUC-Cortisol: $Z = -3,50$; $p < 0,001$ / Max-Cortisol: $Z = -3,55$; $p < 0,001$). Die deskriptiven Daten zeigen, dass das Ergebnis darauf zurückzuführen ist, dass diejenigen Patienten, die Cipramil erhielten, sehr hohe Werte zu t1 aufwiesen, sich aber zu t2 nicht mehr von den anderen Gruppen unterschieden. Tabelle 18

gibt eine Übersicht der Cortisol-Werte im Therapieverlauf von t1 zu t2 in Abhängigkeit von der Medikation.

Tabelle 18: AUC- und Max-Cortisol-Werte und depressive Symptomatik im Therapieverlauf unterteilt in die drei Medikationsgruppen

<i>Medikation</i>	<i>Cortisol, Hamilton</i>	<i>Zeitpunkt</i>	<i>Mittelwert +- Standardabweichung</i>	<i>Z-Wert</i>	<i>p-Wert</i>
Remergil (N=29)	AUC-Cortisol	t1	1738,19 +- 1677,04	-0,99	0.32
		t2	2340,26 +- 2977,65		
	Max-Cortisol	t1	34,93 +- 37,89	-0,67	0.52
		t2	45,90 +- 59,96		
	Hamilton	t1	25,69 +- 4,86	-4,3	< 0.001
		t2	16,59 +- 8,68		
Cipramil (N=122)	AUC-Cortisol	t1	3604,98 +- 3320,46	-5.05	< 0.001
		t2	2402,64 +- 2529,10		
	Max-Cortisol	t1	69,60 +- 64,05	-4,89	< 0.001
		t2	45,73 +- 49,22		
	Hamilton	t1	24,20 +- 5,41	-8,73	< 0.001
		t2	14,33 +- 7,96		
Noritren (N=35)	AUC-Cortisol	t1	1912,71 +- 1800,71	-0,87	0.39
		t2	2348,36 +- 2722,21		
	Max-Cortisol	t1	36,91 +- 38,69	-0,76	0.45
		t2	42,49 +- 46,45		
	Hamilton	t1	20,66 +- 3,99	-4,83	< 0.001
		t2	13,77 +- 5,88		

Z-Wert und p-Wert des Wilcoxon-Tests

Es zeigte sich in der gesamten Patientenstichprobe ein Trend für die Korrelation zwischen dem Hamilton-Differenzwert (t2-t1) mit der AUC-Cortisol Differenz t2-t1 ($\rho = 0,12$; $p = 0.10$) und der Max-Cortisol Differenz ($\rho = 0,12$; $p = 0.11$). Gesplittet in die drei Medikationsgruppen ergaben sich nur tendenzielle Zusammenhänge für die Cipramil Gruppe. Dort korrelierten beide Cortisol-Differenzwerte in einer nonparametrischen Korrelation auf Trendniveau mit den Hamilton-Differenzwerten (AUC-Cortisol: $\rho = 0,16$; $p = 0.09$ / Max-Cortisol: $\rho = 0,15$; $p = 0.11$). Tabelle 19 gibt eine Übersicht der Cortisol-Werte und der depressiven Symptomatik der kleineren Stichprobe im Therapieverlauf von t0 zu t2 in Abhängigkeit von der Medikation. Eine Darstellung der Remergilgruppe war aufgrund der kleinen N-Zahl (2 Personen) zu t0 nicht möglich.

Tabelle 19: Cortisol-Werte im Therapieverlauf von t0 zu t2 in Abhängigkeit von der Medikation

<i>Medikation</i>	<i>Cortisol, Hamilton</i>	<i>Zeitpunkt</i>	<i>Mittelwert +- Standardabweichung</i>	χ^2 -Wert	p-Wert
Cipramil (N=49)	AUC-Cortisol	t0	2602,81 +- 2363,98	11,17	0.004
		t1	3109,90 +- 2625,33		
		t2	2060,66 +- 2221,36		
	Max-Cortisol	t0	50,18 +- 47,56	10,23	0.006
		t1	60,49 +- 51,49		
		t2	39,02 +- 43,18		
	Hamilton*	t0	22,53 +- 3,89	47,37	< 0.001
		t1	21,25 +- 4,10		
		t2	13,00 +- 6,20		
Noritren (N=34)	AUC-Cortisol	t0	3964,19 +- 3397,26	12,78	0.002
		t1	1880,29 +- 1817,40		
		t2	2312,65 +- 2754,81		
	Max-Cortisol	t0	71,15 +- 59,44	12,37	0.002
		t1	36,29 +- 39,10		
		t2	41,62 +- 46,86		
	Hamilton	t0	22,94 +- 4,18	62,59	< 0.001
		t1	20,71 +- 4,04		
		t2	13,97 +- 5,85		

χ^2 -Wert und p-Wert des Friedman-Tests, *=N=39 für Werte der Hamilton-Skala

Friedman-Tests belegten für die beiden Medikationsgruppen eine signifikante Besserung der depressiven Symptomatik ($p < 0.001$). AUC- und Max-Cortisol änderten sich sowohl für die Cipramil-Gruppe als auch für die Noritren-Gruppe signifikant (AUC-Cortisol: $\chi^2 = 11,17$; $p = 0.004$ und $\chi^2 = 12,78$; $p = 0.002$ / Max-Cortisol: $\chi^2 = 0,23$; $p = 0.006$ und $\chi^2 = 12,37$; $p = 0.003$). Es fällt auf, dass die Cortisol-Werte der Cipramil-Patienten zu t1 im Gegensatz zu t0 erst anstiegen und zu t2 abfielen, während die Werte der Noritren Gruppe zu t1 einen starken Abfall zeigten, um dann zu t2 wieder leicht anzusteigen.

Für die Korrelation der Differenzwerte (t2-t0) zeigte sich für keine der beiden Medikationsgruppen eine Korrelation der Hamilton-Differenzwerte mit den Cortisol-Differenzwerten.

Speichelcortisol-Werte und Verlauf der depressiven Symptomatik

Es gab von 46 Personen Werte zum Schweregrad der depressiven Symptomatik (Hamilton-Skala) und Morgen-Speichelcortisol-Werte zu beiden Zeitpunkten t1 und t2. Da die Cortisol-Werte, wie zu erwarten, nicht normalverteilt waren, wurde nonparametrisch gerechnet. Der Wilcoxon-Test zeigte, dass sich die depressive Symptomatik auch hier erwartungsgemäß verbesserte ($Z = -5,55$; $p < 0.001$). Die Morgen-Speichelcortisol-Werte veränderten sich nicht

während des Therapieverlaufs ($Z = -1,17$; $p = 0.24$), auch dann nicht, wenn für eine kleinere Stichprobe von 29 Patienten ein Friedman-Test für alle drei Zeitpunkte (t_0, t_1 und t_2) berechnet wurde ($\chi^2 = 1,45$; $p = 0.49$). Gesplittet in die Medikationsgruppen zeigt sich allerdings eine signifikante Besserung für Noritren, wenn alle drei Zeitpunkte berücksichtigt wurden. Dort fand eine kontinuierliche Besserung statt ($\chi = 6,22$; $p = 0.05$). Allerdings war die Noritren Stichprobe mit $N = 9$ sehr klein.

Spearman-Rho-Korrelationen zeigten einen Trend für die Korrelation von dem Morgen-Speichelcortisol-Differenzwert (t_2-t_1) mit dem Differenzwert der Hamilton-Skala (t_2-t_1) (Morgen-Speichelcortisol: $\rho = 0,28$; $p = 0.06$ / CAR: $\rho = -0,02$; $p = 0.9$). Je stärker sich der Wert in der Hamilton-Skala besserte, je mehr sank der Cortisolspiegel im Verlauf der Therapie. Unterteilt in die einzelnen Medikationsgruppen wurde diese Korrelation nicht mehr signifikant. Die Effektstärke für das Morgen-Speichelcortisol lag hier bei 0,28. Für 21 Personen mit Werten zu t_0 betrug die Korrelation der Differenzwerte des Speichelcortisols und der depressiven Symptomatik (t_2-t_0) (Morgen-Speichelcortisol: $\rho = 0,60$; $p = 0.004$ / CAR: $\rho = 0,53$; $p = 0.01$). Eine Aufteilung in die verschiedenen Medikationsgruppen unter Einbezug des Zeitpunkts t_0 wurde hier aufgrund der kleinen Stichprobe als nicht sinnvoll angesehen.

11.3.3 Cortisol-Werte zu t_1 und Therapieresponse

Aufgrund der Nicht-Normalverteilung wurde erneut nonparametrisch ausgewertet. Es zeigte sich bei 203 Patienten kein Zusammenhang der Cortisol-Antworten zu t_1 mit der Besserung der depressiven Symptomatik nach vierwöchiger Behandlung (Hamilton t_2-t_1): AUC-Cortisol: $\rho = -0,03$; $p = 0.63$ / Max-Cortisol: $\rho = 0,000$; $p = 1,00$. Auch getrennt berechnet nach Geschlechtern ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge. Gesplittet in die drei Medikationsgruppen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der Cortisol-Werte zu t_1 mit dem Therapieansprechen für die Noritren-Gruppe (40 Patienten): AUC-Cortisol: $\rho = 0,33$; $p = 0.04$ / Max-Cortisol: $\rho = 0,33$; $p = 0.04$. Korrigiert für multiples Testen nach Bonferroni zeigt dieses Ergebnis noch einen Trend. Für die anderen beiden Medikationsgruppen zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge, nur ein Trend für das Max-Cortisol für das Remergil (34 Patienten): Remergil: AUC-Cortisol: $\rho = 0,17$; $p = 0.35$ / Max-Cortisol: $\rho = 0,32$; $p = 0.07$ / Cipramil: AUC-Cortisol: $\rho = -0,12$; $p = 0.18$ / Max-Cortisol: $\rho = -0,10$; $p = 0.26$.

Für die Assoziation des Cortisols zu t_1 mit dem Therapieansprechen wurde lediglich der Trend, dass höhere Cortisol-Werte im DEX/CRH-Test mit einer stärkeren Besserung der Symptomatik im Therapieverlauf korrelierten, für die Noritrengruppe sichtbar. Insgesamt be-

legte diese Studie aber keine starke Assoziation zwischen Cortisol-Werten zu t1 und dem Therapieansprechen.

Für die Analyse der Assoziation der Cortisol-Daten zu t0 und dem Therapieansprechen gab es 71 Patienten mit Daten zu beiden Zeitpunkten. Es gab auch hier kein Zusammenhang der Cortisol-Antworten zu t0 mit der Besserung der depressiven Symptomatik nach fünfwöchiger Behandlung (Hamilton t2-t0): AUC-Cortisol: $\rho = 0,15$; $p = 0,23$ / Max-Cortisol: $\rho = 0,15$; $p = 0,19$). Die Morgen-Speichelcortisol-Werte von 60 (bzw. 56 CAR) Patienten zu t1 waren in einer nonparametrischen Korrelation ebenfalls nicht mit dem Therapieansprechen assoziiert (MW Morgen-Speichelcortisol: $\rho = -0,15$; $p = 0,26$ / CAR: $\rho = -0,04$; $p = 0,76$). Auch bei Betrachtung von 51 Personen, deren Daten für den Zeitpunkt t0 vorlagen, gab es keine Assoziation mit dem Therapieansprechen nach fünfwöchiger Therapie (MW Morgen-Speichelcortisol: $\rho = -0,13$; $p = 0,39$ / CAR: $\rho = -0,09$; $p = 0,52$). Weder getrennt nach Geschlecht noch nach Medikationsgruppen zeigte sich ein Zusammenhang des Speichelcortisols zu t1 oder t0 mit dem Ansprechen auf die antidepressive Therapie.

11.3.4 Initiale Cortisolbesserung in Woche 1 und Therapieresponse

In diesem Abschnitt soll geprüft werden, ob die initiale Besserung der Cortisol-Werte, die von Ising et al. (2005) als guter Prädiktor für die Therapieresponse postuliert wird, in der ersten Woche mit den Hamilton-Differenzwerten zwischen t2 und t0 korreliert. Anders als in den vorhergehenden Berechnungen werden hier durchgehend die Werte des Zeitpunktes t0 zugrunde gelegt, sowohl für den Hamilton Differenzwert (t2-t0) als auch für die Cortisol Differenzwerte (t1-t0). Die Stichprobe reduzierte sich durch dieses Vorgehen auf 70 Patienten. Cortisol-Differenzwerte waren nicht normalverteilt. Daher wurde eine nonparametrische Korrelation durchgeführt. Es zeigte sich kein Zusammenhang der initialen Veränderungen der Cortisol-Antworten (AUC Diff t1-t0 und Max-Cortisol t1-t0) mit der Besserung der depressiven Symptomatik nach fünfwöchiger Behandlung (Hamilton t2-t0) (AUC-Cortisol: $\rho = 0,04$; $p = 0,74$ / Max-Cortisol: $\rho = 0,05$; $p = 0,66$). Auch getrennt berechnet nach Geschlechtern bzw. nach Medikationsgruppen ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge der initialen Cortisoländerung mit dem Therapieansprechen.

Die initiale Veränderung der Morgen-Speichelcortisol-Werte in der ersten Woche von 30 (bzw. 29 CAR) Patienten waren in einer nonparametrischen Korrelation ebenfalls nicht mit dem Therapieansprechen assoziiert (MW Morgen-Speichelcortisol: $\rho = 0,19$; $p = 0,32$ / CAR: $\rho = 0,17$; $p = 0,38$). Weder getrennt nach Geschlecht noch nach Medikationsgruppen zeigte sich ein prädiktiver Wert der initialen Cortisolbesserung auf das Therapieansprechen. Inse-

samt gab es keine Assoziation der initialen Cortisolbesserung mit dem Ansprechen auf eine fünfwöchige antidepressive Therapie.

11.3.5 Interaktion des 5-HTTLPR mit der Medikation und Therapieresponse

Der ersten Analyse lagen die Werte zu t1 zugrunde, da zu t0 die Stichprobe auf 65 Personen mit Daten zu beiden Zeitpunkten schrumpfte. Eine Varianzanalyse mit dem Hamilton-Differenzwert als AV und der Medikation und dem 5-HTTLPR Genotyp als Zwischensubjektfaktoren wurde durch die Nicht-Normalverteilung der Hamilton-Differenzwerte und stark ungleich große Stichprobengrößen verhindert. Nonparametrische Analysen der triallelischen Einteilung des 5-HTTLPR belegten weder für die gesamte Stichprobe (N=189), noch unterteilt in die drei Medikationsgruppen, einen Einfluss des Genotyps auf die depressive Symptomatik zu t0 und t1 bzw. einen Zusammenhang des Genotyps mit der Besserung der depressiven Symptomatik im Therapieverlauf. Tabelle 20 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Schweregrades der depressiven Symptomatik zu t1 und t2 der verschiedenen Medikationsgruppen für die triallelische Einteilung des 5-HTTLPR und gibt die p-Werte und Testwerte für den Kruskal-Wallis-Test an.

Tabelle 20: Depressive Symptomatik zu t1 und t2 für die gesamte Patientenstichprobe in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR

Medikation (N)	Genotyp	Hamilton t1	Hamilton t2	χ^2 -Wert	p-Wert
Remergil (N=30)	LA/LA (N=10)	27,80 +- 5,18	20,20 +- 8,50	$\chi^2=1,73$	0.42
	LA/S (N=12)	24,67 +- 4,96	14,00 +- 8,42		
	S/S (N=8)	26,75 +- 3,01	20,87 +- 7,66		
Cipramil (N=125)	LA/LA (N=31)	23,19 +- 4,68	12,97 +- 7,61	$\chi^2=2,31$	0.32
	LA/S (N=68)	24,49 +- 5,52	14,35 +- 8,52		
	S/S (N=26)	24,35 +- 5,37	16,31 +- 7,70		
Noritren (N=34)	LA/LA (N=9)	21,11 +- 4,99	13,22 +- 3,77	$\chi^2=0,77$	0.68
	LA/S (N=20)	20,10 +- 3,66	13,65 +- 7,86		
	S/S (N=5)	20,60 +- 3,98	15,40 +- 3,05		
Total (N=189)	LA/LA (N=50)	23,74 +- 5,22	14,46 +- 7,71	$\chi^2=3,49$	0.18
	LA/S (N=100)	23,63 +- 5,39	14,17 +- 8,30		
	S/S (N=39)	24,36 +- 5,04	17,13 +- 7,39		

Mittelwerte und Standardabweichungen der Hamilton-Skala, χ^2 -Werte und p-Werte des Kruskal-Wallis-Tests für die Differenzwerte der Hamilton-Skala (t2-t1)

Für die allelische Zusammenfassung (SS vs. L_A/L_A und L_A/S) konnten nonparametrische Tests über Cipramil-Gruppe (SSRI) (N = 125), für die eine Assoziation des L-Allels des 5-

HTTLPR mit dem Therapieansprechen erwartet wurde, keinen Einfluss des Genotyps auf den Hamilton-Differenzwert belegen ($U = 2040,00$; $p = 0.13$). Für die gesamte Patienten-Gruppe ($N = 189$) zeigte sich jedoch ein Einfluss des Genotyps auf den Hamilton-Differenzwert auf Trendniveau ($U = 2369,50$; $p = 0.07$). SS-Genotyp-Träger sprachen schlechter auf die antidepressive Therapie an als Träger von mindestens einem L-Allel. A priori Analysen zeigten, dass für diese Stichprobe ab einer Effektstärke von 0,2 eine Power von 80 % erreicht wurde. Die erreichte Effektstärke lag bei 0,13. Um eine 80 % Power bei einer Effektstärke von 0,13 zu erreichen, wären 460 Personen nötig gewesen. Gesplittet nach Medikationsgruppen ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge für die allelische Einteilung. Es fiel aber auf, dass in jeder Medikationsgruppe der S/S-Genotyp die geringste Besserung im Therapieverlauf aufwies. Abbildung 24 veranschaulicht die depressive Symptomatik zu t1 und t2 für die gesamte Patientstichprobe in Abhängigkeit von der allelischen Einteilung des 5-HTTLPR.

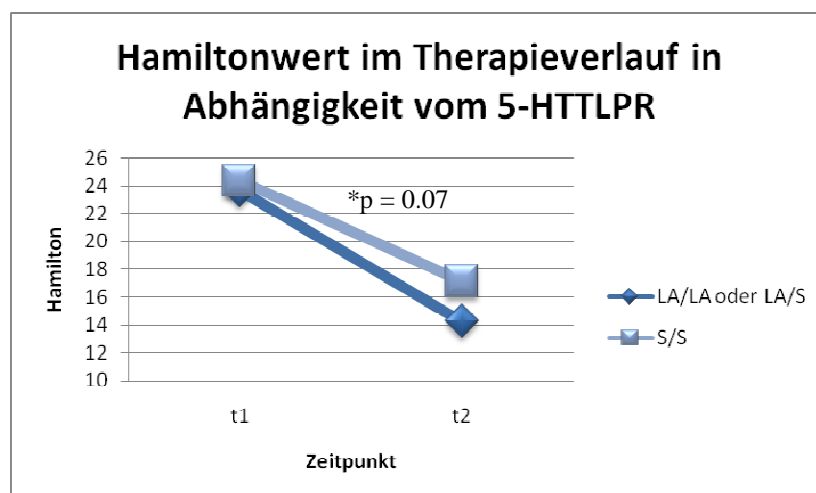


Abbildung 24: Hamilton-Mittelwerte zu t1 und t2 für die gesamte Patientstichprobe in Abhängigkeit von der allelischen Einteilung des 5-HTTLPR, *= p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests für die Differenzwerte der Hamilton-Skala (t2-t1)

Für die Betrachtung des Verlaufs der depressiven Symptomatik von t0 zu t2 zeigte sich in einer Stichprobe von 65 Depressiven, der Trend, dass die 12 Träger des SS-Genotyps schlechter auf die Therapie respondierten als Träger von mindestens einem L-Allel ($U=208,50$; $p = 0.06$). Gesplittet in die Medikationsgruppe Cipramil ($N = 32$) und Noritren ($N = 33$) wurde deutlich, dass der Therapieeffekt des Genotyps durch die Cipramil-Gruppe getragen wurde ($U = 44,00$; $p = 0.05$). In der Noritren-Gruppe zeigte sich kein Effekt des Genotyps auf das Therapieansprechen ($U=60,00$; $p = 0.64$). Die Daten der Remergilgruppe waren zu t0 nur von 2

Personen vorhanden und wurden daher nicht berücksichtigt. Insgesamt sprechen die Befunde für eine Assoziation des L-Allels mit einem besseren Therapieansprechen.

11.3.6 Hippocampusvolumen und Therapieresponse

Da das rechte und das linke Hippocampusvolumen hoch miteinander korrelierten, wurden zwei lineare Regressionen berechnet jeweils mit dem linken bzw. rechten Hippocampus als Prädiktor und dem Hamilton-Differenzwert (t2-t1) als abhängiger Variable. Beide Volumina, gemessen zu t1, konnten in einer Stichprobe von 115 Patienten das Ansprechen auf die antidepressive Therapie nach vier Wochen nicht vorhersagen (linker Hippocampus: $F(1,114) = 0,38$; $p = 0,54$; standardisiertes Beta-Gewicht = -0,06 / rechter Hippocampus: $F(1,114) = 0,65$; $p = 0,42$; standardisiertes Beta-Gewicht = 0,08). Es ließ sich kein prädiktiver Wert des Hippocampusvolumens zu Therapiebeginn auf die Verbesserung der depressiven Symptomatik belegen.

11.4 Übersicht der Ergebnisse der drei Hypothesenblöcke

Abbildung 25 veranschaulicht die Ergebnisse der hier aufgestellten Hypothesen. Dabei wird jeweils angegeben, ob eine Hypothese aufgrund der hier durchgeführten Berechnungen für dieses Sample abgelehnt werden muss (\times), angenommen werden kann (\checkmark) oder für eine bestimmte Gruppe oder einen bestimmten Zeitpunkt bestätigt wurde z.B. nur für das männlich Geschlecht, nur zu t0 oder nur auf Trendniveau (\checkmark^* , etc.).

Hypothesenblock 1: Vergleich von Patienten mit Kontrollen

	Hypothese	Status	
Patienten	H1.1: Patienten haben höhere Cortisolwerte	AUC/Max Splc/CAR	✓*0/✓*0 ✖/✖
	H1.2: Patienten haben häufiger S-Allel des 5-HTTLPR		✖
	H1.3 Patienten haben ein kleineres Hippocampusvolumen		✓ ^{1,5}
			Kontrollen

Hypothesenblock 2: Interaktion der biologischen Parameter

H2.1: S-Allel Träger haben höhere Cortisolwerte	AUC/Max Splc/CAR	✓***1/✓***1 ✖/✖	
H2.2: Kontrollen mit dem S-Allel haben höhere Neurotizismuswerte		✓*	
H2.3: Hippocampusvolumen korreliert negativ mit Cortisol	AUC/Max Splc/CAR	✓ ³ /✓ ³ ✖/✖	
H2.4: Hippocampusvolumen unabhängig vom 5-HTTLPR		✓	

Hypothesenblock 3: Therapieansprechen und biologische Parameter

Akute Depression	Hypothese	Status	
	H3.1: Alle Medikamente sind gleich wirksam	✓	
	H3.2: Cortisolbesserung korreliert mit Hamiltonbesserung	AUC/Max Splc/CAR	✓**/✓** ✓**/✓ ⁰
	H3.3 und H3.4: Cortisol zu t1 / t1-t0 korreliert mit Therapieansprechen zu t2	Cort. T1 Initiale Besserung	✖ ✖
	H3.5 IA von 5-HTT und Medikation auf Therapieansprechen		✓***
	H3.6 Größeres Hippocampusvolumen als Prädiktor für Therapieansprechen		✖
	Therapieansprechen		

Abbildung 25: Übersicht der Ergebnisse der einzelnen Hypothesenblöcke

✓ = Hypothese belegt, ✖ = Hypothese nicht belegt, ✓* = Hypothese nur für Männer belegt, ✓** = Hypothese auf Trendniveau belegt, ✓*** = Interaktion mit Medikation nur unter Einbezug des Zeitpunktes t0 belegt; ein genereller Einfluss des 5-HTTLPR auf das Therapieansprechen zwischen t1 und t2, ✓⁰ = Hypothese nur zu t0 bzw. für Differenzwert der t0 einschließlich belegt, ✓¹ = Hypothese nur zu t1 belegt, ✓³ = Hypothese nur für Patienten mit mehreren depressiven Episoden belegt, ✓^{1,5} = Hypothese nur für 1,5-Tesla belegt

12.Diskussion und Ausblick

Wesentliches Ziel der vorliegenden Arbeit war es, biologische Parameter zu untersuchen, die als Endophänotypen und genetische Marker in der Diagnostik depressiver Störungen, der Zuordnung der Medikation und der Vorhersage des Verlaufs der Störung hilfreich sein könnten. Es sollen nun nacheinander die drei Hypothesenblöcke (Patienten-Kontrollpersonen-Vergleich, Interaktion der biologischen Parameter und prädiktiver Wert der Parameter hinsichtlich der Therapieresponse) diskutiert werden.

12.1 Vergleich von Patienten und Kontrollpersonen

12.1.1 Cortisol-Daten

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Dex/CRH-Tests und des basalen Speichelcortisols nacheinander berichtet und diskutiert.

Vergleich von Cortisol-Antworten im Dex/CRH-Test von Patienten mit Kontrollpersonen:

Im Patienten-Kontrollpersonen-Vergleich zeigte sich eine erhöhte Cortisol-Sekretion im Dex/CRH-Test beim Vergleich der Werte der Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (t0) mit den Werten der Kontrollpersonen, allerdings nur für männliche Probanden. Nachfolgende Untersuchungen zeigten, dass dieser Effekt hauptsächlich durch die erhöhte Cortisol-Sekretion der männlichen Patienten mit mehreren depressiven Episoden im Vergleich zu den männlichen Kontrollpersonen getragen wurde. Wie erwartet ließen sich weder für die Cortisol-Werte im Dex/CRH-Test (AUC- und Max-Cortisol) noch für die Morgen-Speichelcortisol-Werte Unterschiede zwischen der Cortisol-Sekretion der depressiven Patienten zu t1 im Vergleich zu den Kontrollpersonen finden.

