

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
des Zentrums für Psychosoziale Medizin
des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf
Direktor: Professor Dr. med. D. Naber

**DER KOMBINIERTE DEXAMETHASON/CORTICOTROPIN-
RELEASING-HORMON-TEST BEI POSTTRAUMATISCHER
BELASTUNGSSTÖRUNG**

Promotionsschrift

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Monika Wester
aus Papenburg
Hamburg 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am:
Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:
Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in:
Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in:

Inhaltsverzeichnis	Seitenzahl:
1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Darstellung des internationalen Wissensstandes	3-27
<u>2.1. Physiologie des hypothalamo-hypophyseo-adrenocorticalen Regelkreises</u>	
2.1.1. Funktionelle Ebenen	3
2.1.2. Hormonwirkungen	6
2.1.3. Rhythmik	8
<u>2.2. Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse bei Major Depression</u>	
2.2.1. Cortisol im Urin	9
2.2.2. Cortisol im Plasma	9
2.2.3. Der Dexamethason-Hemmtest	10
2.2.4. Corticotropin-Releasing-Hormon im Liquor cerebrospinalis	12
2.2.5. Der Corticotropin-Releasing-Hormon-Stimulationstest	12
2.2.6. Der kombinierte Dexamethason/Corticotropin-Releasing-Hormon-Test	13
<u>2.3. Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse bei Posttraumatischer Belastungsstörung</u>	
2.3.1. Cortisol im Urin	15
2.3.2. Cortisol in Speichel und Plasma	16
2.3.3. Der Dexamethason-Hemmtest	17
2.3.4. Corticotropin-Releasing-Hormon im Liquor cerebrospinalis	18
2.3.5. Corticotropin-Releasing-Hormon-Stimulationstests	19
2.3.6. Der kombinierte Dexamethason/Corticotropin-Releasing-Hormon-Test	21
2.3.7. Résumé und Komorbidität von PTSD und MD	22
2.3.8. Ein PTSD-Subgruppenvergleich hinsichtlich Kindheitstraumatisierung	24

3. Materialien und Methoden	28-35
<u>3.1. Votum der Ethikkommission</u>	28
<u>3.2. Studienteilnehmer</u>	
3.2.1. Patienten	28
3.2.2. Probanden	29
<u>3.3. Versuchsaufbau und Studiendesign</u>	
3.3.1. Messgrößen	31
3.3.2. Studienablauf und verwendete Materialien	31
<u>3.4. Materialverarbeitung</u>	
3.4.1. ACTH-Analyse	33
3.4.2. Cortisol-Analyse	33
<u>3.5. Statistische Auswertung</u>	35
4. Ergebnisse	36-50
<u>4.1. Neuroendokrine Parameter</u>	
4.1.1. Vergleich PTSD-Gesamtkollektiv versus gesunde Kontrollen	36
4.1.2. Vergleich PTSD-Subkollektive / Kindheitstrauma	39
4.1.3. Vergleich PTSD-Subkollektive / Depressionsausmaß	42
<u>4.2. Kardiovaskuläre Parameter</u>	
4.2.1. Vergleich PTSD-Gesamtkollektiv versus gesunde Kontrollen	45
4.2.2. Vergleich PTSD-Subkollektive / Kindheitstrauma	48
4.2.3. Vergleich PTSD-Subkollektiv / Depressionsausmaß	50
5. Diskussion	51-58
<u>5.1. Die erhobenen Ergebnisse im Kontext des internationalen Wissenstandes</u>	51
<u>5.2. Methodologische Überlegungen</u>	57

6. Zusammenfassung	60
7. Anhang	61-65
<u>7.1. Tabellen</u>	61
<u>7.2. Abkürzungsverzeichnis</u>	64
8. Literaturverzeichnis	66-78
9. Danksagung	79
10. Lebenslauf	80
11. Eidesstattliche Versicherung	81

1. Einleitung und Fragestellung

Die Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD für englisch „Post-Traumatic Stress Disorder“) ist ein Krankheitsbild, das bei Menschen, die extremen psychischen Belastungen (Krieg, Geiselnahme, Vergewaltigung, Überfall, Todesdrohung, etc.) ausgesetzt waren, auftreten kann. Charakteristische Symptome dieser Erkrankung sind so genannte Intrusionen, das heißt sich aufdrängendes Wiedererinnern des traumatischen Ereignisses, mitunter in Alpträumen, Vermeidungsverhalten bezüglich traumaassoziierter Reize sowie ein erhöhtes vegetatives Arousal.

Bisherige Studien, die die neuroendokrinen Regulationsmechanismen des Symptomenkomplexes aufzudecken suchten, förderten zahlreiche Veränderungen der für die Stressregulation bedeutsamen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) zutage. So finden sich zum Beispiel verminderte basale Cortisolspiegel im Speichel und im Plasma Erkrankter ebenso wie eine verminderte Cortisolexkretion im Urin. In endokrinen Funktionstests mit dem Glucocorticoidagonisten Dexamethason reagierte die HHN-Achse mit einer Hypersuppression von Cortisol, was als Zeichen einer verstärkten negativen Rückkopplung, womöglich auf der Basis erhöhter Glucocorticoidrezeptorzahlen und/oder vermehrter Rezeptoransprechbarkeit, gewertet wurde. (Genauere Ausführungen hierzu im Abschnitt 2. Darstellung des internationalen Wissensstandes.)

Die Ergebnisse verschiedener Forschergruppen sind nicht ganz kohärent und wir wollen nun die Regulation der HHN-Achse bei PTSD weiter untersuchen, indem wir den Dexamethason-Hemmtest um eine anschließende Corticotropin-Releasing-Hormon-Gabe erweitern (Dex/CRH-Test).

Die Fragestellungen hinter dem von uns durchgeführten kombinierten Dex/CRH-Test lauten wie folgt:

1. Kann die Dexamethason-induzierte Cortisol-Suppression durch zusätzliche Corticotropin-Releasing-Hormon-Gabe bei PTSD-Patienten (im Gegensatz zu bei der Major Depression (MD) erhobenen Befunden) schlechter durchbrochen werden? Wie verhält sich das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) in diesem Funktionstest?

2. Welche Befunde ergeben sich bei Komorbidität der sich endokrinologisch entgegengesetzt präsentierenden Erkrankungen PTSD und MD? Welche Erkrankung ist endokrinologisch dominant?

3. Gibt es Subgruppenunterschiede innerhalb des PTSD-Patientenkollektivs? Diese Fragestellung hat explorativen Charakter und betrachtet PTSD-Patienten mit Frühtraumatisierung versus PTSD-Patienten ohne Frühtraumatisierung.

2. Darstellung des internationalen Wissenstandes

2.1. In diesem Abschnitt soll zunächst auf die physiologische Funktion des hypothalamo-hypophyseo-adrenocorticalen Regelkreises unter besonderer Beachtung der Mediierung von Stressreaktionen eingegangen werden.

2.2. Im Anschluss werden die gut untersuchten, neuroendokrinen Veränderungen diesbezüglich bei der Major Depression veranschaulicht.

2.3. Schließlich und in der Hauptsache werden die Ergebnisse bisheriger Forschung hinsichtlich der Regulation der HHN-Achse bei Posttraumatischer Belastungsstörung dargestellt, die Gegenstand des vorliegenden Forschungsprojektes ist.

2.1. Physiologie des hypothalamo-hypophyseo-adrenocorticalen Regelkreises [1-4]

2.1.1. Funktionelle Ebenen

Der Hypothalamus koordiniert alle vegetativen und die meisten endokrinen Prozesse. Zudem integriert er die Regelung des inneren Milieus, des Schlaf-Wach-Rhythmus sowie von Wachstum, körperlicher und geistiger Entwicklung und Fortpflanzung. Zu diesem Zwecke verfügt er über zahlreiche Afferenzen; eine Übersicht vermittelt die Abbildung 1. Übergeordnet ist dem Hypothalamus vor allem das limbische System. Es ist Ursprungsort von Trieben, Motivation und Emotion, und ihm wird eine Beteiligung an vielen assoziativen Funktionen des Zentralnervensystems (ZNS) wie Lernen, Gedächtnis und Emotionsausdruck zugeschrieben. Kortikale (Hippokampus, Gyrus hippocampalis, Gyrus cinguli, Teile des Riechhirnes) und subkortikale Anteile (Corpus amygdaloideum, Nuclei septi, Nuclei thalami anteriores) unterhalten reziproke Verbindungen zum lateralen Hypothalamus (vegetative Zentren), zum temporalen und frontalen Kortex. Die Verbindungen mit dem Kortex dienen insbesondere der für das Verhalten wichtigen Einbindung von Wahrnehmung und Bewertung der Meldungen aus der Außenwelt sowie von Gedächtnisinhalten. Der Hypothalamus kann die ihm untergeordneten hormonellen, vegetativen und motorischen Prozesse mit unterschiedlichen Programmen steuern, die nach außen als bestimmte Verhaltensweisen in Erscheinung treten und im Körperinnern von zahlreichen

vegetativen und hormonellen Aktivitäten begleitet sind. Im Kontext der posttraumatischen Belastungsstörung ist vor allem das Programm „Abwehrverhalten“ von Interesse.

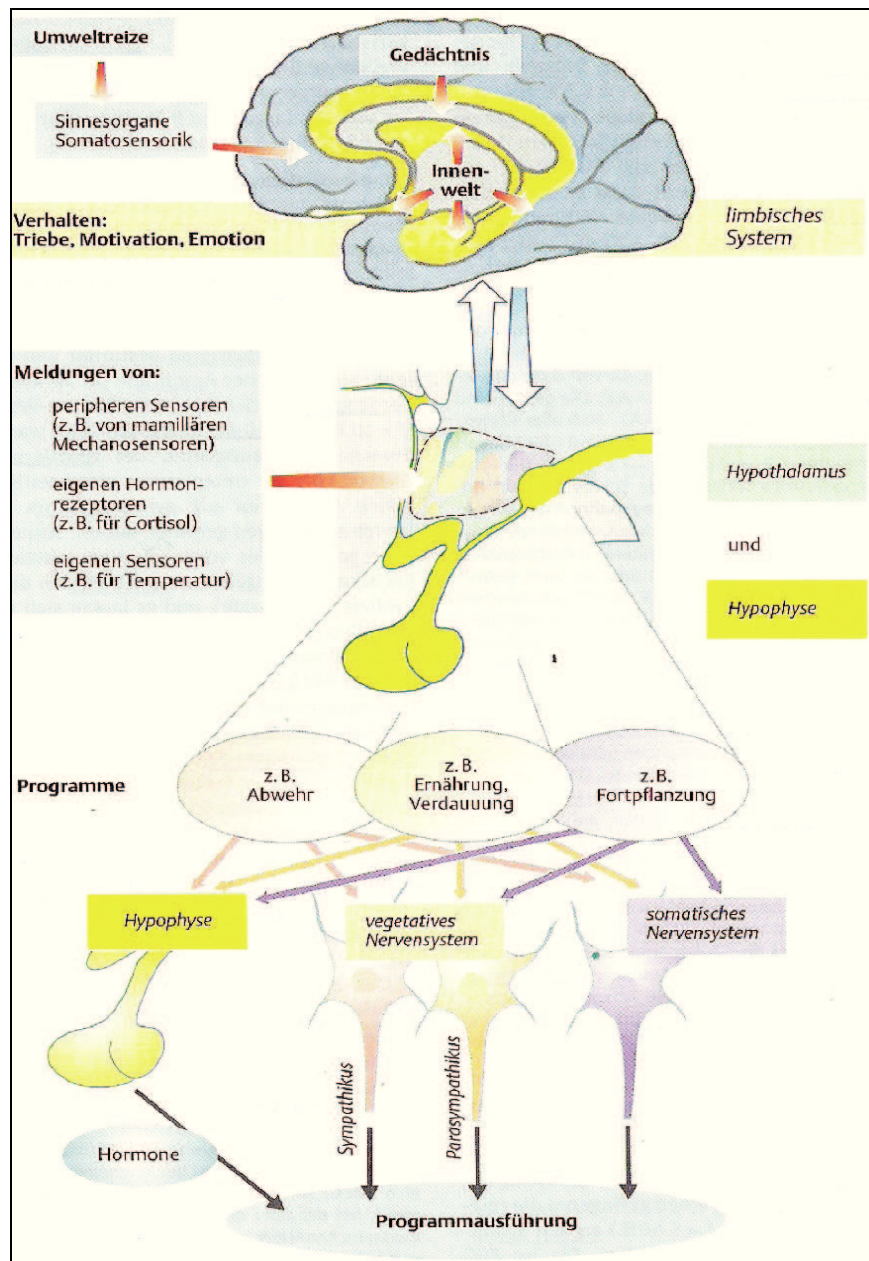


Abbildung 1 [3]

Die Kommunikation mit der untergeordneten, glandotropen Hypophyse erfolgt über Releasing- bzw. Inhibiting-Hormone, wovon hier nur das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) Beachtung finden soll. Von den übergeordneten Zentren eingesetzte zentrale Neu-

rotransmitter, die die CRH-produzierenden Neurone beeinflussen, sind unter anderem Noradrenalin (NA, hemmend) und Serotonin (5-HT, stimulierend). Von medial und ventrikelnah gelegenen, neurosekretorischen Neuronen in das hypophysäre Portalkreislaufsystem abgegeben, gelangt das Peptidhormon auf kürzestem Wege zum Gefäßnetz des Hypophysenvorderlappens (4), wo nunmehr die Ausschüttung von Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) stimuliert wird. Auch Vasopressin (Antidiuretisches Hormon=ADH) wirkt als wichti-

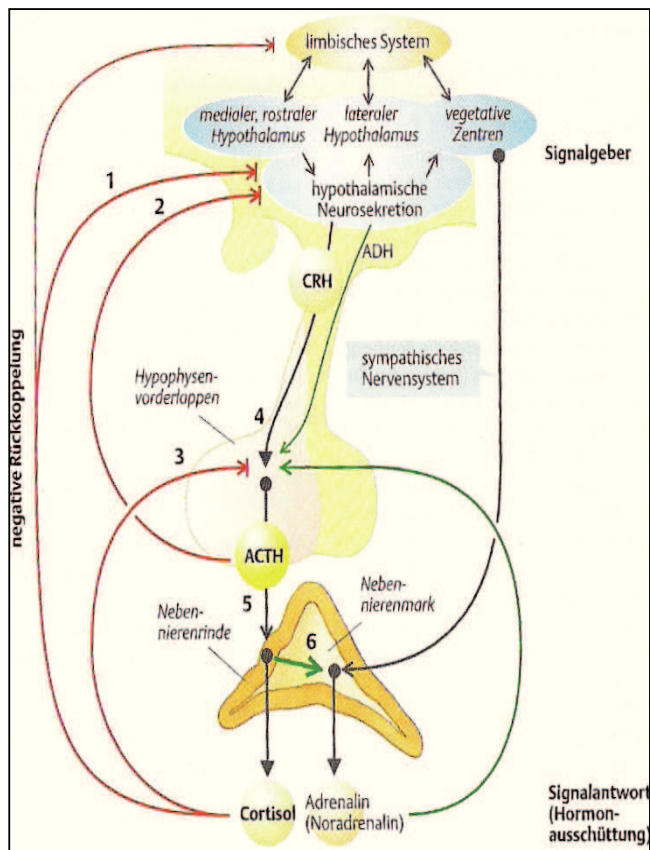


Abbildung 2 [3]

ges hypophysetropes Hormon bei der Regulation der ACTH-Sekretion mit. CRH und Vasopressin können in identischen Zellen des Nucleus paraventricularis synthetisiert werden; bei bestimmten Belastungen verändert sich hier das Verhältnis von Vasopressin zu CRH. An der Hypophysenzelle wirken sie synergistisch. ACTH entsteht durch posttranslationales Processing aus der Vorläufersubstanz Proopiomelanocortin (POMC), die außerdem MSH (Melanozyten-stimulierendes Hormon) und β -Endorphin freisetzt.

In der Zona fasciculata der Nebennierenrinde fördert ACTH (5) nun in erster Linie die Bildung und Freisetzung des Glucocorticoids Cortisol, das mit circa 15-30 Minuten Latenz direkt in die Blutbahn sezerniert wird, und parakrin die Katecholaminsynthese im Nebennierenmark durch Enzyminduktion auf allen Ebenen der Biosynthese stimuliert (6). Für den Transport im Blut wird das Cortisol vor allem an Transcortin (Cortisol bindendes Globulin=CBG) gebunden. Nur das ungebundene „freie“ Stresshormon bindet an Rezeptoren. Es existieren mindestens zwei Typen von Cortisolrezeptoren, von denen beide intrazellulär lokalisiert sind. Typ I- oder Mineralocorticoidrezeptoren haben die höchste Affinität zu Cortisol und werden zunächst vollständig von Cortisol besetzt, bevor es mit

Typ II- oder Glucocorticoidrezeptoren interagiert [5, 6]. Typ II-Rezeptoren finden sich in besonders hoher Dichte im Hippocampus. Ein Anstieg von peripherem Cortisol bei akutem Stress ist von einem Abfall der Glucocorticoidrezeptoren in Zielgeweben begleitet, womöglich um den potentiell schädigenden Einfluß erhöhter Cortisolkonzentrationen zu limitieren.

Cortisol wirkt im Sinne eines negativen Feedback an der Hypophyse (3) und, da es aufgrund seiner Lipophilie die Bluthirnschranke überwinden kann, auch am Hypothalamus (1) sowie im Limbischen System. Man unterscheidet mindestens zwei Formen des negativen Feedback, die auf allen Ebenen wirksam sind: ein erster Mechanismus der negativen Rückkopplung, das *Delayed Feedback*, ist von der Cortisolkonzentration abhängig. Ein zweiter Prozess, der *Fast Feedback* genannt wird, hängt nicht von der absoluten Cortisolkonzentration ab, sondern vom Ausmaß der Konzentrationsänderung [7, 8].

2.1.2. Hormonwirkungen

CRH: Neben seiner hypophyseotropen Wirkung auf die POMC-Zelle hat das 41 Aminosäuren lange Peptid auch eine besondere Schlüsselstellung in der Koordinierung von ZNS-Vorgängen, die mit der Antwort eines Organismus auf Stress verbunden sind. Über eine vermehrte CRH-Freisetzung wird das Verhaltensprogramm „Abwehr“ vermittelt: Die Alarmreaktion des Organismus hat somatische Anteile in Form von abweisender Mimik und Körperhaltung sowie Gegenangriff oder Fluchtverhalten (bei psychischem Stress im übertragenen Sinne: aktive Bewältigung oder Rückzug und Passivität). Hormonelle Anteile bestehen in der erhöhten Bereitstellung von Cortisol (s. u.) und Adrenalin/Noradrenalin im Blut. Zugleich werden die Zentren des sympathischen Nervensystems erregt: Blutdruck und Atmung werden ebenso wie die Durchblutung der Skelettmuskulatur gesteigert, Glucose und energiereiche freie Fettsäuren werden bereitgestellt, Verdauungsvorgänge und sexuelle Rezeptivität werden gehemmt. Über den oben genannten Mechanismus der negativen Rückkopplung wird diese Reaktion durch peripher ansteigendes Cortisol reguliert und terminiert. Darüber hinaus wird dem CRH durch seine Wirkung im Cortex cerebri, Hippokampus und Hypothalamus selbst eine Beeinflussung von Lernvorgängen beigemessen. Es ist die entscheidende Substanz bei der Regulation von Schlaf, Appetit, Emotionen und Sexualverhalten. CRH-Neuronen findet man entsprechend auch außerhalb des Hypothalamus, vor allem in der Amygdala, der Stria terminalis, dem periduktalen Grau und dem Locus coeruleus. Die intracerebroventrikuläre Administration von CRH im

Tierversuch verursacht zahlreiche physiologische und behaviorale Effekte von Stress, Angst und Depression [9, 10, 11]. So zeigten die Versuchstiere eine gesteigerte Alarmbereitschaft, eine erhöhte Schreckhaftigkeit auf akustische Reize, reduzierte Nahrungsaufnahme, verminderten slow-wave-Schlaf und eine Reduktion ihrer sexuellen Aktivität. In fremder Umgebung war das Explorationsverhalten deutlich reduziert, wohingegen in vertrauter Umgebung die lokomotorische Aktivität bis hin zur Unruhe zunahm.

ACTH und α MSH: über die glandotrope Wirkung hinaus fördern diese beiden Hormone im Limbischen System Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis.

ACTH wirkt ebenfalls im Sinne einer negativen Rückkopplung auf die hypothalamische CRH-Sekretion (s. Abb. 2 (2)).

Cortisol: Corticoide diffundieren aufgrund ihrer Lipophilie durch die Membran der Zielzelle und binden an spezifische zytosolische und nukleäre Rezeptoren. Diese gehören zur Superfamilie der ligandeninduzierten Proteine, die nach Bindung an spezifische DNA-Sequenzen die Transkription aktivieren können. Typ II-Rezeptoren sind glucocorticoidspezifisch und finden sich im Limbischen System, im Hippokampus, der Hypophyse, in der Leber sowie in vielen anderen Organen.

Glucocorticoide haben zahlreiche Funktionen, die einem kurzzeitigen Überleben auch in widrigen Umständen zuträglich sind, auf lange Sicht aber den Organismus schädigen: Sie fördern im Stoffwechsel die Gluconeogenese und die Lipolyse. Sie hemmen zahlreiche Immunprozesse durch Verringerung des Thymusgewebes, der Lymphknoten, der Anzahl zirkulierender eosinophiler und basophiler Granulozyten und Lymphozyten, sowie durch Blockade der Freisetzung und des Effektes von Cytokinen. Glucocorticoide drosseln alle Prozesse der Entzündung durch Inhibition von Arachidonsäurederivaten (z. B. Prostaglandine). Sie sind für ihre antiallergische Wirkung bekannt. Kurz: sie terminieren die Immunreaktion und verhindern ein Überschießen. Des Weiteren haben sie einen permissiven Effekt bezüglich der Katecholaminwirkung, deren Synthese sie durch Enzyminduktion im Nebennierenmark stimulieren.

Im Zentralnervensystem erhöhen sie die Wahrnehmungsschwellen für akustische, taktile, olfaktorische und gustatorische Reize. Eine Insuffizienz der Produktionsstätte Nebenniere (M. Addison) geht oft mit extrem erniedrigten Wahrnehmungsschwellen in allen sensorischen Modalitäten einher. Im EEG findet man eine Verlangsamung. Glucocorticoide haben deutliche Effekte bei der Generierung von Emotionen. So kommt es zu Beginn einer

Cortisoltherapie vielfach zu Euphorie, während im Laufe einer Langzeittherapie Depressionen manifest werden können. Hohe Dosen von Cortisol führen zu Schlaflosigkeit. Glucocorticoide beschleunigen während chronischer Exposition bei Labortieren Alterungsprozesse im ZNS, vor allem im Hippocampus.

2.1.3. Rhythmik

Die CRH-Ausschüttung gehorcht einem spontanen und circadianen Rhythmus mit sekretorischen Episoden, die in den frühen Morgenstunden die höchste Frequenz und Amplitude haben. Auch die abhängigen Hormone ACTH und Cortisol werden entsprechend pulsatil sezerniert, wobei die Veränderungen des ACTH-Spiegels denen des Cortisols vorausgehen (s. Abb. 3).

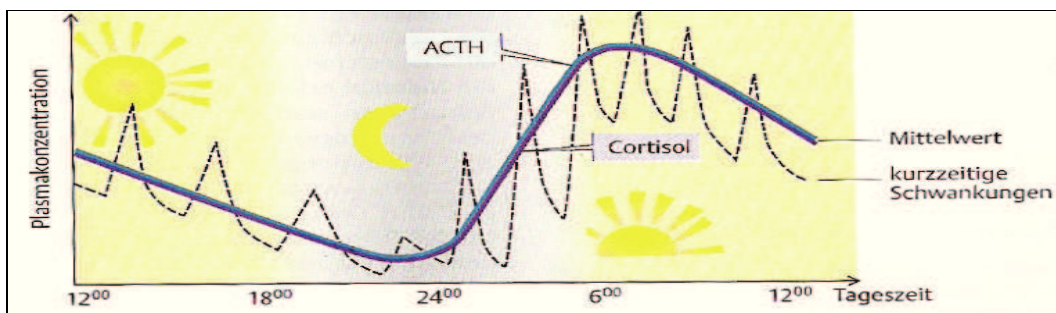


Abbildung 3 [3]

Wenn die beschriebene, belastungsinduzierte CRH-Mehrsekretion längere Zeit anhält, wie bei schweren körperlichen (z. B. Sepsis) oder psychischen Erkrankungen (z. B. Depressionen), wird auch während der zweiten Tageshälfte vermehrt Cortisol sezerniert und der diurnale Rhythmus abgeschwächt oder aufgehoben.

