

Aus der  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Heinrich-Heine-Universität / Rheinische Kliniken Düsseldorf  
(Direktor: Prof. Dr. W. Gaebel)

VERÄNDERUNGEN VON MONOAMINMETABOLITEN  
UNTER CLOMIPRAMIN-CHALLENGE

Eine Untersuchung an Probanden und Patienten aus Familien mit  
hereditären affektiven Psychosen

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Christian Werner

2001

Als Inauguraldissertation gedruckt mit  
Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger  
Dekan

Referent:

Priv.-Doz. Dr. med. Ansgar Klimke

Korreferent:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Thomas Daldrup

### **Danken**

möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Ansgar Klimke für die Überlassung des Themas und für die engagierte Begleitung und Betreuung. Danken möchte ich auch Herrn Dr. Uwe Henning und Frau Margit Geisler für die Unterstützung im biochemischen Labor, sowie Herrn Matthias Riesbeck für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

### **Widmen**

möchte ich diese Arbeit meinen Eltern Ilse und Willi Werner, ohne deren Unterstützung mein Studium der Medizin und diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Düsseldorf im Oktober 2001

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>6</b>
<b>1.1</b>	<b>Historischer Überblick über Hypothesen zur Ätiopathogenese affektiver Psychosen</b>	<b>6</b>
1.1.1	Neurobiochemische Hypothesen	6
1.1.2	Psychologische und soziologische Hypothesen	13
1.1.3	Weitere biologische Hypothesen	16
1.1.4	Genetik affektiver Psychosen	19
<b>1.2</b>	<b>Neurobiochemische Challenge-Paradigmen</b>	<b>21</b>
1.2.1	Fenfluramin-Challenge	22
1.2.2	Clomipramin-Challenge	24
1.2.3	Tryptophan-Depletion	25
1.2.4	Tyrosin-Depletion	26
1.2.5	DEX-CRH-Test	27
1.2.6	mCPP-Challenge	28
1.2.7	Zusammenfassung	29
<b>1.3</b>	<b>Stand der Forschung: Monoaminmetaboliten bei affektiven Psychosen</b>	<b>30</b>
1.3.1	Serotonin-, Dopamin-, Noradrenalin-Metabolismus	30
1.3.2	Klinische Befunde	32
<b>1.4</b>	<b>Regulation der Prolaktin-Sekretion</b>	<b>35</b>
<b>1.5</b>	<b>Ziel der vorliegenden Untersuchung</b>	<b>37</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>39</b>
<b>2.1</b>	<b>Probanden und Patienten</b>	<b>39</b>
2.1.1	Beschreibung der Stichprobe	39
<b>2.2</b>	<b>Durchführung der Untersuchung</b>	<b>44</b>
2.2.1	Clomipramin-Challenge	44
2.2.2	Probenanalyse	44
<b>2.3</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	<b>51</b>

<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>53</b>
<b>3.1</b>	<b>Probanden</b>	<b>53</b>
3.1.1	Ergebnisse der Prolaktin- / Cortisol-Bestimmungen	53
3.1.2	Ergebnisse der eigenen Untersuchung	56
<b>3.2</b>	<b>Patienten</b>	<b>64</b>
3.2.1	Ergebnisse der Prolaktin- / Cortisol-Bestimmungen	64
3.2.2	Ergebnisse der eigenen Untersuchung	67
<b>3.3</b>	<b>Vergleich der Probanden und Patienten</b>	<b>75</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>85</b>
<b>4.1</b>	<b>Gesunde Probanden</b>	<b>87</b>
<b>4.2</b>	<b>Remittierte Patienten</b>	<b>92</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>95</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>98</b>

## **1 Einleitung**

### ***1.1 Historischer Überblick über Hypothesen zur Ätiopathogenese affektiver Psychosen***

#### **1.1.1 Neurobiochemische Hypothesen**

Neurobiochemische Störungen der Reizübertragung und Weiterleitung im ZNS haben eine entscheidende Bedeutung für die Ätiopathogenese depressiver Erkrankungen. Vor allem die Entwicklung der modernen Psychopharmaka hatte erheblichen Einfluß auf die Erforschung der Relevanz von Veränderungen bestimmter Neurotransmittersysteme für die Entstehung psychischer Erkrankungen. Nachdem unerwartet die antipsychotische Wirksamkeit des Chlorpromazin bei schizophrenen Patienten entdeckt worden war (Delay und Deniker, 1952), begann die systematische Prüfung von neu synthetisierten Substanzen - insbesondere trizyklischen Verbindungen - an Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen. Eine der ersten antidepressiv wirksamen Substanzen wurde 1952 von Selikoff entdeckt, der über die antidepressive Wirkung des Tuberkulostatika-Derivats und Monoaminoxidase (MAO)-Hemmers Iproniazid berichtete (Frey, 1988). Im Jahre 1956 wurde dann die antidepressive Wirksamkeit von Imipramin nachgewiesen, das in der chemischen Struktur Ähnlichkeiten mit dem Chlorpromazin aufweist (Kuhn, 1957). Im weiteren Verlauf der systematischen Entwicklung von Psychopharmaka spielte die Entwicklung von geeigneten Tiermodellen eine entscheidende Rolle, wobei wiederum zunächst die Wirkung von Neuroleptika untersucht wurde (z.B. Janssen et al., 1965). Darauf aufbauend wurden neurobiochemische Hypothesen zum Wirkmechanismus dieser Substanzen entwickelt, um die im Tierexperiment bzw. in der klinischen Anwendung gefundenen Wirkungen zu erklären. Für die Wirkung der Antidepressiva wurde das

Modell der Hemmung der Noradrenalin- bzw. Serotonin-Wiederaufnahme entwickelt (Lapin und Oxenkrug, 1969), zur Erklärung der Entstehung und Behandlung schizophrener Psychosen die sogenannte „Dopaminhypothese der Schizophrenie“ (van Rossum, 1966), die ursächlich eine Überaktivität dopaminerger Neurone annimmt.

Aus diesen Erkenntnissen wurde dann im Umkehrschluß abgeleitet, daß das pathophysiologische Substrat der Depression der Wirkung der Antidepressiva funktionell entgegengesetzt sei. Als biochemische Grundlage der Depression wurde ein Noradrenalin-Mangel (Schildkraut, 1965) bzw. ein Serotonin-Mangel (Coppen, 1967; van Praag, 1970) postuliert. Diese Theorien wurden unter dem Begriff der Monoamin-Mangel-Hypothese als Ursache von Depressionen zusammengefaßt. Im weiteren wurde auch die Beteiligung anderer Neurotransmittersysteme diskutiert. So wurde auch über die Beteiligung von Dopamin (Randrup et al., 1975), Azetylcholin (Nadi et al., 1984) bzw. von GABA (Gold et al., 1980) spekuliert. Daraus wurde z.B. die cholinerg-aminerge Imbalance-Hypothese formuliert. Auch Siever und Davis (1985) betonten, daß vielmehr eine Dysregulation der Neurotransmittersysteme pathogenetisch für depressive Erkrankungen bedeutsam sei, als ein alleiniger Mangel eines bestimmten Neurotransmitters.

Coper und Helmchen (1992) merkten kritisch an, daß es für die Gültigkeit der Monoamin-Mangel-Hypothese einige Hinweise gibt, wenngleich diese Hypothese auch an Grenzen stößt: (1) Die Behandlung der Hypertonie mit verhältnismäßig hohen Reserpindosen senkt die Konzentration von Noradrenalin, Dopamin und 5-Hydroxytryptamin im synaptischen Spalt und führt vor allem bei älteren Menschen zu depressiven Zuständen; (2) Mit Besserung einer Depression steigen Stoffwechselprodukte des Noradrenalins, Normetanephrin bzw. 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol (MHPG) im Urin an; (3) Bei einigen depressiven Patienten konnte eine verminderte Konzentration von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA), dem Hauptmetaboliten des 5-Hydroxytryptamins, im Liquor nachgewiesen werden; (4) Hinweise auf einen reduzierten 5-Hydroxytryptaminumsatz ergaben sich aus dem Befund, daß nach Tryptophangabe der Tryptophangehalt im Liquor von Depressiven stärker als bei Normalen anstieg, während die 5-HIAA-Konzentration deutlich geringer

stieg; (5) Der durch Probenecid (Hemmung des Säuretransports) auslösbare Anstieg der Homovanillinsäure (HVA), Metabolit des Dopamins, im Liquor ist bei einigen depressiven Patienten vermindert, was als Folge eines herabgesetzten Dopaminumsatzes interpretiert wird.

In der neurobiochemischen Forschung wurden noch weitere Hypothesen zur Pathogenese affektiver Psychosen entwickelt, die eine mögliche Bedeutung anderer Neurotransmitter und neuromodulatorischer Peptide (Post et al., 1982) wie z.B. Cholezystokinin (Kleinman et al., 1985), Prostaglandine bzw. Endorphine (Lehmann et al., 1979; Emrich et al., 1979) diskutieren. Es fehlen jedoch gesicherte klinische und experimentelle Befunde, die diese Hypothesen stützen.

Aktuelle Theorien beschäftigen sich mit den in der Signalweiterleitung bedeutsamen Second Messenger-Systemen und der intrazellulären Kalzium-Homöostase, die eine wesentliche Rolle für die Balance der Erregungsweiterleitung spielen. Second Messenger-Systeme sind für die Signaltransduktion von der Zelloberfläche ins Zellinnere verantwortlich und scheinen einen wesentlichen Ansatzpunkt für die intrazelluläre Modulation der Signalweiterleitung zu spielen. Störungen der Kalzium-Homöostase finden sich relativ konsistent in Thrombozyten depressiver Patienten, eine antidepressive Wirkung von Kalziumkanalblockern wird von einigen Autoren vermutet (Helmeste, Tang, 1998).

Es ist allgemein anerkannt, daß die Funktionsfähigkeit des serotonergen Systems zumindest bei einem Teil der depressiven Patienten beeinträchtigt ist und daß ein kausaler Zusammenhang mit der depressiven Symptomatik besteht (Cowen, 1996). Die Serotoninhypothese der Depression wird gestützt durch das Wirkprofil gängiger und neuerer Antidepressiva: Viele Antidepressiva bewirken eine Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme in die präsynaptische Endigung, teilweise auch eine Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme, eine Blockade postsynaptischer 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren (z.B. Trizyklika) bzw. eine Stimulation prä- und postsynaptischer 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoren. Eine andere Substanzgruppe, die sogenannten Monoaminoxidasehemmer, hemmt die Monoaminoxidase (MAO) und damit u.a. den Abbau von Serotonin. Neuere



Antidepressiva wie das Mirtazapin beeinflussen die Serotoninfreisetzung indirekt über die Modulation von noradrenergen  $\alpha$ -Rezeptoren auf serotonergen Neuronen. In einer PET-Studie konnten Mann et al. (1996a) an einer kleinen Stichprobe von sieben Patienten zeigen, daß die Responsivität des Gehirns, ausgedrückt als Steigerung des Glukoseumsatzes gemessen mit  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglukose (FDG) nach pharmakologischer Challenge mit Fenfluramin, das zu einer massiven Freisetzung von Serotonin führt, bei Depressiven nahezu aufgehoben ist.

Wenngleich die Serotonin-Mangel-Hypothese der Depression sehr attraktiv erscheint, so gibt es dennoch eine Reihe von Einwänden gegen diese Hypothese. Von Boyer und Feighner (1991) wurden diese folgendermaßen zusammengefaßt:

1. Die Befunde biochemischer Untersuchungen sind inkonsistent und liefern häufig nur indirekte Hinweise auf eine gestörte serotonerge Funktion bei depressiven Erkrankungen.
2. Eine reduzierte Aktivität der zerebralen Serotonin-Funktion wurde nicht nur als Ursache depressiver Störungen, sondern als Ursache eines breiten Spektrums unterschiedlicher psychiatrischer Erkrankungen postuliert, z.B. bei Zwangserkrankungen, bei Eßstörungen, Alkoholismus, prämenstruellem Syndrom bzw. Impulskontrollstörungen. Es stellt sich somit die Frage, wieso dieselbe biochemische Auffälligkeit dieses heterogene Spektrum von Erkrankungen auslösen kann.
3. Serotonerge Neurone im Gehirn können nicht isoliert betrachtet werden, da sie eng mit verschiedenen anderen Neurotransmitter-Systemen verschaltet sind, z.B. mit den katecholaminergen Bahnen, deren Funktion bei depressiven Erkrankungen gleichfalls abnormal sein kann.
4. Die Tatsache, daß ein Krankheitsbild mit Medikamenten wirksam behandelt werden kann, die die Serotoninfreisetzung steigern, bedeutet nicht notwendigerweise, daß die Erkrankung durch einen Serotonin-Mangel ausgelöst wird. Ein einfaches Beispiel hierfür ist die Wirksamkeit von Anticholinergika bei Parkinson'scher Erkrankung.

Erklärungsmodelle, die einen Zusammenhang zwischen den neurobiochemischen Befunden (der reduzierten Serotonin-Funktion) und dem klinischen Bild (der depressiven

Symptomatik) herstellen, fehlen bislang. Auch bleibt der neuropsychologische Mechanismus, der die klinische Besserung nach pharmakogener Steigerung der Serotoninfreisetzung erklärt, unklar (Cowen, 1996). Wesentlicher Grund für das Fehlen dieser Erklärungsansätze ist, daß über Zusammenhänge zwischen den Funktionen serotonerger Bahnen und den Auswirkungen auf das normale Verhalten und Erleben bei gesunden Menschen kaum etwas bekannt ist.

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß verschiedene Verhaltensweisen durch Einflußnahme auf das serotonerge System moduliert werden können. Dazu gehören beispielsweise die Unterdrückung von aktivem Vermeidungsverhalten (z.B. Vermeidung einer Bestrafungserlebnisses) und die Reduktion von Angst (z.B. in einer fremden Umgebung). Erzeugt man unter experimentellen Bedingungen einen Serotonin-Mangel bei einem Versuchstier, so führt dies zu einer Unfähigkeit, warten zu können, bzw. die „Selbstbeherrschung“ aufrechtzuerhalten, zu erhöhter Angst in fremder Umgebung mit Abnahme des explorativen Verhaltens, zu defensiven und affektiven Aggressionsreaktionen gegenüber nicht kontrollierbaren Stressoren und hilflosem Verhalten bei Bedrohung. Wenn z.B. durch Gabe von Antidepressiva bei den Versuchstieren der Serotoninumsatz wieder normalisiert wird, so zeigen sich antiaggressive und sozialisierende Effekte, die Häufigkeit adäquater Reaktionen in Situationen von aufgezwungener Hilflosigkeit nimmt zu. Auch wenn sich Ähnlichkeiten zwischen diesen tierexperimentellen Verhaltensmustern und der klinischen Symptomatik depressiver Patienten zeigen, sind Rückschlüsse auf die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Serotonin und Depression nur mit großer Vorsicht zu ziehen. Derzeit gibt es keine gesicherten Hinweise darauf, daß akute Veränderungen der zentralen Serotonin-Funktion die Stimmung beim Gesunden beeinflussen. Das serotonerge System unterliegt erheblichen zirkadianen Schwankungen, ohne regelhaft von zirkadianen Schwankungen der Affektlage begleitet zu sein. Eine maximale Aktivierung zeigt sich bei höchstem Arousal, eine überwiegende Inaktivität während des Nachtschlafes. Dennoch kann durch diätetische Manipulation (orale Gabe eines Gemischs unterschiedlicher Aminosäuren mit Ausnahme des Serotoninpräkursors Tryptophan), die eine akute Reduktion der

Serotoninverfügbarkeit erzeugt, sowohl beim Gesunden (Young et al., 1985) als auch bei Patienten mit familiärer Depression (Benkelfat et al., 1994) eine transiente Stimmungsveränderung induziert werden, die Ähnlichkeit mit depressiven Syndromen aufweist.

Bislang konnte somit nicht nachgewiesen werden, daß die beschriebenen Veränderungen des serotonergen Systems als die primäre Ursache der depressiven Erkrankungen anzusehen sind. Serotonerge Projektionen sind in die unterschiedlichsten Areale des ZNS weit verteilt und mit anderen Transmittersystemen komplex verschaltet. Hierzu zählt unter anderem das noradrenerge System (Schildkraut, 1965), das u.a. aufgrund der unter vielen Antidepressiva bzw. Elektrokrampftherapie zu beobachtenden Downregulation adrenerger  $\beta$ -Rezeptoren als möglicher Kandidat diskutiert wurde (Vetulani et al., 1976; Banerjee et al., 1977; Übersicht bei Johnson, 1991). Derartige Veränderungen auf Rezeptorebene im Sinne von sekundären Adaptationsphänomenen können auch die Wirklatenz der Antidepressiva (ein etwa 7-10-tägiger Abstand zwischen dem Beginn der antidepressiven Medikation und dem Beginn der klinischen Besserung) besser erklären als die rein transmittergestützten Theorien.

Desweiteren scheint das dopaminerge System nicht nur bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis eine entscheidende Rolle zu spielen, sondern auch bei der Pathogenese der depressiven Störungen wird die Beteiligung des dopaminergen Systems diskutiert (Randrup et al., 1975; Willner, 1983). Obwohl sich traditionelle Theorien zur biochemischen Genese depressiver Erkrankungen auf noradrenerge und serotonerge Transmittersysteme konzentrieren, weisen eine Reihe von klinischen und biochemischen sowie tierexperimentellen Befunden auf eine Beteiligung des dopaminergen Systems hin. Die ursprüngliche „Katecholaminhypothese der Depression“ (Schildkraut, 1965; Bunney und Davis, 1965) trennt jedoch nicht klar zwischen Noradrenalin und Dopamin. Verstärktes Interesse für das dopaminerge System wurde durch Randrup et al. (1975) bzw. Willner (1983) geweckt. In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich eine Verstärkung der mesolimbischen dopaminergen Neurotransmission unter Antidepressiva.

Das dopaminerge System nimmt Einfluß auf Belohnung (Reward) bzw. die Ausbildung motivationsabhängiger Verhaltensweisen.

Möglicherweise ist eine Therapie mit dopaminergen Pharmaka bei depressiven Patienten, die eine erniedrigte Konzentration von Homovanillinsäure (HVA, Abbauprodukt des Dopamins) im Liquor zeigten, erfolgversprechender (Post und Jimerson, 1983). Kapur und Mann (1992) fordern aufgrund einer Durchsicht der Literatur zur weiteren Aufklärung der Bedeutung des Dopamins für depressive Erkrankungen die klinische Prüfung Dopaminrezeptor-spezifischer Substanzen sowie Studien mit modernen bildgebenden Verfahren (Neuroimaging).

Larisch et al. (1997) beschrieben bei depressiven Patienten eine Zunahme der D<sub>2</sub>-Rezeptor-Bindung, gemessen mit IBZM-SPECT während der SSRI-Einnahme im Striatum und Gyrus cinguli bei Therapie-Respondern im Vergleich zu Non-Respondern. Die Zunahme der D<sub>2</sub>-Rezeptor-Bindung korrelierte mit der klinischen Befundbesserung, gemessen mit dem HAMD-Score. Klimke et al. (1999) untersuchten die D<sub>2</sub>-Rezeptor-Bindung mit Hilfe des spezifischen D<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten [<sup>123</sup>I]iodobenzamide (IBZM) und der Single-Photon-Emission-Computed-Tomography (SPECT). Die striatale IBZM-Bindung zeigte bei Normalprobanden eine Alterskorrelation. Bei der Baseline-Untersuchung von depressiven Patienten zeigte sich nach Alterskorrektur eine signifikant erniedrigte IBZM-Bindung bei Therapie-Respondern im Vergleich zu Non-Respondern und Kontrollprobanden. Nach der Therapie mit einem SSRI zeigte sich ein Anstieg der IBZM-Bindung bei Respondern, ein Abfall bei Non-Respondern.

Die Problematik dieser Untersuchungen und Theorien liegt insbesondere in der Variabilität der klinischen Symptomatik und vermutlichen ätiologischen Heterogenität affektiver Psychosen, eventuell psychischer Erkrankungen überhaupt. Die beschriebenen Theorien zur Ätiologie affektiver Erkrankungen stellen eine Vereinfachung der komplexen Krankheitsabläufe dar. Dies könnte ein Grund dafür sein, daß die Störungsmuster immer wieder nur bei einer Subgruppe von Patienten gefunden werden konnten. Auch wird diese Interpretation durch mögliche Artefakte aufgrund von unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten, biochemische Untersuchungen (z.B. mangelnde

Differenzierung zwischen peripherer vs. zentraler Herkunft von Katecholaminmetaboliten im Plasma) und post mortem Veränderungen kompliziert.

Die ätiologische Heterogenität affektiver Psychosen, Störungen der hirnstrukturellen und -funktionellen Entwicklung, zustandsabhängige Veränderungen („state“) bzw. persistierende Erkrankungsmarker („trait“), sowie der Einfluß einer vorausgegangenen Erkrankungsperiode einschließlich deren Therapie können, u.U. bei verschiedenen Patienten in unterschiedlicher Weise, die Unterschiede zu gesunden Probanden beeinflussen und somit zu Fehlschlüssen über die Pathophysiologie der Erkrankung führen.

### 1.1.2 Psychologische und soziologische Hypothesen

Eine einheitliche Persönlichkeitsstruktur, die zur Depression prädisponiert, konnte angesichts der Heterogenität der depressiven Krankheitsbilder bisher nicht beschrieben werden. Dennoch finden sich in verschiedenen Untergruppen von Patienten mit affektiven Störungen Gemeinsamkeiten in der Persönlichkeitsstruktur.

Tellenbach (1961) beschrieb den „Typus melancholicus“ als charakteristische prämorbid Persönlichkeit, insbesondere unipolar-melancholisch Depressiver. Dieser Persönlichkeitstyp wird durch die Begriffe der „Inkludenz“ (Eingeschlossensein z.B. in Normen) und „Remanenz“ (Zurückbleiben hinter z.B. Entwicklungsanforderungen) charakterisiert. Tellenbach beschrieb das Phänomen der Ordentlichkeit, d.h. in der Persönlichkeit ist eine überdurchschnittliche Vulnerabilität des Gewissens im Hinblick auf die Ordnungen personeller und sachlicher Bezüge verankert. Der Typus melancholicus strebt nach einem geordneten Tagesablauf, Akkuratess, Verlässlichkeit, Überschaubarkeit und Bescheidenheit. Es zeigt sich ein hohes Anspruchsniveau an sich selbst und eine hohe Leistungsmotivation. Von Zerssen (1990, 1997) konnte in empirischen Untersuchungen das Vorkommen dieses prämorbid Persönlichkeitstyps bei melancholisch Depressiven belegen.

Unter anderem bei Patienten mit bipolaren Störungen fanden sich dagegen eher von Neurotizismus und Introvertiertheit gekennzeichnete Charakterzüge. Stimmungsschwankungen sind häufig und eine erhöhte Angstbereitschaft besteht.

Psychoanalytische Konzepte erklären die Entstehung depressiver Erkrankungen mit einer Störung des Selbstwertgefühls (narzißtische Krise) und einer fehlverarbeiteten, d.h. gegen sich selbst gerichteten Aggressivität. Nach diesem Modell liegt der Disposition zur Depression eine frühkindliche, psychische und interaktionelle Fehlentwicklung zu Grunde. Der zunächst hilflose und abhängige Säugling erlebe das Gefühl der Sicherheit durch die symbiotische Beziehung zur Mutter. Spitz (1965) beschrieb die „anaklitische Depression“ bei bereits in sehr frühen Entwicklungsphasen allein gelassenen (von der Mutter getrennten) Säuglingen. In der normalen Entwicklung komme es zu einer zunehmenden Separation von der Mutter und einer ausreichenden Internalisierung der mütterlichen Funktionen, insbesondere hinsichtlich der narzißtischen Zufuhr. Bei Personen, die später an einer Depression erkranken, sei diese Lösung gestört, es komme zu einer überstarken Abhängigkeit von symbiotischen Objektbeziehungen und einer Abhängigkeit von ständiger äußerer narzißtischer Zufuhr.

Durch die fehlende innerpsychische Trennung vom symbiotischen Objekt sei eine adäquate, objektbezogene Abfuhr von Frustration und Wut nicht möglich. Durch anhaltende Internalisierung des Objekts werden Wut und Aggression gegen sich selbst gerichtet. Das insgesamt labile Selbstwertsystem strebe ständig nach symbiotischen Beziehungen und versuche narzißtische Ersatzgratifikationen durch andere zu erhalten. Dadurch entstehe eine besondere Verletzlichkeit gegenüber Trennungs- und Verlusterlebnissen, bzw. zwischenmenschlichen Zurückweisungen und Ablehnungen.

Nach dem von Lewinson in den 50er Jahren entwickelten lerntheoretischen Konzept der Depression beruht eine depressive Verstimmung auf Verstärkerverlusten. Der Mangel an Belohnungen und Verstärkerquellen führe zu depressiver Verstimmung und Resignation und somit zu einer Reduktion von Verhaltensweisen, die der Erlangung von Verstärkern dienen. Es kommt also zu einer Extinktion von Verhalten, das früher belohnt wurde. Die depressive Symptomatik führt aber zu einer kontingenten positiven Verstärkung durch

das soziale Umfeld, z.B. durch Trösten, mitleidige Zuwendung, Arztbesuche etc.. Bislang ungeklärt ist aber, ob Verstärkerverluste der Depressivität vorausgehen, diese begleiten oder eine Konsequenz der Erkrankung darstellen.

Seligman (1979) entwickelte das Konzept der „gelernten Hilflosigkeit“ als Depressionsmodell, zunächst im Tierversuch, später auch im Humanexperiment. Aversive Reize bedingen nicht notwendigerweise tiefgreifende negative psychische Konsequenzen, es sei denn es liegt eine Nicht-Kontrollierbarkeit der aversiven Reize vor. Es entsteht dadurch eine Hilflosigkeit, das Individuum erfährt, daß sich bestimmte negative Erfahrungen unbeeinflußt von dem eigenen Verhalten wiederholen. Eine Rolle spielt bei diesem Modell die Form der Kausalattribution. Von einer internalen Attribution spricht man, wenn eine vom Individuum als unkontrollierbar erlebte Situation seiner Einschätzung nach von anderen Individuen durchaus kontrolliert werden kann. Bei der externalen Attribution ist das Individuum der Auffassung, daß auch andere keine Kontrollmöglichkeit besitzen, es liegt also eine universelle Hilflosigkeit vor. Seligman geht davon aus, daß nur von internalen Attributionsmustern mit dem Gefühl des persönlichen Versagens und der damit verbundenen Minderung des Selbstwertgefühls die Gefahr der Depressionsentstehung ausgehe.

Beck entwickelte das kognitive Depressionsmodell, das heute als bevorzugtes psychologisches Depressionsmodell gelten kann. Danach gehen Depressionen aus gestörten kognitiven Abläufen hervor. Beck geht davon aus, daß Depressionen auf negativen Denkschemata bezüglich der eigenen Person, sowie der gegenwärtigen und zukünftigen Umwelterfahrungen beruhen. Diese „kognitive Triade“ führt zu einer Filterung negativer Reize und damit Verfestigung depressiver Wahrnehmung. Es kommt zu automatischen Gedanken, die unfreiwillig, reflexhaft und stereotyp sind, dem betroffenen Individuum aber plausibel erscheinen. Sie sind durch typische logische Fehler gekennzeichnet. Durch unbefriedigende momentane Lebenssituationen werden Denkschemata reaktiviert, die in der Vergangenheit im Rahmen von Verlustsituationen oder negativen Erfahrungen entwickelt wurden. Durch ein Feedback-System werden die damals erlebten affektiven Inhalte reaktiviert und es kommt zu einer depressiven Symptomatik.

Zu den möglichen psychologischen und soziologischen Variablen bezüglich der Ätiologie depressiver Störungen ist zu bemerken, daß es keinen nachgewiesenen Faktor gibt, der für sich allein depressionsauslösend wäre. Vielmehr wirken viele Einflüsse ineinander, potentiell depressiogenen stehen auch protektive Merkmale gegenüber. Es ist deshalb zu vermuten, daß der einzelne lebensgeschichtliche Einfluß letztlich nur über eine besondere, individuell vorliegende Vulnerabilität eine Depression auslösen kann.

### 1.1.3 Weitere biologische Hypothesen

In den bisher durchgeführten Untersuchungen ergaben sich nur relativ wenige und zudem inkonsistente Befunde zu möglichen hirmorphologischen Veränderungen bei depressiven Erkrankungen (Übersicht bei Nasrallah et al., 1989; Jeste et al., 1989). Coffey et al. (1993) fanden bei einer relativ großen Stichprobe therapieresistenter depressiver Patienten, bei denen die Durchführung einer Elektrokrampftherapie-Serie geplant war, im MRT im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine geringfügige, aber statistisch signifikante Verkleinerung des Frontallappens (im Mittel um 7%). Signifikante Unterschiede in Bezug auf Hirnstrukturen, deren Bedeutung für die Pathogenese depressiver Erkrankungen in der Literatur diskutiert wird, konnten nicht nachgewiesen werden. Dies galt insbesondere für das Gesamtvolumen der beiden Hemisphären bzw. der Temporallappen und des Amygdala-Hippokampus-Komplexes, für das Gesamtvolumen des dritten Ventrikels bzw. der Seitenventrikel, sowie für die Lateralisierung der Hemisphären. Eine Studie berichtet über ein im Vergleich zu Probanden größeres anteriores bzw. posteriores Corpus callosum (Wu et al., 1993). In einer Übersichtsarbeit zeigten sich bei affektiven Erkrankungen in der Mehrzahl der Untersuchungen eine Volumenvermehrung der weißen Substanz, sowie periventrikuläre Hyperdensitäten. Bei unipolar Depressiven zeigte sich eine Verkleinerung des Frontallappens, des Cerebellums, des Nucleus caudatus und des Putamens. Bei bipolaren affektiven Störungen wurde eine Vergrößerung des dritten Ventrikels und auch ein verkleinertes Cerebellum nachgewiesen. (Soares und Mann, 1997). Ongur et al. (1998) zeigten, daß eine Volumenminderung in einem Teil der Brodmann-Area 24 (sg24) bei



familiären Formen von depressiven und bipolaren Erkrankungen auf eine Reduktion der Neuroglia zurückzuführen ist, während die Neurone in Zahl und Größe unverändert waren.

Allerdings ist aus der Literatur bekannt, daß insbesondere im Gefolge linksseitiger, präfrontal gelegener Insulte (Starkstein et al., 1987, 1988) bzw. ischämischer Läsionen des Frontallappens überhaupt (Robinson und Price, 1982) häufiger depressive Erkrankungen auftreten. Auch Braun et al. (1999) zeigten bei der Untersuchung von 111 Patienten mit unilateralen fokalen corticalen Läsionen, daß linkshemisphärische Läsionen häufiger mit depressiven Symptomen einhergingen, rechtshemisphärische Läsionen dagegen führten eher zu einer manifformen Symptomatik. Die intrahemisphärische Lage der Läsionen tendierte linksseitig zu frontalen Läsionen.

Weitere Erkenntnisse erhofft man sich von den modernen bildgebenden Verfahren, insbesondere von hirnfunktionalen Untersuchungsmethoden. Seit Mitte der 80er Jahre werden auch in der psychiatrischen Forschung Verfahren wie die Positronenemissionstomographie (PET) und Einzelphotonenemissionstomographie (SPECT) eingesetzt. Auf diesem Wege konnten bei affektiven Psychosen Änderungen des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) und auch Auffälligkeiten in Bezug auf verschiedene Neurotransmittersysteme beschrieben werden (Klimke et al., 1999, Larisch et al., 1997).

Es fehlt aber bislang ein integratives Konzept, das in der Lage wäre, Pathogenese bzw. Symptomatologie endogener Psychosen aus gestörten strukturellen bzw. funktionellen Veränderungen eindeutig herzuleiten.

Ein reduzierter Glukosemetabolismus im Präfrontalcortex konnte erstmals mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie von Baxter et al. (1985) während einer depressiven Episode nachgewiesen werden. Martinot et al. (1990b) fanden eine zustandsabhängige präfrontale Asymmetrie sowie einen frontalen bzw. global corticalen Hypometabolismus bei schwer depressiven Patienten, der auch nach Abklingen der depressiven Episode weiter nachweisbar war. Eine Reduktion des zerebralen Glukosemetabolismus ist nicht nur bei depressiven Patienten, sondern auch bei Erkrankungen der Basalganglien, z.B.

bei Morbus Parkinson, Chorea Huntington bzw. Stammganglieninsulten nachweisbar. (Mayberg et al., 1990, 1992).

Eine Reihe von Studien beschäftigten sich mit den Veränderungen des **zerebralen Blutflusses** bei depressiven Patienten. So berichteten z.B. Drevets et al. (1992) bei familiärer unipolarer Depression über einen linksseitig erhöhten Blutfluß in Präfrontalcortex, Amygdala und medialem Thalamus sowie einen reduzierten Blutfluß im linken Nucl. caudatus. Ein erhöhter Blutfluß im Gyrus cinguli fand sich bei depressiven Patienten, die auf eine Schlafentzugsbehandlung ansprachen. (Wu et al., 1992). Nach Schlafentzug kam es zu einer Normalisierung des Blutflusses. Dieses Ergebnis konnte von Ebert et al. (1994) mittels  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-SPECT repliziert werden, wobei sich der erhöhte Blutfluß im rechten Gyrus cinguli anterior sowie bilateral im frontoorbitalen Cortex und im basalen Gyrus cinguli bei Schlafentzug-Respondern normalisierte. Bei Parkinson-Patienten mit Depression fand sich eine bilaterale Reduktion des Blutflusses im medialen Frontalcortex und im Gyrus cinguli im Vergleich zu Patienten ohne Depression bzw. normalen Probanden (Ring et al., 1994).

Cummings (1993) kommt in einer Übersicht über PET- und SPECT-Studien zu dem Ergebnis, daß die verschiedenen psychopathologischen Anteile depressiver Erkrankungen, nämlich Dysphorie, Anhedonie, Hilflosigkeit und traurige Stimmung, eng mit Veränderungen des zerebralen Blutflusses bzw. Metabolismus assoziiert sind, insbesondere im frontotemporalen Cortex sowie im Nucl. caudatus.

Bench et al. (1992, 1993) beschrieben fokale Blutflußauffälligkeiten bei 40 Patienten mit Major Depression, wobei (1) ein hohes Angstniveau mit einem gesteigerten rCBF im posterioren Cingulum und inferioren Parietallappen, (2) psychomotorische Hemmung und depressive Stimmung negativ mit dem linken dorsolateralen Präfrontalcortex und Gyrus angularis und (3) die kognitive Leistungsfähigkeit positiv mit dem Blutfluß im medialen Präfrontalcortex korrelierte. Eine Folgeuntersuchung nach Besserung der Depression zeigte in den gleichen Arealen mit initial fokaler Reduktion des rCBF eine Normalisierung, insbesondere im linken dorsolateralen Präfrontalcortex und medialen Präfrontalcortex einschließlich anteriorem Cingulum (Bench et al., 1995), was auf eine Zustandsabhängigkeit („state“) der gefundenen Auffälligkeiten hinweist.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zu Blutflußveränderungen sind insgesamt nicht einheitlich und werden auch durch das Alter der Probanden und den Subtyp der depressiven Erkrankung (unipolar vs. bipolar) beeinflusst. Daher ist eine Interpretation der Ergebnisse, welche Regionen kausal am depressiven Geschehen beteiligt sind, derzeit noch nicht möglich (Übersicht bei Devous et al., 1993).