Eine Hyperaktivität der HPA-Achse wird als potentieller Biomarker der Depression angesehen (Ising et al., 2007). Studien belegen konsistent eine Cortisol-Hypersekretion depressiver Patienten im Dex/CRH-Test (Bhagwagar, Hafizi, & Cowen, 2005; Heuser, Yassouridis, & Holsboer, 1994b; Ising et al., 2005; Kunugi et al., 2006). Dabei gehen erhöhte Cortisol-Antworten im Dex/CRH-Test der Entwicklung einer Depression voraus und können als Risikofaktor für den Ausbruch einer depressiven Episode eingestuft werden (Bhagwagar & Cowen, 2008; Zobel et al., 2001). Die Entwicklung depressiver Symptome bei dem Vorliegen

erhöhter Cortisol-Werte könnte durch die im Rahmen erhöhter Cortisol-Werte gefundene vermehrte Serotonin-Wiederaufnahme in Blutlymphozyten bei Kaninchen und Menschen erklärt werden (Tafet et al., 2001a; Tafet et al., 2001b). Burke et al. (2005) belegten in ihrer Metaanalyse zur Frage nach Cortisol-Spiegeln im Zusammenhang mit psychologischen Stressaufgaben, dass Depressive sich nicht so schnell von dem Stressor (meist Trierer Stress- oder kognitive Stressaufgaben) erholen wie Kontrollpersonen, obwohl die Cortisol-Antwort sonst ähnlich verläuft. Depressive weisen sogar den Trend zu einer flacheren Cortisol-Antwort in der akuten Stresssituation auf. Die Autoren schlussfolgerten, dass gesunde Personen eine dynamischere Cortisolresponse mit einer höheren Stressantwort, aber auch einer rascheren Erholung zeigen. Hier wird deutlich, wie wichtig es ist, die Cortisol-Antwort in drei Phasen zu gliedern: Baseline, Stressreaktivität und Erholungsphase (Burke, Davis, Otte, & Mohr, 2005). Die Ergebnisse des hier durchgeführten Dex/CRH-Tests decken sich mit den Ergebnissen dieser Metaanalyse, wenn wir annehmen, dass die im Dex/CRH-Test erhobenen Werte die Erholungsphase widerspiegeln, also die Fähigkeit des Organismus, sich von dem Stressor (hier Gabe von CRH) zu regenerieren (Burke, Davis, Otte, & Mohr, 2005).

Diese Studie belegte eine erhöhte HPA-Achsen-Reaktivität männlicher depressiver Patienten im Dex/CRH-Test im Vergleich zu Kontrollpersonen nur zu Beginn des stationären Aufenthaltes. Da schon nach einer Woche medikamentöser Behandlung Veränderungen der HPA-Achsen-Reaktivität beobachtbar sind (Ising et al., 2005; Schüle, 2007), ist davon auszugehen, dass dieser Unterschied zu t1 aufgrund des Einsetzens der medikamentösen Wirkung nicht mehr sichtbar war.

Gervasoni et al. (2004) fanden nur bei denjenigen Depressiven erhöhte Cortisol-Werte, die mehr als eine depressive Episode erlitten hatten, nicht aber im Vergleich von Kontrollpersonen mit Depressiven mit der ersten depressiven Episode. Weitere Studien konnten die Assoziation der höheren Anzahl depressiver Episoden mit einer stärkeren Störung der HPA-Achsen-Reaktivität stützen (Hatzinger, Hemmeter, Baumann, Brand, & Holsboer Trachsler, 2002; Kunzel et al., 2003). Deskriptiv zeigte sich in der vorliegenden Studie, passend zu den Befunden, dass die Höhe der Cortisol-Werte Depressiver mit der ersten Episode zwischen den Werten der Kontrollpersonen und den Werten der Depressiven mit mehreren Episoden lagen. Diese Ergebnisse sprechen für die Annahme, dass die HPA-Achsen-Dysfunktion mit steigender Anzahl depressiver Episoden zunimmt. In der vorliegenden Studie konnte die Korrelation zwischen einem verringertem Hippocampusvolumen und einem erhöhten Cortisolspiegel ebenfalls nur für Patienten mit mehreren depressiven Episoden nachgewiesen werden. Diese Korrelation wird unter Punkt 12.2.4 näher diskutiert.

Ein häufig auftretendes Problem in der Analyse von Cortisol-Antworten sind die Nicht-Normalverteilung der Cortisol-Daten und deskriptive Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen hinsichtlich der Alters- und Geschlechterverteilung. Viele Studien schenken diesen Fehlerquellen allerdings zu wenig Aufmerksamkeit und achten nicht auf ein sauberes Matching bezüglich des Alters und des Geschlechts wie z.B. Kunugi et al. (2006) und Schmi-der et al. (1995) und / oder die Normalverteilung der Daten wie z.B. Deuschle et al. (1998), Friess et al. (Friess et al., 2008) und Heuser et al. (1994b). In unserer Studie war, wie in der Metaanalyse von Otte et al. (2005), die Cortisol-Antwort positiv mit dem Alter und dem weiblichen Geschlecht assoziiert. Die Cortisol-Daten waren nicht normalverteilt. Dass dieser Einfluss in der Analyse der Cortisol-Daten problematisch sein kann, offenbart eine Studie von Kunugi et al. (2004). Die erhöhte Cortisol-Sekretion depressiver Patienten fiel nach dem Versuch, Patienten und Kontrollpersonen einander hinsichtlich des Alters und Geschlechts anzugleichen mit $p = 0.08$ deutlich geringer aus als vor dem Matching. Eine hinsichtlich dieser Problematik eine methodisch exakt durchgeführte Studie lieferten die Autoren zwei Jahre später (Kunugi et al., 2006). Sie rechneten aufgrund der Nicht-Normalverteilung der Cortisol-Daten nonparametrisch, matchten Patienten und Kontrollpersonen (18 Patienten und 18 Kontrollpersonen) und fanden dort einen Unterschied im AUC-Cortisol ($p = 0.04$). Die vorliegende methodisch korrekt durchgeführte Arbeit konnte ebenfalls erhöhte Cortisol-Antworten Depressiver im Vergleich zu Kontrollpersonen belegen.

Vergleich von Speichelcortisol-Werten von Patienten mit Kontrollpersonen

Im Patienten-Kontrollpersonen-Vergleich zeigten sich weder beim Vergleich der Aufnahme-werte der Patienten mit den Werten der Kontrollpersonen, noch im Patienten-Kontrollpersonen-Vergleich in der Woche 1 Unterschiede im Morgen-Speichelcortisol und der CAR.

Viele Studien belegen sowohl eine Erhöhung der CAR bei depressiven Patienten (Bhagwagar, Hafizi, & Cowen, 2005) als auch bei remittierten Patienten (Bhagwagar, Hafizi, & Cowen, 2003) und bei Kontrollpersonen, die aufgrund der Depression eines Elternteils ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression aufweisen (Mannie, Harmer, & Cowen, 2007). Eine kürzlich erschienene Metaanalyse belegte eine Erhöhung des Morgen-Speichelcortisols depressiver Patienten um $2,58 \text{ nmol/l}$ (Knorr et al., 2010). Aufgrund der starken Überschnei-dung der Referenzintervalle für das Morgen-Speichelcortisol von depressiven Patienten und Kontrollpersonen (Patienten $0\text{-}29 \text{ nmol/l}$ und Kontrollpersonen $1\text{-}23 \text{ nmol/l}$) schlussfolgerten die Autoren, dass das basale Speichelcortisol, trotz dieses Unterschieds zwischen Depressiven

und Kontrollpersonen, keinen validen Diskriminator darstellt. Die Werte der vorliegenden Studie lagen für Kontrollpersonen bei 19,44 nmol/l und für Patienten bei 20nmol/l. Es ist auf den ersten Blick ersichtlich, dass sich die Mittelwerte beider Gruppen kaum unterschieden.

Es ist wichtig, die Schlafdauer in den Analysen der Speichelcortisol-Daten zu berücksichtigen. So zeigte sich beispielsweise eine Minderung des AUC-Speichelcortisol-Spiegels um 21 % bei einer um eine Stunde längeren Schlaf (Aubry et al., 2010). Bezüglich der Aufwachzeit zeigt sich die Tendenz, dass ein früheres Erwachen mit einer höheren CAR gepaart ist (S. Edwards et al., 2001; Kudielka & Kirschbaum, 2003). Die Cortisol Awakening Response (CAR) spiegelt den Anstieg des Speichelcortisols wieder, der typischerweise 20-45 Minuten nach dem Erwachen stattfindet (Wust et al., 2000). Die genaue Ursache des Cortisolanstiegs ist noch unklar (Aubry et al., 2010). Fries et al. (2009) stellten die Überlegung auf, ob der Anstieg mit einer Art prospektivem Gedächtnis zusammenhängt und die Reaktion im Sinne einer Antizipation der Anforderungen des anbrechenden Tages zu interpretieren ist. Befunde, dass die CAR von Arbeitnehmern an Arbeitstagen unabhängig von Schlafdauer und Zeit des Erwachens wesentlich höher ist als an Wochenenden (Kunz-Ebrecht et al., 2004; Schlotz et al., 2004), bestätigen diese Theorie. Diese Befunde liefern weitere mögliche Erklärung dafür, dass in dieser Studie keine Erhöhung der CAR depressiver Patienten gefunden wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass Kontrollpersonen aus beruflichen Gründen erstens früher aufwachten und zweitens eine erhöhte CAR als Antizipation des Arbeitstages im Gegensatz zu den stationär behandelten depressiven Patienten erlebten.

Limitationen und Fazit:

Limitationen der vorliegenden Studie sind die fehlende Erhebung konfundierender Variablen wie Aufwachzeit, Alter, Geschlecht, Dauer des Schlafs, Nikotingebrauch und die fehlende Überwachung der Abgabe der Speichelproben (genaue Einhaltung der Zeiten, Nicht-Essen und Nicht-Zähneputzen) und die fehlende Erhebung der Zyklusdaten der weiblichen Teilnehmer. Der weibliche Zyklus und die Einnahme von hormoneller Verhütung wurden nur punktuell und nur für wenige Studienteilnehmerinnen erfragt und konnten somit nicht systematisch in die Studie einfließen. Das Bestehen einer Schwangerschaft wurde jedoch zu Studienbeginn ausgeschlossen. Viele Studien weisen darauf hin, dass der weibliche Zyklus, die Verwendung hormoneller Kontrazeptiva und der Lebensabschnitt (Post- oder Pre-Menopause) einen Einfluss auf die Cortisol-Sekretion ausüben (Kirschbaum et al., 1995; Kirschbaum, Kudielka, Gaab, Schommer, & Hellhammer, 1999). Kajantie & Philips (2006) betonen, dass Unterschiede in der basalen Cortisol-Sekretion zwischen den Geschlechtern eher gering sind, in

Stressaufgaben oder Stresssituationen jedoch deutlicher hervortreten und Männer dann höhere Cortisol-Antworten zeigen. Östrogene werden sowohl mit einem Anstieg als auch mit einem Absinken der Cortisol-Antworten auf Stressoren in Verbindung gebracht (K. M. Edwards & Mills, 2008; Kirschbaum et al., 1996; Komesaroff et al., 1999). Progesterone fungiert als ein GR-Antagonist und wirkt somit inhibierend auf die GR-Sensitivität (Roca et al., 2003; Svec, 1988). Die in der lutealen Phase, die durch ein hohes Maß an Östrogen und Progesterone gekennzeichnet ist, beobachtbare Nonsuppression von Cortisol könnte durch diesen Einfluss des Progesterons auf die Glukokortikoid-Feedbackschleife erklärt werden (Altemus et al., 1997). Da dieser Aspekt keinen Hauptanteil dieser Arbeit darstellt, soll an dieser Stelle auf einige Reviews verwiesen werden, die einen guten Überblick zu diesem Thema geben (Kajantie & Phillips, 2006; Kudielka & Kirschbaum, 2005). Es ist möglich, dass sich Unterschiede in der Cortisol-Sekretion zwischen Depressiven und Kontrollpersonen aufgrund der fehlenden Beachtung der Zyklusdaten und der hormonellen Verhütung nur in der männlichen Stichprobe zeigten. Der Dex/CRH-Test zu t0 wurde erst im Verlauf der Studie hinzugenommen, so dass für die Auswertung der, sich als sehr fruchtbaren herausgestellten, Daten nur eine kleinere Teilstichprobe verfügbar war.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Studie und der Metaanalyse von Knorr et al. (2010) scheint es so zu sein, dass die Cortisol-Werte unter Challenge-Bedingungen einen valideren Maß zur Unterscheidung Depressiver und Kontrollpersonen darstellen. Das Morgen-Speichelcortisol spiegelt einen Baselinewert wider, während der Dex/CRH-Test als physiologische Reaktion auf einen Stressor bzw. als Erholungsphase folgend auf einen physiologischen Stressor zu sehen ist. Die Studien, die eine Korrelation von Speichel- mit Plasma-Cortisol belegten, untersuchen beide Cortisolparameter parallel während eines Stresstests oder in Ruhe. So verwundert es nicht, dass in der vorliegenden Studie Depressive erhöhte Cortisol-Antworten in der Stresssituation, nicht aber im basalen Speichelcortisol zeigten. Es scheint weniger auf die Art der Gewinnung des Cortisols (Plasma oder Speichel) anzukommen als auf die Situation, in der das Cortisol gemessen wird (Stresstest oder basale Werte). Zusammenfassend spricht die vorliegende Arbeit für eine HPA-Achsen-Dysregulation im Rahmen depressiver Störungen, die sich, wie auch in anderen Studien, besonders deutlich bei der rezidivierenden depressiven Störung zeigt (Gervasoni et al., 2004; Hatzinger, Hemmeter, Baumann, Brand, & Holsboer Trachsler, 2002; Kunzel et al., 2003). Das basale Speichelcortisol scheint kein valider Endophänotyp zu sein, um zwischen depressiven Patienten und Kontrollpersonen zu unterscheiden.

12.1.2 5-HTTLPR

Entgegen der in der aktuellen Literatur beschriebenen Assoziation des S-Allels mit depressiven Störungen, waren sich in der vorliegenden Studie Kontrollpersonen häufiger Träger des S-Allels als Depressive. Die Frequenz des S-Allels betrug bei den Kontrollpersonen 29 % und bei den depressiven Patienten 20 %. Der 5-HTTLPR war für die Kontrollpersonen, im Gegensatz zu den depressiven Patienten, nicht im Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE) ($p = 0.04$). Das Hardy-Weinberg-Equilibrium geht von einer idealen Population aus, in der sich die Häufigkeiten der Genotypen im Gleichgewicht befinden und somit nicht durch Evolutionsfaktoren wie z.B. die Selektion verändern. Das vorliegende Ergebnis deutet darauf hin, dass die Unterschiede in der Genotyp-Verteilung innerhalb der Kontrollen nicht zufällig variierten.

Der 5-HTTLPR kodiert den Serotonin-Transporter, der eine Schlüsselrolle bei dem Rücktransport von Serotonin aus dem synaptischen Spalt zurück in die Präsynapsen übernimmt (Canli & Lesch, 2007). Die serotonerge Neurotransmission wird durch die Aufnahmegeschwindigkeit des Transporters moduliert (Lesch, 2001). Aufgrund der maßgeblichen Rolle des Serotonins in der Depressionsentwicklung und -behandlung, wird eine Assoziation des 5-HTTLPR mit Depression angenommen. Drei Metaanalysen (Clarke, Flint, Attwood, & Munafò, 2010; Kiyohara & Yoshimasu, 2010; Lotrich & Pollock, 2004) belegten eine Assoziation des S-Allels mit Depression, wobei die kürzlich erschienene Metaanalyse von Kiyohara & Yoshimasu (2010) ein um 41 % erhöhtes Risiko an einer Depression zu erkranken für kaukasische S-Allel-Träger enthüllte. Hier muss angemerkt werden, dass diese Studie besonders aussagekräftig ist, da aufgrund der heterogenen Verteilung des S-Allels des 5-HTTLPR die asiatische und kaukasische Population getrennt analysiert wurden. 79 % der untersuchten asiatischen Samples sind Träger des S-Allels, bei kaukasischen Samples beträgt die Rate 42 % (Kunugi et al., 1997). Neben diesen positiven Befunden konnten zwei Metaanalysen keine Assoziation des 5-HTTLPR mit Depression nachweisen (Lasky-Su et al., 2005; Risch et al., 2009). Die negativen Befunde der zwei Metaanalysen lassen sich zum einen dadurch erklären, dass Risch et al. (2009) nur Studien einbezogen, die kritische Lebensereignisse untersuchten und Lasky-Su et al. (2004) ihre Studie bereits 2004 mit einer geringeren Anzahl publizierter Ergebnisse durchführten.

Aufgrund der Stichprobengröße, die für eine Assoziationsstudie sehr gering war, kann für die vorliegende Arbeit kein abschließendes Fazit zur Assoziation des 5-HTTLPR mit Depression gezogen werden. Die Power des vorliegenden Samples war zu gering. Um einen, wie wir annehmen, kleinen Effekt einer Effektstärke von z.B. 0,15 des 5-HTTLPR mit einer Power von 80 % zu belegen, müsste die Stichprobe mindestens 429 Personen umfassen. Ebenfalls ist die

Tatsache, dass die Genotypen der Kontrollen nicht im HWE waren, ein Grund, diese Resultate mit Vorsicht zu betrachten. Diese Stichprobe stellte eine Teilstichprobe der Arbeit von Hoefgen et al. (2005) dar, die insgesamt eine Assoziation des S-Allels mit Depression belegte. Auch wenn vermutet werden kann, dass die Kontrollpersonen eine selektive Auswahl der Normalbevölkerung darstellten, die aufgrund eines besonderen Interesses an einer Studie zu depressiven Erkrankungen teilnahmen, kann dadurch nicht diese Diskrepanz in der Verteilung der Genotypen erklärt werden, zumal eine Lifetime Diagnose der Depression für alle Kontrollpersonen ausgeschlossen wurde. Die Diskrepanzen der Metaanalysen lassen sich meist auf die Heterogenität in der Präsenz des S-Allels zwischen asiatischen und kaukasischen, aber auch innerhalb der kaukasischen Stichproben zurückführen. Die Frequenz des S-Allels reichte in der Metaanalyse von Clarke et al. (2010) in der Patientenchprobe von 27-82 %, in der Kontrollstichprobe von 20-79 %. Eine Erhöhung der Frequenz des S-Allels der Kontrollpersonen innerhalb der verwendeten Studien war mit einer geringeren Effektstärke für den Vergleich der Genotyp-Häufigkeit zwischen Patienten und Kontrollpersonen verbunden (Clarke, Flint, Attwood, & Munafo, 2010).

Trotz der ethnisch und diagnostisch sehr homogenen Stichprobe der vorliegenden Studie konnte keine Assoziation des SS-Genotyps mit der unipolaren Depression nachgewiesen werden. Kürzlich erschienene Metaanalysen belegen jedoch konsistent eine Assoziation des S-Allels mit Depression und weitere Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen für eine Assoziation des S-Allels des 5-HTTLPR mit erhöhten Cortisol-Antworten und erhöhten Neurotizismuswerten. Daher wird auch weiterhin angenommen, dass das S-Allel mit depressiven Störungen bzw. Endophänotypen depressiver Störungen assoziiert ist. Depressive Störungen sind polygenetisch verursacht, wodurch der Störung eher mehrere genetische Varianten geringer Effektstärke zugrunde liegen. So wurde beispielsweise kürzlich eine Interaktion des 5-HTTLPR mit einer Oxitozinrezeptor-Variante auf die Entwicklung negativer Emotionen belegt (Montag et al., 2010). Weitere Studien an ethnisch und diagnostisch homogenen großen Stichproben sind nötig, um den vermutlich kleinen Beitrag des 5-HTTLPR zur Entstehung einer Depression mit genügend hoher Power nachweisen zu können.

12.1.3 Hippocampusvolumen

Wie erwartet zeigten sowohl Depressive mit der ersten als auch Depressive mit mehreren Episoden ein geringeres hippocampales Volumen als Kontrollpersonen, allerdings nur innerhalb der 1,5-Tesla-Gruppe. Innerhalb des 3-Tesla-Gruppe zeigte sich zwischen den drei Gruppen

kein Unterschied des Hippocampusvolumens. Deskriptiv war das Volumen der Patienten mit mehreren depressiven Episoden kleiner als das der zwei anderen Gruppen.

Die Befunde zum Hippocampusvolumen depressiver Patienten sind diskrepant (Hickie et al., 2005; Videbech & Ravnkilde, 2004). Wie schon dargelegt, finden manche Studien eine Verringerung des Volumens Depressiver, während andere Studien keine Volumenminderung belegen konnten. Nach der einen Theorie verringert sich das Volumen erst mit zunehmender Krankheitsdauer bzw. steigender Anzahl depressiver Episoden, da die Glukokortikoide eine längerdauernde neurotoxische Wirkung auf den Hippocampus als zentrale „Andockstelle“ für Glukokortikoide im zentralen Nervensystems ausüben (Dhikav & Anand, 2007; Sapolsky, 2000a). Passend dazu belegte eine Metaanalyse kürzlich, dass nur das Hippocampusvolumen der Patienten mit mehreren depressiven Episoden oder einer Krankheitsdauer von mehr als zwei Jahren im Vergleich zum Volumen gesunder Kontrollpersonen verringert war (McKinnon, Yucel, Nazarov, & MacQueen, 2009). Nach der anderen Theorie spielt das Hippocampusvolumen in der Pathogenese der Depression eine wichtige Rolle, da bereits bei Ersterkrankten im Vergleich zu Kontrollpersonen eine Volumenminderung des Hippocampus gefunden wurde (Kronmuller et al., 2009; MacMaster et al., 2008; Zou et al., 2010). Kürzlich erschienene Studien untermauern diese Annahme. Chen et al (2010) untersuchten 55 Mädchen zwischen 9 und 15 Jahren, von denen 23 Töchter von Müttern mit einer rezidivierenden depressiven Störung und 32 altersgematchte Mädchen Töchter von Müttern ohne psychiatrische Vorerkrankung waren. Die High-Risk-Mädchen hatten im Vergleich zu den Low-Risk-Mädchen ein kleineres Hippocampusvolumen. Amico et al. (2010) konnten dieses Ergebnis in einer Stichprobe Erwachsener mit einer Familiengeschichte von Depression und ohne Familiengeschichte einer psychiatrischen Erkrankung ebenfalls belegen. In einer weiteren Studie, die gesunde High-Risk-Probanden, deren Zwilling an Depression erkrankt war, und Low-Risk-Probanden ohne einen an Depression erkrankten Zwilling verglichen, hatten High-Risk-Zwillinge ein kleineres Hippocampusvolumen als Low-Risk-Zwillinge (Baare et al., 2010).

In einer der wenigen longitudinalen Studien, die das hippocampale Volumen depressiver Patienten zu Beginn der Studie und nach drei Jahren erhob, verringerte sich das Volumen derjenigen Patienten, die innerhalb des Dreijahreszeitraums einen Rückfall erlitten, und der Patienten mit unvollständiger Remission stärker, als das der Patienten, die eine stabile Remission erreichten (Frodl et al., 2008b). Die Autoren schlussfolgerten, dass der Hippocampus stresssensitiv ist und daher eine erhöhte Stressbelastung, die sich unter anderem in einer unvollständigen Response bzw. einem Rückfall äußert, zu einer Volumenminderung führt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein kleineres Hippocampusvolumen mit depressiven Störungen assoziiert ist. Der schädliche Einfluss der Glukokortikoide auf den Hippocampus als auch umgekehrt die Rolle eines verkleinerten Hippocampus in der Modulation der Glukokortikoid-Sekretion gelten als gut belegt. Offen bleibt bislang die Frage nach der Kausalität der Zusammenhänge zwischen Depressionsentwicklung, Cortisolspiegel und Hippocampusvolumen. Es kann vermutet werden, dass unterschiedliche Mechanismen für die diskrepanten Befunde verantwortlich sind. So könnte die Volumenminderung bei Menschen mit einem kleinen Hippocampusvolumen einen wichtigen Faktor in der Pathogenese einer Depression darstellen. Bei Menschen mit einem größeren Hippocampusvolumen könnten andere Faktoren zum Ausbruch der Erkrankung führen, wobei auch dann der Hippocampus der neurotoxischen Wirkung der Glukokortikoide unterläge.

Ein Mangel der vorliegenden Studie ist die Verwendung verschiedener Scanner und Feldstärken. Im Gegensatz zu zwei Studien, die keine Unterschiede des Hippocampusvolumens zwischen 1,5- und 3-Tesla-Scannern belegten (Briellmann, Syngeniotes, & Jackson, 2001; MacQueen, Yucel, Taylor, Macdonald, & Joffe, 2008), fanden wir Volumenunterschiede zwischen beiden Feldstärken. Die Frage, warum sich eine Volumenminderung in der 1,5-Tesla-Gruppe zeigte, nicht aber in der 3-Tesla-Gruppe, kann nicht abschließend beantwortet werden. Es kann argumentiert werden, dass der 3-Tesla generell ein größeres Volumen misst als der 1,5 Tesla. In der vorliegenden Studie jedoch traf diese Annahme nur für die beiden Patientengruppen zu. Die Volumina der Kontrollgruppe unterschieden sich nicht zwischen den beiden Feldstärken. Eine 2004 erschienene Metaanalyse fand heraus, dass der Volumenunterschied des rechten Hippocampus zwischen Depressiven und Kontrollpersonen für die Gruppe von Studien, die Scanner mit einer höheren Auflösung verwendeten, verschwand (Campbell, Marriott, Nahmias, & MacQueen, 2004). Es kann auch vermutet werden, dass in der 1,5-Tesla-Gruppe überzufällig häufig Depressive eingeschlossen wurden, bei denen ein verringertes Hippocampusvolumen ursächlich für die Depressionsentwicklung war. Der hier rein deskriptiv gefundene Effekt beim 3-Tesla, dass die Volumina der rDE Patienten geringer waren als die der anderen beiden Gruppen, hätte in einer größeren Stichprobe (diese war mit N=13 sehr klein) mit mehr Power eventuell belegt werden können. Der Einfluss einer weiteren, uns unbekannt, moderierenden Variablen kann hier angenommen werden. Im Zusammenhang mit dem Hippocampusvolumen und der Depressionsentwicklung werden aktuell auch andere genetische Varianten, wie z.B. der vielversprechende BDNF Val/Met Polymorphismus, diskutiert (Montag et al., 2009).

Insgesamt sprechen die Befunde der vorliegenden Studie für ein verringertes Hippocampusvolumen depressiver Patienten, welches bereits in der ersten Episode sichtbar ist. Longitudinale Studien, die High-Risk und gesunde Personen untersuchen und den Zusammenhang von Depressionsentwicklung, Hippocampusvolumen und Cortisol-Spiegeln unter Einbezug möglicher Epistasen verfolgen, bieten sich für diese Fragestellung an. Zukünftige Studien sollten auf die Verwendung eines Scanners mit einer festgelegten Feldstärke achten.

