

Klinik für Psychiatrie des Allgemeinen Krankenhauses der Universität Wien

DISSERTATION

**Plasmakonzentrationen von Prolaktin,
Cortisol, Trijodthyronin und Thyroxin bei
Schlafentzug-Respondern unter
Tryptophan-Depletion im Rahmen einer
endogenen Depression**

zur Erlangung des akademischen Grades Doktor medicinae (Dr. med.)

Medizinische Fakultät Charité der Humboldt Universität zu Berlin

Jörg Sasse

Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Felix

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H.M. Emmrich
2. Prof. Dr. med. S. Kasper
3. Prof. Dr. med. R. Uebelhack

eingereicht: 10. Oktober 2000

Datum der Promotion: 17. Juli 2000

1	EINLEITUNG	4
1.1	Herleitung der Fragestellung	4
1.2	Depression	4
1.2.1	Allgemeine Einführung und Symptomatik	4
1.2.2	Epidemiologische Merkmale	5
1.2.3	Hypothesen zur Genese	6
1.2.4	Therapieformen	6
1.3	Therapeutischer Schlafentzug (SE)	7
1.3.1	Prinzip und historische Entwicklung	7
1.3.2	Indikationen und Durchführungsarten	7
1.3.3	Modelle zur Wirkungsweise	8
1.4	Tryptophan-Depletion	9
1.4.1	Definition und theoretische Grundlagen	9
1.4.2	Effekte und Chancen des Verfahrens	11
1.5	Grundlagen hormoneller Regelkreise	14
1.5.1	Prolaktin	14
1.5.2	Cortisol	16
1.5.3	Thyreotropin und Schilddrüsenhormone	18
2	PATIENTEN UND METHODEN	21
2.1	Patientenauswahl und Gruppeneinteilung	21
2.2	Kriterien zur Medikation	25
2.3	Durchführung des Schlafentzuges (SE)	27
2.4	Durchführung der Tryptophan-Depletion (TD)	27
2.5	Untersuchung hormoneller Parameter	29
2.6	Anwendung statistischer Verfahren	31
3	ERGEBNISSE	32
3.1	Prolaktin (PRL)	32
3.2	Cortisol	33
3.3	Thyreostimulierendes Hormon (TSH)	34
3.4	Trijodthyronin (T3)	36
3.5	Thyroxin (T4)	37
3.6	Ergebnisübersicht	38

4	DISKUSSION	40
4.1	Prolaktin (PRL)	40
4.2	Cortisol	42
4.3	Thyreostimulierendes Hormon (TSH)	44
4.4	Trijodthyronin (T3)	45
4.5	Thyroxin (T4)	47
5	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	48

1 Einleitung

1.1 Herleitung der Fragestellung

Auch über 30 Jahre nach der Erstbeschreibung SCHULTES 1966 (111) über den antidepressiven Effekt bei Verzicht auf Nachtschlaf steht bis heute eine umfassende und überzeugende Erklärung der Wirkursache dieses als therapeutischen Schlafentzug bezeichneten Phänomens aus. Zu den wichtigsten Hypothesen über die Mitbeteiligung sowohl an der Pathogenese als auch an der Therapie der Depression zählt die einer serotonergen Wirkkomponente, die somit auch im Zuge der biologischen Depressionsforschung und der Suche nach organischen Korrelaten des therapeutischen Schlafentzugs diejenigen neuroendokrinen Parameter verstärkt in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses rücken lässt, die über serotonerge Mechanismen zumindest teilweise gesteuert werden, wie z.B. Prolaktin, Cortisol, Thyreotropin und die Schilddrüsenhormone Trijodthyronin und Thyroxin.

Zusätzliche Möglichkeiten bei der Beurteilung serotonerger Regelkreise bietet die Tryptophan-Depletion, deren Bedeutung nicht nur in einem neurobiologischen Challenge-Test liegt, sondern vielmehr auch eigene Wirkmechanismen in Gang zu setzen scheint. Trotz eines zunehmenden Interesses nicht nur an der Methodik sondern auch an der Erforschung der zugrunde liegenden Mechanismen der Tryptophan-Depletion stand eine gezielte Untersuchung der Kombination aus Schlafentzug und Tryptophan-Depletion unter besonderer Berücksichtigung relevanter hormoneller Parameter bislang noch aus. Im einzelnen ergeben sich deshalb folgende Fragen, zu deren Klärung bei 22 Schlafentzug-Respondern im Rahmen ihrer depressiven Episode die Plasmakonzentrationen von Prolaktin, Cortisol, Thyreotropin, Trijodthyronin und Thyroxin unter Schlafentzug und bei Tryptophan-Depletion bzw. bei Sham-Kontrolle registriert worden sind:

- Wie verändert der einmalige Schlafentzug die Konzentrationen der genannten neuroendokrinen Parameter bei Tryptophan-Depletion und unter Sham-Kontrolle ?
- Existieren Zusammenhänge zwischen veränderten psychometrischen und neuroendokrinen Parametern ?
- Inwieweit lassen sich Rückschlüsse auf eine Mitbeteiligung serotonerger Wirkmechanismen beim Schlafentzug unter Tryptophan-Depletion herleiten ?

1.2 Depression

1.2.1 Allgemeine Einführung und Symptomatik

Seinen Einzug in den Sprachgebrauch der Psychiatrie erhielt der Terminus in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts zunächst als Oberbegriff für eine generelle psychische Unterfunktion. KRAEPELIN (60) grenzt ihn in seiner Abhandlung über das „Manisch-Depressive Irresein“ 1913 im Sinne einer traurigen oder ängstlichen Verstimmung mit Erschwerung des Denkens oder Handelns ein. Im gleichen Jahr beschreibt JASPERS (51) eine tiefe Traurigkeit und Hemmung allen seelischen Geschehens als Depression.

In jüngerer Zeit haben sich zunehmend operationalisierte Diagnosesysteme durchgesetzt. Als die beiden wichtigsten Vertreter sind die International Classification of Diseases der Weltgesundheitsorganisation WHO (z.Zt. in der zehnten Fassung) ICD-10 (47) sowie das Diagnostische Manual der Amerikanischen Psychiatrie-Vereinigung (vierte Auflage) DSM-IV (32) zu nennen, die unten synoptisch aufgelistet sind.

Tabelle 1: Symptomatik der depressiven Episode nach ICD-10 und DSM-IV

ICD-10	DSM-IV
Gedrückte, depressive Stimmung	Depressive Verstimmung, Freudlosigkeit
Interessenverlust	Interessenverlust
Erhöhte Ermüdbarkeit	Müdigkeit
Verminderung des Antriebs, der Energie	Energieverlust
Psychomotorische Hemmung / Agitiertheit	Psychomotorische Hemmung / Unruhe
Verminderte Konzentration	Denkhemmung, verminderte Konzentration
Entscheidungsunfähigkeit	
Vermindertem Selbstwertgefühl	
Schuldgefühle, Gefühl der Wertlosigkeit	Schuldgefühle, Gefühl der Wertlosigkeit
Negativ-pessimistische Zukunftsperspektiven	
Suizidale Gedanken / Handlungen	Gedanken an den Tod, Suizidideen /-versuch
Schlafstörungen	Schlafstörungen
Appetit- und Gewichtsverminderung	Appetit- und Gewichtsänderungen
Libidoverlust	

Andere psychische oder organische Erkrankungen sowie psychotrope Substanzen sind als Ursache auszuschließen.

1.2.2 Epidemiologische Merkmale

Depressionen zählen heute zu den psychischen Krankheiten, mit denen Ärzte in Praxis und Klinik am häufigsten konfrontiert werden. Je nach Diagnosekriterien, Stichprobenwahl, Kulturkreis und Ländern schwankt diese Häufigkeit jedoch. So beträgt die Krankheitswahrscheinlichkeit in Europa etwa 0,6% (TÖLLE 1988, 127), in den USA hingegen bis zu 1% (DÖRNER & PLÖG 1991, 31). Da jedoch zu vermuten ist, daß viele Depressive erst gar keinen Arzt konsultieren oder nicht als solche erkannt werden, gehen DÖRNER & PLOG 1991 (31) sogar soweit anzunehmen, daß jeder Mensch im Laufe seines Lebens eine depressive Phase erleben könnte.

Unabhängig vom jeweiligen Land zeigt sich eine durchgehend höhere Prävalenz beim weiblichen Geschlecht (WEISSMAN & KLERMAN 1977, 133), was sich in einer Ratio von Frauen zu Männern für alle Depressionsformen von etwa 2:1 ausdrückt. NISHIZAWA et al.(79) haben 1997 dieses Phänomen einer anscheinend geringeren Vulnerabilität der Männer für Depressionen über eine um 52% höhere 5-HT-Synthese in männlichen Gehirnen zu erklären versucht, die sie über Positronenemissionstomographien (PET) nachweisen konnten. Eine vitale Bedrohung im Rahmen einer Depression stellt das ausgeprägte Suizidrisiko dar. 15% der Kranken versterben durch Selbstmord, bis zu 60% weisen in der Anamnese einen Suizidversuch auf, und etwa 80% der Depressiven haben mindestens einmal Selbstmordideen gehabt.

1.2.3 Hypothesen zur Genese

Von den zahlreichen Hypothesen zur Ätiologie der Depression vermag bislang keine allein ein lückenloses Erklärungsmodell zu liefern. So nimmt man heute vielmehr an, daß für die Entstehung der Krankheit eine individuelle Vulnerabilität multifaktoriell beeinflußt wird.

Für das Vorhandensein eines genetischen Ursachenfaktors sprechen zahlreiche Kopplungs-, Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien. Zu letzteren berichtete PROPPING 1989 (96), daß bei eineiigen Zwillingen eine Konkordanzrate von 58% und bei zweieiigen Zwillingen von 14% vorläge. In ihrer Adoptionsstudie legten MENDLEWICZ & RAINER 1977 (72) dar, daß biologische Eltern von manisch-depressiven Adoptierten eine deutlich erhöhte Rate an affektiven Erkrankungen aufwiesen als die Adoptiveltern.

Ergebnisse von Familienstudien zeigen, daß das Morbiditätsrisiko von Indexpatienten im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung hinsichtlich affektiver Psychosen mehrfach erhöht ist. Einen weiteren Ansatz zur Untersuchung genetischer Faktoren lieferte die Arbeitsgruppe von REICH 1969 (98), die eine Kopplung zwischen der x-chromosomal vererbten Rot-Grün-Blindheit und manisch-depressiven Psychosen nachweisen konnte. Obwohl seit hippokratischer Zeit Kliniker immer wieder Beziehungen zwischen bestimmten Temperamenten und Gemütsauslenkungen in Richtung Depression oder Manie beobachtet haben und auch die Psychoanalyse in dieser Hinsicht bahnbrechend war, sollen deren Ansätze im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter behandelt werden.

Für die biologische Depressionsforschung war die fortschreitende Aufklärung der Wirkungsweise antidepressiv wirkender Substanzen von entscheidender Bedeutung. So konnten AXELROD et al. 1961 (8) zeigen, daß diese Wirkstoffe die präsynaptische Wiederaufnahme von Transmittern wie Noradrenalin und Serotonin hemmend beeinflussten, woraufhin einerseits SCHILDKRAUT 1965 (110) die Depression über einen Katecholamin-Mangel zu erklären versuchten, COPPEN 1967 (24) andererseits die Serotonin-Mangel-Hypothese der Depression formulierte.

Beiden Modellen trotz jedoch die Tatsache, daß die Transmitter-Wiederaufnahmehemmung der Antidepressiva bereits innerhalb von einigen Tagen greift, die klinische Besserung des Patienten aber erst nach Wochen einsetzt. Zum anderen unterscheiden sich antidepressiv gleichpotente Medikamente z.T. erheblich in ihrer Hemmung der Transmitter-Wiederaufnahme (u.a. CHARNEY et al. 1981, 21). In den Folgejahren haben Studien die Vermutung nahegelegt, daß eine Interaktion zwischen noradrenergem und serotonerem System zu bestehen scheint, die die Integrität des jeweils anderen Systems bedingt (SULSER et al. 1983, 122). JANOWSKY et al. (49) haben 1972 ausgehend von ihren Studien die Transmitter-Hypothesen um ein weiteres Modell bereichert, indem sie von einer Dysbalance von Acetylcholin zuungunsten des Noradrenalins ausgingen.

Auch im Bereich der Neuroendokrinologie sind Auffälligkeiten beobachtet worden. Dazu gehören v.a. die Veränderungen innerhalb der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, die durch eine Cortisol-Hypersekretion (u.a. SACHAR et al. 1970, 102) und geringere Response auf den Dexamethason-Hemmtest (CARROLL et al. 1981, 20) gekennzeichnet sind.

Bei der Untersuchung der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse registrierten LOOSEN et al. 1980 (70) zudem eine verringerte Thyreotropin-Antwort nach Stimulation mittels Thyreotropin Releasing Hormon. Der Einsatz antidepressiver Substanzen wie Clomipramin oder Indalpin, die über eine starke Potenz zur Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme verfügen, führte darüberhinaus durch einen serotonerg-agonistischen Effekt zu einer Stimulation der Prolaktin-Sekretion (LAAKMANN et al. 1984, 64,65).

Ungeachtet dieser Beobachtungen bleibt anzumerken, daß bislang noch kein eindeutiges organisches Korrelat gefunden werden konnte, da die o.a. Veränderungen z.T. auch bei anderen psychischen Erkrankungen festgestellt wurden.

1.2.4 Therapieformen

Entsprechend der Bandbreite der Vorstellungen über die pathogenetischen Mechanismen der Depression ist die Palette der Therapieansätze vergleichbar breit gefächert. Grundsätzlich unterscheidet man invasive Behandlungsmethoden - also solche, bei denen zentrale Funktionen über eine exogene Einwirkung beeinflußt werden - von nicht-invasiven.

Zu ersteren zählen v.a. die Psychopharmaka, zu deren Hauptvertretern Antidepressiva wie Trizyklika oder Serotonin-Wiederaufnahmehemmer gehören und die den Pool an defizienten Neurotransmittern vergrößern sollen. Zum Einsatz gelangen je nach Art der Depression aber auch Pharmaka aus anderen Bereichen, wie z.B. Anxiolytika, Neuroleptika und Tranquilizer. Als weitere invasive Methode gilt darüberhinaus die Elektrokrampftherapie (EKT), die wie alle übrigen invasiven Ansätze ein breites Spektrum an unerwünschten Wirkungen aufweist und deswegen v.a. bei therapieresistenten Patienten zum Einsatz gelangt.

Nicht-invasive Therapien sind vergleichsweise nebenwirkungsarm. Zu ihnen gehören sowohl psychotherapeutische Ansätze (Psychoanalyse, kognitive und interpersonale Verhaltenstherapie) als auch der therapeutische Schlafentzug, auf den im folgenden Kapitel im besonderen eingegangen werden soll.

1.3 Therapeutischer Schlafentzug (SE)

1.3.1 Prinzip und historische Entwicklung

Das dem SE zugrundeliegende Prinzip besteht aus dem Verzicht des Patienten auf seinen Nachtschlaf. Hinweise auf die Wirksamkeit des SE, dessen therapeutischer Einsatz nicht zuletzt wegen der eindrücklichen Klagen vieler Depressiver über deren Schlafstörungen zunächst paradox erschien, gibt es bereits weit vor unserem Jahrhundert, z.B. bei HEINROTH, der 1818 (45) berichtet, daß Schlafentzug ein Mittel sei, das grausam scheine, aber doch wohltätig wirke.

Dennoch bleibt es der zweiten Hälfte dieses Jahrhunderts vorbehalten, durch die kasuistischen Beobachtungen SCHULTES 1966 (111) und 1969 (112) die entscheidenden Anregungen für erste Untersuchungen mit therapeutischer Fragestellung unter PFLUG & TÖLLE 1969 (92) zu liefern, denen es gelang, die antidepressive Wirkung des totalen SE bei der Mehrzahl ihrer Patienten zu belegen. In der dem SE folgenden durchschlafenen Nacht kehren die Symptome der Depression anscheinend unweigerlich wieder zurück. Durch gleichzeitige Gabe von antidepressiv wirksamen Pharmaka konnte die Rückfallquote allerdings von 83% auf 59% gesenkt werden (KUHS & TÖLLE 1991 (62), LEIBENLUFT et al. 1993, 67). Auch wer von einem ersten SE nicht oder nur kaum profitiert, hat nach TELGER et al. 1990 (124) eine gut 60-prozentige Chance auf Besserung bei einer oder mehrerer Wiederholungen des SE.

1.3.2 Indikationen und Durchführungsarten

Obwohl u.a. von SZUBA et al. 1991 (123) beobachtet wurde, daß in Einzelfällen sowohl hypomanische bis manische Phasen ausgelöst als auch bei einer vorbestehenden Epilepsie Krampfanfälle provoziert werden können, muß grundsätzlich festgestellt werden, daß der SE eine gut verträgliche Behandlungsmethode darstellt, da er nahezu frei von unerwünschten Begleiterscheinungen ist. Es gibt daher eine Anzahl von theoretischen und v.a. praktischen Gründen, die die Anwendung des SE sinnvoll erscheinen lassen und in den folgenden Aufstellungen zusammengefaßt sind.

- Additiver Effekt zu anderen antidepressiven Therapien
 - Option bei ansonsten behandlungsresistenten Krankheitsverläufen
 - Überbrückung der Wirklatenz antidepressiver Pharmaka und somit Verminderung des Suizidrisikos
 - Differentialdiagnostisches Hilfsmittel zur Abgrenzung von Demenz und Pseudodemenz
 - Prädiktor für das Ansprechen auf nachfolgende antidepressive Medikation
 - Rückschlüsse auf Pathomechanismen der Depression werden ermöglicht
-

Tabelle 2: Durchführung und Erfolg der SE-Varianten

Art des SE	Durchführung	Erfolg
Totaler SE	Wachphase 36-40 Stunden	59-60% Response (WU & BUNNEY 1990, 138)
Partieller SE - spät -	Wachphase von 02-21 Uhr	Entspricht dem des totalen SE
Partieller SE - früh -	Wachphase bis 02 Uhr, anschließend Schlafphase bis 07 Uhr	Therapeutisch nicht sinnvoll (GOETZE & TÖLLE 1981,41)
REM-SE	Entzug von Schlafphasen mit Rapid-Eye-Movement	Keine Routinemethode wegen des großen personellen und apparativen Aufwands
Phase-Advanced- Theapie	Verschiebung des Tagesrhythmus um mehrere Stunden über einen längeren Zeitraum	s.o.

1.3.3 Modelle zur Wirkungsweise

Nachdem anfängliche Vermutungen über eine Beteiligung von Placeboeffekten, geschlechtsbedingter Faktoren, der Depressionstiefe oder des Lebensalters an der Wirkungsentfaltung des SE nachfolgenden Untersuchungen kaum standhalten konnten (BAUMGARTNER et al. 1990, 10), wandte sich die Forschung wieder verstärkt der Suche nach einem biologischen Wirkmechanismus zu.

Während WU & BUNNEY 1990 (138) davon ausgehen, daß eine bislang eventuell unbekannt Substanz im Schlaf als depressiogener Faktor ausgeschüttet werde, vermuten WEHR & WIRZ-JUSTICE 1982 (132) im Umkehrschluß, daß im Wachzustand ein noch zu identifizierender Stoff antidepressiv wirksam werde. Dem bereits angesprochenen cholinerg-aminergem Imbalance-Modell von JANOWSKY et al. 1972 (49) folgt HOBSON 1990 (46), indem er als entscheidenden SE-Effekt die Senkung der während des Schlafes um ein Vielfaches erhöhten cholinergen Aktivität im zentralen Nervensystem (ZNS) postuliert.

Da während des REM-Schlafes zudem die aminerge Aktivität fast vollständig supprimiert wird, machen einige Autoren hingegen die Veränderung monoaminerger Stoffwechselfvorgänge zum einen des Serotonins (KUHS & TÖLLE 1986, 61), zum anderen des Noradrenalins (MÜLLER et al. 1993, 76) für die Wirkung des SE verantwortlich.

Die methodischen Fortschritte der letzten Jahre haben in der biologischen Psychiatrie auch das Interesse an den Effekten der Hormone im zentralen Nervensystem (ZNS) wiederbelebt, wobei der Betrachtung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- (HHN-) Achse eine besondere Betrachtung zuteil wurde. So stellten YAMAGUCHI et al. 1978 (139) nach totalem SE einen erhöhten Cortisolspiegel fest, den SACK et al. 1988 (103) allerdings nicht bestätigen konnten.

Analog zu den Veränderungen der HHN-Achse haben sich mehrere Autoren, unter ihnen KASPER et al. 1988 (56) und BAUMGARTNER et al. 1990 (10), der Beobachtung der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-(HHS-) Achse gewidmet. Sie konnten feststellen, daß der SE mit einer Erhöhung von thyreoideastimulierendem Hormon (TSH), Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) einhergeht. Zudem berichtet MÖLLER 1991 (74) über einen positiven Effekt bei T3-Substitution an depressiven Patienten. KUHS & TÖLLE konnten 1991 (62) Berichte nicht bestätigen, nach denen die Hormonänderungen, insbesondere die des Cortisols, im Sinne einer Phasenverschiebung zirkadianer Rhythmen durch dissoziierte instabile Oszillatoren hervorgerufen würden. Dementsprechend sollte SE resynchronisierend wirken, wofür aber ein eindeutiger Beweis noch aussteht. Das Zusammenspiel von HHS-Achse einerseits und Körpertemperatur andererseits, die während des SE signifikant stärker abfällt (KASPER et al. 1992, 57), läßt zudem vermuten, daß auch Mechanismen des Energiehaushaltes hinsichtlich einer Vermeidung von depressiogener

Übererwärmung eine Rolle spielen könnten.

Als Prädiktoren für ein Ansprechen auf die SE-Therapie haben sich neben einer Erhöhung des nächtlichen Körpertemperaturminimums auch die Ausprägung einer depressiven Tagesschwankung von Morgentief versus abendlicher Stimmungsaufhellung (HAUG 1992, 44) sowie die hormonelle Reaktion auf eine serotonerge Stimulation (KASPER et al. 1988, 56) herausgestellt. Das während dieser Studie angewandte Prinzip der Tryptophan-Depletion und somit einer erwarteten serotonergen Deprivation als Hormon-Challenge-Test soll im nun folgenden Kapitel näher behandelt werden.

1.4 Tryptophan-Depletion

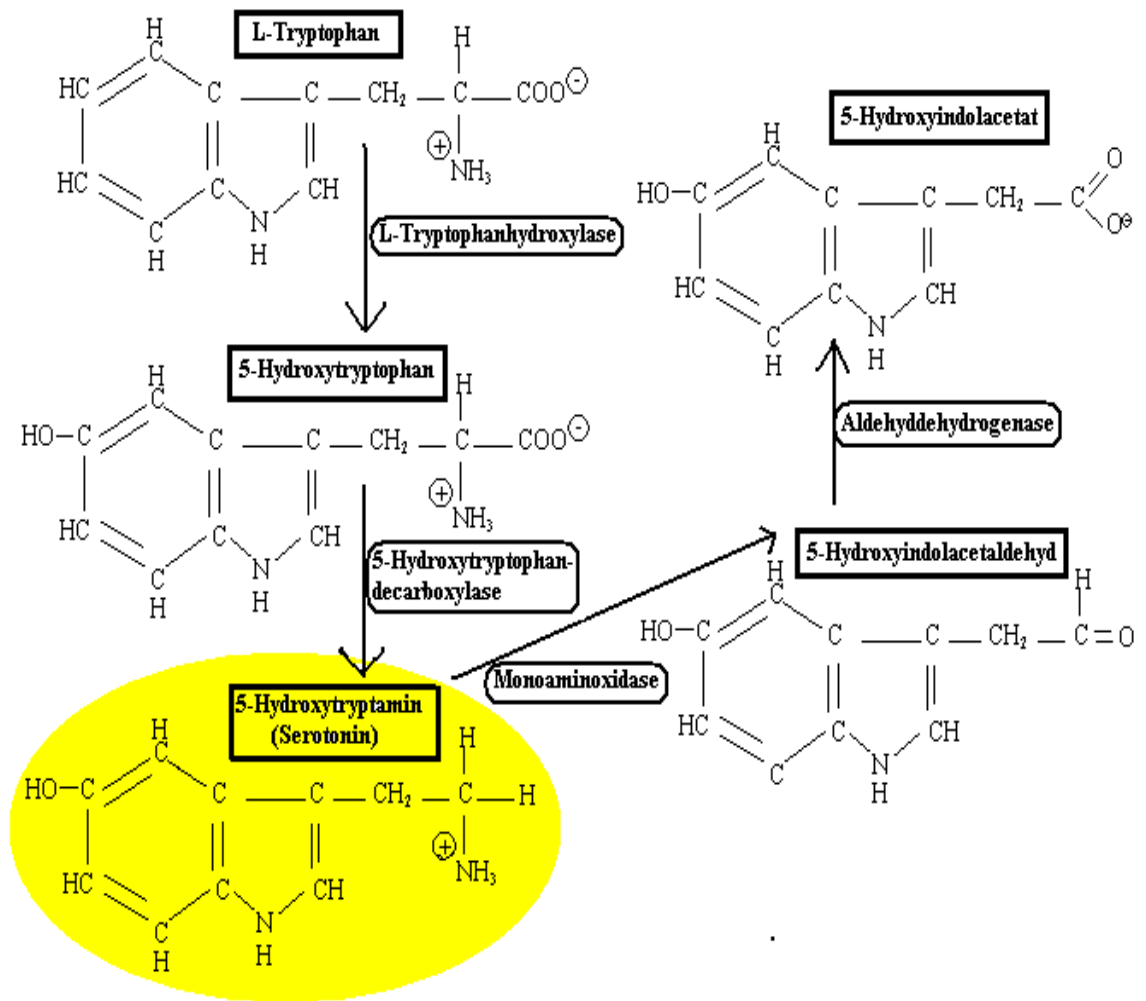
1.4.1 Definition und theoretische Grundlagen

Unter Tryptophan-Depletion (TD) versteht man den Entzug der essentiellen Aminosäure Tryptophan (TRP) aus der Nahrungszufuhr. Die Applikation eines TRP-freien Aminosäuretrunkes führt dabei zu einem vorübergehenden Absinken des verfügbaren Plasma-TRP und konsekutiv zu einer Reduktion des zerebralen Serotoningehalts verbunden mit einer eingeschränkten Serotoninfunktion im ZNS. Sowohl Tierversuche (FERNSTROM et al. 1973, 35) als auch Untersuchungen an gesunden Probanden (DELGADO et al. 1989, 26) konnten darlegen, daß eine mehrtägige TRP-arme Diät mit einem Absinken der freien und totalen Plasmatryptophankonzentration vergesellschaftet ist.

