

Elektrolytveränderungen unter antidepressiver Therapie Schlafentzug und Thymolepsie

J. Bojanovsky, W. Koch und R. Tölle

Universitäts-Nervenklinik Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. W. Schulte†)

Eingegangen am 27. Dezember 1973

Electrolyte Changes with Antidepressive Therapy Sleep Deprivation and Thymoleptic Medication

Summary. The influence of sleep deprivation on sodium and potassium in serum and in erythrocytes, on calcium and chlorides in serum, on haemoglobin, on the number of erythrocytes and on haematocrit was tested in 31 depressive patients (16 with monopolar endogenous depression and 17 with neurotic depression). In some of these patients the same examinations were continued throughout 4 weeks' therapy with amitriptyline.

The changes after sleep deprivation were more pronounced than and in part quite different from those under thymoleptic therapy. The most important findings after sleep deprivation were an increase of calcium in the serum and a decrease in haematocrit values. A decrease of the proportion of intracellular to extracellular Potassium and a decrease of chlorides and haematocrit values were noted both after sleep deprivation and during thymoleptic medication.

Key words: Electrolyte — Endogenous Depression — Antidepressant Drugs — Thymoleptics — Therapeutic Sleep Deprivation.

Zusammenfassung. Bei 31 depressiven Kranken (16 mit monopolarer endogener und 17 mit neurotischer Depression) wurde der Einfluß des therapeutisch angewandten Schlafentzuges auf Natrium und Kalium im Serum und in den Erythrozyten, Calcium und Chlor im Serum, Hämoglobin, Erythrocytenzahl und Hämatokrit untersucht. Bei 17 von diesen Kranken wurden die gleichen Untersuchungen während einer 4wöchigen Behandlung mit dem Thymolepticum Amitriptylin fortgesetzt.

Nach Schlafentzug waren deutlichere und z.T. andere (gegensinnige) Elektrolytveränderungen festzustellen als unter thymoleptischer Behandlung. Die wichtigsten Befunde nach Schlafentzug sind: Ansteigen der Serum-Calcium-Werte und Abfallen des Hämatokrit. Sowohl nach Schlafentzug als auch unter thymoleptischer Therapie traten ein: Absinken des Verhältnisses von intracellulärem zu extracellulärem Kalium, Abfall der Chloridkonzentration im Serum und des Hämatokrit.

Schlüsselwörter: Elektrolyte — endogene Depression — Thymoleptica — antidepressive Medikamente — therapeutischer Schlafentzug.

Seit Gibbons [15], Russel [23] und Coppen *et al.* [10] Elektrolytuntersuchungen bei depressiven Erkrankungen vorgelegt haben, ist eine Reihe weiterer Publikationen zu diesem Thema erschienen (Übersichten [2, 4, 10]). Elektrolytuntersuchungen gewannen ein besonderes Interesse, nachdem

Lithiumsalze erfolgreich zur Behandlung von Manien und zur Prophylaxe von Depressionen und Manien angewandt werden.

Coppen *et al.* [6] fanden, daß das residuale Natrium¹ während der Depression erhöht sei. Diese Ergebnisse veranlaßten einige Autoren, die Elektrolyte Natrium und Kalium in den Erythrocyten Depressiver zu bestimmen.

Naylor *et al.* [20] fanden — im Vergleich mit einer Kontrollgruppe und nach Korrektur von Altersunterschieden — eine Herabsetzung des intraerythrozytären Natrium nur bei neurotisch Depressiven, nicht bei psychotisch (endogen) Depressiven; bei der Bestimmung des intraerythrozytären Kalium wurden keine Unterschiede festgestellt. Im Behandlungsverlauf fanden die Autoren bei Besserung der Depression eine Senkung des Natrium in den Erythrocyten bei psychotischer Depression, nicht bei neurotischer Depression; die Natriumwerte in den Erythrocyten blieben aber weiterhin bei den neurotisch Depressiven niedriger als bei den psychotisch Depressiven.

