

# NEUROBIOLOGIE DER DEPRESSION

## THE NEUROBIOLOGY OF DEPRESSION

*Thomas Nickel*

### Zusammenfassung

Bereits seit der Antike werden biologische Faktoren im Hinblick auf Ätiologie und Pathogenese von depressiven Erkrankungen für bedeutsam gehalten. Die technischen und experimentellen Möglichkeiten zur genaueren Untersuchung zugrunde liegender neurobiologischer Prozesse stehen jedoch erst seit der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts zur Verfügung. Einhergehend mit diesen Fortschritten in experimentellen Verfahren hat die Erforschung neurobiologischer Vorgänge bei depressiven Störungen in den letzten Jahrzehnten und insbesondere in den letzten Jahren enorme Fortschritte gemacht. Maßgeblich gefördert und geprägt wurde diese Entwicklung nicht zuletzt auch durch die Entdeckung antidepressiv wirksamer Substanzen sowie Hypothesen über deren Wirkmechanismen. So wurde, ausgehend von der Beobachtung der antidepressiven Eigenschaften von Imipramin im Jahre 1957, bis heute eine große Zahl neuer Antidepressiva entwickelt. Auch wenn deren genauer Wirkmechanismus bisher nicht bekannt ist, führte die Effektivität dieser Substanzen zu Depressionshypothesen, die auf der Annahme einer verminderten präsynaptischen Freisetzung und postsynaptischer Verfügbarkeit biogener Amine wie Serotonin, Noradrenalin und Dopamin beruhen. Diese Hypothesen wurden in den letzten Jahren erheblich - unter Einbeziehung veränderter Rezeptorfunktionen und nachgeschalteter zellulärer Vorgänge - verändert und erweitert. Neben den "Monoaminomangelhypothesen" sind Annahmen, die auf Veränderungen in hormonellen Schaltkreisen basieren, die bedeutsamsten neurobiologischen Erklärungsansätze zur Depressionsgenese. Besonders wichtig sind hierbei die Veränderungen des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems (HPA-System), das bei Depression sehr häufig durch erhöhte Sekretion von Kortikotropin (ACTH) und Kortisol gekennzeichnet ist. Eine Vielzahl von Befunden weist dabei auf kausale Zusammenhänge zwischen diesen neuroendokrinen Veränderungen und Pathogenese sowie Therapie bei depressiven Erkrankungen hin. Neuere tierexperimentelle Befunde zu "frühkindlicher Deprivation" deuten an, dass neben genetischer Disposition auch frühe traumatische Lebensereignisse zu einer andauernden Veränderung im Stresshormonsystem mit erhöhtem Risiko für depressive Erkrankungen im Erwachsenenalter führen können. So lassen sich zunehmend genetische, neurobiologische sowie psychologische Theorien zur Depression zu einem hypothetischen Modell zusammenfügen, das eine Vorstellung von der Ätiologie depressiver Erkrankungen entstehen lässt.

### Schlüsselwörter

Depression – Pathogenese – Neurotransmitter – HPA-System

### Summary

The role of biological factors in the etiology and pathogenesis of depressive disorders has been suspected since antiquity. However, it has only been in the latter half of the twentieth century that the technology and experimental methodology have been available to study these processes in mood disorders. Along with the developments in experimental methods, there have been great advances in the research of neurobiological processes in depression, especially in the last ten years. This development was significantly stimulated and influenced by the discovery of antidepressant substances as well as hypotheses about their basic mode of action. Starting with the observation of the antidepressant efficacy of imipramine in 1957, a huge number of antidepressants have been developed. Even though the exact mode of action is not known, the efficacy of these substances led to the formulation of hypotheses, which were based on the assumption of a reduced presynaptic release and postsynaptic availability of monoamines such as serotonin, noradrenaline, and dopamine. These hypotheses have been altered and expanded over the last several years, having taken into consideration the modification of receptor functions and the resulting cellular processes. Aside from the "monoamine hypothesis", assumptions based on the dysregulation of brain circuits controlling the activities of certain hormones have become the most important neurobiological elucidation of depression. Especially important are the changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)-axis, which in depression are characterized by elevated secretion of ACTH and cortisol. A number of findings point to a causal relationship between these neuroendocrine changes and the pathogenesis and therapy of affective disorders. Recent animal models of "early childhood deprivation" suggest that in addition to genetic vulnerability, traumatic life events lead to enduring alterations in the stress hormone system with increased risk for depression in adulthood. Over the last several years the merging of genetic, neurobiological and psychological theories of depression into a hypothetical construct gives a preliminary impression of the etiology of depressive disorders.

### Keywords

depression – pathogenesis – neurotransmitters – HPA-axis

## **Gesellschaftspolitische Bedeutung depressiver Erkrankungen**

Bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems werden depressive Erkrankungen am häufigsten diagnostiziert. Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass etwa 17% der Allgemeinbevölkerung im Laufe ihres Lebens an einer schweren Depression vom Typ der Major Depression erkranken (Blazer et al., 1994); bei über der Hälfte dieser Patienten treten nachfolgend weitere Erkrankungsphasen auf. Wie die Gruppe von Wittchen am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, anhand einer großen Stichprobe herausfand, erfüllt jeder fünfte Patient in der Allgemeinarztpraxis die Kriterien einer Depression, davon wird aber nur ein Bruchteil erkannt und angemessen behandelt (Wittchen et al., 2001). Bei etwa 25% der Patienten ist ein chronischer Erkrankungsverlauf zu beobachten, definiert als eine Phasendauer von mindestens 2 Jahren ohne zwischenzeitliche Remission der Symptomatik (Angst, 1997). Vor dem Hintergrund dieser Zahlen sieht man heute, anders als noch vor wenigen Jahren, die Depression als chronisch rezidivierende Erkrankung an (Aldenhoff, 1997).

Die schwerwiegendste Folge der Depression ist das hohe Suizidrisiko. In den westlichen Industrienationen ist der Tod durch Suizid bis zum vierzigsten Lebensjahr die zweithäufigste Todesursache nach den Verkehrsunfällen. Als Ursache liegen in der überwiegenden Mehrzahl unabhängig von der formalen nosologischen Zuordnung schwere depressive Verstimmungen zugrunde. Auch die Auswirkungen schwerer Depressionen auf andere Erkrankungen sind beträchtlich. So ist das Risiko für eine ischämische Herzerkrankung bei depressiven Patienten 4fach erhöht (Glassman und Shapiro, 1998). Patienten, die nach einem Herzinfarkt eine Depression entwickeln, weisen eine 3-4fach erhöhte Mortalitätsrate innerhalb der ersten 6 Monaten nach dem Infarkt ereignis auf (Frasure-Smith et al., 1993).

Neben dem persönlichen Leiden führen depressive Erkrankungen auch zu einem erheblichen wirtschaftlichen Verlust für die Gesellschaft, hauptsächlich aufgrund eingeschränkter oder ausfallender Arbeitsleistung. Dabei ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass die vermuteten Prävalenzraten in Anbetracht einer beträchtlichen Anzahl von nicht erkannten und somit auch nicht behandelten depressiv Erkrankten eher zu niedrig ausfallen dürften. Unter Einbeziehung direkter (stationäre und ambulante Behandlungen) sowie indirekter Kosten (Fehlzeiten am Arbeitsplatz, Produktivitätsausfälle etc.) wurde der wirtschaftliche Verlust durch die Erkrankung in den USA im Jahr 1990 auf 43 Milliarden US-Dollar geschätzt (Simon et al., 1995; Thompson und Richardson, 1999). Übertragen auf die Situation in Deutschland, gehen entsprechende Kostenrechnungen von 17 Milliarden Euro pro Jahr aus (Holsboer, 2001).

## **Zum aktuellen Stand antidepressiver Therapie**

Die bisher dargestellten Daten unterstreichen die dringende Notwendigkeit, Prävention, Diagnostik und Behandlung depressiver Erkrankungen in Zukunft weiter zu verbessern.

In Bezug auf medikamentöse Behandlungsansätze wurde, ausgehend von der Entdeckung der antidepressiven Wirksamkeit von Imipramin im Jahre 1957 durch den Schweizer Psychiater Roland Kuhn, bis heute eine Vielzahl neuer Antidepressiva mit unterschiedlichem Wirkungsprofil entwickelt. Neben den "klassischen" trizyklischen Antidepressiva und den Monoaminoxidasehemmern stehen mittlerweile selektiv serotoninerg (Paroxetin, Citalopram, Sertralin, Fluvoxamin, Fluoxetin) sowie noradrenerg (Reboxetin) wirksame Antidepressiva zur Verfügung. Substanzen mit einem kombinierten Wirkmechanismus im Hinblick auf Serotonin und Noradrenalin sind seit einigen Jahren in Deutschland zugelassen (Venlafaxin, Mirtazapin). Mit der Substanz Bupropion wurde kürzlich ein Antidepressivum mit vornehmlich dopaminergem Wirkspektrum auf den Markt gebracht.

Auch wenn die Depressionstherapie mit Psychopharmaka gerade in Anbetracht des Umstandes, dass man die Ursache der Depression bis heute nicht kennt, als durchaus erfolgreich gelten kann, so ergibt sich in der medikamentösen Behandlung depressiver Störungen nach wie vor eine ganze Reihe von Problemen. So sind bis jetzt keine Prädiktoren bekannt, die darauf hinweisen, welcher Patient auf ein bestimmtes Antidepressivum ansprechen könnte. Bislang müssen Psychiater bei der Wahl von Antidepressiva weitgehend auf ihre Erfahrung und Intuition vertrauen. Häufig müssen mehrere Präparate nacheinander oder in Kombination angewandt werden, bis endlich der gewünschte klinische Erfolg eintritt. Auch weisen alle gängigen Antidepressiva eine Latenzzeit von mindestens zwei Wochen bis zum Beginn des Wirkungseintritts auf, die vollständige Remission tritt oft erst nach acht bis zehn Wochen ein. Eine schneller greifende Behandlung wäre dringend erforderlich. So haben zwar neuere, selektiv wirksame Substanzen gegenüber trizyklischen Antidepressiva im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil einige Vorteile, bezüglich Wirklatenz oder antidepressiver Wirksamkeit hat die Entwicklung der letzten 40 Jahre jedoch kaum Fortschritte erbracht. Ein besonderes Problem stellen die Patienten dar, die überhaupt nicht oder nur ungenügend auf Antidepressiva ansprechen. Diese als therapieresistent bezeichnete Gruppe umfasst - je nach Definitionskriterium - etwa 30% der depressiven Patienten (Sackeim, 2001). Warum diese Patienten nicht auf die Behandlung respondieren und ob möglicherweise gar stattgefundenere frühere medikamentöse Behandlungen über Mechanismen wie das von Post et al. (1986) beschriebene "Kindling" zu sich beschleunigenden, resistenten Krankheitsphasen führen, ist nach wie vor völlig unklar.