Inzwischen konnten auch bei gesunden Untersuchungspersonen mit Hilfe von Aktivierungsstudien unter Blutflußmessung und PET Erkenntnisse über an der Entstehung von Affekten beteiligten Hirnregionen gewonnen werden. Pardo et al. (1993) fanden bei Probanden vor und unter der Imagination einer traurigen Situation signifikante corticale Aktivierungen inferior frontal und orbitofrontal, die bei Frauen bilateral und bei Männern vor allem linksseitig nachweisbar waren. Schneider et al. (1996) fanden bei Untersuchung von 27 Hirnregionen an 16 Probanden einen Anstieg des Blutflusses in der linken, und einen Abfall in der rechten Amygdala während induzierter Traurigkeit.

#### 1.1.4 Genetik affektiver Psychosen

Häufungen von affektiven Psychosen in bestimmten Familien sind in der Vergangenheit immer wieder beschrieben worden. Ein klarer dominanter oder rezessiver Erbgang konnte aber bislang in keiner der Familien nachgewiesen werden. Man rechnet daher die affektiven Psychosen, wie auch die schizophrenen Erkrankungen, zu den genetisch komplex vererbten Erkrankungen. Hoffnungen ergeben sich aus molekulargenetischen Forschungsansätzen, wo die Identifikation eines oder mehrerer Gene und Aussagen über ihre Funktionen möglich werden. Auf diesem Wege könnte man einen pathophysiologischen Kausalzusammenhang zu der Entstehung der klinischen Symptomatik herstellen (Propping et al., 1994).

In Zwillings- und Familienstudien konnte die Heredität von bipolaren affektiven Störungen und auch unipolaren Depressionen nachgewiesen werden (Mendlewicz und Rainer, 1977). In Zwillingsstudien zeigte sich eine höhere Konkordanzrate bei monozygoten Zwillingen (Bertelssen et al., 1977), Nurnberger und Gershon zeigten 1984, daß auch der Typ der Erkrankung (uni- bzw. bipolar) bei Zwillingen ähnlich ist.

Angehörige ersten Grades von Patienten mit unipolarer Depression leiden im Vergleich zu Kontrollpersonen häufiger an depressiven Erkrankungen, Angehörige bipolar affektiv Erkrankter haben in etwa zu gleichen Teilen bipolar oder unipolar verlaufende affektive Störungen (Gershon et al., 1987).

Bei den ersten Untersuchungen einer relativ isoliert lebenden Population, den Amish People in den USA, ergaben sich Hinweise auf eine Beteiligung des Chromosoms 11 (Egeland et al., 1987). In folgenden Untersuchungen bei den Amish selbst (Kelsoe et al., 1989) und auch in anderen Populationen konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden (Kolata, 1987). Zunächst von Baron et al. (1987) gezeigte Hinweise auf einen Genlocus des X-Chromosoms konnten von Berrettini et al. (1990) nicht bestätigt werden. In einer weiteren Untersuchung von Berrettini et al. (1994) wurden Hinweise auf eine Assoziation mit Markern auf den Chromosomen 18, 21, 16 und einer anderen X-chromosomalen Region gefunden.

In einer neuen Genom-weiten Untersuchung bei den „Old Order Amish“ konnten Hinweise auf einen komplexen Erbgang mit Beteiligung von Regionen auf den Chromosomen 6, 13 und 15 geliefert werden (Ginns et al., 1996). Eine Untersuchung genetischer Isolate im Zentraltal von Costa Rica ergab Hinweise auf eine Beteiligung eines Genlocus im Bereich 18q22-q23 bei bipolaren affektiven Störungen (Freimer et al., 1996). Blackwood et al. (1996) fanden in ihrer Untersuchung schottischer Familien Hinweise auf Beteiligung eines Genlocus auf Chromosom 4p ebenfalls bei bipolaren Psychosen. Hinweise, um welche Gene es sich bei den gefundenen Genloci handeln könnte, fanden sich bisher nicht. Blackwood et al. (1996) diskutierten von den auf Chromosom 4 befindlichen Genen das Dopamin-D<sub>5</sub>-Rezeptorgen, den adrenergen Alpha<sub>2C</sub>-Rezeptor sowie den GABA<sub>A2</sub> bzw. GABA<sub>B1</sub>-Rezeptor, wobei sich in den untersuchten Familien kein Hinweis für eine Mutation des D<sub>5</sub>-Rezeptors (was aber eine Mutation von assoziierten Kontrollgenen nicht ausschließt) bzw. eine Linkage mit einem GABA-Rezeptor ergab. Oruc et al. (1998) vermuten Gene, die im Zusammenhang mit der Vulnerabilität für bipolare Störungen stehen, auf den Chromosomen 11, 4, 21 und dem X-Chromosom. In Linkage-Studien wurden Zusammenhänge mit den Genloci 4p16, 12q23-q24, 16p13, 21q22 und Xq24-q26 vermutet (Craddock und Jones, 1999). In zahlreichen Untersuchungen konnten Hinweise auf Zusammenhänge affektiver

Erkrankungen mit Polymorphismen der Rezeptorgene für die D<sub>4</sub>-, GABA- und Serotoninrezeptoren aufgezeigt werden (Hauser, 1999).

## **1.2 Neurobiochemische Challenge-Paradigmen**

In den vergangenen Jahrzehnten wurde das methodische Spektrum möglicher Untersuchungsverfahren zur Aufklärung der Pathophysiologie psychischer Erkrankungen bedeutend erweitert. Anfänglich standen nach der Beschreibung der wesentlichen zerebralen Neurotransmitter-Systeme vor allem Konzentrationsbestimmungen von Neurotransmittern und deren Metaboliten in menschlichem postmortalen Gewebe bzw. im Tierexperiment nach Gabe unterschiedlicher Psychopharmaka im Vordergrund. Es folgten Metabolitenbestimmungen in Liquor, Serum und Urin, sowie hormonale Änderungen nach pharmakologischer Challenge.

Eine direkte Untersuchung der Neurotransmitterfunktionen im Gehirn z.B. mittels in vivo-Mikrodialyse ist aus ethischen und methodischen Gründen nur sehr eingeschränkt möglich (z.B. prinzipiell bei Patienten mit chirurgischen Eingriffen zur Epilepsiebehandlung möglich). Eine Möglichkeit zur Untersuchung der Reagibilität von zentralen Neurotransmittersystemen sind neurobiochemische Challenge-Paradigmen. Durch Verabreichung geeigneter Pharmaka soll selektiv ein Transmittersystem beeinflusst werden und die Antwort des Transmittersystems wird beispielsweise auf der biochemischen Ebene durch die Bestimmung von Transmittermetaboliten oder meßbaren hormonellen Veränderungen und auf der psychopathologischen Ebene anhand von geeigneten standardisierten Rating-Verfahren erfaßt.

### 1.2.1 Fenfluramin-Challenge

Das in der Literatur am umfangreichsten untersuchte Challenge-Paradigma des serotonergen Systems ist die Fenfluramin-Challenge. Dabei kommen sowohl D-Fenfluramin als auch das Racemat D,L-Fenfluramin zum Einsatz. Coccaro et al. (1994) berichteten von einer hohen Korrelation zwischen der Prolaktin-Antwort auf D- bzw. D,L-Fenfluramin. D-Fenfluramin zeigt eine höhere Spezifität für das serotonerge System, während D,L-Fenfluramin auch Wirkungen auf das dopaminerge und noradrenerge System zeigt (Invernizzi et al., 1986; Garattini et al., 1987).

Fenfluramin erzeugt eine präsynaptische Serotoninfreisetzung und blockiert gleichzeitig die Serotoninwiederaufnahme. (Fullner et al., 1988; Quattrone et al., 1983) Serotonin bewirkt die Freisetzung von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und eines bislang unidentifizierten Prolaktin-Releasing-Faktor im Hypothalamus. Diese Releasing-Faktoren führen zur Freisetzung von ACTH und Prolaktin in das Blut. ACTH schließlich bewirkt eine Cortisol-Freisetzung. Die im peripheren Blut meßbaren Prolaktin-Werte werden als Korrelat der Serotoninfreisetzung im Gehirn gemessen.

Bei depressiven Patienten konnte in zahlreichen Studien eine verminderte Prolaktinfreisetzung nach Fenfluramin-Challenge nachgewiesen werden. (Coccaro et al., 1989; Lichtenberg et al., 1992; Mann et al., 1995; Mitchell und Smythe, 1990; O’Keane und Dinan, 1991; Siever et al., 1984). Dagegen wurde in den Untersuchungen von Asnis et al. (1988), Maes et al. (1991) und Weizman et al. (1988) kein derartiger Zusammenhang nachgewiesen.

Auswirkungen einer antidepressiven Therapie auf das serotonerge System bleiben widersprüchlich. O’Keane et al. (1992) berichteten von einer Zunahme der Prolaktin-Antwort auf Fenfluramin-Challenge nach einer Pharmakotherapie mit Fluoxetin oder Amitriptylin bei depressiven Störungen. Auch Shapira et al. (1993) zeigten bei remittierten depressiven Patienten, nach Therapie mit Clomipramin und Lithium oder einer Lithium-Monotherapie, eine vermehrte Prolaktin-Antwort nach Fenfluramin-Challenge im Vergleich zur Prolaktin-Antwort vor Beginn der Therapie. Beide Studien liefern Hinweise auf eine Erholung des serotonergen Systems nach antidepressiver Therapie.

Kasper et al. (1990) fanden eine im Vergleich zur Untersuchung vor antidepressiver Therapie verminderte Prolaktin-Antwort auf Fenfluramin-Challenge nach antidepressiver Therapie.

Flory et al. (1998) zeigten, daß sich bei remittierten depressiven Patienten (Remission mindestens ein Jahr, keine antidepressive Medikation) weiterhin eine verminderte Prolaktin-Antwort auf Fenfluramin-Challenge zeigte, die im Ausmaß der von akut depressiven Patienten vergleichbar ist. Dies gibt einen Hinweis darauf, daß es sich bei der verminderten Serotoninfunktion um ein „trait“-Merkmal handelt, das die Vulnerabilität depressiver Patienten widerspiegelt. Die Wiederherstellung der Ansprechbarkeit des serotonergen Systems unter antidepressiver Therapie scheint somit nach Ende der Therapie nicht anzuhalten.

Fava et al. (2000) zeigten, daß bei depressiven Patienten mit Angstattacken die Prolaktin-Antwort auf Fenfluramin-Challenge im Vergleich zu depressiven Patienten ohne Angstattacken signifikant vermindert ist.

Wiederholt wurde auch der Zusammenhang der Responsivität des serotonergen Systems mit suizidalem Verhalten untersucht. Kavoussi et al. (1998) untersuchten depressive Patienten ohne Suizidversuche in der Vorgeschichte und fanden keinen Unterschied der Prolaktin-Antwort auf Fenfluramin-Challenge. In einer anderen Untersuchung konnten in der Gruppe der depressiven Patienten jene mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte von denen ohne eine derartige Vorgeschichte anhand einer verminderten Prolaktin-Antwort unterschieden werden (Duval et al., 1997). Correa et al. (2000) fanden bei insgesamt 85 nicht medizierten depressiven Patienten (davon 49 mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte) und 18 Kontrollpersonen, eine signifikant erniedrigte Prolaktin-Antwort auf Fenfluramin-Challenge bei Patienten mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte im Vergleich zu den übrigen depressiven Patienten und auch zu den Kontrollpersonen. Die Prolaktin-Antwort von Kontrollpersonen und depressiven Patienten ohne Suizidvorgeschichte waren vergleichbar.

### 1.2.2 Clomipramin-Challenge

Ein weiteres Challenge-Paradigma des serotonergen Systems ist die Clomipramin-Challenge. In verschiedenen Untersuchungen wurde mit Hilfe der parenteralen Clomipramin-Challenge bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen das serotonerge System untersucht. Als Marker für die Funktion des serotonergen Systems dienen die Plasmaprolaktinspiegel, der Cortisolspiegel und die Wachstumshormonsekretion (Laakmann et al., 1984a, 1984b; Golden et al., 1989, 1990, 1992; Anderson et al., 1992; Gilmore et al., 1993).

Durch die intravenöse Gabe von Clomipramin kann der first pass-Effekt und somit die Entstehung von Desmethylclomipramin verhindert werden, so daß eine relativ hohe Selektivität des Tests für die Serotoninwiederaufnahmehemmung erzielt werden kann. Desmethylclomipramin wirkt noradrenerg, Clomipramin selbst entfaltet noradrenerge Wirkungen erst in höherer Dosierung. Daher werden bei der Clomipramin-Challenge meist niedrige Dosierungen (z.B. 12,5 mg) intravenös appliziert, womit bereits eine starke Serotonin-Reuptake-Inhibition erzielt werden kann, noradrenerge Effekte aber gering bleiben (Hyttel, 1982). Wenn auch die 5-HT-Wiederaufnahme der Haupteffekt ist, so sind dennoch prinzipiell Wirkungen auf muskarinische und  $\alpha_1$ -adrenerge Rezeptoren nicht völlig auszuschließen (Richelson, 1994).

Golden et al. (1990, 1992) und Anderson et al. (1992) konnten zeigen, daß nach Clomipramin-Challenge die Prolaktin-Antwort bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Personen abgeschwächt ist. Dies wird als Zeichen für die gestörte Regulation im zentralen serotonergen System angesehen. Leatherman et al. (1993) untersuchten depressive Patienten vor und nach Therapie mit Antidepressiva. Nur bei Patienten, bei denen sich ein Therapieerfolg einstellte, kam es zu einer Zunahme der Prolaktin-Antwort nach Clomipramingabe. In der Gruppe der Nonresponder zeigte sich weiter eine verminderte Prolaktinspiegelerhöhung. Dies deutet darauf hin, daß die Störung der serotonergen Funktion, die sich in der verminderten Prolaktin-Antwort auf Clomipramin-Challenge abbildet, sich nach erfolgreicher antidepressiver Therapie normalisiert und das die serotonerge Funktionsstörung ein „state“-Merkmal darstellt.



In einer Untersuchung mit depressiven Jugendlichen konnten Sallee et al. (1998) zeigen, daß die Prolaktin-Antwort nach Clomipramingabe bei Depressiven im Vergleich zu Probanden vergleichbar den bei Erwachsenen beschriebenen Befunden erniedrigt war. Es zeigte sich ein Geschlechtsunterschied in der Kontrollgruppe, der maximale Prolaktinanstieg nach Clomipramin-Challenge war bei weiblichen Kontrollpersonen größer als bei männlichen Kontrollpersonen. In der Patientengruppe fand sich kein Geschlechtsunterschied. In der Gruppe der jugendlichen Kontrollpersonen konnte eine transiente Stimmungsverschlechterung beobachtet werden, die klinisch den Symptomen einer Depression ähnelte.

### 1.2.3 Tryptophan-Depletion

Die Tryptophan-Depletion stellt ein weiteres Verfahren dar, mit dem das serotonerge System und seine Funktion untersucht werden kann. Es findet Anwendung, um Auswirkungen eines Serotoninmangels auf Stimmung und Verhalten zu untersuchen. Bei der Tryptophan-Depletion wird ein Tryptophan-freies Aminosäuregemisch verabreicht und damit ein Tryptophan-Mangel erzeugt, während alle anderen Aminosäuren reichlich vorhanden sind. Durch den Mangel an Tryptophan - die Vorstufe des Serotonins - wird ein Mangel an Serotonin erzeugt. Die Erniedrigung der Serotoninverfügbarkeit im Gehirn nach Tryptophan-Depletion konnte im Tierversuch nachgewiesen werden (Young et al., 1989; Schaechter und Wurtman, 1990). Beim Menschen führt die Einnahme von 50-100 g eines tryptophanfreien Aminosäuregemisches zu einer Reduktion des Tryptophanspiegels im Blutplasma um 75-90 % innerhalb von 4-6 Stunden (Young et al., 1985; Benkelfat et al., 1994).

In verschiedenen Studien konnte ein Wiederauftreten depressiver Symptome bei remittierten depressiven Patienten nach Tryptophan-Depletion für einen Zeitraum von 24-48 Stunden ausgelöst werden (Delgado et al., 1990, 1991; Lam et al., 1996). Auch bei gesunden Probanden konnte auf diese Weise eine Stimmungsverschlechterung induziert werden (Young et al., 1985; Smith et al., 1986; Ellenbogen et al., 1996; Klaassen et al., 1999a). Benkelfat et al. (1994) und Klaassen et al. (1999b) wiesen bei

Angehörigen depressiver Patienten eine signifikante Stimmungsverschlechterung im Vergleich zu Probanden mit negativer Familienanamnese nach. Remittierte depressive Patienten ohne eine antidepressive Medikation zeigen ebenfalls eine Stimmungsverschlechterung unter Tryptophan-Depletion (Smith et al., 1997).

#### 1.2.4 Tyrosin-Depletion

Ein Zusammenhang zwischen der Erniedrigung der Katecholaminverfügbarkeit im Gehirn und einer Stimmungsverschlechterung wurde wiederholt beschrieben. Der Einfluß und die Auswirkungen einer reduzierten Katecholaminsynthese im Gehirn kann mit der Phenylalanin-Tyrosin-Depletion untersucht werden (Moja et al., 1996; Sheehan et al., 1996). Diese Methode wird analog der Tryptophan-Depletion angewandt. Es erfolgt die Verabreichung eines Aminosäuregemisches, dem die Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin fehlen. Die Ingestion dieses Aminosäuregemisches induziert die Proteinsynthese, wobei die körpereigenen Speicher von Phenylalanin und Tyrosin entleert werden. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Katecholaminsynthese ist die Tyrosin-Hydroxylase, die physiologischerweise nicht mit Tyrosin gesättigt ist (Carlsson und Lindquist, 1978). Die reduzierte Tyrosinverfügbarkeit erniedrigt so die Katecholaminsynthese. Insbesondere dopaminerge Projektionen auf den Nucleus accumbens und auf präfrontale und cinguläre Cortexareale sind von der Tyrosinverfügbarkeit abhängig (During et al., 1988; Tam et al., 1990). Diese Abhängigkeit ist besonders hoch, wenn die Entladungsfrequenz hoch und somit der Tyrosinverbrauch hoch ist (Milner und Wurtmann, 1986; Tam und Roth, 1997).

Im Tierversuch führte die Phenylalanin-Tyrosin-Depletion zu einer Senkung der HVA- und MHPG-Spiegel im Liquor (Palmour et al., 1998). In neueren Studien konnten Hinweise auf eine Plasmaspiegelniedrigung von Tyrosin und Phenylalanin im Blutplasma beim Menschen gefunden werden (Moja et al., 1996; Sheehan et al., 1996).

Leyton et al. (2000) zeigten an gesunden Frauen, daß die Phenylalanin-Tyrosin-Depletion zu einer Stimmungsverschlechterung vergleichbar der durch Tryptophan-Depletion induzierten Stimmungsverschlechterung führte. Während die Tryptophan-

Depletion zu einer Zunahme der Angstreaktion auf Stresssituationen führte, konnte dies bei Phenylalanin-Tyrosin-Depletion nicht beobachtet werden.

#### 1.2.5 DEX-CRH-Test

Eine bedeutsame neurobiologische Störung bei depressiven Erkrankungen ist das überaktive Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System – kurz HPA-System – als dessen klinischer Endpunkt ein Fehlen des Absinkens des nächtlichen Cortisol-Spiegels meßbar ist. Bei akut depressiven Patienten ist die Cortisolsekretion gesteigert und die meisten Patienten mit einer schweren Depression zeigen eine unzureichende Suppression der Cortisolsekretion nach Gabe von Dexamethason (DEX) - einem synthetischen Glukocorticoid - am Vorabend der Untersuchung (Carroll, 1981). Weiterhin zeigt sich eine erniedrigte Adrenocorticotropin (ACTH)-Sekretion nach Gabe von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) (Holsboer et al., 1986; Gold et al., 1986). Der Dexamethason-Suppressions-Test (DST) - bei dem 1 oder 2 mg Dexamethason am Abend verabreicht werden - wurde zu einem weit verbreiteten Test der HPA-Systems. Mit diesem Test ließ sich der Verlauf depressiver Erkrankungen beobachten, weniger geeignet zeigte er sich zur Diagnose depressiver Erkrankungen. Trotz der einfachen Anwendung bleibt die Aussagekraft bei einer Sensitivität von 20% bis 50% begrenzt (Arana et al., 1991). Auf den DST aufbauend wurde ein Test der HPA-Funktion entwickelt, der die Suppression mit 1,5 mg DEX und der Challenge mit 100 µg CRH kombiniert (DEX-CRH-Test). Bei Anwendung dieses Test zeigen depressive Patienten eine erhöhte Cortisolfreisetzung im Vergleich zu Kontrollpersonen (Holsboer et al., 1987; von Bardeleben und Holsboer, 1989). Die Cortisolfreisetzung wird durch das Alter und den Schweregrad der Depression beeinflußt (von Bardeleben und Holsboer, 1991). Werden bei der Beurteilung der Testergebnisse Alter und Schweregrad der Depression berücksichtigt, ergibt sich eine Sensitivität des Tests von über 90% für rezidivierende depressive Störungen (Heuser et al., 1994).

Es gibt zahlreiche Hinweise, daß Antidepressiva die Aktivität des HPA-Systems normalisieren (Berden et al., 1995). Eine erfolgreiche Therapie depressiver

Erkrankungen führt zu einer weitgehenden Normalisierung der HPA-Funktion, jedoch bleibt eine leicht erhöhte Cortisolsekretion unter dem DEX-CRH-Test bestehen. Eine anhaltend erhöhte Cortisolsekretion weist auf einen schlechteren Therapieerfolg und eine erhöhte Rückfallwahrscheinlichkeit hin (Holsboer et al., 1987; Holsboer-Trachsler et al., 1991, 1994).

Modell et al. (1998) fanden bei depressiven Patienten auch in Phasen der Remission eine erhöhte Cortisolsekretion als Hinweis auf einen „trait“-Marker, beziehungsweise als Zeichen einer erhöhten Vulnerabilität.

#### 1.2.6 mCPP-Challenge

Meta-Chlorophenylpiperazin (mCPP) ist der Hauptmetabolit des Trazodon und eine der weitverbreitetsten Challenge-Substanzen für das serotonerge System. mCPP ist ein direkter 5-HT-Rezeptor-Agonist, der die Blut-Hirn-Schranke passiert (Hamik und Peroutka, 1989; Kahn und Wetzler, 1991). mCPP hat die höchste Affinität zu 5-HT<sub>2C</sub> Rezeptoren, bindet aber auch an 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptoren (Schoeffter und Hoyer, 1989). Die wichtigsten Effekte der mCPP-Anwendung werden über den 5-HT<sub>2C</sub> Rezeptor vermittelt (Kennett et al., 1989; Curzon und Kennett, 1990). Im Tierversuch führt mCPP zu einem Anstieg der Prolaktin-Sekretion und stimuliert das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HPA-System) (Fullner, 1981; Aloï et al., 1984). Beim Menschen wurde eine Stimulation der ACTH-, Cortisol- und Prolaktin-Sekretion nachgewiesen. (Übersicht bei Yatham und Steiner, 1993; Meltzer und Maes, 1995).

Challenge-Untersuchungen mit mCPP bei depressiven Patienten zeigten keine Unterschiede hinsichtlich der Cortisol- und Prolaktin-Freisetzung im Vergleich zu Gesunden (Kahn et al., 1988a; Kahn et al., 1990c).

### 1.2.7 Zusammenfassung

Zahlreiche neuroendokrine Challenge-Paradigmen können eingesetzt werden, um die zentralen Neurotransmittersysteme und deren Einfluß auf depressive Störungen zu untersuchen. Alle vorgestellten Verfahren dienen schwerpunktmäßig der Erforschung neurohormonaler und neurobiochemischer Auffälligkeiten bei affektiven Psychosen, liefern aber keine zuverlässige Aussage für den individuellen Patienten, z.B. im Hinblick auf die Behandlungsplanung oder Differentialtherapie.

Mittels **Tryptophan-** und **Tyrosin-Depletion** wird die zentrale Verfügbarkeit von Serotonin- bzw. Noradrenalin-/Dopamin-Vorstufen reduziert, wodurch eine transiente Stimmungsverschlechterung induziert werden kann, die klinisch den Symptomen einer Depression ähnelt.

Der **DEX-CRH-Test** dient der Untersuchung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HPA-System), das bei depressiven Erkrankungen verändert sein kann.

Von besonderem Interesse im Zusammenhang mit der Katecholamin-Hypothese der Depression sind Challenge-Paradigmen, die das serotonerge System beeinflussen. Ein Problem vieler in pharmakologischen Challenge-Verfahren verwendeten Substanzen ist die mangelnde Spezifität dieser Substanzen.

Mit der **mCPP-Challenge** kann eine direkte Stimulation der serotonergen Rezeptoren ausgelöst werden.

Weiterhin ist **Fenfluramin** eine häufig verwendete Substanz zur Untersuchung des serotonergen Systems. Das Racemat D,L-Fenfluramin setzt aber nicht nur Serotonin frei und hemmt den Serotonin-Reuptake, sondern setzt auch Dopamin und Noradrenalin frei. Verwendet man D-Fenfluramin, so erzielt man eine fast ausschließliche Serotonin-Freisetzung und -Reuptake-Inhibition, aber die orale Applikation und die damit verbundene unklare enterale Absorption und der first pass-Effekt in der Leber erschweren die Auswertung dieses Tests.

**Clomipramin** schließlich bewirkt in niedriger Dosierung eine hochspezifische Serotonin-Reuptake-Inhibition, die i.v.-Applikation reduziert die Probleme der oralen Anwendung.

Der Anteil von demethyliertem Clomipramin, das hauptsächlich in der Leber gebildet wird und bevorzugt eine Noradrenalin-Freisetzung bewirken kann, bleibt somit gering. Aufgrund der beschriebenen Vorteile wurde in der vorliegenden Untersuchung zur Untersuchung gesunder Probanden und remittierter depressiver Patienten die Clomipramin-Challenge angewendet.

### **1.3 Stand der Forschung: Monoaminmetaboliten bei affektiven Psychosen**

#### 1.3.1 Serotonin-, Dopamin-, Noradrenalin-Metabolismus

**Serotonin** (5-HT = 5-Hydroxytryptamin) findet sich in den enterochromaffinen Zellen im Darm, in den Blutplättchen und in Neuronen des ZNS. Neurone, die Serotonin als Transmitter verwenden, finden sich im Tegmentum des Mittelhirns, in der Brücke und in der Medulla oblongata, nahe der Mittellinie in den Raphe-Kernen.

Ausgangsstoff der Serotonin-Biosynthese ist die essentielle Aminosäure Tryptophan. Diese wird durch eine zytoplasmatische Tryptophanhydroxylase zu 5-Hydroxytryptophan hydroxyliert. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Synthese ist die Verfügbarkeit an Tryptophan. Anschließend erfolgt die Decarboxylierung zu Serotonin durch die Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase, die auch in der Katecholamin-Biosynthese eine Rolle spielt. 5-HT wird in Vesikeln gespeichert.

Auf ein Aktionspotential hin erfolgt die Freisetzung des Transmitters in den synaptischen Spalt, durch den Serotonin-Carrier erfolgt die Wiederaufnahme in die serotonerge Nervenendigung. Dort wird Serotonin entweder erneut vesikulär gespeichert oder abgebaut. Durch die mitochondriale Monoaminoxidase (MAO-A oder MAO-B) entsteht aus Serotonin das Aldehyd 5-Hydroxyindolacetaldehyd. Daraus entsteht entweder durch Reduktion ein Alkohol oder durch Oxidation eine Säure. Die Oxidation durch die Aldehyddehydrogenase ist der überwiegend stattfindende Schritt, es entsteht 5-

Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA). 5-HIAA wird im Urin ausgeschieden (Starke, Palm, 1992).

90% des im Körper vorhandenen Serotonins finden sich in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes (Starke, Palm, 1992).

Clomipramin ist ein selektiver Inhibitor des Serotonin-Carriers und hemmt somit die Wiederaufnahme und damit den Abbau von Serotonin. Clomipramin führt zentral zu einer Erhöhung der Serotoninverfügbarkeit, die sich in der Prolaktinfreisetzung widerspiegelt (Golden et al., 1990, 1992; Anderson et al., 1992; Klimke et al., 2001).

Ausgangspunkt der **Katecholamin**-Biosynthese ist die Aminosäure Tyrosin, die durch aktive Transportmechanismen in katecholaminergen Neuronen angereichert wird. Durch die Tyrosin-Hydroxylase entsteht Dihydroxyphenylalanin. Dies ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Synthese. Durch die aromatische Aminosäuredecarboxylase wird Dopamin gebildet. Nur in noradrenergen Neuronen entsteht durch die Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase Noradrenalin. Die Neurotransmitter **Dopamin** und **Noradrenalin** werden in Vesikeln gespeichert. Auf ein Aktionspotential hin werden die Transmitter in den synaptischen Spalt freigesetzt.

Die Dopamin-Wirkung wird hauptsächlich durch aktive Wiederaufnahme in die präsynaptische Nervenendigung beendet. Dort entsteht aus Dopamin durch die Monoaminoxidase 3,4-Dihydroxyphenylacetylsäure. Die Katecholamin-O-methyltransferase bildet daraus HVA = Homovanillinsäure (Westerink, 1985; Wood und Altar, 1988). Im synaptischen Spalt verbleibendes Dopamin (ca. 20%) wird dort durch die Katecholamin-O-methyltransferase in 3-Methoxytyramin metabolisiert, daraus entsteht durch die Monoaminoxidase HVA (Westerink, 1985; Wood und Altar, 1988). HVA wird in der freien, unkonjugierten Form über den Urin ausgeschieden.

Die Hauptabbauprodukte des Noradrenalins sind MHPG und Vanillinmandelsäure.

HVA stammt im wesentlichen aus drei Quellen: den dopaminergen Neuronen, den noradrenergen Neuronen und aus monoaminreicher Nahrung. Dopaminerge Neurone sind im wesentlichen im Gehirn lokalisiert. Ansammlungen dopaminerge Neurone finden sich vor allem in der Substantia nigra und ventral gelegenen tegmentaligen Regionen. Aber auch in peripheren Geweben finden sich dopaminerge Neurone, u.a. in Leber und Niere

(Bell, 1988; Bell et al., 1989; Bell und Mann, 1990). Der Anteil von Dopamin in peripheren Geweben an der im Körper vorhandenen Dopamingesamtmenge ist gering und macht etwa 1 - 5 Prozent aus (Bell, 1988).

Noradrenerge Neurone finden sich zentral im Locus coeruleus und im lateralen Tegmentum. Die postganglionären Nervenzellen des Sympathikus sind ebenfalls noradrenerge Neurone. Wie oben bereits dargelegt, entsteht bei der Noradrenalin-Synthese als Zwischenstufe auch Dopamin, das nicht vollständig weiterverarbeitet wird, sondern auch über die geschilderten Abbauege zu HVA abgebaut wird (Kopin, 1985). Noradrenerge Neurone setzen das entstehende Dopamin in die Blutbahn frei (Van Loon und Sole, 1980). Schließlich wird auch frei im Plasma befindliches Dopamin zu HVA abgebaut. Der Anteil des noradrenergen Neuronen zuzurechnenden HVA liegt beim Menschen und Primaten bei ca. 75% (Kopin et al., 1988a, 1988b, 1988c).

Aus Tierversuchen weiß man, daß der ganz überwiegende Anteil des im ZNS gebildeten HVA direkt in den Blutkreislauf ausgewaschen wird und nicht im Liquor erscheint (Neff et al., 1967; Meek und Neff, 1973). Aitzenstein und Korf (1978) fanden heraus, daß bei Ratten lediglich 3,5% des im Gehirn gebildeten HVA im Liquor nachweisbar ist.

Trotz der Grenzen, die die HVA-Messung in Liquor, Serum und Urin hat, erscheint es die direkteste Methode zu sein, um die zentrale dopaminerge Aktivität in vivo zu bestimmen. Ausgangspunkt ist dabei die Annahme, daß die Produktion der Metaboliten die Neurotransmitterfreisetzung und somit die neuronale Aktivität widerspiegelt (Amin et al., 1992).

### 1.3.2 Klinische Befunde

Unter der Annahme, daß die Konzentration des Serotoninabbauprodukts **5-HIAA** (5-Hydroxyindolessigsäure) im Liquor die Serotoninaktivität im Gehirn widerspiegelt, erfolgten 5-HIAA-Bestimmungen, um das serotonerge System zu untersuchen (Mann et al., 1989). Zahlreiche - aber nicht alle - Studien fanden erniedrigte 5-HIAA-Werte im Liquor depressiver Patienten, wobei sich keine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Depression und dem Ausmaß der 5-HIAA-Erniedrigung zeigte (Dencker et al., 1966;



Mendels et al., 1972; van Praag und de Hahn, 1979; Asberg et al., 1984; Martensson et al., 1989).

Störungen des serotonergen Systems stellen einen prädisponierenden Faktor für depressive Störungen dar. Depressive Patienten mit Störungen des serotonergen Systems zeigen häufigere Rezidive als depressive Patienten, bei denen diese Störungen nicht nachweisbar waren (van Praag und de Hahn, 1979). Asberg et al. (1984) fanden bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden erniedrigte 5-HIAA-Werte im Liquor. Martensson et al. (1989) untersuchten 13 depressive Patienten. Unter der Behandlung mit einem SSRI (Fluoxetin) zeigte sich eine Erniedrigung der 5-HIAA-Werte im Liquor. Desweiteren zeigte sich auch eine signifikante Erniedrigung von HVA und MHPG im Liquor.

5-HIAA-Werte im Liquor depressiver Patienten mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte sind erniedrigt im Vergleich zu depressiven Patienten ohne Suizidversuche in der Vorgeschichte (Mann et al., 1996b).

Zahlreiche Studien untersuchten die zerebrale Dopaminfreisetzung über eine Bestimmung des Hauptmetaboliten **HVA** im Liquor (nach Gabe von Probenecid, das den Auswaschvorgang in das Kapillarsystem hemmt). Willner (1983) zeigte, daß die Erniedrigung der HVA-Konzentration im Liquor nach Gabe von Probenecid, insbesondere bei Patienten mit psychomotorischer Hemmung („retardation“) einen der am besten gesicherten neurobiochemischen Befunde bei depressiven Erkrankungen darstellt. Nach Besserung der depressiven Symptomatik stellte sich eine Normalisierung der HVA-Werte ein (van Praag et al., 1975). Roy et al. (1985) fanden niedrigere Liquor-HVA-Konzentrationen bei melancholischen gegenüber nicht melancholischen Patienten, wobei zwischen Melancholie und psychomotorischer Hemmung ein enger Zusammenhang bestand. Bei agitiert Depressiven wurden normale oder leicht erhöhte HVA-Spiegel gefunden (Banki et al., 1981; van Praag et al., 1973), während die HVA-Spiegel bei wahnhaft Depressiven erhöht waren (Ågren und Terenius, 1985; Sweeney et al., 1978). Bei den dargestellten Zusammenhängen zwischen HVA-Konzentrationen und motorischer Aktivität ergibt sich die Frage, ob reduzierte HVA-Konzentrationen die

primäre Ursache oder sekundäre Folge einer psychomotorischen Hemmung widerspiegeln.