Die HHN-Achse ist seit langer Zeit auch Gegenstand psychoneuroendokriner Forschung; im Folgenden sollen die neueren erhobenen Befunde, chronologisch geordnet und nach untersuchtem Material respektive nach Fragestellung gegliedert, bei der Major Depression und dann bei der PTSD dargestellt werden.

2.2. Neuroendokrinologische Veränderungen bei Major Depression

Patienten mit Major Depression weisen eine auf allen Ebenen gesteigerte Aktivität der HHN-Achse, eine Abschwächung der circadianen Rhythmik sowie eine verminderte negative Rückkopplung auf, wie aus Untersuchungen von Urin, Blutplasma, Liquor cerebrospinalis und aus endokrinologischen Funktionstests abgeleitet wurde:

2.2.1. Cortisol im Urin

Im Urin wurde eine erhöhte Ausscheidung an freiem Cortisol nachgewiesen:

So fanden Sachar et al. 1970 [12] eine erhöhte Cortisolausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin bei depressiven Patienten. Sie legten ihr Augenmerk auf bestimmte Symptome der Depression wie Ängstlichkeit, Traurigkeit und psychotische Desorganisation, und wiesen die hormonellen Veränderungen sowie deren Rückläufigkeit nach Beschwerdebesserung bei eben dieser Symptomatik, nicht aber im Zusammenhang mit andern Merkmalen einer Depression nach. Hypercortisolismus sei also keine Erscheinung der Depression per se, sondern stehe mit emotionalem Arousal in Verbindung.

Carroll et al. [13] konnten 1976 die erhöhte Cortisolausscheidung im Urin ebenfalls nachweisen, bei etwa 40 % der MD-Patienten erreichten die Werte sogar ein Ausmaß wie beim Hypercortisolismus bei Nebennierenrindenüberfunktion (Morbus Cushing). Alter und Geschlecht beeinflussten die Ergebnisse nicht. Nach erfolgter Behandlung konnte ein Rückgang der Ausscheidungsraten für freies Cortisol nachgewiesen werden.

Signifikante Ergebnisse, die diese Befunde untermauerten, konnten im Folgenden von diversen Forschergruppen erzielt werden, mit der Einschränkung, dass sie immer nur für einen Teil der Depressiven zutrafen (Rubin et al. 1987 [14, 15], Yehuda et al. 1993 [16], Scott and Dinan 1998 [17]).

2.2.2. Cortisol im Plasma

Im Jahre 1956 berichteten Board et al. erstmals über erhöhte basale Cortisolspiegel im Plasma depressiv erkrankter Patienten [18, 19].

Gibbons et al. [20] konnten diese Ergebnisse wenige Jahre später bestätigen und stellten eine positive Korrelation zwischen der Höhe der Plasmacortisolspiegel und dem Schweregrad der Depression her. Man postulierte zunächst eine gesteigerte Aktivität der Neben-

nierenrinde in der Major Depression; die Annahme konnte sich jedoch nicht halten. Als die Hypothese des Hypercortisolismus weiter geprüft wurde, konnte sie um die Beobachtung erweitert werden, dass bei Patienten mit remittierter Depression die erhöhten Plasmaspiegel wieder rückläufig waren [21, 22, 23].

In einer 24-stündigen Sammelperiode deckten Halbreich et al. 1985 [24, 25] signifikant erhöhte basale Cortisolspiegel im Plasma auf, wobei die zwischen 13 und 16 Uhr gemessenen Werte sehr nah am Mittelwert aus 24 Stunden lagen, so dass sie als gutes Maß für die Cortisolsekretion insgesamt herangezogen werden können.

Rubin et al. 1987 [15] fanden normale bis deutlich erhöhte Cortisolwerte im Serum. Im anschließenden Versuch die Cortisolspiegel mit klinischen Erscheinungsformen und Schweregraden zu korrelieren, kam man allerdings zu keinem signifikanten Ergebnis.

Bei Gold et al. 1988 [26] findet sich eine Übersicht über klinische und biochemische Manifestationen der Depression, und auch Stokes und Sikes 1987 [27] fassen den Hypercortisolismus als zentrales Moment der HHN-Achsen Störung auf.

Yehuda et al. beschrieben 1996 [28] in einer circadianen Analyse erhöhte Cortisolwerte bei Depressiven vor allem in den späten Abend- (22-24 Uhr) und frühen Morgenstunden (3-4 Uhr), stellten den Hypercortisolismus als notwendiges Feature der Depression aber in Frage, da sie über die 24-stündige Sammelperiode keine insgesamt erhöhte Cortisolproduktion feststellen konnten. Mit Hinweis auf die nicht ganz einheitlichen bzw. durchgängigen Befunde bei der MD (Gold et al. 1988 [26], Stokes and Sikes 1987 [27]), und ihren eigenen Ergebnissen einer abgeschwächten und in Teilen mathematisch chaotischen circadianen Rhythmik, schlugen sie vor, dass die beobachtete *Dysregulation* der fundamentalen Rhythmik der Cortisolfreisetzung die maßgebliche Achsenstörung sei.

Die Literaturangaben stellen ob der enormen Fülle der Forschungsarbeiten nur einen kleinen, aber wesentlichen Ausschnitt dar.

2.2.3. Dexamethason-Hemmtest

Der Dexamethason-Hemmtest (DST von engl.: Dexamethasone Suppression Test) ist ein in der klinischen Endokrinologie seit langem gut etablierter Funktionstest, vor allem hinsichtlich der Differentialdiagnostik des Morbus Cushing, bei dem Hypercortisolismus und Cortisol-Nonsuppression pathognomonisch sind.

Dexamethason ist ein synthetisches Glucocorticoid mit so großer struktureller Homologie zu Cortisol, dass es wie dieses in den endokrinen Rückkopplungsmechanismus eingreift,

und die Ausschüttung von ACTH und Cortisol konsekutiv hemmt. Dexamethason bindet selektiv an Typ II-Rezeptoren, und entfaltet seine Wirkung vornehmlich an den POMC-Zellen der Hypophyse, nicht aber, wie körpereigenes Cortisol, am Hippocampus und Hypothalamus. Dexamethason bindet nicht an Transcortin. In der Psychiatrie wurde der Dexamethason-Hemmtest einer der meistgenutzten neuroendokrinen Tests, um die Funktion der Hypophyse einzuschätzen [29], da er als Maß für die Sensitivität des Negativen-Feedback-Mechanismus der HHN-Achse fungieren kann. Carroll et al. standardisierten den Test 1981 für die Anwendung in der Psychiatrie [30].

Die internationale Literatur liefert mehrere hundert Studien, die über die Anwendung des DST bei der Major Depression berichten - einen guten Überblick vermittelt die Metaanalyse von Ribeiro et al. 1993 [31], sowie ein American Psychiatric Association Task Force Bericht aus dem Jahr 1987 [40]. Allen Studien [31-41] ist gemeinsam, dass sie in 40-60 % der Fälle depressiv Erkrankter ein Unvermögen zur im Gesunden stattfindenden Cortisol-suppression unter 5 µg/dl nach Ingestion von 1 mg Dexamethason dokumentieren; viele davon berichten zusätzlich über einen Rückgang dieses pathologischen Befundes bei klinischer Besserung im Rahmen der Behandlung.

Diese so genannte Cortisolnonsuppression ist Ausdruck der verminderten Fähigkeit von Dexamethason, eine Inhibition der Freisetzung von ACTH auf dem Wege einer negativen Rückkopplung auszuüben. Ribeiro et al. überblickten außerdem, inwiefern der DST Aussagekraft bezüglich des Verlaufs und des „Outcome“ der Depression hat. In der Summe der durchgemusterten Studien kristallisierte sich heraus, dass der initiale, direkt nach Hospitalisierung erhobene DST wohl keinen prognostischen Wert hinsichtlich des kurzfristigen oder langfristigen Behandlungserfolges habe, jedoch über ein adäquate medikamentöse und psychotherapeutische Behandlung hinaus persistierende, pathologische Befunde mit einer erhöhten Rückfallneigung assoziiert seien [31].

Ein Manko des DST liegt in seiner geringen Sensitivität für die Diagnose Major Depression von 40-50 %, bei einer Spezifität von 70-90 % [31, 40].

In der Zusammenschau mit dem Befund des Hypercortisolismus gaben die Ergebnisse Anlass, die Glucocorticoidrezeptoren und deren Bindungscharakteristik in Augenschein zu nehmen. Denn Cortisol kann seine genomischen, metabolischen und autoinhibitorischen Effekte erst nach Bindung an seine entsprechenden Rezeptoren ausüben. Die Hypothese, dass erhöhte Spiegel von zirkulierendem Cortisol und Nonsuppression mit einer verminderten cytosolischen Rezeptorenzahl oder -empfindlichkeit in Lymphozyten und Neuronen, und folglich einer verminderten negativen Rückkopplung einhergehen müsse,

fand in Studien von Yehuda et al. 1993 [16], Gormley et al. 1985 [42] und Whalley et al. 1986 [43] an Lymphozyten, bei Modell et al. 1997 im Dex/CRH- Test (s. u.) [44], deutliche Bestätigung. Ein Review von Holsboer 2000 [45] trägt diesbezüglich klinische und präklinische Daten zusammen.

2.2.4. CRH im Liquor cerebrospinalis

Im Einklang mit den dargelegten Ergebnissen stehen Studien, die sich unter der Hypothese der CRH-Hypersekretion bei der Major Depression [9, 11] der Untersuchung dieses obersten Steuerpeptids zuwandten:

Nemeroff et al. [46] fanden erstmals 1984 bei Patienten mit MD erhöhte Konzentrationen von CRH im Liquor, konnten dies jedoch weder für alle Depressiven nachweisen, noch eine signifikante Korrelation zu den ebenfalls erhobenen Cortisolspiegeln im DST herstellen. Schwachpunkt dieser Studie war die nur einmalige Entnahme (Lumbalpunktion um 9⁰⁰ morgens) von Liquor.

Eine Folgestudie förderte 1987 ähnliche Ergebnisse zutage [47]. Ein Review von Kasckow et al. aus dem Jahre 2001 [48] trägt Studienergebnisse zusammen, die die Hypothese der gesteigerten Aktivität von zentralen CRH-Systemen prüfen und größtenteils untermauern, aber auch gegenteilige Befunde liefern, sprich normale [49] oder auch erniedrigte [50] CRH-Konzentrationen bei Major Depression. Erniedrigte Werte fanden sich u. a. bei der atypischen Depression.

2.2.5. CRH-Stimulationstest

1981 klärten Vale et al. [51] die Sequenz von bovinem CRH auf. Damit war die Möglichkeit zum CRH-Belastungstest gegeben, der einen neuen Horizont hinsichtlich der pathophysiologischen Untersuchung der HHN-Regulation eröffnete.

Der CRH-Test besteht in einer intravenösen CRH-Infusion in deren Gefolge die ACTH- und Cortisolantworten im Plasma bestimmt werden (Kasckow et al. 2001 [48]). Für Patienten mit MD stellte man Veränderungen in Form einer signifikant abgeschwächten ACTH-Sekretion im Vergleich zu gesunden Kontrollen fest (Holsboer et al. [9, 52-54]), und leitete ab, dass dies möglicherweise ein Resultat erhöhter Cortisolspiegel in Kombination mit desensibilisierten CRH-Rezeptoren an den kortikotrophen Zellen der Hypophyse aufgrund von Dauerstimulation sei (Owens et al. [55]). Diese Vermutung ist mit der

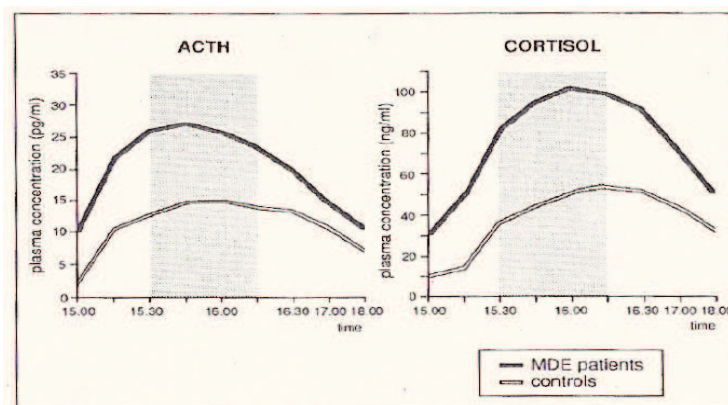
Hypothese eines limbisch-hypothalamischen Overdrive mit CRH-Hypersekretion als dem basalen Mechanismus des überhöhten adrenokortikalen Outputs kompatibel (Gold et al. [56]).

Bestätigend wirken hier Studien, die eine Vorbehandlung mit dem Cortisol-synthesen-Inhibitor Metyrapon vornahmen, und daraufhin die abgeschwächte ACTH-Antwort auf CRH-Gabe nicht mehr nachweisen konnten (von Bardeleben et al. 1988 [57], Lisansky et al. 1989 [58]).

2.2.6. Der kombinierte Dexamethason/CRH-Test

Der kombinierte Dexamethason/Corticotropin-Releasing-Hormon-Test (Dex/CRH-Test) vereint eine spätabendliche Dexamethasongabe in der Dosierung von 1,5 mg mit der Gabe von 100 µg hCRH am folgenden Nachmittag. Bei gesunden Probanden vermindert die Vorbehandlung mit dem Glucocorticoidagonisten die ACTH- und Cortisol-ausschüttung nach CRH-Applikation auf der Grundlage einer wirksamen und intakten negativen Rückkopplung.

Bei der Anwendung des Tests auf Patienten mit Major Depression beobachtet man stattdessen eine gesteigerte Sekretion von ACTH und Cortisol („Escape“-Phänomen); das Dexamethason ist offensichtlich nicht in der Lage, die weitere ACTH- und Cortisolproduktion durch negatives Feedback zu hemmen [39, 59, 60]. Die nachfolgende Abbildung stammt aus der Arbeit von Heuser et al. 1994 [60] und veranschaulicht den zeitlichen Verlauf der ACTH- und Cortisolsekretion im Vergleich bei Major Depression (MDE patients) und gesunden Kontrollen (controls).



Diese Ergebnisse sind bei Nonsuppressoren im einfachen DST besonders ausgeprägt. Somit ist im Dex/CRH-Test ein verlässliches Werkzeug zur Aufdeckung einer gestörten

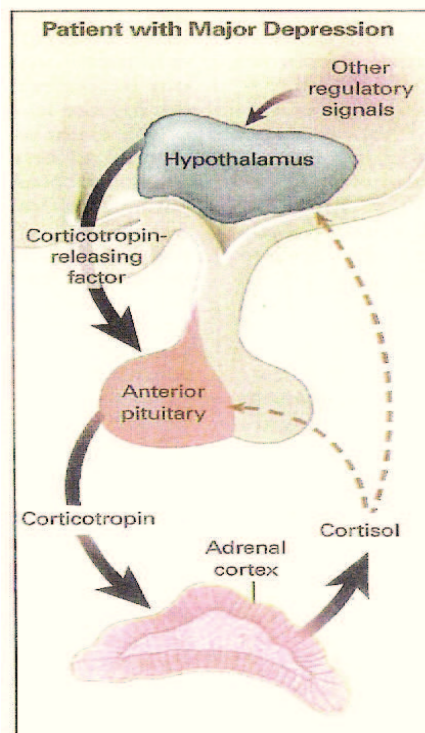
Glucocorticoid Feedback Regulation gefunden worden, der dem einfachen DST überlegen ist. Heuser et al. konnten zeigen, dass die Sensitivität dieses Testes für MD mit über 80 % bei weitem die des einfachen DST-Tests (44 %) übertrifft [60].

Die Mechanismen, die dieses Phänomen erklären, sind zurzeit noch nicht voll verstanden. Ein Erklärungsansatz für die unerwarteten Resultate besteht in folgendem Modell: Dexamethason übt seine suppressive Wirkung an der Hypophyse aus, nicht aber, wie das körpereigene Corticosteroide tun, auf der Ebene des Hypothalamus. Das synergistisch mit CRH an der POMC-Zelle wirkende Vasopressin wird folglich nicht supprimiert. Bei im Dex/CRH-Test erfolgender *externer* Applikation von CRH potenzieren sich die Wirkungen der Synergisten, und es kommt so trotz vorheriger Dexamethason-Gabe zu einer ACTH- und Cortisolausschüttung [60].

Zobel et al. [61, 62] berichteten 1999 und 2001, dass die beschriebene Dysregulation im Dex/CRH-Test nach klinischer Besserung eine Normalisierung erfährt, beziehungsweise dass ein Persistieren der überschießenden Antwort ein frühes Signal für einen klinischen Rückfall sein kann.

Einen Hinweis auf mögliche genetische Bedingungen zur Entwicklung einer Depression liefert eine Studie, die bei Erstrangangehörigen von depressiven Patienten endokrinologische Veränderungen im Dex/CRH Test darlegt (Modell et al. 1998 [63]).

Die folgende Abbildung von Rachel Yehuda aus dem Jahr 2002 gibt einen guten Überblick über die Veränderungen der HHN-Achse bei MD [64].



2.3. Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse bei Posttraumatischer Belastungsstörung

Die Posttraumatische Belastungsstörung präsentiert sich neuroendokrinologisch in vielen Aspekten entgegengesetzt zur Major Depression, was ob der bestehenden Symptomüberlappung (Schlaflosigkeit, herabgesetztes Konzentrationsvermögen, sozialer Rückzug, Schuldgefühle, etc.) erstaunen mag.

2.3.1. Cortisol im Urin

1986 legten Mason et al. erstmals eine Studie vor, die die Aktivität der HHN-Achse bei PTSD in Betracht nahm. Sie wiesen signifikant erniedrigte Cortisolspiegel im Urin von PTSD-Patienten nach [65]. Diese Arbeit erntete in Fachkreisen beachtliche Aufmerksamkeit, da man erwartet hatte, dass charakteristische klinische Erscheinungsformen der PTSD wie Angst, Depressionen und vegetatives Arousal mit einer *gesteigerten* Aktivität der HHN-Achse und *erhöhten* Cortisolspiegeln assoziiert wären. Zumal in vorausgegangen Studien die Katecholaminexkretion als deutlich erhöht nachgewiesen worden war. Die Autoren schlugen ein Modell der „defensiven Organisation“ bei PTSD als Grundlage für die erniedrigten Werte vor.

Die Befunde konnten im Folgenden vielfach reproduziert werden [66-68, 13]: Yehuda et al. leiteten 1990 aus den signifikant verminderten Ausscheidungsraten an freiem Cortisol eine mögliche physiologische Anpassung der HHN-Achse an chronischen Stress ab [66]. Eine Untersuchung an Holocaustüberlebenden mit PTSD konnte die niedrigen Cortisolspiegel im 24-Stunden-Sammelurin mit klinischen Symptomen, v. a. mit Vermeidungsverhalten assoziieren (Yehuda et al. 1995 [67]).

Dem gegenüber stehen Ergebnisse, die normale oder sogar erhöhte Cortisolexkretionsraten bei PTSD liefern: Maes et al. 1998 wiesen eine signifikant erhöhte Cortisolexkretion im 24-Stunden Sammelurin nach. Die PTSD-Patienten unterschieden sich darin nicht von den gleichfalls untersuchten Patienten mit MD [69]. Gleiches gilt für die Ergebnisse von Pitman et al. 1990 [70] sowie Lemieux et al. 1995 [71]. Beide zeigten erhöhte Ausscheidungsraten sowohl für Katecholamine als auch für Cortisol.

Gesunden Kontrollen vergleichbare, als normal gewertete Cortisolkonzentrationen im Urin erhoben Baker et al. [72], Kosten et al. [73] und De Bellis et al. [74].

Rasmusson et al. 2001 fanden in der Gesamtheit keine signifikanten Unterschiede in der Cortisolausscheidung im Urin oder im Plasmacortisol zwischen Frauen mit PTSD und gesunden Frauen. Sie konstatierten aber einen umgekehrten Zusammenhang zwischen der seit dem Trauma vergangenen Zeit und der Höhe der Cortisolspiegel, d.h. je länger das Trauma zurücklag, desto niedriger waren die Cortisolspiegel [75].

2.3.2. Cortisol in Speichel und Plasma

Diverse Forschergruppen wiesen bei der PTSD erniedrigte basale Cortisolspiegel im Speichel nach (Yehuda et al. 1994 [76], Goenjian et al. 1996 [77], Kellner et al. 1997 [78]), mitunter konnte eine signifikante, inverse Relation zu intrusiven Symptomen nachgewiesen werden [77, 78]. Eine erste longitudinale Fallstudie von Kellner et al. 2002 zeigte erniedrigte Cortisolkonzentrationen im Speichel im Gefolge des traumatischen Erlebens, die sich im weiteren Verlauf der chronischen PTSD jedoch mit Symptombesserung normalisierten [79].

Dem entgegen stehen jüngere Studienergebnisse von Young et al. 2004, die potentiell für eine normale basale Funktion der HHN-Achse sprechen, da sie keine Veränderungen des Speichelcortisols im Zusammenhang mit PTSD aufzeigen [80].

Auch im Plasma von Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung fanden sich erniedrigte basale Cortisolspiegel [81, 82]. Yehuda et al. 1996 [28] zeigten dies in einer sehr schlüssigen, chronobiologischen Analyse im Vergleich zu Patienten mit MD und gesunden Kontrollen. Die in Betracht genommene circadiane Rhythmik erwies sich bei PTSD-Patienten als stark ausgeprägt. Punktuell betrachtet waren Hoch- und Tiefpunkt der Tagesrhythmik mit gesunden Kontrollen vergleichbar, allerdings wurde ein klar prolongierter Nadir der Cortisolsekretion bei PTSD deutlich. Besonders augenfällig waren die stark erniedrigten Werte in den späten Abendstunden sowie am frühen Morgen.

Ebenso wiesen Heim et al. 2000 auf das Phänomen des Hypocortisolismus hin, unterstrichen aber, dass es nicht nur bei PTSD vorkomme, sondern ebenso bei anderen körperlichen Störungen mit autoimmuner Komponente wie Psoriasis, Asthma oder rheumatoider Arthritis, sowie bei Gesunden, die unter stressreichen Bedingungen leben [83].

Die Studien, die im folgenden zum Dexamethason-Hemmtest aufgeführt sind, greifen den basalen Hypocortisolismus vielfach als Ausgangswert auf und sollen an dieser Stelle nicht separat zitiert werden.

Gegenteilige Befunde lieferten Hoffmann et al. 1999. Im Vergleich mit gesunden Kontrollen hatten PTSD-Patienten signifikant erhöhte Cortisolplasmaspiegel, bei jedoch erhaltenem circadianem Rhythmus [84]. Auch Liberzon et al. 1999 fanden bei PTSD Patienten erhöhtes basales Cortisol [85]. Boscarino et al. 1996 erbrachten der These eines für PTSD charakteristischen Hypocortisolismus tendenziell abträgliche Ergebnisse: Eine große Zahl unter PTSD leidender Vietnamveteranen (n= 293) wurde untersucht und mit solchen ohne PTSD (n= 2197) verglichen. Die Differenz der morgendlichen Cortisolplasmaspiegel war mit 4 % ob der großen Fallzahl zwar signifikant, aber doch gering. Lediglich stark in Gefechte involviert gewesene Veteranen zeigten einen deutlicheren Hypocortisolismus [86]. Neuere Befunde, etwa von Rasmusson et al. können die Hypothese des basalen Hypocortisolismus nicht stützen [75].

Somit hatte die Befundung der basalen Cortisolwerte uneinheitliche Ergebnisse geliefert, und zumal die reine Erhebung zirkulierender Hormone keine schlüssige Annahme über die Wirkung am Zielorgan zulässt, versprach man sich von der Anwendung des Dexamethason-Hemmtestes eine Erhellung der neuroendokrinen Alterationen.

2.3.3. Dexamethason-Hemmtest

Erste Studien von Halbreich et al. 1989 [87], Dinan et al. 1995 [88] sowie Kosten et al. 1990 [89] konstatierten vorerst nur, dass es bei der PTSD *nicht*, wie man zunächst angenommen hatte, gleich der MD zu einer Nonsuppression von Cortisol im DST mit 1,0 mg kam. Die Möglichkeit einer Hypersuppression zog man gar nicht in Betracht; lediglich Halbreich et al. fiel auf, dass bei PTSD-Patienten die Cortisolwerte post Dexamethasoneinnahme deutlich im unteren Normbereich lagen.

