

1. Einleitung

1.1 Depressive Erkrankungen

1.1.1 Epidemiologie und Symptomatik

Depressionen gehören zu den häufigsten Erkrankungen. Etwa 2-10 % der deutschen Bevölkerung - ca. 4 Millionen Menschen - leiden an behandlungsbedürftigen Depressionen (Punktprävalenz). Im Laufe ihres Lebens erkranken zwischen 8 und 20% der Gesamtbevölkerung an einer Depression (Lebenszeitprävalenz). Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter liegt zwischen 30 und 45 Jahren, Frauen erkranken kulturunabhängig etwa zweimal häufiger an Depressionen als Männer (**Möller et al. 2001**).

Das klinische Bild der Depression kann vielgestaltig sein. Störungen der Affektivität können sich in Form trauriger Verstimmung, einem Gefühl innerer Leere bis hin zum Verlust der affektiven Schwingungsfähigkeit äußern (Gefühl der Gefühllosigkeit, d.h. Unfähigkeit zu positiven Gefühlen ebenso wie Unfähigkeit zu Traurigkeit, Weinen, Sympathiegefühlen gegenüber Bezugspersonen). Die Patienten klagen über Insuffizienz - und Schuldgefühle, Sinn - und Hoffnungslosigkeit. Der Antrieb ist typischerweise verringert – bis hin zum depressiven Stupor. Der Antrieb kann aber auch im Sinne rastloser Unruhe ziellos gesteigert sein. Das Denken ist verlangsamt und auf wenige Inhalte reduziert, inhaltlich können Wahnideen (Schuld- und Versündigungswahn, Verarmungswahn, hypochondrischer Wahn, nihilistischer Wahn) auftreten. Vitalsymptome und vegetative Symptome bestehen aus ständiger Mattigkeit, Schlafstörungen (Durchschlafstörungen und morgendliches Früherwachen), Appetitverlust mit konsekutiver Gewichtsabnahme, Verlust von Libido und Potenz, evtl. mit sekundärer Amenorrhoe, und Mißempfindungen mit verschiedener Lokalisation (**Dilling et al. 2001**).

Es besteht ein ausgeprägtes Suizidrisiko. 40-80% leiden während einer Depression an Suizidideen, 20-60% weisen Suizidversuche in ihrer Krankengeschichte auf, und

ca. 2,2-15% der Patienten mit schweren depressiven Störungen begehen Suizid (**Felber 1997, Bostwick und Pankratz 2000, Möller et al. 2001**).

1.1.2 Ätiopathogenese

Die Entstehung von Depressionen ist im Sinne des Vulnerabilitätskonzeptes (anlagebedingte Verletzlichkeit) als multifaktoriell bedingt anzusehen. Die depressionsfördernde Wirksamkeit eines Lebensereignisses wird vor allem durch die individuelle Disposition des betreffenden Menschen bestimmt (**Möller et al. 2001**).

Anhand von Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien konnte eine genetische Disposition nachgewiesen werden (**Möller et al. 2001**).

Die Amindefizithypothese führt die Entstehung von depressiven Erkrankungen auf eine Verminderung der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin zurück. Diese Hypothese wird durch den Wirkungsmechanismus der Antidepressiva erhärtet, die die Aminkonzentration im synaptischen Spalt erhöhen. Gleichzeitig kommt es zu Veränderungen der Dichte und Empfindlichkeit der Rezeptoren (**Möller et al. 2001**).

Anhand von bildgebenden Verfahren (cCT, cMRT) konnte bei depressiven Patienten gehäuft eine leichte fronto-temporale Volumenreduktion sowie ein reduziertes Volumen insbesondere der Basalganglien nachgewiesen werden (**Möller et al. 2001**).

Tagesschwankungen der Depressivität sowie die bei vielen Depressionen typischen Durchschlafstörungen mit morgendlichem Früherwachen sind Ausdruck einer zirkadianen Rhythmusstörung, bei der verschiedene biologische Rhythmen desynchronisiert sind. Die antidepressive Wirksamkeit des Schlafentzugs ist möglicherweise auf eine Resynchronisation dieser Rhythmen zurückzuführen (**Möller et al. 2001**).

Somatische Erkrankungen und Pharmaka können Ursachen, Co-Faktoren oder Auslöser von Depressionen sein (**Möller et al. 2001**).

Darüber hinaus weisen neuroendokrinologische Befunde auf eine Störung der Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- bzw. -Schilddrüsen-Achse hin, auf die im weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit genauer eingegangen wird **(Möller et al. 2001)**.

1.1.3 Diagnose

Die Diagnose einer Depression wird primär klinisch gestellt. Sie basiert auf dem erhobenen psychopathologischen Befund, der gezielten Anamnese und dem Verlauf unter Berücksichtigung ätiologischer Faktoren (Auslöser, Konflikte, organische Erkrankung, familiäre Häufung).