Während die Entdeckung des Antidepressivums Imipramin durch Kuhn im Jahre 1957 eher der sorgfältigen klinischen Beobachtung denn der hypothesengeleiteten Forschung zu verdanken war, wurden in den letzten Jahren und Jahrzehnten in der Erforschung und dem Verständnis neurobiologischer Grundlagen depressiver Erkrankungen große Fortschritte erzielt. Es ist zu hoffen, dass sich aus diesem raschen Erkenntniszuwachs zukünftig neue Ansatzpunkte für eine Verbesserung von Behandlungsstrategien ergeben werden.

Als ein viel versprechendes Beispiel für die gezielte Entwicklung eines neuen antidepressiven Wirkprinzips, basierend auf den Erkenntnissen hypothesengeleiteter neurobiologischer

Forschung, ist der CRH(corticotropin-releasing hormone)-Rezeptor Antagonismus (Holsboer, 1999a) zu nennen, auf den im späteren Text noch näher eingegangen wird. Zunächst wird der aktuelle Stand der Forschung in Bezug auf die neurobiologischen Grundlagen depressiver Erkrankungen im Überblick dargestellt.

### **Neurotransmitterhypothesen der Depression**

Mehrere Beobachtungen führten in den fünfziger Jahren des 20. Jahrhunderts zu der Annahme, dass eine verminderte präsynaptische Freisetzung und somit postsynaptische Verfügbarkeit biogener Amine an der Entstehung depressiver Erkrankungen beteiligt sein könnten. So zeigte sich unter Behandlung mit dem Antihypertensivum Reserpin, das die Katecholaminvesikel entspeichert, eine Zunahme von depressiven Symptomen und Suiziden (Faucett, 1958). Hierzu passend wurde etwa zur gleichen Zeit berichtet, dass das Tuberkulostatikum Iproniazid, welches die Monoaminoxidase hemmt und so das Angebot biogener Amine steigert, stimmungsaufhellend wirkt (Degkwitz et al., 1960). Diese Beobachtungen trugen in Zusammenschau mit den antidepressiven Effekten des Imipramin und der Monoaminoxidasehemmer maßgeblich zur Formulierung der so genannten Monoaminomangelhypothesen bei. Diese postulierten eine verminderte Verfügbarkeit von Neurotransmittern im synaptischen Spalt als entscheidenden pathogenetischen Faktor für die Depressionsentstehung. Diese Hypothesen wurden in den letzten Jahren – unter Einbeziehung von Annahmen über veränderte Rezeptorfunktion und nachgeschaltete zelluläre Vorgänge – erweitert und bilden noch heute einen der wichtigsten Ausgangspunkte für die Entwicklung neuer Antidepressiva. Oft werden die verschiedenen Hypothesen mit der Frage, welcher Neurotransmitter nun im Hinblick auf depressive Erkrankungen entscheidend sei, diskutiert. Dabei ist zu bemerken, dass unterschiedliche Transmittersysteme nicht unabhängig voneinander agieren und eine gegenseitige Beeinflussung mit vielfachen Interdependenzen besteht. So wird heute auch die Bedeutung des Dopamin-, Azetylcholin- und Glutamatsystems ebenso wie die der  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) bei depressiven Erkrankungen intensiv diskutiert. Als derzeit für die Pharmakologie antidepressiver Medikamente wichtigste Neurotransmitter gelten jedoch die Monoamine Noradrenalin und Serotonin, auf die sich die folgende Darstellung fokussiert.

### **Noradrenalin und Noradrenalinrezeptoren**

Joseph J. Schildkraut postulierte in den sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts, dass depressive Zustände auf einem Mangel, manische dagegen auf einem Überschuss an Noradrenalin (NA) in bestimmten neuronalen Schaltkreisen beruhen könnten, was als "Katecholamin-Hypothese affektiver Erkrankungen" in die wissenschaftliche Literatur einging (Schildkraut, 1965). Noradrenerge Neurone befinden sich überwiegend im Locus coeruleus. Von dort projizieren sie in den frontalen/präfrontalen Kortex, den Thalamus, die Amygdalakerne, den Hippocampus und den Hypothalamus. Im Hinblick auf Depression werden zum einen Verbindungen in die frontalen/präfrontalen Hirnregionen für bedeutsam gehalten, zum an-

deren aber auch Projektionen zum limbischen System, welches an der Regulierung von Affekt, Antrieb und Motivation beteiligt ist. Verschiedene Untersuchungen an depressiven Patienten haben versucht, im Liquor, Plasma und Urin Anzeichen für eine verminderte Noradrenalinfreisetzung zu entdecken, ohne dass dies zu konsistenten Befunden geführt hätte. In Depletionsstudien, bei denen die Situation einer verminderten Verfügbarkeit von Noradrenalin durch die Gabe von  $\alpha$ -Methylparatyrosin (AMPT) - einem Hemmer der Tyrosinhydroxylase - experimentell herbeigeführt und nachfolgend im Plasma 3-Methoxy-4-hydroxyphenylethylenglykol (MHPG) - der anteilmäßig wichtigste Noradrenalinmetabolit - gemessen wird, fand man bei unbehandelten depressiven Patienten zwar eine deutliche Reduktion von MHPG, aber keine Verschlechterung der depressiven Symptomatik (Miller et al., 1996a). In Erweiterung dieser Experimente wurden depressive Patienten, die unter Antidepressivatherapie remittiert waren mit AMPT behandelt (Miller et al., 1996b). Dabei trat die depressive Symptomatik nur bei denjenigen Patienten wieder auf, die zuvor auf Medikamente repondiert hatten, deren primärer Mechanismus die NA-Wiederaufnahme ist. Diese Befunde lassen sich dahingehend interpretieren, dass selektiv wirkende Antidepressiva primär über die Beeinflussung der Wiederaufnahmetransporter auf spezifische Neurotransmitter- bzw. Rezeptorsysteme einwirken. Dabei wird eine Kaskade nachgeschalteter postsynaptischer Prozesse angestoßen, an deren Ende eine psychopathologische Besserung steht (siehe unten). Dass ein primär vorhandenes Neurotransmitterdefizit ausgeglichen wird, kann daraus jedoch nicht abgeleitet werden (Holsboer, 1999b). Ein weiterer Hinweis für eine noradrenerge Funktionsstörung bei depressiven Erkrankungen wird auch in Veränderungen der Dichte bestimmter Noradrenalinrezeptoren gesehen. So fand man eine erhöhte Anzahl von  $\beta$ -Adrenorezeptor-Bindungsstellen an Blutplättchen depressiver Patienten und in Membranen frontaler kortikaler Neuronen depressiver Patienten, die an Suizid verstorben waren (Leonard 1997). Auch zeigte sich, dass sich diese Zunahme von  $\beta$ -Rezeptoren während der Erkrankung unabhängig von der Behandlungsart nach klinischer Besserung wieder zu normalisieren scheint (Leonard 1991). Ob diese Befunde jedoch als Beleg für eine verminderte Noradrenalinfreisetzung im Kortex und limbischen System mit konsekutiver Hochregulierung von  $\beta$ -Adrenorezeptoren gewertet werden können, ist nach wie vor offen.

### **Serotonin und Serotoninrezeptoren**

Während in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts in den USA vor allem die Katecholaminmangelhypothese im Mittelpunkt der Depressionsforschung stand, wurde in Europa von dem britischen Psychiater Alec Coppen die "Serotoninmangelhypothese" formuliert. Ausgangspunkt waren Befunde, wonach im Liquor depressiver Patienten der Hauptmetabolit von Serotonin (5-HT), die 5-Hydroxyindolessigsäure (5HIEE), reduziert war (Coppen, 1967). Auch zeigten Studien, vergleichbar den geschilderten Experimenten bei NA-Depletion, einen Zusammenhang zwischen der Selektivität des Antidepressivums, und der Provokation depressiver Symptome durch Tryptophan-freie Diät. Die Aminosäure Tryptophan ist essen-

tiell für die Synthese von Serotonin und muss durch die Nahrung zugeführt werden, so dass eine Tryptophan-freie Diät zu Serotoninmangel führt. So wurden nur diejenigen Patienten unter einer Tryptophandepletion wieder depressiv, die zuvor mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) behandelt worden waren (Delgado et al., 1990). Des Weiteren fand man im frontalen Kortex verstorbener depressiver Patienten eine erhöhte Anzahl von 5-HT<sub>2</sub>-Bindungsstellen, was als indirekter Hinweis für eine kompensatorische Anpassung an eine verminderte 5-HT-Freisetzung diskutiert wurde (Arango et al., 1990). Ähnlich wie beim Beispiel des noradrenergen Systems gibt es somit indirekte Hinweise für einen Serotoninmangel bei Depression. Ein eindeutiger Beleg für die Bedeutung eines serotoninergen Defizits unter Basalbedingungen konnte bisher jedoch nicht erbracht werden. Nicht zuletzt rückte die Bedeutung des serotoninergen Systems in der Depressionsgenese durch die Entdeckung der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sowie 15 verschiedener hirnealspezifisch exprimierter 5-HT-Rezeptoren in den Mittelpunkt des Interesses. SSRIs blockieren selektiv den Serotonintransporter an Dendriten und Axonen serotoninerger Neurone. Man nimmt an, dass darauf folgend zunächst die Konzentration von Serotonin im somatodendritischen Bereich ansteigt, was zu einer Herunterregulierung der somatodendritischen 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptoren führt. Es wird weiter postuliert, dass es durch einen nachfolgend verstärkten neuronalen Impulsfluss zu einer verstärkten 5-HT-Freisetzung aus der präsynaptischen Nervenendigung kommt mit konsekutiver Erhöhung der Serotoninkonzentration an den postsynaptischen Serotoninrezeptoren. Nachfolgend wird - wie bereits im noradrenergen System beschrieben - eine Verminderung der postsynaptischen 5-HT-Rezeptorkapazität angenommen.