Die neutrale Aminosäure TRP ist zu etwa 95% an Plasmaproteine gebunden, wobei nur die ungebundene TRP-Fraktion mit dem TRP-Gehalt im Gehirn korreliert. Mit den übrigen verzweigt-kettigen Aminosäuren Valin, Leucin, Isoleucin, Tyrosin und Phenylalanin steht TRP hinsichtlich der Aufnahme ins Gehirn über das gleiche Transportsystem in Konkurrenz, wobei die Arbeiten von PEREZ-CRUET et al. 1974 (90) darauf hindeuten, daß das Verhältnis der jeweiligen Aminosäuren zueinander entscheidenden Einfluß auf die Passage des TRP durch die Blut-Hirn-Schranke auszuüben scheint. Zudem konnten UEBELHACK et al. 1996 (128) belegen, daß sowohl die mittlere TRP-Konzentration im Plasma als auch das mittlere Verhältnis von TRP zu den neutralen Aminosäuren im Plasma (Leucin, Isoleucin und Valin) bei Depressiven mit erniedrigter und normaler 5-HT-Plasmakonzentration kleiner als bei Gesunden ist.

Da im Zuge der TD die Verfügbarkeit von TRP an dem o.a. Transportsystem abnimmt bei einer gleichzeitigen Konzentrationserhöhung der konkurrierenden Aminosäuren als Ausdruck der gesteigerten oralen Zufuhr, führt eine derartige kompetitive Hemmung zu einer Verminderung der über die Blut-Hirn-Schranke aufgenommenen TRP-Menge. Ein weiterer Wirkmechanismus ist dadurch charakterisiert, daß infolge hoher Dosen an zugeführten Aminosäuren die Leber dazu angeregt wird, vermehrt Proteine zu synthetisieren. Die Beziehung zwischen dem Neurotransmitter Serotonin und seinem Präkursor TRP ist im folgenden Schema hinsichtlich ihres biochemischen Stoffwechselweges dargestellt (modifiziert nach PETRIDES 1996, 91 mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlages, Berlin).

Abbildung 1: Biosynthese und Abbau des Serotonins (modifiziert nach PETRIDES 1996, 91)



Die Reduktion des TRP-Gehalts im Gewebepool und im Plasma wird u.a. von GESSA et al. 1974 (39) mit der o.a. Art der Proteininduktion in Verbindung gebracht. Ein maximales Absinken der TRP-Plasmakonzentration kann ca. 5 Stunden nach Einnahme des TRP-freien Aminosäuregemisches, das Erreichen der Ausgangswerte nach insgesamt 24 Stunden erwartet werden. Es bleibt zudem anzumerken, daß die Kontrolldurchführung mittels TRP-Substitutionsdiät und anschließender Verabreichung eines Aminosäuregemisches zu einem Anstieg der Plasmakonzentration des TRP führt. Diese Intervention ist somit als ein aktives Placebo einzustufen, obwohl WELTZIN et al. 1994 (135) belegen konnten, daß ein Anstieg der serotonergen Aktivität im ZNS nicht zu erwarten ist.

1.4.2 Effekte und Chancen des Verfahrens

Den Patienten kann zwar kein Ausbleiben von unerwünschten Nebenwirkungen garantiert werden, doch ist deren Ausmaß als vergleichsweise leicht und reversibel einzustufen. Nach Einnahme des Aminosäuretrunkes kommt es bei einigen Patienten zu einem vorübergehenden Auftreten von gastrointestinalen Beschwerden, bestehend aus Diarrhoe, Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen. Vereinzelt wurde ferner über Mundtrockenheit, Müdigkeit und Konzentrationsstörungen berichtet.

Das eventuelle Wiederauftreten einer depressiven Symptomatik bedarf jedoch aufgrund legitimer ethischer Bedenken einer näheren Betrachtung, denn die weiterführenden Erkenntnisse aus den TD-Untersuchungen sind oftmals nur über ein Inkaufnehmen passagerer Befindlichkeitsverschlechterungen auf Seiten der Patienten bzw. Probanden zu erlangen gewesen. Ungeachtet dessen haben sich sowohl die Ethikkommissionen der jeweiligen Zentren als auch die Untersuchungsteilnehmer selbst nach Begutachtung der Studienprotokolle für eine positive Beurteilung über Durchführung und Zielsetzung der TD entschieden.

Die Auswirkungen der TD wurde bislang an gesunden Probanden, bei akut depressiven aber medikationsfreien Patienten, bei remittierten depressiven Patienten sowie bei Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen studiert. Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über eine Vielzahl bisher durchgeführter Studien.

Tabelle 3: TD bei weiteren psychiatrischen Erkrankungen (nach NEUMEISTER et al. 1997, 82)

Autor	Studiendesign	Diagnose	Fallzahl	Ergebnis nach TD
BARR et al. 1994, 9	Balanciertes Cross-Over, doppelblind, placebokontrolliert	Zwangsstörung, remittiert	15	Keine Exazerbation der Zwangssymptomatik
SALOMON et al. 1994, 106	s.o.	Störung der Impulskontrolle	14	Keine Zunahme des aggressiven Verhaltens
SMITH et al. 1986, 116	s.o.	s.o.	36	Nur bei zusätzlichem Alkoholeinfluß Zunahme des aggressiven Verhaltens
PIHL et al. 1987, 93	s.o.	Alkoholabhängigkeit	45	Keine Veränderung des Trinkverhaltens
SATEL et al. 1991, 109	s.o.	Kokainabhängigkeit	25	Abnahme des Kokain-Cravings
GODDARD et al. 1994, 40	s.o.	Panikstörung	8	Kein Auftreten von Panikattacken
WELTZIN et al. 1995, 136	s.o.	Bulimie	10	Zunahme der Depression und der Kalorienzufuhr
OLDMAN et al. 1995, 87	s.o., zusätzlich eine gesunde Kontrollgruppe	s.o.	20	Keine signifikanten Effekte auf Stimmung, Appetit und Nahrungszufuhr

Tabelle 4: TD bei remittierten Depressiven (erweitert nach NEUMEISTER et al. 1997, 82)

Autor	Studiendesign	Diagnose	Fallzahl	Ergebnis nach TD
DELGADO et al. 1990, 27	Balanciertes Cross-Over, doppelblind, placebokontrolliert	Major Depression, remittiert nach Antidepressiva-Therapie	21	Exazerbation der depressiven Symptome
DELGADO et al. 1991, 28	s.o.	s.o.	46	Anzahl der depressiven Rückfälle bei Therapie mit SSRI höher als bei trizyklischen Antidepressiva
BENKELFAT et al. 1995, 14	s.o.	Bipolare affektive Störung, remittiert unter Lithium-Therapie	60	Kein Wiederauftreten der depressiven Symptome
LAM et al. 1996, 66	s.o.	Saisonal abhängige Depression (SAD), remittiert nach Lichttherapie	10	Wiederauftreten der depressiven Symptome mit maximaler Ausprägung nach 5 Stunden
NEUMEISTER et al. 1997, 80	s.o.	s.o.	12	Exazerbation des depressiven Syndroms mit maximaler Ausprägung nach 24 Stunden
MORENO et al. 1996, 75	s.o.	Major Depression, remittiert, medikationsfrei	29	Wiederauftreten depressiver Symptome und höheres Risiko dieser Patienten für spätere depressive Episoden
ÅBERG-WISTEDT et al. 1998, 2	s.o.	Major Depression, remittiert nach Citalopram	20	Wiederauftreten depressiver Symptome
NEUMEISTER et al. 1998, 84	s.o.	SAD in Remission	11	s.o.
NEUMEISTER et al. 1998, 85	s.o.	SAD, remittiert unter Lichttherapie	16	s.o.
CHARNEY et al. 1998, 22	s.o.	Major Depression, remittiert mit SSRI	36	s.o.

Tabelle 5: TD bei gesunden Probanden (nach NEUMEISTER et al. 1997, 82)

Autor	Studiendesign	Fallzahl	Ergebnis nach TD
BENKELFAT et al. 1994, 13	Balanciertes Cross-Over, doppelblind, placebokontrolliert	20	Nur bei positiver Familienanamnese Befindlichkeitsverschlechterung
YOUNG et al. 1985, 140	Parallel	36	Befindlichkeitsverschlechterung, Aufmerksamkeitsdefizit
SMITH et al. 1987, 117	s.o.	80	Umgebungsfaktoren beeinflussen Reaktion nicht
ABBOT et al. 1992, 1	s.o.	60	Keine Änderung der Befindlichkeit

Tabelle 6: TD bei unbehandelten Depressiven (nach NEUMEISTER et al. 1997, 82)

Autor	Studiendesign	Diagnose	Fallzahl	Ergebnis nach TD
NEUMEISTER et al. 1997, 81	Balanciertes Cross-Over, doppelblind, placebokontrolliert	Saisonal abhängige Depression	11	Keine Verschlechterung der Depressivität
DELGADO et al. 1994, 29	s.o.	Major Depression	43	Keine Änderung der Stimmung am Tag der TD, bimodale Veränderungen am Tag danach

Inwieweit die TD bezüglich ihrer klinischen Relevanz charakterisiert werden kann, ob sich z.B. nach einer TD zuverlässige Prädiktionen hinsichtlich des Ansprechens auf antidepressive Behandlungsverfahren treffen lassen, kann zwar gegenwärtig noch nicht definitiv beurteilt werden, jedoch haben einfache Handhabbarkeit, schnelles Erzielen der zu untersuchenden Effekte bei vergleichsweise geringgradigen Nebenwirkungen mit dazu beigetragen, die TD als eine Methode zu etablieren, um die Beteiligung des serotonergen Transmittersystems sowohl an der Entstehung psychiatrischer Erkrankungen, wie insbesondere der Depression, als auch an deren Therapieformen untersuchen zu können.

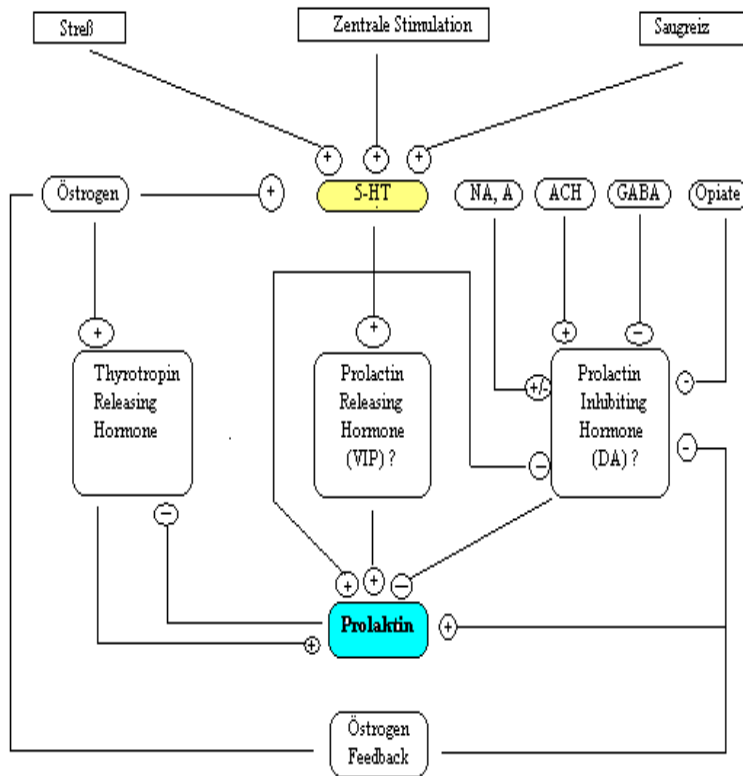
Auswirkungen der TD auf hormonelle Parameter, deren Regulierung mit dem Serotonin vergesellschaftet ist und denen im Rahmen der biologischen Depressionsforschung ein hoher Stellenwert zuteil wird, sollen im weiteren Verlauf dieser Arbeit intensiver beleuchtet werden.

1.5 Grundlagen hormoneller Regelkreise

1.5.1 Prolaktin

Die wesentlichen auf die Ausschüttung von Prolaktin einwirkenden Faktoren sind in dem folgenden Schema zusammengestellt (modifiziert nach BROWN 1994 (18) mit freundlicher Genehmigung der Cambridge University Press, Cambridge).

Abbildung 2: Einflußgrößen auf das Prolaktin (modifiziert nach BROWN 1994, 18)



Legende :	5-HT.....Serotonin
A.....	Adrenalin
ACH.....	Acetylcholin
DA.....	Dopamin
GABA.....	Gamma-Amino-Buttersäure
NA.....	Noradrenalin
VIP.....	Vasoaktives Intestinales Polypeptid
—(+)	Stimulation der Sekretion von
—(-)	Hemmung der Sekretion von

Prolaktin (PRL) ist mit seiner Einzelpolypeptidkette aus 199 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 23000 Dalton als großes globuläres Protein einzustufen. Die Referenzwerte für den Plasmaspiegel bewegen sich beim PRL in dem nachstehend angeführten Rahmen.

Tabelle 7: Normbereiche des PRL im Plasma (nach LÖFFLER 1989, 69)

Frauen	150 - 650 mU / l ≙ 6,5 – 28 ng / ml
Männer	100 – 500 mU / l ≙ 4,3 – 22 ng / ml

Eine der Hauptwirkungen des PRL besteht in der Stimulation der Milchsynthese der Frau und Ausbildung der Östrogen-Rezeptoren. Ein balancierter PRL-Spiegel ist zudem essentiell für eine intakte Fertilität, denn sowohl Hyper- als auch Hypoprolaktinämien führen zur Beeinträchtigung der Reproduktionsfähigkeit. Im Rahmen der biologischen Depressionsforschung wurde dem PRL wegen seiner partiellen Beeinflussung durch serotonerge Mechanismen zunehmende Aufmerksamkeit zuteil. So konnten LAAKMANN et al. 1984 (64) nachweisen, daß antidepressiv wirkende Substanzen mit einer starken Serotonin-Wiederaufnahmehemmung wie Clomipramin zu einer PRL-Stimulation führen.

1.5.2 Cortisol

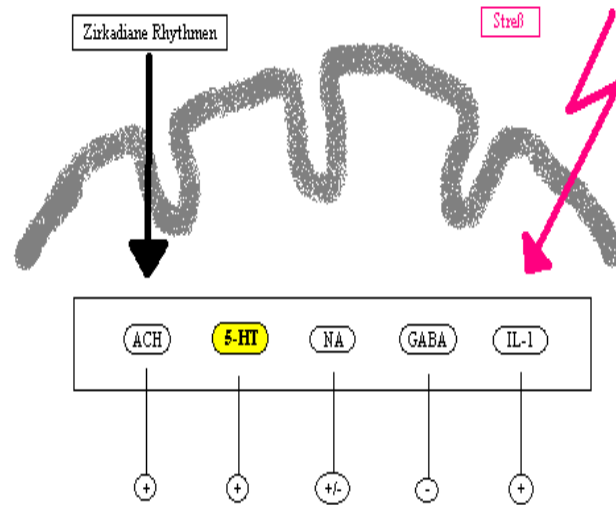
Beim Cortisol handelt es sich um ein Glukokortikoid, das in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde (NNR) aus Cholesterin produziert wird. Da es beträchtliche physiologische Schwankungen im Sinne einer Tag-Nacht-Rhythmik zu beachten gilt, sind nachfolgend die jeweiligen Normwerte aufgeführt.

Tabelle 8: Normbereiche des Cortisols im Plasma (nach JAUCK & SPITZAUER 1988, 52)

Morgens	5-20µg / dl \cong 140-550 nmol / l
Nachts	0- 8µg / dl \cong 0-220 nmol / l

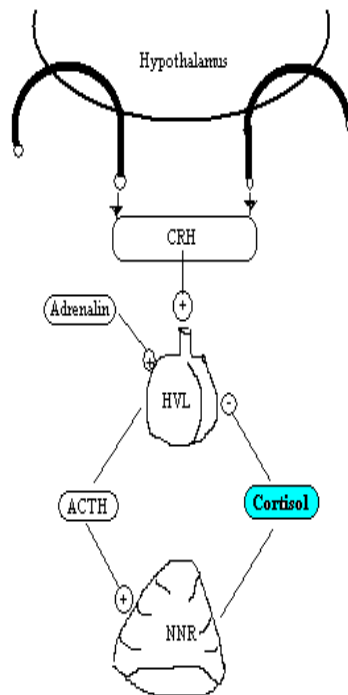
Ein Überblick über die verschiedenen Einflußgrößen auf das Cortisol findet sich in der folgenden Graphik (modifiziert nach REICHLIN 1992, 99, mit freundlicher Genehmigung der W.B. Saunders Company, Philadelphia).

Abbildung 3: Sekretion des Cortisols (modifiziert nach REICHLIN 1992, 99)



Legende :

- 5-HT...Serotonin
- ACH...Acetylcholin
- ACTH...Adrenocorticotropes Hormon
- CRH...Corticotropin-Releasing-Hormon
- GABA...Gamma-Amino-Buttersäure
- HVL...Hypophysenvorderlappen
- IL-1...Interleukin-1
- NA...Noradrenalin
- NNR...Nebennierenrinde
- ⊕...Stimulation von
- ⊖...Hemmung von



Im Plasma ist Cortisol zu 90% an das Trägerprotein Transcortin gebunden, wobei jedoch nur die ungebundene Fraktion hormonell wirksam ist. Vom mannigfaltigen Wirkungsspektrum des Cortisols, das über Bindung an einen intrazellulären Rezeptor, Transport in das Karyoplasma und dortige Induzierung der mRNA(Messenger-Ribonukleinsäure)-Synthese aktiv wird, sind einige biologische Effekte nachfolgend aufgelistet (nach AMMON 1995, 5).

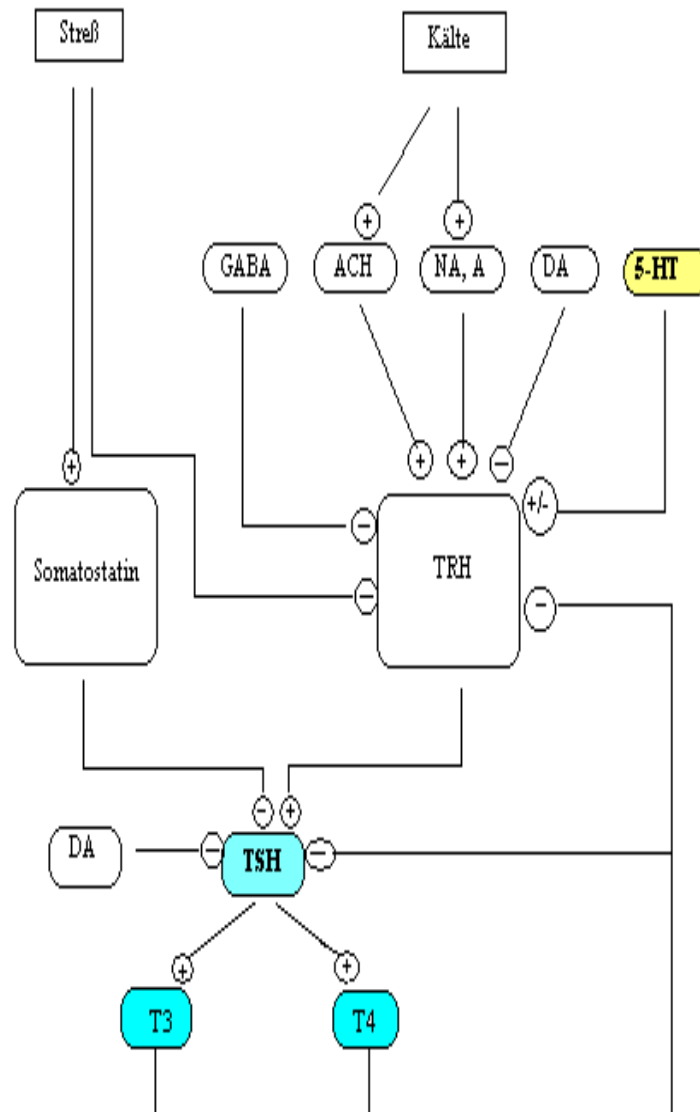
- kataboler Einfluß auf den Proteinstoffwechsel
 - Steigerung der Lipolyse
 - Stimulation der Glukoneogenese , Erhöhung des Blutzuckerspiegels
 - entzündungshemmend und immunsuppressiv
 - mineralkortikoide Wirkung auf den Elektrolythaushalt
 - erhöhte Empfindlichkeit der glatten Gefäßmuskulatur auf die vasokonstriktorische Wirkung der Katecholamine
 - Erythrozyten- und Thrombozytenzahl im Blut erhöht
 - Leukopenie
 - Steigerung der Erregbarkeit des ZNS
 - Senkung der Krampfschwelle für elektrische Reize
-

1.5.3 Thyreotropin und Schilddrüsenhormone

Die Hormone Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) werden in der Schilddrüse aus Jod, das dem Organismus mit der Nahrung zugeführt werden muß, und der Aminosäure Tyrosin synthetisiert. Über die Vorstufen Monojodtyrosin und Dijodtyrosin entstehen durch Kopplung Thyroxin und Trijodthyronin. Sie werden im Kolloid der Schilddrüse an Thyreoglobulin gebunden.

Die Synthese der Schilddrüsenhormone unterliegt einem Regelkreis, der im folgenden Schaubild vereinfacht dargestellt ist (modifiziert nach BROWN 1994, 19, mit freundlicher Genehmigung der Cambridge University Press, Cambridge).

Abbildung 4: Einflußgrößen auf Schilddrüsenhormone (modifiziert nach BROWN 1994, 19)



Legende :	
5-HT Serotonin
A Adrenalin
ACH Acetylcholin
DA Dopamin
GABA Gamma-Amino-Buttersäure
NA Noradrenalin
T3 Trijodthyronin
T4 Thyroxin
TRH Thyreotropin Releasing Hormone
TSH Thyreoideastimulierendes Hormon

Bei Bedarf erfolgt die Sezernierung ins Blut nach Abspaltung von Thyreoglobulin mittels Thyreotropin (synonym: thyreoideastimulierendes Hormon, TSH), welches über Stimulation des Adenylatzyklase–cAMP(zyklisches Adenosinmonophosphat)–Systems, Freisetzung von Kalzium und anschließende Aktivierung von Proteasen und Peptidasen wirkt, die T3 bzw. T4 abtrennen. Darüberhinaus steigert TSH in der Schilddrüse die Aufnahme von Jodid, die Oxidation von Jodid zu Jod sowie die Proliferation und Durchblutung des Follikel epithels. Der Normbereich für TSH im Serum ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 9: Normbereich des Serum-TSH (nach GAIN 1994, 37)

TSH	0,3 – 3,5 μ IU / ml
-----	-------------------------

Erniedrigte basale TSH–Werte und nicht ausreichende Stimulierbarkeit im Thyreotropin Releasing Hormone (TRH) -Test finden sich einerseits bei verschiedenen Krankheitsbildern, zu denen neben der endogenen Depression auch schwere konsumierende Erkrankungen, terminale Niereninsuffizienz, dekompensierte Leberzirrhose gehören, andererseits auch nach Verabreichung diverser Pharmaka, wie z.B. des TRH-Antagonisten Dopamin. Lithium hingegen hemmt die Hydrolyse des Thyreoglobulins und führt somit über eine hypothyreote Regelkreisstörung zu einem TSH-Anstieg.

Die TSH-Sekretion erfolgt in einem zirkadian pulsatilen Muster zwar mit gleicher Tages- und Nachtpulsfrequenz, jedoch gekennzeichnet durch sowohl höhere Pulsamplituden in der Nacht als auch ausgeprägtere Peak-Sekretionswerte in der initialen Schlafphase (UTIGER 1995, 129). Für T3 und T4 finden sich hingegen keine derartig zirkadianen Variationen.

Der Transport dieser beiden Hormone im Blut erfolgt zu 99,9% an Trägerproteinen gebunden. Dazu zählen thyroxinbindendes Globulin (TBG), thyroxinbindendes Präalbumin (TBPA) und thyroxinbindendes Albumin (TBA). Von T4 liegen aufgrund seiner höheren Affinität zu den Transportproteinen nur 0,03% in freier Form im Plasma vor, von T3 hingegen 0,3%. Nur der freie, ungebundene Teil ist hormonell aktiv. Wesentliche Wirkungen der Schilddrüsenhormone auf den Organismus sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 10: Biologische Effekte von T3 und T4 (nach AMMON 1995, 6)

Stoffwechsel

- Steigerung des oxidativen Stoffwechsels des Gesamtorganismus bzw. der einzelnen Organe
- Erhöhung der Sauerstoffaufnahme
- Steigerung des Proteinumsatzes
- Blutzuckeranstieg
- Senkung des Blutcholesterinspiegels
- Steigerung des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels
- Steigerung des Wachstums, der körperlichen und geistigen Reife

Nervensystem

- Beschleunigung von Denkprozessen
- Unruhe
- Verkürzung der Reflexzeiten
- Synergismus zur Wirkung der Katecholamine

Herz / Kreislauf

- Steigerung von Frequenz, Kontraktionskraft und Minutenvolumen
 - Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes
-

Ein Großteil von T4 wird in der Peripherie zum wirksameren T3 umgewandelt. Die Serumkonzentrationen für T3 bzw. T4 sollten sich dabei in den jeweiligen Normbereichen bewegen, die nachfolgend aufgelistet sind.