Dagegen haben Mendels *et al.* [19] — allerdings mit einer etwas anderen Methode — bei depressiv-manisch Kranken, und zwar sowohl bei bipolaren Verlaufsformen als auch reinen Manien, erniedrigte Natriumwerte in den Erythrocyten gefunden, was sich unter der Behandlung (vor allem mit Lithium) nicht änderte. Die Kaliumwerte in den Erythrocyten lagen im Normbereich.

Fragestellung

Es wurde untersucht, ob sich Kalium- und Natriumwerte in den Erythrocyten, auch im Vergleich zu den Serumwerten, unter zwei antidepressiven Behandlungsverfahren, nämlich Schlafentzug und thymoleptischer Therapie mit Amitriptylin, verändern. Daneben wurden auch die Serumwerte von Calcium und Chlorid sowie Hämoglobin, Erythrocytenzahl und Hämatokrit bestimmt.

Methodik der Bestimmungen

Zur Messung des Hämatokritwertes wurde eine gängige Capillar-Hämatokritzentrifuge verwendet. Die Chloridkonzentration wurde nach der von J. Führ [20] beschriebenen Methode bestimmt. Zur Bestimmung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes diente ein Coulter Counter-Modell Fn mit Hämoglobinometer. Die Elektrolytkonzentrationen im Serum und in den Erythrocyten wurden mit einem Emissionsflammenphotometer PF 5 der Fa. Carl Zeiss, Oberkochen, gemessen. Für die Erythrocytenkonzentrationen bedienten wir uns hierbei zur Vorbereitung eines Verfahrens, wie es von Kotatko u. Stribrna [17] beschrieben wurde, und das wir geringfügig abgewandelt haben.

Der Natriumquotient gibt das Verhältnis von Natrium in den Erythrocyten zu Natrium im Serum an, in gleicher Weise wurde der Kaliumquotient berechnet.

Die Kranken erhielten während des Versuches normale Kost. Auf eine definierte Diät wurde verzichtet, weil sie bei psychisch Kranken kaum hinreichend sicher kontrolliert werden kann.

1 Intracelluläres Na und auswechselbarer Teil des Na in Knochen.

Außer den Elektrolytbestimmungen wurden weitere Untersuchungen durchgeführt: Quantifizierung der Depressionssymptomatik, Kreislaufmessungen mittels Ophthalmodynamographie in Ruhe und in Orthostase, Pupillometrie, Zeitschätzungsexperimente; hierüber wird an anderer Stelle berichtet [5—7].

Patienten

Von 31 depressiven Patienten (27 Frauen und 4 Männer) dieser Untersuchung wurden 14 als endogen Depressive (monopolare Erkrankungsform) und 17 als neurotisch bzw. psychoreaktiv Depressive diagnostiziert. Im Zweifelsfalle wurde die Zuordnung zur zweitgenannten Gruppe vorgenommen, um die andere Gruppe, die der endogenen Depressionen (Melancholien), möglichst scharf zu umgrenzen. Die Kranken waren zwischen 20 und 63 Jahre alt, das mittlere Alter betrug 43,2 Jahre. Von den 31 Kranken erhielten nach dem Schlafentzug 17 Kranke Amitriptylin, bei 11 Kranken konnte der Verlauf 4 Wochen lang kontrolliert werden, bei den übrigen mußte die thymoleptische Behandlung aus verschiedenen Gründen abgebrochen werden. Die Gruppe der Kranken, bei denen alle Untersuchungen bis zum Ende durchgeführt werden konnten, zeigt folgende Zusammensetzung: 9 Frauen, 2 Männer; 5 endogen, 6 neurotisch Depressive; mittleres Alter 44,1 Jahre. Die Gruppe wich in der Zusammensetzung nicht wesentlich von der Gesamtheit ab, auch nicht bezüglich der Ergebnisse.