Man kennt verschiedene Arten von Serotoninrezeptoren mit bis zu 15 Rezeptor-Subtypen, die für verschiedene Funktionssysteme des Organismus von Bedeutung sind. So sind auch die Wirkungen der SSRIs mit nachfolgender vermehrter postsynaptischer Verfügbarkeit vielfältig, teilweise therapeutisch angestrebt, teilweise jedoch auch als Nebenwirkung unerwünscht. Im Hinblick auf depressive Erkrankungen werden insbesondere 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>2A</sub>- sowie 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren im präfrontalen Kortex als bedeutsam erachtet und Angstsymptome vornehmlich mit 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>2A</sub>-, 5-HT<sub>2C</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren im limbischen System und Hippocampus in Verbindung gebracht (Graeff, 1997; Stahl, 1998). Typische Nebenwirkungen der SSRIs wie Übelkeit lassen sich dagegen über Aktivierung von 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren im Hirnstamm erklären (Harvey, 1997).

Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass verschiedene Neurotransmittersysteme nicht unabhängig voneinander gesehen werden können und somit auch zwischen dem noradrenergen und serotoninergen System vielfältige Verbindungen bestehen. Serotoninerge Zellkörper sind vor allem in den Raphekernen des Hirnstamms lokalisiert und projizieren zum Kortex, den Basalganglien, Hippocampus und Hypothalamus, also auch zu den Nervenzellen, welche die Freisetzung von Noradrenalin steuern. So deuten Befunde darauf hin, dass Noradrenalin über  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren am präsynaptischen

5-HT-Axonende inhibitorisch auf die 5-HT-Freisetzung wirken kann (Mongeau et al., 1997), über  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren am 5-HT-Neuron wiederum eine Verstärkung serotoninerger Übertragung bedingt (Baraban und Aghajanian, 1980). Umgekehrt gibt es auch Anzeichen dafür, dass die Noradrenalinfreisetzung durch Serotonin beeinflusst wird. So wurde beispielsweise beobachtet, dass unter einer Hemmung der Serotoninsynthese die beschriebene Herabregulierung von noradrenergen  $\beta$ -Adrenorezeptoren unter Antidepressivatherapie ausbleiben scheint (Brunello et al., 1982; Manier et al., 1984).

Fast allen klinisch etablierten Antidepressiva ist somit gemeinsam, dass sie zu einer Erhöhung der postsynaptischen Neurotransmitterkonzentration von Noradrenalin und/oder Serotonin führen. Nach längerer Anwendung scheint eine Desensibilisierung von postsynaptischen Rezeptoren, wie z.B.  $\beta$ -Adrenorezeptoren, einzutreten.

Trotz dieser Befunde ist es jedoch nach wie vor völlig unklar, worauf der eigentliche Wirkmechanismus der Antidepressiva zurückzuführen ist. Weder der Ausgleich eines angenommenen Neurotransmitterdefizits noch die Down-Regulierung postsynaptischer Rezeptoren scheinen hierfür einen ausreichenden Erklärungsansatz zu bieten. So tritt die klinische Wirkung der Antidepressiva lange nach der akuten Erhöhung der Neurotransmitterkonzentration im synaptischen Spalt und auch viel später als die Herunterregulierung der  $\beta$ -Adrenorezeptoren und der 5-HT<sub>2</sub>-Bindungsstellen ein (Riva und Creese, 1989). Auch ist es schwer zu erklären, warum alle Antidepressiva mehr oder weniger gleich effizient zu sein scheinen und in klinischen Studien fast nie Unterschiede zwischen den verschiedenen Substanzen gefunden werden, unabhängig davon, ob diese selektiv serotoninerger, noradrenerger oder unspezifisch auf verschiedene Neurotransmittersysteme wirken, wie z.B. "klassische" trizyklische Antidepressiva. In einer eigenen Untersuchung gingen wir der Frage nach, inwieweit eine Verstärkung serotoninerger Neurotransmission als entscheidender Faktor für eine antidepressive Wirksamkeit angesehen werden kann. Dabei wurde in einer Studie mit 44 stationären depressiven Patienten die Wirkung des SSRI Paroxetin mit dem präsynaptischen Serotonin-Wiederaufnahmeverstärker Tianeptin verglichen (Nickel et al., in press). Tianeptin ist in Frankreich seit 1988 unter dem Handelsnamen Stablon® als Antidepressivum zugelassen und hat einen allen anderen gängigen Antidepressiva völlig entgegengesetzten Wirkmechanismus, es *verstärkt* die präsynaptische Aufnahme von Serotonin. Es zeigte sich, dass beide an der serotoninergen Synapse gegensätzlich wirkenden Pharmaka antidepressiv gleich gut wirksam waren.

Diese Befunde weisen darauf hin, dass der an der Synapse ablaufende Initialmechanismus gegenüber darauf folgenden neuronalen Anpassungsprozessen wohl eher unwichtig ist. Die initialen pharmakologischen Effekte der Antidepressiva scheinen nur am Anfang einer Serie von zellulären Ereignissen zu stehen, die als Ergebnis molekularer und systemischer Anpassung zur antidepressiven Wirkung führen.

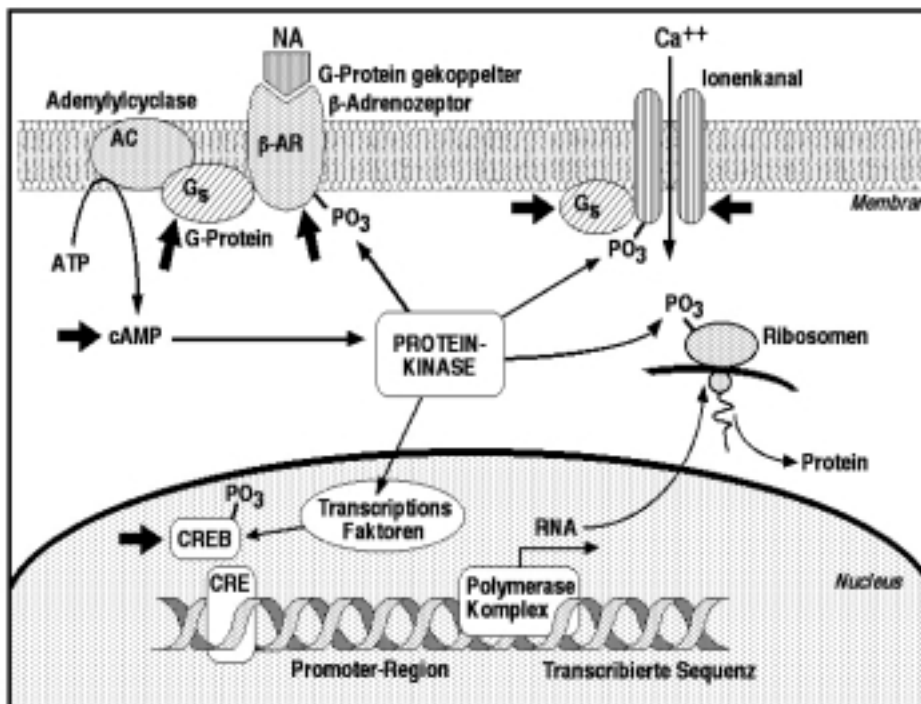


Abbildung 1:  
(aus Holsboer, 1999b)  
Kaskade intrazellulärer Prozesse, die durch Neurotransmitter- bzw. Psychopharmakawirkung in Gang gesetzt wird (Erklärung im Text)

### Intrazelluläre Wirkmechanismen

Mit verbesserten Möglichkeiten, zelluläre Mechanismen zu untersuchen, werden diese zunehmend als gemeinsame Endstrecke von Neurotransmitter- und Pharmakawirkungen diskutiert, wie z.B. G-Proteine oder cyclic-AMP-response-binding protein (CREB). Auch eine mögliche Antidepressivawirkung auf Neurotrophine wie BDNF (brain-derived neurotrophic factor) oder NGF (nerve growth factor) rückt immer mehr ins Blickfeld der Betrachtungen.

Abbildung 1 gibt einen Überblick über den Ablauf möglicher intrazellulärer Mechanismen, die durch Neurotransmitter- bzw. Psychopharmakaeinwirkung in Gang gesetzt werden können. So nimmt man an, dass es durch Bindung eines Neurotransmitters, wie z.B. Noradrenalin an einen  $\beta$ -Adrenozeptor, zum einen zu einem Einstrom von Kalziumionen in die Zelle kommt. Daneben erfolgt durch G-Proteine eine Aktivierung der Adenylzyklase und konsekutiv durch vermehrte Bildung von cAMP eine Aktivierung zahlreicher Proteinkinasen, die durch Phosphorylierung von Transkriptionsfaktoren Genaktivität beeinflussen. Dabei werden als G-Proteine eine Familie strukturell eng verwandter, Guanosintriphosphat(GTP)-bindender Proteine bezeichnet, die als Effektorsysteme in unterschiedlicher Weise ein von außen an die Zelle herangetragen Signal in die Zelle weiterleiten können. Neben der Aktivierung zahlreicher Transkriptionsfaktoren durch Phosphorylierung können auch die Rezeptoren selbst phosphoryliert und damit vorübergehend inaktiviert werden. Die Transkriptionsfaktoren, z.B. cyclic-AMP-response-binding protein (CREB), bilden mit anderen Transkriptionsfaktoren Komplexe, durch welche die Transkription von Genen aktiviert oder deaktiviert werden kann. Die vom Gen abgelesene Information führt nach einigen zwischengeschalteten Schritten zur Synthese von mRNA, die

mit Hilfe von Ribosomen in das Genprodukt (Protein) translatiert wird. Diese Proteine können z.B. Enzyme sein, mit deren Hilfe Neurotransmitter wie Noradrenalin synthetisiert werden oder selbst als Neuropeptide (z.B. CRH) Neurotransmitterfunktion ausüben.