Tabelle 11: Referenzbereiche von T3 bzw. T4 (nach JAUCK & SPITZAUER 1988, 52)

T3 Normalbereich	0,8 – 1,8 ng / ml \equiv 1,2 - 2,8 nmol / l
T3 Grenzbereich	0,6 – 2,5 ng / ml \equiv 0,9 - 3,9 nmol / l
T4 Normalbereich	5 - 12 μ g / dl \equiv 64,4 - 154,4 nmol / l

Der Abbau der Schilddrüsenhormone erfolgt zum einen in der Leber durch Glukoronisierung sowie zum anderen über Ausscheidung der Endmetaboliten im Harn.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenauswahl und Gruppeneinteilung

30 Patienten, die die im Kapitel 1.2.1. bereits erwähnten DSM-IV-Kriterien für das Vorhandensein einer depressiven Episode erfüllten und zwischen April 1995 und Februar 1996 in die Universitätsklinik für Allgemeine Psychiatrie des Allgemeinen Krankenhauses der Universität Wien aufgenommen wurden, unterzogen sich einer Nacht lang einem totalen Schlafentzug (SE) als Bestandteil ihrer antidepressiven Therapie.

Tabelle 12: Geschlechter- und Altersverteilung der Ursprungsgruppe (Anzahl N=30)

Anzahl der Männer	Anzahl der Frauen	Alter in Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung [SD])
6	24	42,6 \pm 15,4

Die 22 Patienten, die am Tag nach dem SE mit einer Besserung der depressiven Symptomatik reagierten und somit als Responder bezüglich des SE einzustufen waren, fanden als Ausgangsgruppe Eingang in die Studie. Sowohl unipolare (MDD, Major Depressive Disorder) als auch depressive Episoden einer bipolar affektiven Störung (BD, Bipolar Disorder) wurden in die Untersuchung eingeschlossen.

Die Studie bediente sich eines balancierten, doppelblind kontrollierten Parallelgruppendesigns. Bei der einen Untersuchungsgruppe wurde die eigentliche Tryptophan-Depletion durchgeführt (TD-Gruppe), wohingegen der Kontrollgruppe (SHAM-Gruppe, englisch „sham“: vortäuschen) zum Aminosäuretrunk zusätzlich Tryptophan verabreicht wurde. Die folgenden Graphiken sollen einen Überblick demographischer und klinischer Charakteristika der SE-Responder vermitteln.

Abbildung 5: Geschlechterverteilung in der TD- bzw. SHAM-Gruppe

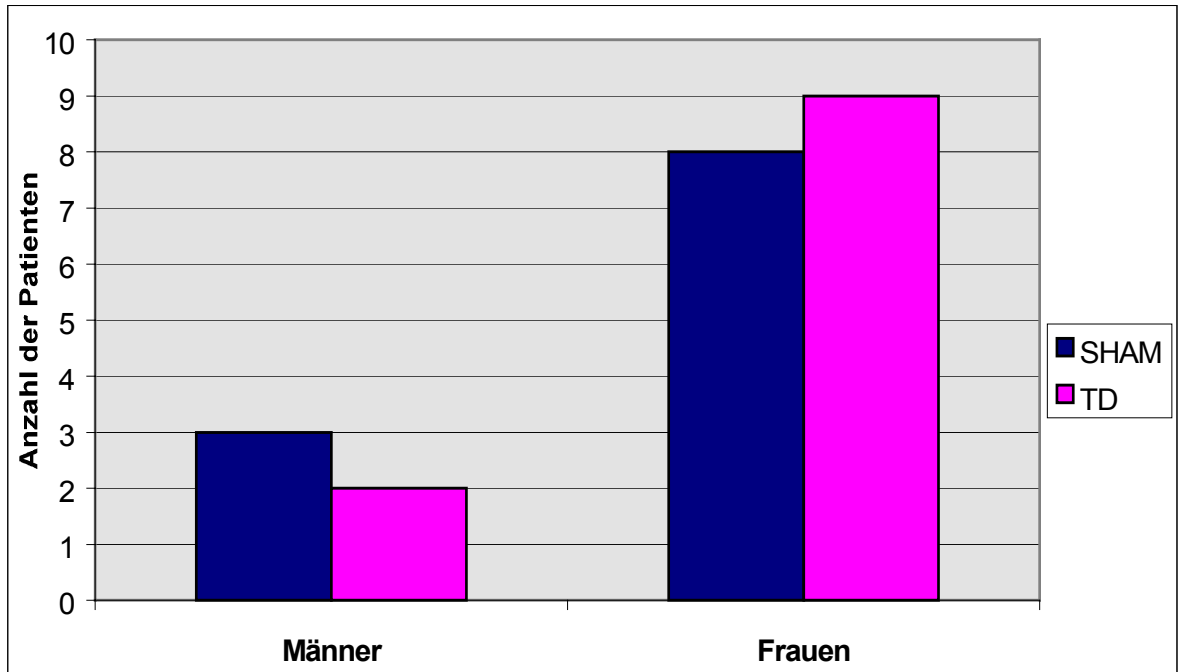
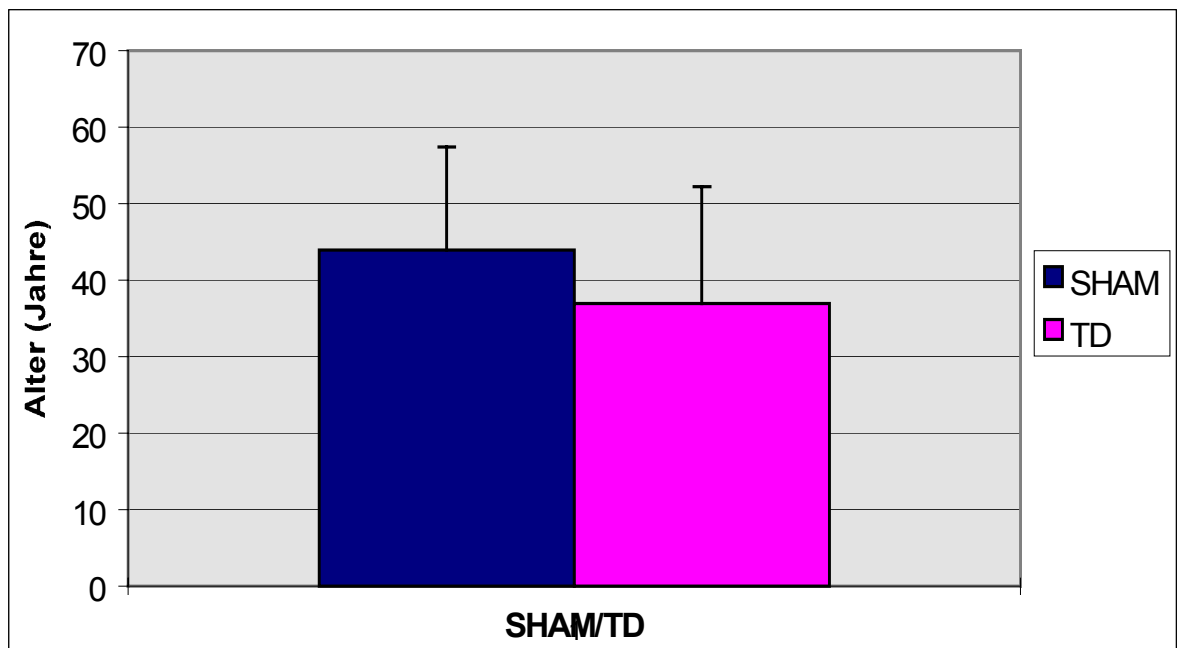
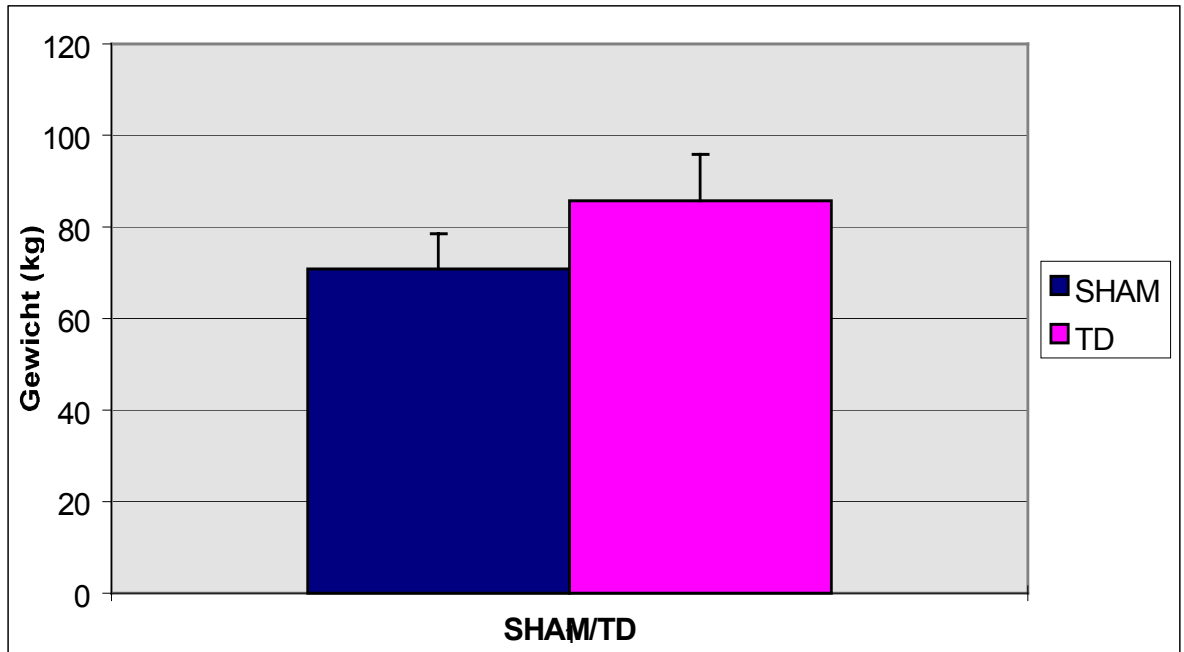


Abbildung 6: Lebensalter in der TD- bzw. SHAM-Gruppe (Mittelwert +SD)



Der t-Test (unpaired) für die Mittelwertgleichheit hinsichtlich des Lebensalters unter Annahme zweiseitiger Wahrscheinlichkeit ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,291$; $T=-1,084$; $df=20$) zwischen den Gruppen.

Abbildung 7: Gewicht in der TD- bzw. SHAM-Gruppe (Mittelwert + SD)



Der t-Test (unpaired) für die Mittelwertgleichheit hinsichtlich des Gewichts unter Annahme zweiseitiger Wahrscheinlichkeit ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,278$; $T=-1,123$; $df=16$) zwischen den Gruppen.

Abbildung 8: Depressionsform (MDD/BD) in der TD- bzw. SHAM-Gruppe

(MDD: Major Depressive Disorder ; BP: Bipolar Disorder)

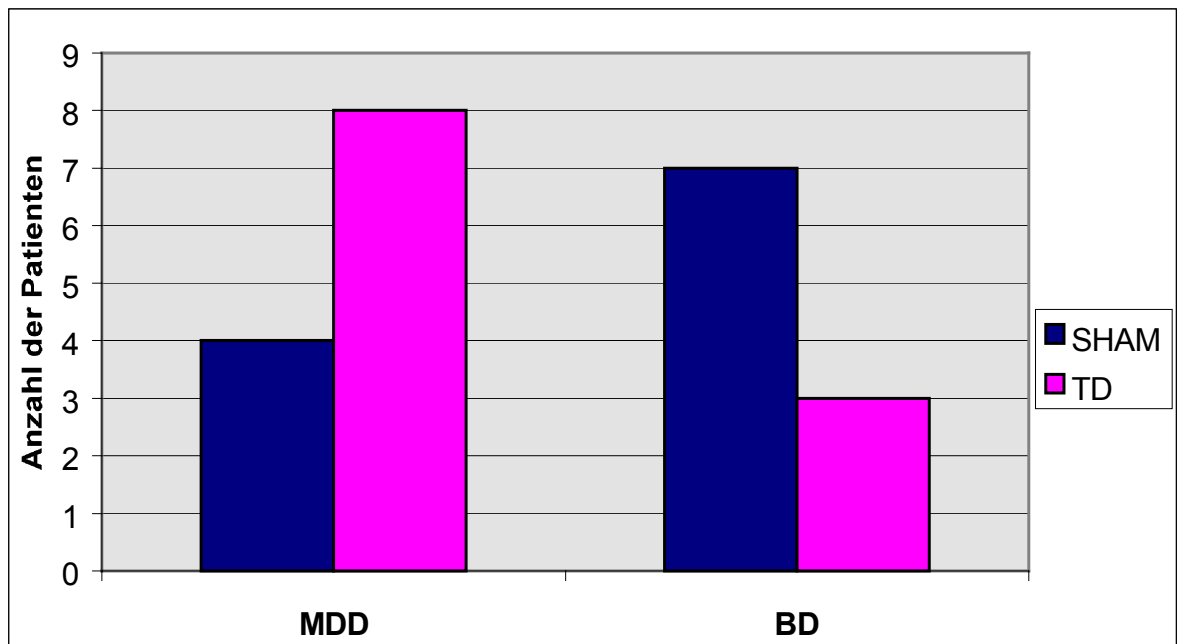
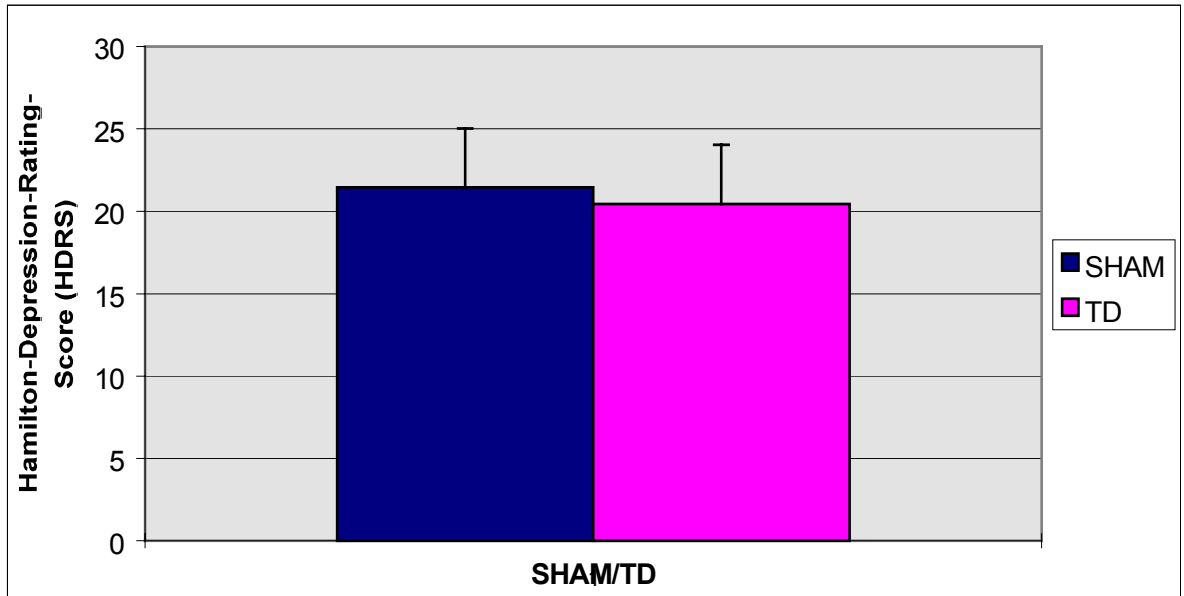
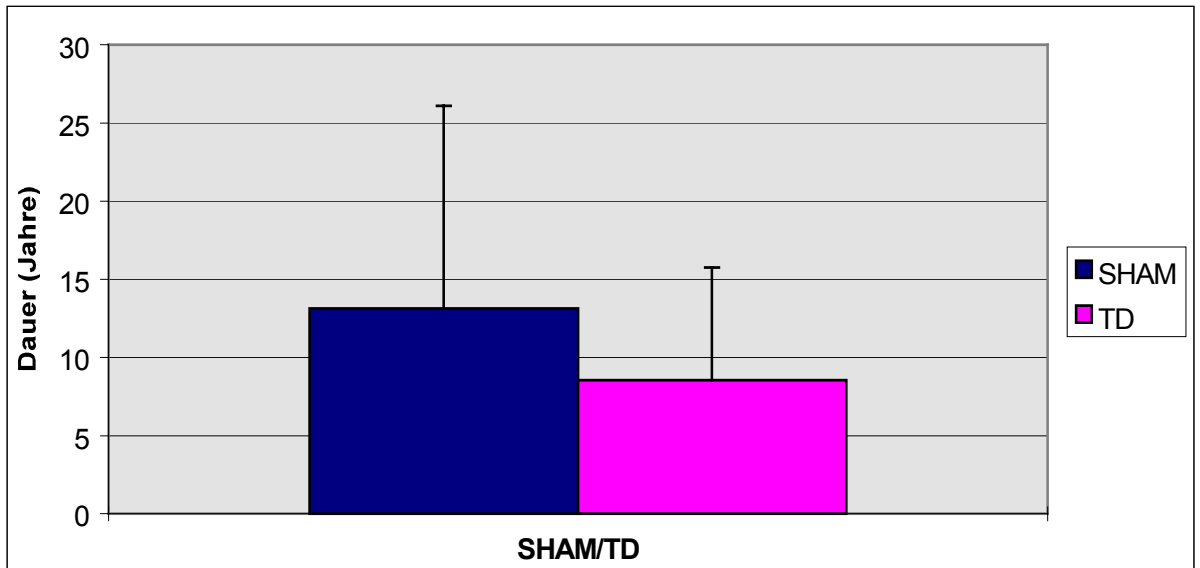


Abbildung 9: Ausgangsdepressivität in der TD- bzw. SHAM-Gruppe (Mittelwert + SD)



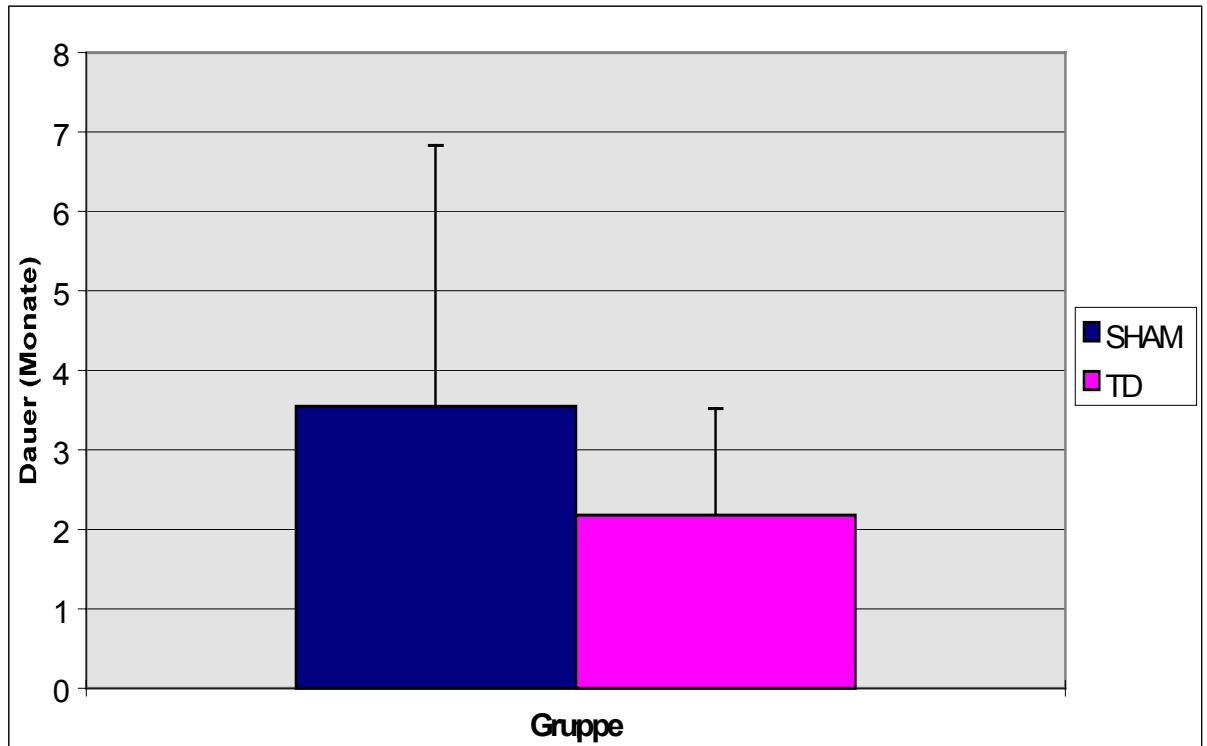
Der t-Test (unpaired) für die Mittelwertgleichheit hinsichtlich der Ausgangsdepressivität unter Annahme zweiseitiger Wahrscheinlichkeit ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,543$; $T=0,619$; $df=20$) zwischen den Gruppen.

Abbildung 10: Dauer der Krankheit in der TD- bzw. SHAM-Gruppe (Mittelwert + SD)



Der t-test (unpaired) für die Mittelwertgleichheit hinsichtlich der Dauer der Erkrankung unter Annahme zweiseitiger Wahrscheinlichkeit ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,339$; $T=0,979$; $df=20$) zwischen den Gruppen.

Abbildung 11: Dauer der jetzigen depressiven Phase (Mittelwert +_SD)



Der t-Test (unpaired) für die Mittelwertgleichheit hinsichtlich der Dauer der jetzigen depressiven Phase unter Annahme zweiseitiger Wahrscheinlichkeit ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,237$; $T=-1,218$; $df=20$) zwischen den Gruppen.

Um mögliche Störfaktoren im Hinblick auf eventuelle Unregelmäßigkeiten des Hormonhaushaltes bereits im Vorfeld herauszufiltern, wurde bei allen prämenopausalen Untersuchungsteilnehmerinnen ein Schwangerschaftstest vorgenommen, der durchweg negativ ausfiel. Vor Beginn der Studie untersuchte Blut- und Urinproben brachten ebenso wie das Elektrokardiogramm (EKG) und die körperliche Untersuchung keinerlei pathologische Befunde.

Über Untersuchungsablauf, mögliche Nebenwirkungen und Zielsetzung der Studie gab ein Informationsbogen Auskunft, zu dem jeder Teilnehmer Kenntnisnahme und Einverständnis mit seiner Unterschrift bestätigt hat. Die Ethikkommission der Universität Wien billigte gleichfalls Ziel und Methodik der Studie.

2.2 Kriterien zur Medikation

Die folgende Tabelle bietet eine Auflistung der vorangegangenen Medikation der Patienten in der TD- bzw. SHAM-Gruppe.

Tabelle 13: Medikamentöse Vorbehandlung der TD- bzw. SHAM-Gruppe

Patient Nr.	Name des Medikaments	Tagesdosis in mg	Medikationsfreie Tage (bzw. drug-naive)
<u>TD</u>			
01	Clomipramin	100	180
02	drug-naive	-	-
03	drug-naive	-	-
04	Amitryptilin	150	14
05	Doxepin	100	10
06	drug-naive	-	-
07	Alprazolam	4	21
08	drug-naive	-	-
09	Alprazolam	2	21
10	drug-naive	-	-
11	drug-naive	-	-
<u>SHAM</u>			
01	Amitryptilin	125	14
02	drug-naive	-	-
03	Doxepin	150	21
04	drug-naive	-	-
05	drug-naive	-	-
06	Clopentixol	25	28
07	Paroxetin	30	180
08	Citalopram	20	300
09	drug-naive	-	-
10	Amitryptilin	150	28
11	Propenthidyl	80	14

Um eventuell durch pharmakologische Interaktion bedingte Verzerrungen der Ergebnisse in Grenzen zu halten, waren sämtliche Teilnehmer entweder mindestens 7 Tage vor dem Untersuchungszeitraum medikationsfrei oder waren sogar noch nie vorher antidepressiv behandelt worden (drug-naive). Eine Wash-Out-Phase von 7 Tagen für antidepressive Psychopharmaka galt dabei bereits als ausreichend, wohingegen mit Fluoxetin behandelte Patienten mindestens 28 Tage medikationsfrei zu sein hatten. Gestattet wurde jedoch die Einnahme von jedweder internistischen Begleitmedikation sowie bei Bedarf maximal 10 mg Lorazepam pro Tag.

2.3 Durchführung des Schlafentzuges (SE)

Bei allen Patienten wurde ein totaler SE mit einer Wachperiode von 39 Stunden durchgeführt. Um 07.00 Uhr des Ausgangstages (D1) wurden sie geweckt und nahmen darauf an den Aktivitäten des Stationsablaufes teil. Ab 20.00 Uhr begleitete dann eine Betreuungsperson, die sich entweder aus dem Stationsteam oder aus den Reihen der Medizinstudenten rekrutierte, die Patienten durch die Nacht. Deren Aufgabe bestand zum einen darin, das Einschlafen oder Einnicken der Patienten zu verhindern und somit eine gute Compliance zu gewährleisten, zum anderen aber auch, um das physische und psychische Befinden des Untersuchungsteilnehmers auf eventuelle Nebenwirkungen des SE hin zu überwachen. Als positive Response auf den SE galt dabei eine Senkung des Wertes im Hamilton-Depression-Rating-Score (HDRS) um mindestens 40 % um 08.30 Uhr an D2 verglichen mit dem Baseline-Score um 08.30 Uhr an D1.

Ab 07.00 Uhr am Tage nach der SE-Nacht (D2) nahmen die Patienten wieder am üblichen Stationsalltag teil, ohne daß ihnen das Nachholen des entzogenen Nachtschlafes durch ein Einnicken tagsüber gestattet war, und durften erst ab 22.00 Uhr desselben Tages zu Bett gehen.