Ablauf der Untersuchungen

1—8 Tage lang erhielten die Kranken Placebo. Während dieser Zeit wurden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen die genannten Untersuchungen durchgeführt; durch Mitteln wurde der Ausgangswert bestimmt. Wegen möglicher tagesrhythmischer Schwankungen wurden die Untersuchungen jeweils zwischen 8 und 9 Uhr vormittags vorgenommen. Nach der Vorperiode wurde Schlafentzug für eine Nacht (zur Methode s. Pflug u. Tölle) durchgeführt und am folgenden Morgen sowie 24 Std später die Reihe der Untersuchungen vorgenommen. Auch während dieser Zeit erhielten die Patienten Placebo. Darauf wurde eine thymoleptische Therapie mit Amitriptylin in Retardform (150—225 mg täglich in einer Dosis morgens nach den Untersuchungen) eingeleitet; am 1., 2., 7., 14., 21. und 28. Tag nach Behandlungsbeginn wurden die Untersuchungen wiederholt.

Die *statistische* Prüfung erfolgte parameterfrei: Für die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert mit dem Wilcoxon-Test für den Vergleich von Untergruppen mit dem Mann-Whitney-Test².

Ergebnisse

Das Natrium im Serum stieg sowohl nach dem Schlafentzug als auch während der Amitriptylin-Behandlung etwas an (nicht signifikant). Die Natriumkonzentration in den Erythrocyten ließ während der antidepressiven Behandlungen keine einheitliche Veränderung erkennen (s. Tab. 1).

Die Kaliumwerte im Serum stiegen nach dem Schlafentzug an, die Kaliumwerte in den Erythrocyten fielen hingegen ab, was bei Patienten mit gehemmt-depressiver Symptomatik statistisch zu verifizieren ist. Das unterschiedliche Verhalten der gehemmt Depressiven gegenüber agitiert Depressiven ist signifikant. Im Verlauf der Amitriptylin-Behandlung verhielten sich die Kaliumwerte im Serum und in den Ery-

² Die statistischen Berechnungen verdanken wir Herrn Diplom-Mathematiker Schubring, Institut für Datenverarbeitung der Universität Tübingen.

Tabelle 1. Elektrolytveränderungen bei Depressiven nach Schlafentzug und während Amitriptylin-Behandlung

N	Natrium (mval/l)		Kalium (mval/l)		Chlorid im Serum (mval/l)	Hämoglobin im Serum (%)	Erythrocyten in Mill/ml	Hämatokrit in %
	im Serum	in Erythr.	im Serum	in Erythr.				
	Ausgangswert	31	138,0	15,77	3,93	95,0	4,56	114,1
Veränderungen:								
1. Tag nach Schlafentzug	31	+ 0,8	- 0,03	+ 0,06	- 1,1	+ 0,08*	- 1,3	- 1,6
2. Tag nach Schlafentzug	22	+ 0,6	- 0,91	+ 0,06	+ 1,3	- 0,02	- 1,6	- 1,2
1. Tag unter Amitriptylin	16	+ 0,9	+ 0,17	+ 0,10	- 1,2	+ 0,04	- 5,3	- 0,4
2. Tag unter Amitriptylin	15	+ 1,1	+ 1,16	- 0,02	0	- 0,02	- 2,3	- 1,5
7. Tag unter Amitriptylin	15	+ 0,4	+ 0,64	+ 0,01	+ 0,7	- 0,08	- 5,0*	- 0,5
14. Tag unter Amitriptylin	12	+ 0,5	+ 2,17	+ 0,08	+ 0,5	0	- 5,0	- 4,2
21. Tag unter Amitriptylin	10	- 0,5	+ 0,10	- 0,05	- 1,2	- 0,01	- 10,7	- 4,3
28. Tag unter Amitriptylin	9	+ 0,5	- 1,26	+ 0,07	- 0,9	- 0,04	- 6,7	- 0,7

* $P < 0,05$

Tabelle 2. Kaliumquotient (KEry./KSer.) bei Depressiven nach Schlafentzündung und während Amitriptylin-Behandlung

