

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu

Lübeck

Direktor: Prof. Dr. F. Hohagen

Glukoseregulation bei Typischer und Atypischer Depression

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

– **Aus der Medizinischen Fakultät** –

vorgelegt von

Sebastian Winn

aus Goslar

Lübeck 2008

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. U. Schweiger

2. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. Morten Schütt

Tag der mündlichen Prüfung: 08.09.2009

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 08.09.2009

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

1. EINLEITUNG.....	5
1.1. Einführung	5
1.2. Major Depression	6
1.2.1. Diagnose	6
1.2.2. Epidemiologie.....	7
1.2.3. Pathogenese	8
1.3. Die Untergruppierung in Typische/Atypische Depression	10
1.3.1. Diagnose	11
1.3.2. Epidemiologie.....	11
1.3.3. Pathogenese	11
1.4. Veränderungen der Glukoseregulation bei Depression.....	12
1.5. Das metabolische Syndrom	13
1.5.1. Definition	13
1.5.2. Epidemiologie.....	14
1.5.3. Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Depression	15
1.5.4. Rolle der Insulinresistenz	16
1.5.5. Insulinresistenz und Major Depression	16
1.6. Glukoseallokation in der „selfish-brain“Theorie	17
1.6.1. Regulation der endogenen Allokation	17
1.6.2. Steuerung durch Nahrungsaufnahme.....	18
1.7. Zielsetzung und Hypothesen	19
2. MATERIAL UND METHODEN.....	21
2.1. Probanden.....	21
2.2. Kontrollgruppe	21
2.3. Psychometrie	22
2.4. Der gestufte hyperinsulinämische Glukose-Clamp	22
2.4.1. Versuchsaufbau	23
2.5. Proben	24
2.6. Statistik.....	25
3. ERGEBNISSE.....	26
3.1. Patienten und Vergleichsgruppe	26
3.2. Glukoseverschwinderaten.....	27
3.3. C-Peptid.....	28
3.4. Insulin	28
3.5. ACTH.....	29

3.6. Noradrenalin	30
3.7. VEGF	30
4. DISKUSSION	31
4.1. Glukosetoleranz bei Typischer Depression.	31
4.1.1. Vergleich mit Vorstudien	31
4.1.2. Typische Depression und Glukoseallokation.....	31
4.2. Glukosetoleranz bei Atypischer Depression.....	32
4.2.1. Pathogenese der Atypischen Depression.....	32
4.2.2. Glukoseallokation bei Atypischer Depression.....	33
4.2.3. Zentrale Mechanismen der Allokation	33
4.2.4. Periphere Mechanismen der Allokation	33
4.2.5. Insulinresistenz bei Atypischer Depression	34
4.3. Komorbidität Depression und metabolisches Syndrom	35
4.3.1. Allgemeines.....	35
4.3.2. Dysregulation der LHPA-Achse	35
4.4. Patientenpopulation.....	37
4.4.1. Alter	37
4.4.2. BMI.....	37
4.5. Methodische Limitationen und Ausblick	38
5. ZUSAMMENFASSUNG	39
6. LITERATUR	40
7. ANLAGE: ETHIKANTRAG	54
8. DANKSAGUNG	55
9. LEBENS LAUF	56

1. Einleitung

1.1. Einführung

Die gehäufte Komorbidität von Depression und metabolischem Syndrom mit seinen Folgeerkrankungen ist seit den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts bekannt.

Gemessen am Ausmaß der durch diese Krankheiten beeinträchtigten und verlorenen Lebensjahre sind diese Erkrankungen weltweit führend und stark zunehmend (Murray und Lopez, 1997).

In zahlreichen Studien und Meta-Analysen wurde eine erhöhte Komorbidität von Depression und Diabetes mellitus Typ 2 (Ali et al., 2006; Golden et al., 2008), koronarer Herzkrankheit (Vaccarino et al., 2007) und dem metabolischen Syndrom (Heiskanen et al., 2006) beschrieben.

Die Major Depression ist, wie zahlreiche kulturübergreifende Studien belegen, als ein eigenständiger und unabhängiger Risikofaktor für koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2 und das metabolische Syndrom zu verstehen (Eaton et al., 1996; Kawakami et al., 1999; Ariyo et al., 2000; Everson-Rose et al., 2004; Surtees et al., 2008). Darüber hinaus gibt es bei Patienten mit Depression vermehrt Attribute wie niedriger sozioökonomischer Status, mangelnde Compliance, Alkoholkonsum und Nikotinabusus, die als Mediator-Variablen für das Auftreten dieser Erkrankungen gelten (Katon et al., 2000; Bonnet et al., 2005). Allerdings wurde auch deutlich, dass diese Faktoren vergleichsweise geringe Effektstärken aufweisen.

Für die Komorbidität von Depressionen und den genannten somatischen Erkrankungen werden hauptsächlich endokrinologische Veränderungen verantwortlich gemacht. Insbesondere für die bei der Major Depression (Deuschle et al., 1997; Weber-Hamann et al., 2005) und beim metabolischen Syndrom bekannten Abweichungen der LHPA-Achse (limbic-hypothalamic-pituary-adrenal-Achse) wird eine pathogenetische Gemeinsamkeit diskutiert (Kyrou et al., 2006).

Für die Untersuchung der endokrinologischen Zusammenhänge zwischen Depressionen und somatischen Erkrankungen scheint die Unterteilung der Depression in eine typische Form mit den Leitsymptomen Hypophagie und Hypersomnie und eine atypische Variante, charakterisiert durch Hyposomnie und Hyperphagie hilfreich zu sein. Bei der Typischen Depression wird eine verstärkte Aktivierung der LHPA-Achse

beobachtet während bei der Atypischen Depression eine verminderte Aktivität vermutet wird (Gold und Chrousos, 2002; Stewart et al, 2005).

Die in dieser Arbeit vorgestellte Studie untersucht die Subtypen der Major Depression in ihren jeweiligen Auswirkungen auf metabolische und endokrinologische Effekte. Dabei liegt der Schwerpunkt in der Untersuchung der Glukosetoleranz, die ein bedeutender Marker für die Entwicklung metabolischer und kardiovaskulärer Störungen ist (Bonora et al., 1998).

1.2. Major Depression

1.2.1. Diagnose

Die Diagnose einer Depression erfolgt heutzutage anhand standardisierter Klassifikationssysteme wie der ICD-10 oder dem DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Bei der DSM-IV handelt es sich um ein von der American Psychiatric Organisation 1994 herausgegebenes Instrument (DSM-IV, American Psychiatric Association, 1994), welches (wie in abgewandelter Form auch die ICD-10 der WHO) die Depression symptomorientiert und multiaxial kategorisiert. Die zuvor verbreitete Differenzierung der unipolaren Depression in eine endogene und eine reaktive Form wurde verlassen, da sie sowohl neurobiologisch als auch klinisch nicht belegbar war.

Laut DSM-IV wird als Major Depression eine Episode mit folgenden Leitsymptomen definiert:

- Depressive Verstimmung während der meisten Zeit des Tages und fast jeden Tag. Diese kann sowohl durch Eigenbeobachtung als auch von Dritten erkannt werden.
- Deutlich vermindertes Interesse oder Freudlosigkeit bei fast allen täglichen Aktivitäten.

Weitere Symptome sind:

- Deutlicher Gewichtsverlust (ohne Diät) oder Gewichtszunahme (Veränderung um ca. 5% in einem Monat) oder deutlich zunehmender oder abnehmender Appetit.
- Schlafstörungen, die sich sowohl als Ein- als auch als Durchschlafstörung manifestieren können oder Hypersomnie

- Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung und Denkhemmung, die auch von Dritten beobachtet wird und nicht nur ein subjektives Gefühl ist
- Energieverlust und verminderter Antrieb
- Gefühl der Wertlosigkeit oder unangebrachte Schuldgefühle
- Konzentrationsschwäche, Denkhemmung oder Unentschlossenheit
- Suizid- oder Todesgedanken

Die Diagnose kann bei Vorliegen eines Leitsymptomes und mindestens vier weiterer Symptome gestellt werden, sofern diese sich über mehr als zwei Wochen erstrecken und nahezu täglich beobachtet werden.

Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist die Major Depression von einer reinen Trauerreaktion, einer durch organische Erkrankungen bedingten und einer pharmakogenen Depression. Auch in der Folge von Herzinfarkten wird eine erhöhte Prävalenz von Depressionen beobachtet (García Vicente et al., 2007).

Daneben ist ein breites Spektrum von Pharmaka bekannt, die ebenfalls Symptome einer depressiven Störung hervorrufen können. Besonders die den Katecholaminstoffwechsel beeinflussenden Antihypertensiva wie Reserpin, Clonidin und β -Blocker, Parkinsonmedikamente, Psychopharmaka sowie psychoaktive Drogen sind von Bedeutung.

1.2.2. Epidemiologie

Die Major Depression ist die häufigste Erkrankung aus dem Bereich der affektiven Störungen, die Punktprävalenz in Europa betrug 2001 8% für Frauen und 5% für Männer (Ayuso-Mateos et al., 2001). Das Lebenszeitrisiko, an einer Depression zu erkranken, beträgt 12% für Männer und 21% für Frauen (Kessler et al., 1994). 10% der Patienten in einer Allgemeinarztpraxis leiden an einer Depression (Wittchen et al., 2000).

