

3. Ergebnisse

3.1 Klinische und demographische Daten

Insgesamt wurden 30 von 35 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie eingeschlossen. 5 Patienten verweigerten aus unterschiedlichen Gründen die weitere Teilnahme. Bei den Patienten handelte es sich ausschließlich um stationär betreute Patienten. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 13 Männern und 17 Frauen zusammen. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug $46,3 \pm 14,5$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung), das Alter bei Erstmanifestation der Majoren Depression $38,1 \pm 13,2$ Jahre. Die Indexepisode dauerte durchschnittlich $42,5 \pm 29,1$ Wochen. Die Anzahl der vorherigen depressiven Episoden betrug im Durchschnitt $2,4 \pm 2,0$, die Anzahl der vorherigen psychiatrischen Hospitalisationen $1,5 \pm 1,2$. Der Schweregrad der Majoren Depression der Patienten betrug vor Studienbeginn auf der Hamilton-Depressionsskala (HAM-D, 17 Item-Version) im Durchschnitt $20,0 \pm 3,8$ bei einer Spanne zwischen 15-30 (siehe **Tabelle 1**).

Sieben Patienten wurden vor Beginn der Lithiumaugmentation mit trizyklischen Antidepressiva behandelt (durchschnittliche Tagesdosis \pm Standardabweichung: $246,4 \pm 58,5$ mg). 9 Patienten erhielten Paroxetin ($63,3 \pm 18,7$ mg/d), 5 Patienten Venlafaxin ($285,0 \pm 62,7$ mg/d). 2 Patienten erhielten Citalopram ($55,0 \pm 7,1$ mg/d), 2 Patienten Sertralin ($150,0 \pm 0,0$ mg/d), 2 Patienten Reboxetin ($11,0 \pm 1,4$ mg/d) und 3 Patienten erhielten Mirtazapin ($50,0 \pm 8,7$ mg/d) (siehe **Tabelle 2**). 8 Patienten erhielten Neuroleptika und 1 Patient wurde mit Benzodiazepinen behandelt (10 mg Diazepam/d). Die Komedikation mit Neuroleptika und Benzodiazepin wurde während der gesamten Studiendauer konstant gehalten.

Es wurden alle 30 Patienten gemäß Studienprotokoll lithiumaugmentiert. 29 Patienten erhielten Lithiumcarbonat und 1 Patient erhielt Lithiumsulfat. Die durchschnittliche Tagesdosis betrug an Tag 7: $22,8 \pm 5,5$ mmol, an Tag 14: $26,8 \pm 6,7$ mmol, an Tag 21: $26,5 \pm 7,1$ mmol und an Tag 28: $24,7 \pm 10$ mmol.

Der durchschnittliche Lithiumserumspiegel betrug an Tag 7: $0,54 \pm 0,14$ mmol/l, an Tag 14: $0,71 \pm 0,15$ mmol/l, an Tag 21: $0,68 \pm 0,13$ mmol/l und an Tag 28: $0,71 \pm 0,18$ mmol/l (siehe **Tabellen 3 a, b, c**).

Von den 30 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, respondi­erten - gemäß den Responsekriterien - 11 Patienten (37%, davon 4 Männer und 7 Frauen) innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Lithiumaugmentation. Die durchschnittliche Dauer bis zum Eintritt der Response betrug $2,9 \pm 0,8$ Wochen. Bei Feststellung der Response wies die Majore Depression einen durchschnittlichen Wert von $4,9 \pm 1,9$ auf der Hamilton-Depressionsskala (HAM-D, 17 Item-Version) auf.