Randrup et al. (1975) und Willner (1983) diskutierten Zusammenhänge dieser Ergebnisse mit einer dopaminergen Dysfunktion bei Depressionen, jedoch liefern diese Befunde nur wenige Aussagen über den dopaminergen Funktionszustand im mesolimbischen System, weil diese Regionen wahrscheinlich nur einen geringen Anteil an der Gesamtmenge des in den Liquor freigesetzten HVA haben (Willner et al., 1991).

Neuere Untersuchungen favorisieren anstelle einer isolierten Untersuchung des dopaminergen Systems mögliche Interaktionen zwischen Dopamin und Noradrenalin (van Kammen und Kelley, 1991) bzw. zwischen Dopamin und Serotonin (Hsiao et al., 1993; Kahn et al., 1993).

Plasma-MHPG-Spiegel werden als Marker für die zentralnervöse noradrenerge Aktivität verwendet (Elsworth et al., 1982; Leckman und Maas, 1984).

Auch die Bedeutung des noradrenergen Transmittersystems in der Pathogenese der Depression wird immer wieder diskutiert. Die Untersuchungsbefunde auf diesem Gebiet sind nicht einheitlich. Zahlreiche Studien zeigten bei depressiven Patienten eine erniedrigte MHPG-Ausscheidung im Urin, bzw. einen erniedrigten Noradrenalin-Plasmaspiegel (Schildkraut et al., 1978; Ågren, 1982; Muscettola et al., 1984; Roy et al., 1985, 1987; Rudorfer et al., 1985; de Villiers et al., 1987; Veith et al., 1988).

Unter Streßbedingungen (z.B. Orthostase, Kälte) wurden bei depressiven Patienten erhöhte Noradrenalin-Plasmaspiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen (Roy et al., 1985, 1987; Rudorfer et al., 1985; Veith et al., 1988).

In neueren Untersuchungen konnten Shiah et al. (1999) und Grossman und Potter (1999) keinen Unterschied der MHPG-Konzentration im Plasma bzw. Urin zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden aufzeigen. Heinz et al. (1999) fanden eine positive Korrelation zwischen depressiver Symptomatik und MHPG-Spiegeln im Liquor bei abstinenten Alkoholikern. Bei Patienten mit PTSD (post traumatic stress disorder) fand sich eine negative Korrelation zwischen depressiver Symptomatik und Noradrenalin-Plasmaspiegeln, nicht aber mit MHPG-Plasmaspiegeln (Yehuda et al., 1998). Unter der Behandlung mit Fluvoxamin, Fluoxetin (selektiven Serotonin-

Reuptake-Inhibitoren, SSRI) konnte ein Abfall der 5-HIAA und MHPG-Konzentrationen im Liquor nachgewiesen werden; der Abfall der HVA-Konzentrationen war jedoch nicht signifikant (Sheline et al., 1997). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß neben dem serotonergen System auch andere Transmittersysteme durch die untersuchten SSRI beeinflusst werden.

#### **1.4 Regulation der Prolaktin-Sekretion**

Prolaktin wird in den laktotropen Zellen der Hypophyse produziert. Die Prolaktin-Sekretion unterliegt einem komplexen Regulationsmechanismus und Regelkreis, in dem bis heute nicht alle Einflußfaktoren eindeutig charakterisiert werden konnten (Übersicht bei Ben-Jonathan et al., 1989). Reguliert wird die Synthese und die Sekretion hauptsächlich durch inhibitorische Prozesse. Das sogenannte Prolaktin-Inhibiting-Hormon (PIH) hemmt über eine Dauersekretion die Prolaktin-Freisetzung. Bei dem PIH handelt es sich um Dopamin (Leong et al., 1983; Neill, 1980; Wuttke und Horowski, 1981, Arnold und Martin, 1989). Produziert wird das Dopamin in den tuberoinfundibulären dopaminergen (TIDA) Zellen im Hypothalamus. Bei Ratten konnte gezeigt werden, daß die Dopamin-Konzentration im Portalblut höher ist als im arteriellen Blut (Ben-Jonathan et al., 1977). Man nimmt an, daß eine Abnahme der inhibitorischen Dopamin-Sekretion zu einer vermehrten Prolaktin-Freisetzung führt. Diskutiert wird aber auch, daß die Prolaktinfreisetzung durch Prolaktin-Releasing-Hormone (PRH) stimuliert wird. Dazu rechnet man das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH), das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP), Angiotensin II und evtl. auch  $\beta$ -Endorphin (Wuttke und Horowski, 1981).

Über eine negative Rückkopplung bewirken erhöhte Prolaktin-Spiegel eine verstärkte Dopamin-Sekretion, so daß die erhöhte Prolaktin-Sekretion vermindert wird. Dabei wirkt Prolaktin hauptsächlich auf die TIDA-Zellen im Hypothalamus. Eine Erhöhung des Plasma-Prolaktin-Spiegels erhöht die Dopamin-Synthese (Demarest und Moore, 1981). Dabei wurde eine zeitliche Latenz zwischen dem Anstieg des Prolaktin-Spiegels und

Veränderungen der neuronalen Aktivität der TIDA-Zellen von 16-24 Stunden (Gudelsky et al., 1976) bzw. 2-4 Stunden (Demarest et al., 1984, Selmansoff, 1985) beschrieben.

Serotonin hat einen stimulierenden Effekt auf die Prolaktin-Freisetzung. Kamberi et al. (1971) induzierten bei Ratten eine Prolaktin-Freisetzung durch Injektion von Serotonin in den dritten Ventrikel. Auch nach systemischer Applikation von Serotonin konnte eine vermehrte Prolaktin-Sekretion hervorgerufen werden (Lawson und Gala, 1975). Ohgo et al. (1976) postulierten einen positiven Einfluß von Serotonin auf die Prolaktin-Sekretion auf der Ebene des Hypothalamus. In vitro konnte kein Effekt von Serotonin auf die Prolaktin-Freisetzung auf Hypophysen-Ebene nachgewiesen werden (Birge et al., 1970; Hyde et al., 1987), auch eine Serotonin-Injektion in das Portalvenensystem hat keinen Effekt (Kamberi et al., 1971). Es wird diskutiert, ob Serotonin über eine Hemmung der TIDA-Zellen oder über eine Stimulation der Freisetzung eines Prolaktin-Releasing-Faktors wirkt. Für die Wirkung auf die TIDA-Zellen spricht unter anderem, daß die intraventrikuläre Injektion von Serotonin einen Abfall von Dopamin in den Portalvenen hervorruft (Pilotte und Porter, 1981). Clemens et al. (1978) und Krulich et al. (1980) vermuteten dagegen, daß Serotonin einen Prolaktin-Releasing-Faktor im Hypothalamus freisetzt. Serotonin erhöht die Freisetzung von VIP in das Portalvenensystem (Shimatsu et al., 1982). Eine passive Immunisierung gegen VIP schwächt die durch Serotonin induzierte Prolaktin-Freisetzung (Kaji et al., 1985).

Ob bei der Anwendung der oben beschriebenen Challenge-Paradigmen Serotonin direkt die Freisetzung von Prolaktin bewirkt oder eine Inhibition dopaminerger Neurone eine Rolle spielt, ist nicht abschließend geklärt. Van Praag et al. (1987) diskutierten, daß bei der Fenfluramin-Challenge neben Serotonin auch katecholaminerge Transmittersysteme eine Rolle spielen könnten. Mitchell und Symthe (1991) fanden bei 14 gesunden Probanden unter Fenfluramin-Challenge signifikante Anstiege von Prolaktin, Cortisol und HVA, sowie signifikante Korrelationen zwischen HVA und Prolaktin bzw. Cortisol. Dies ist ein Hinweis darauf, daß die Prolaktin-Antwort auf Fenfluramin-Challenge möglicherweise nicht nur durch serotonerge, sondern auch dopaminerger

Transmittersysteme vermittelt wird. Hollander et al. (1992) fanden keine signifikanten Veränderungen von HVA unter Fenfluramin-Challenge.

### **1.5 Ziel der vorliegenden Untersuchung**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den neurobiochemischen Veränderungen unter pharmakologischer Challenge bei gesunden Probanden einerseits, sowie remittierten Patienten mit affektiven Psychosen andererseits.

Im Rahmen einer groß angelegten Untersuchung an großen spanischen Familien mit gehäuftem Auftreten von affektiven Erkrankungen, die in Zusammenarbeit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, der Klinik für Nuklearmedizin und der Klinik für Neurologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, des Hospital General Carlos Haya in Malaga und der Klinik für Psychiatrie der Universität Bonn durchgeführt wurde, wurden umfangreiche neuroendokrinologische Untersuchungen durchgeführt. Bei der Untersuchung der Prolaktin- und Cortisol-Antwort auf die Clomipramin-Challenge zeigte sich eine signifikante Erniedrigung des maximalen Prolaktinanstiegs nach Clomipramininfusion in der Gruppe der Patienten im Vergleich zur Gruppe der Probanden. Nachgewiesen wurde ein signifikanter Zeiteffekt und eine signifikante Gruppe x Zeit -Interaktion als Zeichen für die Unterschiedlichkeit der Kurvenverläufe der Serum-Prolaktin-Konzentrationen in den beiden Gruppen. Nach Unterteilung der Patientengruppe anhand der Medikamenteneinnahme zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede zwischen Probanden und unmedizierten Patienten und auch zwischen Probanden und medizierten Patienten. Auch der maximale Anstieg des Cortisol-Spiegels der Probanden war signifikant höher als derjenige der Patienten. Auch hier zeigten sich im Vergleich der Plasma-Cortisol-Kurven nach Clomipramin-Challenge signifikante Zeiteffekte und signifikante Gruppe x Zeit -Interaktionen.

**Die hier dargestellte Untersuchung** ist ein Teil des oben beschriebenen Forschungsprojektes und beschäftigt sich mit Veränderungen der Metaboliten HVA

(= Homovanillinsäure = zentraler Hauptmetabolit des Dopamin), 5-HIAA (= 5-Hydroxyindolessigsäure = Metabolit des Serotonin) und MHPG (= 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol = Hauptmetabolit von Noradrenalin) unter Clomipramin-Challenge. Es soll geprüft werden, ob es einen nachweisbaren Effekt der Clomipramin-Challenge auf die Monoaminmetaboliten im peripheren Blut gibt.

**Hauptfragestellung** der vorgelegten Untersuchung ist, ob Clomipramin (ein selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor) einen Einfluß auf die Bildung des Dopaminmetaboliten HVA hat, und somit durch die Hemmung des Prolaktin-Inhibiting-Faktors (PIF = Dopamin) den Prolaktin-Spiegel erniedrigt. Auswirkungen von Fenfluramin auf das dopaminerge System und der Zusammenhang mit der Prolaktin-Antwort wurden in mehreren Untersuchungen erforscht (Mitchell und Smythe, 1991; Coccaro et al., 1996, Hollander et al. 1992). Auswirkungen der Clomipramin-Challenge auf das dopaminerge System sind bislang nur unzureichend untersucht.

Weiterhin sollen in explorativen Analysen die mittleren Änderungen von HVA, 5-HIAA und MHPG und mögliche Korrelationen zwischen Prolaktin, Cortisol und den Monoaminmetaboliten untersucht werden, sowie die Frage, ob es einen Unterschied zwischen gesunden Probanden und remittierten Patienten im Bezug auf die Veränderungen der Monoaminmetaboliten unter Clomipramin-Challenge gibt.

Durch die Auswertung der drei Gruppen von untersuchten Probanden (remittierte Patienten, Familienangehörige ersten Grades, nicht leiblich verwandte Ehepartner) sollen Aussagen darüber getroffen werden, ob biochemische Veränderungen auch bei remittierten depressiven Patienten nachweisbar sind, was auf persistierende Erkrankungsmarker („trait“) im Gegensatz zu zustandsabhängigen Veränderungen („state“) bei affektiven Erkrankungen hinweisen würde.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Probanden und Patienten**

#### 2.1.1 Beschreibung der Stichprobe

Durch systematisches Screening der Patienten, die wegen einer affektiven Störung an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf behandelt wurden, konnten zwei Patienten identifiziert werden, die aus einer großen andalusischen Familie stammten, in der sich zahlreiche weitere Angehörige fanden, die ebenfalls an affektiven Störungen erkrankt waren. Gemeinsam mit der Psychiatrischen Klinik in Malaga und in Gesprächen mit dort niedergelassenen Psychiatern konnten dann insgesamt 12 Familien identifiziert werden, in denen zahlreiche Familienangehörige über mehrere Generationen hinweg entweder an bipolaren affektiven Störungen oder rezidivierenden depressiven Störungen erkrankt waren. Alle beschriebenen Familien stammen aus einem Gebiet von ca. 50 Quadratkilometern nördlich von Malaga. Eine Übersicht der untersuchten Familien zeigt Tabelle 2.1.

Durch Diagnostik mittels des SADS-1 (Endicott, Spitzer, 1978) und des FISC (Mannuzza et al., 1985) wurde die Diagnose einer affektiven Psychose gemäß den Kriterien des DSM-IV (Bipolar-I-Störung = bipolare affektive Störung mit depressiven und manischen Phasen, Bipolar-II-Störung = bipolare affektive Störung mit depressiven und hypomanen Phasen, rezidivierende depressive Störungen, depressive Episode) bei der Gruppe der Patienten gestellt, bzw. bei der Kontrollgruppe ausgeschlossen. Die diagnostischen Interviews wurden von einem erfahrenen Genetiker (Prof. Guillermo Orozco) und einer Psychiaterin (Prof. Marcella Rietschel) durchgeführt. In beiden Gruppen wurden psychiatrische Nebendiagnosen auf den Achsen I und II - insbesondere

Alkohol- und Drogenabhängigkeit - ausgeschlossen. Alle Familienmitglieder, die diese Bedingungen erfüllten, wurden um Teilnahme an der Studie gebeten. Insgesamt 20 Patienten und 13 gesunde Angehörige (siehe Tabelle 2) erklärten sich mit der Studienteilnahme einverstanden, nachdem diese über Studiendesign und -ablauf ausführlich aufgeklärt wurden.

**TABELLE 2.1**

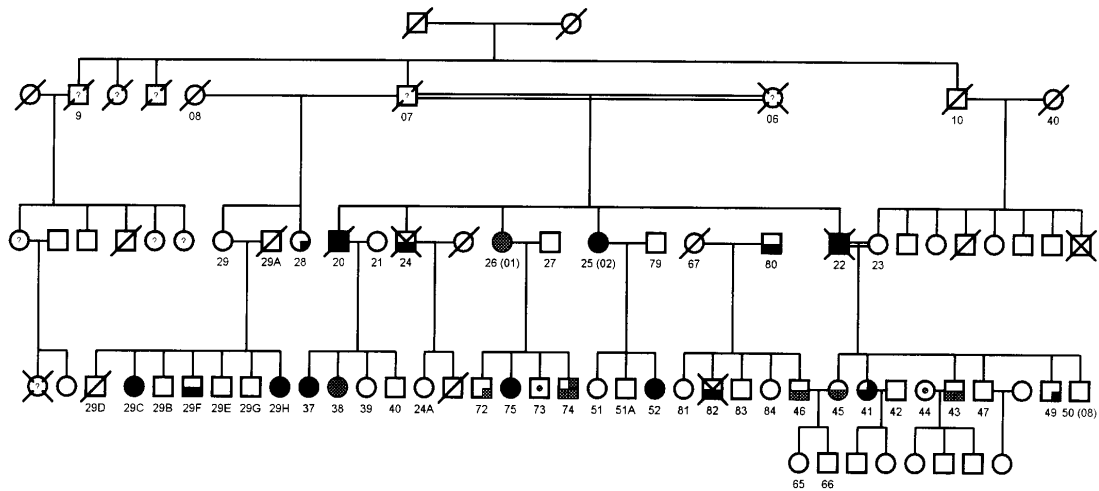
Übersicht über die Zahl der Familienmitglieder und die Verteilung affektiver Störungen in den andalusischen Familien.

ID	Zahl der Familien- angeh. / Generat.	Lebend	Ver- storben (Suizid)	Unter- sucht	Gesund	BP I	BP II	rez. depr. Stö.	depr. Epis.	% MAD / Unter- sucht
A	84/4	73	11(0)	72	56	8	2	6	0	22.2
B	27/3	18	9	12	7	1	0	4	0	41.6
C	95/5	85	10(1)	47	39	5	0	3	0	17.0
D	36/5	31	5(1)	24	19	4	1	0	0	20.8
E	107/5	84	23(0)	102	73	12	6	9	2	28.4
F	107/7	68	39(5)	92	71	13	2	4	2	22.8
G	34/4	18	16(0)	26	22	3	1	0	0	15.4
H	68/4	45	23(5)	59	41	10	2	3	3	30.5
I	37/4	26	11(0)	33	26	6	0	1	0	21.2
J	18/3	9	11(0)	13	9	4	0	0	0	30.8
K	7/2	5	2(1)	7	4	0	0	3	0	42.9
Σ	620	462	160(13)	487	367	66	14	33	7	24.6

**BP I** = Bipolar-I-Störung, **BP II** = Bipolar-II-Störung, **rez. depr. Stö.** = rezidivierende depressive Störung, **depr. Epis.** = depressive Episode, **MAD** = Major Affective Disorder

Einen Stammbaum einer ausgewählten Familie (Familie „H“) zeigt Abbildung 2.1.





**Abbildung 2.1:** Familienstammbaum der Familie „H“. Quadrat: Mann, Kreis: Frau, Querstrich: Natürlicher Tod, Kreuz: Tod durch Suizid, Ausgefülltes Symbol: Bipolar-I-Störung, Drei Viertel gefülltes Symbol: Bipolar-II-Störung, Halb gefülltes Symbol: rezidivierende depressive Störung, Ein Viertel gefülltes Symbol: depressive Episode. Bei Patienten und Kontrollpersonen, die im Rahmen der Studie untersucht wurden, ist die Füllung der Symbole schraffiert, ein Punkt im Symbol kennzeichnet die Kontrollpersonen. Probanden Nr. 26(01), 38, 72, 73, 74, 43, 44, 45 und 46.

**TABELLE 2.2**

Demographische Daten, HAMD Scores und Medikation der Probanden

Familie	Typ	Geschlecht	Alter	Diagnose (DSM-IV)	Verwandtschaftsverhältnis	HAMD-Score	Medikation
A-1	P	w	38	bipolar I		5	Lithium
A-2	K FH-	m	42	-	Ehemann von A-1		-
B-1	P	w	45	bipolar I		1	Amitriptylin, Alprazolam
B-2	K FH+	w	20	-	Tochter von B-1		-
C-1	P	m	37	bipolar I		13	Lithium, Diazepam
C-2	P	m	29	bipolar I	Bruder von C-1	6	Haloperidol, Clozapin
C-3	K FH+	w	44	-	Schwester von C-1		-
C-4	K FH+	w	34	-	Schwester von C-1		-
C-5	K FH+	m	21	-	Bruder von C-1		-
D-1	P	w	63	bipolar I		0	Sertralin
D-2	P	w	38	bipolar I	Tochter von D-1	0	Lithium, Haloperidol
D-3	K FH-	m	65	-	Ehemann von D-1		-
D-4	K FH-	m	45	-	Ehemann von D-2		-
E-1	P	m	64	bipolar I		0	Haloperidol
E-2	P	m	35	bipolar I	Sohn von E-1	10	Venlafaxin, Sulpirid, Diazepam
F-1	P	m	67	bipolar I		1	Fluoxetin, Valproat
F-2	K FH+	m	34	-	Sohn von F-1		-
G-1	P	w	62	bipolar I		2	-
G-2	P	w	54	bipolar I	Schwester von G-1	6	Lithium, Valproat, Sertralin, Imipramin
H-1	P	m	42	rezidivierende Depression		6	Fluoxetin, Lorazepam
H-2	P	w	38	rezidivierende Depression	Schwester von H-1	6	Lithium, Paroxetin, Clomipramin, Lorazepam
H-3	K FH-	w	32	-	Ehefrau von H-1		-
H-4	P	w	61	bipolar I		19	-
H-5	K FH+	m	32	-	Sohn von H-4		-
H-6	P	m	38	rezidivierende Depression	Sohn von H-4	0	-
H-7	P	m	29	bipolar II	Sohn von H-4	0	-
H-8	K FH-	w	29	-	Ehefrau von H-7		-
H-9	P	w	43	bipolar I	Nichte von H-4	0	-
I-1	P	w	22	rezidivierende Depression		0	-
I-2	K	m	36	-	Ehemann von I-1		-
J-1	P	m	47	bipolar I		3	Lithium, Valproat
K-1	P	m	36	rezidivierende Depression	Ehemann von H-2, FH+ (Vater und Bruder)	7	Fluphenazin-Decanoat, Imipramin, Fluoxetin, Flurazepam

**P** = Patient, **K** = Kontrollperson, **FH+** = Angehörige(r) ersten Grades, **FH-** = nicht leiblich verwandte Ehepartner, **DSM-IV** = Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, **HAMD** = Hamilton Depression Rating Scale

Eine Probandin aus der Gruppe der Kontrollpersonen mußte aus der Auswertung ausgeschlossen werden, da sie zum Zeitpunkt der Untersuchung eine leichte depressive Symptomatik zeigte und mit Antidepressiva behandelt wurde.

Gemäß den Kriterien der DSM-IV litten 14 Patienten an einer Bipolar-I-Störung, ein Patient an einer Bipolar-II-Störung und 5 Patienten an einer rezidivierenden depressiven Störung. Bei den 12 Probanden handelte es sich um 6 Erstgradfamilienangehörige von Patienten und um 6 angeheiratete Familienmitglieder.

Vor Durchführung der Clomipramin-Challenge wurde anhand der Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) der Schweregrad der Symptomatik bestimmt. In der Gruppe der Patienten lag der HAMD-Punktwert im Median bei 1,5 (Mittelwert  $\pm$  Std. Abw. =  $3,9 \pm 5,0$ ), alle Patienten befanden sich in den letzten 6 Monaten vor der Untersuchung nicht in psychiatrischer Behandlung. Zwei Patienten wurden trotz eines HAMD-Punktwertes von 13 bzw. 19 eingeschlossen, da bei diesen Patienten die im Hinblick auf die Vorgeschichte bestmögliche Remission erzielt worden war. Die Diagnosekriterien einer Major Depression nach DSM-IV wurden nicht erfüllt.

Gastrointestinale Beschwerden nach intravenöser Clomipramingabe wurden auf einer 3-Punkte-Skala bewertet (0 = keine Beschwerden, 1 = leichte bis mäßige Übelkeit, 2 = Übelkeit länger als 15 Minuten oder Erbrechen).

Alle Probanden der Kontrollgruppe nahmen seit mindestens zwei Wochen vor der Untersuchung keine Medikamente und keinen Alkohol zu sich. Auch 6 Patienten standen nicht unter einer medikamentösen Therapie. Die übrigen Probanden der Patientengruppe unterbrachen ihre Medikamenteneinnahme einen Tag vor der Untersuchung. Auf eine längere Medikamentenpause mußte aus ethischen Gründen - insbesondere wegen einer Erhöhung des Rückfallrisikos - verzichtet werden.

Nach ausführlicher Aufklärung über Studiendesign und -ablauf willigten die Probanden in die Untersuchung ein.

## **2.2 Durchführung der Untersuchung**

### **2.2.1 Clomipramin-Challenge**

An einem Untersuchungstag wurden jeweils 3-4 Probanden in das Hospital General Carlos Haya in Malaga gebracht, nachdem diese seit dem Vorabend der Untersuchung nüchtern geblieben waren. Die Untersuchung begann zwischen 9.00 und 10.00 Uhr mit einer ausführlichen körperlichen Untersuchung und einer psychiatrischen Exploration einschließlich HAMD und CGI (Clinical Global Impression Scale). Anschließend wurde eine Venenverweilkanüle gelegt und die Probanden verblieben in sitzender Stellung in einem Sessel. Die Baseline-Blutabnahmen erfolgten zu den Zeitpunkten -30, -15 Minuten und unmittelbar vor der Clomipramin-Infusion. Weitere Blutabnahmen erfolgten zu den Zeitpunkten 10, 30, 50, 70, 90, 120 Minuten nach Clomipramin-Infusion (in 100 ml einer NaCl 0,9 %-Lösung über 15 Minuten). Bestimmungen von MHPG wurden zu allen genannten Meßzeitpunkten durchgeführt, die Analyse von HVA und 5-HIAA erfolgte zu den Zeitpunkten 0 und 50 Minuten nach Clomipramin-Infusion.

### **2.2.2 Probenanalyse**

Die Blutentnahme erfolgte in Serum-Monovetten, die nach der Abnahme bis zur Zentrifugation - aber für mindestens 30 Minuten - auf Eis gelagert wurden. Die Zentrifugation erfolgte bei 3000 g für 10 Minuten. Das Serum wurde abpipettiert und bis zur Aufarbeitung bei  $-30^{\circ}\text{C}$  eingefroren.

Die Bestimmungen von HVA, 5-HIAA und MHPG erfolgten mittels HPLC (High-Pressure-Liquid-Chromatography) mit elektrochemischer Detektion.

Zur Quantifizierung der Dopamin- und Serotonin-Metabolite (HVA bzw. HIAA) wurde eine nach Gupta und Whelton (1992) modifizierte Analysemethode verwendet: Je 500 µl Serum wurden mit 500 µl Phosphorsäurereagenz und 10 µl 3,4-Dihydroxycimtsäure (Kaffeensäure) als interner Standard (Konzentration: 25 ng/ml) und 10 µl Aqua bidest. (Aqua bidestillata) vermischt. Zur Erstellung der Kalibrationskurven wurden definierte Mengen an HVA- und 5-HIAA-Standardlösungen (20, 10, 5, 2,5 ng/ml Kontrollblutprobe) zugesetzt.

Zur Aufreinigung der Blutproben wurden SPE-Säulen (ISOLUTE C18, International Sorbent Technology, Mid Glamorgan, England) verwendet. Vor dem Auftragen der Probe wurde das Sorbent zwei Mal mit 1 ml Methanol und zwei Mal mit 1 ml Phosphorsäurereagenz (5 mg GSH, 5 mg EDTA, 1,4 ml Orthophosphorsäure mit Aqua bidest. auf 100 ml aufgefüllt) gewaschen. Unter geringem Druck wurde die Probensuspension in die SPE-Säule gesaugt. Anschließend wurde das Säulenbett unter hohem Druck mit 500 µl Aqua bidest. und mit 500 µl n-Pentan gewaschen, um hydrophile Reststoffe freizusetzen. Die adsorbierten Substanzen wurden von der SPE-Säule mit 600 µl essigsauerm Methanol eluiert. Das Eluat wurde unter Stickstoff bei 30°C eingedampft. Der Rückstand wurde mit 200 µl 0,1 N HCL gelöst und zentrifugiert. Zur Analyse wurden 20 µl des klaren Überstandes eingesetzt. Die Wiederfindungsrate für HVA lag bei 76,6 %, für 5-HIAA bei 80 %, die Nachweisgrenze lag für beide Substanzen bei 2,5 ng/ml. Der Intraassay-Variationskoeffizient wurde für HVA mit 7,1 % und für 5-HIAA mit 6,0 % bestimmt. Die Interassay-Variationskoeffizienten lagen bei 19,8 % bzw. 7,31 %.

Die elektrochemische Detektion (Gerät: DECADE, Firma Antec, Niederlande) der Dopamin-Metabolite erfolgte bei einer Spannung von 800 mV, einer Temperatur von 36 °C und bei einem Fluß von 1 ml/min über eine Stahlsäule (250 x 4,6 mm) die mit Inertsil (ODS2, 5 µm) gepackt war. Zur Herstellung der mobilen Phase wurden 6,80 g Na-Azetat-trihydrat (0,05 M), 9,45 g Citronensäure-Monohydrat (0,05 M) und 4,65 g EDTA (0,125 M) in 1000 ml Aqua bidest. gelöst. Nach Filtration durch einen Cellulose-Acetatfilter wurden der kalten Pufferlösung 18,5 % MeOH und 2,5 % Acetonitril zugesetzt. Mit Zitronensäure wurde der pH-Wert auf 3,7 eingestellt.

Die MHPG-Bestimmung im Serum erfolgte mittels einer modifizierten Methode von Minegishi und Ishizaki (1984). Hierzu wurde 1 ml Serum mit 200 µl 2 M Tris-HCL-Puffer (pH 7), 100 µl Vanillinalkohol (5 ng/ml) als interner Standard und 100 µl Aqua bidest. vermischt. Die Erstellung der Kalibrationskurven erfolgte mit definierten MHPG-Standardkonzentrationen von 8, 4, 2 und 1 ng/ml Blut. Zur Extraktion des MHPGs aus Serumproben wurden SPE-Säulen (ISOLUTE C18, International Sorbent Technology, Mid Glamorgan, England) verwendet. Vor der Probenapplikation wurde die Säule mit 1 ml Methanol und 2 ml 0,4 M Tris-HCL-Puffer (pH 7) gewaschen. Nach der Probenadsorption erfolgte die Extraktion mit 300 µl Essigester. Das Eluat wurde eingedampft und der Rückstand in 195 µl Aqua bidest. gelöst. 20 µl dieser Lösung wurden zur Analyse eingesetzt.

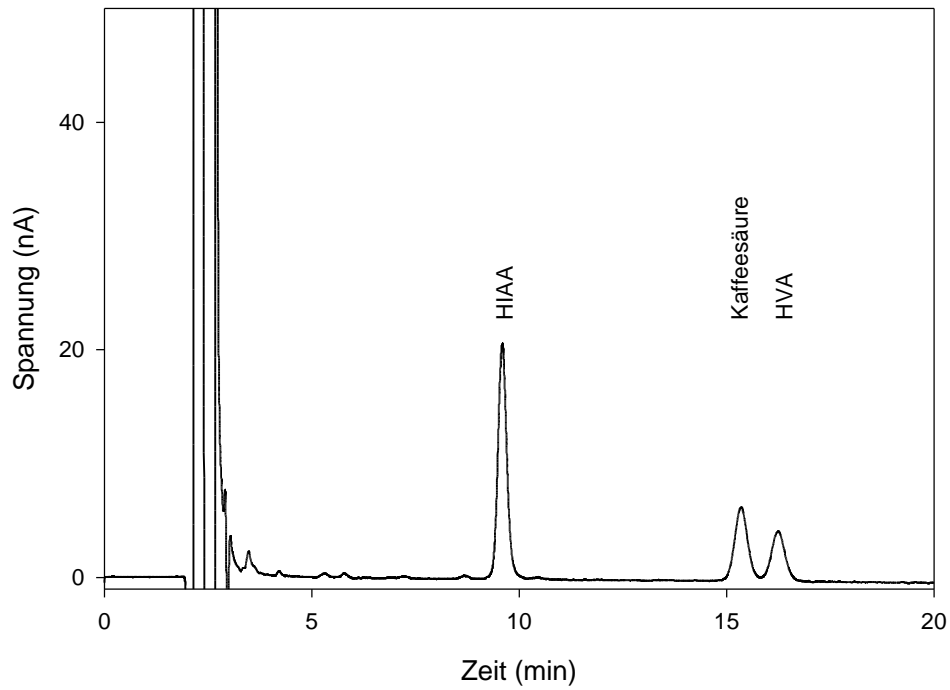
Zur Herstellung der mobilen Phase wurden 6,805 g Na-Acetatrihydrat (0,05 M), 9,45 g Citronensäure-Monohydrat (0,05 M) und 4,65 g EDTA (0,125 M) in 1000 ml Aqua bidest. gelöst. Dieser Lösung wurde 6 % Acetonitril zugesetzt.

Die elektrochemische Detektion (Gerät: DECADE, Firma Antec, Niederlande) erfolgte bei einer Spannung von 800 mV, einer Temperatur von 36 °C und einem Fluß von 1 ml/min. Die Trennung erfolgte über eine mit Hypersil gepackte Stahlsäule.

Die Wiederfindungsrate für MHPG lag bei 74,8 %, die Nachweisgrenze bei 1,0 ng/ml. Die Intraassay- und Interassay-Variationskoeffizienten wurden mit 6,94 % und 18,1 % bestimmt.

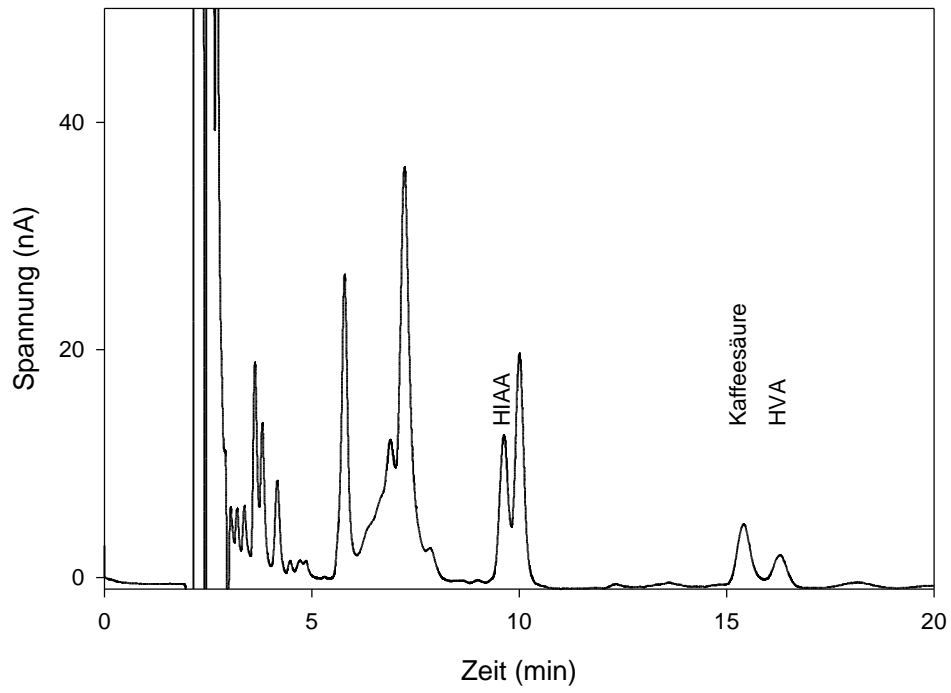
Die Abbildungen 2.2 bis 2.5 zeigen HPLC-Standardkurven und Beispiele für die Analyse humaner Serum-Proben. Die hier dargestellten Chromatogramme zeigen für HVA, HIAA und MHPG sowie für die internen Standards scharf getrennte symmetrische Peaks, wodurch die guten Trenneigenschaften des etablierten HPLC-Systems belegt sind.

Standard



**Abbildung 2.2:** Darstellung der HPLC-Standardkurve für die HVA- und 5-HIAA-Bestimmung. HVA und 5-HIAA in wässriger Standardlösung mit Kaffeesäure als interner Standard (25 ng/ml Lösung).

