

fekte auf die psychomotorische Hemmung im Rahmen depressiver Störungen beschrieben sind.

Psychostimulanzien wie Amphetamin oder Methylphenidat erhöhen sowohl die dopaminerge als auch die noradrenerge Neurotransmission. Für die euphorisierende Wirkung scheint jedoch die dopaminerge Neurotransmission verantwortlich zu sein, da diese durch Dopaminrezeptorblockade, nicht aber durch Noradrenalinrezeptorblockade zu antagonisieren sind. Der Stellenwert von Psychostimulanzien im Rahmen einer Monotherapie oder einer Augmentationsstrategie bei der Behandlung depressiver Störungen wird kontrovers diskutiert. In einer plazebokontrollierten Studie wurde die antidepressive Wirksamkeit von Methylphenidat bei der Altersdepression belegt, während die Ergebnisse anderer Studien widersprüchlich waren (Wallace et al. 1995).

Über mögliche antidepressive Effekte der **Antiparkinson-Medikamente** bei Parkinson-Patienten besteht keine Klarheit. Bei derartigen Untersuchungen müssten sekundäre Effekte über die Besserung der motorischen Beeinträchtigung von direkten stimmungsbeflussenden Aspekten getrennt werden. Für L-DOPA liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Da viele medizinisch behandelte Patienten mit Parkinson-Syndrom unter einer manifesten Depression oder einer subsyndromalen depressiven Verstimmung und Anhedonie leiden, ist bedeutsam, dass die tägliche klinische Erfahrung nicht für eine generelle und deutliche stimmungsaufhellende Wirkung der Antiparkinson-Mittel spricht.

Insgesamt sprechen die aufgeführten Argumente doch dafür, dass eine Dysfunktion des dopaminergen mesokortikolimbischen Systems eine mögliche pathogenetische Rolle bei depressiven Störungen spielt und Teilaspekte wie die Anhedonie und psychomotorische Hemmung erklären könnte.

8.6.4 Cholinerges System

Cholinerge Neurone sind weniger umschrieben lokalisiert als die serotonergen und noradrenergen Neurone. Die wichtigsten cholinergen Kerngruppen liegen im basalen Vorderhirn. Zu ihnen zählt der Nucleus basalis Meynert, der Hauptausgangspunkt der kortikalen cholinergen Innervation ist. Das cholinerge System beeinflusst vor allem über Rezeptoren vom Muskarintyp die zentralnervöse Aktivität.

Argumente für eine mögliche Rolle des zentralen cholinergen Systems bei der Pathogenese depressiver Störungen basieren u.a. auf der Beobachtung,

• dass durch Cholinagonisten depressive Symptome provoziert werden konnten,

• dass schizophrene Negativsymptomatik, die ähnliche Symptome wie depressive Störungen aufweist, mit

einer cholinergen Überaktivität in Verbindung gebracht wurde,

• dass Rattenstämme mit einer Überaktivität des cholinergen Systems auf der physiologischen Ebene (REM-Schlaf-Veränderungen, Überaktivität der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse) und der Verhaltensebene (reduziertes Gewicht, Hypoaktivität, Lernschwierigkeiten) Ähnlichkeiten mit depressiven Patienten aufweisen.

Insgesamt ist hier die Datenlage jedoch weniger überzeugend als bei den anderen neuromodulatorischen Systemen (s. Janowsky u. Overstreet 1995).

8.6.5 Neuere Ansätze

In den letzten Jahren hat sich das Forschungsinteresse ausgehend von den oben genannten neuromodulatorischen Systemen verstärkt auf andere Neurotransmittersysteme und verschiedenste Aspekte der intrazellulären Signaltransduktionskaskaden, wie sie durch die Rezeptorenaktivierungen ausgelöst werden, ausgedehnt. Diskutiert wird z.B. die mögliche pathogenetische Rolle von **Substanz P** (Kramer et al. 1998; Nutt 1998). Hierbei handelt es sich um ein im ZNS weit verbreitetes Neurokinin, dessen Rezeptoren (NK₁-Rezeptoren) insbesondere auch in Hirnstrukturen mit Bedeutung für affektives Verhalten und Stressreaktionen sowie hoher serotonerger bzw. noradrenerger Innervation exprimiert werden. Dies legt enge Wechselwirkungen zwischen diesen monaminergen Systemen und Substanz P ebenso nahe wie die Beobachtung, dass einige Serotonin bzw. Noradrenalin enthaltende Zellen ebenfalls Substanz P exprimieren. Zudem wurde tierexperimentell gefunden, dass nach wiederholter Gabe von Antidepressiva die Biosynthese von Substanz P in einigen Hirnstrukturen herunterreguliert wird. Alle diese Befunde führten zu der Hypothese, dass Substanz P eine Rolle in der Pathogenese der Depression spielen könnte und dass Substanz-P-Rezeptorantagonisten (NK₁-Rezeptorantagonisten) als Antidepressiva geeignet sein könnten. Gestützt wurde diese Hypothese durch tierexperimentelle Hinweise, dass durch Substanz-P-Rezeptorantagonisten die Verhaltensantwort auf sozialen Stress in ähnlicher Weise unterdrückt wird, wie durch gängige Antidepressiva.

In einer randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studie mit Patienten mit majorer Depression und nur mäßiger Angstsymptomatik ließ sich die antidepressive Wirksamkeit eines Substanz-P-Rezeptorantagonisten belegen (Kramer et al. 1998), ein Ergebnis, das jedoch in einer späteren Studie nicht repliziert werden konnte (Kramer 2002). Präklinische Studien weisen darauf hin, dass Substanz-P-Rezeptorantagonisten ihre Wirkung über andere Mechanismen als Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer oder andere klassische Antidepressiva entfalten

und damit einen völlig neuen Therapieansatz darstellen würde. Allerdings wurde kürzlich einem Substanz-P-Antagonisten die Zulassung durch die FDA (*Food and Drug Administration*) in den USA versagt.

8.7 Neuroendokrinologische Dysfunktionen

8.7.1 Das hypothalamisch-hypophysär-adrenale (HHA-)System bei Depressionen

Stress im Sinne von psychosozialen Belastungen geht oft als Auslöser depressiver Episoden voraus (Kendler et al. 1995), und die depressive Episode ist ohne Zweifel selbst ein äußerst stresshafter Zustand. Das HHA-System stellt das wichtigste stressadaptive System dar, welches Anforderungen, die von innen oder von außen auf den Organismus einwirken, begegnet. Es unterliegt einem komplexen Regulationsgefüge, das gleichermaßen von zentralnervösen wie peripheren Faktoren beeinflusst wird. Das im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus gebildete Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) gelangt über das portale Gefäßsystem zur Hypophyse und stimuliert in deren Vorderlappen zusammen mit Vasopressin die Sekretion von Adrenokortikotropin (ACTH), welches seinerseits die Ausschüttung von Kortikosteroiden (beim Menschen **Kortisol**) aus der Nebennierenrinde bewirkt. Kortikosteroide ihrerseits hemmen im Sinne eines negativen Rückkopplungsprozesses die Produktion und Freisetzung von ACTH und CRH durch Interaktion mit hypophysären, hypothalamischen und vermutlich auch hippokampalen Glukokortikoid- und Mineralokortikoidrezeptoren.

Weiterhin üben eine Vielzahl von Neurotransmittern und Immunozeptiden hemmende (z.B. GABA) und stimulierende (z.B. Interleukine und Interferon) Einflüsse auf den verschiedenen Ebenen des HHA-Systems aus (Holsboer u. Barden 1996). Somit darf die Regulation des HHA-Systems keinesfalls isoliert betrachtet werden; vielmehr ist die Rolle des HHA-Systems als Mediator zwischen Neurotransmitter- und Immunsystem hervorzuheben.

Überaktivität und veränderte Reaktionsbereitschaft der HHA-Achse sind bei Patienten mit depressiven Störungen vielfach beschrieben worden. Einige dieser Auffälligkeiten werden im Folgenden dargestellt.

Erhöhte Aktivität des HHA-Systems bei Depression

Etwa 60% der depressiven Patienten mit einer *major depressive episode* nach DSM III-R weisen Veränderungen der CRH-, ACTH-, oder Kortisolsekretion auf. Eine Reihe von Untersuchungen beschrieb erhöhte Kortisolspiegel bei depressiven Patienten (Holsboer u. Barden 1996), wo-

bei detaillierte Analysen des 24-Stunden-Profiles eine erhöhte Frequenz der ACTH-Peaks sowie eine erhöhte Amplitude der Kortisol-Peaks erbrachten, die sich nach klinischer Remission der Depression zurückbildeten (Linkowski et al. 1987).

Während die Erhöhung der Kortisolspiegel während depressiver Phasen relativ eindeutig ist, sind die Veränderungen der ACTH-Sekretion weniger eindrucksvoll. Ein verstärktes Ansprechen der Kortisolsekretion der Nebennierenrinde bei depressiven Patienten erbrachte Hinweise auf eine leichte funktionelle Hyperplasie der Nebennierenrinde (Holsboer u. Barden 1996), die sich im Verlauf einer depressiven Erkrankung allmählich entwickelt. Ferner wurde eine Vergrößerung der Nebennieren bei depressiven Patienten computertomographisch nachgewiesen, was ebenfalls für eine derartige funktionelle Hyperplasie spricht (Holsboer u. Barden 1996).