Am Morgen des Tages nach dieser ersten wieder durchschlafenen Nacht (D3) war die Untersuchung mit der Abnahme der letzten Blutprobe und dem Rating der Depressivität beendet, woraufhin alle Patienten ihre individuelle Dosis an dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Paroxetin erhielten. Eine Übersicht über die Organisation des SE im Verbund mit der Tryptophan-Depletion (TD) gibt das folgende Schema.

D1 08.30 UhrBlutentnahme, HDRS-Rating,
.....TRP-arme Diät bzw. SHAM-Version

SCHLAFENTZUG

D2 08.30 UhrBlutentnahme, HDRS-Rating
..... 08.45 UhrEinnahme von Methionin, Cystein, Arginin
..... 09.00 UhrEinnahme des Aminosäuretrunkes
..... 14.00 UhrBlutentnahme, HDRS-Rating
..... 16.00 UhrBlutentnahme, HDRS-Rating

D3 08.30 UhrBlutentnahme, HDRS-Rating

2.4 Durchführung der Tryptophan-Depletion (TD)

Bis zur ersten Blutentnahme an D1 mußten alle Patienten zunächst nüchtern bleiben. Im weiteren Verlauf von D1 erhielten die Untersuchungsteilnehmer dann eine spezielle TRP-arme Diät, die auf der einen Seite sowohl einen ausreichenden Proteingehalt (48g / Tag) aufzuweisen als auch eine angemessene Energiezufuhr mit 10.500 Joule / Tag bereitzustellen hatte, auf der anderen Seite jedoch nur ein Minimum an TRP mit 160 mg / Tag vorsah.

Diese TRP-arme Diät nahmen die Patienten an den regelmäßigen Stationsmahlzeiten (Frühstück, Mittagessen und Abendbrot) zu sich, an denen zusätzlich je zwei Kapseln ausgegeben wurden, die bei der SHAM-Gruppe jeweils 500 mg TRP bzw. bei der TD-Gruppe Placebo enthielten. An D2 erfolgte um 09.00 Uhr die Indigestion des Aminosäure- (AS-) Trunkes, der in der TD-Version keinerlei TRP enthielt, für die SHAM-Gruppe hingegen mit 2,3 g TRP angereichert wurde.

Wegen des äußerst unangenehmen Geschmacks von Methionin, Cystein und Arginin verabreichte man diese AS in Kapselform bereits 15 Minuten vor der Indigestion des AS-Trunkes, der die übrigen AS in 300 ml Wasser gelöst enthielt und durch Beimischung eines Schokoladensirups geschmacklich verbessert wurde, um die Gefahr eines eventuellen Erbrechens zu minimieren.

Während des Untersuchungszeitraumes von D1 08.00 Uhr bis D2 16.00 Uhr war es den Teilnehmern untersagt, zusätzliche Nahrung zu sich nehmen, insbesondere keine Milch oder Milchprodukte. Uneingeschränkt gestattet war jedoch die Flüssigkeitszufuhr in Form von Mineralwasser. Ab D2 16.00 Uhr wurden die Patienten dann von dem o.a. Diätreglement entbunden. Eine Übersicht über die Zusammensetzung des AS-Trunkes gibt die folgende Tabelle.

Tabelle 14: Zusammensetzung des AS-Trunkes

Aminosäure	Menge in g
L-Alanin	5,5
L-Arginin	4,9
L-Cystein	2,7
Glycin	3,2
L-Isoleucin	8,0
L-Leucin	13,5
L-Lysin-monohydrochlorid	11,0
L-Methionin	3,0
L-Phenylalanin	5,7
L-Prolin	12,2
L-Serin	6,9
L-Threonin	6,9
L-Tyrosin	6,9
L-Valin	8,9
Zusätzlich für die SHAM-Gruppe :	
L-Tryptophan	2,3

2.5 Untersuchung hormoneller Parameter

Die Serumproben der Patienten wurden vom Verfasser im Labor der Psychiatrischen Universitätsklinik des Allgemeinen Krankenhauses der Universität Wien auf Prolaktin (PRL), Cortisol, Thyreotropin (TSH), Trijodthyronin (T3) sowie Thyroxin (T4) hin mit Hilfe des IMx-Analysegerätes der ABBOTT Laboratories, Diagnostics Division, ABBOTT Park, IL 60004-350, USA, untersucht.

Die IMx-Untersuchungsmethode für PRL, TSH und T3 beruht dabei auf der Technologie des Mikropartikel-Enzymimmunoassays (MEIA), dessen Reaktionsablauf für PRL hier im folgenden stellvertretend für TSH und T3 stichwortartig angegeben wird.

-
- Probennadel-/Elektrodeneinheit pipettiert Probe und anti-PRL-beschichtete Mikropartikel in die Inkubationskammer des Reaktionseinsatzes



- PRL bindet an anti-PRL-beschichtete Mikropartikel und bildet einen Antigen-Antikörper-Komplex (Ag-Ak-K)



- Mikropartikel binden irreversibel an Glasfibrermatrix



- Matrix wird mit Waschpuffer gespült, um ungebundenes Material zu entfernen



- Konjugat aus anti-PRL und alkalischer Phosphatase wird auf Matrix pipettiert und bindet mit dem Ag-Ak-K



- Matrix wird gewaschen, um ungebundenes Material zu entfernen



- 4-Methylumbelliferyl-Phosphat wird als Substrat der Matrix zugegeben



- Fluoreszierendes Produkt wird mit dem optischen System für MEIA gemessen
-

Das IMx-Verfahren für Cortisol und T4 folgt dem Prinzip des Fluoreszenzpolarisations-Immunoassays (FPIA), dessen Grundzüge am Beispiel des T4 die folgende Auflistung darlegt.

-
- Probennadel-/Elektrodeneinheit pipettiert Probe, Vorbehandlungslösung, T4-Antiserum (Antikörper) und Puffer in Vorverdünnungskammer des Probeneinsatzes
- ↓
- Vorbehandlungslösung entfernt T4 von den Bindungsstellen am Albumin, Präalbumin und thyroxin-bindenden Globulin (TBG)
- ↓
- Teil der Verdünnungsmischung wird zusammen mit Thyroxin-Fluorescein-Tracer in Küvette gegeben
- ↓
- Prüfsubstanz (T4) und der markierte Tracer konkurrieren um die Bindungsstellen der Antiköpermoleküle
- ↓
- Intensität des polarisierten fluoreszierenden Lichts wird mit dem optischen System für FPIA gemessen
-

Die Grenzen des Verfahrens sind sowohl durch die Empfindlichkeit, die als der Bereich definiert ist, der zwei Standardabweichungen über dem jeweiligen Kalibrator A (Konzentration 0,0 der Prüfsubstanz) liegt und somit den niedrigsten noch von Null unterscheidbaren Wert angibt, als auch durch die Richtigkeit, die sich als Korrelationskoeffizient aus dem Vergleich zwischen im Handel befindlichen Diagnostik-Kits anderer Hersteller und des IMx-Assays ergibt.

Tabelle 15: Empfindlichkeit und Richtigkeit des IMx-Assays

Hormon	Empfindlichkeit	Richtigkeit durch Korrelation
PRL	0,60 ng / ml	0,990
Cortisol	0,64µg / dl	0,976
TSH	0,02µIU/ml	0,990
T3	0,15 ng / ml	0,925
T4	1,00 µg / dl	0,947

2.6 Anwendung statistischer Verfahren

Zur ersten Aufarbeitung wurden die nach den Hormonanalysen gewonnenen Meßwerte vom Verfasser rechnergestützt in das Programm Excel in der Version 97 SR-I der Microsoft Corporation eingegeben.

Neben der Bestimmung der Mittelwerte und Standardabweichungen erfolgte auch eine erste graphische Darstellung der Untersuchungsergebnisse. Die weiterführenden Berechnungen wurden unter Anwendung der Computersoftware SPSS / PC+, Statistical Package for Social Sciences for IBM PC Inc., Chicago - IL, USA, durchgeführt.

Zur Beurteilung der Untersuchungsergebnisse bezüglich statistischer Signifikanz eines Zeit-, Gruppen- und Gruppen-Zeit-Effekts wurde eine ANOVA (Analysis of Variance) durchgeführt, die sich der SPSS-Anwendung „Meßwiederholungen für ein lineares Modell“ bediente. Als Zwischensubjektfaktor galt dabei die Gruppenvariable TD bzw. SHAM, für die Innersubjektfaktoren wurden die fünf Blutentnahmezeitpunkte (D1 08 Uhr; D2 08, 14, 16 Uhr; D3 08 Uhr) verwandt.

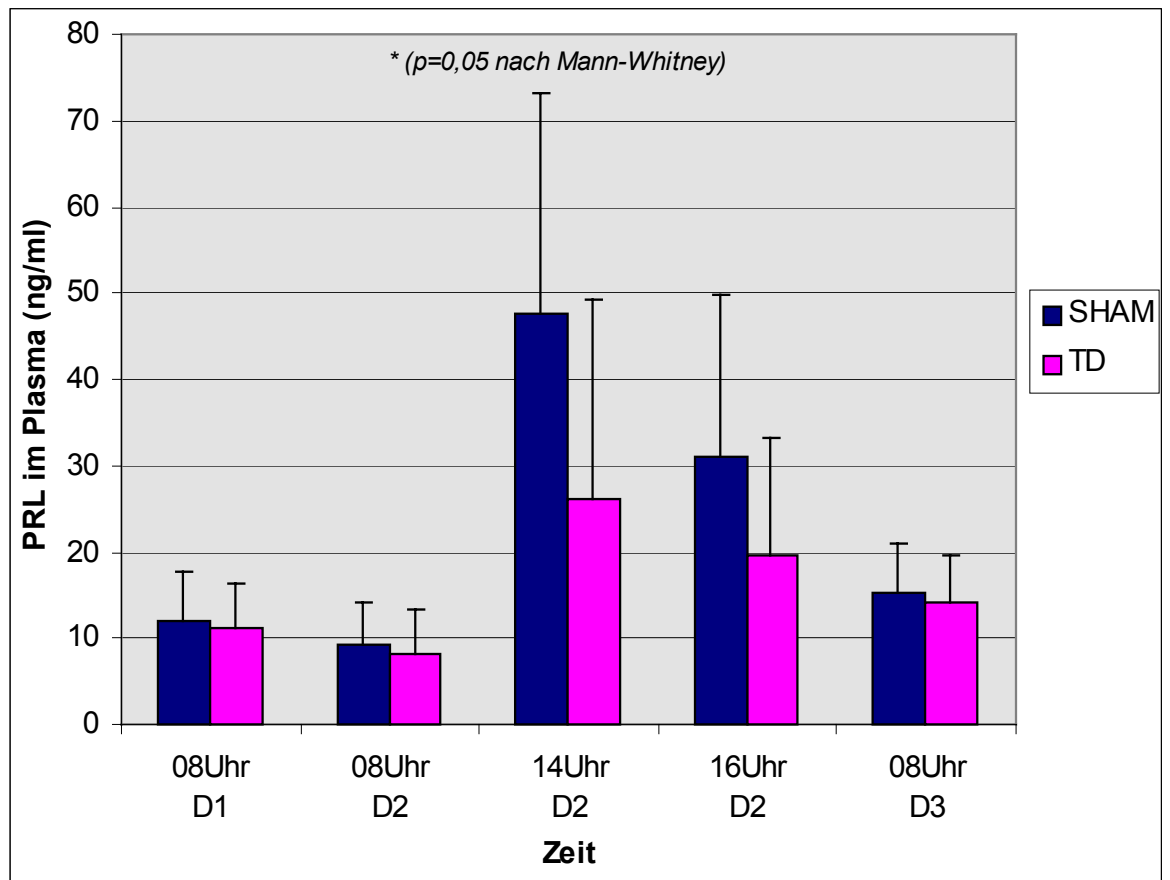
Das Signifikanzniveau war für alle Berechnungen unter Annahme zweiseitiger Wahrscheinlichkeit auf $p \leq 0,05$ festgelegt worden. Abweichungen von der Sphärizität sind über ϵ sowohl nach Greenhouse-Geisser als auch Huyn-Feldt korrigiert und mit in die angegebenen p-Werte integriert. Um Mittelwertvergleiche eines Blutentnahmezeitpunktes innerhalb und zwischen den Untersuchungsgruppen auf eine statistische Signifikanz hin beurteilen zu können, wurden t-Tests für verbundene bzw. unverbundene Stichproben sowie der Mann-Whitney-Test durchgeführt. Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests prüften auf Normalverteilung der Daten.

3 Ergebnisse

3.1 Prolaktin (PRL)

Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest weist die Meßreihen der TD- und SHAM-Gruppe als normalverteilt aus, zusätzlich läßt sich nach Baseline-Vergleich über t-Tests für unverbundene Stichproben eine gleiche Grundgesamtheit der Ausgangswerte an D1 08Uhr (Baseline) für die TD- und SHAM-Gruppe annehmen ($p=0,775$; $df=17$; $T=-0,291$). Diese wie auch alle weiteren angegebenen Werte verstehen sich sphäritätskorrigiert über ϵ nach Greenhouse-Geisser und Huyn-Feldt. Die folgende Abbildung soll den zeitlichen Verlauf der Plasmakonzentration des PRL der TD- bzw. SHAM-Gruppe veranschaulichen (*=*signifikanter Gruppenunterschied*).

Abbildung 12: PRL-Konzentration im Plasma (Mittelwert + Standardabweichung [SD])



Die ANOVA (Analysis of Variance) für Meßwiederholungen zeigte sowohl einen signifikanten Zeit-Effekt ($p<0,001$; $df=4$; $F=13,195$) als auch einen signifikanten Gruppen-Zeit-Effekt ($p=0,003$; $df=4$; $F=4,455$). Nach Testung der Zwischensubjekteffekte läßt sich zudem noch ein signifikanter Gruppen-Effekt zwischen TD- und SHAM-Verfahren ausmachen ($p=0,05$; $df=1$; $F=4,520$).

Die mittlere Plasmakonzentration von PRL der Patienten der TD-Gruppe sinkt im Zuge des SE von D1 08Uhr bis D2 08Uhr zunächst nicht signifikant ab ($p=0,125$; $df=8$; $T=-1,713$), um dann während des weiteren Verlaufes des Tages nach der durchwachten Nacht bis D2 14Uhr signifikant ($p=0,029$; $df=10$; $T=-2,539$) auf ein Maximum anzusteigen. Bis zum Untersuchungsende an D3 08Uhr fallen die Mittelwerte daraufhin kontinuierlich auf Baseline-Niveau zurück. Analog zum Kurvenverlauf der TD-Gruppe senkt sich der mittlere PRL-Spiegel der SHAM-Gruppe im Laufe der SE-Nacht von D1 08Uhr bis D2 08Uhr nicht signifikant ab ($p=0,121$; $df=9$; $T=1,715$), um dann ebenfalls bis D2 14Uhr signifikant ($p=0,001$; $df=9$; $T=-4,620$) auf ein Maximum anzusteigen. Über den weiteren Nachmittag einschließlich der darauffolgenden durchschlafenen Erholungsnacht fällt die mittlere Plasmakonzentration des PRL kontinuierlich wieder auf Baseline-Niveau zurück. Über

die gesamte SE-Nacht hin bis einschließlich D2 08Uhr sind keine signifikanten Differenzen bezüglich der PRL-Konzentration zwischen TD- und SHAM-Testing auszumachen ($p=0,601$; $df=19$; $T=0,531$).

Auch während des weiteren Untersuchungszeitraumes verhalten sich die Veränderungen der mittleren PRL-Werte beider Gruppen gleichsinnig zueinander, doch läßt sich am Tag nach dem SE an D2 14Uhr ein tendenzieller Unterschied zwischen dem Konzentrationsmaximum der SHAM-Gruppe und dem weitaus geringer ausfallenden Peak des PRL-Plasmaspiegels der TD-Gruppe aufzeigen ($p=0,070$; $df=19$; $T=-1,917$), der im Mann-Whitney-Test darüberhinaus signifikant ausfällt ($p=0,05$; $Z=-1,972$). Zwei Stunden später an D2 16Uhr ist der mittlere PRL-Spiegel der SHAM-Gruppe zwar ebenfalls höher verglichen mit dem der TD-Gruppe, doch läßt sich in dem Fall keine statistische Signifikanz belegen ($p=0,129$; $df=19$; $T=-1,917$).

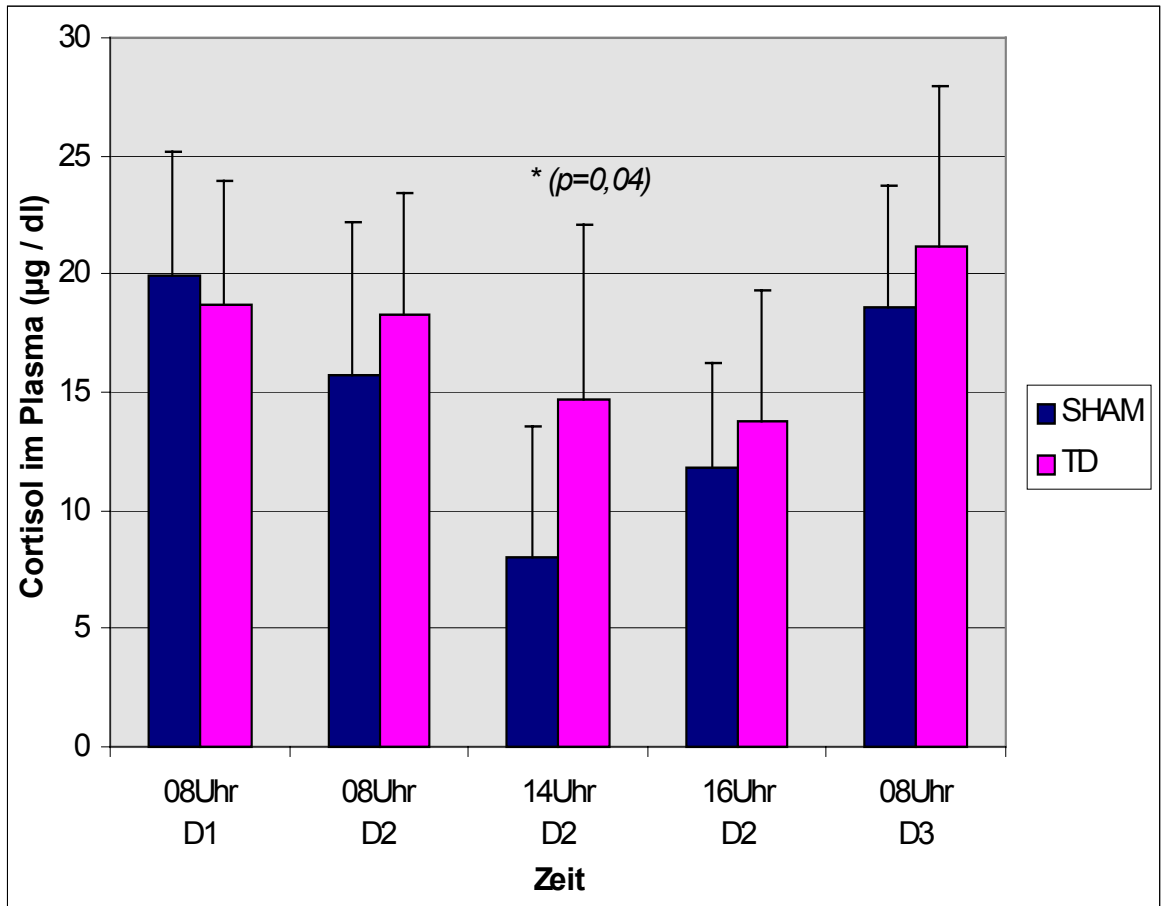
3.2 Cortisol

Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest wies die zu untersuchenden Meßreihen aus der TD- bzw. SHAM-Gruppe als normalverteilt auf, zusätzlich sind die Ausgangswerte an D1 08Uhr der TD- bzw. SHAM-Gruppe nach t-Tests für unverbundene Stichproben als der gleichen Grundgesamtheit zugehörig zu betrachten ($p=0,645$; $df=18$; $T=-0,469$). Die folgende Abbildung veranschaulicht den zeitlichen Verlauf des Cortisolspiegels im Plasma der Patienten der TD- bzw. SHAM-Gruppe (**=signifikanter Gruppenunterschied*). Als Innersubjekteffekt lassen sich sowohl ein statistisch signifikanter Zeit-Effekt ($p<0,001$; $df=4$; $F=14,652$) als auch ein nicht signifikanter Gruppen-Effekt ($p=0,171$; $df=1$; $F=2,118$) als Zwischensubjekteffekt bestimmen. Die Gruppen-Zeit-Interaktion verfehlte die Signifikanzschwelle von $p \leq 0,05$ nur knapp ($p=0,06$; $df=4$; $F=2,408$).

Der Cortisolspiegel im Plasma der Patienten aus der TD-Gruppe bleibt unter SE von D1 08Uhr zu D2 nahezu konstant ($p=0,989$; $df=9$; $T=0,014$), um dann bis D2 16Uhr kontinuierlich und signifikant abzusinken ($p=0,029$; $df=10$; $T=2,541$). Im Zuge der durchschlafenen Erholungsnacht kommt es dann bis D3 08Uhr wieder zu einem signifikanten Anstieg ($p=0,014$; $df=7$; $T=-3,254$), allerdings nicht signifikant höher als die Baseline ($p=0,168$; $df=6$; $T=-1,567$).

Die Cortisolwerte der Patienten in der SHAM-Gruppe erleben hingegen unter SE einen Abfall, der bereits D2 08Uhr mit einschließt, allerdings erst an D2 14Uhr signifikant ausfällt ($p=0,001$; $df=9$; $T=4,926$). Zu diesem Zeitpunkt haben die mittleren Cortisolwerte der SHAM-Gruppe bereits ihren Tiefpunkt erreicht im Gegensatz zur TD-Gruppe, deren Konzentrationsminimum diesbezüglich erst an D2 16Uhr besteht.

Abbildung 13: Cortisol-Konzentration im Plasma (Mittelwert + SD)

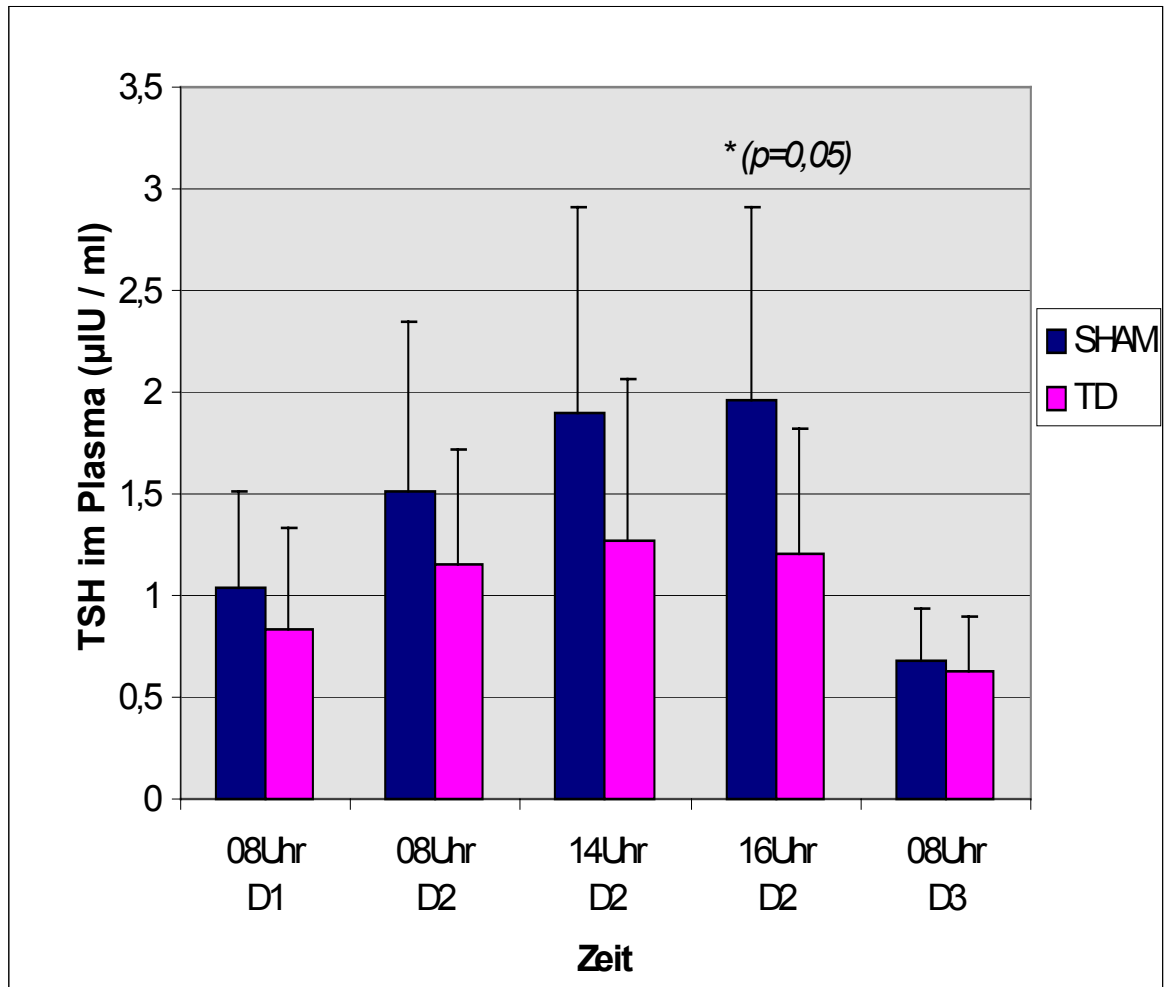


Bis zur letzten Blutentnahme an D3 08Uhr steigt das Cortisol bei SHAM-Testing wieder signifikant ($p < 0,001$; $df = 7$; $T = -6,477$) auf ein Niveau an, das nicht signifikant niedriger als die Baseline liegt ($p = 0,7$; $df = 7$; $T = 2,137$). Von D2 08Uhr an liegen sämtliche Konzentrationen des Cortisols in der TD-Gruppe über denen der SHAM-Gruppe, als statistisch signifikant ist jedoch lediglich der Unterschied an D2 14Uhr zu betrachten ($p = 0,041$; $df = 19$; $T = 2,194$ im t-Test für unabhängige Stichproben, bzw. $p = 0,014$; $Z = -2,465$ nach Mann-Whitney).