1.1.4 Therapie

Es gibt drei grundsätzliche Therapieverfahren in der psychiatrischen Behandlung: die Psychotherapie, die Soziotherapie und die somatische Therapie. Letztere beinhaltet für depressiv Erkrankte eine medikamentöse Behandlung mit Antidepressiva (vor allem trizyklische Antidepressiva, Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI), MAO-Hemmer und neuere Substanzen, zum Beispiel Venlafaxin, Reboxetin oder Mirtazapin) sowie weitere biologische Therapieverfahren wie die Schlafentzugsbehandlung, die Elektrokrampftherapie (EKT) und - bei saisonal abhängigen Depressionen - die Lichttherapie **(Möller et al. 2001)**. Experimentelle Verfahren sind die transkranielle Magnetstimulation, die Vagusnervstimulation und die Thyroxin-Hochdosisbehandlung **(Bauer et al. 2003a)**.

Ca. 30-40% der Patienten mit einer akuten Depression respondieren nicht auf eine Behandlung mit einem Antidepressivum trotz ausreichender Dauer und Dosis - das entspricht laut World Psychiatry Association einer 4-6 - wöchigen Behandlung mit Imipramin (oder einem Äquivalent) von mindestens 150 mg/die - **(Klein und Davis 1979, Möller et al. 1987, Nierenberg und Amsterdam 1990, Katona 1995, Thase**

und Rush 1995). Zur Überwindung der Therapieresistenz ist die Lithiumaugmentation Mittel der ersten Wahl (**Linden et al. 1994, de Montigny 1994, Nemeroff 1997, Nelson 1998, Rouillon und Gorwood 1998, Shelton 1999, Price et al. 2001, Bauer et al. 2002a, Bauer et al. 2002c, Bauer et al. 2003b, Bauer et al. 2003c, Bschor und Bauer im Druck**). Unter Lithiumaugmentation (lat.: augmentum = Vermehrung, Zuwachs) versteht man die Addition von Lithium zu einem Antidepressivum in der Akuttherapie depressiver Patienten nach Non-Response auf eine antidepressive Monotherapie. Ca. 50-60% der Patienten respondieren auf dieses Verfahren, bei 20% der Responder kommt es bereits innerhalb der ersten zwei bis vier Tage nach Lithiumzugabe zu einer klinisch relevanten Symptomreduktion bis hin zur Vollremission (**Katona 1988**).

1.2 Lithiumaugmentation

1.2.1 Lithiumaugmentation bei therapieresistenten Depressionen

Bereits 1886 berichtete der dänische Forscher Carl Lange über die erfolgreiche Langzeitbehandlung rezidivierend depressiv erkrankter Patienten mit Lithium (**Lange 1886**). Aufgrund letztlich falscher pathophysiologischer Vorstellungen geriet Lithium jedoch wieder in Vergessenheit (**Felber 1987**). Erst die Entdeckung der antimani-schen Wirkung von Lithium durch den Australier **John Cade (1949)** führte zu einem systematischen Einsatz der Substanz als Pharmakon. In den 1960er Jahren wurde außerdem die rückfallprophylaktische Wirkung von Lithium bei unipolaren und bipola-ren Erkrankungen entdeckt (**Schou 1963, Baastrup et al. 1970**). In der prophylakti-schen Behandlung affektiver Erkrankungen gilt die Lithiumgabe heute als Therapie der ersten Wahl (**Bauer et al. 2002b**). Trotz einer Vielzahl offener und kontrollierter Studien, die einen eindeutigen akut antidepressiven Effekt von Lithium belegen (**Übersicht: Adli et al. 1998**), gilt Lithium in der Monotherapie als Substanz mit nur mäßiger antidepressiver Wirksamkeit und ist nicht Mittel der ersten Wahl bei der Akutbehandlung depressiver Erkrankungen. Hierfür könnte seine geringe therapeuti-sche Breite eine Rolle spielen (**Bauer 1997**). Auch gibt es Hinweise dafür, dass Li-

thium eine eigenständige antisuizidale und mortalitätssenkende Wirkung besitzt (**Müller-Oerlinghausen et al. 1994, Felber 1995, Müller-Oerlinghausen und Berghöfer 1999, Goodwin et al. 2003**).

1981 zeigten **de Montigny et al.** in einer offenen Studie, dass acht depressive Patienten, die auf eine adäquate Behandlung mit einem trizyklischen Antidepressivum nicht respondierts hatten, nach Zugabe von Lithium innerhalb von 48 Stunden vollständig remittierten. Dieses Ergebnis führte zu einer Vielzahl von offenen und kontrollierten Studien (**Übersicht: Bauer 1997**). Die Studien bestätigten überwiegend die Wirksamkeit der Lithiumaugmentation, jedoch zeigte sich, dass sie nicht stets derart schnell wie in de Montignys initialem Bericht und auch nicht bei allen therapieresistent depressiven Patienten wirksam ist. In der überwiegenden Zahl der Studien mit positivem Ergebnis kam es innerhalb von 2-6 Wochen nach Beginn der Lithiumaugmentation zur Response.