Die Prävalenz der Depression ist bei Frauen, wie verschiedene internationale Studien wiederholt belegt haben, offenbar kulturunabhängig nahezu doppelt so hoch wie bei Männern. Allerdings ist bislang unklar, ob dieser Unterschied auf genetischen und

hormonellen Ursachen basiert oder ob kulturübergreifende soziale Faktoren und Unterschiede in der Krankheitsbewertung ursächlich sind.

1.2.3. Pathogenese

Die Pathogenese der Major Depression wird im Sinne eines Vulnerabilitätskonzeptes verstanden. Depressogene Faktoren bedingen bei individueller Prädisposition eine Erkrankung beziehungsweise halten sie aufrecht.

Krankheitsentstehung und –verlauf werden multifaktoriell beeinflusst, wobei folgende Faktoren von Bedeutung zu sein scheinen:

- Genetische und epigenetische Faktoren
- Persönlichkeitsfaktoren
In Persönlichkeitsfragebögen bei depressiven Patienten zeigen sich deutlich ausgeprägt verschiedene Strukturveränderungen der Persönlichkeit. Besonders in älteren Depressionsmodellen wurde der Persönlichkeitsstruktur große Bedeutung beigemessen.
- Entwicklungsfaktoren
Neben anderen kann das Modell der erlernten Hilflosigkeit als Konzept der Reaktionsbildung und der folgenden Entwicklung einer Depression angesehen werden (Seligmann, 1975).
- Reaktive Faktoren
Akute Verluste, lebenszyklische Krisen und chronische Konflikte sind häufig die Auslöser einer Erkrankung.
- Biologische Faktoren
Als ein biologischer Faktor wird seit über 20 Jahren ein funktionelles Defizit der Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Dopamin in unterschiedlichen Hirnarealen postuliert. Besonders das Monoamindefizit im Limbischen System scheint für die Depression von Bedeutung.

Zunehmend wird auch die Bedeutung der Stresshormone als pathogenetischer Faktor diskutiert, die im Wesentlichen in der LHPA-Achse reguliert werden.

Bei der LHPA-Achse handelt es sich um einen Regelkreis, in dem durch Stimulation aus dem Limbischen System, besonders aus der Amygdala und dem Hippocampus, die Ausschüttung von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) im ventromedialen Hippocampus und im Nucleus paraventricularis gesteigert wird. Dieses bewirkt die Freisetzung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen in die Blutzirkulation und steuert in der Nebennierenrinde die Ausschüttung von Cortisol. Dieses wiederum hemmt durch negatives Feedback die CRH und ACTH-Sekretion (Peters et al., 2004).

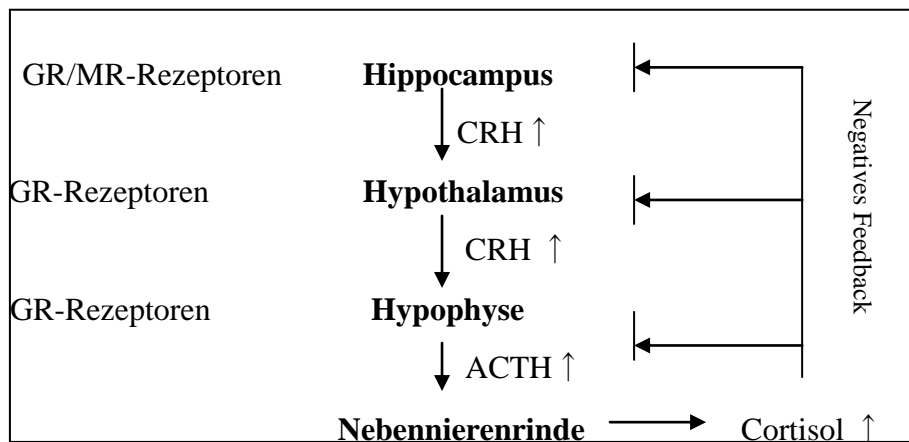


Abbildung 1 : Regelkreis der LHPA Achse

Affektive Störungen sind mit einer Dysregulation im LHPA-System assoziiert (Holsboer et al., 1995). Bei der Major Depression findet sich eine Hyperresponsivität der LHPA-Achse, die bei Säugetieren als Folge eines chronischen Stresserlebens interpretiert werden kann (Lopez et al., 1998).

Zudem ist die physiologische circadiane Rhythmik der Cortisolkonzentration abgeflacht (Deuschle et al., 1997). Diese Störungen bilden sich unter antidepressiver Therapie zurück (Barden et al., 1995; Heuser et al., 1996). Die Ausprägung des Dysregulation korreliert positiv mit dem Rezidivrisiko (Zobel et al., 2001).

Die CRH-Hypothese geht von einer suprahypophysären Störung als Ursache des beobachteten Hypercortisolismus aus: durch verstärkte CRH-Sekretion im Hypothalamus kommt es kurzzeitig zu einer Erhöhung der ACTH- und der Cortisolkonzentration, in der Folge allerdings zu einer Herabregulierung der hypophysären CRH-Rezeptoren (Purba et al., 1995; Holsboer, 2000). In der Klinik lässt sich bei depressiv Erkrankten eine abgeschwächte ACTH-Antwort bei gleich bleibender Cortisolkonzentration nach CRH-

Gabe nachweisen. Der Hypercortisolismus bewirkt also eine Desensibilisierung der Corticoidrezeptoren in Hippocampus und Hypophyse und führt so durch Veränderung des negativen Feedback zu einer weiteren Beeinträchtigung der Cortisolregulation.

Tierversuche konnten die Bedeutung dieser Beobachtung verdeutlichen, so wurde bei transgenen Mäusen mit Expression von Antisense-RNA gegen Corticosteroidrezeptor-RNA Antriebshemmung und erhöhte Ängstlichkeit gezeigt (Ströhle et al. 1998).

Ein ähnlicher Ansatz wird in einem Modell der Imbalance verschiedener Corticosteroid-Rezeptoren im Gehirn diskutiert. Zwei intensiv untersuchte Rezeptortypen regulieren die Cortisolausschüttung: Der Typ I-Rezeptor oder Mineralocorticoidrezeptor (MR) bindet Cortisol mit einer hohen Spezifität und einer zehnfach höheren Selektivität als der Typ II- oder Glucocorticoidrezeptor (GR) (McEwen et al., 1968). Der MR, der im Hippocampus und in der Amygdala in höchster Konzentration nachweisbar ist, ist somit auch bei niedrigen Cortisolkonzentrationen gebunden, während der GR nur bei höheren Konzentrationen wie im circadianen Rhythmus bei morgendlichem Erwachen oder in Stresssituationen aktiviert wird (De Kloet und Reul, 1987). Der GR kommt hauptsächlich in Hippocampus, Hypothalamus und Hypophyse vor und dominiert in seiner Wirkung den MR. Eine Störung in der Verteilung der Rezeptortypen bewirkt eine Verschiebung des Setpoints der LHPA-Achse (De Kloet und Derjick, 2004; Peters et al., 2007).

Eine solche Verschiebung wird als gemeinsamer Ansatz für depressive Symptomatik bei typischem und atypischem Subtyp der depressiven Störung diskutiert (Holsboer, 2000).

1.3. Die Untergruppierung in Typische/Atypische Depression

1.3.1. Diagnose

Die Atypische Depression wurde als Subtyp der Major Depression zuerst 1959 von West und Dally beschrieben (West und Dally, 1959), als bei einer klinischen Subgruppe, die schlechter auf trizyklische Antidepressiva und besser auf Monoaminoxidasehemmer ansprach, verändertes Schlafverhalten und besondere psychische Symptome gefunden wurden. Darauf aufbauend wurde 1969 erstmalig eine Definition der Atypischen Depression formuliert, in der Hypersomnie, Hyperphagie und Gewichtszunahme als diagnostische Kriterien eingeführt wurden (Klein und Davis, 1969; Seemüller et al., 2006).

Als eigene Krankheitsentität wurde die Atypische Depression 1994 mit folgenden diagnostischen Kriterien in den DSM IV aufgenommen (American Psychiatric Association, 1994):

- Erhaltene affektive Schwingungsfähigkeit
- Mindestens zwei der folgenden Symptome:
 - Gewichtszunahme oder vermehrter Appetit
 - Hypersomnie
 - Gefühl der bleiernen Leere in Armen und Beinen
 - Andauerndes Muster, sensitiv auf Zurückweisung in Beziehungen zu reagieren, was zu einer Einschränkung im sozialen oder beruflichen Bereich führt.

1.3.2. Epidemiologie

Die Atypische Depression wird bei 26,3%-36,4% der diagnostizierten Depressionen gefunden (Matza et al., 2003; Henkel et al., 2004). In dem National Comorbidity Survey wurde für die Gruppe der Atypisch Depressiven ein erhöhter Frauenanteil gefunden (70,1% im Vergleich zu 59,7% bei Typischer Depression), ein deutlich früheres Erkrankungsalter und eine signifikant erhöhte Rate sexuellen Missbrauchs oder Gewalterfahrungen in der Kindheit gefunden. Zwillingsstudien geben Hinweise für eine genetische Komponente (Kendler et al., 1996).