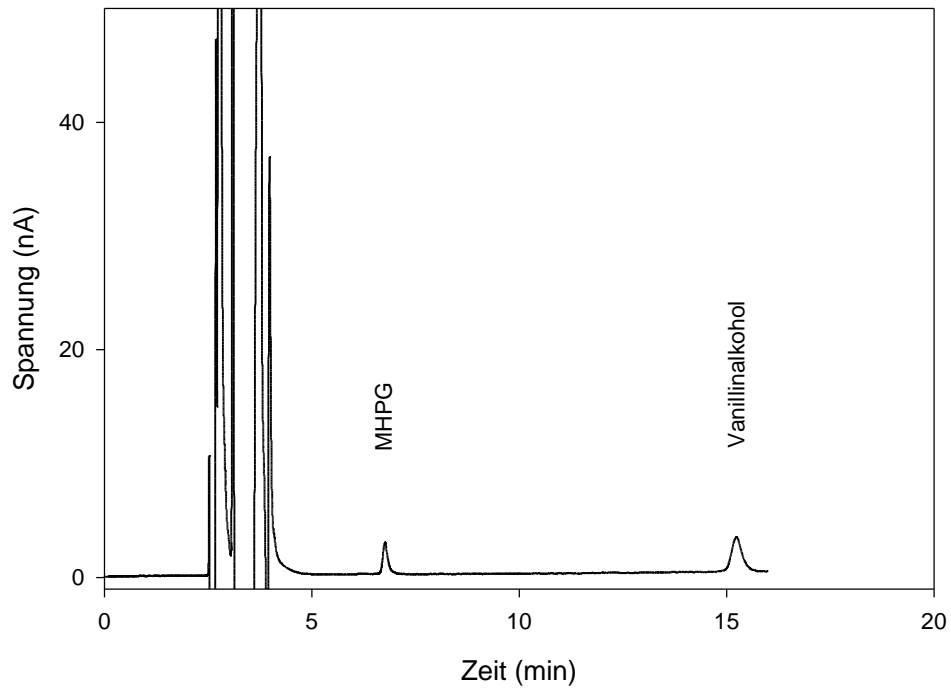
Probandenserum



**Abbildung 2.3:** Darstellung der HPLC-Kurve eines Probandenserums (HVA-, 5-HIAA-Bestimmung). Kaffeesäure als interner Standard (25 ng/ml Serum).

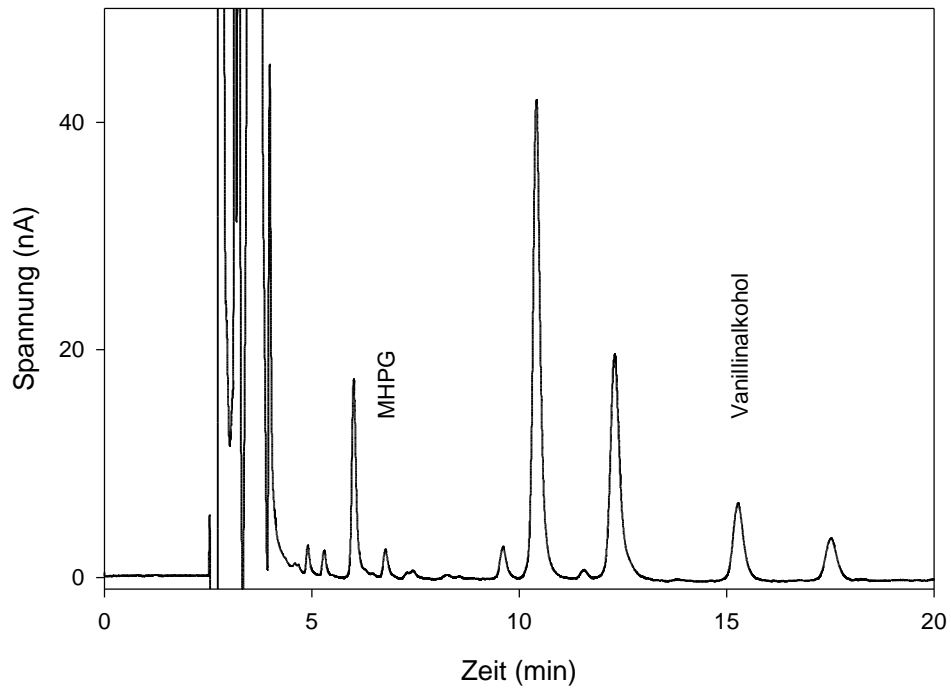


Standard



**Abbildung 2.4:** Darstellung der HPLC-Standardkurve für die MHPG-Bestimmung. MHPG in wässriger Standardlösung mit Vanillinalkohol als interner Standard (4 ng/ml Lösung).

Probandenserum



**Abbildung 2.5:** Darstellung der HPLC-Kurve eines Probandenserums (MHPG-Bestimmung). Vanillinalkohol als interner Standard (16 ng/ml Serum).

### **2.3 Statistische Auswertung**

In der vorliegenden Untersuchung soll geprüft werden, ob es einen nachweisbaren Effekt der Clomipramin-Challenge auf die Monoaminmetaboliten im peripheren Blut gibt. **Hauptfragestellung** ist, ob Clomipramin (ein selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor) einen Einfluß auf die Bildung des Dopaminmetaboliten HVA hat, und somit durch die Hemmung des Prolaktin-Inhibiting-Faktors (PIF = Dopamin) den Prolaktin-Spiegel erniedrigt. Für die Prüfung dieser Hauptfragestellung wurden in der Gruppe der Probanden die Baseline-HVA-Werte ( $HVA_{0min}$ ), die Postinfusions-HVA-Werte ( $HVA_{50min}$ ) und deren Differenz ( $\Delta_{50-0min} HVA$ ) statistisch untersucht und mit den vorliegenden Prolaktin-Werten ( $\Delta_{max} \text{Prolaktin}$ ) verglichen.

Für die Gruppe der Probanden wurden die Baseline-Werte ( $HVA_{0min}$ ) mittels dem gepaarten T-Test mit den Postinfusions-Werten ( $HVA_{50min}$ ) verglichen. Weiterhin wurde die Differenz der Postinfusions-Meßwerte zum Baseline-Wert ( $\Delta_{50-0min} HVA$ ) bestimmt. Bivariate Korrelationen (Pearson) wurden zwischen  $\Delta_{max} \text{Prolaktin}$ , (Klimke et al., 2001) und  $\Delta_{50-0min} HVA$  für die Gruppe der Probanden bestimmt.

Im weiteren wurde in explorativen Analysen untersucht, ob sich Effekte der Clomipramin-Challenge auf die Monoaminmetaboliten 5-HIAA und MHPG zeigen und ob es einen Unterschied zwischen Probanden und Patienten im Bezug auf die Veränderungen der Monoaminmetaboliten unter Clomipramin-Challenge gibt.

Dazu wurden in der Gruppe der Probanden die Baseline-Werte ( $5\text{-HIAA}_{0min}$ ,  $MHPG_{0min}$ ) statistisch ausgewertet und mit den Postinfusions-Werten ( $5\text{-HIAA}_{50min}$ ,  $MHPG_{50min}$ ) verglichen (gepaarter T-Test).

Weiterhin wurde die Differenz der Postinfusions-Meßwerte zum Baseline-Wert für 5-HIAA und MHPG ( $\Delta_{50-0min} 5\text{-HIAA}$ ,  $\Delta_{50-0min} MHPG$ ) bestimmt. Nach weiterer Unterteilung der Probanden in mehrere Untergruppen (Angehörige ersten Grades von

affektiv Erkrankten vs. nicht leiblich verwandten Ehepartnern, Geschlecht) wurden Gruppendifferenzen von  $\Delta_{50-0min}$  HVA,  $\Delta_{50-0min}$  5-HIAA und  $\Delta_{50-0min}$  MHPG mit dem Mann-Whitney-U-Test untersucht. Bivariate Korrelationen (Pearson) wurden zwischen  $\Delta_{max}$  Prolaktin,  $\Delta_{max}$  Cortisol (Klimke et al., 2001),  $\Delta_{50-0min}$  HVA,  $\Delta_{50-0min}$  5-HIAA und  $\Delta_{50-0min}$  MHPG für die Gruppe der Probanden bestimmt.

Analog dazu wurde die Gruppe der Patienten statistisch ausgewertet. Hier erfolgte die weitere Unterteilung der Patienten in mehrere Untergruppen (medizierte vs. unmedizierte Patienten, Antidepressiva ja / nein, Neuroleptika ja / nein, Benzodiazepine ja / nein, Geschlecht). Zur Untersuchung von Gruppendifferenzen von  $\Delta_{50-0min}$  HVA,  $\Delta_{50-0min}$  5-HIAA und  $\Delta_{50-0min}$  MHPG wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Schließlich wurden die Gruppen der Probanden und Patienten miteinander verglichen. Dabei wurden die  $\Delta_{50-0min}$  HVA-,  $\Delta_{50-0min}$  5-HIAA- und  $\Delta_{50-0min}$  MHPG-Werte, sowie  $\Delta_{max}$  Prolaktin bzw.  $\Delta_{max}$  Cortisol (Klimke et al., 2001) herangezogen. Dazu diente der Mann-Whitney-U-Test. Nach weiterer Unterteilung der Probanden und Patienten in mehrere Untergruppen (medizierte vs. unmedizierte Patienten, Antidepressiva ja / nein, Neuroleptika ja / nein, Benzodiazepine ja / nein, Angehörige ersten Grades von Patienten mit affektiven Erkrankungen vs. nicht leiblich verwandten Ehepartnern, Geschlecht) wurden Gruppendifferenzen mit dem Kruskal-Wallis-Test untersucht.

ANOVA-Analysen mit „Zeit“ als Intra-Subjekt-Faktor (6 Differenzen zwischen Baseline- und Postinfusions-Meßwerten) und „Gruppe“ als Inter-Subjekt-Faktor (Patienten vs. gesunde Probanden) wurden für die MHPG-Meßreihe gerechnet.

Bei allen Tests wurde das Signifikanzniveau mit  $p = 0,05$  festgelegt. Die statistischen Analysen wurden mit der Software SPSS 9.0 für Windows ausgeführt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Probanden

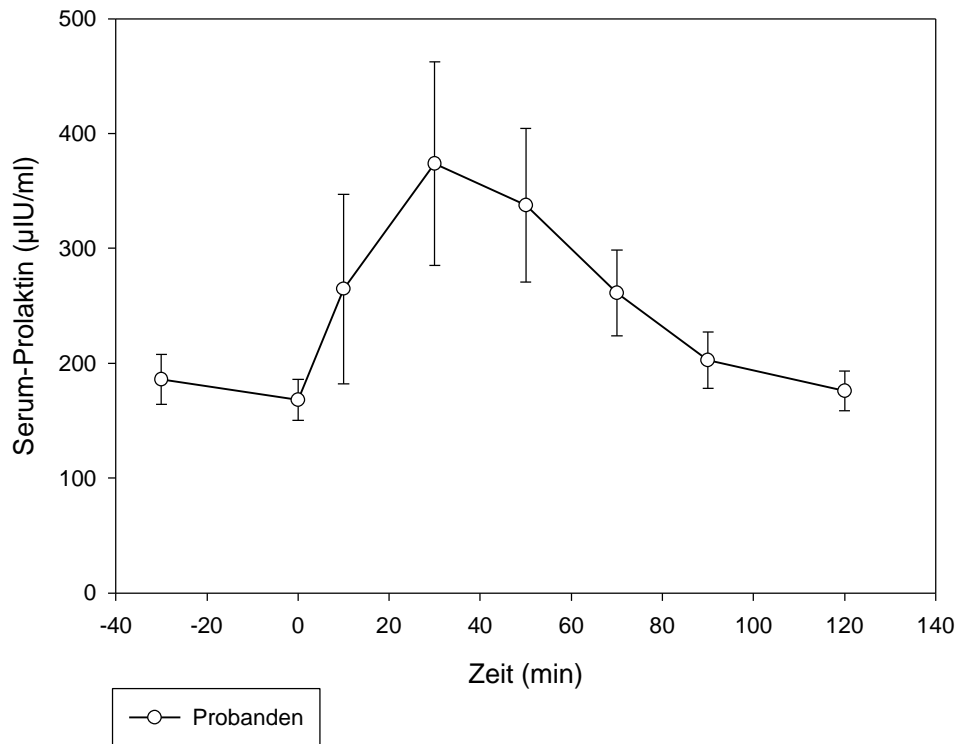
#### 3.1.1 Ergebnisse der Prolaktin- / Cortisol-Bestimmungen

Übereinstimmend mit der Literatur (Golden et al., 1990, 1992; Anderson et al., 1992) zeigte sich in der bereits vorliegenden Untersuchung der Prolaktin- und Cortisol-Antwort auf Clomipramin-Challenge (Klimke et al., 2001) in der Probanden-Gruppe ein Anstieg der Prolaktin- und Cortisol-Spiegel im Serum. Es fand sich eine signifikante Erniedrigung des maximalen Prolaktinanstiegs nach Clomipramin-Infusion ( $\Delta_{\max}$  Prolaktin) in der Gruppe der remittierten Patienten im Vergleich zur Gruppe der Probanden. Auch der maximale Anstieg des Cortisol-Spiegels ( $\Delta_{\max}$  Cortisol) der Probanden war signifikant höher als derjenige der remittierten Patienten.

$\Delta_{\max}$  Prolaktin wurde berechnet als Differenz zwischen dem maximalen Serum-Prolaktin-Spiegel nach Clomipramin-Challenge und dem Baseline-Prolaktin-Wert zum Zeitpunkt  $t_{0\min}$ . Analog dazu wurde  $\Delta_{\max}$  Cortisol berechnet.

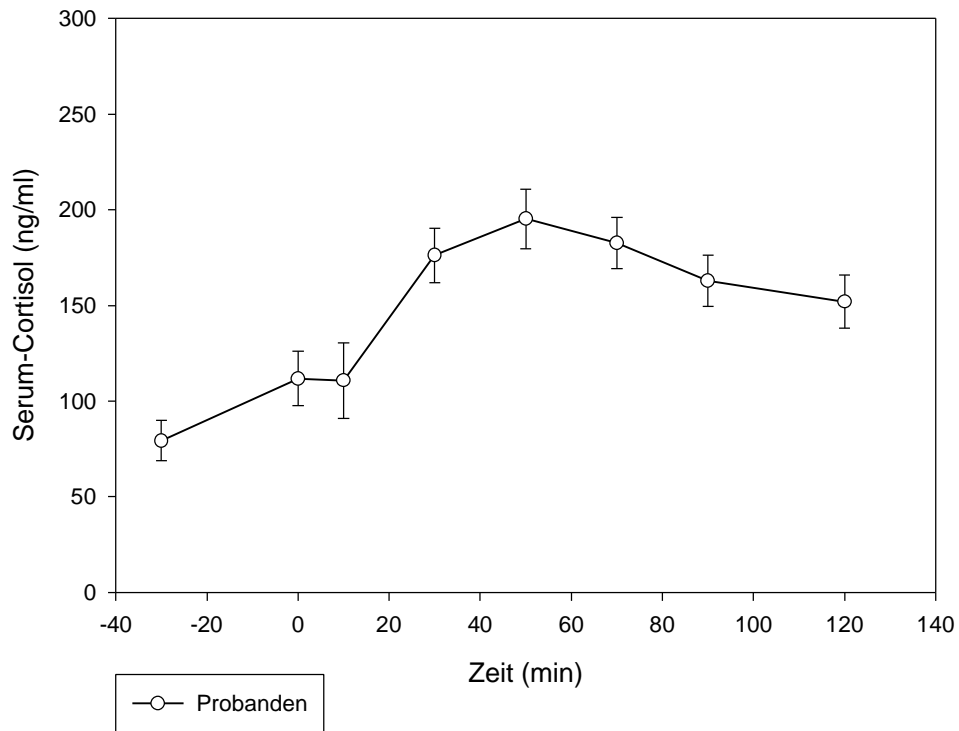
Die Abbildungen 3.1 und 3.2 zeigen den gemittelten Konzentrationsverlauf von Prolaktin bzw. Cortisol im Serum gesunder Probanden vor, während und nach Clomipramin-Challenge.

Serum-Prolaktin-Konzentrationen  
bei Probanden  
vor und nach Clomipramin-Infusion



**Abbildung 3.1:** Über die Gruppe der Probanden gemittelte Konzentrationen von Prolaktin im Serum vor und nach Clomipramin-Challenge. Die Clomipramin-Infusion erfolgte über einen Zeitraum von 15 Minuten, mit Beginn zum Zeitpunkt  $t_{0\text{min}}$ . Zum Vergleich siehe Abbildung 3.8: Serum-Prolaktin-Konzentrationen bei remittierten Patienten vor und nach Clomipramin-Infusion.

Serum-Cortisol-Konzentrationen  
bei Probanden  
vor und nach Clomipramin-Infusion



**Abbildung 3.2:** Über die Gruppe der Probanden gemittelte Konzentrationen von Cortisol im Serum vor und nach Clomipramin-Challenge. Die Clomipramin-Infusion erfolgte über einen Zeitraum von 15 Minuten, mit Beginn zum Zeitpunkt  $t_{0min}$ . Zum Vergleich siehe Abbildung 3.9: Serum-Cortisol-Konzentrationen bei remittierten Patienten vor und nach Clomipramin-Infusion.

### 3.1.2 Ergebnisse der eigenen Untersuchung

Gegenstand der eigenen Untersuchung war es, zu prüfen, ob es einen nachweisbaren Effekt der Clomipramin-Challenge auf die Monoaminmetaboliten im peripheren Blut gibt.

Dazu wurden zunächst explorativ mögliche Zusammenhänge zwischen der Konzentration von Serum-Monoaminmetaboliten und dem Alter, Geschlecht und familiären Vorbelastung der Probanden hinsichtlich affektiver Psychosen geprüft (Tabellen 3.1 und 3.2).

**TABELLE 3.1**

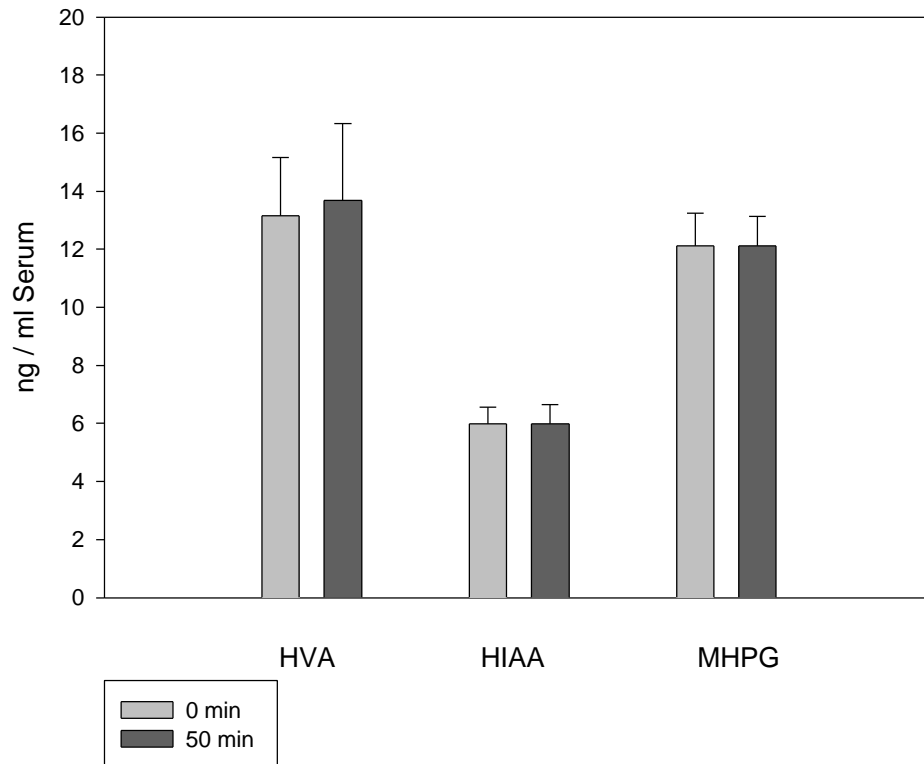
Alter, Geschlecht, Serumkonzentrationen der Monoaminmetaboliten (in ng/ml) zum Zeitpunkt  $t_{0\text{min}}$  und  $t_{50\text{min}}$  (nach Clomipramin-Infusion) und Differenz 50-0 min für die Gruppe der Probanden ( $n = 12$ ).

	Minimum - Maximum	Mittelwert $\pm$ Std.-Abw.
Alter (Jahre)	20 - 65	37,1 $\pm$ 11,2
Geschlecht	7 m, 5 w	
HVA $_{0\text{min}}$	5,04 - 26,80	13,16 $\pm$ 6,96
HVA $_{50\text{min}}$	4,00 - 34,10	13,68 $\pm$ 9,17
$\Delta_{50-0\text{min}}$ HVA	-8,74 - 9,07	0,52 $\pm$ 4,73
5-HIAA $_{0\text{min}}$	3,48 - 9,96	5,99 $\pm$ 2,00
5-HIAA $_{50\text{min}}$	3,45 - 9,77	5,95 $\pm$ 2,25
$\Delta_{50-0\text{min}}$ 5-HIAA	-2,20 - 1,34	0,04 $\pm$ 1,11
MHPG $_{0\text{min}}$	8,00 - 19,40	12,12 $\pm$ 3,85
MHPG $_{50\text{min}}$	9,10 - 20,10	12,41 $\pm$ 3,54
$\Delta_{50-0\text{min}}$ MHPG	-3,30 - 4,10	0,29 $\pm$ 1,81

Vergleicht man die Serumspiegel der Monoaminmetaboliten vor ( $t_{0\text{min}}$ ) und nach Clomipramin-Infusion ( $t_{50\text{min}}$ ), so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede (für HVA:  $T = -0,379$ ,  $df = 11$ ,  $p = 0,712$ ; für 5-HIAA:  $T = 0,133$ ,  $df = 11$ ,  $p = 0,897$ ; für MHPG:  $T = -0,559$ ,  $df = 11$ ,  $p = 0,588$ , gepaarter T-Test; siehe Abbildung 3.3).



Serum-Konzentrationen der Monoaminmetaboliten zu den Zeitpunkten 0 und 50 Minuten bei Probanden



**Abbildung 3.3:** Darstellung der mittleren Serum-Konzentrationen von HVA, 5-HIAA und MHPG jeweils zu den Zeitpunkten  $t_{0\text{min}}$  und  $t_{50\text{min}}$  für die Probandengruppe.

Eine Korrelation mit dem Alter der Probanden ließ sich für keinen der Parameter nachweisen (Korrelation nach Pearson).

Eine Unterteilung der Probanden hinsichtlich Geschlecht oder zwischen Angehörigen ersten Grades (FH+) und nicht leiblich verwandten Ehepartnern (FH-) ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 3.2).

**TABELLE 3.2**

Untersuchung auf Gruppenunterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden, bzw. leiblichen Angehörigen ersten Grades (FH+) und nicht leiblich verwandten Ehepartnern (FH-), Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$ .

	männlich / weiblich	FH+ / FH-
HVA <sub>0 min</sub>	U = 10, p = 0,268	U = 17, p = 0,937
HVA <sub>50 min</sub>	U = 8, p = 0,149	U = 15, p = 0,699
$\Delta_{50-0min}$ HVA	U = 10, p = 0,268	U = 13, p = 0,485
5-HIAA <sub>0 min</sub>	U = 16, p = 0,876	U = 14, p = 0,589
5-HIAA <sub>50 min</sub>	U = 16, p = 0,876	U = 10, p = 0,240
$\Delta_{50-0min}$ 5-HIAA	U = 7,5, p = 0,106	U = 8,5, p = 0,132
MHPG <sub>0 min</sub>	U = 17,5, p = 1,000	U = 15,5, p = 0,699
MHPG <sub>50 min</sub>	U = 17, p = 1,000	U = 14, p = 0,589
$\Delta_{50-0min}$ MHPG	U = 16,5, p = 0,876	U = 13,5, p = 0,485

Zur Prüfung der **Hauptfragestellung**, ob Clomipramin (ein selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor) durch die Hemmung des Prolaktin-Inhibiting-Faktors (PIF = Dopamin) den Prolaktin-Spiegel erniedrigt, wurden Veränderungen des dopaminergen Transmittersystems durch Bestimmungen von HVA (= Homovanillinsäure), dem zentralen Hauptmetaboliten des Dopamins, untersucht.

Beim Vergleich der HVA-Serumspiegel vor ( $t_{0min}$ ) und nach Clomipramin-Infusion ( $t_{50min}$ ) zeigten sich - wie oben in der Übersicht bereits erwähnt - keine signifikanten Unterschiede ( $T = -0,379$ ,  $df = 11$ ,  $p = 0,712$ , gepaarter T-Test; siehe Tabelle 3.1).

Mit Hilfe von parametrischen Korrelationsanalysen (Pearson) wurden zur Untersuchung der Hauptfragestellung die Korrelation zwischen  $\Delta_{50-0\text{min}}$  HVA und  $\Delta_{\text{max}}$  Prolaktin (Klimke et al., 2001) untersucht.

In der Gruppe der Probanden fand sich eine positive Korrelation zwischen  $\Delta_{\text{max}}$  Prolaktin und  $\Delta_{50-0\text{min}}$  HVA nach Clomipramin-Challenge ( $R = 0,617$ ,  $p = 0,032$ , siehe Abbildung 3.4). Das bedeutet, daß je höher der durch Clomipramin-Challenge ausgelöste Prolaktin-Anstieg, desto höher auch der HVA-Anstieg.

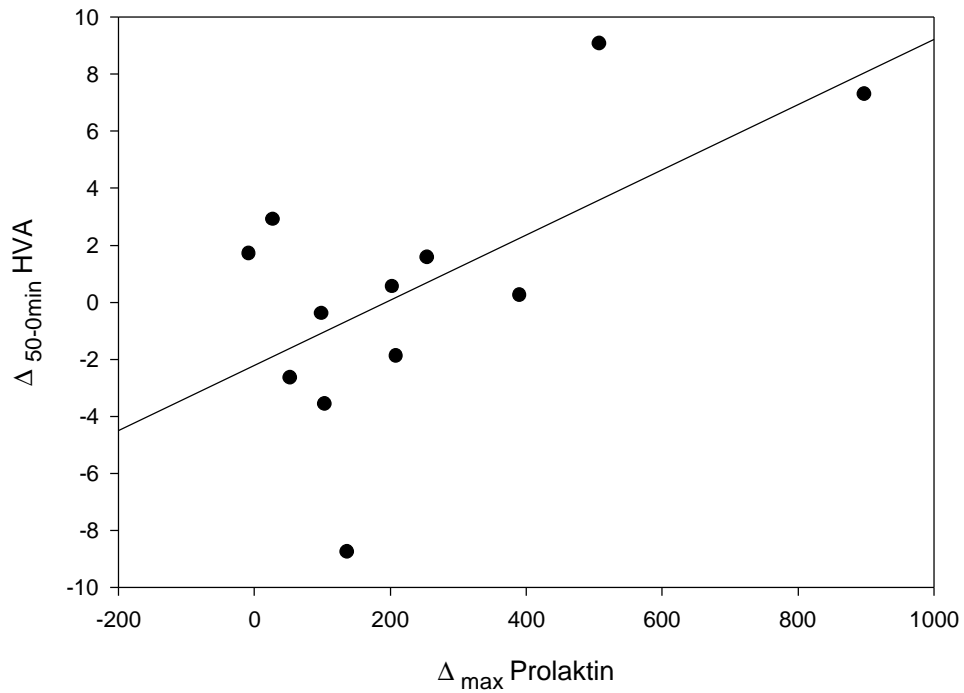
Ferner wurden explorativ die Korrelationen zwischen  $\Delta_{50-0\text{min}}$  HVA,  $\Delta_{50-0\text{min}}$  5-HIAA,  $\Delta_{50-0\text{min}}$  MHPG und  $\Delta_{\text{max}}$  Prolaktin bzw.  $\Delta_{\text{max}}$  Cortisol (Klimke et al., 2001) untersucht. Dabei fanden sich Korrelationen zwischen  $\Delta_{\text{max}}$  Prolaktin und  $\Delta_{50-0\text{min}}$  5-HIAA ( $R = -0,814$ ,  $p < 0,01$ ) und zwischen  $\Delta_{50-0\text{min}}$  5-HIAA und  $\Delta_{50-0\text{min}}$  HVA ( $R = -0,878$ ,  $p < 0,01$ ; siehe Abbildungen 3.5 und 3.6).

$\Delta_{\text{max}}$  Prolaktin und  $\Delta_{50-0\text{min}}$  5-HIAA korrelieren negativ miteinander, d.h. ein starker Prolaktinanstieg nach Clomipramin-Challenge geht mit einem niedrigen 5-HIAA-Anstieg bzw. Abfall einher. Auch  $\Delta_{50-0\text{min}}$  5-HIAA und  $\Delta_{50-0\text{min}}$  HVA korrelieren negativ miteinander.

Es fand sich keine signifikante Korrelation zwischen  $\Delta_{50-0\text{min}}$  HVA und  $\Delta_{\text{max}}$  Cortisol, auch nicht zwischen  $\Delta_{50-0\text{min}}$  MHPG und  $\Delta_{\text{max}}$  Cortisol ( $R = -0,001$ ,  $p = 0,997$  und  $R = 0,499$ ,  $p = 0,099$ ).

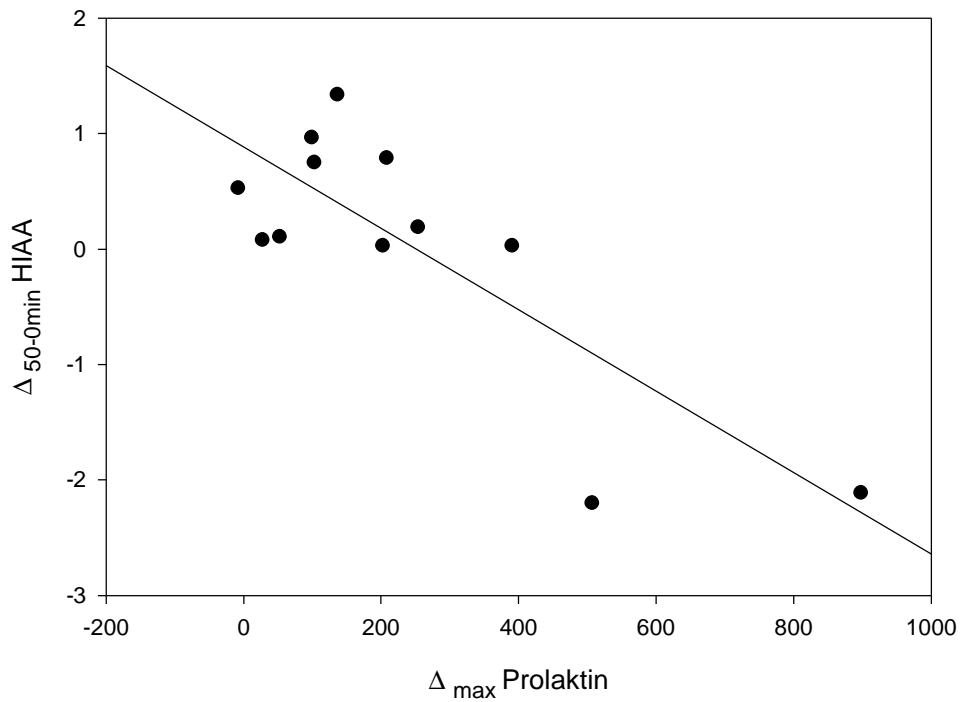
Im Gegensatz zu der Gruppe der remittierten Patienten fand sich bei den Kontrollpersonen keine statistisch signifikante Korrelation zwischen  $\Delta_{50-0\text{min}}$  5-HIAA und  $\Delta_{\text{max}}$  Cortisol nach Clomipramin-Challenge ( $R = -0,098$ ,  $p = 0,763$ ; siehe Abbildung 3.7).

Korrelation zwischen der Änderung der Prolaktin- und HVA-Konzentration bei Probanden



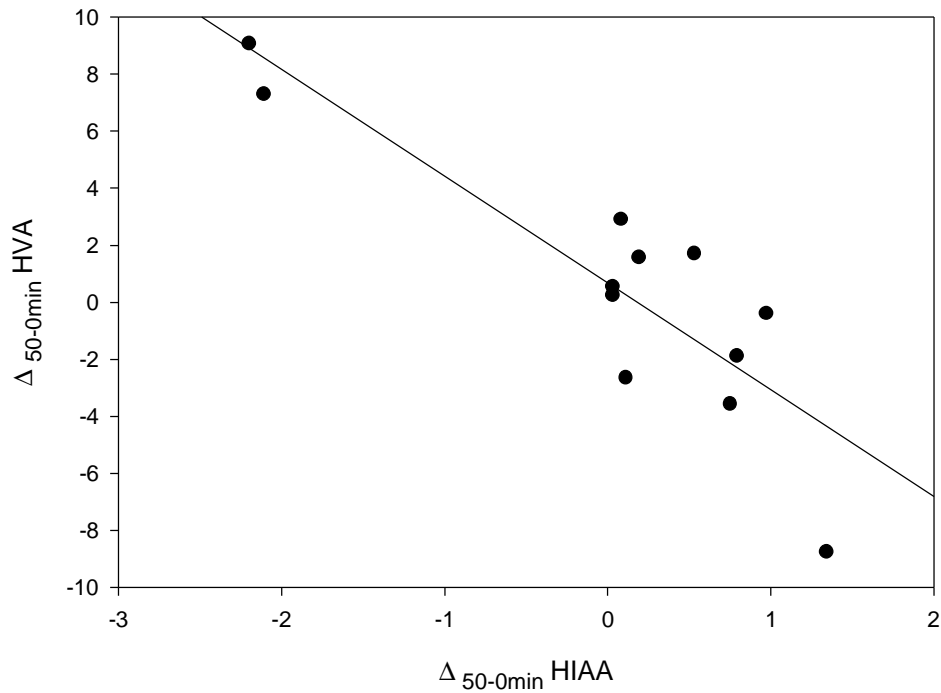
**Abbildung 3.4:** Die parametrische Korrelationsanalyse (Pearson) zeigt bei der Gruppe der Kontrollpersonen eine statistisch signifikante Korrelation zwischen  $\Delta_{\max}$  Prolaktin und  $\Delta_{50-0\text{min}}$  HVA nach Clomipramin-Challenge ( $R = 0,617$ ,  $p = 0,032$ ). Der Zusammenhang zwischen der Änderung der Prolaktin- und HVA-Konzentration im Serum wurde mittels linearer Regression berechnet und wird durch die Formel  $[\Delta_{50-0\text{min}} \text{HVA}] = -2,210 + 0,011 * [\Delta_{\max} \text{Prolaktin}]$  beschrieben.

