



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Behandlung therapieresistenter depressiver Syndrome mit  
Ketoconazol: Therapeutische und endokrinologische Effekte**

Autor: Olivera Lecei  
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. M. Deuschle

Verschiedene Aspekte der Dysregulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HHN)-Systems depressiver Patienten werden gegenwärtig als relevant für die Pathogenese depressiver Störungen angesehen.

In einer Reihe von offenen Studien und Therapiebeobachtungen ist diesbezüglich ein antidepressiver Effekt von Steroidsynthesehemmern bei therapieresistenten, hypercortisolämischen depressiven Patienten gezeigt worden. Dieser klinischen Beobachtung steht jedoch die Hypothese entgegen, dass eine Senkung der Cortisolspiegel gegenregulatorisch zu einem Anstieg des depressiogenen Hormons CRH führt (sog. „CRH-overdrive“-Hypothese). Die vorliegende Studie sollte nun prüfen, ob die Hemmung der Cortisol synthese durch Induktion von Rezeptoren zu verbesserter zentralnervöser Rückkopplung und damit reduziertem CRH-Gehalt im Liquor führt.

Wir behandelten jeweils zehn therapieresistente depressive Patienten sowie 10 gesunde Probanden über drei Wochen mit dem Steroidsynthesehemmer Ketoconazol. Vor und nach der medikamentösen Therapie wurde ein abendliches Kurzprofil zur Bestimmung der Aktivität des HHN-Systems und eine Lumbalpunktion zur Bestimmung der Konzentrationen von CRH, AVP und Cortisol durchgeführt.

Während die Cortisolspiegel im Plasma sowohl bei den Patienten als auch bei den Probanden weitgehend unverändert blieben, verzeichneten wir in beiden Gruppen einen signifikanten Anstieg der Konzentrationen an ACTH und CBG. Als Marker für eine effektive Hemmung der Steroidsynthese sanken die Spiegel von DHEA-S im Plasma in beiden Gruppen. Ein in der präklinischen Literatur beschriebener Trend für einen Anstieg von AVP im Liquor war auch bei unseren Messungen zu verzeichnen, während dies bei den CRH-Spiegeln nicht der Fall war. Dies könnte als weiterer Hinweis darauf gedeutet werden, dass für die Aktivierung der HHN-Achse nicht generell ein „CRH-overdrive“ verantwortlich ist. Das bedeutet, dass die Behandlung mit Steroidsynthesehemmern nicht zu einem gegenregulatorischen Anstieg von CRH führt und sich somit nicht nachteilig auf psychopathologische Symptome auswirken kann. Die Bedeutung der Studie liegt darin, dass ein vermeintlicher Widerspruch zwischen der „CRH-overdrive“- und der „GR-Hypothese“ der Depression ausgeräumt werden konnte.