12.2 Interaktion der biologischen Parameter und Rolle des Neurotizismus

12.2.1 Cortisol und 5-HTTLPR

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Dex/CRH-Tests und des basalen Speichelcortisols nacheinander berichtet und diskutiert.

In der vorliegenden Studie zeigten Patienten, die Träger des L_A/L_A -Genotyps waren, auf Trendniveau niedrigere Max- und AUC-Cortisol-Werte als Träger mindestens eines S-Allels zu t1. Für Kontrollpersonen ließ sich dieser Effekt nicht replizieren.

Wie bereits dargelegt, wird vermutet, dass der 5-HTTLPR zu einer erhöhten Stressreaktivität führt, die sich in Stressaufgaben in einer erhöhten Cortisolresponse äußert. Cortisol wird in Verbindung mit dem 5-HTTLPR meist an gesunden oder High-Risk-Stichproben untersucht, um eine Interaktion des aktuellen Depressionsstatus auf die Cortisol-Werte zu vermeiden und den „reinen“ Effekt des 5-HTTLPR auf die Cortisol-Werte zu untersuchen.

Eine der wenigen Studien, die den Dex/CRH-Test verwendete, fand keinen signifikanten Effekt des 5-HTTLPR auf die Cortisol-Werte im Dex/CRH-Test in High- und Low-Risiko-Probanden (Jabbi et al., 2007). In einem psychologischen Stresstest zeigten die weiblichen Probanden (High-Risk- und Low-Risk-Probanden), die Trägerinnen des SS-Genotyp waren, jedoch stärkere Veränderung der Plasmacortisol-Werte (Jabbi et al., 2007). In Stressaufgaben wie dem TSST wird allerdings meist Speichelcortisol verwendet, da dieses einfacher zu erheben ist. Gotlib et al. (2008) konnten die Hypothese, dass S-Allel-Träger stärker auf Stress reagieren, empirisch untermauern. Sie verglichen Mädchen mit einem erhöhten familiären Risiko, an Depression zu erkranken, die Träger des S-Allels waren, mit Mädchen, die mindestens ein L-Allel trugen, in einem Stresstest. S-Allel-Trägerinnen reagierten mit einer erhöhten Speichelcortisol-Response im Gegensatz zu Trägerinnen von mindestens einem L-Allel. Way & Taylor (2010) fanden heraus, dass gesunde SS-Genotyp-Träger während einer Rede die höchsten Speichelcortisol-Werte zeigten, jedoch nur in der bedrohlichen Bedingung (sehr kri-

tisches Publikum), und folgerten, dass S-Allel-Träger stärker auf sozialen Stress reagieren. Diesen Befund konnten Bourna et al. (2010) in einer wesentlich größeren gesunden Stichprobe (N=518) anhand der Groningen-Stress-Task, angelehnt an den TSST, jedoch nicht stützen und mutmaßen, dass der Befund von Way & Taylor (2010) ein „falsch positiver“ Befund ist. Dass sich zu t0 kein Einfluss des Genotyps auf die Cortisol-Antwort zeigte, könnte durch den in der akuten Depression stark erhöhten Cortisolspiegel erklärt werden. Es ist möglich, dass sich zu t1 durch die medikamentöse Behandlung bereits eine Normalisierung der HPA-Achsen-Hyperaktivität begonnen hat, wodurch der „reine“ Effekt des 5-HTTLPR deutlicher zum Vorschein kommt. Durch nachfolgende Analysen wurde ausgeschlossen, dass eine schnellere Cortisolbesserung des L_A/L_A-Genotyps, im Vergleich zu den anderen Genotypen beim Vergleich des Zeitpunkts der Aufnahme mit der Woche 1, vorlag und zu einer Verzerrung hätte führen können (Kruskal-Wallis-Test mit den AUC- und Max-Cortisol-Differenzwerten t1-t0: AUC-Cortisol: $\chi^2 = 0,44$; $p = 0,80$ / Max-Cortisol: $\chi^2 = 0,35$; $p = 0,84$). Die Speichelcortisol-Werte (Morgen-Speichelcortisol und CAR) waren weder für Kontrollpersonen noch für Patienten unterschiedlich hoch für die 5-HTTLPR-Genotypen. In der vorliegenden Studie zeigte sich deskriptiv nur bei den Kontrollpersonen, dass L_A/L_A-Träger niedrigere Speichelcortisol-Werte aufwiesen, die Patienten hatten für SS-Genotyp den niedrigsten und für den heterozygoten Genotyp den höchsten Cortisolwert.

Eine Studie von O'Hara et al. (2007), die als eine der wenigen Studien Depressive untersuchte, fand höhere Aufwach-Speichelcortisol-Werte älterer Depressiver mit der Präsenz des S-Allels des 5-HTTLPR assoziiert. Die Befunde zum Speichelcortisol an gesunden Stichproben sind uneinheitlich. Während der SS-Genotyp bei Frauen in der Studie von Wüst et al. (2009) mit der höchsten CAR verbunden war, war es bei Männern genau umgekehrt (Wüst et al., 2009). Anders verhielt es sich in einer Untersuchung an 130 gesunden Erwachsenen (Wankerl et al., 2010). Hier war das S-Allel bei Männern mit einer höheren täglichen Speichelcortisol-Ausschüttung assoziiert, während bei Frauen kein Effekt deutlich wurde. Vinberg et al. (2010) fanden ebenfalls keine Interaktion des Erkrankungsrisikos von Zwillingen mit hohem oder niedrigem Risiko (gemessen anhand der affektiven Erkrankung des Zwillings) mit dem 5-HTTLPR in Bezug auf die Speichelcortisol-Werte 15 Minuten nach dem Aufwachen und 12 Stunden später. Die Autoren sprachen zwar von einem nicht signifikanten Trend und die deskriptiven Daten deuteten darauf hin, dass S-Allel-Träger höhere Cortisol-Werte haben, die p-Werte lagen allerdings mit 0.4 bzw. 0.9 weit entfernt von jedem Trend. Im Gegensatz dazu belegte eine Studie an 84 Mädchen zwischen 9-14 Jahren, dass nicht das Erkrankungsrisiko (Mutter mit rezidivierender Depression vs. Mutter ohne aktuelle oder lebensgeschichtliche

Achse-I-Störung), sondern nur der Genotyp einen Einfluss auf das Aufwach-Speichelcortisol ausübte. Die Präsenz von mindestens einem S-Allel war mit höheren Cortisol-Werten assoziiert (Chen, Joormann, Hallmayer, & Gotlib, 2009). High-Risk-Jugendliche mit einem psychisch erkrankten Elternteil, Scheidung der Eltern und / oder dem Erleben von mindestens zwei KLE sammelten Morgen-Speichelcortisol an vier aufeinanderfolgenden Schultagen. S-Allel-Träger zeigten höhere Speichelcortisol-Werte und die Entwicklung einer Depression war bei S-Allel-Trägern mit erhöhten Cortisol-Werten wahrscheinlicher (Goodyer et al., 2009).

Eine wichtige Rolle im Zusammenspiel von 5-HTTLPR und Depression scheint auch das Erleben kritischer Lebensereignisse zu spielen. Ausgehend von der Theorie, dass Personen mit dem S-Allel stressreaktiver sind und mit einer erhöhten Cortisol-Sekretion auf Stressoren reagieren, sollte sich eine Depression besonders vor dem Hintergrund des Erlebens kritischer Lebensereignisse bei S-Allel-Trägern manifestieren. Caspi et al. (2003) untersuchten in einem longitudinalen Design eine große Stichprobe und fanden heraus, dass weder die Anzahl kritischer Lebensereignisse gemessen anhand des Life-History-Calendars noch der Genotyp allein eine Depression vorhersagen konnten. Die Interaktion von kritischen Lebensereignissen und dem S-Allel des Genotyps stellte sich als entscheidend heraus. Das Erleben kritischer Lebensereignisse sagte für S-Allel-Träger, nicht aber für homozygote L-Allel-Träger, die Entstehung einer Depression voraus (Caspi et al., 2003). Ein 2008 erschienenes Review fasst zusammen, dass es bis dato 17 Replikationsstudien der ursprünglichen Caspi Studie gab, von denen 11 den Befund replizieren konnten und drei weitere ihn nur für Frauen replizierten (Uher & McGuffin, 2008).

Die vorliegende Studie ist eine der ersten, die den Einfluss des 5-HTTLPR auf Cortisol-Antworten im Dex/CRH-Test untersuchte und einen Einfluss des 5-HTTLPR sowohl auf das Max- als auch das AUC-Cortisol für depressive Patienten belegen konnte. Aufgrund der Datenlage scheint die Assoziation des 5-HTTLPR eher in induzierten Stresssituationen sichtbar zu werden statt in basalen Cortisol-Werten. Zusammenfassend fällt auf, dass Studien, die High-Risk Personen untersuchen eher einen Effekt des S-Allels auf die Stressresponse finden als Studien, die dieser Fragestellung in gesunden Stichproben nachgehen (Bouma, Riese, Nederhof, Ormel, & Oldehinkel, 2010). Wir belegten in der vorliegenden Studie ebenfalls den Effekt, dass Depressive, nicht aber Kontrollpersonen, die Träger des S-Allels waren, höhere Cortisol-Antworten im Dex/CRH-Test zu t1 zeigten. Es scheint wahrscheinlich, dass es protektive Faktoren gibt, die gesunde Personen, die Träger des S-Allels sind, vor einer überzogenen Stressreaktion schützen. Aktuell werden beispielsweise genetische Faktoren im Zusam-

menspiel mit dem 5-HTTLPR auf die Cortisol-Antwort im Sinne einer Epistase untersucht (Armbruster et al., 2009; Dougherty et al., 2010). Wie bei einer polygenetisch bedingten Veränderung eines Endophänotyps zu erwarten, war die Effektstärke klein. Unsere Stichprobe war mit einem N von 190 zu klein, um bei dieser Effektstärke eine Power von 80 % zu erreichen.

Künftige Studien sollten möglichst größere Stichprobe verwenden, um den kleinen Effekt zu entdecken. Spannend in der weiteren Erforschung des Zusammenhangs von 5-HTTLPR und Cortisol-Antworten ist die Beachtung kritischer Lebensereignisse unter Challenge-Bedingungen sowie die Erforschung möglicher Epistasen mit anderen genetischen Varianten.

12.2.2 5-HTTLPR und Neurotizismus

Die vorliegende Arbeit belegte die Assoziation des S-Allels mit höheren Neurotizismuswerten gesunder Kontrollpersonen für die männlichen Teilnehmer.

Viele Studien wurden durchgeführt, um eine Assoziation des S-Allels des 5-HTTLPR mit Neurotizismus bzw. mit Neurotizismus zusammenhängenden Eigenschaften zu belegen (Canli & Lesch, 2007; Lesch et al., 1996; Munafò, Clark, Roberts, & Johnstone, 2006; Osher, Hamer, & Benjamin, 2000). Die Inkonsistenz der Studienlage fasste eine 2004 erschienene Metaanalyse zusammen: von insgesamt 24 bis dahin publizierten Studien konnten sieben eine Assoziation des S-Allels mit angstbezogenen Persönlichkeitseigenschaften replizieren, während 17 keinen Zusammenhang fanden (Sen, Burmeister, & Ghosh, 2004). In Anlehnung an Studien von Gonda et al. (Gonda, 2008; Gonda et al., 2009), die in gesunden Stichproben erhöhte mit Neurotizismus zusammenhängenden Eigenschaften wie Ängstlichkeit, Depressivität und Schuldgefühle bei Präsenz des S-Allels aufdeckten, richteten wir den Fokus auf die gesunden Kontrollpersonen. So sollte verhindert werden, dass erstens die depressive Symptomatik mit den Neurotizismuswerten interagiert und zweitens, dass das in depressiven Stichproben im Allgemeinen häufiger vertretene S-Allel schon von Beginn an zu einer „Verzerrung“ führt (Gonda et al., 2009). Oben genannte Metaanalyse (Sen, Burmeister, & Ghosh, 2004) belegte den Zusammenhang des 5-HTTLPR mit angstbezogenen Persönlichkeitsmerkmalen, sprach aber ebenfalls von einer großen Heterogenität der Studien, die hauptsächlich der Art der verwendeten Skala zuzuschreiben sei. Nach Skalen getrennt analysiert, zeigte sich ein deutlicher, hoch signifikanter Effekt ($p = 0.000016$) des Zusammenhangs zwischen 5-HTTLPR und erhöhten Neurotizismuswerten im NEO-FFI. Non-Replikationen führten die Autoren der Metaanalyse eher auf 1. zu kleine Stichprobengrößen und daher eine zu geringe

Power für das Entdecken eines Traits mit einer kleinen Effektgröße und auf 2. die Verwendung eines anderen Persönlichkeitsinventars als dem NEO-FFI zurück (Sen, Burmeister, & Ghosh, 2004). In der vorliegenden Studie wurde der NEO-FFI verwendet und die Power war mit 0,88 hoch genug, um auch den kleinen Effekt zu entdecken. Allerdings wurde die Assoziation des S-Allels mit dem Neurotizismus nur für die männlichen Teilnehmer signifikant. Du et al. (2000) konnten diesen Zusammenhang in einer Stichprobe gesunder Personen ebenfalls nur für Männer belegen und schlussfolgerten, dass geschlechtsspezifische Unterschiede die Widersprüchlichkeit der Studienlage erklären könnten. Du et al. (2000) merkten korrekt an, dass Lesch et al. (1996) in ihrer Studie hauptsächlich Männer untersuchten (in beiden Samples lag der Prozentsatz der männlichen Teilnehmer bei 92 bzw. 93 %) und dass Studien, die vorwiegend weibliche Stichproben verwenden, häufiger keine Assoziation belegen können. Du et al. (2000) nahmen an, dass eine Epistase existiert zwischen dem 5-HTTLPR und einem sexspezifischen Locus, der an der Regulation der ängstlichen Persönlichkeitstzüge beteiligt ist. Eine spätere Studie der Autoren um Lesch (B. D. Greenberg et al., 2000) konnte die Assoziation jedoch ebenfalls in einer vorwiegend weiblichen (84 %) Stichprobe replizieren.

Die Frage nach dem Einfluss der Interaktion des Geschlechts und des 5-HTTLPR auf die Neurotizismuswerte kann momentan nicht abschließend beantwortet werden und weitere Studien mit großer Power und der Verwendung gleicher Inventare zur Erfassung der Persönlichkeitseigenschaften in männlichen und weiblichen Unterstichproben werden benötigt. Insgesamt ist anzunehmen, dass es eine Assoziation des S-Allels mit erhöhten Neurotizismuswerten in männlichen, gesunden Stichproben gibt.

12.2.3 Neurotizismus und Cortisol

Der Erwartung entsprechend zeigte sich eine positive Korrelation von Neurotizismuswerten mit Cortisol-Werten im Dex/CRH-Test, allerdings nur für männliche Probanden.

Wie bereits dargelegt, sind erhöhte Neurotizismuswerte mit depressiven Störungen assoziiert. Van Santen et al. (2010) halten es für möglich, dass diese mit Depression assoziierten Persönlichkeitseigenschaften über eine Erhöhung der HPA-Achsen-Reaktivität die Vulnerabilität, eine depressive Störung zu entwickeln, verstärken kann. Widersprüchlicherweise belegten Studien bisher jedoch umgekehrt eine Korrelation von erhöhten Neurotizismuswerten mit einer abgestumpften Cortisol-Reaktion in psychologischen Stressaufgaben (TSST und Rechenaufgabe) (Oswald et al., 2006; Phillips et al., 2005) und dem Dex/CRH-Test (McCleery & Goodwin, 2001).

Laut Nater et al. (2010) sollte sich die Assoziation zwischen Neurotizismus und Cortisol jedoch besonders deutlich in Situationen zeigen, welche die Stressreaktivität widerspiegeln. Nach dem jetzigen Kenntnisstand gibt es bislang allerdings erst eine Studie, die eine Assoziation höherer Neurotizismuswerte mit einer erhöhten Cortisol-Reaktionen gesunder Personen anhand des Dex/CRH-Tests belegte (Zobel et al., 2004). Die vorliegende Studie stellt eine Replikation dieser Studie dar, wobei die Power aufgrund der seit 2004 gewachsenen Stichprobengröße gestiegen ist. Im Gegensatz zu den bisherigen drei Studien, welche die Stressreaktivität und die Korrelation mit den Neurotizismuswerten untersuchen, ist die Stichprobengröße mit einem $N = 193$ (vergleiche: McCleery & Goodwin: $N = 28$, Oswald et al.: $N = 68$, Philipps et al.: $N = 57$) hier wesentlich größer und damit besser geeignet, mit einer hohen Power einen Effekt zu entdecken.

Die Studienlage zur Assoziation des basalen Speichelcortisols und der CAR mit Neurotizismuswerten ist bislang inkonsistent und Studien berichten sowohl positive (Nater, Hoppmann, & Klumb, 2010; Portella, Harmer, Flint, Cowen, & Goodwin, 2005), als auch negative (Hauner et al., 2008) und fehlende (Chan et al., 2007; Schommer et al., 1999) Korrelationen erhöhter Speichelcortisol-Werte mit erhöhten Neurotizismuswerten. Eine der größten Studien an 381 Kontroll-Probanden konnte keine Korrelation von Neurotizismuswerten mit der CAR belegen (van Santen et al., 2010).

Auch in der vorliegenden Studie war nur die Cortisol-Antwort im Dex/CRH-Test, nicht aber die basalen Speichelcortisol-Werte, mit höheren Neurotizismuswerten in der männlichen Stichprobe assoziiert. Vor dem Hintergrund, dass diese Studie die bislang größte zur Untersuchung dieser Fragestellung darstellt, kann angenommen werden, dass hohe Neurotizismuswerte mit erhöhten Cortisol-Antworten im Dex/CRH-Test in männlichen Stichproben einhergehen.

12.2.4 Hippocampusvolumen und Cortisol

Die Hypothese über die negative Korrelation von Cortisol mit dem Hippocampusvolumen kann in der vorliegenden Arbeit nur für Patienten mit mehreren depressiven Episoden für die Assoziation mit den Cortisol-Werten des Dex/CRH-Tests zu t_0 angenommen werden. Für diese Patientengruppe korrelierte das Hippocampusvolumen negativ mit dem AUC- und Max-Cortisol des Dex/CRH-Tests zu t_0 , nicht aber mit dem Speichelcortisol zu t_0 . Es zeigte sich in der Patienten-Stichprobe weder im Dex/CRH-Test noch für die Speichelcortisol-Parameter eine signifikante Korrelation der Volumina zu den Dex/CRH Cortisol-Werten zu t_1 .

Viele tierexperimentelle Studien belegen den Zusammenhang von erhöhten Cortisolspiegeln und einer Verringerung des hippocampalen Volumens (Coe et al., 2003; van der Beek et al., 2004). Auch in Studien an Menschen wurde diese Assoziation für Patienten mit Cushings Syndrom und für Kortikosteroid einnehmende Asthmatiker und Rheumatiker beobachtet (Brown et al., 2004; Starkman, Gebarski, Berent, & Scheingart, 1992). Höhere Plasmacortisol-Werte von Alzheimer Patienten oder älteren Menschen sind ebenfalls mit einem geringeren hippocampalen Volumen assoziiert (Ferrari, Fioravanti, Magri, & Solerte, 2000b; Lupien et al., 1998; Sapolsky, 2000a). Wir konnten diese Assoziation nur für Patienten mit mehreren depressiven Episoden im Dex/CRH-Test belegen, hierbei jedoch mit einem sehr starken Effekt. Es kann vermutet werden, dass sich die Korrelation von hohem Cortisol mit geringerem hippocampalen Volumen depressiver Patienten erst nach einer längeren Krankheitsdauer manifest zeigt, da dann die Glukokortikoid-Feedbackschleife stärker gestört und das hippocampale Volumen mehr geschrumpft ist als zu Beginn der Erkrankung. Oben aufgeführte Studien untersuchten chronisch Kranke wie Asthmatiker, die schon lange Kortikosteroide einnahmen. Analog zu unseren Ergebnissen könnte es auch dort so sein, dass sich die schädigende Wirkung der Glukokortikoide auf den Hippocampus erst nach einer längeren Einnahme bemerkbar machte. Obwohl in der vorliegenden Studie sowohl für die Patienten mit der ersten als auch für Patienten mit mehreren depressiven Episoden ein geringeres Volumen bei der Betrachtung des 1,5 Tesla- Scanners gefunden wurde, konnte eine Korrelation des Cortisols mit dem Hippocampusvolumen nur für Patienten mit mehreren Episoden belegt werden. Ein Vergleich der beiden Patientengruppe, der beide Scanner einschloss, machte jedoch deutlich, dass die Volumina der Patienten mit mehreren Episoden deskriptiv bzw. auf Trendniveau kleiner waren als die Volumina der Patienten mit der ersten Episode (linker Hippocampus: $F(1,103) = 3,29$; $p = 0.07$ / rechter Hippocampus: $F(1,103) = 0.13$; $p = 0.73$).

Es ist möglich, dass sich der Effekt in der ersten depressiven Episode durch den aktuell in der Krankheit über die Maßen erhöhten Cortisolspiegel bei fehlenden hirnmorphologischen Veränderungen des Hippocampus nicht zeigte. Die depressiven Patienten der zwei Studien, die keine Korrelation von Cortisol mit Hippocampusvolumen depressiver Patienten fanden, hatten gemittelt 2,2 bzw. 2,1 vorherige depressive Episoden (O'Brien, Lloyd, McKeith, Gholkar, & Ferrier, 2004; Vythilingam et al., 2004). Axelson et al. (1993) berichteten von einem Zusammenhang von höheren post DST Cortisol-Werten um 11:00 und einem verringerten Hippocampusvolumen depressiver Patienten. Ihre Patienten waren im Schnitt 2,3-mal stationär behandelt worden und die Depressionsdauer betrug 12,7 Jahre (im Vergleich dazu: 39,5 Monate bei Vithiligam und keine Angabe bei O'Brien). Unsere Patienten hatten im Schnitt 3,7

depressive vorherige Episoden. Eine andere Studie, die Patienten in der ersten depressiven Episode untersuchte, fand ebenfalls keine Assoziation mit Cortisol-Werten im DST (Kaymak et al., 2010). Depressive Patienten, die im Verlauf der antidepressiven Therapie ein Absinken des Morgen-Speichelcortisol-Spiegels zeigen, scheinen bereits zu Beginn der Therapie größere Hippocampi zu haben (Colla et al., 2007).

Einige Studien sprechen für eine negative Assoziation von diversen Cortisolparametern mit dem Hippocampusvolumen in gesunden Stichproben (Knoops, Gerritsen, van der Graaf, Mali, & Geerlings, 2010; Lupien et al., 1998; Tessner, Walker, Dhruv, Hochman, & Hamann, 2007; Vythilingam et al., 2004; Wolf, Convit, de Leon, Caraos, & Qadri, 2002). Wir konnten diese Assoziation weder für die Speichel- noch für die Plasmacortisol-Werte im Dex/CRH-Test belegen. Andere Studien konnten ebenfalls keinen Zusammenhang von basalem und post-Dexamethason Plasmacortisol mit dem totalen Hippocampusvolumen in einer Stichprobe gesunder älterer Männer (MacLulich et al., 2005) und Morgen-Speichelcortisol gesunder Kinder (Wiedenmayer et al., 2006) ausmachen. Tessner et al. (2007) konnten die inverse Beziehung von Cortisol und Hippocampusvolumen nur für die post-Challenge-Cortisol-Werte für die Probanden finden, die Hydrocortison bekamen. Baseline-Cortisol-Werte waren, wie auch in der Studie von Wiedenmayer et al. (2006), nicht mit dem Volumen assoziiert. Auch in der Studie von Knoops et al. (2010) gab es nur für die Speichelcortisol-Werte abends und nach dem Erwachen nach Dexamethasongabe am Abend eine signifikante Korrelation mit den Volumina. Andere Werte wie die CAR waren nicht mit dem Hippocampusvolumen assoziiert. Es wird deutlich, dass die Art und die Uhrzeit der Erhebung des Cortisols eine wichtige Rolle zu spielen scheinen, wenn es darum geht, eine Verbindung zum hippocampalen Volumen aufzudecken. Knoops et al. (2010) betonten, dass die Studien, die 24-Stunden-Messungen anwenden, eher Assoziationen finden als Studien, die vorgegebene Zeitpunkte verwenden. Sie argumentierten, dass der Abendcortisol-Wert und auch der Morgenwert nach Dexamethasongabe besonders gut die Beeinträchtigung der Glukokortikoid-Feedbackschleife widerspiegelt.

Insgesamt kann gesagt werden, dass die Studienlage zur Korrelation von Cortisol mit Hippocampusvolumen trotz der biologischen Plausibilität besonders in Kontrollstichproben noch inkonsistent ist. Einige Studien, wie z.B. Wolf et al. (2002) oder Tessner et al. (2007), verwendeten sehr kleine Stichproben, die einen zufälligen Befund wahrscheinlicher machen. Weitere Studien mit einer größeren Power sind nötig, um zu untersuchen, welcher Cortisolparameter zu welchem Zeitpunkt sinnvoll für die Prüfung der Korrelation des Cortisols mit dem Hippocampusvolumen eingesetzt werden kann. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stützen die Theorie, nach der eine längere Wirkung der Glukokortikoide im Rahmen einer re-

zidivierenden depressiven Störung ein Schrumpfen des Hippocampus bewirkt. Der Cortisolwert zu t0 schien dabei der valideste Wert zu sein, da er noch nicht bzw. weniger stark dem Einfluss der Medikation, der, wie die Ergebnisse verdeutlichten, zu t1 sichtbar wird, unterlag. Auf Grund dessen ist anzunehmen, dass sich die weitere Untersuchung dieser Fragestellung in Stichproben Depressiver mit mehreren depressiven Episoden zu Beginn einer antidepressiven Therapie als fruchtbar erweisen kann.

12.2.5 Hippocampusvolumen und 5-HTTLPR

Das hippocampale Volumen war, wie erwartet, weder innerhalb der Patienten, noch innerhalb der Kontrollstichprobe mit dem 5-HTTLPR assoziiert.

