

4. Diskussion

Von den 30 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, respondi-erten - gemäß den Responsekriterien - 11 Patienten (37%, 4 Männer und 7 Frauen) innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Lithiumaugmentation. Dieses Ergebnis liegt etwas unterhalb des Durchschnittes der Responsequoten der plazebokontrollierten Wirksamkeitsstudien zur Lithiumaugmentation von knapp 50 % (**Bauer und Döpfmer 1999**), bewegt sich aber im Rahmen der Spannweite der Responsequote dieser Studien (12,5 bis 62,5 %). Jedoch sollte die vorliegende Studie nicht die Wirksamkeit einer Lithiumaugmentation nachweisen und wies daher auch kein dafür geeignetes Design auf.

Responder und Non-Responder auf eine Lithiumaugmentation unterschieden sich statistisch nicht signifikant hinsichtlich klinischer und demografischer Daten (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). Die Ergebnisse stimmen damit mit den meisten bisher durchgeführten Studien bezüglich des prädiktiven Wertes klinischer und demografischer Daten überein. Hauptaugenmerk der vorliegenden Studie galt jedoch den beiden nachfolgenden Abschnitten.

4.1 Prädiktiver Wert des kombinierten DEX/CRH-Tests im Hinblick auf den Behandlungserfolg der Lithiumaugmentation

Die vorliegende Studie ist - soweit bekannt - die erste Studie, die den prädiktiven Wert des kombinierten Dexamethason/CRH-Tests im Hinblick auf den Behandlungserfolg mit Lithium untersucht. In verschiedenen Studien wurde bereits der prädiktive Wert des einfachen Dexamethason-Suppressionstests untersucht, es konnte jedoch

kein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des einfachen Dexamethason-Suppressionstest und dem Behandlungserfolg mit Lithium festgestellt werden. In der von **Alvarez et al. 1997** durchgeführten Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass bei Respondern der Anteil an Non-Suppressoren im einfachen Dexamethason-Suppressionstest größer war als bei Non-Respondern und die Plasmacortisolspiegel nach Durchführung des DST höher waren. Der Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,057$).

Der deutlich sensitivere kombinierte Dexamethason/CRH-Test zeigte folgende Ergebnisse: 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.

Im Gegensatz dazu zeigten **Holsboer-Trachsler et al. 1994**, dass Patienten mit einer besonders hohen ACTH-Antwort schlechter auf eine Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva ansprechen.

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 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: $1,15 \pm 0,08$, $p = 0,024$). Eine ähnliche Tendenz zeigte auch der Quotient der Deltawerte, ohne jedoch statistisch signifikant zu sein (Responder: $2,19 \pm 2,14$, Non-Responder: $5,12 \pm 6,49$, $p = 0,088$).

Der Cortisol/ACTH-Quotient ist ein Maß für die von der Nebennierenrinde pro Einheit ACTH produzierte Cortisolmenge und somit ein Indikator für die Responsivität der

Nebennierenrinde (**Holsboer et al 1995**). Da sich ACTH und Cortisol selbst nicht statistisch signifikant zwischen Respondern und Non-Respondern unterscheiden, kann man von einem Unterschied der HPA-Achse im Bereich der Nebenniere ausgehen.

In vielen Studien konnte anhand von bildgebenden Verfahren gezeigt werden, dass es während einer depressiven Krankheitsperiode zu einer Vergrößerung der Nebennierenrinde kommt (**Nemeroff et al. 1992, Dinan 1994, Rubin et al. 1995**). Nach Remission der depressiven Episode kommt es zu einer Rückbildung der Nebennierenrindenhypertrophie (**Rubin et al. 1995**). Ursache der Nebennierenrindenhypertrophie ist die anhaltende Überstimulation durch ACTH im Rahmen der depressionbedingten HPA-Achsen-Überaktivität. Gleichzeitig mit der Vergrößerung der Nebennierenrinde kommt es zu einer Zunahme der Sensitivität der Nebenniere bis hin zur ACTH-Hypersensitivität (**Barden et al. 1995**). Das führt zu einem erhöhten Cortisol/ACTH-Quotienten.