Korrelation zwischen der Änderung der  
Prolaktin- und HIAA-Konzentration  
bei Probanden



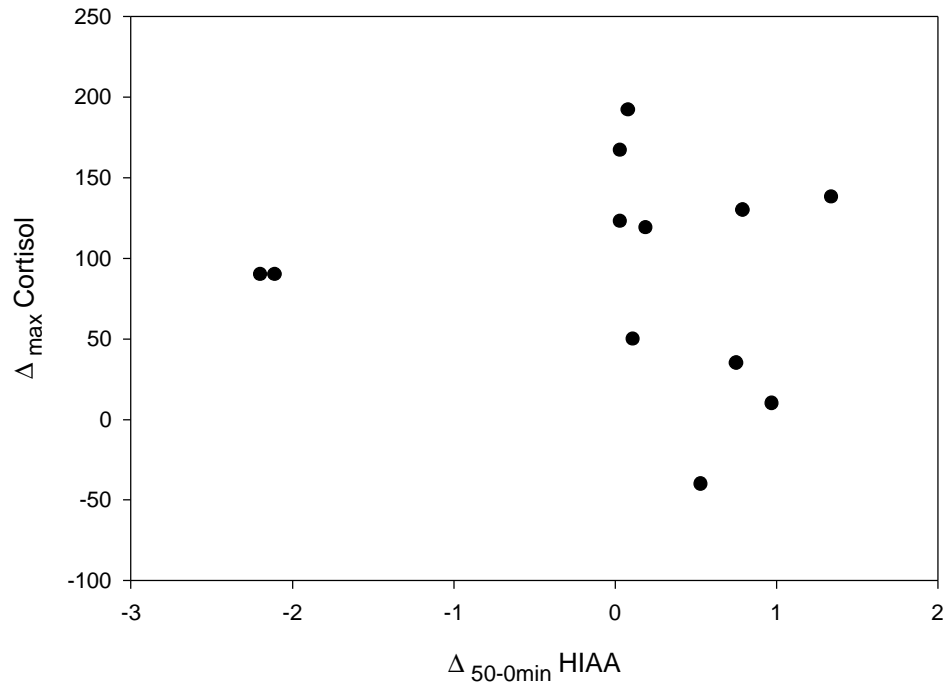
**Abbildung 3.5:** Die parametrische Korrelationsanalyse (Pearson) zeigt bei der Gruppe der Kontrollpersonen eine statistisch signifikante Korrelation zwischen  $\Delta_{\max}$  Prolaktin und  $\Delta_{50-0\min}$  5-HIAA nach Clomipramin-Challenge ( $R = -0,814$ ,  $p < 0,01$ ). Der Zusammenhang zwischen der Änderung der Prolaktin- und 5-HIAA-Konzentration im Serum wurde mittels linearer Regression berechnet und wird durch die Formel  $[\Delta_{50-0\min} 5\text{-HIAA}] = 0,885 - 3,527 * [\Delta_{\max} \text{Prolaktin}]$  beschrieben.

Korrelation zwischen der Änderung der  
HIAA- und HVA-Konzentration  
bei Probanden



**Abbildung 3.6:** Die parametrische Korrelationsanalyse (Pearson) zeigt bei der Gruppe der Kontrollpersonen eine statistisch signifikante Korrelation zwischen  $\Delta_{50-0\text{min}} 5\text{-HIAA}$  und  $\Delta_{50-0\text{min}} \text{HVA}$  nach Clomipramin-Challenge ( $R = -0,878$ ,  $p < 0,01$ ). Der Zusammenhang zwischen der Änderung der 5-HIAA- und HVA-Konzentration im Serum wurde mittels linearer Regression berechnet und wird durch die Formel  $[\Delta_{50-0\text{min}} \text{HVA}] = 0,677 - 3,745 * [\Delta_{50-0\text{min}} 5\text{-HIAA}]$  beschrieben.

Korrelation zwischen der Änderung der  
HIAA- und Cortisol-Konzentration  
bei Probanden



**Abbildung 3.7:** Die parametrische Korrelationsanalyse (Pearson) zeigt bei der Gruppe der Kontrollpersonen keine statistisch signifikante Korrelation zwischen  $\Delta_{50-0min} \text{ 5-HIAA}$  und  $\Delta_{max} \text{ Cortisol}$  nach Clomipramin-Challenge ( $R = -0,098$ ,  $p = 0,763$ ).

## 3.2 Patienten

### 3.2.1 Ergebnisse der Prolaktin- / Cortisol-Bestimmungen

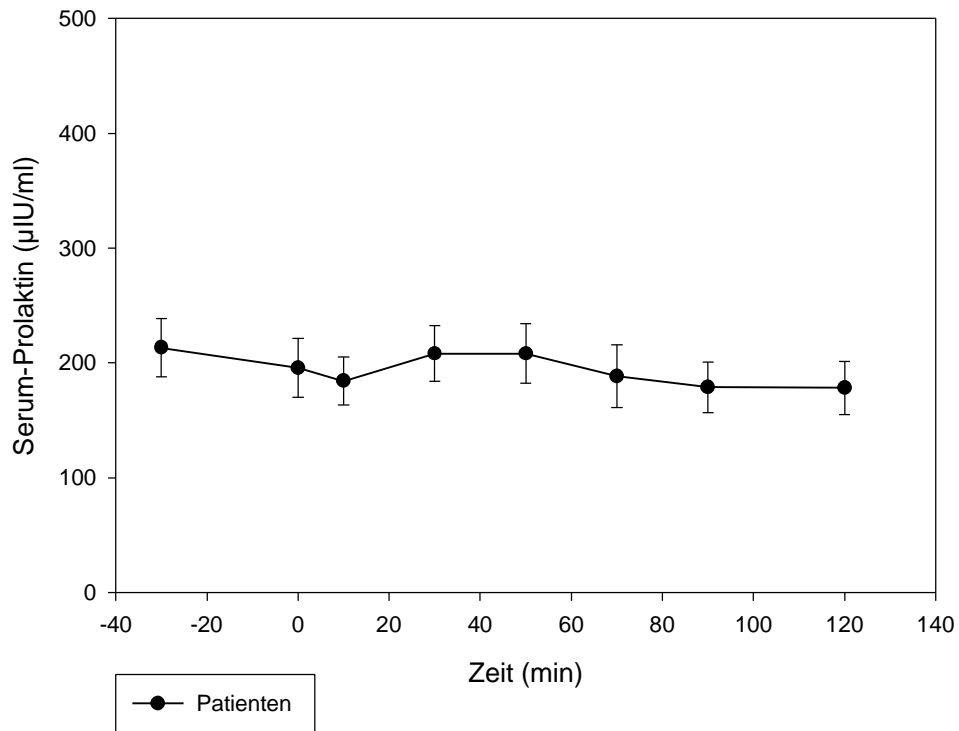
Der maximale **Prolaktin**anstieg nach Clomipramin-Infusion war in der Gruppe der Patienten im Vergleich zur Gruppe der Kontrollen signifikant erniedrigt. (Mittelwert  $\pm$  Std.-Abw.:  $37,5 \pm 65,1$   $\mu$ IU/ml und  $239 \pm 256$   $\mu$ IU/ml,  $U = 40,5$ ,  $p = 0,001$ ). Es zeigte sich ein signifikanter Zeit-Effekt (df: 2,339,  $F = 9,63$ ,  $p < 0,001$ , ANOVA) und eine signifikante Gruppe x Zeit -Interaktion (df: 2,339,  $F = 4,35$ ,  $p = 0,013$ , ANOVA), als Zeichen für die Unterschiedlichkeit der Kurvenverläufe der Serum-Prolaktin-Konzentrationen. Abbildung 3.8 zeigt die über die Gruppe der remittierten Patienten gemittelten Konzentrationen von Prolaktin im Serum vor und nach Clomipramin-Challenge; vergleiche dazu Abbildung 3.1 (Probanden). Nach Unterteilung der Patientengruppe anhand der Medikamenteneinnahme zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede zwischen Probanden und unmedizierten Patienten sowie zwischen Probanden und medizierten Patienten.

Auch der maximale Anstieg des **Cortisol**-Spiegels der Kontrollen war signifikant höher als derjenige der Patienten (Mittelwert  $\pm$  Std.-Abw.:  $92,0 \pm 67,5$  nmol/l und  $47,8 \pm 58$  nmol/l,  $U = 68,5$ ,  $p = 0,044$ ).

Auch hier zeigten sich im Vergleich der Plasma Cortisol Kurven nach Clomipramin-Challenge signifikante Zeiteffekte (df: 2,187,  $F = 9,517$ ,  $p < 0,001$ , ANOVA) und signifikante Gruppe x Zeit -Interaktionen (df: 2,187,  $F = 4,008$ ,  $p = 0,020$ , ANOVA). Siehe Abbildung 3.9, über die Gruppe der Patienten gemittelte Konzentrationen von Cortisol im Serum vor und nach Clomipramin-Challenge; vergleiche auch Abbildung 3.2 (Probanden).

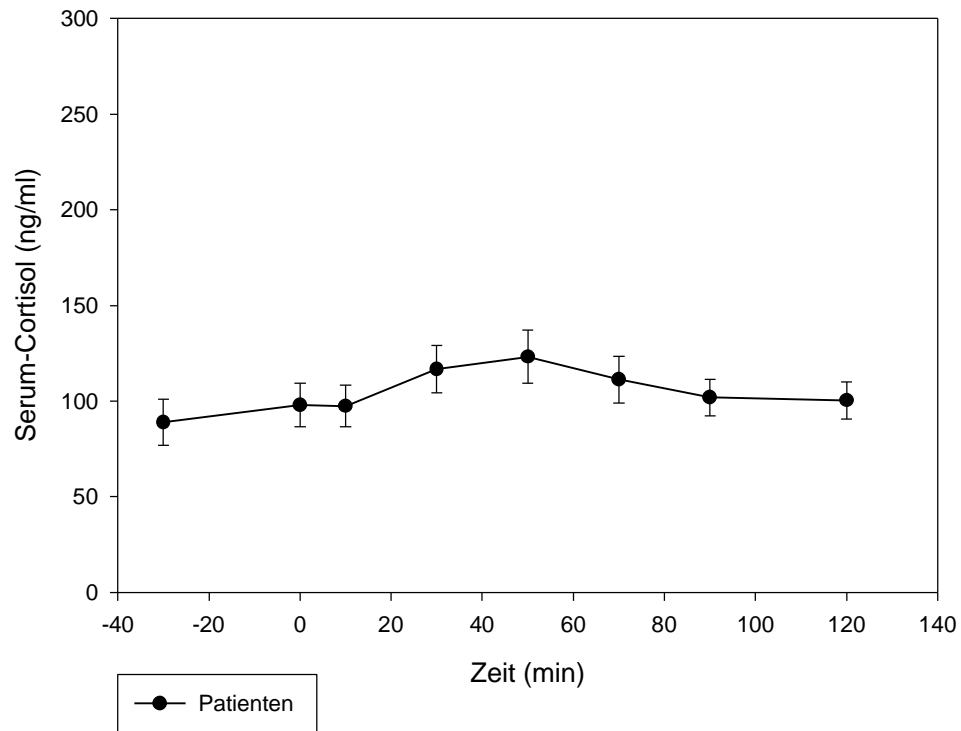


Serum-Prolaktin-Konzentrationen  
bei remittierten Patienten  
vor und nach Clomipramin-Infusion



**Abbildung 3.8:** Über die Gruppe der Patienten gemittelte Konzentrationen von Prolaktin im Serum vor und nach Clomipramin-Challenge. Die Clomipramin-Infusion erfolgte über einen Zeitraum von 15 Minuten, mit Beginn zum Zeitpunkt  $t_{0min}$ . Zum Vergleich siehe Abbildung 3.1: Serum-Prolaktin-Konzentrationen bei gesunden Probanden vor und nach Clomipramin-Infusion.

Serum-Cortisol-Konzentrationen  
bei remittierten Patienten  
vor und nach Clomipramin-Infusion



**Abbildung 3.9:** Über die Gruppe der Patienten gemittelte Konzentrationen von Cortisol im Serum vor und nach Clomipramin-Challenge. Die Clomipramin-Infusion erfolgte über einen Zeitraum von 15 Minuten, mit Beginn zum Zeitpunkt  $t_{0min}$ . Zum Vergleich siehe Abbildung 3.2: Serum-Cortisol-Konzentrationen bei gesunden Probanden vor und nach Clomipramin-Infusion.

### 3.2.2 Ergebnisse der eigenen Untersuchung

Explorativ wurden in der Gruppe der remittierten Patienten mögliche Zusammenhänge zwischen der Konzentration von Serum-Monoaminmetaboliten und dem Alter, Geschlecht, Medikamenten-, Antidepressiva-, Neuroleptika- und Benzodiazepin-Einnahme geprüft.

**TABELLE 3.3**

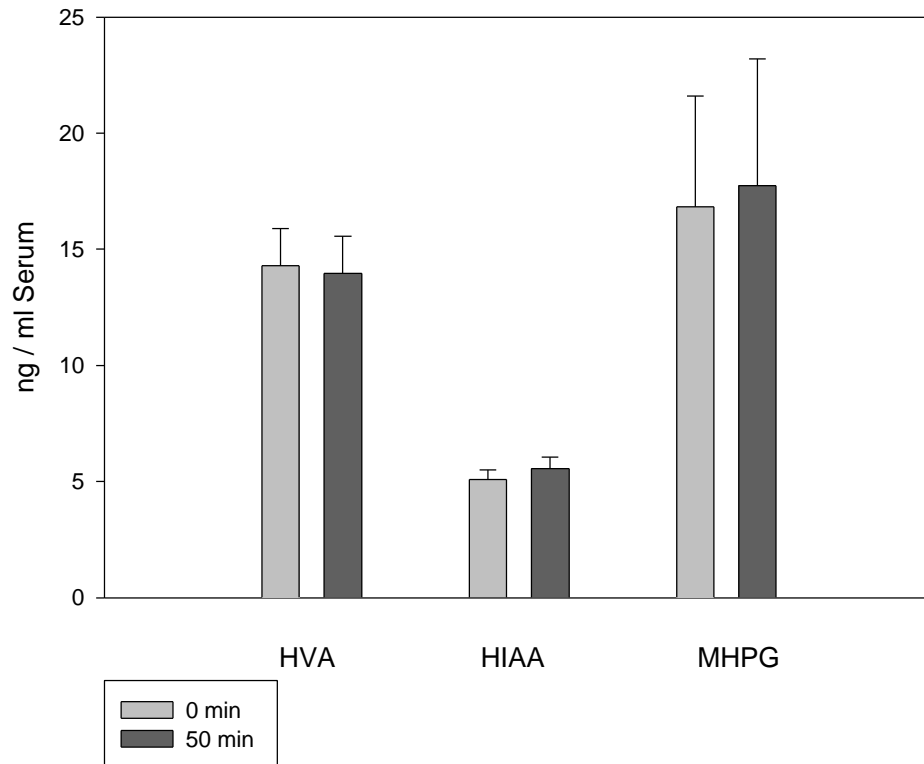
Alter, Geschlecht, Serumkonzentrationen der Monoaminmetaboliten (in ng/ml) zum Zeitpunkt  $t_{0\text{min}}$  und  $t_{50\text{min}}$  (nach Clomipramin-Infusion) und Differenz 50-0 min für die Gruppe der Patienten.

	Minimum - Maximum	Mittelwert $\pm$ Std.-Abw.
Alter (Jahre)	22 - 67	44,3 $\pm$ 13,10
Geschlecht		10 m, 10 w
HVA $_{0\text{ min}}$	4,28 - 29,33	14,28 $\pm$ 7,15
HVA $_{50\text{ min}}$	4,71 - 34,30	13,97 $\pm$ 7,06
$\Delta_{50-0\text{min}}$ HVA	-7,69 - 7,50	-0,31 $\pm$ 3,90
5-HIAA $_{0\text{ min}}$	1,59 - 9,28	5,10 $\pm$ 1,82
5-HIAA $_{50\text{ min}}$	2,72 - 10,93	5,55 $\pm$ 2,22
$\Delta_{50-0\text{min}}$ 5-HIAA	-5,53 - 1,89	-0,44 $\pm$ 1,76
MHPG $_{0\text{ min}}$	5,70 - 105,30	16,82 $\pm$ 21,32
MHPG $_{50\text{ min}}$	5,30 - 119,30	17,73 $\pm$ 24,38
$\Delta_{50-0\text{min}}$ MHPG	-3,20 - 14,00	0,91 $\pm$ 3,71

Vergleicht man die Serumspiegel der Monoaminmetaboliten vor (0 min) und nach Clomipramin-Infusion (50 min), so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede (für HVA:  $T = 0,356$ ,  $df = 19$ ,  $p = 0,726$ ; für 5-HIAA:  $T = -1,116$ ,  $df = 19$ ,  $p = 0,278$ ; für MHPG:  $T = -1,104$ ,  $df = 19$ ,  $p = 0,283$ ; gepaarter T-Test; siehe Abbildung 3.10).

Es zeigt sich - wie auch in der Gruppe der Probanden - kein signifikanter Einfluß der Clomipramin-Challenge auf die mittleren HVA-, 5-HIAA- und MHPG-Serumspiegel.

Serum-Konzentrationen der Monoaminmetaboliten  
zu den Zeitpunkten 0 und 50 Minuten bei Patienten



**Abbildung 3.10:** Darstellung der mittleren Serum-Konzentrationen von HVA, 5-HIAA und MHPG jeweils zu den Zeitpunkten  $t_{0\text{min}}$  und  $t_{50\text{min}}$  für die Patientengruppe.

Eine Unterteilung der Patienten hinsichtlich Geschlecht, Medikamenten-, Antidepressiva-, Neuroleptika- und Benzodiazepin-Einnahme ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 3.4).

**TABELLE 3.4**

Untersuchung auf Gruppenunterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten, Medikamenten-, Antidepressiva-, Neuroleptika - und Benzodiazepin-Einnahme. Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$ .

	Männlich / weiblich	mit / ohne Medikation	mit / ohne Antidepressiva	mit / ohne Neuroleptika	mit / ohne Benzodiazepine
HVA <sub>0 min</sub>	U=26; p=0,075	U=37; p=0,536	U=44; p=0,792	U=33; p=0,735	U=41; p=0,757
HVA <sub>50 min</sub>	U=33; p=0,218	U=41; p=0,757	U=47; p=0,970	U=32; p=0,672	U=38; p=0,588
$\Delta_{50-0min}$ HVA	U=10; p=0,481	U=45; p=1,000	U=47; p=0,970	U=36; p=0,933	U=45; p=1,000
5-HIAA <sub>0 min</sub>	U=33; p=0,218	U=36; p=0,438	U=48; p=0,970	U=35; p=0,866	U=35; p=0,393
5-HIAA <sub>50 min</sub>	U=25; p=0,063	U=45; p=1,000	U=45; p=0,851	U=33; p=0,735	U=32; p=0,311
$\Delta_{50-0min}$ 5-HIAA	U=36; p=0,280	U=41; p=0,699	U=47; p=0,970	U=30; p=0,553	U=45; p=0,938
MHPG <sub>0 min</sub>	U=46; p=0,796	U=27; p=0,157	U=47; p=0,910	U=26; p=0,306	U=36; p=0,485
MHPG <sub>50 min</sub>	U=47; p=0,853	U=22; p=0,067	U=40; p=0,571	U=25; p=0,306	U=42; p=0,817
$\Delta_{50-0min}$ MHPG	U=33; p=0,218	U=35; p=0,438	U=34; p=0,270	U=34; p=0,800	U=43; p=0,817

Mit Hilfe von parametrischen **Korrelationsanalysen** (Pearson) wurden die Korrelationen zwischen  $\Delta_{50-0min}$  HVA,  $\Delta_{50-0min}$  5-HIAA,  $\Delta_{50-0min}$  MHPG und  $\Delta_{max}$  Prolaktin bzw.  $\Delta_{max}$  Cortisol (Klimke et al., 2001) untersucht.

In der Gruppe der remittierten Patienten ließ sich - im Gegensatz zu der Probandengruppe - keine signifikante Korrelation zwischen  $\Delta_{50-0min}$  HVA und  $\Delta_{max}$  Prolaktin ( $R = -0,054$ ,  $p = 0,820$ ) nachweisen (Abbildung 3.11).

Eine signifikante Korrelation zwischen  $\Delta_{max}$  Prolaktin und  $\Delta_{50-0min}$  5-HIAA nach Clomipramin-Challenge konnte ebenfalls nicht gefunden werden ( $R = -0,009$ ,  $p = 0,972$ ; Abbildung 3.12).

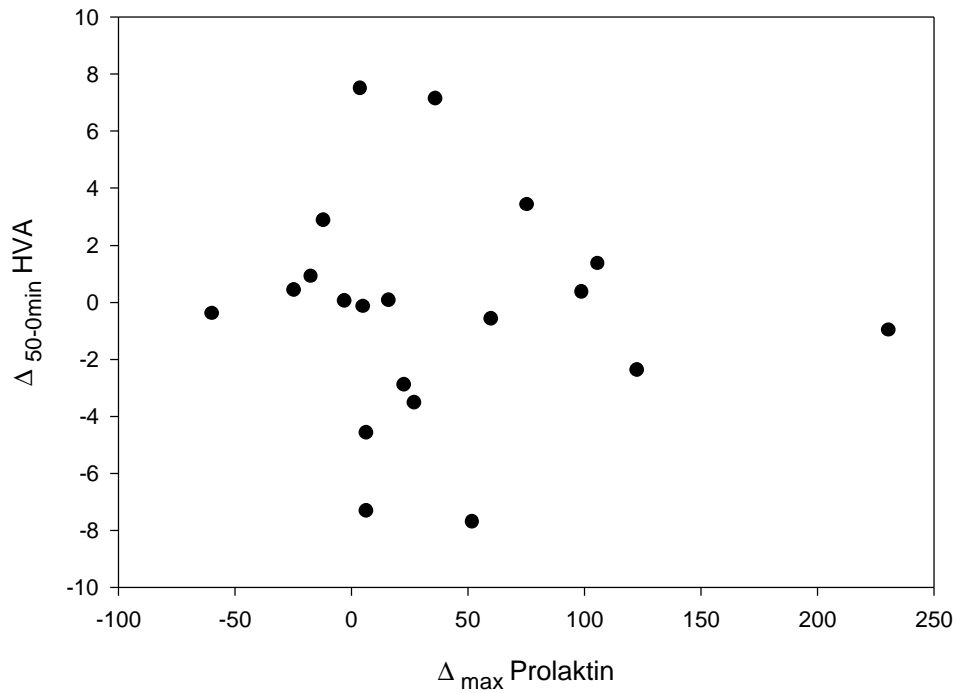
In der Gruppe der Patienten zeigt sich - in Übereinstimmung mit der Probandengruppe - eine signifikante Korrelation zwischen  $\Delta_{50-0min}$  5-HIAA und  $\Delta_{50-0min}$  HVA nach Clomipramin-Challenge ( $R = -0,643$ ,  $p < 0,01$ ; Abbildung 3.13).

Wie auch bei den Probanden fand sich keine signifikante Korrelation zwischen  $\Delta_{50-0\text{min}}$  HVA und  $\Delta_{\text{max}}$  Cortisol ( $R = 0,246$ ,  $p = 0,297$ ).

Schließlich korreliert  $\Delta_{50-0\text{min}}$  5-HIAA negativ mit  $\Delta_{\text{max}}$  Cortisol ( $R = -0,490$ ,  $p = 0,028$ ).

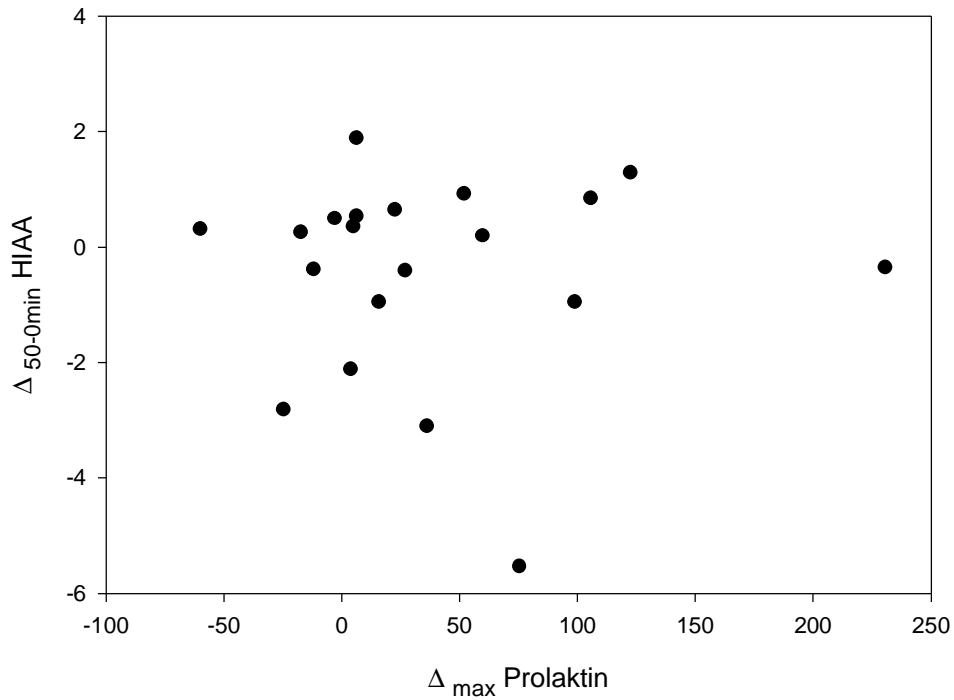
Je höher der durch Clomipramin-Challenge ausgelöste Cortisol-Anstieg, desto kleiner der 5-HIAA-Anstieg (Abbildung 3.14).

Korrelation zwischen der Änderung der  
Prolaktin- und HVA-Konzentration  
bei Patienten



**Abbildung 3.11:** Die parametrische Korrelationsanalyse (Pearson) zeigt bei der Gruppe der Patienten im Gegensatz zu den Probanden keine statistisch signifikante Korrelation zwischen  $\Delta_{\max}$  Prolaktin und  $\Delta_{50-0\text{min}}$  HVA nach Clomipramin-Challenge ( $R = -0,054$ ,  $p = 0,820$ ).

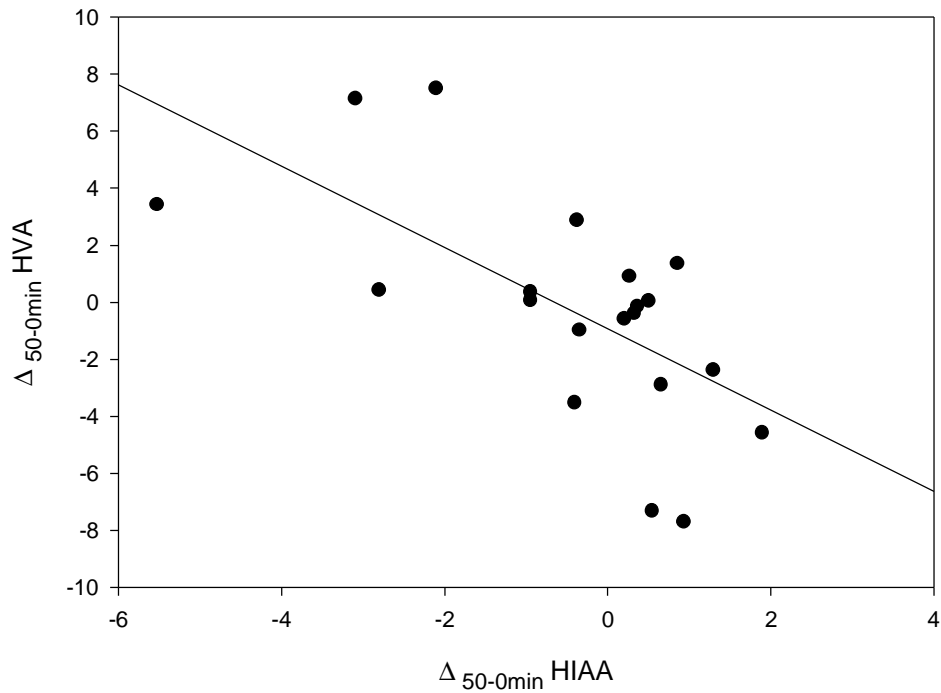
Korrelation zwischen der Änderung der  
Prolaktin- und HIAA-Konzentration  
bei Patienten



**Abbildung 3.12:** Die parametrische Korrelationsanalyse (Pearson) zeigt bei der Gruppe der Patienten im Gegensatz zu den Probanden keine statistisch signifikante Korrelation zwischen  $\Delta_{\max}$  Prolaktin und  $\Delta_{50-0\text{min}}$  5-HIAA nach Clomipramin-Challenge ( $R = -0,009$ ,  $p = 0,972$ ).

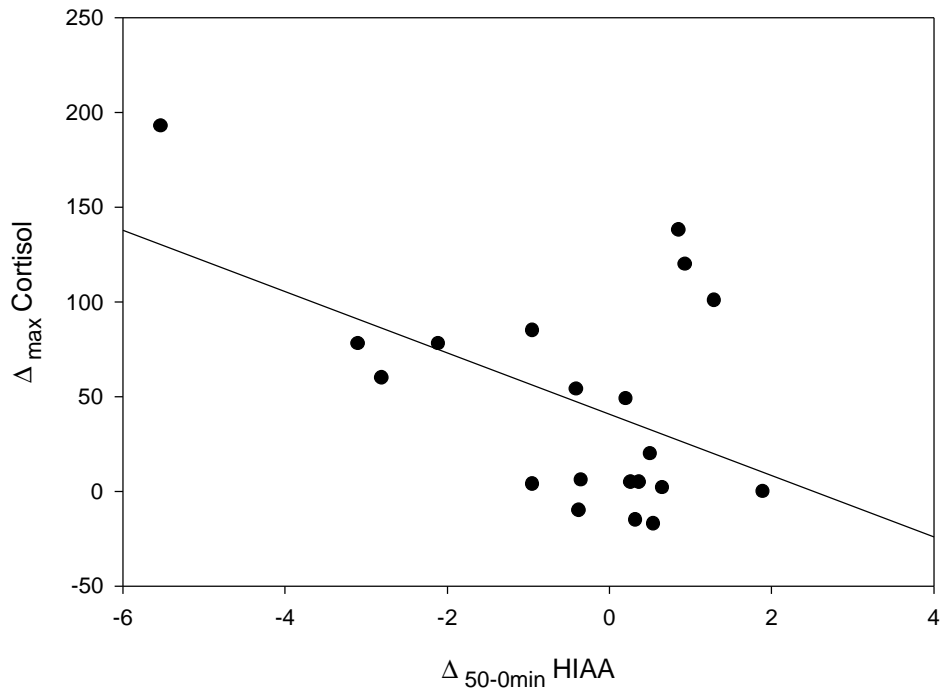


Korrelation zwischen der Änderung der  
HIAA- und HVA-Konzentration  
bei Patienten



**Abbildung 3.13:** Die parametrische Korrelationsanalyse (Pearson) zeigt bei den Patienten eine statistisch signifikante Korrelation zwischen  $\Delta_{50-0\text{min}} \text{5-HIAA}$  und  $\Delta_{50-0\text{min}} \text{HVA}$  nach Clomipramin-Challenge ( $R = -0,643$ ,  $p < 0,01$ ). Der Zusammenhang zwischen der Änderung der 5-HIAA- und HVA-Konzentration im Serum wurde mittels linearer Regression berechnet und wird durch die Formel  $[\Delta_{50-0\text{min}} \text{HVA}] = -0,937 - 1,425 * [\Delta_{50-0\text{min}} \text{5-HIAA}]$  beschrieben. Diese Korrelation entspricht derjenigen, die in der Probanden-Gruppe gefunden wurde.

Korrelation zwischen der Änderung der  
HIAA- und Cortisol-Konzentration  
bei Patienten



**Abbildung 3.14:** Die parametrische Korrelationsanalyse (Pearson) zeigt bei den Patienten eine statistisch signifikante Korrelation zwischen  $\Delta_{50-0min}$  5-HIAA und  $\Delta_{max}$  Cortisol nach Clomipramin-Challenge ( $R = -0,490$ ,  $p = 0,028$ ). Der Zusammenhang zwischen der Änderung der 5-HIAA- und Cortisol-Konzentration im Serum wurde mittels linearer Regression berechnet und wird durch die Formel  $[\Delta_{max} \text{Cortisol}] = 40,666 - 16,214 * [\Delta_{50-0min} \text{5-HIAA}]$  beschrieben. Diese Korrelation ließ sich in der Gruppe der Probanden nicht nachweisen.

### 3.3 Vergleich der Probanden und Patienten

Im weiteren wurde in explorativen Analysen untersucht, ob es einen Unterschied zwischen Probanden und Patienten im Bezug auf die Veränderungen der Monoaminmetaboliten unter Clomipramin-Challenge gibt.

Die Gruppen der Patienten und der Probanden zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters, der Geschlechtsverteilung und der Serum-Spiegel von HVA, 5-HIAA und MHPG zu den Zeitpunkten  $t_{0\text{min}}$  und  $t_{50\text{min}}$  nach Clomipramin-Infusion (siehe Tabelle 3.5).

**TABELLE 3.5**

Alter, Geschlecht, Monoaminmetaboliten-Spiegel für  $t_{0\text{min}}$  und  $t_{50\text{min}}$  bei Patienten und Probanden (Mittelwerte  $\pm$  Std.-Abw., Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau:  $p < 0,05$ )

	Patienten	Probanden	U	p
Alter (Jahre)	44,3 $\pm$ 13,1	37,1 $\pm$ 11,2	U = 91,5	p = 0,14
Geschlecht	10 m, 10 w	7 m, 5 w	U = 110	p = 0,72
HVA $_{0\text{min}}$ (ng/ml)	14,28 $\pm$ 7,15	13,16 $\pm$ 6,96	U = 104,5	p = 0,55
5-HIAA $_{0\text{min}}$ (ng/ml)	5,10 $\pm$ 1,82	5,99 $\pm$ 2,00	U = 85,0	p = 0,18
MHPG $_{0\text{min}}$ (ng/ml)	16,82 $\pm$ 21,32	12,12 $\pm$ 3,85	U = 107,0	p = 0,63
HVA $_{50\text{min}}$ (ng/ml)	13,97 $\pm$ 7,06	13,68 $\pm$ 9,17	U = 109,0	p = 0,69
5-HIAA $_{50\text{min}}$ (ng/ml)	5,55 $\pm$ 2,22	5,95 $\pm$ 2,25	U = 105,5	p = 0,58
MHPG $_{50\text{min}}$ (ng/ml)	17,73 $\pm$ 24,38	12,41 $\pm$ 3,54	U = 115,5	p = 0,86

Gastrointestinale Nebenwirkungen (überwiegend leichte Übelkeit) waren in der Gruppe der Kontrollpersonen häufiger als unter den Patienten (1,08  $\pm$  0,79 und 0,15  $\pm$  0,49 Punkte, U = 42,5, p = 0,002). Ein Proband aus der Gruppe der Kontrollpersonen bzw. ein Patient brachen die Untersuchung nach 90 bzw. 70 Minuten ab, da Übelkeit mit leichtem Erbrechen auftrat; die bis dahin erhobenen Meßwerte gingen in die statistische Auswertung ein.

Die Gruppen der Patienten und der Probanden zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anstiege ( $\Delta_{50-0\text{min}}$ ) der **HVA-Serum-Konzentrationen** unter Clomipramin-Challenge (Mittelwert  $\pm$  Std.-Abw.:  $-0,31 \pm 3,90$ , bzw.  $0,52 \pm 4,73$ , Mann-Whitney-U-Test:  $U = 103,5$ ,  $p = 0,53$ ). Abbildung 3.15 zeigt die absoluten Serum-Konzentrationsänderungen ( $\Delta_{50-0\text{min}}$ ) des HVA nach Clomipramin-Challenge getrennt für Patienten und Kontrollpersonen.