Wie bereits im Abschnitt 6.3 dargelegt, finden Studien Hippocampusvolumenminderungen depressiver Patienten sowohl mit der Präsenz des S- als auch das L-Allels assoziiert (Eker et al., 2010; Frodl et al., 2004b; Frodl et al., 2008c), teils in Abhängigkeit vom Ersterkrankungsalter (W. D. Taylor et al., 2005). Frodl et al. (2008c) belegten eine geringere Hippocampusgröße für Träger des L-Allels. Die Autoren stellten die Vermutung auf, dass das Risiko der L-Allel-Träger an einer Depression zu erkranken, anders als beim S-Allel, welches in Verbindung mit Stress zum Ausbruch der Erkrankung führt, durch andere biologische Faktoren, wie z.B. durch eine verringerte Hippocampusgröße, bedingt sei (Frodl et al., 2008c). Viele Studien belegten reziproke Interaktionen zwischen dem 5-HT-System und dem brain derived neurotrophic factor (BDNF). Der BDNF (Frodl et al., 2007), aber auch andere genetische Varianten wie der Glukokortikoidrezeptor (Zobel et al., 2008), scheinen assoziiert zu sein mit der Hippocampusgröße depressiver Patienten. Savitz & Drevets (2009) schlussfolgerten in ihrem Review *“Nevertheless, interrogation of the genetic correlates of hippocampal volume reduction in acutely ill patients remains valuable“* (S. 6-7) und verwiesen auf Tiermodelle, die eine verminderte Expression von BDNF im Hippocampus nach Exposition an Stressoren oder Glukokortikoiden zeigen und somit eine Assoziation des BDNF Val66Met Polymorphismus und Hippocampusvolumen in ihren Augen wahrscheinlich machen.

Ein abschließendes Fazit zum Einfluss des 5-HTTLPR auf das hippocampale Volumen kann aufgrund der inkonsistenten und dünnen Studienlage noch nicht gezogen werden. Die vorliegende Studie, die eine der größten zur Untersuchung dieser Fragestellung darstellt, konnte keine Assoziation des 5-HTTLPR mit dem Hippocampusvolumen belegen. Es scheinen eher andere Faktoren wie beispielsweise der BDNF Val/Met Polymorphismus zu sein, die das Volumen maßgeblich beeinflussen.

12.3 Biologische Parameter und Therapieresponse

12.3.1 Medikation und Therapieresponse

Gemäß den Erwartungen gab es keine Unterschiede in der Besserung der Psychopathologie zwischen den drei Medikationsgruppen. Die Noritrengruppe zeigte nach vier Wochen die geringste Veränderung der depressiven Symptomatik, die anderen beide Medikationsgruppen (Cipramil und Remergil) lagen ungefähr gleichauf.

Unter der Therapie mit Noritren scheinen sich Stimmung und kognitive Symptome langsamer zu bessern als unter der Therapie mit Escitalopram (Uher et al., 2009). Wie auch die vorliegende Studie, fanden Uher et al. (2009) keinen Unterschied zwischen Escitalopram und Noritren in der Psychopathologie der Hamilton 17 Skala im Verlauf von fünf Wochen. Die Skala „Stimmung“ („Mood“) der Studie von Uher et al. (2009), auf der sich Patienten unter Escitalopram deutlich schneller besserten, wurde neben zwei anderen Skalen („kognitive Symptome“ und „neurovegetative Symptome“) faktorenanalytisch aus den Inventaren Montgomery-Asberg-Depressions-Rating-Skala (MADRS), der 17-Item Hamilton-Depressionsskala und dem Beck-Depressions-Inventar gebildet und bildete damit dennoch einen Teilaspekt dieser Skalen ab. Es wäre für zukünftige Studien interessant zu untersuchen, wie sich die Medikamente auf diese faktorenanalytische Klassifikation der Items auswirken und ob auch in dieser Studie bei der Verwendung der faktorenanalytischen Skala eine Überlegenheit von Escitalopram gegenüber Noritren hinsichtlich der Besserung der Stimmung hätte belegt werden können.

Prinzipiell ist zu sagen, dass Mirtazapin, Escitalopram, Venlafaxin und Sertralin die beste Wirkung in einer groß angelegte Metaanalyse, die an beinahe 26.000 depressiven Patienten die Wirkung von 12 neueren Antidepressiva in einem achtwöchigen Zeitraum untersuchte, zeigten (Cipriani et al., 2009).

12.3.2 Cortisol-Werte im Verlauf und Korrelation zu Hamilton

Einzig die Cortisol-Werte im Dex/CRH-Test, nicht aber die Speichelcortisol-Werte (bzw. nur für die kleine N = 9 Noritren Untergruppe) verbesserten sich im Therapieverlauf (t1 zu t2). Es zeigte sich ein Trend zwischen der Besserung der Psychopathologie und der Besserung der Cortisol-Antworten im Dex/CRH-Test für diejenigen Patienten, die Cipramil erhielten. Für die gesamte Stichprobe korrelierte eine Senkung der Speichelcortisol-Werte mit einer Besserung der depressiven Symptomatik auf Trendniveau. Mit einer wesentlich kleineren Stichprobe, die Werte zu t0 hatte, zeigten sich keinerlei Korrelation der Differenzwerte der Corti-

sol-Antworten (t_2-t_0) mit den Differenzwerten der depressiven Symptomatik (t_2-t_0). In dieser Untersuchung wurde deutlich, dass sich die induzierten Cortisol-Werte im Vergleich zwischen den verschiedenen Medikationsgruppen sehr unterschiedlich entwickelten. Die Cipramil-Gruppe zeigte von t_0 zu t_1 einen Anstieg der Cortisol-Werte, der gefolgt wurde von einem starken Absinken der Werte von t_1 zu t_2 . Die Cortisol-Werte der Noritren-Gruppe wiederum sanken von t_0 zu t_1 stark ab, um zu t_2 wieder leicht anzusteigen. Zu t_2 wiesen alle Medikationsgruppen ähnlich hohe Cortisol-Antworten auf.

Bei gesunden Personen stimuliert die Gabe von Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmern die akute Cortisol-Sekretion (Schüle et al., 2004b), wobei Mirtazapin einen dämpfenden Einfluss auf die Cortisol-Sekretion zu haben scheint (Schüle et al., 2002a; Schüle et al., 2002b; Schüle et al., 2004a). Schüle et al. (2006) demonstrierten unterschiedliche Effekte verschiedener Antidepressiva auf Dex/CRH-Test-Ergebnisse im Therapieverlauf. Hier zeigte sich, dass Mirtazapin die Cortisol-Konzentration im Dex/CRH-Test innerhalb der ersten Behandlungswoche signifikant senkte, die Cortisol-Werte im weiteren Therapieverlauf von vier Wochen aber wieder leicht stiegen (Schüle et al., 2006). Auch in der vorliegenden Studie stiegen die Cortisol-Antworten der Remergil-Gruppe von t_1 zu t_2 leicht an, was zu den Ergebnissen von Schüle et al. (2006) passt. Dieser Verlauf war in der Studie von Schüle et al. (2006) bei der mit Reboxetin, einem selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, behandelten Vergleichsgruppe nicht zu beobachten. Diese Patientengruppe zeigte eine sukzessive und signifikante Abnahme der HPA-Achsen-Aktivität im Therapieverlauf von 5 Wochen. Ein schnelles Absinken der Cortisol-Antworten konnte ebenfalls bei dem hier verwendeten vorwiegend noradrenerg wirkenden Antidepressivum Noritren beobachtet werden, wurde jedoch gefolgt von einem leichten Wiederanstieg der Cortisol-Antworten zu t_2 . Sowohl SSRI als auch Trizyklika scheinen, sowohl bei Gesunden (Schüle et al., 2004b) als auch bei Depressiven (Asnis et al., 1985), bei einmaliger Gabe die Cortisol-Sekretion zu stimulieren. Unter anderem greifen diese Medikamente bei täglicher Einnahme über mehrere Wochen durch eine Hochregulation der Mineralokortikoid- und Glukokortikoid-Rezeptor mRNA-Level in die gestörte Feedbackschleife ein (Barden et al., 1995). Im Gegensatz zu diesen Studien fanden sowohl Schüle et al. (2006) als auch wir einen Abfall der Cortisol-Antworten zum Zeitpunkt t_1 für Trizyklika. Allerdings muss auch zwischen einmaliger Gabe des Medikaments und Langzeitwirkung unterschieden werden. Mirtazapin setzt nach Schüle et al. (2006) als Antagonist der zentralen 5-HT₂- und -H₁-Rezeptoren an und inhibiert den hypothalamischen CRH-Ausstoß. Das „Rebound“-Phänomen nach fünf Wochen erklärten die Autoren mit einer kompensatorischen Hochregulation der CRH-Rezeptoren der Hypophy-

se. Über die Remergilgruppe unserer Studie ließ sich aufgrund der zu kleinen Stichprobe (N = 2) zum Zeitpunkt t0 keine Aussage zum kompletten Therapieverlauf treffen.

Für die Speichelcortisol-Werte zeigte sich einzig bei Betrachtung aller drei Messzeitpunkte eine signifikante Verbesserung der Werte für die Noritren-Gruppe. Für die gesamte Gruppe zeigte sich keine Verbesserung der Cortisol-Werte. Weitere Studien finden ebenfalls keine Verbesserung der Morgen-Speichelcortisol-Werte depressiver Patienten im Therapieverlauf bzw. gesunder Kontrollpersonen nach sechstägiger Verabreichung von zwei Antidepressiva (Harmer et al., 2003; Hellweg et al., 2008). Speichelcortisol stellt einen im Gegensatz zum Dex/CRH basalen Cortisolwert dar, dessen Veränderung nicht konsistent mit einer Besserung der Psychopathologie im Verlauf der antidepressiven Therapie nachgewiesen ist (Harmer, Bhagwagar, Shelley, & Cowen, 2003).

12.3.3 Cortisol-Werte zu t1, initiale Cortisolibesserung und Therapieresponse

Entgegen der Erwartung zeigte sich kein Zusammenhang der Cortisol-Werte zu t1 bzw. der initialen Besserung der Cortisol-Werte mit der Besserung der depressiven Symptomatik nach vier- bzw. fünfwöchiger Behandlung. Bezüglich der Cortisol-Werte zu t1 zeigte sich einzig für die Noritren-Gruppe eine Korrelation der Max- und AUC-Cortisol-Werte zu t1 mit der Besserung der Symptomatik auf Trendniveau. Hier war eine höhere Cortisol-Antwort im Dex/CRH-Test zu t1 mit einer schlechten Therapieresponse assoziiert.

Prinzipiell ist der Nutzen eines einzelnen Dex/CRH-Tests in der Vorhersage des Therapieerfolgs und der Bestimmung des Nutzes der antidepressiven Therapie fraglich (Paslakis et al., 2010; Schüle, 2007). Von Ising et al. durchgeführte Studien deuteten auf einen Zusammenhang von niedrigen Cortisol-Werten zu Beginn der Therapie und einer besseren Therapieresponse nach mehrwöchiger antidepressiver Behandlung hin (Ising et al., 2007; Ising et al., 2005). Des Weiteren wurde eine Verbindung von früher Veränderung der HPA-Achsen-Reaktivität innerhalb der ersten zwei Wochen nach Therapiebeginn und der Therapieresponse mehrfach belegt (Ising et al., 2007; Ising et al., 2005; Schüle et al., 2009). Binder et al. (2009) konnten diesen eben genannten Zusammenhang nur für männliche Patienten belegen. Es ist allerdings zu beachten, dass Ising et al. (2007) im Gegensatz zu unserer Studie einen zwei- bis dreiwöchigen Zeitraum nach Behandlungsbeginn zugrunde legten, um das Therapieansprechen nach sechs Wochen vorhersagen zu können. Die Medikation könnte zu diesem Zeitpunkt bereits einen anderen Einfluss auf die Cortisol-Werte ausüben als nach einer einwöchigen Behandlung. Andere Studien hingegen konnten keinen Zusammenhang zwischen einem einzel-

nen Test und der späteren Therapieresponse belegen (Brouwer et al., 2006; Nickel et al., 2003; Schüle et al., 2003). Eine ältere Metaanalyse, die den prognostischen Wert des DST auf den Therapieerfolg untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass Baselinewerte im DST keinen guten prognostischen Wert haben, dass jedoch eine auch nach Einsetzen der Medikation anhaltende Nonsuppression im Test mit einer späteren Nonresponse assoziiert ist (Ribeiro et al., 1993).

Größere Effektstärken der Prä-Post-Cortisol-Werte waren in der Metaanalyse von McKay & Zakzanis (2010) mit einer längeren Therapiedauer assoziiert, woraus die Autoren schlussfolgerten, dass eine längere Dauer der Therapie zu einer stärkeren Verbesserung der depressiven Symptomatik führt. Die Hamilton-Skala stellt ein Messinstrument zu Erhebung der depressiven Symptomatik dar, während Cortisol-Werte einen Anteil der zugrundeliegenden biologischen Veränderungen widerspiegeln (Holsboer, 2000). Es kann vermutet werden, dass eine Verbesserung der HPA-Achsen-Reaktivität einer klinischen Besserung vorausgeht. Um diese Fragestellung umfassender beantworten zu können, wäre eine längere Erhebungsphase in der vorliegenden Arbeit sinnvoll gewesen. Entsprechend fanden Zobel et al. (2010) in ihrer Studie eine Assoziation der FKBP5-Genotypen mit der Normalisierung der HPA-Achsen-Reaktivität im Dex/CRH-Test, nicht aber mit der Verbesserung der klinischen Symptomatik, und schlussfolgerten, dass die untersuchten Genotypen einen Einfluss auf die Therapie-Response haben, da belegt wurde, dass die Veränderung der HPA-Achsen-Reaktivität als ein biologischer Parameter in der Vorhersage der Response dient (Holsboer Trachslers, Stohler, & Hatzinger, 1991).

Neben dem bereits aufgeführten Argument der kurzen Behandlungsdauer, die dazu geführt haben kann, dass keine Assoziation der initialen Cortisol-Werte bzw. der initialen Cortisolveränderung mit der Besserung der depressiven Symptomatik beobachtbar waren, stellten die Erhebungen der Zeitpunkte t1 bzw. t1-t0 lediglich Momentaufnahmen dar. Wichtiger sind die Veränderung der Cortisol-Werte und deren Assoziation zur depressiven Symptomatik. So veränderten sich beispielsweise die Cortisol-Werte unterschiedlich je nach Medikation im Therapieverlauf, und der hier gefundene Trend für das Noritren kann durch das sehr rasche Absinken der Cortisol-Werte initial nach Behandlungsbeginn erklärt werden. Bezüglich der Therapieresponse und der Cortisol-Daten wäre es hilfreich gewesen, zu wissen, ob die Patienten zum Zeitpunkt t0 mediziert oder unmediziert waren und welches Medikament sie vor dem Klinikaufenthalt einnahmen. Eine „Wash-Out“ Phase wurde in der vorliegenden Studie aufgrund des naturalistischen Designs jedoch nicht eingehalten.

Auffälligerweise veränderte sich die Cortisol-Antwort im Therapieverlauf in der Metaanalyse von McKay & Zakzanis (2010) nur bei 50 % der Responder, trotz klinischer Verbesserung all dieser Patienten. Schüle et al. (2007) fassten in ihrem Review zusammen, dass alle Studien, die eine Serie von Dex/CRH-Tests im Therapieverlauf durchführten, vergleichbare Cortisol-Werte von Respondern und Nonrespondern fanden und viele Patienten trotz einer klinischen Besserung immer noch eine Nonsuppression im Dex/CRH-Test aufwiesen. Nickel et al. (2003) bezeichneten die Cortisolbesserung als einen wichtigen, aber nicht hinreichenden Faktor in der klinischen Besserung und betonten den Einfluss anderer bisher unbekannter neurobiologischer Faktoren.

Insgesamt scheinen die Cortisol-Werte zu Beginn der Behandlung und die initiale Cortisolbesserung keine guten Indikatoren des späteren Therapieerfolgs zu sein. Deskriptiv zeigte sich in der vorliegenden Studie besonders von t1 zu t2 ein kontinuierliches Absinken der depressiven Symptomatik. Die Entwicklung der Cortisol-Werte des Dex/CRH-Tests schwankte allerdings je nach Medikationsgruppe. Zu t2 waren die Werte der Medikationsgruppen vergleichbar hoch. Die Schwankungen in den Cortisol-Werten zwischen den Medikationsgruppen während des Therapieverlaufs lassen besonders einen Nutzen der initialen Cortisolbesserung für die Vorhersage der Therapieresponse fragwürdig erscheinen.

12.3.4 Interaktion des 5-HTTLPR mit der Medikation und Therapieresponse

Anders als erwartet, zeigte sich die Veränderung der depressiven Symptomatik von t1 zu t2 in Abhängigkeit vom S-Allel nicht nur in der Cipramil-Gruppe, sondern nur in der großen Stichprobe, die mit drei verschiedenen Antidepressiva behandelt wurden. Unterteilt in die drei Medikationsgruppen zeigte sich kein Effekt mehr, allerdings besserte sich deskriptiv in jeder Gruppe der SS-Genotyp am wenigsten.

Bei der Betrachtung der Besserung der depressiven Symptomatik von t0 zu t2 zeigte sich in einer kleineren Stichprobe von 65 Personen nur in der Cipramil-Gruppe, nicht aber in der Noritren-Gruppe, eine Assoziation des L-Allels mit der Besserung der Symptomatik.

Die Assoziation des 5-HTTLPR wurde bisher nur für die Behandlung mit SSRI konsistent belegt. Zahlreiche Studien haben die Wirkung des 5-HTTLPR auf die Behandlung mit SSRI bei depressiven Patienten untersucht. Bei Patienten mit dem L/L-Genotyp des 5-HTTLPR wurde ein besseres bzw. schnelleres Ansprechen auf diverse SSRI gefunden (Arias, Catalan, Gasto, Gutierrez, & Fananas, 2003; Pollock et al., 2000; Ruhe et al., 2009; Smeraldi et al., 1998; Yu, Tsai, Chen, Lin, & Hong, 2002). Eine große Metaanalyse, die das Ansprechen auf SSRI mit-

tels der Hamilton-Depressions-Skala über 15 Studien hinweg untersuchte, belegte die Assoziation des L-Allels mit einer besseren Therapieresponse (Serretti et al., 2007). Allerdings haben auch Trizyklika und NaSSA einen Einfluss auf die serotonerge Wiederaufnahme, was erklären könnte, warum in der vorliegenden Studie in jeder Medikationsgruppe die SS-Genotyp-Träger deskriptiv das geringste Therapieansprechen zeigten. Eine 2010 erschienene Metaanalyse (M. J. Taylor et al., 2010) konnte die Assoziation des 5-HTTLPR mit der Therapieresponse allerdings nicht bestätigen. Es zeigte sich ein Effekt des 5-HTTLPR auf die Besserungsrate, jedoch nicht für die Untergruppe der unipolar depressiven Patienten. Allerdings muss angemerkt werden, dass hier, wie auch in vielen anderen Studien, noch die alte biallelische Einteilung verwendet wurde, die den Effekt von L_G und L_A gleichstellt. Andere Studien, die mit sehr großen Samples eine hohe Power haben, finden ebenfalls keinen Effekt des 5-HTTLPR auf die antidepressive Therapie mit unterschiedliche Antidepressiva (Baffa et al., 2010; Paddock et al., 2007). Taylor et al. (2010) merkten an, dass es eine große Variabilität in den Studien gibt, die nicht anhand der Charakteristik der Stichprobe erklärbar ist, da in den verschiedenen Zentren diagnostisch und medikamentös recht ähnlich vorgegangen wird.

Die vorliegende Studie belegte nur unter Einbezug des Zeitpunktes t_0 eine Assoziation des L-Allels des 5-HTTLPR mit einem besseren Therapieansprechen der Cipramil-Gruppe. Die Analyse der Zeitpunkte t_1 und t_2 zeigte für alle Medikationsgruppen den generellen Trend, dass SS-Genotyp-Träger schlechter auf die Therapie ansprachen als Träger mindestens eines S-Allels und belegte somit die Rolle des L-Allels in der Vorhersage des Therapieansprechens. Zukünftige Studien an unipolar Depressiven sollten darauf achten, auch die triallelische Version des 5-HTTLPR zu verwenden und an möglichst großen Stichproben diverse Antidepressiva zu testen. Taylor et al. (2010) führten zusätzlich mögliche Gen-Gen-Interaktionen oder Gen-Umwelt-Interaktionen an, die bei der Frage nach der Therapieresponse im Zusammenspiel mit dem 5-HTT nützlich sein könnten. Weitere Studien sind nötig, um zu bestimmen, ob sich die Genotypisierung des 5-HTTLPR in der Zukunft als nützliches Instrument bei der individuellen Behandlung der Depression und in der Vorhersage der Therapieresponse unter einer bestimmten Medikation erweisen könnte.

12.3.5 Hippocampusvolumen und Therapieresponse

Es gab in der vorliegenden Studie keine Korrelation des hippocampalen Volumens zu t_1 mit der Therapieresponse nach vierwöchiger Therapie.

Viele Studien belegen den Zusammenhang eines größeren hippocampalen Volumens mit der Therapieresponse und / oder der anhaltenden stabilen Remission depressiver Patienten (Frodl et al., 2004a; Hsieh et al., 2002; MacQueen, Yucel, Taylor, Macdonald, & Joffe, 2008; Vakili et al., 2000). Depressive Frauen, die auf eine achtwöchige Therapie mit Fluoxetin ansprachen, hatten größere rechte Hippocampi als die nichtrespondierenden Frauen (Vakili et al., 2000). Aus der Arbeit von Vakili et al (2000) ist nicht ersichtlich, zu welchem Zeitpunkt die MRT-Messung stattfand. Schon zu Beginn der Behandlung kann das hippocampale Volumen Aufschluss über das Therapieansprechen geben. Depressive Patienten, die nach achtwöchiger Therapie respondierten, hatten schon vor dem Beginn der antidepressiven Therapie größere Hippocampi (Kopf- und Schwanz-Region) als die Nonresponder (MacQueen, Yucel, Taylor, Macdonald, & Joffe, 2008). Frodl et al. (2004a) untersuchten depressive Patienten sowohl bei Aufnahme als auch nach einem Jahr und konnten bestätigen, dass die Nonresponder zu beiden Zeitpunkten kleinere Volumina hatten als die Responder. Auch nach einem 3-Jahres-Follow-Up konnten die Autoren diesen Zusammenhang noch belegen (Frodl et al., 2008a).

Zusammenfassend unterscheidet sich der Befund der vorliegenden Studie von Studien, die durchweg eine positive Assoziation des Hippocampusvolumens mit dem Therapieerfolg berichten. Im Gegensatz zu den oben aufgeführten Studien, die alle mindestens einen Zeitraum von acht Wochen zugrunde legten, war der in der vorliegenden Arbeit angesetzte Zeitraum mit vier Wochen eher kurz. Eventuell hat die zu t2 noch nicht vollständige Remission dazu geführt, dass keine Assoziation des Hippocampusvolumen zu t1 mit der depressiven Symptomatik zu t2 gefunden wurde. Die Feldstärke könnte auch hier, wie in der statistischen Analyse des Vergleichs der Volumina zwischen Patienten und Kontrollpersonen, zu Verzerrungen geführt haben. Eine statistische Analyse getrennt nach den zwei Feldstärken zeigte aber ebenfalls keine Assoziation der Therapieresponse mit dem hippocampalen Volumen. Insgesamt ist zu sagen, dass das hippocampale Volumen keinen Prädiktor für das Ansprechen auf eine vierwöchige antidepressive Therapie darstellt.

12.4 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit untersuchte biologische Korrelate der Depression und der Therapieresponse. Das Hauptanliegen bestand darin, einen Beitrag zur Identifikation und Charakterisierung genetisch determinierter biologischer Endophänotypen der Depression, die ein Bindeglied zwischen dem klinischen Phänotyp (der Symptomebene) und dem Genotyp der Erkrankung darstellen, zu leisten. Ins Auge gefasst wurden dabei besonders die von Zobel & Maier

(2004) als vielversprechend postulierten Phänotypen der HPA-Achsen-Dysregulation und der mit dem Serotoninhaushalt zusammenhängende Serotonin-Transporter-Polymorphismus 5-HTTLPR. Des Weiteren interessierte der Hippocampus, als eine für Gedächtnisprozesse zuständige Struktur, die eine Rolle in der beeinträchtigten Glukokortikoid-Feedbackschleife und den beeinträchtigten Gedächtnisleistungen depressiver Patienten spielt. Die Arbeit befasste sich mit drei Schwerpunkten: Erstens wurden Hypothesen über biologische Unterschiede von gesunden Kontrollpersonen und unipolar depressiven Patienten untersucht. Zweitens wurde die Interaktion der biologischen Parameter innerhalb der Patienten- und der Kontrollstichprobe analysiert. Drittens wurde der Frage nachgegangen, ob anhand der vorhandenen biologischen Parameter bereits zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (t_0) bzw. nach einer Woche antidepressiver Therapie (t_1) vorhergesagt werden kann, ob eine Besserung der depressiven Symptomatik nach vier bzw. fünf Wochen eintritt und welche Faktoren am besten die Response vorhersagen.

Insgesamt 220 unipolar depressive Patienten wurden mit 203 gesunden Kontrollpersonen verglichen. Strikte Einschlusskriterien bewirkten, dass diese Stichprobe ethnisch (kaukasisch) und diagnostisch sehr homogen war. Nur Patienten mit der Diagnose einer unipolaren Depression wurden eingeschlossen. Die Kontrollpersonen hatten aktuell oder in der Lebensgeschichte keine psychische Vorerkrankung. Teilnehmer beider Stichproben hatten zur Studienzeit keine sonstigen schweren körperlichen Erkrankungen und nahmen keine Medikamente ein, die die Cortisol-Antwort hätten beeinflussen können.

Erwartungsgemäß waren zwei der biologischen Faktoren im Patienten-Kontrollpersonen-Vergleich mit Depression assoziiert. Depressive Männer, besonders diejenigen mit mehreren depressiven Episoden, zeigten einen höheren Cortisolspiegel im Dex/CRH-Test zum Zeitpunkt t_0 im Vergleich zu Kontrollpersonen. Besonders für diese Analyse wurde auf ein sehr sauberes Matching geachtet, um einen verzerrenden Einfluss des Alters oder des Geschlechts ausschließen zu können. Ein verkleinertes hippocampales Volumen depressiver Patienten mit der ersten und depressiver Patienten mit mehreren depressiven Episoden konnte für den 1,5-Tesla-Scanner im Vergleich zu Kontrollpersonen belegt werden. Dieses Ergebnis für den 1,5-Tesla-Scanner deutete auf die Rolle eines verkleinerten Hippocampusvolumens in der Depressionsentstehung hin. Die Assoziation des S-Allels des 5-HTTLPR mit Depression konnten nicht belegt werden, obwohl die vorliegende Studie eine Teilstichprobe der Arbeit von Hoefgen et al. (2005) darstellt, die eine Assoziation des S-Allels mit Depression fanden. Die vorliegende Studie belegte gegenteilig, dass der SS-Genotyp innerhalb der Kontrollpersonen häufiger als erwartet vertreten war.