Als Angriffspunkte von Antidepressiva in dieser Signalkette werden dabei z.B. die G-Proteine genannt, wobei Veränderungen in der G-Protein-gekoppelten Signalweiterleitung möglicherweise auch in der Depressionsgenese von Bedeutung sein könnten (Manji, 1992). Auch scheint eine längere Gabe von Antidepressiva zu einer vermehrten Expression von CREB zu führen (Nibuya et al., 1996), wobei die Bedeutung dieser vermehrten Synthese in der antidepressiven Wirkung nicht ganz klar ist, denn CREB ist ein in hoher Konzentration konstitutiv vorhandener Transkriptionsfaktor.

Die Induktion verschiedener Signalketten durch Antidepressiva stößt eine große Zahl intrazellulärer Prozesse an. Am Ende dieser intrazellulären Abläufe steht unter anderem eine Normalisierung des Stresshormonsystems, was im Hinblick auf die antidepressive Wirksamkeit als einer der entscheidenden Faktoren betrachtet wird. Bevor auf diese Vorgänge im Einzelnen nochmals genauer eingegangen wird, soll vorab die Bedeutung des Stresshormonsystems für depressive Erkrankungen dargestellt werden. Die Annahme von Veränderungen im Stresshormonsystem bei depressiven Erkrankungen ist sicher einer der wichtigsten und experimentell bestgeprüften Befunde der Psychiatrie.

### Zur Bedeutung von Veränderungen des Stresshormon(HPA)-Systems bei Depression

Patienten mit Depressionen zeigen einige neuroendokrine Symptome, die auf einen kausalen Zusammenhang zwischen

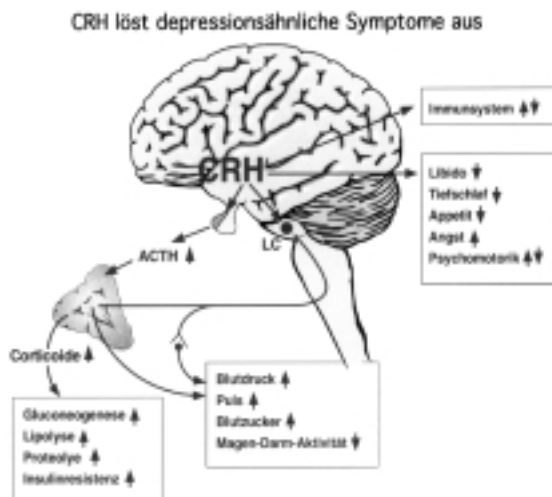


Abbildung 2: (aus Holsboer, 2001) CRH erhöht nicht nur über den Hypophysenvorderlappen die ACTH-Synthese, sondern beeinflusst auch das Immunsystem, das autonome Nervensystem und induziert zahlreiche Verhaltensweisen, die einigen Symptomen der Depression analog sind. LC: Locus coeruleus

Pathogenese und Therapie hinweisen. Besonders wichtig sind Fehlregulationen in der "hormonellen Stressachse," über die eine Reaktion auf körperliche und psychische Bedrohung erfolgt. Dieses Stresshormonsystem zwischen zentralen Strukturen (präfrontaler Kortex, Amygdala, Hippocampus), Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde bezeichnet man nach dem englischen Ausdruck für die betreffenden Strukturen auch kurz als HPA (hypothalamic-pituitary-adrenocortical)-Achse (siehe Abb. 2).

Bei Einwirken eines Stressors auf den Organismus wird in den parvozellulären Neuronen im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus vermehrt das Kortikotropin freisetzende Hormon (CRH) synthetisiert und über die Eminentia mediana in das Pfortadersystem und die Hypophyse freigesetzt. Durch Ausschüttung von Kortikotropin (ACTH) aus kortikotropen Hypophysenzellen wird die Nebennierenrinde angeregt, das Stresshormon Kortisol auszuschütten. Der gesamte Vorgang bereitet den Organismus darauf vor, sich einer Bedrohung zu stellen; so verstärkt beispielsweise Kortisol die Energieversorgung der Muskulatur, zugleich reduziert CRH Hunger, Müdigkeit und Sexualtrieb. Zur Bewältigung von Gefahren ist dieses System lebenswichtig, eine chronische Überaktivierung der Stresshormonachse hingegen kann zu Erkrankungszuständen, wie z.B. depressiven Erkrankungen und pathologischer Angst, führen.

Bereits in den späten sechziger und frühen siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts deuteten Befunde auf eine Überaktivität der HPA-Achse bei nicht medikamentös behandelten depressiven Patienten hin. Hierfür sprachen unter anderem erhöhte Kortisolspiegel im Urin, Blut und Liquor. Auch die Ergebnisse neuroendokriner Funktionstests weisen auf eine gestörte Regulation des HPA-Systems hin. Im

Dexamethason-Suppressionstest (DST) wird durch Gabe von 1 oder 1,5 mg Dexamethason am Vorabend beim Gesunden der gewöhnlich in den frühen Morgenstunden auftretende Kortisolanstieg unterdrückt. Ähnlich wie bei Erkrankungen mit Störungen des Regelkreises zwischen Hypophyse und Nebennierenrinde (z.B. M. Cushing oder Nebennierenrindenadenom) war bei depressiven Erkrankungen häufig ein Ausbleiben der Dexamethason-Suppression zu beobachten. In Erweiterung des DST wurde die Suppression mit 1,5 mg Dexamethason mit einer CRH-Stimulation am Nachmittag des folgenden Tages kombiniert (Dex-CRH-Stimulationstest). Dabei zeigten depressive Patienten eine gesteigerte, überschüssige ACTH- und Kortisolfreisetzung nach CRH-Gabe im Vergleich zu Gesunden (Holsboer et al., 1987; von Bardeleben und Holsboer, 1989). Unter Berücksichtigung von Variablen, wie z.B. Alter, erreicht dieser Test eine Sensitivität bis zu 90 % (Heuser et al., 1994).

Aufgrund der geschilderten Befunde kann eine Störung im HPA-System bei Patienten mit Major Depression als gut belegt gelten. Es stellte sich jedoch die Frage, ob diesen Veränderungen auch eine ätiologische Bedeutung für die Depressionsentstehung zukommt oder ob sie gleichsam nur als neuroendokrines Korrelat depressiver Erkrankungen aufzufassen sind. In diesem Zusammenhang konnten Heuser et al. (1996) zeigen, dass es unter einer Behandlung mit Amitriptylin bereits nach einer Woche zu einer deutlichen Reduktion der zuvor pathologisch erhöhten Kortisolwerte im kombinierten Dex-CRH Test kam, während eine klinische Besserung erst deutlich später nach drei Wochen beobachtet werden konnte. Auch weisen Untersuchungen von Zobel et al. (1999, 2001) darauf hin, dass eine persistierende oder neu aufgetretene HPA-Überaktivität bzw. Fehlregulation auf ein erhöhtes Rückfallrisiko hindeuten. All diese Befunde stützen die Annahme eines kausalen Zusammenhanges zwischen Depression und neuroendokrinen Symptomen.

Welche Veränderungen werden nun als Ausgangspunkt einer Dysregulation der HPA-Achse gesehen und somit in Bezug auf die Depressionsentstehung als zentral bedeutsam erachtet (siehe Abb. 3)?

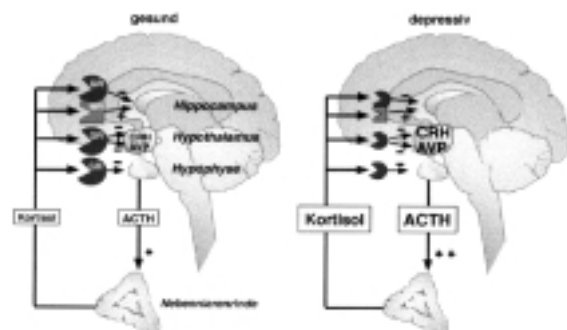


Abbildung 3: (aus Holsboer, 1999c) Vermehrte Ausschüttung von Kortikotropin-freisetzendem Hormon (CRH) und Arginin Vasopressin (AVP) sowie verminderte Empfindlichkeit der Kortikosteroid-Rezeptoren bei depressiven Patienten. GR: Glukokortikoid-Rezeptor; MR: Mineralokortikoid-Rezeptor

Es besteht heute weitgehend Einigkeit darüber, dass die Hyperaktivität des HPA-Systems primär durch eine vermehrte Freisetzung von CRH bedingt ist. Hierauf deuten Befunde einer erhöhten CRH-Konzentration im Liquor (Nemeroff et al., 1984) sowie einer verminderten CRH-Bindung im frontalen Kortex bei Patienten, die wegen Depression Suizid begangen haben (Arato et al., 1986). Auch ist die ACTH-Sekretion nach CRH-Stimulation bei depressiven Patienten geringer als bei Kontrollpersonen, was für eine verminderte CRH-Rezeptor-Kapazität infolge einer länger andauernden Stimulation durch CRH spricht (Holsboer et al., 1984). Post-mortem-Studien an Gehirnen depressiver Patienten konnten eine signifikant erhöhte CRH-Expression im hypothalamischen Nucleus paraventricularis nachweisen (Raadsheer et al., 1994). Neben der vermehrten Freisetzung von CRH scheint auch eine vermehrte Synthese von Vasopressin (AVP) bedeutsam zu sein. Diese Annahme wird durch die Beobachtung gestützt, dass eine CRH-Hypersekretion allein nicht die verminderte Supprimierbarkeit durch Dexamethason erklären kann, da selbst hohe CRH-Dosen bei gesunden Probanden die durch Dexamethason bewirkte Suppression von ACTH und Kortisol nur geringfügig aufheben können (Wiedemann und Holsboer, 1997). Erst eine kombinierte Anwendung von CRH und Vasopressin führt über eine synergistische Wirkung an kortikotropen Zellen zur völligen Aufhebung der Dexamethason-induzierten ACTH- und Kortisol-suppression (von Bardeleben et al., 1985). Da bei Patienten mit Depression dagegen durch CRH allein eine starke ACTH- und Kortisolstimulation – trotz Dexamethasonvorbehandlung – hervorgerufen werden kann, spricht dies für eine vermehrte Synthetisierung auch von Vasopressin in den parvozellulären Neuronen des Hypothalamus (von Bardeleben et al., 1985; von Bardeleben und Holsboer, 1989).