Ein höherer Cortisol/ACTH-Quotient - wie er bei Non-Respondern zu beobachten ist - ist demzufolge ein pathologischer Marker und Zeichen einer stärkeren HPA-Achsen-Dysfunktion sowie einer länger bestehenden, stärker chronifizierten Depression. **Bschor et al.** zeigten **2001**, dass eine längere Dauer der Indexepisode als ein ungünstiger Prädiktor für einen Behandlungserfolg mit Lithium zu werten ist. Tatsächlich bestand bei den Non-Respondern eine deutlich längere Indexepisode bis zum Beginn der Lithiumaugmentation von $51,37 \pm 53,97$ Wochen als bei den Respondern mit $27,14 \pm 13,09$ Wochen, jedoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Bekannt ist außerdem, dass die Chronifizierung einer Depression Zeichen für ein schlechtes therapeutisches Ansprechen ist (**Möller et al. 1987**).

Insgesamt erscheint jedoch die routinemäßige Anwendung dieser aufwendigen Untersuchungsmethode zur Responseprädiktion vor einer möglichen Lithiumaugmentation im klinischen Alltag eher unwahrscheinlich.

4.2 Einfluss der Lithiumaugmentation auf die HPA-Achse und Zusammenhang möglicher Veränderungen mit der Wirksamkeit

In Bezug auf die zweite Fragestellung - der Einfluss der Lithiumaugmentation auf die HPA-Achse und der Zusammenhang möglicher Veränderungen mit der Wirksamkeit - konnte folgendes Ergebnis verzeichnet werden. Insgesamt kommt es - unerwarteterweise - unter Lithiumaugmentation zu einem deutlichen, statistisch signifikanten Anstieg der Stimulierbarkeit der Hormone ACTH und Cortisol - sowohl bei Respondern als auch bei Non-Respondern. Der Anstieg der Stimulierbarkeit war dabei bei Respondern besonders deutlich ausgeprägt.

Im Gegensatz dazu wurde für trizyklische Antidepressiva eine Abnahme der Stimulierbarkeit der Hormone ACTH und Cortisol im kombinierten DEX/CRH-Test im Verlauf der antidepressiven Therapie festgestellt: **Heuser et al. (1996)** zeigten eine von der Response unabhängige Verminderung, während der Rückgang der Hormonstimulierbarkeit in einer Untersuchung von **Holsboer-Trachsler et al. 1994** nur bei Respondern signifikant nachweisbar war. Daraus wurde die Annahme abgeleitet, dass eine Normalisierung der HPA-Achsen-Regulation mit einer Remission der depressiven Symptomatik einhergeht (**Steckler et al. 1999, Holsboer 2000**). Man mutmaßt, dass ein Teil der antidepressiven Wirkung der Antidepressiva über einen direkten Effekt auf die HPA-Achse vermittelt wird (**Barden et al. 1995**).

Unter der Annahme, dass die Cortisolspiegel bei depressiven Patienten erhöht sind und eine Remission mit einer Normalisierung der HPA-Achsen-Überaktivität einhergeht, wurden Studien durchgeführt, bei denen den Patienten Medikamente verabreicht wurden, die die körpereigene Cortisolproduktion hemmen. Es wurden hierbei verschiedene Medikamente verabreicht, wobei jedoch die Ketokonazolgabe am besten untersucht ist. **Amsterdam et al. (1994)** applizierten 300 bis 1200 mg Ketokonazol einschleichend aufdosiert bei 6 therapieresistenten Patienten, das Kriterium der Erhaltungsdosis war eine Senkung des Cortisolwertes im Urin unter 90 µg/24h. Die vorbestehende, antidepressive Medikation wurde weitergeführt. Insgesamt fanden sich bei 3 Patienten eine mäßige Besserung der depressiven Symptomatik. Im Ge-

gensatz dazu fanden **Wolkowitz et al. (1993)** einen deutlichen antidepressiven Effekt bei 7 von 10 Patienten mit einer majoren Depression und erhöhten Plasma-Cortisolspiegeln. Mit einer Gesamtdosis von 400 bis 800 mg pro Tag wurde Ketokonazol verabreicht, Kriterium war hierbei die Verträglichkeit der applizierten Dosis. **Arana et al. (1995)** verabreichten zur Senkung des Cortisolspiegels vier Tage lang 4 mg Dexamethason als Monotherapie bei Patienten mit einer Major Depression. Die Applikation von Dexamethason erfolgte doppelblind, der Therapieerfolg wurde 14 Tage nach Beginn der Dexamethason-Medikation untersucht, da sich zuvor gezeigt hatte, dass auch die antidepressiven Effekte einer Dexamethasonmedikation zeitverzögert auftreten (**Arana et al. 1995**). 7 der 19 mit Dexamethason behandelten Patienten zeigten einen deutlichen Rückgang der depressiven Symptomatik, während nur einer der 18 mit Plazebo behandelten Patienten reagierte. Die routinemäßige Anwendung bleibt jedoch aufgrund der möglichen, schwerwiegenden Nebenwirkungen experimentellen Studien vorbehalten (**Heinz 1997**).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stellen diese Annahmen in Frage, kommt es unter Lithiumaugmentation doch zu einem Anstieg der HPA-Achsen-Aktivität - vor allem bei Respondern.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen aber mit zahlreichen tier-, zellkultur- und humanexperimentellen Studien überein, bei denen gezeigt wurde, dass Lithium einen ACTH- und/oder Cortisol-Anstieg induzieren kann (**Sugawara et al. 1988, Zatz und Reisine 1985, Reisine und Zatz 1987, Jacobs et al. 1978, Vatal et al. 1983**).