Seit 1983 wurden außerdem zahlreiche plazebokontrollierte Doppelblindstudien zur Wirksamkeit der Lithiumaugmentation durchgeführt (**Heninger et al. 1983, Cournoyer et al. 1984, Kantor et al. 1986, Zusky et al. 1988, Schöpf et al. 1989, Joffe et al. 1993b, Stein und Bernadt 1993, Katona et al. 1995, Baumann et al. 1996**). Einige Studien wiesen jedoch methodische Mängel auf. **Bauer und Döpfmer** führten **1999** eine Metaanalyse der methodisch ausgereiftesten Studien mit insgesamt 113 lithium- und 121 plazeboaugmentierten depressiven Patienten durch. Hierbei respondierts 44% der Patienten nach Lithiumaugmentation, aber nur 26 % der plazeboaugmentierten Patienten ($p < 0,001$). Die gepoolte Odds Ratio für Response auf Lithiumaugmentation betrug im Vergleich zur Responsechance auf Plazeboaugmentation 3,89. Berücksichtigt man hierbei nur die drei Studien von **Joffe et al. (1993b), Katona et al. (1995), und Zusky et al. (1988)**, die die Lithiumaugmentation so durchführten, dass Dauer und Dosis der Lithiumgabe dem heutigen Kenntnisstand entsprechen, beträgt die Responserate 50 % ($p = 0,002$). Die Wirksamkeit der Lithiumaugmentation kann damit als gut belegt angesehen werden. **Nierenberg et al.** zeigten jedoch in ihrer jüngsten Studie (**2003**), dass die Lithiumaugmentation bei einer Gruppe von mit Nortriptylin vorbehandelten Patienten einer Plazeboaugmentation

nicht überlegen war. Es ist fraglich, ob die Lithiumaugmentation von vornehmlich noradrenergen Antidepressiva wie Nortriptylin gleich erfolgreich ist wie die von stärker serotonerg wirksamen Antidepressiva (**Bschor und Bauer eingereicht**).

1.2.2 Praktische Durchführung der Lithiumaugmentation und Nebenwirkungen

Die Lithiumaugmentation ist ein nebenwirkungsarmes Verfahren mit einem relativ geringen Risiko von Arzneimittelinteraktionen. Es kann im wesentlichen zu den Lithium-typischen Nebenwirkungen kommen: feinschlägiger Tremor, Krampfanfälle bei zentralnervöser Vorschädigung, Polyurie, Polydypsie durch Hemmung der ADH-Wirkung, Struma durch die thyreostatische Wirkung von Lithium (**Bschor und Bauer 1998**), Übelkeit, Erbrechen, Gewichtszunahme, Muskelschwäche, Müdigkeit, EKG-Veränderungen, Leukozytose, Hautausschläge (**Bauer 1997, Karow und Lang 2002**). Als Kontraindikationen gelten schwere Nierenfunktionsstörungen, schwere Herz- Kreislauferkrankungen, Schwangerschaft (1. Trimenon), Störungen des Natriumhaushaltes (u.a. M. Addison) (**Karow und Lang 2002**).

Die Lithiumaugmentation wurde erfolgreich mit verschiedenen Antidepressivaklassen durchgeführt (**Übersicht: Bauer 1997**) und kann sowohl bei unipolaren affektiven Störungen (**de Montigny et al. 1981**), bei bipolaren affektiven Störungen (**Rybakowski und Matkowski 1988**), bei wahnhaften Depressionen (**Nelson und Mazure 1986**), bei Altersdepressionen (**Katona und Finch 1988**) als auch bei somatisch erkrankten, geriatrischen, depressiven Patienten (**Kushmir 1986**) angewandt werden. Die Patienten erhalten z.B. zunächst eine Lithiumdosis von 12 mmol am 1.Tag, am 2.-3. Tag kann die Dosis auf 18-24 mmol/die gesteigert werden. In den darauffolgenden Tagen erfolgt die 12-Std-Serumspiegelbestimmung mit konsekutiver Dosisanpassung, um einen Serumspiegel von 0,6-1,0 mmol/l zu erreichen.

Bei der Kombination von Lithium mit einem Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) muss auf die Symptome eines Serotoninsyndroms geachtet werden.

Hierbei kann es zu Tremor, Hyperthermie, Myoklonien, Krampfanfällen, Unruhe und Desorientiertheit kommen, was auf eine gemeinsame serotoninerge Wirkung der Substanzen zurückzuführen ist (**Sternbach 1991**). In der klinischen Praxis tritt das Serotoninsyndrom aber kaum auf. Selten kann es bei der Kombination von Lithium mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) zu einer Lithiumintoxikation kommen. Daher sollte der Lithium-Serumspiegel initial häufiger als gewöhnlich bestimmt werden (**Bauer 1995**).

