

Endokrinologische Vorhersage der Therapieansprechbarkeit depressiver Patienten auf Lofepramin

M. Philipp¹, J. Beyer², J. Happ² und U. Krause

¹ Psychiatrische Klinik (Direktor: Prof. Dr. U. H. Peters) und

² Abteilung für klinische Endokrinologie (Leiter: Prof. Dr. J. Beyer) an der II. Medizinischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, D-6500 Mainz, Bundesrepublik Deutschland

Endocrinological Prediction of the Responsiveness of Depressive Patients to Lofepamine

Summary. In a pilot study of 15 depressive patients of the neurotic and endogenous type we could show that some neuroendocrinological parameters are apt to predict the thymoleptic efficacy of lofepramine. These parameters, which were measured with a simple global stimulation test (insulin hypoglycaemia combined with injection of TRH and LHRH), were as follows: high basal blood glucose; high hypoglycaemic blood glucose; high decrease of blood glucose in comparison to the basal level; low basal TSH; low increase of GHG and low increase of cortisol after hypoglycaemia. A synopsis of these parameters allowed a correct classification of 14 out of 15 patients according to therapy response and therapy resistance.

Key words: Depression – Neuroendocrinology – Thymoleptic drugs.

Zusammenfassung. In einer Pilotuntersuchung an 15 nosologisch heterogenen vitalisiert depressiven Patienten konnte nachgewiesen werden, daß einzelne neuroendokrinologische Funktionsgrößen in der Lage sind, das Therapieansprechen dieser Patienten auf Lofepramin vorherzusagen. In einem technisch einfach durchzuführenden globalen Stimulationstest (Insulinhypoglykämie in Kombination mit TRH- und LHRH-Injektion) wurden die Basalwerte und die Stimulationswerte von Prokalin, TSH, LH, Cortisol, GHG und Blutzucker erfaßt. Die Therapieansprecher unterschieden sich von den Therapieversagern durch höheren Nüchternblutzucker, höheren Hypoglykämiewert,

In der vorliegenden Publikation finden teilweise Ergebnisse Verwendung, die Bestandteile der medizinischen Dissertation von cand. med. I. Trautmann, V. Wissmann-Sekker, J. Rüger, R. Förster und G. Poertzen sind.

Sonderdruckanforderungen an: Dr. Michael Philipp, Psychiatrische Universitätsklinik, Langenbeckstraße 1, D-6500 Mainz, Bundesrepublik Deutschland

größeren Blutzuckerabfall in Bezug auf den Ausgangswert, niedrigeres basales TSH, kleineren Stimulationsanstieg des HGH und kleineren Stimulationsanstieg des Cortisol. Die Zusammenfassung dieser Funktionsgrößen in einen einzigen Indikationswert erlaubte es, 14 der 15 über 3 Wochen mit 210 mg Lofepamin pro Tag behandelten Patienten zutreffend der Gruppe der Therapieansprecher bzw. Therapieversager zuzuordnen.

Schlüsselwörter: Depression – Neuroendokrinologie – Thymoleptika.

Einleitung

Untersuchungen an depressiven Patienten über den zentralnervösen Neurotransmitterumsatz haben enge Beziehungen zwischen Funktionsstörungen noradrenerger und serotonerger Neuronensysteme einerseits, und dem Ansprechen auf Thymoleptika andererseits gezeigt [1, 5, 11, 13, 21, 24]. Die Schätzung des zentralnervösen Umsatzes an Noradrenalin und Serotonin bleibt jedoch wegen der indirekten Erfassungsmethoden [12, 20] ungenau. Sie ist überdies an einen zu großen apparativen und klinischen Aufwand (Lumbalpunktion!) gebunden, als daß sie Aussicht haben könnte, eine klinische Routinemethode zu werden.

