

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,  
Psychosomatik und Psychotherapie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert**

**Einfluss einer Traumatisierung in der Kindheit auf die Entstehung der *ängstlichen Depression* und Untersuchung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei diesem Subtypus der depressiven Erkrankung**

**Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Dominik Marcel Lehrieder  
aus Bad Tölz**

**Würzburg, Januar 2019**

**Referent:** Prof. Dr. Manuel Mattheisen  
**Korreferent:** Priv.-Doz. Dr. Niklas Beyersdorf  
**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 14.10.2019

**Der Promovend ist Arzt**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Depression.....</b>	<b>1</b>
1.1.1	Definition .....	1
1.1.2	Epidemiologie.....	1
1.1.3	Gesundheitsökonomische Bedeutung.....	2
1.1.4	Klinische Symptomatik und Diagnosestellung.....	3
1.1.5	Klassifikation .....	5
<b>1.2</b>	<b>Ängstliche Depression .....</b>	<b>6</b>
1.2.1	Definitionsmöglichkeiten.....	6
1.2.2	Soziodemographische Eigenschaften .....	7
1.2.3	Klinische Charakteristika .....	8
1.2.4	Pharmakotherapeutisches Ansprechen.....	9
1.2.5	Neurobiologische Aspekte.....	11
<b>1.3</b>	<b>Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse .....</b>	<b>12</b>
1.3.1	Physiologische Grundlagen.....	13
1.3.2	Wirkung von Cortisol .....	14
1.3.3	Zirkadianer Rhythmus der Sekretion .....	15
1.3.4	Regulation der HPA-Achse .....	16
1.3.5	Veränderungen bei Depression.....	16
1.3.6	Veränderungen bei Traumatisierung.....	18
1.3.7	Der Dexamethason-Suppressions-Test .....	19
<b>1.4</b>	<b>Fragestellung.....</b>	<b>22</b>
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>24</b>
<b>2.1</b>	<b>Studiendesign .....</b>	<b>24</b>
<b>2.2</b>	<b>Studienteilnehmer .....</b>	<b>25</b>
<b>2.3</b>	<b>Ein- und Ausschlusskriterien.....</b>	<b>25</b>
<b>2.4</b>	<b>Ethik .....</b>	<b>26</b>
<b>2.5</b>	<b>Messinstrumente zur diagnostischen Einordnung .....</b>	<b>26</b>
2.5.1	Hamilton Depression-Rating Skala (HAM-D) .....	26
2.5.2	Angst/Somatisierungs-Faktor (ASF).....	28
2.5.3	Childhood Trauma Questionnaire – Kurzform (CTQ-SF) .....	28

2.5.4	Generalized Anxiety Disorder-7 Skala (GAD-7) .....	29
2.5.5	State-Trait Angst Inventar (STAI) .....	30
<b>2.6</b>	<b>Durchführung des Dexamethason-Suppressions-Tests .....</b>	<b>31</b>
<b>2.7</b>	<b>Laborchemische Untersuchungen .....</b>	<b>32</b>
2.7.1	Messung neuroendokriner Parameter .....	32
2.7.2	Messung der Leukozyten-Anzahl .....	33
<b>2.8</b>	<b>Statistische Auswertung .....</b>	<b>34</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>
3.1	Soziodemographische Charakteristika .....	40
3.2	Klinische Charakteristika .....	42
3.3	Psychopharmakologische Behandlung .....	43
3.4	Psychometrische Auswertung .....	45
3.5	modifizierter Dexamethason-Suppressions-Test .....	50
3.5.1	Auswertung nach Subtypus der Erkrankung .....	50
3.5.2	Auswertung nach therapeutischen Ansprechen .....	54
3.5.3	Auswertung nach Traumatisierung.....	56
3.6	Wöchentliche Blutentnahmen am Morgen.....	58
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>61</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>79</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>81</b>

**Danksagung**

**Lebenslauf**

**Publikationen**

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACTH</b>	Adrenocorticotropes Hormon
<b>ASF</b>	Angst/Somatisierungs-Faktor
<b>BDNF</b>	Brain Derived Neurotrophic Factor
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>CRESCEND</b>	Clinical Research Center for Depression
<b>CRH</b>	Corticotropin Releasing Hormon
<b>CTQ(-SF)</b>	Childhood Trauma Questionnaire (Kurzform)
<b>DALY</b>	Disability adjusted life year
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>EDTA</b>	Ethylendiamintetraacetat
<b>GAD-7</b>	Generalized Anxiety Disorder, 7 Items
<b>GAP3</b>	German Algorithm Project, 3. Phase
<b>GLM</b>	Generalisierte lineare Modelle
<b>GR</b>	Glukokortikoid-Rezeptor
<b>HAM-D</b>	Hamilton Depression Rating Skala
<b>HPA-Achse</b>	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
<b>ICD-10</b>	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
<b>IDS-C30</b>	Inventory of Depressive Symptomatology, 30-Items
<b>MAO-I</b>	Monoaminoxidase-Hemmer
<b>(m)DST</b>	(modifizierter) Dexamethason-Suppressions-Test
<b>MRA</b>	Melatonin-Rezeptor-Agonist
<b>mRNA</b>	Messenger Ribonucleic Acid
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>NaSSA</b>	Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum
<b>NDRI</b>	Noradrenalin/Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
<b>NNR</b>	Nebennierenrinde

## Abkürzungsverzeichnis

<b>NPY</b>	Neuropeptid Y
<b>PTBS</b>	Posttraumatische Belastungsstörung
<b>PVN</b>	Nucleus paraventricularis
<b>SNRI</b>	Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
<b>SSRI</b>	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
<b>STAI</b>	State-Trait Angst Inventar
<b>STAR*D</b>	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
<b>TCA</b>	Trizyklisches Antidepressivum
<b>TRH</b>	Thyreotropin Releasing Hormon
<b>TSH</b>	Thyroidea-stimulierendes Hormon
<b>TSST</b>	Trier Social Stress Test
<b>YLD</b>	Years lived with disability

## Abbildungs-/Tabellenverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Schematische Darstellung der HPA-Achse.....	13
<b>Abbildung 2:</b> Verteilung des Summenwertes des Angst/Somatisierungs-Faktors .....	40
<b>Tabelle 1:</b> Soziodemographische Merkmale aller Studienteilnehmer .....	41
<b>Tabelle 2:</b> Klinische Charakteristika aller Studienteilnehmer .....	42
<b>Tabelle 3:</b> Medikamentöse Therapie der Teilnehmer am mDST in Woche 1 .....	44
<b>Tabelle 4:</b> Medikamentöse Therapie der Teilnehmer am mDST in Woche 4 .....	45
<b>Tabelle 5:</b> Schweregrad und Therapieansprechen in Woche 1 und Woche 4 .....	46
<b>Abbildung 3:</b> Ausprägung des Schweregrads der Depression im Studienverlauf getrennt nach dem Subtypus.....	47
<b>Abbildung 4:</b> Ausprägung des Schweregrads der Depression im Studienverlauf getrennt nach dem Subtypus und sexuellen Missbrauch.....	48
<b>Tabelle 6:</b> Ängstliche Eigenschaften und Traumatisierung.....	49
<b>Tabelle 7:</b> Anzahl überschrittener Subskalen einer Traumatisierung.....	50
<b>Abbildung 5:</b> Hormonantwort im mDST in Woche 1 für Cortisol und ACTH .....	51
<b>Abbildung 6:</b> Veränderung der Anzahl der Leukozyten im mDST in Woche 1 und in Woche 4.....	52
<b>Abbildung 7:</b> Hormonantwort im mDST in Woche 4 für Cortisol und ACTH .....	53
<b>Abbildung 8:</b> Veränderung von Cortisol im mDST in Woche 1 nach Therapieansprechen.....	54
<b>Abbildung 9:</b> Veränderung von Cortisol im mDST in Woche 4 nach Therapieansprechen.....	55
<b>Abbildung 10:</b> Veränderung von Cortisol im mDST in Woche 1 nach Traumatisierung in der Kindheit.....	56
<b>Abbildung 11:</b> Veränderung der Anzahl der Leukozyten im mDST in Woche 1 nach Traumatisierung in der Kindheit .....	57
<b>Abbildung 12:</b> Veränderung von Cortisol im mDST in Woche 4 nach Traumatisierung in der Kindheit.....	58
<b>Abbildung 13:</b> Morgendliche Cortisol-Werte im Verlauf des Studienzeitraumes.....	59
<b>Abbildung 14:</b> Morgendliche Cortisol-Werte im Verlauf des Studienzeitraumes nach Therapieansprechen.....	60

# 1. Einleitung

## 1.1 Depression

### 1.1.1 Definition

Die Depression gehört zu den affektiven Störungen, deren Hauptsymptome in einer gedrückten Stimmung, reduziertem Antrieb und vermindertem Interesse bestehen (Dilling et al. 2016).

Ein depressives Syndrom besteht allerdings aus einer heterogenen Symptomatik. Gedrückte Stimmung, Interessen- und Antriebslosigkeit treten zusammen mit Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen, Schlafstörungen, Appetitveränderungen, Angst, Unruhe und Anspannung sowie verschiedenen körperlichen Symptomen wie Kopf-, Rücken- und Magenschmerzen auf (Cassano und Fava 2002; Otte et al. 2016). In den meisten Fällen resultiert daraus eine starke Einschränkung der Funktionsfähigkeit. Mit zunehmender Schwere der Erkrankung kommt es auch zu Suizidgedanken, selbstverletzendem Verhalten bis hin zu Suiziden. Tritt im Leben eines Menschen mehr als eine einzelne Episode auf, spricht man von einer rezidivierenden depressiven Störung (Otte et al. 2016).

### 1.1.2 Epidemiologie

Depressionen zählen zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung. Bei der Betrachtung epidemiologischer Studien ist stets zu berücksichtigen, dass aufgrund von Stigmatisierung und Vernachlässigung depressiver Symptome in der Praxis mit einer hohen Dunkelziffer zu rechnen ist (Cassano und Fava 2002). Die Weltgesundheitsorganisation schätzt die Anzahl weltweit betroffener Menschen für das Jahr 2015 auf über 320 Millionen. Dies entspricht 4,4 % der gesamten Weltbevölkerung (World Health Organization 2017).

Aktuelle Daten zur Situation in Deutschland liefern die Ergebnisse des Moduls „Psychische Gesundheit“ (DEGS 1 - MH) der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS 1). Diese Umfrage wurde im Zeitraum von 2008 - 2011 in einer

## Einleitung

repräsentativen Stichprobe Erwachsener im Alter von 18 - 79 Jahren erhoben. Die 12-Monatsprävalenz für eine unipolare Depression betrug 7,7 %, was einer Anzahl Betroffener von circa 4,9 Millionen entspricht. Die Lebenszeitprävalenz, also die Wahrscheinlichkeit, dass im Laufe des Lebens eine Depression diagnostiziert wird, betrug 11,6 %.

In zahlreichen nationalen und internationalen Studien zeigte sich ein konsistenter Geschlechterunterschied in der Erkrankungshäufigkeit (Kessler et al. 2003; Jacobi et al. 2004; Reeves et al. 2011; Bromet et al. 2011; Marcus et al. 2005): Frauen erkranken demzufolge deutlich häufiger an einer Depression als Männer. Nach dem oben erwähnten aktuellen Gesundheitssurvey hatten Frauen ein doppelt so hohes Risiko innerhalb von 12 Monaten an einer unipolaren Depression zu erkranken. Die Lebenszeitprävalenz unterschied sich mit 15,4 % bei Frauen und 7,8 % bei Männern um den gleichen Faktor. Ausschließlich bei Frauen bestand ein Zusammenhang mit dem sozioökonomischen Status: Ein steigender sozioökonomischer Status sorgt für einen signifikanten Rückgang beider Prävalenzen (Busch et al. 2013; Jacobi et al. 2014).

Im schlimmsten Falle kann eine Depression zu dem Verlangen führen, sein Leben selbst zu beenden. Ein Großteil aller Suizide lassen sich auf eine zugrundeliegende psychiatrische Erkrankung zurückführen. In psychologischen Autopsie-Studien zeigte sich, dass die depressiven Erkrankungen mit 30 - 87 % der Fälle den größten Anteil darstellen. Umgekehrt betrachtet versterben etwa 3 - 4 % aller depressiv Erkrankten durch einen Suizid (Wolfersdorf 2008), wobei jeder fünfte an einer rezidivierenden Depression Leidende einen Selbstmordversuch unternimmt (Sartorius 2001). Im Jahre 2015 nahmen sich weltweit fast 800 000 Menschen das Leben, wobei die Anzahl an Männern fast doppelt so hoch war, wie die der Frauen. Es ist anzumerken, dass der Suizid in der Altersgruppe der 15 - 29-Jährigen die zweithäufigste Todesursache darstellt (World Health Organization 2016). In Deutschland betrug die Anzahl der Suizide im Jahr 2015 knapp über 10 000, was einen Anteil von 1,1 % aller Todesfälle entspricht (Statistisches Bundesamt 2017).

### **1.1.3 Gesundheitsökonomische Bedeutung**

Aufgrund der beschriebenen hohen Erkrankungshäufigkeit, der starken Beeinträchtigung sowie der erhöhten Mortalität ist die Depression von hoher

gesellschaftlicher Relevanz (Cassano und Fava 2002). Um dieser Bedeutung in einer einheitlichen Maßzahl Ausdruck zu verleihen, entwickelte die Weltgesundheitsorganisation die *disability adjusted life years* (DALYs). Diese Messung erscheint besonders bei psychischen Erkrankungen sinnvoll, da es bei der zuvor traditionellen Betrachtung der reinen Todeszahl zu einer deutlichen Unterschätzung des Einflusses kommen würde (Murray und Lopez 1996). In der ersten *Global Burden of Disease Study* 1990 belegte die unipolare Depression hinsichtlich DALYs weltweit den vierten Rang. Schon damals wurde kalkuliert, dass es zu einem starken Anstieg kommen und die Diagnose 2020 an zweiter Stelle stehen wird (Murray und Lopez 1996). Nach der neuesten Studie aus dem Jahr 2015 verursachen depressive Erkrankungen weltweit über 54 Millionen *years lived with disability* (YLDs), was einem Anstieg in den letzten 10 Jahren von über 18 % entspricht. In der gleichen Größenordnung liegen sämtliche Folgen einer Mangelernährung zusammengerechnet (Vos et al. 2016).

Diese vielen Jahre mit Einschränkungen führen auch in der Arbeitswelt zu einer verminderten Funktionsfähigkeit und verursachen hohe sozioökonomische Kosten. So beliefen sich allein die direkten Krankheitskosten durch eine depressive Erkrankung im Jahr 2008 laut Statistischen Bundesamtes (2010) auf 5,2 Millionen Euro. Diese Kosten beschreiben allerdings nur den Ressourcenverbrauch durch medizinische Heilbehandlung, Prävention, Rehabilitation und Pflege. Hinzu kommen die indirekten Kosten des Produktivitätsausfalls durch die Erkrankung: Depressive Erkrankungen verursachen viele berufliche Fehltag (Jacobi et al. 2004) und eine starke Verminderung der Erwerbstätigkeit, die 2015 bei über 30 000 Menschen zu einen frühzeitigen Renteneintritt führte (Statistisches Bundesamt 2015). Zusammenfassen lassen sich diese indirekten Kosten am besten mit den verlorenen Erwerbstätigkeitsjahren: Das Statistische Bundesamt (2010) zählte für das Jahr 2008 über 210 000 Jahre durch eine diagnostizierte Depression.

### **1.1.4 Klinische Symptomatik und Diagnosestellung**

Oft ist es für Betroffene und ihre Angehörigen schwierig den Unterschied zwischen normaler Trauerreaktion und depressiver Erkrankung zu erkennen. Umso größer ist die Notwendigkeit des Arztes die Diagnose einer psychiatrischen Erkrankung basierend auf

## Einleitung

klar definierten Kriterien stellen zu können. Im Folgenden soll das klinische Erscheinungsbild der Depression anhand der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) beschrieben werden (Dilling et al. 2016).

Hauptsymptome der depressiven Episode stellen eine gedrückte Stimmung, ein Interessensverlust oder Freudlosigkeit und eine erhöhte Ermüdbarkeit oder Verminderung des Antriebs dar. Die *gedrückte Stimmung* drückt sich oft durch Niedergeschlagenheit, Verzweiflung oder ein quälendes Gefühl der Gefühllosigkeit aus. Mit diesem Begriff beschreiben Patienten das bewusste Erleben ihrer eigenen Unbeteiligung und Empfindungslosigkeit. Auf äußere Ereignisse zeigt sich eine ausgeprägte Reaktionslosigkeit. Während diese Symptome von Tag zu Tag meist stabil sind, zeigen sich häufig Schwankungen innerhalb des Tagesverlaufs: Oft wird eine stärkere Beeinträchtigung zu Beginn des Tages berichtet – das sogenannte Morgentief. Der *Interessensverlust* und die *Freudlosigkeit* führen zu einer starken Erniedrigung des Aktivitätsniveaus. So werden bisher als positiv wahrgenommene Tätigkeiten, wie Hobbys und private Interessen, aber auch berufliches Engagement nur noch eingeschränkt ausgeführt oder vollständig unterlassen. Die *Antriebslosigkeit* und *erhöhte Ermüdbarkeit* äußert sich unter anderem im Gefühl einer geringeren Belastbarkeit. Als Folge zieht sich der Patient vermehrt ins Bett zurück. Für die Diagnosestellung müssen mindestens zwei dieser Hauptsymptome über einen Zeitraum von wenigstens zwei Wochen Bestand haben (Berger et al. 2012; Marneros 1999).

In der gleichen Zeitspanne müssen mindestens zwei weitere der sieben Zusatzsymptome auftreten: Eine *verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit* ist durch eine rasche Ermüdbarkeit und starke Ablenkbarkeit durch andauerndes Grübeln und Selbstzweifel bedingt. Als weitere kognitive Einschränkung folgt daraus häufig eine Verminderung der Gedächtnisleistung, die bei ausgeprägter Symptomatik als „depressive Pseudodemenz“ bezeichnet wird. Ein *vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen* drückt sich in der Überzeugung aus, den Ansprüchen des eigenen Lebens nicht länger gewachsen zu sein. Zusätzlich mit *negativen und pessimistischen Zukunftsperspektiven* führt dies nicht selten zu überstürzten Entlastungsversuchen, wie beispielsweise der Kündigung eines Arbeitsplatzes oder der Auflösung einer Partnerschaft. Diese Hoffnungslosigkeit ist ein bedeutender Faktor des Zusatzsymptoms der *Suizidalität*. Der überwiegende Anteil aller Betroffenen ist im Krankheitsverlauf

## Einleitung

von dieser Symptomatik betroffen. Die Spannbreite umfasst Gedanken, es sei besser tot zu sein, über den Wunsch möglichst rasch zu versterben, bis hin zu konkreten Suizidplänen oder Vorbereitungen. Ausgelöst werden können diese Gedanken auch durch *Schuldgefühle und das Gefühl von Wertlosigkeit*. Patienten haben das Gefühl ihre Angehörigen zu belasten, sie suchen die Schuld sämtlicher Umstände bei sich selbst. Fast immer tritt eine *Schlafstörung* auf. Diese äußert sich typischerweise als Schlaflosigkeit mit Ein- und Durchschlafstörungen, sowie morgendlichem Früherwachen. Weiterhin kommt es häufig zu einem *verminderten Appetit*. Bei starker Ausprägung kann daraus eine erhebliche Gewichtsreduktion resultieren (Berger et al. 2012; Marneros 1999).

Aufgrund geringer Spezifität nicht ins ICD-10 integriert sind vegetative Symptome, wie beispielsweise Obstipation, Ohrgeräusche, Schwindel oder Störungen von Sexualfunktionen. Da diese häufig auftreten und initial auch differentialdiagnostisch relevant sind, sollten sie klinisch stets Beachtung finden (Berger et al. 2012).

### 1.1.5 Klassifikation

Wie eingangs bereits erwähnt, stellt die Depression einen sehr heterogenen Symptomkomplex dar. Dies spiegelt sich auch in den Definitionskriterien des ICD-10 wider, die viele Kombinationsmöglichkeiten verschiedener Symptome ermöglichen. Es findet sich eine große Vielfalt hinsichtlich klinischer Präsentation, Zeitpunkt des Auftretens, neurobiologischer Besonderheiten und des Krankheitsverlauf (Rush 2007; Thase 2013). Um diesen verschiedenen Ausprägungen gerecht zu werden, wurden Subtypen der depressiven Erkrankung formuliert. Damit eine Gruppierung allerdings klinisch oder wissenschaftlich einen Sinn ergibt, muss laut Rush (2007) mindestens eines von drei Kriterien erfüllt sein: Aus der Zuordnung zu einem Subtypus sollte sich eine therapeutische Konsequenz ergeben oder ein Einfluss auf die Prognose hinsichtlich des Therapieansprechens erwartet werden. Das dritte Kriterium erfasst das Vorhandensein genetischer oder neurobiologischer Eigenschaften, die den Subtypus von anderen unterscheiden.

Neben einer Klassifikation basierend auf dem Zeitpunkt der Krankheitsentstehung oder des klinischen Verlaufs, ist insbesondere die

symptombasierte Einteilung von klinischer Relevanz. Diese fand Einzug in die 5. Ausgabe des diagnostischen Manuals psychischer Störungen (DSM, American Psychiatric Association 2013).

Die melancholische Depression ist gekennzeichnet von einer ausgeprägten Anhedonie und einem Affekt, der nur minimal von positiven, äußeren Ereignissen beeinflussbar ist, zusätzlich kommt es zu einer Verminderung des Appetits und des Schlafes (Rush und Weissenburger 1994). Demgegenüber existiert das Bild einer atypischen Depression: Charakteristisch ist eine erhaltene Veränderung der Stimmung auf äußere Einflüsse. Zusätzlich leiden Patienten häufig unter Gewichtszunahme durch gesteigerten Appetit, ein deutlich erhöhtes Schlafbedürfnis, sowie eine bleierne Schwere der Extremitäten (American Psychiatric Association 2013). Darüber hinaus lässt sich eine psychotische Depression diagnostizieren. Hierbei handelt es sich meist um stimmungskongruente Wahnvorstellungen wie Verarmungswahn oder Schuldwahn (Rush 2007). Geprägt ist die Subgruppe von einer besonders schweren depressiven Symptomatik (Coryell 1996) und Auftreten von Suizidgedanken (Gaudiano et al. 2009). Erstmals im DSM-V klassifizierbar ist der Subtypus der *ängstlichen Depression*. Dieses Konzept soll im folgenden Kapitel detailliert beschrieben werden.

## 1.2 Ängstliche Depression

### 1.2.1 Definitionsmöglichkeiten

Es existieren verschiedene Ansätze die *ängstliche Depression* zu definieren. Diese uneinheitliche Klassifikation führt einerseits zu unterschiedlichen klinischen Bildern, woraus sich Schwierigkeiten einer allgemeinen Behandlungsempfehlung ergeben. Zusätzlich ist zur besseren Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Studien eine einheitliche Definition erstrebenswert.

Im ICD-10 enthalten ist die Diagnose von „Angst und depressive Störung, gemischt“ (F41.2). Diese soll allerdings nur verwendet werden solange keine der beiden Störungen einen Schweregrad erreicht, der eine einzelne Diagnose rechtfertigt (Dilling et al. 2016). Liegt eine oder beide Erkrankungen in starker Ausprägung vor, so soll diese Kategorie nicht verwendet, sondern stattdessen die jeweiligen Erkrankungen

einzelnen kodiert werden. Dies führt dazu, dass die Diagnose klinisch nur sehr selten gestellt wird (Wittchen et al. 1998). Darüber hinaus zeigt sich durch dieses Diagnosekriterium ein klinisch eher mildes Bild, das der tatsächlichen Untergruppe der *ängstlichen Depression* nicht gerecht wird. Ionescu und Kollegen (2013a) bezweifeln gar die klinische Relevanz dieser Diagnose: Vielmehr könnte es sich lediglich um eine vorübergehende Abweichung der normalen Stimmung oder um eine Vorstufe einer Depression oder Angsterkrankung handeln.

Demgegenüber existieren die syndromale und die dimensionale Definitionsmöglichkeit. Beide zeigen starke Überschneidungen miteinander (Fava et al. 2004). Der syndromale Ansatz erfordert das gleichzeitige Vorliegen einer depressiven Erkrankung und einer Angsterkrankung jeweils gemäß ICD-10 oder DSM Kriterien (Ionescu et al. 2013a). Zur dimensionalen Klassifikation gehört die Diagnose einer depressiven Erkrankung mit starken Angstsymptomen. Diese können beispielsweise durch den Angst/Somatisierungs-Faktor (Fava et al. 2004) oder die Hamilton-Angst-Rating Skala (Seo et al. 2011) bestimmt werden. Die syndromale Diagnose erscheint gerade in der ambulanten Versorgung schwierig zu stellen, da sie eine aufwendige Erfassung von Angsterkrankungen erfordert. Die dimensionale Diagnose hingegen scheint am nützlichsten zu sein, um die *ängstliche Depression* von anderen affektiven Erkrankungen zu unterscheiden und dem besonderen klinischen Bild Rechnung zu tragen (Ionescu et al. 2013a). Die Klassifikation benötigt nur wenig zusätzliche Zeit, ist leicht zu erheben und stellt so nur eine geringe Belastung für Personal und Patient dar. Daher kommt der dimensionale Ansatz in den meisten Studien zum Einsatz (Fava et al. 2004).

### **1.2.2 Soziodemographische Eigenschaften**

Mittlerweile existieren einige größere, multizentrische Studien, die eine dimensionale Definition der *ängstlichen Depression* verwendet haben:

Die STAR\*D-Studie aus den USA schloss in einer ersten Erhebung über 1400 Patienten ein (Fava et al. 2004), die Ergebnisse konnten bei einer späteren Auswertung von insgesamt 2500 Patienten repliziert werden (Fava et al. 2006). In Deutschland untersuchten Wiethoff und Kollegen (2010) im Rahmen der 3. Phase des German Algorithm Projekts (GAP3) immerhin über 400 Teilnehmer. Die CRESCEND-Studie

evaluierte klinische Risikofaktoren und Therapieergebnisse in der koreanischen Bevölkerung und unterschied über 1000 Patienten hinsichtlich der dimensionalen Definition einer *ängstlichen Depression* (Seo et al. 2011).

Diese drei Studien beschreiben einen Anteil von 45 - 53 % der depressiv Erkrankten. Ebenso konstant zeigt sich ein erhöhter Anteil weiblicher Patienten unter ihnen (63 - 75 %). Die Auswertungen der Mitarbeiter um Fava (2004) und Wiethoff (2010) ergaben einen Altersunterschied zwischen den Untergruppen: Ängstliche Depressive waren signifikant älter als nicht-ängstliche Patienten. Besonders bemerkenswert ist ein unvorteilhaftes soziodemographisches Muster, das sich in der Zusammenschau ergibt: Im Vergleich zeigt sich bei Vorliegen einer *ängstlichen Depression* eine schlechtere Schulbildung, sowie vermehrte Arbeitslosigkeit (Fava et al. 2006) beziehungsweise (vorzeitige) Berentung (Wiethoff et al. 2010). Diese sozialen Umstände scheinen eine erhöhte Anfälligkeit für die Entwicklung ängstlicher Symptome bei Vorliegen einer Depression zu bewirken. Geringere Unterschiede hingegen bestehen hinsichtlich der familiären Vorgeschichte für psychiatrische Erkrankungen: Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich einer Depression oder anderen affektiven Erkrankungen in der Familienanamnese (Seo et al. 2011; Fava et al. 2006).

### **1.2.3 Klinische Charakteristika**

Die *ängstliche Depression* ergibt über unterschiedliche kulturelle Kreise hinweg ein einheitliches klinisches Profil einer depressiven Erkrankung mit einem komplexen Krankheitsverlauf: Patienten mit ängstlichen Symptomen hatten über alle Studien hinweg einen signifikant höheren Schweregrad der Symptomatik (Joffe et al. 1993; Fava et al. 2004; Fava et al. 2006; Wiethoff et al. 2010; Seo et al. 2011; Lin et al. 2014). Dies machte sich in einer größeren funktionellen Einschränkung der Patienten bemerkbar (Joffe et al. 1993; Lin et al. 2014). Als Ausdruck eines unvorteilhaften langfristigen Verlaufs zeigten sich häufigere depressive Episoden (Seo et al. 2011), die länger andauerten (Fava et al. 2006; Wiethoff et al. 2010) und zu einer längeren Gesamtdauer der Erkrankung führten (Seo et al. 2011). Diese langfristigen und rezidivierenden Einschränkungen bedingten eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit *ängstlicher Depression* (Seo et al. 2011; Lin et al. 2014).

Von besonderer Bedeutung erscheint das erhöhte Suizidrisiko in dieser Untergruppe: Übereinstimmend ergab sich eine signifikant erhöhte Anzahl von Suizidversuchen in der Vorgeschichte (Fava et al. 2006; Seo et al. 2011; Goldberg und Fawcett 2012). Aber auch während der aktuellen Episode traten Suizidgedanken signifikant häufiger auf: Während in STAR\*D nur jeweils ein einzelnes Item des HAM-D bzw. IDS-C30 zur Beurteilung herangezogen wurde, konnten Seo und Kollegen (2011) dies mittels einer umfassenderen Selbstbeurteilungsskala bestätigen. Diese Erkenntnisse unterstützen die Dringlichkeit einer Identifizierung dieser Untergruppe und genauen Evaluation des Suizidrisikos.

### **1.2.4 Pharmakotherapeutisches Ansprechen**

Den klinisch relevantesten Aspekt diese Subgruppe stellt wohl das Ansprechen auf antidepressive Therapie dar. Zahlreiche Studien belegen eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit eines klinischen Ansprechens beziehungsweise einer Remission bei Vorliegen einer dimensional definierten *ängstlichen Depression* (Joffe et al. 1993; Fava et al. 2008; Flint und Rifat 1997a; Wiethoff et al. 2010; Papakostas et al. 2012; Domschke et al. 2010b; Davidson et al. 2002). Auch für die Beobachtung von Clayton et al. (1991), das Vorhandensein von Angstsymptomen verdoppelt die Dauer bis zur Erholung einer ersten Episode, fand sich Bestätigung: Sowohl in STAR\*D als auch in GAP3 benötigten Patienten mit *ängstlicher Depression* länger bis zum Auftreten einer Remission. In beiden Studien stellte der initiale Angst/Somatisierungs-Faktor (ASF) den besten Parameter zur Vorhersage des späteren Therapieansprechens dar. Aber auch nach Erreichen einer klinischen Remission ist das Vorhandensein von Angstsymptomen relevant: So erhöhen ängstliche Residualsymptome die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs (Ramana et al. 1995), beziehungsweise verkürzen das Intervall zwischen zwei depressiven Episoden (Flint und Rifat 1997b). Das Vorhandensein von ängstlichen Symptomen beeinflusst also stark den langfristigen Verlauf einer depressiven Erkrankung (Coryell et al. 2012). Allerdings existieren Daten, die den Einfluss der Angst auf den klinischen Verlauf geringer einschätzen: Während Joffe und Kollegen (1993) noch geringe Unterschiede zwischen *ängstlicher* und *nicht-ängstlicher Depression* ausmachen konnten, zeigten andere Studien keine Nachteile hinsichtlich des Therapieansprechens (Nelson et al. 2009; Seo et al. 2011).

## Einleitung

Die dargelegten Erkenntnisse belegen die im Allgemeinen schwierige Therapierbarkeit dieser Untergruppe der Depression. Daraus ergibt sich jedoch die klinische Fragestellung, welche medikamentösen Therapieoptionen bei der *ängstlichen Depression* am erfolgversprechendsten sind.

Die Vermutung der Überlegenheit von selektiven Serotonin Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) ist naheliegend, sind sie doch wichtiger Bestandteil der Erstlinientherapie von Angsterkrankungen. Panzer (2005) untersuchte diese Behauptung durch den Vergleich von 28 verschiedenen Studien bezüglich *ängstlicher Depression*. Er kam zu der Erkenntnis, dass SSRIs weder Trizyklika, Bupropion, Venlafaxin noch Mirtazapin in der Therapie dieser Untergruppe überlegen waren. Auch innerhalb der Medikamentengruppe selbst fanden Fava et al. (2000) keine Hinweise auf eine erhöhte Wirksamkeit eines Präparates. Dagegen beschrieben Davidson et al. (2002) eine Überlegenheit von Venlafaxin, einem Serotonin/Noradrenalin Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI), gegenüber Fluoxetin (SSRI) bei der Behandlung von depressiven Patienten mit schwereren Angstsymptomen. Dieser Effekt basierte auf einer ausgeprägteren Wirkung hinsichtlich der psychischen Angst, die signifikant mit dem Therapieergebnis korrelierte. Dies war allerdings die einzige Studie, die eine Überlegenheit von SNRIs zeigen konnte, andere konnten diesen Effekt nicht belegen (Papakostas und Larsen 2011; Sir et al. 2005).

Trizyklische Antidepressiva wiesen in der Mehrzahl der Studien keinen stärkeren Effekt bei ängstlichen Patienten auf (Nelson 2008). In der zweiten Stufe der STAR\*D-Studie wurden Patienten, die keine Remission auf eine Citalopram-Behandlung zeigten, entweder auf ein anderes Medikament (Bupropion, Sertralin, Venlafaxin) umgestellt oder es wurde eine Augmentation (Bupropion oder Buspiron) durchgeführt. Es ergab sich kein Hinweis für die Überlegenheit eines Therapieregimes zur Behandlung der *ängstlichen Depression* (Fava et al. 2008).

Umstritten ist auch die Rolle von Benzodiazepine in der Behandlung: Während Bosworth und Kollegen (2002) ihren Einsatz als Prädiktor für eine Therapieresistenz ausmachten, könnten sie durch eine verbesserte Therapieadhärenz und schnelle Wirksamkeit hinsichtlich der Angstsymptome in Kombination mit einem Antidepressivum das Ergebnis positiv beeinflussen (Dunlop und Davis 2008).

Zusammenfassend ergibt sich leider keine eindeutige Therapieempfehlung hinsichtlich einer bestimmten Medikamentenklasse. Aufgrund der Schwierigkeiten einer zuverlässigen und stabilen Remission und der erhöhten Suizidalität in dieser Patientengruppe muss dies allerdings ein Ziel weiterer Forschung sein.

### 1.2.5 Neurobiologische Aspekte

Ein bedeutender Ansatzpunkt in der Verbesserung von Diagnostik, Therapie und Prognose einer Erkrankung stellt die Untersuchung neurobiologischer Auffälligkeiten dar. Im Falle der *ängstlichen Depression* nach dimensionaler Definition existieren diesbezüglich Hinweise auf Unterschiede, die auf eine Asymmetrie der Hemisphären hindeuten (Ionescu et al. 2013b). In funktionellen MRT-Untersuchungen zeigte sich eine gesteigerte Aktivität des präfrontalen und cingulären Cortex der rechten Hemisphäre bei kognitiver Testung (Andreescu et al. 2009). Im *default mode network*, einem Netzwerk das typischerweise in Ruhe aktiv und bei anspruchsvollen Aufgaben gehemmt wird, weisen Patienten mit *ängstlicher Depression* ein dissoziatives Aktivitätsmuster auf (Andreescu et al. 2011). Im Vergleich zu nicht-ängstlich Depressiven zeigte sich in einer Studie von Zhao et al. (2017) eine bilaterale Größenzunahme des Nucleus caudatus. Das Volumen korrelierte mit dem Angst/Somatisierungs-Faktor und könnte einen potentiellen Marker darstellen. Inkster und Kollegen (2011) konnten eine Zunahme der grauen Substanz in verschiedenen Bereichen des rechten Temporallappens nachweisen. Auch elektroenzephalographische Untersuchungen konnten Aktivitätsunterschiede beider Hemisphären bei verschiedenen Aufgaben bestätigen (Manna et al. 2010).

Auch der Einfluss genetischer Faktoren auf das Therapieansprechen in dieser Subgruppe wurde untersucht: Ein Polymorphismus des CRH-Bindeproteins (Binder et al. 2010) sowie Veränderung der NPY-Expression (Domschke et al. 2010a) waren mit einer schlechteren therapeutischen Beeinflussbarkeit assoziiert. Zusätzlich wirkten sich ein bestimmter Genotyp des BDNF-Gens (Domschke et al. 2010c), sowie Veränderungen des Serotonin-Transporter-Gens (Baffa et al. 2010) negativ auf die Behandlung bei ängstlich depressiven Patienten aus.

Diese genetischen Alterationen sind in die körperliche Reaktion auf Stress involviert. Veränderungen der Komponenten beeinflussen die Funktionalität dieser

Antwort. Die Ergebnisse legen eine Beteiligung des endokrinen Stress-Systems in der neurobiologischen Pathophysiologie der *ängstlichen Depression* nahe.

