

3. ERGEBNISSE

3.1 Charakteristika der zentralen SERT bei allen Studienteilnehmern vor Medikation

3.1.1 Charakteristika der zentralen Serotonintransporter- Unterschiede zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen

Insgesamt wurden im Rahmen dieser Studie 34 Teilnehmer untersucht, darunter 21 Patienten mit einer Major Depression (6 Frauen und 15 Männer im Alter von 42 ± 12 Jahren), sowie 13 gesunden Kontrollprobanden, darunter 8 Frauen und 5 Männer im Alter von 36 ± 13 Jahren.

Bei allen Studienteilnehmern wurde an Tag 0 der Studie der Mittelwert des SERT V_{3b} bestimmt. Die Normalverteilung des SERT V_{3b} wurde mit Hilfe des Kolmogoroff-Smirnoff- Tests bestätigt.

Zunächst wurde geprüft, ob ein signifikanter Unterschied im Bindungsquotienten zwischen den depressiven Patienten und der Kontrollgruppe besteht.

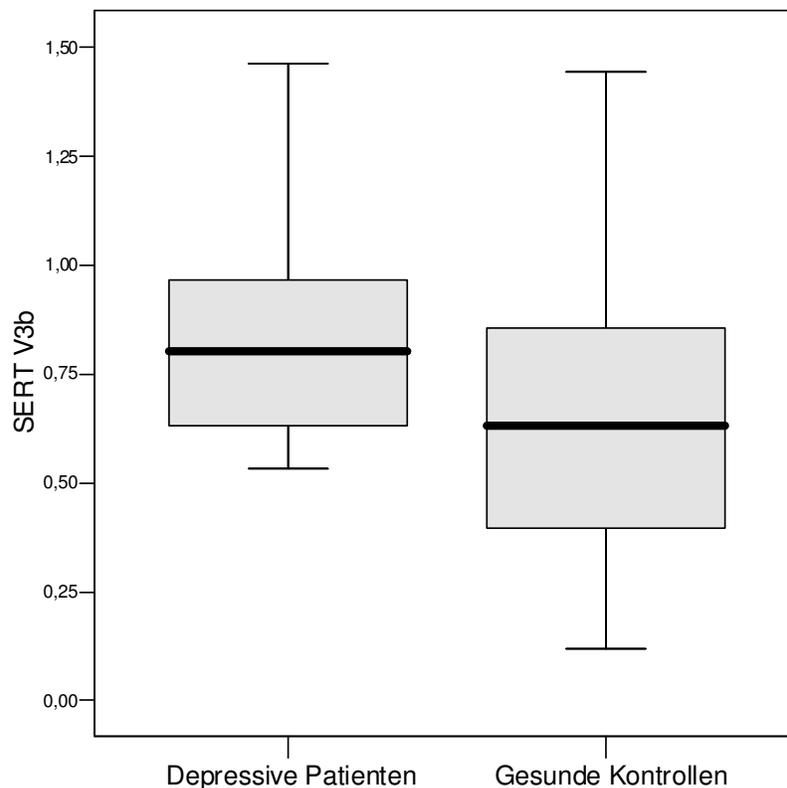


Abbildung 8: Die Boxplots stellen die Verteilung der SERT V_{3b} bei Patienten mit einer Major Depression ($n = 21$) und bei den Normalprobanden ($n = 13$) dar. Bei den 21 Patienten reichte der SERT V_{3b} von 0,53 bis 1,46 ($0,86 \pm 0,26$), bei den Gesunden von 0,12 bis 1,22 ($0,71 \pm 0,44$). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($P = 0,069$).

Der SERT V_{3b} in der Gruppe der Depressiven lag mit einem Median von $0,86 \pm 0,26$ etwas höher als jener der gesunden Kontrollen ($0,71 \pm 0,44$). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (0,069 im Levene's Test der Varianzgleichheit, t- test 0,208). Dieses Ergebnis ist in Abbildung 8 dargestellt.

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Major Depression nach DMS IV wurden Erkrankte mit zwei unterschiedlichen Diagnosen nach ICD-10 zusammengefasst. Diese Gruppe umfasste 13 Patienten mit einer depressiven Episode (F32 nach ICD-10), sowie 8 Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Störung (F33 nach ICD-10).

In einem nächsten Schritt wurde innerhalb der Patientengruppe eine Abhängigkeit des SERT V_{3b} von der Diagnose nach ICD-10 geprüft.

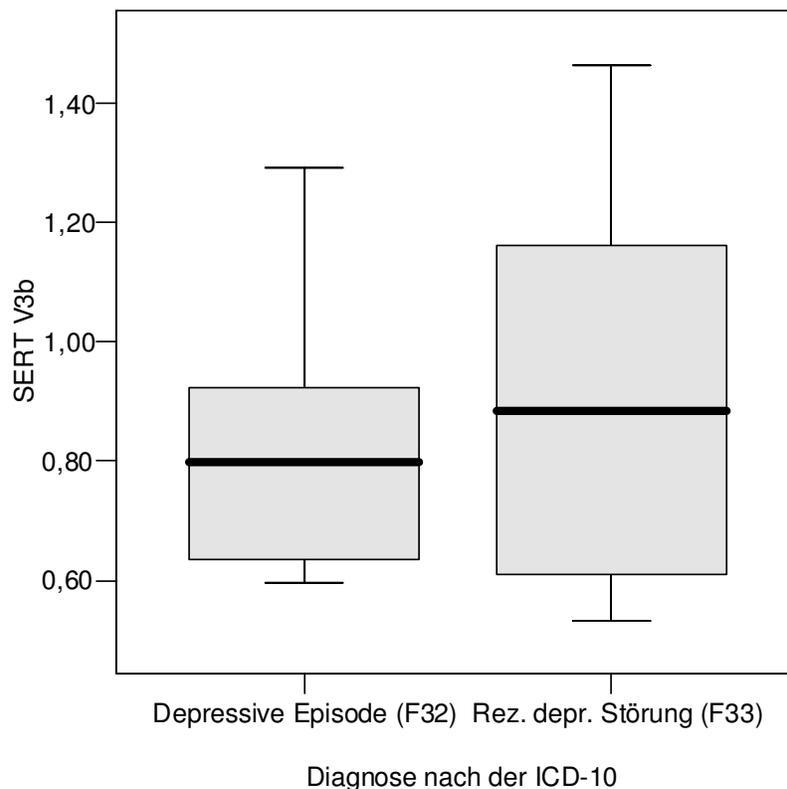


Abbildung 9: Die Boxplots stellen die Verteilung des SERT V_{3b} bei Patienten mit einer depressiven Episode verglichen mit den Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Störung dar. Bei den Patienten mit einer depressiven Episode reichte der SERT V_{3b} von 0,59 bis 1,29, bei den Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Störung zeigte sich eine größere Spannweite von 0,53 bis 1,46.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied des SERT V_{3b} bei den Patienten abhängig von der Diagnose nach dem ICD-10 (Mittelwert $0,83 \pm 0,23$ vs. $0,91 \pm 0,33$, $P = 0,52$).

Der SERT V_{3b} der Patienten mit einer depressiven Episode reichte von 0,59 bis 1,29, jener der Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Störung zeigte eine größere Spannweite von 0,53 bis 1,46. Der t- Test für unabhängige Stichproben erbrachte

keinen signifikanten Unterschied des SERT V_{3b} zwischen diesen beiden Subgruppen ($0,83 \pm 0,23$ vs. $0,91 \pm 0,33$, t- Test für Mittelwertgleichheit 0,52). In Abbildung 9 wird die Verteilung des SERT V_{3b} in der Patientengruppe getrennt nach der Diagnose nach ICD-10 dargestellt.

3.1.2 Charakteristika der zentralen SERT- Abhängigkeit vom Alter

Eine Altersabhängigkeit der Charakteristika der zentralen SERT wurde für die Patienten- und die Kontrollgruppe getrennt voneinander untersucht.

Das durchschnittliche Alter der 34 Studienteilnehmer lag bei 41 ± 14 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten war höher (42 ± 12 Jahre), als das der gesunden Kontrollen (36 ± 13 Jahre). Auch die Altersspanne der Patienten war größer (19 bis 79 Jahre), als die der gesunden Kontrollen (22 bis 55 Jahre). Der Altersunterschied der Gruppen war jedoch nicht signifikant ($P = 0,92$). Eine Darstellung der Altersverteilung der gesunden Kontrollen und der Patienten findet sich in Abbildung 10.

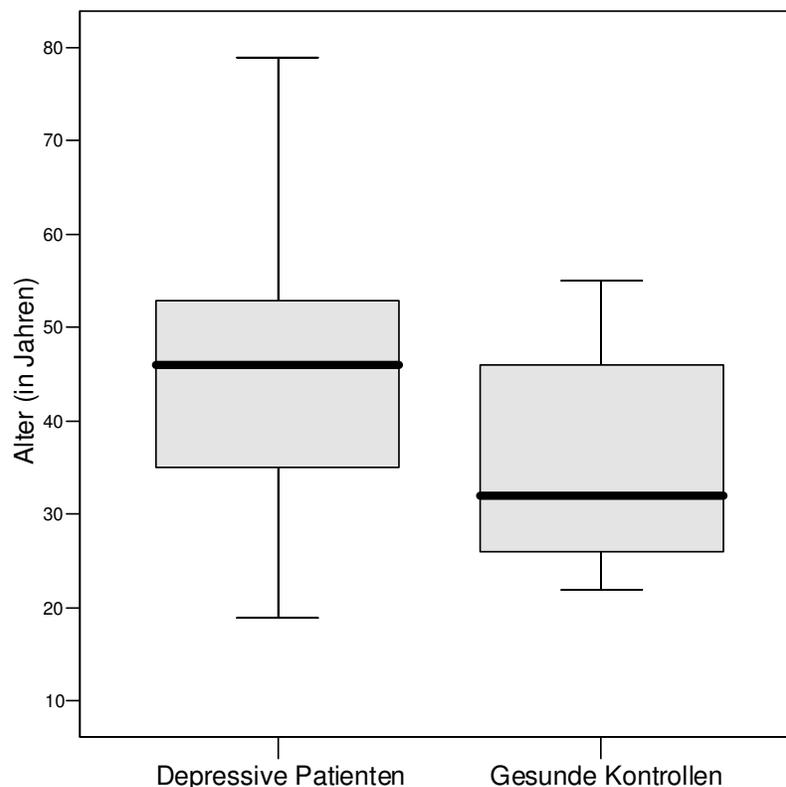


Abbildung 10: Vergleich des Alters der depressiven Patienten und der gesunden Kontrollen. Die Patienten waren 19 bis 79 Jahre alt (42 ± 12 Jahre), die Kontrollen 22 bis 55 Jahre alt (36 ± 13 Jahre), dieser Altersunterschied war nicht signifikant ($P = 0,92$).

Die Korrelationsanalyse erbrachte keine Abhängigkeit des jeweiligen SERT V_{3b} vom Alter der Studienteilnehmer, weder bei Betrachtung der Gruppe der Depressiven ($P = 0,62$), noch innerhalb Gruppe der Gesunden ($P = 0,65$), noch unter allen Teilnehmern der Studie ($P = 0,34$). Das Streudiagramm in Abbildung 11 verdeutlicht die Verteilung des Alters der Studienteilnehmer und des jeweiligen SERT V_{3b} .

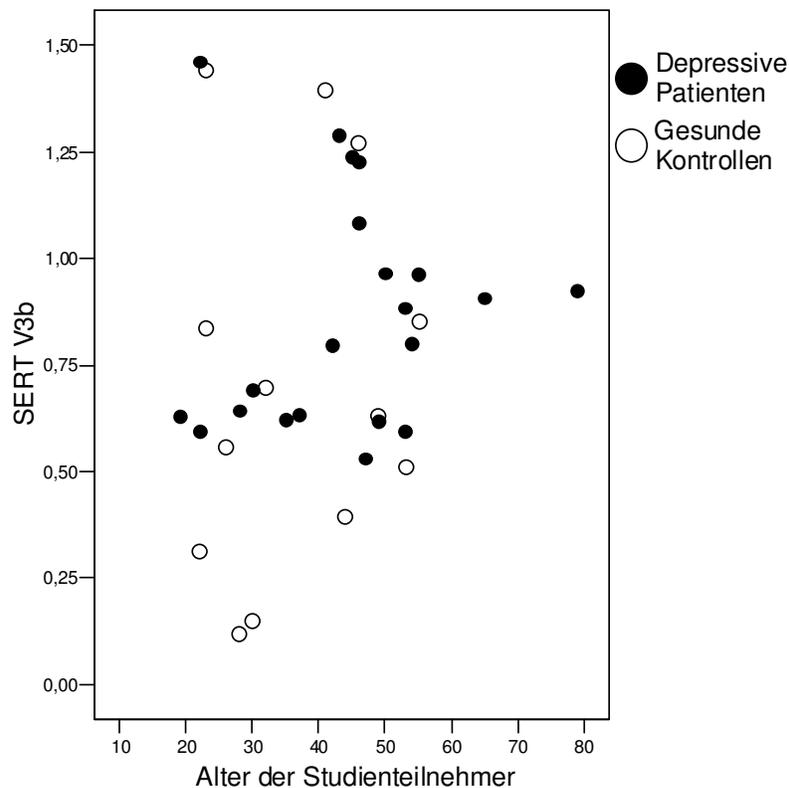


Abbildung 11. Das Streudiagramm zeigt in Bildpunkten den SERT V_{3b} und das Alter des jeweiligen Studienteilnehmers. Weder bei den Patienten mit der Major Depression (●) noch bei den gesunden Kontrollen (○) fand sich eine signifikante Abhängigkeit ($P = 0,62$ vs. $0,65$).