1.3.3. Pathogenese

Die Pathogenese der Atypischen Depression ist ebenfalls nicht vollständig geklärt.

Es wird allerdings eine im Gegensatz zu der Typischen Form der Major Depression heruntergeregelt LHPA-Achse diskutiert (Gold und Chrousos, 2002; Stewart et al., 2005). Als Ursache kann eine hypothalamische Unterfunktion in den CRH sezernierenden Neuronen vermutet werden (Gold et al., 1995).

Klinische und neurobiologische Beobachtungen zeigen ähnliche Veränderungen bei Atypischer Depression und der so genannten Posttraumatischen Belastungsstörung (Yehuda 2002). Die bisher beobachteten neuroendokrinen Veränderungen ähneln den von Liberzon et al. im Tierversuch beobachteten. Hier wurde nach einem einmaligen

Kontakt mit verschiedenen Stressoren eine Veränderung der Cortisolrezeptoren (MR/GR-Balance) im Hippocampus und eine konsekutive Down-Regulation der LHPA-Achse gezeigt (Liberzon et al., 1999).

Es kann vermutet werden, dass die Atypische Depression, die gehäuft bei traumatisierten Patienten gefunden wird, dazu führt, dass es nach vergangener Stresssituation in der Folge zu einem Vermeidungsverhalten kommt. Die Stressachse wird reaktiv heruntergeregelt (Levitan et al., 1998; Levitan et al., 2002).

1.4. Veränderungen der Glukoseregulation bei Depression

Eine eingeschränkte Glukosetoleranz bei Patienten mit depressiven Störungen wurde bereits in den 40er Jahren beschrieben (Freeman, 1946; Pryce, 1958), wobei diese Befunde nicht konstant reproduziert werden konnten (Herzberg et al., 1968, Adriaanse et al., 2006).

In weiteren Studien konnte eine erhöhte Insulinresistenz bei typisch depressiven Patienten gezeigt werden (Nathan et al., 1981; Winokur et al., 1988, Weber et al., 2000; Weber-Hamann et al., 2002). Unter der Therapie mit Antidepressiva wurden Besserungen der Glukosetoleranz gefunden (Daubresse et al., 1996; Lustmann und Clouse, 2002). Dieses wird als Folge einer gesteigerten Insulinsensitivität interpretiert (Weber-Hamann et al., 2006 a).

Als endokrinologischer Faktor der Glukosetoleranzstörungen wird die Verschiebung der LHPA-Achse diskutiert (Nosadini et al., 1983; Chrousos, 2000; Weber-Hamann et al., 2005).

Durch Belastung der LHPA-Achse werden vom Gehirn ausgehend vielfältige Mechanismen zur Glukoseverteilung gesteuert. Nach Peters et al. wird die Verteilung von Glukose zwischen Gehirn und Peripherie als Glukoseallokation bezeichnet (Peters et al., 2004).

Das Cortisol bewirkt in der Peripherie als starker Insulinantagonist ein reduziertes Ansprechen der insulinabhängigen Membrantransportmoleküle (Dinneen et al., 1993). Eine gesteigerte Cortisolkonzentration inhibiert die Insulinwirkung am peripheren Glukose Transporter (GLUT) 4-Rezeptor und senkt die Dichte des Transportmoleküls. So wird

Energieaufnahme in Muskulatur und Fettgewebe gehemmt (Garvey et al., 1989). Während sich GLUT4 besonders an Fettgewebe und Muskulatur befindet, wird die zerebrale Energieversorgung über die Bluthirnschranke größtenteils über insulinunabhängige GLUT1-Moleküle gesichert. Somit ist bei Hypercortisolämie die Allokation von Glukose zum Gehirn hin gesteigert. Relativer Energiemangel in der Peripherie führt in der Folge zu Gewichtsabnahme, wie sie bei Typischer Depression beobachtet wird (Peters et al., 2000). Im Gegenzug konnte in einer Zwillingsstudie gezeigt werden, dass erniedrigtes Plasmacortisol ein Prädiktor für eine Gewichtszunahme ist (Pritchard et al., 1998). Die LHPA-Achse stellt somit eine mögliche Erklärung für die gehäufte Komorbidität von Depression und Glukosetoleranzstörungen dar (Prestele et al., 2003).

1.5. Das metabolische Syndrom

1.5.1. Definition

Das metabolische Syndrom wurde erstmals 1923 von Kylin als Symptomkomplex von Hypertonus, Hyperglykämie und Hyperurikämie zu einem Syndrom zusammengefasst (Kylin, 1923). 1956 erkannte Vague die androide Fettverteilung als dem Syndrom zugehörig (Vague, 1956), bevor Reaven zuerst den Begriff „Syndrome X“ oder „Insulinresistenzsyndrom“ prägte (Reaven, 1988).

Aktuell wird das metabolische Syndrom gemäß National Cholesterol Education Programm ATPIII nach folgenden Kriterien definiert (Expert Panel..., 2003):

- Abdominelle Fettverteilung, bestimmt durch einen Taillenumfang von über 102 cm bei Männern oder über 88 cm bei Frauen,
- Serumtriglyzeride von über 150 mg/dL,
- High density lipoproteins (HDL) von unter 40 mg/dL bei Männern bzw. < 50 mg/dL bei Frauen,
- Blutdruck von 135/85 mmHg oder mehr,
- Nüchternblutzucker von über 110 mg/dL (oder Vorliegen von Diabetes mellitus Typ 2).

Prothrombotische Störungen, Hyperurikämie und das Überwiegen proinflammatorischer Zytokine werden im Zusammenhang ebenfalls gehäuft beobachtet, werden aktuell allerdings nicht zur Diagnose herangezogen.

Das metabolische Syndrom entwickelt sich durch seine Folgeerkrankungen zu einem der größten Gesundheitsprobleme der westlichen Industrienationen. So zeigte die West of Scotland Coronary Prevention Study bei Patienten, bei denen ein metabolisches Syndrom durch Vorliegen von drei ATP-III-Kriterien diagnostiziert wurde, ein relatives Risiko für eine Koronare Herzkrankheit von 1,76 und für das Neuauftreten eines Diabetes mellitus Typ II innerhalb von 3,5 nach 5 Jahren. Bei Vorliegen von vier oder fünf Diagnosekriterien lag das Risiko bei 3,7 für eine Koronare Herzkrankheit, bei 24,5 für Diabetes mellitus (Sattar et al., 2003).

In der Botnia-Studie konnten erhöhte Risiken für kardiovaskuläre Morbidität (3-fach) und Mortalität (1,8fach) bei Patienten mit metabolischen Syndrom gezeigt werden (Isomaa et al., 2001).

1.5.2. Epidemiologie

In der NHANES III-Studie wurde die Prävalenz des metabolischen Syndroms untersucht. Unter über 8000 untersuchten erwachsenen US-Bürgern erfüllten 24,1% die ATP-III-Kriterien. Die Prävalenz stieg von 7 % im Alter zwischen 20-29 auf über 40% bei über 60-jährigen. In der alterskorrigierten Prävalenz gab es keinen signifikanten Geschlechterunterschied (Ford et al., 2002). Die Nachfolgestudie NHANES 1999-2000 ergab einen Anstieg der Prävalenz auf 27% (Ford et al., 2004). Für Italien wurden niedrigere Werte gefunden (18% bei Frauen, 15% bei Männern, Anstieg der Prävalenz von 3% bei 20-29-jährigen auf 25% bei über 70-jährigen) (Miccoli et al., 2005).

Das metabolische Syndrom mit seinen Folgeerkrankungen führte 2006 zu über 25% der jährlichen Todesfälle in Deutschland (Tab.1):

Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen ¹ 2006			
Pos.Nr.	Todesursache	Gestorbene insgesamt	
		Anzahl	Anteil in %
1	Chronische ischämische Herzkrankheit	77 845	9,5
2	Akuter Myokardinfarkt	59 938	7,3
3	Herzinsuffizienz	47 079	5,7
4	Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	40 744	5,0
5	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	28 566	3,5
6	Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	20 709	2,5
7	Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet	19 713	2,4
8	Bösartige Neubildung des Dickdarms	18 475	2,3
9	Hypertensive Herzkrankheit	17 619	2,1
10	Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Mamma)	16 553	2,1

¹ Ohne Totgeborene und ohne gerichtliche Todeserklärungen.

Tabelle 1: Todesursachen in Deutschland 2006 (Statistisches Bundesamt, 2007)

1.5.3. Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Depression

Ein umfassender Zusammenhang zwischen Depression und metabolischem Syndrom wurde auf Basis der NHANESIII Studie hergestellt. Hier fand sich unter depressiven Frauen eine doppelt so hohe Prävalenz des metabolischen Syndroms im Vergleich zur Kontrollgruppe (12,3% vs. 6,3%), für Männer fand sich ein ähnlicher, allerdings nicht signifikanter Trend (Kinder et al., 2004). Die finnische KUPEP-Studie zeigte eine Prävalenz des metabolischen Syndroms bei 41% der an Depression erkrankten Männer und bei 33% der Frauen (Heiskanen et al., 2006).