### **1.3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse**

Der menschliche Organismus unterliegt einem dynamischen Prozess, dessen Ziel die Aufrechterhaltung einer Homöostase ist. Dieses Gleichgewicht kann durch äußere Störungen bedroht werden: Ein sogenannter Stressor kann zum einen in physischen Einflüssen, wie einer schwere Erkrankung oder Verletzung bestehen. Aber auch psychische Beeinträchtigungen, wie beispielsweise der Tod eines Angehörigen oder der Verlust des Arbeitsplatzes gefährden die Homöostase. Zunächst reagiert der Körper auf die Stressoren mit einem recht stereotypen Muster physiologischer Prozesse (Gold 2015). Es kommt zu einer Veränderung von zentralen Verhaltensweise, wie zum Beispiel erhöhter Aufmerksamkeit, Konzentrationssteigerung oder vermindertem Appetit (Johnson et al. 1992). Darüber hinaus werden auch periphere Funktionen mit dem Ziel eines erhöhten Energieniveaus angepasst. Damit gehen beispielsweise eine Erhöhung der Blutglukose, der Herzfrequenz, Atmung und des Blutdrucks einher (Chrousos und Gold 1992). Um die Energieressourcen für die akute Stress-Reaktion zu optimieren, werden nicht unmittelbar lebensnotwendige Prozesse wie Ernährung, Schlaf, sexuelles Verhalten, Fortpflanzung oder Wachstum zurückgestellt (Gold 2015). Inter- und intraindividuell gibt es starke Unterschiede in der Antwort auf Stress. Diese sind abhängig von genetischen Einflüssen, aktuellen Lebensumständen und bisherigen Erfahrungen (de Kloet et al. 2005; Holsboer und Ising 2010). Neben dem autonomen sympathischen Nervensystem stellt die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (auf Englisch *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, daher als HPA-Achse abgekürzt) die wesentliche Komponente dieser Vorgänge dar (Gold 2015; de Kloet et al. 2005). Abbildung 1 veranschaulicht die Koordination mehrerer Organe als entscheidende Verbindung zentraler und peripherer Verarbeitung von Stressoren. Am Ende der Reaktion auf Stress stellt der Körper wieder die Homöostase her: Dieser Vorgang wird als Allostase bezeichnet.

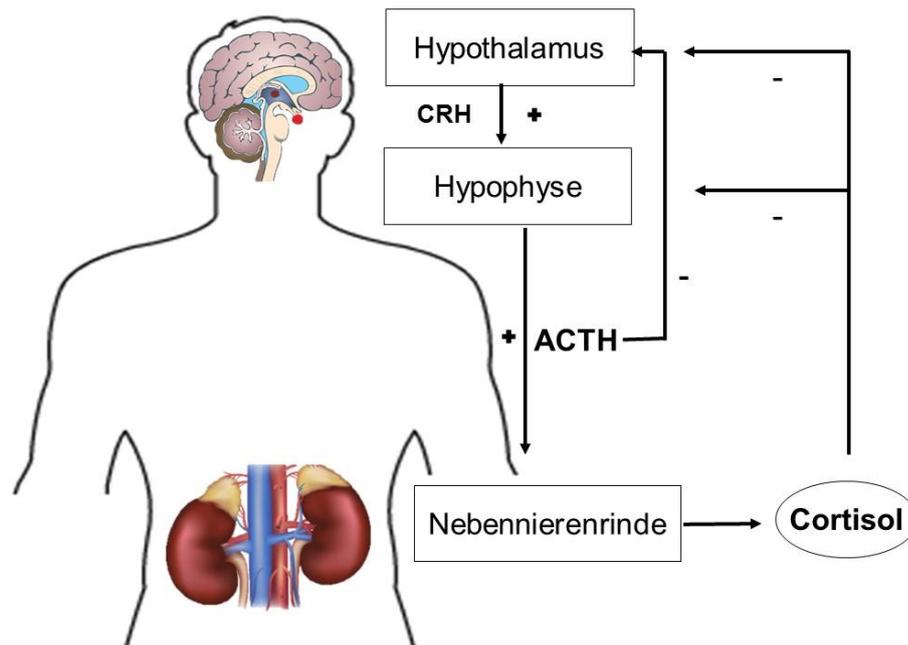


Abbildung 1: Schematische Darstellung der HPA-Achse

### 1.3.1 Physiologische Grundlagen

Die hormonelle Antwort auf Stress wird im zentralen Nervensystem koordiniert. Hierbei nimmt das *Corticotropin-Releasing-Hormon* (CRH) eine zentrale Rolle ein (Heim et al. 1997). Es handelt sich um ein aus 41 Aminosäuren bestehendes Polypeptidhormon, das nach proteolytischer Spaltung seines Prä-Prohormons aus 196 Aminosäuren entsteht. Die Produktion findet hauptsächlich in den paraventriculären Neuronen des Nucleus paraventricularis (PVN) im Hypothalamus statt. Seine wichtigsten Afferenzen erhält er aus Hirnstamm, Cortex, Hippocampus und Amygdala. Durch eine bidirektionale Beeinflussung des Locus coeruleus mit dem PVN kommt es zu einer komplexen Verknüpfung der serotonergen Stressantwort mit der HPA-Achse (Holsboer und Ising 2010). Neben seiner Rolle als Regulationshormon scheint CRH selbst einen anxiogenen Effekt zu besitzen (Dunn und Berridge 1990). Darüber hinaus löst es bei Tieren ähnliche Verhaltensmuster aus, die bei depressiven Patienten typisch sind (Owens und Nemeroff 1993).

Die Neurone des PVN projizieren in die Eminentia mediana und sezernieren CRH zusammen mit Vasopressin (AVP) in den papillären Plexus, was zu einer Potenzierung der biologischen Wirkung führt. Über die Portalvene werden die Hormone zur Adenohypophyse transportiert und binden dort an CRH-Rezeptoren der basophilen

kortikotropen Zellen. Über eine Protein-G-gekoppelte Aktivierung der Adenylatcyclase wird die Produktion und Sekretion des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) erhöht.

ACTH ist ein Peptidhormon mit einer Länge von 39 Aminosäuren. Neurone des Hypothalamus produzieren zunächst Proopiomelanocortin (POMC), von dem durch die Prohormonkonvertase-1 äquimolar zu ACTH auch  $\beta$ -Lipotropin,  $\beta$ -Endorphin und  $\mu$ -Melanotropin abgespalten werden. Die biologische Halbwertszeit von ACTH beträgt etwa 10 Minuten, der Plasmaspiegel liegt physiologisch zwischen 10 - 50 pg/ml. Über einen zweiten Pfortaderkreislauf gelangt es in die Blutbahn und wird zur Nebennierenrinde (NNR), dem Zielorgan der HPA-Achse, transportiert. Die biologische Wirkung besteht in einer Steigerung der Produktion und Sekretion von Kortikosteroiden in der NNR. Diese wird zusätzlich verstärkt durchblutet und kann unter dem Hormoneinfluss an Größe zunehmen. Vermittelt wird dies über den Melanocortinrezeptor 2, der seine Wirkung ebenfalls G-Protein-gekoppelt über eine Adenylatcyclase entfaltet.

Cortisol ist der wichtigste Vertreter der Glukokortikoide. Die Produktion erfolgt in der Zona fasciculata, die etwa 75 % der Nebennierenrinde ausmacht. Grundbaustein für alle NNR-Hormone ist das freie Cholesterin, das überwiegend aus *Low-Density-Lipoproteinen* aus dem peripheren Blut gewonnen wird. Cytochrom-P450<sub>SCC</sub> katalysiert den limitierenden Schritt der Synthese zu Pregnenolon: In den Mitochondrien wird an Position C20 eine Seitenkette abgespalten und durch eine Ketogruppe ersetzt. Durch Hydroxylierungen entsteht in weiteren Zwischenschritten das Endprodukt Cortisol, das in den Blutkreislauf entlassen wird. Im Plasma sind bis zu 90 % an das Kortikoid-bindende Protein und bis zu 6 % an Albumin gebunden. Dies sorgt für konstante Konzentrationen im Kreislauf und verhindert ein sinkendes Gefälle zum peripheren Gewebe hin, da nur freies Cortisol biologisch wirksam ist (Meng 1997; Piper 2013; Schmidt et al. 2011).

### **1.3.2 Wirkung von Cortisol**

Cortisol ist als Steroidhormon lipophil und kann daher die Zellmembran durch passiven Transport überwinden. Im Zytoplasma bildet der Glukokortikoid-Rezeptor (GR) zusammen mit verschiedenen Chaperonen einen Multimer-Komplex. Dieser stellt die inaktive Form dar. Die Anwesenheit von Hitze-Schock-Proteinen ist für die Bindung

## Einleitung

des Steroids an seinen Rezeptor notwendig und koordinieren diesen Vorgang. Kommt es zu einer Verknüpfung des Liganden mit dem GR, so vollzieht dieser eine Konformationsänderung in seine aktivierte Form. Die Chaperone dissoziieren und die Translokation des Rezeptors in den Zellkern ist möglich. Dort kann es über verschiedene Wege zu einer Beeinflussung der Gen-Transkription kommen: Einerseits kann dieser Komplex an kurze DNA-Sequenzen – sogenannte *Glucocorticoid-responsive-Elements* – binden. Diese befinden sich in der Nähe einer Promoter-Region eines Gens und modulieren dessen Expression. Darüber hinaus kann es zu einer Interaktion mit Transkriptionsfaktoren im Zellkern kommen. Im Anschluss kann der GR im Zytoplasma durch erneute Bindung an Chaperone wiederverwendet werden und bildet so einen dynamischen Komplex (Meng 1997; Holsboer 2000; Pariante und Miller 2001; de Kloet et al. 2005).

Glukokortikoide haben im menschlichen Organismus eine Vielzahl unterschiedlicher Funktionen. Von großer Bedeutung ist die Wirkung auf den Stoffwechsel: Durch Lipolyse, Absorption von Glucose im Darm, Proteolyse und Glukoneogenese werden vermehrt Energiesubstrate zur Verfügung gestellt. Im Blut erhöhen sie die Koagulabilität und unterdrücken durch Verminderung der Sekretion von Entzündungsmediatoren die Immunabwehr. Cortisol hemmt neben der Calciumabsorption im Darm auch die Osteoblastenaktivität, was zu einem Überwiegen des Knochenabbaus führt. Darüber hinaus sensibilisiert es die Organe des Kreislaufs für Katecholamine und kann so eine Steigerung des Blutdrucks bewirken. Zusammengefasst zielen diese Effekte auf eine Bereitstellung überlebensnotwendiger Bedürfnisse des Körpers auf Stresssituationen ab (Schmidt et al. 2011).

Kommt es zu einem chronischen Hypercortisolismus wird dies als Cushing-Syndrom bezeichnet. Typische Symptome sind ein arterieller Hypertonus, Stammfettsucht, Osteoporose, Myopathie, diabetogene Stoffwechsellage, Hirsutismus oder dermatologischer Veränderungen (Herold 2014).

### **1.3.3 Zirkadianer Rhythmus der Sekretion**

Die basale Ausschüttung von ACTH und Cortisol erfolgt pulsatil mit einer Frequenz von ungefähr 2 - 3 pro Stunde. Nicht nur äußere Einflüsse, wie physische oder psychische Belastungen, bestimmen die Aktivität der HPA-Achse. Sie unterliegt

zusätzlich einem biologischen Rhythmus mit tageszeitabhängiger Höhe der Hormonkonzentration. Es liegt ein 24h-Rhythmus mit einem Maximum am frühen Morgen gegen 6 Uhr vor. Im weiteren Tagesverlauf kommt es zu einer kontinuierlichen Abnahme der Konzentration, gegen 16 Uhr ist nur noch die Hälfte des Morgenwertes im Blut nachweisbar. Während gegen Mitternacht das Minimum erreicht ist, kommt es im Lauf der Nacht wieder zu einem Anstieg. Insgesamt werden täglich etwa 8 - 25 mg Cortisol von der Nebennierenrinde freigesetzt (Meng 1997; Piper 2013; Guyton und Hall 2006).

### 1.3.4 Regulation der HPA-Achse

Um eine dauerhafte Aktivierung der HPA-Achse zu verhindern, ist ein Regelmechanismus erforderlich. Er schützt den Körper nach Stresseinflüssen vor den erwähnten schädlichen Einflüssen einer langfristigen Glukokortikoid-Wirkung. Dies geschieht durch ein fein aufeinander abgestimmtes System, das auf dem Prinzip der negativen Rückkopplung beruht. In Abbildung 1 ist eine vereinfachte Darstellung dieses hierarchischen Kreislaufs veranschaulicht. Die zu regulierende Größe stellt das freie, ungebundene Cortisol dar. Seine Konzentrationserhöhung senkt die ACTH-Produktion in der Hypophyse und die CRH-Ausschüttung im Hypothalamus. Dies wird auch als *long feedback* bezeichnet. Zusätzlich wirkt eine hohe ACTH-Konzentration hemmend auf die CRH-Sekretion im Hypothalamus. Dies stellt den sogenannten *short feedback*-Mechanismus dar, der von der Cortisol-Konzentration unabhängig ist. Beide Vorgänge resultieren letztendlich in einer Anpassung der Regelgröße (Meng 1997; Piper 2013).

### 1.3.5 Veränderungen bei Depression

Endokrine Erkrankungen infolge von Störungen des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems, wie das Cushing-Syndrom oder die Addison-Krankheit, gehen häufig mit sekundären Depressionen einher. Zusätzlich sind einige depressive Symptome mit einer hypothalamischen Fehlfunktion zu erklären, wie beispielsweise Schlafstörungen und Gewichtsveränderungen (Handwerker 2009). Diese Beobachtungen führten zu einer akribischen Untersuchung des Regulationssystems bei depressiven Erkrankungen und zur Formulierung der neuroendokrinen Hypothese. Diese besagt, dass eine veränderte Regulation des Stresshormon-Systems kausal mit der

## Einleitung

Entstehung einer Depression zusammenhängt (Holsboer 2000; de Kloet et al. 1993; Pariante und Miller 2001). Die gefundene Hyperaktivität der HPA-Achse stellt die am besten reproduzierbare Erkenntnis der biologischen Psychiatrie dar (Pariante und Miller 2001). Sie ist nicht auf eine singuläre Störung des Systems beschränkt, sondern beziehen sich auf alle hierarchischen Ebenen (Nemeroff 1996).

In mehreren Studien wurde bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung ein Hypercortisolismus im Blut gezeigt (Gold et al. 1986; Carroll et al. 1976c; Young et al. 2000; Owens und Nemeroff 1993). Dieser konnte von Carroll und Kollegen im Liquor (1976b) und Urin (1976a) nachgewiesen werden. Deuschle und Kollegen (1997) konnten eine erhöhte Frequenz der ACTH-Sekretion nachweisen, die zu einer gesteigerten Freisetzung von Cortisol führte. Damit im Einklang steht die Beobachtung einer vergrößerten Nebennierenrinde und Hypophyse bei depressiv Erkrankten (Nemeroff et al. 1992; Rubin 1995; Krishnan et al. 1991).

Diese Veränderungen scheinen sekundär auf einer hypothalamischen Hypersekretion von CRH zu beruhen: Im Liquor depressiver Patienten konnte ein erhöhter CRH-Spiegel gemessen werden (Nemeroff et al. 1984; Banki et al. 1987). *Post-mortem*-Studien von Suizidopfern bestätigten diese Beobachtung (Arató et al. 1989) und wiesen eine erhöhte Anzahl CRH-sezernierender Neurone im Hypothalamus (Raadsheer et al. 1994) und frontalen Kortex (Merali et al. 2004) nach. Daraus resultierte eine Reduktion der CRH-Rezeptoren im Frontallappen selbst (Nemeroff et al. 1988), sowie eine Verringerung der dafür kodierenden mRNA (Merali et al. 2004). Auf externe CRH-Gabe konnte eine verminderte ACTH-Sekretion verglichen mit gesunden Probanden gezeigt werden (Holsboer et al. 1984; Gold et al. 1986; Amsterdam et al. 1987).

Die verminderte negative Rückkopplung der HPA-Achse bei depressiven Patienten ist Folge einer Desensitivierung des Glukokortikoid-Rezeptors (Holsboer 2000; de Kloet et al. 2005). Diese Veränderungen des GR-Rezeptors scheinen weniger auf einer Verminderung der Anzahl, sondern vielmehr auf einer eingeschränkten Funktion zu beruhen (Pariante und Miller 2001). Untersuchungen peripherer Auswirkungen des Hypercortisolismus weisen darauf hin, dass die Resistenz auf das zentrale Nervensystem beschränkt ist (Michelson et al. 1996; Thakore et al. 1997).

Bei klinischer Verbesserung wird eine Normalisierung der endokrinen Dysfunktion beobachtet (Nemeroff 1996; Wodarz et al. 1992; Ising et al. 2007), die durch Antidepressiva beeinflussbar ist (Holsboer und Barden 1996; Pariante und Miller 2001). Zusammen mit der Tatsache, dass HPA-Alterationen mit einem schwierigen klinischen Verlauf und erhöhtem Rezidivrisiko einhergehen (Holsboer et al. 1982; Zobel et al. 1999) spricht dies für ein *state*-Effekt. Allerdings wurden ebenfalls neuroendokrine Veränderungen bei gesunden Probanden mit einem hohen familiären Risiko für Depression gefunden (Modell et al. 1998; Holsboer et al. 1995). Diese Beobachtung stellt die Möglichkeit zur Diskussion, die Dysregulation könne auch ein genetisch bedingtes Vulnerabilitätsmerkmal (*trait*) darstellen (Pariante und Miller 2001).

### **1.3.6 Veränderungen bei Traumatisierung**

Epidemiologische Studien fanden einen konsistenten Zusammenhang zwischen Beeinträchtigungen in frühen Lebensabschnitten und der Entstehung von Stress- und Angsterkrankungen (Kessler 1997; Kendler et al. 1999; Chapman et al. 2004). Besonders gut ist die Beeinflussung für Missbrauchserfahrungen in der Kindheit dokumentiert (Mullen et al. 1996; McCauley et al. 1997; Felitti et al. 1998; Kendler et al. 2004; Klaassens 2010). Nach Heim und Nemeroff (1999) führen diese Erfahrungen zusammen mit genetischen Faktoren zu einem vulnerablen Phänotyp. Neben der Prädisposition zur Entstehung von Depression und Angsterkrankung zeigen sich auch biologische Veränderungen der HPA-Achse.

In präklinische Tiermodelle konnten postnatal Veränderungen des Verhaltens durch negative Erfahrungen gezeigt werden. Längerfristige Separation von der Mutter induzierte Symptome der Angst und Depression in Mäusen und führte in Abhängigkeit des Zeitpunkts und der Frequenz zu langfristigen Veränderungen der HPA-Achse (Sánchez et al. 2001; Nemeroff 2004). In zahlreichen klinischen Studien konnte der Einfluss einer Traumatisierung in der Kindheit auf Veränderungen der neuroendokrinen Regulationsfähigkeit bei depressiver Erkrankung (Heim et al. 2000; Newport et al. 2004; Heim et al. 2008a; Lu et al. 2016; Rao et al. 2008) und posttraumatischer Belastungsstörung (Bremner et al. 2007; Bremner et al. 2003; Lemieux und Coe 1995) nachgewiesen werden.

Die erhöhte Vulnerabilität resultiert jeweils in einer gesteigerten zentralen CRH-Sekretion (Heim und Nemeroff 1999). Die peripheren Auswirkungen unterscheiden sich allerdings in beiden Krankheitsbildern (Tarullo und Gunnar 2006; Handwerker 2009; Heim und Nemeroff 2001):

Bemerkenswert sind die endokrinen Anpassungsvorgänge bei einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS), einer Erkrankung die nach traumatischen Lebensereignissen auftritt. Diese stehen im starken Kontrast zu den Veränderungen bei einer Depression (siehe 1.3.5). Bei Patienten mit einer PTBS zeigt sich ein Hypocortisolismus im Urin (Mason et al. 1986) und Blut (Boscarino 1996). Der Dexamethason-Suppressions-Test demonstriert eine gesteigerte Suppression von Cortisol (Yehuda et al. 1993; Yehuda et al. 1995; Stein et al. 1997b). Aufgrund der vorangegangenen Traumatisierung scheint es zu einer Sensitivierung des Glukokortikoid-Rezeptors zu kommen, aus der ein verstärktes negatives Feedback resultiert (Yehuda 1997).

Einige Studien legen nahe, dass die endokrinen Veränderungen kein Risikofaktor für die Entstehung oder das Ergebnis einer PTBS selbst sind. Vielmehr scheint die Traumatisierung direkt für die Sensitivierung verantwortlich zu sein (Kloet et al. 2007; Seedat et al. 2003; Martinson et al. 2016). So zeigt sich auch bei gesunden Probanden ein signifikanter Einfluss einer Misshandlung in der Kindheit auf die HPA-Achse (Carpenter et al. 2007; Klaassens 2010).

Erklärungen für die Bedeutung einer Traumatisierung im Kindesalter finden sich in der Ausbildung der HPA-Achse: Wichtige Entwicklungsschritte des endokrinen Systems finden in dieser Lebensphase statt. Soziale Beeinflussung und Erfahrungen spielen in dieser Episode eine wichtige Rolle für die Festlegung des basalen Rhythmus und der Reaktivität (Gunnar und Donzella 2002; Tarullo und Gunnar 2006).

### **1.3.7 Der Dexamethason-Suppressions-Test**

Wie eingangs bereits geschildert, beruht die Diagnosestellung einer depressiven Erkrankung ausschließlich auf einem klinischen Interview. Wünschenswert wäre ein reproduzierbarer Parameter, der eine objektive Aussage über den medizinischen Status eines Patienten zulässt. Dies wird auch als sogenannter Biomarker bezeichnet (Strimbu und Tavel 2010). Im psychiatrischen Kontext würde ein solcher Aufschluss über

## Einleitung

pathophysiologische Zusammenhänge ermöglichen und eine homogene Patientenbeurteilung ermöglichen. Durch die Identifikation spezifischer Merkmale könnten personalisierte Therapieentscheidungen entwickelt werden (Holsboer 2008). Zur Untersuchung der HPA-Achse hat sich die Überlegenheit eines dynamischen Funktionstests über Einzelmessungen peripherer Stresshormone gezeigt (Holsboer 2000).

Mit dem Ziel ein einfaches und valides Verfahren zur Identifikation von Patienten mit Depression zu entwickeln, wurde zu Beginn der 70er Jahre der Dexamethason-Suppression-Test (DST) durchgeführt (Carroll et al. 1968). Prinzip dieses Tests ist die Beobachtung der Regulationsfähigkeit der HPA-Achse unter pharmakologischer Simulation von Stress. Durch die Verabreichung des synthetischen Glukokortikoids Dexamethason wird durch die negative Rückkopplung (siehe 1.3.4) die ACTH-Sekretion aus der Hypophyse, sowie die CRH-Sekretion aus dem Hypothalamus vermindert. Als gut messbare Folge sinkt die periphere Cortisolkonzentration im Blut ab (APA Task Force on Laboratory Tests in Psychiatry 1987).

Dexamethason ist ein synthetisches, langwirksames Glukokortikoid. Durch eine Fluorierung an C-9 hat es eine fast 30-fach höhere Affinität an dem GR-Rezeptor. Während dies zu einem starken negativen Feedback führt, beeinflusst es die periphere Cortisol-Bestimmung nicht (Freissmuth et al. 2012). Probanden erhielten um 23 Uhr eine Dosis von 1-2 mg Dexamethason oral. Am darauffolgenden Tag wurde die Cortisol-Konzentration im Blut um 8 Uhr, 16 Uhr und 23 Uhr bestimmt. Als Non-Suppression wurden Cortisol-Werte über 5 µg/dl zu diesen Zeitpunkten bezeichnet (Carroll et al. 1981). Dies tritt unter gesunden Probanden nur selten auf (Zimmerman und Coryell 1987). Bei Vorliegen einer Depression wurde allerdings eine verminderte Supprimierbarkeit beobachtet (Carroll 1982b; Holsboer 1983; Ribeiro et al. 1993). Man vermutete ein differentialdiagnostisches Hilfsmittel zur besseren Objektivierbarkeit der Diagnose. Allerdings war die Sensitivität des Tests mit nur 45 % im Durchschnitt deutlich begrenzt (Carroll et al. 1981; Arana et al. 1985; Rudorfer et al. 1982). Zusätzlich zur niedrigen Sensitivität zeigte sich eine nicht ausreichende Spezifität, um den DST zur Diagnosestellung zu verwenden: Die Rate falsch-positiver Werte lag bei gesunden Kontrollen unter 10% (Carroll 1982b; Zimmerman und Coryell 1987; Arana

## Einleitung

et al. 1985), in einer Stichprobe mit anderen psychiatrischen Erkrankungen hingegen sank die Spezifität unter 80 % (Arana et al. 1985; Nelson et al. 1984).

Allerdings lassen sich aus einem pathologischen Dexamethason-Suppressions-Test einige klinisch relevante Konsequenzen ziehen: Patienten, die initial eine Non-Suppression zeigten, sprachen schlechter auf Placebo (Brown et al. 1987; Peselow et al. 1989) und psychosoziale Interventionen an (Robbins et al. 1989). Dies spricht für das Vorliegen bestimmter biologischer Faktoren, die eine aktive somatische Therapie erfordern (Holsboer 1983), wie beispielsweise Elektrokrampftherapie (Albala et al. 1981; Coryell 1982) oder Schlafentzug (Nasrallah und Coryell 1982). Eine klinische Verbesserung der Depression geht mit der Konversion des DST-Status einher (McLeod et al. 1970; Carroll 1982a; Albala et al. 1981; Gold et al. 1980). Holsboer et al. (1982) beobachteten eine Normalisierung der neuroendokrinen Dysfunktion schon 3 Wochen vor Besserung der depressiven Symptomatik. Persistiert die Non-Suppression nach Therapie, so kommt es zu einer schlechteren langfristigen Prognose mit früheren und häufigeren Rezidiven (Yerevanian et al. 1983; Targum 1984; Charles et al. 1989) und einer längeren Gesamtdauer der Erkrankung (Lenox et al. 1985).

Fasst man die Vorteile und Limitationen des Dexamethason-Suppressions-Tests zusammen, so ist seine Funktion als diagnostisches Hilfsmittel leider sehr begrenzt. Allerdings ist er als Verlaufsparemeter und zur Abschätzung der Prognose geeignet. Darüber hinaus stellt er ein nützliches Instrument dar, Patienten auf pathophysiologische Unterschiede zu untersuchen.

## 1.4 Fragestellung

Die *ängstliche Depression* nach dimensionaler Diagnose ist ein Subtypus der Depression, der im ICD-10 nicht adäquat berücksichtigt wird (Ionescu et al. 2013a). Allerdings hat sein komplizierter Krankheitsverlauf relevanten Einfluss auf die Behandlung der Patienten. Leider gibt es keine Therapieempfehlung, die bei dieser Form der Depression überlegen ist (Panzer 2005; Nelson 2008).

Ungeklärt ist zudem, welche Umstände die Entstehung der Erkrankung begünstigen. Gesichert ist die Erkenntnis, dass Misshandlungen das Risiko für die Entstehung einer Depression oder Angsterkrankung erhöhen (McCauley et al. 1997; Spinhoven et al. 2010; Hovens et al. 2010). Zusätzlich gibt es Hinweise eines gegenseitigen kausalen Zusammenhangs zwischen kritischen Lebensereignissen und der *ängstlichen Depression* (Middeldorp et al. 2008). Allerdings haben Kindheitserfahrungen eine größere Bedeutung für das Auftreten affektiver Erkrankungen (Spinhoven et al. 2010). Daher soll unsere Studie den Einfluss einer Traumatisierung in der Kindheit auf die Entstehung dieses unvorteilhaften Krankheitsverlaufs untersuchen.

Auch die pathophysiologischen Zusammenhänge dieser Erkrankung sind bisher erst unzureichend aufgeklärt. Genetische Studien weisen auf eine Beteiligung des Stresshormonsystems hin (Binder et al. 2010; Domschke et al. 2010a). Veränderungen der HPA-Achse könnten einen bedeutenden biologische Zusammenhang zwischen Angst und Depression darstellen (Camacho 2013). Bezüglich der dimensional *ängstlichen Depression* wurde dies bisher nur unzureichend untersucht: Lediglich Meller und Kollegen (1995) fanden in einer kleinen Studie eine abgeschwächte ACTH-Antwort nach intravenöser CRH-Gabe. Dies blieben allerdings die einzigen Erkenntnisse hinsichtlich neuroendokriner Unterschiede. Da solche allerdings das pathophysiologische Verständnis und daraus resultierend therapeutische Möglichkeiten verbessern werden könnten, stellt dies einen vielversprechenden Ansatz dar. Für die Reduktion der klinischen Symptomatik ist eine Normalisierung der HPA-Achse erforderlich (Holsboer et al. 1982; Ising et al. 2005). Es erscheint also notwendig die Stressantwort in der akuten Episode und im Verlauf der Therapie zu messen und hinsichtlich des therapeutischen Ansprechens zu beurteilen.

## Einleitung

Neben dem Einfluss einer Traumatisierung in der Kindheit auf das Erkrankungsrisiko, wirkt sie sich auch auf die Entwicklung der HPA-Achse aus (Gunnar und Donzella 2002; Klaassens 2010). Es erscheint vielversprechend sich die Veränderungen der neuroendokrinen Stressantwort auch in Bezug auf Kindheitserfahrungen zu untersuchen.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Inwieweit begünstigt eine Traumatisierung in der Kindheit das Auftreten einer *ängstlichen Depression*?
2. Unterscheidet sich das neuroendokrine System von Patienten mit *ängstlicher Depression* von Patienten mit *nicht-ängstlichen Depression*?
  - a. Ergeben sich in einer pharmakologischen Stresstestung Unterschiede in Abhängigkeit vom Subtypus der Depression?
  - b. Haben mögliche Unterschiede einen Zusammenhang mit der therapeutischen Beeinflussbarkeit der Erkrankung?
  - c. Inwieweit beeinflusst eine Traumatisierung in der Kindheit neuroendokrine Veränderungen abhängig vom Subtypus?

Wir führten den modifizierten Dexamethason-Suppressions-Test (mDST, Menke et al. 2012; Leistner und Menke 2018) durch, um zu prüfen, ob sich die neuroendokrine Antwort auf pharmakologische Testung von Patienten mit *ängstlicher Depression* im Vergleich zu Patienten mit *nicht-ängstlicher Depression* unterscheidet. Dies würde einen potentiellen Biomarker für einen ungünstigen Verlauf der depressiven Episode darstellen.

Zur Exploration der Entstehung dieses Subtypus wurde eine Traumatisierung in der Kindheit mittels Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) erhoben. Die Wiederholung des Stresstests zum Studienende sollte Aufschluss über neuroendokrine Unterschiede hinsichtlich des therapeutischen Ansprechens beider Gruppen geben.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Zur Untersuchung unserer Fragestellung schlossen wir im Rahmen der GEPARD-Studie (Genetik/Epigenetik von Pharmako-/Psychotherapie bei akuter und rezidivierender Depression) stationäre Patienten der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. J. Deckert) ein, die entsprechend der Kriterien des ICD-10 (Dilling et al. 2016) an einer depressiven Episode im Rahmen einer unipolaren oder bipolaren affektiven Störung erkrankt waren.

Geeignete Patienten wurden innerhalb der ersten fünf Tage nach stationärer Aufnahme durch das Studienteam identifiziert, über die Teilnahme an der Studie aufgeklärt und nach Einwilligung eingeschlossen. Die psychopharmakologische Behandlung erfolgte nach Einschätzung und Erfahrung des behandelnden Arztes in einem naturalistischen Rahmen. Die Beobachtungsdauer umfasste vier Wochen. Der modifizierte Dexamethason-Suppressions-Test wurde daraufhin innerhalb der ersten Woche nach Studieneinschluss von einem medizinischen Doktoranden durchgeführt. Sollten die Patienten nicht vorzeitig entlassen worden sein, wurde der Test in der vierten Behandlungswoche wiederholt.

Bei allen Patienten wurden als Basisdiagnostik Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Nikotinkonsum, Schulbildung und die berufliche und familiäre Situation erfasst. Zusätzlich wurde zur Beschreibung der individuellen Erkrankung eine Familienanamnese bezüglich psychiatrischer Erkrankungen, das Lebensalter bei Erstmanifestation, die Anzahl bisheriger depressiver Episoden, Suizidversuche in der Anamnese, die Gesamtdauer der Erkrankung sowie vorliegende Komorbiditäten erhoben. Mittels der Hamilton Depression-Rating Skala (HAM-D, siehe 2.5.1) wurde der Schweregrad der depressiven Episode ermittelt, die Kurzform des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ-SF, siehe 2.5.3) (Bernstein et al. 1994) wurde verwendet, um erlebte Umwelt-/Kindheitseinflüsse zu erfassen. Zur Beurteilung des Schweregrads ängstlicher Symptome und des Persönlichkeitsmerkmals wurde der Generalized Anxiety

Disorder 7 (GAD-7, siehe 2.5.4) (Spitzer et al. 2006) und das State-Trait Angst Inventar (STAI, siehe 2.5.5) (Spielberger et al. 1970) erhoben.

In jeder Woche wurde ein strukturiertes Gespräch mit einem klinisch erfahrenen Psychologen durchgeführt, um den Schweregrad der Symptomatik unter Therapie im Verlauf der Studiendauer mittels HAM-D zu evaluieren. Zur weiteren Untersuchung neuroendokriner Veränderungen wurde zusätzlich zur Routineblutentnahme wöchentlich ein Blutbild sowie die Stresshormone Cortisol und ACTH bestimmt. Diese Blutentnahmen erfolgten durch medizinisches Personal zwischen 8 und 9 Uhr am Morgen.

## 2.2 Studienteilnehmer

Insgesamt wurden 103 stationäre Patienten (52 Frauen (50,5 %) und 51 Männer (49,5 %)) im Alter von 18 - 81 Jahren (Mittelwert:  $44,85 \pm 14,28$  Standardabweichung) in unsere Studie eingeschlossen und während ihres Aufenthalts gemäß dem unter 2.1. beschriebenen Studiendesigns untersucht.

Die häufigste Hauptdiagnose stellte die schwere Episode einer rezidivierenden depressiven Störung bei insgesamt 67 Patienten (65,0 %) dar, davon 64 Patienten ohne psychotische (62,1 %) und drei Patienten mit psychotischen Symptomen (2,9 %). An zweiter Stelle stand eine schwere depressive Episode einer bipolaren affektiven Störung bei 21 Patienten (20,4 %). Bei insgesamt 15 Patienten wurde eine schwere depressive Episode (14,6 %) diagnostiziert, davon 14 Patienten ohne psychotische (13,6 %) und ein Patient mit psychotischen Symptomen (1,0 %).

## 2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

### Einschlusskriterien:

- Alter  $\geq 18$  Jahre
- Diagnose einer depressiven Episode gemäß ICD-10
- Stationäre Aufnahme unabhängig von Studienteilnahme
- Ausprägung der depressiven Symptomatik mittels HAM-D  $\geq 14$  (21-Item Version)

- Unterschriebene Einwilligungserklärung zur Studie, einschließlich modifizierter Dexamethason-Suppressions-Test

### Ausschlusskriterien:

- Unfähigkeit zur Einwilligung
- Klinisch relevante internistische Erkrankungen (endokrine Erkrankungen, Malignome, akute Entzündungen)
- Schwere neurologische Erkrankung (z.B. Parkinson, dementielle Erkrankung, Hirninfarkt)
- Schizophrene Psychosen
- Schwangere oder stillende Frauen
- Systemische Medikation mit Glukokortikoiden

## **2.4 Ethik**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Julius-Maximilians-Universität Würzburg genehmigt (Nummer 128/15). Die Studienteilnehmer wurden im Vorfeld der Untersuchung mündlich und schriftlich über Ziele, Ablauf und Messverfahren der Untersuchung aufgeklärt. Ohne die schriftliche Einwilligungserklärung des Probanden wurde kein Einschluss in die Studie vorgenommen. Ein Studienabbruch war auch ohne Angabe von Gründen zu jeder Zeit und ohne Einfluss auf die weitere Behandlung möglich.

## **2.5 Messinstrumente zur diagnostischen Einordnung**

### **2.5.1 Hamilton Depression-Rating Skala (HAM-D)**

Zur Beurteilung des Schweregrads der depressiven Episode diente die Hamilton Depressions-Rating Skala (Hamilton 1960), das am häufigsten genutzte Messinstrument zur Quantifizierung einer Depression in der klinischen Forschung (Cusin et al. 2010). Es handelt sich um eine 21 Kategorien umfassende klinische Fremdbeurteilungsskala, die 1960 erstmals von Max Hamilton veröffentlicht wurde. Darüber hinaus existieren zahlreiche Varianten der Skala mit abweichender Anzahl der Kategorien (Williams 2001).