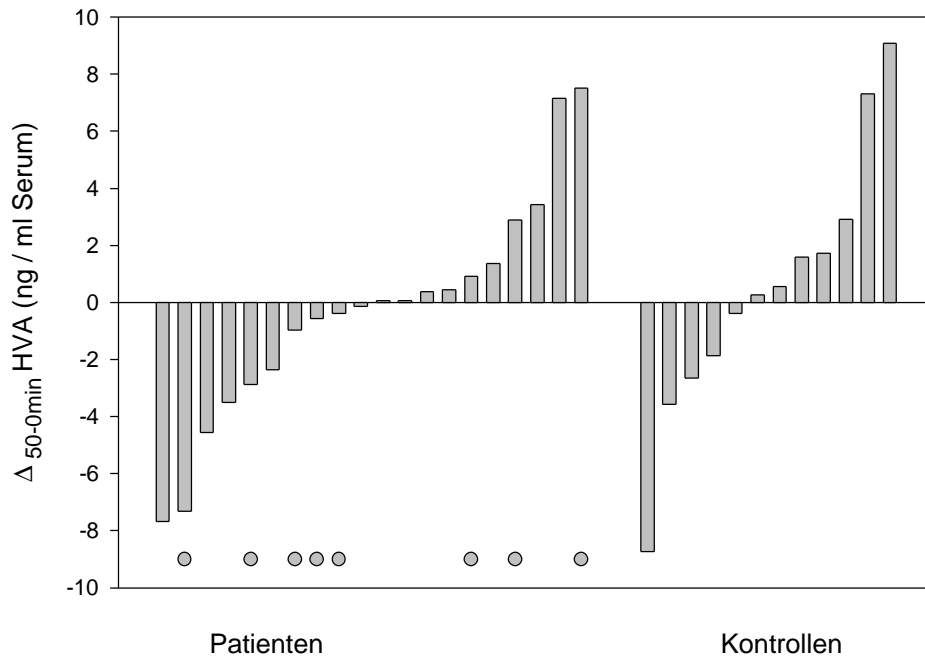
Eine weitere Unterteilung der Patientengruppe (Medikation, Geschlecht, Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepine) und auch der Kontrollgruppe (Angehörige ersten Grades von Patienten mit affektiven Störungen vs. nicht leiblich verwandte Ehepartner, Geschlecht) ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallis-Test, siehe Tabelle 3.6)

**TABELLE 3.6**

$\Delta_{50-0\text{min}}$  HVA (ng / ml Serum)

	<b>gültige N</b>	<b>Mittelwert <math>\pm</math> Std.-Abw.</b>	<b>Testparameter</b>	<b>Signifikanz</b>
GESAMT	32	$0 \pm 4,18$	-	-
Patienten	20	$-0,31 \pm 3,90$	$U = 103,5$	$p = 0,53$
Probanden	12	$0,52 \pm 4,73$		
GESAMT	32		$\chi^2 = 1,237$ df = 2	$p = 0,539$
Patienten	20	$-0,31 \pm 3,90$		
Probanden mit pos. FH	6	$2,28 \pm 4,84$		
Probanden mit neg. FH	6	$-1,25 \pm 4,28$		
GESAMT	32		$\chi^2 = 0,417$ df = 2	$p = 0,812$
Patienten mit Medikation	13	$-0,23 \pm 3,44$		
Patienten ohne Medikation	7	$-0,46 \pm 4,95$		
Probanden	12	$0,52 \pm 4,73$		
GESAMT	32		$\chi^2 = 2,837$ df = 3	$p = 0,42$
Patienten, männlich	10	$0,09 \pm 2,16$		
Patienten, weiblich	10	$-0,71 \pm 5,21$		
Probanden, männlich	7	$-1,25 \pm 3,82$		
Probanden, weiblich	5	$2,99 \pm 5,16$		
GESAMT	32		$\chi^2 = 0,413$ df=2	$p = 0,81$
Patienten mit Antidepressiva	8	$-0,10 \pm 4,28$		
Patienten ohne Antidepressiva	12	$-0,45 \pm 3,82$		
Probanden	12	$0,52 \pm 4,73$		
GESAMT	32		$\chi^2 = 0,416$ df=2	$p = 0,81$
Patienten mit Neuroleptika	5	$-0,35 \pm 1,91$		
Patienten ohne Neuroleptika	15	$-0,30 \pm 4,43$		
Probanden	12	$0,52 \pm 4,73$		
GESAMT	32		$\chi^2 = 0,416$ df=2	$p = 0,81$
Patienten mit Benzodiazepinen	7	$-0,68 \pm 3,17$		
Patienten ohne Benzodiazepine	13	$-0,11 \pm 4,35$		
Probanden	12	$0,52 \pm 4,73$		
GESAMT	32			

Konzentrationsänderungen des Serum-HVA  
bei Patienten und Kontrollen  
nach Clomipramin-Infusion



**Abbildung 3.15:** Darstellung der absoluten Serum-Konzentrationsänderungen ( $\Delta_{50-0min}$ ) des HVA nach Clomipramin-Challenge getrennt für Patienten und Kontrollpersonen. Die mit einem Punkt markierten Balken kennzeichnen die Patienten, die bis einen Tag vor der Untersuchung zur Rezidivprophylaxe Antidepressiva eingenommen haben.

Die Gruppen der Patienten und der Probanden zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anstiege ( $\Delta_{50-0\text{min}}$ ) der **5-HIAA-Serum-Konzentrationen** unter Clomipramin-Challenge (Mittelwert  $\pm$  Std.-Abw.:  $-0,44 \pm 1,76$ , bzw.  $0,04 \pm 1,11$ , Mann-Whitney-U-Test:  $U = 105,5$ ,  $p = 0,578$ ). Abbildung 3.16 zeigt die absoluten Serum-Konzentrationsänderungen ( $\Delta_{50-0\text{min}}$ ) des 5-HIAA nach Clomipramin-Challenge getrennt für Patienten und Kontrollpersonen.

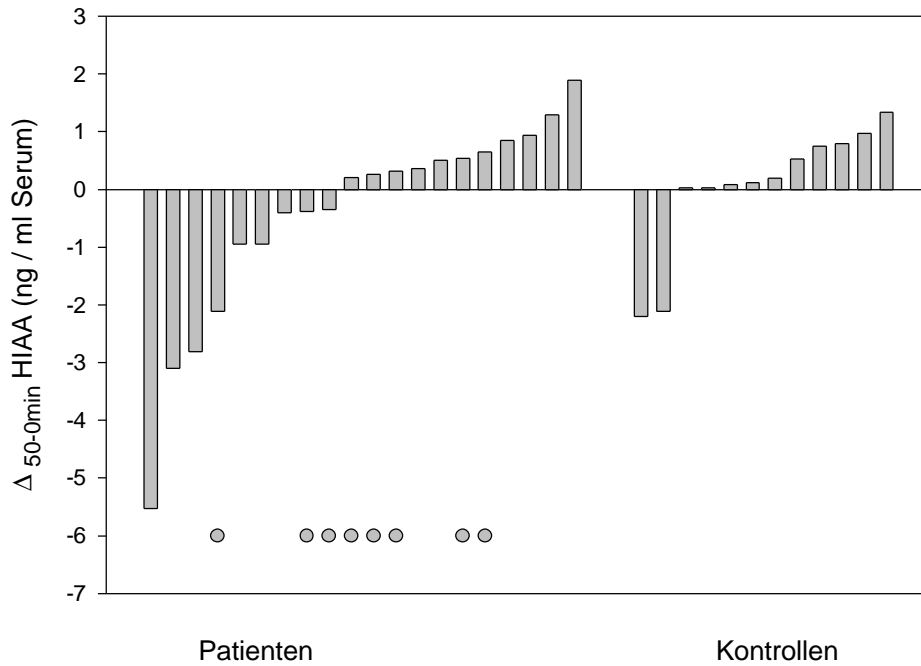
Eine weitere Unterteilung der Patientengruppe (Medikation, Geschlecht, Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepine) und auch der Kontrollgruppe (Angehörige ersten Grades von Patienten mit affektiven Störungen vs. nicht leiblich verwandte Ehepartner, Geschlecht) ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallis-Test, siehe Tabelle 3.7).

**TABELLE 3.7**

$\Delta_{50-0\text{min}}$  5-HIAA (ng / ml Serum)

	<b>gültige N</b>	<b>Mittelwert <math>\pm</math> Std.-Abw.</b>	<b>Testparameter</b>	<b>Signifikanz</b>
GESAMT	32	-0,26 $\pm$ 1,55	-	-
Patienten	20	-0,44 $\pm$ 1,76		
Probanden	12	0,04 $\pm$ 1,11		
GESAMT	32		U = 105,5	p = 0,58
Patienten	20	-0,44 $\pm$ 1,76		
Probanden mit pos. FH	6	-0,53 $\pm$ 1,29		
Probanden mit neg. FH	6	0,62 $\pm$ 0,51		
GESAMT	32		chi <sup>2</sup> = 3,133 df = 2	p = 0,21
Patienten mit Medikation	13	-0,04 $\pm$ 0,81		
Patienten ohne Medikation	7	-1,18 $\pm$ 2,75		
Probanden	12	0,04 $\pm$ 1,11		
GESAMT	32		chi <sup>2</sup> = 0,439, df = 2	p = 0,80
Patienten, männlich	10	-0,80 $\pm$ 1,95		
Patienten, weiblich	10	-0,08 $\pm$ 1,57		
Probanden, männlich	7	0,55 $\pm$ 0,51		
Probanden, weiblich	5	-0,67 $\pm$ 1,38		
GESAMT	32		chi <sup>2</sup> = 4,312 df = 3	p = 0,23
Patienten mit Antidepressiva	8	-0,11 $\pm$ 0,89		
Patienten ohne Antidepressiva	12	-0,66 $\pm$ 2,17		
Probanden	12	0,04 $\pm$ 1,11		
GESAMT	32		chi <sup>2</sup> = 0,323 df = 2	p = 0,85
Patienten mit Neuroleptika	5	0,28 $\pm$ 0,45		
Patienten ohne Neuroleptika	15	-0,64 $\pm$ 1,85		
Probanden	12	0,04 $\pm$ 1,11		
GESAMT	32		chi <sup>2</sup> = 0,924 df = 2	p = 0,63
Patienten mit Benzodiazepinen	7	-0,01 $\pm$ 0,56		
Patienten ohne Benzodiazepine	13	-0,67 $\pm$ 2,14		
Probanden	12	0,04 $\pm$ 1,11		
GESAMT	32		chi <sup>2</sup> = 0,321 df = 2	p = 0,85

### Konzentrationsänderungen des Serum-HIAA bei Patienten und Kontrollen nach Clomipramin-Infusion



**Abbildung 3.16:** Darstellung der absoluten Serum-Konzentrationsänderungen ( $\Delta_{50-0min}$ ) der 5-HIAA nach Clomipramin-Challenge getrennt für Patienten und Kontrollpersonen. Die mit einem Punkt markierten Balken kennzeichnen die Patienten, die bis einen Tag vor der Untersuchung zur Rezidivprophylaxe Antidepressiva eingenommen haben.



Die Gruppen der Patienten und der Probanden zeigten schließlich auch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anstiege ( $\Delta_{50-0\text{min}}$ ) der **MHPG-Serum-Konzentrationen** unter Clomipramin-Challenge (Mittelwert  $\pm$  Std.-Abw.:  $0,91 \pm 3,71$ , bzw.  $0,29 \pm 1,81$ , Mann-Whitney-U-Test:  $U = 117,5$ ,  $p = 0,924$ ). Abbildung 3.17 zeigt die absoluten Serum-Konzentrationsänderungen ( $\Delta_{50-0\text{min}}$ ) des MHPG nach Clomipramin-Challenge getrennt für Patienten und Kontrollpersonen.

Ein signifikanter Zeiteffekt zeigte sich nicht ( $df: 1,381$ ,  $F = 0,597$ ,  $p < 0,496$ , ANOVA), ebenso keine Gruppe x Zeit -Interaktion ( $df: 1,381$ ,  $F = 0,723$ ,  $p < 0,443$ , ANOVA), der Kurvenverlauf der MHPG-Konzentration im Serum von Patienten und Probanden nach Clomipramin-Challenge weist also keine signifikanten Unterschiede auf (Abbildung 3.18).

Die Analyse des zeitlichen Verlaufs der MHPG-Serumkonzentrationen liefert keine über die Auswertung der Serumkonzentrationen zum Zeitpunkt  $t_{50\text{min}}$  und der Differenz ( $\Delta_{50-0\text{min}}$ ) hinausgehenden Informationen.

Die MHPG-Serumspiegel bleiben durch die Clomipramin-Challenge unverändert, Unterschiede zwischen gesunden Probanden und remittierten Patienten lassen sich nicht nachweisen.

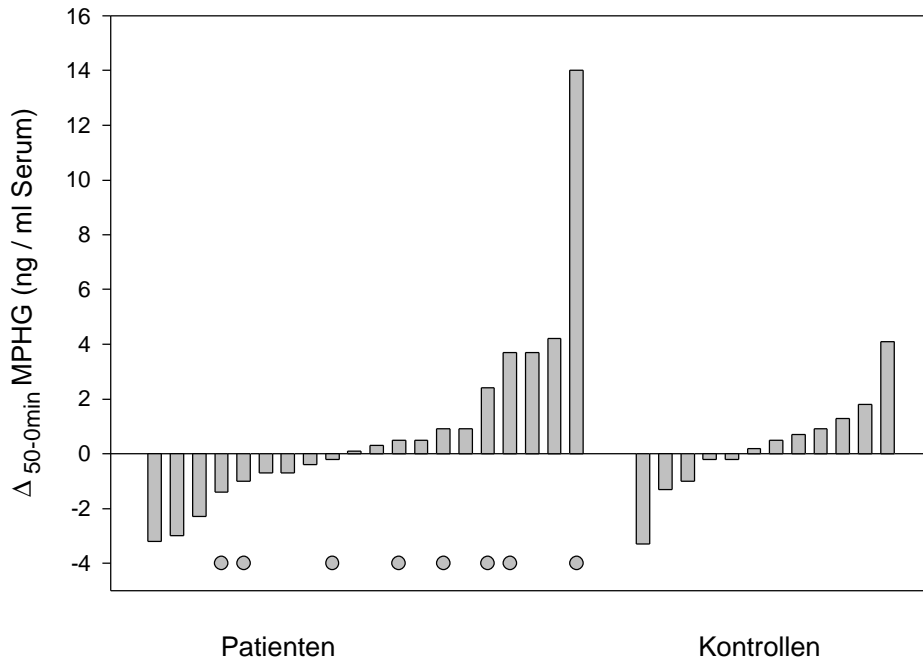
Eine weitere Unterteilung der Patientengruppe (Medikation, Geschlecht, Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepine) und auch der Kontrollgruppe (Angehörige ersten Grades von Patienten mit affektiven Störungen vs. nicht leiblich verwandte Ehepartner, Geschlecht) ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallis-Test, siehe Tabelle 3.8).

**TABELLE 3.8**

$\Delta_{50-0\text{min}}$  MHPG (ng / ml Serum)

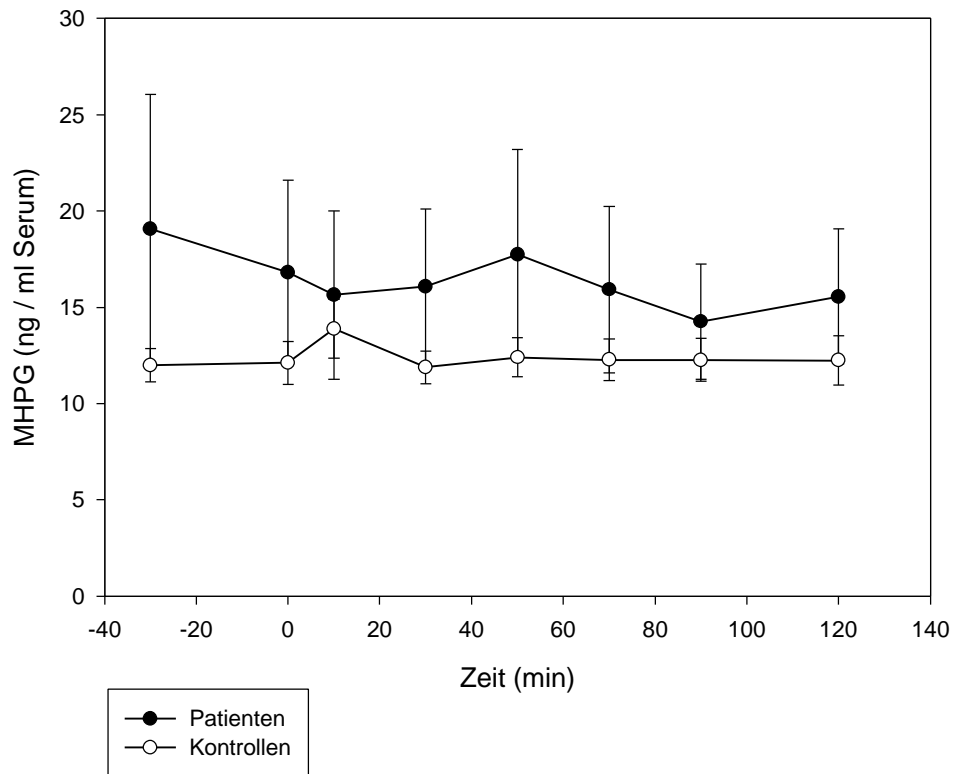
	<b>gültige N</b>	<b>Mittelwert <math>\pm</math> Std.-Abw.</b>	<b>Testparameter</b>	<b>Signifikanz</b>
GESAMT	32	0,68 $\pm$ 3,11	-	-
Patienten	20	0,92 $\pm$ 3,61		
Probanden	12	0,29 $\pm$ 1,73		
GESAMT	32		U = 117,5	p = 0,924
Patienten	20	0,92 $\pm$ 3,61		
Probanden mit pos. FH	6	-0,27 $\pm$ 1,66		
Probanden mit neg. FH	6	0,92 $\pm$ 3,61		
GESAMT	32		chi <sup>2</sup> = 0,579, df = 2	p = 0,748
Patienten mit Medikation	13	1,45 $\pm$ 4,16		
Patienten ohne Medikation	7	-0,07 $\pm$ 1,90		
Probanden	12	0,29 $\pm$ 1,73		
GESAMT	32		chi <sup>2</sup> = 0,832, df = 2	p = 0,660
Patienten, männlich	10	-0,36 $\pm$ 1,55		
Patienten, weiblich	10	2,19 $\pm$ 4,52		
Probanden, männlich	7	0,21 $\pm$ 1,06		
Probanden, weiblich	5	0,4 $\pm$ 2,37		
GESAMT	32		chi <sup>2</sup> = 1,788, df = 3	p = 0,618
Patienten mit Antidepressiva	8	2,36 $\pm$ 4,68		
Patienten ohne Antidepressiva	12	-0,05 $\pm$ 2,20		
Probanden	12	0,29 $\pm$ 1,73		
GESAMT	32		chi <sup>2</sup> = 1,377, df = 2	p = 0,502
Patienten mit Neuroleptika	5	0,54 $\pm$ 2,20		
Patienten ohne Neuroleptika	15	1,04 $\pm$ 3,97		
Probanden	12	0,29 $\pm$ 1,73		
GESAMT	32		chi <sup>2</sup> = 0,143, df = 2	p = 0,931
Patienten mit Benzodiazepinen	7	1,89 $\pm$ 5,18		
Patienten ohne Benzodiazepine	13	0,39 $\pm$ 2,20		
Probanden	12	0,29 $\pm$ 1,73		
GESAMT	32		chi <sup>2</sup> = 0,096, df = 2	p = 0,953

### Konzentrationsänderungen des Serum-MHPG bei Patienten und Kontrollen nach Clomipramin-Infusion



**Abbildung 3.17:** Darstellung der absoluten Serum-Konzentrationsänderungen ( $\Delta_{50-0min}$ ) des MHPG nach Clomipramin-Challenge getrennt für Patienten und Kontrollpersonen. Die mit einem Punkt markierten Balken kennzeichnen die Patienten, die bis einen Tag vor der Untersuchung zur Rezidivprophylaxe Antidepressiva eingenommen haben.

Serum MHPG-Konzentrationen  
bei Patienten und Kontrollen  
vor und nach Clomipramin-Infusion



**Abbildung 3.18:** Über die Gruppen der Patienten bzw. Probanden gemittelte Konzentrationen von MHPG im Serum vor und nach Clomipramin-Challenge. Die Clomipramin-Infusion erfolgte über einen Zeitraum von 15 Minuten, mit Beginn zum Zeitpunkt  $t_{0\text{min}}$ .

## 4 Diskussion

Die **Clomipramin-Challenge** ist ein klinisch-experimentelles Verfahren zur Untersuchung der serotonergen Responsivität *in vivo*. Als Marker für das Ansprechen auf die Gabe eines Antidepressivums mit selektiver Hemmung der serotonergen Wiederaufnahme dienen Plasmaprolaktinspiegel, Cortisolspiegel und Wachstumshormonsekretion (Laakmann et al., 1984a, 1984b; Golden et al., 1989, 1990, 1992; Anderson et al., 1992; Gilmore et al., 1993). Durch die intravenöse Gabe von Clomipramin kann der first pass-Effekt und somit die Entstehung von Desmethylclomipramin minimiert werden, so daß eine relativ hohe Spezifität des Tests für die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung besteht. Wenn auch die 5-HT-Wiederaufnahme der Haupteffekt einer Infusion von Clomipramin ist, so sind dennoch prinzipiell Wirkungen auf muskarinische und  $\alpha_1$ -adrenerge Rezeptoren nicht völlig auszuschließen (Richelson, 1994). Mehrere Untersuchungen (Golden et al., 1990, 1992; Anderson et al., 1992; Klimke et al., 2001) konnten zeigen, daß nach Clomipramin-Challenge die Prolaktin-Antwort bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Personen abgeschwächt ist. Leatherman et al. (1993) zeigten bei Therapie-Respondern auf eine Therapie mit Antidepressiva eine Zunahme der Prolaktin-Antwort nach Clomipramingabe. In der Literatur wurde die Frage aufgeworfen, ob diese Steigerung der Prolaktinfreisetzung nicht nur auf das serotonerge System zurückzuführen ist, sondern ob auch ein Einfluß des dopaminergen Systems eine Rolle spielt (Mitchell und Smythe, 1991; Coccaro, 1996).

**Die hier dargestellte Untersuchung** ist Teil einer größer angelegten Untersuchung an großen spanischen Familien mit gehäuftem Auftreten von affektiven Erkrankungen, die in Zusammenarbeit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, der Klinik für Nuklearmedizin und der Klinik für Neurologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, des Hospital General Carlos Haya in Malaga und der Klinik für Psychiatrie der Universität Bonn durchgeführt wurde. Sie beschäftigt sich mit einer ergänzenden Fragestellung, nämlich mit Veränderungen der Metaboliten HVA (= Homovanillinsäure

= zentraler Hauptmetabolit des Dopamin), 5-HIAA (= 5-Hydroxyindolessigsäure = Metabolit des Serotonin) und MHPG (= 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol = Hauptmetabolit von Noradrenalin) unter Clomipramin-Challenge.

**Hauptfragestellung** der vorgelegten Untersuchung ist, ob Clomipramin (ein selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor) einen Einfluß auf die Bildung des Dopaminmetaboliten HVA hat, und somit durch die Hemmung des Prolaktin-Inhibiting-Faktors (PIF = Dopamin) den Prolaktin-Spiegel erniedrigt.

Weiterhin wurden in explorativen Analysen die mittleren Änderungen von HVA, 5-HIAA und MHPG und mögliche Korrelationen zwischen den Änderungen von Prolaktin, Cortisol und den Monoaminmetaboliten unter Clomipramin-Challenge untersucht. Schließlich wurde in explorativen Analysen untersucht, ob es einen Unterschied zwischen Probanden und Patienten im Bezug auf die Veränderungen der Monoaminmetaboliten unter Clomipramin-Challenge gibt.

Die Untersuchung wurde an einer **Probanden- bzw. Patienten-Population** durchgeführt, die durch folgende Parameter und bereits vorliegende Befunde zum Ansprechen der Prolaktin- bzw. Cortisol-Freisetzung nach Clomipramin-Challenge gekennzeichnet war:

Die Probanden und Patienten stammten aus großen andalusischen Familien, die aus einer geographisch eng umschriebenen Region stammen und wahrscheinlich eine vergleichbare genetische Prädisposition für affektive Erkrankungen haben. Eheschließungen von Verwandten zweiten oder dritten Grades fanden sich in mehreren Familien. Diese Beobachtung paßt zu Befunden von Craddock et al. (1994), der in klinischen Untersuchungen eine Assoziation zwischen bipolaren Störungen und Blutsverwandtschaft fand. Probanden und Patienten zeigten keine Unterschiede hinsichtlich des sozioökonomischen Status, alle Untersuchungen wurden innerhalb einer Woche durchgeführt. Auf diese Weise konnten mögliche Störfaktoren wie Bildungsstand und jahreszeitliche Schwankungen (Meltzer et al., 1997) minimiert werden. Bei der Hälfte der Kontrollpersonen handelte es sich um Familienangehörige ersten Grades

(Eltern, Geschwister, Kinder) mit einem erhöhten genetischen Risiko, an einer affektiven Störung zu erkranken.

Da diese Untersuchung sich mit einer hochselektierten Patientengruppe beschäftigt, die ein erhöhtes familiäres Risiko für affektive Erkrankungen trägt, erhielten viele Patienten eine rückfallprophylaktische antidepressive Medikation. Aus ethischen Gründen wurde die Medikation erst einen Tag vor der Clomipramin-Challenge abgesetzt, so daß eine Beeinflussung der Meßergebnisse durch noch bestehende langfristige Medikationseffekte nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei der bereits vorliegenden Untersuchung der Prolaktin- und Cortisol-Antwort auf Clomipramin-Challenge zeigte sich eine signifikante Erniedrigung des maximalen Prolaktinanstiegs nach Clomipramin-Infusion in der Gruppe der Patienten im Vergleich zur Gruppe der Probanden. Nachgewiesen wurde ein signifikanter Zeiteffekt und eine signifikante Gruppe x Zeit -Interaktion als Zeichen für die Unterschiedlichkeit der Kurvenverläufe der Serum-Prolaktin-Konzentrationen in den beiden Gruppen. Nach Unterteilung der Patientengruppe anhand der Medikamenteneinnahme zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede zwischen Probanden und unmedizierten Patienten und auch zwischen Probanden und medizierten Patienten. Auch der maximale Anstieg des Cortisol-Spiegels der Probanden war signifikant höher als derjenige der Patienten. Auch hier zeigten sich im Vergleich der Plasma-Cortisol-Kurven nach Clomipramin-Challenge signifikante Zeiteffekte und signifikante Gruppe x Zeit -Interaktionen.

#### **4.1 Gesunde Probanden**

Hinsichtlich der Hauptfragestellung der hier vorgelegten Untersuchung, ob es einen Zusammenhang zwischen der Änderung der HVA-Konzentration im Serum und der Änderung der Prolaktin-Konzentration unter Clomipramin-Challenge gibt, ergab die explorative Analyse der Rohdaten keine signifikanten Veränderungen der mittleren HVA-Serumkonzentrationen nach Clomipramin-Challenge. Die vorliegenden Ergebnisse liefern somit keinen Hinweis auf eine globale Erniedrigung der Dopamin-Freisetzung. Es fand sich aber als Hauptergebnis der hier vorgelegten Untersuchung eine positive

Korrelation zwischen  $\Delta_{\max}$  Prolaktin und  $\Delta_{50-0\text{min}}$  HVA in der Gruppe der Probanden. Das bedeutet, daß Probanden mit einem ausgeprägten Prolaktin-Anstieg nach Clomipramin-Challenge auch einen Anstieg des HVA-Spiegels zeigten.

Diese Korrelation entspricht Vorbefunden in der Literatur: Mitchell und Smythe (1991) fanden bei gesunden Probanden unter Fenfluramin-Challenge, das hinsichtlich der Steigerung der Serotoninfreisetzung dem Clomipramin ähnlich wirkt, eine signifikante Korrelation zwischen dem HVA- und Prolaktin-Anstieg, aber auch zwischen dem HVA- und Cortisol-Anstieg. Darüber hinaus fanden sie neben signifikanten Anstiegen von Prolaktin und Cortisol auch einen HVA-Anstieg. Während ein Prolaktin- und Cortisol-Anstieg unter Fenfluramin-Challenge von Coccaro et al. (1996) ebenfalls nachgewiesen werden konnte, fand sich in dieser Untersuchung an 11 gesunden Probanden kein signifikanter mittlerer HVA-Anstieg. Hollander et al. (1992) fanden ebenfalls keine signifikanten Effekte auf die mittleren HVA-Spiegel unter Fenfluramin-Challenge.

Wenn auch die in der vorliegenden Untersuchung gefundene positive Korrelation zwischen  $\Delta_{\max}$  Prolaktin und  $\Delta_{50-0\text{min}}$  HVA einen Kausalzusammenhang nicht beweist, so deutet sie dennoch darauf hin, daß dopaminerge Prozesse eine Rolle bei der Prolaktin-Freisetzung nach Clomipramin-Challenge spielen könnten. Die Hypothese, daß der Prolaktin-Anstieg nach Clomipramin-Challenge durch eine Hemmung der Dopamin-Freisetzung zustandekommt, wird aber nicht unterstützt.

Serotonin könnte über eine Hemmung der Dopamin produzierenden TIDA-Zellen oder über eine Stimulation der Freisetzung eines Prolaktin-Releasing-Faktors zu einer verstärkten Prolaktin-Sekretion führen. Für die Wirkung auf die TIDA-Zellen spricht unter anderem, daß die intraventrikuläre Injektion von Serotonin einen Abfall von Dopamin in den Portalvenen hervorruft (Pilotte und Porter, 1981). Clemens et al. (1978) und Krulich et al. (1980) vermuten dagegen, daß Serotonin einen Prolaktin-Releasing-Faktor im Hypothalamus freisetzt. Serotonin erhöht die Freisetzung von VIP in das Portalvenensystem (Shimatsu et al., 1982). Eine passive Immunisierung gegen VIP schwächt die durch Serotonin induzierte Prolaktin-Freisetzung ab (Kaji et al., 1985).

Hypothetisiert man eine durch Serotonin ausgelöste Hemmung der Dopamin-Freisetzung in den TIDA-Zellen und eine dadurch ausgelöste Steigerung der Prolaktin-Freisetzung,



so würde man eine Reduktion des HVA-Spiegels erwarten, was nicht zu der gefundenen positiven Korrelation zwischen den Änderungen der HVA- und Prolaktin-Spiegel paßt.

Aufgrund der gefundenen Korrelation zwischen den Änderungen von Prolaktin und HVA im Serum kann nicht ausgeschlossen werden, daß es dennoch eine durch verminderte Dopamin-Freisetzung auf der Ebene des hypophysären Portalvenensystems vermittelte Erhöhung der Prolaktin-Freisetzung gibt. So konnte bei Ratten gezeigt werden, daß die Dopamin-Konzentration im Portalblut höher ist als im arteriellen Blut (Ben-Jonathan et al., 1977). Somit könnte nach diesen Untersuchungen im peripheren Blut bestimmtes HVA kein ausreichend geeigneter Parameter zur Abschätzung der Dopamin-Freisetzung im Hypothalamus-Hypophysen-System sein, weil es überwiegend aus anderen zerebralen dopaminergen Neuronen bzw. peripheren noradrenergen Neuronen stammt und dadurch die Erkennung von Änderungen der Dopaminfreisetzung in der Hypophyse erschwert würde.

Eine alternative Erklärung der gefundenen positiven Korrelation zwischen  $\Delta_{\max}$  Prolaktin und  $\Delta_{50-0\min}$  HVA wäre ein direkter oder indirekter Einfluß von Clomipramin auf das dopaminerge System im Sinne einer Steigerung der Freisetzung oder des Abbaus von Dopamin. Eine direkte pharmakologische Wirkung von Clomipramin in der einmaligen Dosierung von 12,5 mg i.v. ist sehr unwahrscheinlich, da die Serotonin-Wiederaufnahme wesentlich stärker gehemmt wird ( $K_i$ : 7,4 nM) als die Dopamin-Wiederaufnahme ( $K_i$ : 8800 nM) und auch praktisch keine blockierende Wirkung auf dopaminerge  $D_2$ -Rezeptoren besteht ( $K_i$ : 430 nM).

Wenn auch die Untersuchungsbedingungen direkte noradrenerge Effekte von Clomipramin minimieren, so ist dennoch vorstellbar, daß die Änderung der HVA-Konzentration auch auf periphere noradrenerge Neurone zurückzuführen sein könnte. Allgemein stammt HVA im wesentlichen aus drei Quellen, den dopaminergen Neuronen, den noradrenergen Neuronen und aus monoaminreicher Nahrung. Der Anteil von Dopamin in peripheren Geweben an der im Körper vorhandenen Dopamingesamtmenge ist gering und macht etwa 1 - 5 Prozent aus (Bell, 1988). Noradrenerge Neurone finden sich zentral im Locus coeruleus und im lateralen Tegmentum. Die postganglionären Nervenzellen des Sympathikus sind ebenfalls noradrenerge Neurone. Der Anteil des von

noradrenergen Neuronen gebildeten HVA liegt beim Menschen und Primaten bei ca. 75% (Kopin et al., 1988a, 1988b, 1988c).

Insofern ist zusammenfassend festzustellen, daß die positive Korrelation zwischen  $\Delta_{50-0\text{min}}$  HVA und  $\Delta_{\text{max}}$  Prolaktin gegen eine globale Hemmung der Dopamin-Freisetzung durch Clomipramin bzw. Serotonin spricht. Insofern ergeben sich aus den vorliegenden Ergebnissen keine Hinweise dafür, daß die Erhöhung des Prolaktin-Spiegels durch Clomipramin über eine Hemmung des Prolaktin-Inhibiting-Faktors Dopamin vermittelt wird. Einschränkend ist aber zu berücksichtigen, daß die Regulation der Prolaktin-Freisetzung maßgeblich durch Neurotransmitter im Portalvenensystem zwischen Hypothalamus und Hypophyse erfolgt und sich diese Regulationsprozesse nur begrenzt im peripheren Blut abbilden könnte.

Weiterhin findet sich in der Probandengruppe nach Clomipramin-Challenge eine negative Korrelation zwischen  $\Delta_{\text{max}}$  Prolaktin und  $\Delta_{50-0\text{min}}$  5-HIAA, das heißt, daß erhöhte Prolaktin-Spiegel mit erniedrigten 5-HIAA-Spiegeln einhergehen.

Zur Erklärung dieser Korrelation sind die physiologischen Funktionsabläufe und deren Beeinflussung durch Clomipramin zu betrachten. Clomipramin hemmt die Wiederaufnahme von Serotonin und bewirkt dadurch eine erhöhte Serotonin-Verfügbarkeit. Serotonin führt zu einer Prolaktin-Freisetzung, so daß ein Anstieg der Prolaktin-Konzentration auf eine entsprechende Steigerung der Serotonin-Verfügbarkeit hindeutet. Physiologischerweise wird Serotonin aus dem synaptischen Spalt entfernt durch die Wiederaufnahme in die serotonerge Nervenendigung, die durch einen aktiven Serotonin-Carrier erfolgt. Dort wird Serotonin entweder erneut vesikulär gespeichert oder abgebaut. Durch die mitochondriale Monoaminoxidase (MAO-A oder MAO-B) entsteht aus Serotonin das Aldehyd 5-Hydroxyindolacetaldehyd. Daraus entsteht entweder durch Reduktion ein Alkohol oder durch Oxidation eine Säure. Die Oxidation durch die Aldehyddehydrogenase ist der überwiegend stattfindende Schritt, es entsteht 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA). 5-HIAA wird im Urin ausgeschieden. (Starke, Palm, 1992)

Serotonin kommt nicht nur als Neurotransmitter in weiten Teilen des Gehirns vor, sondern auch in extraneuronalen Speichern. 90% des im Körper vorhandenen Serotonin finden sich in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes (Starke, Palm, 1992). Auch hier entfaltet das Clomipramin vermutlich seine Wirkung. Der Anteil des peripheren Serotonins ist erheblich größer als der zentrale Anteil, so daß die negative Korrelation zwischen  $\Delta_{\max}$  Prolaktin und  $\Delta_{50-0\text{min}}$  5-HIAA möglicherweise maßgeblich durch periphere Prozesse bedingt ist. Dafür spricht, daß 5-HIAA-Bestimmungen im peripheren Blut als ein schlechter Index für die zentrale serotonerge Aktivität gelten (Melmon, 1981).