3.3 Thyroideastimulierendes Hormon (TSH)

Die Meßdaten der SHAM- und TD-Gruppe sind hinsichtlich der TSH-Konzentrationen nach dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest als normalverteilt zu betrachten, zudem lassen die Ausgangswerte der beiden Gruppen auf eine gemeinsame Grundgesamtheit schließen, da sich beim Baseline-Vergleich mittels t-Test für unverbundene Stichproben kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mittelwertgleichheit feststellen läßt ($p = 0,385$; $df = 18$; $T = -0,891$). Das folgende Diagramm veranschaulicht den zeitlichen Verlauf der Plasmakonzentration der TD- bzw. SHAM-Gruppe während des Untersuchungszeitraumes (*=signifikanter Gruppenunterschied).

Abbildungung 14: TSH-Konzentration im Plasma (Mittelwert + SD)



Nach Testung auf Innersubjekteffekte über eine ANOVA für Meßwiederholungen erweist sich der Zeit-Effekt als statistisch signifikant ($p < 0,001$; $df=4$; $F=13,530$), nicht hingegen die Gruppen-Zeit-Interaktion ($p=0,376$; $df=4$; $F=1,079$). Als Zwischensubjekteffekt verfehlt der Gruppen-Effekt gleichfalls die Signifikanzschwelle ($p=0,308$; $df=1$; $F=1,342$). Die TSH-Plasmakonzentration der TD-Gruppe steigt von D1 08Uhr im Zuge des SE innerhalb von 24 Stunden bis D2 08Uhr signifikant an ($p=0,031$; $df=9$; $T=-2,555$), um weitere 6 Stunden später an D2 14Uhr ein signifikantes Maximum verglichen mit dem Baseline-Wert zu erreichen ($p=0,015$; $df=8$; $T=3,099$). Über den weiteren Nachmittag fällt die Konzentration dann bis D2 16Uhr nur wenig ab, erreicht bis einschließlich D3 08Uhr durch einen signifikanten Abfall ($p=0,010$; $df=9$; $T=3,250$) allerdings nicht nur wieder das Niveau der Ausgangswerte, sondern unterschreitet dieses sogar noch geringgradig, indes ohne eine statistisch erbringbare Signifikanz ($p=0,100$; $df=8$; $T=1,860$). Der Anstieg der mittleren TSH-Konzentration während des ersten Untersuchungstages bis D2 08Uhr innerhalb der SHAM-Gruppe ist ebenfalls als statistisch signifikant einzustufen ($p=0,028$; $df=9$; $T=-2,615$).

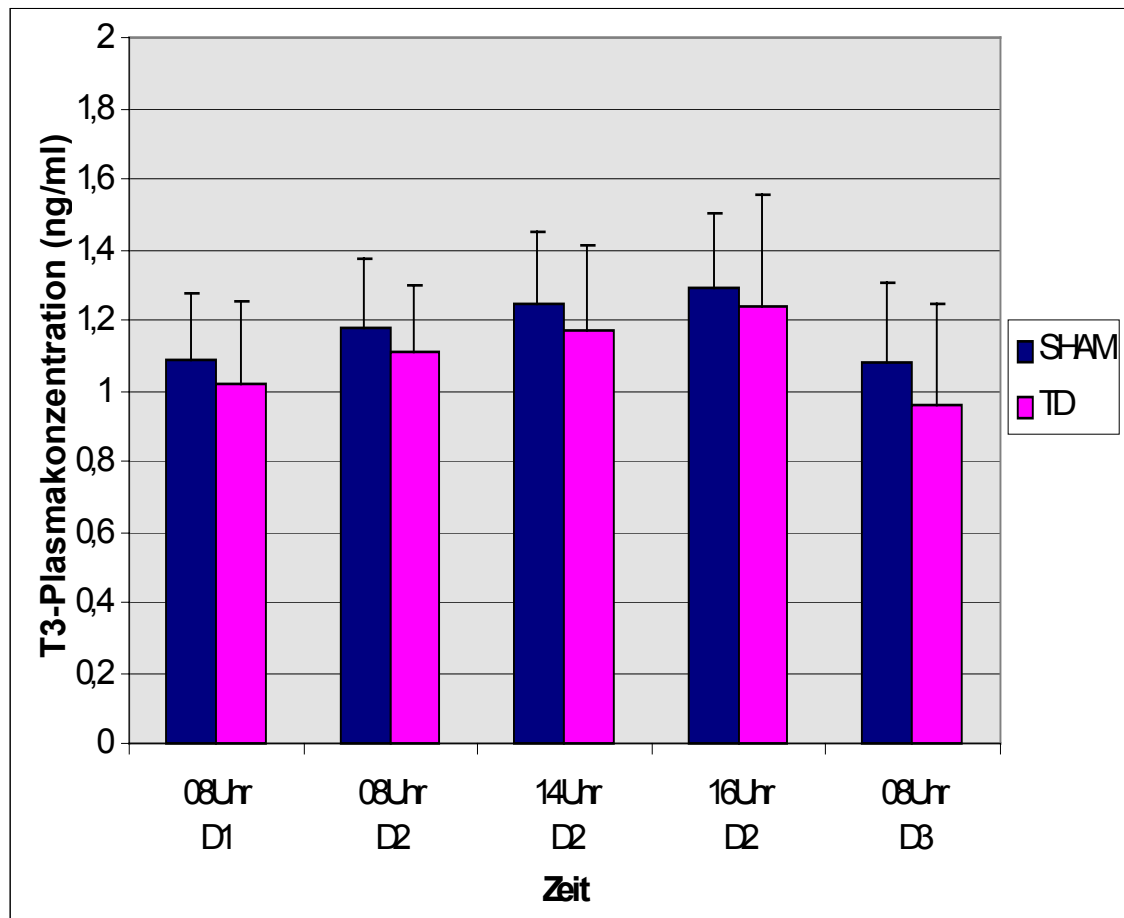
Analog zur TD-Gruppe findet sich bis D2 14Uhr ein weiterer statistisch signifikanter Anstieg ($p=0,036$; $df=9$; $T=-2,459$), der sich jedoch im Gegensatz zur TD-Gruppe bis in den späteren Nachmittag an D2 16Uhr fortsetzt. Bis zum Ende der Untersuchung am Tag nach der durchschlafenen Erholungsnacht an D3 08Uhr fällt auch die mittlere TSH-Konzentration der SHAM-Gruppe signifikant wieder ab ($p=0,010$; $df=7$; $T=3,478$) und unterschreitet zugleich den Baseline-Spiegel trendmäßig ($p=0,075$; $df=7$; $T=2,091$). Über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg befindet sich der mittlere TSH-Spiegel der SHAM-Kontrollgruppe oberhalb dem der TD-Gruppe, wobei allerdings lediglich der Konzentrationsunterschied um 16 Uhr am Tag nach dem SE (D2 16Uhr) als statistisch signifikant zu bewerten ist ($p=0,05$; $df=19$; $T=-$

2,074).

3.4 Trijodthyronin (T3)

Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest weist die Meßreihen der TD- und SHAM-Gruppe als normalverteilt aus, der zusätzlich durchgeführte Baseline-Vergleich über t-Tests für unverbundene Stichproben läßt auf eine gleiche Grundgesamtheit der Ausgangskonzentrationen der beiden Gruppen schließen ($p=0,505$; $df=18$; $T=-0,680$). Bei Testung auf Innersubjekteffekte erweist sich der Zeit-Effekt als signifikant ($p<0,001$; $df=4$; $F=12,419$), was jedoch weder für die Gruppen-Zeit-Interaktion noch für den als Zwischensubjekteffekt untersuchten Gruppen-Effekt ($p=0,371$; $df=1$; $F=0,860$) gilt. Das folgende Diagramm veranschaulicht den zeitlichen Verlauf der mittleren T3-Konzentration im Plasma der TD- bzw. SHAM-Gruppe.

Abbildung 15: T3-Konzentration im Plasma (Mittelwert + SD)



Durch TD steigt der T3-Spiegel im Plasma nach der durchwachten Nacht des SE bis zum nächsten Morgen an D2 08Uhr signifikant an ($p=0,024$; $df=9$; $T=-2,709$), um bis zum Nachmittag desselben Tages an D2 16Uhr ein Maximum zu erreichen, das sich signifikant über dem Baseline-Niveau befindet ($p=0,016$; $df=9$; $T=-2,941$). Bis zum Morgen nach der Erholungsnacht sinkt der T3-Spiegel dann in einem signifikanten Prozeß ($p=0,001$; $df=7$; $T=5,594$) wieder auf ein Minimum, das trendmäßig unterhalb dem gemessenen Mittelwert an D2 08Uhr anzusiedeln ist ($p=0,065$; $df=10$; $T=-2,075$).

Auch bei der SHAM-Gruppe verläuft der Anstieg der T3-Konzentration im Plasma statistisch signifikant ($p=0,048$; $df=9$; $T=-2,292$) bis einschließlich D2 08Uhr, um ebenfalls wie die TD-Gruppe bis zum Nachmittag desselben Tages an D2 16Uhr ein Maximum verglichen mit dem Ausgangswert zu erreichen ($p=0,001$; $df=10$; $T=-4,544$). Bis zum Untersuchungsende an D3 08Uhr fallen die mittleren T3-Spiegel wieder signifikant ab ($p=0,009$; $df=7$; $T=3,617$) und unterschreiten zusätzlich sowohl den Baseline-Spiegel als auch die Konzentration zum Zeitpunkt des Morgens

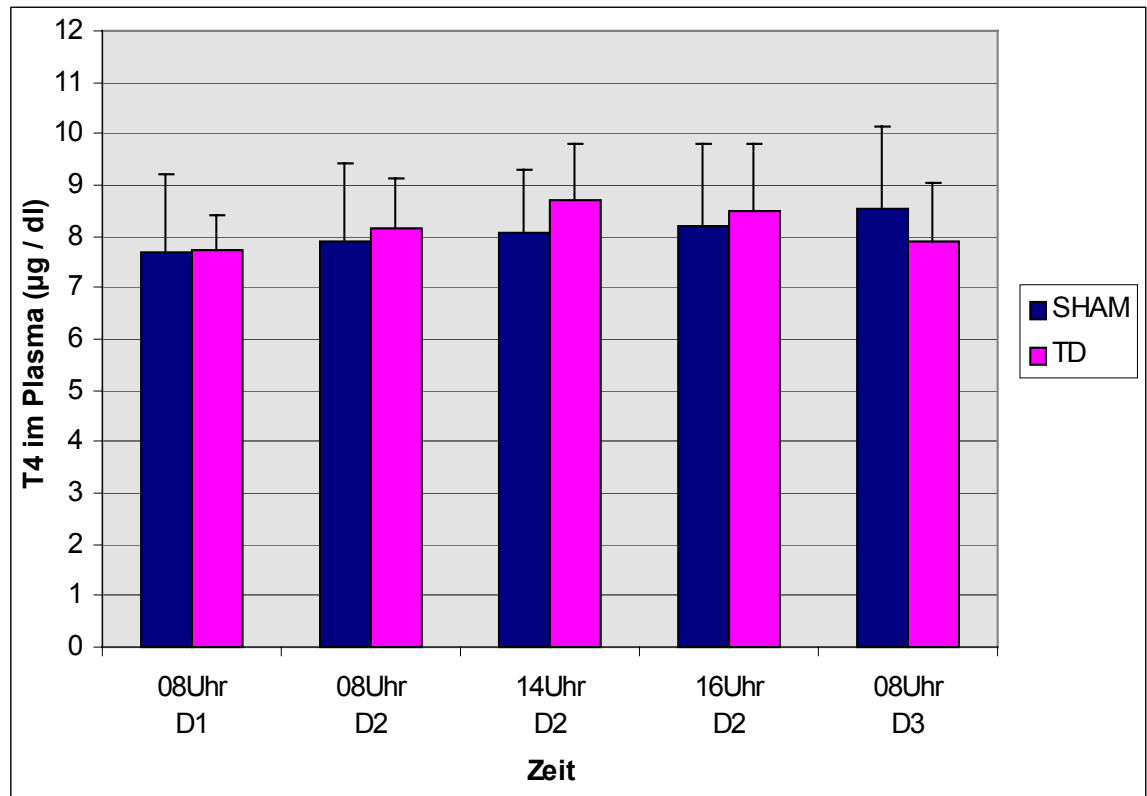
nach SE an D2 08Uhr trendmäßig ($p=0,057$; $df=7$; $T=2,281$). Während des gesamten Untersuchungszeitraumes verläuft der T3-Spiegel zwar gleichsinnig in beiden Teilnehmergruppen, doch liegt er innerhalb der TD-Gruppe konstant über dem der SHAM-Kontrollgruppe. Für diesen Unterschied läßt sich allerdings zu keinem Zeitpunkt weder über t-Tests für unverbundene Stichproben noch über Mann-Whitney-Tests eine statistische Signifikanz nachweisen.

3.5 Thyroxin (T4)

Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest weist die Meßreihen der TD- und SHAM-Gruppe hinsichtlich des T4 als normalverteilt aus, zusätzlich läßt sich durch Baseline-Vergleich über den t-Test für unverbundene Stichproben der Ausgangswerte an D1 08Uhr eine gleiche Grundgesamtheit für beide Gruppen annehmen ($p=0,901$; $df=18$; $T=0,127$). Auf der Suche nach Innersubjekteffekten findet sich ein statistisch signifikanter Zeit-Effekt ($p=0,010$; $df=4$; $F=3,668$), jedoch ist die Gruppen-Zeit-Interaktion als statistisch nicht signifikant zu bewerten ($p=0,119$; $df=4$; $F=1,916$). Darüberhinaus muß als Zwischensubjekteffekt der Gruppen-Effekt als nicht signifikant eingestuft werden.

Innerhalb von 24 Stunden steigt die mittlere Plasmakonzentration des T4 unter SE bei der TD-Gruppe von D1 08Uhr bis D2 08Uhr signifikant an ($p=0,025$; $df=9$; $T=2,695$), um am gleichen Tag an D2 14Uhr ein Maximum zu erlangen, das signifikant über dem Baseline-Niveau liegt ($p=0,001$; $df=9$; $T=-4,567$). Im Laufe des weiteren Tages und der darauffolgenden durchschlafenen Erholungsnacht fällt der T4-Spiegel wieder durch einen signifikanten Prozeß ($p=0,006$; $df=9$; $T=3,523$) auf Baseline-Niveau zurück. Auch in der SHAM-Gruppe steigen die mittleren T4-Plasmakonzentrationen kontinuierlich an, besitzen ihr Maximum jedoch nicht wie die TD-Gruppe am Nachmittag von D2, sondern erleben ein fortdauerndes Wachstum bis einschließlich zum Morgen nach der durchschlafenen Erholungsnacht an D3 08Uhr. Die folgende Graphik beschreibt die Veränderungen des T4-Spiegels über die Zeit.

Abbildung 16: T4-Konzentration im Plasma (Mittelwert + SD)



Die Veränderungen der T4-Plasmakonzentration beider Gruppen verhalten sich zunächst gleichsinnig. Bis zum Nachmittag des Tages nach der durchwachten Nacht verzeichnen beide Gruppen ein kontinuierliches Wachstum, wobei dasjenige innerhalb der TD-Gruppe statistisch nicht signifikant höher ausfällt. Während daraufhin die T4-Konzentrationen der TD-Gruppe sich wieder dem Baseline-Niveau anzunähern beginnen, setzt der T4-Spiegel der SHAM-Gruppe hingegen seinen Anstieg bis zum Untersuchungsende an D3 08Uhr fort. Das Cross-Over der beiden Konzentrationsspiegel ist im Zuge der Erholungsnacht bzw. bereits zwischen D2 16Uhr und D3 08Uhr schon früher zu lokalisieren. Nachweise hinsichtlich einer statistischen Signifikanz dieser Unterschiede finden sich über t-Tests und Mann-Whitney-Tests indes nicht.

3.6 Ergebnisübersicht

Die in den vorangegangenen Kapiteln bereits angesprochenen Ergebnisse aus der Analyse der gemessenen hormonellen Parameter in den jeweiligen Untersuchungsgruppen sollen in der anschließenden Tabelle nun zusammenfassend dargestellt werden.

Tabelle 16: Ergebnisübersicht der Hormonanalysen

Hormon	Gruppe	Veränderungen des Plasmaspiegels über die Zeit (sig.=signifikant ; n.sig.=nicht signifikant)	Gruppenvergleich (sig.; n.sig.)
<u>PRL</u>	TD	Leichter Abfall unter SE (n.sig.) bis D2 08Uhr, dann Erreichen eines Maximums an D2 14Uhr (sig.) mit anschließendem Absinken (sig.) auf Baseline bis zum Untersuchungsende	Gleichsinniger Verlauf, bis auf kontinuierlich niedrigeres Wertniveau bei TD (n.sig.), insbesondere kleineres Maximum an D2 14Uhr (sig.)
	SHAM	s.o.	
<u>Cortisol</u>	TD	Bleibt unter SE von D1 08Uhr zunächst 24 Stunden konstant, um dann bis D2 16 auf ein Minimum zu sinken (sig.); nach durchschlafener Nacht steiler Wiederanstieg (sig.) leicht über Baseline (n.sig.)	Prinzipiell gleichsinniger Verlauf, allerdings protrahiert einsetzender Abfall bei TD sowie ab D2 08Uhr höheres Wertniveau (nur D2 14Uhr sig.) und schwächeres Absinken
	SHAM	Kontinuierlicher Abfall auf ein Minimum bis D2 14Uhr (sig.); Wiederanstieg bis D3 08Uhr (sig.) leicht niedriger als Baseline (n.sig.)	
<u>TSH</u>	TD	Anstieg im Zuge des SE mit Maximum an D2 14Uhr (sig.), anschließend Absinken (sig.) auf leicht unter Baseline (n.sig.)	Gleichsinniger Verlauf, aber Werte bei TD ausnahmslos niedriger (D2 16Uhr sig.)
	SHAM	Anstieg auf ein Maximum an D2 16Uhr (sig.), anschließend Absinken (sig.) auf leicht unter Baseline (n.sig.)	
<u>T3</u>	TD	Kontinuierlicher Anstieg mit Maximum an D2 16Uhr (sig.), daraufhin Abfall (sig.) leicht unter Baseline (n.sig.)	Gleichsinniger Verlauf und niedrigere Werte bei TD (n.sig.)
	SHAM	s.o.	
<u>T4</u>	TD	Anstieg unter SE auf ein Maximum an D2 14Uhr (sig.), dann Absinken (sig.) auf Baseline-Niveau	Bis D2 14Uhr gleichsinniger Verlauf mit schnellerem Anstieg bei TD (n.sig.), dann allerdings wieder Absinken im Gegensatz zum SHAM-Testing (n.sig.)
	SHAM	Kontinuierlicher Anstieg einschließlich D3 08Uhr	

4 Diskussion

4.1 Prolaktin (PRL)

Zur Klärung der bereits im Einleitungsteil dieser Arbeit hergeleiteten Fragestellung, inwieweit serotonerge Wirkmechanismen sowohl am Schlafentzug (SE) mit beteiligt sind als auch v.a. in welcher Weise diese unter Tryptophan-Depletion (TD) ihren Niederschlag in der Veränderung relevanter hormoneller Parameter finden, wurden die Blutproben der Teilnehmer dieser Untersuchung u.a. auf die Konzentration von Prolaktin (PRL) im Plasma hin analysiert. Da die Sekretion von PRL über serotonerge Mechanismen mit stimuliert wird, war die Erwartung an das Untersuchungsergebnis dergestalt, daß der SE, falls er ebenfalls über serotonerge Wirkmuster verfügt, zu einem Anstieg der PRL-Konzentraion in der SHAM-Gruppe führt und daß diese Response über ein Absinken der 5-HT-Verfügbarkeit durch die TD abgeschwächt wird.

Für den Vergleich der Baseline an D1 08.00 Uhr, also vor Beginn eines unterschiedlichen Diätreglements, wäre demnach keine differierende Auswirkung auf die 5-HT-Aktivität und somit analog dazu kein Unterschied im PRL-Plasmaspiegel zwischen den Gruppen zu erwarten. In der Tat befindet sich der mittlere PRL-Plasmaspiegel der SHAM-Gruppe nur auf einem vernachlässigbar höherem Niveau als der der TD-Gruppe. Beide Mittelwerte liegen im mittleren Normbereich, so daß die auf der psychometrischen Ebene manifeste depressive Symptomatik offenbar keine Einwirkung auf eine unphysiologische Alteration der PRL-Plasmaspiegel zu haben schien, wie es PRICE et al. 1991 postulierten. Doch welche Entwicklung würde die Konzentration des PRL im Plasma im Verlauf des SE nehmen, als über die Tryptophan-(TRP-) arme Diät bzw. SHAM-Testing unterschiedliche Bedingungen für die jeweilige Gruppe hinsichtlich der Nahrungsaufnahme des TRP bestanden ?

Es ließ sich beobachten, daß die mittlere PRL-Plasmakonzentration unter SE leicht absank, gleichgültig, welchem Untersuchungsmodus der Patient sich unterzog. Angesichts der nahezu unveränderten Plasmakonzentrationen im Zuge der TRP-armen Diät bzw. SHAM-Testing sowohl des totalen als auch des freien TRP in beiden Gruppen (bereits von NEUMEISTER et al. 1998 (83) veröffentlicht) und somit vermutlich auch gleichartigen Veränderungen auf die zentrale 5-HT-Aktivität von D1 08.00 Uhr bis D2 08.00 Uhr deckte es sich mit der Erwartung an das Ergebnis, daß tatsächlich keine Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen in diesem Zeitintervall auftraten. Ausschlaggebend für die verminderte PRL-Konzentration beider Gruppen waren also in erster Linie die durch den SE ausgelösten Wirkmechanismen. Wie läßt sich das Absinken des PRL-Plasmaspiegels unter SE nun in bisher veröffentlichte Studienergebnisse einordnen ?

Verschiedene Arbeitsgruppen (BAUMGARTNER et al. 1990, 10, EBERT et al. 1993, 33, KASPER et al. 1988, 56) haben belegen können, daß die PRL-Sekretion in der depressiven Episode während oder nach einem SE vermindert ist, wobei zum einen die Unterteilung in Responder bezüglich des SE, die im Rahmen der eigenen Untersuchung ausschließlich Eingang fanden, bzw. Non-Responder widersprüchliche Ergebnisse liefert und zum anderen keine der o.a. Studien eine Korrelation aus psychometrischen Befunden und der PRL-Response ableiten konnte. Daran anknüpfend postulierten EBERT et al. 1993 (33) zudem, daß die stärkere PRL-Antwort auf SE von SE-Respondern nach Verabreichung des Dopaminantagonisten Sulpirid vermutlich über eine stärkere Dopaminfreisetzung während eines SE mit konsekutiver Down-Regulation agonistischer Rezeptorzustände gewertet werden könnte. Ein durchaus bemerkenswerter Hinweis darauf, daß die Wirkmechanismen des SE über eine offensichtlich das serotonerge System an Komplexität übersteigende Struktur verfügen dürften.

Andererseits konnten KASPER et al. 1988 (56) darlegen, daß über Stimulationstests mittels DL-Fenfluramin, dem neben einer schwach katecholaminergen eine ausgeprägte Fähigkeit zur Freisetzung und Wiederaufnahmehemmung des 5-HT innewohnt, nach einem SE der PRL-Plasmaspiegel mit einer Präferenz für Responder durchaus anzusteigen vermochte, was als mögliche Erklärung dafür betrachtet werden kann, daß der Zustand des 5-HT-Systems das Ansprechen auf SE mit beeinflußt.

Einen ähnlichen Ansatz verfolgten diverse Studien (u.a. KOYAMA 1986, 59 und COWEN 1987, 25), die über eine intravenöse TRP-Infusion das 5-HT-System direkt stimulierten und anschließend einen Anstieg des PRL im Plasma bei depressiven Patienten feststellen konnten, der allerdings blander ausfiel, als dies bei Gesunden der Fall war. SALOMON et al. 1994 (107) beschränkten diesen Effekt jedoch auf die weiblichen Versuchsteilnehmer.

Erwähnenswert sei an dieser Stelle darüberhinaus der Hinweis von JERNSTROM et al. 1992 (53) daß der PRL-Plasmaspiegel im Verlauf des Menstruationszyklus, dessen Einfluß im Rahmen der eigenen Arbeit allerdings nicht untersucht wurde, z.T. beachtliche Schwankungen erfahre, die sich durch einen höheren PRL-Plasmaspiegel in der Follikel- als in der Gelbkörper-Phase kennzeichnen ließen. In derselben Untersuchung gelang zwar kein Nachweis eines Einflusses auf die PRL-Sekretion, wohl aber der Beweis einer negativen Korrelation des PRL-Plasmaspiegels mit dem Zeitpunkt des Erwachens der gesunden Versuchsteilnehmerinnen.