Bezüglich der Interaktion biologischer Parameter wurde eine Assoziation des S-Allels mit erhöhten Neurotizismuswerten in der Kontrollstichprobe für Männer und eine erhöhte Cortisol-Antwort im Dex/CRH-Test zu t1 bei depressiven Patienten gefunden. Zusätzlich bestand eine positive Korrelation der Cortisol-Werte mit den Neurotizismuswerten. Diese Befunde sind vielversprechend, da zurzeit noch unklar ist, über welchen Mechanismus der 5-HTTLPR mit Depression verbunden ist. Es wäre möglich, dass beide Konstrukte die Vulnerabilität der Depressionsentwicklung verdeutlichen, Neurotizismus als selbstberichtete, internale Stresssensitivität und Cortisol als biologisch-physiologischer Aspekt der Stressreaktivität. Die vorliegende Studie konnte diese Befunde nur für den Dex/CRH-Test belegen, nicht aber für das basale Speichelcortisol. Besonders die Messung von Cortisol unter Challenge-Bedingungen (hier dem Dex/CRH-Test) zu t0 stellte sich als sehr fruchtbar heraus. Im Gegensatz zu basalen Cortisol-Werten spiegeln Cortisol-Werte des Dex/CRH-Tests die Fähigkeit des Organismus, sich von einem Stressor zu erholen, wider.

Seit einiger Zeit wird untersucht, ob die Kombination von dem S-Allel des 5-HTTLPR und dem Erleben kritischer Lebensereignisse zur Entwicklung einer Depression im Sinne einer Gen-Umwelt-Interaktion führt (Caspi et al., 2003). Es wurde gefunden, dass S-Allel-Träger im Gegensatz zu L-Allel-Trägern häufig schon bei einer geringen Anzahl kritischer Lebensereignisse (KLE) mit einer erhöhten Depressionsschwere reagieren (Zalsman et al., 2006). Kürzlich erschienene Studien deuten auf ein Zusammenspiel des 5-HTTLPR mit dem Erleben kritischer Lebensereignisse auf die Ausprägung des Neurotizismus-Scores hin (Pluess et al., 2010; Vinberg, Mellerup, Andersen, Bennike, & Kessing, 2010). Künftige Studien sollten den Zusammenhang des 5-HTTLPR mit Neurotizismus und Cortisol-Antworten vor dem Hintergrund des Erlebens von KLE oder Traumata weiter unter Challenge-Bedingungen erforschen. Eine prospektive longitudinale Studie, die bis dahin gesunde Individuen untersucht und beobachtet, wie diese in Abhängigkeit vom Genotyp auf KLE reagieren und wie die genaue Interaktion von Neurotizismus, Cortisol, KLE und 5-HTTLPR im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Depression aussieht, bietet sich hier an. Einflüsse des Geschlechts, wie z.B. die hormonelle Verhütung und der Zykluszeitpunkt, sollten dabei intensiver beachtet werden. In der vorliegenden Studie korrelierten die Cortisol-Werte des Dex/CRH-Tests einzig bei Patienten mit mehreren depressiven Episoden mit dem Hippocampusvolumen. Diese Ergebnisse fügen sich in das Bild, wonach der Hippocampus unter der schädigenden Wirkung der Glukokortikoide leidet. Es scheint vielversprechend, weiter zu erforschen, ob sich diese Korrelation erst nach einer längeren Krankheitsdauer manifest zeigt, da dann die Glukokortikoid-Feedbackschleife stärker gestört und das hippocampale Volumen mehr geschrumpft ist als

zum Beginn der Erkrankung. Andere Studien, die die Assoziation von einem kleinen Hippocampus mit erhöhtem Cortisol belegten, untersuchten hauptsächlich chronisch Kranke wie Asthmatiker, die schon lange Kortikosteroide einnahmen, oder Depressive mit einer sehr langen Krankheitsdauer. Befunde, welche die Rolle eines verkleinerten Hippocampusvolumens im Zusammenhang mit einem Rückfall belegten, stärken die Theorie, dass ein kleiner Hippocampus maßgeblich an der gestörten Glukokortikoid-Feedbackschleife beteiligt ist und eine Rolle bei der anhaltenden Remission bzw. einem Rückfall spielt. Weitere Studien, die Depressive mit der ersten Episode und Depressive mit mehreren depressiven Episoden getrennt untersuchen, sind nötig, um diese Frage zu klären.

Die Assoziation des 5-HTTLPR mit dem Hippocampusvolumen wurde, wie erwartet, nicht gefunden. Da die Studienlage bisher sehr inkonsistent ist, betonen viele Autoren den Einfluss anderer Faktoren wie dem BDNF Val/Met Polymorphismus, die das hippocampale Volumen maßgeblich beeinflussen könnten.

Bezüglich des Therapieansprechens waren alle Medikamente gleich wirksam. Die depressive Symptomatik besserte sich im Therapieverlauf und korrelierte dabei in der gesamten Patientenstichprobe auf Trendniveau sowohl mit den Cortisol-Werten im Dex/CRH-Test als auch mit den basalen Cortisol-Werten, was die Theorie belegt, dass eine Normalisierung der HPA-Achsen-Hyperreagibilität mit der Besserung der depressiven Symptomatik assoziiert ist. Der Zeitpunkt t1 bzw. die initiale Cortisolbesserung zwischen t0 und t1 waren allerdings nicht mit der Besserung der depressiven Symptomatik nach der fünfwöchigen Therapie assoziiert. Einen prädiktiven Wert konnte somit einem einzelnen Dex/CRH-Test zu Beginn der Behandlung nicht zugeordnet werden, jedoch eine Korrelation der Cortisolbesserung mit der Besserung der Depression aufzeigt werden. Der 5-HTTLPR hatte einen Einfluss auf das Therapieansprechen, wobei sich Träger des SS-Genotyps am schlechtesten besserten. Interessanterweise wurde dieser Befund unabhängig von der Medikation in der Gesamtstichprobe der Patienten gefunden. Um den vermutlich kleinen Effekt des 5-HTTLPR auf die antidepressive Wirkung ausfindig zu machen, sind große Stichproben mit einer hohen Power nötig, die am besten diverse Antidepressiva im Therapieverlauf untersuchen. Würde sich herausstellen, dass der 5-HTTLPR unabhängig von der Medikation einen Einfluss auf das Therapieansprechen hat, wäre eine vorherige Bestimmung des Genotyps für die Auswahl des Antidepressivums nicht von großer Relevanz. Wesentlich wäre es dann, den wahrscheinlicheren Nonrespondern der Therapie ein auf sie zugeschnittenes Programm oder intensivere Unterstützung zukommen zu lassen, um der Nonresponse entgegen zu wirken.

Im Gegensatz zur aktuellen Studienlage konnten wir die Theorie zur Assoziation eines größeren Hippocampusvolumens und einem besseren Therapieansprechen nicht stützen. Prinzipiell ist anzumerken, dass der für diese Studie gewählte Zeitraum von fünf Wochen relativ kurz war. Künftige Studien sollten einen längeren Zeitraum zugrund legen, in dem zu bestimmten festgelegten Zeiten die Psychopathologie und weitere Parameter wie die Cortisol-Werte im Behandlungsverlauf dokumentiert werden.

Es zeigte sich, dass besonders weitere Studien zum 5-HTTLPR erfolgversprechend scheinen, da, trotz der fehlenden Assoziation zur Depression in der vorliegenden Studie, Einflüsse des 5-HTTLPR auf Neurotizismuswerte, Cortisol-Werte und die Besserung der depressiven Symptomatik unter antidepressiver Therapie belegt werden konnten. Auf der Suche nach genetischen Varianten und Endophänotypen der Depression scheinen die hier untersuchten Parameter Hippocampusvolumen, 5-HTTLPR und Cortisol vielversprechende Kandidaten zu sein.

Literaturverzeichnis

- Aben, I., Verhey, F., Lousberg, R., Lodder, J., & Honig, A. (2002). Validity of the beck depression inventory, hospital anxiety and depression scale, SCL-90, and hamilton depression rating scale as screening instruments for depression in stroke patients. *Psychosomatics*, 43(5), 386-393.
- Abramson, L. Y., Seligman, M. E., & Teasdale, J. D. (1978). Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *J Abnorm Psychol*, 87(1), 49-74.
- Akhondzadeh, S., Faraji, H., Sadeghi, M., Afkham, K., Fakhrzadeh, H., & Kamalipour, A. (2003). Double-blind comparison of fluoxetine and nortriptyline in the treatment of moderate to severe major depression. *J Clin Pharm Ther*, 28(5), 379-384.
- Altemus, M., Redwine, L., Leong, Y. M., Yoshikawa, T., Yehuda, R., Detera-Wadleigh, S., & Murphy, D. L. (1997). Reduced sensitivity to glucocorticoid feedback and reduced glucocorticoid receptor mRNA expression in the luteal phase of the menstrual cycle. *Neuropsychopharmacology*, 17(2), 100-109.
- Althaus, D. (2007). *Praxismanual Depression: Diagnostik und Therapie erfolgreich umsetzen*: Deutscher Ärzteverlag.
- Amico, F., Meisenzahl, E., Koutsouleris, N., Reiser, M., Moller, H. J., & Frodl, T. (2010). Structural MRI correlates for vulnerability and resilience to major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 36(1), 15-22.
- Anderson, I. M., & Tomenson, B. M. (1995). Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ*, 310(6992), 1433-1438.
- 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. *Int J Methods Psychiatr Res*, 12(1), 3-21.
- Anguelova, M., Benkelfat, C., & Turecki, G. (2003a). A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders. *Mol Psychiatry*, 8(6), 574-591.
- Anguelova, M., Benkelfat, C., & Turecki, G. (2003b). A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Mol Psychiatry*, 8(7), 646-653.
- Anseau, M., Demyttenaere, K., Heyrman, J., Migeotte, A., Leyman, S., & Mignon, A. (2009). Objective: remission of depression in primary care The Oreon Study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 19(3), 169-176.
- APA-Task-Force. (1987). The dexamethasone suppression test: an overview of its current status in psychiatry. *Am J Psychiatry*, 144(10), 1253-1262.
- 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(8), 696-701.
- Arias, B., Catalan, R., Gasto, C., Gutierrez, B., & Fananas, L. (2003). 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in a 12-weeks follow up study. *J Clin Psychopharmacol*, 23(6), 563-567.
- Armbruster, D., Mueller, A., Moser, D. A., Lesch, K. P., Brocke, B., & Kirschbaum, C. (2009). Interaction effect of D4 dopamine receptor gene and serotonin transporter

- promoter polymorphism on the cortisol stress response. *Behav Neurosci*, 123(6), 1288-1295.
- Asnis, G. M., Halbreich, U., Rabinovich, H., Ryan, N. D., Sachar, E. J., Nelson, B., Puig-Antich, J., & Novacenko, H. (1985). The cortisol response to desipramine in endogenous depressives and normal controls: preliminary findings. *Psychiatry Res*, 14(3), 225-233.
- 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(3-4), 290-294.
- Aubry, J. M., Jermann, F., Gex-Fabry, M., Bockhorn, L., Van der Linden, M., Gervasoni, N., Bertschy, G., Rossier, M. F., & Bondolfi, G. (2010). The cortisol awakening response in patients remitted from depression. *J Psychiatr Res*, 44(16), 1199-1204.
- Axelsson, D. A., Doraiswamy, P. M., McDonald, W. M., Boyko, O. B., Tupler, L. A., Patterson, L. J., Nemeroff, C. B., Ellinwood, E. H., Jr., & Krishnan, K. R. (1993). Hypercortisolemia and hippocampal changes in depression. *Psychiatry Res*, 47(2), 163-173.
- Baare, W. F., Vinberg, M., Knudsen, G. M., Paulson, O. B., Langkilde, A. R., Jernigan, T. L., & Kessing, L. V. (2010). Hippocampal volume changes in healthy subjects at risk of unipolar depression. *J Psychiatr Res*, 44(10), 655-662.
- Baffa, A., Hohoff, C., Baune, B. T., Muller-Tidow, C., Tidow, N., Freitag, C., Zwanzger, P., Deckert, J., Arolt, V., & Domschke, K. (2010). Norepinephrine and serotonin transporter genes: impact on treatment response in depression. *Neuropsychobiology*, 62(2), 121-131.
- Bagby, R. M., Ryder, A. G., Schuller, D. R., & Marshall, M. B. (2004). The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry*, 161(12), 2163-2177.
- Bardeleben, U., & Holsboer, F. (1989). Cortisol response to a combined dexamethasone-human corticotrophin-releasing hormone challenge in patients with depression. *J Neuroendocrinol*, 1(6), 485-488.
- Barden, N., Reul, J. M., & Holsboer, F. (1995). Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends Neurosci*, 18(1), 6-11.
- Barnes Nacoste, D. R., & Wise, E. H. (1991). The relationship among negative life events, cognitions, and depression within three generations. *Gerontologist*, 31(3), 397-403.
- Bearden, C. E., Glahn, D. C., Monkul, E. S., Barrett, J., Najt, P., Villarreal, V., & Soares, J. C. (2006). Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression. *Psychiatry Res*, 142(2-3), 139-150.
- Beck, A. T. (1963). Thinking and Depression. I. Idiosyncratic Content and Cognitive Distortions. *Arch Gen Psychiatry*, 9, 324-333.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Garbin, M. G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev*, 8, 77-100.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-571.
- Belanoff, J. K., Gross, K., Yager, A., & Schatzberg, A. F. (2001). Corticosteroids and cognition. *J Psychiatr Res*, 35(3), 127-145.
- Bell-McGinty, S., Butters, M. A., Meltzer, C. C., Greer, P. J., Reynolds, C. F., 3rd, & Becker, J. T. (2002). Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long-term neurobiological effects of illness duration. *Am J Psychiatry*, 159(8), 1424-1427.
- Bellivier, F., Henry, C., Szoke, A., Schurhoff, F., Nosten-Bertrand, M., Feingold, J., Launay, J. M., Leboyer, M., & Laplanche, J. L. (1998). Serotonin transporter gene polymorphisms in patients with unipolar or bipolar depression. *Neurosci Lett*, 255(3), 143-146.

- Berger, M., & van Calker, D. (2004). Affektive Störungen. In: Berger, M. (Hrsg.). Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie. München: Urban & Fischer.
- Beyer, J. L., & Krishnan, K. R. (2002). Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disord*, 4(2), 89-104.
- Bhagwagar, Z., & Cowen, P. J. (2008). 'It's not over when it's over': persistent neurobiological abnormalities in recovered depressed patients. *Psychol Med*, 38(3), 307-313.
- Bhagwagar, Z., Hafizi, S., & Cowen, P. J. (2003). Increase in concentration of waking salivary cortisol in recovered patients with depression. *Am J Psychiatry*, 160(10), 1890-1891.
- Bhagwagar, Z., Hafizi, S., & Cowen, P. J. (2005). Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology (Berl)*, 182(1), 54-57.
- Bibring, E. (1953). Das Problem der Depression. *Psyche* 6: 81-101.
- Bienvenu, O. J., Samuels, J. F., Costa, P. T., Reti, I. M., Eaton, W. W., & Nestadt, G. (2004). Anxiety and depressive disorders and the five-factor model of personality: a higher- and lower-order personality trait investigation in a community sample. *Depress Anxiety*, 20(2), 92-97.
- Binder, E. B., & Holsboer, F. (2006). Pharmacogenomics and antidepressant drugs. *Ann Med*, 38(2), 82-94.
- 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(1), 99-109.
- Bleuler, E. (1969). *Lehrbuch der Psychiatrie*. (11. Auflage). Berlin: Springer.
- Borkenau, P., & Ostendorf, F. (1993). NEO-Fünf-Faktoren Inventar (NEO-FFI) nach Costa und McCrae. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe.
- Bortz. (1993). *Statistik. Für Sozialwissenschaftler*. 4. Aufl. Berlin: Springer.
- Bouma, E., Riese, H., Nederhof, E., Ormel, H., & Oldehinkel, T. (2010). No Replication of Genotype Effect of 5-HTTLPR on Cortisol Response to Social Stress in Larger Adolescent Sample. *Biol Psychiatry*, 68(11), e33-34.
- Bowley, M. P., Drevets, W. C., Ongur, D., & Price, J. L. (2002). Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 52(5), 404-412.
- Bozina, N., Mihaljevic-Peles, A., Sagud, M., Jakovljevic, M., & Sertic, J. (2006). Serotonin transporter polymorphism in Croatian patients with major depressive disorder. *Psychiatr Danub*, 18(1-2), 83-89.
- Bozina, N., Peles, A. M., Sagud, M., Bilusic, H., & Jakovljevic, M. (2008). Association study of paroxetine therapeutic response with SERT gene polymorphisms in patients with major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*, 9(3), 190-197.
- Brakemeier, E. L., & Hautzinger, M. (2007). Kognitive Verhaltenstherapie (KVT). In: Bschor T (Hrsg) *Behandlungsmanual therapieresistente Depression*. Kohlhammer, Stuttgart.
- Brakemeier, E. L., Normann, C., & Berger, M. (2008). Ätiopathogenese der unipolaren Depression. Neurobiologische und psychosoziale Faktoren. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 51(4), 379-391.
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Anderson, G., Newcomer, J. W., & Charney, D. S. (2004a). Effects of glucocorticoids on declarative memory function in major depression. *Biol Psychiatry*, 55(8), 811-815.
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Vaccarino, V., & Charney, D. S. (2004b). Deficits in hippocampal and anterior cingulate functioning during verbal declarative memory encoding in midlife major depression. *Am J Psychiatry*, 161(4), 637-645.
- Briellmann, R. S., Pell, G. S., Wellard, R. M., Mitchell, L. A., Abbott, D. F., & Jackson, G. D. (2003). MR imaging of epilepsy: state of the art at 1.5 T and potential of 3 T. *Epileptic Disord*, 5(1), 3-20.

- Briellmann, R. S., Syngeniotis, A., & Jackson, G. D. (2001). Comparison of hippocampal volumetry at 1.5 tesla and at 3 tesla. *Epilepsia*, 42(8), 1021-1024.
- Brouwer, J. P., Appelhof, B. C., van Rossum, E. F., Koper, J. W., Fliers, E., Huyser, J., Schene, A. H., Tijssen, J. G., Van Dyck, R., Lamberts, S. W., Wiersinga, W. M., & Hoogendijk, W. J. (2006). Prediction of treatment response by HPA-axis and glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 31(10), 1154-1163.
- Brown, E. S., D, J. W., Frol, A., Bobadilla, L., Khan, D. A., Hanczyc, M., Rush, A. J., Fleckenstein, J., Babcock, E., & Cullum, C. M. (2004). Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy. *Biol Psychiatry*, 55(5), 538-545.
- Bruce, M. L. (2002). Psychosocial risk factors for depressive disorders in late life. *Biol Psychiatry*, 52(3), 175-184.
- Burgess, N., Maguire, E. A., & O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, 35(4), 625-641.
- Burke, H. M., Davis, M. C., Otte, C., & Mohr, D. C. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 30(9), 846-856.
- Caetano, S. C., Hatch, J. P., Brambilla, P., Sassi, R. B., Nicoletti, M., Mallinger, A. G., Frank, E., Kupfer, D. J., Keshavan, M. S., & Soares, J. C. (2004). Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Res*, 132(2), 141-147.
- Campbell, S., & MacQueen, G. (2006). An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 19(1), 25-33.
- Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., & MacQueen, G. M. (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 161(4), 598-607.
- Canli, T., & Lesch, K. P. (2007). Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci*, 10(9), 1103-1109.
- Carroll, B. J. (1982). The dexamethasone suppression test for melancholia. *Br J Psychiatry*, 140, 292-304.
- Carroll, B. J., Feinberg, M., Greden, J. F., Tarika, J., Alcala, A. A., Haskett, R. F., James, N. M., Kronfol, Z., Lohr, N., Steiner, M., de Vigne, J. P., & Young, E. (1981). A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry*, 38(1), 15-22.
- Casacalenda, N., Perry, J. C., & Looper, K. (2002). Remission in major depressive disorder: a comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. *Am J Psychiatry*, 159(8), 1354-1360.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389.
- Cervilla, J. A., Rivera, M., Molina, E., Torres-Gonzalez, F., Bellon, J. A., Moreno, B., de Dios Luna, J., Lorente, J. A., de Diego-Otero, Y., King, M., Nazareth, I., & Gutierrez, B. (2006). The 5-HTTLPR s/s genotype at the serotonin transporter gene (SLC6A4) increases the risk for depression in a large cohort of primary care attendees: the PRE-DICT-gene study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141B(8), 912-917.
- Chan, S. W., Goodwin, G. M., & Harmer, C. J. (2007). Highly neurotic never-depressed students have negative biases in information processing. *Psychol Med*, 37(9), 1281-1291.
- Chang, K. J., Kamel, I. R., Macura, K. J., & Bluemke, D. A. (2008). 3.0-T MR imaging of the abdomen: comparison with 1.5 T. *Radiographics*, 28(7), 1983-1998.

- Chen, M. C., Hamilton, J. P., & Gotlib, I. H. (2010). Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 67(3), 270-276.
- Chen, M. C., Joormann, J., Hallmayer, J., & Gotlib, I. H. (2009). Serotonin transporter polymorphism predicts waking cortisol in young girls. *Psychoneuroendocrinology*, 34(5), 681-686.
- Cherbuin, N., Windsor, T. D., Anstey, K. J., Maller, J. J., Meslin, C., & Sachdev, P. S. (2008). Hippocampal volume is positively associated with behavioural inhibition (BIS) in a large community-based sample of mid-life adults: the PATH through life study. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 3(3), 262-269.
- Chipman, P., Jorm, A. F., Prior, M., Sanson, A., Smart, D., Tan, X., & Easteal, S. (2007). No interaction between the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and childhood adversity or recent stressful life events on symptoms of depression: results from two community surveys. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144B(4), 561-565.
- Chorbov, V. M., Lobos, E. A., Todorov, A. A., Heath, A. C., Botteron, K. N., & Todd, R. D. (2007). Relationship of 5-HTTLPR genotypes and depression risk in the presence of trauma in a female twin sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144B(6), 830-833.
- Christiansen, A.-K. (2007). *Kritische Lebensereignisse- die Lebensereignisforschung und das Problem, Lebensereignisse zu klassifizieren*: GRIN Verlag.
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Geddes, J. R., Malvini, L., Signoretti, A., McGuire, H., Churchill, R., Nakagawa, A., & Barbui, C. (2008). Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 69(11), 1732-1742.
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Geddes, J. R., Higgins, J. P., Churchill, R., Watanabe, N., Nakagawa, A., Omori, I. M., McGuire, H., Tansella, M., & Barbui, C. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 373(9665), 746-758.
- Clarke, H., Flint, J., Attwood, A. S., & Munafò, M. R. (2010). Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: a meta-analysis. *Psychol Med*, 1-12.
- Coe, C. L., Kramer, M., Czeh, B., Gould, E., Reeves, A. J., Kirschbaum, C., & Fuchs, E. (2003). Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile rhesus monkeys. *Biol Psychiatry*, 54(10), 1025-1034.
- Coffey, C. E., Lucke, J. F., Saxton, J. A., Ratcliff, G., Unitas, L. J., Billig, B., & Bryan, R. N. (1998). Sex differences in brain aging: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol*, 55(2), 169-179.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd Edition. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.
- Colla, M., Kronenberg, G., Deuschle, M., Meichel, K., Hagen, T., Bohrer, M., & Heuser, I. (2007). Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. *J Psychiatr Res*, 41(7), 553-560.
- Collier, D. A., Stober, G., Li, T., Heils, A., Catalano, M., Di Bella, D., Arranz, M. J., Murray, R. M., Vallada, H. P., Bengel, D., Muller, C. R., Roberts, G. W., Smeraldi, E., Kirov, G., Sham, P., & Lesch, K. P. (1996). A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry*, 1(6), 453-460.
- Coppen, A. (1967). The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry*, 113(504), 1237-1264.
- Costa, P. T. J., & McCrae, R. R. (1985). *NEO: Five-Factor Personality Inventory*. Talahasee, FL: Psychological Assessment Resources.