Erst Yehuda et al. 1991 [82], 1993 [90] stellten die Hypothese einer verstärkten, sensibilisierten negativen Rückkopplung und folgerichtig gesteigerten Cortisol-suppression auf, und testeten diese mit einer auf 0,5 mg reduzierten und somit sensitiveren Dexamethasondosis. Tatsächlich zeigten PTSD-Patienten geringere Cortisolplasmaspiegel im DST im Vergleich zu gesunden Kontrollen, selbst bei Komorbidität mit MD. Dieser Befund konnte in der Folgezeit unter unterschiedlichen Fragestellungen und Blickwinkeln vielfach reproduziert werden, so dass sich deutlich herauskristallisierte, dass PTSD und MD einer unterschiedlichen Regulation der HHN-Achse gehorchen [91-96]. Yehuda et al. 2002 zeigten auf, dass Hypersuppression im DST auch bei alt gewordenen Trauma-Überlebenden zu finden ist, obgleich der menschliche Alterungsprozess als solcher ei-

gentlich zu einer Abmilderung der negativen Rückkopplung führt [97]. Als Ursache dieser verstärkten Suppression wird eine erhöhte Anzahl oder Dichte, beziehungsweise eine verstärkte Sensitivität lymphozytärer und zentralnervöser cytosolischer Glucocorticoidrezeptoren diskutiert (Yehuda et al. 1993 [16], 1995 [91]). Diese Annahme wird am Modell der Lymphozyten von PTSD-Patienten gestützt. Hier fanden sich signifikant erhöhte Rezeptorenzahlen, die sich bezüglich der Morgenstunden mit der PTSD-Symptomatik korrelieren ließen (Yehuda et al. [98]). In einem ersten in-vitro Versuch, bei dem menschliche mononukleäre Leukozyten mit steigenden Konzentrationen an Dexamethason inkubiert wurden, konnten Yehuda et al. 2004 [99] jüngst nachweisen, dass sowohl die Rezeptorenzahl als auch die Ansprechbarkeit eines definierten Zielgewebes auf Cortisol bei PTSD-Patienten gesteigert ist. Coupland et al. 2003 [100] zogen als Maß für die periphere Glucocorticoidsensitivität eine Beclomethason-induzierte, dermale Vasokonstriktion, sichtbar als Abblassung der Haut infolge topischer Applikation, heran. Frauen mit PTSD zeigten hier eine signifikant stärkere Abblassung bei allen sukzessive gesteigerten Beclomethasondosierungen als gesunde Kontrollen, was die Autoren als gesteigerte Ansprechbarkeit von Glucocorticoidrezeptoren in der Haut, die diese Reaktion vermitteln, interpretierten. Dies könnte als gewebespezifischer Ausdruck einer generell veränderten Glucocorticoidrezeptor-Ansprechbarkeit bei PTSD gewertet werden.

Es ist bislang nicht geklärt, ob die Veränderungen der Glucocorticoidrezeptorenzahl/-sensitivität eine Anpassungsleistung an erniedrigte Cortisolspiegel oder an eine andere Gegebenheit darstellen. Oder ob es sich um eine genetische Kondition handelt, die zur Entwicklung einer PTSD prädisponiert. Die Beobachtung von erhöhten Rezeptorzahlen auf peripheren Lymphozyten hat in jedem Fall eine tragfähige Basis für die Hypothese einer verstärkten negativen Rückkopplung geliefert.

2.3.4. Corticotropin-Releasing-Hormon im Liquor

Eine erste Erhebung des zentralnervösen Steuerungshormones der HHN-Achse im cerebrospinalen Liquor nahmen Bremner et al. 1997 [101] vor. Durch einmalige morgendliche Lumbalpunktion gewonnener Liquor erbrachte signifikant erhöhte Messwerte für CRH bei PTSD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Man konstatierte, dass dies mit der bestehenden Hypothese einer neuronalen Hypersekretion von CRH im Gehirn von Erkrankten kompatibel sei. Mit diesem Befund zeigte die PTSD erstmals einen der MD gleichgerichteten Ausschlag der HHN-Achse, der die Annahme einer unterschiedli-

chen Regulation der beiden Krankheitsbilder jedoch weiter untermauert. Eine komorbide MD beeinflusste die Ergebnisse folgerichtig nicht.

Die in der nur einmaligen Messung liegende Schwachstelle der Studie kontrollierten Baker et al. 1999 [102] durch Anwendung eines subarachnoidal eingebrachten Katheters, der die mehrfache Liquorasservierung über sechs Stunden ermöglichte. Die Ergebnisse von zu allen Zeitpunkten signifikant erhöhten CRH-Werten im Liquor bestätigten den obigen Befund.

Sautter et al. 2003 [103] nahmen die cerebrospinalen CRH-Konzentrationen bei PTSD unter der Fragestellung einer zusätzlichen Veränderung im Zusammenhang mit sekundären psychotischen Symptomen in Betracht, und wiesen de facto bei entsprechenden Patienten signifikant erhöhte Werte sowohl im Vergleich zu Patienten mit PTSD *ohne* Psychose als auch zu gesunden Kontrollen nach.

Kalin et al. 1987 [104] sowie Kling et al. 1994 [105] zeigten in Studien an Primaten beziehungsweise an freiwilligen Probanden, dass die circadianen Schwankungen des Liquor-CRH nicht den diurnalen Veränderungen der HHN-Achse entsprechen. Demzufolge müsse man davon ausgehen, dass der durch Lumbalpunktion gewonnene Liquor eher die extrahypothalamische als die hypothalamische CRH-Produktion reflektiere.

Da somit die Aussagekraft über die Funktion der HHN-Achse bei PTSD nur begrenzt ist, wandten sich andere Arbeitsgruppen Belastungstests zu, um die Regulation der HHN-Achse besser zu verstehen.

2.3.5. CRH-Stimulationstests

CRH-Test

Die Verabreichung von CRH im Belastungstest (s. auch 2.2.5.) durch Smith et al. 1996 [106] führte bei Patienten mit PTSD zu einer signifikant abgeschwächten ACTH-Antwort bei normaler Cortisolantwort im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Diese Befunde wurden als konsistent mit der Theorie der augmentierten negativen Rückkopplung im Gefolge vermehrter Rezeptorzahl oder -empfindlichkeit auf Hypophysenebene von Yehuda et al. [82] gewertet. So könnte bei unterstellter exzessiver CRH-Ausschüttung ein Ausbleiben von Hypercortisolismus, ja sogar ein Hypocortisolismus erklärt werden.

Rasmusson et al. [75] hingegen berichteten 2001 über eine verstärkte ACTH- und Cortisol-Antwort bei PTSD auf exogene CRH-Applikation, was sie in der Kombination mit

weiteren Befunden wie normalem basalen Cortisol und starker Cortisol-Antwort auf ACTH-Gabe als mögliche Hyperreaktivität von Cortisol deuteten.

In einer Studie zur Mineralocorticoidrezeptorfunktion bei PTSD von Kellner et al. 2002 [107] wurde CRH nach Vorbehandlung mit Spironolacton, einem Mineralocorticoidrezeptorantagonisten versus Placebo appliziert. Die Vorbehandlung führte zwar zu deutlich erhöhten basalen ACTH- und Cortisolkonzentrationen und zu einer verstärkten Cortisolsekretion nach CRH-Gabe, hierin unterschieden sich jedoch die PTSD-Patienten nicht von gesunden Kontrollen.

Unter der Hypothese einer veränderten und die HHN-Achsen-Aktivität modulierenden ANP-Sekretion bei PTSD verabreichten erneut Kellner et al. 2003 [108] CRH, ohne aber Unterschiede zwischen PTSD-Patienten und gesunden Kontrollen hinsichtlich der ACTH-Antwort, der Cortisol- oder der ANP-Ausschüttung auf die CRH-Stimulation zu erhalten.

CCK-4-Challenge

Im Provokationstest mit dem intravenös verabreichten panikogenen CRH-Releaser Cholecystokin-Tetrapeptid (CCK-4) zeigten PTSD-Patienten bei gegebenen Angst- und Paniksymptomen eine signifikant erniedrigte ACTH-Freisetzung im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die nachfolgenden Anstiege der Cortisolplasmaspiegel fielen vergleichbar aus, deren Abfall hingegen erfolgte bei Erkrankten wiederum deutlich rascher. Auch diese Ergebnisse, so die Autoren Kellner et al. 2000 [109], untermauerten die Annahme eines CRH-Overdrive bei gesteigertem negativen Glucocorticoid-Feedback bei PTSD.

Metyrapon-Test

Metyrapon inhibiert die adrenale Cortisolbiosynthese indem es die Konversion von 11-Deoxycortisol (11-DOC) zu Cortisol blockiert und ist demzufolge in ausreichend hoher Dosierung geeignet, die Hypophyse von einer negativen Rückkopplung durch peripheres Cortisol abzuschirmen. So bietet sich die Möglichkeit, der „wahren Aktivität“ der Hypophyse, die sich beständig in der Vermittlerrolle zwischen unterstellt exzessiver CRH-Stimulation und angenommener verstärkter Inhibition durch die Glucocorticoide der NNR befindet, etwas näher zu kommen. (Wahrscheinlich aufgrund dieser Schlüsselstellung berichten die meisten Studien über „normale“ ACTH-Werte, wie ein Review von Yehuda 2002 [110] aufzeigt.)

Die Administration von Metyrapon führt bei PTSD im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu signifikant gesteigerten Plasmaspiegeln von ACTH und 11-Deoxycortisol, wie Yehuda

et al. 1996 in einer entsprechend designten Studie mit 2500 mg Metyrapon nachweisen konnten [111]. Sie sehen darin eine eindeutige Unterstützung ihres Konzeptes des "enhanced glucocorticoid negative feedback".

Kanter et al. 2001 [112] verabreichten PTSD-Patienten zweimal eine geringere Dosis (750 mg) Metyrapon und erzeugten eine Wiederaufnahme des negativen feedback Mechanismus durch direkt anschließende Cortisolinfusion. Eine gesteigerte ACTH-Antwort im obigen Sinne konnte nicht nachgewiesen werden, stattdessen schlugen die Autoren aufgrund erniedrigter 11-DOC-Spiegel eine verminderte adrenocorticale Ansprechbarkeit vor.

Neylan et al. 2003 [113] modifizierten, indem sie vier Gaben von 750 mg alle vier Stunden applizierten. Eine verminderte ACTH-Antwort gab in der Synopsis mit weiteren Befunden (ACTH/Cortisol-Ratio, 11-DOC) Anhalt für eine Downregulation hypophysärer CRH-Rezeptoren, nicht aber für eine herabgesetzte Nebennierenrindenreaktivität.

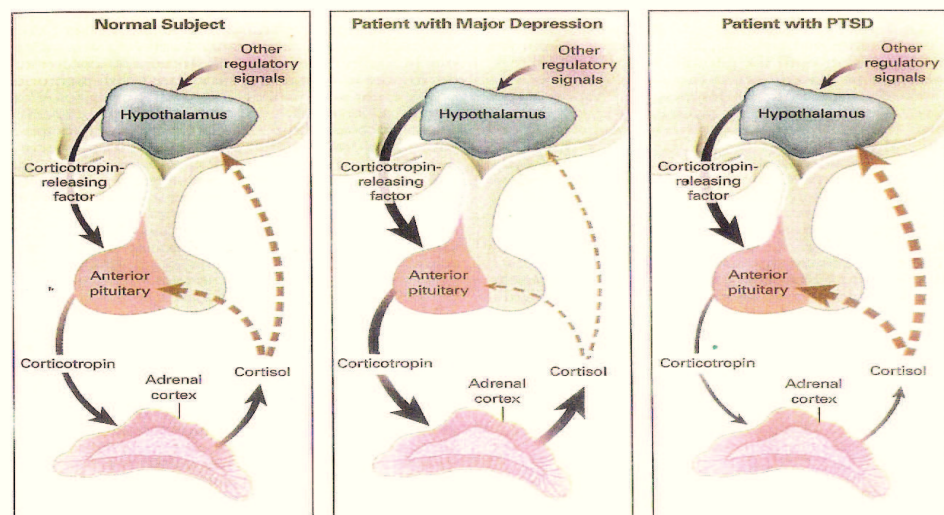
Schließlich untersuchten Kellner et al. 2004 [114] im „Overnight“-Metyrapon (≥ 2000 mg) und kombinierten Dexamethason/Metyrapon-Test die HHN-Achse. Sie fanden dabei zwar einen ausgeprägten Anstieg von ACTH nach Metyrapon sowie dessen prononcierten Abfall bei zusätzlicher Dexamethason-Einnahme, doch unterschieden sich die Patienten in den Ergebnissen nicht von gesunden Probanden. Somit können die Ergebnisse weder die Hypothese der gesteigerten negativen Rückkopplung bei PTSD stützen, noch geben sie aufgrund von zusätzlich erfolgten 11-DOC Messungen Anhalt für die von Kanter et al. geforderte verminderte adrenocorticale Ansprechbarkeit.

2.3.6. Kombierter Dex/CRH-Test

Bislang liegt hinsichtlich dieses von uns durchgeführten Tests nur eine Arbeit von Rinne et al. 2002 [115] vor, der sein Augenmerk auf die Borderline Persönlichkeitsstörung nach sexuellem Missbrauch in der Kindheit legt. Hier wurde auffällig, dass bei Vorliegen einer komorbiden PTSD (Subkollektiv, n= 12) zunächst die bekannte Hypersuppression nach Dexamethason (1,5 mg) auftrat, und zusätzlich eine Abschwächung der ACTH-Antwort auf die anschließende CRH-Gabe. Die Autoren interpretierten dies als möglichen Ausdruck einer Hypersensitivität der Glucocorticoidrezeptoren auf Hypophysenebene, sprich einer verstärkten negativen Rückkopplung durch Dexamethason, die nur erschwert von CRH überwunden werden kann. Diese Erklärung ist mit bisherigen Ansätzen vereinbar.

2.3.7. Résumé und Komorbidität von PTSD und MD

Eine optische Zusammenfassung des zurzeit international anerkannten, wenngleich auch kritisch hinterfragten Konzeptes über die neurobiologischen Veränderungen der HHN-Achsen-Regulation bei PTSD und MD liefert die Abbildung von Rachel Yehuda [64].



Diese Gegenüberstellung der beiden Erkrankungen könnte aus klinischer Sicht wenig sinnvoll erscheinen, da die Posttraumatische Belastungsstörung zu einem beachtlichen Ausmaß von etwa 60-70 % [81, 116] mit der Diagnose einer Major Depression vergesellschaftet ist.

Genaue Untersuchungen, die die neurobiologischen Veränderungen bei *Komorbidität* betrachten, sind rar: Halbreich et al. wunderten sich 1989 [87], dass die untersuchten an PTSD erkrankten Vietnamveteranen, die bewusst nach Komorbidität mit MD ausgewählt worden waren, ausnahmslos *keine* erhöhten basalen Plasmacortisolspiegel und *keine* Cortisolnonsuppression im DST aufwiesen, wie man es aufgrund der Major Depression erwartet hatte. Die Autoren verwiesen auf die Heterogenität der endogenen Depression sowie auf den möglichen Einfluss traumatischen Erlebens.

Yehuda et al. 1990 [66] untersuchten die Cortisolexkretion im Urin von PTSD-Patienten und konnten zeigen, dass sich deren erniedrigte Cortisolausscheidung bei Komorbidität mit MD *nicht* veränderte.

Kosten et al. [89] fiel auf, dass Kriegsveteranen mit PTSD und komorbider MD im Vergleich zu nur an Major Depression erkrankten Veteranen bei gleich stark ausgeprägter depressiver Symptomatik eine stärkere Cortisolsuppression im DST zeigen.

Diese Hinweise auf eine Dominanz der PTSD in neuroendokriner Hinsicht veranlassten Yehuda et al. 1993 [90] zu der expliziten Hypothese, dass die bei PTSD im DST beobachtete Hypersuppression von Cortisol auch bei komorbider MD auftritt, und deren typisches HPA (engl. für HHN, Hypothalamo-Pituitary-Adrenal) -Achsen Profil in den Hintergrund drängt. Das gewählte Subgruppen-Studiendesign (n=21 PTSD-Patienten, davon n=10 PTSD-MD, n=11 PTSD+MD, n=12 gesunde Kontrollen) bestätigte diese Annahme sehr eindrücklich und bestand auch nach Korrektur der Daten bezüglich der Dexamethasonspiegel.

Kellner und Yehuda [81] wiesen schlussfolgernd 1999 in einer komorbiditätsorientierten und psychoneuroendokriner ausgerichtetem Übersichtsarbeit auf die Begrenztheit der heutigen psychiatrischen Taxonomie hin, die die Erkrankungen als eigenständige Entitäten beschreibt.

Auch folgende Studien konnten zeigen, dass beim gemeinsamen Auftreten dieser beiden Erkrankungen die neuroendokrinen Befunde der PTSD die der MD überlagern oder richtungweisend beeinflussen: Rinne et al. 2002 [115], Yehuda et al. 2004 [94] im DST.

Ein anderes Studiendesign von Oquendo et al. 2003 [117] zielte auf basale Cortisolspiegel sowie die Cortisolantwort auf Fenfluramin, einen spezifischen Serotonin-Releaser/Wiederaufnahmehemmer, ab. Die Cortisol-Antwort auf Fenfluramin erbrachte keine Gruppenunterschiede, aber man wies niedrigere basale Cortisolspiegel bei Patienten mit MD *und* PTSD nach als bei denjenigen mit ausschließlicher MD und gesunden Kontrollen, und man stellte die Wichtigkeit der Berücksichtigung von Komorbiditäten in der Psychobiologie heraus.

Zusammenfassend lässt sich zeigen, dass die psychoneuroendokriner HPA-Achsen-Dynamik der PTSD die einer komorbiden MD zu dominieren scheint.

2.3.8. Vorliegende neuroendokrinologische Befunde zum PTSD-Subgruppenvergleich hinsichtlich eines Kindheitstraumas

In zahlreiche der vorliegenden oben angeführten Studien sind auch erwachsene Überlebende von Kindesmisshandlungen oder sexuellem Missbrauch eingeschlossen worden, die im Rahmen einer chronischen PTSD an einer andauernden Belastung durch die frühe Traumatisierung litten. Allerdings wurde die Psychoneuroendokrinologie des PTSD-Gesamtkollektivs nicht explizit unter der Fragestellung einer *Alteration* durch ein frühes Trauma beleuchtet, sondern Frühtraumatisierte wurden vielmehr unter dem schlussfolgernden Gedanken in das Kollektiv integriert, dass frühe adverse Lebensumstände zur Entwicklung affektiver Störungen und Angsterkrankungen disponieren. Uns jedoch schien einleuchtend, dass ein bereits in frühen Phasen der Entwicklung und chronisch belastetes System der hormonellen humanen Stressantwort anders auf ein extremes traumatisches Erlebnis reagieren könnte, als das eines ausgereiften menschlichen Gehirnes. Folglich könnte der Einschluss Kindheitstraumatisierter in ein Studiendesign auch zur Verzerrung der "wahren" biologischen Grundlagen der PTSD führen.

Da unsere explorative Fragestellung auf eben diesen Sachverhalt ausgerichtet war, soll hier eine chronologische Auswahl über wichtige vorliegende Arbeiten zum Thema Psychoneuroendokrinologie und Kindheitstrauma gegeben werden.

Erste Untersuchungen deuteten darauf hin, dass ein vorliegendes Kindheitstrauma bei depressiven Kindern HPA-Achsen Veränderungen in Form von abgeschwächter ACTH-Antwort im CRH-Belastungstest und Hypercortisolismus bedingen könnte, wohingegen diese für *erwachsene* Depressive typischen Veränderungen bei rein depressiven *Kindern* nicht gefunden werden (Kaufmann et al. 1993 [118], De Bellis et al. 1994 [74]).

Unter eben dieser Arbeitshypothese führten Kaufman et al. 1997 [119] eine Studie durch, die indessen widersprüchliche Ergebnisse hervorbrachte. Bei missbrauchten, depressiven Kindern, die unter andauernden schädlichen Umständen lebten, fand man im Vergleich zu depressiven Kindern ohne Missbrauchserfahrung und gesunden Kontrollen eine *erhöhte* ACTH-Sekretion im CRH-Belastungstest. Diese HPA-Achsen-Veränderungen wurden von den Autoren mit präklinischen Studienergebnissen zu chronischem Stress abgeglichen. Man deutete ferner darauf hin, dass ein vorliegendes frühes Trauma die inkonsistenten neurobiologischen Ergebnisse bei Depression mitbegründen könne. Auf begleitende PTSD wurde nur insofern hinweisend eingegangen, als dass sich ein nichtsignifikanter Trend zur verstärkten Dysregulation bei Komorbidität abzeichnete.

Stein et al. 1997 [120] untersuchten unter der Hypothese einer HHN-Achsen Vergleichbarkeit in der Kindheit missbrauchte Frauen mit klassischen kriegserfahrenen PTSD-Patienten, und fanden ihre Annahme einer ähnlichen Stresshormonregulation in der Hypersuppression von Cortisol im Dexamethason-Hemmtest bestätigt. Sie interpretierten dieses HHN-Achsen Profil als charakteristische Auswirkung einer Folge traumatischen Erlebens und grenzten es als Entität gegen das neurohormonelle Profil bei akutem Stress und bei Major Depression ab.

Heim et al. 2000 [121] überprüften die hypophysär-adrenale und autonome Antwort auf einen standardisierten psychosozialen Stressor. Man fand bei Frauen mit Kindheitstrauma und depressiver Symptomatik eine hochsignifikant höhere ACTH-Serumkonzentration und autonome Reaktion auf Stress im Vergleich zu gesunden Kontrollen, zu rein depressiven, und zu nicht depressiven, aber missbrauchten Frauen. Heim et al. deuteten diese Hyperreaktivität des neuroendokrinen und autonomen Systems als mögliche Folge einer persistierenden CRH-Hypersekretion nach Kindheitstrauma, die ihrerseits wegberreitende Bedingung für psychopathologische Entwicklungen sei. Rein depressiv erkrankte Frauen zeigten eine normale Stress-Reaktivität, was als weiterer Hinweis auf Kindheitstrauma-Subgruppenunterschiede auch bei Major Depression dienen könnte. Auf PTSD wurde nicht explizit evaluiert.

In 2001 betrachteten ebenfalls Heim et al. [122] erwachsene Überlebende von Kindesmissbrauch mit und ohne begleitende depressive Erkrankung sowie rein depressiv Erkrankte ohne Kindesmissbrauch und gesunde Kontrollen in HHN-Achsenbelastungstests (CRH-Stimulationstest und ACTH-Stimulationstest). Sie stellten hier fest, dass missbrauchte Frauen ohne komorbide Depression eine im Vergleich deutlich erhöhte ACTH-Sekretion aufwiesen, wohingegen missbrauchte Frauen *mit* komorbider Depression und rein Depressive im CRH-Test niedrigere ACTH-Spiegel aufwiesen als gesunde Kontrollen. Der Vergleich der Cortisolspiegel blieb zwischen den beiden Kindheitstraumasubgruppen unauffällig; beide hatten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erniedrigte Spiegel im CRH-Test.

Im ACTH-Belastungstest zeigte sich, dass sowohl die basalen Cortisolspiegel als auch die Spiegel nach Stimulation bei Frauen mit Kindheitstrauma ohne Depression deutlich niedriger lagen als bei allen Vergleichsgruppen (rein depressives Kollektiv, Kindheitstrauma *mit* komorbider Depression, gesunde Kontrollen), was Heim et al. als Hinweis auf eine adrenocorticale Insuffizienz/Erschöpfung interpretierten.

Nun ist wichtig anzumerken, dass 14 der 15 missbrauchten, depressiven Teilnehmerinnen zusätzlich die Diagnose einer komorbiden PTSD hatten, was bei der Interpretation der neurobiologischen Ergebnisse von Relevanz ist, da bei diesen Patienten aufgrund vorliegender Studienergebnisse von einer verstärkten negativen Rückkopplung und damit erniedrigten ACTH-Antwort ausgegangen werden könnte (s. 2.3.). Die Arbeitsgruppe erklärte die abgeschwächte ACTH-Antwort im CRH-Belastungstest bei komorbider Depression beziehungsweise PTSD allerdings damit, dass hier eine andere Ebene als im psychosozialen Stresstest zum Tragen komme. Der wichtige und vermutlich dominante Einfluß kortikolimbischer Bahnen und weiterer hypothalamischer Einflussfaktoren wie Vasopressin auf die ACTH-Ausschüttung sei bei externer CRH-Applikation ausgeschaltet, so dass die vermutete CRH-Rezeptor-Downregulation auf Hypophysenebene wirksam werde und eine geringere ACTH-Ausschüttung resultiere.