19 Patienten (63%, 9 Männer und 10 Frauen) zeigten nach Gabe von Lithium zu der bestehenden antidepressiven Medikation keine Besserung der depressiven Symptomatik. Hier wies die Majore Depression nach Ablauf von 4 Wochen einen Schweregrad von $17,1 \pm 4,9$ auf der Hamilton-Depressionsskala auf.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Geschlechtes zwischen Respondern und Non-Respondern auf die Lithiumaugmentation (Fisher Exact Test, $p = 0,71$, siehe **Tabelle 1**). Responder und Non-Responder unterschieden sich ebenso nicht statistisch signifikant in Bezug auf Alter, Alter bei Erstmanifestation der Majoren Depression, Anzahl der vorherigen depressiven Episoden, Anzahl der vorherigen psychiatrischen Hospitalisationen, Schweregrad der Majoren Depression auf der Hamilton-Depressionsskala (HAM-D, 17 Item-Version) vor Beginn der Lithiumaugmentation sowie der Art der vorbestehenden antidepressiven Medikation (Mann-Whitney U Test, Fisher's Exact Test, alle $p > 0,28$, **Tabellen 1 und 2**). Die Indexepisode bestand bei den Non-Respondern fast doppelt so lange wie bei den Respondern. Bei einer sehr großen Streuung der Dauer der Indexepisode war dieser Unterschied aber nicht statistisch signifikant.

	Gesamt (n=30)	Responder (n=11)	Non-Responder (n=19)	Mann-Whitney-U-Test (p, zweiseitig)
Alter (Jahre)	46,33 ± 14,51	50,82 ± 16,03	43,74 ± 16,39	0,40
Dauer der Indexepi- sode (Wochen)	42,48 ± 29,11	27,14 ± 13,09	51,37 ± 53,97	0,34
HAM-D bei Stu- dienbeginn	20,00 ± 3,81	20,91 ± 4,53	19,47 ± 3,34	0,50
Alter bei Erstmani- festation (Jahre)	38,13 ± 13,24	39,22 ± 15,96	38,06 ± 17,18	0,96
Anzahl vorheriger depressiver Episo- den	2,37 ± 2,02	2,36 ± 2,50	2,37 ± 2,99	0,87
Anzahl vorheriger psychiatrischer Hospitalisationen	1,47 ± 1,16	1,73 ± 1,68	1,32 ± 1,29	0,58
				Fisher -Exact- Test (p, zweiseitig)
Geschlecht (Männer:Frauen)		4 : 7	9 : 10	0,71

Tabelle 1. Demographische und klinische Daten (Mittelwert ± Standardabweichung) der 30 Patienten mit einer akuten depressiven Episode vom Schweregrad einer Major Depression

		Responder	Non-Responder	Fisher Exact test (p, zweiseitig)
Antidepressive Medikation	(mg/d)			
Amitriptylin	275 ± 43,3	1	2	1,00
Citalopram	55 ± 7,1	1	1	1,00
Clomipramin	150	1	0	0,37
Doxepin	250 ± 50,0	0	3	0,28
Mirtazapin	50 ± 8,7	0	3	0,28
Paroxetin	63,3 ± 18,7	4	5	0,69
Reboxetin	11 ± 1,4	1	1	1,00
Sertralin	150	0	2	0,52
Venlafaxin	285 ± 62,7	3	2	0,33

Tabelle 2. Art und Dosis der antidepressiven Medikation (durchschnittliche Tagesdosis ± Standardabweichung) der 30 Patienten mit einer akuten depressiven Episode vom Schweregrad einer Major Depression

Gesamtgruppe (n = 30)				
	Lithiumdosis (mmol/d)		Lithium-Serumspiegel (mmol/l)	
	Durchschnitt ± SD	Spanne	Durchschnitt ± SD	Spanne
Tag 7	22,8 ± 5,5	12,0 - 36,6	0,54 ± 0,14	0,30 - 0,90
Tag 14	26,8 ± 6,7	12,2 - 36,6	0,71 ± 0,15	0,38 - 0,94
Tag 21	26,5 ± 7,1	12,2 - 36,6	0,68 ± 0,13	0,40 - 0,93
Tag 28	24,7 ± 10	12,2 - 36,6	0,71 ± 0,18	0,41 - 1,03

Tabelle 3 a. Lithiumdosierungen und –spiegel (Mittelwert ± Standardabweichung) im Verlauf (Gesamtgruppe)