Patienten mit Cushing-Syndrom weisen ebenfalls eine Überaktivität des HHA-Systems sowie eine Reihe von psychopathologischen Symptomen auf, die denen depressiver Patienten durchaus ähnlich sind (Starkmann u. Schteingart 1981). Anders als beim Cushing-Syndrom, welches meist durch einen Tumor im Bereich der Hypophyse oder der Nebenniere bedingt ist, wird als Ursache der erhöhten Sekretion von ACTH und Kortisol bei depressiven Patienten eine vermehrte Sekretion von hypothalamischem CRH vermutet. Hierfür spricht auch eine Hypersekretion von CRH im Liquor cerebrospinalis depressiver Patienten (Nemeroff et al. 1984).

Dexamethason-Suppressionstest

Während bei gesunden Probanden die Gabe von 1–2 mg Dexamethason um 23 Uhr zu einer kompletten Suppression der Kortisolspiegel am darauffolgenden Tag führt, findet man bei depressiven Patienten in etwa 50% der Fälle eine unzureichende Suppression des Kortisols (Rupprecht u. Lesch 1989). Anfänglich wurde dieser sog. Dexamethason-Suppressionstest (DST) als hoch spezifisch für bestimmte Depressionsformen angesehen. Mittlerweile jedoch lässt sich eine differenzialdiagnostische Spezifität dieses Tests aufgrund einer Reihe von intervenierenden Variablen nicht mehr aufrechterhalten (Rupprecht u. Lesch 1989). Am ehesten scheint der DST als sog. State-Marker geeignet zu sein. So konnten einige Untersuchungen zeigen, dass sich der DST im Verlauf einer klinischen Befindlichkeitsverbesserung normalisiert, während ein weiterbestehendes pathologisches Testergebnis häufig einem klinischen Rückfall vorausging (Holsboer u. Barden 1996).

Eine wesentliche Rolle für das DST-Ergebnis spielt auch der Metabolismus der Testsubstanz. Erniedrigte Dexamethasonplasmaspiegel bei Patienten mit abnormalem DST-Ergebnis wurden mehrfach beschrieben (Holsboer u. Barden 1996; Rupprecht u. Lesch 1989). Diese weisen auf eine beschleunigte Elimination oral gegebenen Dexa-

methasons bei diesen Patienten hin. Bei intravenöser Gabe fanden sich jedoch keine Unterschiede in der Pharmakokinetik von Dexamethason zwischen Patienten mit normalem und abnormem DST-Ergebnis. Daher sind metabolische Veränderungen alleine nicht geeignet, die Ursache der unzureichenden Kortisol-suppression durch Dexamethason bei einigen der depressiven Patienten zu erklären.

CRH-Stimulationstests

CRH-Stimulationstests haben eine besondere Bedeutung für das Verständnis der Physiologie und Pathophysiologie des HHA-Systems bei Depressionen. Untersuchungen mit humanem (Holsboer u. Barden 1996) oder bovinem CRH (Gold et al. 1986) erbrachten eine deutlich verminderte ACTH-Antwort bei unbeeinträchtigter Kortisolstimulation bei depressiven Patienten. Nach Blockade des endogenen Kortisols durch den 11β -Hydroxylasehemmer Metyrapon war jedoch die ACTH-Sekretion nach CRH-Stimulation bei depressiven Patienten normal (von Bardeleben et al. 1988). Diese Befunde zeigen, dass eine erhöhte adrenale Kortisolsekretion bei depressiven Patienten zumindest teilweise die abgeschwächte ACTH-Antwort auf CRH-Stimulation bedingt. Andere Mechanismen, z.B. eine differenzielle Metabolisierung und Speicherung der Produkte des hypophysären ACTH-Vorläuferpeptids Proopiomelanokortin (POMC) sind in diesem Zusammenhang ebenfalls von Bedeutung (Rupprecht et al. 1989).

Dexamethason-CRH-Test

Im Rahmen von Untersuchungen mit kombinierter Gabe von Dexamethason (DEX) und CRH (DEX-CRH-Test) blockiert die Vorbehandlung mit 1,5 mg Dexamethason den CRH-induzierten ACTH-Anstieg bei gesunden Probanden vollständig, während es bei ca. 60–80% der depressiven Patienten paradoxerweise zu einer Verstärkung der ACTH-Ausschüttung kommt (Holsboer u. Barden 1996). Im Zuge einer klinischen Remission normalisiert sich diese überschießende Sekretion jedoch wieder (Holsboer u. Barden 1996). Allerdings scheint dies nicht nur ein State-Marker zu sein, da sich bei einem Teil gesunder Angehöriger 1. Grades von depressiven Patienten auffällige Ergebnisse im DEX-CRH-Test fanden (Krieg et al. 1990). Dies weist auf eine genetisch bedingte erhöhte Vulnerabilität im Zusammenhang mit einer abnormen neuroendokrinen Regulation bei solchen sog. »Hochrisikoprobanden« hin. Eine persistierende Kortisolhypersekretion im DEX-CRH-Test trotz klinischer Remission ist ein Indikator für ein erhöhtes **Rückfallrisiko** während der nächsten Monate (Zobel et al. 1999). Pathophysiologisch spielen jedoch subtile Veränderungen im Bereich hippokampaler und/oder hypophysärer Steroidrezeptoren sowie des CRH-Vasopressin-Synergismus für die Dysregu-

lation des HHA-Systems im Verlauf des DEX-CRH-Tests eine wichtige Rolle.

Ist die Blockade der zentralen CRH-Wirkung antidepressiv wirksam?

Eine besondere pathogenetische Bedeutung hinsichtlich der depressiven Symptomatik könnte dem CRH zukommen. CRH entfaltet seine Wirkungen nicht nur innerhalb der HHA-Achse, sondern beeinflusst über CRH_1 -Rezeptoren auch limbische und andere Hirnstrukturen und kann depressionsähnliches Verhalten (Schlafstörungen, Abnahme von Futteraufnahme und sexueller Aktivität) hervorrufen (Dunn u. Berridge 1990). Die Applikation von CRH in Gehirne von Tieren führte zu Appetit- und Libidoabnahme, Rückzugstendenzen und ängstlichem Verhalten. Erhöhte CRH-Spiegel, wie sie im Liquor depressiver Patienten gefunden wurden, könnten möglicherweise das Auftreten depressiver Symptome erklären. Passend hierzu wurde unter einer Behandlung mit Antidepressiva oder unter einer Elektrokrampfbehandlung eine Normalisierung der CRH-Spiegel beobachtet.

Diese Überlegungen haben zu der Entwicklung von **CRH-Rezeptorblockern** geführt. Ob sich die Hoffnung, hier einen neuen antidepressiven Therapieansatz jenseits der monoaminergen Systeme gewonnen zu haben, bestätigt, bleibt abzuwarten. Plazebokontrollierte Studien zum Wirksamkeitsnachweis sind bisher nicht publiziert, und eine derartige Studie musste wegen Verträglichkeitsproblemen abgebrochen werden.

Steroidresistenz

Studien zur Veränderung der Reagibilität verschiedener endokriner Systeme auf Glukokortikoide (Rupprecht et al. 1989) deuten im Zusammenhang mit der klinischen Beobachtung, dass depressive Patienten trotz des teilweise nicht unerheblichen Hyperkortisolismus keine somatischen Cushing-Symptome aufweisen, auf eine leichte Steroidresistenz in vivo hin, die vermutlich über eine Dysfunktion von Steroidrezeptoren vermittelt wird.

Weitere Hinweise für eine Steroidresistenz und eine mögliche Dysfunktion des Glukokortikoidrezeptors auch auf zellulärer Ebene ergaben sich aufgrund von In-vitro-Untersuchungen an Lymphozyten. Der Zusatz von Glukokortikoiden in vitro ist in der Lage, die mitogeninduzierte Lymphozytenproliferation dosisabhängig zu hemmen. Eine verminderte Hemmbarkeit derselben nach In-vitro-Zusatz von Dexamethason bei Personen mit pathologischem DST-Ausfall sowie eine verminderte Reagibilität der Lymphozytenproliferation auf In-vivo-Manipulation des HHA-Systems (Rupprecht et al. 1991a) wurde bei depressiven Patienten beobachtet. Die bislang vorliegenden Studien zur Pharmakologie des Glukokortikoidrezeptors bei depressiven Patienten erbrachten eine verminderte Dichte an Glukokortikoidbindungsstellen in Lymphozyten und eine verminderte Plastizität, d.h. eine



beeinträchtigte Regulations- und Adaptionsfähigkeit des Glukokortikoidrezeptors (Rupprecht et al. 1991b). Dies zeigt sich darin, dass im Gegensatz zu gesunden Probanden bei depressiven Patienten keine Hochregulation der Glukokortikoidbindungsstellen in Lymphozyten nach Metyrapongabe erfolgt.

Sind die neuroaktiven Steroide ein Ansatzpunkt für Psychopharmakotherapie?

Das klassische Modell der Steroidhormonwirkung geht davon aus, dass Steroide durch passive Diffusion in das Zellinnere gelangen und dort an spezifische intrazelluläre Rezeptorproteine binden. Die Hormonbindung bewirkt eine Konformationsänderung der Rezeptoren durch Abdissoziation von umgebenden Proteinen, sog. Heatshock-Proteinen. Die Hormonrezeptorkomplexe translokieren in den Zellkern und binden dort als Dimere an sog. Response-Elemente, welche spezifische Erkennungssequenzen auf den Promotoren steroidregulierter Gene darstellen (Evans 1988). Steroidrezeptoren beeinflussen somit entscheidend die **Genexpression**, indem sie als Transkriptionsfaktoren wirken (Evans 1988).