Petrlova et al. konnten eine signifikante Erhöhung des Erkrankungsrisikos an Depression bei vorliegendem metabolischem Syndrom zeigen (Petrlova et al., 2004). Bei einem bereits bestehenden Diabetes mellitus Typ 2 ist das Risiko, an einer Depression zu erkranken, verdoppelt (Anderson et al., 2001).

1.5.4. Rolle der Insulinresistenz

Das heute als Insulinresistenz bekannte Phänomen wurde erstmals 1936 von Himsworth beschrieben. Himsworth differenzierte Diabetiker in Subgruppen, bei denen Insulin eine direkte Unterdrückung einer Hyperglykämie induziert oder keine beziehungsweise geringen Einfluss hat (Himsworth, 1936). In der Folge wurde deutlich, dass bei der heute so genannten Insulinresistenz meist keine Resistenz im klassischen Sinne mit Bildung von Antikörpern gegen körpereigenes Insulin gemeint ist, sondern eine verminderte Wirkung von Insulin am Rezeptor beobachtet wurde. Die genaue Pathophysiologie dieses Mechanismus ist ungeklärt. Da der Begriff der Insulinresistenz in dieser Bedeutung gebräuchlich ist, wird er dennoch in dieser Arbeit angewendet.

Folge der Insulinresistenz ist eine eingeschränkte Glukosetoleranz und eine konsekutive Erhöhung der Insulinsekretion (Warram et al., 1990). Störungen der Glukosetoleranz sind zentrales Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 (Eriksson et al., 1989).

Die zentrale Rolle der Insulinresistenz beim metabolischen Syndrom wurde nach Reaven (Reaven, 1988) vielfach beschrieben und wird in den Definitionen der WHO und ATPIII deutlich.

1.5.5. Insulinresistenz und Major Depression

Bei depressiven Patienten wird wie auch bei Patienten mit diagnostizierter Insulinresistenz ein Hypercortisolismus und eine Erhöhung des viszeralen Fettdepots gefunden (Kahl et al., 2005; Weber-Hamann et al., 2006 b). Darüber hinaus besteht in beiden Kollektiven eine erhöhte Konzentration an den proinflammatorischen Zytokinen Tumornecrosis-Factor- α (TNF- α) und Interleukin 6 (IL-6), für die eine pathogenetische Rolle bei der Entstehung beider Krankheiten diskutiert wird (Hotamisligil et al., 1995; Schiepers et al., 2005; Ritchie und Connell, 2006).

Die schwächere Insulinwirkung wird durch eine Verminderung der Insulinrezeptor-Dichte verstärkt (Koltermann et al., 1979).

Timonen et al. konnten zeigen, dass der Schweregrad der Depression mit der Ausprägung der Insulinresistenz korreliert (Timonen et al., 2004).

1.6. Glukoseallokation in der „selfish-brain“-Theorie

In der von Peters et al. postulierten „selfish brain“-Hypothese lassen sich die endokrinologischen Veränderungen bei Patienten mit Major Depression mit den Veränderungen, wie sie bei Patienten mit metabolischem Syndrom gefunden werden, vereinen.

Grundlegend für diese Hypothese ist, dass der Energiebedarf des Gehirns als wichtigste Steuerinstanz der Energiehomöostase des Körpers angenommen werden kann (Peters et al., 2004).

Die Glukoseallokation ist wesentlicher Steuerungsmechanismus der cerebralen Energiehomöostase, über 95% des Energiebedarfes im Gehirn wird durch Glukose gedeckt (Clark und Sokoloff, 1998).

Das Gehirn verfügt über zwei Steuerungsebenen, um auf vermindertes Glukoseangebot zu reagieren. Da das innerhalb der Blut-Hirn-Schranke nur in Astrozyten gespeicherte Glykogen die cerebrale Energieversorgung nur für einen kurzen Zeitraum decken kann, führen schon kurze zentrale Hypoglykämien zu Funktionsstörungen und zur Beeinträchtigung neurokognitiver Funktionen (Strachan et al., 2001; Evans et al., 2000). Um diesen Energiemangel kurzfristig ausgleichen zu können, verfügt das Gehirn über einen endogenen Mechanismus, über den schnell das zentrale Energieangebot auf Kosten der Peripherie gedeckt werden kann. Auf den Mechanismen der endogenen Allokation liegt der Schwerpunkt dieser Arbeit.

Neben der endogenen Allokation steuert das Gehirn die Nahrungsaufnahme und kann durch Erhöhung des Gesamtangebotes an Energie auch seine eigene Versorgung langfristig regulieren.

1.6.1. Regulation der endogenen Allokation

Es konnten Adenosintriphosphat (ATP) -sensitive Kaliumkanäle mit divergierender ATP-Sensitivität nachgewiesen werden (Aguilar-Bryan und Bryan, 1999), die als Sensoren des Gehirn-ATP zu verstehen sind. Die hochaffinen ATP-sensitiven Kaliumkanäle glutamatergen Neuronen steigern die Energiezufuhr des Gehirns (Magistretti et al., 1999), während die niedrigaffinen Kanäle vorwiegend auf Gammaaminobuttersäure

(GABA)ergen Neuronen lokalisiert sind und die glutamatergen Neuronen hemmen. So werden bei niedrigem Gehirn-ATP über die Aktivierung der hochaffinen K^+ -Kanäle vermehrt die glutamatergen Neuronen angesprochen. Diese stimulieren über verschiedene Glutamatrezeptoren das LHPA-System (Yousef et al., 1994; Molina und Abumrad 2001). Die konsekutiv gesteigerte Cortisolsekretion begrenzt die Insulinwirkung am GLUT 4 Rezeptor und damit die Energieaufnahme in Muskulatur und Fettgewebe, so dass relativ mehr Glukose für den Transport über die insulinabhängigen GLUT 1 zur Verfügung steht. Über diesen Allokationsprozess kann die Energiebilanz schnell gesteuert werden.

Die Plasmacortisolkonzentration ist ein wesentlicher Parameter für die Aktivität des Allokationsprozesses. Daneben wird durch Aktivierung der LHPA-Achse auch das sympathische Nervensystem aktiviert, so dass auch Noradrenalin ein Marker der LHPA-Aktivität ist.

Eine Allokation in die Peripherie wird besonders durch die Insulinkonzentration angezeigt. Als Marker der Insulinproduktion kann die C-Peptid-konzentration gesehen werden. Das C-Peptid entsteht äquimolar zu Insulin als Spaltprodukt in der pankreatischen Insulinaktivierung und ermöglicht, da während des in der vorliegenden Studie angewandten Versuchsaufbaus exogen Insulin infundiert wurde, eine Beurteilung der endogenen Insulinsekretion.

Ein weiterer, langsamerer Bestandteil des Allokationsprozesses ist die Modulation der Bluthirnschranke, für die VEGF als Modulator diskutiert wird.

1.6.2. Steuerung durch Nahrungsaufnahme

Neben diesem schnellen Weg kann das Energieangebot des Gehirns auch über das Appetitzentrum und daraus resultierender Steigerung des gesamten Energieangebotes gesteigert werden. Das bei zentralem ATP-Mangel vermehrt freigesetzte Glutamat ist ein direkter Stimulus des Appetitzentrums im lateralen Hypothalamus (Stanley et al., 1993). Dieses Zentrum wird auch durch Aktivierung im ventromedialen Hypothalamus aktiviert. Abbildung 2 gibt einen Überblick über diese Regulationsmechanismen.

Weitere Steuerungsmöglichkeiten der Nahrungsaufnahme wurden in dieser Studie nicht erfasst, so dass hier nicht näher darauf eingegangen wird.

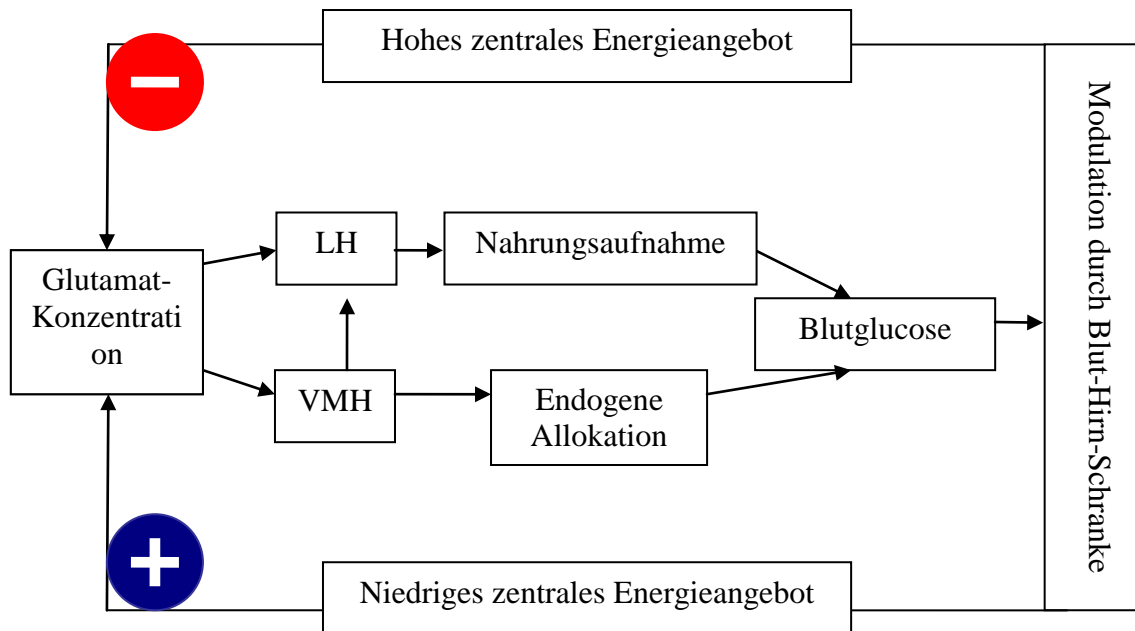


Abbildung 2: Regulation des zentralen Energieangebotes in lateralem Hypothalamus (LH) und Ventromedialem Hypothalamus (VMH) durch endogene Allokation und Nahrungsaufnahme

1.7. Zielsetzung und Hypothesen

Veränderungen der Glukosetoleranz werden sowohl bei metabolischem Syndrom als auch bei depressiven Störungen beobachtet. Dabei sind die Veränderungen der Glukosetoleranz von zentraler Bedeutung für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms und seiner Folgeerkrankungen, für die eine erhöhte Prävalenz bei Depression bekannt ist.