Aufgrund der sehr guten Verträglichkeit kann die Lithiumaugmentation auch bei älteren Patienten durchgeführt werden. Jedoch sollten hier aufgrund der verminderten renalen Clearance niedrigere Lithium-Serumspiegel (0,4 - 0,6 mmol/l) angestrebt werden (**Katona und Finch 1991**).

Die Lithiumaugmentation sollte mindestens 2 Wochen mit wirksamen Serumspiegeln durchgeführt werden, bevor die Wirksamkeit beurteilt werden kann und nach erfolgter Remission für mindestens 6 Monate fortgesetzt werden (**Bauer et al. 2000, Bschor et al. 2002**).

1.2.3 Prädiktoren für ein gutes Ansprechen auf die Lithiumaugmentation

Aufgrund der erwähnten Möglichkeit der Non-Response auf eine Lithiumaugmentation ist es wünschenswert - auch im Hinblick auf eine zeitintensive und potentiell risiko- und nebenwirkungsbehaftete Behandlung mit Lithium - , bereits vor Behandlungsbeginn mit möglichst hoher Wahrscheinlichkeit eine voraussichtliche Response auf eine Lithiumaugmentation zu prädictieren.

Es wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die überwiegend klinische und demographische Variablen untersuchten:

Alvarez et al. untersuchten **1984** bei 10 Patienten verschiedene biologische und psychopathologische Aspekte bzgl. ihres prädictiven Wertes für den Erfolg einer Li-

thiumaugmentation. Im Ergebnis zeigten alle Lithium-Responder im Dexamethason-Suppressionstest (DST) eine Nonsuppression. Bei dem einfachen Dexamethason-Suppressionstest erhalten die Patienten am Vorabend 1,5 mg Dexamethason per os. Am darauffolgenden Tag erfolgt um 15 Uhr eine Blutentnahme zur Cortisolbestimmung, um das Ausmaß der Suppression durch das zugeführte synthetische Glukokortikoid Dexamethason zu beurteilen. Depressive Patienten zeigen im DST häufig nicht die erwartete Cortisolsuppression (**Caroll et al. 1981, Holsboer 1983, Holsboer 1995, Stokes et al. 1975, Stokes et al. 1984**). In einer weiterführenden Studie untersuchten **Alvarez et al. 1997** erneut bei 105 Patienten den prädiktiven Wert verschiedener Variablen einschließlich des DST. Sie stellten fest, dass Lithiumaugmentations-Responder einen größeren Gewichtsverlust zu verzeichnen hatten und psychomotorisch gedämpfter waren als Lithiumaugmentations-Non-Responder. Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang mehr hergestellt werden zwischen den Ergebnissen des Dexamethason-Suppressionstests und der Responserate auf Lithium. Insgesamt jedoch zeigte die Gruppe der Responder aber einen größeren Anteil an Non-Suppressoren im einfachen Dexamethason-Suppressionstest als die Gruppe der Non-Responder sowie höhere Plasmacortisolspiegel nach dem DST. Der Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,057$). In Bezug auf Alter, Geschlecht, Dauer der Indexepisode, Auswahl des Antidepressivums und Lithium-Serumspiegel unterschieden sich Lithiumaugmentations-Responder und -Non-Responder nicht statistisch signifikant.

Joyce schloss **1985** insgesamt 16 Patienten in eine Studie ein und konnte keinen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des Dexamethason-Suppressionstests und der Responserate auf eine Lithiumaugmentation herstellen.

Price et al. (1986) untersuchten 84 Patienten mit einer Major Depression mittels der Short Clinical Rating Scale (SCRS) und zeigten, dass Lithiumaugmentations-Non-Responder vor Lithiumaugmentation depressiver waren. Sobald die Patienten jedoch mittels der Hamilton-Depressionsskala untersucht wurden, gab es keine Unterschiede mehr hinsichtlich des Ausmaßes der Depressivität. Ebenso unterschieden sich

Responder und Non-Responder auf eine Lithiumaugmentation statistisch nicht signifikant in Bezug auf Alter, Geschlecht, HAM-D vor Augmentationsbeginn, neuroleptische Komedikation sowie den Dexamethason-Suppressionstest.

Nelson und Mazure (1986) beobachteten in einer retrospektiven Analyse, dass Patienten mit einer therapierefraktären bipolaren affektiven Störung besser auf eine Lithiumaugmentation reagierte als Patienten mit einer unipolaren Störung.