- Cotter, D. R., Pariante, C. M., & Everall, I. P. (2001). Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. *Brain Res Bull*, 55(5), 585-595.
- Courchesne, E., Chisum, H. J., Townsend, J., Cowles, A., Covington, J., Egaas, B., Harwood, M., Hinds, S., & Press, G. A. (2000). Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology*, 216(3), 672-682.
- Cowen, P. J. (1990). A role for 5-HT in the action of antidepressant drugs. *Pharmacol Ther*, 46(1), 43-51.
- Cowen, P. J. (2008). Serotonin and depression: pathophysiological mechanism or marketing myth? *Trends Pharmacol Sci*, 29(9), 433-436.
- Coyne, J. C. (1976). Toward an interactional description of depression. *Psychiatry*, 39(1), 28-40.
- Croes, S., Merz, P., & Netter, P. (1993). Cortisol reaction in success and failure condition in endogenous depressed patients and controls. *Psychoneuroendocrinology*, 18(1), 23-35.
- Croom, K. F., Perry, C. M., & Plosker, G. L. (2009). Mirtazapine: a review of its use in major depression and other psychiatric disorders. *CNS Drugs*, 23(5), 427-452.
- Cuijpers, P., van Straten, A., Warmerdam, L., & Andersson, G. (2009). Psychotherapy versus the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Depress Anxiety*, 26(3), 279-288.
- Czeh, B., & Lucassen, P. J. (2007). What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 257(5), 250-260.
- Czeh, B., Simon, M., Schmelting, B., Hiemke, C., & Fuchs, E. (2006). Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*, 31(8), 1616-1626.
- David, S. P., Murthy, N. V., Rabiner, E. A., Munafo, M. R., Johnstone, E. C., Jacob, R., Walton, R. T., & Grasby, P. M. (2005). A functional genetic variation of the serotonin (5-HT) transporter affects 5-HT_{1A} receptor binding in humans. *J Neurosci*, 25(10), 2586-2590.
- Davison, G. C., & Neale, J. M. (1996). *Klinische Psychologie*. (4. überarb. Aufl.). Weinheim: PVU.
- De Jong, G. M., van Sonderen, E., & Emmelkamp, P. M. (1999). A comprehensive model of stress. the roles of experienced stress and neuroticism in explaining the stress-distress relationship. *Psychother Psychosom*, 68(6), 290-298.
- De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joels, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*, 19(3), 269-301.
- Dedovic, K., Engert, V., Duchesne, A., Lue, S. D., Andrews, J., Efanov, S. I., Beaudry, T., & Pruessner, J. C. (2010). Cortisol awakening response and hippocampal volume: vulnerability for major depressive disorder? *Biol Psychiatry*, 68(9), 847-853.
- Deuschle, M., Schweiger, U., Gotthardt, U., Weber, B., Korner, A., Schmider, J., Standhardt, H., Lammers, C. H., Krumm, B., & Heuser, I. (1998). The combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone stimulation test is more closely associated with features of diurnal activity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system than the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry*, 43(10), 762-766.
- Dhikav, V., & Anand, K. S. (2007). Is hippocampal atrophy a future drug target? *Med Hypotheses*, 68(6), 1300-1306.
- Dilling, H., Mombour, W., & Schmidt, M. (2008). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10)*. 6. Auflage. Bern: Huber.
- Dorado, P., Penas-Lledo, E. M., Gonzalez, A. P., Caceres, M. C., Cobaleda, J., & Llerena, A. (2007). Increased risk for major depression associated with the short allele of the sero-

- tonin transporter promoter region (5-HTTLPR-S) and the CYP2C9*3 allele. *Fundam Clin Pharmacol*, 21(4), 451-453.
- Dougherty, L. R., Klein, D. N., Congdon, E., Canli, T., & Hayden, E. P. (2010). Interaction between 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms on HPA axis reactivity in preschoolers. *Biol Psychol*, 83(2), 93-100.
- Du, L., Bakish, D., & Hrdina, P. D. (2000). Gender differences in association between serotonin transporter gene polymorphism and personality traits. *Psychiatr Genet*, 10(4), 159-164.
- Duden. (2006). *Deutsches Universalwörterbuch, 6. Überarbeitete Auflage*. Mannheim: Bibliographisches Institut.
- Durham, L. K., Webb, S. M., Milos, P. M., Clary, C. M., & Seymour, A. B. (2004). The serotonin transporter polymorphism, 5HTTLPR, is associated with a faster response time to sertraline in an elderly population with major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 174(4), 525-529.
- Eaton, W. W., Shao, H., Nestadt, G., Lee, H. B., Bienvenu, O. J., & Zandi, P. (2008). Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 65(5), 513-520.
- Edwards, K. M., & Mills, P. J. (2008). Effects of estrogen versus estrogen and progesterone on cortisol and interleukin-6. *Maturitas*, 61(4), 330-333.
- Edwards, S., Evans, P., Hucklebridge, F., & Clow, A. (2001). Association between time of awakening and diurnal cortisol secretory activity. *Psychoneuroendocrinology*, 26(6), 613-622.
- Eker, M. C., Kitis, O., Okur, H., Eker, O. D., Ozan, E., Isikli, S., Akarsu, N., & Gonul, A. S. (2010). Smaller Hippocampus Volume Is Associated with Short Variant of 5-HTTLPR Polymorphism in Medication-Free Major Depressive Disorder Patients. *Neuropsychobiology*, 63(1), 22-28.
- Eley, T. C., Sugden, K., Corsico, A., Gregory, A. M., Sham, P., McGuffin, P., Plomin, R., & Craig, I. W. (2004). Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol Psychiatry*, 9(10), 908-915.
- Erdfelder, E., Faul, F., & Buchner, A. (1996). GPOWER: A general power analysis program. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 28, 1-11.
- Fanselow, M. S. (2000). Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behav Brain Res*, 110(1-2), 73-81.
- Fava, M., & Kendler, K. S. (2000). Major depressive disorder. *Neuron*, 28(2), 335-341.
- Feder, A., Nestler, E. J., & Charney, D. S. (2009). Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci*, 10(6), 446-457.
- Feinn, R., Nellissery, M., & Kranzler, H. R. (2005). Meta-analysis of the association of a functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 133b(1), 79-84.
- Ferrari, E., Arcaini, A., Gornati, R., Pelanconi, L., Cravello, L., Fioravanti, M., Solerte, S. B., & Magri, F. (2000a). Pineal and pituitary-adrenocortical function in physiological aging and in senile dementia. *Exp Gerontol*, 35(9-10), 1239-1250.
- Ferrari, E., Fioravanti, M., Magri, F., & Solerte, S. B. (2000b). Variability of interactions between neuroendocrine and immunological functions in physiological aging and dementia of the Alzheimer's type. *Ann N Y Acad Sci*, 917, 582-596.
- Ferrari, E., Mirani, M., Barili, L., Falvo, F., Solerte, S. B., Cravello, L., Pini, L., & Magri, F. (2004). Cognitive and affective disorders in the elderly: a neuroendocrine study. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*(9), 171-182.
- Filipp, S.-H. (1995). *Ein allgemeines Modell für die Analyse kritischer Lebensereignisse*. In *Filipp, Sigrun-Heide (Hrsg., 1995). Kritische Lebensereignisse. 3.Auflage*. Weinheim: Beltz. S.293-319.

- Flory, J. D., Manuck, S. B., Ferrell, R. E., Dent, K. M., Peters, D. G., & Muldoon, M. F. (1999). Neuroticism is not associated with the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism. *Mol Psychiatry*, 4(1), 93-96.
- Fountoulakis, K. N., Gonda, X., Rihmer, Z., Fokas, C., & Iacovides, A. (2008). Revisiting the Dexamethasone Suppression Test in unipolar major depression: an exploratory study. *Ann Gen Psychiatry*, 7, 22.
- Freud, S. (1917). *Trauer und Melancholie. GW Bd.X, 7.Auflage*. S.Fischer Frankfurt.
- Frieboes, R. M., Sonntag, A., Yassouridis, A., Eap, C. B., Baumann, P., & Steiger, A. (2003). Clinical outcome after trimipramine in patients with delusional depression - a pilot study. *Pharmacopsychiatry*, 36(1), 12-17.
- Fries, E., Dettenborn, L., & Kirschbaum, C. (2009). The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *Int J Psychophysiol*, 72(1), 67-73.
- Friess, E., Schmid, D., Modell, S., Brunner, H., Lauer, C. J., Holsboer, F., & Ising, M. (2008). Dex/CRH-test response and sleep in depressed patients and healthy controls with and without vulnerability for affective disorders. *J Psychiatr Res*, 42(14), 1154-1162.
- Frisch, A., Postilnick, D., Rockah, R., Michaelovsky, E., Postilnick, S., Birman, E., Laor, N., Rauchverger, B., Kreinin, A., Poyurovsky, M., Schneidman, M., Modai, I., & Weizman, R. (1999). Association of unipolar major depressive disorder with genes of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Mol Psychiatry*, 4(4), 389-392.
- Frodl, T., Jager, M., Smajstrlova, I., Born, C., Bottlender, R., Palladino, T., Reiser, M., Moller, H. J., & Meisenzahl, E. M. (2008a). Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci*, 33(5), 423-430.
- Frodl, T., Koutsouleris, N., Bottlender, R., Born, C., Jager, M., Scupin, I., Reiser, M., Moller, H. J., & Meisenzahl, E. M. (2008b). Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry*, 65(10), 1156-1165.
- Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Zetzsche, T., Born, C., Groll, C., Jager, M., Leinsinger, G., Bottlender, R., Hahn, K., & Moller, H. J. (2002). Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry*, 159(7), 1112-1118.
- Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Zetzsche, T., Hohne, T., Banac, S., Schorr, C., Jager, M., Leinsinger, G., Bottlender, R., Reiser, M., & Moller, H. J. (2004a). Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry*, 65(4), 492-499.
- Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Zill, P., Baghai, T., Rujescu, D., Leinsinger, G., Bottlender, R., Schule, C., Zwanzger, P., Engel, R. R., Rupprecht, R., Bondy, B., Reiser, M., & Moller, H. J. (2004b). Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 61(2), 177-183.
- Frodl, T., Schule, C., Schmitt, G., Born, C., Baghai, T., Zill, P., Bottlender, R., Rupprecht, R., Bondy, B., Reiser, M., Moller, H. J., & Meisenzahl, E. M. (2007). Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 64(4), 410-416.
- Frodl, T., Zill, P., Baghai, T., Schule, C., Rupprecht, R., Zetzsche, T., Bondy, B., Reiser, M., Moller, H. J., & Meisenzahl, E. M. (2008c). Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the tri- and diallelic serotonin transporter polymorphism in major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147b(7), 1003-1007.
- Fromm, E. (1982). *Wege aus einer kranken Gesellschaft*, 10. Aufl. Frankfurt am Main: Ullstein, 1982, S. 193.
- Furlong, R. A., Ho, L., Walsh, C., Rubinsztein, J. S., Jain, S., Paykel, E. S., Easton, D. F., & Rubinsztein, D. C. (1998). Analysis and meta-analysis of two serotonin transporter

- gene polymorphisms in bipolar and unipolar affective disorders. *Am J Med Genet*, 81(1), 58-63.
- Gaspar, P., Cases, O., & Maroteaux, L. (2003). The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nat Rev Neurosci*, 4(12), 1002-1012.
- Geddes, J. R., Freemantle, N., Mason, J., Eccles, M. P., & Boynton, J. (2006). WITHDRAWN: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus other antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev*(3), Cd001851.
- Gelernter, J., Kranzler, H., Coccaro, E. F., Siever, L. J., & New, A. S. (1998). Serotonin transporter protein gene polymorphism and personality measures in African American and European American subjects. *Am J Psychiatry*, 155(10), 1332-1338.
- 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(6), 553-557.
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci*, 5(11), 1242-1247.
- Gold, S. M., Kern, K. C., O'Connor, M. F., Montag, M. J., Kim, A., Yoo, Y. S., Giesser, B. S., & Sicotte, N. L. (2010). Smaller cornu ammonis 2-3/dentate gyrus volumes and elevated cortisol in multiple sclerosis patients with depressive symptoms. *Biol Psychiatry*, 68(6), 553-559.
- Golomb, J., de Leon, M. J., Kluger, A., George, A. E., Tarshish, C., & Ferris, S. H. (1993). Hippocampal atrophy in normal aging. An association with recent memory impairment. *Arch Neurol*, 50(9), 967-973.
- Gonda, X. (2008). [The serotonin transporter gene and personality: association of the 5-HTTLPR s allele, anxiety, depression and affective temperaments]. *Orv Hetil*, 149(33), 1569-1573.
- Gonda, X., Fountoulakis, K. N., Juhasz, G., Rihmer, Z., Lazary, J., Laszik, A., Akiskal, H. S., & Bagdy, G. (2009). Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259(2), 106-113.
- Gonda, X., Rihmer, Z., Juhasz, G., Zsombok, T., & Bagdy, G. (2007). High anxiety and migraine are associated with the s allele of the 5HTTLPR gene polymorphism. *Psychiatry Res*, 149(1-3), 261-266.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14(1 Pt 1), 21-36.
- Goodyer, I. M., Bacon, A., Ban, M., Croudace, T., & Herbert, J. (2009). Serotonin transporter genotype, morning cortisol and subsequent depression in adolescents. *Br J Psychiatry*, 195(1), 39-45.
- Goodyer, I. M., Herbert, J., Tamplin, A., & Altham, P. M. (2000). First-episode major depression in adolescents. Affective, cognitive and endocrine characteristics of risk status and predictors of onset. *Br J Psychiatry*, 176, 142-149.
- Gotlib, I. H., Joormann, J., Minor, K. L., & Hallmayer, J. (2008). HPA axis reactivity: a mechanism underlying the associations among 5-HTTLPR, stress, and depression. *Biol Psychiatry*, 63(9), 847-851.
- Gottesman, II, & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160(4), 636-645.
- Gould, E., Tanapat, P., McEwen, B. S., Flugge, G., & Fuchs, E. (1998). Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(6), 3168-3171.

- Greenberg, B. D., Li, Q., Lucas, F. R., Hu, S., Sirota, L. A., Benjamin, J., Lesch, K. P., Harmer, D., & Murphy, D. L. (2000). Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *Am J Med Genet*, 96(2), 202-216.
- Greenberg, D. L., Payne, M. E., MacFall, J. R., Steffens, D. C., & Krishnan, R. R. (2008). Hippocampal volumes and depression subtypes. *Psychiatry Res*, 163(2), 126-132.
- Grunblatt, E., Loffler, C., Zehetmayer, S., Jungwirth, S., Tragl, K. H., Riederer, P., & Fischer, P. (2006). Association study of the 5-HTTLPR polymorphism and depression in 75-Year-Old nondemented subjects from the Vienna Transdanube Aging (VITA) study. *J Clin Psychiatry*, 67(9), 1373-1378.
- Haase, J., Killian, A. M., Magnani, F., & Williams, C. (2001). Regulation of the serotonin transporter by interacting proteins. *Biochem Soc Trans*, 29(Pt 6), 722-728.
- Hackert, V. H., den Heijer, T., Oudkerk, M., Koudstaal, P. J., Hofman, A., & Breteler, M. M. (2002). Hippocampal head size associated with verbal memory performance in nondemented elderly. *Neuroimage*, 17(3), 1365-1372.
- Halbreich, U., Asnis, G. M., Zumoff, B., Nathan, R. S., & Shindeldecker, R. (1984). Effect of age and sex on cortisol secretion in depressives and normals. *Psychiatry Res*, 13(3), 221-229.
- Halligan, S. L., Herbert, J., Goodyer, I., & Murray, L. (2007). Disturbances in morning cortisol secretion in association with maternal postnatal depression predict subsequent depressive symptomatology in adolescents. *Biol Psychiatry*, 62(1), 40-46.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 23, 56-62.
- Harmer, C. J., Bhagwagar, Z., Shelley, N., & Cowen, P. J. (2003). Contrasting effects of citalopram and reboxetine on waking salivary cortisol. *Psychopharmacology (Berl)*, 167(1), 112-114.
- Harmer, C. J., Shelley, N. C., Cowen, P. J., & Goodwin, G. M. (2004). Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *Am J Psychiatry*, 161(7), 1256-1263.
- Haskett, R. F. (1985). Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome. *Am J Psychiatry*, 142(8), 911-916.
- Hatzinger, M., Hemmeter, U. M., Baumann, K., Brand, S., & Holsboer Trachsler, E. (2002). The combined DEX-CRH test in treatment course and long-term outcome of major depression. *J Psychiatr Res*, 36(5), 287-297.
- Hauner, K. K., Adam, E. K., Mineka, S., Doane, L. D., DeSantis, A. S., Zinbarg, R., Craske, M., & Griffith, J. W. (2008). Neuroticism and introversion are associated with salivary cortisol patterns in adolescents. *Psychoneuroendocrinology*, 33(10), 1344-1356.
- Hauser, J., Leszczynska, A., Samochowiec, J., Czernski, P. M., Ostapowicz, A., Chlopocka, M., Horodnicki, J., & Rybakowski, J. K. (2003). Association analysis of the insertion/deletion polymorphism in serotonin transporter gene in patients with affective disorder. *Eur Psychiatry*, 18(3), 129-132.
- Hautzinger, M. (1996). Depression. In J. Margraf (Hrsg.), *Lehrbuch der Verhaltenstherapie*. Band 2. S.121-133. Berlin: Springer.
- Hautzinger, M. (2005). Kognitive Verhaltenstherapie. In: Bauer M, Berghöfer A, Adli M (Hrsg) *Akute und therapieresistente Depressionen*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S. 433-444.
- Hautzinger, M., Bailer, H., Worall, & Keller, F. (1994). Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch. Göttingen: Huber.

- Hautzinger, M., & de Jong-Meyer, R. (2002). Depressionen. In: Reinecker, H. (Hrsg.) *Lehrbuch der klinischen Psychologie und Psychotherapie. Modelle psychischer Störungen*. Göttingen: Hogrefe.
- Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stober, G., Riederer, P., Bengel, D., & Lesch, K. P. (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, 66(6), 2621-2624.
- Heine, V. M., Maslam, S., Zareno, J., Joels, M., & Lucassen, P. J. (2004). Suppressed proliferation and apoptotic changes in the rat dentate gyrus after acute and chronic stress are reversible. *Eur J Neurosci*, 19(1), 131-144.
- Hellweg, R., Ziegenhorn, A., Heuser, I., & Deuschle, M. (2008). Serum concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in depressed patients before and after antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry*, 41(2), 66-71.
- Henkel, V., Seemuller, F., Obermeier, M., Adli, M., Bauer, M., Mundt, C., Brieger, P., Laux, G., Bender, W., Heuser, I., Zeiler, J., Gaebel, W., Mayr, A., Moller, H. J., & Riedel, M. (2009). Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? --Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *J Affect Disord*, 115(3), 439-449.
- 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(3), 215-229.
- Heuser, I. (1998). Anna-Monika-Prize paper. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in depression. *Pharmacopsychiatry*, 31(1), 10-13.
- Heuser, I., Deuschle, M., Luppä, P., Schweiger, U., Standhardt, H., & Weber, B. (1998). Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(9), 3130-3133.
- Heuser, I., Gotthardt, U., Schweiger, U., Schmider, J., Lammers, C. H., Dettling, M., & Holsboer, F. (1994a). Age-associated changes of pituitary-adrenocortical hormone regulation in humans: importance of gender. *Neurobiol Aging*, 15(2), 227-231.
- Heuser, I., 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(1), 93-99.
- Heuser, I., Yassouridis, A., & Holsboer, F. (1994b). The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*, 28(4), 341-356.
- Hickie, I., Naismith, S., Ward, P. B., Turner, K., Scott, E., Mitchell, P., Wilhelm, K., & Parker, G. (2005). Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. *Br J Psychiatry*, 186, 197-202.
- Hickie, I., Naismith, S. L., Ward, P. B., Scott, E. M., Mitchell, P. B., Schofield, P. R., Scimone, A., Wilhelm, K., & Parker, G. (2007). Serotonin transporter gene status predicts caudate nucleus but not amygdala or hippocampal volumes in older persons with major depression. *J Affect Disord*, 98(1-2), 137-142.
- Hoefgen, B., Schulze, T. G., Ohlraun, S., von Widdern, O., Hofels, S., Gross, M., Heidmann, V., Kovalenko, S., Eckermann, A., Kolsch, H., Metten, M., Zobel, A., Becker, T., Nothen, M. M., Propping, P., Heun, R., Maier, W., & Rietschel, M. (2005). The power of sample size and homogenous sampling: association between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 57(3), 247-251.

- Hoehe, M. R., Wendel, B., Grunewald, I., Chiaroni, P., Levy, N., Morris-Rosendahl, D., Macher, J. P., Sander, T., & Crocq, M. A. (1998). Serotonin transporter (5-HTT) gene polymorphisms are not associated with susceptibility to mood disorders. *Am J Med Genet*, 81(1), 1-3.
- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477-501.
- Holsboer, F., & Barden, N. (1996). Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev*, 17(2), 187-205.
- Holsboer, F., von Bardeleben, U., Wiedemann, K., Muller, O. A., & Stalla, G. K. (1987). Serial assessment of corticotropin-releasing hormone response after dexamethasone in depression. Implications for pathophysiology of DST nonsuppression. *Biol Psychiatry*, 22(2), 228-234.
- Holsboer Trachsler, E., Stohler, R., & Hatzinger, M. (1991). Repeated administration of the combined dexamethasone-human corticotropin releasing hormone stimulation test during treatment of depression. *Psychiatry Res*, 38(2), 163-171.
- Horschitz, S., Hummerich, R., & Schloss, P. (2001). Structure, function and regulation of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) transporter. *Biochem Soc Trans*, 29(Pt 6), 728-732.
- Hoschl, C., & Hajek, T. (2001). Hippocampal damage mediated by corticosteroids--a neuropsychiatric research challenge. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 251 Suppl 2, Ii81-88.
- Hsieh, M. H., McQuoid, D. R., Levy, R. M., Payne, M. E., MacFall, J. R., & Steffens, D. C. (2002). Hippocampal volume and antidepressant response in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, 17(6), 519-525.
- Hu, X., Oroszi, G., Chun, J., Smith, T. L., Goldman, D., & Schuckit, M. A. (2005). An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to alcohol and the alcoholism risk. *Alcohol Clin Exp Res*, 29(1), 8-16.
- Huezo-Diaz, P., Uher, R., Smith, R., Rietschel, M., Henigsberg, N., Marusic, A., Mors, O., Maier, W., Hauser, J., Souery, D., Placentino, A., Zobel, A., Larsen, E. R., Czernski, P. M., Gupta, B., Hoda, F., Perroud, N., Farmer, A., Craig, I., Aitchison, K. J., & McGuffin, P. (2009). Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry*, 195(1), 30-38.
- Huska, M. T., Catalano, G., & Catalano, M. C. (2007). Serotonin syndrome associated with the use of escitalopram. *CNS Spectr*, 12(4), 270-274.
- 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(1), 47-54.
- Ising, M., Kunzel, H. E., Binder, E. B., Nickel, T., Modell, S., & Holsboer, F. (2005). The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29(6), 1085-1093.
- Jabbi, M., Korf, J., Kema, I. P., Hartman, C., van der Pompe, G., Minderaa, R. B., Ormel, J., & den Boer, J. A. (2007). Convergent genetic modulation of the endocrine stress response involves polymorphic variations of 5-HTT, COMT and MAOA. *Mol Psychiatry*, 12(5), 483-490.
- 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). *Psychol Med*, 34(4), 597-611.
- Jiang, X., Wang, J., Luo, T., & Li, Q. (2009). Impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its feedback regulation in serotonin transporter knockout mice. *Psychoneuroendocrinology*, 34(3), 317-331.

- Judd, L. L., Paulus, M. J., Schettler, P. J., Akiskal, H. S., Endicott, J., Leon, A. C., Maser, J. D., Mueller, T., Solomon, D. A., & Keller, M. B. (2000). Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry*, 157(9), 1501-1504.
- Juruena, M. F., Cleare, A. J., & Pariante, C. M. (2004). [The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression]. *Rev Bras Psiquiatr*, 26(3), 189-201.
- Kajantie, E., & Phillips, D. I. (2006). The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 31(2), 151-178.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (2000). *Disorders of Mood: Depression, Mania, and Anxiety Disorders*. In Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (Hrsg.), *Principles of Neural Science*. 4. Auflage. New York: McGraw-Hill.
- Kang, R. H., Wong, M. L., Choi, M. J., Paik, J. W., & Lee, M. S. (2007). Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and mirtazapine antidepressant response in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31(6), 1317-1321.
- Kato, M., & Serretti, A. (2010). Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 15(5), 473-500.
- Kato, T. (2007). Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 61(1), 3-19.
- Katz, M. M., Koslow, S. H., Maas, J. W., Frazer, A., Bowden, C. L., Casper, R., Croughan, J., Kocsis, J., & Redmond, E., Jr. (1987). The timing, specificity and clinical prediction of tricyclic drug effects in depression. *Psychol Med*, 17(2), 297-309.
- Katzman, M. A., Tricco, A. C., McIntosh, D., Filteau, M. J., Bleau, P., Chokka, P. R., Kjernisted, K. D., Mok, H., & Pham, B. (2007). Paroxetine versus placebo and other agents for depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 68(12), 1845-1859.
- Kaymak, S. U., Demir, B., Senturk, S., Tatar, I., Aldur, M. M., & Ulug, B. (2010). Hippocampus, glucocorticoids and neurocognitive functions in patients with first-episode major depressive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 260(3), 217-223.
- Keller, M. B., Lavori, P. W., Mueller, T. I., Endicott, J., Coryell, W., Hirschfeld, R. M., & Shea, T. (1992). Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 49(10), 809-816.
- Kendler, K. S., Gatz, M., Gardner, C. O., & Pedersen, N. L. (2006). Personality and major depression: a Swedish longitudinal, population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry*, 63(10), 1113-1120.
- Kendler, K. S., Karkowski, L. M., & Prescott, C. A. (1998). Stressful life events and major depression: risk period, long-term contextual threat, and diagnostic specificity. *J Nerv Ment Dis*, 186(11), 661-669.
- Kennedy, N., Abbott, R., & Paykel, E. S. (2004). Longitudinal syndromal and sub-syndromal symptoms after severe depression: 10-year follow-up study. *Br J Psychiatry*, 184, 330-336.
- Kennedy, S. H., Andersen, H. F., & Lam, R. W. (2006). Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*, 31(2), 122-131.
- Kennedy, S. H., Andersen, H. F., & Thase, M. E. (2009). Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 25(1), 161-175.