## Material und Methoden

Ein erfahrener Untersucher beurteilt anhand seines klinischen Eindrucks und den Angaben des Patienten in einem 15- bis 20-minütigen Gespräch die Ausprägung innerhalb der letzten 7 Tage. Es werden 10 Items auf einer fünfstufigen Skala (von 0 = keine bis 4 = schweres Symptom), 10 Items auf einer dreistufigen Skala (von 0 = keine bis 2 = schweres Symptom) sowie einem Item auf einer vierstufigen Skala (0 = keine bis 3 = schweres Symptom) bewertet. Folgende Kategorien umfasst die Version mit 21 Items:

Depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidale Gedanken oder Verhalten, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen am Morgen, Arbeit und sonstige Tätigkeit, Depressive Hemmung, Erregung, Angst psychisch, Angst somatisch, Körperliche Symptome – gastrointestinale, Körperliche Symptome – allgemeine, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation/Derealisation, Paranoide Symptome, Zwangssymptome.

Der Schweregrad berechnet sich aus der Summe aller 21 Kategorien. Es existierten keine normierten Cut-Off Werte, folgende wurden von Zimmerman et al. (2013) empfohlen:

- 0 – 7            keine Depression
- 8 – 16          leichte Depression
- 17 – 23        mittelgradige Depression
- $\geq 24$         schwere Depression

In unserer Studie wurde der HAM-D bei allen Patienten bei Aufnahme, Entlassung sowie wöchentlich zur Verlaufsbeurteilung der klinischen Symptomatik erhoben. Wir definierten einen Cut-Off von  $\geq 14$  Punkten entsprechend der Einschlusskriterien ähnlicher Studien (Ising et al. 2009; Menke et al. 2012; Menke et al. 2016). Nur Patienten, die diesen Wert erreichten wurden in die Studie eingeschlossen.

### **2.5.2 Angst/Somatisierungs-Faktor (ASF)**

Zur Klassifizierung des Subtypus *ängstliche Depression* verwendeten wir den Angst/Somatisierungs-Faktor. Dieser wurde in den meisten früheren Studien zur dimensionalen Definition des Krankheitsbildes genutzt (Fava et al. 2004; Fava et al. 2008; Wiethoff et al. 2010; Domschke et al. 2010b). Er wurde aus einer Faktorenanalyse der Hamilton Depression Rating Skala (siehe 2.5.1) von Cleary und Guy (1977) abgeleitet und ergibt sich aus der Summe der sechs folgenden Kategorien:

Angst – psychisch, Angst – somatisch, somatische Symptome – gastrointestinale, somatische Symptome – allgemeine, Hypochondrie, Krankheitseinsicht.

Als Ergebnis erhält man einen Zahlenwert. In Übereinstimmung mit früheren Studien (Fava et al. 2004; Wiethoff et al. 2010) wurden Teilnehmer mit einem Wert  $\geq 7$  Punkten zur Gruppe der *ängstlichen Depression*, Teilnehmer mit einem Wert  $< 7$  Punkten zur Gruppe der *nicht-ängstlichen Depression* zugeordnet.

### **2.5.3 Childhood Trauma Questionnaire – Kurzform (CTQ-SF)**

Die Kurzform des Childhood Trauma Questionnaire ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur retrospektiven Erfassung traumatischer Ereignissen in der Kindheit und Jugend (bis zum 18. Lebensjahr). Auch international wird er zunehmend als Screening-Instrument zur Erhebung derartiger Misshandlung eingesetzt (Gerdner und Allgulander 2009; Paquette et al. 2004), da er innerhalb von 5 Minuten erhoben werden kann und verschiedene Typen von Misshandlungen in der Kindheit erfasst. Dadurch ergibt sich eine breite Einsatzmöglichkeit sowohl in klinischen Populationen als auch in der gesunden Bevölkerung (Bernstein et al. 2003).

Die Originalversion von Bernstein et al. (1994) umfasste 70 Items. Mit dem Ziel einer schnelleren Erhebung und vereinfachten Interpretierbarkeit entstand mittels explorativer Faktorenanalyse die hier verwendete Kurzform mit 28 Items, die auch in deutscher Sprache gut validiert ist (Klinitzke et al. 2012).

Dem Fragebogen vorangestellt ist die Aufforderung die teilweise sehr persönlichen Fragen möglichst ehrlich zu beantworten. Die einzelnen Items bestehen aus einer fünfstufigen Likert-Skala und sind als Aussage bezüglich

Kindheitserfahrungen formuliert. Der Proband soll die Häufigkeit der jeweiligen Traumatisierung einschätzen (von 1 = überhaupt nicht bis 5 = sehr häufig). Die klinischen Skalen des CTQ-SF umfassen Missbrauch (mit den Subskalen emotional, körperlich und sexuell) und Vernachlässigung (mit den Subskalen emotional und körperlich). Diese Subskalen bestehen aus der Summe von jeweils 5 Items. Darüber hinaus existiert eine weitere Subskala bestehend aus der Summe von drei Items, die Bagatellisierungstendenzen und Verleugnung erfasst. Der Gesamtwert jeder Subskala reicht von 5 bis 25 Punkten und kann in vier Schweregrade eingeteilt werden („Nicht/Minimal“, „Gering/Mäßig“, „Mäßig/Schwer“, „Schwer/Extrem“) (Häuser et al. 2011).

Um unsere Probanden bezüglich einer Traumatisierung in der Kindheit zu unterteilen, nutzten wir den Trennwert einer „geringen/mäßigen“ Misshandlung/Vernachlässigung in den einzelnen Subskalen.

### **2.5.4 Generalized Anxiety Disorder-7 Skala (GAD-7)**

Zur Messung des Schweregrads von Symptomen einer komorbiden Angsterkrankung wurde der GAD-7, ein Modul des Patient Health Questionnaire, verwendet. Diese Selbstbeurteilungsskala wurde 2006 von Spitzer in englischer Sprache veröffentlicht. Es gelang ein kurzes, leicht zu erhebendes Screening-Instrument zu entwickeln, um bei Patienten aus der Primärversorgung eine generalisierten Angsterkrankung zu erkennen, sowie deren Schweregrad zu bemessen (Spitzer et al. 2006). Während die Symptomschwere auch in einer Gruppe psychiatrisch erkrankter Patienten verlässlich messbar ist, erscheint der Einsatz als Screening-Instrument aufgrund vieler falsch-positiver Ergebnisse in der Allgemeinbevölkerung nicht sinnvoll (Kertz et al. 2013). Die deutschsprachige Version des Fragebogens nach Übersetzung der amerikanischen Originalversion konnte ebenfalls gut validiert werden (Löwe et al. 2008).

Die Skala besteht aus 7 Fragen bezüglich Beeinträchtigungen des Patienten in den vergangenen zwei Wochen. Sie basieren auf diagnostischen Kriterien des DSM V und ICD-10: Es werden Probleme hinsichtlich Sorgen (z.B. „Unfähigkeit, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren“, „übermäßige Sorgen“) und allgemeine körperliche Anspannung („Schwierigkeiten sich zu entspannen“, „So rastlos zu sein, dass das Stillsitzen schwer fällt“) abgefragt. Die einzelnen Fragen werden vom Patienten in einer

vierstufigen Skala beantwortet. Diese fragt die Häufigkeit der Symptome von „Nie“, „An manchen Tagen“, „An mehr als der Hälfte der Tage“ bis „beinahe jeden Tag“ ab und vergibt einen entsprechenden Punktwert von 0 bis 3. Die einzelnen Punkte werden aufsummiert und ergeben einen Gesamtwert zwischen 0 und 21 Punkten. Bei einem Grenzwert von  $\geq 10$  Punkten kann eine generalisierte Angsterkrankung mit einer Sensitivität von 87 % und Spezifität von 82 % vermutet werden (Spitzer et al. 2006). Der Summenscore eignet sich außerdem zur Beurteilung der Symptomausprägung. Zur Einteilung in Schweregrade werden folgende Grenzwerte von Spitzer und Kollegen (2006) empfohlen:

- $\geq 5$  leicht
- $\geq 10$  mittelgradig
- $\geq 15$  schwer

In unserer Studie verglichen wir die Ausprägung der Schweregrade, sowie den Gesamtwert des GAD-7.

### 2.5.5 State-Trait Angst Inventar (STAI)

Das State-Trait Angst Inventar (STAI) ist die in der klinischen Forschung am häufigsten verwendete Selbstbeurteilungsskala von Angst. Sie zeichnet sich durch eine sehr ökonomische Erhebung und eine unkomplizierte Auswertung aus. Wir verwendeten die deutsche Adaptation des englischen State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger et al. 1970), die 1981 von Laux und Kollegen (1981) veröffentlicht wurde. Der Fragebogen besteht aus zwei voneinander unabhängigen Skalen: Die erste Skala umfasst die Angst als Zustand (*State*), also die aktuelle Ängstlichkeit des Probanden. Die zweite Skala beschreibt Angst als Persönlichkeitsmerkmal (*Trait*) und zeigt stabile individuelle Unterschiede in der Neigung zu Angstreaktionen, sowie Tendenzen Situationen als bedrohlich wahrzunehmen und auf diese mit einer Erhöhung der *State*-Angst zu reagieren. Beide Fragebögen können voneinander unabhängig erhoben und interpretiert werden. Für unsere Studie verwendeten wir nur den *Trait*-Fragebogen.

Der Proband wird aufgefordert 20 Feststellungen zu seiner Person situationsunabhängig dahingehend zu beantworten, wie er sich im Allgemeinen fühlt. 13 der Items sind negativ Richtung Angst formuliert (z.B. „Ich glaube, dass mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen, „Ich neige dazu alles schwer zu nehmen“), die

übrigen 7 sind positiv Richtung Angstfreiheit formuliert (z.B. „Ich bin ruhig und gelassen“, „Ich bin ausgeglichen“) und müssen vor der Auswertung invertiert werden. Zur Beantwortung der einzelnen Feststellungen dient eine vierstufige Skala von „überhaupt nicht“, „ein wenig“, „ziemlich“ bis „sehr“. Die Antworten erhalten 1 - 4 Punkte. Nach Invertierung der positiven Aussagen lässt sich ein Gesamtwert zwischen 20 und 80 Punkten summieren, wobei 20 Punkte „keine Angst“ und 80 Punkte „maximale Angst“ bedeutet.

In dieser Studie nutzten wir den Gesamtwert des STAI-Trait Fragebogens zur Untersuchung, ob Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen hinsichtlich ängstlicher Persönlichkeitsmerkmalen bestehen.

## **2.6 Durchführung des Dexamethason-Suppressions-Tests**

Zur Untersuchung der Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse führten wir einen modifizierten Dexamethason-Suppressions-Test durch (Menke et al. 2012; Menke et al. 2014; Menke et al. 2013; Menke et al. 2016). Zur praktikableren Durchführung im klinischen Alltag erfolgte die erste Blutentnahme bereits um 18:00 Uhr. Der Studienteilnehmer wurde bei der Aufklärung über die Notwendigkeit informiert, zwei Stunden vor Entnahme weder zu rauchen noch einer körperlich anstrengenden Belastung nachzugehen. Darüber hinaus wurde er über die Unbedenklichkeit der einmaligen Einnahme von 1,5 mg des Glukokortikoids Dexamethason aufgeklärt. Neben der Bestimmung der Stress-Hormone Cortisol (1 x 7,5 ml Monovette Serum) und ACTH (1 x 7,5 ml Monovette EDTA) wurde ein Blutbild (1 x 2,7 ml Monovette EDTA) abgenommen. Nach der Blutentnahme erfolgte die orale Einnahme von 1,5 mg Dexamethason (Dexamethason 1,5 mg Jenapharm®). Nach 3 Stunden, in denen die Teilnehmer erneut angehalten wurden auf körperliche Anstrengung und Rauchen zu verzichten, erfolgte um 21:00 Uhr die zweite Blutentnahme: Zur Bestimmung der körpereigenen, negativen Rückkopplung wurden die identischen Parameter erneut gemessen.

## 2.7 Laborchemische Untersuchungen

### 2.7.1 Messung neuroendokriner Parameter

Die Messungen der neuroendokrinen Parameter wurden vom endokrinologischen Labor der Universität Würzburg (Leitung: Prof. Dr. med. M. Fassnacht) durchgeführt. Die Bestimmung von Cortisol erfolgte aus einer Serumprobe, das Ergebnis wird in der Einheit  $\mu\text{g/dl}$  angegeben. Die Bestimmung von ACTH erfolgte aus dem Blutplasma, das Ergebnis wird in der Einheit  $\text{pg/ml}$  angegeben. Zur Messung beider endokrinen Parameter wurden unterschiedliche Chemilumineszenz-Immunoassays (s.u.) durchgeführt. Es wurde jeweils der Immulite 2000, ein automatisches Immunoassay System der Firma Siemens, verwendet (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland).

#### Cortisol:

Zur *in vitro*-Diagnostik von Cortisol wurde ein kompetitiver Festphasen-, Chemilumineszenz-Immunoassay verwendet. Für die Durchführung sind mindestens 10  $\mu\text{l}$  Serum des Patienten notwendig. Das in diesem Assay verwendete Reagenz enthält 11,5 ml alkalische Phosphatase konjugiert mit Cortisol. Zuerst wird eine Polystyrol-Kugel, beschichtet mit polyklonalen Cortisol-Antikörpern des Hasen, in den Reagenzbehälter gegeben. Anschließend wird die Probe mit dem Reagenz und Wasser auf die Polystyrol-Kugel pipettiert. Bei  $37^\circ$  Celsius kommt es zu einer immunologischen Reaktion, bei der das Cortisol des Reagenzes mit dem Cortisol der Probe um die freien Bindungsstellen an der Kugel konkurrieren. Die Menge der gebundenen alkalischen Phosphatase ist somit indirekt proportional zur Cortisolmenge in der Patientenprobe. Im Anschluss wird ungebundenes Material aus dem Reaktionsgefäß ausgewaschen und ein Luminogensubstrat hinzugegeben. Dieses besteht aus Adamantylidioxetanphosphat, das durch an die Kugel gebundenes alkalisches Phosphatasekonjugat dephosphoryliert wird. Das entstandene instabile Anion zerfällt weiter, wodurch Photonen entstehen. Diese Lichtemission wird von einem Photoverstärker gemessen. Im Anschluss folgt die Bestimmung von Cortisol anhand einer gespeicherten Standardkurve. Die untere Nachweisgrenze liegt für diesen Cortisol-Immunoassay bei  $1,0 \mu\text{g/dl}$ .

### ACTH:

Die quantitative Messung von intaktem ACTH wurde mittels eines Festphasen-, sequenzieller Zweischnitt-, Chemilumineszenz-Immunoassays durchgeführt. Dazu sind mindestens 75 µl EDTA-Plasma des Patienten nötig. Das verwendete Reagenz enthält 11,5 ml Proteinpuffer und Serummatrix, sowie 11,5 ml polyklonale ACTH-Kaninchenantikörper mit alkalischer Phosphatase konjugiert. Zu Beginn wird eine Polystyrol-Kugel, beschichtet mit monoklonalen ACTH-Antikörpern der Maus mit der Patientenprobe inkubiert. Es kommt zu einer immunologischen Reaktion zwischen dem Maus-Antikörper und dem C-terminalen Ende des ACTHs. Im Anschluss wird das Reagenz hinzugegeben und es kommt zu einer weiteren Reaktion zwischen dem Kaninchen-Antikörper und dem N-terminalen Ende des ACTHs. Die Probe bildet so einen an die Kugel gebundenen Antikörper-Sandwich-Komplex. Die Menge gebundener alkalischer Phosphatase ist in diesem Fall direkt proportional zur ACTH-Menge in der Patientenprobe. Die auf den Waschzyklus folgende luminogene Reaktion und anschließende Bestimmung der Konzentration entspricht der obigen Beschreibung für Cortisol. Die untere Nachweisgrenze für diesen ACTH-Immunoassay liegt bei 5,0 pg/ml.

### **2.7.2 Messung der Leukozyten-Anzahl**

Die Bestimmung der Leukozyten-Anzahl wurde im Zentrallabor der Universitätsklinik Würzburg (Leitung: Dr. med. U. Steigerwald) durchgeführt. Hierfür wurde die Technik der Durchflusszytometrie verwendet. Sie macht die Analyse und Zählung von Einzelzellen anhand ihrer Größe, Struktur und intrazellulären Zusammensetzung möglich. Das Labor verwendet für diesen Arbeitsschritt den Sysmex XE-5000 (Sysmex Europe GmbH, Norderstedt Deutschland). Die Zählung der Leukozyten findet im WBC/BASO-Kanal statt. Das EDTA-Blut wird mit dem sauren Reagenz Stromatolyser-FB im Verhältnis 1:50 verdünnt. Während die enthaltenen Erythrozyten lysiert werden, kommt es zu einer Schrumpfung der Leukozyten. Anschließend fließen die Zellen nacheinander aufgereiht durch eine dünne Messkammer. Bei diesem Vorgang werden sie von der Seite mit dem monochromatischen Licht eines Lasers bestrahlt. Trifft ein solcher Laserstrahl auf eine Zelle so entsteht Streulicht, das von Photodetektoren nachgewiesen wird. Nach dem erfassten Streuwinkel kann die Zelle hinsichtlich

unterschiedlicher Eigenschaften charakterisiert werden: Das Vorwärtsstreulicht macht Aussagen über die Größe der Zelle. Das Seitwärtsstreulicht gibt die innere Struktur und Komplexität der Zelle wieder. Durch diese beiden Informationen können die Leukozyten zuverlässig von anderen Blutbestandteilen unterschieden und gezählt werden. Die Anzahl der Leukozyten wird im Ergebnisteil in der Einheit / $\mu$ l angegeben.

## 2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde unter Verwendung des Programms „IBM SPSS Statistics“ (Version 24.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois 60606, USA) für Windows durchgeführt. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mithilfe des Programms „Origin Pro 2017“ (Version 9.40, Origin Lab Corp., Northampton, Massachusetts 01060, USA) für Windows.

### Soziodemographische und klinische Charakteristika:

Ein Teil der untersuchten Charakteristika besteht aus kategorialen Variablen, wie zum Beispiel das Geschlecht, der Familienstand oder der höchste erreichte Schulabschluss. Diese werden im Ergebnisteil in absoluten Häufigkeiten und ihrem prozentualen Anteil innerhalb der Gruppe angegeben. Zur Berechnung wurden Kreuztabellen erstellt und im Anschluss der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Dieser ist ein Test auf stochastische Unabhängigkeit zweier Merkmale, beziehungsweise der Homogenität eines Merkmals zwischen zwei Stichproben. Die Nullhypothese lautet: „Der Anteil der Merkmalsausprägung der Variablen ist in beiden Gruppen gleich“. Diese wird geprüft, indem die beobachteten Häufigkeiten mit den erwarteten Häufigkeiten verglichen werden. Als Ergebnis erhält man einen  $p$ -Wert für die asymptotische zweiseitige Signifikanz. Sinkt der  $p$ -Wert unter das definierte Signifikanzniveau kann die Nullhypothese abgelehnt werden. Daraus kann gefolgert werden, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen besteht. Lag eine erwartete Zellhäufigkeit kleiner fünf bei mehr als 20 % der Zellen vor, so wurde der exakte Test nach Fisher verwendet (Backhaus et al. 2016).

Darüber hinaus wurden kontinuierliche Variablen untersucht, wie zum Beispiel das Alter, die Anzahl der Schuljahre oder der Body-Mass-Index (BMI). Diese werden im Ergebnisteil mit ihrem Mittelwert (MW) und ihrer Standardabweichung (SD)

## Material und Methoden

angegeben. Zur Berechnung auf Unterschiede in beiden Patientengruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Es handelt sich um einen nicht-parametrischen Test, der nur geringe Voraussetzungen an die Messwerte stellt. Er berechnet, ob die zentralen Tendenzen der beiden unabhängigen Stichproben verschieden sind oder die Nullhypothese „Beide Stichproben entstammen derselben Grundgesamtheit“ zutrifft. Hierfür werden die Messwerte durch Ränge ersetzt und entsprechend der Größe aufgereiht. Der Mann-Whitney-U-Test rechnet also nur mit der Rangordnung der Messwerte, während er die Intervalle der Messwerte untereinander nicht berücksichtigt. Es wird eine Rangsumme und daraus der mittlere Rang beider Gruppen berechnet und eine zweiseitige asymptotische Signifikanz ausgegeben. Liegt diese unter dem definierten Signifikanzniveau, kann die Nullhypothese abgelehnt werden und es kann von einem statistisch signifikanten Unterschied ausgegangen werden (Brosius 2013).

### Psychometrische Auswertung:

Bei Fragebögen, für deren Auswertung eine Gesamtsumme relevant war, führten wir zunächst einen Test auf Normalverteilung durch (HAM-D, GAD-7, STAI). Nützlich hierfür ist der Shapiro-Wilk-Test oder der Kolmogorov-Smirnov-Test. Die Nullhypothese beider Tests lautet, dass die Werte der untersuchten Variable in der Grundgesamtheit normalverteilt ist. Durch Signifikanztests wird eine Wahrscheinlichkeit berechnet, die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen. Wird der Test nicht statistisch signifikant, kann von einer Normalverteilung der Werte ausgegangen werden. In diesem Fall wurde der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet, um die Mittelwerte unserer beiden Gruppen zu vergleichen. Er überprüft inwieweit sich Unterschiede in der Stichprobe auf die Grundgesamtheit übertragen lassen. Die Nullhypothese lautet, dass es keinen Unterschied zwischen den beiden betrachteten Gruppen gibt. Bei der Auswertung werden allerdings zwei unterschiedliche T-Tests ausgegeben. Vor seiner Interpretation muss geprüft werden, ob sich die Varianzen der betrachteten Variablen in beiden Gruppen unterscheiden. Hierfür kann der Levene-Test der Varianzgleichheit verwendet werden. Dessen Nullhypothese besagt, dass die Varianzen der untersuchten Variablen in der Grundgesamtheit gleich groß sind. Ergibt der Levene-Test einen Signifikanzwert oberhalb der definierten Irrtumswahrscheinlichkeit kann von Varianzhomogenität ausgegangen werden und das

Ergebnis des T-Tests in der entsprechenden Spalte abgelesen werden. Ist der  $p$ -Wert des T-Tests unterhalb des Signifikanzniveaus, kann die Nullhypothese des T-Test abgelehnt und ein Unterschied der Mittelwerte in der Grundgesamtheit angenommen werden (Brosius 2013).

Die 21 Items der Hamilton Depression Rating Skala wurden aufsummiert und die Mittelwerte der beiden Patientengruppen mittels T-Test verglichen. Um eine Verzerrung des Schweregrads durch den Angst/Somatisierungs-Faktor (ASF) auszuschließen, wurde zusätzlich ein Wert ohne die im ASF enthaltenen Items berechnet. Um den Verlauf der Symptomatik über die Studiendauer beurteilen zu können, wurde eine Varianzanalyse (GLM) mit Messwiederholungen durchgeführt. Der Summenscore des HAM-D ohne den ASF stellte die abhängige Variable dar. Der Patientenstatus wurde als unabhängige Variable verwendet. Als Kovariaten ergänzten das Alter und das Geschlecht der Studienteilnehmer die Berechnungen. Zusätzlich führten wir diese Berechnung unter Berücksichtigung eines sexuellen Missbrauchs in der Kindheit durch. Diese Einteilung entspricht im Ergebnisteil dem kombinierten Patientenstatus.

Das therapeutische Ansprechen wurde mit einer Reduktion des Gesamtwertes im HAM-D von  $\geq 50\%$  in Woche 4 definiert. Als Grenzwert für eine klinische Remission legten wir einen Wert im HAM-D von  $\leq 10$  Punkten in Woche 4 fest (Ising et al. 2009). Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens beider klinischen Ergebnisse verglichen wir mithilfe von Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Test in beiden Patientengruppen.

Die Mittelwerte der Gesamtsummen des STAI und des GAD-7 wurden mittels T-Test auf Unterschiede untersucht. Zusätzlich berechneten wir eine kategoriale Variable zur Differenzierung der Schweregradausprägung des GAD-7. Die Häufigkeiten der Schweregrade verglichen wir mittels Kreuztabellen und Chi-Quadrat Test auf Unterschiede in unseren beiden Gruppen.

Für die Auswertung des CTQ-SF summierten wir die einzelnen Items innerhalb der Subskala und definierten eine Traumatisierung nach Häuser et al. (2011) ab einem Grenzwert einer „geringen/mäßigen“ Misshandlung beziehungsweise Vernachlässigung. Mittels einzelner Kreuztabellen für jede Subskala untersuchten wir Unterschiede in der Häufigkeit einer jeweiligen Traumatisierung. Zusätzlich verglichen wir die Anzahl

## Material und Methoden

gleichzeitig erfahrener Traumatisierungen. Mittels Chi-Quadrat-Test prüften wir, ob diese Unterschiede auch auf die Grundgesamtheit zutreffen.

### Pharmakologische Behandlung:

In dieser Studie wurde die Behandlung innerhalb eines naturalistischen Rahmens durchgeführt. Klinisch erfahrene Ärzte wählten die medikamentöse Behandlung für jeden Studienteilnehmer individuell aus. Um zu verhindern, dass Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse oder des therapeutischen Ansprechens auf der Auswahl der eingesetzten Psychopharmaka beruhen, betrachteten wir die Verteilung der eingesetzten Medikamente. Im Ergebnisteil sind die absoluten Häufigkeiten und der prozentuale Anteil innerhalb der Patientengruppe angegeben. Wir verwendeten einzelne Kreuztabellen für jede Medikamentenklasse und untersuchten mittels Chi-Quadrat-Test, beziehungsweise exaktem Test nach Fisher, ob Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen bestanden. Dies wurde für die beiden Zeitpunkte des modifizierten Dexamethason-Suppressions-Tests einzeln und ausschließlich bei Patienten, die am mDST teilnahmen, durchgeführt.

### Neuroendokrine Veränderungen:

Zur Untersuchung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse betrachteten wir den modifizierten Dexamethason-Suppressions-Test. Die Auswertungen erfolgten mittels multivariater Varianzanalysen. Da die gleichen Probanden in aufeinanderfolgenden Zeitphasen untersucht wurden, handelte es sich um eine Varianzanalyse (GLM) mit Messwiederholung. Zur detaillierteren Beurteilung möglicher Unterschiede führten wir zusätzlich univariate Varianzanalysen zu den einzelnen Zeitpunkten 18:00 Uhr und 21:00 Uhr durch. Als zweistufiger Innersubjektfaktor wurde die Zeit definiert, unsere beiden Messungen um 18:00 Uhr und 21:00 Uhr bildeten also den Messwiederholungsfaktor ab. Die entscheidenden Parameter des mDST stellten die Plasmakonzentrationen der Stresshormone Cortisol und ACTH sowie die Anzahl der Leukozyten dar. Diese wurden in unserem Modell als abhängige Variablen verwendet. Als Kovariaten wurden das Geschlecht, das Alter, der Body-Mass-Index (BMI) und der Raucherstatus in das Modell eingeschlossen. Um zu prüfen worauf die Veränderungen nach Therapie zurückzuführen sind, wurde in Woche

4 zusätzlich die Kovariate *Response* hinzugefügt. Von diesen erklärenden Variablen ist ein potentieller Effekt auf den Dexamethason-Suppressions-Test zu erwarten (Weiner 1989; Menke et al. 2012; Tyrka et al. 2012; Direk et al. 2016). Wir untersuchten die Funktion der Stress-Achse hinsichtlich unterschiedlicher Gruppierungsvariablen, beziehungsweise Zwischensubjektfaktoren: Zu Beginn stellte der Patientenstatus (*ängstliche Depression/nicht-ängstliche Depression*) die unabhängige Variable dar. Um mögliche Veränderungen der HPA-Achse im Hinblick auf das therapeutische Ansprechen zu untersuchen, wurde in einer weiteren Analyse die Suppression getrennt nach Therapieansprechen (*Responder/Non-Responder*) beurteilt. Im nächsten Schritt wurde das Modell zusätzlich zum Patientenstatus um die Traumatisierung (sexuelle Misshandlung/keine sexuelle Misshandlung) als weitere unabhängige Variable erweitert.

Ebenfalls mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung überprüften wir den Verlauf der morgendlichen Konzentrationen beider Stresshormone und der Leukozyten-Anzahl über den gesamten Studienzeitraum. Hierfür wurde allerdings ein vierstufiger Innersubjektfaktor verwendet, in dem sich die wöchentlichen Blutentnahmen widerspiegeln. Die ausgewählten Kovariaten und die Zwischensubjektfaktoren entsprachen denen des modifizierten Dexamethason-Suppressions-Tests. Patienten, bei denen am Vorabend der morgendlichen Blutentnahme der mDST durchgeführt worden war, wurden von den Analysen ausgeschlossen.

Mit diesen Modellen überprüften wir zum einen, ob es über die Zeit zu einer signifikanten Veränderung innerhalb einer Versuchsperson gekommen ist (Haupteffekt des Messwiederholungsfaktors). Zum anderen untersuchten wir, ob die Zwischensubjektfaktoren (Patientenstatus, Traumatisierung) einen direkten Haupteffekt auf die abhängigen Variablen (Cortisol, ACTH, Leukozyten) haben. Darüber hinaus wurde betrachtet, ob es zu Interaktionseffekten der Zwischensubjektfaktoren mit der Zeit oder der Zwischensubjektfaktoren untereinander kommt.

Bei der Varianzanalyse (GLM) mit Messwiederholungen muss die Sphärizität erfüllt sein. Dies bedeutet, dass die Varianzen der Differenzen zwischen jeweils zwei Messzeitpunkten homogen sein müssen. Diese Bedingung kann mithilfe des Mauchly-Tests auf Sphärizität überprüft werden. Seine Nullhypothese lautet, dass alle Varianzen der Differenzen zwischen den Faktorstufen gleich sind. Dies war ausschließlich bei

## Material und Methoden

dem vierstufigen Messwiederholungsfaktor relevant. Ein signifikantes Ergebnis bedeutet also eine Ablehnung der Sphärizität, da sich die Varianzen der Differenzen signifikant unterscheiden. In diesem Fall wurde eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser angewandt (Rasch et al. 2006).

Als Signifikanzniveau für die durchgeführten Berechnungen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Soziodemographische Charakteristika

In unsere Studie wurden insgesamt 103 stationär behandelte Patienten eingeschlossen. Mittels des Angst/Somatisierungs-Faktors (ASF) konnten 55 Patienten der Gruppe *ängstliche Depression* (53,4 %) und 48 Patienten der Gruppe *nicht-ängstliche Depression* (46,6 %) zugeordnet werden. Abbildung 2 zeigt die Häufigkeit von Angstsymptomen mittels ASF unter allen Studienteilnehmern. Dies stellte in den weiteren Auswertungen den Patientenstatus dar.

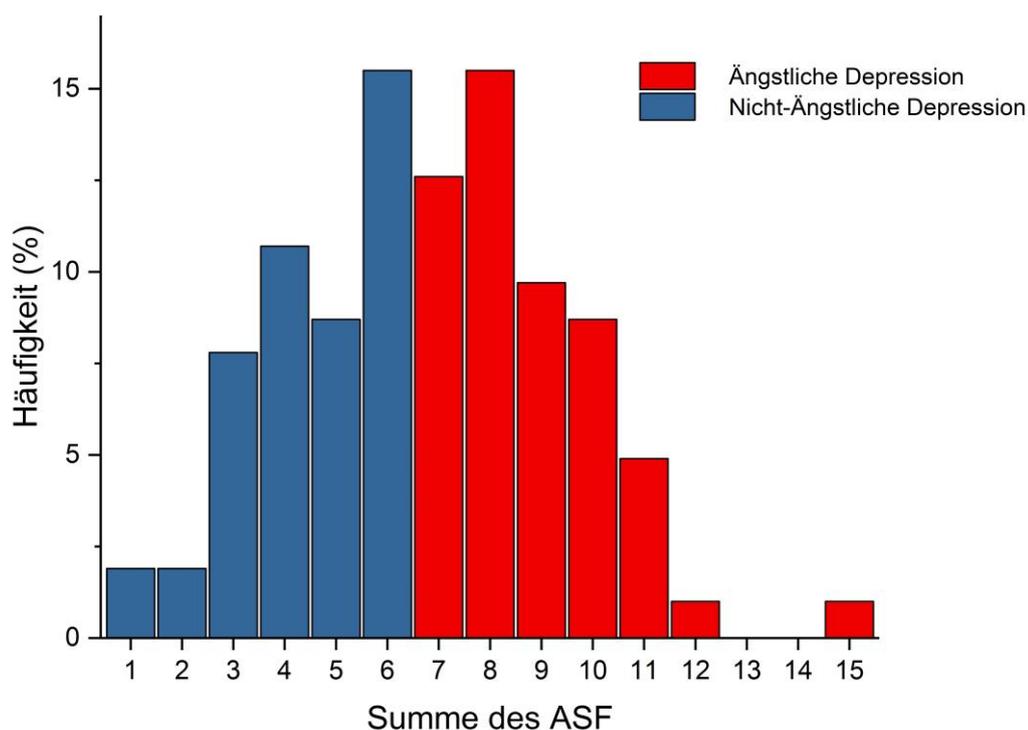


Abbildung 2: Verteilung des Summenwertes des Angst/Somatisierungs-Faktors (ASF) und Zuordnung einer *ängstlichen* und *nicht-ängstlichen Depression* (N=103).

Die Gruppen unterschieden sich bezüglich soziodemographischer Charakteristika signifikant lediglich hinsichtlich des Geschlechts,  $X^2(1, N = 103) = 4,27, p = 0,039$ . Bei der *ängstlichen Depression* stellten die Frauen mit 60 % die Mehrheit dar, das gegenteilige Bild zeigte sich bei der *nicht-ängstlichen Depression*. Die Patienten mit

## Ergebnisse

einer *ängstlichen Depression* waren im Durchschnitt über 5 Jahre älter ( $U = 1044,5$ ,  $p = 0,068$ ). In dieser Gruppe war der Anteil berufstätiger Patienten geringer, während ein größerer Anteil (vorzeitig) berentet war,  $X^2(2, N = 103) = 5,70$ ,  $p = 0,058$ ). Allerdings waren diese Unterschiede nicht signifikant. Über diese und weitere soziodemographischen Aspekte informiert Tabelle 1.

Tabelle 1: Soziodemographische Merkmale aller Studienteilnehmer ( $N = 103$ ).  $N$  = Anzahl,  $MW$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung, % = prozentualer Anteil innerhalb der Patientengruppe; bei nominalskalierten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. Exakter Test nach Fisher verwendet, bei metrischer Skalierung der Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

<b>Merkmal</b>	<b><i>ängstliche Depression</i> (<math>N = 55</math>)</b>	<b><i>nicht-ängstliche Depression</i> (<math>N = 48</math>)</b>	<b><i>p</i> Wert</b>
<b>Geschlecht</b>			
<b>Frauen <math>N</math> (%)</b>	33 (60,0)	19 (39,6)	0,039
<b>Männer <math>N</math> (%)</b>	22 (40,0)	29 (60,4)	
<b>Alter (in Jahren) <math>MW</math> (<math>\pm SD</math>)</b>	47,36 ( $\pm 14,12$ )	41,98 ( $\pm 14,05$ )	0,068
<b>Familienstand</b>			
<b>Verheiratet <math>N</math> (%)</b>	28 (50,9)	20 (41,7)	
<b>Ledig <math>N</math> (%)</b>	13 (23,6)	17 (35,4)	0,451
<b>Geschieden/getrennt <math>N</math> (%)</b>	9 (16,4)	5 (10,4)	
<b>Feste Partnerschaft <math>N</math> (%)</b>	5 (9,1)	6 (12,5)	
<b>Dauer der Schulbildung (in Jahren) <math>MW</math> (<math>\pm SD</math>)</b>	10,91 (2,05)	11,60 ( $\pm 2,18$ )	0,107
<b>Höchster Schulabschluss</b>			
<b>ohne Schulabschluss <math>N</math> (%)</b>	1 (1,8)	0 (0,0)	
<b>Hauptschulabschluss <math>N</math> (%)</b>	22 (40,0)	10 (20,8)	0,132
<b>Mittlere Reife <math>N</math> (%)</b>	16 (29,1)	20 (41,7)	
<b>Abitur <math>N</math> (%)</b>	16 (29,1)	18 (37,5)	
<b>Beruf</b>			
<b>Berufstätig <math>N</math> (%)</b>	31 (56,4)	36 (75,0)	0,058
<b>arbeitslos <math>N</math> (%)</b>	10 (18,2)	8 (16,7)	
<b>(vorzeitig) berentet <math>N</math> (%)</b>	14 (25,5)	4 (8,3)	
<b>Body-Mass-Index (kg/m<sup>2</sup>) <math>MW</math> (<math>\pm SD</math>)</b>	29,07 ( $\pm 9,18$ )	28,33 ( $\pm 6,42$ )	0,658
<b>Raucher <math>N</math> (%)</b>	20 (36,4)	20 (41,7)	0,582

### 3.2 Klinische Charakteristika

Tabelle 2 legt Unterschiede hinsichtlich der individuellen Erkrankung der Studienteilnehmer in Abhängigkeit des Patientenstatus dar.