In den letzten Jahren fanden sich jedoch vermehrt Hinweise, dass bestimmte Steroide auch die neuronale Erregbarkeit über membranäre Prozesse durch Interaktion mit entsprechenden Neurotransmitterrezeptoren modulieren können (Rupprecht u. Holsboer 1999). Für Steroide mit diesen speziellen Eigenschaften wurde die Bezeichnung »**neuroaktive Steroide**« eingeführt. Während die Wirkungen von Steroiden auf genomischer Ebene Zeiträume von Minuten bis Stunden beanspruchen, die letztendlich von der Geschwindigkeit der Proteinbiosynthese bestimmt werden, spielt sich die modulatorische Wirkung neuroaktiver Steroide im Bereich von Millisekunden bis Sekunden ab. Somit stellen genomische und nongenomische Wirkungen im ZNS die molekulare Basis für ein breites Wirkungsspektrum dieser Steroide für neuronale Funktionen und Plastizität dar.

Verschiedene neuroaktive Steroide können vom Gehirn selbst ohne Zuhilfenahme peripherer endokriner Organe aus Cholesterin synthetisiert werden (Baulieu 1996).

1986 wurde erstmals gezeigt, dass die neuroaktiven Steroide Allotetrahydroprogesteron (THP) und Allotetrahydrodeoxykortikosteron (THDOC) die neuronale Exzitabilität über eine Interaktion mit dem GABA_A-Benzodiazepin-Rezeptorkomplex modulieren können.

Während 3 α -reduzierte neuroaktive Steroide wie THP und THDOC als positive allosterische Modulatoren des GABA_A-Rezeptors gelten, besitzen Dehydroepiandrosteron (DHEA)-Sulfat und Pregnenolonsulfat funktionell-antagonistische Eigenschaften (Baulieu 1996). Somit üben endogene 3 α -reduzierte neuroaktive Steroide möglicherweise funktionell bedeutsame positiv-allosterische Wirkungen am GABA_A-Benzodiazepin-Rezeptorkomplex aus, die sich vielleicht auch therapeutisch nutzen lassen.

SSRI greifen in das Gleichgewicht endogener neuroaktiver Steroide ein, indem sie die Konzentrationen 3 α -reduzierter GABA-agonistischer Steroide erhöhen (Rupprecht 2003). Möglicherweise trägt dieser Effekt zum Wirkprofil von SSRI z.B. auch bei Angsterkrankungen bei.

! Zu den Auffälligkeiten im HHA-System lässt sich feststellen, dass sich diese bisher nicht zu einem stimmigen Konzept hinsichtlich der Pathogenese depressiver Störungen zusammenfügen lassen. Sie stellen weder eine hinreichende noch notwendige Bedingung für das Auftreten von depressiven Störungen dar. Auch die Frage, inwieweit die beschriebenen Auffälligkeiten eher Folge des »stresshaften Zustandes« Depression als deren Ursache sind, steht nach wie vor im Raum. Die Veränderungen der HHA-Achse weisen zum einen eine hohe Zustandsabhängigkeit auf, zum anderen gibt es aber auch Hinweise, dass sie nicht nur Folge oder Epiphänomen der depressiven Symptomatik sind. Hierfür spricht, dass die Normalisierung der Funktion (z.B. Abnahme erhöhter Kortisolwerte) der klinischen Besserung vorausgeht und eine Pathologisierung (z.B. DEX-CRH-Test) oft einem Rezidiv vorausgeht. Zudem wurden Auffälligkeiten der HHA-Achse auch bei Verwandten 1. Grades depressiver Patienten gefunden (Krieg et al. 2001). Tierexperimentelle Untersuchungen legen weiter die Vermutung nahe, dass die Reagibilität dieses Systems dauerhaft durch sehr frühe stresshafte Ereignisse (z.B. Trennung neugeborener Ratten von der Mutter) verändert und damit die Stressresistenz im späteren Leben vermindert werden kann. Ähnliche Befunde wurden bei Affen erhoben. Derartige Faktoren könnten ebenso wie genetische Aspekte zu einer erhöhten Stressempfindlichkeit und Vulnerabilität hinsichtlich depressiver Störungen führen.

Auch wenn ein stimmiges Modell über die Rolle des HHA-Systems in der Pathogenese depressiver Störungen aussteht, so gibt es doch erste Ansätze, die Befunde als Ausgangspunkt für die Suche nach neuen psychopharmakologischen Behandlungsansätzen zu nutzen.

8.7.2 Das hypothalamisch-hypophysär-thyreoidale (HHT-)System bei Depressionen

Veränderte Regulation des HHT-Systems bei Depression

Hinsichtlich der Regulation des HHT-Systems wurden ebenfalls Auffälligkeiten bei depressiv Erkrankten gefunden.

Low-T₃-Syndrom

Auffällig ist, dass bei depressiven Patienten gelegentlich ein sog. »Low-T₃-Syndrom« besteht, welches durch er-

niedrigste T_3 - bei erhöhten Reverse- T_3 -Konzentrationen gekennzeichnet ist (Linnoila et al. 1983; Rupprecht u. Lesch 1989).

In therapeutischer Hinsicht hat sich der Einsatz von T_3 (Trijodthyronin) als Augmentationstherapie zu Standardantidepressiva in diesem Zusammenhang in mehreren Studien als wirksam erwiesen (Earle 1970; Rupprecht u. Lesch 1989; Sullivan et al. 1997).

Ein Low- T_3 -Syndrom kann jedoch auch durch Glukokortikoide induziert werden und ist somit möglicherweise durch die erhöhte Aktivität des HHA-Systems bei depressiven Patienten bedingt (Rupprecht et al. 1989).

Ferner wird auch TSH (Thyreoidea-stimulierendes Hormon) durch Glukokortikoide supprimiert. Bei depressiven Patienten ist jedoch die Supprimierbarkeit von TSH durch das Glukokortikoid Dexamethason analog zu den Befunden innerhalb des HHA-Systems deutlich abgeschwächt (Rupprecht et al. 1989). Somit ist die verminderte Reagibilität auf Glukokortikoide bei depressiven Patienten nicht auf das HHA-System beschränkt, sondern betrifft auch andere endokrine Achsen. Auch diese Befunde sind mit einer generellen Dysfunktion des Glukokortikoidrezeptors bei depressiven Patienten vereinbar.

TRH-Stimulationstest

In Stimulationstests mit Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) fand man relativ häufig eine abgeschwächte Stimulierbarkeit von TSH und Prolaktin bei depressiven Erkrankungen. Diese Veränderungen sind jedoch nicht so häufig und nicht so stark ausgeprägt wie die Regulationsstörungen innerhalb des HHA-Systems und auch nicht so konsistent reproduzierbar (Loosen u. Prange 1982; Lesch u. Rupprecht 1989). Wie die Veränderungen der Aktivität des HHA-Systems dürfen auch die Veränderungen des HHT-Systems keinesfalls als spezifisch für depressive Störungen angesehen werden. So findet man eine verminderte Aktivität des HHT-Systems nicht nur bei depressiven, sondern auch bei schizophrenen Patienten oder bei Essstörungen (Hudson u. Hudson 1984).

8.7.3 Das hypothalamisch-hypophysär-somatotrope (HHS-)System bei Depressionen

Veränderte Regulation des HHS-Systems bei Depression

Die Regulation des HHS-Systems weist bei depressiven Patienten ebenfalls Veränderungen auf. Untersuchungen des 24-Stunden-Profiles ergaben jedoch inkonsistente Befunde (Linkowski et al. 1987; Voderholzer et al. 1993). Eine Reihe von Stimulationstests mit Desmethylimipramin, Clonidin (Lesch u. Rupprecht 1989) und Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GHRH) (Lesch u. Rupprecht 1989) erbrachten Hinweise für eine verminderte Respon-

sivität von Wachstumshormon (*growth hormone*, GH) bei depressiven Patienten. Möglicherweise spielen erhöhte Konzentrationen von IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) in diesem Zusammenhang eine Rolle (Rupprecht u. Lesch 1989; Lesch u. Rupprecht 1989). Allerdings war die abgeschwächte Stimulierbarkeit von GH nach Gabe von GHRH nicht so konsistent reproduzierbar wie die verminderte ACTH-Antwort nach CRH-Stimulation.

Relativ häufig kommen bei depressiven Patienten Störungen der Schlafarchitektur mit einer Verminderung des Tiefschlafanteils und einer verkürzten REM-Latenz vor. Da GHRH tiefschlaffördernd wirkt, CRH dagegen den Tiefschlaf unterdrückt, spielt möglicherweise eine Störung der Balance zwischen der Aktivität des HHS- und des HHA-Systems mit einer Unterfunktion des HHS- und einer Überfunktion des HHA-Systems für die Genese der Schlafstörung von depressiven Patienten eine Rolle.

8.7.4 Das hypothalamisch-hypophysär-gonadale (HHG-)System bei Depressionen

Im Vergleich zu anderen endokrinen Systemen wurde das HHG-System bei depressiven Erkrankungen weniger häufig untersucht. Studien zur basalen Sekretion von gonadalen Steroiden erbrachten keine ausgeprägten Veränderungen (Rupprecht u. Lesch 1989). Auch die Stimulationsuntersuchungen mit Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) wiesen weniger Auffälligkeiten auf als die Stimulationstests anderer endokriner Achsen (Rupprecht u. Lesch 1989; Lesch u. Rupprecht 1989).