Rybakowski und Matkowski (1992) schlossen insgesamt 51 Patienten in ihre Studie ein und zeigten, dass Lithiumaugmentations-Responder weniger depressiv waren und eine deutliche Besserung bereits kurz nach Augmentationsbeginn (innerhalb von 7 Tagen nach Beginn) auftrat. Die Wirkung von Lithium war bei Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung größer als bei denen mit einer unipolaren affektiven Störung. Faktoren wie Alter, Geschlecht, Anzahl vorheriger antidepressiver Behandlungen, Art der vorhergehenden antidepressiven Medikation, durchschnittlicher Lithium-Plasmaspiegel sowie die Ergebnisse des Dexamethason-Suppressionstests hatten keinen Einfluss auf die Responserate der Lithiumaugmentation.

Joffe et al. (1993a) untersuchten bei 51 Patienten retrospektiv eine Reihe klinischer und endokrinologischer (Schilddrüsenhormone, TSH) Variablen mit der Frage, ob sich Lithiumaugmentations-Responder von -Non-Respondern unterschieden und zeigten, dass Lithiumaugmentations-Non-Responder im Durchschnitt depressiver waren und unter stärkerer Schlaflosigkeit und größerem Gewichtsverlust litten als Responder. Alter und Geschlecht zeigten keinen Einfluss auf die Responserate.

Bschor et al. (2001) untersuchten bei 71 Patienten retrospektiv den prädiktiven Wert von 20 demographischen, klinischen, biochemischen und endokrinologischen Variablen im Hinblick auf den Behandlungserfolg mit Lithium und fanden, dass Lithiumaugmentations-Responder depressiver waren als Lithiumaugmentations-Non-Responder. Gleiches zeigten **Möller et al. 1987** hinsichtlich des Erfolges mit trizyklischen Antidepressiva. Darüber hinaus war bei den Lithiumaugmentations-Respondern die Dauer der Indexepisode kürzer, die Triiodthyronin-Serumspiegel wa-

ren niedriger, neuroleptische Komedikation sowie gleichzeitig bestehende Persönlichkeitsstörungen seltener. **Bschor et al. (2001)** stellten fest, dass Alter, Geschlecht, Diagnose und Serum-Lithiumspiegel unabhängig von der Responserate auf die Lithiumaugmentation waren und stimmten damit mit **de Montigny et al. (1983)**, **Price et al. (1986)**, **Rybakowski und Matkowski (1992)**, **Joffe et al. (1993a)** und **Alvarez et al. (1997)** überein.

1.2.4 Hypothesen zum Wirkmechanismus der Lithiumaugmentation

Obwohl Lithium seit über 5 Jahrzehnten eine breite Anwendung in der Therapie zahlreicher psychiatrischer Erkrankungen findet, ist der genaue Wirkmechanismus bis heute unbekannt (**Heit und Nemeroff 1998**). Die Wirkung von Lithium, die bisher am intensivsten untersucht wurde, ist die auf das serotonerge System, das insofern von Bedeutung ist, als dass es bei der Pathogenese der affektiven Störungen eine zentrale Rolle spielt (**Coppen 1967**).

De Montigny und Aghajanian (1978) zeigten anhand von elektrophysiologischen Studien an der Ratte, dass es bei längerer Verabreichung von trizyklischen Antidepressiva zu einer Sensibilisierung postsynaptischer 5-HT-(Serotonin)-Rezeptoren im Frontalhirn kommt. Es wurde angenommen, dass eine nicht ausreichende Antidepressivawirkung durch eine Stimulierung des serotonergen Systems, insbesondere der vorsensibilisierten 5-HT-Rezeptoren, mittels Lithium aufgehoben werden könnte (**de Montigny et al. 1983**, **Blier et al. 1987**).

Lithium beeinflusst die serotonerge Neurotransmission in verschiedenen Bereichen (**Lenox et al. 2000**): die Aufnahme von Tryptophan als Vorläufermolekül, 5-HT-Synthese, 5-HT-Freisetzung, 5-HT-Wiederaufnahme, prä- und postsynaptische Rezeptorkopplung an „second-messenger“-Systeme, postsynaptische Transduktionsmechanismen (**Watson und Young 2001**). So konnte gezeigt werden, dass es nach der Gabe von Lithium zu einer erhöhten Aufnahme der Vorläuferaminosäure Tryptophan (**Swann et al. 1981**), zu einer gesteigerten Synthese (**Perez-Cruet et al.**

1971, Broderick und Lynch 1982) und zu einer vermehrten Ausschüttung von Serotonin kommt (**Swann et al. 1981, Treiser et al. 1981**). **Treiser et al. (1981)** berichteten bei Langzeitanwendung über eine lithiuminduzierte Erhöhung der Serotoninfreisetzung sowie eine Reduktion der Dichte der serotonergen Rezeptoren in Hirnschnitten vom Hippokampus, nicht aber im Cortex.

In einigen Studien wurde darüber hinaus beobachtet, dass Lithium die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse beeinflusst, worauf im weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit genauer eingegangen wird.