In einem Review des gleichen Jahres trugen Heim und Nemeroff [123] die vorliegenden präklinischen und klinischen Daten über die neurobiologischen Veränderungen und potentiellen psychopathologischen Auswirkungen von frühen negativen Lebensumständen zusammen. Sie stellten eine deutliche Sensibilisierung und Hyperreaktivität der neuronalen CRH-Regelkreise mit CRH-Hypersekretion, mit gesteigerter CRH-mRNA Expression, Downregulation von CRH-Rezeptoren an der Hypophyse bei gleichwohl verstärkter ACTH-Ausschüttung und variablen Cortisolkonzentrationen heraus. Gesteigertes Angst- und Abwehrverhalten wurde als folgerichtig und prädisponierend für spätere affektive Störungen eingeordnet. Man wies aber auch auf eine nur bedingte Übertragbarkeit präklinischer Ergebnisse auf die menschliche Stressantwort hin. Widersprüchliche neurobiologische Ergebnisse beim Menschen wurden auf den gemeinsamen Nenner einer gesteigerten endokrinen, autonomen und behavioralen Stressreagibilität im Gefolge eines frühen Traumas gebracht. Die große Variabilität sei Faktoren wie dem unterschiedlichen Alter bei Beginn des Missbrauchs, den Unterschieden in der Dauer und dem Ausmaß des Missbrauchs, den zusätzlichen Umgebungsbedingungen, Copingstrategien, etc. geschuldet. Eine differentielle Betrachtung affektiver Erkrankungen im Erwachsenenalter unter Berücksichtigung kindlicher Traumatisierung sei vonnöten.

Rinne et al. 2002 [115] untersuchten die Beziehung zwischen Kindheitstrauma und HPA-Achsen Aktivität im Dex/CRH Test an einem Kollektiv von missbrauchten versus nicht-missbrauchten Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörungen (BPS) und teilweise komorbider PTSD oder MD. Es stellte sich heraus, dass chronisch missbrauchte BPS-Patienten eine signifikant erhöhte ACTH- und Cortisol-Sekretion aufwiesen, die beim

gleichzeitigen Vorliegen einer PTSD abgeschwächt wurde. Die Autoren sahen den chronischen Missbrauch als ursächlich für die endokrine Antwort, wohingegen BPS, MD oder PTSD kein kausaler, der PTSD aber ein modifizierender Effekt zugeschrieben wurde.

Aus einer multiplen Regressionsanalyse eines komplexen Studiendesigns mit psychosozialer Stressexposition leiteten erneut Heim et al. 2002 [124] ab, dass ein Kindesmissbrauch in der Biographie per se mit einer gesteigerten neuroendokrinen Reaktivität zusammenhänge, die durch zusätzliche Traumata im Erwachsenenleben weiter verstärkt werden könne.

Demgegenüber steht eine Untersuchung, die die gleiche Forschergruppe 2004 vornahm [125]. Dexamethason-Hemmtests wurden durchgeführt bei Frauen mit Kindheitstrauma, Frauen mit Kindheitstrauma und Major Depression, Frauen ohne Kindheitstrauma aber mit Major Depression und gesunden Kontrollen. In einem zweiten Analyseschritt wurde auch die Diagnose PTSD miteinbezogen. Die Ergebnisse ließen die Interpretation zu, dass das beobachtete verstärkte negative Glucocorticoid-Feedback nicht die notwendige Konsequenz eines Kindheitstraumas sei, sondern eher der resultierenden psychiatrischen Erkrankung zuzuschreiben sei.

Zusammenfassend lässt sich hier in einem kleinen Ausschnitt zeigen, dass auch die neuroendokrinologischen Befunde bei Patienten mit Kindheitstrauma nicht einheitlich sind und einer differenzierten Betrachtung bedürfen.

3. Materialien und Methoden

3.1. Votum der Ethikkommission

Da es sich bei unserem Forschungsvorhaben um eine am Menschen durchgeführte neuroendokrine Funktionsstudie handelte, wurde von den Versuchsleitern Prof. Dr. med. M. Kellner und Dr. med. C. Muhtz im Vorfeld ein detaillierter Prüfplan bei der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg eingereicht. Der am 21.12.2000 gestellte Antrag wurde am 13.03.2001 unter der Bearbeitungsnummer 1716 genehmigt.

3.2. Studienteilnehmer

Es wurden je 14 PTSD-Patienten und alters- und geschlechtsvergleichbare gesunde Probanden auf die genannten neuroendokrinologischen und kardiovaskulären Parameter hin untersucht:

3.2.1. Patienten

Die 14 teilnehmenden Patienten (10 Frauen, 4 Männer, durchschnittliches Alter \pm SD 38,9 \pm 10 Jahre) kamen über eine an der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf bestehende Spezialambulanz für Posttraumatische Belastungsstörungen, deren ärztlicher Leiter Prof. Dr. med. M. Kellner auch als Versuchsleiter des Forschungsvorhabens fungierte. So wurde den Patienten, die sich zur Teilnahme an der Studie bereiterklärten, eine personelle Anbindung ermöglicht. Gleiches gilt für einen weiteren Mitarbeiter der Spezialambulanz, Dr. med. C. Muhtz.

Die Diagnose PTSD wurde nach den international anerkannten Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals für psychische Störungen (DSM-IV, American Psychiatric Association 1994 [126]) erhoben. Dabei fand das Standardisierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID) Anwendung (deutsche Fassung, Wittchen et al. 1997 [127]). Des Weiteren wurde vor der Untersuchung der aktuelle Schweregrad der PTSD mittels Selbstauskunftsbogen bestimmt (Posttraumatic Stress Diagnostic Scale (PDS), Foa et al. 1997 [128]), eine begleitende depressive Symptomatik wurde mit dem Beck Depression Inventar (BDI) in ihrer Ausprägung erfasst [129]. Patienten mit anderen primären Angst- oder affektiven Störungen, psychotischen Störungen, organischen psychiatrischen Störungen

oder Substanzmissbrauch beziehungsweise –abhängigkeit während der letzten 3 Monate wurden ausgeschlossen. Zurückliegende oder aktuelle internistische und neurologische Erkrankungen wurden durch Anamneseerhebung, klinische Untersuchung, klinisch-chemische Untersuchungen (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Blutbild, Leber- und Nierenwerte, Elektrolyte, Blutzucker, Schilddrüsenparameter, Urinstatus, Urindrogenscreening), Blutdruckmessung und Elektrokardiogramm ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, transkontinentale Flüge sowie Schichtarbeit während der letzten vier Wochen. Vor der Untersuchung erfolgte eine ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung aller Patienten über das Projekt sowie die Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung.

Die Index-Traumata der PTSD-Patienten sind in der nachfolgenden Übersicht aufgeführt. Die mittlere Dauer \pm SD (englisch: standard deviation, Standardabweichung) der Posttraumatischen Belastungsstörung betrug $11,6 \pm 10,5$ Jahre. Das Selfrating \pm SD hinsichtlich der Schwere der PTSD-Symptomatik lag nach Posttraumatic Stress Diagnostic Scale bei $34,5 \pm 8,2$, die depressive Symptomatik nach BDI bei $27,9 \pm 12,2$.

3.2.2. Probanden

Die Kontrollgruppe setzte sich ebenfalls aus 14 nach Alter (\pm 3 Jahre) und Geschlecht vergleichbaren, freiwilligen Probanden, die durch öffentliche Aushänge rekrutiert wurden, zusammen. Deren körperliche Gesundheit wurde anhand der gleichen Kriterien wie bei den Patienten objektiviert (s. 3.2.1.), und eine regelmäßige Medikamenteneinnahme wurde ausgeschlossen (Ausnahme: Kontrazeptiva bei weiblichen Teilnehmerinnen). Eine unauffällige psychiatrische Eigen- und Familienanamnese wurde mittels MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview [130]) gesichert und dokumentiert. Wie bei den Patienten erfolgte eine schriftliche Einverständniserklärung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung über das Forschungsvorhaben durch die Versuchsleiter.

Alle Teilnehmer waren nach den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes gegen Schäden, die aufgrund der Studienteilnahme entstehen könnten, nach Maßgabe der allgemeinen Versicherungsbedingungen bei der Allianz Versicherungs-Aktiengesellschaft (Versicherungs-Nummer GHA 40/0446/1096464/102) versichert.

	Geschlecht	Alter	Auslösendes Trauma	Dauer	PDS-Score	BDI-Score	Komorbidität	Kindheitstraumata	Medikation
Z 01	weiblich	40 J	Lagerhaft, mehrfache Vergewaltigungen	13 J.	25	24	MDD	negativ	500 mg Chloralhydrat
Z 02	weiblich	41 J	Sexueller Missbrauch in der Kindheit	30 J.	29	15	BPS	positiv	10 mg Escitalopram, 50 mg Quetiapin
Z 03	weiblich	57 J	Geiselnahme und Todesdrohung	24 J.	41	53	MDD	negativ	40 mg Fluoxetin
Z 04	männlich	24 J	Militärischer Kampfeinsatz	3 J.	39	30	MDD, ASPS	positiv	20 mg Paroxetin 15 mg Zolpidem
Z 05	männlich	55 J	Verkehrsunfall	2 J.	29	27	MDD	negativ	20 mg Paroxetin 15 mg Zolpidem
Z 06	weiblich	34 J	Ersthelferin bei tödlichem Verkehrsunfall	0,3 J.	29	15	keine	positiv	keine
Z 07	weiblich	23 J	Mehrfache Vergewaltigungen	11 J.	40	48	MDD, BPS, Trichotilomanie, SP	positiv	keine
Z 11	männlich	35 J	Überfall	9 J.	42	36	MDD, Z.n. Alkoholabusus	positiv	75 mg Venlafloxin 100 mg Trimipramin
Z 13	weiblich	51 J	Politische Haft und mehrfache Folter	22 J.	36	29	MDD, BPS	negativ	225 mg Venlafloxin
Z 16	weiblich	22 J	Zeugin am Mord des Verlobten	0,5 J.	39	18	keine	negativ	20 mg Paroxetin 15 mg Zolpidem
Z 21	weiblich	37 J	Sexueller Missbrauch in der Kindheit	27 J.	16	8	BPS	positiv	keine
Z 23	weiblich	36 J	Totgeburt	0,25 J.	47	32	MDD	negativ	15 mg Zolpidem
Z 24	männlich	46 J	Schwerer Arbeitsunfall	3 J.	32	20	MDD	negativ	40 mg Paroxetin 7,5 mg Zopiclon
Z 25	weiblich	43 J	Sexueller Missbrauch in der Kindheit und mehrfache Vergewaltigungen	18 J.	39	36	BPS, MDD	positiv	keine

Tabelle 3.1: Patientenübersichtstabelle. MDD= Major Depressive Disorder, BPS= Borderline Persönlichkeitsstörung, SP= Soziale Phobie

3.3. Studiendesign /Versuchsaufbau

3.3.1. Messgrößen

Zur Klärung der einleitend vorgestellten Fragen untersuchten wir in der Studie als primäre Messgrößen das körpereigene Adrenocorticotrope Hormon (ACTH), das die Ebene der Hypophyse, dem Zielorgan von Dexamethason *und* von CRH repräsentiert, und das körpereigene Cortisol. Die Substanzen wurden im Blutplasma gemessen. Als sekundäre Messgrößen erhoben wir kardiovaskuläre Parameter.

3.3.2. Studienablauf und verwendete Materialien

Der Studienablauf war für alle Studienteilnehmer, also sowohl für Patienten als auch für die gesunden Probanden der Kontrollgruppe gleich, und fand an zwei aufeinander folgenden Tagen statt.

Die Teilnehmer nahmen um 23.00 Uhr an Tag 1 den Glucocorticoidagonisten Dexamethason in einer Dosierung von 0,5 mg oral ein. Dexamethason ist als Fortecortin® (Firma Merck, Darmstadt) im Handel. Bei einmaliger Anwendung von Dexamethason sind keine Nebenwirkungen beschrieben.

Am zweiten Tag erhielten die Teilnehmer um 13.00 Uhr einen intravenösen Zugang (Venenverweilkanüle Vasofix® Braunüle® Luer Lock der Firma B. Braun Melsungen AG), der, gut fixiert (Transparentverband zur Kanülenfixation Tegaderm™ i.v. der Firma 3M Health Care, USA), bis 17.00 Uhr mit physiologischer Kochsalzlösung (Natriumchlorid-Infusionslösung 154 Berlin Chemie 500 ml der Firma Berlin Chemie AG) offen gehalten wurde. Die Infusion erfolgte mittels eines Infusionsgerätes (Infusomat® fm der Firma B. Braun Melsungen AG, mit zugehörigem original Infusomat Infusionsbesteck) in einer Geschwindigkeit von 50 ml/h. Während dieser Zeit hielten sich die Probanden in einem Untersuchungsbett zurückgelehnt und unter reizarmen Bedingungen in einem Einzelzimmer auf und standen unter ständiger Aufsicht sowie Erreichbarkeit ärztlichen Personals. Nahrungsaufnahme und Schlafen waren während des Untersuchungszeitraumes aufgrund der Interferenz mit der HHN- Achsen- Aktivität untersagt.

Um 14.45 und 14.59 erfolgten die ersten Blutentnahmen à 10 ml über einen an die Braunüle® angeschlossenen Drei-Wege-Hahn (Discofix® der Fa. B. Braun). Zuvor wurden jeweils 3 ml Blut verworfen, um durch die Kochsalz-Infusion bedingte Verdünnungseffekte zu vermeiden. Die Hormonwerte aus diesen beiden ersten Proben reflektierten die

hormonelle Antwort auf die Dexamethasoneinnahme am Vorabend und stellten die Basalwerte für die Betrachtung der Reagibilität der HHN-Achse auf die nachfolgende CRH-Applikation dar.

Um 15.00 wurden 100 µg hCRH intravenös zur Stimulation der HHN-Achse verabreicht. Eine orale Medikation mit CRH ist grundsätzlich nicht möglich, da das Peptid von gastralen Enzymen abgebaut würde. Bei der Anwendung von synthetisch hergestelltem CRH (hier in der Präparation der Firma Clinalfa AG, Läufelfingen, Schweiz, Ampullen, 100 µg i.v., ad usum humanum, Produktnummer C-110, Produktname CRF) können Flush, Atemnot und metallischer Geschmack vorkommen. Allergische Reaktionen oder sonstige Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen mit dem anderen Präparat waren nicht zu erwarten. Es erfolgten weitere Blutentnahmen um 15.15, 15.30, 15.45, 16.00, 16.15, 16.30 und 17.00. Die Gesamtmenge des entnommenen Blutes betrug 117 ml. Zu den Blutentnahmezeitpunkten erfolgte die automatische Messung von Blutdruck und Puls (DINAMAP™ Compact T der Firma Johnson & Johnson Medical Inc.). Zur Blutentnahme fanden jeweils 10 ml Einzelspritzen (Injekt 10 ml Luer Solo der Firma B. Braun, Melsungen AG) Verwendung. Das entnommene Blut wurde direkt in mit EDTA-Trasytol® vorbereitete 10 ml-Zentrifugenröhrchen (Firma Sarstedt, Nümbrecht, mit 150 µl Trasytol und 250 µl 4%igem EDTA) überführt, und nach dreimaligem Schwenken zur guten Durchmischung mit den gerinnungshemmenden Substanzen bis zum Studienende im Eisbad gekühlt.

Im Anschluss an die Blutentnahmen wurden die Blutproben in die Kühlzentrifuge (4K15, Firma Sigma, Osterode) verbracht und über 10 min bei 4° Celsius mit einer Geschwindigkeit von 4000 rpm zentrifugiert. Daraufhin wurde das gewonnene Blutplasma wiederum unter Erhalt der Kühlkette in definierten Mengen in Safelock-Gefäße (Firma Eppendorf), sowie eine Reservemenge für eventuelle Kontrollbestimmungen in RIA-Röhrchen (Firma Greiner, Solingen) pipettiert, und bei -80° Celsius in einem Ultratiefkühlgerät (Firma Kryotek, Hamburg) konserviert. Nach Beendigung der Untersuchung aller Studienteilnehmer wurden die Proben gemeinsam im Neurobiologischen Labor der Klinik auf die genannten Parameter hin analysiert (siehe 3.4. Materialverarbeitung).

3.4. Materialverarbeitung

3.4.1. ACTH-Analyse

Die Bestimmung der ACTH-Konzentrationen erfolgte mittels eines Radioisotopischen Kits für die quantitative Bestimmung von adrenocorticotropem Hormon in Humanplasma von Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, California 92673 U.S.A (ACTH 130T Kit - Katalog-Nr.: 40-21195).

Das Testprinzip des Immunradiometrischen Assays (IRMA) beruht auf der hohen Affinität und Spezifität eines radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpers sowie eines polyklonalen Antikörpers für bestimmte Aminosäuresequenzen auf dem ACTH-Molekül. Da der monoklonale Antikörper des Kits nur an die N-terminale Region des ACTH-Moleküls bindet und der polyklonale nur C-terminal, kommt es zur Bildung eines sogenannten Sandwich-Komplexes. Dieser wird über die Koppelung des polyklonalen Antikörpers an Biotin und nach Zugabe einer mit Avidin beschichteten Plastikugel aufgrund der hochaffinen Wechselwirkung zwischen Biotin und Avidin spezifisch und effektiv an die Festphase Plastikugel gebunden. Die an die Festphase gebundene Radioaktivität kann nach definierten Inkubationszeiten und Waschvorgängen im Gamma-Zähler (RIA-Star von Packard) gemessen werden und ist der in der Probe vorhandenen Menge an intaktem ACTH direkt proportional. Aus im Lieferumfang enthaltenen Standards wird im gleichen Ansatz eine Dosis-Wirkungs-Kurve Radioaktivität gegen Konzentration erstellt, aus der die in den Blutplasmaproben vorliegende Konzentration an intaktem ACTH je nach gemessener Radioaktivität direkt abgelesen werden kann. Die Konzentration wurde in pg ACTH/ml Plasma gemessen; die untere Nachweisgrenze lag bei 3,5 pg/ml.

3.4.2. Cortisolanalyse

Der quantitative Nachweis von Cortisol im Blutplasma erfolgte unter Einsatz eines Radioimmunoassay Cortisol Kits (Cortisol J-125 RIA -0189 von DRG Instruments GmbH, Marburg). Lumenseitig kovalent mit Cortisolantikörpern beschichtete Polypropylenröhrchen werden sowohl mit definierten Mengen radioaktiv markierten J-125 Cortisols, als auch mit nicht-radioaktivem Material aus den zu analysierenden Proben und Standards bestückt. Aufgrund des kompetitiven Bindungsverhaltens dieser Antigenformen kommt es je nach Gehalt der Proben an nicht-radioaktivem Cortisol zu entsprechend schwächer oder stärker ausgeprägter Radioaktivität, die nach Inkubation sowie Absaugen des freien Über-

standes an Inkubationslösung im Gamma-Counter gemessen wird. Auf die zugrunde liegenden Cortisolspiegel kann anhand einer im gleichen Ansatz erstellten Standardkurve zurück geschlossen werden. Die Konzentrationen wurden in ng/ml bestimmt, die minimale Messbarkeit lag bei 3 ng Cortisol/ml Plasma.

3.5. Statistische Auswertung

Für die statistische Evaluation der primären endokrinen Out-come-Variablen ACTH und Cortisol sowie der sekundären kardiovaskulären Out-come-Parameter wurden jeweils folgende Kurvenindikatoren berechnet:

1. Der Baseline-Mittelwert (Mittelwert aus 14:45 und 15:00)
2. Die mittlere Lage zwischen 15:00 und 17:00
3. Die maximalen Differenzen nach CRH-Stimulation im Vergleich zur Baseline zwischen 15:00 und 17:00 Uhr (Delta-Werte)
4. Die Werte der „Area under the curve“ minus linearen Hintergrund (AUC) nach CRH-Stimulation zwischen 15:00 und 17:00 Uhr.

Um Gruppenunterschiede zwischen PTSD-Patienten und gesunden Kontrollen, respektive explorativ zwischen PTSD-Subgruppen (Kindheitstrauma +/- bzw. Ausprägungsgrad einer komorbiden Major Depression) zu testen, wurde zunächst eine multiple Varianzanalyse (multiple analysis of variance (MANOVA)) durchgeführt. Darauf folgte eine Post-hoc F-Testung zur Analyse der univariaten Ebene.

Außerdem kam eine multiple Kovarianzanalyse (multiple analysis of covariance, MANCOVA) zum Einsatz, um den Einfluss folgender Covariaten zu kontrollieren: 1.) mittlerer arterieller Blutdruck (MABP= Mean Arterial Blood Pressure), 2.) Body Mass Index (BMI) sowie im Subgruppenvergleich 3.) Alter, 4.) BDI-Score und 5.) PDS-Score (siehe unter Ergebnisse). Die Rationale hierfür stammt aus Untersuchungen, die den Einfluß des BMI auf Blutdruck und Hormonsekretion (Onat and Sansoy [131]) sowie vom Blutdruck auf die Hormonsekretion (Kornel et al. [132], Sakamoto et al. [133]) gezeigt haben. Die Patienten in unserer Studie hatten mit einem BMI \pm SD von $25,3 \text{ kg/m}^2 \pm 3,62$ gegenüber den gesunden Kontrollen (BMI $23,1 \text{ kg/m}^2 \pm 4,11$) nur leicht erhöhte Werte.

In der MANCOVA wurde zunächst der Effekt der Covariaten berechnet, anschließend auf Gruppeneffekte geprüft, um dann bei signifikanten Ergebnissen univariate Post-hoc F-Tests anzuschließen um herauszuarbeiten, welche Variablen zum Gruppeneffekt beigetragen hatten. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ akzeptiert und gemäß der Bonferroni Methode korrigiert, um den Fehler 1. Art kleiner oder gleich 0.05 zu halten. Alle Werte werden als Mittelwert mit dem Streuungsmaß Standardfehler des Mittelwertes (SEM = Standard Error of the Mean) angegeben.

4. Ergebnisse

Im Folgenden werden die von uns erhobenen Daten zur besseren Übersicht zunächst deskriptiv dargeboten und anschließend mit den zugehörigen Ergebnissen der konfirmatorischen Statistik bewertet.

4.1. Neuroendokrine Parameter

4.1.1. Vergleich PTSD-Gesamtkollektiv versus gesunde Kontrollen

Die Ergebnisse der Konzentrationsbestimmungen von ACTH und Cortisol nach Dex/CRH-Gabe sind in den nachfolgenden Abbildungen 4.1 und 4.2 veranschaulicht. Tabelle 4.1 präsentiert die Ergebnisse anhand der oben genannten Kurvenindikatoren im Überblick.

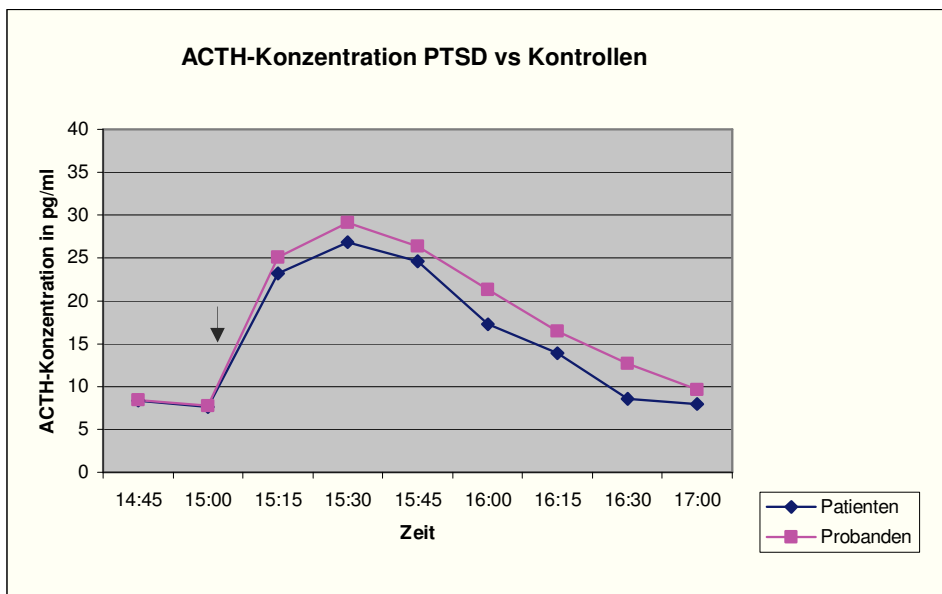


Abb.4.1: Vergleich der ACTH-Antwort im Dex/CRH Test zwischen PTSD-Patienten und gesunden Kontrollen

ACTH = Adrenocorticotropes Hormon

PTSD = Posttraumatic Stress Disorder Patienten

vs = versus

↓ CRH-Gabe

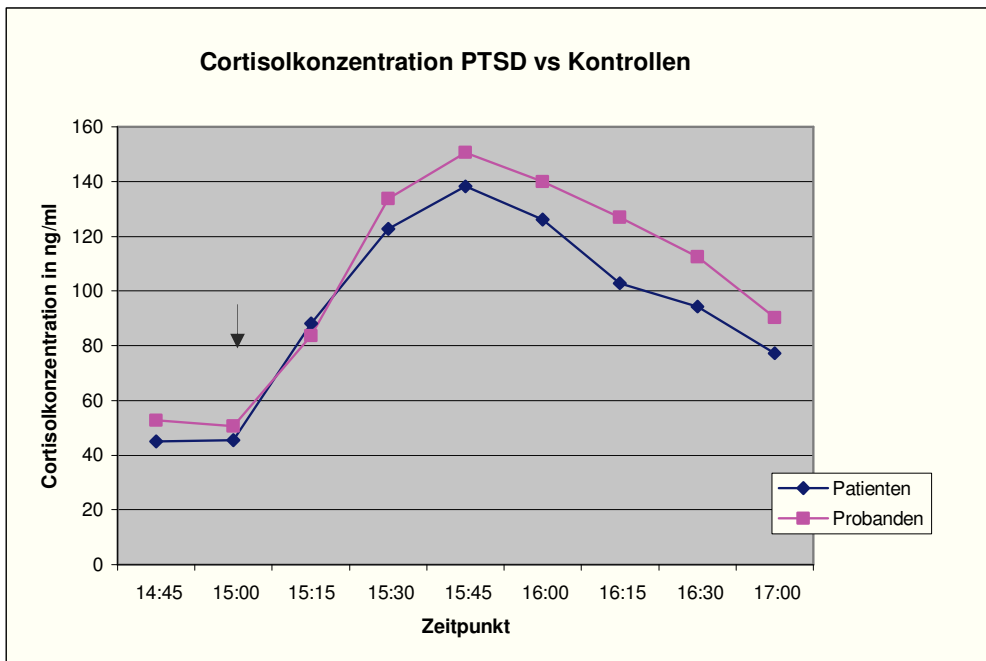


Abb. 4.2: Vergleich der Cortisol-Antwort im Dex/CRH-Test zwischen PTSD-Patienten und gesunden Kontrollen

PTSD = Posttraumatic Stress Disorder Patienten

vs = versus

↓ CRH-Gabe

Kurvenindikatoren	Patienten (N=14)	Probanden (N=14)
ACTH-Baseline	8.00 ± 1.60	8.09 ± 1.65
ACTH-ML	16.25 ± 2.97	18.55 ± 3.46
ACTH-Delta	22.45 ± 5.00	24.29 ± 4.76
ACTH-AUC	67.91 ± 20.38	81.33 ± 18.00
Cortisol-Baseline	45.31 ± 6.84	51.68 ± 10.48
Cortisol-ML	99.39 ± 11.20	111.00 ± 22.50
Cortisol-Delta	106.11 ± 14.36	112.31 ± 24.21
Cortisol-AUC	328.26 ± 55.31	355.76 ± 83.67

Tabelle 4.1.:

Alle Werte als Mittelwert ± SEM
(Standard Error of the Mean),

ACTH = Adrenocorticotropes Hormon,

ML = Mittlere Lage,

AUC = Area Under the Curve

ACTH-Konzentration in pg/ml

Cortisol-Konzentration in ng/ml

Die teststatistisch-konfirmatorische Bewertung unserer Messwerte erbrachte Folgendes (Gesamtauswertung MANOVA und MANCOVA siehe Tab.7.1. im Anhang):

ACTH: Im Vergleich der ACTH- Konzentrationen zeigte sich in der **MANOVA** kein signifikanter *Gruppeneffekt* zwischen dem PTSD-Gesamtkollektiv und den gesunden Kontrollen [$F_{4,23}=0.44$, Signifikanz von $F(p)=0.77$]. Ebenso gab es keine signifikanten Effekte in der Post-hoc F-Testung auf der *univariaten Ebene*.