Auffallend ist jedoch das in der **Postpartalzeit** gehäufte Auftreten von depressiven Verstimmungen sowie von psychotischen Episoden. In dieser Zeitspanne kommt es zu einem rapiden Abfall der Östrogen- und Progesteronsekretion innerhalb weniger Tage. Somit scheint ein plötzlicher Abfall gonadaler Steroide einen Risikofaktor für das Auftreten psychiatrischer Störungen darzustellen. 17β -Östradiol wurde erfolgreich zur Behandlung postpartaler Depressionen als Augmentation einer Therapie mit Standardantidepressiva in einer offenen Studie eingesetzt (Gregoire et al. 1996). Kontrollierte Doppelblindstudien sowie Untersuchungen zur therapeutischen Wirksamkeit bei anderen Depressionsformen stehen bislang jedoch noch aus.

8.8 Neuroplastizität, Neurogenese

Die neuronale Plastizität wurde vor allem als biologisches Korrelat von Gedächtnis- und Lernprozessen untersucht. Neuroplastizität ist jedoch ein fundamentaler Prozess, der nicht nur Reifung und Altern im Rahmen der Ontogenese zugrunde liegt, sondern die als flexible Reaktion auf je-



weils neue Lebenssituationen erfolgt. Störungen dieser Prozesse werden deshalb zurzeit als mögliche pathogenetische Faktoren bei affektiven Störungen diskutiert. Im Zentrum des Interesses steht in diesen Überlegungen der **Hippocampus**. Diese Struktur steht in einer engen Feedbackregulation mit der HHA-Achse, der serotonergen Neurotransmission und limbischen Strukturen, die bei der Affektregulation bedeutsam sind.

Zudem konnte in einer Teilstruktur des Hippocampus, dem Gyrus dentatus, eine **Neubildung** von Nervenzellen durch Zellteilung bis ins höhere Alter belegt werden – ein Phänomen, das auch für den Bulbus olfactorius beschrieben worden ist.

Bei depressiven Patienten wurde von einigen Autoren eine **Verminderung** des Gesamtvolumens oder der grauen Substanz des Hippocampus berichtet. Diese Veränderungen waren in einer Studie umso ausgeprägter, je länger die kumulative Zeitdauer war, in der sich der jeweilige Patient in einer depressiven Episode befand. Eine Zusatzanalyse ergab zudem, dass dieser Zusammenhang besonders deutlich ausfiel, wenn nur die Zeitdauer der Erkrankung berücksichtigt wurde, in der der Patient nicht mit Antidepressiva behandelt worden war (Sheline et al. 1996, 1999). Die Befundlage ist jedoch nicht konsistent, da z.B. auch bei erkrankten depressiven Patienten oder nur bei bestimmten Untergruppen (Altersdepression, Patienten mit chronisch verlaufender Depression) entsprechende Hippocampusveränderungen gefunden wurden.

Diese Befunde sind vor dem Hintergrund folgender tierexperimenteller Befunde von Interesse:

1. Durch wiederholten physikalischen oder psychosozialen Stress sowie auch chronische Glucokortikoidgabe atrophieren hippocampale Neurone in der CA3-Region des Hippocampus. Es kommt zu einer Abnahme der Zahl und Länge apikaler Dentriten (Sapolsky 2000; Wooley et al. 1990; Magarinos et al. 1996; Duman et al. 2000).
2. Durch akuten Stress oder Glukokortikoide geht die Neubildung von Neuronen zurück. Möglicherweise spielen hierbei stressinduzierter Hyperkortisolismus, neurotoxische Effekte einer Überaktivität exzitatorischer Neurotransmitter (Glutamat), verringerte Verfügbarkeit von Serotonin (Gould et al. 1998) oder andere Faktoren eine Rolle (Sapolsky 2000; Duman et al. 2000). Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass im Tiermodell depressionsanalogen Verhalten nicht mit einer veränderten Neurogenese assoziiert war (Henn u. Vollmayr 2004).
3. Der Botenstoff Serotonin spielt bei der Neurogenese im Nucleus dentatus im Erwachsenenalter eine große Rolle. Die Erhöhung der Serotoninspiegel durch Antidepressiva führt zur Verstärkung der Proliferationsrate von Granularzellvorstufen (Jacobs et al. 1998).

Eine bedeutende Rolle spielen in diesem Zusammenhang die **neurotrophen Faktoren**. Diese haben bei der Hirnentwicklung eine Steuerungsfunktion, und ihre Bedeutung für die Neuroplastizität wird mehr und mehr deutlich. Gut untersucht ist der Faktor **BDNF** (*brain-derived neurotrophic factor*), der eine weite Verteilung im Gehirn aufweist und für die Differenzierung und das Überleben von Neuronen bedeutsam ist. Durch Stress konnte eine Verminderung der BDNF-Expression im Hippocampus induziert werden; verschiedene Antidepressiva wiederum verstärken die BDNF-Expression (Duman et al. 2000). Zudem konnte durch BDNF-Infusionen direkt in den Hippocampus, speziell in den Gyrus dentatus oder die CA3-Region, tierexperimentell ein antidepressiver Effekt im *Porsolt Forced Swimming Test* und im *Learned Helplessness Test* gezeigt werden, der nach Einmalgabe mit einer Latenz von drei Tagen auftrat und über zehn Tage anhielt. Falls die Effekte von Antidepressiva auf BDNF für den therapeutischen Wirkmechanismus relevant sind, so könnte hierüber auch die Wirklatenz von Antidepressiva erklärt werden.

Das Konzept der Neuroplastizität und Neurogenese ist eng verzahnt mit dem Stressmodell der Depression. Auch eine Verknüpfung mit dem monoaminergen Modell besteht. Von Serotonin ist bekannt, dass es ein mitogener Faktor im peripheren Gewebe ist. Für Serotoninagonisten wie Fenfluramin konnten auch mitogene Effekte auf die granuläre Zellschicht des Gyrus dentatus des Hippocampus nachgewiesen werden, ein Effekt, der möglicherweise über 5-HT_{1A}-Rezeptoren vermittelt wird, da er hierüber blockierbar ist. Auch nach dreiwöchiger Fluoxetingabe konnte eine deutliche Zunahme der Neurogenese im Gyrus dentatus der Ratte beobachtet werden.

Die in Verbindung mit Stress und möglicherweise auch depressiven Erkrankungen auftretenden Veränderungen im Hippocampus könnten ein Korrelat der bei depressiven Störungen zu beobachtenden kognitiven Auffälligkeiten sein. Hierzu passend wurde von Shah et al. (1998) eine Korrelation zwischen Volumenreduktion des Hippocampus und kognitiven Störungen (einem schlechteren Abschneiden im verbalen Lernen) gefunden.

Wie bereits erwähnt, wurden jedoch auch bei erkrankten depressiven Patienten Volumenminderungen des Hippocampus gefunden (Frodl et al. 2002), sodass die Frage, ob es sich dabei um eine Ursache oder eine Folge der Depression handelt, offen ist. Für eine mögliche kausale Rolle hirnstruktureller Veränderungen im Sinne eines Vulnerabilitätsfaktors spricht der Befund aus Studien an Affen, dass die Varianz des Hippocampusvolumens mehr durch genetische Faktoren als durch Umweltfaktoren erklärt wird (Schatzberg 2002).

Volumetrische Untersuchungen (kraniale Computertomographie CCT, Magnatresonanztomographie MRT) bei Patienten mit affektiven Störungen ergaben keine konsistenten Hinweise auf Volumenminderungen im Fron-

tallappen (lediglich bei älteren unipolar depressiven Patienten) oder im Temporallappen. Bei unipolaren Depressionen wurde jedoch ein reduziertes Volumen nicht nur der Hippocampi, sondern auch der Basalganglien und des Cerebellum beschrieben. Die Interpretation wird nicht nur durch die offene Frage erschwert, ob diese Veränderungen State- oder Trait-Merkmale sind, sondern auch dadurch, dass T1-gewichtete Bestimmungen des Volumens oder voxelbasierte Analysen von der Zusammensetzung der Gewebeflüssigkeit abhängen, die wiederum durch Ernährung, Elektrokrampftherapie oder Lithiumbehandlung beeinflusst wird.

Bemerkenswert ist hierzu eine MRT-Verlaufsuntersuchung bei depressiven Patienten und gesunden Probanden (Frodl et al. 2004b). Im Einjahresverlauf konnten nahezu identische Hippocampus- und Amygdalavolumina in der Stichprobe gefunden werden. Interessanterweise wiesen die Patienten, die bereits in der Anfangsuntersuchung einen kleineren Hippocampus hatten, einen schlechteren Krankheitsverlauf auf und waren nach einem Jahr häufiger noch oder erneut depressiv.

8.9 Genetik

Genetische Faktoren kommen als Vulnerabilitätsfaktoren in Frage. Durch Familienuntersuchungen, Zwillings- oder Adoptionsstudien ist gut belegt, dass genetische Faktoren die Vulnerabilität hinsichtlich einer depressiven Störung beeinflussen können. Diese scheinen bei rezidivierenden depressiven Störungen und Dysthymien mit frühem Erkrankungsbeginn eine größere Rolle zu spielen als bei Depressionen mit späterem Erkrankungsbeginn. Auch ist der genetische Einfluss bei bipolaren deutlicher als bei unipolaren affektiven Störungen nachweisbar. Bisher konnte jedoch kein für affektive Erkrankungen verantwortlicher einzelner Genort identifiziert werden. Viel versprechende Befunde aus früheren Studien ließen sich häufig nicht replizieren.