3.1.3 Charakteristika der zentralen SERT- Abhängigkeit vom Geschlecht

In einem nächsten Schritt wurde ein möglicher Einfluss des Geschlechts auf die Charakteristika der zentralen Serotonintransporter innerhalb der Patienten- und der Kontrollgruppe untersucht.

In der Gesamtgruppe der 34 Studienteilnehmer waren 21 Patienten, darunter 6 Frauen und 15 Männer, sowie 13 gesunden Kontrollprobanden, darunter 8 Frauen und 5 Männer. Die Abhängigkeit des SERT V_{3b} vom Geschlecht der Probanden wurde anhand des Student t-Tests geprüft und in den Abbildungen 12 und 13 dargestellt.

In der Gruppe der Patienten fand sich kein Einfluss des Geschlechts auf den SERT V_{3b} . Bei den depressiven Männern ($n = 15$) lag der SERT V_{3b} mit einem Wert von $0,83 \pm 0,28$ etwas niedriger als jener der depressiven Frauen ($0,94 \pm 0,24$, $n = 6$). Dieser Geschlechtsunterschied war nicht signifikant ($P = 0,41$).

Zwischen den Männern und Frauen der Kontrollgruppe fand sich ebenfalls kein Unterschied hinsichtlich des SERT V_{3b} . Auch hier war der SERT V_{3b} der Männer ($0,45 \pm 0,26$) etwas niedriger als der der Frauen ($0,87 \pm 0,47$, $n = 8$). Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($P = 0,10$).

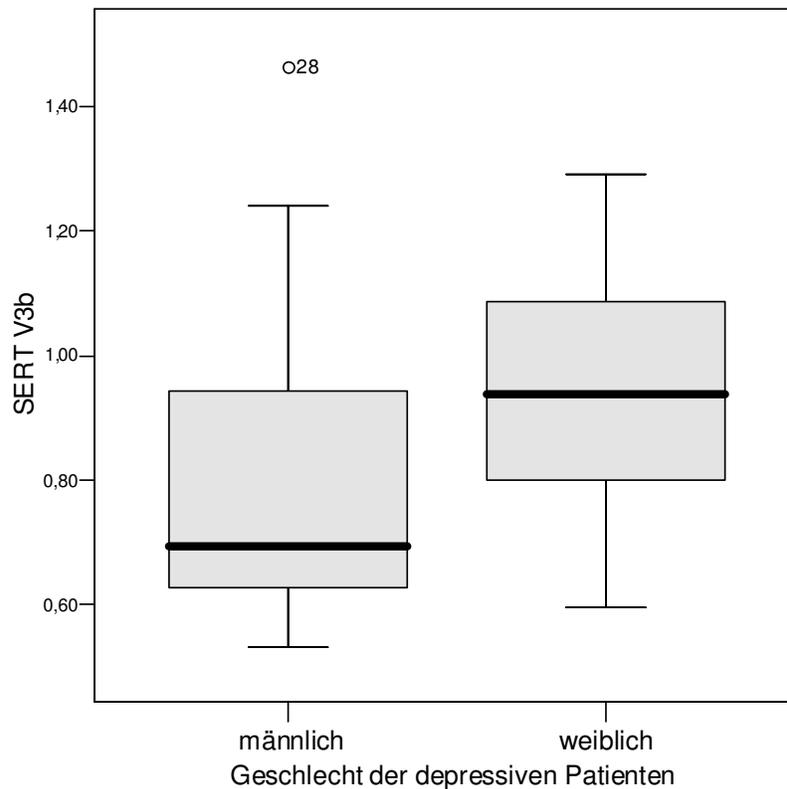


Abbildung 12: Vergleich des SERT V_{3b} bei den depressiven Patienten in Abhängigkeit von dem Geschlecht. Der SERT V_{3b} der depressiven Männer war niedriger ($0,45 \pm 0,26$), als der der depressiven Frauen ($0,87 \pm 0,47$). Der Unterschied war nicht signifikant ($P = 0,41$).

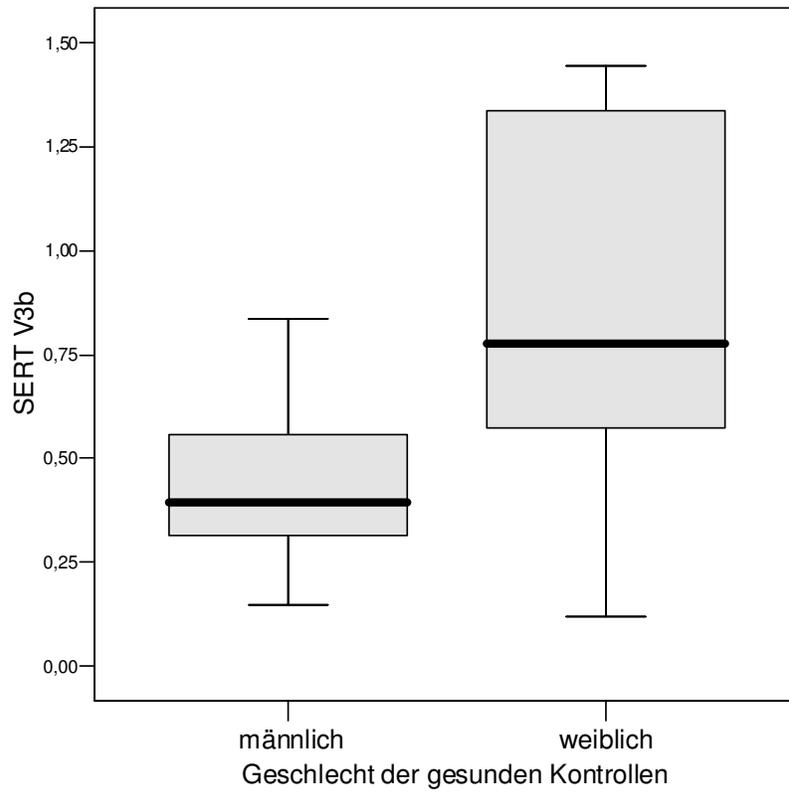


Abbildung 13: Vergleich des SERT V_{3b} bei den gesunden Kontrollen in Abhängigkeit von dem Geschlecht ($0,45 \pm 0,26$ bei den Männern vs. $0,87 \pm 0,47$ bei den Frauen). Das Geschlecht der Probanden hat keinen signifikanten Einfluss auf den SERT V_{3b} ($P = 0,10$).

3.2 Ergebnisse der Amitriptylin- Studie (Subgruppe A)

3.2.1 Charakteristika des zentralen Serotonintransporters vor und nach der Gabe von Amitriptylin

Nach Erfassung des SERT V_{3b} an Tag 0 wurden die 34 Teilnehmer unserer Studie zwei Untersuchungsarmen zugeordnet. Die ersten 14 Studienteilnehmer wurden in der Subgruppe A zusammengefasst. Innerhalb dieser Pilotstudie erhielten sie 25 mg Amitriptylin/ die über eine Woche. Die folgenden 21 Studienteilnehmer wurden der Subgruppe B zugeordnet und erhielten 10 mg Citalopram/ die über eine Woche.

Eine Auflistung der klinischen und demographischen Kriterien der Patienten und der gesunden Kontrollen und deren Zuordnung in die jeweiligen Subgruppen findet sich in zwei Tabellen (Tab. 9 und Tab. 10) im Abschnitt Patientenkollektiv im Material und Methoden- Teil dargestellt.

Unter den 14 Probanden der Subgruppe A waren 6 depressive Patienten und 8 gesunde Kontrollen. Die Gruppe der Depressiven setzte sich aus zwei Männern und vier Frauen zusammen (Patienten 1- 6), die Gruppe der gesunden Kontrollen bestand aus zwei Männern und sechs Frauen (Kontrollen 1- 8).

Die Probanden der Subgruppe A waren 23 bis 65 Jahre alt, bei einem Mittelwert von 44 Jahren. Die gesunden Kontrollen waren jünger als die Patienten (40 vs. 48 Jahre) und hatten eine geringere Altersspanne als die Patienten (23- 55 Jahre vs. 28- 65 Jahre).

Zunächst wurde der Einfluss des Antidepressivums auf den SERT V_{3b} innerhalb der Subgruppe A untersucht. Alle 14 Teilnehmer der Subgruppe A erhielten 25 mg Amitriptylin/ die über eine Woche. An Tag 7 wurde der Bindungsquotient nach einer Woche (jetzt SERT V_{3a}), bei den Patienten und den gesunden Kontrollen erneut bestimmt.

Betrachtet man die Gesamtgruppe A, so zeigt sich eine hoch signifikante Abnahme des SERT V_{3b} von $0,88 \pm 0,35$ auf $0,51 \pm 0,27$ nach einwöchiger Medikation ($P = 0,001$). Die Wirkung des Amitriptylin auf den SERT V_{3b} aller Studienteilnehmer der Subgruppe A ist in Abbildung 14 dargestellt.

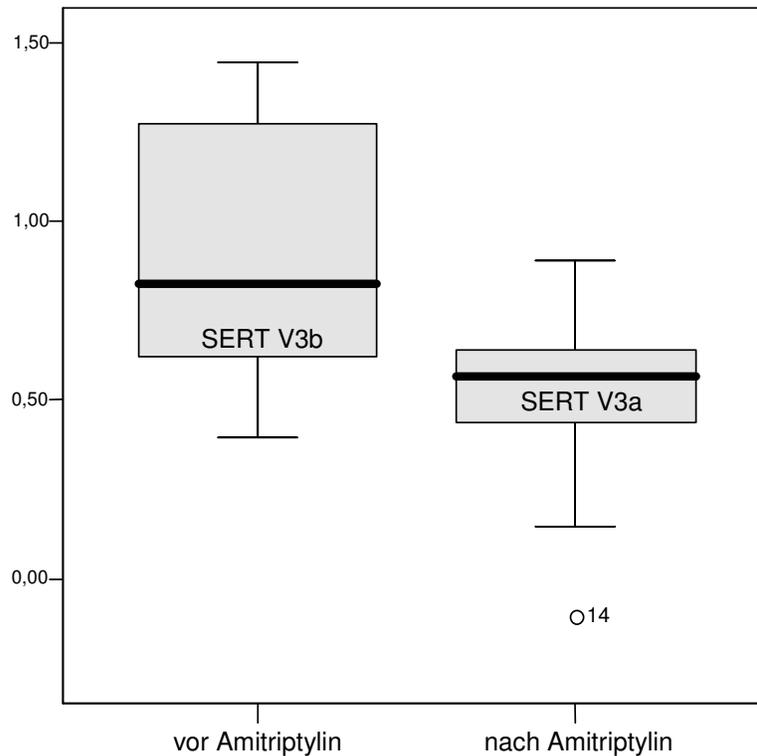


Abbildung 14. Graphische Darstellung der Abnahme des SERT V_{3b} im Mittelhirn bei Patienten und gesunden Kontrollen der Subgruppe A nach Applikation von 25 mg Amitriptylin über sieben Tage. Die Abnahme des SERT V_{3b} von $0,88 \pm 0,35$ auf $0,51 \pm 0,27$ war hoch signifikant ($P = 0,001$).

Danach wurde der Einfluss des Amitriptylin auf den SERT V_{3b} getrennt innerhalb der Gruppen der Patienten und der gesunden Kontrollen betrachtet.

Vor Medikation zeigte sich kein signifikanter Unterschied des SERT V_{3b} zwischen den Patienten und den gesunden Kontrollen der Subgruppe A. Der SERT V_{3b} der Patienten war mit $0,87 \pm 0,24$ geringfügig niedriger als jener der Kontrollen ($0,89 \pm 0,42$; $P = 0,92$). Dies ist in Abbildung 15 dargestellt.