Wie kommt es nun zu einer vermehrten Bildung von CRH und Vasopressin bei depressiven Patienten? Vergleichbar mit anderen endokrinologischen Funktionssystemen wird die Aktivität des HPA-Systems über verschiedene Rückkopplungsmechanismen gesteuert. Von besonderer Bedeutung scheinen dabei Kortikoid-bindende Rezeptoren wie der Mineralokortikoid (MR) und der Glukokortikoidrezeptor (GR) im Hippocampus zu sein (Reul et al., 2000). Anhand des kombinierten Dexamethason-CRH-Tests konnten Modell et al. (1997) zeigen, dass zwischen der CRH-induzierten HPA-Aktivierung und deren Supprimierbarkeit durch Dexamethason eine Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht. Dabei waren bei Patienten mit Depression höhere Dexamethason-dosen nötig, um die bei konstant gehaltener CRH-Dosis induzierten Anstiege von ACTH und Kortisol zu unterdrücken, d.h., das HPA-System ist gegenüber Dexamethason weniger empfindlich. Im Rahmen der Münchner Vulnerabilitätsstudie zu affektiven Erkrankungen (Modell et al., 1998) wurde anschließend der Frage nachgegangen, ob diese relative Resistenz gegenüber Dexamethason ein Sekundärphänomen mit Hyperkortisolismus einhergehender bestehender oder früherer depressiver Phasen ist oder ob sich hierin ein primäres Funktionsdefizit der Kortikosteroidrezeptoren widerspiegelt. Diese Studie wurde mit gesunden Probanden durchgeführt, die noch nie psychisch erkrankt waren, aber aus Familien mit

hoher genetischer Belastung für Depression stammten. Hier fand sich, dass im Vergleich zu Probanden aus gesunden Familien bei einem erheblichen Anteil der Risikoprobanden ein Durchbrechen der Dexamethason-induzierten Kortisol-suppression durch CRH-Gabe zu beobachten war, was ebenfalls auf eine veränderte Kortikosteroidrezeptorfunktion schließen lässt und als genetisch bedingte Krankheitsdisposition gewertet werden kann.

Diese neuroendokrinen Befunde sprechen für eine Subsensitivität der Kortikosteroidrezeptoren bei Patienten mit Depression, aber auch bei gesunden Probanden mit familiärer Belastung für depressive Erkrankungen. Aufgrund dieser Subsensitivität sind die Kortikosteroidrezeptoren nicht in der Lage, die Expression von CRH und AVP im PVN des Hypothalamus wirkungsvoll zu unterdrücken, was in der Folge zu einer Überaktivität des HPA-Systems im Rahmen der affektiven Störung führt.

### Normalisierung des HPA-Systems durch Antidepressiva

In einer Vielzahl von Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Antidepressiva mit ganz unterschiedlichem Wirkprofil die HPA-Aktivität zu normalisieren vermögen. Dieser neuroendokrine Effekt eilt zeitlich fast immer der klinischen psychopathologischen Verbesserung depressiver Symptome voraus (Heuser et al., 1996; Holsboer-Trachsler et al., 1994). Durch welche Mechanismen Antidepressiva letztlich eine Normalisierung des Stresshormonsystems herbeiführen, wird noch nicht in allen Einzelheiten verstanden. Zwei sich ergänzende Erklärungsansätze werden dabei favorisiert: Zum einen wird der Einfluss der Antidepressiva mit deren Wirkung auf zentrale Kortikosteroidrezeptoren für bedeutsam gehalten (Übersicht: Holsboer und Barden, 1996). Dabei sollen durch Antidepressiva die Synthese der Steroidrezeptoren und/oder deren Signalfunktion und hierdurch u.a. die Unterdrückung CRH- und AVP-exprimierende Neurone gesteigert werden. Da eine erhöhte CRH-Sekretion nicht nur die HPA-Achse überaktiviert, sondern auch eine Reihe depressions-typischer Symptome verursachen kann, liegt es nahe, in der Verbesserung der negativen Rückkoppelung auf die CRH-Synthese und Sekretion durch Kortikosteroidrezeptoren einen Wirkmechanismus der Antidepressiva zu vermuten. So fanden Pepin et al. (1989) in verschiedenen Zellkulturen einschließlich Neuronen Hinweise dafür, dass Antidepressiva die Expression von GR stimulieren. Reul et al. (1993, 1994) haben Ratten mit verschiedenen Antidepressiva behandelt und gezeigt, dass bereits nach 2 Wochen die Kapazität der Mineralokortikoidrezeptoren (MR), die der GR-Kapazität nach 4 bis 5 Wochen zunimmt.

Neben dieser Sensitivierung der GR wird als weitere Erklärung für die Normalisierung des Stresshormonsystems durch Antidepressiva eine von GR und MR unabhängige Reduktion der Synthese von CRH vermutet. Es wurde bereits darauf hingewiesen (siehe oben im Text), dass durch Antidepressiva eine Kaskade intrazellulärer Prozesse angestoßen wird, durch welche die Expression von Genen reguliert wird. Wie beschrieben kommt es nach längerer Gabe von Antidepressiva zu ei-

ner Desensibilisierung von  $\beta$ -Adrenorezeptoren, was zu einer Verminderung des intrazellulären zyklischen AMP und der Protein-Kinase-A-Aktivierung führt mit nachfolgender Reduktion der Aktivierung von Genen, die durch das zyklische AMP-response element (CRE) reguliert werden. Da die Promotorregion des CRH-Gens CREs enthält, könnte die Desensibilisierung von membrangebundenen  $\beta$ -Adrenorezeptoren die Phosphorylierung von CREB vermindern mit der Folge einer verminderten CRH-Expression. In vergleichbarer Weise wird auch eine Regulation der Genexpression der Glukokortikoidrezeptoren durch intrazelluläre Prozesse angenommen.

Ohne auf diese letztgenannten Zusammenhänge hier im Einzelnen noch weiter einzugehen, kann zusammenfassend festgestellt werden, dass unabhängig von der primären Wirkung eines Antidepressivums an der Synapse nachfolgend eine Vielzahl intrazellulärer Prozesse angestoßen werden, die unter anderem über Sensibilisierung von Glukokortikoidrezeptoren sowie verminderte Expression von CRH zu einer Unterdrückung der HPA-Überaktivität führen. Viele Forschergruppen sehen hierin den entscheidenden Wirkmechanismus einer antidepressiven Medikation (Holsboer, 2000).

### **Das HPA-System als Zielpunkt psychopharmakologischer Medikation**

Unter der Annahme einer HPA-Normalisierung als entscheidendem Wirkfaktor einer antidepressiven Therapie lag es nahe, über Behandlungsansätze nachzudenken, die eine direkte Beeinflussung des Stresshormonsystems zum Gegenstand haben. Im Jahr 1999 konnte am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, erstmals ein Studie durchgeführt werden über die Wirkung des CRH<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten R121919 bei depressiven Patienten (Zobel et al., 2000). Aufbauend auf den geschilderten Befunden zur HPA-Aktivierung bei depressiven Patienten wurde über tierexperimentelle Untersuchungen von zwei in Frage kommenden CRH-Rezeptoren (CRH<sub>1</sub>- und CRH<sub>2</sub>-Rezeptor) der CRH<sub>1</sub>-Rezeptor als derjenige identifiziert, der über das Neuropeptid CRH depressionsäquivalente Verhaltensänderungen und Symptome vermittelt (Holsboer, 1999a). R121919, ein wasserlösliches Pyrrolpyrimidin, bindet mit hoher Affinität und Selektivität an den CRH<sub>1</sub> Rezeptor. Patienten mit Major Depression wurden mit zwei unterschiedlichen Dosierungsschemata untersucht: In einer Gruppe (n=10) wurde die Dosierung von 5 auf 40 mg, in einer zweiten Gruppe (n=10) von 40 auf 80 mg innerhalb von 30 Tagen gesteigert. Dabei zeigte sich sowohl in Selbst- als auch Fremdbeurteilungsskalen eine deutliche Verbesserung der depressiven und angstbezogenen Symptomatik, insbesondere in der Gruppe mit höherer Dosierung. Unter der Therapie mit R121919 fand sich zwar eine Normalisierung des überaktiven HPA-Systems, jedoch ohne Verlust der Stressfähigkeit. Aufgrund des Verdachts hepatotoxischer Wirkung auf Probanden bei Hochdosierung wurde diese Substanz klinisch nicht weiterentwickelt. Andere Nachfolgepräparate befinden sich in der klinischen Erprobung. Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich die Bedeutung von CRH-Rezeptor-Antagonisten bei depressiven Erkrankungen noch nicht abschließend

beurteilen. So könnte diese Medikation neben der alleinigen Gabe auch als Zusatzmedikation zu einer herkömmlichen antidepressiven Therapie sinnvoll sein, auch Angsterkrankungen kommen als Indikationsgebiet in Frage. In jedem Fall scheint dieser neue, hypothesengeleitete Behandlungsansatz interessant und viel versprechend.