Tabelle 2: Klinische Charakteristika aller Studienteilnehmer ( $N = 103$ ).  $N$  = Anzahl,  $MW$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung, % = prozentualer Anteil innerhalb der Patientengruppe; bei nominalskalierten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. Exakter Test nach Fisher verwendet, bei metrischer Skalierung der Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

<b>Merkmal</b>	<b>ängstliche Depression (<math>N=55</math>)</b>	<b>nicht- ängstliche Depression (<math>N=48</math>)</b>	<b><math>p</math> Wert</b>
<b>Alter bei Erstepisode (in Jahren) <math>MW (\pm SD)</math></b>	30,70 ( $\pm 13,77$ )	31,44 ( $\pm 14,61$ )	0,900
<b>Anzahl depressiver Episoden <math>MW (\pm SD)</math></b>	9,47 ( $\pm 12,21$ )	4,50 ( $\pm 5,37$ )	0,023
<b>Anzahl bisheriger stat.-psychiatr. Krankenhausaufenthalte <math>MW (\pm SD)</math></b>	1,87 ( $\pm 2,075$ )	1,94 ( $\pm 3,66$ )	0,233
<b>Suizidversuche in der Anamnese <math>N</math> (%)</b>	22 (40,7)	11 (22,9)	0,055
<b>Gesamtdauer der Erkrankung (in Jahren) <math>MW (\pm SD)</math></b>	15,80 ( $\pm 12,73$ )	10,29 ( $\pm 8,65$ )	0,042
<b>Bipolare Erkrankung <math>N</math> (%)</b>	8 (14,5)	13 (27,1)	0,115
<b>Nebendiagnose Angsterkrankung</b>			
<b>Soziale Phobie <math>N</math> (%)</b>	2 (3,6)	2 (4,2)	0,889
<b>Generalisierte Angsterkrankung <math>N</math> (%)</b>	2 (3,6)	0 (0,0)	0,182
<b>Posttraumatische Belastungsstörung <math>N</math> (%)</b>	3 (5,5)	0 (0,0)	0,101
<b>Familienanamnese für psychiatr. Erkrankung <math>N</math> (%)</b>	51 (92,7)	31 (64,6)	< 0,001
<b>Familienanamnese für Depression <math>N</math> (%)</b>	43 (79,6)	27 (57,4)	0,016

Studienteilnehmer mit einer *ängstlichen Depression* erlitten mehr als doppelt so viele depressive Episoden (9,47 vs. 4,50) im Laufe ihrer bisherigen Erkrankung ( $U = 784,5, p = 0,023$ ). Auch die Gesamtdauer der Erkrankung unterschied sich in einer Differenz von über 5 Jahren signifikant zwischen den beiden Patientengruppen ( $U = 973, p = 0,042$ ). Patienten mit einer *ängstlichen Depression* berichteten fast doppelt so häufig von früheren Suizidversuchen (40,7 % vs. 22,9 %). Der Chi-Quadrat-Test zeigte für diese Beobachtung einen statistischen Trend,  $X^2 (1, N = 102) = 3,69, p = 0,055$ .

Beide Gruppen unterschieden sich hinsichtlich einer positiven Familienanamnese für psychische Erkrankungen,  $X^2 (1, N = 103) = 12,51, p < 0,001$ . Von einer *ängstlichen Depression* Betroffene zeigten eine erhöhte Rate psychisch erkrankter Familienangehöriger (92,7 % vs. 64,6 %). Patienten dieser Gruppe hatten vermehrt erstgradige Verwandte, die an einer depressiven Erkrankung leiden,  $X^2 (1, N = 101) = 5,81, p = 0,016$ .

### 3.3 Psychopharmakologische Behandlung

Eine detaillierte Beschreibung der medikamentösen Therapie in Studienwoche 1 legt Tabelle 3 dar. Zur antidepressiven Therapie wurden in beiden Gruppen am häufigsten kombinierte Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRIs) eingesetzt (56,0 % und 56,5 %). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der psychopharmakologischen Behandlung einer *ängstlichen* und einer *nicht-ängstlichen Depression*. Eine anxiolytische Therapie mit Benzodiazepinen wurde in beiden Patientengruppen gleich häufig durchgeführt (38,0 % vs. 37,0 %).

## Ergebnisse

Tabelle 3: Medikamentöse Therapie der Teilnehmer am modifizierten Dexamethason-Suppression-Test in Woche 1 ( $N=96$ );  $N$  = Anzahl, in Klammern ist der prozentuale Anteil innerhalb der Patientengruppe angegeben. Es wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. Exakter Test nach Fisher durchgeführt.

<b>Medikament</b>	<b>ängstliche Depression (<math>N=50</math>)</b>	<b>nicht-ängstliche Depression (<math>N=46</math>)</b>	<b><math>p</math> Wert</b>
<b>SSRI <math>N</math> (%)</b>	12 (24,0)	11 (23,9)	0,992
<b>SNRI <math>N</math> (%)</b>	28 (56,0)	26 (56,5)	0,959
<b>TCA <math>N</math> (%)</b>	13 (26,0)	10 (21,7)	0,623
<b>NDRI <math>N</math> (%)</b>	3 (6,0)	5 (10,9)	0,474
<b>NaSSA <math>N</math> (%)</b>	20 (40,0)	11 (23,9)	0,092
<b>MAO-I <math>N</math> (%)</b>	1 (2,0)	0 (0,0)	>0,999
<b>MRA <math>N</math> (%)</b>	2 (4,0)	5 (10,9)	0,254
<b>Tianeptin <math>N</math> (%)</b>	1 (2,0)	1 (2,2)	>0,999
<b>Lithium <math>N</math> (%)</b>	5 (19,0)	8 (17,4)	0,290
<b>Antipsychotika <math>N</math> (%)</b>	28 (56,0)	24 (52,2)	0,707
<b>Antiepileptika <math>N</math> (%)</b>	9 (18,0)	8 (17,4)	0,938
<b>Benzodiazepine <math>N</math> (%)</b>	19 (38,0)	17 (37,0)	0,916
<b>Hypnotika <math>N</math> (%)</b>	2 (4,0)	2 (4,3)	>0,999
<b>Psychostimulantien <math>N</math> (%)</b>	1 (2,0)	1 (2,2)	>0,999

Eine genaue Darstellung verwendeter Psychopharmaka zum Zeitpunkt des zweiten mDSTs in Woche 4 liefert Tabelle 4. Es zeigte sich ein statistischer Trend der häufigeren Verwendung eines Melatonin-Rezeptor-Agonisten (MRA) (Exakter Test nach Fisher,  $p = 0,088$ ). Analog zum Studienbeginn ergaben sich keine weiteren Unterschiede in der antidepressiven oder anxiolytischen Therapie.

## Ergebnisse

Tabelle 4: Medikamentöse Therapie der Teilnehmer am modifizierten Dexamethason-Suppression-Test in Woche 4 ( $N = 73$ );  $N =$  Anzahl, in Klammern ist der prozentuale Anteil innerhalb der Patientengruppe angegeben. Es wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. Exakter Test nach Fisher durchgeführt.

<b>Medikament</b>	<b><i>ängstliche Depression</i> (<math>N=40</math>)</b>	<b><i>nicht-ängstliche Depression</i> (<math>N=33</math>)</b>	<b><i>p Wert</i></b>
<b>SSRI <math>N</math> (%)</b>	12 (30,0)	9 (27,3)	0,798
<b>SNRI <math>N</math> (%)</b>	22 (55,0)	21 (63,6)	0,455
<b>TCA <math>N</math> (%)</b>	14 (35,0)	11 (33,3)	0,881
<b>NDRI <math>N</math> (%)</b>	1 (2,5)	2 (6,1)	0,586
<b>NaSSA <math>N</math> (%)</b>	9 (22,5)	6 (18,2)	0,650
<b>MAO-I <math>N</math> (%)</b>	1 (2,5)	0 (0,0)	>0,999
<b>MRA <math>N</math> (%)</b>	0 (0,0)	3 (9,1)	0,088
<b>Tianeptin <math>N</math> (%)</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	-
<b>Lithium <math>N</math> (%)</b>	8 (20,0)	9 (27,3)	0,464
<b>Antipsychotika <math>N</math> (%)</b>	31 (77,5)	20 (60,6)	0,117
<b>Antiepileptika <math>N</math> (%)</b>	9 (22,5)	7 (21,2)	0,895
<b>Benzodiazepine <math>N</math> (%)</b>	8 (20,0)	8 (24,2)	0,663
<b>Hypnotika <math>N</math> (%)</b>	0 (0,0)	1 (3,0)	0,452
<b>Psychostimulantien <math>N</math> (%)</b>	3 (7,5)	2 (6,1)	>0,999

### 3.4 Psychometrische Auswertung

Bei Studieneinschluss lag der HAM-D-Gesamtwert aller Studienteilnehmer bei  $25,99 \pm 6,54$  Punkten. Patienten mit einer *ängstlichen Depression* hatten im Durchschnitt höhere Werte ( $29,67 \pm 5,35$  Punkte) als Patienten mit einer *nicht-ängstlichen Depression* ( $21,77 \pm 5,10$  Punkte). Dieser Zusammenhang erwies sich als statistisch signifikant,  $t(101) = -7,64$ ,  $p < 0,001$ . Auch die Mittelwerte des HAM-D ohne die Items des Angst/Somatisierungs-Faktors zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied, in Abhängigkeit vom Patientenstatus (*ängstliche Depression*:  $20,93 \pm 4,81$  Punkte vs. *nicht-ängstliche Depression*:  $17,29 \pm 4,61$  Punkte),  $t(101) = -3,90$ ,  $p < 0,001$ .

Unter Patienten, bei denen der zweite modifizierte Dexamethason-Suppressions-Test in Woche 4 durchgeführt wurde, zeigte sich zu diesem Zeitpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied des HAM-D in Abhängigkeit vom Patientenstatus, sowohl mit

## Ergebnisse

als auch ohne Berücksichtigung des ASF,  $t(73) = -1,53$ ,  $p = 0,132$  beziehungsweise  $t(73) = 0,85$ ,  $p = 0,400$ . Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test zeigten keinen Zusammenhang zwischen Patientenstatus und *Response* in Woche 4,  $X^2(1, N = 103) = 0,02$ ,  $p = 0,884$ . Eine Remission zeigte sich in Woche 4 bei der *ängstlichen Depression* (23,6 %) seltener als bei der *nicht-ängstlichen Depression* (37,5 %). Dieser Unterschied stellte sich nicht als statistisch signifikant heraus,  $X^2(1, N = 103) = 2,34$ ,  $p = 0,126$ . Tabelle 5 fasst die Unterschiede hinsichtlich der Symptomatik und des Therapieansprechens zusammen.

Tabelle 5: Schweregrad und Therapieansprechen in Woche 1 und Woche 4;  $N$  = Anzahl,  $MW$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung, % = prozentualer Anteil innerhalb der Patientengruppe. Bei nominalskalierten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. Exakter Test nach Fisher verwendet, bei metrischer Skalierung der Variablen der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

<b>Merkmal</b>	<b><i>ängstliche Depression (N=55)</i></b>	<b><i>nicht-ängstliche Depression (N=48)</i></b>	<b><i>p Wert</i></b>
<b>HAM-D Woche 1 <i>MW</i> (<math>\pm SD</math>)</b>	29,67 ( $\pm 5,35$ )	21,77 ( $\pm 5,10$ )	< 0,001
<b>HAM-D Woche 1 ohne ASF <i>MW</i> (<math>\pm SD</math>)</b>	20,93 ( $\pm 4,81$ )	17,29 ( $\pm 4,61$ )	< 0,001
<b><i>Response</i> Woche 4 N (%)</b>	21 (38,2)	19 (39,6)	0,884
<b><i>Remission</i> Woche 4 N (%)</b>	13 (23,6)	18 (37,5)	0,126
<b>Teilnehmer mDST Woche 4</b>	<b>N = 35</b>	<b>N = 40</b>	
<b>HAM-D Woche 4 <i>MW</i> (<math>\pm SD</math>)</b>	13,00 ( $\pm 6,50$ )	10,98 ( $\pm 4,98$ )	0,132
<b>HAM-D Woche 4 ohne ASF <i>MW</i> (<math>\pm SD</math>)</b>	9,29 ( $\pm 4,91$ )	8,43 ( $\pm 3,90$ )	0,400

Abbildung 3 veranschaulicht den Verlauf des HAM-D-Gesamtwertes in Abhängigkeit des Patientenstatus über den Studienzeitraum. Man kann über alle Zeitpunkte höhere Werte in der Gruppe der *ängstlichen Depression* erkennen. Der Rückgang des Schweregrades erscheint in beiden Patientengruppen gleich zu verlaufen.

Bei der Varianzanalyse mit Messwiederholung (GLM) für die wöchentliche Bestimmung des HAM-D erhielten wir einen signifikanten Haupteffekt für den Patientenstatus ( $F_{(1,69)} = 9,531$   $p = 0,003$ ) und die Kovariate Alter ( $F_{(1,69)} = 9,276$   $p =$

## Ergebnisse

0,003). Es zeigte sich keine signifikante Interaktion der Zeit mit dem Patientenstatus ( $F_{(3,207)} = 1,723$   $p = 0,163$ ). Posthoc ergaben sich bei einer univariaten Varianzanalyse für die einzelnen Wochen in Woche 1 ( $F_{(1,99)} = 17,856$   $p < 0,001$ ), Woche 2 ( $F_{(1,95)} = 10,342$   $p = 0,002$ ) und Woche 3 ( $F_{(1,84)} = 4,184$   $p = 0,044$ ) signifikante Haupteffekte für den Patientenstatus. In Woche 4 gab es keinen signifikant Effekt ( $F_{(1,69)} = 2,102$   $p = 0,152$ ).

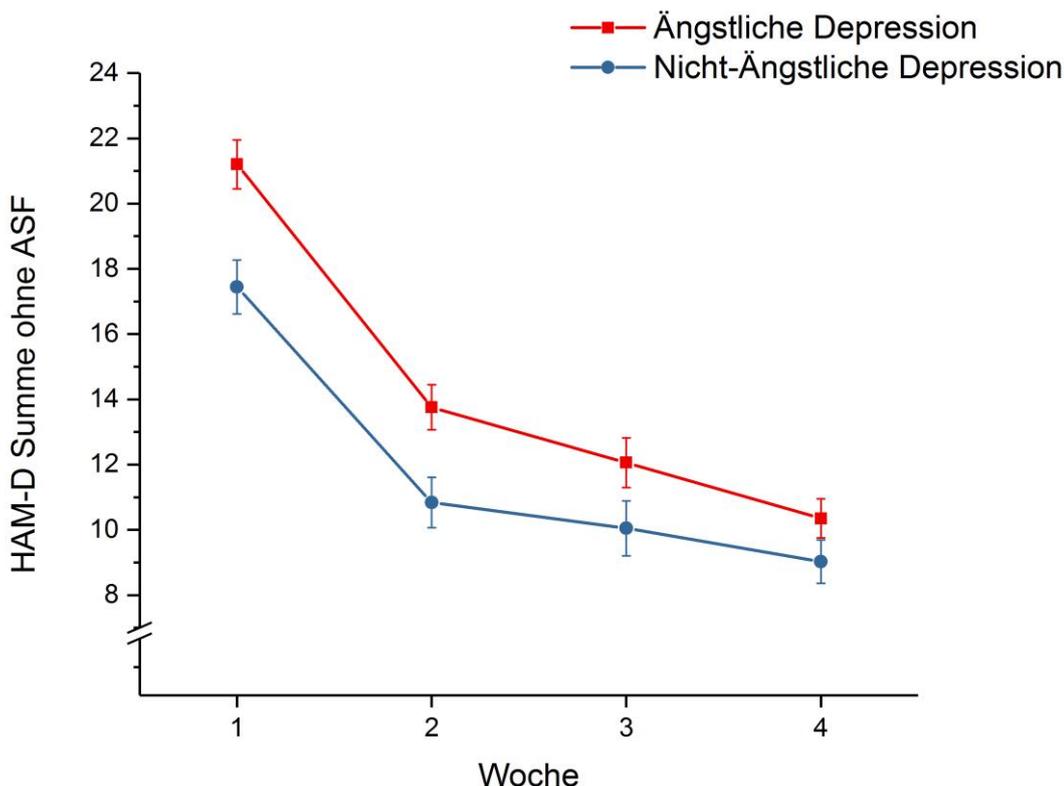


Abbildung 3: Ausprägung des Schweregrads der Depression im Studienverlauf getrennt nach dem Subtypus (N=73). Die Fehlerbalken stellen die Standardfehler dar. Das Modell beinhaltet die Kovariaten Alter und Geschlecht.

In Abbildung 4 ist der Verlauf des HAM-D-Gesamtwertes unter zusätzlicher Berücksichtigung eines sexuellen Missbrauchs über den Studienverlauf dargestellt. Man kann über alle Zeitpunkte höhere Werte in der Gruppe der *ängstlichen Depression* mit Traumatisierung erkennen. Die geringste Ausprägung der Depression zeigte sich in der Gruppe der *nicht-ängstlichen Depression* ohne Traumatisierung.

Bei der Varianzanalyse mit Messwiederholung (GLM) für die wöchentliche Bestimmung des HAM-D erhielten wir einen signifikanten Haupteffekt für den kombinierten Patientenstatus ( $F_{(1,66)} = 4,301$   $p = 0,008$ ) und die Kovariate Alter ( $F_{(1,66)} = 8,494$   $p = 0,005$ ). Es zeigte sich keine signifikante Interaktion der Zeit mit dem

## Ergebnisse

kombinierten Patientenstatus ( $F_{(9,198)} = 0,991$   $p = 0,449$ ). Posthoc ergaben sich bei einer univariaten Varianzanalyse für die einzelnen Wochen in Woche 1 ( $F_{(3,95)} = 6,189$   $p = 0,001$ ), Woche 2 ( $F_{(3,92)} = 4,031$   $p = 0,010$ ) und Woche 3 ( $F_{(3,81)} = 4,084$   $p = 0,009$ ) signifikante Haupteffekte für den kombinierten Patientenstatus. In Woche 4 gab es keinen signifikant Effekt ( $F_{(3,66)} = 1,178$   $p = 0,325$ ).

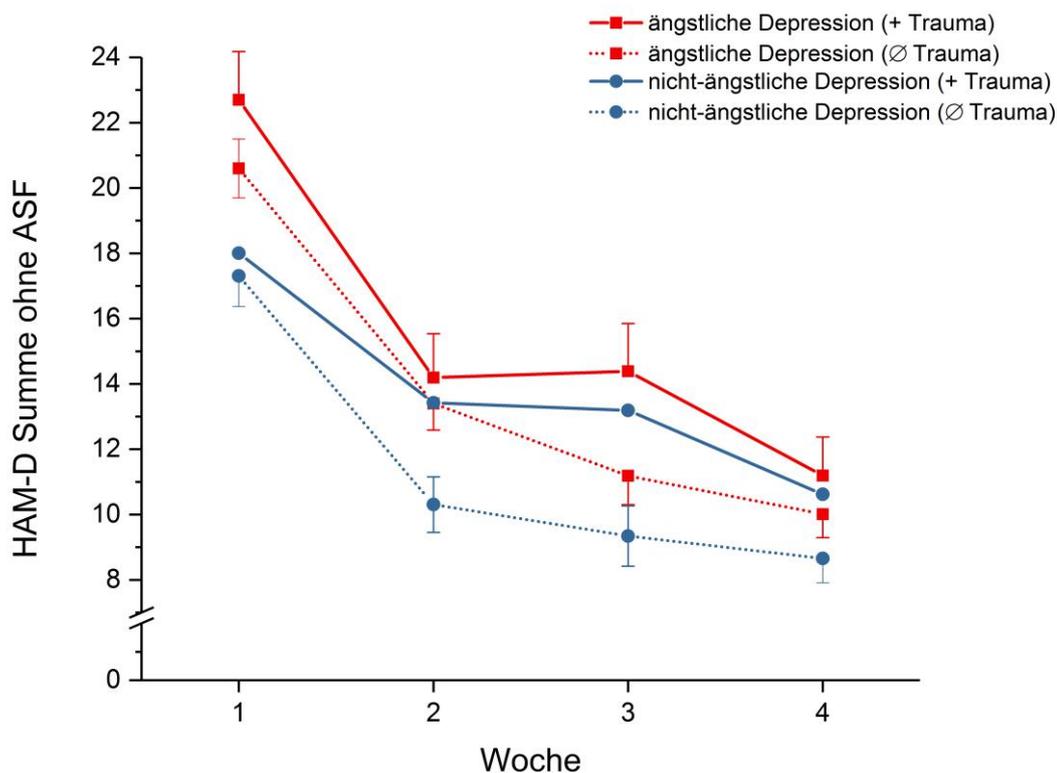


Abbildung 4: Ausprägung des Schweregrads der Depression im Studienverlauf getrennt nach dem Subtypus und sexuellem Missbrauch (N=73). Die Fehlerbalken stellen die Standardfehler dar. Das Modell beinhaltet die Kovariaten Alter und Geschlecht.

Die Auswertungen der Fragebögen zur Objektivierbarkeit der individuellen Angst ergaben keine signifikanten Unterschiede: Weder mittels Generalized Anxiety Disorder 7 - Fragebogens ( $12,40 \pm 4,71$  Punkte vs.  $11,96 \pm 4,13$  Punkte,  $t(99) = 0,495$ ,  $p = 0,622$ ) noch Stait-Trait-Angst-Inventars ( $56,01 \pm 10,47$  Punkte vs.  $56,06 \pm 9,33$  Punkte,  $t(99) = 0,016$ ,  $p = 0,987$ ) ließen sich beide Patientengruppen differenzieren. Tabelle 6 gibt eine übersichtliche Zusammenfassung der psychometrischen Befunde.

## Ergebnisse

Tabelle 6: Ängstliche Eigenschaften und Traumatisierung der Studienteilnehmer ( $N=101$ ).  $N$  = Anzahl,  $MW$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung, % = prozentualer Anteil innerhalb der Patientengruppe. Bei nominalskalierten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. Exakter Test nach Fisher verwendet, bei metrischer Skalierung der Variablen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

<b>Merkmal</b>	<b>ängstliche Depression (<math>N=53</math>)</b>	<b>nicht- ängstliche Depression (<math>N=48</math>)</b>	<b><math>p</math> Wert</b>
<b>STAI Gesamtsumme <math>MW (\pm SD)</math></b>	56,09 ( $\pm 10,47$ )	56,06 ( $\pm 9,33$ )	0,987
<b>GAD-7 Gesamtsumme <math>MW (\pm SD)</math></b>	12,40 ( $\pm 4,71$ )	11,96 ( $\pm 4,13$ )	0,622
<b>GAD-7 Schweregrade</b>			
<b>Minimal <math>N</math> (%)</b>	3 (5,7)	1 (2,1)	0,590
<b>Leicht <math>N</math> (%)</b>	11 (20,8)	10 (20,8)	
<b>Mäßig <math>N</math> (%)</b>	23 (43,4)	26 (54,2)	
<b>Schwer <math>N</math> (%)</b>	16 (30,2)	11 (22,9)	
<b>Childhood Trauma Questionnaire</b>			
<b>Gesamtsumme <math>MW (\pm SD)</math></b>	54,49 ( $\pm 13,27$ )	50,42 ( $\pm 13,73$ )	0,133
<b>Emotionale Misshandlung <math>N</math> (%)</b>	24 (45,3)	21 (43,8)	0,877
<b>Körperliche Misshandlung <math>N</math> (%)</b>	15 (28,3)	10 (20,8)	0,355
<b>Sexueller Missbrauch <math>N</math> (%)</b>	16 (30,2)	8 (16,7)	0,111
<b>Emotionale Vernachlässigung <math>N</math> (%)</b>	41 (77,4)	28 (58,3)	0,040
<b>Körperliche Vernachlässigung <math>N</math> (%)</b>	30 (56,6)	16 (33,3)	0,019

Patienten mit einer *ängstlichen Depression* hatten einen höheren Durchschnittswert der Gesamtsumme des CTQ-SF ( $54,49 \pm 13,27$ ) als Patienten mit einer *nicht-ängstlichen Depression* ( $50,42 \pm 13,73$ ). Der t-Test für diesen Unterschied ergab allerdings keinen statistisch signifikanten Zusammenhang,  $t(99) = -1,52$ ,  $p = 0,133$ . Eine emotionale Vernachlässigung zeigte sich signifikant häufiger bei Patienten mit einer *ängstlichen Depression* (77,4 % vs. 58,3 %),  $X^2(1, N = 101) = 4,21$ ,  $p = 0,040$ . Auch von einer körperliche Vernachlässigung wurde in dieser Gruppe signifikant häufiger berichtet (56,6 % vs. 33,3 %),  $X^2(1, N = 101) = 5,50$ ,  $p = 0,019$ .

Über die Anzahl der gleichzeitig erfahrenen Traumatisierungen in beiden Patientengruppen informiert Tabelle 7. Insgesamt berichteten 79,2 % aller

## Ergebnisse

Studienteilnehmer von mindestens einer Form der Traumatisierung. Patienten mit einer *nicht-ängstlichen Depression* berichteten doppelt so häufig von keiner Form der Misshandlung oder Vernachlässigung als Patienten mit *ängstlicher Depression* (29,2 % vs. 13,2 %),  $X^2(1, N = 101) = 3,895, p = 0,048$ . Das Auftreten von mindestens 3 unterschiedlichen Formen der Traumatisierung in der Kindheit war in der Gruppe der *ängstlichen Depression* signifikant häufiger,  $X^2(1, N = 101) = 4,798, p = 0,028$ . Vergleicht man die Häufigkeit keiner Traumatisierung mit mindestens drei Traumata in der Kindheit, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen  $X^2(1, N = 64) = 5,752, p = 0,016$ .

Tabelle 7: Anzahl der überschrittenen Subskalen einer geringen/mäßigen Traumatisierung der Studienteilnehmer ( $N = 101$ ).  $N$  = Anzahl, in Klammern ist der prozentuale Anteil innerhalb der Patientengruppe angegeben. Es wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. Exakter Test nach Fisher durchgeführt.

Anzahl der Traumatisierungen	<i>ängstliche Depression</i> ( $N=53$ )	<i>nicht-ängstliche Depression</i> ( $N=48$ )	$p$ Wert	
Keine $N$ (%)	7 (13,2)	14 (29,2 %)	0,048	} 0,016
Eine $N$ (%)	14 (26,4)	12 (25,9 %)	0,871	
Zwei $N$ (%)	4 (7,5)	7 (14,6 %)	0,257	
≥ Drei $N$ (%)	28 (52,8)	15 (31,3 %)	0,028	

## 3.5 modifizierter Dexamethason-Suppressions-Test

### 3.5.1 Auswertung nach Subtypus der Erkrankung

In Woche 1 lagen zur Auswertung der Ergebnisse von Cortisol, ACTH und Leukozyten das Datenmaterial von insgesamt 97 Patienten vor. Jeweils 50 Patienten mit *ängstlicher Depression* und 47 Patienten mit *nicht-ängstlicher Depression* wurden untersucht.

## Ergebnisse

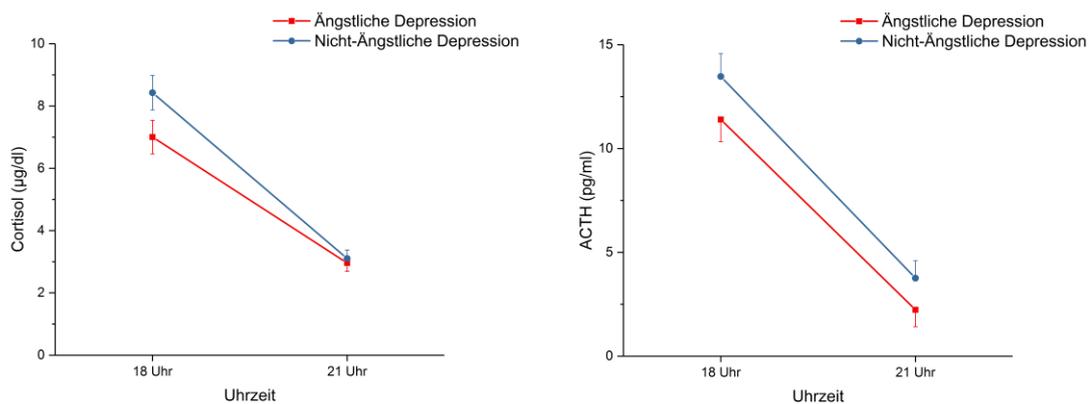


Abbildung 5: Hormonantwort auf den mDST in Woche 1 für Cortisol (links) und ACTH (rechts) bei *ängstlicher* und *nicht-ängstlicher Depression* ( $N=97$ ). Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. In das Modell wurden die Kovariaten Alter, Geschlecht, BMI und Raucherstatus einbezogen.

In Abbildung 5 ist die Hormonantwort von Cortisol und ACTH in Woche 1 auf den modifizierten Dexamethason-Suppressions-Test veranschaulicht. Nach der Gabe von 1,5 mg Dexamethason im Anschluss an die Bestimmung des 18 Uhr Wertes, zeigte sich eine deutliche Suppression von Cortisol und ACTH um 21 Uhr. Man erkennt einen höheren Ausgangswert von Cortisol in der Gruppe der *nicht-ängstlichen Depression* im Vergleich zu Patienten mit einer *ängstlichen Depression*.

In der Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für Cortisol zeigte sich ein signifikanter Effekt des Messwiederholungsfaktors ( $F_{(1,91)} = 9,068$   $p = 0,003$ ) sowie eine signifikante Interaktion der Zeit mit dem Patientenstatus ( $F_{(1,91)} = 4,381$   $p = 0,039$ ). In der univariaten Varianzanalyse ohne Messwiederholungen für Cortisol um 18 Uhr fanden wir posthoc einen Trend für einen Haupteffekt des Patientenstatus ( $F_{(1,91)} = 3,216$   $p = 0,076$ ). Dieser Effekt zeigte sich in der univariaten Varianzanalyse um 21 Uhr nicht.

Die Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für ACTH ergab einen signifikanten Interaktionseffekt der Zeit mit dem Geschlecht ( $F_{(1,91)} = 7,246$   $p = 0,008$ ) und einen Trend für einen Haupteffekt des Body-Mass-Index ( $F_{(1,91)} = 3,052$   $p = 0,084$ ). Bezüglich des Patientenstatus zeigten sich keine signifikanten Effekte.

Abbildung 6 veranschaulicht die Veränderung der Anzahl der Leukozyten nach Gabe von 1,5 mg Dexamethason in Woche 1 und Woche 4. Man erkennt einen verminderten Anstieg der Leukozyten in der Gruppe der *ängstlichen Depression* in beiden Wochen.

## Ergebnisse

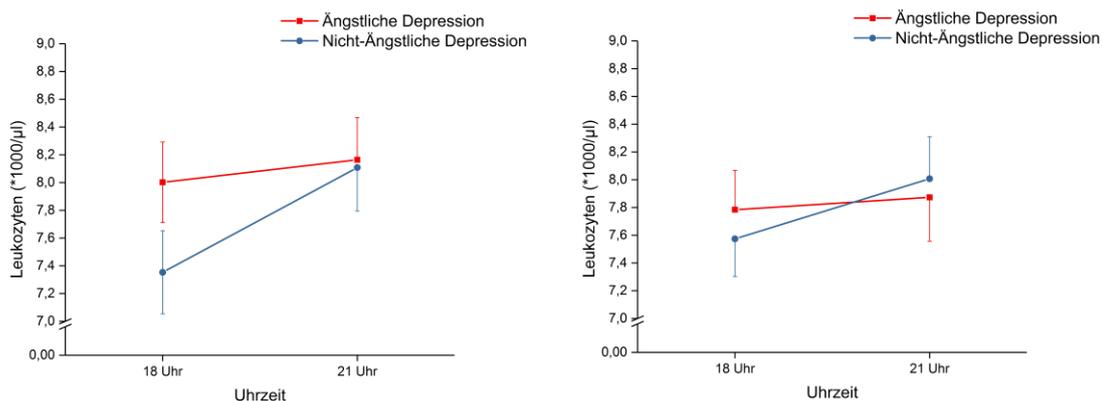


Abbildung 6: Änderung der Anzahl der Leukozyten auf den mDST in Woche 1 (links, N=97) und in Woche 4 (rechts, N=77). Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. In das Modell wurden die Kovariaten Alter, Geschlecht, Response, BMI und Raucherstatus einbezogen.

Die Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für die Leukozyten zeigte einen Haupteffekt für den BMI ( $F_{(1,91)} = 12,492$   $p = 0,001$ ) und eine Tendenz für einen Haupteffekt für das Geschlecht ( $F_{(1,91)} = 3,157$   $p = 0,079$ ). Zusätzlich ergab sich ein Trend für einen Interaktionseffekt der Zeit mit dem Patientenstatus ( $F_{(1,91)} = 3,348$   $p = 0,071$ ) und eine signifikante Interaktion der Zeit mit Alter ( $F_{(1,91)} = 4,772$   $p = 0,032$ ). Die posthoc erfolgten univariaten Varianzanalysen für 18 Uhr und 21 Uhr zeigten keinen signifikanten Effekt für den Patientenstatus.

In Woche 4 trugen die Datensätze von insgesamt 75 Patienten zur Auswertung von Cortisol und ACTH bei. Dabei waren jeweils 35 Patienten aus der Gruppe *ängstliche Depression* und 40 Patienten aus der Gruppe *nicht-ängstliche Depression* verfügbar. Für die Analyse der Leukozyten konnten die Werte von 77 Patienten verwendet werden.

## Ergebnisse

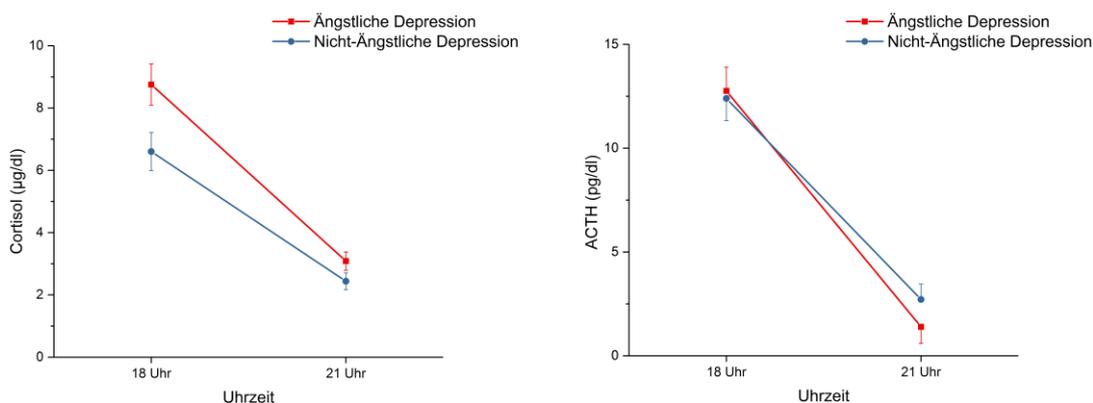


Abbildung 7: Hormonantwort auf den mDST in Woche 4 für Cortisol (links) und ACTH (rechts),  $N=75$ . Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. In das Modell wurden die Kovariaten Alter, Geschlecht, Response, BMI und Raucherstatus einbezogen.

In Abbildung 7 sind die hormonellen Veränderungen von Cortisol und ACTH in Woche 4 auf den mDST dargestellt. Erneut zeigt sich nach Gabe von 1,5 mg Dexamethason eine deutliche Reduktion beider endokrinen Parameter. In dieser Messung erkennt man einen höheren Ausgangswert von Cortisol um 18 Uhr in der Gruppe der *ängstlichen Depression*.