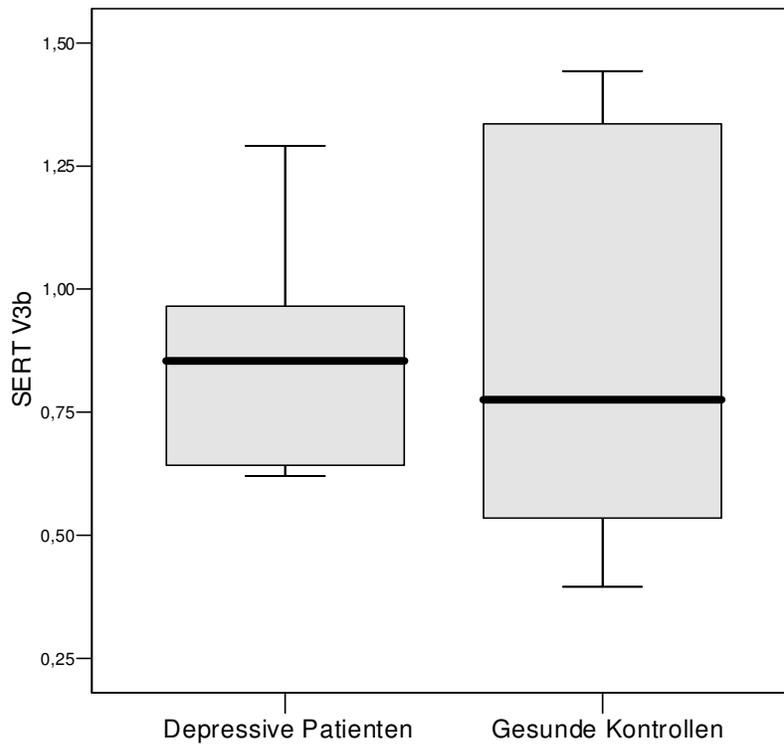


Abbildung 15: Vergleich zwischen den Werten des SERT V_{3b} bei den depressiven Patienten (P) und den gesunden Probanden (G). Der Unterschied des SERT V_{3b} war nicht signifikant ($P = 0,92$). Zu beachten ist die Spannweite des SERT V_{3b} der Patienten (0,62-1,29) gegenüber der höheren Spannweite der Werte der gesunden Kontrollen 0,49- 1,45 ($0,89 \pm 0,42$).

In der kleinen Gruppe der Patienten ($n = 6$) zeigte sich durch die Verabreichung von Amitriptylin eine Abnahme des SERT V_{3b} von $0,87 \pm 0,24$ auf $0,62 \pm 0,16$. Diese Abnahme erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($P = 0,79$). Bei den gesunden Probanden der Subgruppe A hingegen war eine hoch signifikante Abnahme des SERT V_{3b} von $0,89 \pm 0,42$ auf $0,43 \pm 0,32$ nach einwöchiger Therapie zu verzeichnen ($P = 0,006$).

Es ist am ehesten durch die kleine Fallzahl zu erklären, weshalb sich kein statistisch signifikanter Einfluss von Amitriptylin auf den SERT V_{3b} der Patienten zeigte: die Patienten- und Kontrollgruppe umfasste jeweils nur zwei Männer und vier Frauen bzw. zwei Männer und sechs Frauen. Die Gruppengröße war somit zu klein für eine sinnvolle Bestimmung des Einflusses des Geschlechts und das Alter auf die Wirkung von Amitriptylin auf den SERT V_{3b} .

3.2.2 Charakteristika des zentralen SERT- Occupancy

Zur eindeutigeren Betrachtung der Veränderung des Bindungsquotienten durch die Verabreichung von Amitriptylin wurde eine weitere Variable rechnerisch bestimmt. Die

Occupancy (Belegung, Hemmung oder Blockade) der [123 I]ADAM Bindung am SERT in der Region of Interest, dem Mesencephalon, berechnet sich aus der Differenz des Bindungspotentials vor (SERT V_{3b}) und nach Therapie mit Amitriptylin (SERT V_{3a}) anhand der folgenden Formel:

$$\frac{[(SERT V_{3b} - SERT V_{3a}) / SERT V_{3b}]}$$

Die Occupancy wurde bei allen 14 Studienteilnehmern anhand dieser Formel bestimmt, die an beiden Untersuchungen vor und nach Applikation von Amitriptylin teilgenommen haben.

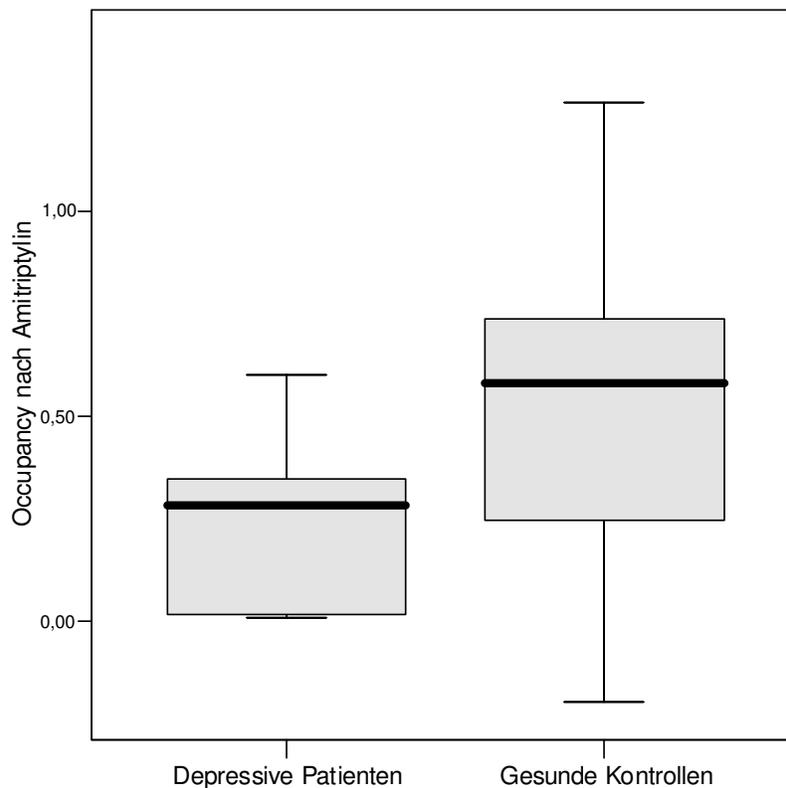


Abbildung 16: Die Boxplots zeigen eine Variation der Occupancy zwischen 0,01 und 60% bei den Patienten und rechnerisch „-0,2“ bis 127% bei den gesunden Kontrollen.

Im Mittel betrug die Occupancy nach einwöchiger Therapie mit 25 mg Amitriptylin/ die 41% bei einer Standardabweichung von 38%. Die Werte der Occupancy rangierten zwischen rechnerisch -2% und 127%.

Bei zwei Probanden wurde eine Occupancy von unter 0% und über 100% errechnet. Eine Occupancy von über 100% entsteht, sobald SERT V_{3a} sehr kleine Werte erreicht, folglich eine sehr kleine Zahl im Nenner steht und der Zähler durch diese dividiert wird. Erreicht die Occupancy 100%, so kann von einer vollständigen Blockade des Transporters durch das Antidepressivum Citalopram ausgegangen werden. Bei einer Occupancy von 0% zeigt sich kein Einfluss der Tabletteneinnahme auf den SERT V_{3b} .

Betrachtet man die Occupancy der Patienten mit der Major Depression und der der gesunden Probanden getrennt voneinander, so sieht man keinen signifikanten Unterschied in der Ausprägung der Occupancy.

Bei den 6 untersuchten depressiven Patienten rangierte die Occupancy zwischen 0,01% und 60%, bei einem Mittelwert von $26\% \pm 0,2\%$. Bei den 5 gesunden Kontrollprobanden lag die Occupancy höher, zwischen „-0,2“% und „127%“- also 100%. Der Mittelwert lag rechnerisch bei 52%. Die Occupancy durch die Medikation mit Amitriptylin ist in Abbildung 16 dargestellt.

3.3 Ergebnisse der Citalopram- Studie (Subgruppe B)

3.3.1 Charakteristika des zentralen SERT vor und nach Medikation mit Citalopram- Unterschiede zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen

Nach Abschluss der Amitriptylin- Studie wurde die Citalopram- Studie begonnen. Im Rahmen der Citalopram- Studie wurden insgesamt 20 Teilnehmer untersucht (Subgruppe B). Diese Subgruppe B umfasste 15 Patienten mit einer Major Depression und 5 gesunde Kontrollprobanden.

In einem ersten Schritt wurde innerhalb der Subgruppe B der SERT V_{3b} der Patienten mit dem der gesunden Kontrollen verglichen. Unsere Studie zeigte bei den 15 depressiven Patienten einen höheren SERT V_{3b} ($0,86 \pm 0,28$) als bei den 5 gesunden Kontrollen ($0,41 \pm 0,31$). Dieser Unterschied war auf dem Niveau von $P = 0,008$ signifikant (Abbildung 17).

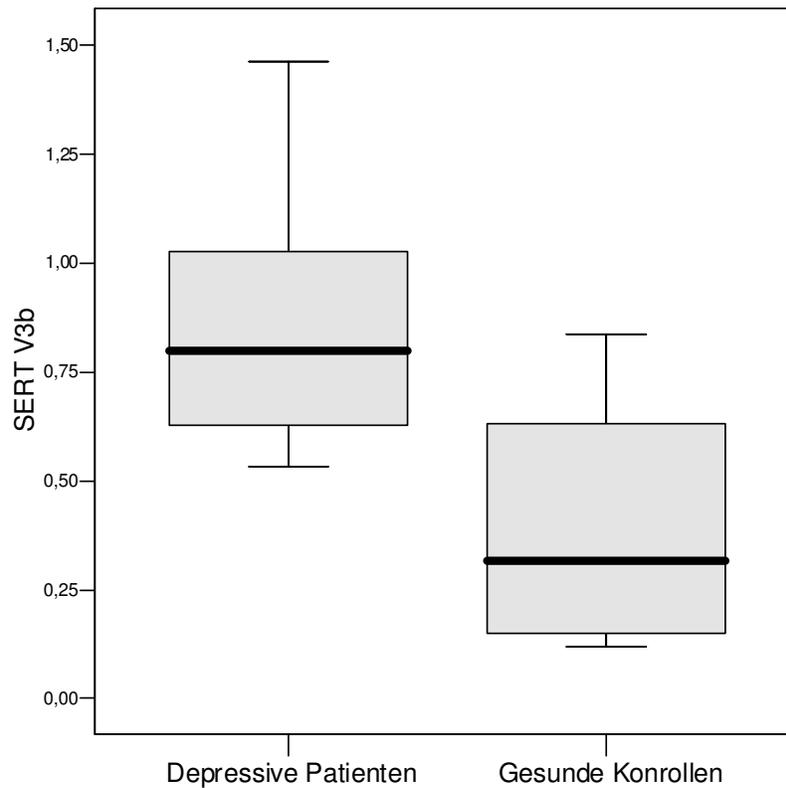


Abbildung 17. Die Boxplots zeigen einen signifikant höheren SERT V_{3b} bei den Patienten mit einer Major Depression im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ($0,86 \pm 0,28$ vs. $0,41 \pm 0,31$, $P = 0,008$).

3.3.2 Charakteristika des zentralen SERT- Abhängigkeit vom Alter

Vor der Prüfung einer möglichen Abhängigkeit des SERT V_{3b} vom Alter der Studienteilnehmer wurde die Altersverteilung der Probanden untersucht.

Die Patienten waren im Durchschnitt 42 ± 16 Jahre alt, die Altersspanne reichte von 19 bis 79 Jahren. Die gesunden Kontrollen waren im Mittel 30 ± 11 Jahre alt, bei einer Altersspanne von 22 bis 49 Jahren. Die Patienten waren im Durchschnitt zwar älter als die gesunden Kontrollen, dieser Altersunterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($P = 0,14$) (Abbildung 18).

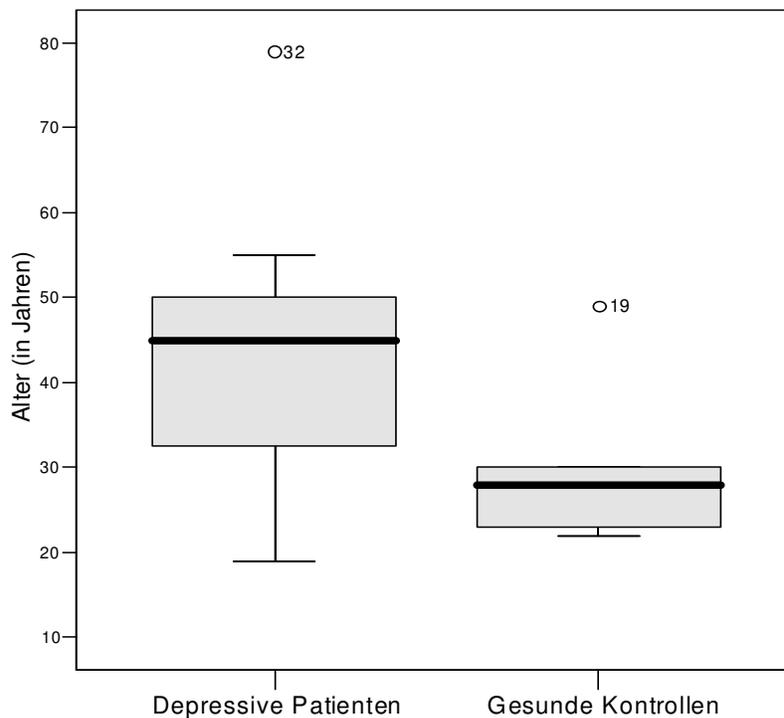


Abbildung 18: Vergleich des Alters der depressiven Patienten und der gesunden Kontrollen der Subgruppe B. Der Altersunterschied zwischen den Patienten (42 ± 16 ; 19 bis 79 Jahre) und den Kontrollen (30 ± 11 ; 22 bis 49 Jahre) war nicht signifikant ($P = 0,14$).

Daraufhin wurde ein möglicher Einfluss des Alters auf den SERT V_{3b} untersucht. Die Korrelationsanalyse erbrachte innerhalb der Gruppe der Patienten ($n = 15$) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und deren SERT V_{3b} ($P = 0,73$). Auch zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Alters auf den SERT V_{3b} der 5 gesunden Kontrollprobanden ($P = 0,76$).

