



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

**Zusammenhang zwischen linksventrikulärer Masse und Aktivität  
des Hypothalamus-Hypophysen-Systems bei Depression: Eine  
Studie mit Cortisol im Urin und nach Suppression mit  
Dexamethason**

Autor: Noah Mainak Wegerich  
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)  
Doktorvater: Prof. Dr. M. Deuschle

Die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen affektiven Störungen und dem kardiovaskulären Risiko. Besonderer Fokus lag dabei auf der Evaluation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems bei depressiven Patienten.

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen weltweit die führende Todesursache dar, während unipolare depressive Störungen insbesondere innerhalb der Industrieländer einen beträchtlichen Anteil der gesundheitsökonomischen Last bilden. Gemeinsam ist den Erkrankungen eine hohe und auf absehbare Zeit ansteigende Prävalenz, hinzukommt ein nicht unerheblicher Anteil an internistisch-psychiatrischer Komorbidität. So entwickeln kardiologische Patienten nach einem Myokardinfarkt bspw. häufig eine depressive Störung. Während dieser Einfluss somatischer Erkrankungen auf die psychische Gesundheit ausführlich untersucht ist, gilt dies für den umgekehrten nosologischen Zusammenhang nur eingeschränkt. Fest steht, dass depressive Patienten eine gegenüber Gesunden erhöhte Sterblichkeit aufweisen, die sich nicht allein auf Suizide, sondern allen voran auf ein schlechteres kardiovaskuläres Risikoprofil zurückführen lässt. So begünstigt das Vorliegen einer depressiven Störung die Entwicklung somatischer Pathologien wie z. B. des metabolischen Syndroms, was wiederum zu einer Erhöhung der Inzidenz artherosklerotischer Erkrankungen beiträgt. Neben behavioralen und inflammatorischen Prozessen scheint dabei v. a. dem Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System eine entscheidende Mediator-Rolle zuzukommen. Bei diesem handelt es sich um ein komplexes endokrines System, das hauptsächlich im Rahmen des Stresserlebens zahlreiche Auswirkungen auf den Metabolismus besitzt und darüber hinaus enge Verknüpfungen zum autonomen Nervensystem sowie dem Immunsystem aufweist. Die Evaluation der Funktion des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems erfolgt anhand verschiedener Methoden, die jeweils spezifische Vor- und Nachteile besitzen und in ihrer Aussagekraft nicht als äquivalent anzusehen sind. Ein Konsens bzgl. des zur Untersuchung somatischer Folgeschäden bei depressiven Patienten vorrangig einzusetzenden Verfahrens besteht bislang nicht. Dies ist insofern von wissenschaftlicher Relevanz, als dass bei Patienten mit affektiven Störungen regelmäßig und in unterschiedlichem Ausmaß eine Überaktivierung des Stress-Systems z. B. in Form eines erhöhten Sympathikotonus oder einer Hypercortisolämie vorliegt, was mit diversen somatischen Folgeschäden in Verbindung gebracht wird/werden kann. So ließen sich einige Pathologien, die bei Patienten mit Cushing-Syndrom vorliegen, auch bei depressiven Patienten finden, z. B. eine viszerale Adipositas, ein reduziertes Volumen des Hippocampus sowie eine verringerte Knochendichte. In einer Pilotstudie konnte bei depressiven Patienten, die eine Dysfunktion des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems in Form einer Non-Suppressionsreaktion auf den Dexamethason-Hemmtest oder eine Hypercortisolämie aufwiesen, außerdem eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikante linksventrikuläre Hypertrophie festgestellt werden, die als eigenständiger Risikofaktor hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität gilt.

Im Rahmen der dieser Arbeit zugrundeliegenden STRESSD HEART-Studie wurde daher an 57 Patienten, die sich aufgrund einer depressiven Episode im Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim in Behandlung befanden, die Aktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems evaluiert und die Auswirkung einer Funktionsstörung auf die linksventrikuläre Masse untersucht. Letztere wurde dabei echokardiographisch ermittelt. Im Hinblick auf die Funktion des Stresssystems erfolgte ein Methodenvergleich zwischen Dexamethason-Hemmtest, Messung der Cortisol-Ausscheidung über den Nachturin sowie einer abendlichen Cortisol-Bestimmung im Speichel.