	Responder (n = 11)			
	Lithiumdosis (mmol/d)		Lithium-Serumspiegel (mmol/l)	
	Durchschnitt ± SD	Spanne	Durchschnitt ± SD	Spanne
Tag 7	22,2 ± 4,1	18,3 - 30,5	0,55 ± 0,17	0,30 - 0,90
Tag 14	27,2 ± 5,7	18,3 - 36,6	0,72 ± 0,15	0,54 - 0,94
Tag 21	27,9 ± 6,0	18,3 - 36,6	0,96 ± 0,15	0,47 - 0,93
Tag 28	28,5 ± 9,3	18,3 - 36,6	0,87 ± 0,26	0,57 - 1,03

Tabelle 3 b. Lithiumdosierungen und –spiegel (Mittelwert ± Standardabweichung) im Verlauf (Responder)

	Non-Responder (n = 19)			
	Lithiumdosis (mmol/d)		Lithium-Serumspiegel (mmol/l)	
	Durchschnitt ± SD	Spanne	Durchschnitt ± SD	Spanne
Tag 7	23,1 ± 6,3	12,0 - 36,6	0,54 ± 0,13	0,31 - 0,86
Tag 14	26,6 ± 7,4	12,2 - 36,6	0,70 ± 0,16	0,38 - 0,94
Tag 21	26,0 ± 7,6	12,2 - 36,6	0,67 ± 0,13	0,40 - 0,88
Tag 28	24,0 ± 10,4	12,2 - 36,6	0,68 ± 0,16	0,31 - 0,88

Tabelle 3 c. Lithiumdosierungen und –spiegel (Mittelwert ± Standardabweichung) im Verlauf (Non-Responder)

3.2. Endokrinologische Daten

3.2.1 Vor Lithiumaugmentation

Gemäß Studienprotokoll wurden alle Patienten vor Lithiumaugmentationsbeginn mit dem kombinierten Dexamethason/CRH-Test untersucht. Die durchschnittliche ACTH-Konzentration kurz vor CRH-Injektion betrug $6,39 \pm 2,75$ pg/ml. Die Cortisolkonzentration kurz vor CRH-Injektion betrug im Durchschnitt $13,12 \pm 6,08$ ng/ml. Die durchschnittliche maximale ACTH-Konzentration nach CRH-Injektion betrug $18,85 \pm 10,9$ pg/ml, die maximale Cortisolkonzentration nach CRH-Injektion $55,28 \pm 44,8$ ng/ml. Der Deltawert (Differenz zwischen Peak- und Basalwert) für ACTH lag bei durchschnittlich $12,41 \pm 10,0$ pg/ml, für Cortisol bei $41,63 \pm 43,5$ ng/ml. Die AUC-Werte (natürlicher Logarithmus der trapezoidalen Integration der sechs Messwerte) für ACTH betragen durchschnittlich $6,97 \pm 0,46$, für Cortisol $7,77 \pm 0,79$ (siehe **Tabelle 4**).

	Gesamtgruppe (n = 30) Mittelwert \pm SD
ACTH Peak (pg/ml)	$18,85 \pm 10,9$
ACTH AUC	$6,97 \pm 0,46$
ACTH Delta (pg/ml)	$12,41 \pm 10,0$
Cortisol Peak (ng/ml)	$55,28 \pm 44,8$
Cortisol AUC	$7,77 \pm 0,79$
Cortisol Delta (ng/ml)	$41,63 \pm 43,5$

Tabelle 4. Ergebnisse des kombinierten DEX/CRH-Tests vor Beginn der Lithiumaugmentation (Baseline) der Gesamtgruppe

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern bezüglich der ACTH- und Cortisolspitzenwerte nach CRH-Injektion sowie der Delta- und AUC-Werte für ACTH und Cortisol verzeichnet werden. Responder zeigten jedoch statistisch nicht signifikant höhere ACTH-Werte (Peak, Delta, AUC) nach CRH-Injektion als Non-Responder, die Cortisolwerte (Peak, Delta, AUC) waren statistisch nicht signifikant niedriger (siehe **Tabelle 5** und **Abbildung 3**).