Ausgangswert	Gesamtgruppe		Untergruppen					
	der Depressiven	n M	endogen Depressive		neurotisch Depressive		jüngere Pat. (20–45 Jahre)	
			n M	M	n M	M	n M	M
Ausgangswert	31	23,55	14	23,46	17	23,63	17	23,48
Veränderungen							n 9	M 23,41
1. Tag nach Schlafentzündung	31	— 0,68**	14	— 0,50	17	— 0,83**	17	— 1,17*
2. Tag nach Schlafentzündung	22	— 0,26	10	+ 0,24	17	— 0,68	13	— 1,32*
1. Tag unter Amitriptylin	17	— 0,69**	9	— 0,54	8	— 0,86	8	— 1,01
2. Tag unter Amitriptylin	15	— 0,04	9	+ 0,29	6	— 0,53	7	— 0,58
7. Tag unter Amitriptylin	15	+ 0,75	9	+ 1,08	6	+ 0,29	7	+ 1,46*
14. Tag unter Amitriptylin	13	— 0,43**	6	+ 0,95	7	— 1,61*	6	— 1,82**
21. Tag unter Amitriptylin	11	— 0,02	4	+ 1,73	7	— 1,01	6	+ 0,20
28. Tag unter Amitriptylin	10	— 1,17*	4	— 1,38	6	— 1,03*	5	— 0,90*
							n 5	M — 1,66*

* $P < 0,05$ ** $P < 0,1$

^a Die Stichprobe wurde anhand des Ergebnisses der Amitriptylin-Behandlung in eine relativ günstiger und in eine relativ ungünstiger abschneidende Hälfte aufgeteilt.

throcyten uneinheitlich, so daß keine sichere Veränderung zu erkennen war. Der Kaliumquotient schien abzunehmen (s. Tab.2).

Das Serum-Calcium stieg nach Schlafentzug signifikant an. Unter Amitriptylin war ein leichter, nicht signifikanter Abfall zu beobachten (s. Tab.1).

Die übrigen Bestimmungen ergaben: Die Chloridkonzentration im Serum fiel unter den Behandlungen leicht ab; bei endogen Depressiven war diese Veränderung nach Schlafentzug statistisch signifikant. — Die Erythrocytenzahl war nicht eindeutigen Veränderungen unterworfen, während Hämoglobin und Hämatokrit bei beiden Behandlungsverfahren eine leicht abfallende Tendenz zeigten.

Diskussion

Die wichtigsten Ergebnisse, die im folgenden erörtert werden sollen, sind:

1. Nach Schlafentzug und unter Amitriptylin zeigten sich nicht die gleichen Elektrolytveränderungen, sondern z.T. gegensätzliche Befunde.

2. Nach Schlafentzug waren stärkere Elektrolytveränderungen festzustellen als unter thymoleptischer Therapie, und zwar am deutlichsten ausgeprägt bei gehemmt-endogener Depression, die auch therapeutisch am besten auf Schlafentzug anspricht.

Es ist bekannt, daß dem Elektrolytstoffwechsel eine wichtige Rolle bei den Vorgängen an den synaptischen Membranen zukommt. Da es außerdem Hinweise auf Beziehungen zum Catecholamin-Stoffwechsel gibt, sind in Elektrolytuntersuchungen bei Depressiven unter pathophysiologischem und psychopharmakologischem Aspekt gesetzt worden. Aber die bisherigen Untersuchungen ergaben kaum einheitliche Befunde.

Während mehrere Untersucher [1, 8, 18] bei depressiven Kranken keine veränderten Natrium- und Kaliumwerte fanden, beschrieb Bjorum [3] eine Erhöhung des Serum-Kalium bei der Besserung endogener Depressionen. Diesen Befund erhoben auch wir nach Schlafentzug, allerdings war die Veränderung nicht statistisch zu sichern.