In dieser Studie wird erstmals der Goldstandard der Glukosetoleranzmessung, der hyperinsulinämische Glukose-Clamp, bei Patienten mit Major Depression eingesetzt. Gleichzeitig werden Parameter für metabolische und endokrinologische Veränderungen erhoben, die der „selfish brain“-Theorie folgend Aufschlüsse über die Regulation der Glukoseallokation geben können.

In dieser Arbeit wird auch erstmals differenziert auf die Subtypen der Typischen und Atypischen Depression und ihre unterschiedlichen metabolischen Auswirkungen eingegangen. Es gibt bisher keine Messung der Glukosetoleranz bei Atypischer Depression.

Zentrale Hypothesen dieser Studie sind:

- Patienten mit Major Depression zeigen im gestuften hyperinsulinämischen Glukose-Clamp eine eingeschränkte

Glukosetoleranz. Diese wird als Anzeichen einer verstärkten Allokation gewertet.

- Atypische Depression führt im Vergleich zur Typischen Depression zu einer verbesserten Glukosetoleranz. Die Glukoseallokation zum Gehirn ist geringer.

2. Material und Methoden

Es handelt sich um eine klinische Studie, die durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität zu Lübeck positiv begutachtet wurde (s. Anlage). Die Studie wurde zwischen Oktober 2004 und August 2006 durchgeführt.

2.1. Probanden

Es wurden 19 Patienten mit Typischer Depression (12 Frauen, 7 Männer, Durchschnittsalter $34,3 \pm 6,4$ Jahre, Body mass index (BMI) $22,9 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$) und 7 Patienten mit Atypischer Depression (5 Frauen, 2 Männer, Durchschnittsalter $33,9 \pm 10,9$ Jahre, BMI $30,7 \pm 7,5 \text{ kg/m}^2$) untersucht. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens 7 Tage frei von antidepressiven Medikamenten (bei Therapie mit Fluoxetin seit 21 Tagen).

Ausschlusskriterien für die Patienten waren zuerst die Unvertretbarkeit einer benötigten Therapiepause bei Suizidalität oder anderen klinischen Krisen. Daneben waren allgemeine Ausschlusskriterien folgende metabolisch relevante Erkrankungen: Schilddrüsenerkrankungen, maligne Erkrankungen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Niereninsuffizienz, deutliche Intelligenzminderung ($\text{IQ} < 80$), Komorbidität mit Schizophrenie, Abhängigkeit von Alkohol, Benzodiazepinen oder illegalen Drogen, Untergewicht ($\text{BMI} < 18 \text{ kg/m}^2$), Adipositas ($\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$) und Diabetes mellitus.

Studienabbruch erfolgte bei Rücknahme der Einverständniserklärung und Protokollverstößen wie beispielsweise nicht mit dem Studiendesign zu vereinbarenden Medikamenten.

2.2. Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus 16 gesunden Frauen und 14 gesunden Männern (Durchschnittsalter $27,6 \pm 6,4$ Jahre, BMI $23,1 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$). Im standardisierten psychiatrischen Interview gab es bei ihnen sowie anamnestisch auch bei Angehörigen 1. Grades keinen Anhalt für eine psychiatrische Erkrankung.

Die Ausschluss- und Abbruchkriterien entsprachen denen der Patientengruppe.

2.3. Psychometrie

Die Diagnose der Depression und die Erfassung der psychiatrischen Komorbidität erfolgte unter Zuhilfenahme der deutschen Version des SKID I/II für DSM-IV (Wittchen et al., 1997a). Hierbei handelt es sich um ein strukturiertes klinisches Interview, welches reliabel psychische Störungen im Längs- und Querschnitt erfasst (Wittchen et al., 1997).

Die Intensität der Depression wurde bei allen Probanden vor Versuchsbeginn mittels der deutschen Version der Beck'schen Depressionsskala ermittelt (Beck und Steer, 1987, Hautzinger et al., 1994). Hier werden 21 Symptome der Major Depression abgefragt und in vier Intensitätsstufen bewertet. Bei 63 möglichen Punkten gelten Werte unter 11 als unauffällig, Werte über 18 sprechen für eine klinisch relevante Depression.

Die Durchführung des Interviews erfolgte nach supervidiertem Training.

2.4. Der gestufte hyperinsulinämische Glukose-Clamp

Die Glukosetoleranz wurde anhand der 1979 von De Fronzo beschriebenen standardisierten Clamp-Technik untersucht (De Fronzo et al., 1979). In diesem Versuchsaufbau, der detailliert im folgenden Absatz erläutert wird, werden Probanden durch konstante Insulininfusionen hyperinsulinämisch eingestellt. Durch begleitende Glukoseinfusionen können dann die gewünschten Blutzuckerwerte eingestellt werden. Diese Verfahren wurde entwickelt, um körpereigene Gegenregulation bei standardisierten Glukosekonzentrationen ermitteln zu können. Diese Technik wurde durch die von Mitrakou beschriebene Stufung verschiedener Glukosekonzentrationen variiert (Mitrakou et al., 1991), so dass in einem Versuch der Glukosebedarf der Probanden bei Hyper-, Eu-, und Hypoglykämie als Glukoseverschwinderate erfasst werden konnte. Die Stufung des Glukose-Clamps anstelle der von De Fronzo beschriebenen konstant euglykämischen oder hypoglykämischen Clamps wurde gewählt, da somit ein Modell näher am physiologischen Verlauf des Glukosestoffwechsels konstruiert wurde und metabolische Reaktionen auf verschiedene Blutzuckerkonzentrationen untersucht werden konnten. Dieses wurde nicht auf mehrere Versuchstage aufgeteilt, da hierfür den Patienten eine angesichts ihrer Erkrankung unzumutbare zeitliche Verzögerung in der medikamentösen Behandlung entstanden wäre.

Der Glukose-Clamp ist der Goldstandard der Glukosetoleranzmessung (Ferannini und Mari, 1998; Rhabasa-Lhoret und Laville, 2001). Die hier gemessenen Glukoseverschwinderaten sind als Parameter für den gesamten Glukosemetabolismus geeignet (Beysen et al., 2007).

2.4.1. Versuchsaufbau

Die Probanden wurden am Versuchstag um 8.00 nüchtern in das psychophysiologische Labor gebeten, wo eine ausführliche Aufklärung über den Versuchsablauf und Risiken stattfand. Anschließend wurden die Grunddaten Größe, Gewicht und Bauchumfang gemessen, durch Fragebögen Nikotin- und Alkoholkonsum sowie körperliche Aktivität erfasst und ein Basislabor zur Bestimmung von Triglyceriden, Cholesterin, HDL und Low density lipoproteins (LDL) abgenommen.

In einem schallgeschützten Raum lagen die Probanden in Oberkörperhochlagerung (30-60°) in einem Bett. Der Raum wurde über eine Videokamera überwacht, so dass äußere Einflüsse minimiert waren. Nur zur Kontrolle von Blutdruck und Puls betraten die Versuchsleiter den Raum.

In der Ellenbeuge des dominanten Armes wurde eine Braunüle fixiert, über die 20%-ige Glucoselösung und $1,5 \text{ mU min}^{-1} \text{ kg KG}^{-1}$ Insulin (Insuman Rapid, Aventis, Frankfurt) infundiert wurden. Über eine weitere Braunüle in der kontralateralen Hand wurde Blut zur Bestimmung des Blutzuckers und der Hormone abgenommen. Die Hand wurde während der Blutentnahmen durch ein Wärmekissen bei etwa 50°C erwärmt um so arterialisiertes Blut zu gewinnen. Zur Prävention einer insulininduzierten Hypokaliämie und möglicher Thrombenbildung im Entnahmesystem wurde über dieses System kontinuierlich Ringerlösung infundiert.

An beide Zugänge wurden druckstabile Verlängerungen angeschlossen, über die im Nebenraum sowohl die Entnahmen als auch die Infusionen durchgeführt wurden, so dass der Proband keine Informationen über den aktuellen Blutzucker und die Höhe der Infusionsrate haben konnte.