	Responder (n=11)	Non-Responder (n=19)	Mann-Whitney-U-Test Responder vs. Non-Responder (p, zweiseitig)
	Durchschnitt ± SD	Durchschnitt ± SD	
ACTH Peak (pg/ml)	21,32 ± 14,41	17,62 ± 7,31	0,576
ACTH AUC	7,11 ± 0,51	6,93 ± 0,39	0,322
ACTH Delta (pg/ml)	14,89 ± 13,11	10,89 ± 7,43	0,451
Cortisol Peak (ng/ml)	53,32 ± 54,27	60,47 ± 34,03	0,312
Cortisol AUC	7,62 ± 0,89	7,98 ± 0,65	0,237
Cortisol Delta (ng/ml)	41,58 ± 52,43	46,54 ± 33,31	0,312
Cortisol/ACTH _{Peak} - Quotient	2,18 ± 1,38	3,43 ± 1,75	0,027
Cortisol/ACTH _{AUC} -Quotient	1,07 ± 0,07	1,15 ± 0,08	0,024
Cortisol/ACTH _{Delta} - Quotient	2,19 ± 2,14	5,12 ± 6,49	0,088

Tabelle 5. Ergebnisse des kombinierten DEX/CRH-Tests vor Beginn der Lithium-augmentation (Baseline) bei Respondern und Non-Respondern

