

4. Psychophysiologische Ansätze (E. Straube und A. Azcona)
Schizophrene Patienten lassen sich in Untergruppen mit unterschiedlicher psychovegetativer Reaktivität einteilen, z. B. bezüglich des kardiovaskulären Systems oder der elektrischen Hautleitfähigkeit (Straube 1979). Es ist zu hoffen, daß die vor Behandlung bestehenden psychophysiologischen Reaktivitätsunterschiede zur Voraussagbarkeit des Therapieerfolges bei der Behandlung mit Neuroleptika herangezogen werden können. Auch im Bereich der Antidepressiva bieten psychophysiologische Ansätze bisher nur vorläufige Hinweise: Kürzlich veröffentlichte Schlaf-EEG-Untersuchungen konnten zeigen, daß die nach initialer Applikation von Amitriptylin (50 mg) gefundene Verlängerung der REM-Latenz und Verkürzung des Schlafeintritts mit dem therapeutischen antidepressiven Erfolg korrelieren (Kupfer et al. 1981).

5. Klinische Daten und Psychopathologie

(B. Woggon und E. Faehndrich)

Literaturdurchsicht und größere retrospektive Untersuchungen haben ergeben, daß allgemeine Patientenmerkmale, Anamnese- und Krankheitsanamnese-Daten im Einzelfall keine sichere Vorhersage des Therapieerfolges bei der Behandlung mit Neuroleptika oder Antidepressiva ermöglichen. Günstiger sind vorläufige Ergebnisse bezüglich der Voraussagbarkeit des Therapieerfolges aufgrund der psychopathologischen Symptomatik vor Behandlungsbeginn.

6. Literatur

Baumann, U. (Hrsg.), Indikation zur Psychotherapie, Verlag Urban und Schwarzenberg, München (1981) — Beckmann, H., Goodwin, F. K., Arch. Gen. Psychiat. **32**, 17 (1975) — Beckmann, H., Goodwin, F. K., Neuropsychobiol. **6**, 91 (1980) — Kupfer, D. J., Spiker, D. G., Coble, P. A., Neil, J. F., Ulrich, R., Shaw, D. H., Am. J. Psychiatry **137**, 429 (1981) — May, P. R. A., Goldberg, S. C., Prediction of schizophrenic patients' response to pharmacotherapy, in: Dimascio, A., Killam, K. F. (Hrsg.), A Generation of Progress, Verlag Raven Press, New York (1978) — Straube, E., Mental Disease **167**, 601 (1979)

Ansch. d. Verf.: Dr. med. B. Woggon, Psychiatrische Universitätsklinik, Forschungsdirektion, Postfach 68, CH-8029 Zürich (Schweiz)

Depression und Chronobiologie

Depression and Chronobiology

B. Pflug

Teilnehmer: W. Engelmann, H. M. Emrich, H. J. Gaertner, H. Giedke, U. Goetze, R. Lund, W. Martin, D. Naber, G. Rudolf, E. Rüther, H. Schulz, H. W. Moises, R. Wever und J. Zully

Depressive Erkrankungen, speziell die endogene Depression, sind mit Auffälligkeiten im zirkadianen System verknüpft. Im Licht der Desynchronisationstheorie, ausgehend von unterschiedlichen Periodenlängen zirkadian ablaufender Parameter, und der sog. „phase advance“-Hypothese, wo es zu einer Änderung der Phasenbeziehung kommt, wurden die in den letzten Jahren erhobenen Befunde dargestellt und diskutiert. Sowohl nach den Temperaturverläufen, der Speichelsekretion als auch der MHPG-Ausscheidung ist eine chronobiologische Interpretation im Sinne der erwähnten Hypothesen nicht ohne weiteres möglich. Entscheidend scheint vielmehr die Frage nach der Stabilität rhythmisch verlaufender Körperfunktionen in der Depression zu sein. Wie kritisch bislang vorliegende Ergebnisse bewertet werden müssen, zeigte z. B. die Problematik fehlender Meßwerte in Zeitreihenanalysen sowie das Vorhandensein systematisch auftretender Fehler in Meßreihen.

In der künftigen Forschung sind besonders zu beachten Einflüsse des experimentellen Designs (z. B. Stationsroutine, Auswirkungen von Meßvorgängen selbst) und die gegenseitigen Beeinflussungen verschiedener Parameter. So erschwert die Abhängigkeit der Körpertemperatur von der Aktivität und dem Schlaf die chronobiologische Interpretation der Verläufe, vor allem die Bestimmung der Phasenlage.