Auch in der multiplen Covarianzanalyse (**MANCOVA**) mit BMI und MABP als Covariaten fand sich weder ein *Effekt der Covariaten* [$F_{8,42}=0.62$, $p=0.75$], noch ein *Gruppeneffekt* [$F_{4,21}=0.52$, $p=0.72$]. Ebenfalls auf der *univariaten Ebene* keine Effekte.

Cortisol: In der **MANOVA** zeigten sich keine signifikanten *Gruppeneffekte* bei der vergleichenden Betrachtung der Cortisolkonzentrationen [$F_{4,23}=0.11$, $p=0.98$] und auch die *univariaten F-Tests* erbrachten keine Effekte. In der **MANCOVA** mit BMI und MABP ließen sich keine signifikanten *Covariateneffekte* [$F_{8,42}=0.64$, $p=0.74$], keine *Gruppeneffekte* [$F_{4,21}=0.198$, $p=0.94$] und auch *univariat* keine Effekte nachweisen.

Besonders die Abbildungen demonstrieren sehr gut, dass entgegen unserer Arbeitshypothese einer abgeschwächten, weil verstärkt negativ rückgekoppelten Aktivität der HPA-Achse bei PTSD, sich deren Aktivität und Reagibilität im Dex/CRH-Test bei Patienten *nicht* von der bei gesunden Kontrollen unterscheidet. Sowohl die ACTH- und Cortisolkonzentrationen nach Dexamethasoneinnahme am Vorabend, als auch der ACTH-Anstieg und -Verlauf nach CRH-Stimulation als auch der konsekutive Cortisolanstieg und -verlauf haben bei Patienten wie gesunden Kontrollen eine ähnliche absolute Konzentration und Dynamik.

4.1.2. Vergleich PTSD-Subkollektiv mit Kindheitstrauma versus ohne Kindheitstrauma

Die explorative Fragestellung nach Subgruppenunterschieden bei Vorliegen eines Kindheitstraumas erbrachte bezüglich der neuroendokrिनologischen Parameter folgende Ergebnisse: s. Abb. 4.3 und 4.4, sowie Tabelle 4.2.

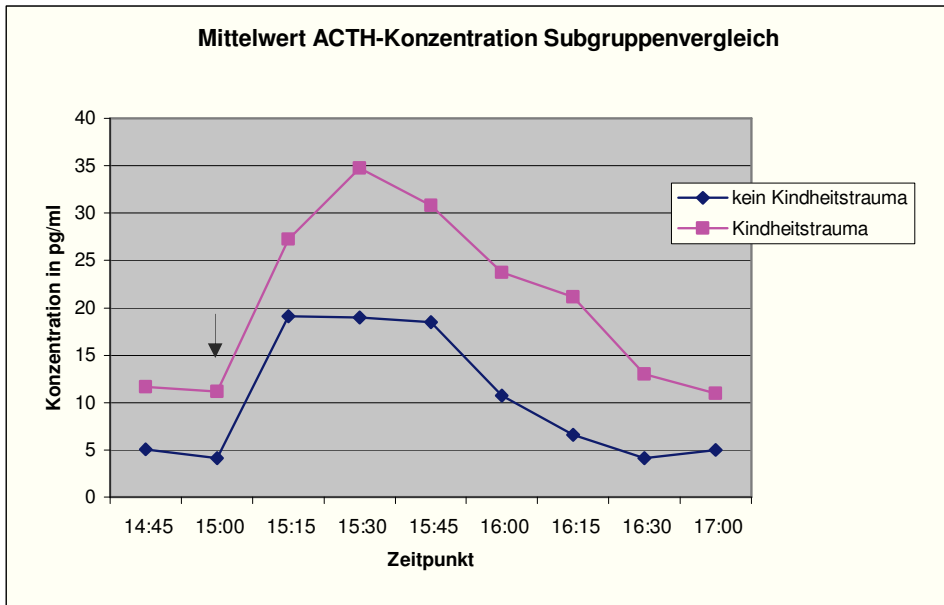


Abb. 4.3: Vergleich der ACTH-Antwort zwischen PTSD-Patienten mit bzw. ohne Kindheitstrauma
ACTH = Adrenocorticotropes Hormon

↓ CRH-Gabe

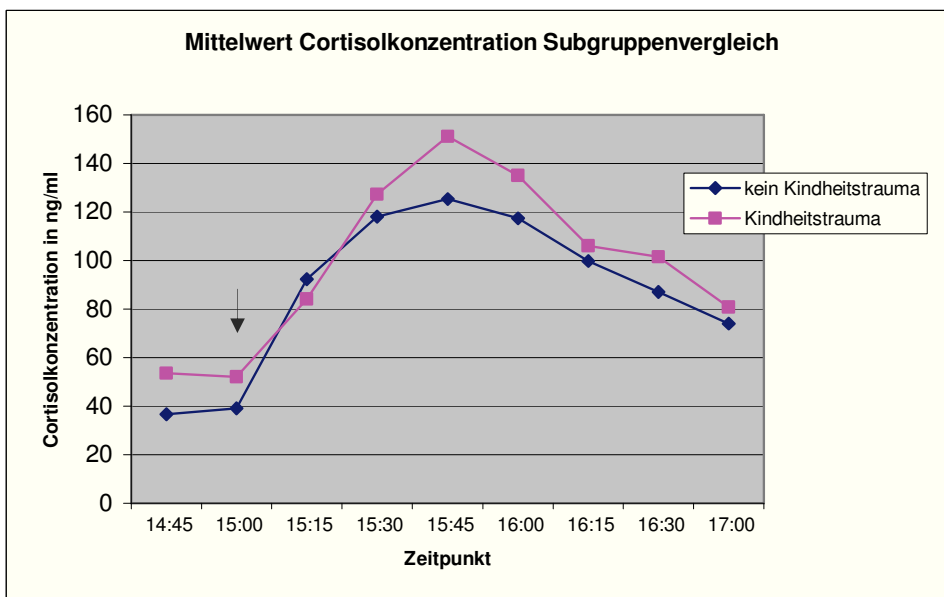


Abb. 4.4: Vergleich der Cortisol-Antwort zwischen PTSD-Patienten mit bzw. ohne Kindheitstrauma

Kurvenindikatoren	PTSD ohne Kindheits- trauma (N=7)	PTSD mit Kindheitstrama (N=7)
ACTH-Baseline	4.60 ± 0.58*	11.39 ± 2.62*
ACTH-ML	10.90 ± 2.91	21.61 ± 4.51.
ACTH-Delta	18.67 ± 6.02	26.23 ± 8.20
ACTH-AUC	50.56 ± 22.56	85.26 ± 34.49
Cortisol-Baseline	37.87 ± 5.42	52.76 ± 12.46
Cortisol-ML	94.10 ± 18.77	104.69 ± 13.48
Cortisol-Delta	105.03 ± 20.33	107.20 ± 21.89
Cortisol-AUC	324.67 ± 79.68	331.85 ± 83.07

Tabelle 4.2.: Alle Werte als Mittelwert ± SEM (Standard Error of the Mean)

ACTH = Adrenocorticotropes Hormon,

ML = Mittlere Lage, AUC= Area Under the Curve

Konzentration von ACTH in pg/ml, Konzentration von Cortisol in ng/ml

Mit * gekennzeichnete Werte sind auf der univariaten Ebene statistisch signifikant (siehe Text).

Zur statistischen Signifikanz zeigten die Ergebnisse der konfirmatorischen Statistik (s. Tab. 7.2. im Anhang):

Für ACTH:

Der Vergleich der Subkollektive PTSD mit Kindheitstrauma versus PTSD ohne Kindheitstrauma (vgl. Abb. 4.3) erbrachte in der **MANOVA** zwar keinen signifikanten *Gruppenunterschied* [$F_{4,9}=1.79$, $p=0.21$], auf der *univariaten Ebene* zeigte sich allerdings in der post hoc F-Testung, dass die Differenz im Baseline-Mittelwert von ACTH statistische Signifikanz erreicht [$F_{1,12}=6.40$, $p=0.026$]. Die PTSD-Subgruppe *ohne* Kindheitstrauma hatte also signifikant niedrigere ACTH-Konzentrationen als Reaktion auf die Dexamethason-Einnahme im Dex/CRH-Test als die Subgruppe *mit* Kindheitstrauma. Auch zu allen

anderen Zeitpunkten waren die ACTH-Konzentrationen in dieser Subgruppe niedriger, ohne aber statistische Signifikanz zu erzielen.

In der **MANCOVA** zeigte sich kein *Effekt der Covariaten* Alter, BMI, BDI, MABP und PDS-S [$F_{16,15,91}=0.96$, $p=0.53$] auf die Ergebnisse und kein *Gruppeneffekt* [$F_{4,5}=1.781$, $p=0.268$]. Die obige Signifikanz des Baseline-Mittelwertes geht in der MANCOVA bei der *univariaten Analyse* wieder verloren [$F_{1,8}=2.09$, $p=0.187$].

Einzelheiten siehe Tab. 7.2. im Anhang.

Für Cortisol:

In der **MANOVA** zeichneten sich hinsichtlich der Cortisolkonzentration keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen ab, weder als *Gruppeneffekt* [$F_{4,9}=0.23$, $p=0.92$] noch auf der univariaten Ebene.

In der **MANCOVA** zeigten sich kein signifikanter *Effekt der eingebrachten Covariaten* [$F_{16,15,91}=0.54$, $p=0.89$], kein *Gruppeneffekt* [$F_{4,5}=0.5$, $p=0.74$], und auch auf der *univariaten* Ebene gab es keine signifikanten Ergebnisse.

4.1.3. Vergleich PTSD-Subkollektiv, hochdepressiv versus niedrigdepressiv

Unsere zweite Subgruppenbetrachtung explorierte neuroendokrinologische Unterschiede, die sich auf das Ausmaß einer komorbiden Major Depression gründen lassen könnten. Eine wie in der ursprünglichen Fragestellung vorgesehene vergleichende Betrachtung zwischen PTSD-Patienten *mit* komorbider Depression versus PTSD-Patienten *ohne* komorbide Depression konnten wir nicht durchführen, da alle eingeschlossenen Teilnehmer eine deutliche depressive Begleitsymptomatik aufwiesen, die bei 10 von 14 Patienten zur Diagnose Major Depression führte. Die Einteilung in ein hochdepressives versus ein niedrigdepressives Subkollektiv nahmen wir anhand der mediangesplitteten BDI-Scores (Median=30) vor. Die neuroendokrinologischen Befunde veranschaulichen die Abbildungen 4.5 und 4.6 sowie die Tabelle 4.3.

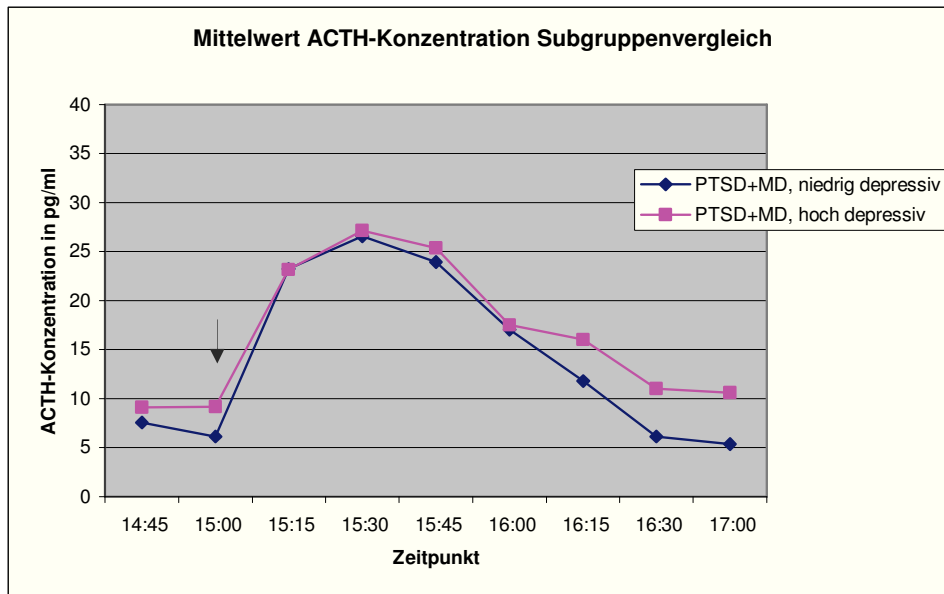


Abb. 4.5: Vergleich der ACTH-Antwort im Dex/CRH-Test zwischen PTSD-Patienten unterschiedlichen Depressionsausmaßes

PTSD = Posttraumatic Stress Disorder Patienten

MD = Major Depression

↓ CRH-Gabe

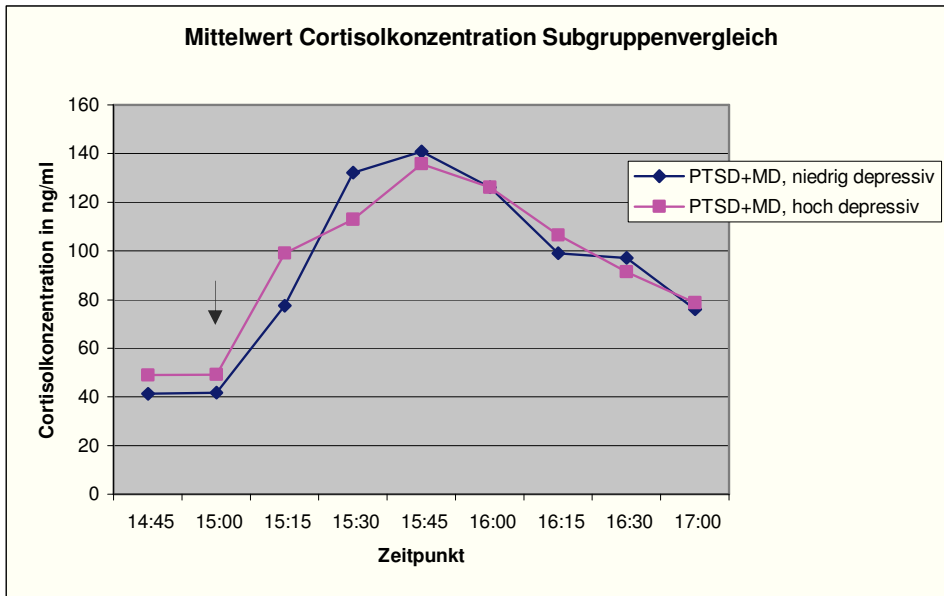


Abb. 4.6: Vergleich der Cortisolantwort im Dex/CRH-Test zwischen PTSD-Patienten unterschiedlichen Depressionsausmaßes

PTSD = Posttraumatic Stress Disorder

MD = Major Depression

↓ CRH-Gabe

Kurvenindikatoren	PTSD, niedrig depressiv (N=7)	PTSD, hoch depressiv (N=7)
ACTH-Baseline	6.84 ± 2.07	9.15 ± 2.52
ACTH-ML	15.03 ± 4.31	17.48 ± 4.38
ACTH-Delta	25.60 ± 7.98	19.30 ± 6.43
ACTH-AUC	74.21 ± 35.86	61.62 ± 22.36
Cortisol-Baseline	41.48 ± 5.62	49.15 ± 12.91
Cortisol-ML	98.82 ± 12.82	99.97 ± 19.47
Cortisol-Delta	111.09 ± 21.34	101.14 ± 20.73
Cortisol-AUC	347.34 ± 85.86	309.19 ± 76.50

Tabelle 4.3.: Alle Werte als Mittelwert ± SEM (Standard Error of the Mean),

ACTH = Adrenocorticotropes

Hormon,

ML = Mittlere Lage,

AUC = Area Under the Curve

ACTH-Konzentration in pg/ml

Cortisol-Konzentration in

ng/ml

Es wurde deutlich, dass sich die Kurvenverläufe von ACTH und Cortisol im Dex/CRH-Test bei PTSD Patienten in Abhängigkeit von einer begleitenden Depression nicht durch deren Ausmaß verändern. Die in vorhergehenden Studien gezeigte Nonsuppression von Cortisol nach Dexamethasoneinnahme (s. 2.2.3) konnte ebenso wie das sogenannte „Escape“-Phänomen (s. 2.2.6.) im Dex/CRH Test bei Major Depression bei unserem PTSD-Patientenkollektiv nicht gezeigt werden.

ACTH: Die teststatistische Auswertung zeigte in der **MANOVA** weder einen signifikanten *Gruppeneffekt* [$F_{4,9}=1.84$, $p=0.21$], noch signifikante Unterschiede in der nachgeschalteten Post-hoc F-Testung zur Analyse der univariaten Ebene zwischen dem niedrigdepressiven und dem hochdepressiven Subkollektiv. Die **MANCOVA** brachte unter Verwendung der Covariaten Alter, BMI, MABP, und PDS-S ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hervor, und zwar weder für den *Covariateneffekt* [$F_{12,16,17}=0.86$, $p=0.6$] noch für den *Gruppeneffekt* [$F_{4,6}=1.85$, $p=0.24$]. Die *univariate* Ebene zeigte erwartungsgemäß ebenfalls keine Effekte.

Cortisol: Auch die Prüfung der Cortisolkonzentrationen erbrachte in keinem der statistischen Tests signifikante Unterschiede zwischen den Depressionssubgruppen: **MANOVA:** *Gruppeneffekt* [$F_{4,9}=0.16$, $p=0.96$], *univariate* Ebene ohne signifikante Effekte. **MANCOVA** mit Alter, BMI, MABP, PDS-S als Covariaten: *Covariateneffekt:* [$F_{12,16,17}=0.56$, $p=0.84$], *Gruppeneffekt:* [$F_{4,6}=0.41$, $p=0.79$], *univariate* Ebene ohne signifikante Unterschiede. Einzelheiten s. Tabelle 7.3. im Anhang.

4.2. Kardiovaskuläre Parameter

4.2.1. Vergleich PTSD-Gesamtkollektiv versus gesunde Kontrollen.

Bei der Untersuchung der kardiovaskulären Parameter erhoben wir die in Tabelle 4.4. anhand der Kurvenindikatoren aufgeführten Ergebnisse, von denen das Blutdruckverhalten in Abb. 4.7 zur Illustration kommt:

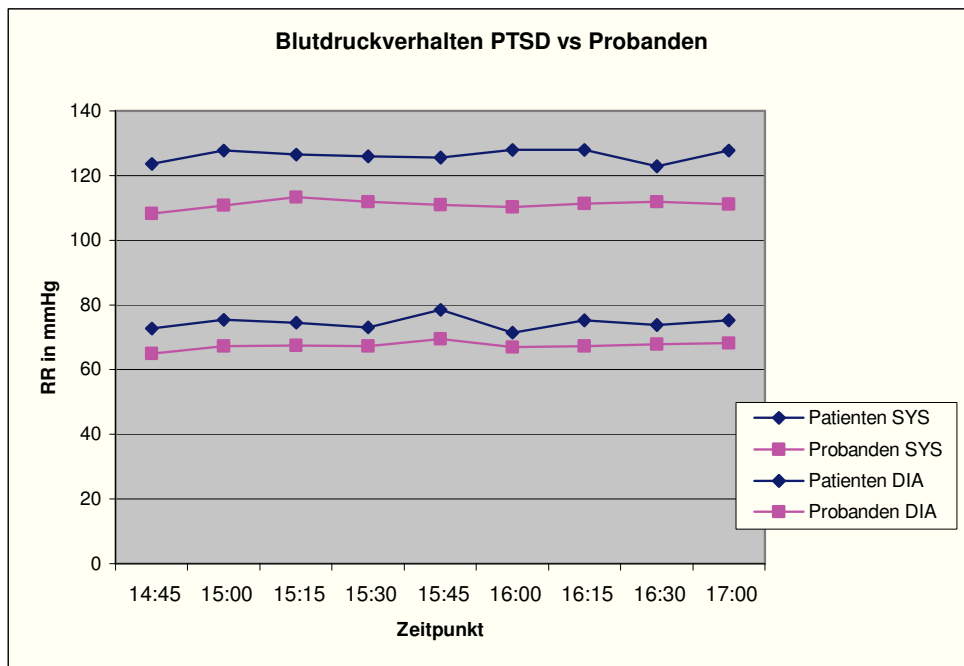


Abb.4.7: Vergleich des Blutdruckverhaltens im Dex/CRH-Test zwischen PTSD-Patienten und gesunden Kontrollen

PTSD = Posttraumatic Stress Disorder Patienten

SYS = Systolischer Blutdruck in mmHg

DIA = Diastolischer Blutdruck in mmHg

RR = Blutdruck (nach Riva-Rocci)

Kurvenindikatoren	Patienten (N=14)	Probanden (N=14)
SYS-Baseline	125.68 ± 5.59*	109.54 ± 2.80
SYS-ML	126.52 ± 5.48*	111.42 ± 3.13
SYS-Delta	17.71 ± 2.07	17.29 ± 1.87
SYS-AUC	-11.68 ± 6.36	4.14 ± 10.84
DIA-Baseline	74.04 ± 2.95*	66.11 ± 1.65
DIA-ML	74.62 ± 2.90	67.69 ± 2.00
DIA-Delta	15.43 ± 2.46	14.14 ± 1.09
DIA-AUC	-5.89 ± 7.22	-0.21 ± 8.44
HF-Baseline	69.43 ± 1.90	66.46 ± 1.32
HF-ML	68.67 ± 1.63	65.99 ± 0.82
HF-Delta	10.93 ± 1.05	13.21 ± 7.64
HF-AUC	-9.00 ± 3.59	-20.86 ± 7.64

Tabelle 4.4.:

Alle Werte als Mittelwert ± SEM (Standard Error of the Mean).