1.3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

1.3.1 Physiologische Grundlagen

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (engl. hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, kurz HPA axis) wird durch das aus 41 Aminosäuren bestehende Neuropeptid CRH (Corticotropin releasing hormone) aktiviert, welches von den parvozellulären Neuronen der Nuclei paraventriculares des Hypothalamus produziert wird. Gemeinsam mit dem ebenfalls dort produzierten Arginin-Vasopressin (AVP, auch antidiuretisches Hormon (ADH) oder Adiuretin genannt) gelangt es über das Portalsystem zum Hypophysenvorderlappen und führt dort unmittelbar zur Freisetzung des Peptids ACTH (Adrenocorticotropin, Adrenocorticotropes Hormon, kurz Corticotropin) und mittelbar - via ACTH - zur Freisetzung von Gluko- und Mineralokortikoiden aus der Nebennierenrinde.

Die CRH- Sekretion wird durch komplexe zentralnervöse Prozesse gesteuert und vor allem über serotonerge Bahnen stimuliert. Die Glukokortikoide wiederum beeinflussen die HPA-Achse im Sinne einer negativen Rückkopplung auf zwei Wegen: zum einen direkt im Bereich der parvozellulären Neuronen der paraventriculären Nuclei des Hypothalamus und im Bereich des Hypophysenvorderlappens, zum anderen auf Höhe des ventralen Hippokampus (**Whitnall 1993**).

1.3.2 Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei depressiven Patienten

Die Dysregulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Systems zählt zu den markantesten neurobiologischen Auffälligkeiten, die während einer depressiven Krankheitsperiode zu beobachten sind: Sie zeigt sich in einer erhöhten Basalsekretion von ACTH und Cortisol (**Halbreich et al. 1985, Linkowski et al. 1987**), einer verminderten Suppression von Cortisol nach Gabe des synthetischen Glukokortikoids Dexamethason (DEX) im einfachen Dexamethason-Suppressionstest (DST) (**Stokes et al. 1975, Carroll et al. 1981**) und einer verminderten ACTH-Sekretion nach Gabe des Corticotropin-releasing-Hormones (CRH) bei normaler Cortisolsekretion (**Dinan 1994, Gold et al. 1984, 1986, Holsboer et al. 1984, 1986, 1987a, 1987b, Amsterdam et al. 1987, Lesch et al. 1988, Risch et al. 1988, Rupprecht et al. 1989**).

In dem kombinierten Dexamethason/CRH-Stimulationstest (DEX/CRH-Test), der auch in der in dieser Schrift vorgestellten Studie eingesetzt wurde, ist die ACTH- und Cortisolfreisetzung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen deutlich erhöht (**Holsboer et al. 1987, von Bardeleben und Holsboer 1989, 1991, Holsboer-Trachsler et al. 1991**) (**Übersicht: Holsboer 1995**). Bei dem kombinierten Dexamethason/CRH-Test erhalten die Patienten am Vorabend 1,5 mg Dexamethason p.o. Am darauffolgenden Tag erfolgt um 15 Uhr die erste Blutentnahme, die den Suppressionseffekt durch die Dexamethasonmedikation am Vorabend untersucht. Direkt hiernach (15.02 Uhr) werden 100 µg CRH i.v. injiziert. In den darauffolgenden Stunden wird wiederholt Blut entnommen, um das Ausmaß des durch die CRH-Injektion induzierten Cortisol- und ACTH-Anstiegs zu bestimmen.

Das Ausmaß der Cortisol- und ACTH-Hypersekretion hängt hierbei vom Alter, der Schwere der Depression und dem Typ der Depression ab (**von Bardeleben und Holsboer 1991, Rybakowski und Twardowska 1999**). So zeigten **Rybakowski und Twardowska 1999**, dass die Störungen im Bereich der HPA-Achse gemessen

mit dem kombinierten DEX/CRH-Test ausgeprägter bei Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung waren als bei denen mit einer unipolaren affektiven Störung.

Darüber hinaus beobachtet man während der depressiven Krankheitsepisode eine Vergrößerung der Nebennierenrinde (**Nemeroff et al. 1992, Dinan 1994, Rubin et al. 1995**).

Diese neurobiologischen Auffälligkeiten bilden sich mit Besserung des depressiven Syndroms graduell, aber nicht immer vollständig zurück. Persistieren sie trotz vollständiger klinischer Remission, so ist die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs deutlich erhöht (**Holsboer et al. 1982, 1987, Holsboer-Trachsler et al. 1991, 1994, Zobel und Yassouridis 1997, Zobel et al. 1999, 2001**).

