



**Ruprecht-Karls-Universität  
Heidelberg Medizinische Fakultät  
Mannheim Dissertations-Kurzfassung**

**Veränderungen der nächtlichen Ausscheidung der Neurosteroide  
Pregnenolon und Allopregnenolon bei Depression und deren  
Behandlung mit Mirtazapin bzw. Venlafaxin**

Autor: Rebekka Schneiberg  
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)  
Doktorvater: Prof. Dr. M. Deuschle

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war die Neurosteroid-Ausscheidung im Nachturin bei depressiven Patienten vor und nach einer antidepressiven Therapie. Die Basisuntersuchung vor der Therapie wurde im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden durchgeführt. Veränderungen der Neurosteroid-Konzentrationen im Blutplasma bzw. der zerebrospinalen Flüssigkeit wurden bereits bei depressiver Symptomatik bzw. nach Remission derselben festgestellt und stehen im Verdacht für die depressive bzw. antidepressive Wirkung von Medikamenten verantwortlich zu sein. Ziel der vorliegenden Studie war zu untersuchen, ob Patienten, die aktuell an einer depressiven Episode erkrankt waren, im Vergleich zu Gesunden für Alter und Geschlecht parallelisierten Kontrollprobanden eine veränderte Pregnenolon- und Allopregnanolon-Ausscheidung im Nachturin aufweisen. Weiterhin wurde untersucht, ob sich diese Neurosteroide im Verlauf über den Behandlungszeitraum in den beiden Medikamentengruppen zwischen Venlafaxin und Mirtazapin unterscheiden. Ebenso wurde geprüft, ob sich diese Neurosteroid-Ausscheidungen zwischen Respondern und Non-Respondern unterscheiden. Explorativ wurden zusätzlich die Neurosteroide DHEA, Progesteron,  $3\beta$ 5 $\alpha$ -THP und  $3\alpha$ 5 $\beta$ -THP untersucht. Die Analyse erfolgte jeweils für das Gesamtkollektiv und für die Gruppen und Untergruppen „Medikament“, „Response“, „Geschlecht“, „Altersklasse“ und „Gewichtsklasse“. Erforscht wurde in der vorliegenden Studie die Neurosteroid-Ausscheidung im Nachturin vor Behandlungsbeginn (T1) bei Patienten und Kontrollen und nach vierwöchiger Behandlung (T28) bei den Patienten. Wie erwartet zeigte sich bei der Basisuntersuchung (Zeitpunkt T1), dass die Diagnose einer akuten depressiven Episode (HAMD:  $22,79 \pm 4,12$ ;  $m=1822 \pm 1031$  pmol) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ( $m=2613 \pm 1194$  pmol;  $F(1,86)=7,20$ ;  $p=0,009$ ) mit einer signifikant niedrigeren PREG-Ausscheidung einhergeht. Ein solches Ergebnis zeigte sich auch in der Gruppe der Personen unter 50 Jahren, wobei auch hier die PREG-Ausscheidung zum Zeitpunkt T1 bei den Patienten ( $m=2023 \pm 1193$ ) signifikant niedriger war als bei den Kontrollen ( $m=3070 \pm 1190$ ;  $F(1,31)=7,57$ ;  $p=0,009$ ). Für das Neurosteroid AlloP konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen zu diesem Zeitpunkt festgestellt werden, ebenso wie für die Neurosteroide Progesteron,  $3\beta$ 5 $\alpha$ -THP und  $3\alpha$ 5 $\beta$ -THP. Das Neurosteroid DHEA wies zum Zeitpunkt T1 eine signifikant geringere Ausscheidung bei den Patienten ( $m=3987 \pm 2974$  pmol;  $F(1,86)=5,10$ ;  $p=0,027$ ) im Vergleich zu den Kontrollen ( $m=5274 \pm 3617$  pmol) auf. Es zeigte sich im Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt T1 eine signifikant geringere PREG-Ausscheidung im Nachturin der jüngeren Personen ( $m=2364 \pm 1278$  pmol;) im Vergleich zu den älteren ( $m=1849 \pm 959$  pmol;  $F(1,86)=4,42$ ;  $p=0,039$ ). Ein gleichgerichteter signifikanter Unterschied zeigte sich auch in der Subgruppe der männlichen Patienten ( $m_{jung}=2236 \pm 1295$ ;  $m_{\geq 50}=1662 \pm 648$ ;  $F(1,17)=5,74$ ;  $p=0,039$ ). In der Kontrollgruppe war dieser als Trend ebenso erkennbar ( $m_{jung}=3070 \pm 1190$  pmol;  $m_{\geq 50}=2236 \pm 1091$  pmol;  $F(1,29)=3,63$ ;  $p=0,069$ ). Ein solcher Unterschied zwischen den Altersklassen erwies sich in der Patientengruppe als nicht signifikant. In der Gruppe aller Frauen zeigte sich zum Zeitpunkt T1 eine signifikant höhere AlloP-Ausscheidung bei den übergewichtigen ( $m=242,8 \pm 226,8$ ) im Vergleich zu den unter- und normalgewichtigen ( $m=183,9 \pm 251,3$ ;  $F(1,57)=4,92$ ;  $p=0,031$ ) Frauen. Im Verlauf des Untersuchungszeitraums zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Neurosteroid-Ausscheidungen zwischen den mit Mirtazapin oder Venlafaxin behandelten Patienten. Bei den Patienten über 50 Jahren zeigte sich zum Zeitpunkt T1 in der Responder-Gruppe ( $m=195,2 \pm 285,5$  pmol) eine höhere AlloP-Ausscheidung im Nachturin als bei den späteren Non-Respondern ( $m=174,2 \pm 292,3$ ;  $F(1,26)=3,44$ ;  $p=0,081$ ), jedoch erreichte dieser Unterschied das Signifikanzniveau nicht. Möglicherweise ist der Behandlungszeitraum von 28 Tagen zu kurz, um die volle Wirkung der hier untersuchten Antidepressiva und ihrer Neurosteroid-Wirksamkeit zu untersuchen. Auch wurde in der vorliegenden Studie der Zeitpunkt im weiblichen Zyklus nicht beachtet, was eine Unterscheidung der physiologischen Schwankungen der Hormone und des therapeutischen Effekts auf dieselben nicht möglich macht. Es bleibt in weiteren Studien zu untersuchen, ob die Enzymaktivitäten in der Neurosteroid-Synthese und deren Abbau mit dem Alter, dem

Geschlecht und der Gewichtsklasse variieren und welche Behandlungskonsequenzen sich hieraus ergeben. Ebenso bleibt zu prüfen, ob eine direkte Behandlung mit Neurosteroiden von klinischer Relevanz sein könnte. Auf diese Weise könnte für an einer depressiven Episode erkrankte Patienten eine auf Neurosteroid- und pharmakologischer Basis individualisierte und damit effektive antidepressive Therapie entwickelt werden.