Aus den dargelegten physiologischen Funktionsabläufen kann man ableiten, daß Clomipramin durch eine Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme den intrazellulären Abbau von Serotonin zu 5-HIAA verhindert, so daß weniger 5-HIAA gebildet werden kann. Inwieweit sich darin aber zentrale oder periphere Prozesse (oder beide) widerspiegeln, bleibt unklar.

Insofern ist die negative Korrelation zwischen  $\Delta_{\max}$  Prolaktin und  $\Delta_{50-0\text{min}}$  5-HIAA kompatibel mit der Hypothese, daß Clomipramin als Serotonin-Reuptake-Inhibitor über die erhöhte Serotonin-Verfügbarkeit einen Prolaktin-Anstieg bewirkt und durch die Wiederaufnahmehemmung der Abbau von Serotonin gehemmt wird, so daß der 5-HIAA-Spiegel abfällt.

Schließlich fand sich in der Probandengruppe nach Clomipramin-Challenge eine negative Korrelation zwischen  $\Delta_{50-0\text{min}}$  5-HIAA und  $\Delta_{50-0\text{min}}$  HVA, das heißt, daß erhöhte 5-HIAA-Spiegel im Serum mit erniedrigten HVA-Spiegeln einhergehen.

Inwieweit aus dieser Korrelation aber auf eine direkte kausale Beziehung zwischen dopaminergen und serotonergen Funktionsabläufen geschlossen werden kann, kann im Rahmen dieser Untersuchung nicht beantwortet werden. In der Literatur fand sich eine positive Korrelation zwischen HVA und HIAA im Liquor als Hinweis auf einen positiven Zusammenhang zwischen dopaminergem und serotonerger Aktivität (Ågren et al., 1986). Metabolitenbestimmungen im Liquor und Serum sind aber nur eingeschränkt vergleichbar, da man einerseits aus Tierversuchen weiß, daß der ganz überwiegende

Anteil des im ZNS gebildeten HVA direkt in den Blutkreislauf übergeht und nicht im Liquor erscheint (Neff et al., 1967; Meek und Neff, 1973), andererseits 5-HIAA-Bestimmungen im peripheren Blut als ein schlechter Index für die zentrale serotonerge Aktivität gelten (Melmon, 1981).

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Anstieg der MHPG-Serumspiegel unter Clomipramin-Challenge. Eine Korrelation zwischen  $\Delta_{50-0\text{min}}$  MHPG und  $\Delta_{\text{max}}$  Prolaktin ließ sich nicht nachweisen.

Dies mag sich durch die geringe Dosierung von Clomipramin (12,5 mg) in der vorliegenden Untersuchung erklären lassen. Durch die intravenöse Gabe von Clomipramin kann der first pass-Effekt und somit die Entstehung des Hauptmetaboliten Desmethylclomipramin verhindert werden, so daß eine relativ hohe Selektivität des Tests für die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung erzielt werden kann. Desmethylclomipramin wirkt noradrenerg, Clomipramin selbst entfaltet noradrenerge Wirkungen erst in höherer Dosierung. Daher wird - wie auch in der vorliegenden Untersuchung - bei der Clomipramin-Challenge eine niedrige Einmaldosis (z.B. 12,5 mg) intravenös appliziert, womit bereits eine starke Serotonin-Reuptake-Inhibition erzielt werden kann, noradrenerge Effekte aber gering bleiben (Hyttel, 1982).

#### **4.2 Remittierte Patienten**

Wie auch in der Gruppe der gesunden Probanden ergab die explorative Analyse der Rohdaten keine signifikanten Veränderungen der mittleren HVA-Serumkonzentrationen nach Clomipramin-Challenge. Im Gegensatz zu der Probandengruppe fand sich in der Gruppe der remittierten Patienten nach Clomipramin-Challenge keine Korrelation zwischen  $\Delta_{\text{max}}$  Prolaktin und  $\Delta_{50-0\text{min}}$  HVA und keine Korrelation zwischen  $\Delta_{\text{max}}$  Prolaktin und  $\Delta_{50-0\text{min}}$  5-HIAA. Wie auch in der Gruppe der Probanden fand sich in

der Patientengruppe nach Clomipramin-Challenge eine negative Korrelation zwischen  $\Delta_{50-0\text{min}}$  5-HIAA und  $\Delta_{50-0\text{min}}$  HVA, das heißt, daß erhöhte 5-HIAA-Spiegel mit erniedrigten HVA-Spiegeln einhergehen.

Ursache dafür könnte entweder eine Veränderung der Prolaktin-Antwort, die ja in der vorausgehenden Studie auch nachgewiesen wurde (Klimke et al., 2001) oder eine Veränderung der HVA- bzw. 5-HIAA-Bildung oder eine Kombination dieser Prozesse sein.

Für eine Störung der Prolaktin-Antwort sprechen auch zahlreiche Befunde in der Literatur: Eine verminderte Prolaktin-Antwort auf Clomipramin-Challenge bei Patienten mit affektiven Erkrankungen konnte von mehreren Autoren gezeigt werden (u.a. Golden, 1992). Auch andere serotonerge Challenge-Paradigmen zeigten eine erniedrigte Prolaktin-Antwort bei depressiven Erkrankungen z.B. nach Fenfluramin-Challenge (Siever et al., 1984; Weizman et al., 1988, Coccaro et al., 1989, O’Keane und Dinan, 1991). Wodurch diese Veränderung der Prolaktin-Antwort bedingt ist, ist bis heute nicht geklärt. Diskutiert wird entweder eine verminderte präsynaptische Speicherung des Serotonins oder eine verminderte postsynaptische Rezeptorempfindlichkeit (Golden et al., 1992).

Mitchell und Smythe (1991) diskutierten dagegen eine Störung der dopaminergen Rezeptor-Sensitivität bei depressiven Patienten (ausgehend von den im Kapitel 4.1 dargestellten Untersuchungsergebnissen). Eine ebenfalls vorliegende Störung im serotonergen System könne aber nicht ausgeschlossen werden. Im Vergleich von depressiven Patienten und gesunden Probanden fanden sie eine verminderte HVA-Antwort auf Fenfluramin-Challenge bei depressiven Patienten.

Die in der vorliegenden Untersuchung fehlende Korrelation zwischen  $\Delta_{\text{max}}$  Prolaktin und  $\Delta_{50-0\text{min}}$  HVA in der Gruppe der remittierten Patienten bei erhaltener Korrelation zwischen den Änderungen von HVA und 5-HIAA könnte somit auf eine reduzierte zentrale Wirkung von Clomipramin - die sich in einer verminderten Prolaktin-Antwort auf Clomipramin-Challenge ausdrückt - bei erhaltener peripherer Wirkung hindeuten.

Schließlich zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung bei Probanden und Patienten, sowie den Baseline- und Postinfusions-Meßwerten von HVA, 5-HIAA und MHPG.

Im Gegensatz zur Prolaktin- bzw. Cortisol-Response auf Clomipramin-Infusion lassen die Monoaminmetabolite keine Unterscheidung zwischen Probanden und Patienten zu. Somit erscheint Prolaktin offenbar der geeignetste Parameter zu sein, um Effekte der Clomipramin-Challenge zur Unterscheidung von gesunden Probanden und remittierten Patienten festzustellen.

## 5 Zusammenfassung

Veränderungen der monoaminergen Transmittersysteme werden bei biochemischen Modellen affektiver Erkrankungen diskutiert. Bei gesunden Probanden kommt es nach Steigerung der Serotonin-Freisetzung mittels D,L-Fenfluramin bzw. nach Verabreichung eines Serotonin-Wiederaufnahmehemmers wie Clomipramin zu einer transienten Steigerung der Prolaktin-Freisetzung, während diese bei depressiven Patienten reduziert oder aufgehoben ist. In der Literatur wurde die Frage aufgeworfen, ob diese Steigerung der Prolaktinfreisetzung nicht nur auf das serotonerge System zurückzuführen ist, sondern ob auch ein Einfluß des dopaminergen Systems eine Rolle spielt (Mitchell und Smythe, 1991). Eine Möglichkeit zur Untersuchung des dopaminergen Funktionszustands ist die Bestimmung des dopaminergen Hauptmetaboliten HVA bzw. dessen Änderung während einer pharmakologischen Challenge.

In der vorliegenden Untersuchung soll geprüft werden, ob es einen nachweisbaren Effekt der Clomipramin-Challenge auf die Monoaminmetaboliten im peripheren Blut gibt. **Hauptfragestellung** ist, ob Clomipramin (ein selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor) einen Einfluß auf die Bildung des Dopaminmetaboliten HVA hat, und somit durch die Hemmung des Prolaktin-Inhibiting-Faktors (PIF = Dopamin) den Prolaktin-Spiegel erniedrigt. Im weiteren soll in explorativen Analysen untersucht werden, ob es einen Unterschied zwischen Probanden und Patienten im Bezug auf die Veränderungen der Monoaminmetaboliten unter Clomipramin-Challenge gibt.

12 gesunde Probanden und 20 Patienten aus 12 großen andalusischen Familien mit zahlreichen an affektiven Störungen erkrankten Familienmitgliedern wurden untersucht. Vor, während und nach der Infusion von 12,5 mg Clomipramin, einem Serotonin-Reuptake-Inhibitor, wurden Veränderungen des dopaminergen Transmittersystems durch Bestimmung von HVA (= Homovanillinsäure) im Serum, dem zentralen Hauptmetaboliten des Dopamins, untersucht. Ergänzend wurden die Veränderungen der serotonergen und noradrenergen Transmittersysteme durch Bestimmung der Metaboliten

5-HIAA (= 5-Hydroxyindolessigsäure = Metabolit des Serotonin) und MHPG (= 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol = Hauptmetabolit von Noradrenalin) untersucht. Die Bestimmung der Metabolitenspiegel erfolgte mittels HPLC (High Pressure Liquid Chromatography).

Für die Gruppe der Probanden wurden die Baseline-Werte ( $HVA_{0min}$ ) mittels gepaartem T-Test mit den Postinfusions-Werten ( $HVA_{50min}$ ) verglichen. Weiterhin wurde die Differenz der Postinfusions-Meßwerte zum Baseline-Wert ( $\Delta_{50-0min} HVA$ ) berechnet. Bivariate Korrelationen (Pearson) wurden zwischen  $\Delta_{max}$  Prolaktin,  $\Delta_{max}$  Cortisol (Klimke et al., 2001) und  $\Delta_{50-0min} HVA$  für die Gruppe der Probanden bestimmt. In weiteren explorativen Analysen wurden die 5-HIAA- und MHPG-Werte entsprechend analysiert. Analog dazu wurden die Meßergebnisse in der Gruppe der Patienten statistisch ausgewertet. Schließlich wurden Probanden und Patienten im Gruppenvergleich hinsichtlich der Änderung der Monoaminmetaboliten unter Clomipramin-Challenge analysiert. Dabei wurden die  $\Delta_{50-0min} HVA$ -,  $\Delta_{50-0min} 5-HIAA$ -,  $\Delta_{50-0min} MHPG$ -Werte sowie  $\Delta_{max}$  Prolaktin und  $\Delta_{max}$  Cortisol herangezogen (Mann-Whitney-U-Test). Bei allen Tests wurde das Signifikanzniveau mit  $p = 0,05$  festgelegt.

Im **Ergebnis** fand sich bei den **Probanden** kein signifikanter Einfluß der Clomipramin-Challenge auf den mittleren HVA-Spiegel im Serum, aber eine signifikante positive Korrelation zwischen  $\Delta_{50-0min} HVA$  und  $\Delta_{max}$  Prolaktin, nicht aber zwischen  $\Delta_{50-0min} HVA$  und  $\Delta_{max}$  Cortisol. Die positive Korrelation zwischen  $\Delta_{50-0min} HVA$  und  $\Delta_{max}$  Prolaktin spricht gegen eine globale Erniedrigung der Dopaminfreisetzung durch Clomipramin bzw. Serotonin.

Darüber hinaus erbrachte die explorative Analyse der 5-HIAA- und MHPG-Werte keine signifikanten Veränderungen der Serumspiegel unter Clomipramin-Challenge. Signifikante negative Korrelationen fanden sich zwischen  $\Delta_{50-0min} 5-HIAA$  und  $\Delta_{max}$  Prolaktin, sowie  $\Delta_{50-0min} HVA$  und  $\Delta_{50-0min} 5-HIAA$ .

Explorative Analysen der **Patienten**-Gruppe zeigten ebenfalls keinen signifikanten Einfluß der Clomipramin-Challenge auf die mittleren HVA-, 5-HIAA- und MHPG-Spiegel. Korrelationen zwischen  $\Delta_{50-0min} HVA$  und  $\Delta_{max}$  Prolaktin, sowie zwischen  $\Delta_{50-0min} 5-HIAA$  und  $\Delta_{max}$  Prolaktin ließen sich nicht nachweisen. Wie in der



Probandengruppe fand sich eine negative Korrelation zwischen  $\Delta_{50-0\text{min}}$  HVA und  $\Delta_{50-0\text{min}}$  5-HIAA. Eine weitere negative Korrelation fand sich zwischen  $\Delta_{50-0\text{min}}$  5-HIAA und  $\Delta_{\text{max}}$  Cortisol, die sich in der Probanden-Gruppe nicht nachweisen ließ.

Bei dem **Vergleich von Probanden und Patienten** ließen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede nachweisen.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß sich in dieser Studie in Übereinstimmung mit der Literatur (Mitchell und Smythe, 1991) eine signifikante positive Korrelation in der Probanden-Gruppe zwischen der Änderung der HVA-Serumspiegel und der Änderung der Prolaktin-Spiegel als Hinweis auf einen möglichen Einfluß der Clomipramin-Challenge auf das dopaminerge System, jedoch kein Anstieg der mittleren HVA-Spiegel nachweisen ließ.

Die positive Korrelation zwischen  $\Delta_{50-0\text{min}}$  HVA und  $\Delta_{\text{max}}$  Prolaktin spricht gegen eine globale Hemmung der Dopamin-Freisetzung durch Clomipramin bzw. Serotonin. Im Gegensatz zu unserer Ausgangshypothese, daß die Steigerung der Prolaktinfreisetzung durch eine Hemmung der Dopaminfreisetzung durch Serotonin erklärt werden könnte, korrelierte die Änderung der HVA-Konzentration bei den Probanden sogar positiv mit dem Ausmaß der Prolaktinfreisetzung. Es ergeben sich aus den vorliegenden Ergebnissen somit keine Hinweise dafür, daß die Erhöhung des Prolaktin-Spiegels durch Clomipramin über eine Hemmung des Prolaktin-Inhibiting-Faktors Dopamin vermittelt wird.

Das Fehlen dieser Korrelation in der Gruppe der remittierten Patienten bei erhaltener Korrelation zwischen den Änderungen von HVA und 5-HIAA könnte bei den Patienten auf eine reduzierte zentrale Wirkung von Clomipramin bei erhaltener peripherer Wirkung zurückzuführen sein.

## 6 Literaturverzeichnis

- (1) Ågren H (1982) Depressive symptom patterns and urinary MHPG excretion. *Psychiatry Research* 6: 185-196
- (2) Ågren H, Mefford IN, Rudorfer MV, Linnoila M, Potter WZ (1986) Interacting neurotransmitter systems: A non-experimental approach to the 5-HIAA-HVA correlation in human CSF. *J Psych Res* 20: 175-193
- (3) Ågren H, Terenius L (1985) Hallucinations in patients with major depression: interaction between CSF monoaminergic and endorphinergic indices. *J Affective Disorders* 9: 25-34
- (4) Aizenstein ML, Korf J (1978) Aspects of influx and efflux of homovanillic acid of rat cerebrospinal fluid. *Brain Research* 149: 129-140
- (5) Aloji JA, Insel TR, Mueller EA, Murphy DL (1984) Neuroendocrine and behavioural effects of m-chlorophenylpiperazine administration in rhesus monkeys. *Life Sci* 34: 1325-1331
- (6) Amin F, Davidson M, Davis KL (1992) Homovanillic Acid Measurement in Clinical Research: A Review of Methodology. *Schizophr Bull* 16(1): 123-148
- (7) Anderson IM, Ware J, Daroza Davis JM, Cowen PJ (1992) Decreased 5-HT-mediated prolactin release in major depression. *Br J Psychiatry* 160: 372-378
- (8) Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M (1991) The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 42: 1193-1204
- (9) Arnold MA, Martin JB (1989) Central control of anterior pituitary function. In: *Catecholamines. Handbook of experimental pharmacology*, v. 90: 96-105. Springer Berlin, Heidelberg
- (10) Asberg M, Bertilsson L, Martensson B, Scalia Tomba GP, Thorén P, Träskman-Bendz L (1984) CFS monoamine metabolites in melancholia *Acta Psychiat Scand* 69: 201-219
- (11) Asnis GM, Eisenberg J, van Praag HM, Lemus CZ, Friedman JMH, Miller AH (1988) The neuroendocrine response to fenfluramine in depressives and normal controls. *Biol Psychiatry* 24: 117-120
- (12) Banerjee SP, Kung LS, Riggi SJ, Chanda SK (1977) Development of beta-adrenergic receptor subsensitivity by antidepressants. *Nature* 268: 455-456
- (13) Banki CM, Arato M (1983) Amine metabolites and neuroendocrine responses related to depression and suicide. *Journal of Affective Disorders* 5(3): 223-232
- (14) Banki CM, Molnar G, Vojnik M (1981) Cerebrospinal fluid amine metabolites, tryptophan and clinical parameters in depression. *J Affective Disorders* 3: 91-99
- (15) Baron M, Risch N, Hamburger R, Mandel B, Kushner S, Newman M, Drumer D, Belmaker RM (1987) Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective illness. *Nature* 326(6110): 289-292

- (16) Baxter LR Jr, Phelps ME, Mazziotta JC, Schwartz JM, Gerner RH, Selin CE, Sumida RM (1985) Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F 18. *Arch Gen Psychiatry* 42(5): 441-447
- (17) Beck A (1967) *Depression. Clinical, experimental and theoretical aspects.* Harper and Row, New York
- (18) Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G (1992) *Kognitive Therapie der Depression.* 3. Aufl., Psychologie Verlags Union, Weinheim
- (19) Bell C (1988) Dopamine release from sympathetic nerve terminals. *Progress in Neurobiology* 30: 193-208
- (20) Bell C, Bhathal PS, Mann R, Ryan GB (1989) Evidence that dopaminergic sympathetic axons supply the medullary arterioles of human kidney. *Histochemistry* 91: 361-364
- (21) Bell C, Mann R (1990) Identification of dopaminergic nerves in humans. *American Journal of Hypertension* 3: 4S-6S
- (22) Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ (1995) Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med* 25(2): 247-261
- (23) Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RS, Dolan RJ (1993) Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med* 23(3): 579-590
- (24) Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ (1992) The anatomy of melancholia - focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med* 22(3): 607-615
- (25) Ben-Jonathan N, Arbogast LA, Hyde JF (1989) Neuroendocrine regulation of prolactin release. *Prog Neurobiol* 33(5-6): 399-447
- (26) Ben-Jonathan N, Olivaer C, Weiner HJ, Mical RS, Porter JC (1977) Dopamine in hypophysial portal plasma of the rat during the estrous cycle and throughout pregnancy. *Endocrinology* 100: 452-458
- (27) Benkelfat C, Ellenbogen MA, Dean P, Palmour RM, Young SN (1994) Mood-lowering effect of tryptophan depletion. Enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 51(9): 687-697
- (28) Berden N, Reul JM, Holsboer F (1995) Do antidepressants stabilize mood through actions in the hypothalamic pituitary adrenocortical system. *TINS* 18(1): 6-11
- (29) Berrettini WH, Ferraro TN, Goldin LR, Weeks DE, Detera-Wadleigh S, Nurnberger JI Jr. (1994) Chromosome 18 DNA markers and manic-depressive illness: evidence for a susceptibility gene. *Proc Natl Acad Sci* 91(13) : 5918-5921
- (30) Berrettini WH, Goldin LR, Gelernter J, Gejman PV, Gershon ES, Detera-Wadleigh S (1990) X-chromosome markers and manic-depressive illness. Rejection of linkage to Xq28 in nine bipolar pedigrees. *Arch Gen Psychiatry* 47: 366-373
- (31) Bertelsen A, Harvald S, Hauge MA (1977) A Danish twin study of manic depressive illness. *Br J Psychiatry* 130: 330-351

- (32) Birge CA, Jacobs LS, Hamer CT, Daughaday WH (1970) Catecholamine inhibition of prolactin secretion by isolated rat adenohypophysis. *Endocrinology* 86: 120-126
- (33) Blackwood DHR, He L, Morris SW, McLean A, Whitton C, Thomson M, Walker MT, Woodburn K, Sharp CM, Wright AF, Shibasaki Y, St. Clair DM, Porteous DJ, Muir WJ (1996) A locus for bipolar affective disorder on chromosome 4p. *Nature Genetics* 12: 427-430
- (34) Boyer WF, Feighner JP (1991) The serotonin hypothesis: necessary but not sufficient. In Feighner JP, Boyer WF (eds.) *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, pp. 71-80. John Wiley & Sons, Chichester
- (35) Braun CM, Larocque C, Daigneault S, Montour-Proulx I (1999) Mania, pseudomania, depression and pseudodepression resulting from focal unilateral cortical lesions. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & behavioural Neurology* 12(1): 35-51
- (36) Bunney WE, Davis JM (1965) Norepinephrine in depressive reactions. *Arch Gen Psychiatry* 13: 483-494
- (37) Carlsson A, Lindquist M (1978) Dependence of 5-HT and catecholamine synthesis on concentrations of precursor amino acids in rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 303: 157-164
- (38) Carroll BJ, Feinberg M, Gerden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, James N, Kronfol Z, Lohr N, Steiner M, De Vingne JP, Young E (1981) A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. *Arch Gen Psychiatry* 38: 15-22
- (39) Cleare AJ, Murray RM, O'Keane V (1998) Assessment of serotonergic function in major depression using d-fenfluramine: relation to clinical variables and antidepressant response. *Biol Psychiatry* 44(7): 555-561
- (40) Clemens JA, Poush ME, Fuller RW (1978) Evidence that serotonin neurons stimulate secretion of prolactin releasing factor. *Life Sci* 22: 2209-2214
- (41) Coccaro EF, Kavoussi RJ, Cooper TB, Hauger RL (1996) Hormonal responses to d- and d,l-fenfluramine in healthy human subjects. *Neuropsychopharmacol* 15(6): 595-607
- (42) Coccaro EF, Kavoussi RJ, Hauger R (1994) PRL and HVA responses to d- and d,l-Fenfluramine in humans. *Biological Psychiatry* 35: 64
- (43) Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL (1989) Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behaviour. *Arch Gen Psychiatry* 46(7): 587-599
- (44) Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, Webb MC, Figiel GS, Spitzer CE (1993) Quantitative Cerebral Anatomy in Depression. *Arch Gen Psychiatry* 50: 7-16
- (45) Coper H, Helmchen H (1992) Psychopharmakotherapie von Psychosen und psychoreaktiven Störungen. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K

- (Hrsg.) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. BI-Wissenschaftsverlag. Mannheim, Leipzig, Wien Zürich, 6. Aufl. 1992
- (46) Coppen AJ (1967) The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 113: 1237-1264
- (47) Correa H, Duval F, Mokrani M, Bailey P, Tremeau F, Staner L, Diep TS, Hode Y, Crocq MA, Macher JP (2000) Prolactin response to D-Fenfluramine and suicidal behaviour in depressed patients. *Psychiatry Research* 93(3): 189-99
- (48) Cowen PJ (1996) The serotonin hypothesis: Necessary but not sufficient. In: Feighner JP, Boyer WF (eds.) *Selective serotonin re-uptake inhibitors. Perspectives in Psychiatry Vol. 5. Second Edition.* Wiley, Chichester New York, pp.
- (49) Craddock N, Brockington I, Mant R, Parfitt E, McGuffin P, Owen M (1994) Bipolar Affective Puerperal Psychosis Associated with Consanguinity. *Brit J Psychiatry* 164: 359-364
- (50) Craddock N, Jones I (1999) Genetics of bipolar disorder. *Journal of Medical Genetics* 36(8): 585-94
- (51) Cummings JL (1993) The Neuroanatomy of Depression. *J Clin Psychiatry* 54(11) (Suppl): 14-20
- (52) Curzon G, Kennett GA (1990) m-CPP: A tool for studying behavioural responses associated with 5-HT<sub>1C</sub> receptors. *Trends Pharmacol Sci* 11: 181-182
- (53) de Villiers AS, Russell VA, Carstens ME, Aalbers C, Gagiano CA, Chalton DO, Taljaard JJ (1987) Noradrenergic function and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in primary unipolar major depressive disorder. *Psychiatry Research* 22: 127-140
- (54) Delay J, Deniker P (1952) 38 cas de psychoses traités par la cure prolongée continué de 4568 RP. *Ann Med Psychol (Paris)* 110:364
- (55) Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR (1990) Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 47: 411-418
- (56) Delgado PL, Price LH, Miller HL, Salomon RM, Licinio J, Krystal JH, Heninger GR, Charney DS (1991) Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull* 27: 321-330
- (57) Demarest KT, Moore KE (1981) Sexual differences in the sensitivity of tuberoinfundibular dopamine neurons to the actions of prolactin. *Neuroendocrinology* 33: 230-234
- (58) Demarest KT, Riegler GD, Moore KE (1984) Prolactin-induced activation of tuberoinfundibular dopaminergic neurons: evidence for both a rapid „tonic” and a delayed „induction” component. *Neuroendocrinology* 38: 467-475

- (59) Dencker SJ, Malm U, Roos BE, Werdinius B (1966) Acid monoamine metabolites of cerebrospinal fluid in mental depression and mania. *J Neurochem* 13: 545-1548
- (60) Devous MD, Gullion CM, Grannemann BD, Trivedi MH, Rush AJ (1993) Regional Cerebral Blood Flow Alterations in Unipolar Depression. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 50: 233-256
- (61) Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME (1992) A functional neuroanatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 12(9): 3628-3641
- (62) During MJ, Acworth IN, Wurthman RJ (1988) Effects of systemic L-tyrosine on dopamine release from rat corpus striatum and nucleus accumbens. *Brain Res* 452: 378-380
- (63) Duval F, Mokrani MC, Correa H, Crocq MA, Bailey P, Diep TS, Macher JP (1997) Hormonal responses to dextro-fenfluramine in major depressive episode. *Biological Psychiatry* 41: 61S
- (64) Ebert D, Feistel H, Barocka A, Kaschka W (1994) Increased Limbic Blood Flow and Total Sleep Deprivation in Major Depression With Melancholia. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 55: 101-109
- (65) Egeland JA, Gerhard DS, Pauls DL, Sussex DL, Kidd KK, Allen CR, Hostetter AM, Housman DE (1987) Bipolar affective disorder linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 325: 783-787
- (66) Ellenbogen MA, Young SN, Dean P, Palmour RM, Benkelfat C (1996) Mood response to acute tryptophan depletion in healthy volunteers: sex differences and temporal stability. *Neuropsychopharmacology* 15: 465-474
- (67) Elsworth JD, Redmond Jr DE, Roth RH (1982) Plasma and cerebrospinal fluid 3-methoxy-4-hydroxy-phenylethyleneglycol (MHPG) as indices of brain norepinephrine metabolism in primates. *Brain Res.* 235: 115-124
- (68) Emrich HM, Holtt V, Kissling W, Fischler M, Laspe H, Heinemann H, von Zerssen D, Herz A (1979) beta-Endorphin-like immunoreactivity in cerebrospinal fluid and plasma of patients with schizophrenia and other neuropsychiatric disorders. *Pharmacopsychiatry* 12(3): 269-276
- (69) Endicott J, Spitzer RL (1978) A diagnostic interview: The schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 35: 837-844
- (70) Fava M, Vuolo RD, Wright EC, Nierenberg AA, Alpert JE, Rosenbaum JF (2000) Fenfluramine challenge in unipolar depression with and without anger attacks. *Psychiatry Research* 94(1): 9-18
- (71) Flory JD, Mann JJ, Manuck SB, Muldoon MF (1998) Recovery from major depression is not associated with normalization of serotonergic function. *Biological Psychiatry* 43(5): 320-6
- (72) Freimer NB, Reus VI, Escamilla MA, McInnes A, Spesny M, Leon P, Service SK, Smith LB, Silva S, Rojas E, Gallegos A, Meza L, Fournier E, Baharloo S, Blenkinship K, Tyler DJ, Batki S, Vinogradov S, Weissenbach J, Barondes SH,

- Sandkuijl LA (1996) Genetic mapping using haplotype, association and linkage methods suggests a locus for severe bipolar disorder (BPI) at 18q22-q23. *Nature Genetics* 12(4): 436-441
- (73) Frey R (1988) Die Monoaminoxigenase-Hemmer. In: Linde OK (Hrsg.) *Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit*. Tilia, Klingenmünster, pp. 226-230
- (74) Fullner RW (1981) Serotonergic stimulation of pituitary-adrenocortical function in rats. *Neuroendocrinology* 32: 118-127
- (75) Fullner RW, Snoddy HD, Robertson DW (1988) Mechanisms of effects of d-fenfluramine on brain serotonin metabolism in rats: Uptake inhibition versus release. *Pharmacol Biochem Behav* 30: 715-721
- (76) Garattini S, Mennini T, Samanin R (1987) From fenfluramine racemate to d-Fenfluramine. *Annals of the New York Academy of Sciences* 499: 156-166
- (77) Gershon ES, Berretini W, Nurnberger J, Goldin LR (1987) Genetics of affective illness. In: Meltzer HY (ed.) *Psychopharmacology. The third generation of progress*. Raven Press, New York, pp. 481-492
- (78) Gilmore JH, Ruegg RD, Ekstrom RD, Knight B, Carson SW, Mason GA, Golden RN (1993) Altered prolactin response to clomipramine rechallenge in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 34(12): 885-888
- (79) Ginns EI, Ott J, Efeland JA, Allen CR, Weissenbach J, Carulli JP, Falls KM, Keith TP, Paul SM (1996) A genome-wide search for chromosomal loci linked to bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nature Genetics* 12: 431-435
- (80) Gold BI, Bowers MG jr., Roth RH, Sweeney DW (1980) GABA levels in CSF of patients with psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 137: 362-364
- (81) Gold PW, Loriaux DL, Roy A, Kling MA, Calabrese JR, Kellner CH, Nieman LK, Post RM, Pickar D, Gallucci W, Augerinos P, Paul P, Olsfield EH, Cutler GB, Chrousos GP (1986) Response to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and cushing's disease: Psychopathologic and diagnostic implications. *N Engl J Med* 314: 1329-1335
- (82) Golden RN, Ekstrom D, Brown TM, Ruegg R, Evans DL, Haggerty JJ Jr., Garbutt JC, Pedersen CA, Mason GA, Browne J, Carson SW (1992) Neuroendocrine effect of intravenous clomipramine in depressed patients and healthy subjects. *Am J Psychiatry* 149(9): 1168-1175
- (83) Golden RN, Gilmore JH, Ekstrom D, Ruegg RG, Miller HL, Carson S (1991) The effects of age, season and gender on serotonergic function in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 29: 111 A
- (84) Golden RN, Hsiao J, Lane E, Ekstrom D, Rogers S, Hicks R, Potter WZ (1990) Abnormal neuroendocrine responsivity to acute intravenous clomipramine challenge in depressed patients. *Psychiatry Res* 31(1): 39-47
- (85) Golden RN, Hsiao J, Lane E, Hicks R, Rogers S, Potter WZ (1989) The effects of intravenous clomipramine on neurohormones in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 632

- (86) Gordon C, Whale R, Cowen PJ (1998) Sertaline treatment does not increase plasma prolactin levels in healthy subjects. *Psychopharmacology* 137: 201-202
- (87) Grossman F, Potter WZ (1999) Catecholamines in depression: a cumulative study of urinary norepinephrine and its major metabolites in unipolar and bipolar depressed patients versus healthy volunteers at the NIMH. *Psychiatry Research* 87(1): 21-27
- (88) Gudelsky GA, Simpkins J, Mueller GP, Meites J, Moore KE (1976) Selective actions of prolactin on catecholamine turnover in the hypothalamus and on serum LH and FSH. *Neuroendocrinology* 22: 206-215
- (89) Gupta RN, Whelton C (1992) Determination of plasma homovanillic acid by liquid chromatography with electrochemical detection. *Journal of Chromatography* 582: 236-241
- (90) Hamik P, Peroutka S (1989) 1-(m-Chlorophenyl)piperazine (mCPP) interactions with neurotransmitter receptors in the human brain. *Biol Psychiatry* 25: 569-575
- (91) Hauser J, Czarny M (1999) The study of candidate genes in psychiatric disease. II. Affective disorders. *Psychiatria Polska* 33(4):553-63
- (92) Heinz A, Weingartner H, George D, Hommer D, Wolkowitz OM, Linnoila M (1999) Severity of depression in abstinent alcoholics is associated with monoamine metabolites and dehydroepiandrosterone-sulfate concentrations. *Psychiatry Research* 89(2): 97-106
- (93) Helmeste DM, Tang SW (1998) The role of calcium in the etiology of the affective disorders. *Japanese Journal of Pharmacology* 77(2): 107-16
- (94) Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F (1994) The combined dexamethasone/CRH-Test: A refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 28: 341-356
- (95) Hollander E, Stein DJ, Saoud JB, De Caria CM, Cooper TB, Islam MN, Liebowitz MR, Stanley M (1992) Effects of fenfluramine on plasma homovanillic acid in healthy subjects. *J Neural Transm (Gen Sect)* 90: 81-84
- (96) Holsboer F, Gerken A, von Bardeleben U, Grimm W, Beyer H, Müller OA, Stalla GK (1986) Human corticotropin releasing hormone in depression. *Biol Psychiatry* 18: 911-916
- (97) Holsboer F, von Bardeleben U, Wiedemann K, Müller OA, Stalla GK (1987) Serial assessment of corticotropin-releasing hormone response after dexamethasone in depression: Implications for pathophysiology of DST nonsuppression. *Biol Psychiatry* 22: 228-234
- (98) Holsboer-Trachsler E, Hemmeter U, Hatzinger M, Seifritz E, Gerhard U, Hobi V (1994) Sleep deprivation and bright light as potential augmenters of antidepressant drug treatment - neurobiological and psychometric assessment of course. *J Psychiatr Res* 28: 381-399