SYS = Systolischer Blutdruck in mmHg

DIA = Diastolischer Blutdruck in mmHg

HF = Herzfrequenz in 1/Minute

Mit * gekennzeichnete Werte sind auf der univariaten Ebene signifikant

Man erkennt die kontinuierlich erhöhten Blutdrücke der Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen, teststatistisch zeigte sich hier in der **MANOVA** jedoch kein signifikanter *Gruppeneffekt*, weder für den systolischen Blutdruck [$F_{4, 23} = 1.85$, $p = 0.15$] noch für den diastolischen Blutdruck [$F_{4,23} = 1.41$, $p = 0.26$] oder die Herzfrequenz [$F_{4,23} = 1.15$, $p = 0.36$].

Auf der *univariaten* Ebene kristallisierten sich dann jedoch signifikante Unterschiede für den systolischen Baseline-Mittelwert [$F_{1,26} = 6.67$, $p = 0.016$] und für die mittlere Lage des systolischen Blutdruckwertes [$F_{1,26} = 5.71$, $p = 0.024$] heraus.

Auch die diastolischen Werte wiesen auf der *univariaten* Ebene bei den Kurvenindikatoren Baseline-Mittelwert [$F_{1,26} = 5.51$, $p = 0.027$] (und mittlere Lage [$F_{1,26} = 3.87$, $p = 0.06$]) signifikante Unterschiede auf.

Für die Herzfrequenz traten auch auf der *univariaten* Ebene keine Signifikanzen zutage.

Die MANCOVA, die als Covariaten Alter und BMI kontrollierte, präsentierte ähnliche Ergebnisse wie ohne Covariaten.

(*Covariateneffekt* für den systolischen Blutdruck: $[F_{8,42}=1.99, p=0.07]$; dazu trugen auf der univariaten Ebene der Effekt auf der Baseline mit $[F_{2,24}=4.18, p=0.028]$, die mittleren Lage mit $[F_{2,24}=3.63, p=0.042]$ und die Delta-Werte mit $[F_{2,24}=5.20, p=0.013]$ bei. *Gruppeneffekt* $[F_{4,21}=1.79, p=0.17]$. – *Covariateneffekt* für den diastolischen Blutdruck: $[F_{8,42}=2.80, p=0.014]$; daran beteiligt waren, wie die *univariate* Ebene zeigte, die Baseline mit $[F_{2,24}=9.33, p=0.001]$ sowie die mittlere Lage $[F_{2,24}=7.61, p=0.003]$. Ein *Gruppeneffekt* zeichnete sich nicht ab $[F_{4,21}=1.90, p=0.15]$. – Für die Herzfrequenz erbrachte die multiple Covarianzanalyse auf keiner Ebene signifikante Effekte. Einzelheiten in Tabelle 7.1.)

4.2.2. Vergleich PTSD-Subkollektiv mit Kindheitstrauma versus ohne Kindheitstrauma

Das unterschiedliche Blutdruckverhalten der Subgruppen kommt in Abbildung 4.8. zur Darstellung. Tabelle 4.5. liefert die Kurvenindikatoren.

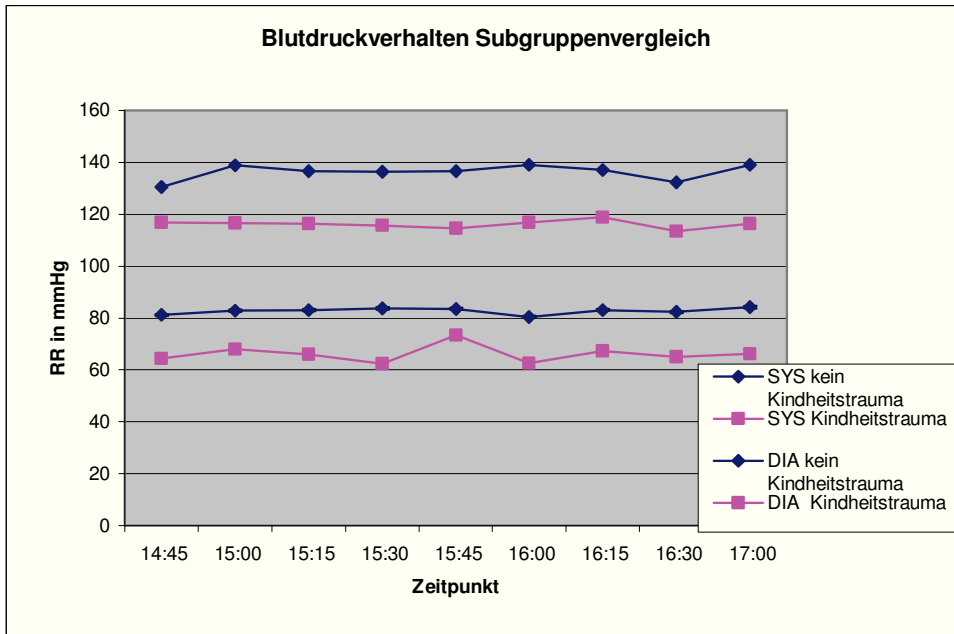


Abb. 4.8: Vergleich des Blutdruckverhaltens im Dex/CRH Test zwischen PTSD-Patienten mit bzw. ohne Kindheitstrauma

PTSD = Posttraumatic Stress Disorder Patienten

SYS = Systolischer Blutdruck in mmHg

DIA = Diastolischer Blutdruck in mmHg

RR = Blutdruck (nach Riva-Rocci)

Kurvenindikatoren	PTSD ohne Kindheitstrauma (N=7)	PTSD mit Kindheitstrauma (N=7)
SYS-Baseline	134.64 ± 9.02	116.71 ± 5.22
SYS-ML	137.00 ± 9.18	116.04 ± 3.07
SYS-Delta	17.71 ± 3.15	17.71 ± 2.95
SYS-AUC	-18.64 ± 8.69	-4.71 ± 9.16
DIA-Baseline	82.00 ± 2.86*	66.07 ± 2.88*
DIA-ML	82.89 ± 2.84*	66.34 ± 2.33*
DIA-Delta	10.57 ± 1.25*	20.29 ± 4.09*
DIA-AUC	-5.14 ± 5.35	-6.64 ± 14.04
HF-Baseline	72.86 ± 1.64	66.00 ± 3.01
HF-ML	71.96 ± 1.06*	65.38 ± 2.62*
HF-Delta	9.86 ± 1.70	12.00 ± 1.23
HF-AUC	-8.29 ± 3.95	-9.71 ± 6.32

Tabelle 4.5:

Alle Werte als Mittelwert ± SEM (Standard Error of the Mean).

SYS = Systolischer Blutdruck in mmHg

DIA = Diastolischer Blutdruck in mmHg

HF = Herzfrequenz in 1/Minute

Mit * gekennzeichnete Werte sind auf der univariaten Ebene signifikant

Der Blutdruck der PTSD-Patienten ohne Kindheitstrauma lag kontinuierlich über dem der PTSD-Patienten mit Kindheitstrauma.

Die teststatistische Bewertung der gemessenen Unterschiede zeigte jedoch, dass der systolische Blutdruck auf keiner Ebene der **MANOVA** oder der **MANCOVA** mit Alter, BDI, BMI und PDS-S als Covariaten signifikant differierte.

Hinsichtlich des diastolischen Blutdruckes wies die **MANOVA** die Signifikanz der erhöhten Blutdrücke bei PTSD ohne Kindheitstrauma im *Gruppeneffekt* [$F_{4,9}=11.47$, $p=0.001$] nach, was sich auf der *univariaten* Ebene als Effekt des Baseline-Mittelwertes [$F_{1,12}=15.42$, $p=0.002$], der mittleren Lage [$F_{1,12}=20.31$, $p=0.001$], und der Delta-Werte herausstellte [$F_{1,12}=5.15$, $p=0.042$]. Unter Einbeziehung der Covariaten in der **MANCOVA** erhielten wir ähnliche Signifikanzen (kein Effekt der *Covariaten* selbst,

Gruppeneffekt [$F_{4,5}=7.32$, $p=0.025$], *univariater* Baseline-Effekt [$F_{1,8}=12.10$, $p=0.008$], *univariater* Effekt der mittleren Lage [$F_{1,8}=13.89$, $p=0.006$].

Im Hinblick auf die etwas höhere Pulsfrequenz der PTSD Subgruppe ohne Kindheits-trauma wurde weder in der **MANOVA** (Gruppeneffekt [$F_{4,9}=1.96$, $p=0.18$]) noch in der **MANCOVA** in keinem Untertest statistische Signifikanz erreicht. Details in Tab. 7.2. im Anhang.

4.2.3. Vergleich PTSD-Subkollektiv, hoch depressiv versus niedrig depressiv

Im Vergleich der Depressionssubkollektive zeigte sich hinsichtlich aller kardiovaskulären Parameter zu keinem Zeitpunkt auf keiner Ebene der statistischen Prüfung ein signifikanter Unterschied. Eine detaillierte Darstellung der Daten erfolgt in Tabelle 7.3. im Anhang.

5. Diskussion

5.1. Die erhobenen Ergebnisse im Kontext des internationalen Wissensstandes

In der von uns durchgeführten Untersuchung wurde erstmals der kombinierte Dexamethason/Corticotropin-Releasing-Hormon-Test bei der Posttraumatischen Belastungsstörung angewandt. Wir wählten diesen zur Einschätzung der HHN-Achsenaktivität sensitiven Test [60] aus, da, wie unter 2.3. gezeigt wurde, international widersprüchliche Ergebnisse zu den potentiellen neuroendokrinen Grundlagen der PTSD vorliegen. Wir versprachen uns weiterführenden Aufschluss über die Regulation vor allem auf Hypophysenebene.

Darüber hinaus wollten wir mittels dieses Tests die häufige Komorbidität von Posttraumatischer Belastungsstörung und Major Depression (s. 2.3.7.) näher beleuchten, zumal für die MD für den Dexamethason/Corticotropin-Releasing-Hormon-Test bereits Ergebnisse vorliegen (s. 2.2.6.;[59, 60]).

Nun sind die vorliegenden Ergebnisse überraschend:

1. Es finden sich im Dex/CRH-Test keinerlei Unterschiede im Vergleich unseres PTSD-Gesamtkollektivs mit den gesunden Kontrollen, und zwar weder für die basalen noch für die Konzentrationen von ACTH und Cortisol nach CRH-Stimulation.

Dies ist ein unerwarteter Befund, da, wie unter 2.3. aufgeführt, bislang in zahlreichen Studien gezeigt werden konnte, dass die HHN-Achsen Regulation bei PTSD verändert ist.

So hatten wir für die basalen Cortisolwerte um 14:45 und 15:00 Uhr nach Dexamethasoneinnahme am Vorabend auf der Basis einer verstärkten Cortisol-suppression durch den Glucocorticoidagonisten *niedrigere* Konzentrationen für die PTSD-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen erwartet. Diese Befunde jedoch können in der „Rohbetrachtung“ das derzeit propagierte Konzept einer gesteigerten negativen Rückkopplung bei PTSD, das auf eine gesteigerte Glucocorticoidrezeptor-Ansprechbarkeit zurückgeführt wird [82, 90, 91-100], nicht unterstützen.

Dies gilt auch bei Betrachtung der ACTH-Ausschüttung. Unsere Arbeitshypothese ging davon aus, dass unter der Bedingung des augmentierten negativen Feedback, die vermutete Cortisolhypersuppression nur erschwert durch die Gabe von CRH durchbrochen werden könnte, was sich durch eine im Vergleich erniedrigte ACTH-Sekretion hätte äußern müssen. Eine Studie von Rinne et al. [113] hatte bei Borderline-Patienten mit komorbider

PTSD im Dex/CRH-Test diese Reaktion gezeigt, die Daten unserer Untersuchung hingegen können diesen Befund nicht replizieren. Rinne et al. hatten eine deutlich höhere Dosis von 1,5 mg Dexamethason gewählt.

2. Eine komorbide Depression hat in ihrer Ausprägung keinen Einfluss auf die Ergebnisse, obwohl für diese psychiatrische Erkrankung eindeutige Befunde in Form der vielfach belegten Nonsuppression nach Dexamethason [29-45], und des unter 2.2.6. beschriebenen so genannten „Escape-Phänomens“ (Cortisol-Nonsuppression nach Dexamethason-Einnahme und *weitere* Steigerung der ACTH- und Cortisolausschüttung nach CRH-Applikation) im Dex/CRH-Test gezeigt werden konnten [59, 60]:

Dieses Ergebnis könnte nun, da alle unserer Patienten eine depressive Begleitsymptomatik aufwiesen, die bei 10 von 14 Patienten auch die Diagnose einer Major Depression nötig machte, dahingehend gedeutet werden, dass die PTSD neuroendokrinologisch dominiert. Die Effekte der Major Depression könnten, ungeachtet deren Ausprägung, vollständig überlagert beziehungsweise so auslenkt werden, dass hier weder eine Cortisol-Nonsuppression post Dexamethason, noch ein Escape-Phänomen nach CRH-Gabe, sondern zu gesunden Kontrollen vergleichbare Konzentrationen auftreten. Dies wäre mit den unter 2.3.7. aufgeführten Resultaten bei Komorbidität von MD und PTSD vereinbar, die darauf hinweisen, dass die PTSD neuroendokrinologisch führt.

Diese Interpretation bleibt allerdings spekulativ, da das für diese Auslegung notwendige Vergleichskollektiv rein depressiver Patienten in unserem Studiendesign fehlt. Auch der von uns ursprünglich anvisierte Vergleich zwischen nicht depressiven und depressiven PTSD-Patienten konnte nicht durchgeführt werden, da alle Patienten eine depressive Begleitsymptomatik aufwiesen. So wählten wir als behelfsmäßiges Kriterium zur Einteilung des Depressionsausmaßes den Mediansplit des BDI-Scores, wodurch von vorneherein eine nur eingeschränkte Aussagekraft resultierte. Hier offenbaren sich taxonomische Schwächen, auf die schon früher hingewiesen wurde [81]. Man muss sich bei der hohen Komorbidität von PTSD und Major Depression fragen, ob die Vergabe der MD als eigene oder zusätzliche Diagnose gerechtfertigt ist, oder ob die depressive Symptomdarbietung der PTSD-Patienten eine zur PTSD gehörende Ausdrucksform der elementaren Erschütterung und Verunsicherung der Patienten in Reaktion auf das lebensbedrohliche Trauma darstellt. Damit würde sich die sich abzeichnende „Dominanz“ der PTSD in psychoneuroendokrinologischer Hinsicht selbst erklären.

Es wäre bezüglich dieser Thematik aus unserer Sicht sinnvoll, vergleichende Studien zwischen PTSD-Patienten und an Major Depression erkrankten Patienten ohne Traumaanamnese durchzuführen. Auch die Gegenüberstellung von PTSD Patienten mit solchen Menschen, die ein Trauma erlitten haben, aber keine PTSD entwickelt haben, scheint uns viel versprechend.

3. Bei Aufgliederung unseres Gesamtkollektivs in kindheitstraumatisierte versus nicht vorbelastete Patienten, zeichnete sich das interessanteste Resultat ab, das ein ganz anderes Licht auf unsere Ergebnisse wirft. Es fand sich ein deutlicher, wenngleich nur partiell statistisch signifikanter Unterschied (basale Werte) in der ACTH-Sekretion. Bereits in frühen Lebensabschnitten traumatisierte PTSD-Patienten hatten zu allen Zeitpunkten im Test höhere ACTH-Konzentrationen als nicht-frühtraumatisierte PTSD-Patienten bei vergleichbarer Cortisolsekretion.

Die „reine“ PTSD-Subgruppe wies erniedrigte ACTH-Konzentrationen auf, was zur bestehenden, oben besprochenen Theorie eines enhanced negative feedback auf Hypophysenebene bei PTSD passen würde. Unsere Arbeitshypothese würde sich in dieser Hinsicht teilweise bestätigen, obwohl die angenommene Hypersuppression von Cortisol sich auch bei dieser Subgruppen-Betrachtung nicht darstellte.

Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob nicht ein vorliegendes Kindheitstrauma als konfundierender Faktor wirken könnte, der die neurobiologischen Grundlagen einer PTSD verzerren könnte. Und der in unserem, wenngleich kleinen aber diesbezüglich ausgewogenen Gesamtkollektiv „normale psychoneuroendokrinologische Verhältnisse“ suggeriert, die bei einem strenger selektierten PTSD-Kollektiv nicht auftreten würden.

Wie unter 2.3.8. dargelegt, konnte vor allem von Heim et al. zum Teil in umfassenden Reviews [121] gezeigt werden, dass bei Menschen mit Kindheitstrauma eine verstärkte Reagibilität der HHN-Achse vorliegt; vor allem erhöhtes CRH und erhöhte ACTH-Serumspiegel wurden nachgewiesen. Der Verweis auf präklinische Studien zeigt, dass so genannter Early Life Stress mit einer verstärkten ACTH-Ausschüttung bei normalen Cortisolspiegeln auf erneuten Stress oder exogene CRH Gabe einhergeht [121, 117].

Es ist denkbar, dass bei PTSD-Patientenkollektiven, die Frühtraumatisierte und im Erwachsenenalter Ersttraumatisierte vereinen, dieser Sachverhalt den unterstellt erniedrigten ACTH-Spiegeln bei „reiner“ PTSD entgegenwirkt, so dass in toto normale ACTH-Konzentrationen gemessen werden.

Hier könnte ein Erklärungsansatz für die in Abschnitt 2.3. ausführlich dargestellten, international uneinheitlichen Studienergebnisse liegen.

Zur Erforschung der neurobiologischen Grundlagen der PTSD wäre es unseren Ergebnissen nach sinnvoll, eine größer angelegte, differentielle Betrachtung nach Subgruppen vorzunehmen, um den Einfluß früher widriger Lebensumstände, die mit einer anderen HHN-Achsen Regulation einhergehen, zu kontrollieren.

Gegebenenfalls muss man überdenken, ob der Einschluss affektiv erkrankter Menschen mit frühen traumatischen Erfahrungen in die Diagnosegruppe PTSD aus neurobiologischer Sicht sinnvoll ist, da bei zwar gegebener, vergleichbarer Symptomatik das neuroendokrine Regulationsmuster ein anderes ist. Es ist intuitiv einleuchtend, dass ein erwachsener, bislang psychisch gesunder Mensch anders, später und gegebenenfalls prognostisch günstiger auf ein traumatisches Erlebnis wie Krieg, Überfall, Vergewaltigung, Naturkatastrophe oder andere Indextraumata reagiert, als ein hochsensibler, weil frühtraumatisierter und folglich in der Stressverarbeitung alterierter Mensch. Es finden sich in der Literatur geradezu zwingende Hinweise, dass ein frühes Trauma zur Entwicklung psychischer Erkrankungen disponiert [121].

Dass auf dem Boden der oben erwähnten Hyperreagibilität des HHN-Achsen Systems bei neuerlichem Trauma Dekompensationen auftreten, die dem symptomatischen Bild der PTSD phänotypisch gleichen, scheint einleuchtend. Gleichwohl könnte ein anderer biologischer Mechanismus dahinterstehen.

Um nun Menschen mit Frühtraumatisierung adäquat zu helfen, und um solchen, die im Verlauf ihres Lebens ein schweres Trauma erleben, und mit der Verarbeitung desselben Schwierigkeiten haben, gerecht zu werden, ist es unserer Auffassung nach wichtig, diese Gruppen sauber zu unterscheiden, zumal denkbar wäre, dass folglich auch Unterschiede in der Ansprechbarkeit auf therapeutische Maßnahmen wie etwa die Gabe von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern vorkommen.

Folgende Studien sollten darauf abzielen, eventuell bestehende Unterschiede in den neurobiologischen Grundlagen genauer herauszuarbeiten – unsere Studie kann diesbezüglich gerade ob ihrer kleinen Größe und damit einhergehenden geringen Power nur einen ersten Anhalt geben.

Die Betrachtung der kardiovaskulären Parameter zeigt ebenfalls diskussionswürdige Unterschiede:

Der Vergleich der PTSD-Patienten mit gesunden Kontrollen sowie der Subgruppenvergleich offenbarten zu allen Zeitpunkten höhere Blutdruckwerte auf Patientenseite, sowohl für die systolischen als auch für die diastolischen Werte. Allerdings erreichten diese Unterschiede nur auf der univariaten Ebene für die basalen Werte und die mittlere Lage statistische Signifikanz. Hier zeigt sich vermutlich erneut eine durch die kleine Fallzahl bedingte nur schwache Tendenz. Deutlicher kristallisierten sich die Unterschiede vor allem bezüglich des diastolischen Blutdruckes auch hier in der Subgruppenbetrachtung heraus, was der oben geforderten sorgfältigen Auswahl eines reinen PTSD-Kollektivs Vorschub leistet. Wie die Covariatenanalyse zeigte, sind die Blutdruckunterschiede nicht nur ein Effekt von Alter oder BMI.

Diese Beobachtung unterstützt die Annahme, dass bei klassischer PTSD ein vegetatives Arousal vorliegt, welches sich hier in erhöhtem Blutdruck niederschlägt.

Bereits in vorangegangenen Studien konnten Kellner et al. [108] zeigen, dass die Posttraumatische Belastungsstörung mit erhöhten Blutdruckwerten einhergeht. In dem durchgeführten CRH-Test, bei dem Atriales Natriuretisches Peptid (ANP) als potentielles Regulator der HHN-Achse in Betracht genommen wurde, erhob man erhöhte Blutdruckwerte *trotz* normaler ANP-Spiegel, obwohl Plasma-ANP und der mittlere arterielle Blutdruck (MABP) physiologischerweise *positiv* korreliert sind [133, 134].

Ebenso stimmt die Tendenz unserer Ergebnisse mit den Erhebungen einer großen Metaanalyse zur kardiovaskulären Aktivität bei PTSD von Buckley et al. [135] überein. Allerdings konnten wir die Daten zur erhöhten Herzfrequenz bei PTSD nicht replizieren.

Auch präklinische Experimente zeigten, dass CRH bei Stress-induzierten Blutdruckerhöhungen eine Rolle spielt [136], und dass die Mikroinjektion von CRH in zentrale, emotions- und stressverarbeitende Kerngebiete (Nucleus paraventricularis, Locus coeruleus, Nucleus amygdaloideus centralis, periduktales Grau) hypertensive Antworten provoziert [137], was die Autoren veranlasste, dem Corticotropin-Releasing-Hormon eine mögliche Rolle bei Hypertension im Zusammenhang mit prolongiertem emotionalen Stress zuzuschreiben. Diese Überlegungen sind mit den erhöhten CRH-Werten und den erhöhten Blutdrücken bei PTSD vereinbar.

Die Interaktion von CRH und noradrenergen Systemen für die Blutdruckregulation scheint in einer Weise zu arbeiten, die von der HPA-Achsen-Aktivität unabhängig ist

[138], womit man sich erklären könnte, warum trotz erniedrigter Cortisolspiegel gesteigerte noradrenerg regulierte Reaktionen wie Bluthochdruck bei PTSD zu finden sind.

Mason et al. [139] beschrieben erstmals eine so genannte Entkoppelung des noradrenergen Systems vom hypothalamo-hypophysen-adrenocorticalen System, die sie über eine gesteigerten Noradrenalin/Cortisol-Ausscheidung-Ratio im Urin definierten. Diese erhöhte Ratio war im Vergleich zu anderen Patientengruppen hochspezifisch (94%) für die PTSD.

Auch Copland et al. [140] konnten experimentell zeigen, dass die physiologische Kopplung von Cortisolausschüttung und Katecholaminausschüttung, die schon anatomisch-biochemisch durch das adrenocortical-adrenomedulläre Abstromprinzip mit Enzyminduktion angelegt ist (s. 2.1.2, Abb. 2), bei der von ihnen untersuchten Panikstörung im pharmakologischen Belastungstest gestört ist.

Ein ähnlicher Mechanismus wäre bei der PTSD, die Parallelen zur Panikstörung aufweist, denkbar und bedarf zukünftig der genaueren Analyse.

Auch wenn die Blutdruckwerte unserer Patienten noch innerhalb der physiologischen Grenzen lagen, so bleibt zu beachten, dass hoch-normale Blutdruckwerte einen klinisch relevanten Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen darstellen [141].

5.2. Methodologische Überlegungen und Ausblick

Schwachstellen unserer Studie liegen in der kleinen Gruppengröße und dadurch geringen Power. Um eine eventuelle Bedeutung unserer richtungweisenden Ergebnisse herauszuarbeiten, wäre eine größere Untersuchungseinheit oder eine groß angelegte Multicenterstudie vonnöten.

Des Weiteren haben wir einige maßgebliche Faktoren, die die Aktivität der HHN-Achse beeinflussen können, aus organisatorischen und Gründen der Zumutbarkeit nicht systematisch kontrolliert. Dazu zählen der weibliche Zyklus, Nikotinkonsum und Medikamenteneinnahme.

Wie aus der Übersichtstabelle ersichtlich wird, hat ein Großteil unserer Patienten bei bestehendem Leidensdruck eine antidepressive und/oder eine Schlafmedikation erhalten: acht Patienten wurden seit einigen Wochen mit einer konstanten Dosis eines Serotoninwiederaufnahmehemmers behandelt. Wie jedoch Kunzel et al. 2003 [142] zeigen konnten hat eine medikamentöse antidepressive Therapie *keinen* Einfluss auf die Ergebnisse des von uns angewandten Dex/CRH-Tests.