Für die Suche nach anderen, einfach zugänglichen biologischen Indikatoren der thymoleptischen Therapieansprechbarkeit bieten sich aus zweierlei Gründen neuroendokrinologische Funktionsgrößen an. Zum einen weisen depressive Syndrome Veränderungen der neuroendokrinologischen Regulation einzelner Hormone, wie etwa des HGH und des Cortisol auf [3, 6, 10]; die hypothalamische Kontrolle dieser Hormone ist unter anderem vom Aktivitätsniveau noradrenerger und serotonerger Neurone abhängig [6, 9, 28]; ihre in neurotischen und endogenen Depressionen je unterschiedliche Beeinträchtigung spiegelt offenbar das diesen Störungen biologisch zugrunde liegende funktionelle Defizit zentralnervöser Neurotransmittersysteme wieder [14]. Zum anderen läßt sich das neuroendokrinologische Funktionsniveau mit einfachen peripher ansetzenden Stimulationstests erfassen. Die im folgenden dargestellte Pilotstudie geht der Frage nach, ob ein einfacher, globaler neuroendokrinologischer Funktionstest in der Lage ist, Indikatoren für die thymoleptische Therapieansprechbarkeit depressiver Patienten zu liefern.

Patienten und Methodik

Die Untersuchung wurde an einer konsekutiven Serie von 15 stationär aufgenommenen Patienten mit vitalisierten, thymoleptikabedürftigen Depressionen des endogenen ($n=11$) und des neurotischen ($n=4$) Typs durchgeführt. Die psychopathologische Differenzierung lehnte sich dabei an Kurt Schneider [25a] an. Über den Versuch einer Quantifizierung der Schneiderschen Typologie neurotischer und endogener Depressionen und ihre Beziehungssetzung zur neuroendokrinologischen Funktionslage und zur Therapieansprechbarkeit auf Schlafentzug und Thymolepsie wird an anderer Stelle eingehend berichtet [19]. Alle Patienten erreichten einen Punktwert von 30 und mehr im Befindlichkeitsfragebogen nach v. Zerssen [29]. Nähere Angaben zur Patientengruppe finden sich in Tabelle 1.

Tabelle 1. Aufschlüsselung der Untersuchungsgruppe nach einzelnen Merkmalen

Pat. Nr.	Geschl.	Alter	Typ	Anzahl bisheriger Manifestationen	Depressionsdauer vor Therapiebeginn (Wo)	Therapieerfolg nach 3 Wochen Lofepramin
1	♀	56	ND	11	2	Versager
2	♀	58	ED	7	3	Ansprecher
3	♀	32	ED	1	5	Ansprecher
4	♀	53	ED	1	8	Versager
5	♀	43	ED	5	2	Versager
6	♂	47	ED	1	4	Ansprecher
7	♂	54	ND	1	6	Versager
8	♀	35	ED	4	1	Ansprecher
9	♂	52	ED	1	8	Ansprecher
10	♀	46	ND	5	7	Versager
11	♀	44	ED	8	2	Versager
12	♂	50	ED	2	3	Ansprecher
13	♂	35	ND	6	3	Versager
14	♀	39	ED	4	4	Ansprecher
15	♀	43	ED	1	4	Ansprecher
Grenzen/ Verteilung	♀: 10 ♂: 5	32—58	ED: 11 ND: 4	1—11	1—8	
x:		45,9	3,9	4,1	Ansprecher:	n = 8
s:		8,1	3,1	2,2	Versager:	n = 7

ED = endogene Depression; ND = neurotische Depression. Die Auftretung von Therapieversagern und Therapieansprechern erfolgte durch den Gruppenmedian der nach 3 Wochen erreichten Depressionsbesserung

