

2. Material und Methoden

2.1 Studienteilnehmer

Die CO-A-LA-Studie („Cortisolachse vor und während Lithiumaugmentation“) wurde im März 1999 in der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin begonnen, nachdem die zuständige Ethikkommission nach Vorlage des Studienprotokolls der Durchführung der Studie zugestimmt hatte. Es sollten depressive Patienten, bei denen aufgrund von Non-Response auf eine Antidepressiva-Behandlung eine Lithiumaugmentation geplant war, untersucht werden. Insgesamt sollten nach Fallzahlabeschätzung durch den Statistiker mindestens 30 Patienten an der Studie teilnehmen. Die Patienten wurden von allen Stationen rekrutiert. Die Stationsärzte waren zu Beginn der CO-A-LA-Studie über den Ablauf der Studie sowie Ein- und Ausschlusskriterien informiert worden und meldeten geeignete Studienteilnehmer. Außerdem wurde regelmäßig auf den Stationen nach geeigneten Patienten gesucht.

2.1.1 Einschlusskriterien

Es wurden Patienten beider Geschlechter, im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen eine akute depressive Episode vom Schweregrad einer Major Depression nach DSM IV diagnostiziert worden war, in die Studie eingeschlossen. Die depressive Episode musste als Einzelepisode oder im Rahmen eines unipolar rezidivierenden Verlaufs aufgetreten sein. Die Diagnose wurde anhand des SKID I (Strukturiertes klinisches Interview für DSM IV) verifiziert (**Wittchen et al. 1997**). Die Major Depression musste bei Studieneinschluss einen Schweregrad von mindestens 15 Punkten auf der Hamilton-Depressionsskala (HAM-D, 17 Item-Version) aufweisen (**Hamilton 1960**). Als weiteres Einschlusskriterium galt die Non-Response auf die Behandlung mit einem Antidepressivum trotz ausreichender Dauer und Dosis. Als ausreichende Dauer wurde eine Behandlungszeit von mindestens 4 Wochen und als ausreichende Dosierungen folgende Tagesdosen des jeweiligen Antidepressivums definiert:

■ trizyklische Antidepressiva, Maprotilin	mind. 150 mg
■ Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram, Trancylpromin	mind. 20 mg
■ Sertralin, Fluvoxamin	mind. 100 mg
■ Venlafaxin	mind. 225 mg
■ Nefazodon	mind. 400 mg
■ Mianserin	mind. 60 mg
■ Trazodon	mind. 200 mg
■ Moclobemid	mind. 300 mg

Die zusätzliche Einnahme weiterer, nicht antidepressiv wirksamer Medikamente war zulässig, wenn sie klar indiziert und für die gesamte Dauer der Studie nicht geändert wurde. Es musste klinisch, unabhängig von der Studie, die Entscheidung für eine Lithiumaugmentation getroffen worden sein. Die Patienten hatten vor Studienbeginn nach entsprechender intensiver Aufklärung ihr mündliches und schriftliches Einverständnis zu geben.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten, die eine manische oder hypomanische Episode in der Vorgeschichte aufwiesen, oder bei denen die Diagnose einer hirnorganischen Erkrankung, einer schizoaffektiven Psychose oder einer Abhängigkeitserkrankung (Ausnahme: low-dose-Benzodiazepinabhängigkeit bis 15 mg/d Diazepam-Äquivalent) gestellt worden war, wurden von der Studie ausgeschlossen. Als weitere Ausschlusskriterien galten schwere internistische Erkrankungen, Erkrankungen, bei denen eine Lithiumaugmentation oder die Durchführung eines kombinierten Dexamethason/ CRH-Tests kontraindiziert (bzw. nicht aussagekräftig) war (z.B. schwere Nierenfunktionsstörungen, schwere Herz-Kreislaufkrankungen, Störungen der Gluco- oder Mineralocorticoidregulation), Schwangerschaft und Stillzeit sowie Einwilligungsunfähigkeit.

2.2 Studiendesign

2.2.1 Untersuchungen vor Studienbeginn

Das Vorliegen körperlicher Erkrankungen wurde - soweit wie möglich - mittels einer ausführlichen Anamnese, einer internistischen und neurologischen Untersuchung und anhand von Routine-Laboruntersuchungen (Differentialblutbild, Elektrolyte, Nierenretentionswerte, Transaminasen, Bilirubin, Alkalische Phosphatase, Nüchtern-Glucose, Gerinnungstest, Schilddrüsenhormone T₃, T₄ und TSH, BSG) ausgeschlossen. Ein Schwangerschaftstest wurde zum Ausschluss einer eventuell bestehenden Schwangerschaft durchgeführt. Wie bereits erwähnt, wurde die Diagnose der akuten depressiven Episode vom Schweregrad einer Major Depression mit dem SKID I (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV) überprüft und der Depressionschweregrad mittels der Hamilton-Depressionsskala ermittelt. Folgende Covariablen wurden mittels Krankenakteinsicht oder Angaben durch Ärzte bzw. Patienten erfasst: Alter, Geschlecht, Dauer der Indexepisode bis Augmentationsbeginn, Anzahl früherer depressiver Phasen, Alter bei Erstmanifestation, Anzahl früherer psychiatrischer Hospitalisationen, internistische Erkrankungen sowie die Serumkonzentrationen der Schilddrüsenhormone T₃, T₄, TSH.