In einer Population in Quebec wurde kürzlich ein Suszeptibilitätslocus für das Vorliegen einer bipolaren Störung auf Chromosom 5 identifiziert (Shink et al. 2002); die Generalisierbarkeit dieses Befundes bzw. die Reproduzierbarkeit an einer unabhängigen Stichprobe bleibt jedoch noch abzuwarten. Die meisten publizierten Befunde beziehen sich auf die Fall-/Kontrollanalyse von Einzelpolymorphismen bzw. auf die Analyse von Einzelpolymorphismen im Hinblick auf das Ansprechen auf eine antidepressive Therapie. Dies wird im Folgenden anhand des Beispiels des Angiotensin-converting-enzyme-Gens verdeutlicht, welches in den letzten Jahren vermehrt Aufmerksamkeit gefunden hat:

Angiotensin I converting enzyme (ACE) ist als Bestandteil der Renin-Angiotensin-Regulationskaskade an der Blutdruckregulation beteiligt, indem es die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II katalysiert. Zusätzlich

kommt es in verschiedensten Geweben, u.a. auch im zentralen Nervensystem (ZNS) vor. Im ZNS findet man ACE in Nervenzellen, die auch **Substanz P (SP)** enthalten. Der Nachweis gelang bislang hauptsächlich in den Basalganglien und im Hypothalamus (Arregui et al. 1980; Bardelay et al. 1989). Da ACE in hohem Maße auch in Gehirnregionen exprimiert wird, in denen keine spezifischen Angiotensin-II-Rezeptoren vorkommen, wird als Hauptfunktion der Abbau von Neuropeptiden einschließlich SP angenommen. SP spielt nach neuesten Erkenntnissen wahrscheinlich bei der Pathogenese und der Behandlung von Depressionen eine wichtige Rolle. Die antidepressiven Eigenschaften von SP-Antagonisten (Kramer et al. 1998; Maubach et al. 1999; Rupniak u. Kramer 1999), die verringerten zentralnervösen SP-Konzentrationen nach Einnahme von antidepressiv wirksamen MAO-Hemmern (Brodin et al. 1987; Shirayama et al. 1996) und die erhöhte periphere SP-Konzentrationen bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Bondy et al. 2003) weisen auf diesen Zusammenhang hin. Die Verminderung zentralnervöser SP-Konzentrationen könnte zur Wirksamkeit verschiedener antidepressiv wirksamer Therapiemaßnahmen beitragen (Nutt 1998). Da die periphere ACE-Plasmakonzentration zu ca. 50% von einem Insertions-Deletions(I/D)-Polymorphismus determiniert wird und das D-Allel mit höheren ACE-Plasmaspiegeln assoziiert ist (Jeunemaitre 1998; Rigat et al. 1990; Tsukada et al. 1997), könnte dies einen Einfluss auf die Entstehung und Behandelbarkeit depressiver Erkrankungen haben.

Nachdem veränderte Signaltransduktionsmechanismen in der Pathophysiologie depressiver Erkrankungen eine Rolle zu spielen scheinen (Hudson et al. 1993; Rasenick et al. 1996), liegt es nahe anzunehmen, dass auch genetische Polymorphismen, welche Einfluss auf Signaltransduktionskaskaden haben können, mit affektiven Störungen assoziiert sind oder Einfluss auf den Therapieverlauf dieser Erkrankungen haben können. Für eine genetische Variante in Exon 10 der 3-Untereinheit **trimerer G-Proteine**, die bislang vor allem mit arterieller Hypertonie (Siffert et al. 1998) und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (Siffert 2001) in Verbindung gebracht wurde, konnte auch ein Zusammenhang mit affektiven Störungen gezeigt werden (Zill et al. 2000).

So erhöht das kombinierte Vorliegen einer Homozygotie für das T-Allel des G₃-Polymorphismus und des D-Allels des ACE-(I/D)-Polymorphismus das Risiko, an einer majoren Depression zu erkranken auf mehr als das Fünffache (Bondy et al. 2002). Ferner fanden sich Hinweise für eine signifikant schnellere Reduktion der Depression bei Patienten, welche ein D-Allel trugen. Diese Patienten wiesen in dieser Studie nach einer vierwöchigen antidepressiven Therapie signifikant niedrigere Werte der Hamilton Depressionsskala (HAM-D₁₇) auf, zeigten häufiger eine Remission der Depression und waren insgesamt im Mittel deutlich kürzer hospitalisiert (Baghai et al. 2001).



Es ist heute davon auszugehen, dass für die große Mehrheit der depressiven Patienten nicht ein einzelnes Hauptgen, sondern mehrere, möglicherweise untereinander und mit Umweltfaktoren interagierende Gene für eine erhöhte Vulnerabilität hinsichtlich depressiver Störungen verantwortlich sind. Von Kendler et al. (1995) konnten im Rahmen von Zwillingsuntersuchungen Hinweise auf eine Interaktion zwischen Genetik und belastenden Lebensereignissen bei der Auslösung depressiver Episoden geliefert werden, wobei das Ausmaß der genetischen Belastung hinsichtlich Depression nicht nur das mit belastenden Lebensereignissen verbundene Erkrankungsrisiko erhöhten, sondern auch das Auftreten dieser belastender Lebensereignisse selbst.

Die Möglichkeit der Identifizierung derartiger komplexer Zusammenhänge kann auch bei multinationalen Forschungsk Kooperationen aus statistischen Gründen rasch an natürliche Grenzen stoßen. Es bleibt abzuwarten, ob vor diesem Hintergrund die Entwicklung neuer Technologien zur Genotypisierung, so z.B. der Einsatz von High-throughput-Verfahren mittels multipler SNP-Analyse (SNP: *single-nucleotide polymorphism*), zu einem raschen und klinisch relevanten Wissensfortschritt führt.

Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien weisen darauf hin, dass genetische Faktoren auch die Suizidalität bei depressiven Patienten beeinflussen. Bei Suiziden in der Verwandtschaft ist ebenso ein erhöhtes Risiko, insbesondere hinsichtlich drastischer Suizidversuche, festgestellt worden wie bei monozygoten vs. dizygoten Zwillingen. Diskutiert wird, ob u.a. genetische Einflüsse auf die Impulskontrolle die erhöhte Suizidalität vermitteln könnten.

Genetische Faktoren können möglicherweise die **Geschlechtsunterschiede** in der Prävalenz depressiver Störungen erklären. Während in der Präadoleszenz depressive Störungen bei beiden Geschlechtern gleichverteilt sind bzw. im männlichen überwiegen, ist ab der Adoleszenz bis zum mittleren Erwachsenenalter ein deutliches Überwiegen bei Frauen festzustellen. In einer Arbeit von Silberg et al. (1999) wurde im Rahmen einer Zwillingsuntersuchung gefunden, dass eine stärkere genetische Belastung und eine damit verbundene größere Empfindlichkeit hinsichtlich belastender Lebensereignisse für die häufigere Entwicklung depressiver Störungen bei Mädchen in der Adoleszenz und deren Persistenz im Erwachsenenalter mitverantwortlich sein erklären könnte.

8.10 Genexpression

Durch in den synaptischen Spalt freigesetzte Neurotransmitter werden über Rezeptoren vermittelt intrazelluläre Signaltransduktionskaskaden getriggert, die zu Änderungen der Genexpression und damit der Proteinsynthese führen können. Durch moderne molekulargenetische Verfahren hat sich hier in den letzten Jahren ein weites,

auch für die biologische Psychiatrie interessantes Forschungsfeld eröffnet. Diese intrazellulären Prozesse werden durch Stress und Antidepressiva beeinflusst. Eine wichtige Rolle für die Wirkung der Antidepressiva spielt möglicherweise die Signaltransduktionskaskade und insbesondere der *second messenger* cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat), dessen Bildung durch verschiedene Serotonin- und Noradrenalin-Rezeptorsubtypen angestoßen wird. Durch cAMP wird u.a. die Proteinkinase A aktiviert (PKA). PKA wiederum aktiviert den Transkriptionsfaktor CREB (*cAMP-responsive element binding protein*), der über die Transkriptionsrate die Expression von Zielgenen und damit die Proteinsynthese in der betreffenden Zelle moduliert. Dieser Prozess sowie der Transport und Einbau der Proteine in die Zellarchitektur benötigen Zeit und könnten die Wirklatenz der Antidepressiva erklären. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass es nach einer chronischen, nicht jedoch nach einer akuten Gabe von Antidepressiva zu einer verstärkten CREB-Aktivierung kommt (Thome et al. 2002).

Über diesen Mechanismus könnte auch die gefundene Assoziation zwischen den Volumenvermindierungen im Hippocampus und dem Polymorphismus in der Promotorregion des Gens für den Serotonintransporter (5-HTTLPR) erklärt werden (Frodl et al. 2004a,b). Patienten mit L/L-Genotyp wiesen kleinere Hippocampusvolumina auf. In In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass der L/L-Genotyp mit einer erhöhten Serotoninwiederaufnahme einhergeht. Über die daraus resultierenden verminderten Serotoninspiegel konnte dauerhaft eine niedrigere CREB-Aktivierung erfolgen.