Der endokrinologische Funktionstest wurde innerhalb der ersten Woche nach stationärer Aufnahme morgens gegen 9 Uhr nach 36stündiger Medikamentenkarenz am nüchternen, liegenden Patienten durchgeführt. Bei liegender Nadel wurde nach einer halbstündigen Adaptation 20 ccm Kubitalvenenblut zur Bestimmung folgender Basalwerte entnommen: Blutzucker, TSH, Prolaktin, LH, HGH, Cortisol. Unmittelbar darauf folgte eine kombinierte Stimulation durch langsame (3 min) intravenöse Injektion von 0,15 Einheiten Altinsulin pro kg Körpergewicht, 0,2 mg TRH¹ und 0,025 mg LHRH². Die Hypoglykämie wurde nach 30 min durch intravenöse Injektion von 20 ml 40%iger Glukose beendet, nachdem unmittelbar zuvor weitere 10 ccm Blut zur Bestimmung des Hypoglykämiewertes und der Stimulationswerte von Prolaktin, TSH und LH entnommen worden waren. Weitere 10 ccm Blut wurden nach 60 min zur Bestimmung der Stimulationswerte von HGH und Cortisol entnommen.

Die Blutzuckerbestimmung erfolgte mit der GOD-Perid-Methode der Firma Boehringer/Mannheim. Die Hormonbestimmungen wurden radioimmunologisch aus Serumproben durchgeführt.

Zur Schätzung der Depressionsbesserung unter dem dreiwöchigen Therapieversuch wurde am Tag vor der endokrinologischen Untersuchung und am 21. Tag der thymoleptischen Be-

1 Antepan® (Hersteller: Henning Berlin GmbH, W. Berlin)

2 Relefact LHRH® (Hersteller: Hoechst AG, Frankfurt a. M.)

handlung der Fremdbeurteilungsfragebogen nach Hamilton [7] und der Selbstbeurteilungsfragebogen Bf-S von v. Zerssen [29] angewendet. Als Maß für die Depressionsbesserung wurde das Mittel der in beiden Schätzskaalen nach dreiwöchiger Therapie erreichten prozentualen Abnahme der Ausgangsdepressivität gewählt.

Die thymoleptische Behandlung wurde am Tag nach der endokrinologischen Untersuchung begonnen. In der Nacht zuvor fand ein einleitender partieller Schlafentzug [16, 25] statt; die sich hierauf beziehenden Untersuchungen werden an anderer Stelle berichtet [17, 18, 19]. Als Thymoleptikum wurde Lofepamin gewählt, ein trizyklisches Imipraminderivat, welches innerhalb von drei Tagen auf die therapeutische Dosis von 210 mg pro Tag gesteigert wurde.

Die Untersuchungsgruppe wurde an Hand des Medians der nach drei Wochen erreichten Depressionsbesserung in zwei Untergruppen geteilt. Als Therapieansprecher wurde definiert, wessen Depressionsbesserung oberhalb des Gruppenmedians lag. Therapieversager wurden entsprechend jene Patienten genannt, deren Depressionsbesserung unterhalb des Gruppenmedians lag.

Es wurde nun mit dem U-Test nach Wilcoxon [23] die O-Hypothese geprüft, daß sich die einzelnen endokrinologischen Meßwerte in beiden Teilgruppen gleich verteilen.

Ergebnisse

Die Ausgangsdepressivität besserte sich im Gruppenmittel nach dreiwöchiger Behandlung um 53,9%. Es zeigte sich eine erhebliche Streuung innerhalb der Untersuchungsgruppe ($s=33,0\%$). 8 Patienten gehörten der Gruppe der Therapieansprecher an. Die mittlere Besserung der Ausgangsdepressivität betrug hier 81,0% ($s=14,1\%$). 7 Patienten wurden als Therapieversager eingestuft. Sie besserten sich im Mittel um 22,9% ($s=14,3\%$).