Die Autoren weisen jedoch auf den Einfluß von weiblichem Geschlecht und Rauchen auf die Ergebnisse hin.

Auch Rasmusson et al. beschäftigen sich in einem aktuellen Review [143] mit dem Rauchen als komplexe Covariate in neurobiologischen Studien zur PTSD. Sie betonen, dass bei dieser Erkrankung das Rauchen eine hohe Prävalenz und Interventionsresistenz zeigt, und diskutieren mögliche bidirektionale Zusammenhänge zwischen der Tabakabhängigkeit und PTSD. Außerdem wird ein Überblick über effektive wissenschaftliche Methoden gegeben, wie man das Rauchen als experimentelle Variable in klinischen Studien erfassen und handhaben kann. In folgenden Studien zur PTSD könnte sich die Berücksichtigung der dargestellten Ergebnisse als hilfreich erweisen.

Ferner haben wir aus Gründen der Zumutbarkeit keine Basalwerte vor Dexamethasoneinnahme erhoben, was eine Einschränkung der Beurteilbarkeit der Cortisol- und ACTH-Dynamik darstellt. Da wir das Hypersuppressionsphänomen nach Dexamethason durch zahlreiche Studien hinreichend fundiert sahen, schätzten wir dieses Vorgehen als legitime Kompromisslösung ein, als sich abzeichnete, dass unsere ambulanten erkrankten Patienten sich größtenteils außerstande sahen, an zwei aufeinander folgenden Tagen zur Studie anzureisen. Nach Sichtung der Ergebnisse wäre es wünschenswert und für zukünftige

Studiendesigns ratsam, auf Basalwerte zurückgreifen zu können, um noch verzerrungsfreiere Ergebnisse zu erhalten.

Darüber hinaus könnte eine Kontrolle der Dexamethasonplasmaspiegel für eine weitere Präzisierung der Ergebnisse sorgen. Bei der Untersuchung unserer Plasmaproben vom Zeitpunkt vor der CRH-Gabe (14:45 und 14:59 Uhr) am Ende der Sammelperiode, war in keiner der adäquat konservierten Proben Dexamethason nachweisbar. Bei einer Eliminationshalbwertszeit von 3-4,5 Stunden und biologischer Halbwertszeit von 36-54 Stunden ist dieses Ergebnis folgerichtig; eine Plasmaspiegelkontrolle müsste künftig deutlich früher nach Einnahme erfolgen.

Einen weiteren wichtigen Aspekt in der Diskussion stellt die von Hepp et al. [144] systematisch analysierte Gegebenheit dar, dass die in der Trauma-Forschung anamnestisch vielfach eingesetzten Eigenberichte und Selbsteinschätzungen anfällig für Unregelmäßigkeiten und Inkonsistenzen sind. Dies könnte folglich auch Studienergebnisse in nicht unerheblichem Ausmaß beeinflussen, stellt allerdings ein dem psychologischen Trauma geradezu immanentes Feature dar.

Weiterhin wäre es meiner Auffassung nach aufschlussreich, die HPA-Achsen Veränderungen bei PTSD longitudinal im Behandlungsverlauf zu analysieren.

Abschließend und ausblickend möchte ich auf zwei aktuelle Arbeiten von Rasmusson et al. [145] und de Kloet et al. [146] verweisen, die sich kritisch mit bisherigen Forschungsergebnissen auseinandersetzen und neue Richtungen aufzeigen:

Rasmusson et al. weisen auf die potentielle Bedeutung des adrenalen Neurohormones Dehydroepiandrosteron hin, das mit seinen antiglucocorticoiden Eigenschaften eine meditative Rolle bei der Anpassung an extremen Stress spielen könnte. Auch andere stress-responsive Neurosteroiden und Peptide werden in ihrer potentiellen Bedeutung für die Variabilität der bisherigen Ergebnisse diskutiert.

De Kloet et al. heben im Diskussionsteil eines umfassenden Reviews die mögliche Interaktion des Immunsystems mit der HPA-Achsen-Regulation im Rahmen der Stressantwort heraus. Sie betonen die Ebene der Glucocorticoidrezeptorenzahl und -affinität. Sie schlagen vor, die wechselseitige Wirkung von Cortisol auf die Produktion pro- und anti-inflammatorischer Zytokine, und von diesen Zytokinen auf die Glucocorticoidrezeptorexpression, die Cortisol-, ACTH- und CRH-Sekretion, systematisch zu analysieren. Als Werkzeug scheint ihnen der Glucocorticoidrezeptor peripherer Leukozyten geeignet. Mit

diesem Ansatz würde einer mehrfach vorbeschriebenen, veränderten Immunitätslage bei PTSD-Patienten adäquat begegnet, so die Autoren.

Ferner greifen sie eine denkbare Bedeutung der Hormon-bindenden-Proteine CRH-BP und Cortisol-BG auf.

CRH-bindendes-Protein wird mit CRH co-exprimiert und bindet es mit höherer Affinität als die CRH-Rezeptoren. Folglich antagonisiert es einen CRH-induzierten ACTH-Anstieg durch „Abfangen“ des CRH. In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass bei andauerndem Stress vermehrt CRH-BP-mRNA exprimiert wird. Eine Abschwächung der ACTH-Antwort wäre die Folge. Eine Studie an PTSD-Patienten erscheint mir auf dem Hintergrund der eigenen Ergebnisse einer verminderten ACTH-Antwort bei „reiner“ PTSD viel versprechend.

Das Cortisol-bindende-Globulin wurde bislang nur in einer Studie von Kanter et al. [112] untersucht. Seine Rolle jedoch scheint nicht unerheblich, da es Cortisol hochaffin bindet und darüber dessen Bioverfügbarkeit reguliert. Bei der den meisten Studien zugrunde liegenden Bestimmung von Plasmacortisolkonzentrationen wurde das Verhältnis von freiem, aktiven Cortisol und gebundenem, biologisch inaktiven Cortisol nicht aufgeschlüsselt. Somit ist bislang unklar, welche Fraktion durch Dexamethason überhaupt verstärkt supprimiert wird. Kanter et al. konnten erhöhte CBG-Plasmaspiegel bei PTSD-Patienten nachweisen, die mit einer relativ geringeren freien Cortisolfraktion einhergehen, und somit auch auf Rückkopplungsmechanismen Auswirkungen haben dürfte. Künftige Untersuchungen sollten die Ratio ungebundenes/gebundenes Cortisol berücksichtigen und könnten so weiteren Aufschluss über die Regulationsprozesse von Cortisol geben.

Insgesamt lässt sich zeigen, dass es in der Erforschung der psychoneuroendokrinen Grundlagen der Posttraumatischen Belastungsstörung und deren klinischer Relevanz noch einige zu beachtende und zu untersuchende Größen und Regulationsmechanismen gibt, deren Erkenntnis und Berücksichtigung zum besseren Verständnis, zur geeigneten Prävention und gezielten Behandelbarkeit dieses Krankheitsbildes beitragen könnten.

6. Zusammenfassung

Bisherige Berichte zu Alterationen des hypothalamo-hypophysen-adrenocorticalen Regelkreises bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung brachten inkongruente und auch widersprüchliche Ergebnisse hervor.

Wir untersuchten zur weiteren Aufklärung der psychoneuroendokrinen Grundlagen der PTSD in der vorliegenden Arbeit 14 Patienten und 14 gesunde Probanden mit dem bezüglich der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achsen-Dynamik aussagekräftigen Dex/CRH-Test.

Unsere auf vorangegangenen Studien aufbauende Arbeitshypothese einer verstärkten Cortisol-suppression und erschwerten ACTH-Sekretion auf dem Boden eines verstärkten negativen Rückkopplungsmechanismus bei PTSD ließ sich nicht bestätigen.

Das Ausmaß einer komorbiden Depression hatte trotz deren vielfach beschriebener, konträrer Neurobiologie keinen Einfluß auf die Ergebnisse. Dieses Resultat könnte die bestehende Theorie einer neurohormonellen Dominanz der PTSD bei begleitender Major Depression untermauern.

Die explorative Aufschlüsselung der erhobenen Daten nach dem potentiellen Einfluß eines Kindheitstraumas offenbarte, dass sich die Stresshormonregulation auf Hypophysenebene (Corticotropinerhöhung) und auch die kardiovaskuläre Aktivität (Hypotonie) gegenteilig zu der einer einfachen PTSD (Corticotropinerniedrigung und Hypertonie) ohne Frühtraumatisierung verhält. Somit könnte der bislang gängige Einschluss dieser Subgruppe zur Ergebnisverzerrung beigetragen haben und einen Erklärungsansatz für die uneinheitlichen Resultate liefern.

Aufgrund der kleinen Gruppengröße und damit einhergehenden geringen Power erreichten unsere Resultate nur partiell statistische Signifikanz, doch die richtungsweisenden Erkenntnisse mögen Anregung zur weiteren differentiellen Erforschung der HHN-Achsenfunktion bei PTSD unter sorgfältiger Auswahl von Subkollektiven mit besonderer Beachtung eines vorliegenden Kindheitstraumas sein.

7. Anhang

7.1. Tabellen

Testgröße	Neuroendokrino-logische Befunde		Kardiovaskuläre Befunde		
	ACTH-Konzentration	Cortisol-Konzentration	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck	Herzfrequenz
MANOVA	Signifikanz				
Multivariate Ebene	F _{4,23} =0.44 p=0.77	F _{4,23} =0.11 p=0.98	F _{4,23} =1.85 p=0.15	F _{4,23} =1.41 p=0.26	F _{4,23} =1.15 p=0.36
Univariate Ebene	Signifikanz				
Baseline	F _{1,26} =0.002 p=0.97	F _{1,26} =0.26 p=0.61	F _{1,26} =6.67 p=0.016	F _{1,26} =5.51 p=0.027	F _{1,26} =1.64 p=0.21
Mittlere Lage	F _{1,26} =0.25 p=0.62	F _{1,26} =0.21 p=0.65	F _{1,26} =5.71 p=0.024	F _{1,26} =3.87 p=0.06	F _{1,26} =2.14 p=0.15
Delta	F _{1,26} =0.07 p=0.79	F _{1,26} =0.05 p=0.83	F _{1,26} =0.02 p=0.88	F _{1,26} =0.23 p=0.64	F _{1,26} =1.60 p=0.22
AUC	F _{1,26} =0.24 p=0.63	F _{1,26} =0.07 p=0.79	F _{1,26} =1.58 p=0.22	F _{1,26} =0.26 p=0.61	F _{1,26} =1.97 p=0.17
MANCOVA	Signifikanz				
Effekt der Covariaten	F _{8,42} =0.62 P=0.75	F _{8,42} =0.64 p=0.74	F _{8,42} =1.99 p=0.070	F _{8,42} =2.80 p=0.014	F _{8,42} =0.56 p=0.81
Multivariate Ebene	F _{4,21} =0.52 p=0.72	F _{4,21} =0.198 p=0.94	F _{4,21} =1.79 p=0.17	F _{4,21} =1.90 p=0.15	F _{4,21} =0.94 p=0.46
Univariate Ebene	Signifikanz				
Baseline	F _{1,24} =0.32 p=0.58	F _{1,24} =0.09 p=0.76	F _{2,24} =4.18 p=0.028	F _{2,24} =9.33 p=0.001	F _{2,24} =1.34 p=0.28
Mittlere Lage	F _{1,24} =0.19 p=0.67	F _{1,24} =0.16 p=0.69	F _{2,24} =3.63 p=0.042	F _{2,24} =7.61 p=0.003	F _{2,24} =0.511 p=0.60
Delta	F _{1,24} =0.39 p=0.54	F _{1,24} =0.05 p=0.82	F _{2,24} =5.20 p=0.013	F _{2,24} =0.26 p=0.77	F _{2,24} =0.34 p=0.71
AUC	F _{1,24} =0.68 p=0.42	F _{1,24} =0.18 p=0.67	F _{2,24} =2.06 p=0.15	F _{2,24} =0.69 p=0.51	F _{2,24} =1.13 p=0.34

Tabelle 7.1.: Übersichtstabelle über die Ergebnisse der konfirmatorisch-statistischen Auswertung des Vergleichs PTSD-Patienten versus gesunde Probanden.

Signifikante Unterschiede sind optisch hervorgehoben.

Testgröße	Neuroendokrinologische Befunde		Kardiovaskuläre Befunde		
	ACTH-Konzentration	Cortisol-Konzentration	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck	Herzfrequenz
MANOVA	Signifikanz				
Multivariate Ebene	F _{4,9} =1.79 p=0.21	F _{4,9} =0.23 p=0.92	F _{4,9} =1.66 p=0.24	F _{4,9} =11.47 p=0.001	F _{4,9} =1.96 p=0.18
Univariate Ebene	Signifikanz				
Baseline	F _{1,12} =6.40 p=0.026	F _{1,12} =1.20 p=0.29	F _{1,12} =2.96 p=0.11	F _{1,12} =15.42 p=0.002	F _{1,12} =4.01 p=0.07
Mittlere Lage	F _{1,12} =3.98 p=0.069	F _{1,12} =0.20 p=0.65	F _{1,12} =4.69 p=0.051	F _{1,12} =20.31 p=0.001	F _{1,12} =5.45 p=0.038
Delta	F _{1,12} =0.55 p=0.47	F _{1,12} =0.00 p=0.94	F _{1,12} =0.00 p=1.00	F _{1,12} =5.15 p=0.042	F _{1,12} =1.04 p=0.33
AUC	F _{1,12} =0.71 p=0.42	F _{1,12} =0.00 p=0.95	F _{1,12} =1.22 p=0.29	F _{1,12} =0.01 p=0.92	F _{1,12} =0.04 p=0.851
MANCOVA	Signifikanz				
Effekt der Kovariaten	F _{16, 15.91} =0.96 p=0.53	F _{16, 15.91} =0.54 p=0.89	F _{16, 15.91} =0.54 p=0.89	F _{16, 15.91} =0.98 p=0.52	F _{16, 15.91} =1.19 p=0.37
Multivariate Ebene	F _{4,5} =1.79 p=0.27	F _{4,5} =0.5 p=0.74	F _{4,5} =0.95 p=0.51	F _{4,5} =7.32 p=0.025	F _{4,5} =3.20 p=0.12
Univariate Ebene	Signifikanz				
Baseline	F _{1,8} =2.09 p=0.19	F _{1,8} =1.15 p=0.31	F _{1,8} =0.32 p=0.59	F _{1,8} =12.10 p=0.008	F _{1,8} =2.25 p=0.17
Mittlere Lage	F _{1,8} =4.72 p=0.06	F _{1,8} =1.00 p=0.34	F _{1,8} =0.90 p=0.37	F _{1,8} =13.89 p=0.006	F _{1,8} =2.24 p=0.17
Delta	F _{1,8} =1.16 p=0.31	F _{1,8} =0.76 p=0.40	F _{1,8} =1.77 p=0.22	F _{1,8} =6.03 p=0.04	F _{1,8} =1.55 p=0.25
AUC	F _{1,8} =2.09 p=0.19	F _{1,8} =0.72 p=0.42	F _{1,8} =0.87 p=0.38	F _{1,8} =0.00 p=0.97	F _{1,8} =0.23 p=0.64

Tabelle 7.2.: Übersichtstabelle über die Ergebnisse der konfirmatorisch-statistischen Auswertung des Vergleichs PTSD-Subkollektive ohne Kindheitstrauma versus mit Kindheitstrauma. Signifikante Unterschiede sind optisch hervorgehoben.

Testgröße	Neuroendokrinologische Befunde		Kardiovaskuläre Befunde		
	ACTH-Konzentration	Cortisol-Konzentration	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck	Herzfrequenz
MANOVA	Signifikanz				
Multivariate Ebene	F _{4,9} =1.84 p=0.21	F _{4,9} =0.16 p=0.96	F _{4,9} =0.24 p=0.91	F _{4,9} =0.39 p=0.81	F _{4,9} =1.73 p=0.22
Univariate Ebene	Signifikanz				
Baseline	F _{1,12} =0.50 p=0.49	F _{1,12} =0.3 p=0.6	F _{1,12} =0.38 p=0.55	F _{1,12} =0.42 p=0.53	F _{1,12} =0.49 p=0.5
Mittlere Lage	F _{1,12} =0.16 p=0.70	F _{1,12} =0.00 p=0.96	F _{1,12} =0.14 p=0.71	F _{1,12} =0.36 p=0.56	F _{1,12} =0.03 p=0.86
Delta	F _{1,12} =0.38 p=0.55	F _{1,12} =0.11 p=0.74	F _{1,12} =0.45 p=0.51	F _{1,12} =1.55 p=0.24	F _{1,12} =1.77 p=0.21
AUC	F _{1,12} =0.09 p=0.77	F _{1,12} =0.11 p=0.74	F _{1,12} =0.17 p=0.68	F _{1,12} =0.52 p=0.48	F _{1,12} =0.04 p=0.85
MANCOVA	Signifikanz				
Effekt der Kovariaten	F _{12,16,17} =0.86 p=0.6	F _{12,16,17} =0.56 p=0.84	F _{12,16,17} =0.92 p=0.56	F _{12,16,17} =1.87 p=0.12	F _{12,16,17} =0.92 p=0.55
Multivariate Ebene	F _{4,6} =1.85 p=0.24	F _{4,6} =0.41 p=0.79	F _{4,6} =0.96 p=0.49	F _{4,6} =1.21 p=0.4	F _{4,6} =2.1 p=0.2
Univariate Ebene	Signifikanz				
Baseline	F _{1,9} =0.71 p=0.42	F _{1,9} =1.19 p=0.67	F _{1,9} =0.45 p=0.52	F _{1,9} =0.5 p=0.5	F _{1,9} =0.38 p=0.55
Mittlere Lage	F _{1,9} =4.3 p=0.07	F _{1,9} =1.02 p=0.34	F _{1,9} =0.02 p=0.88	F _{1,9} =1.63 p=0.23	F _{1,9} =0.04 p=0.85
Delta	F _{1,9} =1.28 p=0.29	F _{1,9} =0.98 p=0.35	F _{1,9} =0.77 p=0.40	F _{1,9} =2.60 p=0.14	F _{1,9} =3.66 p=0.09
AUC	F _{1,9} =2.26 p=0.17	F _{1,9} =1.36 p=0.27	F _{1,9} =1.93 p=0.2	F _{1,9} =1.43 p=0.26	F _{1,9} =0.04 p=0.84

Tabelle 7.3.: Übersichtstabelle über die Ergebnisse der konfirmatorisch-statistischen Auswertung des Vergleichs PTSD-Subkollektive hoch-depressiv versus niedrig-depressiv.

Signifikante Unterschiede sind optisch hervorgehoben.

7.2. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon, Corticotropin
ADH	Antidiuretischen Hormon, Synonym: Adiuretin, Vasopressin
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
APA	American Psychiatric Association
ASPS	Antisoziale Persönlichkeitsstörung
AUC	Area Under the Curve
BDI	Beck Depression Inventory
BMI	Body Mass Index
BPS	Borderline Persönlichkeitsstörung
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
CBG	Cortisol bindendes Globulin
CCK-4	Cholecystokinin-Tetrapeptid
CRF	Corticotropin-Releasing Factor, Syn.CRH
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
DEX	Dexamethason
DIA	Diastolisch
dl	Deziliter
11-DOC	11-Deoxycortisol
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen
DST	Dexamethason Suppression Test, engl. für Dexamethason-Hemmtest
EDTA	Ethylenediaminetetraaceticacid
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii, lat.: und andere
GR	Glucocorticoid-Rezeptor
h-CRH	humanes CRH
Hf	Herzfrequenz
HHN-	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-
HPA-	Hypothalamo-pituitary-adrenal-, engl. für HHN
5-HT	5 Hydroxytryptamin = Serotonin
IRMA	Immunoradiometrisches Assay

i.v.	intravenös
J	Jod, Jahre
kg	Kilogramm
MABP	Mittlerer Arterieller Blutdruck
MANCOVA	Multiple Analysis of Covariance
MANOVA	Multiple Analysis of Variance
MD	Major Depression
MDD	Major Depressive Disorder
MDE	Major Depressive Episode
mg	Milligramm
ml	Milliliter
ML	Mittlere Lage
MR	Mineralcorticoid-Rezeptor
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
ng	Nanogramm
µl	Mikroliter
NA	Noradrenalin
NNR	Nebennierenrinde
PDS	Posttraumatic Diagnostic Scale
pg	Picogramm
p.o.	per os
POMC	Proopiomelanocortin
PTSD	Posttraumatic Stress Disorder, englisch für Posttraumatische Belastungsstörung
RIA	Radioimmunoassay
Rpm	Rounds per minute, englisch für Umdrehungen pro Minute
RR	Riva-Rocci
SD	Standard Deviation=Standardabweichung
SEM	Standard Error of the Mean, Standardfehler
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für Diagnosen
SP	Soziale Phobie
SYS	Systolisch
UKE	Universitätsklinikum Eppendorf

8. Literaturverzeichnis

Physiologie der HHN-Achse

- [1] Klinker R, Silbernagl S (Hrsg): Lehrbuch der Physiologie, 3. Aufl. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag 2001
- [2] Birbaumer N, Schmidt RF: Biologische Psychologie, 4. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer 1999
- [3] Silbernagl S, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie, 5. Aufl. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag 2001, S.273, S. 297, S. 330-331.
- [4] Schmidt RF, Thews G, Lang F: Physiologie des Menschen, 28.Aufl., Berlin: Springer 2000
- [5] De Kloet ER, Reul JM, Sutano W. Corticosteroids and the brain. J Steroid Biochem Molec Biol 1990; 37:387-94.
- [6] De Kloet ER. Steroids, stability and stress. Front Neuroendocrinol 1995; 16:416-25.
- [7] Dallmann MF, Yates FE. Dynamic asymmetries in the corticosteroid feedback path. Ann N Y Acad Sci 1969; 156:696-721.
- [8] Young EA, Hadkett RF, Murphy-Weinberg V, et al. Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. Arch Gen Psychiatry 1991; 48:693-98.
- [9] Holsboer F, Spengler D, Heuser I. The role of corticotropin releasing hormone in the pathogenesis of Cushing's disease, anorexia nervosa, alcoholism, affective disorders and dementia. Prog Brain Research 1992; 93:385-417.
- [10] Owens MJ. Physiology and pharmacology of corticotropin- releasing factor. Pharmacological review 1991; 43:425-73.
- [11] Heim C, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress: relationship to the pathophysiology of major depression and posttraumatic stress disorder. Psychopharmacol Bull 1997; 33:185-92.

Neuroendokrinologische Veränderungen bei der Major Depression

- [12] Sacher EJ, Hellman L, Fukushima DK, Gallager RF: Cortisol production in depressive illness. Arch Gen Psychiatry 1970; 23:289-98.
- [13] Carroll BJ, Curtis GC, Davies BM, Mendels J, Sugeran AA: Urinary free cortisol in depression. Psychol Med 1976; 6:43-50.

- [14] Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Winston RA, Blotgett AL. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. I. Cortisol secretory dynamics in patients and matched controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:328-36.
- [15] Rubin RT, Poland Re Lesser IM, Martin DJ, Blodgett AL, Winston RA. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. III. Cortisol secretion in relation to diagnosis and symptom patterns. *Psychol Med* 1987; 17:609-19.
- [16] Yehuda R, Boisoneau D, Mason JW, Giller EL. Glucocorticoid receptor number and cortisol excretion in mood, anxiety and psychotic disorders. *Biol Psychiatry* 1993; 34:18-25.
- [17] Scott LV, Dinan TG: Urinary free cortisol in chronic fatigue syndrom, major depression and in healthy volunteers. *J Affect Disord* 1998; 47:49-54.
- [18] Board F, Persky H, Hamburg DA. Psychological Stress and Endocrine Function. *Psychosom med* 1956; 18:324-33.
- [19] Board F, Wadson R, Persky H. Depressive affect and endocrine functions. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1957; 78:612-20.
- [20] Gibbons JL, McHugh PR. Plasma Cortisol in Depressive Illness. *J Psychiatric Res* 1962; 1:162-71.
- [21] Gibbons JL: Cortisol secretion rate in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1964; 10:572-75.
- [22] Sachar EJ, Hellman L, Roffwarg HP Halpern FS, Fukushima DK, Gallagher TF. Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psych* 1973; 28:19-24.
- [23] Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J. Neuroendocrine regulation in depression. II. Discrimination of depressed from nondepressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33:1051-58.
- [24] Halbreich U, Asnis GM, Shindledecker R, Zumoff B, Nathan RS. Cortisol secretion in endogenous depression. 1. Basal plasma levels. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:909-14.
- [25] Halbreich U, Asnis GM, Shindledecker R, Zumoff B, Nathan RS. Cortisol secretion in endogenous depression. 2. Time related functions. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:909-14.
- [26] Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP: Clinical and biochemical manifestations of depression. *N Engl J Med* 1988; 319:413-20.