Das Alter der Patienten und der gesunden Kontrollen und ihr jeweiliger SERT V_{3b} ist in Abbildung 19 dargestellt.

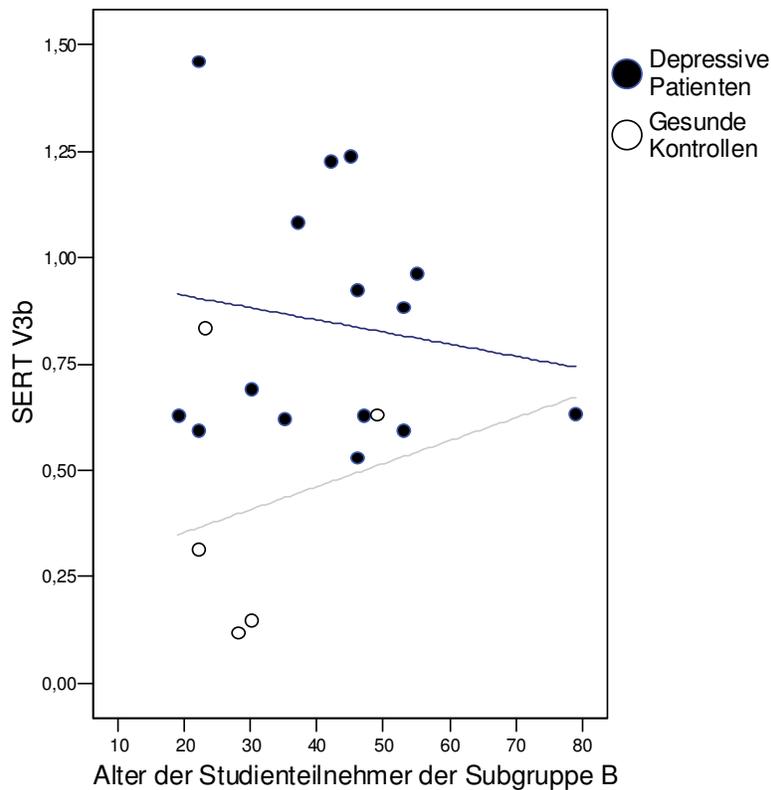


Abbildung 19: Das Streudiagramm zeigt in Bildpunkten das Alter der Studienteilnehmer der Subgruppe B und deren SERT V_{3b} . Weder in der Gruppe der depressiven Patienten (\bullet) noch in der Gruppe der gesunden Kontrollen (\circ) zeigt sich ein signifikanter Einfluss des Alters auf den SERT V_{3b} ($P = 0,73$ vs. $0,76$). Die Trendlinien zeigen sich in schwarz für die Gruppe der depressiven Patienten sowie in grau für die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden.

3.3.3 Charakteristika des zentralen SERT- Abhängigkeit vom Geschlecht

Nachdem die Altersabhängigkeit des SERT V_{3b} geprüft wurde, wurde ein Einfluss des Geschlechts auf den SERT V_{3b} der Subgruppe B untersucht.

Unter den 15 Patienten mit einer Major Depression waren 2 Frauen und 13 Männer, unter den 5 gesunden Kontrollprobanden 2 Frauen und 3 Männer.

Innerhalb der Gruppe der 15 Patienten zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf deren SERT V_{3b} . Der SERT V_{3b} reichte bei den depressiven Männern von 0,53 bis 1,46 ($0,86 \pm 0,29$) und betrug bei den zwei depressiven Frauen 0,60 und 1,09 ($0,84 \pm 0,35$). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($P = 0,93$), wie in Abbildung 20 dargestellt ist.

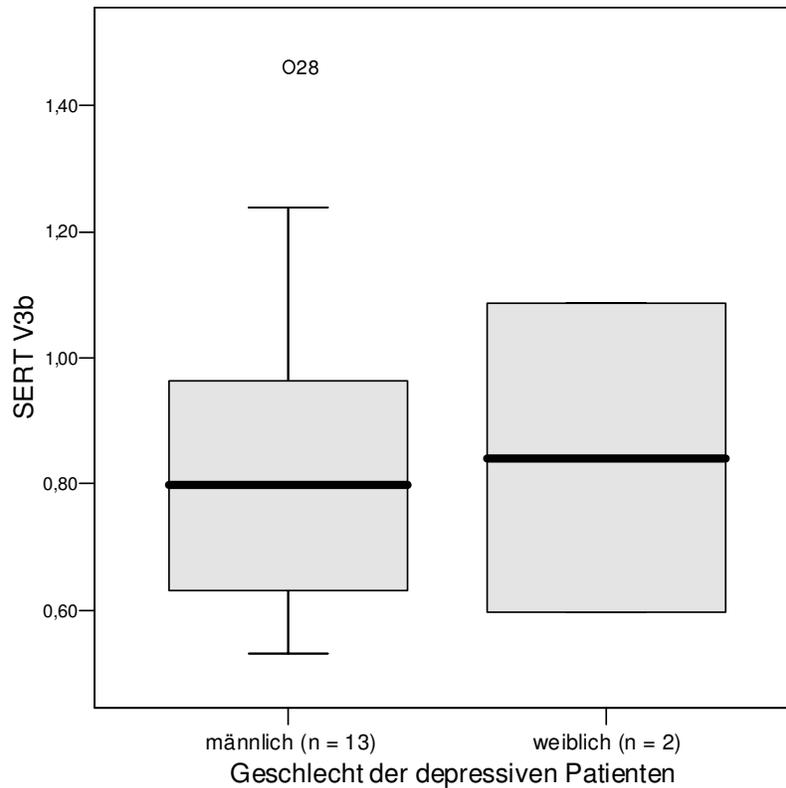


Abbildung 20: Vergleich des SERT V_{3b} bei den 15 depressiven Patienten der Subgruppe B (Citalopram). Der SERT V_{3b} reichte bei den Männern von 0,53 bis 1,46 ($0,86 \pm 0,29$), bei den Frauen von 0,60 bis 1,09 ($0,84 \pm 0,35$). Das Geschlecht der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf den SERT V_{3b} ($P = 0,93$).

Auch innerhalb der Gruppe der 5 gesunden Kontrollen zeigte sich keine signifikante Abhängigkeit des SERT V_{3b} vom Geschlecht ($P = 0,87$). Der SERT V_{3b} der gesunden Männer ($n = 3$) lag bei $0,43 \pm 0,39$, bei Werten zwischen 0,15 und 0,84. Bei den 2 gesunden Frauen lag der SERT V_{3b} zwischen 0,12 und 0,63 mit einem Mittelwert von $0,38 \pm 0,36$. Dies ist in Abbildung 21 dargestellt.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist jedoch die geringe Anzahl der Frauen in beiden Gruppen zu beachten, welche die Aussagefähigkeit der Resultate eingeschränkt.

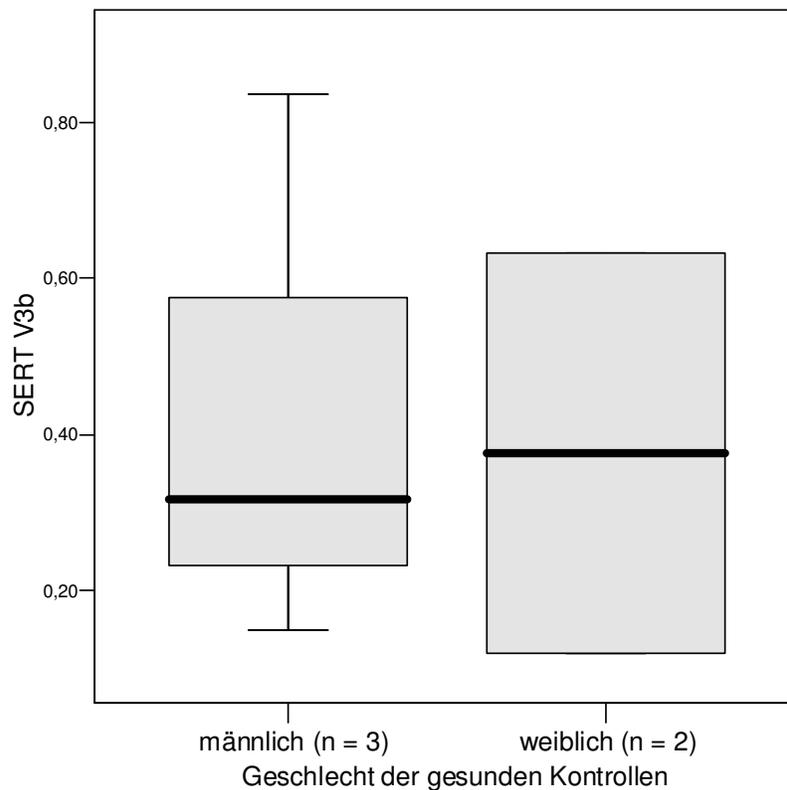


Abbildung 21: Die Boxplots zeigen die Verteilung des SERT V_{3b} bei den 5 gesunden Kontrollprobanden der Citalopram- Subgruppe. Es zeigt sich kein Unterschied im SERT V_{3b} in Abhängigkeit vom Geschlecht. Bei den gesunden Männern reichte der SERT V_{3b} von 0,15 bis 0,84, bei den zwei gesunden Frauen betrug der SERT V_{3b} 0,12 und 0,63 ($P = 0,87$).

3.3.4 Charakteristika des zentralen SERT- Beeinflussung durch die Gabe von Citalopram

Bei allen 20 Teilnehmern der Citalopram- Studie wurde der SERT V_{3b} an Tag 0 bestimmt. Nach der Verabreichung von Citalopram in einer subklinischen Dosierung von 10 mg/ die über eine Woche wurde bei 18 Teilnehmern erneut der Bindungsquotient berechnet. Dieser Bindungsquotient an Tag 7 wird als SERT V_{3c} bezeichnet. Zwei männliche Patienten nahmen nicht an einer erneuten SPECT Untersuchung teil. Die Beendigung der Studie erfolgte aus persönlichen Gründen, Nebenwirkungen der Medikation seien explizit nicht der Grund für den Studienabbruch gewesen.

Betrachten wir zunächst die Wirkung des SSRI Citalopram auf den SERT V_{3b} bei den Studienteilnehmern der Subgruppe B.

Die Einnahme von Citalopram führte zu einer hoch signifikanten Abnahme des Bindungsquotienten ($P = 0,005$). Der SERT V_{3b} sank von $0,73 \pm 0,34$ (0,12 bis 1,46) auf $0,25 \pm 0,20$ (-0,16 bis 0,64), wie die Abbildung 22 graphisch verdeutlicht.

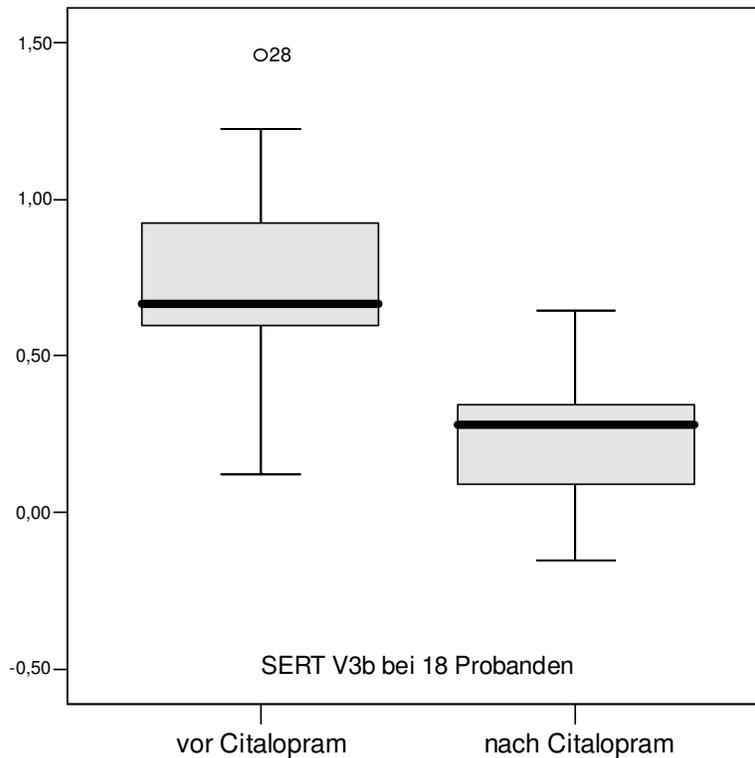


Abbildung 22: Die Boxplots verdeutlichen die hoch signifikante Abnahme des SERT V_{3b} bei 18 Probanden der Subgruppe B nach 10 mg Citalopram/ die über eine Woche ($P = 0,005$).

Betrachten wir nun die Medikamentenwirkung getrennt bei den Patienten und gesunden Kontrollprobanden der Subgruppe B.

13 der 15 Patienten der Subgruppe B wurden nach einwöchiger Medikation nachuntersucht. Auch innerhalb dieser Patientengruppe ließ sich eine hoch signifikante Abnahme des SERT V_{3b} durch die Medikation verzeichnen ($P = 0,000$).