- Kerlik, J., Penesova, A., Vlcek, M., Imrich, R., Vogeser, M., & Radikova, Z. (2010). Comparison of salivary cortisol and calculated free plasma cortisol during low-dose ACTH test in healthy subjects. *Clin Biochem*, 43(9), 764-767.
- Kessing, L. V., Andersen, P. K., & Mortensen, P. B. (1998). Predictors of recurrence in affective disorder. A case register study. *J Affect Disord*, 49(2), 101-108.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E., & Wang, P. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289(23), 3095-3105.
- Kim, D. K., Lim, S. W., Lee, S., Sohn, S. E., Kim, S., Hahn, C. G., & Carroll, B. J. (2000). Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport*, 11(1), 215-219.
- Kim, H., Lim, S. W., Kim, S., Kim, J. W., Chang, Y. H., Carroll, B. J., & Kim, D. K. (2006). Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in Koreans with late-life depression. *Jama*, 296(13), 1609-1618.
- Kim, J. J., & Diamond, D. M. (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci*, 3(6), 453-462.
- Kim, J. M., Stewart, R., Kim, S. W., Yang, S. J., Shin, I. S., Kim, Y. H., & Yoon, J. S. (2007). Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biol Psychiatry*, 62(5), 423-428.
- Kirchheiner, J., Nickchen, K., Sasse, J., Bauer, M., Roots, I., & Brockmoller, J. (2007). A 40-basepair VNTR polymorphism in the dopamine transporter (DAT1) gene and the rapid response to antidepressant treatment. *Pharmacogenomics J*, 7(1), 48-55.
- Kirschbaum, C., Klauer, T., Filipp, S. H., & Hellhammer, D. H. (1995). Sex-specific effects of social support on cortisol and subjective responses to acute psychological stress. *Psychosom Med*, 57(1), 23-31.
- 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(2), 154-162.
- Kirschbaum, C., Schommer, N., Federenko, I., Gaab, J., Neumann, O., Oellers, M., Rohleder, N., Untiedt, A., Hanker, J., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1996). Short-term estradiol treatment enhances pituitary-adrenal axis and sympathetic responses to psychosocial stress in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab*, 81(10), 3639-3643.
- Kiyohara, C., & Yoshimasu, K. (2010). Association between major depressive disorder and a functional polymorphism of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) transporter gene: a meta-analysis. *Psychiatr Genet*, 20(2), 49-58.
- Knoops, A. J., Gerritsen, L., van der Graaf, Y., Mali, W. P., & Geerlings, M. I. (2010). Basal hypothalamic pituitary adrenal axis activity and hippocampal volumes: the SMART-Medea study. *Biol Psychiatry*, 67(12), 1191-1198.
- Knorr, U., Vinberg, M., Kessing, L. V., & Wetterslev, J. (2010). Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 35(9), 1275-1286.
- Komesaroff, P. A., Esler, M. D., & Sudhir, K. (1999). Estrogen supplementation attenuates glucocorticoid and catecholamine responses to mental stress in perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(2), 606-610.
- Kraaij, V., Arensman, E., & Spinhoven, P. (2002). Negative life events and depression in elderly persons: a meta-analysis. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 57(1), P87-94.
- Kraepelin, E. (1913). *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Achte, vollständig umgearbeitete Auflage. III. Band. Klinische Psychiatrie. II. Teil.* Barth Verlag, Leipzig

- Kronmuller, K. T., Pantel, J., Gotz, B., Kohler, S., Victor, D., Mundt, C., Magnotta, V. A., Giesel, F., Essig, M., & Schroder, J. (2008a). Life events and hippocampal volume in first-episode major depression. *J Affect Disord*, 110(3), 241-247.
- Kronmuller, K. T., Pantel, J., Kohler, S., Victor, D., Giesel, F., Magnotta, V. A., Mundt, C., Essig, M., & Schroder, J. (2008b). Hippocampal volume and 2-year outcome in depression. *Br J Psychiatry*, 192(6), 472-473.
- Kronmuller, K. T., Schroder, J., Kohler, S., Gotz, B., Victor, D., Unger, J., Giesel, F., Magnotta, V., Mundt, C., Essig, M., & Pantel, J. (2009). Hippocampal volume in first episode and recurrent depression. *Psychiatry Res*, 174(1), 62-66.
- Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H., & Wust, S. (2009). Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 2-18.
- Kudielka, B. M., & Kirschbaum, C. (2003). Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology*, 28(1), 35-47.
- Kudielka, B. M., & Kirschbaum, C. (2005). Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol*, 69(1), 113-132.
- Kumar, A., Alcsér, K., Grunhaus, L., & Greden, J. F. (1986). Relationships of the dexamethasone suppression test to clinical severity and degree of melancholia. *Biol Psychiatry*, 21(5-6), 436-444.
- Kunugi, H., Hattori, M., Kato, T., Tatsumi, M., Sakai, T., Sasaki, T., Hirose, T., & Nanko, S. (1997). Serotonin transporter gene polymorphisms: ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry*, 2(6), 457-462.
- Kunugi, H., Ida, I., Owashi, T., Kimura, M., Inoue, Y., Nakagawa, S., Yabana, T., Urushibara, T., Kanai, R., Aihara, M., Yuuki, N., Otsubo, T., Oshima, A., Kudo, K., Inoue, T., Kitaichi, Y., Shirakawa, O., Isogawa, K., Nagayama, H., Kamijima, K., Nanko, S., Kanba, S., Higuchi, T., & Mikuni, M. (2006). Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a Multicenter Study. *Neuropsychopharmacology*, 31(1), 212-220.
- Kunugi, H., Urushibara, T., & Nanko, S. (2004). Combined DEX/CRH test among Japanese patients with major depression. *J Psychiatr Res*, 38(2), 123-128.
- Kunz-Ebrecht, S. R., Kirschbaum, C., Marmot, M., & Steptoe, A. (2004). Differences in cortisol awakening response on work days and weekends in women and men from the Whitehall II cohort. *Psychoneuroendocrinology*, 29(4), 516-528.
- 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 in-patients, measured by the Dex-CRH test. *Neuropsychopharmacology*, 28(12), 2169-2178.
- Lahr, D., Beblo, T., & Hartje, W. (2007). Cognitive performance and subjective complaints before and after remission of major depression. *Cogn Neuropsychiatry*, 12(1), 25-45.
- Lasky-Su, J. A., Faraone, S. V., Glatt, S. J., & Tsuang, M. T. (2005). Meta-analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene and affective disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 133B(1), 110-115.
- Laucht, M., Treutlein, J., Blomeyer, D., Buchmann, A. F., Schmid, B., Becker, K., Zimmermann, U. S., Schmidt, M. H., Esser, G., Rietschel, M., & Banaschewski, T. (2009). Interaction between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and environmental adversity for mood and anxiety psychopathology: evidence from a high-risk community sample of young adults. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12(6), 737-747.

- Laughlin, G. A., & Barrett Connor, E. (2000). Sexual dimorphism in the influence of advanced aging on adrenal hormone levels: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(10), 3561-3568.
- Laux, G. (1996). Affektive Störungen. In H. J. Möller, G. Laux und A. Deister. *Psychiatrie*. S. 58-96. Stuttgart:Hippokrates-Verlag.
- Lawhorne, L. (2005). Depression in the older adult. *Prim Care*, 32(3), 777-792.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer-Verlag.
- Leentjens, A. F., Verhey, F. R., Lousberg, R., Spitsbergen, H., & Wilmlink, F. W. (2000). The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 15(7), 644-649.
- Leon Carrion, J., Atutxa, A. M., Mangas, M. A., Soto Moreno, A., Pumar, A., Leon Justel, A., Martin Rodriguez, J. F., Venegas, E., Dominguez Morales, M. R., & Leal Cerro, A. (2009). A clinical profile of memory impairment in humans due to endogenous glucocorticoid excess. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 70(2), 192-200.
- Lesch, K. P. (2001). Serotonergic gene expression and depression: implications for developing novel antidepressants. *J Affect Disord*, 62(1-2), 57-76.
- Lesch, K. P., Balling, U., Gross, J., Strauss, K., Wolozin, B. L., Murphy, D. L., & Riederer, P. (1994). Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect*, 95(2), 157-162.
- Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., Benjamin, J., Muller, C. R., Hamer, D. H., & Murphy, D. L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274(5292), 1527-1531.
- Lesch, K. P., & Gutknecht, L. (2005). Pharmacogenetics of the serotonin transporter. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29(6), 1062-1073.
- Levinson, D. F. (2006). The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry*, 60(2), 84-92.
- Levy-Reis, I., Gonzalez-Atavales, J. B., D.S. King, French, J. A., Alsop, D. C., & Detre, J. A. (2000). Hippocampal Imaging and Volumetry in Temporal Lobe Epilepsy at 1.5 and 4.0 Tesla. *Proc Intl Soc Magn Reson Med*, 8, 15-15.
- Lewinsohn, P. M., Youngren, M. A., & Grosscup, S. J. (1979). Reinforcement and depression. In: Depue RA (Hrsg.) *The psychobiology of depressive disorders*. Academic. New York, pp 291-319.
- Li, D., & He, L. (2007). Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. *Mol Psychiatry*, 12(1), 47-54.
- Li, Q., Wichems, C., Heils, A., Van De Kar, L. D., Lesch, K. P., & Murphy, D. L. (1999). Reduction of 5-hydroxytryptamine (5-HT)(1A)-mediated temperature and neuroendocrine responses and 5-HT(1A) binding sites in 5-HT transporter knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 291(3), 999-1007.
- Linden, M., & Westram, A. (2010). Prescribing a sedative antidepressant for patients at work or on sick leave under conditions of routine care. *Pharmacopsychiatry*, 43(1), 1-6.
- Lotrich, F. E., & Pollock, B. G. (2004). Meta-analysis of serotonin transporter polymorphisms and affective disorders. *Psychiatr Genet*, 14(3), 121-129.
- Lovallo, W. R., Farag, N. H., Vincent, A. S., Thomas, T. L., & Wilson, M. F. (2006). Cortisol responses to mental stress, exercise, and meals following caffeine intake in men and women. *Pharmacol Biochem Behav*, 83(3), 441-447.
- Lupien, S. J., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N. P., Thakur, M., McEwen, B. S., Hauger, R. L., & Meaney, M. J. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci*, 1(1), 69-73.

- Luz, C., Dornelles, F., Preissler, T., Collaziol, D., da Cruz, I. M., & Bauer, M. E. (2003). Impact of psychological and endocrine factors on cytokine production of healthy elderly people. *Mech Ageing Dev*, 124(8-9), 887-895.
- Maas, D. W., Westendorp, R. G., & van der Mast, R. C. (2008). Immunactivatie en depressie bij ouderen. *Ned Tijdschr Geneesk*, 152(25), 1413-1417.
- MacGillivray, S., Arroll, B., Hatcher, S., Ogston, S., Reid, I., Sullivan, F., Williams, B., & Crombie, I. (2003). Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 326(7397), 1014.
- MacLulich, A. M., Deary, I. J., Starr, J. M., Ferguson, K. J., Wardlaw, J. M., & Seckl, J. R. (2005). Plasma cortisol levels, brain volumes and cognition in healthy elderly men. *Psychoneuroendocrinology*, 30(5), 505-515.
- MacMaster, F. P., Mirza, Y., Szeszko, P. R., Kmiecik, L. E., Easter, P. C., Taormina, S. P., Lynch, M., Rose, M., Moore, G. J., & Rosenberg, D. R. (2008). Amygdala and hippocampal volumes in familial early onset major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 63(4), 385-390.
- MacQueen, G. M., Campbell, S., McEwen, B. S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R. T., Nahmias, C., & Young, L. T. (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(3), 1387-1392.
- MacQueen, G. M., & Frodl, T. (2010). The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Mol Psychiatry*, 1-13.
- MacQueen, G. M., Yucel, K., Taylor, V. H., Macdonald, K., & Joffe, R. (2008). Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 64(10), 880-883.
- Magarinos, A. M., McEwen, B. S., Flugge, G., & Fuchs, E. (1996). Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J Neurosci*, 16(10), 3534-3540.
- Maier, W. (2004). [Genetics of depression. Current knowledge and perspectives]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 47(5), 487-492.
- Mangold, D. L., & Wand, G. S. (2006). Cortisol and adrenocorticotrophic hormone responses to naloxone in subjects with high and low neuroticism. *Biol Psychiatry*, 60(8), 850-855.
- Mannie, Z. N., Harmer, C. J., & Cowen, P. J. (2007). Increased waking salivary cortisol levels in young people at familial risk of depression. *Am J Psychiatry*, 164(4), 617-621.
- Markopoulou, K., Papadopoulos, A., Juruena, M. F., Poon, L., Pariante, C. M., & Cleare, A. J. (2009). The ratio of cortisol/DHEA in treatment resistant depression. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 19-26.
- Mayer, J. L., Klumpers, L., Maslam, S., de Kloet, E. R., Joels, M., & Lucassen, P. J. (2006). Brief treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone normalises the corticosterone-induced reduction of adult hippocampal neurogenesis. *J Neuroendocrinol*, 18(8), 629-631.
- McCleery, J. M., & Goodwin, G. M. (2001). High and low neuroticism predict different cortisol responses to the combined dexamethasone--CRH test. *Biol Psychiatry*, 49(5), 410-415.
- McKay, M. S., & Zakzanis, K. K. (2010). The impact of treatment on HPA axis activity in unipolar major depression. *J Psychiatr Res*, 44(3), 183-192.
- McKinnon, M. C., Yucel, K., Nazarov, A., & MacQueen, G. M. (2009). A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 34(1), 41-54.

- Mellerup, E., Bennike, B., Bolwig, T., Dam, H., Hasholt, L., Jorgensen, M. B., Plenge, P., & Sorensen, S. A. (2001). Platelet serotonin transporters and the transporter gene in control subjects, unipolar patients and bipolar patients. *Acta Psychiatr Scand*, 103(3), 229-233.
- Mello, A. F., Juruena, M. F., Pariante, C. M., Tyrka, A. R., Price, L. H., Carpenter, L. L., & Del Porto, J. A. (2007). [Depression and stress: is there an endophenotype?]. *Rev Bras Psiquiatr*, 29 Suppl 1, S13-18.
- Mendlewicz, J., Massat, I., Souery, D., Del-Favero, J., Oruc, L., Nothen, M. M., Blackwood, D., Muir, W., Battersby, S., Lerer, B., Segman, R. H., Kaneva, R., Serretti, A., Lilli, R., Lorenzi, C., Jakovljevic, M., Ivezic, S., Rietschel, M., Milanova, V., & Van Broeckhoven, C. (2004). Serotonin transporter 5HTTLPR polymorphism and affective disorders: no evidence of association in a large European multicenter study. *Eur J Hum Genet*, 12(5), 377-382.
- Mervaala, E., Fohr, J., Kononen, M., Valkonen-Korhonen, M., Vainio, P., Partanen, K., Partanen, J., Tiihonen, J., Viinamaki, H., Karjalainen, A. K., & Lehtonen, J. (2000). Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med*, 30(1), 117-125.
- Middeldorp, C. M., de Geus, E. J., Beem, A. L., Lakenberg, N., Hottenga, J. J., Slagboom, P. E., & Boomsma, D. I. (2007). Family based association analyses between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and neuroticism, anxiety and depression. *Behav Genet*, 37(2), 294-301.
- Miller, G. A., & Chapman, J. P. (2001). Misunderstanding analysis of covariance. *J Abnorm Psychol*, 110(1), 40-48.
- Miller, I. W., Bishop, S., Norman, W. H., & Maddever, H. (1985). The Modified Hamilton Rating Scale for Depression: reliability and validity. *Psychiatry Res*, 14(2), 131-142.
- Miller, P. (1993). *Freuds und Eriksons psychoanalytische Theorien*. In P. Miller (Hrsg.), *Theorien der Entwicklungspsychologie*. S. 113-153. . Berlin: Spektrum.
- Minov, C., Baghai, T. C., Schule, C., Zwanzger, P., Schwarz, M. J., Zill, P., Rupprecht, R., & Bondy, B. (2001). Serotonin-2A-receptor and -transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett*, 303(2), 119-122.
- Mizuno, T., Aoki, M., Shimada, Y., Inoue, M., Nakaya, K., Takahashi, T., Itoyama, Y., Kanazawa, M., Utsumi, A., Endo, Y., Nomura, T., Hiratsuka, M., Mizugaki, M., Goto, J., Hongo, M., & Fukudo, S. (2006). Gender difference in association between polymorphism of serotonin transporter gene regulatory region and anxiety. *J Psychosom Res*, 60(1), 91-97.
- Möller, H.-J. (2001). Depression: Eine Herausforderung für den Allgemeinarzt. *MMW-Fortschr. Med.*, 143(supp 34-46), quiz 47-48.
- Möller, H.-J., Laux, G., & Deister, A. (2001). *Psychiatrie und Psychotherapie*. Thieme-Verlag.
- Montag, C., Fiebach, C. J., Kirsch, P., & Reuter, M. (2010). Interaction of 5-HTTLPR and a Variation on the Oxytocin Receptor Gene Influences Negative Emotionality. *Biol Psychiatry*.
- Montag, C., Weber, B., Fliessbach, K., Elger, C., & Reuter, M. (2009). The BDNF Val66Met polymorphism impacts parahippocampal and amygdala volume in healthy humans: incremental support for a genetic risk factor for depression. *Psychol Med*, 39(11), 1831-1839.
- Mossner, R., Henneberg, A., Schmitt, A., Syagailo, Y. V., Grassle, M., Hennig, T., Simantov, R., Gerlach, M., Riederer, P., & Lesch, K. P. (2001). Allelic variation of serotonin transporter expression is associated with depression in Parkinson's disease. *Mol Psychiatry*, 6(3), 350-352.

- Mueller, T. I., & Leon, A. C. (1996). Recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. *Psychiatr Clin North Am*, 19(1), 85-102.
- Muller, M. B., Lucassen, P. J., Yassouridis, A., Hoogendijk, W. J., Holsboer, F., & Swaab, D. F. (2001). Neither major depression nor glucocorticoid treatment affects the cellular integrity of the human hippocampus. *Eur J Neurosci*, 14(10), 1603-1612.
- Munafò, M. R., Clark, T. G., Roberts, K. H., & Johnstone, E. C. (2006). Neuroticism mediates the association of the serotonin transporter gene with lifetime major depression. *Neuropsychobiology*, 53(1), 1-8.
- Murdoch, D., & Keam, S. J. (2005). Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs*, 65(16), 2379-2404.
- Murphy, G. M., Jr., Hollander, S. B., Rodrigues, H. E., Kremer, C., & Schatzberg, A. F. (2004). Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 61(11), 1163-1169.
- Murray, C. J. L., & Lopez, A. D. (1996). The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank(Cambridge).
- Nakagawa, A., Watanabe, N., Omori, I. M., Barbui, C., Cipriani, A., McGuire, H., Churchill, R., & Furukawa, T. A. (2008). Efficacy and tolerability of milnacipran in the treatment of major depression in comparison with other antidepressants : a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*, 22(7), 587-602.
- Nakamura, M., Ueno, S., Sano, A., & Tanabe, H. (2000). The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry*, 5(1), 32-38.
- Nater, U. M., Hoppmann, C., & Klumb, P. L. (2010). Neuroticism and conscientiousness are associated with cortisol diurnal profiles in adults--role of positive and negative affect. *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), 1573-1577.
- Nelson, J. C., Delucchi, K., & Schneider, L. S. (2008). Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16(7), 558-567.
- Nemeroff, C. B. (1996). The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psychiatry*, 1(4), 336-342.
- Neumeister, A., Konstantinidis, A., Stastny, J., Schwarz, M. J., Vitouch, O., Willeit, M., Praschak-Rieder, N., Zach, J., de Zwaan, M., Bondy, B., Ackenheil, M., & Kasper, S. (2002). Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5HTTLPR) and behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 59(7), 613-620.
- Neumeister, A., Wood, S., Bonne, O., Nugent, A. C., Luckenbaugh, D. A., Young, T., Bain, E. E., Charney, D. S., & Drevets, W. C. (2005). Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol Psychiatry*, 57(8), 935-937.
- Nickel, T., Sonntag, A., Schill, J., Zobel, A. W., Ackl, N., Brunbauer, A., Murck, H., Ising, M., Yassouridis, A., Steiger, A., Zihl, J., & Holsboer, F. (2003). Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 23(2), 155-168.
- Niesler, B., Walstab, J., Combrink, S., Moller, D., Kapeller, J., Rietdorf, J., Bonisch, H., Gothert, M., Rappold, G., & Bruss, M. (2007). Characterization of the novel human serotonin receptor subunits 5-HT3C,5-HT3D, and 5-HT3E. *Mol Pharmacol*, 72(1), 8-17.

- O'Brien, J. T., Lloyd, A., McKeith, I., Gholkar, A., & Ferrier, N. (2004). A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *Am J Psychiatry*, 161(11), 2081-2090.
- O'Hara, R., Schroder, C. M., Mahadevan, R., Schatzberg, A. F., Lindley, S., Fox, S., Weiner, M., Kraemer, H. C., Noda, A., Lin, X., Gray, H. L., & Hallmayer, J. F. (2007). Serotonin transporter polymorphism, memory and hippocampal volume in the elderly: association and interaction with cortisol. *Mol Psychiatry*, 12(6), 544-555.
- O'Leary, D., Costello, F., Gormley, N., & Webb, M. (2000). Remission onset and relapse in depression. An 18-month prospective study of course for 100 first admission patients. *J Affect Disord*, 57(1-3), 159-171.
- Ohara, K., Nagai, M., Tsukamoto, T., Tani, K., & Suzuki, Y. (1998). Functional polymorphism in the serotonin transporter promoter at the SLC6A4 locus and mood disorders. *Biol Psychiatry*, 44(7), 550-554.
- Oliveira, J. R., Gallindo, R. M., Maia, L. G., Brito-Marques, P. R., Otto, P. A., Passos-Bueno, M. R., Morais, M. A., Jr., & Zatz, M. (1998). The short variant of the polymorphism within the promoter region of the serotonin transporter gene is a risk factor for late onset Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*, 3(5), 438-441.
- Osher, Y., Hamer, D., & Benjamin, J. (2000). Association and linkage of anxiety-related traits with a functional polymorphism of the serotonin transporter gene regulatory region in Israeli sibling pairs. *Mol Psychiatry*, 5(2), 216-219.
- Osinsky, R., Reuter, M., Kupper, Y., Schmitz, A., Kozyra, E., Alexander, N., & Hennig, J. (2008). Variation in the serotonin transporter gene modulates selective attention to threat. *Emotion*, 8(4), 584-588.
- Osuch, E. A., Cora Locatelli, G., Frye, M. A., Huggins, T., Kimbrell, T. A., Ketter, T. A., Callahan, A. M., & Post, R. M. (2001). Post-dexamethasone cortisol correlates with severity of depression before and during carbamazepine treatment in women but not men. *Acta Psychiatr Scand*, 104(5), 397-401.
- Oswald, L. M., Zandi, P., Nestadt, G., Potash, J. B., Kalaydjian, A. E., & Wand, G. S. (2006). Relationship between cortisol responses to stress and personality. *Neuropsychopharmacology*, 31(7), 1583-1591.
- Otsubo, T., Akimoto, Y., Yamada, H., Koda, R., Aoyama, H., Tanaka, K., Mimura, M., Nakagome, K., & Kamijima, K. (2005). A comparative study of the efficacy and safety profiles between fluvoxamine and nortriptyline in Japanese patients with major depression. *Pharmacopsychiatry*, 38(1), 30-35.
- Otte, C., Hart, S., Neylan, T. C., Marmar, C. R., Yaffe, K., & Mohr, D. C. (2005). A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. *Psychoneuroendocrinology*, 30(1), 80-91.
- Otte, C., McCaffery, J., Ali, S., & Whooley, M. A. (2007). Association of a serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) with depression, perceived stress, and norepinephrine in patients with coronary disease: the Heart and Soul Study. *Am J Psychiatry*, 164(9), 1379-1384.
- Otte, C., Yassouridis, A., Jahn, H., Maass, P., Stober, N., Wiedemann, K., & Kellner, M. (2003). Mineralocorticoid receptor-mediated inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in aged humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 58(10), B900-905.
- Paddock, S., Laje, G., Charney, D., Rush, A. J., Wilson, A. F., Sorant, A. J., Lipsky, R., Wisniewski, S. R., Manji, H., & McMahon, F. J. (2007). Association of GRIK4 with outcome of antidepressant treatment in the STAR*D cohort. *Am J Psychiatry*, 164(8), 1181-1188.
- Papakostas, G. I., Thase, M. E., Fava, M., Nelson, J. C., & Shelton, R. C. (2007). Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major de-

- pressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry*, 62(11), 1217-1227.
- Paslakis, G., Heuser, I., Schweiger, U., & Deuschle, M. (2010). A single DEX/CRH test in male drug-free depressed patients is associated with the clinical response to treatment with fluoxetine. *J Psychiatr Res*, 44(16), 1154-1157.
- Perlis, R. H., Mischoulon, D., Smoller, J. W., Wan, Y. J., Lamon-Fava, S., Lin, K. M., Rosenbaum, J. F., & Fava, M. (2003). Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment. *Biol Psychiatry*, 54(9), 879-883.
- Perogamvros, I., Keevil, B. G., Ray, D. W., & Trainer, P. J. (2010). Salivary Cortisone Is a Potential Biomarker for Serum Free Cortisol. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(11), 4951-4958.
- Phal, P. M., Usmanov, A., Nesbit, G. M., Anderson, J. C., Spencer, D., Wang, P., Helwig, J. A., Roberts, C., & Hamilton, B. E. (2008). Qualitative comparison of 3-T and 1.5-T MRI in the evaluation of epilepsy. *AJR Am J Roentgenol*, 191(3), 890-895.
- Philibert, R. A., Sandhu, H., Hollenbeck, N., Gunter, T., Adams, W., & Madan, A. (2008). The relationship of 5HTT (SLC6A4) methylation and genotype on mRNA expression and liability to major depression and alcohol dependence in subjects from the Iowa Adoption Studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B(5), 543-549.
- Phillips, A. C., Carroll, D., Burns, V. E., & Drayson, M. (2005). Neuroticism, cortisol reactivity, and antibody response to vaccination. *Psychophysiology*, 42(2), 232-238.
- 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(2), 291-296.
- Pluess, M., Belsky, J., Way, B. M., & Taylor, S. E. (2010). 5-HTTLPR moderates effects of current life events on neuroticism: differential susceptibility to environmental influences. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34(6), 1070-1074.
- Pollock, B. G., Ferrell, R. E., Mulsant, B. H., Mazumdar, S., Miller, M., Sweet, R. A., Davis, S., Kirshner, M. A., Houck, P. R., Stack, J. A., Reynolds, C. F., & Kupfer, D. J. (2000). Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 587-590.
- Portella, M. J., Harmer, C. J., Flint, J., Cowen, P., & Goodwin, G. M. (2005). Enhanced early morning salivary cortisol in neuroticism. *Am J Psychiatry*, 162(4), 807-809.
- Pruessner, J. C., Collins, D. L., Pruessner, M., & Evans, A. C. (2001). Age and gender predict volume decline in the anterior and posterior hippocampus in early adulthood. *J Neurosci*, 21(1), 194-200.
- Pruessner, M., Pruessner, J. C., Hellhammer, D. H., Bruce Pike, G., & Lupien, S. J. (2007). The associations among hippocampal volume, cortisol reactivity, and memory performance in healthy young men. *Psychiatry Res*, 155(1), 1-10.
- Puls, I., & Gallinat, J. (2008). The concept of endophenotypes in psychiatric diseases meeting the expectations? *Pharmacopsychiatry*, 41 Suppl 1, S37-43.
- Putignano, P., Dubini, A., Toja, P., Invitti, C., Bonfanti, S., Redaelli, G., Zappulli, D., & Cavagnini, F. (2001). Salivary cortisol measurement in normal-weight, obese and anorexic women: comparison with plasma cortisol. *Eur J Endocrinol*, 145(2), 165-171.
- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2003). When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry*, 160(9), 1554-1565.
- Rajewska Rager, A., Dmierzak Weglarz, M., Kapelski, P., Skibinska, M., Kaczmarkiewicz Fass, M., & Hauser, J. (2008). Polimorfizm ins/del genu 5-HTT oraz T102C genu 5-HTR2A a efekt terapii nortryptylina i escitalopramem u pacjentow z depresja. *Psychiatr Pol*, 42(6), 903-914.