Derartige Wirkungen von Antidepressiva können z.B. zu einer vermehrten Bildung von BDNF oder anderen neurotrophen Faktoren führen und über diesen Weg die Neuroplastizität bei depressiven Erkrankungen verbessern.

Die Vielzahl und Komplexität der postsynaptischen Prozesse ist jedoch erschlagend, sodass dieser relativ junge Forschungsansatz mehr spannende Ausblicke als klare Aussagen zur Pathogenese der Depression liefert (Holoubek et al. 2004).

8.10.1 Molekulare Pharmakologie von Antidepressiva

Das klassische Konzept der Wirkung von Antidepressiva, welches für die meisten auf dem Markt befindlichen Präparate nach wie vor Gültigkeit hat, besagt, dass Antidepressiva wirksam sind, indem sie die **Wiederaufnahme von Monoaminen** (Serotonin und/oder Noradrenalin) in die Nervenendigungen durch Blockade der entsprechenden Transporter hemmen. Dies führt dann über Anreicherung

rung der entsprechenden Monoamine zu einer Aktivierung nachgeschalteter Signaltransduktionswege.

So bewirkt die Gabe von Antidepressiva eine Akkumulation beispielsweise von cAMP, welches über eine Aktivierung der Proteinkinase A zu einer Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors **CREB** führt. Phosphoryliertes CREB ist in der Lage, die Genexpression einer Fülle von cAMP-abhängigen Genen zu regulieren, da sich ein entsprechendes CRE (*CREB-responsive element*) in den Promotoren einer Vielzahl von Genen findet. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass sowohl die chronische Gabe von Antidepressiva als auch eine Elektrokonvulsionstherapie im Tiermodell sowohl zu einer vermehrten Phosphorylierung von CREB als auch zu einer generellen Hochregulation dieses Transkriptionsfaktors im Hippocampus führt (Duman et al. 1997), wobei der Stellenwert einer generellen Steigerung der CREB-Expression unklar ist. Eine Steigerung der CRE-abhängigen Gentranskription sowie der Phosphorylierung von CREB in mehreren limbischen Gehirnarealen wurde durch die Behandlung transgener Mäuse, welche ein CRE-abhängiges Reporterkonstrukt trugen, mit Antidepressiva gezeigt. Verschiedene Klassen von Antidepressiva waren in der Lage, die cAMP-abhängige Genexpression auch in diesem Tiermodell zu steigern (Thome et al. 2002). Da auch neurotrophe Faktoren, z.B. BDNF, einer cAMP-abhängigen Genexpression unterliegen, ist dieser Signaltransduktionsweg möglicherweise auch für die Steigerung der Expression neurotropher Faktoren nach Gabe von Antidepressiva verantwortlich (Duman et al. 1997).

Antidepressiva sind jedoch auch in der Lage, die Aktivität des HHA-Systems im Tiermodell zu verringern. So führt die längerfristige Gabe von Antidepressiva zu einer Abnahme der Expression von CRH im Hypothalamus sowie zu einer Veränderung der Expression von Steroidrezeptoren (Brady et al. 1991; Holsboer u. Barden 1996). Ferner bewirkte die Gabe von Antidepressiva bei transgenen Mäusen, bei denen durch Inkorporation einer Antisense-RNA gegen den **Glukokortikoidrezeptor** eine Überfunktion des HHA-Systems erzeugt worden war, eine Abschwächung dieser Überaktivität über eine Hochregulation von Glukokortikoidrezeptoren (Holsboer u. Barden 1996). Weiterhin wurde bereits nach kurzzeitigem Zusatz von Antidepressiva eine vermehrte Expression von Glukokortikoidrezeptoren in zellulären Systemen (Holsboer u. Barden 1996) sowie eine verstärkte Translokation von Glukokortikoidrezeptoren, welche ebenfalls als Transkriptionsfaktoren wirksam sind, beschrieben (Pariante et al. 2004). Die Wirkung von Antidepressiva auf die Translokation des Glukokortikoidrezeptors wurde dabei teilweise über eine Konkurrenz von Steroiden und Antidepressiva am P-Glykoprotein erklärt (Pariante et al. 2003). Die Präsenz von P-Glykoprotein in der Blut-Hirn-Schranke ist von entscheidender Bedeutung für die Gehirnkonzentrationen von Antidepressiva (Uhr et al. 2003). Ferner

könnten genetische Variabilitäten im P-Glykoprotein für das Ansprechen bzw. die Nonresponse bestimmter Patienten auf Antidepressiva, welche Substrate des P-Glykoproteins sind, mitverantwortlich sein.

Antidepressiva, insbesondere **SSRI**, können auch indirekt ligandengesteuerte Ionenkanäle in ihrer Funktion modulieren, indem sie in das Gleichgewicht endogener neuroaktiver Steroide eingreifen. So führen beispielsweise SSRI durch eine Beeinflussung der Kinetik der 3α -Hydroxysteroidoxidoreduktase zu einer vermehrten Produktion 3α -reduzierter neuroaktiver Steroide, welche als positive allosterische Modulatoren von $GABA_A$ -Rezeptoren wirken (Griffin u. Mellon 1999; Rupprecht 2003). Eine derartige Beeinflussung der Funktion von $GABA_A$ -Rezeptoren könnte beispielsweise für die anxiolytische Wirksamkeit von SSRI bei Depressionen und Angsterkrankungen von Bedeutung sein. Kürzlich konnte jedoch gezeigt werden, dass Antidepressiva auch direkt die Funktion ligandengesteuerter Ionenkanäle beeinflussen können (Eisensamer et al. 2003). So sind beispielsweise trizyklische Antidepressiva, aber auch selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer bzw. selektive Noradrenalinwiederaufnahmehemmer nichtkompetitive funktionelle Antagonisten am Serotonin-Typ-3-Rezeptor, einem ligandengesteuerten Ionenkanal mit beträchtlicher Homologie zu $GABA_A$ -Rezeptoren.

 Es ist nicht ausreichend, sich bei der Charakterisierung pharmakologischer Wirkungen ausschließlich auf die Bindungsaffinität von Antidepressiva zu bestimmten Rezeptoren oder Transporterproteinen zu beziehen, sondern funktionelle allosterische Mechanismen müssen zunehmend in Betracht gezogen werden. Ferner stellen solche Befunde das Konzept einer Spezifität, insbesondere für die neueren Antidepressiva, für bestimmte Rezeptor- oder Transporterproteine infrage.

Box

Fazit

Angesprochen wurden einige der am breitesten diskutierten neurobiologischen Erklärungsansätze der Depression. Diese stellen nur einen Auszug aus der großen Zahl zur Zeit diskutierter pathogenetischer Modelle und bedeutsamer physiologischer Faktoren bei depressiven Störungen dar. Auf welche Aspekte der Pathophysiologie der Depression gerade das Licht des Forschungsinteresses fällt und die Forschungsressourcen fokussiert werden, hängt von zahlreichen Faktoren ab, die von der Konsistenz der bereits bestehenden Datenlage über die Kommunizierbarkeit und die Prima-vista-Plausibilität der theoretischen Modelle bis zu Zufälligkeiten reicht. Die große Zahl an Erklärungsansätzen ist Ausdruck dafür, dass bisher kein ausreichend umfassendes und stimmiges

Erklärungsmodell für die Vulnerabilität hinsichtlich depressiver Störungen, die Auslösung depressiver Episoden und die physiologischen Grundlagen depressiver Syndrome vorgelegt worden ist. Die gegenwärtige Forschungslage reflektiert möglicherweise auch die Tatsache, dass zahlreiche diagnosespezifische Faktoren zusammenwirken müssen, um in ein depressives Syndrom einzumünden.