Die Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für Cortisol zeigte einen signifikanten Effekt des Messwiederholungsfaktors ( $F_{(1,68)} = 10,384$   $p = 0,002$ ) und eine signifikante Interaktion der Zeit mit dem Patientenstatus ( $F_{(1,68)} = 4,471$   $p = 0,038$ ) und dem Raucherstatus ( $F_{(1,68)} = 4,336$   $p = 0,041$ ). Darüber hinaus ergab sich ein signifikanter Haupteffekt für den Patientenstatus ( $F_{(1,68)} = 5,000$   $p = 0,029$ ) und den Raucherstatus ( $F_{(1,68)} = 6,823$   $p = 0,011$ ). Die posthoc erfolgte univariate Varianzanalyse für Cortisol um 18 Uhr zeigt einen signifikanten Effekt des Patientenstatus ( $F_{(1,68)} = 5,354$   $p = 0,024$ ) und des Raucherstatus ( $F_{(1,68)} = 6,527$   $p = 0,013$ ). In der univariaten Varianzanalyse um 21 Uhr zeigte sich für diesen Zeitpunkt kein signifikantes Ergebnis.

In der Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für ACTH zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt der Zeit mit dem Geschlecht ( $F_{(1,68)} = 10,205$   $p = 0,002$ ) und ein Haupteffekt des Body-Mass-Index ( $F_{(1,68)} = 4,631$   $p = 0,035$ ). Bezüglich des Patientenstatus ergaben sich keine signifikanten Effekte. Auch posthoc ergaben sich keine signifikanten Effekte weder um 18 noch um 21 Uhr in der univariaten Varianzanalyse für ACTH.

## Ergebnisse

In der Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für die Leukozyten stellten sich keine signifikanten Effekte für den Patientenstatus dar. Es zeigt sich ein signifikanter Haupteffekt für den Raucherstatus ( $F_{(1,70)} = 10,099$   $p = 0,002$ ) sowie ein Trend für den BMI ( $F_{(1,70)} = 3,881$   $p = 0,053$ ) und das Geschlecht ( $F_{(1,70)} = 2,837$   $p = 0,097$ ).

### 3.5.2 Auswertung nach therapeutischen Ansprechen

Aufgrund der therapeutischen Besonderheiten der *ängstlichen Depression* wurden die Berechnungen zusätzlich getrennt nach Ansprechen auf die antidepressive Therapie durchgeführt.

In Woche 1 konnten zur Berechnung von Cortisol die Daten von 40 Patienten, die nach 4 Wochen Therapie die Kriterien eines Therapieansprechens erfüllt haben, als *Responder* und 57 Patienten als *Non-Responder* verwendet werden. Für die Analysen von ACTH und Leukozyten standen die Datensätze von 39 *Respondern* und 58 *Non-Respondern* zur Verfügung.

Abbildung 8 zeigt die Suppression von Cortisol in Abhängigkeit vom Therapieansprechen in Woche 1. Während die Graphen in der Gruppe der *Responder* praktisch identisch verlaufen, zeigt sich der Unterschied des Cortisol-Ausgangswertes zwischen den Patientengruppen bei den *Non-Respondern*.

Für *Responder* zeigten sich in der Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für Cortisol und ACTH keine signifikanten Effekte für den Patientenstatus.

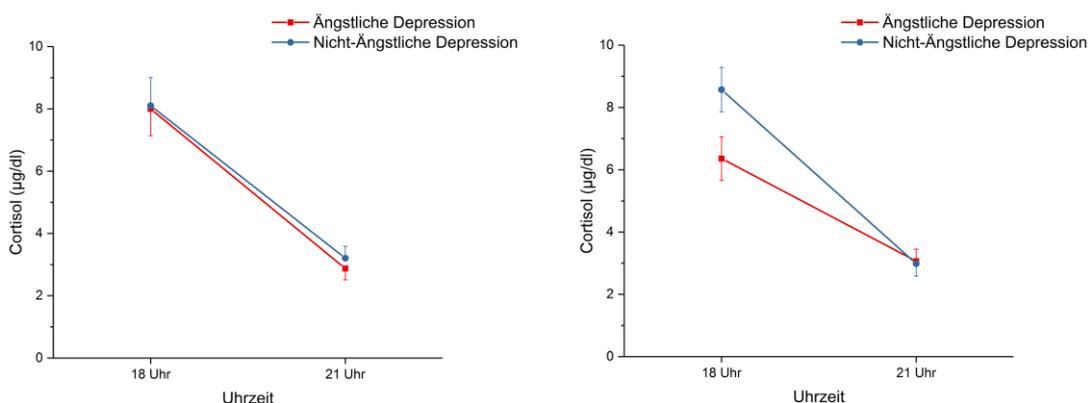


Abbildung 8: Veränderung von Cortisol auf den mDST in Woche 1 für *Responder* (links, N=40) und *Non-Responder* (rechts, N=57). Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. In das Modell wurden die Kovariaten Alter, Geschlecht, BMI und Raucherstatus einbezogen.

## Ergebnisse

Für *Non-Responder* ergab die Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für Cortisol einen signifikanten Interaktionseffekt der Zeit mit dem Patientenstatus ( $F_{(1,51)} = 7,627$   $p = 0,008$ ). In der univariaten Varianzanalyse um 18 Uhr zeigt sich ein signifikanter Effekt für den Patientenstatus ( $F_{(1,51)} = 4,446$   $p = 0,040$ ).

Die Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für ACTH ergab eine signifikante Interaktion der Zeit mit dem Patientenstatus ( $F_{(1,52)} = 4,260$   $p = 0,044$ ). Die univariate Varianzanalyse um 18 Uhr zeigte einen statistischen Trend für den Patientenstatus ( $F_{(1,52)} = 3,538$   $p = 0,066$ ).

In Woche 4 lagen die Cortisol-Daten von 40 *Respondern* und 35 *Non-Respondern* vor. Für die Berechnungen von ACTH konnten die Werte von 38 *Respondern* und 37 *Non-Respondern* verwendet werden. Die Analysen für Leukozyten wurden mithilfe der Datensätze von 40 *Respondern* und 37 *Non-Respondern* durchgeführt.

Abbildung 9 stellt die Suppression von Cortisol in Abhängigkeit vom Therapieansprechen in Woche 4 dar. Lediglich in der Gruppe der *Non-Responder* zeigten sich signifikante Unterschiede in der erneuten Stress-Testung zwischen beiden Patientengruppen.

Für *Responder* zeigte die Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für Cortisol und ACTH keine signifikanten Effekte für den Patientenstatus.

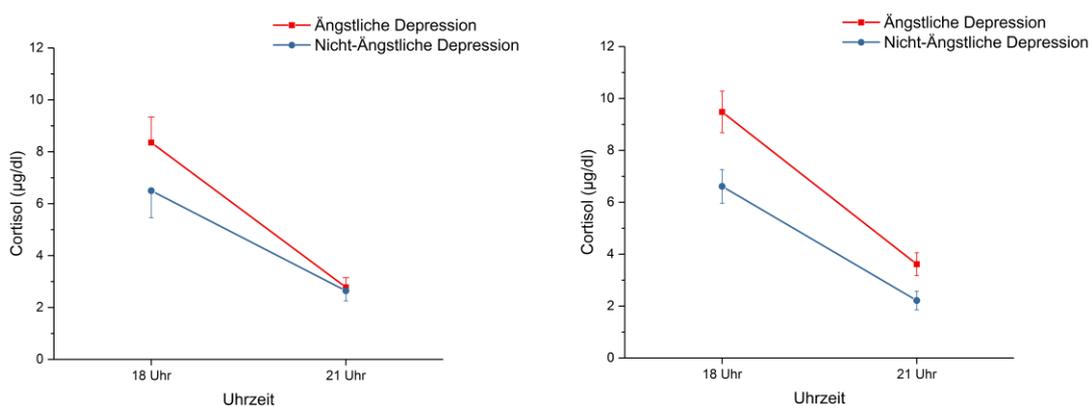


Abbildung 9: Veränderung von Cortisol auf den mDST in Woche 4 für *Responder* (links, N=40) und *Non-Responder* (rechts, N=37). Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. In das Modell wurden die Kovariaten Alter, Geschlecht, BMI und Raucherstatus einbezogen.

Für *Non-Responder* ergab die Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für Cortisol einen Haupteffekt für den Patientenstatus ( $F_{(1,29)} = 8,494$   $p = 0,007$ ). Die univariate Varianzanalyse um 18 Uhr zeigte einen signifikanten Effekt des

## Ergebnisse

Patientenstatus ( $F_{(1,29)} = 7,388$   $p = 0,011$ ). Dieser zeigt sich auch zum Messzeitpunkt 21 Uhr ( $F_{(1,29)} = 5,791$   $p = 0,023$ ).

Die Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für ACTH lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen *ängstlicher* und *nicht-ängstlicher Depression*.

Keinerlei signifikante Effekte zeigten die Varianzanalysen für Messwiederholungen (GLM) für Leukozyten: Weder in Woche 1 noch in Woche 4 ergaben sich Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen in Abhängigkeit des Therapieansprechens.

### 3.5.3 Auswertung nach Traumatisierung

Zur Überprüfung der Fragestellung, ob eine Misshandlung in der Kindheit einen Einfluss auf die HPA-Veränderungen hat, wurde die kategoriale Variable Traumatisierung (sexueller Missbrauch/kein sexueller Missbrauch) als zusätzlicher Zwischensubjektfaktor in das Modell aufgenommen.

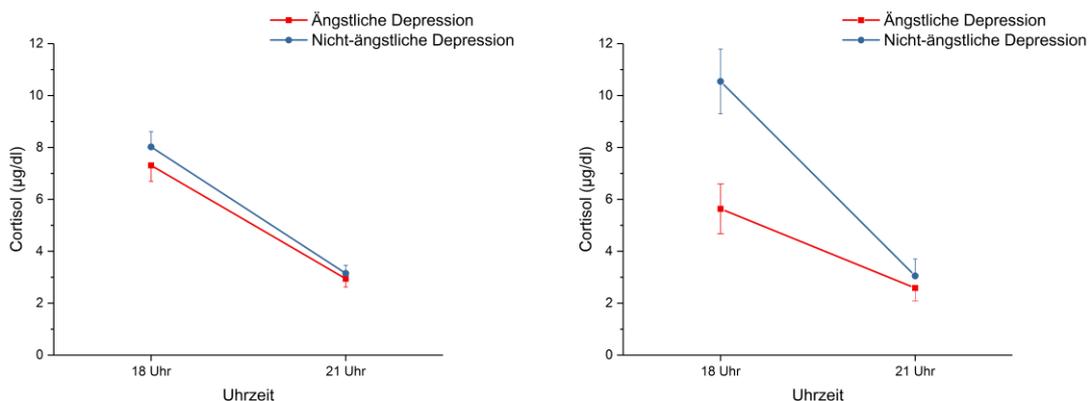


Abbildung 10: Veränderung von Cortisol auf den mDST in Woche 1 bei Vorliegen keines sexuellen Missbrauchs (links) und bei Vorliegen eines sexuellen Missbrauchs (rechts),  $N=95$ . Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. In das Modell wurden die Kovariaten Alter, Geschlecht, BMI und Raucherstatus einbezogen.

In Woche 1 standen die Daten von 95 Studienteilnehmern zur Berechnung von Cortisol, ACTH und Leukozyten zur Verfügung. Abbildung 10 veranschaulicht die Suppression von Cortisol in Woche 1 ängstlich und nicht-ängstlich depressiver Patienten, getrennt nach Traumatisierung in der Kindheit. Lag keine Traumatisierung vor, unterschieden sich die Graphen beider Patientengruppen nicht. Wurde von einem sexuellen Missbrauch in der Kindheit berichtet, zeigten Patienten mit einer *ängstlichen Depression* niedrigere Cortisol-Ausgangswerte um 18 Uhr.

## Ergebnisse

Die Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für Cortisol zeigte eine signifikante Interaktion der Zeit mit dem Patientenstatus und der Traumatisierung ( $F_{(1,87)} = 8,694$   $p = 0,004$ ) sowie einen Trend für eine Interaktion des Patientenstatus mit der Traumatisierung ( $F_{(1,87)} = 3,342$   $p = 0,071$ ). Die univariate Varianzanalyse für 18 Uhr ergab eine signifikante Interaktion des Patientenstatus mit der Traumatisierung ( $F_{(1,87)} = 5,812$   $p = 0,018$ ).

Aus den Auswertungen für ACTH ergaben sich keine signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte.

Die Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für Leukozyten zeigte einen Trend für die Interaktion des Patientenstatus mit der Traumatisierung ( $F_{(1,87)} = 3,032$   $p = 0,085$ ). Posthoc zeigte die univariate Varianzanalyse um 21 Uhr eine signifikante Interaktion des Patientenstatus mit der Traumatisierung ( $F_{(1,87)} = 4,212$   $p = 0,043$ ). In Abbildung 11 kann man die Veränderung der Leukozyten nach Dexamethason-Gabe in Abhängigkeit von der Traumatisierung erkennen. Lag ein sexueller Missbrauch in der Kindheit vor, so zeigten ängstliche Patienten einen verminderten Anstieg der Leukozyten.

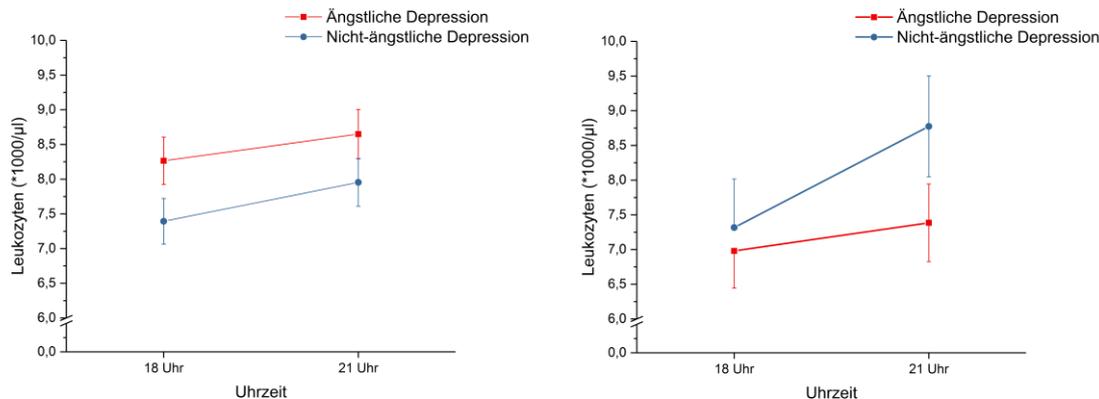


Abbildung 11: Veränderung der Anzahl der Leukozyten auf den mDST in Woche 1 bei Vorliegen keines sexuellen Missbrauchs (links,  $N=72$ ) und bei Vorliegen eines sexuellen Missbrauchs (rechts,  $N=23$ ). Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. In das Modell wurden die Kovariaten Alter, Geschlecht, Response, BMI und Raucherstatus einbezogen.

In Woche 4 konnten für die Auswertung von Cortisol und ACTH das Datenmaterial von insgesamt 74 Patienten verwendet werden. Die Werte der Leukozyten konnten von 76 Patienten analysiert werden. Abbildung 12 stellt die unterschiedliche hormonelle Antwort hinsichtlich der Traumatisierung in beiden Patientengruppen dar. Lag ein sexueller Missbrauch vor, so zeigte sich erneut ein geringerer Ausgangswert bei der

## Ergebnisse

*ängstlichen Depression*. Lag hingegen keine Traumatisierung vor, ergab sich umgekehrt ein höherer Basiswert in dieser Patientengruppe.

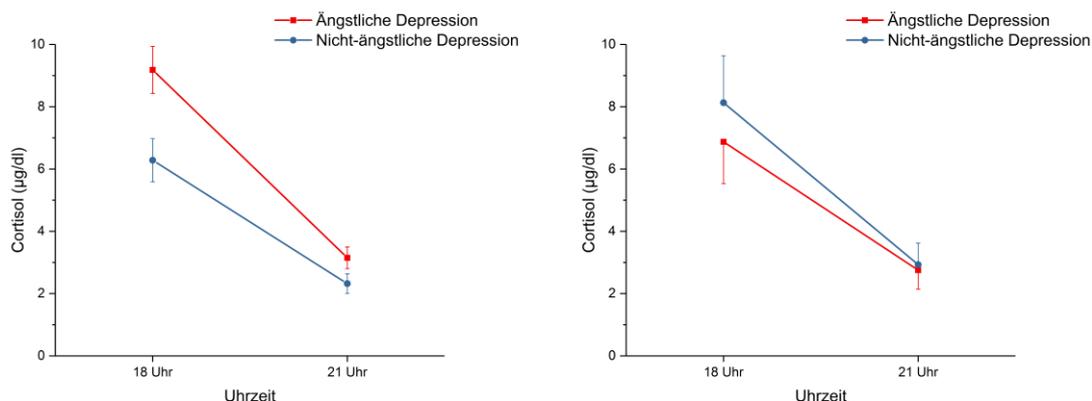


Abbildung 12: Veränderung von Cortisol auf den mDST in Woche 4 bei Vorliegen keines sexuellen Missbrauchs (links, N=58) und bei Vorliegen eines sexuellen Missbrauchs (rechts, N=16). Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. In das Modell wurden die Kovariaten Alter, Geschlecht, Response, BMI und Raucherstatus einbezogen.

Die Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für Cortisol ergab eine Tendenz für einen Interaktionseffekt der Zeit mit dem Patientenstatus und der Traumatisierung ( $F_{(1,65)} = 3,497$   $p = 0,066$ ) sowie des Patientenstatus mit der Traumatisierung ( $F_{(1,65)} = 2,297$   $p = 0,089$ ).

Aus den Varianzanalysen für Messwiederholungen (GLM) für ACTH und Leukozyten ergaben sich keine signifikanten Effekte.

### 3.6 Wöchentliche Blutentnahmen am Morgen

Für die Betrachtung der erhobenen Parameter im Studienverlauf lagen die vollständigen Datensätze von 67 Patienten für die Berechnung des morgendlichen Cortisol-Wertes vor. Die Daten von 68 Patienten konnten für die Berechnung des morgendlichen ACTH-Wertes genutzt werden und 76 Patienten für die Analyse der Leukozyten. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden Patienten, die am Vorabend der Blutentnahme an einem DST teilgenommen hatten.

Abbildung 13 zeigt die morgendlichen Hormon-Werte im Verlauf der Studie. Man erkennt höhere morgendliche Cortisol-Werte über alle vier Wochen in der Gruppe der *ängstlichen Depression*. Darüber hinaus ist ein Abfall der Cortisol-Konzentration nach Woche 1 in beiden Gruppen ersichtlich.

## Ergebnisse

Die Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für Cortisol ergaben einen Trend für einen Haupteffekt des Patientenstatus ( $F_{(1,61)} = 2,927$   $p = 0,092$ ). Dagegen ergab sich kein signifikanter Interaktionseffekt der Zeit mit dem Patientenstatus. Die univariate Varianzanalyse für die einzelnen Wochen zeigte keine statistisch signifikanten Effekte für den Patientenstatus in Woche 1, Woche 3 und Woche 4. In Woche 2 ergab sich ein statistischer Trend eines Effekts für den Patientenstatus ( $F_{(1,61)} = 3,298$   $p = 0,074$ )

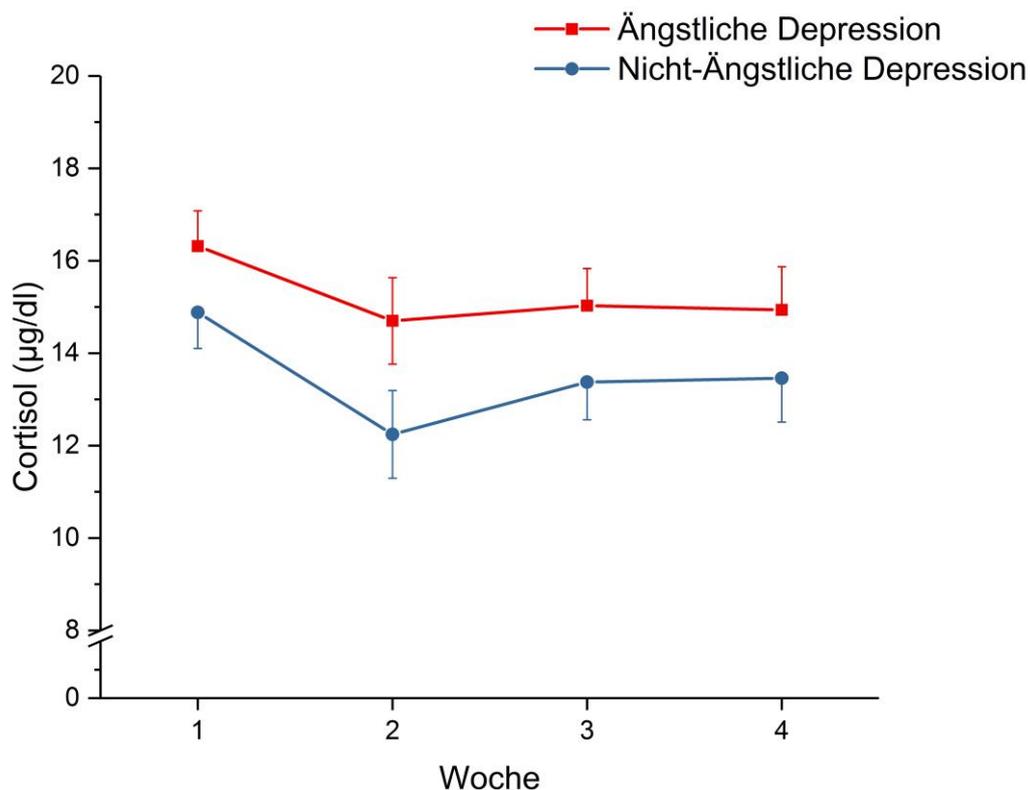


Abbildung 13: Morgendliche Cortisol-Werte im Verlauf des Studienzeitraumes,  $N=67$ . Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. In das Modell wurden die Kovariaten Alter, Geschlecht, BMI und Raucherstatus einbezogen.

Die Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für ACTH zeigte weder einen signifikanten Haupteffekt noch einen Interaktionseffekt mit der Zeit. Auch für den Verlauf der Leukozyten über vier Wochen ergab die Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) keine weiteren Ergebnisse.

Die Berechnungen wurden unter Berücksichtigung des späteren Therapieansprechens wiederholt. Abbildung 14 veranschaulicht die morgendlichen Cortisol-Werte der Patienten, die nicht auf psychopharmakologische Therapie angesprochen haben.

## Ergebnisse

Für *Responder* ergab die Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für Cortisol keinen signifikanten Haupteffekt des Patientenstatus.

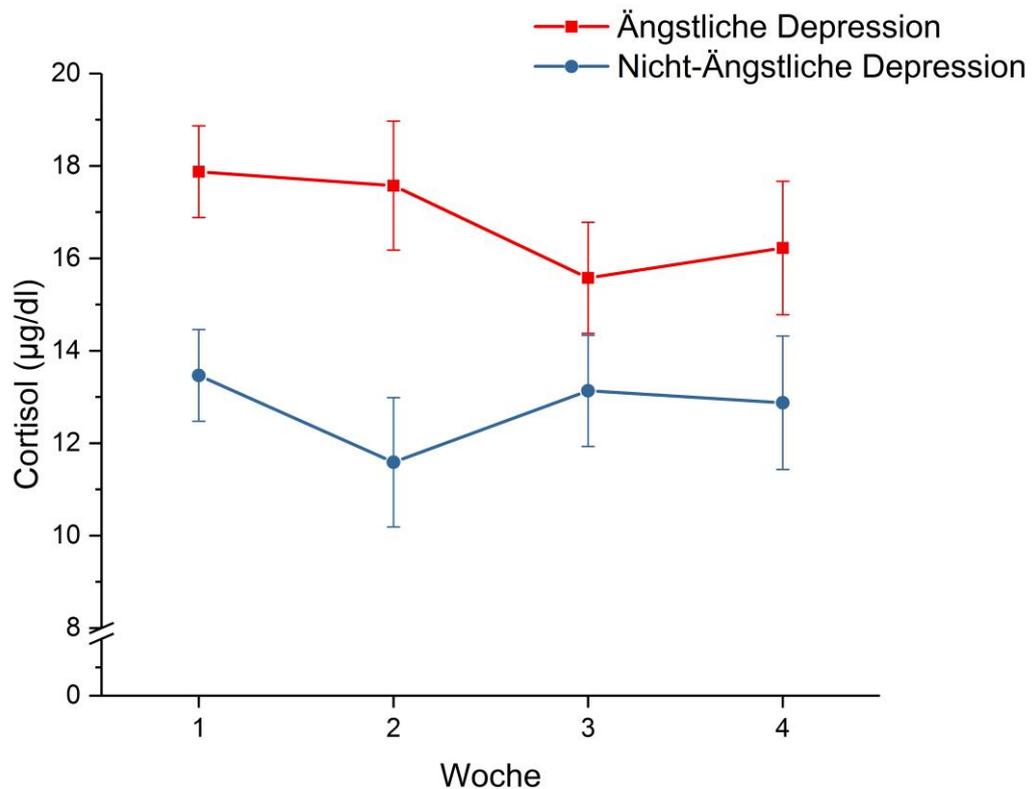


Abbildung 14: Morgendliche Cortisol-Werte der *Non-Responder* ( $N=38$ ) im Verlauf des Studienzeitraumes. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. In das Modell wurden die Kovariaten Alter, Geschlecht, BMI und Raucherstatus einbezogen

Für *Non-Responder* zeigte die Varianzanalyse für Messwiederholungen (GLM) für Cortisol einen signifikanten Haupteffekt des Patientenstatus ( $F_{(1,32)} = 7,025$   $p = 0,012$ ). Die univariaten Varianzanalysen für Cortisol zeigten einen signifikanten Haupteffekt des Patientenstatus in Woche 1 ( $F_{(1,32)} = 9,022$   $p = 0,005$ ) und Woche 2 ( $F_{(1,32)} = 8,393$   $p = 0,007$ ).

## 4. Diskussion

Die Prävalenz einer *ängstlichen Depression* betrug in unserem Patientenkollektiv 53,4 %. Diese Studienteilnehmer waren häufiger weiblich (60 %) und älter als Patienten mit einer *nicht-ängstlichen Depression*. Zusätzlich war die Anzahl der Berufstätigen geringer. Diese demographischen und sozioökonomischen Eigenschaften stehen im Einklang mit früheren Studien (Fava et al. 2004; Wiethoff et al. 2010; Fava et al. 2006). Demgegenüber fand sich in unserer Studie kein geringerer Bildungsgrad oder Unterschiede bezüglich des Familienstandes.

Der anamnestische Krankheitsverlauf unseres Patientenkollektivs war von einer höheren Anzahl früherer Episoden, einer längeren Gesamtdauer und häufigeren Suizidversuchen geprägt. Dies spiegelt das bislang beschriebene klinische Profil gut wider (Seo et al. 2011; Fava et al. 2006; Wiethoff et al. 2010). Patienten mit einer *ängstlichen Depression* zeigten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine schwerere klinische Symptomatik. In der Literatur stellt dies den konstantesten und gleichzeitig klinisch relevantesten Unterschied dieses Subtypus dar (Fava et al. 2006; Wiethoff et al. 2010; Lin et al. 2014; Fava et al. 2008). Auch nach Vernachlässigung des ASF war dieser Unterschied signifikant und bekräftigt die Vermutung von Goldberg et al. (2014) einer allgemein schwereren Depression.

Bemerkenswert ist der geringe Unterschied in den Angst-Fragebögen zwischen beiden Patientengruppen: In der Selbstbeurteilung empfanden Patienten mit einer *ängstlichen Depression* ihre ängstliche Symptomatik nur gering höher als die Vergleichsgruppe. Fava et al. (2006) hingegen zeigten eine höhere Wahrscheinlichkeit den Grenzwert für eine GAD zu erreichen. Auch bei Betrachtung der ängstlichen Persönlichkeitsmerkmale ergab sich keinerlei Unterschied. Dies könnte durch die eigene Beurteilung der Patienten selbst verzerrt sein. Auch Malhi et al. (2002) konnten erst durch eine klinische Fremdbeurteilung höhere *Trait*-Angst nachweisen.

Bezüglich des therapeutischen Ansprechens unterschieden sich unsere Ergebnisse von Studien von Domschke et al. (2010b), Fava et al. (2008) und Wiethoff et al. (2010): Es kam zu keiner signifikant geringeren *Response*- oder *Remissionsrate* bei Vorliegen einer *ängstlichen Depression*. Diese Diskrepanz in unserer Studie könnte

durch den Einschluss stationärer Patienten in einer Universitätsklinik begründet sein, wodurch eine engere klinische Betreuung gewährleistet ist als im ambulanten Bereich. Auch Seo und Kollegen (2011) untersuchten ausschließlich stationäre Patienten und fanden ebenfalls keine geringeren *Remissionsraten* bei Vorliegen einer *ängstlichen Depression*. Allerdings zeigte sich in unserer Studie ein Unterschied im Schweregrad der klinischen Symptomatik insbesondere in Abhängigkeit des Subtypus der Depression, aber auch unter Berücksichtigung einer Traumatisierung in der Kindheit. Dieser war insbesondere in den ersten Wochen nach Studieneinschluss signifikant.

Trotz dieser Einschränkung zeigt unser Patientenkollektiv eine große Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen der *ängstlichen Depression*. Daher ist von einer hohen Aussagekraft bezüglich neurobiologischer Besonderheiten dieses Subtypus auszugehen.

In unserer Studie untersuchten wir die Häufigkeit einer Traumatisierung in der Kindheit mittels des CTQ-SF. Insgesamt erfuhren 80 % der Studienteilnehmer mindestens eine Form von Traumatisierung in der Kindheit. In der Gruppe der *ängstlichen Depression* war die Gesamtprävalenz signifikant höher und gleichzeitig das Auftreten multipler Traumatisierungen nebeneinander wahrscheinlicher. Bei Betrachtung der Subskalen berichteten diese Patienten häufiger von Vernachlässigungen in ihrer Kindheit. Der Unterschied betraf sowohl die emotionale als auch die körperlicher Ebene. Diese Beobachtung lässt die Vermutung zu, dass bestimmte negative Erfahrungen in der Kindheit die Entstehung einer *ängstlichen Depression* begünstigen.

Wie zu erwarten war, fanden wir höhere Prävalenzen einer Traumatisierung in der Kindheit als in einer repräsentativen Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung (Häuser et al. 2011). Allerdings betrug der Unterschied lediglich 10 %. Dies ist mit der großen Häufigkeit einer körperlicher Vernachlässigung in der Erhebung von Häuser und Kollegen (2011) zu erklären. Die Prävalenzen von Missbrauchserfahrungen waren erwartungsgemäß deutlich niedriger als in unserer Studie. Vrijnsen et al. (2017) berichteten in einer naturalistisch psychiatrischen Population eine ähnliche Prävalenz. Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Erkrankung erfuhren ebenfalls in fast 80 % der Fälle eine Traumatisierung in der Kindheit (Moskvina et al. 2007). Allerdings nutzten die Autoren zur Berechnung die

Grenzwerte einer mittleren/schweren Traumatisierung. Daher ist anzunehmen, dass die Traumatisierung in dieser Gruppe ausgeprägter ist und möglicherweise eher unserer *ängstlichen Depression* entspricht.

Gestützt wird die These der begünstigten Entstehung einer *ängstlichen Depression* durch Traumatisierungen in der Kindheit durch Studien, die das Auftreten von Komorbiditäten aus Depression und Angsterkrankung untersuchten. Dies entspricht der syndromale Diagnose der *ängstlichen Depression* (Ionescu et al. 2013a).

Hovens und Kollegen (2010) verglichen in einer Querschnittsstudie das Auftreten einer Depression, einer Angsterkrankung oder beider Erkrankungen gleichzeitig mit gesunden Kontrollen hinsichtlich einer Traumatisierung in der Kindheit. Analog zu unseren Ergebnissen wurde eine emotionale Vernachlässigung am häufigsten berichtet. Bei Patienten mit einer komorbiden Erkrankung zeigte sich der stärkste Zusammenhang mit einer Traumatisierung in der Kindheit. Das Risiko einer komorbiden Erkrankung in Abhängigkeit vom Trauma war signifikant höher als für eine Depression alleine. Auch Vrijsen et al. (2017) zeigten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten psychiatrischer Komorbiditäten im Zusammenhang mit der Schwere und Häufigkeit einer Traumatisierung. Longitudinale Untersuchungen bekräftigen den Einfluss einer Traumatisierung in der Kindheit auf die Entstehung einer Komorbidität (Hovens et al. 2015). Das gleichzeitige Auftreten einer generalisierten Angsterkrankung bei einer Depression stellt die häufigste Komorbidität dar (Kessler et al. 1996). In einer solchen Population fanden Moffitt und Kollegen (2007) vermehrt Risikofaktoren in der Kindheit im Vergleich zu einer isolierten depressiven Erkrankung.

Auch für bipolare Patienten konnte ein großer Einfluss einer Traumatisierung in der Kindheit nachgewiesen werden (Etain et al. 2010; Watson et al. 2014). Pavlova et al. (2016) konnten auch in dieser Population einen Zusammenhang der Traumatisierung mit der Häufigkeit von Angsterkrankungen im Laufe des Lebens nachweisen. Eine große Metastudie von Agnew-Blais und Danese (2016) bestätigte diese Erkenntnis. Allerdings bezogen sich die Beobachtungen von Pavlova und Kollegen (2016) auf den CTQ-Summscore und die Subskalen für emotionalen und körperlichen Missbrauch. Diese Faktoren unterschieden sich zwischen unseren Patientengruppen nicht signifikant. Da die syndromale deutliche Überschneidungen mit der dimensional Diagnose aufweist (Fava et al. 2004), unterstützen diese Studien unsere Hypothese.

Für die dimensionale Definition einer *ängstlichen Depression* gibt es bislang nur indirekte Hinweise, die unsere Annahme bekräftigen: Gladstone und Kollegen (2006) untersuchten die Bedeutung von Mobbing auf die Entstehung einer *ängstlichen Depression*. Die Autoren beurteilten 205 Patienten mit einer depressiven Episode, von denen 54 von schwerem Mobbing in der Kindheit berichteten. Mobbing-Erfahrungen betreffen zwar überwiegend negative Erfahrungen unter Gleichaltrigen (Hawker und Boulton 2000), allerdings waren sie in dieser Studie mit weiteren Traumatisierungen in der Kindheit assoziiert. Patienten, die von einem Mobbing berichteten, erfuhren innerhalb der Familie vermehrt körperlichen und sexuellen Missbrauch und beschrieben eine Gleichgültigkeit des Vaters. Dieser Zusammenhang stand im Einklang mit Untersuchungen in einer gesunden Population (Duncan 1999). Gemobbte depressive Patienten hatten signifikant höhere Level von Angstsymptomen. Dies legte die Vermutung nahe, dass in dieser Population häufiger eine *ängstliche Depression* nach dimensionaler Diagnose entsteht.

In unserer Studie unterschieden sich die beiden Patientengruppen in den Subskalen der emotionalen und körperlichen Vernachlässigung. Diese scheinen den gravierendsten Einfluss auf die Entstehung psychiatrischer Erkrankungen zu haben (Jones und McCurdy 1992), da sie typischerweise chronisch auftreten (Cowen 1999) und mit anderen sozioökonomischen Faktoren assoziiert sind (Belsky 1993; Dubowitz et al. 2016). Eine körperliche geht häufig mit einer emotionalen Vernachlässigung einher (Glaser 2002). Unsere Erkenntnisse lassen einen spezifischen Einfluss der Vernachlässigung auf die Entstehung einer *ängstlichen Depression* vermuten.

Unterstützung für diese These liefert eine Studie von Moskvina et al. (2007). Sie untersuchte den Einfluss einer Traumatisierung in der Kindheit auf den klinischen Phänotyp einer rezidivierenden depressiven Erkrankung. Körperliche Vernachlässigung zeigte sich als starker Prädiktor für die Ausprägung ängstlicher Symptome. Spinhoven et al. (2010) konnten die emotionale Vernachlässigung als spezifisches Trauma für die Entstehung einer Depression und einer sozialen Phobie nachweisen. Darüber hinaus war diese Form der Traumatisierung als einzige mit anhedonischer Depression, ängstlicher Erregung und genereller Verzweiflung assoziiert (van Veen et al. 2013).

Demgegenüber fanden Huh et al. (2017) keinen direkten Zusammenhang eines spezifischen Traumas mit der Ausprägung ängstlicher Symptomatik. In Untersuchungen

von Martins et al. (2014) zeigte sich ein starker Einfluss der emotionalen Misshandlung auf die Ausprägung ängstlicher Symptome. In Kontrast zu unseren Ergebnissen ließen sich bezüglich einer Vernachlässigung keine Unterschiede feststellen. Auch Hovens et al. (2010) konnten keine einheitliche Form der Traumatisierung mit der Entstehung einer spezifischen Psychopathologie in Zusammenhang bringen.