- (99) Holsboer-Trachsler E, Stroehler R, Hatzinger M (1991) Repeated administration of the combined dexamethasone-human corticotropin releasing hormone stimulation test during treatment of depression. *Psychiatry Res* 38(2): 163-171
- (100) Hsiao JK, Colison J, Bartko JJ, Doran AR, Konicki PE, Potter WZ, Pickar D (1993) Monoamine Neurotransmitter Interactions in Drug-Free and Neuroleptic-Treated Schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 50: 606-614
- (101) Hyde JF, Murai I, Ben-Jonathan N (1987) The posterior pituitary contains a potent prolactin-releasing factor: studies with perfused anterior pituitary cells. *Endocrinology* 121: 153-1539
- (102) Hyttel J (1982) Citalopram-pharmacologic profile of a specific serotonin uptake inhibitor with antidepressant activity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 6: 277-295
- (103) Invernizzi R, Berettera C, Garratini S, Samanin R (1986) d- and l-isomers of fenfluramine differ markedly in their interaction with brain serotonin and catecholamines in the rat. *European Journal of Pharmacology* 120: 9-15
- (104) Janssen PA, Niemegeers CJE, Schellekens KHL (1965) Is it Possible to Predict the Clinical Effects of Neuroleptic Drugs (Major Tranquillizers) from Animal Data? Part I: "Neuroleptic activity spectra" for rats. *Arzneimittel-Forsch* 15:104-117
- (105) Jeste DV, Lohr JB (1989) Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 46: 1019-1024
- (106) Johnson AM (1991) The comparative pharmacological properties of selective serotonin re-uptake inhibitors in animals. In: Feighner JP, Boyer WF (eds.) *Selective serotonin re-uptake inhibitors. Perspectives in Psychiatry Vol. 1*, John Wiley & Sons, Chichester, pp. 37-70
- (107) Kahn RS, Asnis GM, Wetzler S, van Praag HM (1988) Neuroendocrine evidence for serotonin receptor supersensitivity in patients with panic disorder. *Psychopharmacology* 96: 360-364
- (108) Kahn RS, Davidson M, Knott P, Stern RG, Apter S, Davis KL (1993) Effect of Neuroleptic Medication on Cerebrospinal Fluid Monoamine Metabolite Concentrations in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 50: 599-605
- (109) Kahn RS, Wetzler S (1991) m-chlorophenylpiperazine as a probe of serotonin receptors: A review. *Biol Psychiatry* 30: 1139-1166
- (110) Kahn RS, Wetzler S, Asnis GM, Papolos D, van Praag HM (1990) Serotonin receptor sensitivity in major depression. *Biol Psychiatry* 28: 358-362
- (111) Kaji H, Chihara K, Abe H, Kita T, Kashio Y, Okimura Y, Fujita T (1985) Effect of passive immunization with antisera to vasoactive intestinal polypeptide and peptide histidine isoleucine amide on 5-hydroxy-1-tryptophan-induced prolactin release in rats. *Endocrinology* 117: 1914-1919
- (112) Kamberi IA, Mical RS, Porter JC (1971) Effects of melatonin and serotonin on the release of FSH and prolactin. *Endocrinology* 88: 1288-1293

- (113) Kapur S, Mann JJ (1992) Role of the Dopaminergic System in Depression. *Biol Psychiatry* 32: 1-17
- (114) Kasper S, Vieira A, Schmidt R, Richter P (1990) Multiple hormone responses to stimulation with d,l-fenfluramine in patients with major depression before and after antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry* 23: 76-84
- (115) Kavoussi RJ, Kramer J; Hauger RL, Coccaro EF (1998) Prolactin response to d-fenfluramine in outpatients with major depression. *Psychiatry Research* 79: 199-205
- (116) Kelsoe JR, Ginns EI, Egeland JA, Gerhard DS, Goldstein AM, Bale SJ, Pauls DL, Long RT, Kidd KK, Conte G et al. (1989) Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nature* 342(6247): 238-243
- (117) Kennett GA, Whitton P, Shah K, Curzon G (1989) Anxiogenic-like effect of m-CPP and TFMPP in animal models are opposed by 5-HT<sub>1C</sub> receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 164: 445-454
- (118) Klaassen T, Riedel WJ, Deutz NE, van Someren A, van Praag HM (1999a) Specificity of the tryptophan depletion method. *Psychopharmacology (Berl)* 141(3): 279-286
- (119) Klaassen T, Riedel WJ, van Someren A, Deutz NE, Honig A, van Praag HM (1999b) Mood effects of 24-hour tryptophan depletion in healthy first-degree relatives of patients with affective disorders. *Biological Psychiatry* 46(4): 489-497
- (120) Kleinman JE, Hong J, Iadarola M, Govoni S, Gillin CJ (1985) Neuropeptides in human brain - postmortem studies. *Prog in Neuro-Psychopharmacol & Biol Psych* 9(1): 91-95
- (121) Klimke A, Larisch R, Janz A, Vosberg H, Müller-Gärtner HW, Gaebel W (1999) Dopamine D<sub>2</sub> receptor binding before and after treatment of major depression measured by [<sup>123</sup>I]IBZM SPECT. *Psychiatry Research* 90: 91-101
- (122) Klimke A, Larisch R, Orozco G, Mayoral F, Rivas F, Auburger G, Tosch M, Rautenstrauch D, Rietschel M, Henning U, Müller-Gärtner HW, Gaebel W (2001) Abnormal neuroendocrine response to clomipramine in hereditary affective psychosis. *American Journal of Psychiatry*, Submitted.
- (123) Kolata G (1987) Manic-depressive gene tied to chromosome 11. *Science* 235: 1139-1140
- (124) Kopin IJ (1985) Catecholamine metabolism: Basic aspects and clinical significance. *Pharmacological Reviews* 37: 333-364
- (125) Kopin IJ, Bakiewicz K, Harvey-White J (1988a) Assessment of brain dopamine metabolism from plasma HVA und MHPG during debrisoquin treatment, validation in monkeys treated with MPTP. *Neuropsychopharmacology* 1: 119-125
- (126) Kopin IJ, Bakiewicz K, Harvey-White J (1988b) Effect of MPTP induced parkinsonism in monkeys on the urinary excretion of HVA and MHPG, during debrisoquine administration. *Life Sciences* 43: 133-141

- (127) Kopin IJ, Bakiewicz K, Harvey-White J (1988c) Relationship between urinary excretion of homovanillic acid and norepinephrine metabolites in normal subjects and patients with orthostatic hypotension. *Life Sciences* 43: 125-131
- (128) Krulich L, Coppings RJ, Giachetti A, Mc Cann SM, Mayfield MA (1980) Lack of evidence that the central serotonergic system plays a role in the activation of prolactin secretion following inhibition of dopamine synthesis or blockade of dopamine receptors in the male rat. *Neuroendocrinology* 30: 133-138
- (129) Kuhn R (1957) Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G22355). *Schweiz Med Wschr* 87: 1135-1140
- (130) Laakmann G, Gugath M, Kuss HJ, Zygan K (1984a) Comparison of growth hormone and prolactin stimulation induced by clomipramine and desimipramine in man in connection with clomipramine metabolism. *Psychopharmacology* 82: 62-67
- (131) Laakmann G, Wittmann M, Gugath M, Mueller OA, Treusch J, Wahlster U, Stalla GK (1984b) Effects of psychotropic drugs (desimipramine, clomipramine, sulphiride and diazepam) on the human HPA axis. *Psychopharmacology* 84(1): 66-70
- (132) Lam RW, Zis AP, Grewal A, Delgado PL, Charney DS, Krystal JH (1996) Effect of rapid tryptophan depletion in patients with seasonal affective disorder in remission after light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 53: 41-44
- (133) Lapin IP, Oxenkrug GF (1969) Intensification of central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet* I, 132-136
- (134) Larisch R, Klimke A, Vosberg H, Löffler S, Gaebel W, Müller-Gärtner HW (1997) In vivo evidence for the involvement of dopamine-D2 receptors in striatum and anterior cingulate gyrus in major depression. *Neuroimage* 5 (4 Pt 1): 251-260
- (135) Lawson DM, Gala RR (1975) The influence of adrenergic, dopaminergic, cholinergic and serotonergic drugs on plasma prolactin levels in ovariectomized, estrogen-treated rats. *Endocrinology* 96: 313-318
- (136) Lawson DM, Gala RR (1978) The influence of pharmacological manipulation of serotonergic and dopaminergic mechanisms on plasma prolactin in ovariectomized estrogen-treated rats. *Endocrinology* 102: 973-979
- (137) Leatherman ME, Ekstrom RD, Corrigan M, Carson SW, Mason G, Golgen RN (1993) Central serotonergic changes following antidepressant treatment: a neuroendocrine assessment. *Psychopharmacology Bulletin* 29(2): 149-154
- (138) Leckman JF, Maas JW (1984) Plasma MHPG: Relationship to brain noradrenergic systems and emerging clinical applications. In: Post RM et al. (Hrsg.) *Neurobiology of Mood Disorders*. Williams and Wilkins, Baltimore MD, 529-538
- (139) Lehmann H, Nair V, Kline NS (1979) Beta-endorphin and naloxone in psychiatric patients. Clinical and biological effects. *Am J Psychiatry* 136: 762-766
- (140) Leong DA, Frawley LS, Neill JD (1983) Neuroendocrine control of prolactin secretion. *Ann. Rev. Physiol.* 45: 109-127

- (141) Leyton M, Young SN, Pihl RO, Etezadi S, Lauze C, Blier P, Baker GB, Benkelfat C (2000) Effects on mood of acute phenylalanine/tyrosine depletion in healthy women, *Neuropsychopharmacology* 22(1): 53-63
- (142) Lichtenberg P, Shapira B, Gilon D, Kindler S, Cooper TB, Newman ME, Lerer B (1992) Hormone responses to fenfluramine and placebo challenge in endogenous depression. *Psychiatry Res* 43: 137-146
- (143) Maes M, D'Hondt P, Suy E, Minner B, Vandervorst C, Raus J (1991) HPA-axis hormones and prolactin response to dextrofenfluramine in depressed patients and healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 15: 781-790
- (144) Mann JJ, Arango V, Marzuk PM, Theccanat S, Reis DJ (1989) Evidence for the 5-HT hypothesis of suicide: A review of postmortem studies. *Br J Psychiat* 155: 7-14
- (145) Mann JJ, Malone KM, Diehl DJ, Perel J, Cooper TB, Mintun MA (1996a) Demonstration in Vivo of Reduced Serotonin Responsivity in the Brain of Untreated Depressed patients. *Am J Psychiatry* 153(2): 174-182
- (146) Mann JJ, Malone KM, Sweeney JA, Brown RP, Linnoila M, Stanley B, Stanley M (1996b) Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology* 15: 576-586
- (147) Mann JJ, Mc Bride PA, Malone KM, De Meo M, Kelip J (1995) Blunted serotonergic responsivity in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 13: 53-64
- (148) Mannuzza S, Fryer AJ, Endicott J, Klein DF (1985) Family informant schedule and criteria (FISC). New York, Anxiety Disorders Clinic, New York State Psychiatric Institute, 1985
- (149) Martensson B, Nyberg S, Toresson G, Brodin E, Bertilsson L (1989) Fluoxetine treatment of depression. Clinical effects, drug concentrations, and monoamine metabolites and N-terminally extended substance P in cerebrospinal fluid. *Acta Psychiat Scand* 79: 586-596
- (150) Martinot JL, Hardy P, Feline A, Huret JD, Mazoyer B, Attar-Levy D, Pappata S, Syrota A (1990) Left Prefrontal Glucose Hypometabolism in the Depressed State: A Confirmation. *Am J Psychiatry* 147(10): 1313-1317
- (151) Mayberg HS (1992) Paralimbic frontal lobe hypometabolism in depression associated with Huntington's disease. *Neurology* 42(9): 1791-1797
- (152) Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, Preziosi T, Andrezejewski PL, Dannals RF, Wagner HN, Robinson RG (1990) Selective Hypometabolism in the Inferior Frontal Lobe in Depressed Patients with Parkinson's Disease. *Ann Neurol* 28: 57-64
- (153) Meek JL, Neff NH (1973) Is cerebrospinal fluid the major avenue for the removal of 5-hydroxyindoleacetic acid from the brain? *Neuropharmacology* 12: 497-499
- (154) Melmon KL (1981) The endocrinologic function of selected autacoids: Catecholamines, acetylcholine, serotonin and histamine. In: Williams RH (Hrsg.) *Textbook of Endocrinology*. W.B. Saunders, Philadelphia: 515-588

- (155) Meltzer HY, Bastani B, Jayathilake K, Maes M (1997) Fluoxetine, but not tricyclic antidepressants, potentiates the 5-hydroxytryptophan-mediated increase in plasma cortisol and prolactin secretion in subjects with major depression or with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 17: 1-11
- (156) Meltzer HY, Maes M (1995) Effect of pindolol pretreatment on mCPP induced plasma cortisol and prolactin responses in normal men. *Psychiatry Res* 58: 89-98
- (157) Mendels J, Frazer A, Fitzgerald RG, Ramsey TA, Stokes JW (1972) Biogenic amine metabolites in cerebrospinal fluid of depressed and manic patients. *Science* 175: 1380-1382
- (158) Mendlewicz J, Rainer DJ (1977) Adoption study supporting genetic transmission in manic depressive illness. *Nature* 268: 327-329
- (159) Milner JD, Wurthman RJ (1986) Catecholamine synthesis: Physiological coupling to precursor supply. *Biochem Pharmacol* 35: 875-881
- (160) Minegishi A, Ishizaki T (1984) Determination of free 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol with several other monoamine metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography with amperometric detection. *Journal of Chromatography* 311: 51-57
- (161) Mitchell PB, Smythe GA (1990) Hormonal response to fenfluramine in depressed and control subjects. *J Affect Disord* 19: 43-51
- (162) Mitchell PB, Smythe GA (1991) Endocrine and amine responses to d,l-fenfluramine in normal subjects. *Psych Res* 39: 141-153
- (163) Modell S, Yassouridis A, Huber J, Holsboer F (1997) Corticosteroid function decreased in depressed patients. *Neuroendocrinology* 65: 216-222
- (164) Moja EA, Lucini V, Benedetti F, Lucca A (1996) Decrease in plasma tyrosine after phenylalanine-tyrosine free amino acid solutions in man. *Life Sci* 58: 2389-2395
- (165) Monteleone P, La Rocca A, Fuschino A, Bortolotti F, Maj M (1999) Seasonal variation in plasma prolactin response to D-fenfluramine in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology* 24(2): 201-208
- (166) Muscettola G, Potter WZ, Pickar D, Goodwin FK (1984) Urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and major affective disorders. *Arch Gen Psychiat* 41: 337-342
- (167) Nadi NS, Nurnberger JI jr., Gershon ES (1984) Muscarinic cholinergic receptors on skin fibroblasts in familial affective disorder. *N Engl J Med* 311: 225-230
- (168) Nasrallah HA, Coffman JA, Olson SC (1989) Structural brain-imaging findings in affective disorders: An overview. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1: 21-26
- (169) Neff NH, Tozer TN, Brodie BB (1967) Application of steady state kinetics to studies of the transfer of 5-hydroxyindoleacetic acid from brain to plasma. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 158: 214-218
- (170) Neill JD (1983) Neuroendocrine regulation of prolactin secretion. *Frontiers in Neuroendocrinology*. Vol. 6: 129-155

- (171) Nurnberger JI, Gershon ES (1984) Genetics of affective disorders. In: Post RM, Ballenger JC (eds.) *Neurobiology of Mood Disorders*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 76-101
- (172) O'Keane V, Dinan TG (1991) Prolactin and cortisol responses to d-fenfluramine in major depression: Evidence for diminished responsivity of central serotonergic function. *Am J Psychiatry* 148: 1009-1015
- (173) O'Keane V, Mc Loughlin D, Dinan TG (1992) D-fenfluramine-induced prolactin and cortisol release in major depression: Response to treatment. *J Affect Disord* 26: 143-150
- (174) Ohgo S, Kato Y, Chihara K, Imura H, Maeda K (1976) Effect of hypothalamic surgery on prolactin release induced by 5-hydroxytryptophan (5-HTP) in rats. *Endocrinol Jap* 23: 485-491
- (175) Ongur D, Drevets WC, Price JL (1998) Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the national academy of sciences of the united states of america* 95(22): 13290-5
- (176) Oruc L, Ceric I, Loga S (1998) Genetics of mood disorders - an overview. *Medicinski Arhiv* 52(3): 167-73
- (177) Palmour RM, Ervin FR, Baker GB, Young SN (1998) An amino acid mixture deficient in phenylalanine and tyrosine reduces cerebrospinal fluid catecholamine metabolites and alcohol consumption in vervet monkeys. *Psychopharmacology* 136: 1-7
- (178) Pardo JV, Pardo PJ, Raichle ME (1993) Neural Correlates of Self-Induced Dysphoria. *Am J Psychiatry* 150: 713-719
- (179) Pilotte NS, Porter JC (1981) Dopamine in hypophysial portal plasma and prolactin in systemic plasma of rats treated with 5-hydroxytryptamine. *Endocrinology* 108: 2137-2141
- (180) Post RM, Gold P, Rubinow DR, Ballenger JC, Bunney Jr WE (1982) Peptides in the cerebrospinal fluid of neuropsychiatric patients. An approach to central nervous system peptide function. *Life Sci* 31:11-15
- (181) Post RM, Jimerson DC (1983) Dopamine in the symptoms and treatment of affective illness. In: Ackenheil M, Matussek N (eds.) *Special aspects of psychopharmacology*. Expansion Scientifique, Paris, pp. 315-328
- (182) Propping P, Nöthen MM, Körner J, Rietschel M, Maier W (1994) Assoziationsuntersuchungen bei psychiatrischen Erkrankungen. *Konzepte und Befunde*. *Nervenarzt* 65(11): 725-740
- (183) Quattrone A, Tedeschi G, Aguglia U, Scopacasa F, Di Renzo GF, Ammunziato L (1983) Prolaktin secretion in man, a useful tool to evaluate the activity of drugs on central 5-hydroxytryptaminergic neurons: Studies with fenfluramine. *Br J Pharmacology* 16: 471-475
- (184) Randrup A, Munkvad I, Fog R, Gerlach J, Molander L, Kjellberg B, Scheel-Krüger J (1975) Mania, depression and brain dopamine. In: Essman WB, Valzelli L

(eds.) *Current Developments in Psychopharmacology*, Vol. 2. Spectrum New York, pp. 206-248

- (185) Richelson E (1994) The pharmacology of antidepressants at the synapse: Focus on newer compounds. *J Clin Psychiatry* 55: 34-39
- (186) Ring HA, Bench CJ, Trimble MR, Brooks DJ, Frackowiak RSJ, Dolan RJ (1994) Depression in Parkinson's Disease. A Positron Emission Study. *Brit J Psychiatry* 165: 333-339
- (187) Robinson RG, Price TR (1982) Post-stroke depressive disorders: a follow-up study of 103 patients. *Stroke* 13(5): 635-641
- (188) Roy A, Guthrie S, Pickar D, Linnoila M (1987) Plasma norepinephrine responses to cold challenge in depressed patients and normal controls. *Psychiat Res* 21: 161-167
- (189) Roy A, Pickar D, Linnoila M, Doran AR, Ninan P, Paul SM (1985) Cerebrospinal fluid monoamine and monoamine metabolite concentrations in melancholia. *Psychiat Res* 15: 281-292
- (190) Rudorfer MV, Ross RJ, Linnoila M, Sherer MA, Potter WZ (1985) Exaggerated orthostatic responsivity of plasma norepinephrine in depression. *Arch Gen Psychiat* 42: 186-192
- (191) Sallee FR, Vrindavanam NS, Deas-Nesmith D, Odom AM, Carson SW, Sethuraman G (1998) Parenteral clomipramine challenge in depressed adolescents: mood and neuroendocrine response. *Biol Psychiat* 44(7): 562-567
- (192) Sargent PA, Williamson DJ, Cowen PJ (1998) Brain 5-HT neurotransmission during paroxetine treatment. *Br J Psychiatry* 172: 49-52
- (193) Schaechter JD, Wurthman RJ (1990) Serotonin release varies with brain tryptophan levels. *Brain Res* 532: 203-210
- (194) Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122: 509-522
- (195) Schildkraut JJ, Orsulak PJ, Schatzberg AF, Cole JO, Rosenbaum AH (1978) Biochemical discrimination of subgroups of depressive disorders based on differences in catecholamine metabolism. In: Usdin E, Hanin I (Eds.) *Biological markers in psychiatry and neurology*. Pergamon Press, New York: 23-33
- (196) Schneider F, Gur RE, Mozley LH, Smith RJ, Mozley PD, Censits DM, Alavi A, Gur RC (1996) Mood effects on limbic blood flow correlate with emotional self-rating: a PET study with oxygen-15 labeled water. *Psychiat Res* 61(4): 265-283
- (197) Schoeffter P, Hoyer D (1989) Interaction of arylpiperazines with 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, receptors: Do discriminatory 5-HT<sub>1B</sub> receptor ligands exist? *Arch Pharmacol* 339: 675-683
- (198) Seligmann MEP (1979) *Erlernte Hilflosigkeit*. Urban und Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore

- (199) Selmanoff M (1985) Rapid effects of hyperprolactinemia on basal prolactin secretion and dopamine turnover in the medial and lateral median eminence. *Endocrinology* 116: 1943-1952
- (200) Shapira B, Cohen J, Newman ME, Lerer B (1993) Prolactin response to fenfluramine and placebo challenge following maintenance pharmacotherapy withdrawal in remitted depressed patients. *Biol Psychiat* 33: 531-535
- (201) Sheehan BD, Tharyan P, McTavish SFB, Campling GM, Cowen PJ (1996) The use of dietary manipulation to deplete plasma tyrosine and phenylalanine in healthy subjects. *J Psychopharmacol* 10: 231-234
- (202) Sheline Y, Bardgett ME, Csernansky JG (1997) Correlated reductions in cerebrospinal fluid 5-HIAA and MHPG concentrations after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharm* 17(1): 11-14
- (203) Shiah IS, Ko HC, Lee JF, Lu RB (1999) Platelet 5-HT and plasma MHPG levels in patients with bipolar I and bipolar II depressions and normal controls. *J Affect Disord* 52(1-3): 101-110
- (204) Shimatsu A, Kato Y, Matsushita N, Katakami H, Yanaihara N, Imura H (1982) Stimulation by serotonin of vasoactive intestinal polypeptide release into rat hypophysial portal blood. *Endocrinology* 111: 338-353
- (205) Siever LJ, Davis KL (1985) Overview: Toward a dysregulation hypothesis of depression. *Am J Psych* 142(9): 1017-31
- (206) Siever LJ, Murphy DL, Slater S, de la Vega E, Lipper S (1984) Plasma prolactin changes following fenfluramine in depressed patients compared to controls: An evaluation of central serotonergic responsivity in depression. *Life Sci* 34: 1029-1039
- (207) Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ (1997) Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet* 349: 915-919
- (208) Smith SE, Pihl RO, Young SN, Ervin FR (1986) Elevation and reduction of plasma tryptophan and their effects on aggression and perceptual sensitivity in normal males. *Aggress Behav* 12: 393-407
- (209) Soares JY, Mann JJ (1997) The anatomy of mood disorders - review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiat* 41(1): 86-106
- (210) Spitz RA (1965) The first year of life: A psychoanalytic study of normal and deviant development of object relations. 2. Print. Internat. Univ. Pr. New York
- (211) Starke K, Palm D (1992) Grundlagen der Pharmakologie des Nervensystems. In Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (Hrsg.) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. BI-Wiss.-Verl. 6. Auflage
- (212) Starkstein SE, Robinson RG, Berthier ML, Parikh RM, Price TR (1988) Differential Mood Changes Following Basal Ganglia vs Thalamic Lesions. *Arch Neurol* 45: 725-730



- (213) Starkstein SE, Robinson RG, Price TR (1987) Comparison of Cortical and Subcortical Lesions in the Production of Poststroke Mood Disorders. *Brain* 110: 1045-1059
- (214) Sweeney D, Nelson C, Bowers M, Maas J, Heninger G (1978) Delusional versus non-delusional depression. Neurochemical differences. *Lancet* ii: 100-101
- (215) Tam SY, Elsworth JD, Bradberry CW, Roth RH (1990) Mesocortical dopamine neurons: High basal firing frequency predicts tyrosine dependence of dopamine synthesis. *J Neural Transm* 81: 97-110
- (216) Tam SY, Roth RH (1997) Mesoprefrontal dopaminergic neurons: Can tyrosine availability influence their functions? *Biochem Pharmacol* 53: 441-453
- (217) Tellenbach H (1961) *Melancholie*. Springer, Berlin.
- (218) van Kammen DP, Kelley M (1991) Dopamine and norepinephrine activity in schizophrenia. An integrative perspective. *Schizophr Res* 4: 173-191
- (219) van Loon G, Sole MJ (1980) Plasma dopamine: Source, regulation and significance. *Metabolism* 29: 1119-1123
- (220) van Praag HM, de Haan S (1979) Central serotonin metabolism and frequency of depression. *Psychiat Res* 1: 219-224
- (221) van Praag HM, Korf J, Lakke JPWF, Schut T (1975) Dopamine metabolism in depressions, psychoses and Parkinson's disease: The problem of specificity of biological variables in behavioral disorders. *Psychol Med* 5: 138-146
- (222) van Praag HM, Korf J, Puite J (1970) 5-hydroxyindoleacetic acid levels in the cerebrospinal fluid of depressive patients treated with probenecid. *Nature* 225: 1259-1260
- (223) van Praag HM, Korf J, Schut T (1973) Cerebral monoamines and depression. An investigation with the probenecid technique. *Arch Gen Psychiatry* 28: 827-831
- (224) van Praag HM, Lemus C, Kahn R (1986) The pitfalls of serotonin precursors as challengers in hormonal probes of central serotonin activity. *Psychopharmacol Bull* 22: 565-570
- (225) van Praag HM, Lemus C, Kahn R (1987) Hormonal probes of central serotonergic activity: Do they really exist? *Biol Psych* 22: 86-98
- (226) van Rossum JM (1966) The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 160(2): 492-494
- (227) Veith RC, Barnes RF, Villacres RC, Murburg MM, Raskind MA, Borson S (1988) Plasma catecholamines and norepinephrine kinetics in depression and panic disorder. In: Belmaker R (Ed.) *Catecholamines: Clinical Aspects*. Alan Liss, Inc., New York: 197-202
- (228) Vetulani J, Stawarz RJ, Dingell JV, Sulser F (1976) A possible common mechanism of action of antidepressant treatments: reduction in the sensitivity of the noradrenergic cyclic AMP generating system in the rat limbic forebrain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 293(2): 109-114

- (229) von Bardeleben U, Holsboer F (1989) Cortisol response to a combined dexamethasone-human corticotropin-releasing hormone challenge in patients with depression. *J Neuroendocrinol* 1: 485-488
- (230) von Bardeleben U, Holsboer F (1991) Effect of age on the cortisol response to human corticotropin-releasing hormone in depressed patients with dexamethasone. *Biol Psychiatry* 29: 1042-1050
- (231) von Zerssen D, Asukai N, Tsuda H, Ono Y, Kizaki Y, Cho Y (1997) Personality traits of Japanese patients in remission from an episode of primary unipolar depression. *J Affect Disord* 44(2-3): 145-52
- (232) von Zerssen D, Possl J (1990) The premorbid personality of patients with different subtypes of an affective illness. Statistical analysis of blind assignment of case history data to clinical diagnoses. *J Affect Disord* 18(1): 39-50
- (233) Weizman A, Mack M, Gil-Ad I, Tyano S, Laron Z (1988) Plasma cortisol, prolactin, growth hormone, an immunoreactive b-endorphin response to fenfluramine challenge in depressed patients. *Clin Neuropharmacol* 11: 250-256
- (234) Westerink BHC (1985) Sequence and significance of dopamine metabolism in rat brain. *Neurochem Int* 7: 221-227
- (235) Widerlov E, Bissette G, Nemeroff CB (1988) Monoamine metabolites, corticotropin releasing factor and somatostatin as CSF markers in depressed patients. *J Affect Disord* 14(2): 99-107
- (236) Willner P (1983) Dopamine and depression: a review of recent evidence. *Brain Res Rev* 6:211-246
- (237) Willner P, Muscat R, Papp M, Sampson D (1991) Dopamine, Depression and Anti-Depressant Drugs. In: Willner P, Scheel-Krüger J (eds.) *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action*. John Wiley, pp. 387-410
- (238) Wood PL, Altar CA (1988) Dopamine release in vivo from nigrostriatal, mesolimbic and mesocortical neurons: Utility of 3-methoxytyramine measurement. *Pharmacological Reviews* 40: 163-187
- (239) Wu JC, Buchsbaum MS, Johnson JC, Hershey TG, Wagner EA, Teng C, Lottenberg S (1993) Magnetic resonance and positron emission tomography imaging of the corpus callosum: size, shape and metabolic rate in unipolar depression. *J Affect Disord* 28(1): 15-25
- (240) Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, Hershey T, Johnson JC, Bunney WE Jr (1992) Effect of Sleep Deprivation on Brain Metabolism of Depressed Patients. *Am J Psychiatry* 149(4): 538-543
- (241) Wuttke W, Horowski R (1981) Gonadal steroids and brain function. *Exp. Brain Res. Suppl.* 3: 182-199
- (242) Yatham LN, Steiner M (1993) Minireview: Neuroendocrine probes of serotonergic functions: A critical review. *Life Sci* 53: 447-463
- (243) Yehuda R, Siever Lj, Teicher MH, Levengod RA, Gerber DK, Schmeidler J, Yang RK (1998) Plasma norepinephrine and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol

concentrations and severity of depression in combat posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. *Biological Psychiatry* 44(1): 56-63

(244) Young SN, Ervin FR, Pihl RO, Finn P (1989) Biochemical aspects of tryptophan depletion in primates. *Psychopharmacology* 98: 501-511

(245) Young SN, Smith SE, Pihl RO, Ervin FR (1985) Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology* 87(2): 173-177

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name:	Christian Werner
Geburtsdatum / -ort:	11.03.1971, Hilden
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Konfession:	Evangelisch
Familienstand:	Ledig

### Schulbildung

1977 - 1981	Gemeinschaftsgrundschule zur Verlach in Hilden
1981 - 1990	Helmholtz-Gymnasium in Hilden
Abschluß:	Allgemeine Hochschulreife

### Hochschulbildung

1991-1997	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf: Studiengang Medizin
Praktisches Jahr	Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität
10/1996 - 09/1997	Düsseldorf: 1. Tertial: Chirurgie, 2. Tertial: Psychiatrie, 3. Tertial: Innere Medizin
Dezember 1997	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Berufstätigkeit

02/1998 - 08/1999	Tätigkeit als Arzt im Praktikum in den Rheinischen Kliniken Düsseldorf,
Seit 09/1999	Tätigkeit als Assistenzarzt in der Weiterbildung zum Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie in den Rheinischen Kliniken Düsseldorf
Seit 12/2000	Mitarbeit im Kompetenznetz Schizophrenie im Projekt 2.1.2.4: „Leitliniengestütztes Qualitätsmanagement in der stationären Akutbehandlung schizophrener Patienten“

Düsseldorf im Oktober 2001      Christian Werner

## VERÄNDERUNGEN VON MONOAMINMETABOLITEN UNTER CLOMIPRAMIN-CHALLENGE

Eine Untersuchung an Probanden und Patienten aus Familien mit hereditären  
affektiven Psychosen

ZUSAMMENFASSUNG

Doktorand: Christian Werner

**Einleitung:** Veränderungen der monoaminergen Transmittersysteme werden als Ursache affektiver Erkrankungen diskutiert. Bei gesunden Probanden kommt es nach Steigerung der Serotonin-Freisetzung mittels D,L-Fenfluramin bzw. nach selektiver Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme z.B. mit Clomipramin zu einer transienten Steigerung der Prolaktin-Freisetzung, während diese bei depressiven Patienten reduziert oder aufgehoben ist. Hauptfragestellung ist, ob Clomipramin die Bildung des Dopaminmetaboliten HVA beeinflusst, und somit durch die Hemmung des Prolaktin-Inhibiting-Faktors (PIF = Dopamin) den Prolaktin-Spiegel erniedrigt. Explorativ wird untersucht, ob es Veränderungen der Monoaminmetaboliten unter Clomipramin-Challenge gibt.

**Methode:** 12 Probanden und 20 remittierte Patienten aus 12 großen Familien mit hereditären affektiven Psychosen wurden untersucht. Vor, während und nach der Infusion von 12,5 mg Clomipramin wurden Veränderungen des dopaminergen Transmittersystems durch Bestimmung von HVA (= Homovanillinsäure) im Serum untersucht. Ergänzend wurden Veränderungen im serotonergen bzw. noradrenergen System durch Bestimmung der Metaboliten 5-HIAA (= 5-Hydroxyindolessigsäure) und MHPG (= 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol) untersucht.

**Ergebnisse:** Bei den Probanden fand sich kein signifikanter Einfluß der Clomipramin-Challenge auf den mittleren HVA-Spiegel im Serum, aber eine signifikante positive Korrelation zwischen der Änderung von HVA und der Änderung von Prolaktin. Darüber hinaus erbrachte die explorative Analyse der 5-HIAA- und MHPG-Werte keine signifikanten Veränderungen der Serumspiegel unter Clomipramin-Challenge. Signifikante negative Korrelationen fanden sich zwischen der Änderung von 5-HIAA und der Änderung von Prolaktin, sowie zwischen den Änderungen von HVA und 5-HIAA. Explorative Analysen der Patienten-Gruppe zeigten ebenfalls keinen signifikanten Einfluß der Clomipramin-Challenge auf die mittleren HVA-, 5-HIAA- und MHPG-Spiegel. Korrelationen zwischen der Änderung von HVA und der Änderung von Prolaktin, sowie zwischen den Änderungen von 5-HIAA und Prolaktin ließen sich nicht nachweisen. Wie in der Probandengruppe fand sich eine negative Korrelation zwischen der Änderung von HVA und der Änderung von 5-HIAA. Eine weitere negative Korrelation fand sich zwischen den Änderungen von 5-HIAA und Cortisol, die sich in der Probanden-Gruppe nicht nachweisen ließ. Zwischen Probanden und Patienten ließen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede nachweisen.

**Diskussion:** In Übereinstimmung mit der Literatur (Mitchell und Smythe, 1991) fand sich in der Probanden-Gruppe eine signifikante positive Korrelation zwischen der Änderung der HVA-Serumspiegel und der Änderung der Prolaktin-Spiegel als Hinweis auf einen möglichen Einfluß der Clomipramin-Challenge auf das dopaminerge System, jedoch kein Anstieg der mittleren HVA-Spiegel. Die positive Korrelation zwischen der Änderung von HVA und der Änderung von Prolaktin spricht gegen eine globale Erniedrigung der Dopamin-Freisetzung durch Clomipramin bzw. Serotonin, ein positiver Nachweis der Hemmung des Prolaktin-Inhibiting-Faktors Dopamin ließ sich somit nicht erbringen. Das Fehlen dieser Korrelation bei erhaltener Korrelation zwischen den Änderungen von HVA und 5-HIAA bei den remittierten Patienten könnte auf eine reduzierte zentrale Wirkung von Clomipramin bei erhaltener peripherer Wirkung zurückzuführen sein.

Referent: PD Dr. med. Ansgar Klimke