2.2.2 Studienablauf

Die Studienteilnehmer wurden vor Beginn der Lithiumaugmentation (*Baseline*) und einmal im Verlauf (*Follow up*) mit dem kombinierten Dexamethason/CRH - Test untersucht. Nach Durchführung des ersten kombinierten Dexamethason/CRH-Tests wurde am gleichen Abend mit der Lithiummedikation (12 mmol) begonnen. Die Patienten erhielten am darauffolgenden Tag zunächst 2x täglich 12,2 mmol Lithium (2 x 450 mg Lithiumcarbonat); die Dosis wurde adaptiert, so dass ein Lithium-Serumspiegel von 0,5 bis 1,0 mmol/l erreicht wurde. Die Lithium-Serumspiegel wurden an den Tagen 4, 7, 14, 21 und 28 untersucht. Gleichzeitig wurde die vorbeste-

hende antidepressive Medikation unverändert fortgesetzt (Lithiumaugmentation) (siehe **Abbildung 1**).

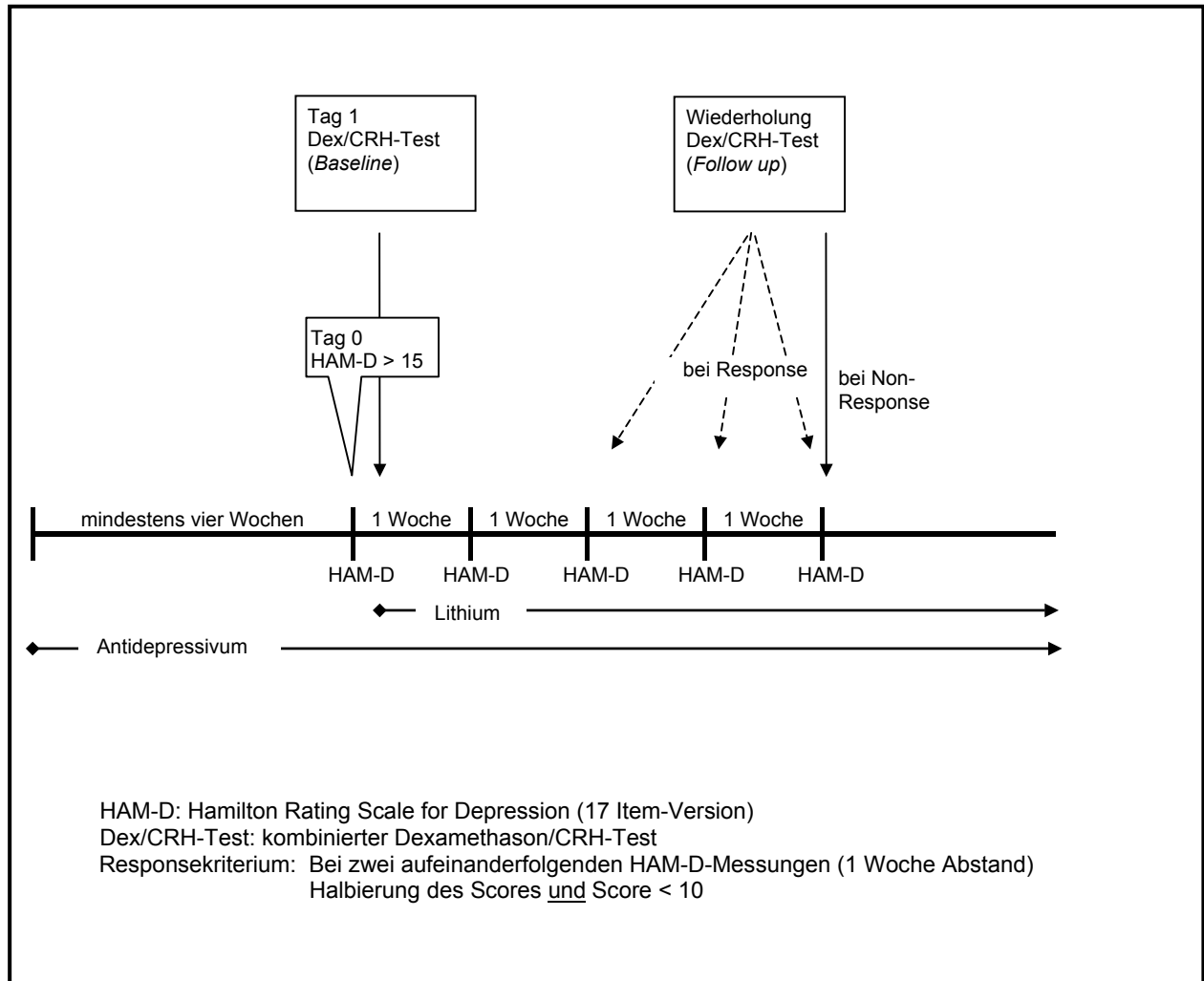


Abbildung 1: Graphische Übersicht über den Studienablauf

2.2.3 Untersuchungen während der Studie

Die Studienteilnehmer wurden wöchentlich (Tag 0, 7, 14, 21 und 28) mit der Hamilton Depressionsskala (HAM-D, 17 Item-Version) untersucht (**Hamilton 1960**). Die Untersuchung fand jeweils zwischen 12.00 Uhr und 15.00 Uhr statt, um den Einfluss even-

tueller Tagesschwankungen auf die Psychopathologie zu kontrollieren. Die Angaben der Patienten sollten sich auf die zurückliegenden zwei Tage beziehen. Zu allen Untersuchungszeitpunkten erfolgte die Dokumentation der gesamten Medikation und der Lithiumspiegel (zusätzlich 4 Tage nach Beginn der Lithiummedikation).

2.2.4 Responsekriterien

Anhand der wöchentlichen Untersuchungen mit der Hamilton-Depressionsskala wurden die Studienteilnehmer den beiden Gruppen *Responder* und *Non-Responder* zugeordnet.

Es galten diejenigen Patienten als *Responder*, bei denen sich der HAM-D-Score im Vergleich zum Anfangswert (Tag 0) mindestens halbiert hatte und dabei zugleich auf weniger als 10 Punkte gesunken war und bei denen diese Besserung bei einer Kontrolluntersuchung nach einer Woche noch einmal nachgewiesen werden konnte.

Diejenigen Patienten, die die Responsekriterien innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Lithiumaugmentation nicht erfüllten, wurden der Gruppe der *Non-Responder* zugeordnet.

2.2.5 Wiederholungsuntersuchung

Die Wiederholungsuntersuchung mit dem kombinierten DEX/CRH-Test erfolgte bei den Respondern auf die Lithiumaugmentation innerhalb von 3 Tagen nach Feststellung der Response. Bei den Non-Respondern wurde sie 4 Wochen nach Beginn der Lithiumgabe durchgeführt. Auch bei den Patienten, die nach 4 Wochen erstmals die Responsekriterien erfüllten, wurde die Kontrolluntersuchung 4 Wochen nach Beginn der Lithiumaugmentation durchgeführt. Für die Festlegung Responder/Non-Responder mussten sie jedoch nach einer Woche nochmals mittels der Hamilton-Depressionsskala untersucht werden.