Das Serum-Calcium verhielt sich in unserem Experiment bei den verschiedenen antidepressiven Verfahren unterschiedlich: Nach Schlafentzug stieg es signifikant an, unter Amitriptylin fiel es leicht ab. Absinken des Serum-Calcium bei der Besserung der Depressionssymptomatik haben auch Bjorum [3] sowie Faragalla u. Flach [11] beschrieben, insbesondere bei endogen Depressiven nach Elektrokrampftherapie [12]. Hingegen fanden Frizel, Coppen *et al.* [10] keine Änderung des Calcium-Serum-Spiegels.

Als wichtigsten Elektrolytbefund bei Depressionen haben Coppen u. Shaw [9] die Retention des Residualnatriums (intracelluläres Natrium und auswechselbares Natrium in den Knochen) beschrieben. Dieser Befund sei während der Krankheit zu erheben und gehe zusammen mit der Remission zurück.

Das Natrium in den Erythrocyten fanden Taylor *et al.* [21] bei psychotisch Depressiven herabgesetzt. Mendels *et al.* [14] erhoben den gleichen Befund, ohne daß aber mit der Remission eine Veränderung verbunden war. Unsere Untersuchungen ergaben keine sicheren Veränderungen der Natriumwerte in den Erythrocyten.

Das Kalium in den Erythrocyten zeigte bei den Untersuchungen von Naylor [20] keine Veränderung (im Ablauf der Depression?), in unserem Versuch ein Absinken nach Schlafentzug, im Gegensatz zum Serum-Kalium (s. o.).

Unsere Untersuchungen, deren methodische Unzulänglichkeiten (s. o.) und Begrenztheit (hinsichtlich weiterer klinisch-chemischer Untersuchungen) offenkundig sind, können nicht beanspruchen, zur Frage der Elektrolytveränderungen bei Depressionen und deren pathophysiologischer Bedeutung einen wesentlichen Beitrag geleistet zu haben. Unser Versuch, in dem verschiedene Depressionstypen mit verschiedenen antidepressiven Verfahren behandelt wurden, zielte auf folgende Fragen ab: Sind bei endogen Depressiven andere Befunde zu erheben als bei neurotisch Depressiven? Haben die angewandten antidepressiven Verfahren, Schlafentzug und Thymolepticum, die gleichen oder einen anderen Einfluß auf den Elektrolythaushalt?

Beim Vergleich von endogen und neurotisch Depressiven fanden wir, auch im Behandlungsverlauf, zum Teil ähnliche Elektrolytveränderungen wie andere Untersucher, wobei allerdings sowohl hinsichtlich der diagnostisch-nosologischen Kriterien als auch der Behandlungsverfahren und Verlaufskriterien kaum eine weitgehende Übereinstimmung in der Methodik angenommen werden kann.

Die von uns angewandten antidepressiven Behandlungsverfahren, Schlafentzug und Thymolepticum, führen zum Teil zu gleichartigen oder ähnlichen Elektrolytveränderungen (Natrium und Chlorid im Serum), zum Teil aber sind unterschiedliche (z. B. intracelluläres Kalium) und auch gegensinnige Einflüsse (Serum-Calcium) festzustellen.

Diese Befunde erlauben noch keine Schlußfolgerungen, ergeben aber zusammen mit den Ergebnissen der gleichzeitig durchgeführten physiologischen und psychologischen Untersuchungen wichtige Hinweise: Auch Kreislaufgrößen, Pupillenweite und Zeitschätzung werden durch Schlafentzug bzw. thymoleptische Therapie unterschiedlich und zum Teil gegensinnig beeinflußt [5—7]. Hieraus ist auf unterschiedliche Wirkungsmechanismen dieser antidepressiven Verfahren zu schließen.