1.3.3 Der kombinierte Dexamethason/CRH-Test (DEX/CRH-Test)

Das endokrinologische Untersuchungsverfahren mit der höchsten Sensitivität bei psychiatrischen Patienten im Bereich der HPA-Achse ist der kombinierte Dexamethason/CRH-Test (**Holsboer et al. 1987, von Bardeleben et al. 1989, 1991, Heuser 1994**). Die Sensitivität liegt zwischen 84% bei älteren Patienten (über 70 Jahre) und 100% bei jüngeren Patienten (unter 35 Jahren) (**Heuser et al. 1994**). Der einfache Dexamethason-Suppressionstest ist zwar leichter durchzuführen, ist aber weniger sensitiv als der kombinierte Dexamethason/CRH-Test. Die Sensitivität des Dexamethason-Suppressionstests beträgt zwischen 20 und 50% in Abhängigkeit vom Alter, der Schwere der Depression und der Dexamethasondosis (**Arana et al. 1985**).

1.3.4 Kortikosteroidrezeptor-Theorie

Der Mechanismus, der bei depressiven Patienten im kombinierten DEX/CRH-Test zu einer verstärkten Cortisol- und ACTH-Sekretion nach CRH-Gabe führt, ist bisher

noch nicht vollständig geklärt, handelt es sich hierbei doch eigentlich um einen paradoxen Effekt, da eine additive Wirkung des synthetischen Glukokortikoids Dexamethason und der bereits endogen erhöhten Kortikosteroide auf die Unterdrückung der CRH-induzierten Freisetzung von ACTH und Cortisol zu erwarten wäre (**Lauer et al. 1998**). **Modell et al.** zeigten **1997**, dass die nach CRH-Gabe freigesetzte Menge von Cortisol in inverser Beziehung zu der am Vorabend eingenommenen DEX-Dosis steht. Dies weist auf eine verminderte zentrale Funktion der Kortikosteroidrezeptoren hin, wodurch die negative Rückkopplung abgeschwächt und somit die Sekretion von CRH und Vasopressin (AVP) aus parvozellulären Neuronen des Hypothalamus erhöht ist. Darüber hinaus reagieren mit Dexamethason vorbehandelte Patienten mit einer depressiven Episode auf CRH mit solch einer überschießenden ACTH- und Cortisolsekretion, wie sie bei Gesunden nur durch die kombinierte Gabe von CRH und AVP erreicht werden kann (**von Bardeleben et al. 1985**). Das führte zu der Annahme, dass sowohl die Freisetzung von CRH als auch des koexprimierten AVP durch hypothalamische Neurone erhöht ist und erst diese Kombination im Sinne eines „CRH/AVP-Hyperdrive“ zu einer Non-Suppression von Cortisol durch Dexamethason führt (**von Bardeleben et al. 1985**). **Purba et al. (1996)** unterstützen diese These und zeigten, dass im Hypothalamus depressiver Patienten die CRH- und AVP-sezernierenden Neurone überaktiv sind. Die Annahme, dass die für den negativen Feedbackmechanismus verantwortliche Kortikosteroidrezeptorfunktion in der Depression verändert und ursächlich an ihrer Entstehung beteiligt ist, wird weiterhin von Studien gestützt, in denen Langzeiteffekte von Antidepressiva auf das HPA-System nachgewiesen wurden (**Holsboer et al. 1996**). Ähnlich zeigten Ratten, welche über mehrere Wochen hinweg mit Antidepressiva behandelt worden waren, eine verminderte HPA-Antwort auf einen kognitiven Stressor; parallel hierzu war die Expression von Mineralkortikoid (MR)- und Glukokortikoid (GR)-Rezeptoren erhöht, die Produktion von CRH-mRNA hingegen war vermindert (**Reul et al. 1993, 1994**). Die genannten Befunde weisen darauf hin, dass die Veränderungen der Kortikosteroidrezeptoren ursächlich an der Entstehung dieser Erkrankung beteiligt sind. **Barden et al. (1995)** stellten die Hypothese auf, dass Antidepressiva auch durch eine Aktivierung der negativen Rückkopplung durch eine Hochregulierung der Cortisolrezeptoren (sowohl Glukokortikoid-Rezeptoren, als auch Mineralokortikoid-Rezeptoren) wirken.

1.3.5 Einfluss von Antidepressiva auf die HPA-Achse

Wie bereits oben erwähnt reagieren Patienten mit einer akuten depressiven Episode im kombinierten Dexamethason/CRH-Test mit einer gesteigerten ACTH- und Cortisolfreisetzung, Patienten mit besonders hoher ACTH-Antwort sprechen dabei schlechter auf eine Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva an (**Holsboer-Trachler et al. 1994**). Die neurobiologischen Auffälligkeiten bilden sich - nach antidepressiver Behandlung mit einem trizyklischem Antidepressivum - mit Besserung des depressiven Syndroms zurück (**Heuser et al. 1996, Holsboer-Trachler et al. 1994**). Möglicherweise wird ein Teil der klinischen Wirkung der Antidepressiva durch direkten Angriff an der HPA-Achse vermittelt (**Heuser 1998**).