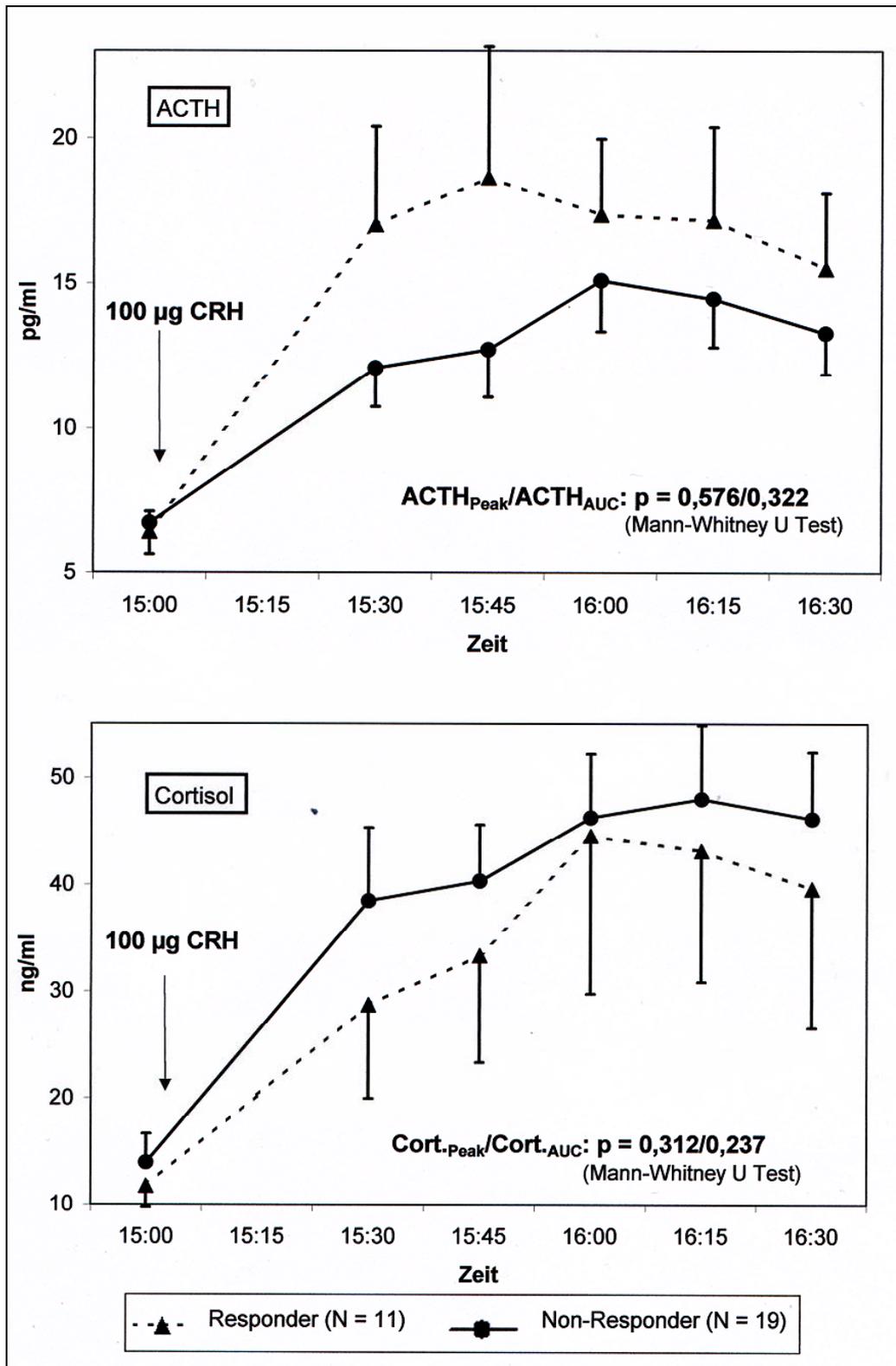


Abbildung 3. ACTH- und Cortisol-Werte im DEX/CRH-Test vor Lithiumaugmenta-
tion.

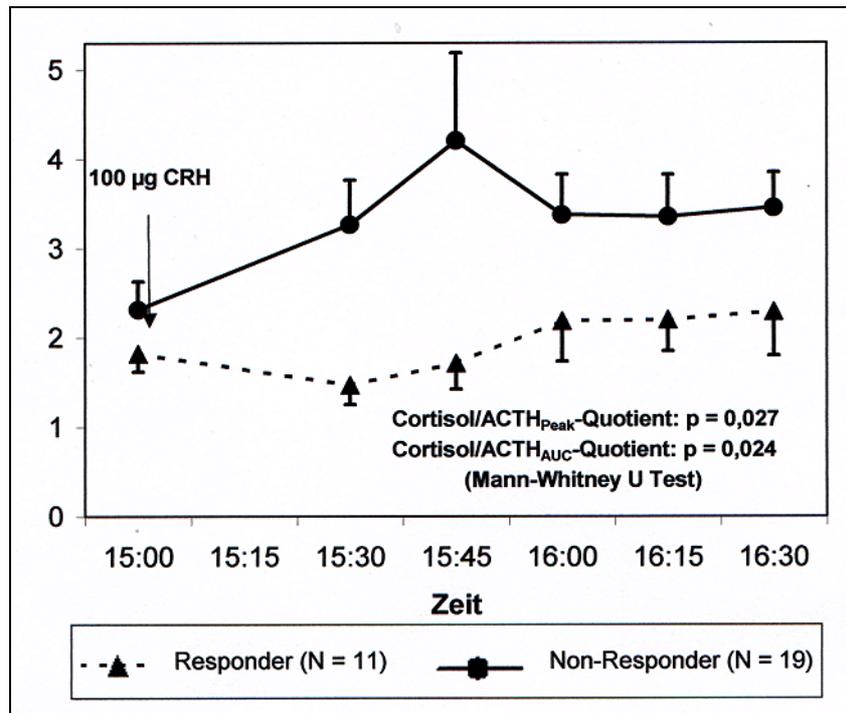


Abbildung 4. Cortisol/ACTH-Quotient im kombinierten DEX/CRH-Test vor Lithium-augmentation

Der Cortisol/ACTH_{Peak}-Quotient und der Cortisol/ACTH_{AUC}-Quotient waren - als Maß für die Reagibilität der Nebennierenrinde - statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den späteren Respondern und Non-Respondern. Non-Responder zeigten einen höheren Quotienten der Spitzenwerte von ACTH und Cortisol als Responder (Responder: $2,18 \pm 1,38$, Non-Responder: $3,43 \pm 1,75$, $p = 0,027$) und einen höheren Quotienten für die AUC-Werte (Responder: $1,07 \pm 0,07$, Non-Responder: $1,15 \pm 0,08$, $p = 0,024$) (siehe **Tabelle 5** und **Abbildung 4**). Eine ähnliche Tendenz zeigte auch der Quotient der Deltawerte, ohne jedoch statistisch signifikant zu sein (Responder: $2,19 \pm 2,14$, Non-Responder: $5,12 \pm 6,49$, $p = 0,088$) (siehe **Tabelle 5**).