Literatur

- Angst J (1986) Verlauf und Ausgang affektiver und schizoaffektiver Erkrankungen. In: Huber G (Hrsg) *Zyklothymie*. Tropon (Band 41), Köln
- Arregui A, Mackay AV, Spokes EG, Iversen LL (1980) Reduced activity of angiotensin-converting enzyme in basal ganglia in early onset schizophrenia. *Psychol Med* 10: 307–313
- Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A, Furburg CD (2000) Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. *Circulation* 102: 1773–1779
- Baghai TC, Schule C, Zwanzger P et al (2001) Possible influence of the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene on therapeutic outcome in affective disorders. *Mol Psychiatry* 6: 258–259
- Bardelay C, Mach E, Worcel M, Hunt P (1989) Angiotensin-converting enzyme in rat brain and extraneural tissues visualized by quantitative autoradiography using ³H trandolaprilate. *J Cardiovasc Pharmacol* 14: 511–518
- Bardeleben U von, Stalla GK, Müller OA, Holsboer F (1988) Blunting of corticotropin response to corticotropin-releasing hormone in depressed patients is avoided by metyrapone pretreatment. *Biol Psychiatry* 24: 782–786
- Baulieu EE (1996) Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth? *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3147–3151
- Benkelfat C, Ellenbogen MA, Dean P, Palmour RM, Young SN (1994): Mood-lowering effect of tryptophan depletion. Enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 51: 687–697
- Berghöfer A, Kossmann B, Müller-Oerlinghausen B (1996) Course of illness and pattern of recurrence in patients with affective disorders during longterm lithium prophylaxis. A retrospective analysis over 15 years. *Acta Psychiatr Scand* 93: 349–354
- Berman RM, Sanacora G, Anand A et al (2002) Monoamine depletion in unmedicated depressed subjects. *Biol Psychiatry* 51: 469–473
- Berman RM, Narasimhan M, Miller HL et al (1999) Transient depressive relapse induced by catecholamine depletion: potential phenotypic vulnerability marker? *Arch Gen Psychiatry* 56: 395–403
- Berridge KC, Robinson TE (2003) Parsing reward. *Trends Neurosci* 26: 507–513
- Blier P, Montigny C (1994): Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol* 15: 220–225
- Boland RJ, Keller MB (2002) Course and outcome of depression. In: Gotlib IH, Hammen CL (eds) *Handbook of depression*. Guilford, New York, pp 43–60
- Bondy B, Baghai TC, Zill P et al (2002) Combined action of the ACE D- and the G-protein β -3 T-allele in major depression: a possible link to cardiovascular disease? *Mol Psychiatry* 7: 1120–1126
- Bondy B, Baghai TC, Minov C et al (2003) Substance P serum levels are increased in major depression: preliminary results. *Biol Psychiatry* 53: 538–542
- Brodin E, Ogren SO, Theodorsson-Norheim E (1987) Effects of subchronic treatment with imipramine, zimelidine and alaproclate on regional tissue levels of substance P- and neurokinin A/neurokinin B-like immunoreactivity in the brain and spinal cord of the rat. *Neuropharmacology* 26: 581–590
- Bronisch T (2003) Suizidalität. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg) *Psychiatrie und Psychotherapie*, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Bronisch T, Felber W, Wolfersdorf M (Hrsg) (2001) *Neurobiologie suizidalen Verhaltens*. Roderer, Regensburg
- Cuijpers P, Smit F (2004) Subthreshold depression as a risk indicator for major depressive disorder: A systematic review of prospective studies. *Acta Psychiatr Scand* 109: 325–331
- de Jong-Meyer R, Hautzinger M, Kühner C, Schramm E (2005) *Psychotherapie der Depression*. Behandlungsleitlinien erstellt im Auftrag der Fachgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie in der Deutschen Gesellschaft für Psychologie. www.klinische-psychologie-psychotherapie.de
- Demling J (1996) Neurobiochemie suizidalen Verhaltens. In: Wolfersdorf M, Kaschka P (Hrsg) *Suizidalität – Die biologische Dimension*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 47–72
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ (1997) A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 54: 597–606
- Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C (2000) Neuronal plasticity and survival in mood disorder. *Biol Psychiatry* 48: 732–739
- Dunn AJ, Berridge CW (1990) Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Res Rev* 15: 71–100
- Earle BV (1970) Thyroid hormone and tricyclic antidepressants in resistant depressions. *Am J Psychiatry* 126: 143–145
- Ebert D, Lammers CH (1997) Das zentrale dopaminerge System und die Depression. *Nervenarzt* 68: 545–555
- Eisensamer B, Rammes G, Gimpl G et al (2003) Antidepressants are functional antagonists at the serotonin type 3 (5-HT₃) receptor. *Mol Psychiatry* 8: 994–1007
- Ellenbogen MA, Young SN, Dean P, Palmour RM, Benkelfat C (1996) Mood response to acute tryptophan depletion in healthy volunteers: sex differences and temporal stability. *Neuropsychopharmacology* 15: 465–474
- Evans RM (1988) The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 240: 889–895
- Förstl H, Burns A, Luthert P, Cairns N, Lantos P, Levy R (1992) Clinical and neuropathological correlates of depression in Alzheimer's disease. *Psychol Med* 22(4): 877–884
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T et al (2002) Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 159: 1112–1118
- Frodl T, Meisenzahl E, Zill P et al (2004a) Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 61: 177–183
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T et al (2004b) Hippocampal and amygdala changes in patients with major depression and healthy controls during a one-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 65:492–499
- Gallinat J, Bottlender R, Juckel G et al (2000) The loudness dependency of the auditory evoked N1/P2-component as a predictor of the acute SSRI response in depression. *Psychopharmacology* 148: 404–411
- Garber J, Horowitz JL (2002) Depression in Children. In: Gotlib IH, Hammen CL (eds) *Handbook of depression*. Guilford, New York, pp 510–540
- Garlow SJ, Musselman DL, Nemeroff CB (1999) The neurochemistry of mood disorders: clinical studies. In: Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS (eds) *Neurobiology of mental illness*. Oxford University Press, Oxford, pp 348–364

- Gold PW, Loriaux DL, Roy A et al (1986) Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. *N Engl J Med* 314: 1329–1335
- Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E (1998) Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 3168–3171
- Gregoire AJ, Kumar R, Everitt B, Henderson AF, Studd JW (1996) Transdermal estrogen for treatment of severe postnatal depression. *Lancet* 347(9006): 930–933
- Griffin LD, Mellon SH (1999) Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA* 96(23): 13512–13517
- Hautzinger M (1998) Depression. *Fortschritte der Psychotherapie Bd 4*. Hogrefe, Göttingen
- Hegerl U, Juckel G (1993) Intensity dependence of auditory evoked potentials as indicator of central serotonergic neurotransmission – A new hypothesis. *Biol Psychiatry* 33: 173–187
- Hegerl U, Gallinat J, Juckel G (2001) Event-related potentials: do they reflect central serotonergic neurotransmission and do they predict clinical response to serotonin agonists? *J Affect Disord* 62: 93–100
- Heinz A, Schmidt LG, Reischies FM (1994) Anhedonia in schizophrenic, depressed, or alcohol-dependent patients – neurobiological correlates. *Pharmacopsychiatry Suppl* 1: 7–10
- Henkel V, Bussfeld P, Möller HJ, Hegerl U (2002) Cognitive-behavioural theories of helplessness/hopelessness: valid models of depression? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252: 240–249
- Henn FA, Vollmayr B (2004) Basic pathophysiological mechanisms in depression: what are they and how might they affect the course of the illness? *Pharmacopsychiatry* 37: S152–S156
- Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC et al (2005) Prevention of relapse following cognitive therapy versus medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 62: 417–426
- Holoubek G, Nödlner M, Treiber K, Müller WE (2004) Effect of chronic antidepressant treatment on β -receptor coupled signal transduction cascade. Which effect matters most? *Pharmacopsychiatry* 37: S113–S119
- Holsboer F, Barden N (1996) Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev* 17: 187–205
- Hudson JI, Hudson MS (1984) Endocrine dysfunction in anorexia nervosa and bulimia: comparison with abnormalities in other psychiatric disorders and disturbances due to metabolic factors. *Psychiatry Dev* 2: 237–272
- Hudson CJ, Young LT, Li PP, Warsh JJ (1993) CNS signal transduction in the pathophysiology and pharmacotherapy of affective disorders and schizophrenia. *Synapse* 13: 278–293
- Jacobi F, Wittchen HU, Höltling C, Höfler M, Pfister H, Müller N et al. (2004) Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: Results from the German Health Interview and Examination Survey. *Psychol Med* 34: 597–611
- Jacobs BL, Azmitia EC (1992) Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 72: 165–229
- Jacobs BL, Tanapat P, Reeves AJ, Gould E (1998) Serotonin stimulates the production of new hippocampal granule neurons via the 5HT_{1A} receptor in the adult rat. *Soc Neurosci Abs* 24: 1992
- Janowsky DS, Overstreet DH (1995) The role of acetylcholine mechanisms in mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds) *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. Raven Press, New York, pp 945–956
- Jeunemaitre X (1998) Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system. *Therapie* 53: 271–277
- Johnson SL, Kizer A (2002) Bipolar and unipolar depression. Comparisons of course, symptoms, and psychosocial predictors. In: Gotlib IH, Hammen CL (eds) *Handbook of Depression*. Guilford, New York, pp 141–166
- Juckel G, Molnár M, Hegerl U, Csepe V, Karmos G (1997) Auditory-evoked potentials as indicator of brain serotonergic activity – first evidence in behaving cats. *Biol Psychiatry* 41: 1181–1195
- Juckel G, Hegerl U, Molnár M, Csepe V, Karmos G (1999) Auditory evoked potentials reflect serotonergic neural activity – a study in behaving cats administered drugs acting on 5-HT_{1A} autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology* 21: 710–716
- Juckel G, Hegerl U, Mavrogiorgou P et al (2000) Clinical and biological findings in a case with 48-hour bipolar ultra-rapid cycling before and under valproate treatment. *J Clin Psychiatry* 61: 585–593
- Juckel G, Mavrogiorgou P, Bredemeier S et al (2004) Auditory evoked dipole source as predictors of outcome to prophylactic lithium treatment. *Pharmacopsychiatry* 37: 46–51
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ et al (2003) A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60: 261–269
- Keller MB, Boland RJ (1998) Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 44(5):348–360
- Keller MB, Lavori PW, Mueller TI et al (1992) Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 49(10):809–816
- Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC, Eaves LJ (1995) Stressful life events, genetic liability and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry* 152: 833–842
- Kessler RC (2002) Epidemiology of Depression. In: Gotlib IH, Hammen CL (eds) *Handbook of depression*. Guilford, New York, pp 23–42
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Walters EE, Wang PS (2003) The epidemiology of major depressive disorder. Results from the NCS-R. *J Am Med Ass* 289: 3095–3105
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE (2005) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the NCS-R. *Arch Gen Psychiatry* 62: 593–602
- Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortman SP (2004) Depression and the metabolic syndrome in young adults. Findings from the 3rd national health and nutrition examination survey. *Psychosom Med* 66: 316–322
- Kramer MS (2002) Clinical update: substance P antagonists in patients with major depression. *Eur Psychiatry* 17: 10
- Kramer MS, Cutler N, Feighner J et al (1998) Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 281: 1640–1645
- Krieg JC, Lauer CJ, Hermlle L, von Bardeleben U, Pollmacher T, Holsboer F (1990) Psychometric, polysomnographic, and neuroendocrine measures in subjects at high risk for psychiatric disorders: preliminary results. *Neuropsychobiology* 23(2): 57–67
- Krieg JC, Lauer CJ, Schreiber W, Modell S, Holsboer F (2001) Neuroendocrine, polysomnographic and psychometric observations in healthy subjects at high familial risk for affective disorders: the current state of the „Munich vulnerability study“ *J Affect Disord* 62: 33–37
- Kupfer DJ, Frank E, Perel JM et al (1992) Five year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 49: 769–774
- Lesch KP, Rupperecht R (1989) Psychoneuroendocrine research in depression: II. Hormonal responses to releasing hormones as a probe for hypothalamic-pituitary-endorgan dysfunction. *J Neural Transm* 75: 179–194
- Lewinsohn PM, Essau CA (2002) Depression in Adolescents. In: Gotlib IH, Hammen CL (eds) *Handbook of depression*. Guilford, New York, pp 541–559
- Linka T, Müller BW, Bender S, Sartory G (2004) The intensity dependence of the auditory evoked N1 component as a predictor of re-