Eher unwahrscheinlich ist eine Stimulation des Cytochrom P 450-Systems, welches zentral für den Abbau von Dexamethason verantwortlich ist. Pharmaka, die das Cytochrom-P450-System, insbesondere das Isoenzym 3A4 stimulieren, führen zu einem beschleunigten Dexamethasonabbau (**Zobel et al. 2001**). Das wiederum führt zu einer Verringerung der Dexamethason-verursachten Suppression der HPA-Achse und damit zu einer Zunahme der Stimulierbarkeit im kombinierten DEX/CRH-Test.

Für Lithium konnten bisher jedoch weder induzierende noch inhibierende Einfüsse auf das Cytochrom P 450-System nachgewiesen werden.

Eine mögliche Ursache für die Zunahme der HPA-Achsen-Aktivität unter Lithiumaugmentation ist die Tatsache, dass die Stimulation des Cortisol-Regelkreises über die pro-serotonerge Wirkung von Lithium vermittelt werden könnte. Wie bereits in der Einleitung dargelegt, beeinflusst Lithium 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**). Gleichzeitig ist bekannt, dass die HPA-Achse durch komplexe zentralnervöse Prozesse gesteuert und vor allem über serotonerge Bahnen stimuliert wird (**Whitnall 1993**). Die Zunahme der HPA-Achsen-Aktivität über eine pro-serotonerge Wirkung von Lithium wäre somit vorstellbar. Weiterführende, derzeit laufende Studien sollten untersuchen, ob es sich hierbei womöglich um einen von der speziellen Behandlungsform der Augmentation unabhängigen Lithiumeffekt handelt und ob die Zunahme der HPA-Achsen-Aktivität über die serotonergen Wirkungen von Lithium vermittelt wird.

Weiterhin auffällig ist, dass die Patienten der vorliegenden Studie - im Vergleich zu anderen Studien z.B. von **Holsboer et al. 1995** - vor Lithiumaugmentationsbeginn nicht die für Depressionen typische Überstimulierbarkeit von ACTH und Cortisol im kombinierten DEX/CRH-Test zeigten. Ein mögliche Ursache dafür könnte in der bereits vor Lithiumaugmentationsbeginn bestehenden Antidepressivabehandlung liegen, die nach **Heuser et al. (1996)** zu einer Normalisierung der HPA- Achsenüberaktivität führt.

Folgende mögliche methodische Schwächen der Arbeit müssen bei der Interpretation ihrer Ergebnisse berücksichtigt werden: So wurde keine gesunde Kontrollgruppe bzw. plazebobehandelte Patientengruppe in die Studie mit einbezogen, so dass nicht definitiv beantwortet werden kann, ob die festgestellte Aktivierung der HPA-Achse tatsächlich ein Effekt der Lithiumaugmentation ist. Aufgrund der bereits dargelegten

Studien, die einen proserotonergen Effekt des Lithiums zeigten, kann man jedoch am ehesten davon ausgehen, dass dieser Effekt - über eine Stimulation des Cortisol-Regelkreises - am ehesten auf die Lithiumgabe zurückzuführen ist. Darüber hinaus ist die Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten relativ klein und die Patientengruppe heterogen in Bezug auf die verordneten Antidepressiva. Ebenso fand die Wiederholungsuntersuchung mit dem kombinierten DEX/CRH-Test für Responder und Non-Responder zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt - bei den Non-Respondern nach 4 Wochen und bei den Respondern in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Response. Mögliche Veränderungen der endokrinologischen Parameter sollten so möglichst zeitnah zum Zeitpunkt des Eintritts der Response untersucht werden.