Die Ergebnisse der Schlafpolygraphie bei depressiven Patienten lassen das frühe Auftreten von REM-Episoden nicht nur im Sinne der phase advance-Hypothese als zirkadianem Effekt erklären, sondern auch Interpretationen als lokale Effekte am Schlafbeginn oder Zusammenhänge mit reduziertem Delta-Schlaf zu. Ob der Schlafentzug über eine Änderung zirkadianer Funktionen seine antidepressive Wirkung erzielt, ist bislang nicht bewiesen. Die Frage chronobiologischer Effekte von Medikamenten (insbesondere Lithium) als Voraussetzung für deren therapeutischen Mechanismus bedarf weiterer Klärung durch intensive Forschung im Bereich der Grundlagenwissenschaften und Klinik. So vielgestaltig die vorgetragenen und diskutierten Ergebnisse und Beobachtungen waren, so stimulierend wirkten sie auf die Richtung des Fragens und Forschens, von einem chronobiologischen Modell der Depression Erkenntnisse zu gewinnen und therapeutisch zu nutzen.

Literaturhinweise

Wehr, Th. A., Goodwin, F. K., Biological rhythms and psychiatry, Am. Handbook of Psychiat. 2. Aufl., Basic Books, New York (1981) — Pflug, B., Martin, W., Arch. Psychiat. Nervenkr. **229**, 127 (1980) — Lund, R., Kammerloher, A., Dirlich, G., Body temperature in endogenously depressed patients during depression and remission, in: Circadian Rhythms in Psychiatry, T. A. Wehr und F. K. Goodwin (Hrsg.), Boxwood Press, L. A. Neuroscience Series, Los Angeles (1982)

Ansch. d. Verf.: Prof. Dr. B. Pflug, Universitäts-Nervenklinik, Osianderstr. 22, 7400 Tübingen

Auswertung von Verlaufsdaten:

Anwendungsorientierte Darstellung anhand von Beispielen aus der Pharmakologie und Psychiatrie

Evaluation of the Data of Disease Development: Application Oriented Description with the Aid of Examples from Pharmacology and Psychiatry

U. Ferner, H.-P. Krüger, W. Lehmacher und A. Rausche

1. Einleitung

An einem Beispiel aus der Gerontopsychopharmakologie (Aktiv vs Placebo mit je 20 Patienten und einem Zielkriterium, das 5mal während der Prüfung erhoben wird) werden die bekanntesten parametrischen und nichtparametrischen Verfahren zur Analyse von Daten im Split Plot-Design (Zwei-Weg-Varianzanalyse mit wiederholten Messungen; „Medizinisches Modell“) beschrieben und ihre Praktikabilität bei psychopharmakologischen Vergleichsuntersuchungen diskutiert.

Da sich bei streng zufälliger Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen unterschiedliche Einflüsse von Medikamenten nur im Zeitverlauf — der Wechselwirkung zwischen Behandlung und Zeitfaktor — abzeichnen können, wird lediglich auf Verfahren eingegangen, die Form- oder Profilveränderungen aufdecken können.

2. Geschlossene Analyse von Verlaufsprofilen

2.1. Parametrische Ansätze

Weit verbreitet in der Anwendung ist nach wie vor das univariate lineare gemischte Modell. Bei Psychopharmaka-

Prüfungen kommt jedoch ein Einsatz nicht nur wegen der zugrundeliegenden Datenstruktur (meistens Ordinalskalenniveau) kaum in Frage, sondern vor allem auch wegen den strikten Voraussetzungen (Gleichheit der Varianzen und Kovarianzen; Symmetrie der Kovarianzmatrizen), die mit dem Modell verknüpft sind. Ein multivariater Ansatz (bspw. Hotellings T^2 bei 2 Behandlungen), unter Betrachtung der Zeitpunkte als abhängige, korrelierte Variablen, scheidet ebenfalls oft aus, da multinormalverteilte Zufallsvariablen bei derartigen Prüfungen kaum vorliegen.

2.2. Rangtest-Verfahren

Eine geschlossene Analyse von Verläufen, auch für ordinalskalierte Daten, kann mit der multivariaten Verallgemeinerung des Kruskal-Wallis-Tests erfolgen, vorausgesetzt, daß nur Zeitpunkte in die Analyse einbezogen werden, die zu einer Differenzierung beitragen können. Analog können solche Tests auf die Folgedifferenzen zwischen je zwei benachbarten Zeitpunkten angewandt werden.

2.3. Klassifikationsverfahren

Nach geeigneter Datentransformation (Vorzeichenmuster von Folgedifferenzen; Abbildung in Rangvektoren) können Profile auf Unterschiede über Mehrfeldertafeln (Verfahren als Zeilen; Realisierungen von Vorzeichen- oder Rangvektoren als Spalten) mit geeigneten χ^2 -Statistiken getestet werden. Dies setzt jedoch voraus, daß die Stützstellen entlang des Zeitfaktors vertretbar reduziert werden können (3^{T-1} Vorzeichenmuster bzw. $T!$ mögliche Rangvektoren bei T Zeitpunkten) oder, daß — aufgrund von Vorwissen (Pilotstudien) — fixe Vorzeichen- oder Rangvektoren im Sinne der Hypothesen im Versuchsplan vorgegeben werden können. Posthoc vorgenommene Klassifikationen sind nicht zulässig. Beide Verfahren kollabieren jedoch, wenn Arbeits-hypothesen ähnliche, jedoch quantitativ unterschiedliche Verlaufsformen vermuten lassen.