Eine alternative Erklärung für den von uns vermuteten Zusammenhang könnte die Auswirkung der Traumatisierung auf den Schweregrad und den Verlauf der Depression darstellen. In unserer Studie zeigten Patienten mit einer *ängstlichen Depression* eine schwerere depressive Symptomatik, eine größere Anzahl depressiver Episoden, anamnestischer Suizidversuche sowie eine längere Gesamtdauer der Erkrankung. Diese komplizierte Krankheitsgeschichte könnte die gemeinsame Verknüpfung der Traumatisierung mit dem Subtypus darstellen. Unterstützung findet sich hierfür in unseren Ergebnissen, dass sich der Schweregrad der Symptomatik im Studienverlauf nicht nur zwischen den beiden Patientengruppen selbst unterscheidet: Zusätzlich konnten wir einen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit einer Traumatisierung in der Kindheit sowie des Subtypus der Depression nachweisen. Patienten mit einer *ängstlichen Depression* und einer sexuellen Missbrauchserfahrung waren bei Studieneinschluss am schwersten betroffen. Welchen großen Einfluss eine Traumatisierung auf den Verlauf der Erkrankung hat, unterstreichen unsere Ergebnisse, dass Patienten mit einer *nicht-ängstlichen Depression* mit Traumatisierung im Verlauf noch schwerer betroffen waren, als Patienten mit einer *ängstlichen Depression* ohne Traumatisierung.

Nelson et al. (2017) untersuchten den Zusammenhang einer Traumatisierung in der Kindheit und den Eigenschaften einer später auftretenden depressiven Erkrankung. In einer mittleren Dosis-Wirkungsbeziehung korrelierte jede Form der Traumatisierung mit dem Schweregrad der Erkrankung. Der größte Effekt zeigte sich für emotionalen Missbrauch und Vernachlässigung. Einen Zusammenhang mit der Erkrankungsschwere konnten auch Martins und Kollegen (2014) nachweisen. In Einklang mit unseren Ergebnissen zeigte sich eine Assoziation einer schwereren depressiven Symptomatik bei gleichzeitigem Auftreten multipler Traumatisierungen (Suliman et al. 2009). Demgegenüber konnten Pavlova und Kollegen (2018) bei bipolaren Patienten keinen

Zusammenhang des CTQs mit der Schwere der Erkrankung feststellen. Allerdings zeigte sich – in Übereinstimmung mit den Erkenntnissen von Sarchiapone et al. (2007) – ein Einfluss der Traumatisierung auf die Häufigkeit von Suizidversuchen. Darüber hinaus berichteten Nelson et al. (2017) von einer zweifach erhöhten Wahrscheinlichkeit eines chronischen Verlaufs und eines schlechteren Ansprechens auf antidepressive Therapie. Allerdings erlangten in unserer Studie die Unterschiede im Therapieansprechen zwischen der *ängstlichen* und *nicht-ängstlichen Depression* keine statistische Signifikanz. Diese sind aber in zahlreichen weiteren Studien gut belegt (Fava et al. 2008; Wiethoff et al. 2010; Domschke et al. 2010b).

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen scheint speziell die Vernachlässigung einen großen Einfluss auf den Verlauf der Depression zu haben: Während die körperliche Vernachlässigung einen Prädiktor für eine längere Zeit bis zum Eintreten einer Remission darstellte, spricht das Vorliegen einer emotionalen Vernachlässigung für eine erhöhte Rezidiv-Wahrscheinlichkeit (Paterniti et al. 2017). In diesem Zusammenhang interessant erscheint die Studie von Schilling und Kollegen (2016): In einer repräsentativen Stichprobe wurden verschiedene Muster von Traumatisierungen definiert und deren Auswirkungen auf die Psychopathologie untersucht. Alleine Unterschiede in beiden Vernachlässigungs-Skalen sorgten für einen signifikanten Unterschied der Symptomschwere von Angst und Depression. Aus dem Muster der Traumatisierung folgerten die Autoren Rückschlüsse auf das Umfeld der Patienten, insbesondere ihrer Beziehung zur Bezugsperson. Bei Vorliegen verschiedener Vernachlässigungen handle es sich um ein Umfeld geprägt von eingeschränkter Wahrnehmung der emotionalen und körperlichen Bedürfnisse des Kindes, wie beispielsweise einer depressiven Mutter (Schilling et al. 2016). Passend zu dieser Vermutung fanden wir in unserer ängstlichen Gruppe signifikant mehr depressive Erkrankungen in der nahen Verwandtschaft.

Wir untersuchten die Regulationsfähigkeit der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse mittels des modifizierten Dexamethason-Suppressions-Tests. Dieser wurde unmittelbar bei Studieneinschluss durchgeführt und in Woche 4 nach antidepressiver Therapie in einem naturalistischen Rahmen wiederholt. Zu beiden Zeitpunkten zeigten sich Unterschiede bezüglich des Cortisol-Wertes in Abhängigkeit

vom Patientenstatus. In Woche 1 hatten Patienten mit einer *nicht-ängstlichen Depression* höhere Werte um 18 Uhr als nicht-ängstliche Patienten. In Woche 4 zeigte sich das entgegengesetzte Bild: Bei Vorliegen einer *ängstlichen Depression* waren um 18 Uhr höhere Ausgangswerte, aber auch höhere Werte 3 Stunden nach Dexamethason-Einnahme, messbar. Allerdings zeigten sich bei separater Analyse von *Respondern* und *Non-Respondern* signifikant veränderte Cortisol-Werte zwischen ängstlichen und nicht-ängstlichen Patienten sowohl bei Aufnahme wie auch in der 4. Behandlungswoche nur bei Patienten mit einem schlechten Therapieansprechen. Ängstlich-depressive Patienten, die nicht respondieren, zeigten bereits zu Beginn der Behandlung tendenziell niedrigere Ausgangswerte im modifizierten Dexamethason-Suppressions-Test. Nach 4 Wochen ergaben sich stattdessen signifikant erhöhte Werte, sowohl vor als auch nach Dexamethason-Einnahme.

Darüber hinaus bestimmten wir in jeder Woche einen morgendlichen Cortisol-Wert. Es zeigten sich über den Studienverlauf ein Trend höherer Messwerte in der Gruppe der *ängstlichen Depression*. Auch für diese Beobachtung war der Effekt mit dem therapeutischen Ansprechen assoziiert: Während sich bei gutem Therapieansprechen kein Haupteffekt des Patientenstatus zeigte, erreichte dieser bei negativem Ansprechen statistische Signifikanz. Die Tatsache, dass wir bei *Non-Respondern* morgens vergleichsweise höhere und um 18 Uhr signifikant niedrigere Werte messen konnten, widerspricht dem Forschungsstand einer dysregulierten Tagesrhythmik der Cortisolausschüttung bei depressiven Patienten (Jarcho et al. 2013; Herbert 2013).

Bezüglich der Stressantwort bei einer *ängstlichen Depression* lag der Fokus bisheriger Forschung auf der syndromalen Diagnose. Der überwiegende Anteil der Studien unterstützt die Vermutung neuroendokriner Besonderheiten dieses Subtypus: Bei Testung mittels Trier Sozial Stress Test (TSST) konnten Young et al. (2004) unter komorbid Erkrankten eine erhöhte ACTH-Antwort feststellen. Zusätzlich zeigte sich eine erhöhte Cortisol-Antwort, allerdings weniger stark ausgeprägt. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, unterschieden sich die Studienteilnehmer allerdings nicht bezüglich Erkrankungsschwere und ängstlicher Symptomatik von Patienten mit einer Depression alleine. Auch unter schwangeren Patientinnen zeigte sich bei psychosozialer

Testung nur in der komorbiden Gruppe erhöhte Cortisol-Werte im Speichel (Evans et al. 2008). Allerdings waren in diesen Studien die Anzahl untersuchter Patienten eher gering. Im Gegensatz dazu beeinflusste das Vorliegen einer Komorbidität in Untersuchungen von Wichmann und Kollegen (2017) nicht die endokrine Antwort der HPA-Achse durch den TSST.

Diese Ergebnisse können jedoch nur als schwache Hinweise zur Bestätigung unserer Erkenntnisse nutzen, da der TSST psychologische Stimuli nutzt, während wir die neuroendokrinen Veränderungen auf einen pharmakologischen Reiz untersuchten. Auch in Bezug auf diese Form der Testung bei *ängstliche Depression* nach syndromaler Definition findet sich Unterstützung: Rao und Kollegen (1989) führten bei Patientinnen ohne adäquate TSH-Antwort auf TRH-Gabe zusätzlich einen einfachen Dexamethason-Suppression-Test durch. Dieser war bei 50 % der komorbid Erkrankten pathologisch. Allerdings zeigten auch 37 % der Patientinnen mit Angsterkrankungen und nur 18 % der depressiven Frauen eine *Non-Suppression*. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Untersuchungen, die eine geringere Inzidenz einer *Non-Suppression* bei Angsterkrankungen zeigten (Coryell et al. 1991; Schreiber et al. 1996). Von Relevanz im Vergleich zu unseren Ergebnissen ist außerdem, dass in dieser Studie die Diagnose einer Angsterkrankung im Laufe des Lebens verwendet wurde, nicht zum Zeitpunkt der Testung. Auch Veen et al. (2009) konnten neuroendokrine Unterschiede bei Vorliegen einer Komorbidität nachweisen: Mittels des kombinierten Dexamethason/CRH-Tests konnte eine verstärkte Suppression von Cortisol auf das Glukokortikoid und eine erniedrigte Antwort auf CRH-Gabe in dieser Gruppe gezeigt werden. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen fanden sich allerdings keine Unterschiede in der Erkrankungsschwere oder der wenigen erhobenen klinischen Charakteristika der Erkrankung.

Demgegenüber haben Grunhaus et al. (1987) bei mehrfach im Verlauf der stationären Behandlung durchgeführten, einfachen DSTs keine Unterschiede zwischen komorbid und rein depressiv erkrankten Patienten feststellen können. Allerdings zeigte sich auch hier bei Vorliegen der Komorbidität keine schwerere Symptomatik oder komplizierterer Krankheitsverlauf. Insbesondere Items des HAM-D, die in unserer Studie zur Einteilung der *ängstlichen Depression* genutzt wurden, unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.

## Diskussion

Das Vorliegen einer Komorbidität manifestiert sich also in einem bestimmten neuroendokrinen Profil (Kircanski et al. 2017). Für die dimensionale Diagnose, ist die bisherige Studienlage allerdings wenig aussagekräftig. Lediglich Meller et al. (1995) untersuchten depressive Patienten unterschiedlicher Ausprägung von ängstlichen Symptomen (Clayton et al. 1991) mittels intravenöser CRH-Gabe. Es zeigte sich eine verminderte ACTH-Sekretion bei Vorliegen einer *ängstlichen Depression* und unterstützt unsere These einer Dysregulation der HPA-Achse bei dimensionaler Definition. Allerdings sind die geringe Stichprobengröße sowie die atypische Geschlechterverteilung in dieser Studie zu bedenken. Weitere Unterstützung findet sich in Untersuchungen von Garvey et al. (1989), die eine verminderte Suppression von Cortisol im DST bei Depressiven mit vorherrschend ängstlichem Affekt nachweisen konnten. In dieser Untersuchung beruhte die Gruppeneinteilung jedoch auf subjektiver Selbsteinschätzung der Patienten und nicht auf definierten Skalen.

Entgegen unserer Ergebnisse konnten Young und Kollegen (2004) die eingangs erwähnten Besonderheiten im TSST bei Komorbidität nicht durch eine dimensionale Diagnose erklären: Sowohl unter Verwendung des Hamilton-Angst-Wertes als auch der Angst als Persönlichkeitsmerkmals zeigte sich kein Zusammenhang mit neuroendokrinen Auffälligkeiten.

In unserer Studie hatten Patienten mit einer *ängstlichen Depression* über den Studienverlauf eine Tendenz für höhere Cortisol-Werte am Morgen. Lediglich Evans und Kollegen (2008) zeigten ebenfalls ein erhöhtes Cortisol in Ruhe bei Vorliegen einer Komorbidität. Wie bereits erwähnt wurde diese Studie allerdings ausschließlich bei schwangeren Frauen durchgeführt und hat damit nur eine geringe generelle Aussagekraft für psychiatrische Patienten.

Jedoch konnten Phillips et al. (2011) keinen Unterschied zwischen depressiven Patienten und dem gleichzeitigen Vorliegen einer generalisierten Angsterkrankung feststellen. Allerdings zeigten beide Patientengruppen niedrigere Werte als gesunde Kontrollen und Angstpatienten. Dies steht im Kontrast zu früherer Studien (Deuschle et al. 1997; Kathol et al. 1989; Young et al. 2000). Auch bei Betrachtung klinischer Phänotypen konnten Veen und Kollegen (2011) keinen Zusammenhang basaler Cortisol-Werte und dem Vorhandensein ängstlicher Erregung feststellen.

## Diskussion

Andere Untersuchungen syndromal definierter *ängstlicher Depression* widersprechen unseren Ergebnissen: Halbreich und Kollegen (1989) fanden vergleichbare Plasmawerte bei Vorliegen einer Komorbidität mit gesunden Kontrollen, während depressive Patienten signifikant höhere Werte aufwiesen. Diese Ergebnisse konnten von Oquendo et al. (2003) bestätigt werden. Die Ursachen der Kontraste zu unseren Ergebnissen könnte in der Neurobiologie der Angsterkrankung liegen: Beide Studien untersuchten depressive Patienten mit komorbider posttraumatischer Belastungsstörung. Bei isoliertem Vorliegen dieser Erkrankung kann typischerweise ein Hypocortisolismus festgestellt werden (Boscarino 1996; Olff et al. 2006; Wessa et al. 2006; Yehuda et al. 2005). Möglicherweise überwiegt bei diesen Patienten das neuroendokrine Profil der PTBS, während die *ängstliche Depression* in unserer Studie von den Charakteristika der Depression geprägt ist. Die erhöhten Cortisol-Werte in unserer Gruppe könnten eine Folge der stärkeren Ausprägung der depressiven Erkrankung sein. Dafür sprechen die Erkenntnis, dass der Schweregrad einer Depression (Cameron 2006; Christensen et al. 1988) und frühere Suizidversuche (van Heeringen et al. 2000) mit erhöhtem Cortisol assoziiert sind.

Demgegenüber stehen die vergleichsweise niedrigen Cortisolwerte zu beiden Messzeitpunkten im mDST in Woche 1. Diese sind mit einer erhöhten Sensitivität der HPA-Achse, insbesondere bei Vorliegen eines schlechten Therapieansprechens, vereinbar. Dies könnte einerseits in unterschiedlichen Merkmalsausprägungen, die für die Regulation der HPA-Achse relevant sind, begründet sein. Andererseits könnte es einen relevanten Unterschied in der Pathophysiologie der Erkrankung der *ängstlichen Depression* darstellen, der unter Berücksichtigung des späteren Therapieansprechens besonders deutlich wird.

Eine klinisch bedeutende Differenzierung beider Patientengruppen besteht in dem Schweregrad depressiver Symptomatik. Allerdings scheint dieser den neuroendokrinen Feedback-Mechanismus nur gering zu beeinflussen (Carroll et al. 1981; Ribeiro et al. 1993; Stetler und Miller 2011; Jacobson 2014). Da wir sowohl uni- als auch bipolare Patienten mit einer depressiven Episode eingeschlossen haben, könnte der Effekt auf der stärker ausgeprägten Dysregulation bei bipolarer Erkrankung beruhen (Rybakowski und Twardowska 1999). Jedoch betraf dies nur 20 % unserer

Studienteilnehmer und zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen. Auch bei einer erneuten Analyse der Daten ohne Patienten mit einer bipolaren Störung blieben die beschriebenen Effekte bestehen.

Mögliche pathophysiologische Unterschiede könnten auf der längeren Erkrankungsdauer bei Patienten mit einer *ängstlichen Depression* beruhen: Cortisol besitzt bei langfristiger, zentraler Wirkung einen toxischen Effekt auf neuronale Zellen (Kiraly et al. 1997). Dies führt in zeitlicher Abhängigkeit im Hippocampus zu einem Zellverlust (Sheline et al. 1996; Sheline et al. 1999). Damit in Einklang steht die Beobachtung von Zhao et al. (2017) eines verkleinerten Hippocampus bei Patienten mit einer *ängstlichen Depression*, die analog zu unserer Studie durch den ASF definiert wurde. Der Hippocampus besitzt eine übergeordnete Steuerfunktion der HPA-Achse (Sapolsky und Plotsky 1990; Dubrovsky 1993). Eine eingeschränkte Kapazität könnte für die Dysregulation der HPA-Achse verantwortlich sein (McEwen 1991).

Weitere – dem Hypothalamus vorangeschaltete Systeme – scheinen in pathophysiologische Zusammenhänge involviert zu sein: Eine Erhöhung der Cortisol-Konzentration führt zu einer Steigerung der Aktivität in extrahypothalamischen Regionen, in denen ebenfalls CRH exprimiert wird (Makino et al. 1994; Erickson et al. 2003; Thompson et al. 2004). Insbesondere die Amygdala als Teil des limbischen Systems sezerniert CRH einerseits selbst und kann zusätzlich die Ausschüttung aus dem PVN indirekt verstärken (Herman und Cullinan 1997; Gray und Bingaman 1996; Drevets et al. 2002). Dies kann zu einer erhöhten Wahrnehmung Angst-auslösender Stimuli führen (Erickson et al. 2003) und in einem vermehrten Auftreten ängstlicher Symptome resultieren. Ebenso könnte der Zusammenhang invers sein: In einer ängstlichen Episode kommt es zu einer gesteigerten Aktivität der Amygdala (Rosen und Schulkin 1998), resultierend in verstärkter CRH- und Cortisolsekretion. Bei Vorliegen einer *ängstlichen Depression* könnte also die verstärkte Aktivität der Amygdala die neuroendokrine Antwort modulieren.

Dies könnte auch über eine gesteigerte Aktivierung des Locus coeruleus vermittelt werden (Schulz und Lehnert 1996). Er stellt das zentrale Kerngebiet des noradrenergen Systems dar, welches für die Entstehung von Angsterkrankungen relevant ist (Boyer 2000). Die vermehrte Freisetzung von Noradrenalin resultiert in gesteigerter Angst (Johnson et al. 1992; Butler et al. 1990) und deren körperlichen

Symptomen (Arborelius et al. 1999). Zusätzlich erhöht es die CRH-Sekretion aus dem Nucleus paraventricularis (Dubrovsky 1993) und stellt so eine enge Verknüpfung der HPA-Achse mit dem monoaminergen Stresssystem dar (Holsboer und Ising 2010; Chrousos 2009). Für die verstärkte Dysregulation der HPA-Achse bei *ängstlicher Depression* könnte pathophysiologisch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Bestandteile der menschlichen Reaktion von Stress verantwortlich sein.

In Gegensatz zum mDST in Woche 1 zeigte die Wiederholung des mDSTs in Woche 4 höhere Cortisolkonzentrationen nur bei Patienten mit einer *ängstlichen Depression* und schlechtem Therapieansprechen. Ein möglicher Einflussfaktor stellt die medikamentöse Behandlung dar: Insbesondere von Benzodiazepinen, Lithium und antipsychotischen Medikamenten ist ein Effekt auf die HPA-Achse bekannt (Jacobson 2014; Pariante 2009). Allerdings zeigten sich keine Unterschiede in der psychopharmakologischen Behandlung zwischen beiden Patientengruppen. In unserer Studie sprachen beide Gruppen prinzipiell gut auf die naturalistische antidepressive Behandlung an. Dies geht bei depressiven Patienten mit einer Normalisierung der Dysregulation einher (Holsboer und Barden 1996; Wodarz et al. 1992; Pariante und Miller 2001). Über den gesamten Studienverlauf zeigen Patienten mit einer *ängstlichen Depression* also sowohl Charakteristika einer Angsterkrankung (Stein et al. 1997b; Yehuda et al. 1995; Yehuda et al. 1993) sowie einer depressiven Störung (Holsboer und Ising 2010; de Kloet et al. 2005; Holsboer 2000).

Bemerkenswert in unserer Studie ist, dass neuroendokrinen Unterschiede der *ängstlichen Depression* besonders in der Gruppe der *Non-Responder* hervortraten. Durch Verwendung des therapeutischen Ansprechens als zusätzliche Kovariate konnten wir einen direkten Einfluss auf die neuroendokrinen Unterschiede ausschließen. Die Bedeutung der HPA-Achse auf das Therapieansprechens wurde bislang kontrovers diskutiert: Ribeiro und Kollegen (1993) sprachen dem Dexamethason-Suppressions-Test seinen prognostischen Wert zu Therapiebeginn ab. Demgegenüber erschien der initiale Dexamethason/CRH-Test bei depressiven Männern einen prädiktiven Wert auf das spätere Therapieansprechen zu haben (Binder et al. 2009). Auch bei Vorliegen einer Komorbidität scheint dieser eine Aussagekraft bezüglich der Reduktion depressiver Symptomatik zu besitzen (Watts und Groft 2010; Ising et al. 2007).

## Diskussion

Eine Übersichtsarbeit von Fischer et al. (2017) legte Zusammenhänge zwischen hormonellen Merkmalen und dem späteren therapeutischen Ansprechen dar: Es fanden sich Hinweise höherer Cortisol-Werte bei Patienten, die später weniger von der antidepressiven Therapie profitierten. Dies traf sowohl in Ruhe und nach medikamentöser Suppression zu, allerdings nur in Studien mit nicht-invasiver Cortisol-Messung. Dies bekräftigt unsere Vermutung einer engen Verknüpfung des therapeutischen Ansprechens mit Veränderungen der HPA-Achse. Unterstützung für die Relevanz bei dimensionaler, *ängstlicher Depression* in unserer Studie findet sich auch in genetischen Studien: Es zeigte sich in dieser Population eine starke Assoziation des Therapieansprechens mit Genen der HPA-Achse (Binder et al. 2010) und der Amygdala (Domschke et al. 2010a).

Bei Betrachtung der Leukozyten im mDST zeigte sich bei Patienten mit *ängstlicher Depression* in Woche 1 ein Trend eines geringeren Anstiegs der Leukozyten-Anzahl nach Dexamethason-Gabe. Dieser ließ sich auch in Woche 4 erkennen, allerdings ohne statistische Signifikanz. Der Effekt stellte sich als unabhängig vom späteren therapeutischen Ansprechen dar. Als Ursache für den Anstieg der Leukozyten auf externe Dexamethason-Gabe ist eine Erhöhung der neutrophilen Granulozyten anzunehmen. Sie stellen den größten Anteil der Leukozyten-Gesamtzahl dar (Schmidt et al. 2011). Dies könnte ein Hinweis auf die Bedeutung des Immunsystems bei diesem Subtypus der Depression darstellen.

Beschwerden bei chronisch entzündlichen Erkrankungen zeigen häufig Gemeinsamkeiten mit depressiver Symptomatik, weshalb dieser Zusammenhang große Bedeutung in der Depressionsforschung gewonnen hat (Dantzer et al. 2008; Otte et al. 2016; Leonard und Myint 2009; Wetsman 2017). Im Blut depressiver Patienten ließen sich erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  nachweisen (Haapakoski et al. 2015; Dowlati et al. 2010). Die Verabreichung von Interferon- $\alpha$  oder Interleukin-1 selbst kann eine depressive Symptomatik auslösen (Raison et al. 2006; Myint et al. 2009). Über diese Botenstoffe ist auch eine reziproke Verknüpfung der HPA-Achse mit dem Immunsystem gegeben (Johnson et al. 1992; Leonard und Myint 2009). Die chronische Erhöhung von

proinflammatorischen Zytokinen kann zu einer vermehrten Expression einer inaktiven GR-Isoform führen (Dantzer et al. 2008).

Der verminderte Anstieg der Leukozyten bei *ängstlicher Depression* könnte auf der eingeschränkten immunologischen Funktion des Glukokortikoid-Rezeptors beruhen, die auch in neutrophilen Granulozyten ausgeprägt ist. Untersuchungen von Baek et al. (2016) liefern Hinweise einer erhöhten Zellzahl in Abhängigkeit der ängstlichen Symptomatik. Menke et al. (2012) konnten bereits einen geringeren Anstieg dieser Zellen im modifizierten Dexamethason-Suppressions-Test bei depressiven Patienten im Vergleich zu Kontrollen nachweisen. Weitere Studien zeigten diesen Effekt bereits bei verschiedenen Zelltypen des Immunsystems (Bauer et al. 2003; Lowy et al. 1988; Gormley et al. 1985).

Unsere Erkenntnisse unterstützen die These von Camacho (2013) einer gemeinsamen pathophysiologischen Ursache von *ängstlicher Depression* und Inflammation: Dies könnte eine Erklärung für das gehäufte Auftreten chronischer Erkrankungen, wie beispielsweise der Atherosklerose, darstellen (Camacho 2013).

Allerdings dürfen unsere Daten in diesem Zusammenhang nicht überinterpretiert werden: Zum einen zeigte sich lediglich ein Trend für den Patientenstatus in Woche 1. Darüber hinaus ist eine genauere laborchemische Untersuchung aller relevanten Zytokine, sowie eine Differenzierung immunologischer Zelltypen nötig. Da sich unsere Studie auf die neuroendokrinen Besonderheiten fokussierte, dürfen diese Ergebnisse lediglich als Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang verstanden werden, der weiterer Untersuchung bedarf.

Darüber hinaus zeigten unsere Ergebnisse einen Einfluss der Traumatisierung in der Kindheit in Form sexuellen Missbrauchs auf die neuroendokrinen Besonderheiten der *ängstlichen Depression*. Bei Studieneinschluss ergab sich ein signifikanter Interaktionseffekt der Zeit mit dem Patientenstatus und der Traumatisierung. Bei Wiederholung in Woche 4 ließ sich ein Trend replizieren. Bei Vorliegen eines sexuellen Missbrauchs zeigte sich in beiden Untersuchungen eine erhöhte Sensitivität des GR-Rezeptors in der Gruppe der *ängstlichen Depression*. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die neuroendokrinen Veränderungen bei diesem Subtypus durch eine Traumatisierung in der Kindheit beeinflusst wird.

Während diese Vermutung bei der *ängstlichen Depression* eine neue Erkenntnis darstellt, finden sich zahlreiche Belege dieses Zusammenhangs für die Depression. Wie eingangs bereits dargelegt, finden sich sowohl im Tiermodell als auch in klinischen Studien langfristige neuroendokrine Veränderungen nach Traumatisierungen in der Kindheit (Pariante und Lightman 2008; Hulme 2011; Sánchez et al. 2001; Heim und Binder 2012). Bei Vorliegen einer Depression kommt es zu einer verringerten GR-Sensitivität mit vermehrter *Non-Suppression* im DST, während Patienten mit Angsterkrankung eine gesteigerte hormonelle Antwort im DST präsentieren. Obwohl die charakteristischen Veränderungen der HPA-Achse bei Depression und Angsterkrankung stark voneinander abweichen, wurde dieser Einfluss bei Komorbidität bisher nicht differenziert untersucht. In einigen Studien ist allerdings das gehäufte Auftreten einer PTBS in der Gruppe der traumatisierten Depressiven auffällig, was die Rückschlüsse auf die Funktion des GR-Rezeptors erschwert (Heim et al. 2000; Newport et al. 2004; Heim et al. 2008a).

Als Resultat dieser Erkenntnisse vermuteten Heim et al. (2008b) die Existenz eines bestimmten biologischen Subtypus der Depression als Folge der Traumatisierung. Dadurch erklären die Autoren die teilweise diskrepanten neuroendokrinen Befunde bei der Depression, beziehungsweise die Tatsache, dass Effekte erst unter Berücksichtigung eines Traumas offenkundig werden. Die Ergebnisse unserer Studie weisen darauf hin, dass die *ängstliche Depression* eine solche Kategorie darstellen könnte. Zwar konnten wir bereits in Woche 1 eine Dysregulation der HPA-Achse ohne Berücksichtigung der Traumatisierung nachweisen. Durch den Einfluss des sexuellen Missbrauchs zeigten sich allerdings auch in Woche 4 eine veränderte Sensitivität des GR-Rezeptors. Dies weist auf ein konstantes biologisches Merkmal der *ängstlichen Depression* bedingt durch die Traumatisierung hin, welches nicht alleine durch die Depression oder Angst selbst zu erklären ist.

Auch die Auswirkungen auf bereits diskutierte Befunde hirnstruktureller Veränderungen bei *ängstlicher Depression* sind in diesem Zusammenhang relevant: Eine Verkleinerung des Hippocampus scheint eine direkte Konsequenz der Misshandlung selbst und nicht der Erkrankung zu sein (Stein et al. 1997a). Vythilingam et al. (2002) fanden ein geringeres Volumen ausschließlich bei depressiven Patienten mit Missbrauchserfahrungen und konnten so diese Hypothese unterstützen. Neben der

## Diskussion

Dauer der Erkrankung könnten die neuroendokrinen Veränderungen der Traumatisierung zur Entstehung einer Hippocampus-Atrophie bei *ängstlicher Depression* beitragen. Gestützt wird diese These durch eine Studie von Knoop et al. (2010): In dieser ließ sich ein Zusammenhang erhöhter, abendlicher Cortisol-Werte mit einem reduzierten Hippocampus-Volumen herstellen.

Sexueller Missbrauch tritt in der Kindheit von Mädchen deutlich häufiger auf als bei Jungen (Murray et al. 2014). Zusätzlich ist die Reaktivität der HPA-Achse auf Stress bei Frauen erhöht (Goel et al. 2014; Hollanders et al. 2017), woraus eine erhöhte biologische Vulnerabilität für Frauen resultiert (Weiss et al. 1999). Zusammen mit unseren Ergebnissen könnte dies einen Erklärungsansatz für den konsistenten Geschlechtereffekt der *ängstlichen Depression* darstellen.

Einschränkend ist die retrospektive Erhebung von Traumatisierungen in der Kindheit durch den CTQ zu erwähnen: Die Beurteilung der Patienten könnte durch allgemeine Erinnerungslücken, kognitive Defizite durch die psychiatrische Grunderkrankung oder stimmungsabhängige Verzerrungen beeinflusst sein (Brewin et al. 1993). Jedoch konnten Newbury et al. (2017) übereinstimmende Prävalenzen in pro- und retrospektiver Erfassung, sowie bei letzterer eine stärkere Assoziation mit affektiver Psychopathologie darlegen. Eine weitere Metaanalyse unterstreicht den Nutzen retrospektiver Selbstbeurteilung von Erfahrungen in der Kindheit für klinische Studien (Hardt und Rutter 2004). Die Veränderungen der Gedächtnisleistung bei affektiven Erkrankungen beeinträchtigt die Erinnerung einer Traumatisierung nicht (Brewin et al. 1993). Allerdings ist die körperliche Vernachlässigung nur schwer zu erfassen und zeigt eine schwache interne Konsistenz (Klinitzke et al. 2012): Während ein Missbrauch anhand spezifischen Verhaltens erkannt werden kann, muss eine Vernachlässigung durch Versäumnisse der Eltern definiert werden (Stowman und Donohue 2005). Zusätzlich wird im CTQ weder Zeitpunkt, noch Frequenz der Traumatisierung erfasst. Beides ist bezüglich psychopathologischen und neurobiologischen Auswirkungen von Relevanz (Heim und Binder 2012; Hovens et al. 2010; Neigh et al. 2009).

Weitere Einschränkungen betreffen die Erhebung alleiniger neuroendokriner Befunde in unserer Studie: Zum einen ist die eingeschränkte korrekte Klassifikation mit 60% des modifizierten Dexamethason-Suppressions-Tests, wenn lediglich Cortisol- und

ACTH-Werte berücksichtigt werden, zu bedenken (Menke et al. 2012). Allerdings stellt er eine gute Möglichkeit dar, neuroendokrine Unterschiede *in vivo* zu untersuchen (Menke et al. 2014; Leistner und Menke 2018). Durch seinen vereinfachten Ablauf war es uns möglich eine vergleichsweise große Stichprobe in einem klinisch, stationären Alltag zu untersuchen. Zur Replikation der Ergebnisse wäre die sensitivere Untersuchung mittels Dexamethason/CRH-Test (Ising et al. 2005; Heim et al. 2008a) oder mittels GR-induzierter Genexpression (Menke et al. 2014; Menke et al. 2012; Menke et al. 2016) denkbar. Zusätzlich würde sich aus der Untersuchung einer gesunden Kontrollgruppe eine höhere Aussagekraft bezüglich einer Dysregulation ergeben. Aufgrund der geringen Halbwertszeit und raschen Sekretion von Cortisol zeigen die morgendlichen Werte starke Schwankungen. Alternativ wäre eine Langzeit-Messung von Cortisol im 24h-Urin zu erwägen (Kiraly et al. 1997).

Unsere Studie legt eine Dysregulation des Stresssystems als Hinweis auf einen neurobiologischen Subtypus der *ängstlichen Depression* dar. Dieser zeigt unterschiedliche Charakteristika beider Krankheitsbilder. Die Ergebnisse weisen auf eine starke Beeinflussung dieser Veränderungen durch Traumatisierung in der Kindheit in Form sexuellen Missbrauchs hin. Darüber hinaus konnten wir erstmals einen spezifischen Einfluss von Vernachlässigungen in der Kindheit auf die Entstehung dieser Erkrankung nachweisen. Daraus ergeben sich einige Folgerungen für den klinischen Umgang:

Aufgrund des zu erwartenden komplizierten Krankheitsverlaufs unterstreicht es die Notwendigkeit der Erfassung der Traumatisierung in der Kindheit in der klinischen Routine (Kaplan und Klinetob 2000; Williams et al. 2016). Besonders Vernachlässigungen werden häufig übersehen, scheinen aber einen großen Einfluss auf den Verlauf zu haben (Hovens et al. 2010). Auch präventiven Maßnahmen, wie dem rechtzeitigen Erkennen einer gestörten Eltern-Kind-Beziehung, kommt eine große Bedeutung zu, um die später gravierenden Auswirkungen zu verhindern (Cowen 1999).

Unsere Ergebnisse lassen auch Rückschlüsse auf therapeutische Möglichkeiten zu: Neuroendokrine Veränderungen stellen einen Angriffspunkt neuer Pharmakotherapien dar (Otte et al. 2016). Sollten in Zukunft Medikamente mit modulierendem Effekt auf den Glukokortikoid-Rezeptor verfügbar sein, könnten

Patienten mit einer *ängstlichen Depression* besonders davon profitieren (Holsboer 2000). Darüber hinaus stellen neurobiologische Subtypen Biomarker mit prognostische Aussagekraft bezüglich des zu erwartenden therapeutischen Ansprechens dar. Dies würde einen großen Beitrag individualisierter Therapieentscheidungen in einem sehr heterogenen Krankheitsbild leisten (Holsboer 2008).

Einen bereits aktuell relevanten Ansatzpunkt stellt die psychotherapeutische Behandlung dar: Bei Patienten mit einem chronischen Krankheitsverlauf, die eine Misshandlung in der Kindheit erfahren mussten, konnten Nemeroff et al. (2003) eine klare Überlegenheit kognitiver Verhaltenstherapie gegenüber einer medikamentösen Monotherapie zeigen. Auch Williams et al. (2014) konnten den besonderen Nutzen psychologischer Interventionen bei Vorliegen einer Traumatisierung in der Kindheit belegen. Eine weitere Studie unterstützt diesen Ansatz bezüglich der *ängstlichen Depression*: Die Akutbehandlung mit psychotherapeutischer Monotherapie zeigte in Selbstbeurteilungsskalen und bezüglich einer langfristigen Remission keine Unterschiede zwischen *ängstlicher* und *nicht-ängstlicher Depression* (Smits et al. 2012). Demgegenüber konnte in Level 2 der STAR\*D-Studie keine Verbesserung der Ansprechraten durch Augmentation mit Verhaltenstherapie bei *ängstlicher Depression* erreichen (Farabaugh et al. 2012). Allerdings fokussierten sich die psychotherapeutischen Interventionen auf depressive Symptomatik. Die Behandlung der ängstlichen Symptomatik und Umgang mit der Traumatisierung in der Kindheit mag dennoch vielversprechend sein (Williams et al. 2016).

In unserer Studie untersuchten wir erstmals den Einfluss von Traumatisierungen in der Kindheit auf die Entstehung einer *ängstlichen Depression*. Unsere Ergebnisse bekräftigt die Bestrebungen diese Subtypisierung in die ICD-Klassifikation zu integrieren. Außerdem unterstreicht es die Notwendigkeit negative Einflussfaktoren in der Kindheit anamnestisch zu erheben. Darüber hinaus war es uns erstmals gelungen in einer klinischen Population dimensional definierter *ängstlicher Depression* neuroendokrine Veränderungen darzulegen. Zusammengenommen könnten diese Erkenntnisse eine Grundlage weiterer Forschung bezüglich personalisierter Therapieoptionen bei schwerem, komplizierten Krankheitsverlauf darstellen.