- response to Citalopram treatment in patients with major depression. *Neurosci Lett* 367: 375–378
- Linkowski P, Mendlewicz J, Kerkhofs M et al (1987) 24-hour profiles of adrenocorticotropin, cortisol, and growth hormone in major depressive illness: effect of antidepressant treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 141–152
- Linnoila M, Cowdry R, Bror-Axel L, Makinen T, Rubinow D (1983) CSF triiodothyronine (rT3) levels in patients with affective disorders. *Biol Psychiatry* 18: 1489–1492
- Loosen PT, Prange Jr AJ (1982) Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients: a review. *Am J Psychiatry* 139: 405–415
- Magarinos AM, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E (1996) Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J Neurosci* 16: 3534–3540
- Maubach KA, Rupniak NM, Kramer MS, Hill RG (1999) Novel strategies for pharmacotherapy of depression. *Curr Opin Chem Biol* 3: 481–488
- Meyer TD, Hautzinger M (2004) Manisch-depressive Störungen. Kognitiv-verhaltenstherapeutisches Behandlungsmanual. Beltz/PVU, Weinheim
- Miller HL, Delgado PL, Salomon RM, Berman R, Krystal JH, Heninger GR, Charney DS (1996) Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. *Arch Gen Psychiatry* 53: 117–128
- Murphy DL (1990) Peripheral indices of central serotonin function in humans. *Ann NY Acad Sci* 600: 282–296
- Nemeroff CB, Widerlöv E, Bisette G et al (1984) Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 226: 1342–1343
- Nutt D (1998) Substance-P antagonists: a new treatment for depression? *Lancet* 352: 1644–1646
- Pariante CM, Thomas SA, Lovestone S, Makoff A, Kerwin RW (2004) Do antidepressants regulate how cortisol affects the brain? *Psychoneuroendocrinology* 29(4): 423–427
- Penninx BWJH, Geerlings SW, Deeg DJH, van Eijk JTM, van Tilburg W, Beekman ATF (1999) Minor and major depression and the risk of death in older persons. *Arch Gen Psychiatry* 56:889–898
- Pitchot W (2001) Reduced dopaminergic activity in depressed suicides. *Psychoneuroendocrinology* 26: 331–335
- Pitchot W, Anseau M, Gonzales Moreno A, Hansenne M, von Frenckell R (1992) Dopaminergic function in panic disorder: comparison with major and minor depression *Biol Psychiatry* 32: 1004–1011
- Pogarell O, Tatsch K, Juckel G et al (2004) Serotonin and dopamine transporter availabilities correlate with the loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 29: 1910–1917
- Rasenick MM, Chaney KA, Chen J (1996) G protein-mediated signal transduction as a target of antidepressant and antibipolar drug action: evidence from model systems. *J Clin Psychiatry* 57: 49–55
- Reilly JG, McTavish SFB, Young AH (1997) Rapid depletion of plasma tryptophan: a review of studies and experimental methodology. *J Psychopharmacol* 11: 381–392
- Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F (1990) An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 86: 1343–1346
- Rupniak NM, Kramer MS (1999) Discovery of the antidepressant and anti-emetic efficacy of substance P receptor (NK1) antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 20: 485–490
- Rupprecht R (2003) Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology* 28: 139–168
- Rupprecht R, Holsboer F (1999) Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci* 22: 410–416
- Rupprecht R, Lesch KP (1989) Psychoneuroendocrine research in depression: I. Hormone levels of different neuroendocrine axes and the dexamethasone suppression test. *J Neural Transm* 75: 167–178
- Rupprecht R, Rupprecht C, Rupprecht M, Noder M, Mahlstedt J (1989) Triiodothyronine, thyroxine and TSH response to dexamethasone in depressed patients and normal controls. *Biol Psychiatry* 25: 22–32
- Rupprecht R, Kornhuber J, Wodarz N et al (1991a) Disturbed glucocorticoid receptor autoregulation and corticotropin release to dexamethasone in depressives pretreated with metyrapone. *Biol Psychiatry* 29: 1099–1109
- Rupprecht R, Wodarz N, Kornhuber J et al (1991b) In vivo and in vitro effects of glucocorticoids on lymphocyte proliferation in depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 214: 35–40
- Sapolsky RM (2000) Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 57: 925–935
- Schatzberg AF (2002) Major depression: causes or effects? *Am J Psychiatry* 159: 1078–1079
- Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM (1998) Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 172: 527–532
- Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW (1996) Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 3908–3913
- Sheline YI, Sanghani M, Mintan MA, Gado MH (1999) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy woman with recurrent major depression. *J Neurosci* 19: 5034–5043
- Shink E, Morissette J, Villeneuve A et al (2002) Support for the presence of bipolar disorder susceptibility loci on chromosome 5: heterogeneity in a homogeneous population in Quebec. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 1273–1277
- Shirayama Y, Mitsushio H, Takashima M, Ichikawa H, Takahashi K (1996) Reduction of substance P after chronic antidepressant treatment in the striatum, substantia nigra and amygdala of the rat. *Brain Res* 739: 70–78
- Siffert W (2001) Molecular genetics of G-proteins and atherosclerosis risk. *Basic Res Cardiol* 96: 606–611
- Siffert W, Roszkopf D, Siffert G et al (1998) Association of a human G-protein β_3 subunit variant with hypertension. *Nature Genet* 18: 45–48
- Silberg J, Pickles A, Rutter M et al (1999) The influence of genetic factors and life stress on depression among adolescent girls. *Arch Gen Psychiatry* 56: 225–232
- Smith KA, Fairburn GG, Cowen PJ (1997) Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet* 349: 915–919
- Solomon DA, Keller MB, Leon AC (1997) Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Arch Gen Psychiatry* 54: 1001–1006
- Starkmann MM, Scheingart DE (1981) Neuropsychiatric manifestations of patients with Cushing's syndrome. Relationship to cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels. *Arch Internat Med* 141: 215–219
- Sullivan PF, Wilson DA, Mulder RT, Joya VR (1997) The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in major depression. *Acta Psychiatr Scand* 95: 370–378
- Thome J, Duman RS, Henn FA (2002) Molekulare Aspekte antidepressiver Therapie. *Nervenarzt* 73: 595–599
- Tsukada K, Ishimitsu T, Tsuchiya N, Horinaka S, Matsuoka H (1997) Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular endocrine system in coronary angiography patients. *Jpn Heart J* 38: 799–810

- Uhr M, Grauer MT, Holsboer F (2003) Differential enhancement of antidepressant penetration into the brain in mice with *abcb1ab* (*mdr1ab*) P-glycoprotein gene disruption. *Biol Psychiatry* 54: 840–846
- Vaillant GE (1998) Natural history of male psychological health. Relationship of mood disorder vulnerability to physical health. *Am J Psychiatry* 155: 184–191
- Wallace AE, Kofoed LL, West AN (1995) Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in older, depressed, medically ill patients. *Am J Psychiatry* 152: 929–931
- WHO (2004) Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the world health organization. World mental health surveys. *J Am Med Ass* 291:2581–2590
- Wittchen HU, Jacobi F (2005) Size and burden of mental disorders in Europe. A critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 15:357–376
- Wittchen H-U, Winter S, Höfler M et al (2000) Häufigkeiten und Erkennungsrate von Depressionen in der hausärztlichen Praxis. *Fortschr Med* 118 (Sonderheft 1/2000): 22–30
- Wooley CS, Gould E, McEwen BS (1990) Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res* 531: 225–231
- Wulsin LW, Vaillant GE, Wells VE (1999) A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med* 61: 6–17
- Zill P, Baghai TC, Zwanzger P et al (2000) Evidence for an association between a G-protein $\beta 3$ -gene variant with depression and response to antidepressant treatment. *Neuroreport* 11: 1893–1897
- Zobel AW, Yassouridis A, Frieboes RM, Holsboer F (1999) Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression. *Am J Psychiatry* 156: 949–951