Die endokrinologischen Meßwerte der Gesamtgruppe sind in Tabelle 2 aufgeschlüsselt. Weder im Bereich der Meßwerte des Prolaktins, noch im Bereich der Meßwerte des LH ließ sich eine Ungleichverteilung zwischen den Teilgruppen der Therapieansprecher und der Therapieversager absichern. Dagegen zeigte sich ein auf dem 5-Prozent-Niveau abgesicherter Unterschied der Mediane folgender Meßwertdimensionen: basales TSH, Stimulationsanstieg des HGH, Stimulationsanstieg des Cortisol, Nüchternblutzucker, Hypoglykämiewert und Blutzuckerabfall in Bezug auf den Ausgangswert. Geht man von dem Median dieser Meßwertdimensionen in der Gesamtgruppe aus, so zeigen folgende Meßwertbereiche an, daß ein in dieser Gesamtgruppe befindlicher Patient eher der Gruppe der Therapieansprecher, als der Gruppe der Therapieversager angehört: basales TSH $< 3,1$ uU/ml; Stimulationsanstieg des HGH $< 8,5$ ug/ml; Stimulationsanstieg des Cortisol $< 10,3$ ug%; Nüchternblutzucker $> 71,3$ mg%; Hypoglykämiewert $> 19,9$ mg%; Blutzuckerabfall in Bezug auf den Ausgangswert $> 54,1$ mg%.

Diskussion

Die Trennschärfe der genannten 6 endokrinologischen Meßwertdimensionen ist sicher nicht sehr hoch; jeder für sich betrachtet ist nicht in der Lage, alle Therapieversager und Therapieansprecher überlappungsfrei zu trennen. Dennoch weist die auf dem 5-Prozent-Niveau gesicherte Differenz der Teilgruppenmediane darauf hin, daß diesen endokrinologischen Funktionswerten ein Indikatorwert für die Therapieansprechbarkeit auf Lofepamin zukommt.

Tabelle 2. Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (s) endokrinologischer Meßgrößen. A: Gesamtgruppe ($n = 15$); B: Teilgruppe der gut gebesserten Patienten ($n = 8$); C: Teilgruppe der schlecht gebesserten Patienten ($n = 7$)

	Prolaktin (ng/ml)			TSH (uU/ml)			HGH ^a (ug/ml) Δ	Cortisol (ug%)			Blutzucker (mg%)			LH (mU/ml)		
	0'	30'	Δ	0' ^b	30'	Δ		0'	60'	Δ	0'	30'	Δ	0'	30'	Δ
A \bar{x}	17,5	116,2	98,6	3,1	17,3	14,2	8,5	17,9	27,8	10,3	71,3	19,4	51,0	25,1	139,2	114,1
A s	17,4	77,9	66,5	0,8	10,5	10,2	6,3	9,2	11,9	6,6	9,7	6,3	6,3	19,9	117,0	108,3
B \bar{x}	11,1	101,8	90,6	2,7	16,2	13,5	5,4	20,6	27,2	7,8	76,6	22,5	54,1	26,9	147,5	120,6
B s	5,3	71,3	69,7	0,6	8,6	8,3	4,2	10,1	13,1	6,5	7,3	3,6	4,5	25,2	119,8	113,4
C \bar{x}	24,9	132,7	107,7	3,6	18,5	14,9	12,1	14,8	28,0	13,2	65,1	15,9	47,4	23,0	129,7	106,6
C s	23,6	87,4	67,0	0,8	13,0	12,7	6,5	7,7	11,0	5,9	8,7	7,1	6,3	13,3	122,4	110,7
P	n.s.	n.s.	n.s.	$\leq 0,05$	n.s.	n.s.	$\leq 0,05$	n.s.	n.s.	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	n.s.	n.s.	n.s.