### **Veränderungen des HPA-Systems bei traumatischen Lebensereignissen**

Dass neben genetischer Disposition auch traumatische Lebensereignisse Veränderungen im Stresshormonsystem hervorrufen, konnte von der Arbeitsgruppe um Nemeroff in den letzten Jahren in einer Reihe von Experimenten eindrucksvoll gezeigt werden (Überblick: Heim und Nemeroff, 2001). Dabei wurde der Effekt einer frühkindlichen Deprivation an jungen Ratten untersucht. Während der ersten drei Lebenswochen wurden die Jungtiere jeweils kurz von der Mutter separiert. Anschließend wuchsen diese Tiere dann ohne weitere störende Einflüsse in einer normalen Rattenkolonie auf. Als diese intermittierend mutterdeprivierten Tiere erwachsen waren, ließen sich an den CRH-Neuronen Veränderungen feststellen, die den Befunden zur HPA-Dysregulation bei humanen depressiven Erkrankungen ähneln. So konnte unter Stressbedingungen eine erhöhte Ausschüttung von ACTH und Kortikosteron beobachtet werden. Des Weiteren waren sowohl CRH als auch die für die Bildung von CRH verantwortliche messenger-RNA in bestimmten Hirnregionen erhöht. Demnach schien eine Deprivation in frühen Lebensjahren bei diesen Tieren zu einer dauernden Überproduktion von CRH zu führen, bedingt durch eine dauerhafte Erhöhung der Genexpression. In einer Reihe weiterer Experimente wurde diesen Ratten der SSRI Paroxetin verabreicht. Dies führte zu einer Normalisierung der HPA-Achse mit nachfolgend unauffälligen Werten für ACTH und Kortikosteron in Stressexperimenten sowie einer Reduktion von CRH messenger-RNA in bestimmten Hirnregionen. Nach Aussetzen der Paroxetin-Gabe waren die zuvor beschriebenen pathologischen Veränderungen umgehend wieder zu beobachten. Diese tierexperimentellen Befunde könnten für antidepressive Behandlungsstrategien relevant sein, implizieren sie doch, dass nach Absetzen einer antidepressiven Medikation pathologische Veränderungen des Stresshormonsystems wieder auftreten können, begleitet von einem hohen Risiko für eine erneute Depression. Auch scheinen diese Ergebnisse die klinische Beobachtung zu erklären, dass antidepressiv behandelte Patienten selbst nach jahrelanger medikamentöser Therapie nach dem Absetzen der Substanzen zu einem Teil wieder Depressionsrezidive erleiden (Kupfer et al. 1982). Die Ergebnisse von Nemeroff (1998) würden dafür sprechen, dass zumindest ein Teil depressiver Patienten dauerhaft antidepressiv behandelt werden müsste.

Als entscheidenden Faktor für die Ausbildung neurobiologischer Auffälligkeiten bei den Jungtieren werden Veränderungen im mütterlichen Umverhaltensverhalten gesehen. In einer Reihe von Experimenten wurden die Zeiträume variiert, während deren die Jungtiere getrennt waren. Bei längeren Trennungen bedingte dies eine Reduktion im mütterli-



chen Sorgeverhalten mit den beschriebenen Veränderungen. Kurzzeitige Trennungen riefen dagegen eher eine Verstärkung der mütterlichen Aufmerksamkeit hervor. Diese Tiere zeigten auch nachfolgend keine Veränderungen im Stresshormonsystem und deutlich weniger ängstliche Verhaltensweisen. (Kaufman et al., 2000; Plotzky und Reaney, 1993)

Diese Befunde von Nemeroff sind nicht nur wissenschaftlich interessant, sondern auch gesellschaftspolitisch relevant. Bei einer hohen Zahl von Kindesmisshandlungen und Vernachlässigungen in unserer Gesellschaft stellen sie einen neurobiologischen Bezug zu entwicklungspsychologischen Theorien her, die Schädigungen in der frühen Kindheit als Grundlage von in späterem Lebensalter auftretenden seelischen Erkrankungen ansehen (z.B. Bowlby, 1979). Dabei unterstreichen sie die Notwendigkeit frühzeitiger präventiver Behandlungen, um späteren Erkrankungen, wie z.B. Depressionen, entgegenzuwirken.

### **Strukturelle und neuroanatomische Auffälligkeiten bei Depression**

In den vorangegangenen Abschnitten wurde dargestellt, dass neurobiologische Grundlagen bei depressiven Erkrankungen vornehmlich in Veränderungen von Neurotransmitter- und Stresshormonsystem zu sehen sind. Im Folgenden soll nun darauf eingegangen werden, welche strukturellen neuroanatomischen Korrelate in bildgebenden Verfahren bei Depression gefunden wurden.

Vorausschickend muss angemerkt werden, dass diese Materie außerordentlich komplex ist, gerade was die Interpretation von Studien mit Durchblutungsparametern und Glukosemetabolismus anbelangt, da eine Fülle von Einflussfaktoren zu berücksichtigen ist. Auch muss zwischen Studien von unbehandelten Patienten und jenen mit antidepressiver Medikation unterschieden werden. So scheint ein Teil der beschriebenen Veränderungen nach Remission der Depression rückläufig zu sein, während andere eher bleibenden strukturellen Veränderungen zu entsprechen scheinen.

In Studien mit bildgebenden Verfahren (z.B. PET) konnten verschiedene Auffälligkeiten in Durchblutung und Glukosemetabolismus bei unbehandelten depressiven Patienten gezeigt werden, vornehmlich im limbischen System sowie im präfrontalen Kortex. So fanden sich ein verstärkter Blutfluss und Glukosemetabolismus in der Amygdala, im medialen orbitalen Kortex sowie im medialen Thalamus, Reduktionen des Glukosestoffwechsels dagegen in präfrontalen Regionen, wie z.B. im subgenualen präfrontalen Kortex (Drevets, 2000). Ein Teil dieser Veränderungen bildet sich nach Remission der depressiven Symptomatik zurück, was darauf hindeutet, dass diese Auffälligkeiten als Reaktion des Organismus in Bezug auf die Erkrankung zu sehen sind. Andere Veränderungen normalisieren sich dagegen nicht, selbst nach Rückgang der depressiven Symptomatik. So konnten auch morphometrische Untersuchungen, z.B. durch Magnetresonanztomographie sowie Post-mortem-Untersuchungen Veränderungen in verschiedenen Hirnregionen nachweisen. Dabei zeigten sich in bildgebenden Verfahren eine Reduktion der grauen Substanz im Bereich des orbitalen und medialen präfrontalen Kortex,

im Striatum und Hippocampus sowie eine Vergrößerung des dritten Ventrikels bei depressiven Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Drevets, 2000, 1999). Neuro-pathologische Post-mortem-Untersuchungen beschrieben auffällige Reduktionen im Volumen des Kortex, in der Zahl der Gliazellen und/oder Größe der Neuronen im subgenualen präfrontalen Kortex, orbitalen Kortex, dorsalen anterolateralen präfrontalen Kortex und der Amygdala (Rajkowska et al., 1999; Rajkowska, 2000; Öngür et al., 1998). Es kann bisher nicht beurteilt werden, ob diese Auffälligkeiten möglicherweise entwicklungsbedingt zu einer depressiven Erkrankung disponieren oder ob sie als kompensatorische Veränderungen in Reaktion auf andere pathogene Prozesse oder als Folgen depressiver Erkrankungsphasen aufzufassen sind.

Um sich dieser Frage weiter anzunähern, konzentrierte sich das Interesse in den letzten Jahren zunehmend darauf, die histopathologischen Veränderungen bei Depression auf neurobiologischer Grundlage zu verstehen. Dabei rückten wiederum die bereits beschriebenen Veränderungen des Stresshormonsystems bei depressiven Erkrankungen in den Mittelpunkt des Interesses. So fand man bei Ratten, dass Stress zu einer dendritischen Atrophie, Zelltod und vermehrter Vulnerabilität von hippocampalen CA3-Pyramidenzellen gegenüber Noxen wie Hypoxie führt (McEwen, 1999; Sapolsky, 2000a). Diese Veränderungen wurden auf eine Aktivierung des HPA-Systems zurückgeführt, da eine pharmakologische oder chirurgische Unterdrückung der Nebennierenaktivität den beschriebenen Veränderungen vorbeugte. Magnetresonanztomographische Untersuchungen von Sheline et al. (1996) an Depressiven zeigten eine Reduktion des Hippocampusvolumens. Dieser Befund wurde als Hinweis für eine Verminderung der hippocampalen Nervenzellen gedeutet, die durch den depressionsassoziierten Hyperkortisolismus ausgelöst wurde. Auch wenn der postulierte Kausalzusammenhang gerade auch in Anbetracht abweichender Ergebnisse an humanem Post-mortem-Gewebe z.B. (Müller et al., 2001) nicht als belegt gelten kann, könnte der bei depressiven Erkrankungen beschriebene Hyperkortisolismus mit einer Reduktion des Hippocampusvolumens in Zusammenhang stehen. Hierbei bedeutet Volumenverminderung des Hippocampus allerdings nicht notwendigerweise eine neuronale Zellschädigung, sondern kann auch Ausdruck einer vorübergehenden Flüssigkeitsverschiebung durch die Glukokortikoidwirkung sein. Die Datenlage ist allerdings kontrovers: Sapolsky (2000b) fand gerade bei den Patienten reduzierte Hippocampusvolumina, bei denen das Stresshormonsystem erhöht war. Andere Studien (Vakili et al., 2000) bestätigten diesen Befund nicht. Stresshormonerhöhungen könnten neben einer unmittelbaren Wirkung auf die Nervenzelle zu einer Verminderung zellulärer Widerstandsfähigkeit gegen Ischämie oder Hypoglykämie führen. Somit könnte die Schwelle für eine zelluläre Schädigung gesenkt werden, was wiederum erklären könnte, warum Patienten mit Depression im höheren Lebensalter ein erhöhtes Risiko für eine cerebrovaskuläre Erkrankung aufweisen (Steffens et al., 1998).