Der SERT V_{3b} betrug vor Medikation $0,85 \pm 0,28$ und reichte von 0,53 bis 1,46. Nach einer Woche sank der SERT V_{3c} auf $0,31 \pm 0,16$ bei einer Spannweite von 0,09 bis 0,64, wie in den Abbildungen 23 und 24 ersichtlich wird.

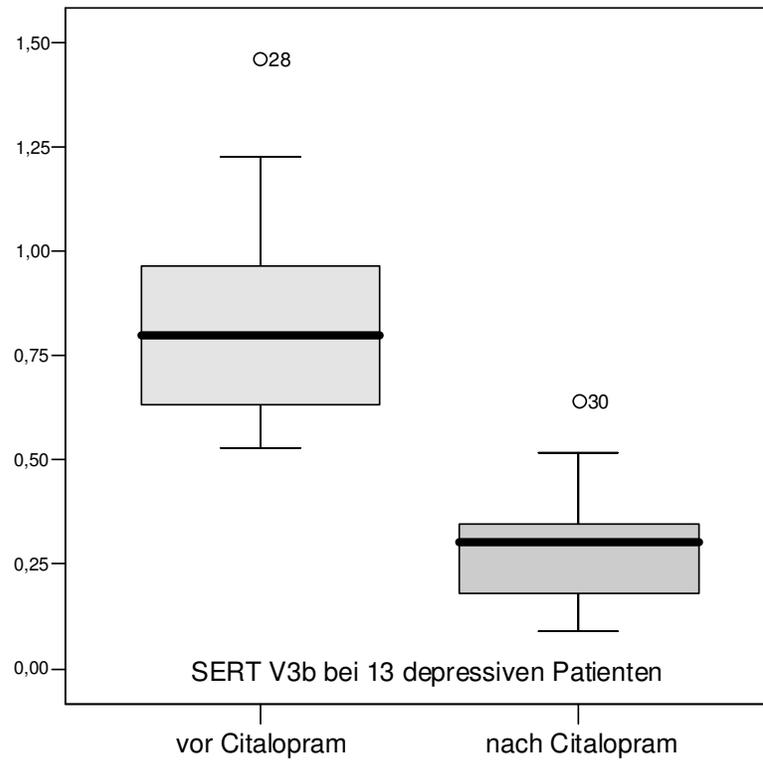


Abbildung 23: Die Boxplots zeigen eine signifikante Abnahme der SERT V_{3b} bei 13 depressiven Patienten von $0,86 \pm 0,26$ auf $0,33 \pm 0,16$ nach siebentägiger Medikation mit 10 mg Citalopram/die. $P = 0,000$.

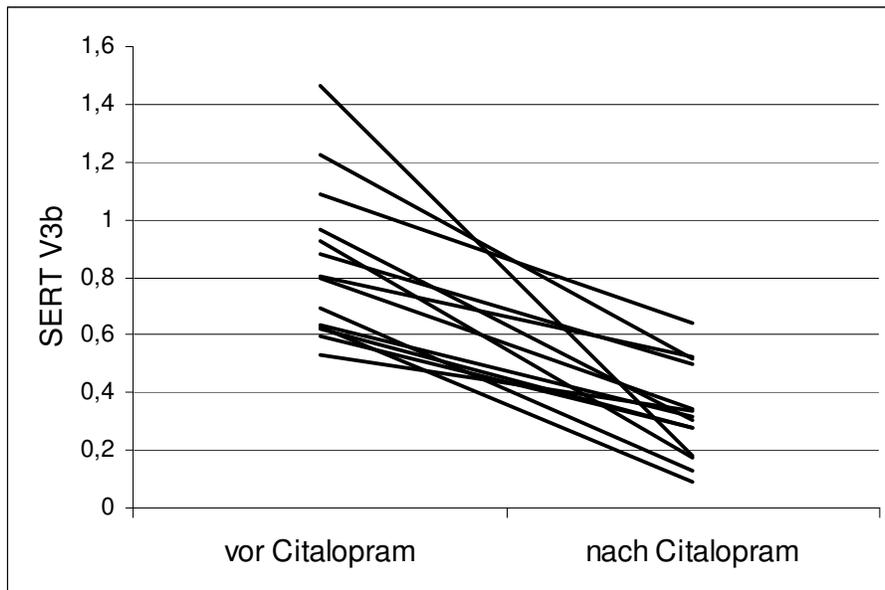


Abbildung 24: Das Diagramm zeigt eine Abnahme des Bindungsquotienten durch die Verabreichung von 10mg Citalopram/ die über 7 Tage. Die Abnahme war hoch signifikant für die 13 behandelten Patienten ($0,86 \pm 0,26$ auf $0,33 \pm 0,16$, $P = 0,000$).

Einen Eindruck der Ausprägung der Medikamentenwirkung vermittelt die Abbildung 25. Exemplarisch werden die repräsentativen SPECT Bilder eines depressiven Patienten vor und nach Verabreichung von Citalopram 10mg über eine Woche dargestellt.

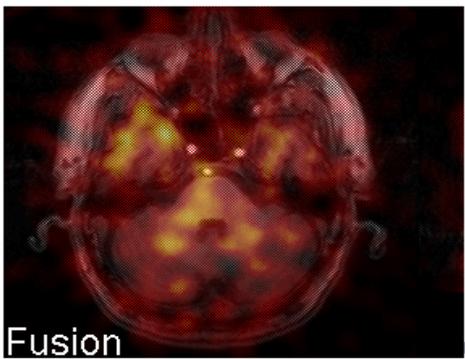
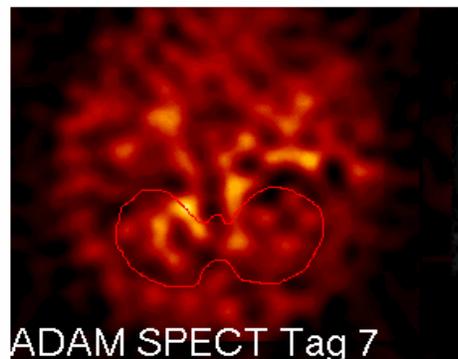
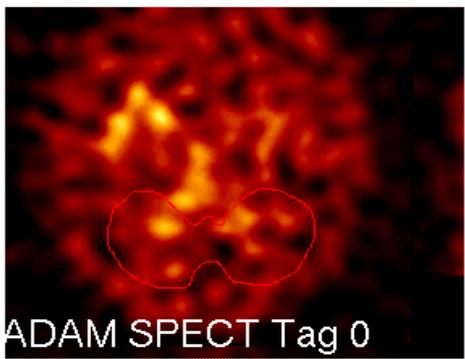
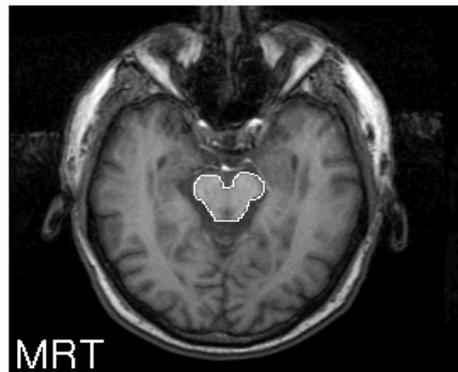
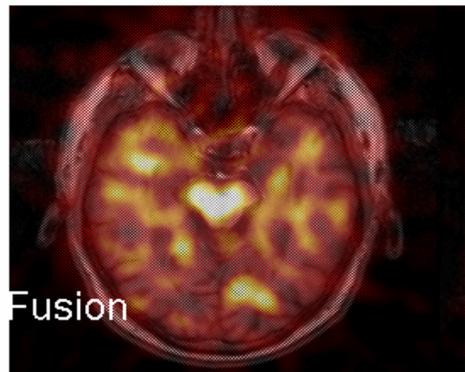
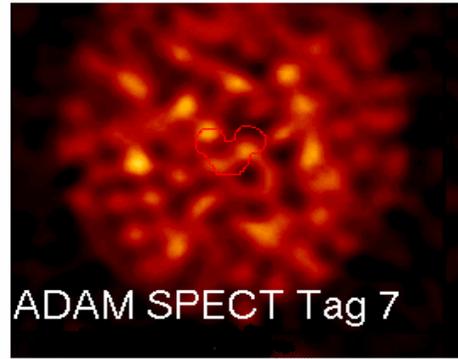
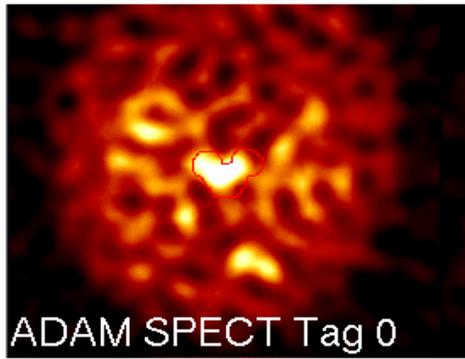


Abbildung 25: Die Abbildungen zeigen ein repräsentatives Beispiel für die Bildgebung mit [¹²³I]ADAM SPECT vor und nach Verabreichung von Citalopram. Die jeweilige SPECT Aufnahme wurde mit dem individuell angefertigten MRT des Studienteilnehmers fusioniert. Die Festlegung der ROIs erfolgte graphisch anhand der Konturen des MRT. Diese wurden auf die koregistrierten SPECT Aufnahmen übertragen. Die Berechnung des SERT V_{3b} erfolgte rechnerisch und beschreibt die Relation der [¹²³I]ADAM Bindung in der Zielregion, dem Mesencephalon, in Bezug auf die Referenzregion, dem Cerebellum.

Betrachten wir nun den Medikamenteneffekt innerhalb der Gruppe der 5 gesunden Kontrollprobanden. Auch in dieser kleinen Gruppe nahm der SERT V_{3b} nach einwöchiger Medikation signifikant ab, von 0,42±0,31 auf 0,08±0,22 (P = 0,015). Dies findet sich in Abbildung 26 dargestellt.

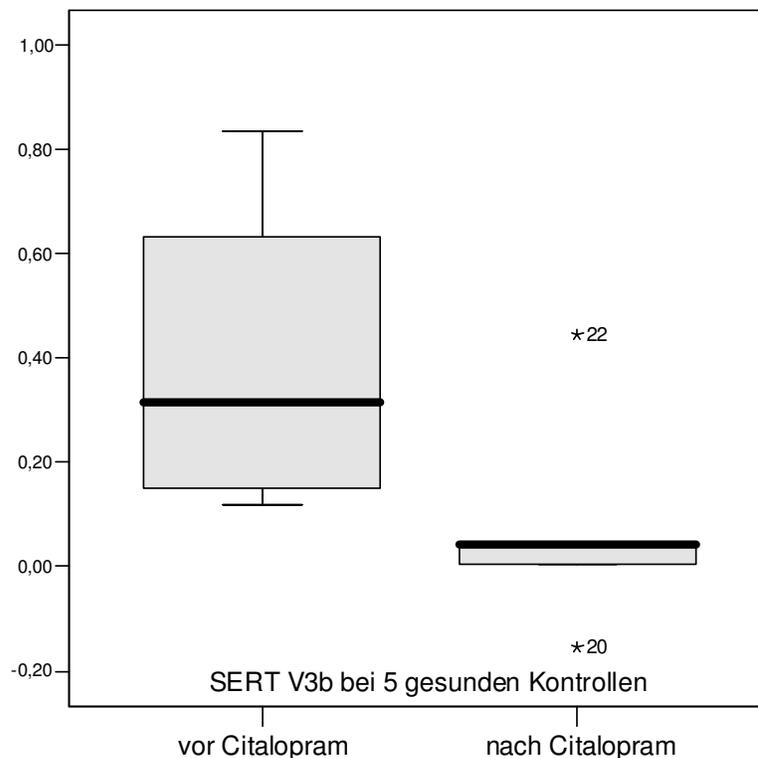


Abbildung 26: Die Boxplots zeigen eine signifikante Abnahme der SERT V_{3b} bei 5 gesunden Kontrollen von 0,42±0,31 auf 0,08±0,22 nach siebentägiger Medikation mit 10 mg Citalopram/die. Der SERT V_{3b} betrug 0,12 bis 0,84, der SERT V_{3c} betrug -0,16 bis 0,44. Diese Abnahme des SERT V_{3b} war hoch signifikant (P = 0,015).

Bei der Interpretation der Daten ist ein Ausreißerwerte zu beachten: der kleinste Wert des SERT V_{3c} beträgt -0,16. Ein rechnerisch negativer Wert des SERT V_{3c} ergibt sich, sobald die ermittelte spezifische Bindung in der Region of Interest niedriger ist als die unspezifische Bindung in der Referenzregion. Für die klinische Interpretation negativer

SERT V_{3c} kann davon ausgegangen werden, dass die spezifische Bindung des Tracers im Mesencephalon vollständig durch das Medikament blockiert wurde.

3.3.5 Charakteristika des zentralen SERT- Occupancy

Zur eindeutigeren Betrachtung der Veränderung des Bindungsquotienten durch die Verabreichung von Citalopram wurde eine weitere Variable rechnerisch bestimmt. Die Occupancy (Belegung, Hemmung oder Blockade) der [123 I]ADAM Bindung am SERT in der Region of Interest, dem Mesencephalon, berechnet sich aus der Differenz des Bindungspotentials vor und nach Therapie anhand der folgenden Formel:

$$[(\text{SERT } V_{3b} - \text{SERT } V_{3c}) / \text{SERT } V_{3b}]$$

Die Occupancy wurde bei den 18 der 20 Studienteilnehmern anhand dieser Formel bestimmt, die an der zweiten Untersuchung nach Applikation von Citalopram teilgenommen haben.