^a Die Basalwerte des HGH lagen durchwegs unterhalb der Bestimmbarkeitsgrenze

^b Die Interassay-Varianz für die TSH-Bestimmung betrug bei 3,5 uU 21%

Es liegt nahe, die Trennfähigkeit dieser endokrinologischen Indikatoren dadurch zu erhöhen, daß man sie nicht einzeln betrachtet, sondern zu einem einzigen Indikatorwert zusammenfaßt. Eine Optimierung der mit den Einzeldimensionen erreichbaren Trennung von Therapieansprechern und Therapieversagern läßt sich nur durch anspruchsvolle mathematische Methoden (z. B. Diskriminanzanalyse) erreichen, welche sich aber angesichts der kleinen Fallzahl dieser Pilotstudie verbieten. Wir haben deshalb unter Inkaufnahme eines möglichen Informationsverlustes eine einfache Aufsummierung der sechs indikativen Meßwerte vorgenommen, um die Frage zu prüfen, ob sich durch die synoptische Betrachtung eine bessere Trennung von Therapieansprechern und Therapieversagern erreichen läßt. Bei dieser Aufsummierung wurde das Korrelationsvorzeichen der Einzeldimensionen berücksichtigt. Lediglich der besseren Übersichtlichkeit halber wurden die unterschiedlich dimensionierten Meßwerte durch eine z-Transformation in eine einheitliche Dimension überführt, indem jedem Meßwert sein zugehöriger Gruppenmittelwert abgezogen, und das Resultat durch die zugehörige Standardabweichung geteilt wurde. Die einzelnen Meßwerte wurden durch diese Transformation als Abweichung vom Mittelwert in der Einheit der Standardabweichung ausgedrückt. Die entsprechende Berechnungsformel für den Indikationswert lautete:

$$z_{BZ_0} + z_{BZ_{30}} + z_{BZ_{\Delta}} - z_{TSH_0} - z_{HGH_{\Delta}} - z_{COR_{\Delta}}$$

Der auf diese Weise für jeden Patienten ermittelte endokrinologische Indikationswert wurde gegen die 3-Wochen-Besserung abgetragen. Die Güte eines derartigen Indikators mißt sich an seiner Trennfähigkeit von Therapieansprechern und Therapieversagern. Abbildung 1 zeigt, daß diese Trennung tatsächlich für alle 15 Patienten bis auf eine Ausnahme erreicht wurde. Ein weiteres

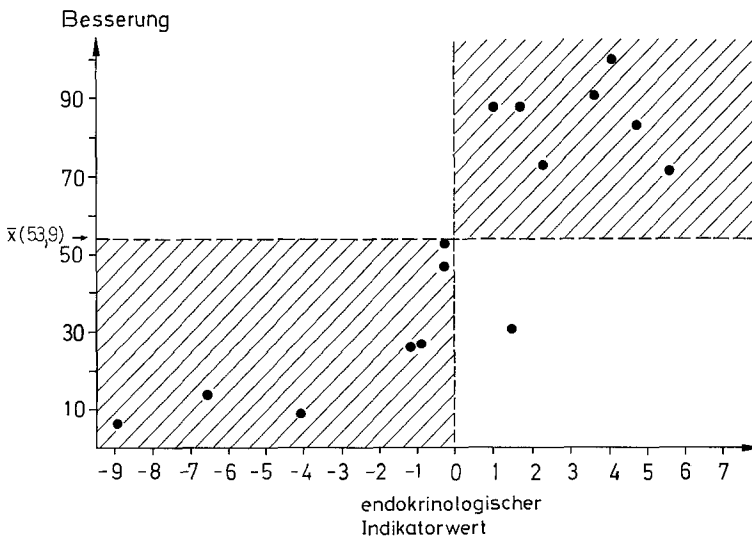


Abb. 1. Beziehung zwischen endokrinologischem Indikatorwert und beobachteter Depressionsbesserung nach dreiwöchiger Behandlung mit 210 mg Lofepramin pro Tag ($n = 15$). Auftrennung der Gesamtgruppe nach dem Median des endokrinologischen Indikationswerts (0,00) und der beobachteten 3-Wochen-Besserung (53,9%)

Gütemaß dieses Indikatorwertes ist die enge Korrelation mit der prozentualen Depressionsbesserung ($r=84$). Wir leiten hieraus die Erwartung ab, daß es möglich sein sollte, an größeren Untersuchungsgruppen etwa mit Hilfe der multiplen linearen Regression Parameter zu ermitteln, die eine optimierte Vorhersage der Therapieansprechbarkeit des Einzelpatienten durch Gewichtung der einzelnen endokrinologischen Meßgrößen und anschließende Aufsummierung in einen Indikatorwert erlauben.