1.3.6 Einfluss von Lithium auf die HPA-Achse

In vielen tier- und laborexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Lithium die HPA-Achse beeinflusst. So beobachteten **Jacobs et al. 1978** erhöhte Plasma-Cortisolspiegel bei Ratten, denen Lithium verabreicht worden war. **Vatal et al. (1983)** zeigten einen stimulierenden Effekt des Lithiums auf ACTH in vivo. **Zatz und Reisine** zeigten **1985** in laborexperimentellen Studien, dass Lithium die ACTH-Ausschüttung stimuliert. Der genaue Mechanismus des ACTH-stimulierenden Effekts ist jedoch noch unklar. **Sugawara et al. (1988)** untersuchten die Wirkung von Lithium sowohl in vivo als auch in vitro. Sie zeigten, dass Lithium direkt die ACTH-Sekretion stimuliert und außerdem die Vasopressin-induzierte ACTH-Sekretion erhöht, während es keinen Einfluss auf die CRH-induzierte ACTH-Sekretion hat. **Sugawara et al.** postulierten, dass die Lithium-induzierte ACTH-Ausschüttung durch cAMP-abhängige Mechanismen vermittelt wird. **Reisine und Zatz** zeigten **1987**, dass Lithium zu einer vermehrten ACTH-Ausschüttung führt, indem es den Abbau der intrazellulären Inositolphosphate hemmt und so zu einer vermehrten ACTH-Sekretion führt.

1.4 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Trotz ausreichender Dauer und Dosis respondieren ca. 30-40% der Patienten mit einer akuten Depression nicht auf eine Behandlung mit einem Antidepressivum. Ein bewährtes und durch kontrollierte Studien in seiner Wirksamkeit gut belegtes Verfahren zur Überwindung der Therapieresistenz besteht in der zusätzlichen Gabe von Lithium, der sogenannten Lithiumaugmentation. Hierdurch kann bei 50-60% der Patienten ein Ansprechen auf die Behandlung erzielt werden. Es wurden bisher zahlreiche Studien bezüglich des prädiktiven Wertes von klinischen und demographischen Variablen hinsichtlich des Ansprechens auf eine Lithiumaugmentation durchgeführt. Es existieren jedoch bisher wenige Untersuchungen bezüglich biologischer Marker, die zwischen Respondern und Non-Respondern bei Lithiumaugmentation differenzieren.

Die Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zählt zu den markantesten neurobiologischen Auffälligkeiten, die während einer depressiven Krankheitsepisode zu beobachten sind. Sie zeigt sich in einer erhöhten Basalsekretion von Adrenocorticotropin (ACTH) und Cortisol, in einer verminderten Ansprechbarkeit des HPA-Systems auf den supprimierenden Effekt des synthetischen Glukokortikoids Dexamethason (DEX), in einer verminderten sekretorischen ACTH-Antwort auf die Gabe des Corticotropin-releasing-Hormons (CRH) bei normaler Cortisolsekretion und schließlich in einer gesteigerten ACTH- und Cortisolfreisetzung in dem kombinierten Dexamethason/CRH-Stimulationstest.

Das endokrinologische Verfahren mit der höchsten Sensitivität in diesem Bereich ist der kombinierte Dexamethason/CRH-Test (**Heuser 1998**). Patienten mit einer akuten depressiven Episode reagieren im kombinierten Dexamethason/CRH-Test mit einer gesteigerten ACTH- und Cortisolfreisetzung, Patienten mit besonders hoher ACTH-Antwort sprechen schlechter auf eine Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva an (**Holsboer-Trachsler et al. 1994**). Die neurobiologischen Auffälligkeiten bilden sich

nach antidepressiver Behandlung mit einem trizyklischen Antidepressivum mit Besserung des depressiven Syndroms zurück. Möglicherweise wird ein Teil der klinischen Wirkung der Antidepressiva durch direkten Angriff an der HPA-Achse vermittelt.

Der Zusammenhang von Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HPA-Achse) und Ansprechen auf eine Lithiumaugmentation ist bisher nur unzureichend untersucht worden. Die bisher durchgeführten Studien benutzten als endokrinologisches Untersuchungsverfahren den einfachen Dexamethason-Suppressionstest und kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Untersuchungen mit dem deutlich sensitiveren kombinierten Dexamethason/CRH-Test wurden bisher nicht durchgeführt. Ebenfalls nicht untersucht wurde bisher, welche möglichen Veränderungen durch eine Lithiumaugmentation an diesen Regelkreisen verursacht werden und ob diese - wie es für die Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva gezeigt werden konnte - in Zusammenhang mit der Wirksamkeit stehen.

Zusammenfassend wurden folgende Fragen gestellt:

- 1. Besitzt der kombinierte Dexamethason/CRH-Test einen prädiktiven Wert im Hinblick auf den Behandlungserfolg einer Lithiumaugmentation?**
- 2. Beeinflusst die Lithiumaugmentation die HPA-Achse und inwieweit stehen mögliche Veränderungen in Zusammenhang mit der Wirksamkeit?**