Unter Beachtung der bereits im Einleitungskapitel erwähnten Hypothese über die Phasenverschiebung zirkadianer Rhythmen und Oszillatoren ließen sich spontane nächtliche oder frühmorgendliche PRL-Peaks möglicherweise als gleichfalls phasenverschoben durch den SE erachten und deshalb eine initiale Absenkung mit anschließend protrahiert verlaufendem Anstieg des PRL-Spiegels erklären. In vergleichbarer Weise führten LEIBENLUFT et al. 1993 (67) den Anstieg des PRL-Plasmaspiegels bei repetitivem SE und Gabe von Antidepressiva auf eine Verminderung des nächtlichen PRL-Peaks und kompensatorischer Verstärkung am folgenden Tag zurück. Setzt man nun als Hormon-Challenge kein Überangebot sondern vielmehr eine Deprivation des TRP als Untersuchungsmodus ein, wäre die umgekehrte Reaktion, nämlich ein blandes Ansprechen als PRL-Response, die wahrscheinlichere. In der Tat offenbarte sich in unserer Untersuchung ein abgeschwächter PRL-Anstieg nach SE bis D2 14.00 Uhr in der TD-Gruppe. Die Vermutung liegt also nahe, daß die mittels TD verminderte zentrale 5-HT-Aktivität letztendlich auch zu einer geringeren Antwort auf SE führt. Über eine ähnliche Beobachtung hinsichtlich einer blanden PRL-Response nach TD konnten ÅBERG-WISTEDT et al. 1998 (2) berichten. Untersucht wurden dort allerdings nicht SE-Responder wie in der eigenen Studie, sondern vielmehr diejenigen depressiven Patienten, die auf den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Citalopram mit einer Besserung ihres Befindens reagierten.

Zu klären gilt es allerdings nach wie vor, warum es trotz des abgefallenen und signifikant geringeren TRP-Plasmaspiegels als unter SHAM-Testing (wie bereits von NEUMEISTER et al. 1998, 83 veröffentlicht) in der TD-Gruppe in diesem Zeitintervall überhaupt zu einem PRL-Anstieg kommen konnte. Denkbar wäre auf der einen Seite, daß andere Neurotransmitter, wie z.B. Dopamin, maßgeblich an der hormonellen Antwort des SE mit beteiligt sind. Auf der anderen Seite könnte auch eine Down-Regulation der 5-HT-Rezeptoren ermöglichen, daß der nach TD verbleibende TRP-Pool für ein zirkadianes Ansteigen der PRL-Sekretion, das zwar durch den SE protrahiert und unter TD blander ausfällt, ausreicht. Bemerkenswert bleibt in diesem Zusammenhang ferner, daß unter SHAM-Bedingungen im Gegensatz zur TD-Gruppe am Nachmittag des SE-Tages D2 PRL-Peaks gemessen wurden, die die Normwerte bis auf das Zweifache übersteigen. Als Ursache möglich wäre eine überdurchschnittliche Stimulierung der Hypophyse durch eine SE-vermittelte Steigerung der 5-HT-Aktivität, die so zu einem Überschreiten des physiologischen Schwankungsmaximums der PRL-Sekretion angeregt würde. Keiner der bisher erwähnten Autoren konnte eine Korrelation zwischen dem PRL-Plasmaspiegel einerseits und den psychometrischen Befunden mittels Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) andererseits nachweisen. Insofern fügen sich die eigenen Beobachtungen diesbezüglich nahtlos ein, denn sowohl der HDRS-Abfall bei Besserung der depressiven Symptomatik nach SE in beiden Untersuchungsgruppen als auch der HDRS-Anstieg nach der durchschlafenen Erholungsnacht innerhalb der SHAM-Gruppe (von NEUMEISTER et al. 1998, 83 bereits publiziert) gehen mit einer Verminderung der PRL-Konzentration im Plasma einher. Demgegenüber ist das kontinuierlich niedrige HDRS-Niveau im Zuge der Besserung der depressiven Symptomatik beider Untersuchungsgruppen von einem Ansteigen und anschließendem Absinken des PRL im Plasma begleitet. Daß sich am Ende des Untersuchungszeitraumes an D3 08.00 Uhr die durchschnittlichen Konzentrationen des PRL beider Gruppen nur noch leicht und zudem insignifikant oberhalb der Baseline befinden, läßt den Schluß zu, daß am Morgen des Tages nach der Erholungsnacht die über serotonerge Aktivitäten ineinander verzahnten Wirkmechanismen des SE und der TD in Hinsicht auf das PRL hormonell zwar noch nicht gänzlich aber doch zumindest größtenteils zum Erliegen gekommen sind.

Zusammenfassend läßt sich eine hypothetische Erklärungskette formulieren, die ausgehend von einem offensichtlichen Mangel an TRP und folglich auch an zentraler 5-HT-Verfügbarkeit die Hypophyse zu einer geringeren Sekretion des PRL insbesondere an dessen 16-Uhr-Peak veranlaßt wird, als dies nach ausschließlicher Anwendung des SE der Fall ist. Daraus abgeleitet liegt die Vermutung nahe, daß der SE über serotonerge Mechanismen zumindest mit reguliert wird.

Weitgehend ungeklärt bleibt jedoch auch nach der Betrachtung der Alterationen des PRL das bereits von NEUMEISTER et al. 1998 (83) beschriebene Phänomen, daß die Patienten der TD-Gruppe erst einen Tag später als die der SHAM-Gruppe in die depressive Symptomatik zurückfallen.

4.2 Cortisol

Die Beobachtung einer Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-(HHN-) Achse hinsichtlich einer Phasenvorverschiebung der zirkadianen Plasmakurve des Cortisols (JARRETT et al. 1983, 50) und insbesondere eines relativen Hypercortisolismus bei depressiven Patienten ist ein in der Literatur häufig repliziertes Resultat (HALBENREICH et al. 1985, 43, GOETZE & TÖLLE 1987, 42), das auch in der eigenen Untersuchung bestätigt werden konnte.

Am Tag vor SE und TD an D1 08.00 Uhr, also vor dem vermuteten Inkrafttreten einer veränderten 5-HT-Aktivität, weisen die Patienten beider Untersuchungsgruppen Plasmakonzentrationen des Cortisols auf, die sich ebenfalls im oberen Grenzbereich bewegen. Inwieweit dieses hohe Niveau des basalen Cortisolspiegels lediglich kennzeichnend für die Pathophysiologie oder gar nur als reaktives Epiphänomen zu werten ist, bzw. vielmehr entweder mit der Ätiologie der depressiven Erkrankung dieser Patienten ursächlich im Sinne eines depressiogenen Faktors oder eines mit dem serotonergen System verzahnten biologischen Korrelats in Verbindung zu setzen ist, läßt sich mangels Evaluierung in diesem Zusammenhang weiterer relevanter Parameter, wie z.B. ACTH und CRH, nicht endgültig klären. Wenn nun also die Depressionstiefe direkt mit der Höhe der Sekretion von Cortisol korreliert (O'KEANE et al. 1991, 86, BAUMGARTNER et al. 1990, 10), dann müßte hypothetisch ein antidepressiv wirkender SE einen vorhandenen Hypercortisolismus supprimieren, zumal es umgekehrt THAKORE et al. 1995 (125) gelungen ist nachzuweisen, daß die Hemmung der glukokortikoiden Biosynthese mit einer Verstärkung der 5-HT-Aktivität einhergeht. Um daran anknüpfend noch einmal das Paradigma der TD hervorzuheben, war eine differenzierte Aussage zur serotonergen Komponente, die nach geringerer TRP-Verfügbarkeit gegenüber SHAM-Testing als vermindert eingestuft werden durfte, des SE über die Beurteilung der Sekretion des Cortisols zu erwarten, da der Cortisol-Plasmaspiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe ein geringeres Ansprechen auf SE vermuten ließ.

Die Patienten, die durch TRP-Substitution neben einem nicht auszuschließenden Placeboeffekt prinzipiell nur dem Wirkmechanismus des SE unterliegen dürften, reagierten zunächst bis zum nächsten Morgen an D2 08.00 Uhr mit einem nicht signifikanten Abfall der Cortisolwerte, der sich bis zum Nachmittag an D2 16.00 Uhr hin signifikant fortsetzt. Unter TRP-arter Diät, die lediglich mit einer von NEUMEISTER et al. 1998 (83) bereits publizierten kaum nennenswerten Absenkung des TRP-Spiegels im Plasma der Patienten innerhalb der TD-Gruppe nach 24 Stunden bis D2 08.00 Uhr einhergeht und damit auch zu keiner bedeutenden Änderung der 5-HT-Aktivität geführt haben dürfte, bleibt auch die Plasmakonzentration des Cortisols im Gegensatz zur SHAM-Gruppe unverändert.

Über die Ursache der divergierenden Cortisol-Response nach SE in beiden Gruppen trotz nahezu gleicher TRP-Plasmaspiegel lassen sich dahingehend Überlegungen anstellen, daß entweder verursacht durch die relativ niedrige Fallzahl vereinzelte Extremänderungen sich in der Mittelwertsenkung niederschlagen, die wie o.a. zudem insignifikant ausfällt, oder daß sich die beiden Gruppen bezüglich des Streß-Scores von THAYER 1967 (126) vor SE unterscheiden, dessen Höhe nach BOUHUYIS et al. 1990 (16) negativ mit dem Cortisol-Plasmaspiegel nach SE korreliert und der in diese Untersuchung als Rating-Methode nicht eingesetzt wurde. Ein hoher Streß-Score vor SE könnte also die von vielen Autoren nach SE beschriebene Hypersekretion des totalen Cortisols (YAMAGUCHI et al. 1978, 139, GOETZE & TÖLLE 1987, 42) bzw. lediglich des morgendlichen Cortisols (WEITZMAN et al. 1983, 134, ILAN et al. 1992, 48) minimieren oder gar eliminieren.

Das Absinken des Cortisol-Plasmaspiegels unter SHAM-Testing nach SE ordnet sich dementsprechend in die Vielzahl der Veröffentlichungen ein, die über ähnliche Beobachtungen berichten konnten (AKERSTEDT et al. 1980, 3, SACK et al. 1988, 103, BORN et al. 1988, 15, EBERT et al. 1994, 34). Die dargelegte Widersprüchlichkeit in den Berichten zur Cortisol-Response nach SE gibt folglich weiteren Hypothesen neue Nahrung, daß es selbst innerhalb des SE mehrere verschiedene und eventuell komplementäre Wirkmechanismen geben könnte, die sich hinsichtlich unterschiedlicher Korrelate auf der nachgeschaltet oder auch originär hormonellen

Ebene charakterisieren lassen könnten. Hierzu passen longitudinale Studienergebnisse zum Depressionsverlauf unter Berücksichtigung des Hormonhaushaltes (LINKOWSKI et al. 1987, 68, SOUËTRE et al. 1988, 119, STEIGER et al. 1993, 121), die nach Abklingen der depressiven Episode einen niedrigeren Plasmaspiegel des Cortisols feststellen konnten als initial gemessen, was zum einen als Hinweis für ein u.U. unterschiedliches Wirkungsmuster nach Remission bzw. im Zuge des SE gewertet werden könnte und zum anderen auch Spekulationen über die Vielschichtigkeit innerhalb der durch SE hervorgerufenen Prozesse erlauben würde.

Als besonders auffällig bei der Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der beiden Untersuchungsgruppen im Hinblick auf den Cortisol-Plasmaspiegel erweist sich das signifikant höhere Niveau unter TD am frühen Nachmittag nach SE an D2 14.00 Uhr. Der Entzug von TRP aus der Nahrung und die signifikant herabgesetzte Verfügbarkeit von TRP im Plasma (NEUMEISTER et al. 1998, 83) hat demnach zur Konsequenz, daß das Absinken des Cortisols blander verläuft als nur unter SE allein, was unter der Voraussetzung, daß die Cortisol-Sekretion serotonerg zumindest co-reguliert wird, zunächst wenig plausibel erscheint. Zwar ließe sich eine Kausalkette dergestalt postulieren, daß weniger TRP zu einer geringeren 5-HT-Aktivität und diese letztlich zu einer verminderten Stimulation der HHN-Achse zur Sekretion von Cortisol führen mag, die dann jedoch eine Erklärung dafür schuldig bliebe, warum im SHAM-Testing unter SE allein der Cortisol-Plasmaspiegel noch weitaus stärker abfällt.

Eine Erklärungsmöglichkeit dafür wäre, daß auch das Absinken des Cortisols im Plasma serotonerg mit bedingt ist und durch Ansatz an präsynaptischen 5-HT-Rezeptoren entweder durch bislang unberücksichtigte Second-Messenger sowie G-Protein-vermittelte Prozesse innerhalb der HHN-Achse eine Hemmung der stimulierenden Einflüsse bezüglich der Cortisol-Sekretion nach sich ziehen könnte.

Ein ergänzendes Feld zur Deutung eröffnen die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um PRICE von 1998 (95), die das schwächere Absinken des Cortisol-Plasmaspiegels nach TD als Folge einer möglichen Up-Regulation von 5-HT-Rezeptoren einstufen, so daß die nach SE verstärkten serotonergen Stimuli des verbleibenden TRP-Pools im Plasma für die o.a. Response ausreichen dürften.

Auch die Analysen von ÅBERG-WISTEDT et al. 1998 (2) bieten weitere Erklärungsmöglichkeiten. Der Hypercortisolismus ihrer depressiven Patienten, den sie als Folge einer durch Störung der 5-HT-Aktivität imbalancierten HHN-Achse bewerteten, normalisierte sich nach Remission unter Therapie mit dem SSRI Citalopram wieder. Daß dieser Prozeß sich allerdings durch eine TD hemmen ließ, führten sie auf das Unterbinden einer sich normalisierenden 5-HT-Aktivität wegen der Verminderung der TRP-Verfügbarkeit zurück. Analoges zum ebenfalls serotonerg wirksamen Antidepressivum Citalopram ließe sich somit auch über den SE denken. Wenn Cortisol zudem als grobes Maß für den Grad an Wachheit und Aktivität (Arousal) des gesamten Organismus zu werten wäre, wie von EBERT et al. 1994 (34) postuliert, dann sind die bereits erwähnten SE-Befunde möglicherweise vereinbar mit dessen Theorie, wonach einige depressive Patienten über ein zu geringes Arousal-Niveau verfügten und schlafgesättigt wären, so daß der SE dieses Niveau mit seinen assoziierten neurobiologischen Vorgängen anzuheben vermag. Danach wären auch depressive Schlafstörungen bereits eine Art kompensatorische Schlafreduktion. Inwieweit auch der Hypercortisolismus, der sowohl im Schlaf als auch in der depressiven Episode durch Ankurbelung der Glukoneogenese insbesondere dem ZNS zusätzlich auch nutritiv zur Seite steht, als ein primär (fehl-) adaptiver Vorgang verallgemeinert werden kann, der nach SE reversibel wird und mittels TD blander verläuft, bleibt offen.

Über weite Strecken des Untersuchungszeitraumes konsistent mit anderen Arbeiten, die sich wie die von BAUMGARTNER et al. 1990 (10) mit der Korrelation von Cortisol und dem Hamilton-Depression-Rating-Score (HDRS) beschäftigt haben, sind die eigenen Beobachtungen, daß Alterationen des Cortisol-Plasmaspiegels direkt mit dem An- bzw. Absteigen des HDRS vergesellschaftet ist. Die Differenz bezüglich der Konzentration von Cortisol im Plasma zwischen den Gruppen scheint dabei keine direkte Konsequenz auf eine unterschiedliche Depressionstiefe zu haben.

Nach der durchgeschlafenen Erholungsnacht von D2 auf D3 fallen die Patienten der SHAM-Gruppe zwar wieder in die depressive Symptomatik zurück, unter TD bleibt der antidepressive Effekt des SE jedoch einen weiteren Tag lang aufrechterhalten (NEUMEISTER et al. 1998, 83). Während dieses Zeitintervalles verhält sich der Cortisol-Plasmaspiegel, der inzwischen wie der der SHAM-Gruppe wieder annähernd auf Baseline-Niveau zurückgekehrt ist, völlig inkongruent mit der bis dahin bestehenden und o.a. direkten Korrelation.

Eine denkbare Ursache für eine derartige Auflösung der Verzahnung von Cortisol und HDRS wäre das Inkrafttreten alternativer Wirkmechanismen in diesem Stadium der TD und des SE, die entweder über alternative Neurotransmittersysteme oder aber paralleler Second- und Third-Messenger mittels G-Protein-modulierter Veränderungen und Elektrolytverschiebungen gebahnt werden könnten. Nicht zuletzt unter diesem Gesichtspunkt wäre eine intensivere Beleuchtung biochemischer und biomolekularer Grundlagen der hormonellen Ebene bei TD und SE im Rahmen einer Depression für die Zukunft erstrebenswert.

4.3 Thyreoideastimulierendes Hormon (TSH)

Veränderungen innerhalb der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-(HHS-) Achse, insbesondere dessen Komponente TSH, werden häufig in Verbindung mit Depressionen gebracht, sei es die u.a. von LOOSEN et al. 1985 (71) beschriebene blande TSH-Response auf Stimulation mit Thyreotropin Releasing Hormone (TRH) oder einen verminderten nächtlichen Anstieg der TSH-Sekretion (RUBIN et al. 1987, 100, BAUMGARTNER et al. 1990, 10).

Obwohl eine gesunde Kontrollgruppe in der eigenen Untersuchung fehlt, so kann dennoch bei Betrachtung der Baseline-Werte an D1 08.00 Uhr beider Untersuchungsgruppen, die zu jenem Zeitpunkt weder durch SE noch TD beeinflusst waren, festgestellt werden, daß beide mittleren TSH-Plasmaspiegel im Normbereich liegen und sich somit keinerlei Anzeichen einer erhöhten TSH-Sekretion bei Depression finden lassen können, wie dies im Gegensatz KIRKEGAARD et al. 1990 (58) beschrieben hatten. Zwar beobachtet auch NEMEROFF 1989 (77) bei seinen depressiven Patienten ein Ansteigen der TSH-Konzentration im Plasma und führt dies auf eine zentrale Erhöhung der TRH-Sekretion zurück, andererseits verdeutlichen die Ergebnisse von RUPPRECHT et al. 1989 (101), die vielmehr eine niedrige TSH-Konzentration im Plasma mit der Depression assoziieren, das bisherige Manko einer widerspruchsfreien und verallgemeinerbaren Korrelation aus TSH und Depression. Aus der Betrachtung der eigenen TSH-Baseline-Konzentrationen, deren Unterschied zwischen den Gruppen insignifikant ausfällt, kann lediglich abgeleitet werden, daß die hier untersuchten depressiven Patienten in Übereinstimmung mit anderen Arbeitsgruppen (u.a. WANG et al. 1989, 131) durch keine unphysiologische Erhöhung der TSH-Sekretion charakterisiert werden können. Inwieweit die o.a. divergierenden Berichte zur TSH-Sekretion ohne eine bedeutende klinische Relevanz bleiben oder aber vielmehr eine Klassifizierung der Depression in Subtypen bezüglich ihrer TSH-Sekretion vorgenommen werden könnte, bleibt indes offen.

Von besonderem Interesse war die Frage, welchen Einfluß nun ein SE gekoppelt mit TD auf den weiteren Verlauf des TSH-Spiegels nehmen würde. Angesichts der mangelnden Auswirkung der einleitenden TRP-armen Diät vor der eigentlichen TD an D2 09.00 Uhr mit folglich nahezu unveränderten TRP-Spiegeln im Plasma war es wenig verwunderlich, daß sich gleichfalls beide Untersuchungsgruppen nicht signifikant voneinander unterschieden auch an diesem zweiten Blutentnahmezeitpunkt an D2 08.00 Uhr, an dem sich einerseits aufgrund des 24-Stunden-Intervalls keine Aussagen zu etwaigen zirkadianen Besonderheiten treffen ließen, wie z.B. die von SAKAUE 1990 (105) und SADAMATSU et al. 1995 (104) beschriebene Akzentuierung des nächtlichen TSH-Peaks oder der konträr dazu von SACK et al. 1988 (103) erwähnten Verminderung des TSH im Plasma, andererseits eventuelle Verzerrungen einer verschobenen zirkadianen Oszillation wegfallen.

Die Untersuchungsteilnehmer beider Gruppen reagierten jedoch mit einem signifikanten Anstieg der TSH-Sekretion im Zuge des SE. Dieses Resultat ist kongruent mit der überwiegenden Anzahl der bisherigen Publikationen, die ebenfalls entweder einen generellen Anstieg der TSH-Konzentration im Plasma nach SE vermerken konnten (KASPER et al. 1988, 56, KASCHKA et al. 1989, 55, ALLAN et al. 1994, 4, KUHS et al. 1996, 63, PAREKH et al. 1998, 89). Da allerdings auch gesunde Kontrollen (u.a. PALMBLAD et al. 1979, 88) nach dem gleichen Muster reagieren,

ließe dies ebenso den Schluß zu, daß es sich hierbei um keine depressionsspezifische Reaktion handeln könnte, sondern daß der physiologische nächtliche Anstieg der TSH-Sekretion durch SE nur potenziert werden kann und eine Fähigkeit darstellen würde, die im Rahmen der Depression möglicherweise gestört ist.

An den weiteren Untersuchungsablauf war nun die Erwartung geknüpft, daß es aufgrund der TD-bedingten Absenkung der TRP-Verfügbarkeit folglich auch zu einer unterschiedlichen Reaktion der beiden Untersuchungsgruppen kommen könnte. In der Tat läßt sich beim Vergleich der TSH-Plasmaspiegel am Nachmittag des SE-Tages an D2 14.00 Uhr der Trend ableiten, daß die TD zu einem blanderen Anstieg der TSH-Sekretion führt, als dies in der SHAM-Gruppe nach SE ohne TD der Fall war. Die serotonerge Beteiligung an der Regulierung der TSH-Sekretion verdeutlicht sich indessen noch klarer am späteren Nachmittag an D2 16.00 Uhr, als unter TD die TSH-Plasmakonzentration wieder zu sinken beginnt im Gegensatz zur SHAM-Gruppe, deren Maximum an diesem Zeitpunkt signifikant höher ausfällt. Eine größere 5-HT-Verfügbarkeit am Tag nach dem SE an D2 ermöglicht es also anscheinend der Hypophyse, stärker mit einer TSH-Sekretion zu reagieren, als dies eine HHS-Achse, die einer TD unterliegt, zu leisten imstande ist. Tierversuchsstudien, die wie jene von SILVA et al. 1996 (115) und SANFILLIPPO et al. 1996 (108) zu einer Absenkung der 5-HT-Aktivität mittels 5-HT-Antagonisten bzw. TD gelangen, unterstreichen diesen Zusammenhang dahingehend, daß auch sie anschließend über eine niedrigere TSH-Konzentration im Plasma berichten konnten im Gegensatz zur Arbeitsgruppe um MITSUMA 1983 (73), die ihrerseits niedrigere TSH-Plasmakonzentrationen nach vorheriger TRP-Infusion feststellte.

In der SHAM-Gruppe charakterisiert eine negative Korrelation den Verlauf der TSH-Plasmakonzentration und der über HDRS evaluierten depressiven Symptomatik, die unter SE zunächst ansteigt bzw. abfällt, um dann nach der Erholungsnacht bis D3 08.00 Uhr wieder abzufallen bzw. anzusteigen. Für die TD-Gruppe läßt sich dieser Zusammenhang nicht gleichermaßen aufstellen, zumal das Persistieren des antidepressiven Effekts um weitere 24 Stunden mit einem deutlichen Abfall der TSH-Plasmakonzentration auf Baseline-Niveau einhergeht. Eher tendieren diese Beobachtungen in die Richtung derer von VANDOO LAEGHE et al. 1997 (130), die keine Korrelation zwischen TSH und Depressionstiefe demonstrieren konnten. Die o.a. Veränderungen des TSH-Plasmaspiegels unter SE und TD bzw. SHAM-Testing offenbaren zwar auf der einen Seite die Mitbeteiligung serotonerger Wirkmechanismen der TSH-Sekretion beim SE, auf der anderen Seite läßt sich daraus jedoch der SE-Einfluß auf die serotonerge Aktivität nicht zweifelsfrei klären, wenn auch vermutet werden darf, daß durch SE der TSH-Plasmaspiegel 5-HT-vermittelt ansteigt, da diese Reaktion mittels TD abzuschwächen möglich war. Um letztendlich klären zu können, ob zugleich auch Phasenverschiebungen der TSH-Sekretion während SE unter TD nachzuweisen sind, wären weitergehende Studien wünschenswert, die zwischen D1 08.00 Uhr und D2 08.00 Uhr zusätzliche Blutentnahmezeitpunkte integrieren, so daß das Zeitprofil der TSH-Sekretion in der Depression, das u.a. von AVERY et al. 1997 (7) als phasenverspätet angesehen wird, vervollständigt würde und somit auch zirkadiane Auswirkungen des SE unter TD mit einbezogen werden könnten.

4.4 Trijodthyronin (T3)

Eng verknüpft mit dem Plasmaspiegel des TSH ist die Sekretion des T3, dessen Rolle bei der Beurteilung der HHS-Achse im Rahmen der biologischen Depressionsforschung häufig evaluiert worden ist, ohne jedoch dieses Schilddrüsenhormon bisher in einen zwingenden Zusammenhang zu depressiogenen, depressionskorrelierenden oder gar antidepressiven Mechanismen setzen zu können.

Die Baseline-Werte der beiden eigenen Untersuchungsgruppen liegen im mittleren Normbereich und bestätigen somit zahlreiche Arbeiten, die wie z.B. FIASCHE et al. 1995 (36), DE MENDONCA LIMA et al. 1997 (30) und SOKOLOV et al. 1997 (118) bezüglich der T3-Sekretion von depressiv Kranken ebensowenig Abnormalitäten vermeldet haben. Lediglich eine Patientin aus der TD-Gruppe verfügt über ein grenzwertig niedriges Baseline-Niveau, so daß die Hypothese von WHYBROW 1995 (137), bis zu 10% aller Depressionen könnten mit einer subklinischen bis manifesten Hypothyreose einhergehen, nicht gänzlich von der Hand zu weisen ist.