Für die Interpretation der Befunde wird als erstes zu berücksichtigen sein, daß schon die nosologische Heterogenität der Untersuchungsgruppe eine unterschiedliche Therapieansprechbarkeit innerhalb der Patientengruppe erwarten läßt. Tatsächlich finden sich die vier als neurotisch depressiv klassifizierten Patienten ausschließlich in der Teilgruppe der Therapieversager wieder. Dieser Befund steht einerseits im Einklang mit der Erfahrung einer relativ schlechten thymoleptischen Therapieansprechbarkeit vitalisierter neurotischer Depressionen [8]. Andererseits steht er in Übereinstimmung mit der endokrinologischen Funktionslage der Therapieversager, die sich in genau der gleichen Weise von derjenigen der Therapieansprecher unterscheidet, wie dies für die Gegenüberstellung neurotischer und endogener Depressionen gilt [4, 15, 22]. Dennoch erweist sich die endokrinologische Trennung von Therapieversagern und Therapieansprechern der nosologischen Trennung insofern überlegen, als in der Gruppe der Therapieversager auch drei als endogen depressiv klassifizierte Patienten enthalten sind, von denen zwei durch den endokrinologischen Indikatorwert zu identifizieren waren. Eine eingehendere Bearbeitung der psychopathologischen Differenzierung zwischen neurotischen und endogenen Depressionen, und ihrer Beziehung zur neuroendokrinologischen Funktionslage und zur Therapieansprechbarkeit auf Schlafentzug und Lofepramingabe findet sich an anderer Stelle [19]. Dort wird auch näher auf die am selben Patientengut mituntersuchte Frage einer möglichen neuroendokrinologischen Vorhersagbarkeit der Schlafentzugswirkung eingegangen werden. Die Diskussion kann deshalb an diesem Ort darauf beschränkt werden, in wie weit die 3-Wochen-Besserung unter Lofepramin durch die einleitende Schlafentzugsbehandlung beeinflußt wird, ob also der initiale Schlafentzugseffekt sich noch nach 3 Wochen bemerkbar macht, sodaß die 3-Wochen-Besserung nicht als alleiniger Lofepramineffekt gewertet werden dürfte. Zwar läßt sich feststellen, daß die maximale Depressionsbesserung, die am ersten oder am zweiten Tag nach dem Schlafentzug zu beobachten ist, positiv mit der 3-Wochen-Ansprechbarkeit auf Lofepramin korreliert [18]. Dies läßt sich jedoch nur dahingehend interpretieren, daß Patienten, die gut auf Schlafentzug ansprechen, auch auf eine thymoleptische Behandlung gut gebessert werden. Nach Loosen und Mitarbeitern [10a] ist der Effekt einer einleitenden Schlafentzugsbehandlung nach dreiwöchiger thymoleptischer Behandlung nicht mehr nachweisbar: ausschließlich mit Chlorimipramin behandelte Depressive zeigen nach 3 Wochen die gleiche Depressionsbesserung, wie die Patienten, bei denen zusätzlich eine einleitende Schlafentzugsbehandlung durchgeführt wurde. Wir haben also keinen Grund anzunehmen, daß die bei unseren Patienten durchgeführte einleitende Schlafentzugsbehandlung die Interpretierbarkeit der 3-Wochen-Besserung als Lofepramineffekt in Frage stellt.