Es wurde dem Patienten nach Abnahme des Basislabors und einer 30-minütigen Baseline-Phase ab 9.00 Uhr konstant $1,5 \text{ mU min}^{-1} \text{ kg KG}^{-1}$ Insulin infundiert. Die Einstellung des Blutzuckers erfolgte ausschließlich durch Regulation der Glukosezufuhr.

Während des gesamten Versuchs von 4,5 Stunden wurde in 5minütigem Abstand die Glukosekonzentration bestimmt (Beckmann Glucose Analyzer, München) und die Glukoseinfusionsrate angepasst.

Für je 30 min wurden Blutzuckerplateaus von 160 mg dl^{-1} , 123 mg dl^{-1} , 87 mg dl^{-1} und 50 mg dl^{-1} ($8,88 \text{ mmol l}^{-1}$, $6,83 \text{ mmol l}^{-1}$, $4,83 \text{ mmol l}^{-1}$ und $2,78 \text{ mmol l}^{-1}$) angesteuert, also eine hyperglykämie Phase gefolgt von einer hohen und einer niedrigen euglykämien Phase vor einer Hypoglykämie. Zwischen den Plateaus lagen ebenfalls 30 min.

Im Abstand von 15 Minuten wurden Proben zur Bestimmung von Insulin, C-Peptid und VEGF abgenommen, alle 30 Minuten wurden ACTH und NoradrenalinKonzentration bestimmt.

Nach Beendigung der Hypoglykämie wurde die Insulininfusion gestoppt, die Probanden erhielten neben einem Frühstück individuell Glucoseinfusionen und wurden nach mindestens 2stündiger Überwachung entlassen.

2.5. Proben

Die Blutproben wurden direkt nach Entnahme zentrifugiert und die Serumproben abpipetiert. Die Proben wurden bei -80° C bis zur Auswertung gelagert.

Durch ein Immunoassay (IMMULITE 1000, DPC, Nauheim, Deutschland) wurden Insulin (inter-assay coefficient of variation (CV) $<8.0\%$; intra-assay CV $<6.4\%$), C-Peptid (inter-assay CV $<14.4\%$, intra-assay $<10.3\%$),%) und ACTH (inter-assay CV $<9.4\%$, intra-assay CV $<9.6\%$) bestimmt.

VEGF wurde im ELISA (Quantikine, R&D Systems, Wiesbaden, Deutschland) gemessen (inter-assay CV $<8.8\%$, intra-assay CV $<6.7\%$).

Zur Bestimmung von Noradrenalin wurde eine Hochleistungsflüssigkeitschromatographie durchgeführt (inter-assay CV $<6.1\%$, intra-assay CV <5.8).

2.6. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (Version 13.0, deutsche Version).

Die Gruppen wurden mittels Varianzanalysen (ANOVA) für wiederholte Messungen einschließlich der Faktoren Gruppenzugehörigkeit (Kontrollgruppe/Typische Depression/Atypische Depression) und Zeit (Zeitpunkt des Clamps) verglichen.

Es wurden Post hoc Analysen durchgeführt.

Ein p-Wert $<0,05$ zweizeitig wurde als signifikant betrachtet. Alle Werte sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten und Vergleichsgruppe

In Tabelle zwei sind die vor Versuchsbeginn erhobenen Basisdaten aller Versuchsteilnehmer aufgeführt. Darüber hinaus wurden endokrinologisch und metabolisch relevante Parameter erhoben und in der ANOVA verglichen.

	Kontroll- gruppe (n = 30) (A)	Typische MD (n = 19) (B)	Atypische MD (n = 7) (C)	ANOVA
Alter (Jahre)	27.6 ± 6.4	34.3 ± 10.9	33.7 ± 11.0	F=4.0; p=0.024; B vs. A: p=0.11
Größe (m)	1.76 ± 0.11	1.72 ± 0.09	1.75 ± 0.10	n.s.
Gewicht (kg)	72.1 ± 13.5	68.7 ± 16.9	93.8 ± 23.4	F=6.6; p=0.03; A vs. C: p=0.02; B vs. C: p=0.01
BMI (kg/m²)	23.1 ± 2.4	23.0 ± 4.2	30.7 ± 7.5	F=11.6; p<0.001; A vs. C: p<0.001; B vs. C: p<0.001
Bauchumfang (cm)	82.7 ± 13.4	80.7 ± 14.5	103.7 ± 24.5	F=6.0; p=0.005; A vs. C: p=0.003; B vs. C: p<0.002
Systolischer Blutdruck (mm Hg)	120 ± 9	127 ± 14	126 ± 15	n.s.
Diastolischer Blutdruck (mm Hg)	77 ± 7	79 ± 6	80 ± 10	n.s.
HDL (mg/dl)	58 ± 10	58 ± 13	51 ± 16	n.s.
Triglyzeride (mg/dl)	78 ± 45	101 ± 53	123 ± 72	n.s.
Körperliche Aktivität (Punkte)	4.6 ± 1.2	3.4 ± 1.4	2.9 ± 1.2	F=5.8; p=0.010; A vs. C: p=0.005
Alkoholkonsum (Drinks/Woche)	2.8 ± 2.8	2.6 ± 4.7	0.4 ± 0.8	n.s.
Nikotinkonsum (Pack Years)	2.5 ± 5.0	7.3 ± 12.7	11.6 ± 11.7	n.s.
Beck Depression Skala	2 ± 2	27 ± 12	28 ± 11	F=17.9; p<0.001; A vs. C: p<0.001; A vs. B: p<0.001

Tabelle 2: Grunddaten und endokrine Parameter als Mittelwert ± Standardfehler und signifikante p-Werte (n.s. = nicht signifikant)

3.2. Glukoseverschwinderaten

Bei Patienten mit Typischer Depression war die Glukoseverschwinderate vermindert (durchschnittlich 3.17 ± 0.79 mmol/h/kg) gegenüber der Kontrollgruppe (3.92 ± 0.97 mmol/h/kg). Bei der Gruppe der Atypisch Depressiven war die Glukoseverschwinderate deutlicher erniedrigt ($2,74 \pm 0.69$ mmol/h/kg)

In einer ANOVA zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen während der hyperglykämien (df=2, F= 3.2 p=0.048) und den beiden euglykämien Phasen (Plateau 6.83 mmol/l: df=2, F= 5.6, p=0.006. Plateau 4.83 mmol/l: df=2, F=7.9, p=0.001). In der abschließenden Hypoglykämie wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden.

Die post-hoc Analyse bestätigte für die Gruppe der Atypisch Depressiven eine im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigere Glukoseverschwinderate (p= 0.027). In der Euglykämie wurden für beide Subtypen der Depression signifikant niedrigere Glukoseverschwinderaten beobachtet (Plateau 6.83 mmol/l: Typische MD vs. Kontrollgruppe p=0.004, Atypische MD vs. Kontrollgruppe p=0.03. Plateau 4.83 mmol/l: Typische MDD vs. p=0.001, Atypische MD vs. Kontrollgruppe p=0.005). In der Hypoglykämie wurden tendenziell, allerdings nicht signifikante, niedrigere Glukosemengen verbraucht.

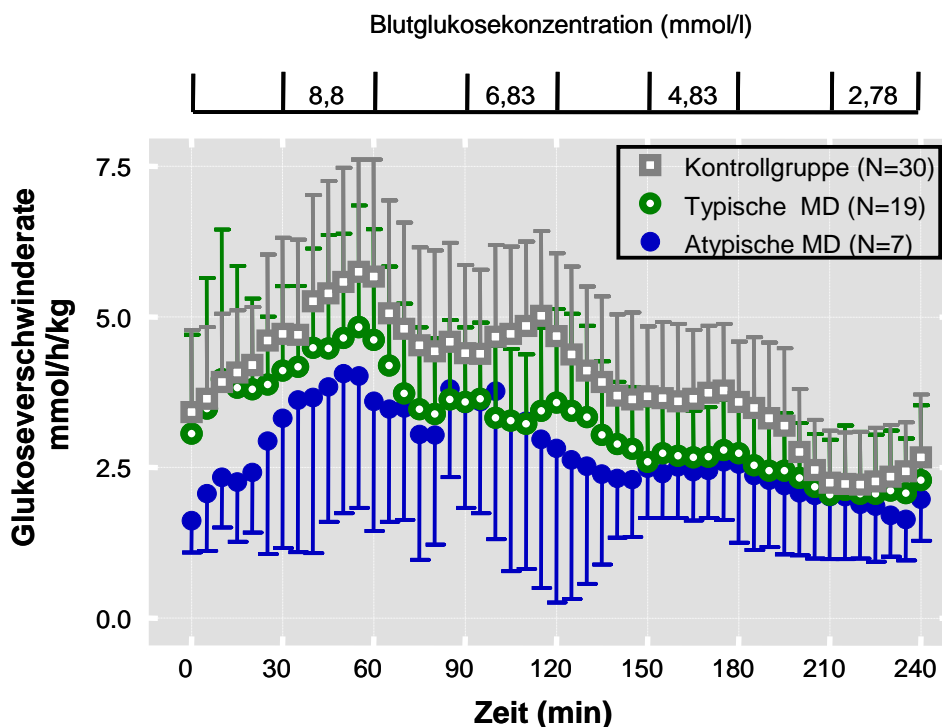


Abbildung 3: Glukoseverschwinderaten nach Gruppe

3.3. C-Peptid

Während des gesamten Versuchsablaufes war die C-Peptid-Konzentration in der Gruppe der Atypisch Depressiven höher als in den Kontrollgruppe und der Gruppe der Typisch Depressiven (4.7 ± 1.2 vs. 3.5 ± 1.4 und 3.7 ± 1.2 ng/ml; Gruppendifferenz $df=2$, $F=2.99$, $p=0.059$, ANOVA für wiederholte Messungen).