Die Prävalenz einer linksventrikulären Hypertrophie lag bei den untersuchten Probanden mit je nach verwendetem echokardiographischen Index 12 – 37 % deutlich höher als es bei einer vergleichbaren gesunden Population zu erwarten gewesen wäre. Die Werte für die linksventrikuläre Masse bei Non-Suppressoren betragen dabei im Mittel  $207 \pm 73$  g gegenüber  $343 \pm 97$  g in der Pilotstudie. Das Vorliegen einer Hypertrophie korrelierte jedoch nur eingeschränkt mit den Parametern zur Evaluation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems, sodass sich ein signifikanter Unterschied nur zwischen den Gruppen der Non-Suppressoren und Suppressoren fand, jedoch nicht in Bezug auf die nächtliche Cortisol-Ausscheidung über den Urin oder die Konzentration im Speichel. Auch der Zusammenhang zwischen gestörter Reaktion auf den Dexamethason-Hemmtest und linksventrikulärer Masse erreichte nach statistischer Kontrolle für das Alter und das Geschlecht nicht mehr das Signifikanzniveau. Mit Hilfe der multiplen linearen Regressionsanalyse konnte ein eigenständiger Einfluss der Reaktion auf den Dexamethason-Suppressionstest auf die linksventrikuläre Masse dementsprechend nicht festgestellt werden. Für den Blutdruck ließ sich jedoch ein solcher Einfluss nachweisen, was auch nach Kontrolle für die Variablen Alter, Geschlecht sowie BMI Bestand hatte.

Der Methodenvergleich der verschiedenen Parameter zur Evaluation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems ergab insgesamt unterschiedlich starke Korrelationen. So wiesen insbesondere die Cortisol-Bestimmungen im Speichel nur eine schwache Assoziation zu den übrigen Methoden und keine Assoziation zu somatischen Parametern auf. Die nächtliche Cortisol-Ausscheidung über den Urin korrelierte hingegen stark und positiv mit dem Cortisol-Serumspiegel nach Dexamethason-Gabe und identifizierte bei einzelnen Probanden Dysfunktionen des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems, die im Dexamethason-Hemmtest eine unauffällige Reaktion gezeigt hatten.

Zusammenfassend legen die Ergebnisse der Arbeit nahe, dass zum Zwecke einer Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Aktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems und somatischen Folgeschäden eine Kombination aus DST mit anschließender Serum-Cortisol-Bestimmung und eine Messung des freien Cortisols im Nachturin erfolgen sollte, da letztere dazu geeignet zu sein scheint, einzelne Probanden mit gestörter Funktion des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems zu identifizieren, die im DST unerkannt bleiben. Mit Hinblick auf die Anwendung im klinischen Setting gehen diese Methoden mit spezifischen Vorteilen einher, so zeigen sich die nächtliche Urinsammlung sowie die Durchführung eines DST als Kurztest mit einmaliger Blutentnahme als günstige, gegenüber Störungen robuste und von Patienten gut akzeptierte Verfahren. Hinsichtlich des Vorliegens einer linksventrikulären Hypertrophie widersprechen die in der Arbeit vorgestellten Daten der Annahme der Pilotstudie. Zwar lag bei depressiven Patienten eine erhöhte Prävalenz für eine linksventrikuläre Hypertrophie vor, diese schien sich jedoch nur unter bestimmten Voraussetzungen zu entwickeln, sodass von einer klinisch relevanten Hypertrophie mit signifikanten Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risiko bei depressiven Patienten nur im Falle einer starken Dysfunktion des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems bei gleichzeitig vorliegender arterieller Hypertonie auszugehen sein dürfte. Diese Ergebnisse sind jedoch in Anbetracht der geringen Fallzahl der untersuchten Probanden mit Vorsicht zu betrachten.