Es bleibt offen, ob die neuroendokrinologische Funktionslage auch Aussagen über den verwendbaren Thymoleptiktyp gestattet. Es ist auffällig, daß in der vorliegenden Patientengruppe die Ansprechbarkeit auf das noradrenerg wirksame Lofepramin gerade durch solche neuroendokrinologischen Funktionsabweichungen angezeigt wurde, welche sich als Ausdruck eines noradrenergen Funktionsdefizits interpretieren lassen. Dies gilt zumindest für die Einschränkung des Stimulationsanstiegs vom HGH, die sich nach Matussek und Mitarbeitern [14] auf eine Senkung der Rezeptorensensivität noradrenerger Neurone zurückführen läßt. Es wird deshalb zu prüfen sein, ob sich die neuroendokrinologische Vorhersagbarkeit der Therapieansprechbarkeit auch für serotonerg wirksame Thymoleptika bestätigt, und ob sich hier eventuell unterschiedliche neuroendokrinologische Funktionsprofile ermitteln lassen, die eine differentielle Indikation beider Thymoleptikaklassen erlauben könnten.

Literatur

1. Beckmann, H., Goodwin, F. K.: Antidepressant response to tricyclics and urinary MHPG in unipolar patients. Clinical response to imipramine or amitriptyline. *Arch. Gen. Psychiat.* **32**, 17—21 (1975)
2. Bojanovsky, J.: Differenzierung der psychogenen und endogenen Depressionen. Jena: Fischer 1969
3. Carroll, B. J., Mendels, J.: Neuroendocrine regulation in affective disorders. In: Hormones, behavior, and psychopathology, E. J. Sachar (ed.). New York: Raven Press 1976
4. Diebold, K.: Untersuchungen zum Nüchternblutzucker von endogenen Depressiven, Schizophrenen und Neurotikern. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **221**, 313—320 (1976)
5. Fawcett, J., Maas, J. W.: Depression and MHPG excretion: response to dextroamphetamine and tricyclic antidepressants. *Arch. Gen. Psychiat.* **26**, 246—251 (1972)
6. Garver, D. L., Pandey, G. N., Dekirmenjian, H., Deleon-Jones, F.: Growth hormone and catecholamines in affective disease. *Am. J. Psychiat.* **132**, 1149—1154 (1975)
7. Hamilton, M.: A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **23**, 56—62 (1960)
8. Heinrich, K.: Psychopharmaka in Klinik und Praxis. Stuttgart: Thieme 1976
9. Jones, M. T., Hillhouse, E., Burden, J.: Secretion of corticotropin-releasing hormone in vitro. In: *Frontiers in Neuroendocrinology*, L. Martini, W. F. Ganong (eds.), Vol. 41, pp. 195—226. New York: Raven Press 1976
10. Langer, G., Heinze, G., Reim, B., Matussek, N.: Reduced growth hormone responses to amphetamine in "endogeneous" depressive patients. Studies in normal, "reactive" and "endogeneous" depressive, schizophrenic, and chronic alcoholic subjects. *Arch. Gen. Psychiat.* **33**, 1471—1477 (1977)
- 10a. Loosen, P. F., Merkel, U., Amelung, U.: Kombinierte Schlafentzugs-/Chlorimipramin-Behandlung endogener Depressionen. *Arzneimittel-Forschung (Drug. Res.)* **26**, 1177—1178 (1976)
11. Maas, J. W.: Biogenic amines and depression. Biochemical and pharmacological separation of two types of depression. *Arch. Gen. Psychiat.* **32**, 1357—1361 (1975)
12. Maas, J. W., Landis, D. H.: In vivo studies of the metabolism of norepinephrine in the central nervous system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **163**, 147—162 (1968)
13. Maas, J. W., Fawcett, J. A., Dekirmenjian, H.: Catecholamine metabolism, depressive illness, and drug response. *Arch. Gen. Psychiat.* **26**, 252—262 (1972)
14. Matussek, N., Ackenheil, M., Hippus, H., Schröder, H.-T., Schultes, H., Wasilewski, B.: Effect of clonidine on HGH release in psychiatric patients and controls. VI. World Congress of Psychiatry, 28. August—3. September 1977, Honolulu, Hawaii, USA