- Raz, N. (2000). Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. In: F. I. M. Craik, T. A. Salthouse (Hrsg.), *The handbook of aging and cognition* (2nd ed., pp. 1–90). Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Rees, M., Norton, N., Jones, I., McCandless, F., Scourfield, J., Holmans, P., Moorhead, S., Feldman, E., Sadler, S., Cole, T., Redman, K., Farmer, A., McGuffin, P., Owen, M. J., & Craddock, N. (1997). Association studies of bipolar disorder at the human serotonin transporter gene (hSERT; 5HTT). *Mol Psychiatry*, 2(5), 398-402.
- Reimherr, F. W., Chouinard, G., Cohn, C. K., Cole, J. O., Itil, T. M., LaPierre, Y. D., Masco, H. L., & Mendels, J. (1990). Antidepressant efficacy of sertraline: a double-blind, placebo- and amitriptyline-controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry*, 51 Suppl B, 18-27.
- Reppermund, S., Zihl, J., Lucae, S., Horstmann, S., Kloiber, S., Holsboer, F., & Ising, M. (2007). Persistent cognitive impairment in depression: the role of psychopathology and altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system regulation. *Biol Psychiatry*, 62(5), 400-406.
- Resnick, S. M., Pham, D. L., Kraut, M. A., Zonderman, A. B., & Davatzikos, C. (2003). Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci*, 23(8), 3295-3301.
- 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(11), 1618-1629.
- Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., Liang, K. Y., Eaves, L., Hoh, J., Griem, A., Kovacs, M., Ott, J., & Merikangas, K. R. (2009). Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA*, 301(23), 2462-2471.
- Roca, C. A., Schmidt, P. J., Altemus, M., Deuster, P., Danaceau, M. A., Putnam, K., & Rubinow, D. R. (2003). Differential menstrual cycle regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with premenstrual syndrome and controls. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(7), 3057-3063.
- Rosellini, A. J., & Brown, T. A. (2010). The NEO Five-Factor Inventory: Latent Structure and Relationships With Dimensions of Anxiety and Depressive Disorders in a Large Clinical Sample. *Assessment*.
- Ruhe, H. G., Mason, N. S., & Schene, A. H. (2007). Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*, 12(4), 331-359.
- Ruhe, H. G., Ooteman, W., Booij, J., Michel, M. C., Moeton, M., Baas, F., & Schene, A. H. (2009). Serotonin transporter gene promoter polymorphisms modify the association between paroxetine serotonin transporter occupancy and clinical response in major depressive disorder. *Pharmacogenet Genomics*, 19(1), 67-76.
- Rybakowski, J. K., & Twardowska, K. (1999). The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *J Psychiatr Res*, 33(5), 363-370.
- Samochowiec, J., Syrek, S., Michal, P., Ryzewska-Wodecka, A., Samochowiec, A., Horodnicki, J., Zakrzewska, M., & Kucharska-Mazur, J. (2004). Polymorphisms in the serotonin transporter and monoamine oxidase A genes and their relationship to personality traits measured by the Temperament and Character Inventory and NEO Five-Factor Inventory in healthy volunteers. *Neuropsychobiology*, 50(2), 174-181.
- Sapolsky, R. M. (2000a). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 57(10), 925-935.
- Sapolsky, R. M. (2000b). The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry*, 48(8), 755-765.

- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1985). Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *J Neurosci*, 5(5), 1222-1227.
- Sapolsky, R. M., Uno, H., Rebert, C. S., & Finch, C. E. (1990). Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci*, 10(9), 2897-2902.
- Sarosi, A., Balogh, G., Szekely, A., Sasvari, M., & Faludi, G. (2007). [Markers of cognitive vulnerability in major depression]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 9(4), 183-188.
- Saß, H., Wittchen, H. U., & Zaudig, M. (2003). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen – Textrevision – DSM-IV-TR*. : Hogrefe, Göttingen
- Savitz, J. B., & Drevets, W. C. (2009). Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates. *Neuroscience*, 164(1), 300-330.
- Saylam, C., Ucerler, H., Kitis, O., Ozand, E., & Gonul, A. S. (2006). Reduced hippocampal volume in drug-free depressed patients. *Surg Radiol Anat*, 28(1), 82-87.
- Schlotz, W., Hellhammer, J., Schulz, P., & Stone, A. A. (2004). Perceived work overload and chronic worrying predict weekend-weekday differences in the cortisol awakening response. *Psychosom Med*, 66(2), 207-214.
- Schmider, J., Lammers, C. H., Gotthardt, U., Dettling, M., Holsboer, F., & Heuser, I. J. (1995). Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in acute and remitted manic patients, in acute depression, and in normal controls: I. *Biol Psychiatry*, 38(12), 797-802.
- Schmitt, F., Grosu, D., Mohr, C., Purdy, D., Salem, K., Scott, K. T., & Stoeckel, B. (2004). 3 Tesla-MRT: Der Erfolg hoherer Feldstärken. *Radiologe*, 44(1), 31-47.
- Schommer, N. C., Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (1999). No evidence for a close relationship between personality traits and circadian cortisol rhythm or a single cortisol stress response. *Psychol Rep*, 84(3 Pt 1), 840-842.
- Schüle, C. (2007). Neuroendocrinological mechanisms of actions of antidepressant drugs. *J Neuroendocrinol*, 19(3), 213-226.
- Schüle, C., Baghai, T., Bidlingmaier, M., Strasburger, C., & Laakmann, G. (2002a). Endocrinological effects of mirtazapine in healthy volunteers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26(7-8), 1253-1261.
- Schüle, C., Baghai, T., Goy, J., Bidlingmaier, M., Strasburger, C., & Laakmann, G. (2002b). The influence of mirtazapine on anterior pituitary hormone secretion in healthy male subjects. *Psychopharmacology (Berl)*, 163(1), 95-101.
- Schüle, C., Baghai, T., & Laakmann, G. (2004a). Mirtazapine decreases stimulatory effects of reboxetine on cortisol, adrenocorticotropin and prolactin secretion in healthy male subjects. *Neuroendocrinology*, 79(1), 54-62.
- Schüle, C., Baghai, T., Schmidbauer, S., Bidlingmaier, M., Strasburger, C. J., & Laakmann, G. (2004b). Reboxetine acutely stimulates cortisol, ACTH, growth hormone and prolactin secretion in healthy male subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 29(2), 185-200.
- Schüle, C., Baghai, T., Zwanzger, P., Ella, R., Eser, D., Padberg, F., Moller, H. J., & Rupprecht, R. (2003). Attenuation of hypothalamic-pituitary-adrenocortical hyperactivity in depressed patients by mirtazapine. *Psychopharmacology (Berl)*, 166(3), 271-275.
- Schüle, 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(1), e4324.
- Schüle, C., Baghai, T. C., Eser, D., Zwanzger, P., Jordan, M., Buechs, R., & Rupprecht, R. (2006). Time course of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity during treatment with reboxetine and mirtazapine in depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*, 186(4), 601-611.

- Schutter, D. J., van Honk, J., de Haan, E. H., van Huffelen, A. C., & Koppeschaar, H. P. (2004). Cortisol, depression and reduced cortico-cortical cross-talk in Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest*, 27(7), 683-686.
- Seeman, T. E., Singer, B., Wilkinson, C. W., & McEwen, B. (2001). Gender differences in age-related changes in HPA axis reactivity. *Psychoneuroendocrinology*, 26(3), 225-240.
- Seidl, H., (Hrsg.). (1995). *Aristoteles: Über die Seele*. Meiner, Hamburg.
- Seligman, M. E. P. (1975). *Helplessness: On Depression, Development, and Death*. San Francisco: W.H. Freeman.
- Selye, H. (1973). The evolution of the stress concept. *American Scientist*, 61, 692-699.
- Sen, S., Burmeister, M., & Ghosh, D. (2004). Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 127B(1), 85-89.
- Serretti, A., Cusin, C., Rossini, D., Artioli, P., Dotoli, D., & Zanardi, R. (2004). Further evidence of a combined effect of SERTPR and TPH on SSRIs response in mood disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 129B(1), 36-40.
- Serretti, A., Kato, M., De Ronchi, D., & Kinoshita, T. (2007). Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*, 12(3), 247-257.
- Serretti, A., Lilli, R., Lorenzi, C., Lattuada, E., Cusin, C., & Smeraldi, E. (2002). Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) and major psychoses. *Mol Psychiatry*, 7(1), 95-99.
- Serretti, A., Lilli, R., Mandelli, L., Lorenzi, C., & Smeraldi, E. (2001). Serotonin transporter gene associated with lithium prophylaxis in mood disorders. *Pharmacogenomics J*, 1(1), 71-77.
- Shcherbatykh, T. V., Golimbet, V. E., Orlova, V. A., & Kaleda, V. G. (2000). [Polymorphism in the human serotonin transporter gene in endogenous psychoses]. *Genetika*, 36(12), 1712-1715.
- Sheline, Y. I., Sanghavi, M., Mintun, M. A., & Gado, M. H. (1999). Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci*, 19(12), 5034-5043.
- Sheline, Y. I., Wang, P. W., Gado, M. H., Csernansky, J. G., & Vannier, M. W. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(9), 3908-3913.
- Simon, G. E. (2000). Long-term prognosis of depression in primary care. *Bull World Health Organ*, 78(4), 439-445.
- Sjoberg, R. L., Nilsson, K. W., Nordquist, N., Ohrvik, J., Leppert, J., Lindstrom, L., & Orelund, L. (2006). Development of depression: sex and the interaction between environment and a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9(4), 443-449.
- Smeraldi, E., Zanardi, R., Benedetti, F., Di Bella, D., Perez, J., & Catalano, M. (1998). Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry*, 3(6), 508-511.
- Smith, D. J., & Cavanagh, J. T. (2005). The use of single photon emission computed tomography in depressive disorders. *Nucl Med Commun*, 26(3), 197-203.
- 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(2), 229-233.
- Starkman, M. N., Gebarski, S. S., Berent, S., & Scheingart, D. E. (1992). Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry*, 32(9), 756-765.

- Steffens, D. C., Svenson, I., Marchuk, D. A., Levy, R. M., Hays, J. C., Flint, E. P., Krishnan, K. R., & Siegler, I. C. (2002). Allelic differences in the serotonin transporter-linked polymorphic region in geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 10(2), 185-191.
- Stek, M. L., Vinkers, D. J., Gussekloo, J., van der Mast, R. C., Beekman, A. T., & Westendorp, R. G. (2006). Natural history of depression in the oldest old: population-based prospective study. *Br J Psychiatry*, 188, 65-69.
- Stern. (2005). 2/2005.
- Stockmeier, C. A., Mahajan, G. J., Konick, L. C., Overholser, J. C., Jurjus, G. J., Meltzer, H. Y., Uylings, H. B., Friedman, L., & Rajkowska, G. (2004). Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry*, 56(9), 640-650.
- Stokes, P. E. (1995). The potential role of excessive cortisol induced by HPA hyperfunction in the pathogenesis of depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 5 Suppl, 77-82.
- Strakowski, S. M., Adler, C. M., & DelBello, M. P. (2002). Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disord*, 4(2), 80-88.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 157(10), 1552-1562.
- Svec, F. (1988). Differences in the interaction of RU 486 and ketoconazole with the second binding site of the glucocorticoid receptor. *Endocrinology*, 123(4), 1902-1906.
- Szadoczky, E., Rozsa, S., Zambori, J., & Furedi, J. (2004). Predictors for 2-year outcome of major depressive episode. *J Affect Disord*, 83(1), 49-57.
- Szegedi, A., Jansen, W. T., van Willigenburg, A. P., van der Meulen, E., Stassen, H. H., & Thase, M. E. (2009). Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry*, 70(3), 344-353.
- Tadic, A., Helmreich, I., Mergl, R., Hautzinger, M., Kohnen, R., Henkel, V., & Hegerl, U. (2009). Early improvement is a predictor of treatment outcome in patients with mild major, minor or subsyndromal depression. *J Affect Disord*.
- Tafet, G. E., Idoyaga-Vargas, V. P., Abulafia, D. P., Calandria, J. M., Roffman, S. S., Chiovetta, A., & Shinitzky, M. (2001a). Correlation between cortisol level and serotonin uptake in patients with chronic stress and depression. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 1(4), 388-393.
- Tafet, G. E., Toister-Achituv, M., & Shinitzky, M. (2001b). Enhancement of serotonin uptake by cortisol: a possible link between stress and depression. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 1(1), 96-104.
- Taylor, M. J., Freemantle, N., Geddes, J. R., & Bhagwagar, Z. (2006). Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 63(11), 1217-1223.
- Taylor, M. J., Sen, S., & Bhagwagar, Z. (2010). Antidepressant response and the serotonin transporter gene-linked polymorphic region. *Biol Psychiatry*, 68(6), 536-543.
- Taylor, W. D., Steffens, D. C., Payne, M. E., MacFall, J. R., Marchuk, D. A., Svenson, I. K., & Krishnan, K. R. (2005). Influence of serotonin transporter promoter region polymorphisms on hippocampal volumes in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*, 62(5), 537-544.
- Terracciano, A., Balaci, L., Thayer, J., Scally, M., Kokinos, S., Ferrucci, L., Tanaka, T., Zonderman, A. B., Sanna, S., Olla, N., Zuncheddu, M. A., Naitza, S., Busonero, F., Uda, M., Schlessinger, D., Abecasis, G. R., & Costa, P. T., Jr. (2009). Variants of the serotonin transporter gene and NEO-PI-R Neuroticism: No association in the BLSA and SardinIA samples. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 150B(8), 1070-1077.

- Tersman, Z., Collins, A., & Eneroth, P. (1991). Cardiovascular responses to psychological and physiological stressors during the menstrual cycle. *Psychosom Med*, 53(2), 185-197.
- Tessner, K. D., Walker, E. F., Dhruv, S. H., Hochman, K., & Hamann, S. (2007). The relation of cortisol levels with hippocampus volumes under baseline and challenge conditions. *Brain Res*, 1179, 70-78.
- Thompson, C. (1999). Mirtazapine versus selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 17, 18-22; discussion 46-18.
- Trivedi, M. H., Morris, D. W., Pan, J. Y., Grannemann, B. D., & John Rush, A. (2005). What moderator characteristics are associated with better prognosis for depression? *Neuropsychiatr Dis Treat*, 1(1), 51-57.
- Truman, J. W. (1992). *Hormonal regulation of behavior: insights from invertebrate systems*. In Becker, J. B., Breedlove, J. M., Crews, D. (Hrsg.) *Behavioral endocrinology*. Cambridge: MIT Press.
- Uher, R., Maier, W., Hauser, J., Marusic, A., Schmael, C., Mors, O., Henigsberg, N., Souery, D., Placentino, A., Rietschel, M., Zobel, A., Dmitrzak Weglarz, M., Petrovic, A., Jorgensen, L., Kalember, P., Giovannini, C., Barreto, M., Elkin, A., Landau, S., Farmer, A., Aitchison, K. J., & McGuffin, P. (2009). Differential efficacy of escitalopram and nortriptyline on dimensional measures of depression. *Br J Psychiatry*, 194(3), 252-259.
- Uher, R., & McGuffin, P. (2008). The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the aetiology of mental illness: review and methodological analysis. *Mol Psychiatry*, 13(2), 131-146.
- Uno, H., Eisele, S., Sakai, A., Shelton, S., Baker, E., DeJesus, O., & Holden, J. (1994). Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. *Horm Behav*, 28(4), 336-348.
- Vakili, K., Pillay, S. S., Lafer, B., Fava, M., Renshaw, P. F., Bonello-Cintron, C. M., & Yurgelun-Todd, D. A. (2000). Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 47(12), 1087-1090.
- Van Cauter, E., Leproult, R., & Kupfer, D. J. (1996). Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab*, 81(7), 2468-2473.
- van der Beek, E. M., Wiegant, V. M., Schouten, W. G., van Eerdenburg, F. J., Loijens, L. W., van der Plas, C., Benning, M. A., de Vries, H., de Kloet, E. R., & Lucassen, P. J. (2004). Neuronal number, volume, and apoptosis of the left dentate gyrus of chronically stressed pigs correlate negatively with basal saliva cortisol levels. *Hippocampus*, 14(6), 688-700.
- Van, H. L., Dekker, J., Peen, J., van Aalst, G., & Schoevers, R. A. (2008). Identifying patients at risk of complete nonresponse in the outpatient treatment of depression. *Psychother Psychosom*, 77(6), 358-364.
- Van Petten, C. (2004). Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia*, 42(10), 1394-1413.
- van Praag, H. M. (1996). Faulty cortisol/serotonin interplay. Psychopathological and biological characterisation of a new, hypothetical depression subtype (SeCA depression). *Psychiatry Res*, 65(3), 143-157.
- van Santen, A., Vreeburg, S. A., Van der Does, A. J., Spinhoven, P., Zitman, F. G., & Penninx, B. W. (2010). Psychological traits and the cortisol awakening response: Results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *Psychoneuroendocrinology*.
- Veiel, H. O. (1997). A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol*, 19(4), 587-603.

- Viau, V. (2002). Functional cross-talk between the hypothalamic-pituitary-gonadal and -adrenal axes. *J Neuroendocrinol*, 14(6), 506-513.
- Videbech, P. (1997). MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 96(3), 157-168.
- Videbech, P., & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*, 161(11), 1957-1966.
- Vinberg, M., Mellerup, E., Andersen, P. K., Bennike, B., & Kessing, L. V. (2010). Variations in 5-HTTLPR: relation to familiar risk of affective disorder, life events, neuroticism and cortisol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34(1), 86-91.
- 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(10), 1042-1050.
- von Gunten, A., Fox, N. C., Cipolotti, L., & Ron, M. A. (2000). A volumetric study of hippocampus and amygdala in depressed patients with subjective memory problems. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 12(4), 493-498.
- Vythilingam, M., Vermetten, E., Anderson, G. M., Luckenbaugh, D., Anderson, E. R., Snow, J., Staib, L. H., Charney, D. S., & Bremner, J. D. (2004). Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. *Biol Psychiatry*, 56(2), 101-112.
- Wainwright, N. W., & Surtees, P. G. (2002). Time-varying exposure and the impact of stressful life events on onset of affective disorder. *Stat Med*, 21(14), 2077-2091.
- Wankerl, M., Zyriax, B. C., Bondy, B., Hinkelmann, K., Windler, E., & Otte, C. (2010). Serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and diurnal cortisol: A sex by genotype interaction. *Biol Psychol*, 85(2), 344-346.
- Way, B. M., & Taylor, S. E. (2010). The serotonin transporter promoter polymorphism is associated with cortisol response to psychosocial stress. *Biol Psychiatry*, 67(5), 487-492.
- Weissman, M. M., Klerman, G. L., & Paykel, E. S. (1971). Clinical evaluation of hostility in depression. *Am J Psychiatry*, 128(3), 261-266.
- Wendland, J. R., Martin, B. J., Kruse, M. R., Lesch, K. P., & Murphy, D. L. (2006). Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol Psychiatry*, 11(3), 224-226.
- Wennstrom, M., Hellsten, J., Ekstrand, J., Lindgren, H., & Tingstrom, A. (2006). Corticosterone-induced inhibition of gliogenesis in rat hippocampus is counteracted by electroconvulsive seizures. *Biol Psychiatry*, 59(2), 178-186.
- WHO. (2004). *The global burden of disease: 2004 update. Part 4.*
- Wiedenmayer, C. P., Bansal, R., Anderson, G. M., Zhu, H., Amat, J., Whiteman, R., & Peterson, B. S. (2006). Cortisol levels and hippocampus volumes in healthy preadolescent children. *Biol Psychiatry*, 60(8), 856-861.
- Wijkstra, J., Lijmer, J., Balk, F. J., Geddes, J. R., & Nolen, W. A. (2006). Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 188, 410-415.
- Wilhelm, K., Mitchell, P. B., Niven, H., Finch, A., Wedgwood, L., Scimone, A., Blair, I. P., Parker, G., & Schofield, P. R. (2006). Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry*, 188, 210-215.
- Wilkie, M. J., Smith, G., Day, R. K., Matthews, K., Smith, D., Blackwood, D., Reid, I. C., & Wolf, C. R. (2009). Polymorphisms in the SLC6A4 and HTR2A genes influence treatment outcome following antidepressant therapy. *Pharmacogenomics J*, 9(1), 61-70.
- Willis-Owen, S. A., Turri, M. G., Munafò, M. R., Surtees, P. G., Wainwright, N. W., Brixey, R. D., & Flint, J. (2005). The serotonin transporter length polymorphism, neuroticism,

- and depression: a comprehensive assessment of association. *Biol Psychiatry*, 58(6), 451-456.
- 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, 23-28.
- Wittchen, H. U., Moller, H. J., Vossen, A., Hautzinger, M., Kasper, S., & Heuser, I. (1995). *Depression: Wege aus der Krankheit*. Karger Publishers.
- Wittchen, H. U., & Perkonig, A. (1996). Stamm-Screening Questionnaire (DIA-X SSQ). Frankfurt: Swets & Zeitlinger.
- Wittchen, H. U., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1997). Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID-I und SKID-II) Achse I: Psychische Störungen/Achse II: Persönlichkeitsstörungen. Göttingen Bern Toronto Seattle: Hogrefe.
- Wolf, O. T., Convit, A., de Leon, M. J., Caraos, C., & Qadri, S. F. (2002). Basal hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity and corticotropin feedback in young and older men: relationships to magnetic resonance imaging-derived hippocampus and cingulate gyrus volumes. *Neuroendocrinology*, 75(4), 241-249.
- Wong, D. T., Perry, K. W., & Bymaster, F. P. (2005). Case history: the discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). *Nat Rev Drug Discov*, 4(9), 764-774.
- Woodruff Pak, D. S., Goldenberg, G., Downey Lamb, M. M., Boyko, O. B., & Lemieux, S. K. (2000). Cerebellar volume in humans related to magnitude of classical conditioning. *Neuroreport*, 11(3), 609-615.
- Wray, N. R., James, M. R., Gordon, S. D., Dumenil, T., Ryan, L., Coventry, W. L., Statham, D. J., Pergadia, M. L., Madden, P. A., Heath, A. C., Montgomery, G. W., & Martin, N. G. (2009). Accurate, Large-Scale Genotyping of 5HTTLPR and Flanking Single Nucleotide Polymorphisms in an Association Study of Depression, Anxiety, and Personality Measures. *Biol Psychiatry*, 66(5), 468-476.
- Wurtman, R. J. (2005). Genes, stress, and depression. *Metabolism*, 54(5 Suppl 1), 16-19.
- Wust, S., Kumsta, R., Treutlein, J., Frank, J., Entringer, S., Schulze, T. G., & Rietschel, M. (2009). Sex-specific association between the 5-HTT gene-linked polymorphic region and basal cortisol secretion. *Psychoneuroendocrinology*, 34(7), 972-982.
- Wust, S., Wolf, J., Hellhammer, D. H., Federenko, I., Schommer, N., & Kirschbaum, C. (2000). The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise Health*, 2(7), 79-88.
- Young, E. A. (1998). Sex differences and the HPA axis: implications for psychiatric disease. *J Gend Specif Med*, 1(1), 21-27.
- Young, S. N., Smith, S. E., Pihl, R. O., & Ervin, F. R. (1985). Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology (Berl)*, 87(2), 173-177.
- Yu, Y. W., Tsai, S. J., Chen, T. J., Lin, C. H., & Hong, C. J. (2002). Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *Mol Psychiatry*, 7(10), 1115-1119.
- Yucel, K., McKinnon, M. C., Chahal, R., Taylor, V. H., Macdonald, K., Joffe, R., & MacQueen, G. M. (2008). Anterior cingulate volumes in never-treated patients with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 33(13), 3157-3163.
- Zaboli, G., Jonsson, E. G., Gizatullin, R., De Franciscis, A., Asberg, M., & Leopardi, R. (2008). Haplotype analysis confirms association of the serotonin transporter (5-HTT) gene with schizophrenia but not with major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147(3), 301-307.
- Zalsman, G., Huang, Y. Y., Oquendo, M. A., Burke, A. K., Hu, X. Z., Brent, D. A., Ellis, S. P., Goldman, D., & Mann, J. J. (2006). Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *Am J Psychiatry*, 163(9), 1588-1593.

- Zanardi, R., Benedetti, F., Di Bella, D., Catalano, M., & Smeraldi, E. (2000). Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol*, 20(1), 105-107.
- Zanardi, R., Serretti, A., Rossini, D., Franchini, L., Cusin, C., Lattuada, E., Dotoli, D., & Smeraldi, E. (2001). Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biol Psychiatry*, 50(5), 323-330.
- Zhang, K., Xu, Q., Xu, Y., Yang, H., Luo, J., Sun, Y., Sun, N., Wang, S., & Shen, Y. (2009). The combined effects of the 5-HTTLPR and 5-HTR1A genes modulates the relationship between negative life events and major depressive disorder in a Chinese population. *J Affect Disord*, 114(1-3), 224-231.
- Zimmerman, M., Chelminski, I., & Posternak, M. (2004). A review of studies of the Hamilton depression rating scale in healthy controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *J Nerv Ment Dis*, 192(9), 595-601.
- Zobel, A., Barkow, K., Schulze-Rauschenbach, S., Von Widdern, O., Metten, M., Pfeiffer, U., Schnell, S., Wagner, M., & Maier, W. (2004). High neuroticism and depressive temperament are associated with dysfunctional regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in healthy volunteers. *Acta Psychiatr Scand*, 109(5), 392-399.
- 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(6), 836-843.
- Zobel, A., & Maier, W. (2004). [Endophenotype--a new concept for biological characterization of psychiatric disorders]. *Nervenarzt*, 75(3), 205-214.
- Zobel, A., 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(2), 83-94.
- Zobel, A., Schuhmacher, A., Jessen, F., Hofels, S., von Widdern, O., Metten, M., Pfeiffer, U., Hanses, C., Becker, T., Rietschel, M., Scheef, L., Block, W., Schild, H. H., Maier, W., & Schwab, S. G. (2010). DNA sequence variants of the FKBP5 gene are associated with unipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13(5), 649-660.
- Zobel, A., 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(6), 949-951.
- Zou, K., Deng, W., Li, T., Zhang, B., Jiang, L., Huang, C., & Sun, X. (2010). Changes of brain morphometry in first-episode, drug-naive, non-late-life adult patients with major depression: an optimized voxel-based morphometry study. *Biol Psychiatry*, 67(2), 186-188.