- [27] Stokes PE, Sikes CR: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in affective disorders. In Meltzer H (ed), *Psychopharmacology: The third generation of progress*. New York: Raven Press, pp 589-607.
- [28] Yehuda R, Teicher MH, Trestman RL, Levengood RA, Siever LJ. Cortisol Regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. *Biol Psychiatry* 1996; 40(2):79-88.
- [29] Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined Dex/CRH-Test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J of Psychiatric Res* 1994; 28: 341-56.
- [30] Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, James NM, Kronfol Z, Lohr N, Steiger M, de Vigne JP, Young E: A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: standardization, validation and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:115-22.
- [31] Ribeiro SC, Tandon R, Grunhaus L, Greden JF. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1618-29.
- [32] Stokes PE, Pick GR, Stoll PM, Nunn WD. Pituitary-adrenal function in depressed patients: resistance to dexamethasone suppression. *J Psychiatric Res* 1975; 271-81.
- [33] Carroll BJ: Use of dexamethasone test in depression. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:44-50
- [34] Carroll BJ: The dexamethasone suppression test for melancholia. *British journal of Psychiatry* 1982; 140:292-304.
- [35] Holsboer F, Liebl R, Hofschuster E. Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness. Normalization of test result compared with clinical improvement. *J Affective Dis* 1982; 4:93-101.
- [36] Meltzer HY, Fang VS. Cortisol determination and the dexamethasone suppression test. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40,505-06.
- [37] Stokes PE, Stoll PM, Koslow Sh, Maas JW, Davis JM, Swann AC, Robins E. Pre-treatment DST and hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in depressed patients and comparison groups. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:257-67.
- [38] Shermann B, Pfohl B, Winokur G: Circadian analysis of plasma cortisol levels before and after dexamethasone administration in depressed patients, *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:271-75.
- [39] Evans DL, Nemeroff CB: Use of dexamethasone suppression test using DSM III criteria on an inpatient psychiatric unit. *Biol Psychiatry* 1985; 18:505-11.

- [40] APA Task Force on Laboratory Tests in Psychiatry: The dexamethasone suppression test: an overview of its current status in psychiatry. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1253-62.
- [41] Poland RE, Rubin RT, Lesser IM, Lane LA, Hart PJ. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. II. Serum dexamethasone concentrations and hypothalamic-pituitary-adrenal-cortical activity as determinants of the dexamethasone suppression test response. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:790-95.
- [42] Gormley GJ, Lowy MT, Reder AT. Glucocorticoid receptors in depression: Relationship to the dexamethasone suppression test. *Am J Psychiatry* 1985; 142:1278-84.
- [43] Whalley LJ, Borthwick N, Copolov D: Glucocorticoid receptors and depression. *Br Med J* 1986; 292:856-61.
- [44] Modell S, Yassouridis A, Huber F, Holsboer F. Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. *Neuroendocrinology* 1997; 65:216-22.
- [45] Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:477-501.
- [46] Nemeroff CB, Widerlov E, Bisette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W .Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing-factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984; 226:1342-44.
- [47] Banki CM, Bessette G, Arato M, O'Connor L, Nemeroff CB. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987;144:873-77.
- [48] Kasckow JW, Baker D, Geraciotti TD JR. Corticotropin releasing hormone in depression and posttraumatic stress disorder. *Peptides* 2001; 22:845-51.
- [49] France RD, Urban B, Krishnan KR, Bissett G, Banki Cm, Nemeroff CB, Speilman FJ. CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in chronic pain patients with and without major depression.*Biol.Psych* 1988; 23:86-88.
- [50] Geriacoti TD, Orth Dn, Ekhaton NN, Blumenkopf B, Loosen PT. Serial Cerebrospinal fluid CRH-concentrations in healthy and depressed humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 71:1325-30.
- [51] Vale W., Spiess J, Rivier J, Rivier C. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β endorphin. *Science* 1981; 213:1394-97.
- [52] Holsboer F, Gerken A, Stalla GK, Muller OA: Blunted aldosterone and ACTH release after human CRH administration in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1987; 144:229-31.

- [53] Holsboer F, von Bardeleben, Buller R, Heuser I Steiger A. Stimulation response to corticotropin-releasing-hormone in patients with depression, alcoholism and panic disorder. *Horm Metab Res Suppl* 1987; 16:80-88.
- [54] Holsboer F, Müller OA, Doerr HG, Sippel WG, Stalla GK, Gerken A, Steiger A, Boll E, Benkert O. ACTH and multiteroid responses to corticotropin-releasing factor in depressive illness: relationship to multiteroid responses after ACTH stimulation and dexamethasone suppression. *Psychoneuroendocrinology* 1984; 9:147-60.
- [55] Owens MJ, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of affective and anxiety disorders: laboratory and clinical studies. *Ciba Found Symp* 1992; 172:296-308. .
- [56] Gold PW, Chrousos GP, Kellner C, Post R, Roy A, Augerinos R, Schulte H , Oldfield E, Loriaux DL. Psychiatric implications of basic and clinical studies with corticotropin-releasing factor. *Am J Psychiatry* 1984; 141:619-27.
- [57] Von Bardeleben U, Stalla DK, Muller OA, Holsboer F. Blunting of ACTH response to human CRH in depressed patients is avoided by metyrapone pretreatment. *Biol Psychiatry* 1988; 24:782-86.
- [58] Lisansky J, Peake GT, Strassman RJ, Quallis C, Meikle AW et al. Augmented pituitary corticotropin-response to a threshold dosage of human CRH in depressives pretreated with metyrapone. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:641-49.
- [59] Von Bardeleben U, Holsboer F: Cortisol response to a combined dexamethasone-human corticotropin releasing hormone challenge in patients with depression. *J Neuroendocrinol* 1989; 1:485-88.
- [60] Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined Dex/CRH-Test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J of Psychiatric Res* 1994; 28:341-56.
- [61] Zobel AW, Yassouridis A, Frieboes RM, Holsboer F: Prediction of medium term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH-test in patients with remitted depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156:949-51.
- [62] Zobel AW, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Holsboer F, Ising M: Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH-test as predictor of relapse in patients with remitted depression. A prospective study. *J Psychiatric Res* 2001; 35:83-94.
- [63] Modell S, Laurer CJ, Schreiber W, Huber J, Krieg JC, Holsboer F. Hormonal response pattern in the combined Dex/CRH test is stable over time in subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18:253-62.
- [64] Yehuda R. HPA Axis Findings in PTSD and Depression. *NEJM* 2002; 346:108.

Regulation der HHN-Achse bei PTSD

- [65] Mason JW, Giller EL, Kosten TR, Ostroff RB, Podd L: Urinary free-cortisol levels in posttraumatic stress disorder patients. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174:145-59.
- [66] Yehuda R, Southwick SM, Nussbaum G, Wahby V, Giller EL JR., Mason JW. Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178:366-69.
- [67] Yehuda R, Kahana B, Binder-Brynes K, Southwick SM, Mason JW, Giller EL. Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:982-86.
- [68] Thaller V, Vrkljan M, Hotujac L, Thakore J. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of PTSD and psoriasis. *Coll Antropol* 1999; 23:611-19.
- [69] Maes M, Lin A, Bonaccorso S, van Hunsel F, Van Gastel A, Delmeire L, et al. Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98:328-35.
- [70] Pitman RK, Orr SP. Twenty-four hour urinary cortisol and catecholamine excretion in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 28:657-64.
- [71] Lemieux AM, Coe CL. Abuse-related posttraumatic stress disorder: evidence for chronic neuroendocrine activation in women. *Psychosom Med* 1995; 57:105-15.
- [72] Baker DG, West SA, Nicholson WE, Ekhaton NN, Kasckow JW, Hill KK, Bruce AB, Orth DN, Beracioti TD jr.: Serial CSF corticotropin-releasing-hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156:585-88.
- [73] Kosten TR, Wahby V, Giller E, Mason JW. The dexamethasone suppression test and thyrotropin-releasing hormone stimulation test in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 28:657-64.
- [74] DeBellis MD, Chrousos GP, Dorn LD, Burke L, Halmers K, Kling MA et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:249-55.
- [75] Rasmusson AM, Lipschitz DX, Wand S, Hu S, Vojvoda D, Bremner JD, et al. Increased pituitary and adrenal axis reactivity in premenopausal women with post traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 12:965-77.

- [76] Yehuda R, Teicher MH, Levengood RA, Trestman RL, Siever LJ: Circadian regulation of basal cortisol levels in posttraumatic stress disorder. *Ann NY Acad Sci* 1994; 746:378-80.
- [77] Goenjian AK, Yehuda R, Pynoos RS, Steinberg AM, Tashjian M, Yang RK, Najarian LM, Fairbanks LA. Basal cortisol, dexamethasone suppression of cortisol, and MHPG in adolescents after the earthquake in Armenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153:929-34.
- [78] Kellner M, Baker DG, Yehuda R: Salivary cortisol in Operation Desert Storm returnees. *Biol Psychiatry* 1997; 42:849-50.
- [79] Kellner M, Yehuda R, Arlt J, Wiedemann K.: Longitudinal course of salivary cortisol in post traumatic stress disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105:153-55.
- [80] Young EA, Tolman R, Witkowski K, Kaplan. Salivary Cortisol and Posttraumatic Stress Disorder in a Low Income Community Sample of women. *Biol Psychiatry* 2004; 55:621-26.
- [81] Kellner M, Yehuda R: Do panic disorder and posttraumatic stress disorder share a common psychoneuroendocrinology? *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24:485-504.
- [82] Yehuda R, Giller EL, Southwick SM, Lowry MT, Mason JW: Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in Posttraumatic stress Disorder. *Biol Psychiatry* 1991; 30:1031-48.
- [83] Heim C, Ehler U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25:1-35.
- [84] Hoffman L, Burges Watson P, Wilson G, Montgomery J. Low plasma β -endorphin in posttraumatic stress disorder. *Aus N Z J Psychiatry* 1989; 23:269-73.
- [85] Liberzon I, Abelson JL, Flagel SB, Raz J, Young EA. Neuroendocrine and psychophysiological responses in PTSD: a symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21:40-50.
- [86] Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder, exposure to combat, and lower plasma cortisol among vietnam veterans: findings and clinical implications. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64:191-201.
- [87] Halbreich U, Olympia J, Carson S, Glogowski J, Yen C-H, Axelrod S, et al: Hypothalamo-pituitary-adrenal activity in endogenously depressed post traumatic stress disorder patients. *Psychoneuroendocrinology* 1989; 14:365-70.

- [88] Dinan TG, Barry S, Yatham LN, Mobayed M, Brown I. a pilot study of neuroendocrine test battery in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1995; 28:665-72.
- [89] Kosten TR, Wahby V, Giller E, Mason JW. The dexamethasone suppression test and thyrotropin-releasing hormone stimulation test in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 28:57-64.
- [90] Yehuda R, Southwick SM, Krystal JH, Bremner D, Charney DS, Mason JW. Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150:83-86.
- [91] Yehuda R, Boisoineau D, Lowy MT, Giller EL Jr: Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without PTSD. *Arch Gen Psych* 1995; 52:583-93.
- [92] Goenjian AK, Yehuda R, Pynoos RS, Steinberg AM, Tashjian M, Yang RK, Najarian LM, Fairbanks LA. Basal cortisol, dexamethasone suppression of cortisol, and MHPG in adolescents after the earthquake in Armenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153:929-34.
- [93] Grossmann R, Yehuda R, New A, Schmeidler J, Silverman J, Mitropolou V, Sta Maria N, Golier J, Siever L: Dexamethasone suppression test findings in subjects with personality disorders: associations with posttraumatic stress disorder and major depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1291-98.
- [94] Yehuda R, Halligan SL, Golier JA, Grossman R, Bierer LM: Effects of trauma exposure on the cortisol response to dexamethasone administration in PTSD and major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 2004; 29:389-404.
- [95] Heim C, Ehlert U, Hanker JP, Hellhammer DH: Abuse-related posttraumatic stress disorder and alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with chronic pelvic pain. *Psychosom Med* 1998; 60:309-18.
- [96] Stein MB, Yehuda R, Koverolla C, Hanna C. Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse. *Biol Psychiatrie* 1997; 42:680-86.
- [97] Yehuda R, Halligan SL, Grossman R, Golier JA, Wong C.: The cortisol and glucocorticoid receptor response to low dose dexamethasone administration in aging combat veterans and holocaust survivors with and without post traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52:393-403.

- [98] Yehuda R, Lowy MT, Southwick SM, Shaffer D, Giller EL Jr. Lymphocyte glucocorticoid receptor number in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1991; 148:499-504.
- [99] Yehuda R, Golier JA, Yang RK, Tischler L. Enhanced sensitivity to glucocorticoids in peripheral mononuclear leukocytes in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55:1110-16.
- [100] Coupland NJ, Hegadoren KM, Myrholm J: Increased beclomethasone-induced vasoconstriction in women with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 2003; 37:221-28.
- [101] Bremner JD, Licinio J, Daarnell A, Krystal JH, Owens MJ, Southwick SM, Nemeroff CB, Charney DS. Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154:624-29.
- [102] Baker DG, West SA, Nicholson WE, Ekhtor NN, Kasckow JW, Hill KK, Bruce AB, Orth DN, Beracioti TD jr.: Serial CSF corticotropin-releasing-hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156:585-88.
- [103] Sautter FJ, Bissierre G, Wiley J, Manguno-Mire G, Schoenbacher B, Myers L, Johnson JE, Cerbone A, Malaspina D.: Corticotropin-releasing factor in PTSD with secondary psychotic symptoms, nonpsychotic PTSD, and healthy control subjects. *Biol Psychiatry* 2003; 54:1382-88.
- [104] Kalin NH, Shelton SE, Barksdale CM, Brownfield MS. A diurnal rhythm in cerebrospinal fluid corticotrophin-releasing hormone different from the rhythm of pituitary-adrenal activity. *Brain Res* 1987; 426:385-91.
- [105] Kling MA, de Bellis MD, O'Rourke DK, Listwak SJ, Geracioti TD Jr, McCueon IE, Kalogeras KT, Oldfield EH, Gold PW. Diurnal variation of cerebrospinal fluid immunoreactive corticotropin-releasing hormone levels in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:233-39.
- [106] Smith MA, Davidson J, Ritchie JC, Kudler H, Lipper S, Chappell P, Nemeroff CB. The corticotropin-releasing hormone test in patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1989; 26:349-55.
- [107] Kellner M, Baker DG, Yassouridis A, Bettinger S, Otte C, Naber D, Wiedemann K: Mineralocorticoid Receptor Function in Patients with Posttraumatic Stress Disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1938-40.

- [108] Kellner M, Yassouridis A, Hübner R, Baker DG, Wiedemann K: Endocrine and Cardiovascular Responses to Corticotropin-Releasing Hormone in Patients with Post-traumatic Stress Disorder: A Role for Atrial Natriuretic Peptide. *Neuropsychobiology* 2003; 47:102-08.
- [109] Kellner M, Wiedemann K, Yassouridis A, Levengood R, Guo LS, Holsboer F, Yehuda R: Behavioral and endocrine response to cholecystokinin tetrapeptide in patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47:107-11.
- [110] Yehuda R. Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin N Am* 2002; 25:341-68.
- [111] Yehuda R, Levengood RA, Schmeidler J, Wilson S, Guo LS, Gerber D. Increased pituitary activation following metyrapone administration in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21:1-16.
- [112] Kanter ED, Wilkinson CW, Radant AD, Petrie EC, Dobie KJ, Mc Fal ME, Peskind ER, Raskind MA. Glucocorticoid feedback sensitivity and adrenocortical responsiveness in post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 50:238-45.
- [113] Neylan TC, Lenoci M, Maglione ML, Rosenlicht NZ, Metzler TJ, Otte C, Schoenfeld FB, Yehuda R, Marmar CR. Delta sleep response to metyrapone in post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1666-76.
- [114] Kellner M, Otte C, Yassouridis A, Schick M, Jahn H, Wiedeman K. Overnight metyrapone and combined dexamethasone/metyrapone tests in post-traumatic stress disorder: preliminary findings. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14:337-39.
- [115] Rinne T, de Kloet R, Wouters R, Goekoop JG, deRijk RH, van den Brink W. Hyperresponsiveness of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis to Combined Dexamethasone/Corticotropin-Releasing Hormone Challenge in Female Borderline Personality Disorder Subjects with a History of Sustained Childhood Abuse. *Biol Psychiatry* 2002; 52:1102-12.
- [116] Bleich A, Koslowsky M, Dolev A, Lerer B. Post-traumatic stress disorder and depression. An analysis of comorbidity. *Br J Psychiatry* 1997; 170:479-82.
- [117] Oquendo MA, Echavarria G, Galfalvy HC, Grunebaum MF, Burke A, Barrera A, Cooper TB, Malone KM, John Mann J. Lower cortisol levels in depressed patients with comorbid post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:591-98.
- [118] Kaufman J, Brent D, Birmaher B, et al: Measures of family adversity, clinical symptomatology, and cortisol secretion in a sample of preadolescent depressed children.

Paper presented at the Annual Meeting of the Society of Research in child and Adolescent Psychopathology, Santa Fe, New Mexico.

[119] Kaufman, J, Birmaher B, Perel J, Dahl RE, Moreci P, Nelson B, Wells W, Ryan ND: The corticotropin-releasing hormone challenge in depressed abused, depressed nonabused, and normal children. *Biol Psychiatry* 1997; 42:669-79.

[120] Stein MB, Yehuda R, Koveraola C, Hanna C: Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse. *Biol Psychiatry* 1997; 42:680-86.

[121] Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, Müller AH, Nemeroff CB: Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual abuse in childhood. *JAMA* 2000; 284:592-97.

[122] Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller A, Nemeroff CB. Altered Pituitary-Adrenal Axis Responses to Provocative Challenge Tests in Adult Survivors of Childhood Abuse *Am J Psychiatry* 2001; 158:575-81.

[123] Heim C, Nemeroff CB: The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry* 2001; 49:1023-39.

[124] Heim C, Newport DJ, Wagner D, Wilcox MM, Miller AH, Nemeroff CB: The role of early adverse life experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: a multiple regression analysis. *Depress anxiety* 2002; 15:117-25.

[125] Newport DJ, Heim C, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Pituitary-adrenal responses to standard and low-dose dexamethasone suppression tests in adult survivors of child abuse. *Biol Psychiatry* 2004; 55:10-20.

Materialien und Methoden

[126] Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM IV. Übersetzt nach der Vierten Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der American Psychiatric Association. Deutsche Bearbeitung von Henning Saß, Hans Ulrich Wittchen und Michael Zaudig. 2.Auflage, Hogrefe-Verlag, Göttingen 1998.

[127] Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M. SKID-1, Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Hogrefe, Göttingen 1997.

[128] Foa EB, Cashman L, Jaycox L, Perry K: The validation of a self-report measure of posttraumatic stress disorder: The Posttraumatic Diagnostic Scale. *Psychol Assess* 1997; 4:445-51.

- [129] Beck AT, Ward CH, Mendelsohn M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-71.
- [130] MINI, Mini International Neuropsychiatric Interview, German Version 4.4, © 1992, 1994 Sheehan, Lecrubier, Janavs, Knapp, Weiller et al.
- [131] Onat A, Sansoy V: Systolic and diastolic blood pressure related to six other risk parameters in Turkish adults: Strong correlation with relative weight. *Int J Cardiol* 1998; 63:295-303.
- [132] Kornel L, Miyabo S, Saito Z, Cha R-W: Corticosteroids in human blood. VIII. Cortisol metabolites in plasma of normotensive subjects and patients with essential hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 949-58.
- [133] Sakamoto M, Tanaka I, Oki Y, Ikeda Y, Nanno M, Yoshimi T. Atrial natriuretic peptide and vasopressin in human plasma. *Peptides* 1988; 9:187-91.

Diskussion

- [134] Taylor MA, Ragsdale NV, Ayers CR, Gear AR: Atrial natriuretic factor in essential hypertension. *Life Sci* 1989; 44:603-10.
- [135] Buckley TC, Kaloupek DG: A meta-analytic examination of basal cardiovascular activity in posttraumatic stress disorder. *Psychosom Med* 2001; 63:585-94.
- [136] Morimoto A, Nakamori T, Morimoto K, Tan N, Murakami N: The central role of corticotrophin releasing factor in psychological stress in rats. *J Physiol* 1993; 460:1-9.
- [137] Ku YH, Tan L, Li LS, Ding X: Role of corticotropin-releasing factor and substance P in pressor responses of nuclei controlling emotion and stress. *Peptides* 1998; 19:677-82.
- [138] Koob GF. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1167-80.
- [139] Mason JW, Giller EL, Kosten TR, Harkness L. Elevation of urinary norepinephrine/cortisol ratio in posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 1988; 176:498-502.
- [140] Coplan JD, Pine D, Papp L, Martinez J, Cooper T, Rosenblum LA, Gorman JM. Uncoupling of the noradrenergic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis in panic disorder patients. *Neuropsychopharmacology* 1995; 13:65-73.
- [141] Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D: Impact of high normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1337-40.
- [142] Kunzel HE, Binder EB, Nickel T, Ising M, Fuchs B, Majer M, Pfennig A, Ernst G, Kern N, Schmid DA, Uhr M, Holsboer F, Modell S. Pharmacological and nonpharma-

cological factors influencing hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric in-patients, measured by the Dex/CRH test. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:2169-78.

[143] Rasmusson AM, Picciotto MR, Krishnan-Sarin S. Smoking as a complex but critical covariate in neurobiological studies of posttraumatic stress disorders: a review. *J Psychopharmacol* 2006 Jan [Epub ahead of print]

[144] Hepp U, Gamma A, Milos G, Eich D, Ajdacic-Gross V, Rossler W, Angst J, Schnyder U. Inconsistency in reporting potentially traumatic events. *Br J Psychiatry* 2006; 188:278-83.

[145] Rasmusson AM, Vythilingam M, Morgan CA 3rd. The neuroendocrinology of post-traumatic stress disorder: new directions. *CNS Spectr* 2003; 8:651-6, 665-7.

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. M. Kellner für die Vergabe des Themas, die jederzeit freundliche, sehr konstruktive und hilfreiche Zusammenarbeit und Betreuung, sowie für seine ausnehmende Verbindlichkeit.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. K. Wiedemann für die freundliche und selbstverständliche Aufnahme in das seiner Leitung unterstehende Neurobiologische Labor, sowie den medizinisch-technischen Assistentinnen dieses Labors, namentlich Frau I. Remlinger-Marten und Frau K. Huwald, die mir auf stets kompetente, liebenswürdige und wohlwollende Art in allen praktischen Angelegenheiten zur Seite standen.

Weiterhin geht mein herzlicher Dank an Herrn Dr. med. C. Muhtz, der mir als Betreuer bei organisatorischen und praktischen Abläufen eine große Hilfe war.

Besonders inniger Dank gilt meiner lieben, zugewandten Familie, die so oft ein offenes Ohr hatte, und auch Phasen der doktorarbeitsbedingten Kontaktverflachung verständnisvoll toleriert hat.

Danke Hayo für die initiale Ermutigung, und meinen lieben Freunden für ihre wohlthuende Freundschaft. Namentlich Alex, Bodil, Dirk, Gloria, Irmi, Sandra und Arne.

Und Dank dem Zanshin Dojo, wo ich nach allzu langen Tagen der Literaturrecherche und Schreibtischarbeit den nötigen körperlichen Ausgleich und immer wieder einen freien Geist gefunden habe.

10.Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Monika Wester
Geburtsdatum/-ort	07.01.1975 in Papenburg
E-Mail	mowester@web.de
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

Schulausbildung

09/1981-08/1985	Grundschule Lehe
09/1985-06/1994	Mariengymnasium Papenburg, Abschluss Abitur

Berufliche Tätigkeit

10/1995-09/1998	Ausbildung zur Physiotherapeutin an der Berufsfachschule für Physiotherapie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Abschluss Staatsexamen
10/1998-09/1999	Physiotherapeutin in der Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie der Chirurgischen Klinik und Poliklinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
11/1999-09/2005	Physiotherapeutin in Teilzeit im Therapiezentrum Winterhude, Hamburg
ab 01/12/2006	Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie am UKE

Studium

10/1994-09/1995	Studium der Rechtswissenschaften an der Universität Bremen
10/1999-09/2006	Medizinstudium am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
09/2002	Ärztliche Vorprüfung
09/2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Wissenschaftliche Ausbildung

03/2004-12/2006	Dissertation in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf. Titel: Der kombinierte Dexamethason/Corticotropin-Releasing-Hormon-Test bei Posttraumatischer Belastungsstörung. Doktorvater: Prof. Dr. M. Kellner
-----------------	--

Hamburg, den 22.11.06

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.