15. Perez-Reyes, M.: Differences in the capacity of the sympathetic and endocrine system of depressed patients to react to a physiological stress. In: Recent advances in the psychobiology and the depressive illness, T. Williams, M. Katz, J. Shield (eds.). US-Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service Publication Nr. 70-9053, S. 147—170 (1972)
16. Philipp, M.: Depressionsverlauf nach Schlafentzug. *Nervenarzt* **49**, 120—123 (1978)
17. Philipp, M.: Biologische Prognose der Wirkung des therapeutischen Schlafentzuges bei endogener Depressionen. 15. wissenschaftliche Tagung der Gesellschaft Österreichischer Nervenärzte und Psychiater, Innsbruck, 6. 4.—8. 4. (1978)
18. Philipp, M.: Prediction of lofepramine-response in depression with partial sleep deprivation. *Pharmakopsychiat.* (in press) (1979)
19. Philipp, M., Schäfer, M. L., Beyer, J., Krause, U., Happ, J.: Die psychopathologische Differenzierung von endogenen und neurotischen Depressionen und ihre Beziehung zur neuroendokrinologischen Funktionslage und der Therapieansprechbarkeit auf Schlafentzug und Thymolepsie. (in Vorbereitung) (1979)
20. Van Praag, H. M., Korf, J., Puite, J.: The influence of probenecid on the concentration of 5-hydroxyindoleacetic acid in the cerebrospinal fluid in depressive patients. *Nature (London)* **225**, 1259—1260 (1970)
21. Van Praag, H. M.: New evidence of serotonin-deficient depressions. *Neuropsychobiology* **3**, 56—63 (1977)
22. Sachar, E. J., Finkelstein, J., Hellmann, L.: Growth hormone responses in depressive illness. In: Response to insulin tolerance test. *Arch. Gen. Psychiat.* **25**, 263—269 (1971)
23. Sachs, L.: *Angewandte Statistik*. 4. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974
24. Schildkraut, J. J.: Norepinephrine metabolites as biochemical criteria for classifying depressive disorders and predicting responses to treatment: preliminary findings. *Am. J. Psychiat.* **130**, 695—698 (1973)
25. Schilgen, B., Bischofs, W., Blaszkiewicz, F., Bremer, W., Rudolf, G. A. E., Tölle, R.: Totaler und partieller Schlafentzug in der Behandlung von Depressiven. Vorläufige Mitteilung. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **26**, 1171—1173 (1976)
- 25a. Schneider, K.: *Klinische Psychopathologie*. 10. Auflage. Stuttgart: Thieme 1973
26. Segawa, T., Nomura, Y., Tanaka, A., Murakami, H.: Effect of lofepramine and other antidepressants on the uptake of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline into rat brain monoaminergic neurons. *J. Pharm. Pharmacol.* **29**, 139—142 (1977)
27. Seyfried, C. A., Nowak, H., Wolf, H. P.: The effect of lofepramine, a new antidepressive drug, on central monoaminergic neuronal transmission. 6th International Meeting of the International Society for Neurochemistry, Kopenhagen, 21.—26. 8. (1977)
28. Smythe, G. A.: The role of serotonin and dopamine in hypothalamic-pituitary function. *Clin. Endocrinol.* **7**, 325—343 (1977)
29. Zerssen, D. v., Koeller, D.-M., Rey, E. R.: Die Befindlichkeitsskala (B.-S.) — ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeitsstörungen, insbesondere im Rahmen von Längsschnittuntersuchungen. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **20**, 915—918 (1970)

Eingegangen am 24. Oktober 1978