Bei differenzierter Begutachtung diverser Studien zur Augmentation antidepressiver Behandlungsmethoden offenbart sich darüberhinaus, daß in Teilbereichen, wie z.B. der

therapieresistenten Depression, die adjuvante Gabe von T3 durchaus erfolgsverprechend zu sein scheint (NEMEROFF 1996, 78, SCHWEITZER et al. 1997, 113, SHERGILL et al. 1997, 114) insbesondere in Kombination mit SSRIs, die über einen gleichsam 5-HT-vermittelten Wirkmechanismus greifen, wie dies für den SE mehrfach postuliert worden ist. Angesichts der Vielfalt von Untersuchungen (u.a. KASCHKA et al. 1989, 55, LEIBENLUFT et al. 1993, 67), die unter SE einen Anstieg des T3-Plasmaspiegels berichten konnten und der bereits erwähnten Kongruenz beider Untersuchungsgruppen hinsichtlich anzunehmender gleicher 5-HT-Aktivität, war es wenig verwunderlich, daß auch unsere Patienten beider Gruppen mit einem signifikanten Anstieg der T3-Plasmakonzentration auf den SE antworteten.

Da jedoch u.a. von PALMBLAD et al. 1979 (88) sowie ILAN et al. 1992 (48) nachgewiesen werden konnte, daß auch gesunde Kontrollgruppen mit einem Anstieg der T3-Plasmakonzentration reagieren, ist dieses Verhalten der HHS-Achse möglicherweise nur als unspezifische physiologische Streßreaktion zu werten. Weil sich zudem trotz eindeutig divergierender TRP-Plasmakonzentrationen (bereits von NEUMEISTER et al. 1998, 83 publiziert) auch im weiteren Verlauf des SE-Tages D2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen erweisen läßt, kann allerdings die Reagibilität der HHS-Achse hinsichtlich des T3 genauso wenig Aufschluß darüber geben, ob der SE 5-HT-vermittelt seine klinische Wirkung zu entfalten imstande ist.

Die Beobachtung, daß trotz eines Absinkens des TRP-Gehalts im Plasma innerhalb der TD-Gruppe sowohl eine deutliche Besserung der depressiven Symptomatik als auch ein Anstieg der T3-Plasmakonzentration wie in der SHAM-Gruppe unter SE zustande kam, wirft vielmehr die Frage auf, ob nicht weitere noch zu eruiierende Transmittersysteme eine Rolle bei der Regulierung der SE-modulierten klinischen und hormonellen Effekte spielen könnten. Hinzu tritt das wie bereits zuvor beim TSH erwähnte scheinbare Paradoxon auf, daß die über D3 08.00 Uhr hinaus persistierende antidepressive Wirkung des SE in der TD-Gruppe von einem Abfall der T3-Plasmakonzentration auf Baseline-Niveau begleitet wurde. In Anbetracht des gleichsinnigen Verlaufs bei durchweg insignifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen bei gleichzeitig signifikant voneinander divergierenden TRP-Konzentrationen im Plasma speziell an D2 14.00 Uhr läßt sich ein ausschließlich serotonerges Wirkmuster des SE hinsichtlich der T3-Konzentration als eher unwahrscheinlich einstufen.

In der SHAM-Gruppe bestätigen die Befunde, daß der T3-Plasmaspiegel mit dem vom TRP zumindest von D2 über die durchschlafene Erholungsnacht bis D3 im Sinne einer beiderseitigen Konzentrationsminderung verknüpft ist, nicht die Hypothese von KUHS et al. 1996 (63), die ein Fortbestehen des erhöhten T3-Plasmaspiegels auch über D3 hinaus festgestellt hatten.

Inwiefern die von SOUTHMAYD et al. 1992 (120) postulierte T3-Gabe wirklich die antidepressive Wirkung des SE zu verlängern mag, kann hier ebensowenig geklärt werden, da auch in der TD-Gruppe die Verlängerung dieses antidepressiven Effekts mit einem Abfall der T3-Plasmakonzentration einhergeht und somit eine T3-Substitution zunächst wenig sinnvoll erscheint. Anzeichen von ursächlich T3-vermittelten oder korrelierenden Aspekten legen die eigenen Daten letztendlich ebensowenig nahe.

Zwar gelangen BAUMGARTNER et al. 1995 (12) der Nachweis einer engen Korrelation aus hohem T3-Plasmaspiegel und Verkürzung der Rückfalldauer einer depressiven Episode unter Lithiumprophylaxe, so daß eine ähnliche Beeinflussung des Schilddrüsenmetabolismus auch auf einer anderen als der Transmitterebene, wie z.B. Second-Messenger, G-Protein-gekoppelte oder enzymatische Prozesse, für den ebenfalls mit einer Erhöhung der T3-Plasmakonzentration vergesellschafteten SE denkbar wäre. Demgegenüber belegen diverse andere Studien wie die von BRADY & ANTON 1989 (17), daß eine pharmakologisch bedingte und häufig mit einer Stimulation der 5-HT-Aktivität verbundene Remission nicht immer mit einer Erhöhung der T3-Sekretion einherzugehen hat.

In diesem Zusammenhang ist nochmals darauf hinzuweisen, daß der SE sowohl seine klinischen als auch subklinisch hormonellen Effekte nicht zwangsläufig über serotonerge Mechanismen, sei es ausschließlich oder auch nur ergänzend, entfalten muß.

4.5 Thyroxin (T4)

Auch wenn die bislang publizierten Arbeiten zur Assoziation von T4 und Depression vielfach widersprüchliche Ergebnisse diesbezüglich liefern, nimmt dieses Schilddrüsenhormon dennoch einen wichtigen Stellenwert in der biologischen Depressionsforschung ein. Vor Beginn eines unterschiedlichen Diätreglements galt die Betrachtung zunächst den Baseline-Werten an D1 08.00 Uhr, inwieweit sich die T4-Plasmakonzentrationen der eigenen Patienten in vorangegangene Studienresultate einordnen ließen.

Wie erwartet unterschieden sich die beiden Untersuchungsgruppen hinsichtlich ihres Baseline-Wertes ob ihrer gleichen Ausgangsbedingungen nicht voneinander und befanden sich zudem im mittleren Normbereich, konsistent u.a. mit den Ergebnissen von RUBIN et al. 1987(100), FIASCHE et al. 1995 (36), SOKOLOV et al. 1997 (118) und VANDOOOLAEGHE et al. 1997 (130). Aufgrund des Fehlens einer zusätzlichen gesunden Kontrollgruppe ist allerdings die Hypothese von KIRKEGAARD et al. 1990 (58), daß die T4-Plasmakonzentrationen von depressiv Kranken zwar im Normbereich aber trotzdem noch über denen einer gesunden Matched-Control-Gruppe lägen, nicht gänzlich von der Hand zu weisen. Der Baseline-Vergleich der TD- und SHAM-Gruppe legt lediglich die Folgerung nahe, daß sich die klinisch manifeste Depression beider Gruppen offenbar nicht auf eine verifizierbare oder gar unphysiologische Änderung dieses Schilddrüsenparameters niedergeschlagen hat. Wie bereits von NEUMEISTER et al. 1998 (83) veröffentlicht, reagieren unter SE bei TRP-armen Diät und trotzdem noch annähernd gleichen TRP-Plasmakonzentrationen gleichfalls beide Gruppen mit einem signifikanten Anstieg des T4 im Plasma, der sich in der Ausprägung zwischen den Gruppen nicht signifikant unterscheidet.

Der SE-bedingte Anstieg des T4 bis D2 08.00 Uhr findet sich in der überwiegenden Anzahl der Literatur zu diesem Thema wieder, sowohl einerseits bei Depressionen (u.a. KASCHKA et al. 1989, 55, BAUMGARTNER et al. 1990, 10, KUHS et al. 1996, 63) als auch andererseits bei gesunden Kontrollen (PALMBLAD et al. 1979, 88, BAUMGARTNER et al. 1993, 11, GARY et al. 1996, 38), so daß angenommen werden kann, daß es sich hierbei möglicherweise um eine depressionsunspezifische Streßreaktion handeln könnte.

Der weitere Anstieg der zwischen den Gruppen nicht signifikant unterscheidbaren T4-Plasmakonzentration ist ebenfalls von einem reduzierten HDRS bis zum Nachmittag an D2 16.00 Uhr begleitet, obwohl zugleich der TRP-Gehalt im Plasma in beiden Gruppen deutlich voneinander abweicht. Da auch das HDRS-Niveau zu diesem Zeitpunkt zwischen den Gruppen nicht divergiert (NEUMEISTER et al. 1998, 83), liefert die TD somit einen Hinweis darauf, daß der SE u.U. durch einen anderen als den 5-HT-Mechanismus greifen sowie unabhängig von diesem auch der T4-Schilddrüsenparameter beeinflußt werden könnte. Bemerkenswert ist demgegenüber die genau umgekehrte Herangehensweise von CLEARE et al. 1996 (23), die durch T4-Substitution bei hypothyreoten Depressiven eine verstärkte zentrale 5-HT-Aktivität konstatieren konnten. In den eigenen Ergebnissen, die durch Zuhilfenahme detaillierterer thyreoidaler Parameter wie FT4 (Freies T4) und FT3/FT4-Ratio eventuell noch aufschlußreicher ausgefallen wären, erwies sich das T4 darüberhinaus als nicht sehr verlässlicher Verlaufsparemeter der Depressivität, zumal es einerseits das Persistieren des SE-vermittelten antidepressiven Effekts bis D3 08.00 Uhr in der TD-Gruppe mit einem womöglich durch den Erholungsschlaf bedingten Abfall der Plasmakonzentration begleitet, andererseits den erneuten Rückfall in die Depression mit einem nicht signifikanten Anstieg beantwortet hat.

Die Feststellung jedoch, daß auch TRP-depletierte Patienten in der Lage sind, auf einen SE sowohl mit einer deutlichen Besserung ihrer depressiven Symptomatik als auch mit einem Anstieg der T4-Plasmakonzentration zu reagieren, spricht eher zuungunsten der Vorstellung einer serotonergen Schlüsselrolle zum einen bei der Vermittlung der klinischen SE-Effekte und zum anderen bei der Regulierung der hormonellen Antwort der HHS-Achse auf diese antidepressive Behandlungsmethode. Gleichzeitig untermauert die o.a. Beobachtung, daß der SE unabhängig von der TRP-Verfügbarkeit kurzfristig mit einer Erhöhung der T4-Plasmakonzentration einhergeht, die mehrmach in der Literatur replizierte Hypothese, daß der SE auf einem anderen Weg seine antidepressive Wirkung zu entfalten vermag als die übrigen Therapieformen, die unter Remission häufig mit einer Absenkung des T4-Spiegels vergesellschaftet sind (JOFFE et al. 1996, 54, RAO et al. 1996, 97).

5 Zusammenfassung und Ausblick

Zielbereiche der vorliegenden Arbeit stellten sowohl die Analysen zur Auswirkung eines Schlafentzuges (SE) unter Tryptophan-Depletion (TD) auf die hormonellen Parameter Prolaktin (PRL), Cortisol, Thyreotropin (TSH), Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) als auch die daraus resultierenden Rückschlüsse im Hinblick auf eine Verzahnung dieser Parameter nicht nur mit der depressiven Symptomatik sondern auch mit den SE-Wirkmechanismen dar.

Zur Untersuchung dieser bislang im Rahmen der biologischen Depressionsforschung unberücksichtigten Kombination gelangten 22 SE-Responder, die sich einem doppelblind aktiv placebokontrollierten (SHAM) Parallelgruppendesign unterzogen.

Die eigenen Beobachtungen einer blanden Response nach SE unter TD im Vergleich zur SHAM-Version des PRL und TSH einerseits sowie des Cortisols andererseits im Sinne eines abgeschwächten Plasmakonzentrationsanstiegs bzw. –abfalls sprechen zugunsten der Hypothese, daß der SE über serotonerge Wirkmechanismen zumindest teilreguliert werden dürfte. Die Konzentrationsunterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen, die am SE-Nachmittag für PRL, Cortisol und TSH signifikant ausfallen, trotz gleichzeitig deutlicher Besserung der depressiven Symptomatik aller Patienten, legen zudem die Folgerung nahe, daß die divergierende hormonelle Antwort auf eine TD als Trigger einer klinischen Differenzierbarkeit der Depressionstiefe insuffizient zu sein scheint.

Für die Zukunft wäre es darüberhinaus erstrebenswert, wenn sich weitere Studien anschließen würden, die zum einen komplementäre Transmittersysteme des Serotonins, wie z.B. Dopamin und Noradrenalin, zusätzlich detailliertere Parameter, wie z.B. adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und freies T3/T4, sowie nachgeschaltete Second-Messenger-Prozesse nicht unberücksichtigt ließen und die zum anderen eine TD kombiniert mit sowohl engmaschigeren Blutentnahmezeitpunkten in der SE-Nacht als auch mit einem weniger aktiven Placebo in die Initialphase des SE vorverlagern, um das weiterhin vielversprechende Potential der TD bei SE noch intensiver ausschöpfen zu können.

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	Serotonin (synonym: 5-Hydroxytryptamin)
A	Adrenalin
ACH	Acetylcholin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
Ag-Ak-K	Antigen-Antikörper-Komplex
ANOVA	Analysis of Variance
AS	Aminosäure
BD	Bipolar Disorder
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CRH	Corticotropine Releasing Hormone
D1	Tag 1
D2	Tag 2
D3	Tag 3
DA	Dopamin
df	statistischer Freiheitsgrad
DSM-IV	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen, 4.Auflage
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektrokrampftherapie
FPIA	Fluoreszenz-Polarisations-Immuno-Assay
FT3	Freies Trijodthyronin
FT4	Freies Thyroxin
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
HDRS	Hamilton-Depression-Rating-Score
HHN	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (-Achse)
HHS	Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen (-Achse)
HVL	Hypophysenvorderlappen
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Auflage
IL-1	Interleukin-1
MDD	Major Depressive Disorder
MEIA	Mikropartikel-Enzym-Immuno-Assay
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
N	Summenvariable
NA	Noradrenalin

NNR..... Nebennierenrinde
n.sig. nicht signifikant
p..... statistische Irrtumswahrscheinlichkeit
PET..... Positronenemissionstomographie
PRL..... Prolaktin
REM..... Rapid-Eye-Movement
SAD saisonal abhängige Depression
SD..... Standardabweichung
SE..... Schlafentzug
SHAM aktives Placebo als Kontrollversion (englisch „sham“: vortäuschen)
sig. signifikant
SPSS Statistical Package for Social Sciences
SSRI Selective Serotonine Reuptake Inhibitor
T..... statistische Prüfgröße
T3..... Trijodthyronin
T4..... Thyroxin
TBA..... Thyroxinbindendes Albumin
TBG Thyroxinbindendes Globulin
TBPA Thyroxinbindendes Präalbumin
TD..... Tryptophan-Depletion
TRH Thyreotropine Releasing Hormone
TRP..... Tryptophan
TSH..... Thyreoideastimulierendes Hormon
VIP Vasoaktives Intestinales Polypeptid
WHO World Health Organisation
Z..... statistische Prüfgröße
ZNS..... Zentrales Nervensystem

Abbildung 1: Biosynthese und Abbau des Serotonins (modifiziert nach PETRIDES 1996, 91)	10
Abbildung 2: Einflußgrößen auf das Prolaktin (modifiziert nach BROWN 1994, 18)	15
Abbildung 3: Sekretion des Cortisols (modifiziert nach REICHLIN 1992, 99).....	17
Abbildung 4: Einflußgrößen auf Schilddrüsenhormone (modifiziert nach BROWN 1994, 19).....	19
Abbildung 5: Geschlechterverteilung in der TD- bzw. SHAM-Gruppe	22
Abbildung 6: Lebensalter in der TD- bzw. SHAM-Gruppe (Mittelwert +SD)	22
Abbildung 7: Gewicht in der TD- bzw. SHAM-Gruppe (Mittelwert + SD)	23
Abbildung 8: Depressionsform (MDD/BD) in der TD- bzw. SHAM-Gruppe	23
Abbildung 9: Ausgangsdepressivität in der TD- bzw. SHAM-Gruppe (Mittelwert + SD).....	24
Abbildung 10: Dauer der Krankheit in der TD- bzw. SHAM-Gruppe (Mittelwert + SD).....	24
Abbildung 11: Dauer der jetzigen depressiven Phase (Mittelwert +_SD)	25
Abbildung 12: PRL-Konzentration im Plasma (Mittelwert + Standardabweichung [SD]).....	32
Abbildung 13: Cortisol-Konzentration im Plasma (Mittelwert + SD).....	34
Abbildung 14: TSH-Konzentration im Plasma (Mittelwert + SD).....	35
Abbildung 15: T3-Konzentration im Plasma (Mittelwert + SD).....	36
Abbildung 16: T4-Konzentration im Plasma (Mittelwert + SD).....	38

Danksagung

Allen, die mir bei der Entstehung der vorliegenden Dissertation geholfen haben, möchte ich sehr herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt zum einen Herrn Prof. Dr. S. Kasper von der Universitätsklinik für Allgemeine Psychiatrie des Allgemeinen Krankenhauses (AKH) in Wien sowohl für die freundliche Überlassung des Themas als auch für seine kontinuierlich motivierende Beratung in allen Fragen der Arbeit und zum anderen Herrn Prof. Dr. R. Uebelhack von der Universitätsklinik für Psychiatrie der Charité in Berlin für die Übernahme des Referats sowie seine ausgesprochen hilfreiche Gesprächsbereitschaft.

Sowohl Frau Dr. B. Hesselmann als auch insbesondere Herrn Dr. A. Neumeister von der Universitätsklinik für Psychiatrie des AKH in Wien danke ich nicht nur für ihre zahlreichen wichtigen Anregungen zur Gestaltung der Arbeit sondern auch für das vorbildliche Engagement bei ihrer Anleitung und Betreuung.

Dem Leiter der Abteilung für Forschungs-EDV (Elektronische Datenverarbeitung) der Charité / Campus Virchow-Klinikum, Herrn A. Mohnhaupt, gebührt ebenfalls mein herzlicher Dank für seine geduldige und wertvolle Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Erwähnen möchte ich ferner die außerordentliche Hilfsbereitschaft und Freundlichkeit des gesamten Ärzte- und Pflegeteams der Station 4A der Universitätsklinik für Psychiatrie des AKH in Wien, die mir in nachhaltig positiver Erinnerung bleiben wird.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meiner Familie und meinen Freunden, die mich in dieser Zeit mit Rat und Tat begleitet haben, sowie natürlich bei meiner Lebenspartnerin Frau J. Götz, ohne die nicht nur die Dissertation lediglich halb so viel Freude bereitet hätte.

Curriculum Vitae

Zur Person

24. Juni 1971 Geburt in Reinbek als Sohn von Friedrich Hermann Sasse und Irene Katharina Sasse, geb. Hanke
10. Januar 1999 Valerie Sasse wird als Tochter von Johanna Götz und mir in Berlin geboren

Schulbildung

- August 1977 Grundschule Gartow
- August 1978 Grundschule Rieseby
- August 1981-Mai 1990 Jungmann-Gymnasium Eckernförde, Abitur

Tätigkeiten in der Krankenpflege

- Juli 1990-Oktober 1991 Sanitätssoldat beim Truppenarzt in Leer / Ostfriesland und Krankenpflegepraktikum im Bundeswehrkrankenhaus Bad Zwischenahn
- Februar-August 1992 Aufenthalt in Südamerika mit Krankenpflegedienst und Hospitation beim Ärzteteam am Centro de Salud Rurrenabaque, Bolivien
- November-Dezember 1992 Krankenpflegepraktikum am Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke
- Januar-März 1993 Pflegedienst im Krankenhaus Prem Dan und im Sterbehospiz Kalighat in Kalkutta
- August 1993-Juli 1997 Finanzierung des Studiums u.a. durch Arbeit in der Hauskrankenpflege

Medizinstudium

- April 1993 Zulassung an die Freie Universität Berlin
- April 1995 Ärztliche Vorprüfung, anschließend Aufnahme des Klinischen Abschnitts an der Charité / Medizinische Fakultät der Humboldt Universität Berlin
- September 1995 Famulatur an der Klinik für Innere Medizin der Charité, Station für Pulmologie
- April 1996 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- Juli 1996 Famulatur in der Praxis für Allgemeinmedizin von Dr. G. Hansen in Berlin
- Oktober-Dezember 1996 Fortführung des Medizinstudiums am Allgemeinen Krankenhaus (AKH) der Universität Wien
- Januar-März 1997 Stipendium am Royal London Hospital der University of London im Rahmen des Erasmus-Austauschprogrammes
- April-Oktober 1997 Fortsetzung des Studiums am AKH der Universität Wien und Beginn der vorliegenden Dissertation unter Prof. Dr. S. Kasper
- August-September 1997 Famulatur an der Klinik für Allgemeine Psychiatrie des AKH Wien
- Oktober 1997 Rückkehr an das Universitätsklinikum Charité / Medizinische Fakultät der Humboldt Universität Berlin
- Februar-April 1998 Famulatur in der Abteilung für Neurologie der Hadassah Universitätsklinik En Kerem, Jerusalem

- Mai 1998- Januar 1999 Mitarbeit bei der studentischen Arbeitsgemeinschaft für die Evaluation der Lehre
- September 1998 Famulatur in der Kinderarztpraxis von Dr. J. Cremer in Berlin
- April 1999 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- Mai 1999-März 2000 Student im Praktischen Jahr zu je acht Wochen an der Klinik für
- Pädiatrie der Charité Berlin (Knochenmarktransplantation)
 - Pädiatrie der Charité Berlin (Allgemeine Säuglingsstation)
 - Kinderchirurgie der Charité Berlin
 - Allgemeine Chirurgie der Universität Lissabon
 - Innere Medizin der Charité Berlin (Infektiologie)
 - Innere Medizin der Charité Berlin (Infektiologie)
22. Juni 2000 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
17. Juli 2000 Promotion

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß die Dissertation von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfaßt wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Literaturverzeichnis

- 1 ABBOTT F.V., ETIENNE P., FRANKLIN K.B.J., MORGAN M.J., SEWITCH M.J., YOUNG S.N.: Acute tryptophan depletion blocks morphine analgesia in cold-pressure test in humans. *Psychopharmacology*. 1992, 108, S.60-66,
- 2 ÅBERG-WISTEDT A., HASSELMARK L., STAIN-MALMGREN R., APERIA B., KJELLMANN B.F., MATHE A.A.: Serotonergic vulnerability in affective disorder: a study of the tryptophan depletion test and relationships between peripheral and central serotonin indexes in citalopram-responders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1998, 97(5), S.374-380,
- 3 AKERSTEDT T., PALMBLAD J., DE LA TORRE B., MARANA R., GILLBERG M. : Adrenocortical and gonadal steroids during sleep deprivation. *Sleep*. 1980, 3(1), S.23-30,
- 4 Allan J.S., Czeisler C.A.: Persistence of circadian thyrotropine rhythm under constant conditions and after light-induced shifts of circadian phase. *Endocrinol Metab*. 1994, 79(2), S.508-512,
- 5 Ammon H.P.T.: *Pharmakologie und Toxikologie*. 4. Stuttgart, Schattauer, 1995 S.471,
- 6 Ammon H.P.T.: *Pharmakologie und Toxikologie*. 4. Stuttgart, Schattauer, 1995 S.451,
- 7 Avery D.H., Dahl K., Savage M.V., Brengelmann G.L., Larsen L.H., Kenny M.H., Eder D.M., Vitiello M.V., Prinz P.N.: Circadian temperature and cortisol rhythms during a constant routine are phase delayed in hypersomnic winter depression. *Biol Psychiatry*. 1997, 41(11), S.1109-1123,
- 8 Axelrod J., Whitby L.G., Hertting G.: Effect of psychotropic drugs on the uptake of 3H-norepinephrine by tissues. *Science*. 1961, 133, S.383-384,
- 9 Barr L.C., Goodman W.K., McDougle C.L., Delgado P.L., Heninger G.R., Charney D.S., Price L.H.: Tryptophan depletion in patients with obsessive-compulsive disorder who respond to serotonin reuptake inhibitors. *Gen Psychiatry*. 1994, 51, S.309-317,
- 10 Baumgartner A., Gräf K.J., Kürten I., Meinhold H., Scholz P., Riemann D., Berger M.: Neuroendocrinological investigations during sleep deprivation in depression. I. Concentrations of thyrotropin, thyroid hormones, cortisol, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estradiol and testosterone in patients with major depressive disorder at 8 AM before and after total sleep deprivation. II. Longitudinal measurement of thyrotropin, TH, cortisol, prolactin, GH, and LH during sleep and sleep deprivation. *Biol Psychiatry*. 1990, 28, S.556-587,
- 11 Baumgartner A., Dietzel M., Saletu B., Wolf R., Campos-Barros A., Gräf K.J., Kürten I., Mannsmann U. : Influence of partial sleep deprivation on the secretion of thyrotropin, thyroid hormones, growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and estradiol in healthy young women. *Psychiatry Res*. 1993, 48(2), S.153-178,
- 12 Baumgartner A., von Stuckrad M., Müller-Oerlinghausen B., Gräf K.J., Kürten I.: The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients maintained on lithium prophylaxis for years: High triiodothyronine serum concentrations are correlated to the prophylactic efficacy. *J Affect Disord*. 1995, 34(3), S.211-218,
- 13 Benkelfat C., Ellenbogen M.A., Dean P., Palmour R.M., Young S.N.: Mood lowering effect of tryptophan depletion. Enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1994, 51, S.687-697,
- 14 Benkelfat C., Seletti B., Palmour R.M., Hillel J., Ellenboegh M., Young S.N.: Tryptophan depletion in stable lithium-treated patients with bipolar disorder in remission. *Arch Gen Psychiatry*. 1995, 52, S.154-155,
- 15 Born J., Schenk U., Spath-Schwalbe E., Fehm H.L. Influences of partial REM sleep deprivation and awakenings on nocturnal cortisol release. : Influences of partial REM sleep deprivation and awakenings on nocturnal cortisol release. *Biol Psychiatry* . 1988, 24(7), S.801-811,