2.2.6 Kombiniertes Dexamethason/CRH-Test (DEX/CRH-Test)

Der Dexamethason/CRH-Test wurde nach der etablierten Methode durchgeführt (**Heuser et al. 1994**). Innerhalb der Woche vor dem Test und während der Testwoche durften keine Änderungen der Medikation und kein Schlafentzug erfolgen, die Patienten durften keine exzessive Diät und keinen exzessiven Sport betreiben. Bei auftretendem Infekt/Fieber sollte der DEX/CRH-Test erst nach Abklingen der körperlichen Erkrankung durchgeführt werden. Alle Studienteilnehmer erhielten im Beisein des Krankenpflegepersonals am Vorabend um 23.00 Uhr einmalig 1,5 mg Dexamethason (Fortecortin®) per os. Am darauffolgenden Tag durften die Patienten nach 12.30 Uhr keinen Kaffee oder Tee mehr zu sich nehmen und durften nicht mehr rauchen. Sie sollten den ganzen Tag über keine ungewöhnlichen sportlichen Aktivitäten betreiben. Um 14.30 Uhr wurde ein intravenöser Venenverweilkatheter in eine Unterarmvene/Cubitalvene gelegt und über eine Infusion (200 IE Heparin in 500 ml NaCl 0,9%, infusomatgesteuert: 80 ml/h) offengehalten. Der Infusionsschlauch wurde, um Irritationen der Patienten durch den Versuchsablauf zu vermeiden, durch eine lärmgeschützte Öffnung in das benachbarte Labor geführt, wo der Patient in einem Liegesessel entspannt liegen sollte („Wall Through Technik“). Während der Durchführung des Tests sollten sich die Patienten entspannen, durften lesen oder Musik hören, jedoch nicht essen, trinken oder rauchen, um Stresseinflüsse zu vermeiden. Die Blutentnahmen erfolgten um 15.00 Uhr und dann viertelstündlich zwischen 15.30 und 16.30 Uhr über einen 3-Wege- Hahn aus dem Infusionsschlauch nach Abschalten des Infusomaten. Die ersten 10-15 ml des Infusions-Blutgemisches wurden zunächst verworfen und anschließend 10 ml Vollblut entnommen. Nach jeder Blutentnahme wurde die Venenverweilkanüle via Infusionsschlauch mit 10 ml 0,9%-iger NaCl-Lösung durchgespült, um die Durchgängigkeit während des gesamten Testablaufes zu gewährleisten. Anschließend wurde der Infusomat wieder angestellt. Um 15.02 Uhr wurden 100 µg humanes CRH gelöst in 1 ml Lösungsmittel als Bolus innerhalb von 120 s injiziert. Die Blutentnahmen erfolgten aufgrund der Zerfallsempfindlichkeit von ACTH mit vorgekühlten Spritzen in vorgekühlte und mit 150 µl Aprotinin (Trasy-