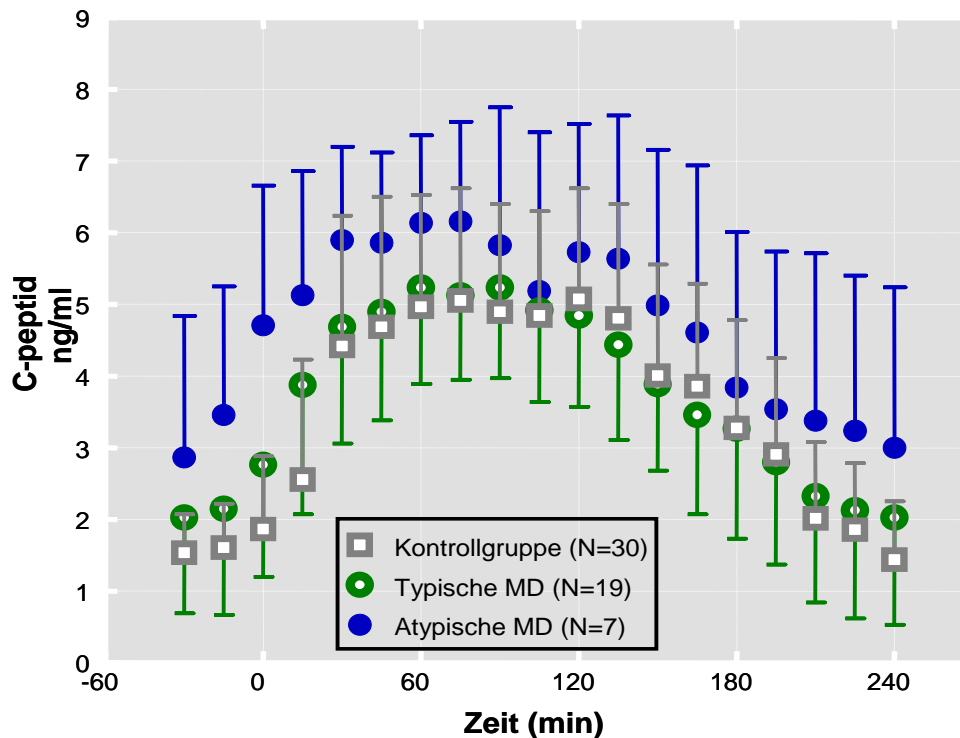


Abbildung 3: C-Peptid nach Gruppe und Zeit

3.4. Insulin

Bei einer konstanten Insulininfusionsrate von $1,5 \text{ mU min}^{-1} \text{ kg KG}^{-1}$ waren die Insulinwerte in der Gruppe der Atypisch Depressiven um 29% höher als in der Gruppe der Typisch Depressiven und in der Kontrollgruppe (184 ± 76 vs. 142 ± 61 und 142 ± 70 $\mu\text{U/ml}$; $df=2$, $F=2.7$, $p=0.078$; ANOVA für wiederholte Messungen).

Signifikant erhöhte Werte wurden während des zweiten euglykämischen Plateaus (234 ± 76 vs. 168 ± 67 und 182 ± 52 $\mu\text{U/ml}$; one-way ANOVA: $df=2$, $F=3.1$, $p=0.053$; post hoc Analyse: Atypische MD vs. Kontrollgruppe $p=0.044$; Atypische MD vs. Typische MD $p=0.016$) und während der Hypoglykämie gemessen (224 ± 81 vs. 164 ± 52 und 144 ± 50

$\mu\text{U/ml}$; one-way ANOVA: $df=2$, $F=9.9$, $p=0.005$; post hoc Analyse: Atypische MD vs. Kontrollgruppe $p=0.001$; Atypische MD vs. Typische MD $p=0.017$).

3.5. ACTH

Die ACTH-Konzentrationen waren während des gesamten Versuches in allen Gruppen ähnlich (Typische MD 15.4 ± 2.4 , Atypische MD, 17.6 ± 2.8 , Kontrollgruppe 18.7 ± 4.0 pg/ml , post hoc Analyse: Atypische MD vs. Kontrollgruppe $p=0.031$; Atypische MD vs. Typische MD $p=0.003$). Die ANOVA zeigt signifikante Unterschiede lediglich während des ersten euglykämischen Niveaus nach 90 min ($df=2$, $F=5$, $p=0.011$, post hoc Analyse Atypische MD vs. Typische MD $p=0.003$; Atypische MD vs. Kontrollgruppe $p=0.031$) und am Ende der Hypoglykämie. Hier lagen die Werte der Kontrollgruppe über denen beider depressiven Gruppen (27.8 ± 21.5 vs. 17.3 ± 9.2 und 17.6 ± 3.7 pg/ml ; one-way ANOVA: $df=2$, $F=2.7$, $p=0.078$; post hoc Analyse: Typische MD vs. Kontrollgruppe $p=0.038$).

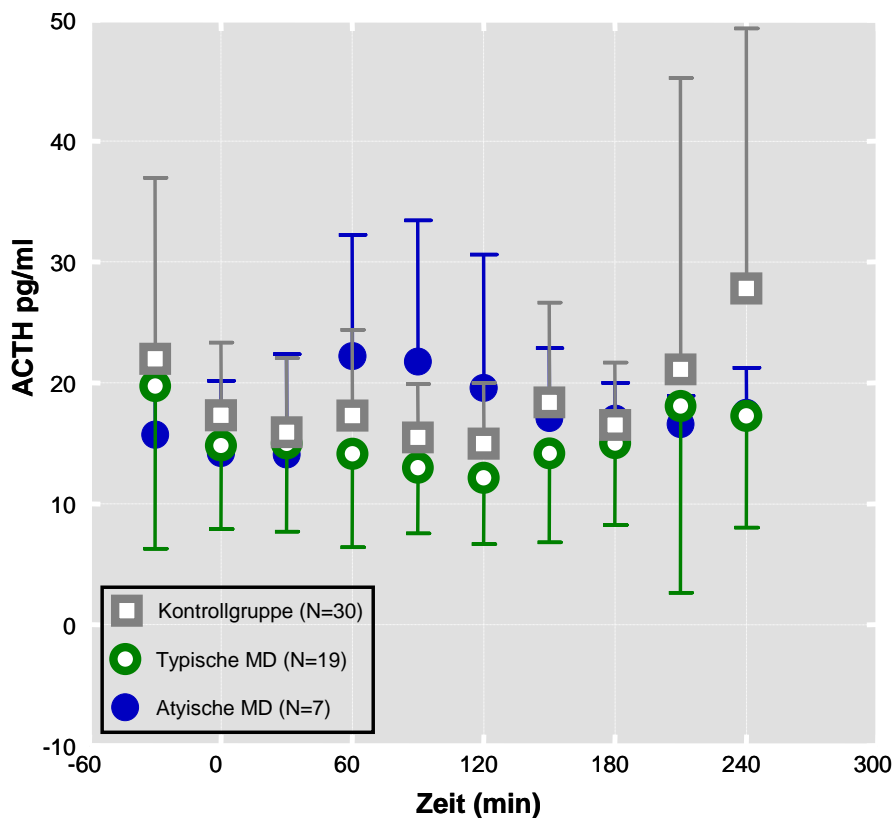


Abbildung 4: ACTH nach Gruppe und Zeit

3.6. Noradrenalin

Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Noradrenalin-Konzentrationen, jedoch zeigten Patienten mit Atypischer Depression in der Baseline-Phase tendenziell niedrigere Werte.

3.7. VEGF

In der Gruppe der typisch Depressiven zeigte sich über den gesamten Versuch eine 30% erhöhte VEGF-Konzentration (67.1 ± 9.0 pg/ml) im Vergleich zur Atypischen Depression (42.3 ± 5.7 pg/ml) und zur Kontrollgruppe (43.2 ± 2.5 pg/ml).