Literatur

1. Altschule, M. D.: Bodily physiology in mental and emotional disorders. New York: Grune & Stratton 1953
2. Baer, L., Platman, S. R., Fieve, R. R.: The role of electrolytes in affective disorders. Arch. gen. Psychiat. **22**, 108—113 (1970)
3. Bjorum, N.: Electrolytes in blood in endogenous depression. Acta psychiat. scand. **48**, 59—68 (1972)

4. Bojanovsky, J., Rysanek, K.: Beziehung des Ionenmetabolismus zu affektiven Störungen (Tschechisch, mit weiteren Literaturangaben). Čas. Lék. čes. **107**, 1531—1534 (1968)
5. Bojanovsky, J., Tölle, R.: Ophthalmodynamographische Untersuchungen während thymoleptischer Behandlung. Pharmakopsychiat. Neuro-Psycho-pharmakol. **6**, 178 (1973)
6. Bojanovsky, J., Pflug, B., Tölle, R., Über, Th.: Vegetative Effekte des therapeutisch angewandten Schlafentzuges bei Depressiven (Ophthalmodynamographie und Pupillometrie). Nervenarzt **44**, 161 (1973)
7. Bojanovsky, J., Tölle, R.: Der Einfluß der antidepressiven Therapie auf das gestörte Zeiterleben depressiver Patienten. Psychiat. clin. **6**, 321—329 (1973)
8. Cade, J. F. J.: The relation between recovery and plasma potassium levels in manic states. Med. J. Aust. **15**, 1962—1963 (1962)
9. Coppen, A., Shaw, D. M.: Biochemical aspects of affective disorders. Pharmacopsychiat. Neuropsychopharmacol. **3**, 36—41 (1970)
10. Coppen, A.: Mineral metabolism in affective disorders. Brit. J. Psychiat. **111**, 1133—1142 (1965)
11. Faragalla, F. F., Flach, F. F.: Studies of mineral metabolism in mental depression. J. nerv. ment. Dis. **151**, 120—129 (1970)
12. Flach, F. F.: Calcium metabolism in states of depression. Brit. J. Psychiat. **110**, 588—593 (1964)
13. Frizel, D., Coppen, A., Marks, V.: Plasma magnesium and calcium in depression. Brit. J. Psychiat. **115**, 1375—1377 (1969)
14. Führ, J.: Ther. d. Gegenw. **107**, 1164 (1968)
15. Gibbons, J. L.: Electrolytes and depressive illness. Postgrad. med. J. **39**, 19—25 (1963)
16. Hullin, R. P., Bailey, A. D., McDonald, R., Dransfield, G. A., Milne, H. B.: Variation in body water during recovery from depression. Brit. J. Psychiat. **113**, 573—583 (1967)
17. Kotatko, Stribrna. Vaitrui lek. III, 359 (1957)
18. McFarland, R. A., Golstein, H.: The biochemistry of manic-depressive psychosis. Amer. J. Psychiat. **96**, 21—29 (1939)
19. Mendels, J., Frazer, A., Secunda, S. K.: Intra-Erythrocyte sodium and potassium in manic-depressive illness. Biol. Psychiat. **5**, 165 (1972)
20. Naylor, G. J., McNamee, H. B., Moody, J. P.: Erythrocyte sodium and potassium in depressive illness. J. psychosom. Res. **14**, 173—177 (1970)
21. Naylor, G. J., McNamee, H. B., Moody, J. P.: Changes in erythrocyte sodium and potassium on recovery from a depressive illness. Brit. J. Psychiat. **118**, 219—223 (1971)
22. Pflug, B., Tölle, R.: Therapie endogener Depressionen durch Schlafentzug. Nervenarzt **42**, 117—124 (1971)
23. Russel, G. F. M.: Body weight and balance of water, sodium and potassium in depressed patients given electro-convulsive therapy. Clin. Sci. **19**, 327 (1960)
24. Schulte, W.: Zum Problem der Provokation und Kupierung von melancholischen Phasen. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat. **109**, 327—435 (1971)

Privatdozent Dr. med. J. Bojanovsky
 Dipl.-Chem. Dr. W. Koch
 Universitäts-Nervenklinik
 D-7400 Tübingen, Osianderstr. 22
 Bundesrepublik Deutschland

Prof. Dr. med. R. Tölle
 Psychiatrische und Nervenklinik
 der Universität
 D-4400 Münster, Roxeler Straße 131
 Bundesrepublik Deutschland