In der multivariaten Prädiktoranalyse mit der linearen logistischen Regression konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern bezüglich des Cortisol/ACTH_{Peak}-Quotienten ($p = 0,029$) gezeigt werden. Daneben war ebenfalls das Alter signifikant mit Response/Non-Response verbunden ($p = 0,035$) (siehe **Tabelle 6**).

	R	p
Cortisol/ACTH _{Peak} -Quotient	-0,27	0,029
Geschlecht	0,15	0,087
Alter	0,25	0,035
Alter bei Erstmanifestation	-0,16	0,086
HAM-D-Wert zu Beginn der Lithiumaugmentation	$p_{in} \geq 0,10$	
Dauer der Indexepisode	$p_{in} \geq 0,10$	
Anzahl bisheriger Krankheitsphasen	$p_{in} \geq 0,10$	
Anzahl bisheriger psychiatrischer Krankenhausaufenthalte	$p_{in} \geq 0,10$	
Cortisol Peak-Wert im Dex/CRH-Test	$p_{in} \geq 0,10$	
ACTH Peak-Wert im Dex/CRH-Test	$p_{in} \geq 0,10$	
Modell: X^2 (df=4) = 15,57; $p = 0,004$		

Tabelle 6. Multivariate Prädiktoranalyse mittels linearer logistischer Regression

3.2.2 Während Lithiumaugmentation

6 Patienten (5 Non-Responder und 1 Responder) lehnten im Verlauf der Studie eine Wiederholungsuntersuchung ab. Insgesamt waren also Follow up - Daten von 24 Patienten verfügbar. Die durchschnittliche maximale ACTH-Konzentration nach CRH-Injektion betrug in der Wiederholungsuntersuchung $34,48 \pm 30,5$ pg/ml, die maximale Cortisolkonzentration $82,98 \pm 60,0$ ng/ml. Der ACTH-Deltawert lag bei durchschnittlich $23,50 \pm 24,5$ pg/ml, für Cortisol bei $62,69 \pm 54,0$ ng/ml. Die AUC-Werte für ACTH betrugen nach Lithiumaugmentation durchschnittlich $7,25 \pm 0,74$, für Cortisol $8,27 \pm 0,92$ (siehe **Tabelle 7**).

	Baseline	Follow up	Wilcoxon's matched pairs Test
	Durchschnitt ± SD	Durchschnitt ± SD	p
ACTH Peak (pg/ml)	18,85 ± 10,9	34,48 ± 30,5	0,004
ACTH AUC	6,97 ± 0,46	7,25 ± 0,74	0,017
ACTH Delta (pg/ml)	12,41 ± 10,0	23,50 ± 24,5	0,012
Cortisol Peak (ng/ml)	55,28 ± 44,8	82,98 ± 60,0	0,004
Cortisol AUC	7,77 ± 0,79	8,27 ± 0,92	0,001
Cortisol Delta (ng/ml)	41,63 ± 43,5	62,69 ± 54,0	0,009

Tabelle 7. Ergebnisse des kombinierten DEX/CRH-Tests vor und nach Lithiumaugmentation

In der Follow up-Untersuchung zeigten sich statistisch signifikant erhöhte ACTH- und Cortisolwerte im Vergleich zur Baseline-Untersuchung (siehe **Tabelle 7** und **Abbildung 5**).