Im Mittel betrug die Occupancy nach einwöchiger Therapie mit 10 mg Citalopram/ die 73% bei einer Standardabweichung von 38%. Die Werte der Occupancy rangierten zwischen 37% und (rechnerisch) 204%.

Bei zwei Probanden wurde eine Occupancy von über 100% errechnet. Eine Occupancy von über 100% entsteht, sobald SERT V_{3c} sehr kleine Werte erreicht, folglich eine sehr kleine Zahl im Nenner steht und der Zähler durch diese dividiert wird. Erreicht die Occupancy 100%, so kann von einer vollständigen Blockade des Transporters durch das Antidepressivum Citalopram ausgegangen werden.

Betrachtet man die Occupancy der Patienten mit der Major Depression und der der gesunden Probanden getrennt voneinander, so sieht man keinen signifikanten Unterschied in der Ausprägung der Occupancy.

Bei den 13 untersuchten depressiven Patienten rangierte die Occupancy zwischen 37% und 88%, bei einem Mittelwert von $62\% \pm 18\%$. Bei den 5 gesunden Kontrollprobanden lag die Occupancy höher, zwischen 47% und „204%“- also 100%. Der Mittelwert lag rechnerisch bei 100%. Durch diese Ausreißerwerte ergibt sich eine scheinbare Signifikanz von $P = 0,041$. Dies wird in Abbildung 27 verdeutlicht.

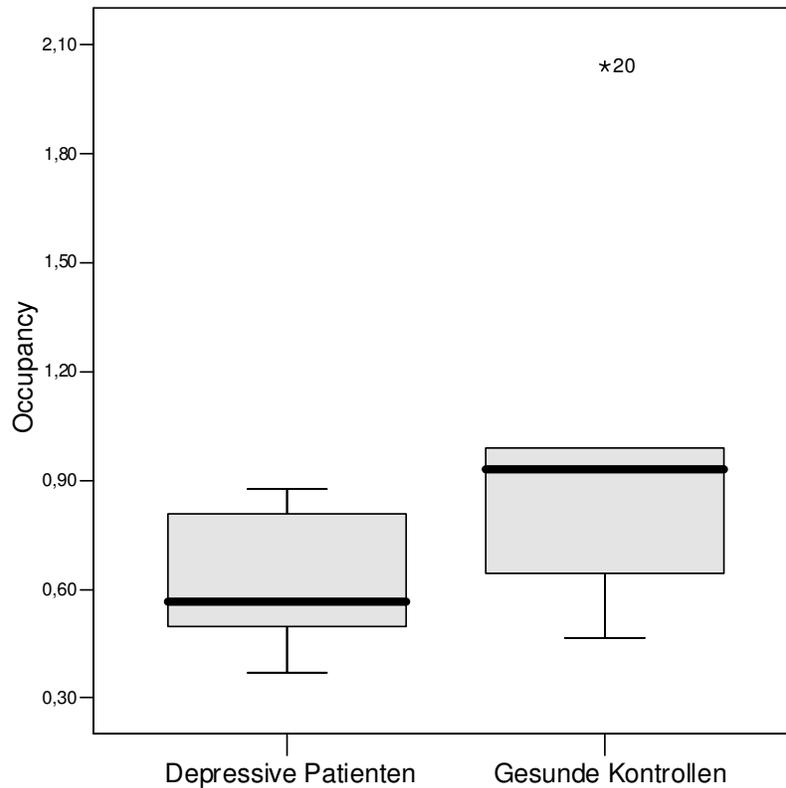


Abbildung 27: Die Boxplots zeigen eine Variation der Occupancy zwischen 37 und 88% bei den Patienten und 47 bis rechnerisch 204% bei den gesunden Kontrollen. Unter Beachtung des Ausreißerwerts errechnet sich eine scheinbare Signifikanz von $P = 0,041$.

Da die tatsächliche Occupancy nicht mehr als 100% betragen kann, führten wir den t-Test erneut für unabhängige Stichproben mit geänderten Ausgangswerten für die Occupancy durch. Bei dem Patienten mit der Occupancy von 204%, dem Ausreißer, wurde der Wert durch 1, also 100% ersetzt. Überprüft man die Werte erneut- dargestellt in Abbildung 28- so ist die Occupancy der gesunden Kontrollen zwar immer noch höher als die der Patienten, der Unterschied erreicht aber keine statistische Signifikanz ($P = 0,08$).

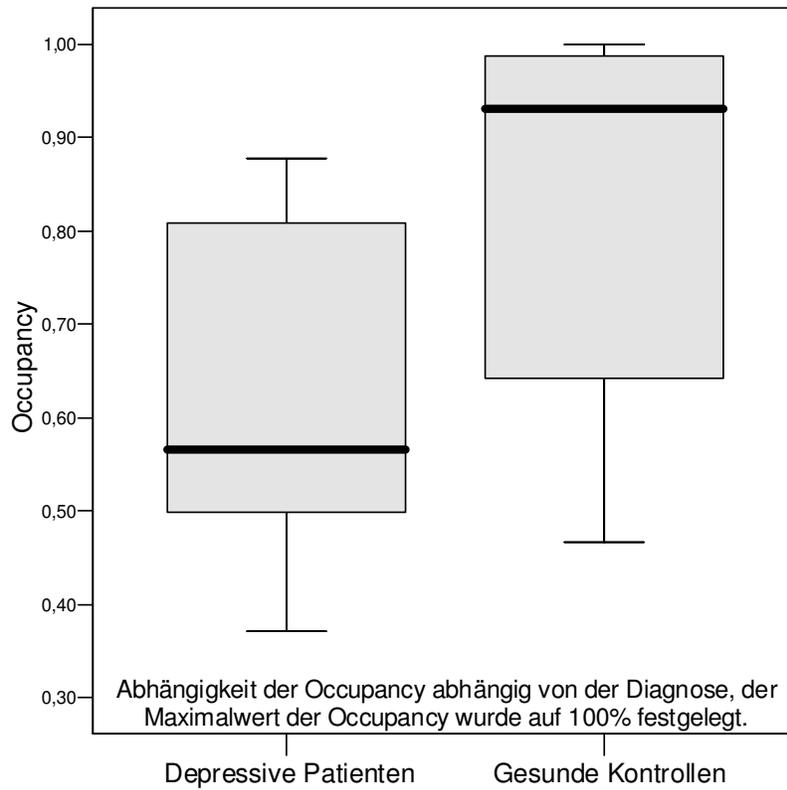


Abbildung 28. Nach Veränderung des Maximalwerts der Occupancy auf 100% zeigt sich hinsichtlich der Diagnose der Probanden (Patienten mit einer Major Depression vs. Gesunde Kontrollen) kein signifikanter Unterschied mehr ($P = 0,08$). Die Boxplots zeigen eine Variation der Occupancy zwischen 37 und 88% bei den Patienten sowie von 47 bis zu rechnerischen 100% bei den gesunden Kontrollen.

3.3.6 Beziehung zwischen Citalopram- Spiegeln und Hemmung der [¹²³I]ADAM- Bindung

In keiner der untersuchten Gruppen konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen der jeweiligen Occupancy und dem Plasmaspiegeln von Citalopram (in ng/ml) nach einwöchiger Medikation feststellen. Eine Übersicht der Medikamentenspiegel und der Signifikanz, geprüft mit dem Pearson Korrelationskoeffizienten, findet sich in folgender Tabelle 15.

Tabelle 15: Citalopram- Spiegel (in ng/ml)

Medikament	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert
Depressive	7	12,6	33,6	24,59±07,09
Gesunde	5	14,2	50,5	27,22±14,43
Alle Probanden	12	12,6	50,5	25,69±10,25

Der Plasmaspiegel von Citalopram der sieben Patienten lag mit einem Mittelwert von 24,59±07,09 unterhalb des Spiegels der fünf gesunden Kontrollen (27,22±14,43). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (P = 0,68). Eine graphische Darstellung findet sich in Abbildung 29.

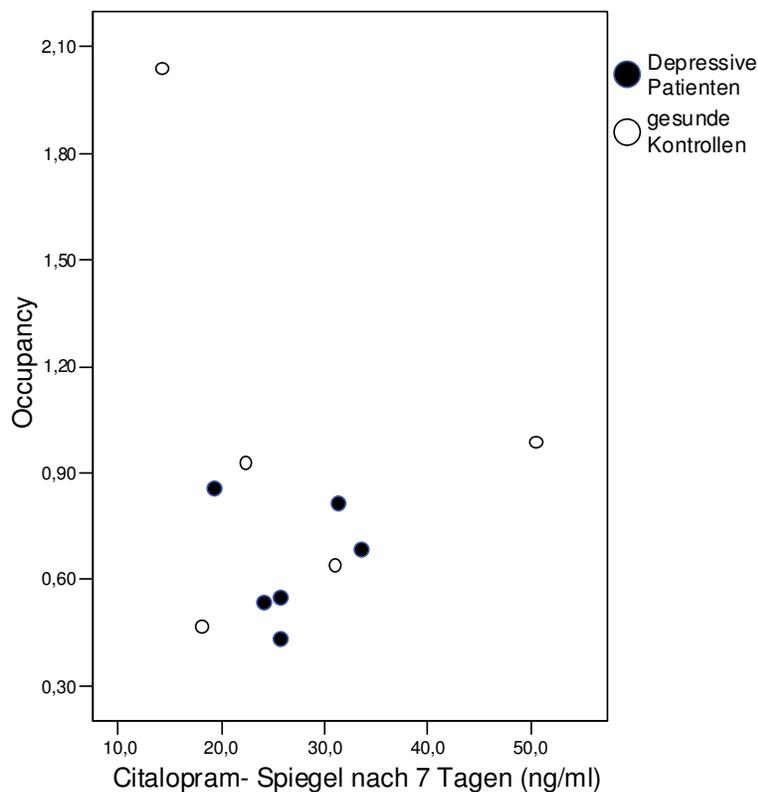


Abbildung 29: Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Plasmaspiegel von Citalopram nach einwöchiger Medikation (in ng/ ml) und der jeweiligen Occupancy der Patienten (•) und der gesunden Kontrollprobanden (◦). Der Plasmaspiegel der Patienten lag etwas niedriger ($24,59 \pm 07,09$) als der der gesunden Kontrollen ($27,22 \pm 14,43$).

3.4 Ergebnisse der Citalopram- Studie (Subgruppe B)- Schwere der Depression

Bei den 15 depressiven Patienten der Subgruppe B wurde an Tag 0 der Score der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D₂₁) erhoben. Sein Mittelwert lag bei 28±9 Punkten, bei Werten zwischen 12 und 45 Punkten. Die Normalverteilung der Summen-Scores der HAM-D₂₁ wurde mit Hilfe des Kolmogoroff- Smirnov- Tests überprüft.

Innerhalb der Patientengruppe wurde nochmals unterschieden zwischen den Patienten mit einer rezidivierenden Depressiven Störung (F33) und denen mit einer Depressiven Episode. Die Patienten mit einer rezidivierenden Depressiven Störung hatten einen höheren Summen- Score der HAM-D₂₁ (32±2), als die Patienten mit einer Depressiven Episode (26±11), dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (P = 0,19).

Auch unterschieden sich die Scores der HAM-D₂₁ nicht abhängig vom Geschlecht der Patienten. Der durchschnittliche Summen- Score des HAM-D₂₁ der depressiven Männer lag mit 28±10 Punkten etwas höher, als der der depressiven Frauen (28±7), doch auch dieser Unterschied war nicht signifikant (P = 0,98). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass nur zwei depressive Frauen untersucht wurden, was die Aussagekraft des Resultats einschränkt.

Letztendlich wurde auch ein signifikanter Einfluss des Alters auf den Summen- Score der HAM-D₂₁ ausgeschlossen (P = 0,987).

3.4.1 Therapieansprechen auf Citalopram

Bei 13 der 15 Patienten der Subgruppe B wurde nach der einwöchigen Einnahme von 10 mg Citalopram/ die erneut ein HAM-D₂₁ Score erhoben sowie eine erneute SPECT-Untersuchung durchgeführt.

Betrachtet man alle depressiven Patienten, die nach der Verabreichung von Citalopram untersucht wurden, so fand man eine hoch signifikante Abnahme des HAM-D₂₁ Scores von 28,2±9,4 auf 15,4±9,7 Punkte (P = 0,00).

Bei genauerer Betrachtung der HAM-D₂₁ Werte erkennt man, dass bei 2 Patienten der HAM-D₂₁ Score nach der Therapie anstieg. In einem Fall stieg er von 12 auf 17, in einem anderen Fall von 21 auf 28 Punkte (siehe Tabelle 16).