## 5. Zusammenfassung

Der Subtypus der *ängstlichen Depression* ist geprägt von schwerer klinischer Symptomatik, erhöhtem Suizidrisiko sowie einer durch vermehrte Rezidive längere Krankheitsdauer. Darüber hinaus zeigt sich bei Auftreten ängstlicher Symptome ein schlechteres Ansprechen auf antidepressive Therapie. Ungeachtet der klinischen Bedeutung ist die Pathophysiologie dieser Erkrankung bislang nur unzureichend untersucht. Die Bedeutung neuroendokriner Veränderungen von Depression und Angsterkrankung sind ebenso gut belegt, wie der Einfluss einer Misshandlung in der Kindheit auf die Entwicklung der HPA-Achse. Diese Dissertation soll einen Beitrag zur Untersuchung der Auswirkung einer Traumatisierung in der Kindheit auf die Entstehung einer *ängstlichen Depression*, sowie zur Ermittlung neuroendokriner Unterschiede leisten. Im Rahmen unserer Studie untersuchten wir stationäre Patienten mit einer depressiven Episode mittels des modifizierten Dexamethason-Suppressions-Tests. Außerdem verglichen wir in jeder Woche die morgendlichen neuroendokrinen Parameter sowie die Ausprägung der klinischen Symptomatik. Zusätzlich wurden bei Studieneinschluss durch einen Selbstbeurteilungsfragebogen verschiedene Formen einer Traumatisierung in der Kindheit erhoben. Dabei stellte sich heraus, dass Patienten mit einer *ängstlichen Depression* häufiger eine emotionale oder körperliche Vernachlässigung erfuhr. Außerdem berichteten sie öfter von multiplen Traumatisierungen in der Kindheit. Der initiale mDST offenbarte eine erhöhte Sensitivität des GR-Rezeptors in dieser Gruppe. Bei Wiederholung des Tests zum Studienende zeigte sich das gegenteilige Bild. Patienten mit einer *ängstlichen Depression* hatten im Wochenverlauf höhere Cortisol-Werte am Morgen. Diese Unterschiede zeigten sich insbesondere bei Patienten, die schlecht auf antidepressive Therapie ansprachen. Darüber hinaus ergab sich ein signifikanter Einfluss einer sexuellen Missbrauchserfahrung auf die neuroendokrinen Veränderungen in Abhängigkeit des Subtypus. Unsere Ergebnisse lassen erstmals einen spezifischen Einfluss einer Vernachlässigung in der Kindheit auf die Entstehung einer *ängstlichen Depression* vermuten. Daraus könnten sich klinische Konsequenzen höherer Aufmerksamkeit in der Erhebung solcher Erfahrungen sowie möglicher psychotherapeutischer Interventionen ergeben. Die neuroendokrinen Untersuchungen

## Zusammenfassung

legen eine Dysregulation der HPA-Achse in der akuten Episode dar. Die Abhängigkeit vom Therapieansprechen weist auf einen biologischen Subtypus, der besonderer therapeutischer Aufmerksamkeit bedarf. Sexuelle Misshandlungen beeinflussen die neuroendokrinen Veränderungen und stellen eine pathophysiologische Erklärungsmöglichkeit demographischer und struktureller Veränderungen bei der *ängstlichen Depression* dar.

## 6. Literaturverzeichnis

Agnew-Blais, Jessica; Danese, Andrea (2016): Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. In: *The lancet. Psychiatry* 3 (4), S. 342–349.

Albala, A. A.; Greden, J. F.; Tarika, J.; Carroll, B. J. (1981): Changes in serial dexamethasone suppression tests among unipolar depressive receiving electroconvulsive treatment. In: *Biological psychiatry* 16 (6), S. 551–560.

American Psychiatric Association (Hg.) (2013): Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-5. American Psychiatric Association. 5. ed. Washington, DC: American Psychiatric Publ.

Amsterdam, J. D.; Maislin, G.; Winokur, A.; Kling, M.; Gold, P. (1987): Pituitary and adrenocortical responses to the ovine corticotropin releasing hormone in depressed patients and healthy volunteers. In: *Arch Gen Psychiatry* 44 (9), S. 775–781.

Andreescu, Carmen; Butters, Meryl; Lenze, Eric J.; Venkatraman, Vijay K.; Nable, Megan; Reynolds, Charles F.; Aizenstein, Howard J. (2009): fMRI activation in late-life anxious depression: a potential biomarker. In: *International journal of geriatric psychiatry* 24 (8), S. 820–828.

Andreescu, Carmen; Wu, Minjie; Butters, Meryl A.; Figurski, Jennifer; Reynolds, Charles F.; Aizenstein, Howard J. (2011): The default mode network in late-life anxious depression. In: *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 19 (11), S. 980–983.

APA Task Force on Laboratory Tests in Psychiatry (1987): The dexamethasone suppression test: an overview of its current status in psychiatry. In: *The American journal of psychiatry* 144 (10), S. 1253–1262.

Arana, G. W.; Baldessarini, R. J.; Ornstein, M. (1985): The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. Commentary and review. In: *Arch Gen Psychiatry* 42 (12), S. 1193–1204.

Arató, Mihály; Bánki, Csaba M.; Bissette, Garth; Nemeroff, Charles B. (1989): Elevated CSF CRF in suicide victims. In: *Biological psychiatry* 25 (3), S. 355–359.

Arborelius, L.; Owens, M. J.; Plotsky, P. M.; Nemeroff, Charles B. (1999): The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. In: *J Endocrinol* 160 (1), S. 1–12.

Baek, Ji Hyun; Kim, Hee-Jin; Fava, Maurizio; Mischoulon, David; Papakostas, George I.; Nierenberg, Andrew et al. (2016): Reduced Venous Blood Basophil Count and Anxious Depression in Patients with Major Depressive Disorder. In: *Psychiatry investigation* 13 (3), S. 321–326.

Baffa, Anna; Hohoff, Christa; Baune, Bernhard T.; Müller-Tidow, Carsten; Tidow, Nicola; Freitag, Christine et al. (2010): Norepinephrine and serotonin transporter genes: impact on treatment response in depression. In: *Neuropsychobiology* 62 (2), S. 121–131.

Banki, C. M.; Bissette, G.; Arato, M.; O'Connor, L.; Nemeroff, Charles B. (1987): CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia. In: *The American journal of psychiatry* 144 (7), S. 873–877.

Bauer, Moisés E.; Papadopoulos, Andrew; Poon, Lucia; Perks, Paula; Lightman, Stafford L.; Checkley, Stuart; Shanks, Nola (2003): Altered glucocorticoid immunoregulation in treatment resistant depression. In: *Psychoneuroendocrinology* 28 (1), S. 49–65.

Belsky, J. (1993): Etiology of child maltreatment: a developmental-ecological analysis. In: *Psychological bulletin* 114 (3), S. 413–434.

Berger, Mathias; Hecht, Heide; Angenendt, Jörg (Hg.) (2012): Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie. Deutsches Cochrane-Zentrum. 4., vollst. neu bearb. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer.

Bernstein, D. P.; Fink, L.; Handelsman, Leonard; Foote, J.; Lovejoy, M.; Wenzel, K. et al. (1994): Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. In: *The American journal of psychiatry* 151 (8), S. 1132–1136.

Bernstein, David P.; Stein, Judith A.; Newcomb, Michael D.; Walker, Edward; Pogge, David; Ahluvalia, Taruna et al. (2003): Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. In: *Child Abuse & Neglect* 27 (2), S. 169–190.

Binder, E. B.; Künzel, H. E.; Nickel, T.; Kern, N.; Pfennig, A.; Majer, M. et al. (2009): HPA-axis regulation at in-patient admission is associated with antidepressant therapy outcome in male but not in female depressed patients. In: *Psychoneuroendocrinology* 34 (1), S. 99–109.

Binder, Elisabeth B.; Owens, Michael J.; Liu, Wei; Deveau, Todd C.; Rush, A. John; Trivedi, Madhukar H. et al. (2010): Association of polymorphisms in genes regulating the corticotropin-releasing factor system with antidepressant treatment response. In: *Archives of general psychiatry* 67 (4), S. 369–379.

Boscarino, J. A. (1996): Posttraumatic stress disorder, exposure to combat, and lower plasma cortisol among Vietnam veterans: findings and clinical implications. In: *Journal of consulting and clinical psychology* 64 (1), S. 191–201.

Bosworth, Hayden B.; Hays, Judith C.; George, Linda K.; Steffens, David C. (2002): Psychosocial and clinical predictors of unipolar depression outcome in older adults. In: *International journal of geriatric psychiatry* 17 (3), S. 238–246.

Boyer, P. (2000): Do anxiety and depression have a common pathophysiological mechanism? In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 102, S. 24–29.

Bremner, Douglas; Vermetten, Eric; Kelley, Mary E. (2007): Cortisol, dehydroepiandrosterone, and estradiol measured over 24 hours in women with childhood sexual abuse-related posttraumatic stress disorder. In: *The Journal of nervous and mental disease* 195 (11), S. 919–927.

Bremner, J. D.; Vythilingam, M.; Vermetten, E.; Adil, J.; Khan, S.; Nazeer, A. et al. (2003): Cortisol response to a cognitive stress challenge in posttraumatic stress disorder (PTSD) related to childhood abuse. In: *Psychoneuroendocrinology* 28 (6), S. 733–750.

Brewin, C. R.; Andrews, B.; Gotlib, I. H. (1993): Psychopathology and early experience: a reappraisal of retrospective reports. In: *Psychological bulletin* 113 (1), S. 82–98.

Bromet, Evelyn; Andrade, Laura Helena; Hwang, Irving; Sampson, Nancy A.; Alonso, Jordi; Girolamo, Giovanni de et al. (2011): Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. In: *BMC medicine* 9, S. 90.

Brosius, Felix (2013): SPSS 21. Heidelberg: Rehm (mitp Professional). Online verfügbar unter <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=1153997>.

Brown, W. A.; Shrivastava, R. K.; Arato, M. (1987): Pre-treatment pituitary-adrenocortical status and placebo response in depression. In: *Psychopharmacology bulletin* 23 (1), S. 155–159.

Busch, M. A.; Maske, U. E.; Ryl, L.; Schlack, R.; Hapke, U. (2013): Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 733–739.

Butler, P. D.; Weiss, J. M.; Stout, J. C.; Nemeroff, Charles B. (1990): Corticotropin-releasing factor produces fear-enhancing and behavioral activating effects following infusion into the locus coeruleus. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 10 (1), S. 176–183.

Camacho, Alvaro (2013): Is anxious-depression an inflammatory state? In: *Medical hypotheses* 81 (4), S. 577–581.

Cameron, Oliver G. (2006): Anxious-depressive comorbidity: effects on HPA axis and CNS noradrenergic functions. In: *Essential Psychopharmacology* 7 (1), S. 24–34.

Carpenter, Linda L.; Carvalho, John P.; Tyrka, Audrey R.; Wier, Lauren M.; Mello, Andrea F.; Mello, Marcelo F. et al. (2007): Decreased adrenocorticotropic hormone and cortisol responses to stress in healthy adults reporting significant childhood maltreatment. In: *Biological psychiatry* 62 (10), S. 1080–1087.

Carroll, B. J. (1982a): Clinical applications of the dexamethasone suppression test for endogenous depression. In: *Pharmacopsychiatry* 15 (1), S. 19–25.

Carroll, B. J. (1982b): The dexamethasone suppression test for melancholia. In: *The British Journal of Psychiatry* 140, S. 292–304.

Carroll, B. J.; Curtis, G. C.; Davies, B. M.; Mendels, J.; Sugeran, A. A. (1976a): Urinary free cortisol excretion in depression. In: *Psychol. Med.* 6 (1), S. 43–50.

Carroll, B. J.; Curtis, G. C.; Mendels, J. (1976b): Cerebrospinal fluid and plasma free cortisol concentrations in depression. In: *Psychol. Med.* 6 (2), S. 235–244.

Carroll, B. J.; Curtis, G. C.; Mendels, J. (1976c): Neuroendocrine regulation in depression. II. Discrimination of depressed from nondepressed patients. In: *Arch Gen Psychiatry* 33 (9), S. 1051–1058.

Carroll, B. J.; Feinberg, M.; Greden, J. F.; Tarika, J.; Albala, A. A.; Haskett, R. F. et al. (1981): A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. In: *Arch Gen Psychiatry* 38 (1), S. 15–22.

Carroll, B. J.; Martin, F. I.; Davies, B. (1968): Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-O.H.C.S. levels in severe depressive illness. In: *British medical journal* 3 (5613), S. 285–287.

Cassano, Paolo; Fava, Maurizio (2002): Depression and public health: an overview. In: *Journal of psychosomatic research* 53 (4), S. 849–857.

Chapman, Daniel P.; Whitfield, Charles L.; Felitti, Vincent J.; Dube, Shanta R.; Edwards, Valerie J.; Anda, Robert F. (2004): Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. In: *Journal of affective disorders* 82 (2), S. 217–225.

Charles, G. A.; Schittecatte, M.; Rush, A. J.; Panzer, M.; Wilmotte, J. (1989): Persistent cortisol non-suppression after clinical recovery predicts symptomatic relapse in unipolar depression. In: *Journal of affective disorders* 17 (3), S. 271–278.

Christensen, P.; Lolk, A.; Pedersen, O. L.; Nielsen, S.; Kragh-Sørensen, P.; Gram, L. F. (1988): Afternoon plasma cortisol in relation to depression. A replication study. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 78 (6), S. 737–742.

Chrousos, George P. (2009): Stress and disorders of the stress system. In: *Nature reviews. Endocrinology* 5 (7), S. 374–381.

Chrousos, George P.; Gold, P. W. (1992): The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. In: *JAMA* 267 (9), S. 1244–1252.

- Clayton, Paula J.; Grove, W. M.; Coryell, W.; Keller, M.; Hirschfeld, R.; Fawcett, J. (1991): Follow-up and family study of anxious depression. In: *The American journal of psychiatry* 148 (11), S. 1512–1517.
- Cleary, P.; Guy, W. (1977): Factor analysis of the Hamilton depression scale". In: *Drugs under Experimental and Clinical research* (Vol. 1, no. 1-2), S. 115–120.
- Coryell, W. (1982): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis abnormality and ECT response. In: *Psychiatry Research* 6 (3), S. 283–291.
- Coryell, W. (1996): Psychotic depression. In: *The Journal of clinical psychiatry* 57 Suppl 3, 27-31; discussion 49.
- Coryell, W.; Noyes, R.; Reich, J. (1991): The prognostic significance of HPA-axis disturbance in panic disorder: a three-year follow-up. In: *Biological psychiatry* 29 (2), S. 96–102.
- Coryell, William; Fiedorowicz, Jess G.; Solomon, David; Leon, Andrew C.; Rice, John P.; Keller, Martin B. (2012): Effects of anxiety on the long-term course of depressive disorders. In: *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 200 (3), S. 210–215.
- Cowen, P. S. (1999): Child neglect: injuries of omission. In: *Pediatric nursing* 25 (4), 401-5, 409-18.
- Cusin, Cristina; Yang, Huaiyu; Yeung, Albert; Fava, Maurizio (2010): Chapter 2: Rating Scales for Depression. In: Lee Baer und Mark A. Blais (Hg.): *Handbook of Clinical Rating Scales and Assessment in Psychiatry and Mental Health*. Totowa, NJ: Humana Press (Current Clinical Psychiatry), S. 7–35.
- Dantzer, Robert; O'Connor, Jason C.; Freund, Gregory G.; Johnson, Rodney W.; Kelley, Keith W. (2008): From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. In: *Nature reviews. Neuroscience* 9 (1), S. 46–56.
- Davidson, Jonathan R. T.; Meoni, Paolo; Haudiquet, Vincent; Cantillon, Marc; Hackett, David (2002): Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression. Its relationship to anxiety symptoms. In: *Depression and anxiety* 16 (1), S. 4–13.

de Kloet, E. Ronald; Joels, Marian; Holsboer, Florian (2005): Stress and the brain. From adaptation to disease. In: *Nature reviews. Neuroscience* 6 (6), S. 463–475.

de Kloet, E. Ronald; Oitzl, Melly S.; Joels, Marian (1993): Functional implications of brain corticosteroid receptor diversity. In: *Cellular and Molecular Neurobiology* 13 (4), S. 433–455.

Deuschle, M.; Schweiger, U.; Weber, B.; Gotthardt, U.; Körner, A.; Schmider, J. et al. (1997): Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 82 (1), S. 234–238.

Dilling, Horst; Mombour, Werner; Schmidt, Martin H.; Schulte-Markwort, Elisabeth (Hg.) (2016): Internationale Klassifikationen psychischer Störungen. ICD–10 Kapitel V (F) : diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Weltgesundheitsorganisation. 6., überarbeitete Auflage unter Berücksichtigung der Änderungen gemäß ICD-10-GM (German Modification) 2016. Bern: Hogrefe.

Direk, Nese; Dekker, Marieke J. H. J.; Luik, Annemarie I.; Kirschbaum, Clemens; Rijke, Yolanda B. de; Hofman, Albert et al. (2016): The Very Low-Dose Dexamethasone Suppression Test in the General Population: A Cross-Sectional Study. In: *PloS one* 11 (10), e0164348.

Domschke, K.; Dannlowski, U.; Hohoff, C.; Ohrmann, P.; Bauer, J.; Kugel, H. et al. (2010a): Neuropeptide Y (NPY) gene. Impact on emotional processing and treatment response in anxious depression. In: *European Neuropsychopharmacology* 20 (5), S. 301–309.

Domschke, Katharina; Deckert, J.; Arolt, Volker; Baune, B. T. (2010b): Anxious versus non-anxious depression: difference in treatment outcome. In: *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 24 (4), S. 621–622.

Domschke, Katharina; Lawford, Bruce; Laje, Gonzalo; Berger, Klaus; Young, Ross; Morris, Phillip et al. (2010c): Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene: no major impact on antidepressant treatment response. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 13 (1), S. 93–101.

Dowlati, Yekta; Herrmann, Nathan; Swardfager, Walter; Liu, Helena; Sham, Lauren; Reim, Elyse K.; Lanctôt, Krista L. (2010): A meta-analysis of cytokines in major depression. In: *Biological psychiatry* 67 (5), S. 446–457.

Drevets, Wayne C.; Price, Joseph L.; Bardgett, Mark E.; Reich, Theodore; Todd, Richard D.; Raichle, Marcus E. (2002): Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. In: *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 71 (3), S. 431–447.

Dubowitz, Howard; Black, Maureen; Starr, Raymond H.; Zuravin, Susan (2016): A Conceptual Definition of Child Neglect. In: *Criminal Justice and Behavior* 20 (1), S. 8–26.

Dubrovsky, B. (1993): Effects of adrenal cortex hormones on limbic structures: some experimental and clinical correlations related to depression. In: *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 18 (1), S. 4–16.

Duncan, Renae D. (1999): Maltreatment by Parents and Peers. The Relationship between Child Abuse, Bully Victimization, and Psychological Distress. In: *Child Maltreat* 4 (1), S. 45–55.

Dunlop, Boadie W.; Davis, Paula G. (2008): Combination treatment with benzodiazepines and SSRIs for comorbid anxiety and depression: a review. In: *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry* 10 (3), S. 222–228.

Dunn, A. J.; Berridge, C. W. (1990): Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? In: *Brain research. Brain research reviews* 15 (2), S. 71–100.

Erickson, Kristine; Drevets, Wayne; Schulkin, Jay (2003): Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 27 (3), S. 233–246.

Etain, Bruno; Mathieu, Flavie; Henry, Chantal; Raust, Aurélie; Roy, Isabelle; Germain, Anne et al. (2010): Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder. In: *Journal of traumatic stress* 23 (3), S. 376–383.

Evans, Lynn M.; Myers, Michael M.; Monk, Catherine (2008): Pregnant women's cortisol is elevated with anxiety and depression - but only when comorbid. In: *Archives of women's mental health* 11 (3), S. 239–248.

Farabaugh, Amy; Alpert, Jonathan; Wisniewski, Stephen R.; Otto, Michael W.; Fava, Maurizio; Baer, Lee et al. (2012): Cognitive therapy for anxious depression in STAR(\*) D: what have we learned? In: *Journal of affective disorders* 142 (1-3), S. 213–218.

Fava, Maurizio; Alpert, Jonathan E.; Carmin, Cheryl N.; Wisniewski, Stephen R.; Trivedi, Madhukar H.; Biggs, Melanie M. et al. (2004): Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR\*D. In: *Psychol. Med.* 34 (7), S. 1299–1308.

Fava, Maurizio; Rosenbaum, J. F.; Hoog, S. L.; Tepner, R. G.; Kopp, J. B.; Nilsson, M. E. (2000): Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: tolerability and efficacy in anxious depression. In: *Journal of affective disorders* 59 (2), S. 119–126.

Fava, Maurizio; Rush, John A.; Alpert, Jonathan E.; Balasubramani, G. K.; Wisniewski, Stephen R.; Carmin, Cheryl N. et al. (2008): Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR\*D report. In: *The American journal of psychiatry* 165 (3), S. 342–351.

Fava, Maurizio; Rush, John A.; Alpert, Jonathan E.; Carmin, Cheryl N.; Balasubramani, G. K.; Wisniewski, Stephen R. et al. (2006): What clinical and symptom features and comorbid disorders characterize outpatients with anxious major depressive disorder: a replication and extension. In: *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 51 (13), S. 823–835.

Felitti, V. J.; Anda, R. F.; Nordenberg, D.; Williamson, D. F.; Spitz, A. M.; Edwards, V. et al. (1998): Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. In: *American journal of preventive medicine* 14 (4), S. 245–258.

Fischer, Susanne; Macare, Christine; Cleare, Anthony J. (2017): Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functioning as predictor of antidepressant response - meta-analysis. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews*.

Flint, A. J.; Rifat, S. L. (1997a): Anxious depression in elderly patients. Response to antidepressant treatment. In: *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 5 (2), S. 107–115.

Flint, A. J.; Rifat, S. L. (1997b): Two-year outcome of elderly patients with anxious depression. In: *Psychiatry Research* 66 (1), S. 23–31.

Freissmuth, Michael; Offermanns, Stefan; Böhm, Stefan (2012): *Pharmakologie & Toxikologie. Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie.* Berlin Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-12354-2>.

Garvey, M.; Cook, B.; Noyes, R., JR (1989): Comparison of major depressive patients with a predominantly sad versus anxious mood. In: *Journal of affective disorders* 17 (2), S. 183–187.

Gaudiano, Brandon A.; Dalrymple, Kristy L.; Zimmerman, Mark (2009): Prevalence and clinical characteristics of psychotic versus nonpsychotic major depression in a general psychiatric outpatient clinic. In: *Depression and anxiety* 26 (1), S. 54–64.

Gerdner, Arne; Allgulander, Christer (2009): Psychometric properties of the Swedish version of the Childhood Trauma Questionnaire-Short Form (CTQ-SF). In: *Nordic journal of psychiatry* 63 (2), S. 160–170.

Gladstone, Gemma L.; Parker, Gordon B.; Malhi, Gin S. (2006): Do bullied children become anxious and depressed adults? A cross-sectional investigation of the correlates of bullying and anxious depression. In: *The Journal of nervous and mental disease* 194 (3), S. 201–208.

Glaser, Danya (2002): Emotional abuse and neglect (psychological maltreatment): a conceptual framework. In: *Child Abuse & Neglect* 26 (6-7), S. 697–714.

Goel, Nirupa; Workman, Joanna L.; Lee, Tiffany T.; Innala, Leyla; Viau, Victor (2014): Sex differences in the HPA axis. In: *Comprehensive Physiology* 4 (3), S. 1121–1155.

Gold, Mark S.; Pottash, A.L.C.; Extein, Irl; Sweeney, DonaldR. (1980): Dexamethasone Suppression Test in Depression and Response to Treatment. In: *The Lancet* 315 (8179), S. 1190.

Gold, P. W. (2015): The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. In: *Molecular psychiatry* 20 (1), S. 32–47.

Gold, P. W.; Loriaux, D. L.; Roy, A.; Kling, M. A.; Calabrese, J. R.; Kellner, C. H. et al. (1986): Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. Pathophysiologic and diagnostic implications. In: *The New England journal of medicine* 314 (21), S. 1329–1335.

Goldberg, D. P.; Wittchen, Hans-Ulrich; Zimmermann, P.; Pfister, H.; Beesdo-Baum, K. (2014): Anxious and non-anxious forms of major depression: familial, personality and symptom characteristics. In: *Psychological medicine* 44 (6), S. 1223–1234.

Goldberg, David; Fawcett, Jan (2012): The importance of anxiety in both major depression and bipolar disorder. In: *Depression and anxiety* 29 (6), S. 471–478.

Gormley, G. J.; Lowy, M. T.; Reder, A. T.; Hospelhorn, V. D.; Antel, J. P.; Meltzer, H. Y. (1985): Glucocorticoid receptors in depression: relationship to the dexamethasone suppression test. In: *The American journal of psychiatry* 142 (11), S. 1278–1284.

Gray, T. S.; Bingaman, E. W. (1996): The amygdala: corticotropin-releasing factor, steroids, and stress. In: *Critical reviews in neurobiology* 10 (2), S. 155–168.

Grunhaus, L.; Flegel, P.; Haskett, R. F.; Greden, J. F. (1987): Serial dexamethasone suppression tests in simultaneous panic and depressive disorders. In: *Biological psychiatry* 22 (3), S. 332–338.

Gunnar, Megan R.; Donzella, Bonny (2002): Social regulation of the cortisol levels in early human development. In: *Psychoneuroendocrinology* 27 (1-2), S. 199–220.

Guyton, Arthur C.; Hall, John E. (2006): Textbook of medical physiology. [online access + interactive extras: studentconsult.com]. 11. ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders.

Haapakoski, Rita; Mathieu, Julia; Ebmeier, Klaus P.; Alenius, Harri; Kivimäki, Mika (2015): Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. In: *Brain, behavior, and immunity* 49, S. 206–215.

Halbreich, Uriel; Olympia, Josie; Carson, Stanley; Glogowski, James; Yeh, Ching-Ming; Axelrod, Seymour; Desu, M. M. (1989): Hypothalamo-pituitary-adrenal activity in endogenously depressed post-traumatic stress disorder patients. In: *Psychoneuroendocrinology* 14 (5), S. 365–370.

Hamilton, M. (1960): A rating scale for depression. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 23, S. 56–62.

Handwerker, Kathryn (2009): Differential patterns of HPA activity and reactivity in adult posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. In: *Harvard review of psychiatry* 17 (3), S. 184–205.

Hardt, Jochen; Rutter, Michael (2004): Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: review of the evidence. In: *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 45 (2), S. 260–273.

Häuser, Winfried; Schmutzer, Gabriele; Brähler, Elmar; Glaesmer, Heide (2011): Maltreatment in childhood and adolescence: results from a survey of a representative sample of the German population. In: *Deutsches Arzteblatt international* 108 (17), S. 287–294.

Hawker, D. S.; Boulton, M. J. (2000): Twenty years' research on peer victimization and psychosocial maladjustment: a meta-analytic review of cross-sectional studies. In: *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 41 (4), S. 441–455.

Heim, Christine M.; Binder, Elisabeth B. (2012): Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. In: *Experimental neurology* 233 (1), S. 102–111.

Heim, Christine M.; Mletzko, Tanja; Purselle, David; Musselman, Dominique L.; Nemeroff, Charles B. (2008a): The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. In: *Biological psychiatry* 63 (4), S. 398–405.

Heim, Christine M.; Nemeroff, Charles B. (1999): The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. In: *Biological psychiatry* 46 (11), S. 1509–1522.

Heim, Christine M.; Nemeroff, Charles B. (2001): The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. In: *Biological psychiatry* 49 (12), S. 1023–1039.

Heim, Christine M.; Newport, D. Jeffrey; Heit, S.; Graham, Y. P.; Wilcox, M.; Bonsall, R. et al. (2000): Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. In: *JAMA* 284 (5), S. 592–597.

Heim, Christine M.; Newport, D. Jeffrey; Mletzko, Tanja; Miller, Andrew H.; Nemeroff, Charles B. (2008b): The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. In: *Psychoneuroendocrinology* 33 (6), S. 693–710.

Heim, Christine M.; Owens, M. J.; Plotsky, P. M.; Nemeroff, Charles B. (1997): Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress: relationship to the pathophysiology of major depression and post-traumatic stress disorder. In: *Psychopharmacology bulletin* 33 (2), S. 185–192.

Herbert, J. (2013): Cortisol and depression: three questions for psychiatry. In: *Psychological medicine* 43 (3), S. 449–469.

Herman, J. P.; Cullinan, W. E. (1997): Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. In: *Trends in neurosciences* 20 (2), S. 78–84.

Herold, Gerd (2014): Innere Medizin 2014. Köln: Eigenverl.

Hollanders, Jonneke J.; van der Voorn, Bibian; Rotteveel, Joost; Finken, Martijn J. J. (2017): Is HPA axis reactivity in childhood gender-specific? A systematic review. In: *Biology of sex differences* 8 (1), S. 23.

Holsboer, Florian (1983): The dexamethasone suppression test in depressed patients: clinical and biochemical aspects. In: *Journal of steroid biochemistry* 19 (1A), S. 251–257.

Holsboer, Florian (2000): The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. In: *Neuropsychopharmacology* 23 (5), S. 477–501.

Holsboer, Florian (2008): How can we realize the promise of personalized antidepressant medicines? In: *Nature reviews. Neuroscience* 9 (8), S. 638–646.

Holsboer, Florian; Bardeleben, U. von; Gerken, A.; Stalla, G. K.; Müller, O. A. (1984): Blunted corticotropin and normal cortisol response to human corticotropin-releasing factor in depression. In: *The New England journal of medicine* 311 (17), S. 1127.

Holsboer, Florian; Barden, N. (1996): Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. In: *Endocrine reviews* 17 (2), S. 187–205.

Holsboer, Florian; Ising, Marcus (2010): Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. In: *Annual review of psychology* 61, 81-109, C1-11.

Holsboer, Florian; Lauer, C. J.; Schreiber, W.; Krieg, J. C. (1995): Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. In: *Neuroendocrinology* 62 (4), S. 340–347.

Holsboer, Florian; Liebl, R.; Hofschuster, E. (1982): Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness. In: *Journal of affective disorders* 4 (2), S. 93–101.

Hovens, J. G. F. M.; Wiersma, J. E.; Giltay, E. J.; van Oppen, P.; Spinhoven, P.; Penninx, B. W. J. H.; Zitman, F. G. (2010): Childhood life events and childhood trauma in adult patients with depressive, anxiety and comorbid disorders vs. controls. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 122 (1), S. 66–74.

Hovens, Jacqueline G. F. M.; Giltay, Erik J.; Spinhoven, Philip; van Hemert, Albert M.; Penninx, Brenda W. J. H. (2015): Impact of childhood life events and childhood trauma on the onset and recurrence of depressive and anxiety disorders. In: *The Journal of clinical psychiatry* 76 (7), S. 931–938.

Huh, Hyu Jung; Kim, Kyung Hee; Lee, Hee-Kyung; Chae, Jeong-Ho (2017): The relationship between childhood trauma and the severity of adulthood depression and anxiety symptoms in a clinical sample: The mediating role of cognitive emotion regulation strategies. In: *Journal of affective disorders* 213, S. 44–50.

Hulme, Polly A. (2011): Childhood sexual abuse, HPA axis regulation, and mental health. An integrative review. In: *Western journal of nursing research* 33 (8), S. 1069–1097.

Inkster, Becky; Rao, Anil W.; Ridler, Khanum; Nichols, Thomas E.; Saemann, Philipp G.; Auer, Dorothee P. et al. (2011): Structural brain changes in patients with recurrent

major depressive disorder presenting with anxiety symptoms. In: *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 21 (4), S. 375–382.

Ionescu, Dawn F.; Niciu, Mark J.; Henter, Ioline D.; Zarate, Carlos A. (2013a): Defining anxious depression: a review of the literature. In: *CNS spectrums* 18 (5), S. 252–260.

Ionescu, Dawn F.; Niciu, Mark J.; Mathews, Daniel C.; Richards, Erica M.; Zarate, Carlos A. (2013b): Neurobiology of anxious depression. A review. In: *Depression and anxiety* 30 (4), S. 374–385.

Ising, Marcus; Horstmann, Sonja; Kloiber, Stefan; Lucae, Susanne; Binder, Elisabeth B.; Kern, Nikola et al. (2007): Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression - a potential biomarker? In: *Biological psychiatry* 62 (1), S. 47–54.

Ising, Marcus; Künzel, Heike E.; Binder, Elisabeth B.; Nickel, Thomas; Modell, Sieglinde; Holsboer, Florian (2005): The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 29 (6), S. 1085–1093.

Ising, Marcus; Lucae, Susanne; Binder, Elisabeth B.; Bettecken, Thomas; Uhr, Manfred; Ripke, Stephan et al. (2009): A genomewide association study points to multiple loci that predict antidepressant drug treatment outcome in depression. In: *Archives of general psychiatry* 66 (9), S. 966–975.

Jacobi, Frank; Höfler, M.; Strehle, J.; Mack, S.; Gerschler, A.; Scholl, L. et al. (2014): Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). In: *Der Nervenarzt* 85 (1), S. 77–87.

Jacobi, Frank; Kloise, M.; Wittchen, Hans-Ulrich (2004): Psychische Störungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und Ausfalltage. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 47 (8), S. 736–744.

Jacobson, Lauren (2014): Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: neuropsychiatric aspects. In: *Comprehensive Physiology* 4 (2), S. 715–738.

Jarcho, Michael R.; Slavich, George M.; Tylova-Stein, Hana; Wolkowitz, Owen M.; Burke, Heather M. (2013): Dysregulated diurnal cortisol pattern is associated with glucocorticoid resistance in women with major depressive disorder. In: *Biological psychology* 93 (1), S. 150–158.

Joffe, R. T.; Bagby, R. M.; Levitt, A. (1993): Anxious and nonanxious depression. In: *The American journal of psychiatry* 150 (8), S. 1257–1258.

Johnson, E. O.; Kamilaris, T. C.; Chrousos, George P.; Gold, P. W. (1992): Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 16 (2), S. 115–130.

Jones, E. D.; McCurdy, K. (1992): The links between types of maltreatment and demographic characteristics of children. In: *Child Abuse & Neglect* 16 (2), S. 201–215.

Kaplan, M. J.; Klinetob, N. A. (2000): Childhood emotional trauma and chronic posttraumatic stress disorder in adult outpatients with treatment-resistant depression. In: *The Journal of nervous and mental disease* 188 (9), S. 596–601.

Kathol, R. G.; Anton, R.; Noyes, R.; Gehris, T. (1989): Direct comparison of urinary free cortisol excretion in patients with depression and panic disorder. In: *Biological psychiatry* 25 (7), S. 873–878.

Kendler, K. S.; Karkowski, L. M.; Prescott, C. A. (1999): Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. In: *The American journal of psychiatry* 156 (6), S. 837–841.

Kendler, Kenneth S.; Kuhn, Jonathan W.; Prescott, Carol A. (2004): Childhood sexual abuse, stressful life events and risk for major depression in women. In: *Psychol. Med.* 34 (8), S. 1475–1482.

Kertz, Sarah; Bigda-Peyton, Joe; Bjorgvinsson, Throstur (2013): Validity of the Generalized Anxiety Disorder-7 scale in an acute psychiatric sample. In: *Clinical psychology & psychotherapy* 20 (5), S. 456–464.

Kessler, R. C. (1997): The effects of stressful life events on depression. In: *Annual review of psychology* 48, S. 191–214.

Kessler, R. C.; Nelson, C. B.; McGonagle, K. A.; Liu, J.; Swartz, M.; Blazer, D. G. (1996): Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. In: *The British journal of psychiatry. Supplement* (30), S. 17–30.

Kessler, Ronald C.; Berglund, Patricia; Demler, Olga; Jin, Robert; Koretz, Doreen; Merikangas, Kathleen R. et al. (2003): The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). In: *JAMA* 289 (23), S. 3095–3105.

Kiraly, S. J.; Ancill, R. J.; Dimitrova, G. (1997): The relationship of endogenous cortisol to psychiatric disorder: a review. In: *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 42 (4), S. 415–420.

Kircanski, Katharina; LeMoult, Joelle; Ordaz, Sarah; Gotlib, Ian H. (2017): Investigating the nature of co-occurring depression and anxiety: Comparing diagnostic and dimensional research approaches. In: *Journal of affective disorders* 216, S. 123–135.

Klaassens, Ellen Renée (2010): Bouncing back - trauma and the HPA-axis in healthy adults. In: *European journal of psychotraumatology* 1.

Klinitzke, Grit; Romppel, Matthias; Häuser, Winfried; Brähler, Elmar; Glaesmer, Heide (2012): Die deutsche Version des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) - psychometrische Eigenschaften in einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. In: *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 62 (2), S. 47–51.