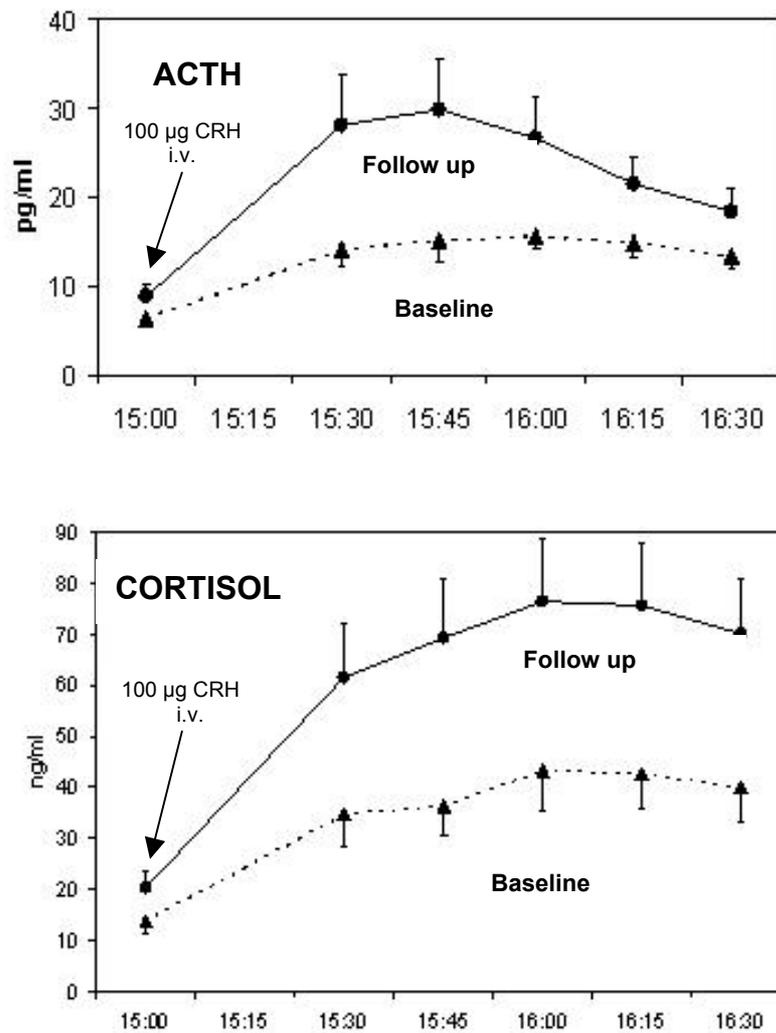


Abbildung 5. ACTH- Werte und Cortisolwerte im kombinierten DEX/CRH-Test vor und nach Lithiumaugmentation

Gleiches galt bei der getrennten Betrachtung von Respondern und Non-Respondern, war jedoch im Fall der Responder deutlicher ausgeprägt. Hier waren der Anstieg des Cortisol-Peakwertes, des Cortisol-AUC-Wertes und Cortisol-Deltawertes sowie der ACTH-Peakwert und ACTH-Deltawert statistisch signifikant. Bei den Non-Respondern waren nur der Anstieg des Cortisol-Peakwertes und des Cortisol-AUC-Wertes statistisch signifikant (siehe **Tabelle 8**).

	Responder (n = 10)			Non-Responder (n = 14)		
	Baseline Mittelwert \pm SD	Follow up Mittelwert \pm SD	p ¹	Baseline Mittelwert \pm SD	Follow up Mittelwert \pm SD	p ¹
ACTH Peak (pg/ml)	22,33 \pm 14,8	38,71 \pm 32,9	0,028	16,36 \pm 6,41	31,46 \pm 29,5	0,064
ACTH AUC	7,12 \pm 0,52	7,34 \pm 0,73	0,086	6,86 \pm 0,40	7,18 \pm 0,77	0,075
ACTH Delta (pg/ml)	15,66 \pm 13,6	30,01 \pm 28,3	0,028	9,92 \pm 5,52	18,49 \pm 20,9	0,279
Cortisol Peak (ng/ml)	56,70 \pm 56,0	87,67 \pm 66,7	0,047	54,26 \pm 37,1	79,64 \pm 58,3	0,035
Cortisol AUC	7,66 \pm 0,93	8,29 \pm 0,97	0,009	7,85 \pm 0,70	8,25 \pm 0,91	0,030
Cortisol Delta (ng/ml)	44,24 \pm 54,5	70,76 \pm 59,6	0,047	39,76 \pm 35,8	56,93 \pm 51,1	0,074

¹ Wilcoxon's matched pairs Test

Tabelle 8. Ergebnisse des kombinierten DEX/CRH-Tests bei Respondern und Non-Respondern nach Lithiumaugmentation.