Es wurden drei Gruppen von Patienten bezüglich des Grades ihres Therapieansprechens (Response) nach einwöchiger Medikation mit 10 mg Citalopram unterschieden (nach Kugaya et al. 2004):

Gruppe 1 mit einem vollständigen (kompletten) Ansprechen (HAM-D₂₁nach Citalopram ≤ 8), Gruppe 2 mit einem teilweisen Ansprechen (HAM-D₂₁nach Citalopram ≤ 50% des Ausgangs-HAM-D₂₁), sowie

Gruppe 3 mit geringem Ansprechen (HAM-D₂₁nach Citalopram > 50% des Ausgangs- HAM-D₂₁).

5 Patienten erreichten ein komplettes Ansprechen, 3 ein partielles Ansprechen und 5 haben auf die Therapie nicht angesprochen, bei zwei von ihnen war der HAM-D₂₁ an Tag 7 höher als an Tag 0. Eine Übersicht der Veränderung des HAM-D₂₁ Scores findet sich in der Tabelle 17.

Tabelle 16: Veränderung des Scores der HAM-D₂₁ nach einwöchiger Therapie mit Citalopram bei 13 von 15 Patienten

Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose (ICD 10)	Medikation	HAM-D ₂₁ Tag 0	HAM-D ₂₁ Tag 7	
1	22	w	F 32	C	23	11	
2	19	m	F 32	C	18	05	
3	35	m	F 33	C	31	13	
4	30	m	F 32	C	12	17	↑
5	53	m	F 33	C	32	-	
6	53	m	F 32	C	21	28	↑
7	55	m	F 32	C	21	08	
8	45	m	F 33	C	35	-	
9	22	m	F 33	C	34	08	
10	47	m	F 33	C	28	08	
11	46	w	F 33	C	33	03	
12	37	m	F 32	C	29	27	
13	79	m	F 32	C	18	15	
14	46	m	F 32	C	45	28	
15	42	m	F 32	C	43	30	

Legende:

w weiblich, m männlich, C Citalopram, ↑ Erhöht, ↓ Vermindert

Tabelle 17:

Veränderung des Scores der HAM-D₂₁ nach einwöchiger Applikation von 10 mg Citalopram/ die in drei Gruppen, unterschieden nach dem Grad des Ansprechens

Patient	Alter	Geschlecht	HAM-D Tag 0	HAM-D Tag 7	Response
1	22	w	23	11	partial
2	19	m	18	05	complete
3	35	m	31	13	partial
4	30	m	12	17	↑ (low)
5	53	m	32	-	
6	53	m	21	28	↑ (low)
7	55	m	21	08	complete
8	45	m	35	-	
9	22	m	34	08	complete
10	47	m	28	08	complete
11	46	w	33	03	complete
12	37	m	29	27	low
13	79	m	18	15	low
14	46	m	45	28	partial
15	42	m	43	30	low

Legende:

w weiblich, m männlich, ↑ Erhöht, ↓ Vermindert, low (n = 5), partial (n = 4), complete (n = 5)

3.4.2 Korrelationen zwischen den Charakteristika des zentralen Serotonintransporters und der Schwere der Depression

Bei allen 15 Patienten der Subgruppe B wurde an Tag 0 sowohl der Summen- Score der HAM-D₂₁ erhoben, als auch der Bindungsquotient SERT V_{3b} bestimmt. In unserem Patientenkollektiv konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Größe des Bindungsquotienten und der Schwere der Depression gemessen am Summen- Score des HAM-D₂₁ feststellen (P = 0,13) (Abbildung 30).

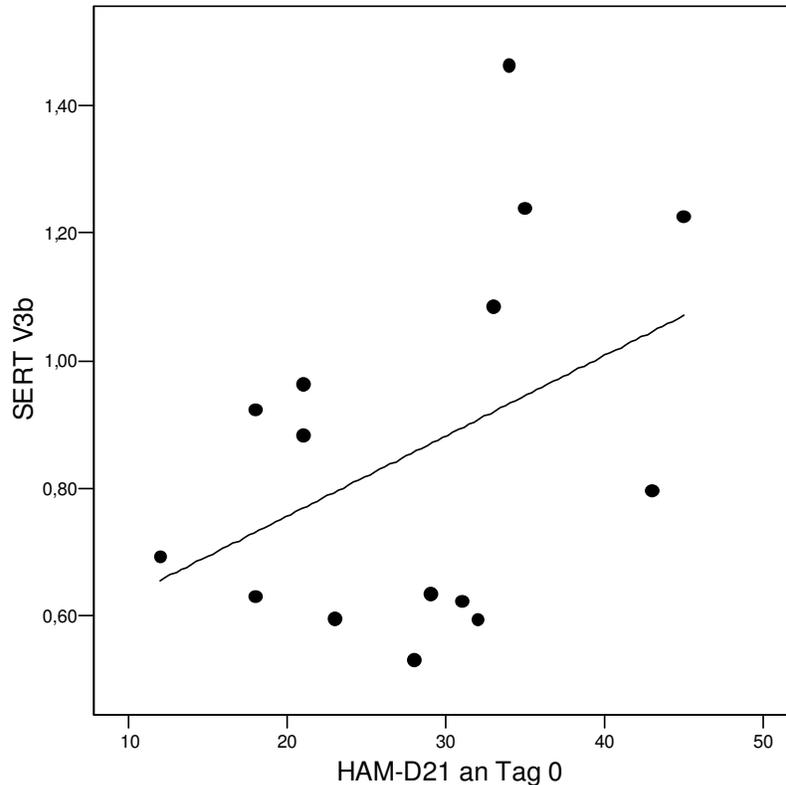


Abbildung 30: Das Streudiagramm zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Summen- Score der HAM-D₂₁ und dem SERT V_{3b} bei 15 untersuchten Patienten der Subgruppe B an Tag 0 (P = 0,13).

Innerhalb der Patienten betrachteten wir zwei Gruppen getrennt nach der Schwere der Depression. s

In Gruppe 1 lag der Summen- Score de HAM-D₂₁ an Tag 0 auf oder unterhalb des Medians von 28 Punkten. Die Patienten wurden der Gruppe 2 zugeordnet, wenn ihr Summen- Score an Tag 0 oberhalb des Medians lag.

Der Wert der SERT V_{3b} betrug für die Gruppe 1 (HAM-D₂₁ ≤ 28) 0,75±0,17 bei Werten zwischen 0,53 und 0,96. In der Gruppe 2 mit einem höheren Summen- Score (HAM-D₂₁ > 28) lag der SERT V_{3b} bei 0,96±0,34, bei Werten zwischen 0,60 und 1,46.

Der Unterschied des SERT V_{3b} bei den Patienten der Gruppe 1 und denen der Gruppe 2 war nicht signifikant ($P = 0,15$). Eine graphische Darstellung des SERT V_{3b} findet sich in Abbildung 31.

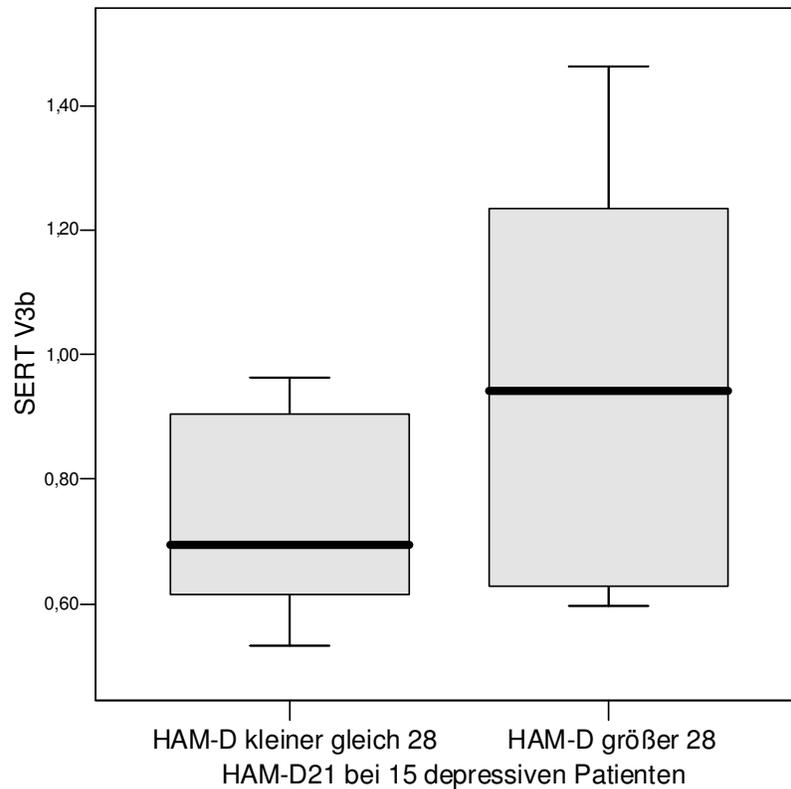


Abbildung 31: Die Boxplots zeigen den SERT V_{3b} abhängig von der Höhe des Summen- Scores der HAM-D₂₁ an Tag 0 bei zwei Gruppen der Patienten. In Gruppe 1 der Patienten (HAM-D₂₁ ≤ 28) lag der SERT V_{3b} niedriger ($0,75 \pm 0,17$) als bei den Patienten der Gruppe 2 mit einem HAM-D₂₁ > 28 ($0,96 \pm 0,34$) ($P = 0,15$).

Auch die Prüfung einer Korrelation zwischen dem Summen- Score der HAM-D₂₁ an Tag 0 und der Occupancy durch die einwöchige antidepressive Therapie mit 10 mg Citalopram/ die erbrachte keinen signifikanten Zusammenhang ($P = 0,22$). Anhand der Schwere der Depression ist folglich keine Aussage über die mögliche Occupancy durch die antidepressive Therapie zu treffen (Abbildung 32).

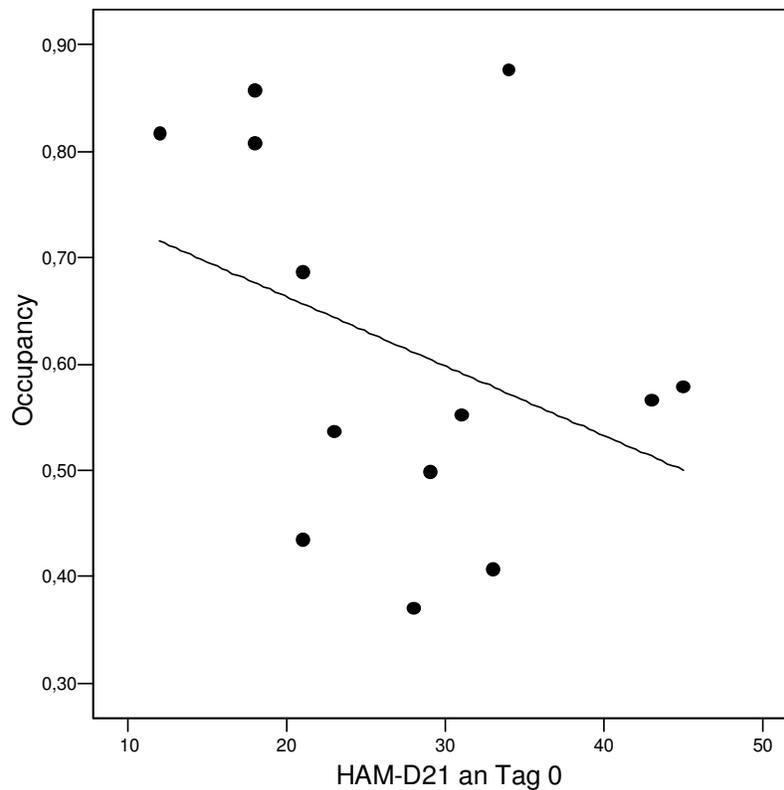


Abbildung 32: Das Streudiagramm zeigt in Bildpunkten den Summen- Score der HAM-D₂₁ und die Occupancy nach einwöchiger Therapie mit Citalopram bei 13 Patienten, bei denen eine erneute Erhebung der Summen- Scores der HAM-D₂₁ und eine zweite SPECT Untersuchung erfolgten. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Occupancy und der HAM-D₂₁ (P = 0,22).

Betrachten wir nun einen möglichen Zusammenhang zwischen den Charakteristika des zentralen SERT und der Schwere der Depression nach antidepressiver Medikation.

3.4.3 Ergebnisse der Amitriptylin- Studie (Subgruppe A) und der Citalopram- Studie (Subgruppe B) im Vergleich- Occupancy

Anhand der Daten der Pilotstudie sowie der Citalopram- Studie konnte die Occupancy, also die Belegung des SERT durch das Antidepressivum, errechnet werden.

Die Occupancy durch die Antidepressiva Amitriptylin und Citalopram wurde bereits erwähnt. Im Mittel betrug die Occupancy bei den 11 untersuchten Probanden der Subgruppe A nach einwöchiger Therapie mit 25 mg Amitriptylin/ die 41% bei einer Standardabweichung von 38%. Die Werte der Occupancy rangierten zwischen rechnerisch -2% und 127%.

Die Occupancy lag bei den 18 Studienteilnehmern der Citalopram- Studie im Mittel bei 73±38%. Nach einwöchiger Verabreichung von Amitriptylin betrug die Occupancy bei den 14 Teilnehmern der Pilotstudie 41±38%.