- 16 Bouhuys A.L., Flentge F., van den Hoofdakker R.H.: Effects of total sleep deprivation on urinary cortisol, self-related arousal and mood in depressed patients. *Psychiat Res.* 1990, *34*, S.149-162,
- 17 Brady K.T., Anton R.F.: The thyroid axis and desipramine treatment in depression. *Biol Psychiatry* . 1989, *25*, S.697-702,
- 18 Brown R.E.: *An introduction to Neuroendocrinology.* Cambridge, Cambridge University Press, 1994 S.98,
- 19 Brown R.E.: *An Introduction to Neuroendocrinology.* Cambridge, Cambridge University Press, 1994 S.95,
- 20 Carroll B.J., Feinberg M., Greden J., Tarika J., Albala A.A., Haskett R.F., James N.M., Kronfol Z., Lohr N., Steiner M., de Vigne J.P., Young E.: A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. *Arch Gen Psychiatry.* 1981, *38*, S.15-22,
- 21 Charney D.S., Menkes D.B., Heninger G.R.: Receptor sensitivity and the mechanisms of action of antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiat.* 1981, *38*, S.1160-1180,
- 22 Charney D.S.: Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 1998, *59(14)*, S.11-14,
- 23 Cleare A.J., McGregor A., Chambers S.M., Dawling S., O'Keane V.: Thyroxine replacement increases central 5-hydroxytryptamine activity and reduces depressive symptoms in hypothyroidism. *Neuroendocrinology.* 1996, *64(1)*, S.65-69,
- 24 Coppen A.: The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry.* 1967, *145*, S.139-145,
- 25 Cowen P.J., Charig E.M.: Neuroendocrine responses to intravenous tryptophan in major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1987, *44(11)*, S.958-966,
- 26 Delgado P.L., Charney D.S., Price L.H., Landis H., Heninger G.R.: Neuroendocrine and behavioral effects of dietary tryptophan restriction in healthy subjects. *Life Sci.* 1989, *45*, S.2323-2332,
- 27 Delgado P.L., Charney D.S., Price L.H., Aghajanian G.K., Landis H., Heninger G.R. : Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry.* 1990, *47*, S.411-418,
- 28 Delgado P.L., Price L.H., Miller H.L., Salomon R.M., Licino J., Krystal J.H., Heninger G.R.: Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull.* 1991, *27*, S.321-330,
- 29 Delgado P.L., Price L.H., Miller H.L., Salomon R.M., Aghajanian G.K., Heninger G.R., Charney D.S.: Serotonin and the neurobiology of depression. Effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1994, *51*, S.865-874,
- 30 de Medonca Lima C.A., Vandel S., Bonin B., Bechtel P., Carron R.: Maprotiline versus fluvoxamine: Comparison between their actions on hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Encephale.* 1997, *23(1)*, S.48-55,
- 31 Dörner K., Plog U.: *Ist Irren menschlich oder Lehrbuch der Psychiatrie, Psychotherapie.* 6. Bonn, Psychiatrie-Verlag, 1991
- 32 American Psych. Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 4. Washington DC, Hogrefe Verlag für Psychologie, 1996 S.387-388,
- 33 Ebert D., Kaschka W.P., Stegbauer P., Schrell U.: Prolactin response to sulpiride before and after sleep deprivation in depression. *Biol Psychiatry.* 1993, *33*, S.666-669,
- 34 Ebert D., Kaschka W.P., Loew T., Beck G.: Cortisol and beta-endorphin responses to sleep deprivation in major depression – the hyperarousal theories of sleep deprivation in depression. *Neuropsychobiologie.* 1994, *29*, S.64-68,

- 35 Fernstrom J.D., Larin F., Wurtman R.J.: Correlations between brain tryptophan and plasma neutral amino acid levels following food consumption in rats. *Life Sci.* 1973, 13, S.517-524,
- 36 Fiasche R., Fidelhoff H.L., Moiseowicz J., Frieder P., Pagano S.M., Holland M.: Growth hormone neurosecretory dysfunction in major depressive illness. *Psychoneuroendocrinology.* 1995, 20(7), S.727-733,
- 37 Gain T.: Hrsg.: Classen M.: *Innere Medizin.* 3. München, Urban & Schwarzenberg, 1994 S.774,
- 38 Gary K.A., Winokur A., Douglas S.D., Kapoor S., Zaugg L., Dinges D.F.: Total sleep deprivation and the thyroid axis: effects of sleep and waking activity. *Aviat Space Environ Med.* 1996, 67(6), S.513-519,
- 39 Gessa G.L., Biggio G., Fadda F., Corsinini G.U., Tagliamonte A.: Effect of the oral administration of tryptophan amino-acid mixture on serum tryptophan, brain tryptophan and serotonin metabolism. *J Neurochem.* 1974, 22, S.869-870,
- 40 Goddard A.W., Sholomskas D.E., Walton K.E., Augeri F.M., Charney D.S., Heninger G.R., Goodman W.K., Price L.H.: Effects of tryptophan depletion in panic disorder. *Biol Psychiatry.* 1994, 36, S.775-777,
- 41 Goetze U., Tölle R.: Antidepressive Wirkung des partiellen Schlafentzuges während der ersten Hälfte der Nacht. *Psychiat Clin.* 1981, 14, S.129-149,
- 42 Goetze U., Tölle R.: Circadian rhythm of free urinary cortisol, temperature and heart rate in endogenous depressives and under antidepressant therapy. *Neuropsychobiology.* 1987, 18, S.175-184,
- 43 Halbreich U., Asnis G.M., Shindeldecker R., Zumoff B., Nathan R.S.: Cortisol secretion in endogenous depression. I. Basal plasma levels. II. Time-related function. *Arch Gen Psychiatry.* 1985, 42, S.904-914,
- 44 Haug H.J.: Prediction of sleep deprivation outcome by diurnal variation of mood. *Biol Psychiatry.* 1992, 31, S.271-278,
- 45 Heinroth J.: *Lehrbuch der Störungen des Seelenlebens oder der Seelenstörung und ihre Behandlung vom rationalen Standpunkt aus entworfen.* Leipzig, Vogel, 1818 S.114,
- 46 Hobson J.A.: Sleep and dreaming. *J Neurosci.* 1990, 10(2), S.371-382,
- 47 World Health Organisation. Deutsche Bearbeitung und Hrsg. vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information: ICD, International Classification of Diseases. 10. Bern, H. Huber, 1994 S.344-345,
- 48 Ilan Y., Martinowitz G., Abramsky O., Glazer G., Lavie P.: Prolonged sleep-deprivation induced disturbed liver functions serum lipid levels, and hyperphosphatemia. *Eur J Clin Invest.* 1992, 22(11), S.740-743,
- 49 Janowsky D.S., El-Yousef M.K., Davis J.M., Sekerke H.J.: A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet.* 632, 2, S.632-635,
- 50 Jarret D.B., Coble P.A., Kupfer D.J.: Reduced cortisol latency in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry.* 1983, 40, S.506-511,
- 51 Jaspers K.: *Allgemeine Psychopathologie.* Berlin, Springer, 1913
- 52 Jauck F., Spitzauer S.: *Klinische Chemie.* München, Urban & Schwarzenberg, 1988 S.97-98,
- 53 Jernstrom H., Knutsson M., Taskila P., Olson H.: Plasma prolactin in relation to menstrual cycle phase, oral contraceptive use, arousal time and smoking habits. *Contraception.* 1992, 46(6), S.543-548,
- 54 Joffe R., Segal Z., Singer W.: Change in thyroid hormone levels following response to cognitive therapy for major depression. *Am J Psychiatry.* 1996, 153(3), S.411-413,
- 55 Kaschka W.P., Flügel D., Negele-Anetsberger J., Schlecht A., Marienhagen J., Bratenstein P.: Total sleep deprivation and thyroid function in depression. *Psychiat Res.* 1989, 29, S.231-

- 56 Kasper S., Sack D.A., Wehr T.A., Kick H., Voll G., Viera A.: Nocturnal TSH and Prolactin secretion during sleep deprivation and prediction of antidepressant effect of antidepressant response in patients with major depression. *Biol Psychiatry*. 1988, 24, S.450-453,
- 57 Kasper S., Ruhrmann S., Hesselmann B., Rao M.L., Möller H.J.: Body temperature, pituitary-thyroid axis and the antidepressant response to sleep deprivation in major depression. *Biol Psychiatry*. 1992, 31, S.132,
- 58 Kirkegaard C., Korner A., Faber J.: Increased production of thyroxine and inappropriately elevated serum thyrotropine levels in endogenous depression. *Biol Psychiatry*. 1990, 27(5), S.472-476,
- 59 Koyoma T., Meltzer H.Y.: A biochemical and neuroendocrine study of the serotonergic system in depression: prolactin response in depression. Hrsg.: Hippus H., Klerman G.L., Matussek N.: *New Results in Depression*. Berlin, Springer, 1986
- 60 Kraepelin E.: *Psychiatrie*. Band 3.. 8. Leipzig, Barth, 1913
- 61 Kuhs H., Tölle R.: Schlafentzug (Wachtherapie) als Antidepressivum. *Fortschr Neurol Psychiat*. 1986, 54, S.341-355,
- 62 Kuhs H., Tölle R.: Sleep deprivation therapy. Review. *Biol Psychiatry*. 1991, 29, S.1129-1148,
- 63 Kuhs H., Färber D., Tölle R.: Serum prolactin, growth hormone, total corticoids, thyroid hormones and thyrotropine during serial therapeutic sleep deprivation. *Biol Psychiatry*. 1996, 39(10), S.857-864,
- 64 Laakmann G., Wittmann M., Neulinger E.: Effects of psychotropic drugs on neuroendocrine regulation of pituitary hormones in man. *Clinical Neuropharmacology*. 1984, 783, S.156-157,
- 65 Laakmann G., Gugath M., Kuss H.J., Zygan K.: Comparison of growth hormone and prolactin stimulation induced by chlorimipramine and desimipramine in man in connection with chlorimipramine metabolism. *Psychopharmacology*. 1984, 82, S.62-67,
- 66 Lam R.W., Zis A.P., Grewal A., Delgado P.L., Krystal J.H.: Effects of acute tryptophan depletion upon inpatients with seasonal affective disorder in remission with light therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 1996, 53, S.41-44,
- 67 Leibenluft E., Moul E.D., Schwartz G., Madden P.A., Wehr T.A.: A clinical trial of sleep deprivation in combination with antidepressant medication. *Psychiatry Res*. 1993, 46, S.213-227,
- 68 Linkowski P., Mendlewicz J., Kerkhofs M., Leclercq R., Golstein J., Brasseur M., Copinschi G., van Cauter E.: 24-hour profiles of adrenocorticotropin, cortisol and growth hormone in major depressive illness: effects of antidepressant treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987, 65, S.141-151,
- 69 Löffler G.: Hrsg.: Greiling H.: *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*. 2. Stuttgart, Schattauer, 1989 S.807,
- 70 Loosen P.T., Prange A.J.: TRH: a useful tool for psychoneuroendocrine investigation. *Psychoneuroendocrinology*. 1980, 5, S.63-80,
- 71 Loosen P.T.: The TRH-induced TSH response in psychiatric patients: a possible neuroendocrine marker. *Psychoneuroendocrinology*. 1985, 10(3), S.237-260,
- 72 Mendlewicz J., Reiner J.D.: Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature*. 1977, 268, S.327-329,
- 73 Mitsuma T., Nogimori T.: Effects of serotonergic system on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in rats. *Horm Metab Res*. 1983, 15(7), S.346-349,
- 74 Möller H.J.: Somatische Therapie chronifizierter depressiver Patienten. *Münch med Wschr*. 1991, 133(49), S.759-761,

- 75 Moreno F.A., Delgado P.L., McKnight K., Gelenberg A.J., Heninger G.R., Bachar A., Buonopane A., Potter R.: Tryptophan depletion: prediction of future depression. *Soc Neurosci Abstr.* 1996, 22, S.2066,
- 76 Müller H.U., Riemann D., Berger M., Müller W.E.: The influence of total sleep deprivation on urinary excretion of catecholamine metabolites in major depression. *Acta Psychiatr Scand.* 1993, 88(1), S.16-20,
- 77 Nemeroff C.B.: Clinical significance of psychoneuroendocrinology in psychiatry: focus on the thyroid and adrenal. *J Clin Psychiatry.* 1989, 50(Suppl.), S.13-22,
- 78 Nemeroff C.B.: Augmentation strategies in patients with refractory depression. *Depress Anxiety.* 1996, 4(4), S.169-181,
- 79 Nishizawa S., Benkelfat C., Young S.N., Leyton M., Mzengeza S., de Montigny C., Blier P., Diksic M.: Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997, 94(10), S.5308-5313,
- 80 Neumeister A., Rieder N., Hesselmann B., Rao M.L., Glück J., Kasper S.: Effects of tryptophan depletion on drug-free patients with seasonal affective disorder during a stable response to bright light therapy. *Arch Gen Psychiatry.* 1997, 54(2), S.133-138,
- 81 Neumeister A., Rieder N., Hesselmann B., Vitouch O., Rauh M., Barocka A., Kasper S.: Rapid tryptophan depletion in drug-free depressed patients with seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry.* 1997, 154(8), S.1153-1155,
- 82 Neumeister A., Rieder N., Hesselmann B., Tauscher J., Kasper S.: Der Tryptophandepletionstest – Grundlagen und klinische Relevanz. *Nervenarzt.* 1997, 68, S.556-562,
- 83 Neumeister A., Rieder N., Hesselmann B., Rauh M., Barocka A., Vitouch O., Tauscher J., Kasper S.: Effects of acute tryptophan depletion in drug-free depressed patients who responded to total sleep deprivation. *Arch Gen Psychiatry.* 1998, 55(2), S.167-172,
- 84 Neumeister A., Rieder N., Hesselmann B., Vitouch O., Rauh M., Barocka A., Kasper S.: Effects of tryptophan depletion in fully remitted patients with seasonal affective disorder during summer. *Psychol Medicine.* 1998, 28(2), S.253-255,
- 85 Neumeister A., Turner E.H., Matthews J.R., Postolache T.T., Barnett R.L., Rauh M., Veticad R.G., Kasper S., Rosenthal N.E.: Effects of tryptophan depletion vs. catecholamine depletion in patients with seasonal affective disorder in remission with light therapy. *Arch Gen Psychiatry.* 1998, 55(6), S.524-530,
- 86 O'Keane V., Dinan T.G.: Prolactin and cortisol responses to d-fenfluramine in major depression: evidence for diminished responsivity of central serotonergic function. *Am J Psychiatry.* 1991, 148, S.1009-1015,
- 87 Oldman A., Walsh A., Salkovskis P., Faiburn C.G., Cowen P.J.: Biochemical and behavioural effects of acute tryptophan depletion in abstinent bulimic subjects: a pilote study. *Psychol Med.* 1995, 25, S.995-1001,
- 88 Palmblad J., Akerstedt T., Fröberg J., Melander A., von Schenk H.: Thyreoid and adrenomedullary reactions during sleep deprivation. *Acta Endocrinol.* 1979, 90, S.223-239,
- 89 Parekh P.I., Ketter T.A., Altshuler L., Frye M.A., Callahan L.A., Marangell L., Post R.M.: Relationships between thyroid hormone and antidepressant responses to total sleep deprivation in mood disorder patients. *Biol Psychiatry.* 1998, 43(5), S.392-394,
- 90 Perez-Cruet J., Chase T.N., Murphy D.L.: Dietary regulation of brain-tryptophan-metabolism by plasma ratio of free tryptophan and neutral amino acids in humans. *Nature.* 1974, 248, S.693-695,
- 91 Petrides P.E.: *Biochemie und Pathobiochemie.* 5. Berlin, Springer, 1996 S.563,
- 92 Pflug B., Tölle R.: Die Behandlung endogener Depressionen durch Schlafentzug. *Zentralbl Neurol Psychiat.* 1969, 196, S.7,

- 93 Phil R.O., Young S.N., Ervin F.R., Plotnick S.: Influence of tryptophan availability on selection of alcohol and water by men. *J Stud Alcohol.* 1987, 48, S.260-264,
- 94 Price L.H., Charney D.S., Delgado P.L., Heninger G.R.: Serotonin function and depression: neuroendocrine and mood responses to intravenous L-tryptophan in depressed patients and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry.* 1991, 148, S.1518-1525,
- 95 Price L.H., Malison R.T., McDougale C.J., Pelton G.H., Heninger G.R.: The neurobiology of tryptophan depletion in depression: Effects of intravenous tryptophan infusion. *Biol Psychiatry.* 1998, 43(5), S.339-347,
- 96 Propping P.: *Psychiatrische Genetik. Befunde und Konzepte.* Berlin, Springer, 1989
- 97 Rao M.L., Ruhrmann S., Retey B., Liappis N., Fuger J., Kraemer N., Kasper S., Möller H.J. : Low plasma thyroid indices of depressed patients are attenuated by antidepressant drugs and influence treatment outcome. *Pharmacopsychiatry.* 1996, 29(5), S.180-186,
- 98 Reich T., Clayton P.J., Winokur G.: Family history studies: V. The genetics of mania. *Am J Psychiatry.* 1969, 125, S.1358-1369,
- 99 Reichlin S.: Hrsg.: Wilson J.D.: *Williams Textbook of Endocrinology.* 8. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992 S.173,
- 100 Rubin R.T., Polan R.E., Lesser I.M., Martin D.J.: Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression – IV. Pituitary-axis activity in patients and matched control subjects. *Psychoneuroendocrinology.* 1987, 12(5), S.333-347,
- 101 Rupprecht R., Rupprecht C., Rupprecht M., Noder M., Mahlstedt J.: Triiodothyronine, thyroxine and TSH response to dexamethasone in depressed patients and normal controls. *Biol Psychiatry.* 1989, 25(1), S.22-32,
- 102 Sachar E.J., Hellmann L., Fukushima D.K., Gallagher T.F.: Cortisol production in depressive illness: A clinical and biochemical clarification. *Arch Gen Psychiat.* 1970, 23, S.289-298,
- 103 Sack D.A., James S.P., Rosenthal N.E., Wehr T.A.: Deficient nocturnal surge of TSH secretion during sleep and sleep-deprivation in rapid-cycling bipolar illness. *Psychiat Res.* 1988, 23, S.179-191,
- 104 Sadamatsu M., Kato N., Iida H., Takahashi S., Sakaue K., Takahashi K., Hashida S., Ishikawa E.: The 24-hour rhythms in plasma growth hormone, prolactin and thyroid stimulating hormone: Effect of sleep deprivation. *J Neuroendocrinol.* 1995, 7(8), S.597-606,
- 105 Sakaue K.: Studies on the factors affecting serum thyrotropine levels in healthy controls and on the thyroid function in depressed patients using a highly sensitive immunoassay. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 1990, 66(10), S.1094-1107,
- 106 Salomon R.M., Mazure C.M., Delgado P.L., Mendia P., Charney D.S.: Serotonin function in aggression: the effect of acute plasma tryptophan depletion in aggressive patients. *Biol Psychiatry.* 1994, 35, S.570-572,
- 107 Salomon R.M., Delgado P.L., Licino J., Krystal J.H., Heninger G.R., Charney D.S.: Effects of sleep deprivation on serotonin function in depression. *Biol Psychiatry.* 1994, 36, S.840-846,
- 108 Sanfillippo S., Imbesi R.M.: L-Tryptophan and serotonin influence either directly or indirectly on trophism and contractility of the skeletal musculature. Neuroendocrinological and ultrastructural observations in young adult, serotonin-free rats. *Biog Amines.* 1996, 12(3), S.233-252,
- 109 Satel S.L., Delgado P.L., Charney D.S.: Serotonin mediation of cue-induced cocaine craving. *Society for Neuroscience 21st Annual Meeting Abstracts.* Band 17. 1991 S.888,
- 110 Schildkraut J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry.* 1965, 122, S.509-522,
- 111 Schulte W.: *Kombinierte Psycho- und Pharmatherapie bei Melancholikern.* Hrsg.: Petrilowitsch: Probleme der pharmakopsychiatrischen Kombinations- und Langzeitbehandlung. Basel, Karger, 1966 S.150-169,

- 112 Schulte W.: Klinische Erfahrungen über das Herausgeraten aus der melancholischen Phase. Hrsg.: Selbach H.: Das depressive Syndrom. München, Urban & Schwarzenberg, 1969 S.415-420,
- 113 Schweitzer I., Tuckwell V., Johnson G.: A review of the use of augmentation therapy for the treatment of resistant depression: implications for the clinician. Aust N Z J Psychiatry. 1997, 31(3), S.340-352,
- 114 Shergill S.S., Katona C.L.: Pharmacological choices after one antidepressant fails: a survey of UK psychiatrists. J Affect Disord. 1997, 43(1), S.19-25,
- 115 Silva J.D.B., Nunes M.T.: Facilitatory role of serotonin (5-HT) in the control of thyrotropin releasing hormone / thyrotropin (TRH/TSH) secretion in rats. Braz J Med Biol Res. 1996, 29(5), S.677-683,
- 116 Smith S.E., Phil R.O., Young S.N., Plotnick S.: Elevation and reduction of plasma tryptophan and their effects on aggression and perceptual sensitivity in normal males. Aggressive Behavior. 1986, 120, S.393-407,
- 117 Smith S.E., Phil R.O., Young S.N., Ervin F.R.: A test of possible cognitive and environmental influences on the mood lowering effect of tryptophan depletion in normal males. Psychopharmacology. 1987, 91, S.451-457,
- 118 Sokolov S.T.H., Levitt A.J., Joffe R.T.: Thyroid hormone levels before unsuccessful antidepressant therapy are associated with later response to T3 augmentation. Psychiatry Res. 1997, 69(2-3), S.203-206,
- 119 Sou tre E., Salvati E., Rix H., Prinquey D., Krebs B., Ardisson J.L., Darcourt G.: Effect of recovery on the cortisol circadian rhythm of depressed patients. Biol Psychiatry. 1988, 24, S.336-340,
- 120 Southmayd S.E., Kasurak P., Mac Donald B., Waldron J.: Therapeutic sleep deprivation in a depressed patient. Prolongation of response with concurrent thyroxine. Acta Psychiatr Scan. 1992, 86, S.84-85,
- 121 Steiger A., von Bardeleben U., Guldner J., Lauer C., Rothe B., Holsboer F.: The sleep EEG and nocturnal hormonal secretion studies on changes during the course of depression and on effects of CNS-active drugs. Biol Psychiatry. 1993, 17, S.125-137,
- 122 Sulser M.P., Mishra R.: Hrsg.: M.J. Parnham & Bruinvels: Discoveries in Pharmacology. Band 1. Amsterdam, Elsevier, 1983 S.233-247,
- 123 Szuba M.P., Baxter L.R., Fairbanks L.A., Guze B.H., Scharz J.M.: Effects of partial sleep deprivation on the diurnal variation of mood and motor activity in major depression. Biol Psychiatry. 1991, 30, S.817-829,
- 124 Telger K., T lle R., Fischer H.: Zur Wiederholbarkeit der antidepressiven Wachtherapie (partieller Schlafentzug). Psychiatr Praxis. 1990, 17, S.121-125,
- 125 Thakore J.H., Dinan T.G.: Cortisol synthesis inhibition: a new treatment strategy for the clinical and endocrine manifestations of depression. Biol Psychiatry. 1995, 37, S.364-368,
- 126 Thayer R.E.: Measurement of activation through self-report. Psychol Reports. 1967, 20, S.663-678,
- 127 T lle R.: Psychiatrie. 8. Berlin, Springer, 1988
- 128 Uebelhack R., Franke L., Schewe H.J., Kitzrow W.: Hydroxylierung von Tryptophan in menschlichen Thrombozyten und im Plasma.. Hrsg.: M ller F.: Aktuelle Perspektiven der Biologischen Psychiatrie. Berlin, Springer, 1996
- 129 Utiger R.D.: The thyroideal hormones. Endocrinology and Metabolism. Hrsg.: P. Felig, J.D. Baxter, L.A. Frohmann. 3. Aufl. McGraw-Hill, Inc., Health Profession Division. S.455. Hrsg.: Baxter J.D.: Endocrinology and Metabolism. 3. McGraw-Hill, Inc., Health Profession Division, S.455,
- 130 Vandoolaeghe E., Maes M., Vandevyvere J., Neels H.: Hypothalamic-pituitary-thyroid axis

- function in treatment resistant depression. *J Affect Disord.* 1997, 43(2), S.143-150,
- 131 Wang S.Y., Shin S.J.: Alterations in thyroid function tests in major depression. *Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih.* 1989, 88(2), S.143-147,
- 132 Wehr T.A., Wirz-Justice A.: Circadian rhythm mechanisms in affective illness and in antidepressant drug action. *Pharmacopsychiat.* 1982, 15, S.31-39,
- 133 Weissman M.M., Klerman G.L.: Sex differences and the epidemiology of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1977, 34, S.98,
- 134 Weitzman E.D., Zimmerman J.D., Czeisler C.A., Ronda J.: Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983, 56(2), S.352-358,
- 135 Weltzin T.E., Fernstrom J.D., McConaha C., Kaye W.H.: Acute tryptophan depletion in bulimia. *Biol Psychiatry.* 1994, 35, S.388-397,
- 136 Weltzin T.E., Fernstrom M.H., Fernstrom J.D., Neuberger S.K., Kaye W.H. : Acute tryptophan depletion and increased food intake and irritability in bulimia nervosa. *Am J Psychiatry.* 1995, 152, S.1668-1671,
- 137 Whybrow P.C.: Sex differences in thyroid axis function: Relevance to affective disorder and its treatment. *Depression.* 1995, 3(1-2), S.33-42,
- 138 Wu J.C., Bunney W.E.: The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry.* 1990, 147, S.14-21,
- 139 Yamaguchi N., Maeda K., Kuromaru S.: The effects of sleep-deprivation and the circadian rhythm of plasma cortisol level in depressive patients. *Folia Psychiat Neurol.* 1978, 32, S.479-487,
- 140 Young S.N., Smith S.E., Phil R.O., Ervin F.R.: Tryptophan-depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology.* 1985, 87, S.173-177,