lol®) und 250 µl EDTA benetzte Röhrchen, die sofort bei 4 Grad Celsius und 4000 Umdrehungen pro Minute 7 Minuten lang kühlzentrifugiert wurden. Der Serumanteil wurde anschließend abpipettiert und sofort bei -80 Grad Celsius eingefroren. Im Anschluss an die Untersuchung bestand keinerlei Einschränkung mehr für den Patienten (einschließlich Essen und Trinken) (siehe **Abbildung 2**).

Tag 0	Tag 1	Wiederholungs- untersuchung
23.00h: 1,5 mg Dexametha- son p.o.	15.00h: BE 15.02h 100µg CRH i.v. 15.15-16.30h BEs 20.00h Beginn Li	2 bis 4 Wochen später, je nach Verlauf (s. Studienablauf)

Abbildung 2: Übersicht über die Durchführung des kombinierten DEX/CRH-Tests

2.2.7 Hormonanalyse

Die Hormonanalyse erfolgte für alle Blutproben zeitgleich am Ende der Studie und wurde vom Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München durchgeführt.

Die ACTH-Konzentration im Plasma wurde mittels eines immunoradiometrischen Tests der Fa. Nichols Institute, San Juan Capistrano, Kalifornien, U.S.A., gemessen. Die Inter- und Intraassayvariabilität für 20 pg/ml Plasma betrug weniger als 8% bei einer unteren Nachweisgrenze von 4,0 pg/ml. Die Cortisolkonzentration im Plasma wurde mit einem kommerziellen Radioimmunoassay (RIA) der Fa. ICN Biomedicals, Carson, Kalifornien, U.S.A., bestimmt. Hier lag die Inter- und die Intraassayvariabilität für 20 und 40 ng/ml bei weniger als 7% bei einer unteren Nachweisgrenze von 0,3 ng/ml.

2.3 Statistische Analyse der Daten

Die statistischen Berechnungen wurden in Kooperation mit dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München durchgeführt.

Die Plasma-Cortisol- und ACTH-Konzentrationen in den 15.00 Uhr-Blutentnahmen spiegeln den supprimierenden Effekt des Dexamethasons wieder. Die Hormonkonzentrationen aus den übrigen Blutentnahmen verdeutlichen den stimulierenden Effekt des Corticotropin-releasing-Hormons.

Die ACTH- und Cortisolkonzentration vor CRH-Injektion wird als *Basal*konzentration, der höchste Wert nach CRH-Injektion als *Peak* und die Differenz zwischen Peak und Basalwert als *Delta* bezeichnet. Die jeweilige ACTH- und Cortisolsekretion nach CRH-Gabe wird als Fläche unter der Kurve („*area under the curve*“, *AUC*) als natürlicher Logarithmus der trapezoidalen Integration der sechs Messwerte berechnet. Darüber hinaus wurde der Cortisol/ACTH-Quotient als Maß für die Reagibilität der Nebennierenrinde bestimmt (**Holsboer et al. 1995**). Der Cortisol/ACTH-Quotient gibt an, wieviel Cortisol pro Pikogramm ACTH von der Nebennierenrinde ausgeschüttet wird und ist somit ein Maß für die Sensitivität der Nebennierenrinde.

Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern wurden mittels des *Mann-Whitney-U-Testes* und bei dichotomen Variablen mittels des *Fisher's-exact-Tests*

berechnet. Unterschiede bezüglich der ACTH- und Cortisolkonzentrationen im Plasma vor und nach Lithiumaugmentation wurden mittels des *Wilcoxon's-matched-pairs Tests* ermittelt. Unterschiede wurden als signifikant angesehen, wenn $p < 0,05$ (zweiseitige Testung).