3. Globale vs simultane Verfahren

Dem Praktiker wird es sehr oft schwerfallen, das seiner zu erwartenden Datenstruktur entsprechende Testverfahren für Verläufe auszuwählen und bereits im Versuchsplan festzulegen. Andererseits wird er auch — bei signifikantem globalen Unterschied von Profilen — interessiert sein, an welchen Stützstellen entlang des Zeitfaktors sich die Verläufe unterscheiden. Im Workshop wird dem Anwender daher empfohlen, sich von globalen Hypothesen über Verläufe zu lösen und evtl. Formunterschiede durch simultane Tests bezüglich der Folgedifferenzen entlang des Zeitfaktors der Verlaufskurven zu überprüfen. Bei 2 Behandlungsgruppen kann dies mit dem Wilcoxon-Zweistichproben-Rangsummen-Test erfolgen (mit entsprechender α -Adjustierung nach der sequentiell verwerfenden Strategie von Bonferroni-Holm). Auch bei diesem Vorgehen wird dem Anwender geraten, sich — bei einer vorzunehmenden konfirmatorischen Analyse — auf wenige, jedoch relevante Zielgrößen und Zeitpunkte zu beschränken. Dies soll ihn jedoch nicht daran hindern, weitere Parameter zu erheben, die er rein deskriptiv im Sinne einer explorativen Datenanalyse darstellen und zu einer Hypothesengenerierung für weitere Prüfungen verwenden kann.

4. Literatur

Ferner, U., Einige theoretische Gesichtspunkte zur statistischen Analyse von Daten aus gerontopsychologischen Untersuchungen, in: Oswald, W. D., Fleischmann, U. (Hrsg.), Experimentelle Gerontopsychologie. Beltz, Weinheim (1981) — Lehmacher, W., Nichtparametrischer Vergleich zweier Scharen von Verlaufskurven, in: Horbach, L. und Duhme, C. (Hrsg.), Nachsorge und Krankheitsverlaufsanalyse. 25. GMDS-Jahrestagung 1980, Erlangen, Springer, Heidelberg (1981)

Anschr. d. Verf.: U. Ferner, c/o Klinische Forschung, Sandoz AG, Lichtstraße 35, CH-4002 Basel (Schweiz)

Freie Beiträge

1. Antidepressiva: Ethologische, pharmakologische und neurochemische Prüfmethode · Antidepressants: Ethological, Pharmacological and Neurochemical Test Methods

Aus der Knoll AG, Unternehmensbereich Pharma der BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen/Rhein

Ethologische Grundlagen der Prüfung von Antidepressiva im Tierversuch

Ethological Basis in Animal Testing of Antidepressants

Von H. Kreiskott

Die Symptomatik manisch-depressiver Zustände am Menschen zeigt auffällige Übereinstimmungen mit Abläufen beim Tier, da Unruhephasen ebenso wie motorische Passivität bereits im Normalverhalten vorkommen, beim Krankheitsgeschehen aber ganz im Vordergrund stehen. Stereotype motorische Aktivitäten treten häufig bei Depressiven

vor allem als repetitive Kiefer-, Mund- und Zungenbewegungen auf. Videoanalytisch sind auch feinere subklinische Änderungen zu erfassen [1]: Handbewegungen, die von übersprungartigen Abläufen begleitet werden. Solche Entlastungsreaktionen sind nach Form und Frequenz ihres motorischen Ablaufs für normale und pathologische Erregungszustände verschiedener Genese bei Tier und Mensch nachgewiesen worden [2].

Vielfältige Erregungsbilder an verschiedenen Spezies werden deshalb im Tierversuch zur Charakterisierung von Antidepressiva herangezogen: Hemmung substanzinduzierter Erregungsmuster nach Amphetamin-artigen Substanzen oder nach Tryptamin, Pilocarpin und Oxotremorin. Leitsymptome sind lokomotorische Aktivität, Kiefer- und Leckbewegungen, Kratzen, klonische Bewegungen der Vorderpfoten, Kopf- und Ohrbewegungen sowie Tremor.

Eine Reihe von Pharmaka aus unterschiedlichen chemischen Gruppen ruft am Menschen depressive Zustände hervor, z. B. Reserpin. An reserpinisierten Säugern können antagonistische Wirkungen von Antidepressiva u. a. an der reduzierten Motilität nachgewiesen werden. Auch durch die