Der genaue Mechanismus, über den Glukokortikoide zu einer Zellschädigung führen könnten, ist bisher nicht genau geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass eine verminderte Expression von BDNF hierbei eine Rolle spielt (McEwen,

1999; Sapolsky, 2000b). BDNF und andere neurotrophe Faktoren sind für das Überleben und die Funktionen von Nervenzellen bedeutsam (Black, 1999).

Zu dieser Hypothese passen wiederum Befunde, die nach Gabe von Antidepressiva eine vermehrte Synthese von BDNF beschreiben (Duman et al., 2000). So wurde bereits dargestellt, dass es nach Behandlung mit Antidepressiva zu vielfältigen intrazellulären Prozessen kommt, die zu einer vermehrten CREB-Phosphorylierung führen. Hierdurch werden wiederum vermehrt Gene exprimiert, die durch CREB reguliert werden, unter anderem auch das Gen für BDNF. Übereinstimmend mit diesen Effekten auf zellulärer Ebene sind somit auch Befunde, die Hinweise auf eine zellprotektive Wirkung einer längerfristigen Antidepressivabehandlung geben. So wurde eine verstärkte Regeneration von Axonen im zerebralen Kortex, eine gesteigerte synaptische Plastizität sowie eine Verminderung der Atrophie hippocampaler Neurone unter Antidepressivatherapie beschrieben (Duman et al., 1997).

Es wird vermutet, dass neben diesen zellprotektiven Effekten Antidepressiva auch die Proliferation neuer Neurone (Neurogenese) günstig beeinflussen könnten, wie z.B. im Hippocampus gezeigt (Jacobs et al., 2000). Vor dem Hintergrund dieser Befunde bietet sich im Hinblick auf die beschriebenen strukturellen Veränderungen bei Depression auch noch eine weitere Erklärungsmöglichkeit an. Neben der postulierten erhöhten Vulnerabilität durch Glukokortikoide könnte auch eine Beeinträchtigung der Neurogenese von Bedeutung sein (Gould et al., 2000). Studien weisen darauf hin, dass eine verminderte Neurogenese infolge von akutem oder chronischem Stress, vermittelt durch Glukokortikoide, angenommen werden kann, die z.B. zu den beschriebenen Volumenverminderungen im Hippocampus bei Major Depression beitragen könnte. Manji et al. (2001) betonen in diesem Zusammenhang die bereits geschilderten Befunde von Nemeroff über frühkindliche Deprivation und Hyperaktivität des HPA-Systems. So könnte diese Hyperaktivität zu einer andauernden Vulnerabilität neuronaler Strukturen mit der Gefahr nachfolgender morphologischer Veränderungen führen. Auch die relative lange Wirklatenz der Antidepressiva könnte mit deren über das HPA-System modulierten Wirkung auf die Neurogenese erklärt werden.

### Ein Modell der Depressionsentstehung

Lassen sich nun die beschriebenen Befunde zu einem einheitlichen Bild zusammenfügen, das eine annähernde Vorstellung von der Entstehung depressiver Erkrankungen geben könnte? Entsprechende Ansätze zur Integration neurobiologischer Befunde zu einem Modell der Depressionsgenese wurden z.B. von Nemeroff (1998) sowie von Aldenhoff (1997) vorgenommen (siehe Abb. 4).

Einen Ausgangspunkt stellt eine wie auch immer geartete genetische Disposition dar. So ist eine familiäre Häufung depressiver Erkrankungen schon lange bekannt und auch durch Zwillingsstudien gut belegt (z.B. Kendler et al., 1992). Dabei könnten bestimmte genetische Merkmale, wie z.B. Veränderungen im HPA-System mit Subsensitivität der Glukokortikoidrezeptoren oder auch Auffälligkeiten in bestimmten Trans-

mittersystemen, die kritische Schwelle für das Auftreten der Erkrankung senken, ohne dass dies zwangsläufig zur Krankheitsmanifestation führen muss. Durch frühe traumatische Lebenserfahrungen könnte diese Schwelle dann weiter erniedrigt werden und damit näher an eine kritische Grenze gebracht werden. Aldenhoff (1997) weist darauf hin, dass das "frühe Trauma" nicht nur in frühkindlicher Deprivation, Vernachlässigung oder Missbrauch gesehen werden kann, sondern darunter z.B. auch Virusinfekte mit möglicher Veränderung der Rezeptorausstattung verstanden werden könnten. Als Folgen solcher frühen Traumata sind beispielsweise langfristige Veränderungen im Stresshormonsystem, wie von Nemeroff (1998) beschrieben, denkbar. Diese neurobiologischen Veränderungen könnten nachfolgend persönlichkeitsbildend wirken, z.B. zu einer erhöhten allgemeinen Stressreagibilität und Ängstlichkeit beitragen und auch an der Entstehung von Life-Events Anteil haben. Ohne dass das Individuum klinisch manifest auffällig wird, ist denkbar, dass ein Anpassungszustand mit einer gesteigerten Empfindlichkeit für spätere depressionsauslösende Situationen entsteht. Die eigentliche depressive Erkrankung entwickelt sich dann in späteren Leben durch eine Reaktivierung der frühen "biologischen Narben" durch depressiogene Situationen. Diese könnten sowohl in interpersonellen Konstellationen wie Trauer, Rollenwechsel, Konfliktsituationen, Deprivationen und Vereinsamung, aber auch in heterogenen Belastungen wie Infekten, Operationen oder Unfällen bestehen, die zu einer Reaktivierung der depressiogenen Vulnerabilität beitragen. Übersteigen diese Anforderungen die adaptiven Bewältigungsmöglichkeiten, die z.B. in

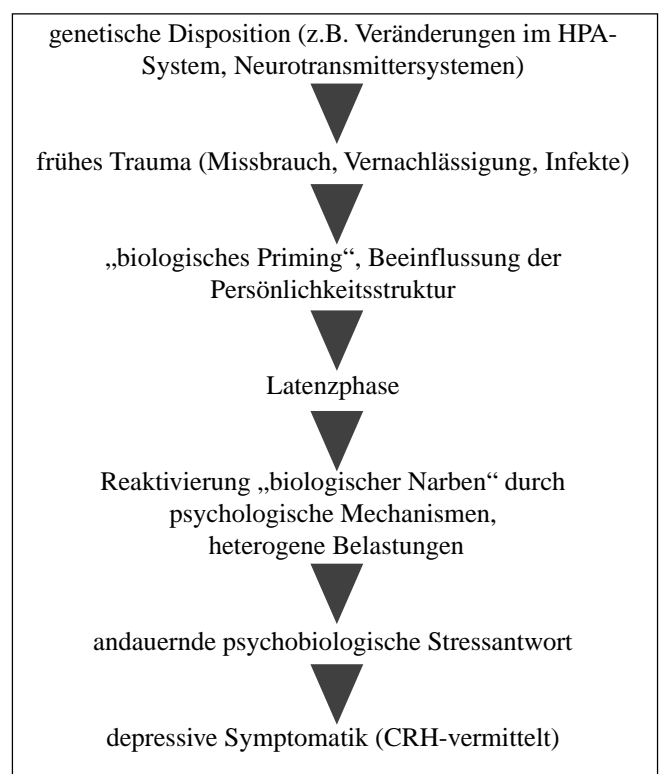


Abbildung 4: (vereinfacht nach Aldenhoff, 1997) Neurobiologisches Modell der Depressionsentstehung

individuellen Copingmechanismen oder auch Faktoren sozialer Unterstützung zu sehen sind, so reagiert das Individuum mit einer andauernd gestörten Hormonsekretion auf die Stress-Situation. Zentral wird diese überschießende Hormonsekretion durch CRH vermittelt, dessen Hypersekretion in kausalem Zusammenhang mit der Depression oder Angsterkrankung steht (Holsboer, 2000). Wenn auch solche Modelle noch eine sehr ungenaue Vorstellung von den vielfältigen, komplexen Faktoren vermitteln können, die an der Entstehung der Depression beteiligt sind, so liegt ihre besondere Bedeutung doch darin, dass sie eine Verbindung von neurobiologischen Befunden zu psychologischen und psychotherapeutischen Konzepten herstellen. So lassen sich Entsprechungen zu Seligmans (1974) Depressionsmodell der erlernten Hilflosigkeit erkennen, bei dem ein depressiver Zustand als Folge eines Kontrollverlustes gegenüber Umweltbedingungen gesehen wird. Nicht zuletzt sind in der Verbindung frühkindlicher Traumata mit depressiogenen Auslösesituationen im Erwachsenenalter im weitesten Sinne auch Ähnlichkeiten zu psychoanalytischen Konzeptbildungen zu erkennen. So erscheinen biologische sowie psychologische Konzepte zur Depression nicht so weit voneinander entfernt, wie dies manchmal den Eindruck vermittelt. Im Gegenteil, auf der Ebene der Nervenzelle und ihrer Verschaltungen konvergieren sie. Eine Verbindung der verschiedenen Konzeptbildungen mit einer engeren Verknüpfung biologischer und psychologischer Forschungsansätze erscheint sinnvoll und viel versprechend.