Zum Vergleich der Occupancy der Studienteilnehmer in Abhängigkeit vom verabreichten Antidepressivum wurde der t-test für unabhängige Stichproben durchgeführt (Abbildung 34). Dieser zeigte eine signifikant erhöhte Occupancy durch die Verabreichung von Citalopram verglichen mit Amitriptylin ($P = 0,026$).

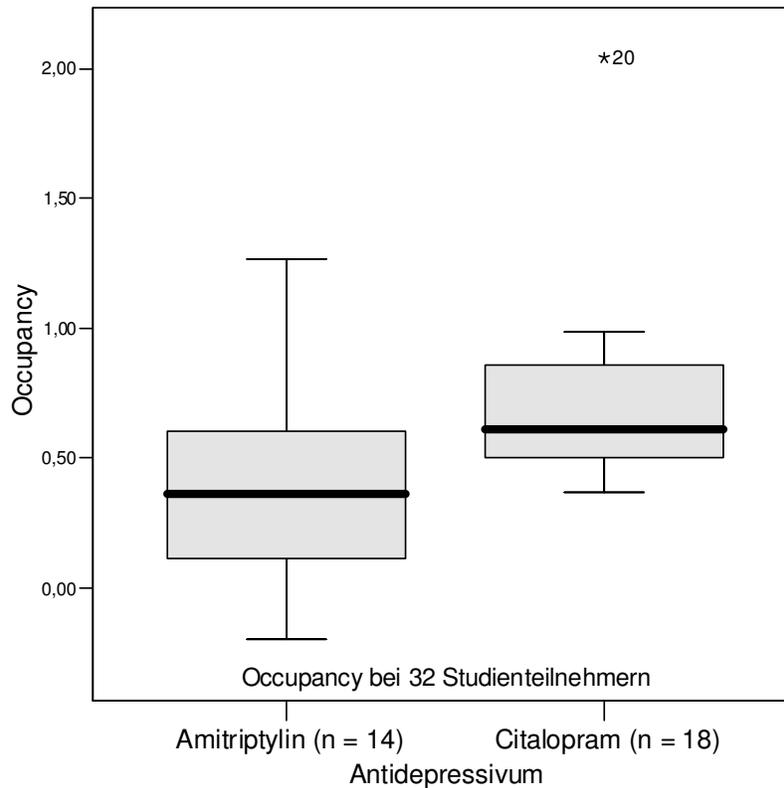


Abbildung 34: Die Boxplots zeigen eine signifikant höhere Occupancy nach Verabreichung von Citalopram gegenüber Amitriptylin bei 32 Studienteilnehmern ($P = 0,026$).

Betrachten wir nun die Occupancy bei den Patienten und den gesunden Kontrollen getrennt voneinander.

Bei den 19 nachuntersuchten Patienten fand sich ein signifikanter Unterschied in der Occupancy abhängig vom verwendeten Antidepressivum. Nach Amitriptylin fand sich eine Occupancy von $26 \pm 22\%$ ($n = 6$), nach Citalopram zeigte sich eine Occupancy von $61 \pm 18\%$. Dieser statistisch signifikante Unterschied ($P = 0,01$) wird in Abbildung 35 graphisch dargestellt.

Bei zwei Patienten wurde die [123 I]ADAM Bindung am SERT durch Citalopram vollständig unterdrückt. In der Bildgebung zeigte sich dies durch eine geringere Zahl an Counts im Mesencephalon verglichen mit dem Cerebellum. Dies spricht für die vollständige Belegung des Transporters mit Citalopram. Die errechneten SERT V_{3c} Werte waren negativ, d.h. die Occupancy betrug 100%.

Bei den 13 gesunden Probanden betrug die Occupancy $52\pm 44\%$ nach Amitriptylin ($n = 8$) und $101\pm 61\%$ nach Citalopram ($n = 5$). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($P = 0,12$).

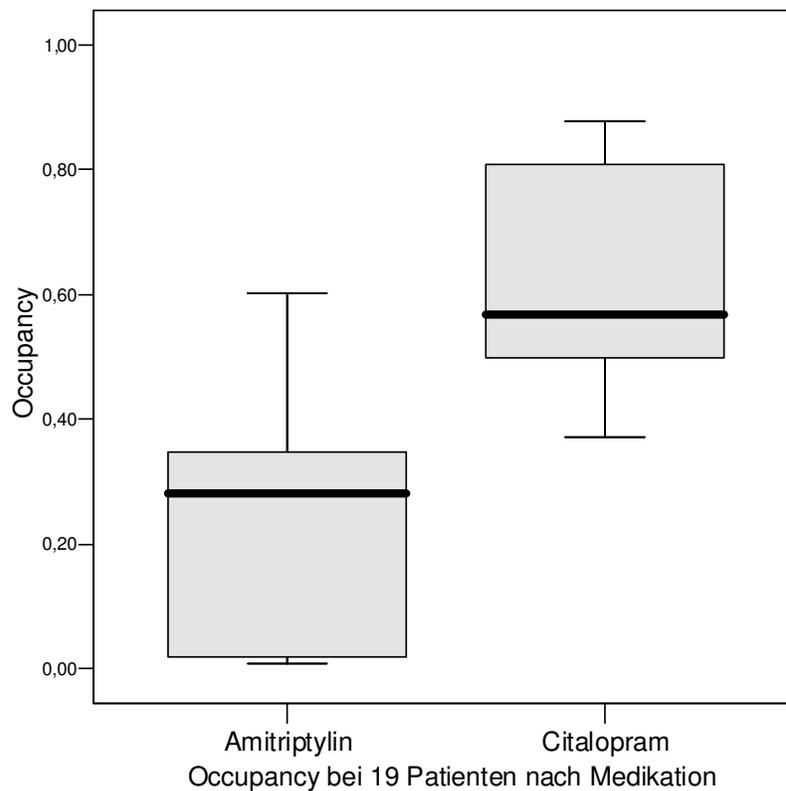


Abbildung 35: Die Boxplots zeigen eine signifikant höhere Occupancy nach Verabreichung von Citalopram gegenüber Amitriptylin bei 19 Patienten ($P = 0,01$).

3.5 Bindungsquotient bei Gesunden und Patienten im Frontalhirn

Bei 28 Studienteilnehmern wurde an Tag 0 der Bindungsquotient für [123 I]ADAM im Frontalhirn bestimmt. Es fand sich kein signifikanter Unterschied im SERT $V_{3b(\text{Frontal})}$ zwischen den 15 depressiven Patienten und den 13 gesunden Kontrollprobanden ($0,05 \pm 0,23$ vs. $-0,00 \pm 0,24$, $P = 0,56$).

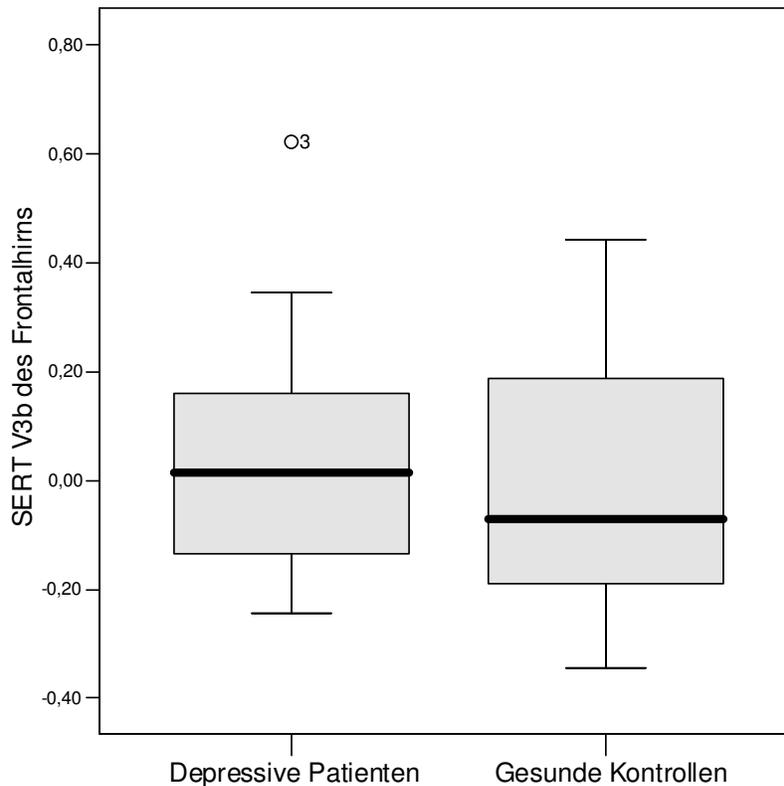


Abbildung 36: Die Boxplots zeigen den Bindungsquotienten im Frontalhirn bei depressiven Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($P = 0,56$).

Die einwöchige Medikation mit 25 mg Amitriptylin bzw. 10 mg Citalopram führte bei den 27 untersuchten Studienteilnehmern zu einer scheinbar signifikanten Zunahme des SERT $V_{3b(\text{Frontal})}$.

Die Werte für den SERT $V_{3b(\text{Frontal})}$ stiegen von $0,03 \pm 0,24$ auf $0,10 \pm 0,19$ an Tag 7. Diese Veränderung erreicht scheinbar eine statistische Signifikanz ($P = 0,000$), wie die Abbildung 37 verdeutlicht.

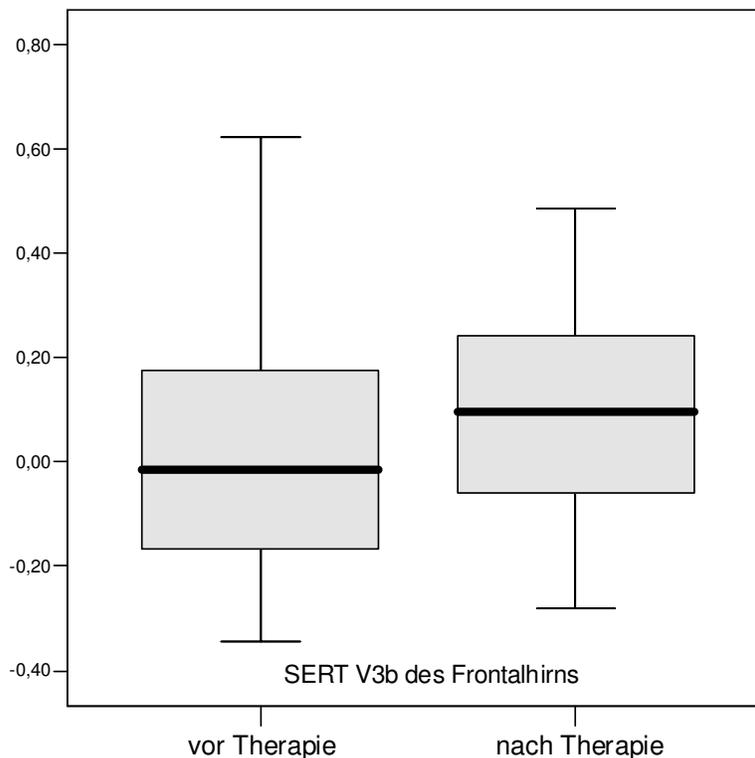


Abbildung 37: Die Boxplots zeigen eine scheinbar signifikante Zunahme des SERT $V_{3b(\text{Frontal})}$ nach einwöchiger antidepressiver Medikation. Der SERT $V_{3b(\text{Frontal})}$ betrug $-0,34$ bis $0,62$ bei $0,03 \pm 0,24$, der SERT $V_{3c(\text{Frontal})}$ betrug $-0,28$ bis $0,49$ bei $0,10 \pm 0,24$ ($P = 0,000$).

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist die hohe Standardabweichung zu berücksichtigen. Ebenfalls ist zu beachten, dass die Absolutwerte der Bindung im Frontalhirn und im Cerebellum durch die Medikation absinken, jedoch der Bindungsquotient steigt. Die absoluten Werte für das Cerebellum sanken zwar von $20,61 \pm 7,04$ auf $17,93 \pm 6,86$, die absolute Bindung im Frontalhirn sank jedoch nur von $21,54 \pm 6,64$ auf $19,73 \pm 8,78$. Somit ist die Blockade im Cerebellum stärker ausgeprägt, als die Blockade der Bindung im Frontalhirn. Dies könnte durch die geringere Anzahl von SERT im Cerebellum ausgelöst worden sein. Eine Blockade dieser wenigen Serotonintransporter führt somit zu einem rechnerisch stärkeren Effekt, als beispielsweise die teilweise Blockade einer hohen Anzahl von SERT im Mesencephalon.

Diese eindeutige Abnahme der absoluten Bindung von $[^{123}\text{I}]\text{ADAM}$ im Frontalhirn und im Cerebellum hat jedoch einen gegenteiligen Effekt auf den Bindungsquotienten: beim Vergleich des Bindungsquotienten vor und nach Therapie mit den Antidepressiva zeigt sich eine scheinbar signifikante Zunahme von $P = 0,000$.

Dieses widersprüchliche Ergebnis lässt vermuten, dass die Erhebung des Bindungsquotienten zur Quantifizierung der SERT nur für Regions of Interest mit einer hohen Dichte von SERT geeignet ist. Bei Betrachtung von Regionen mit geringer Dichte an SERT, wie dem Frontalhirn in diesem Falle, führt die Erhebung des Bindungsquotienten zu einer Fehldeutung des Medikamenteneffekts, der sogar hoch signifikant erscheinen kann.