Kloet, C. S. de; Vermetten, E.; Heijnen, C. J.; Geuze, E.; Lentjes, E. G. W. M.; Westenberg, H. G. M. (2007): Enhanced cortisol suppression in response to dexamethasone administration in traumatized veterans with and without posttraumatic stress disorder. In: *Psychoneuroendocrinology* 32 (3), S. 215–226.

Knoops, Arnoud J. G.; Gerritsen, Lotte; van der Graaf, Yolanda; Mali, Willem P. Th M.; Geerlings, Mirjam I. (2010): Basal hypothalamic pituitary adrenal axis activity and

hippocampal volumes. The SMART-Medea study. In: *Biological psychiatry* 67 (12), S. 1191–1198.

Krishnan, K. R.; Doraiswamy, P. M.; Lurie, S. N.; Figiel, G. S.; Husain, M. M.; Boyko, O. B. et al. (1991): Pituitary size in depression. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 72 (2), S. 256–259.

Laux, Lothar; Glanzmann, P.; Schaffner, P.; Spielberger, Charles D. (1981): Das State-Trait-Angstinventar. STAI ; theoretische Grundlagen und Handanweisung. Weinheim: Beltz-Testges (Beltz-Test).

Leistner, Carolin; Menke, Andreas (2018): How to measure glucocorticoid receptor's sensitivity in patients with stress-related psychiatric disorders. In: *Psychoneuroendocrinology* 91, S. 235–260.

Lemieux, A. M.; Coe, C. L. (1995): Abuse-related posttraumatic stress disorder: evidence for chronic neuroendocrine activation in women. In: *Psychosomatic medicine* 57 (2), S. 105–115.

Lenox, R. H.; Peyser, J. M.; Rothschild, B.; Shipley, J.; Weaver, L. (1985): Failure to normalize the dexamethasone suppression test: association with length of illness. In: *Biological psychiatry* 20 (3), S. 333–337.

Leonard, Brian E.; Myint, Ayemu (2009): The psychoneuroimmunology of depression. In: *Human psychopharmacology* 24 (3), S. 165–175.

Lin, Ching-Hua; Wang, Fu-Chiang; Lin, Shih-Chi; Chen, Cheng-Chung; Huang, Chun-Jen (2014): A comparison of inpatients with anxious depression to those with nonanxious depression. In: *Psychiatry Research* 220 (3), S. 855–860.

Löwe, Bernd; Decker, Oliver; Müller, Stefanie; Brähler, Elmar; Schellberg, Dieter; Herzog, Wolfgang; Herzberg, Philipp Yorck (2008): Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. In: *Medical care* 46 (3), S. 266–274.

Lowy, M. T.; Reder, A. T.; Gormley, G. J.; Meltzer, H. Y. (1988): Comparison of in vivo and in vitro glucocorticoid sensitivity in depression: relationship to the dexamethasone suppression test. In: *Biological psychiatry* 24 (6), S. 619–630.

Lu, Shaojia; Gao, Weijia; Huang, Manli; Li, Lingjiang; Xu, Yi (2016): In search of the HPA axis activity in unipolar depression patients with childhood trauma: Combined cortisol awakening response and dexamethasone suppression test. In: *Journal of Psychiatric Research* 78, S. 24–30.

Makino, S.; Gold, P. W.; Schulkin, J. (1994): Effects of corticosterone on CRH mRNA and content in the bed nucleus of the stria terminalis; comparison with the effects in the central nucleus of the amygdala and the paraventricular nucleus of the hypothalamus. In: *Brain research* 657 (1-2), S. 141–149.

Malhi, Gin S.; Parker, Gordon B.; Gladstone, Gemma; Wilhelm, Kay; Mitchell, Philip B. (2002): Recognizing the anxious face of depression. In: *The Journal of nervous and mental disease* 190 (6), S. 366–373.

Manna, Carlye B. G.; Tenke, Craig E.; Gates, Nathan A.; Kayser, Jürgen; Borod, Joan C.; Stewart, Jonathan W. et al. (2010): EEG hemispheric asymmetries during cognitive tasks in depressed patients with high versus low trait anxiety. In: *Clinical EEG and neuroscience* 41 (4), S. 196–202.

Marcus, Sheila M.; Young, Elizabeth A.; Kerber, Kevin B.; Kornstein, Susan; Farabaugh, Amy H.; Mitchell, Jeff et al. (2005): Gender differences in depression: findings from the STAR\*D study. In: *Journal of affective disorders* 87 (2-3), S. 141–150.

Marneros, Andreas (1999): Handbuch der unipolaren und bipolaren Erkrankungen. 118 Tabellen. Stuttgart u.a.: Thieme.

Martins, Camila Maria Severi; Werne Baes, Cristiane von; Tofoli, Sandra Marcia de Carvalho; Juruena, Mario Francisco (2014): Emotional abuse in childhood is a differential factor for the development of depression in adults. In: *The Journal of nervous and mental disease* 202 (11), S. 774–782.

Martinson, Amber; Craner, Julia; Sigmon, Sandra (2016): Differences in HPA axis reactivity to intimacy in women with and without histories of sexual trauma. In: *Psychoneuroendocrinology* 65, S. 118–126.

Mason, J. W.; Giller, E. L.; Kosten, T. R.; Ostroff, R. B.; Podd, L. (1986): Urinary free-cortisol levels in posttraumatic stress disorder patients. In: *The Journal of nervous and mental disease* 174 (3), S. 145–149.

McCauley, J.; Kern, D. E.; Kolodner, K.; Dill, L.; Schroeder, A. F.; DeChant, H. K. et al. (1997): Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse: unhealed wounds. In: *JAMA* 277 (17), S. 1362–1368.

McEwen, Bruce S. (1991): Steroid hormones are multifunctional messengers to the brain. In: *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2 (2), S. 62–67.

McLeod, W. R.; Carroll, B. J.; Davies, B. (1970): Hypothalamic dysfunction and antidepressant drugs. In: *British medical journal* 1 (5707), S. 480–481.

Meller, William H.; Kathol, Roger G.; Samuelson, Stephen D.; Gehris, Timothy L.; Carroll, Brendon T.; Pitts, Andrew F.; Clayton, Paula J. (1995): CRH challenge test in anxious depression. In: *Biological psychiatry* 37 (6), S. 376–382.

Meng, Wieland (Hg.) (1997): Endokrinologie. Grundlagen - Klinik - Praxis ; mit 148 Tabellen. Jena u.a.: G. Fischer.

Menke, A.; Klengel, T.; Rubel, J.; Brückl, T.; Pfister, H.; Lucae, S. et al. (2013): Genetic variation in FKBP5 associated with the extent of stress hormone dysregulation in major depression. In: *Genes, brain, and behavior* 12 (3), S. 289–296.

Menke, Andreas; Arloth, Janine; Best, Johanna; Namendorf, Christian; Gerlach, Tamara; Czamara, Darina et al. (2016): Time-dependent effects of dexamethasone plasma concentrations on glucocorticoid receptor challenge tests. In: *Psychoneuroendocrinology* 69, S. 161–171.

Menke, Andreas; Arloth, Janine; Gerber, Markus; Rex-Haffner, Monika; Uhr, Manfred; Holsboer, Florian et al. (2014): Dexamethasone stimulated gene expression in peripheral blood indicates glucocorticoid-receptor hypersensitivity in job-related exhaustion. In: *Psychoneuroendocrinology* 44, S. 35–46.

Menke, Andreas; Arloth, Janine; Pütz, Benno; Weber, Peter; Klengel, Torsten; Mehta, Divya et al. (2012): Dexamethasone stimulated gene expression in peripheral blood is a sensitive marker for glucocorticoid receptor resistance in depressed patients. In:

*Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 37 (6), S. 1455–1464.

Merali, Zul; Du, Lisheng; Hrdina, Pavel; Palkovits, Miklos; Faludi, Gabor; Poulter, Michael O.; Anisman, Hymie (2004): Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24 (6), S. 1478–1485.

Michelson, D.; Stratakis, C.; Hill, L.; Reynolds, J.; Galliven, E.; Chrousos, George P.; Gold, P. (1996): Bone mineral density in women with depression. In: *The New England journal of medicine* 335 (16), S. 1176–1181.

Middeldorp, C. M.; Cath, D. C.; Beem, A. L.; Willemsen, G.; Boomsma, D. I. (2008): Life events, anxious depression and personality: a prospective and genetic study. In: *Psychol. Med.* 38 (11), S. 1557–1565.

Modell, S.; Lauer, C. J.; Schreiber, W.; Huber, J.; Krieg, J. C.; Holsboer, Florian (1998): Hormonal response pattern in the combined DEX-CRH test is stable over time in subjects at high familial risk for affective disorders. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 18 (4), S. 253–262.

Moffitt, Terrie E.; Caspi, Avshalom; Harrington, Honalee; Milne, Barry J.; Melchior, Maria; Goldberg, David; Poulton, Richie (2007): Generalized anxiety disorder and depression: childhood risk factors in a birth cohort followed to age 32. In: *Psychol. Med.* 37 (3), S. 441–452.

Moskvina, Valentina; Farmer, Anne; Swainson, Victoria; O'Leary, Joanna; Gunasinghe, Cerise; Owen, Mike et al. (2007): Interrelationship of childhood trauma, neuroticism, and depressive phenotype. In: *Depression and anxiety* 24 (3), S. 163–168.

Mullen, P. E.; Martin, J. L.; Anderson, J. C.; Romans, S. E.; Herbison, G. P. (1996): The long-term impact of the physical, emotional, and sexual abuse of children. A community study. In: *Child Abuse & Neglect* 20 (1), S. 7–21.

Murray, Christopher J. L.; Lopez, Alan D. (Hg.) (1996): The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk

factors in 1990 and projected to 2020 ; summary. Cambridge: Harvard School of Public Health (Global burden of disease and injury series, 1).

Murray, Laura K.; Nguyen, Amanda; Cohen, Judith A. (2014): Child sexual abuse. In: *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 23 (2), S. 321–337.

Myint, Aye Mu; Schwarz, Markus J.; Steinbusch, Harry W. M.; Leonard, Brian E. (2009): Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment. In: *Metabolic brain disease* 24 (1), S. 55–68.

Nasrallah, Henry A.; Coryell, William H. (1982): Dexamethasone nonsuppression predicts the antidepressant effects of sleep deprivation. In: *Psychiatry Research* 6 (1), S. 61–64.

Neigh, Gretchen N.; Gillespie, Charles F.; Nemeroff, Charles B. (2009): The neurobiological toll of child abuse and neglect. In: *Trauma, violence & abuse* 10 (4), S. 389–410.

Nelson, J. Craig (2008): Anxious depression and response to treatment. In: *The American journal of psychiatry* 165 (3), S. 297–299.

Nelson, J. Craig; Delucchi, Kevin; Schneider, Lon S. (2009): Anxiety does not predict response to antidepressant treatment in late life depression: results of a meta-analysis. In: *International journal of geriatric psychiatry* 24 (5), S. 539–544.

Nelson, Janna; Klumpp, Anne; Doebler, Philipp; Ehring, Thomas (2017): Childhood maltreatment and characteristics of adult depression. Meta-analysis. In: *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 210 (2), S. 96–104.

Nelson, W. H.; Khan, A.; Orr, W. W.; Tamragouri, R. N. (1984): The dexamethasone suppression test: interaction of diagnosis, sex, and age in psychiatric inpatients. In: *Biological psychiatry* 19 (9), S. 1293–1304.

Nemeroff, Charles B. (1996): The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. In: *Molecular psychiatry* 1 (4), S. 336–342.

Nemeroff, Charles B. (2004): Neurobiological consequences of childhood trauma. In: *The Journal of clinical psychiatry* 65 Suppl 1, S. 18–28.

Nemeroff, Charles B.; Heim, Christine M.; Thase, Michael E.; Klein, Daniel N.; Rush, A. John; Schatzberg, Alan F. et al. (2003): Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (24), S. 14293–14296.

Nemeroff, Charles B.; Krishnan, K. R.; Reed, D.; Leder, R.; Beam, C.; Dunnick, N. R. (1992): Adrenal gland enlargement in major depression. A computed tomographic study. In: *Arch Gen Psychiatry* 49 (5), S. 384–387.

Nemeroff, Charles B.; Owens, M. J.; Bissette, G.; Andorn, A. C.; Stanley, M. (1988): Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. In: *Arch Gen Psychiatry* 45 (6), S. 577–579.

Nemeroff, Charles B.; Widerlöv, E.; Bissette, G.; Walléus, H.; Karlsson, I.; Eklund, K. et al. (1984): Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. In: *Science (New York, N.Y.)* 226 (4680), S. 1342–1344.

Newbury, Joanne B.; Arseneault, Louise; Moffitt, Terrie E.; Caspi, Avshalom; Danese, Andrea; Baldwin, Jessie R.; Fisher, Helen L. (2017): Measuring childhood maltreatment to predict early-adult psychopathology: Comparison of prospective informant-reports and retrospective self-reports. In: *Journal of Psychiatric Research* 96, S. 57–64.

Newport, D. Jeffrey; Heim, Christine; Bonsall, Robert; Miller, Andrew H.; Nemeroff, Charles B. (2004): Pituitary-adrenal responses to standard and low-dose dexamethasone suppression tests in adult survivors of child abuse. In: *Biological psychiatry* 55 (1), S. 10–20.

Olf, Miranda; Güzelcan, Yener; Vries, Giel-Jan de; Assies, Johanna; Gersons, Berthold P. R. (2006): HPA- and HPT-axis alterations in chronic posttraumatic stress disorder. In: *Psychoneuroendocrinology* 31 (10), S. 1220–1230.

Oquendo, M. A.; Echavarria, G.; Galfalvy, H. C.; Grunebaum, M. F.; Burke, A.; Barrera, A. et al. (2003): Lower cortisol levels in depressed patients with comorbid post-traumatic stress disorder. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 28 (3), S. 591–598.

Otte, Christian; Gold, Stefan M.; Penninx, Brenda W.; Pariante, Carmine M.; Etkin, Amit; Fava, Maurizio et al. (2016): Major depressive disorder. In: *Nature Reviews. Disease Primers* 2, S. 16065.

Owens, M. J.; Nemeroff, Charles B. (1993): The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of affective and anxiety disorders: laboratory and clinical studies. In: *Ciba Foundation symposium* 172, 296-308; discussion 308-16.

Panzer, Michael J. (2005): Are SSRIs really more effective for anxious depression? In: *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* 17 (1), S. 23–29.

Papakostas, George I.; Fan, Hua; Tedeschini, Enrico (2012): Severe and anxious depression: combining definitions of clinical sub-types to identify patients differentially responsive to selective serotonin reuptake inhibitors. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 22 (5), S. 347–355.

Papakostas, George I.; Larsen, Klaus (2011): Testing anxious depression as a predictor and moderator of symptom improvement in major depressive disorder during treatment with escitalopram. In: *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 261 (3), S. 147–156.

Paquette, Daniel; Laporte, Lise; Bigras, Marc; Zoccolillo, Mark (2004): Validation de la version française du CTQ et prévalence de l'histoire de maltraitance. In: *Sante mentale au Quebec* 29 (1), S. 201–220.

Pariante, Carmine M. (2009): Risk factors for development of depression and psychosis. Glucocorticoid receptors and pituitary implications for treatment with antidepressant and glucocorticoids. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1179, S. 144–152.

Pariante, Carmine M.; Lightman, Stafford L. (2008): The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. In: *Trends in neurosciences* 31 (9), S. 464–468.

Pariante, Carmine M.; Miller, A. H. (2001): Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. In: *Biological psychiatry* 49 (5), S. 391–404.

Paterniti, Sabrina; Sterner, Irit; Caldwell, Christine; Bisserbe, Jean-Claude (2017): Childhood neglect predicts the course of major depression in a tertiary care sample: a follow-up study. In: *BMC psychiatry* 17 (1), S. 113.

Pavlova, Barbara; Perroud, Nader; Cordera, Paolo; Uher, Rudolf; Alda, Martin; Dayer, Alexandre; Aubry, Jean-Michel (2018): Anxiety disorders and childhood maltreatment as predictors of outcome in bipolar disorder. In: *Journal of affective disorders* 225, S. 337–341.

Pavlova, Barbara; Perroud, Nader; Cordera, Paolo; Uher, Rudolf; Dayer, Alexandre; Aubry, Jean-Michel (2016): Childhood maltreatment and comorbid anxiety in people with bipolar disorder. In: *Journal of affective disorders* 192, S. 22–27.

Peselow, E. D.; Stanley, M.; Filippi, A. M.; Barouche, F.; Goodnick, P.; Fieve, R. R. (1989): The predictive value of the dexamethasone suppression test. A placebo-controlled study. In: *The British Journal of Psychiatry* 155, S. 667–672.

Phillips, Anna C.; Batty, G. David; Gale, Catharine R.; Lord, Janet M.; Arlt, Wiebke; Carroll, Douglas (2011): Major depressive disorder, generalised anxiety disorder, and their comorbidity: associations with cortisol in the Vietnam Experience Study. In: *Psychoneuroendocrinology* 36 (5), S. 682–690.

Piper, Wolfgang (2013): Innere Medizin. 2., überarb. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-33108-4>.

Raadsheer, F. C.; Hoogendijk, W. J.; Stam, F. C.; Tilders, F. J.; Swaab, D. F. (1994): Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. In: *Neuroendocrinology* 60 (4), S. 436–444.

Raison, Charles L.; Capuron, Lucile; Miller, Andrew H. (2006): Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. In: *Trends in immunology* 27 (1), S. 24–31.

Ramana, R.; Paykel, E. S.; Cooper, Z.; Hayhurst, H.; Saxty, M.; Surtees, P. G. (1995): Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. In: *Psychol. Med.* 25 (6), S. 1161–1170.

Rao, M. L.; Vartzopoulos, D.; Fels, K. (1989): Thyroid function in anxious and depressed patients. In: *Pharmacopsychiatry* 22 (2), S. 66–70.

Rao, Uma; Hammen, Constance; Ortiz, Luis R.; Chen, Li-Ann; Poland, Russell E. (2008): Effects of early and recent adverse experiences on adrenal response to psychosocial stress in depressed adolescents. In: *Biological psychiatry* 64 (6), S. 521–526.

Rasch, Björn; Friese, Malte; Hofmann, Wilhelm (2006): *Quantitative Methoden 2. Einführung in die Statistik. 2., erweiterte Auflage.* Berlin Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-33310-4>.

Reeves, William C.; Strine, Tara W.; Pratt, Laura A.; Thompson, William; Ahluwalia, Indu; Dhingra, Satvinder S. et al. (2011): Mental illness surveillance among adults in the United States. In: *MMWR supplements* 60 (3), S. 1–29.

Ribeiro, S. C.; Tandon, R.; Grunhaus, L.; Greden, J. F. (1993): The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. In: *The American journal of psychiatry* 150 (11), S. 1618–1629.

Robbins, D. R.; Alessi, N. E.; Colfer, M. V. (1989): Treatment of adolescents with major depression: implications of the DST and the melancholic clinical subtype. In: *Journal of affective disorders* 17 (2), S. 99–104.

Rosen, J. B.; Schulkin, J. (1998): From normal fear to pathological anxiety. In: *Psychological review* 105 (2), S. 325–350.

Rubin, Robert T. (1995): Adrenal Gland Volume in Major Depression. In: *Arch Gen Psychiatry* 52 (3), S. 213.

Rudorfer, M. V.; Hwu, H. G.; Clayton, P. J. (1982): Dexamethasone suppression test in primary depression: significance of family history and psychosis. In: *Biological psychiatry* 17 (1), S. 41–48.

Rush, John A. (2007): The varied clinical presentations of major depressive disorder. In: *Journal of Clinical Psychiatry* 68 Suppl 8, S. 4–10.

Rush, John A.; Weissenburger, J. E. (1994): Melancholic symptom features and DSM-IV. In: *The American journal of psychiatry* 151 (4), S. 489–498.

Rybakowski, J. K.; Twardowska, K. (1999): The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. In: *Journal of Psychiatric Research* 33 (5), S. 363–370.

Sánchez, M. M.; Ladd, C. O.; Plotsky, P. M. (2001): Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: evidence from rodent and primate models. In: *Development and psychopathology* 13 (3), S. 419–449.

Sapolsky, R. M.; Plotsky, P. M. (1990): Hypercortisolism and its possible neural bases. In: *Biological psychiatry* 27 (9), S. 937–952.

Sarchiapone, Marco; Carli, Vladimir; Cuomo, Chiara; Roy, Alec (2007): Childhood trauma and suicide attempts in patients with unipolar depression. In: *Depression and anxiety* 24 (4), S. 268–272.

Sartorius, N. (2001): The economic and social burden of depression. In: *The Journal of clinical psychiatry* 62 Suppl 15, S. 8–11.

Schilling, Christoph; Weidner, Kerstin; Brähler, Elmar; Glaesmer, Heide; Häuser, Winfried; Pöhlmann, Karin (2016): Patterns of Childhood Abuse and Neglect in a Representative German Population Sample. In: *PloS one* 11 (7), e0159510.

Schmidt, Robert F.; Lang, Florian; Heckmann, Manfred (Hg.) (2011): *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie*. 31., überarb. und aktual. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-01651-6>.

Schreiber, W.; Lauer, C. J.; Krumrey, K.; Holsboer, Florian; Krieg, J. C. (1996): Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in panic disorder. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 15 (1), S. 7–15.

Schulz, C.; Lehnert, H. (1996): Activation of noradrenergic neurons in the locus coeruleus by corticotropin-releasing factor. A microdialysis study. In: *Neuroendocrinology* 63 (5), S. 454–458.

Seedat, S.; Stein, M. B.; Kennedy, C. M.; Hauger, R. L. (2003): Plasma cortisol and neuropeptide Y in female victims of intimate partner violence. In: *Psychoneuroendocrinology* 28 (6), S. 796–808.

Seo, Ho-Jun; Jung, Young-Eun; Kim, Tae-Suk; Kim, Jung-Bum; Lee, Min-Soo; Kim, Jae-Min et al. (2011): Distinctive clinical characteristics and suicidal tendencies of patients with anxious depression. In: *The Journal of nervous and mental disease* 199 (1), S. 42–48.

Sheline, Y. I.; Sanghavi, M.; Mintun, M. A.; Gado, M. H. (1999): Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19 (12), S. 5034–5043.

Sheline, Y. I.; Wang, P. W.; Gado, M. H.; Csernansky, J. G.; Vannier, M. W. (1996): Hippocampal atrophy in recurrent major depression. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93 (9), S. 3908–3913.

Sir, Aytekin; D'Souza, Russell F.; Uguz, Sukru; George, Tom; Vahip, Simavi; Hopwood, Malcolm et al. (2005): Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms. In: *The Journal of clinical psychiatry* 66 (10), S. 1312–1320.

Smits, Jasper A. J.; Minhajuddin, Abu; Thase, Michael E.; Jarrett, Robin B. (2012): Outcomes of acute phase cognitive therapy in outpatients with anxious versus nonanxious depression. In: *Psychotherapy and psychosomatics* 81 (3), S. 153–160.

Spielberger, Charles D.; Gorsuch, Richard L.; Lushene, Robert E. (1970): STAI manual for the state-trait anxiety inventory ("self-evaluation questionnaire"). Palo Alto/Calif.: Consulting Psychologists Press.

Spinhoven, Philip; Elzinga, Bernet M.; Hovens, Jacqueline G. F. M.; Roelofs, Karin; Zitman, Frans G.; van Oppen, Patricia; Penninx, Brenda W. J. H. (2010): The specificity of childhood adversities and negative life events across the life span to anxiety and depressive disorders. In: *Journal of affective disorders* 126 (1-2), S. 103–112.

Spitzer, Robert L.; Kroenke, Kurt; Williams, Janet B. W.; Löwe, Bernd (2006): A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. In: *Archives of internal medicine* 166 (10), S. 1092–1097.

Statistisches Bundesamt (2010): Fachserie 12, Reihe 7.2 2002 - 2008. Gesundheit, Krankheitskosten. Wiesbaden.

Statistisches Bundesamt (2015): Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit in der Gesetzlichen Rentenversicherung im Laufe des Berichtsjahres. Statistisches Bundesamt (Destatis). Online verfügbar unter [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/\\_XWD\\_PROC?\\_XWD\\_2/2/XWD\\_CUBE.DRILL/\\_XWD\\_30/D.946/14321](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_2/2/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_30/D.946/14321), zuletzt aktualisiert am 16.08.2017, zuletzt geprüft am 16.08.2017.

Statistisches Bundesamt (2017): Gestorbene nach ausgewählten Todesursachen. Anzahl der Gestorbenen 2015. Statistisches Bundesamt (Destatis). Online verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html>, zuletzt geprüft am 15.08.2017.

Stein, M. B.; Koverola, C.; Hanna, C.; Torchia, M. G.; McClarty, B. (1997a): Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. In: *Psychol. Med.* 27 (4), S. 951–959.

Stein, M. B.; Yehuda, R.; Koverola, C.; Hanna, C. (1997b): Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse. In: *Biological psychiatry* 42 (8), S. 680–686.

Stetler, Cinnamon; Miller, Gregory E. (2011): Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. In: *Psychosomatic medicine* 73 (2), S. 114–126.

Stowman, Stephanie A.; Donohue, Brad (2005): Assessing child neglect. A review of standardized measures. In: *Aggression and Violent Behavior* 10 (4), S. 491–512.

Strimbu, Kyle; Tavel, Jorge A. (2010): What are biomarkers? In: *Current opinion in HIV and AIDS* 5 (6), S. 463–466.

Suliman, Sharain; Mkabile, Siyabulela G.; Fincham, Dylan S.; Ahmed, Rashid; Stein, Dan J.; Seedat, Soraya (2009): Cumulative effect of multiple trauma on symptoms of

posttraumatic stress disorder, anxiety, and depression in adolescents. In: *Comprehensive psychiatry* 50 (2), S. 121–127.

Targum, S. D. (1984): Persistent neuroendocrine dysregulation in major depressive disorder: a marker for early relapse. In: *Biological psychiatry* 19 (3), S. 305–318.

Tarullo, Amanda R.; Gunnar, Megan R. (2006): Child maltreatment and the developing HPA axis. In: *Hormones and behavior* 50 (4), S. 632–639.

Thakore, J. H.; Richards, P. J.; Reznick, R. H.; Martin, A.; Dinan, T. G. (1997): Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. In: *Biological psychiatry* 41 (11), S. 1140–1142.

Thase, Michael E. (2013): The multifactorial presentation of depression in acute care. In: *The Journal of clinical psychiatry* 74 Suppl 2, S. 3–8.

Thompson, Barbara L.; Erickson, Kristine; Schulkin, Jay; Rosen, Jeffrey B. (2004): Corticosterone facilitates retention of contextually conditioned fear and increases CRH mRNA expression in the amygdala. In: *Behavioural brain research* 149 (2), S. 209–215.

Tyrka, Audrey R.; Walters, O. C.; Price, L. H.; Anderson, G. M.; Carpenter, L. L. (2012): Altered response to neuroendocrine challenge linked to indices of the metabolic syndrome in healthy adults. In: *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 44 (7), S. 543–549.

van Heeringen, K.; Audenaert, K.; van de Wiele, L.; Verstraete, A. (2000): Cortisol in violent suicidal behaviour: association with personality and monoaminergic activity. In: *Journal of affective disorders* 60 (3), S. 181–189.

van Veen, T.; Wardenaar, K. J.; Carlier, I. V. E.; Spinhoven, P.; Penninx, B. W. J. H.; Zitman, F. G. (2013): Are childhood and adult life adversities differentially associated with specific symptom dimensions of depression and anxiety? Testing the tripartite model. In: *Journal of affective disorders* 146 (2), S. 238–245.

Veen, Gerthe; Derijk, Roel H.; Giltay, Erik J.; van Vliet, Irene M.; van Pelt, Johannes; Zitman, Frans G. (2009): The influence of psychiatric comorbidity on the dexamethasone/CRH test in major depression. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 19 (6), S. 409–415.

Veen, Gerthe; van Vliet, Irene M.; Derijk, Roel H.; Giltay, Erik J.; van Pelt, Johannes; Zitman, Frans G. (2011): Basal cortisol levels in relation to dimensions and DSM-IV categories of depression and anxiety. In: *Psychiatry Research* 185 (1-2), S. 121–128.

Vos, Theo; Allen, Christine; Arora, Megha; Barber, Ryan M.; Bhutta, Zulfiqar A.; Brown, Alexandria et al. (2016): Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. In: *The Lancet* 388 (10053), S. 1545–1602.

Vrijzen, Janna N.; van Amen, Camiel T.; Koekkoek, Bauke; van Oostrom, Iris; Schene, Aart H.; Tendolkar, Indira (2017): Childhood trauma and negative memory bias as shared risk factors for psychopathology and comorbidity in a naturalistic psychiatric patient sample. In: *Brain and behavior* 7 (6), e00693.

Vythilingam, Meena; Heim, Christine M.; Newport, D. Jeffrey; Miller, Andrew H.; Anderson, Eric; Bronen, Richard et al. (2002): Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. In: *The American journal of psychiatry* 159 (12), S. 2072–2080.

Watson, Stuart; Gallagher, Peter; Dougall, Dominic; Porter, Richard; Moncrieff, Joanna; Ferrier, I. Nicol; Young, Allan H. (2014): Childhood trauma in bipolar disorder. In: *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 48 (6), S. 564–570.

Watts, Bradley V.; Groft, Alicia (2010): Retrospective evaluation of the dexamethasone suppression test as a predictor of response to electroconvulsive therapy in patients with comorbid major depressive disorder and posttraumatic stress disorder. In: *The journal of ECT* 26 (3), S. 213–217.

Weiner, M. F. (1989): Age and cortisol suppression by dexamethasone in normal subjects. In: *Journal of Psychiatric Research* 23 (2), S. 163–168.

Weiss, E. L.; Longhurst, J. G.; Mazure, C. M. (1999): Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: psychosocial and neurobiological correlates. In: *The American journal of psychiatry* 156 (6), S. 816–828.

Wessa, Michèle; Rohleder, Nicolas; Kirschbaum, Clemens; Flor, Herta (2006): Altered cortisol awakening response in posttraumatic stress disorder. In: *Psychoneuroendocrinology* 31 (2), S. 209–215.

Wetsman, Nicole (2017): Inflammatory illness: Why the next wave of antidepressants may target the immune system. In: *Nature medicine* 23 (9), S. 1009–1011.

Wichmann, Susann; Kirschbaum, Clemens; Böhme, Carsten; Petrowski, Katja (2017): Cortisol stress response in post-traumatic stress disorder, panic disorder, and major depressive disorder patients. In: *Psychoneuroendocrinology* 83, S. 135–141.

Wiethoff, Katja; Bauer, Michael; Baghai, Thomas C.; Möller, Hans-Jürgen; Fisher, Robert; Hollinde, Dorothea et al. (2010): Prevalence and treatment outcome in anxious versus nonanxious depression: results from the German Algorithm Project. In: *The Journal of clinical psychiatry* 71 (8), S. 1047–1054.

Williams, J. B. (2001): Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale. Past, present, and future. In: *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience* 251 Suppl 2, II6-12.

Williams, J. Mark G.; Crane, Catherine; Barnhofer, Thorsten; Brennan, Kate; Duggan, Danielle S.; Fennell, Melanie J. V. et al. (2014): Mindfulness-based cognitive therapy for preventing relapse in recurrent depression: a randomized dismantling trial. In: *Journal of consulting and clinical psychology* 82 (2), S. 275–286.

Williams, L. M.; Debattista, C.; Duchemin, A-M; Schatzberg, Alan F.; Nemeroff, Charles B. (2016): Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. In: *Translational psychiatry* 6, e799.

Wittchen, Hans-Ulrich; Nelson, C. B.; Lachner, G. (1998): Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. In: *Psychol. Med.* 28 (1), S. 109–126.

Wodarz, N.; Rupprecht, R.; Kornhuber, J.; Schmitz, B.; Wild, K.; Riederer, P. (1992): Cell-mediated immunity and its glucocorticoid-sensitivity after clinical recovery from severe major depressive disorder. In: *Journal of affective disorders* 25 (1), S. 31–38.

Wolfersdorf, M. (2008): Depression und Suizid. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 51 (4), S. 443–450.

World Health Organization (2016): *Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015*. Geneva.

World Health Organization (2017): *Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates*. Geneva.

Yehuda, R. (1997): Sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in posttraumatic stress disorder. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 821, S. 57–75.

Yehuda, R.; Boisoneau, D.; Lowy, M. T.; Giller, E. L. (1995): Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. In: *Arch Gen Psychiatry* 52 (7), S. 583–593.

Yehuda, R.; Southwick, S. M.; Krystal, J. H.; Bremner, D.; Charney, D. S.; Mason, J. W. (1993): Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. In: *The American journal of psychiatry* 150 (1), S. 83–86.

Yehuda, Rachel; Golier, Julia A.; Kaufman, Shira (2005): Circadian rhythm of salivary cortisol in Holocaust survivors with and without PTSD. In: *The American journal of psychiatry* 162 (5), S. 998–1000.

Yerevanian, B. I.; Olafsdottir, H.; Milanese, E.; Russotto, J.; Mallon, P.; Baciewicz, G.; Sagi, E. (1983): Normalization of the dexamethasone suppression test at discharge from hospital. Its prognostic value. In: *Journal of affective disorders* 5 (3), S. 191–197.

Young, Elizabeth A.; Abelson, James L.; Cameron, Oliver G. (2004): Effect of comorbid anxiety disorders on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to a social stressor in major depression. In: *Biological psychiatry* 56 (2), S. 113–120.

Young, Elizabeth A.; Lopez, J. F.; Murphy-Weinberg, V.; Watson, S. J.; Akil, H. (2000): Hormonal evidence for altered responsiveness to social stress in major depression. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 23 (4), S. 411–418.

Zhao, Ke; Liu, Haiyan; Yan, Rui; Hua, Lingling; Chen, Yu; Shi, Jiabo et al. (2017): Cortical thickness and subcortical structure volume abnormalities in patients with major depression with and without anxious symptoms. In: *Brain and behavior* 7 (8), e00754.

Zimmerman, M.; Coryell, W. (1987): The dexamethasone suppression test in healthy controls. In: *Psychoneuroendocrinology* 12 (4), S. 245–251.

Zimmerman, Mark; Martinez, Jennifer H.; Young, Diane; Chelminski, Iwona; Dalrymple, Kristy L. (2013): Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. In: *Journal of affective disorders* 150 (2), S. 384–388.

Zobel, A. W.; Yassouridis, A.; Frieboes, R. M.; Holsboer, Florian (1999): Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression. In: *The American journal of psychiatry* 156 (6), S. 949–951.

# Danksagung

Mein großer Dank gilt allen Personen, die am Gelingen dieser Dissertation beteiligt waren.

Meinem Doktorvater Herrn Dr. Andreas Menke für die Einarbeitung in wissenschaftliches Denken und Arbeiten, die Betreuung bei der Studiendurchführung und Korrektur meiner Arbeit.

Den medizinischen und psychologischen Doktoranden der Forschungsgruppe für die stets angenehme und kollegiale Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Dr. Jürgen Deckert für die Möglichkeit, die Promotion und die damit verbundenen Untersuchungen an der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg durchzuführen.

Den Patientinnen und Patienten, die sich bereit erklärt haben an dieser klinischen Studie teilzunehmen.

Meiner Familie und meinen Freunden, die mich während des Studiums und der Promotion stets unterstützt und begleitet haben.



# Publikationen

Menke, Andreas; **Lehrieder, Dominik**; Fietz, Jasmin; Leistner, Carolin; Wurst, Catherina; Stonawski, Saskia et al. (2018): Childhood trauma dependent anxious depression sensitizes HPA axis function. In: *Psychoneuroendocrinology* 98, S. 22–29.

**Lehrieder, Dominik**; Fietz, Jasmin; Leistner, Carolin; Wurst, Catherina; Stonawski, Saskia; Lechner, Karin et al. (2019): Childhood trauma dependent anxious depression sensitizes HPA axis function. In: *European Neuropsychopharmacology* 29, S. 372.

Menke, Andreas; **Lehrieder, Dominik**; Wurst, Catherina; Stonawski, Saskia; Fietz, Jasmin; Lechner, Karin et al. (2018): O9. Childhood Abuse Increases Risk for Anxious Depression by Altering GR-Sensitivity. In: *Biological psychiatry* 83 (9), S111-S112.

Menke, Andreas; Leistner, Carolin; Busch, Yasmin; Stonawski, Saskia; Wurst, Catherina; Sauter, Amelie; Lechner, Karin; **Lehrieder, Dominik** et al. (2017): Depression-associated cardiac failure (DACFAIL). In: *Psychoneuroendocrinology* 83, S. 37.