## Literatur

- Aldenhoff J: Überlegungen zur Psychobiologie der Depression. *Nervenarzt* 1997; 68: 379-389
- Angst J: Fortnightly review: A regular review of the long-term follow-up of depression. *BMJ* 1997; 315: 1143-1146
- Arango V, Ernsberger P, Marzuk PM, Chen JS, Tierney H, Stanley M, Reis DJ, Mann JJ: Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT<sub>2</sub> and beta-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1038-1047
- Arato M, Banki CM, Nemeroff CB, Bissette G: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and suicide. *Ann NY Acad Sci* 1986; 487: 263-270
- Baraban JM, Aghajanian GK: Suppression of firing activity of 5-HT neurons in the dorsal raphe by alpha-adrenoceptor antagonists. *Neuropharmacology* 1980; 19: 355-363
- Bardeleben U von, Holsboer F: Cortisol response to a combined dexamethasone-human corticotropin-releasing hormone challenge in patients with depression. *J Neuroendocrinol* 1989; 1: 485-488
- Bardeleben U von, Holsboer F, Stalla GK, Müller OA: Combined administration of human corticotropin-releasing factor and lysine vasopressin induces cortisol escape from dexamethasone suppression in healthy subjects. *Life Sci* 1985; 37: 1613-1618
- Black IB: Tropic regulation of synaptic plasticity. *J Neurobiol* 1999; 4: 108-118
- Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS: The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 979-986
- Bowlby J: *The making and breaking of affectional bonds*. London: Tavistock, 1979
- Brunello N, Barbaccia ML, Chuang DM, Costa E: Down-regulation of beta-adrenergic receptors following repeated injections of desmethylimipramine: permissive role of serotonergic axons. *Neuropharmacology* 1982; 21: 1145-1149
- Coppen A: The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1967; 113: 1237-1264
- Degkwitz R, Frowein R, Kulenkampff C, Mohs U: The influence of reserpine, chlorpromazine, iproniazid and vitamin B6 on the effects of L-dopa in man. *Klin Wochenschr* 1960; 38: 120-123
- Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR: Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 411-418
- Drevets WC: Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 813-829
- Drevets WC: Prefrontal cortical-amygdala metabolism in major depression. *Ann NY Acad Sci* 1999; 877: 614-37
- Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C: Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 732-739
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ: A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 597-606
- Faucett RL: Induced depression: pharmacological effects. *Am J Psychiatry* 1958; 115: 247-248
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M: Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819-1825
- Glassman AH, Shapiro PA: Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 4-11
- Gould E, Tapanat P, Rydel T, Hastings N: Regulation of hippocampal neurogenesis in adulthood. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 715-720
- Graeff FG: Serotonergic systems. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20: 723-739
- Harvey BH: The neurobiology and pharmacology of depression. *S Afr Med J* 1997; 87: 540-552
- Heim C, Nemeroff CB: The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 1023-1039
- Heuser I, Schweiger U, Gotthardt U, Schmider J, Lammers CH, Dettling M, Yassouridis A, Holsboer F: Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 93-99
- Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F: The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 1994; 28: 341-356
- Holsboer-Trachsler E, Hemmeter U, Hatzinger M, Seifritz E, Gerhard U, Hobi V: Sleep deprivation and bright light as potential augmenters of antidepressant drug treatment-neurobiological and psychometric assessment of course. *J Psychiatr Res* 1994; 28: 381-399
- Holsboer F: Prospects for antidepressant drug discovery. *Biol Psychol* 2001; 57: 47-65
- Holsboer F: The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 477-501
- Holsboer F: The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *J Psychiatr Res* 1999a; 33: 181-214
- Holsboer F: Molekulare Mechanismen der Depressionstherapie. In: Ganten D, Ruckpaul K (Hrsg.): *Handbuch der molekularen Medizin, Band 5. Erkrankungen des Zentralnervensystems*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1999b, 273-317
- Holsboer F: Clinical neuroendocrinology. In: Charney DS, Nestler EJ (Hrsg.): *Neurobiology of mental illness*. 2<sup>nd</sup> ed. San Francisco, Oxford: University Press, 1999c, 149-161

- Holsboer F, Barden N: Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev* 1996; 17: 187-205
- Holsboer F, Bardeleben U von, Buller R, Heuser I, Steiger A: Stimulation response to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with depression, alcoholism and panic disorder. *Horm Metab Res Suppl* 1987; 16: 80-88
- Holsboer F, Gerken A, Steiger A, Fass V: Mean 14.00-17.00 h plasma cortisol concentration and its relationship to the 1 mg-dexamethasone suppression response in depressives and controls. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 69: 383-390
- Jacobs BL, Praag H, Gage FH: Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 262-269
- Kaufman J, Plotzky PM, Nemeroff CB, Charney D: Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 778-790
- Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ: Familial influences on the clinical characteristics of major depression: a twin study. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 371-378
- Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ: Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 769-773
- Leonard BE: Noradrenaline in basic models of depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7 Suppl 1:11-16
- Leonard BE: Antidepressants. Current concepts of mode of action. *Encephale* 1991; 17: 127-131
- Manier DH, Gillespie DD, Steranka LR, Sulser F: A pivotal role for serotonin (5HT) in the regulation of beta adrenoceptors by antidepressants: reversibility of the action parachlorophenylalanine by 5-hydroxytryptophan. *Experientia* 1984; 40: 1223-1226
- Manji HK: G proteins: implications for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 746-760
- Manji HK, Drevets WC, Charney DS: The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001; 7: 541-547
- McEwen BS: Stress and hippocampal plasticity. *Ann Rev Neurosci* 1999; 22: 105-122
- Müller HL, Delgado PL, Salomon RM, Heninger GR, Charney DS: Effects of alpha-methyl-para-tyrosine (AMPT) in drug-free depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 1996a; 14:151-157
- Müller HL, Delgado PL, Salomon RM, Berman R, Krystal JH, Heninger GR, Charney DS: Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996b; 53: 117-128
- Modell S, Lauer CJ, Schreiber W, Huber J, Krieg JC, Holsboer F: Hormonal response pattern in the combined DEX-CRH test is stable over time in subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18: 253-262
- Modell S, Yassouridis A, Huber J, Holsboer F: Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. *Neuroendocrinology* 1997; 65: 216-222
- Mongeau R, Blier P, de Montigny C: The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Res Brain Res Rev* 1997; 23: 145-195
- Müller MB, Lucassen PJ, Yassouridis A, Hoogendijk WJ, Holsboer F, Swaab DF: Neither major depression nor glucocorticoid treatment affects the cellular integrity of the human hippocampus. *Eur J Neurosci*; *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1603-12
- Nemeroff CB: The neurobiology of depression. *Sci Am* 1998; 278: 42-49
- Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W: Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984; 226: 1342-1344
- Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS: Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 1996; 16: 2365-2372
- Nickel T, Sonntag A, Schill J, Zobel AW, Ackl N, Brunbauer A, Murck H, Ising M, Yassouridis A, Steiger A, Zihl J, Holsboer F: Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. *J Clin Psychopharmacol*; in press.
- Öngür D, Drevets WC, Price JL: Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 13290-13295
- Pepin MC, Beaulieu S, Barden N: Antidepressants regulate glucocorticoid receptor messenger RNA concentrations in primary neuronal cultures. *Brain Res Mol Brain Res* 1989; 6: 77-83
- Plotzky PM, Meaney MJ: Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Mol Brain Res* 1993; 18:195-200
- Post RM, Rubinow D, Ballenger JC: Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 191-201
- Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, Tilders FJ, Swaab DF: Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology* 1994; 60: 436-444
- Rajkowska G: Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 766-777.
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, Overholser JC, Roth BL, Stockmeier CA: Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1085-1098
- Reul JM, Gesing A, Droste S, Stec IS, Weber A, Bachmann C, Bilang-Bleuel A, Holsboer F, Linthorst ACE: The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function. *Eur J Pharmacol* 2000; 405: 235-249
- Reul JM, Labeur MS, Grigoriadis DE, De Souza EB, Holsboer F: Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis changes in the rat after long-term treatment with the reversible monoamine oxidase-A inhibitor moclobemide. *Neuroendocrinology* 1994; 60: 509-519
- Reul JM, Stec I, Soder M, Holsboer F: Chronic treatment of rats with the antidepressant amitriptyline attenuates the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. *Endocrinology* 1993; 133: 312-320.
- Riva MA, Creese I: Reevaluation of the regulation of beta-adrenergic receptor binding by desipramine treatment. *Mol Pharmacol* 1989; 36: 211-218
- Sackeim HA: The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 16: 10-17
- Sapolsky RM: The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry* 2000a; 48: 755-765
- Sapolsky RM: Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000b; 57: 925-935
- Schildkraut JJ: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509-522
- Seligman MEP: Depression and learned helplessness. In: Friedman RJ, Katz MM (Hrsg.): *The psychology of depression: Contemporary theory and research*. Washington DC: Winston-Wiley, 1974
- Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier, MW: Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3908-3913

- Simon G, Ormel J, VonKorff M, Barlow W: Health care costs associated with depressive and anxiety disorders in primary care. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 352-357
- Stahl SM: Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 suppl 4: 5-14
- Steffens DC, Tupler LA, Ranga K, Krishnan R: Magnetic resonance imaging signal hypointensity and iron content of putamen nuclei in elderly depressed patients. *Psychiatry Res* 1998; 83: 95-103
- Thompson D, Richardson E: Current issues in the economics of depression management. *Curr Psychiatry Rep* 1999; 1:125-134
- Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, Yurgelun-Todd DA: Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 1087-1090
- Wiedemann K, Holsboer F: The effect of repeated human corticotropin-releasing hormone administration on dexamethasone-suppressed pituitary-adrenocortical activity in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 882-888
- Wittchen H-U, Holsboer F, Jacobi F: Met and unmet needs of depressive disorders in the community and primary care: The size and breadth of the problem. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62 Suppl 26:23-8
- Zobel AW, Nickel T, Künzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F: Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res* 2000; 34: 171-181
- Zobel AW, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Holsboer F, Ising M: Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression: a prospective study. *J Psychiatr Res* 2001; 35: 83-94
- Zobel AW, Yassouridis A, Frieboes RM, Holsboer F: Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 949-951

**Dr. med. Dipl.-Psych. Thomas Nickel**

Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Klinik • Kraepelinstr. 10 • 80804 München

Tel: 089/30622-513 • Fax: 089/30622-605 • E-mail:

[nickel@mpipsykl.mpg.de](mailto:nickel@mpipsykl.mpg.de)