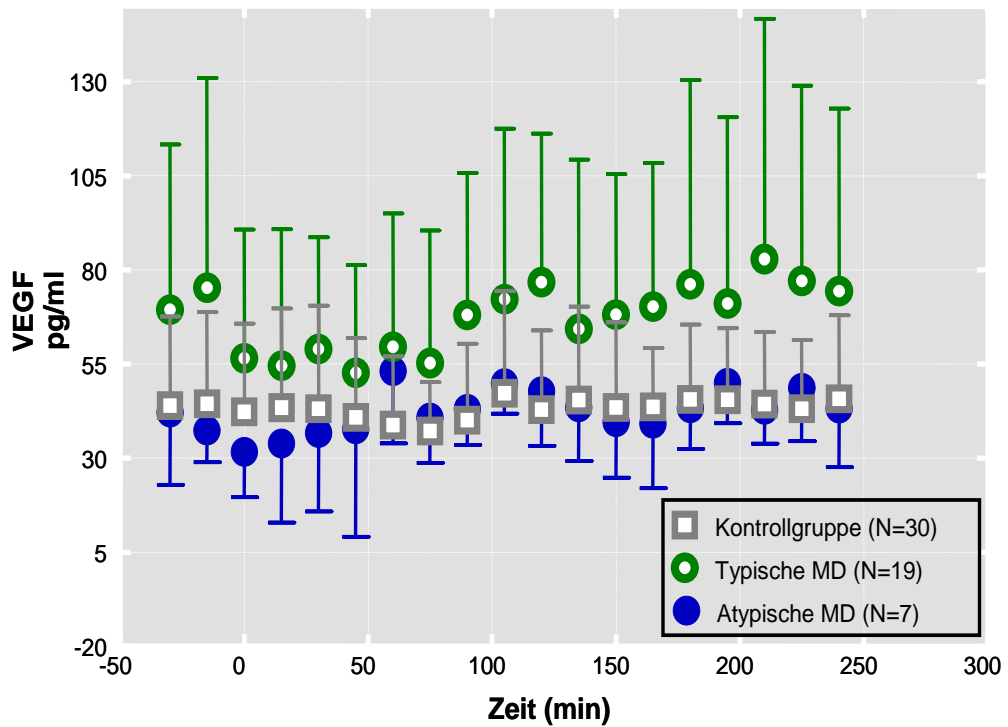


Abbildung 5: VEGF nach Gruppe und Zeit

4. Diskussion

4.1. Glukosetoleranz bei Typischer Depression

4.1.1. Vergleich mit Vorstudien

Die Daten bestätigen auch unter Verwendung der gegenwärtig als „Goldstandard der Glukosetoleranzmessung“ bezeichneten Glukose-Clamp-Technik die Ergebnisse der Studien von Winokur et al., Weber et al., und Weber-Hamann et al.. Reduzierte Glukoseverschwinderaten in der Hyper- und Euglykämie weisen auf einen veränderten Glukosestoffwechsel bei Depression hin.

Bei den bisherigen Studien wurde in der Interpretation davon ausgegangen, dass der Gehirnstoffwechsel und damit der Glukosebedarf konstant sei, im Ruhezustand verbraucht das Gehirn etwa 50 % des gesamten Glukoseumsatzes (Kim et al., 2007). Allerdings ist eine Abweichung des cerebralen Metabolismus bei psychischen Erkrankungen vielfach in der semiquantitativen Bildgebung beschrieben (Sakai et al., 2006; Oquendo et al., 2005). Patienten mit Typischer Depression zeigen im Positronen-Emissions-Tomogramm eine relativ verstärkte Aktivität unter anderem in den Basalganglien, dem Limbischen System und dem Thalamus (Milak et al., 2005). Darüber hinaus fand sich ein erniedrigter Glukoseumsatz im Temporallappen (Brody et al., 2001). Die Korrelationen mit einem insgesamt erniedrigten zerebralen Glukosestoffwechsel sind ungeklärt (Baxter et al., 1985).

So kann der erniedrigte Glukoseumsatz sowohl als Zeichen eines erniedrigten Glukoseumsatzes in der Peripherie als auch eines reduzierten cerebralen Stoffwechsels gedeutet werden. Allerdings sind Zusammenhänge von erniedrigtem cerebralen und peripheren Glukosemetabolismus bekannt (Boyle et al., 1994).

4.1.2. Typische Depression und Glukoseallokation

In beiden Kollektiven depressiver Patienten sind die Glukoseverschwinderaten vermindert, was als Zeichen eines reduzierten Glukoseumsatzes zu verstehen ist.

Diese Ergebnisse können als Bestätigung der aus der „selfish-brain“-Theorie abgeleiteten Hypothesen verstanden werden, da durch Hyperresponsivität der LHPA-Achse und Hypercortisolämie bei Patienten mit Typischer Depression eine gesteigerte

Allokation von Glukose zum Gehirn hin erfolgt. Dieses bewirkt in der Peripherie eine relative Insulinresistenz.

Eine signifikante Erhöhung der VEGF-Konzentration fand sich nur in der Gruppe der Typisch Depressiven, bei Patienten mit Atypischer Depression ist kein Unterschied zur Vergleichsgruppe zu sehen.

VEGF ist ein hypothalamo-hypophysär gebildetes Hormon, das bei Hypoglykämie vermehrt gebildet wird (Ferrara und Henzel, 1989). Es erhöht die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke für Glucose (Dantz et al., 2002) und kann somit als neuroprotektiver Faktor gesehen werden, der die Glukoseversorgung des Gehirns unterstützt. Eine erhöhte VEGF-Konzentration bei Patienten mit Major Depression ist bekannt (Iga et al., 2007).

4.2. Glukosetoleranz bei Atypischer Depression

Im Gegensatz zur Arbeitshypothese konnten keine gesteigerten Glukoseverschwinderaten bei Patienten mit Atypischer Depression gefunden werden, der Glukosebedarf war im hyper- und euglykämien Bereich signifikant niedriger als im Vergleichskollektiv und tendenziell niedriger als bei der Typischen Depression. Es gibt vielfältige Diskussionsansätze, die aus diesen Ergebnissen Rückschlüsse auf die Glukoseregulation bei Atypischer Depression erlauben.

4.2.1. Pathogenese der Atypischen Depression

In der Gruppe der Atypisch Depressiven fanden sich tendenziell niedrigere Noradrenalin-Werte in der Baseline-Phase und erhöhte C-Peptid-Konzentration. Da der Sympathikus die Freisetzung von Insulin in den pankreatischen β -Zellen inhibiert (Dunning et al., 1988) sind diese als Hinweis auf eine weniger ausgeprägte Aktivierung der Stressachse zu verstehen. Somit wird die These von Gold und Chrousos gestützt, nachdem ein suprathypophysärer CRH-Mangel bei Atypischer Depression vorliegt (Gold und Chrousos, 2002).

4.2.2. Glukoseallokation bei Atypischer Depression

In der Einleitung wurde davon ausgegangen, dass ein erniedrigtes Plasmacortisol bei Atypischer Depression eine schwächer ausgeprägte Insulinresistenz in der Peripherie bedingt. Als Reaktionsbildung wurde, um die Glukoseversorgung des Gehirns zu sichern, von einer gesteigerten Energiezufuhr durch gesteigerte Nahrungsaufnahme ausgegangen, was wiederum die Zunahme an subkutanem Fettgewebe und somit den gesteigerten BMI erklären könnte.

Diese Hypothese konnte durch die Ergebnisse nicht bestätigt werden, der Glukosemetabolismus bei Atypischer Depression scheint, wie im Folgenden ausgeführt wird, komplexer reguliert als angenommen.

4.2.3. Zentrale Mechanismen der Allokation

Bei Atypischer Depression scheint die hormonelle Modulation der Blut-Hirn-Schranke schwächer ausgeprägt zu sein. Im Gegensatz zur Typischen Depression war die VEGF-Konzentration nicht erhöht. Somit fehlt bei Patienten mit Atypischer Depression ein Mechanismus, der die Versorgung des Gehirns mit Glukose unterstützen kann.

Diese These unterstützen Studien, die Hinweise auf einen global reduzierten Gehirnmetabolismus auch bei Patienten mit Atypischer Depression liefern (Baxter et al., 1985; Lange et al., 2006).

In diesem Zusammenhang kann die vermehrte Nahrungsaufnahme als ein gegenregulatorisches Verhalten gesehen werden.

4.2.4. Periphere Mechanismen der Allokation

In hypo- und hyperglykämischen Phasen konnte eine im Vergleich zur Kontrollgruppe und zur Typischen Depression signifikant höhere C-Peptid-Konzentration als Zeichen einer ausgeprägteren Insulinsekretion gezeigt werden. Vergleichbare Ergebnisse fanden auch Winokur et al. in einer Subgruppe aus nicht-melancholisch Depressiven, die der aktuellen Definition der Atypischen Depression ähnelt (Winokur et al., 1988). Dies ist Zeichen einer verstärkten Glukoseaufnahme in die Peripherie und somit eines verminderten relativen Angebotes für das Gehirn. Gleichzeitig ist Hyperinsulinämie mit Gewichtszunahme, wie sie bei Atypischer Depression gefunden wird, assoziiert (Sigal et al., 1997). Besonders das viszerale Fettgewebe wird vermehrt gebildet (Björntorp und Rosmond, 1999).

In der Hypoglykämie ist im Gegensatz zur Kontrollgruppe kein Anstieg der ACTH-Konzentrationen bei Atypischer Depression zu finden. Auch dies ist ein Zeichen für ein schwaches Ansprechen des Allokationssystems.

4.2.5. Insulinresistenz bei Atypischer Depression

Neben den mit dem klinischen Bild einhergehenden Zeichen einer Allokation nach peripher gibt es auch Hinweise für eine vermindertes Ansprechen des vermehrt produzierten Insulins. Die im Versuch ermittelten niedrigen Glukoseverschwinderaten sind ein Zeichen für eine verminderte Insulinwirkung.

Dabei scheint die Rolle der Zytokine von größerer Bedeutung als bei Typischer Depression. So kann die verstärkte Insulinproduktion ein vermehrt Zytokine produzierendes viszerales Fettgewebe bedingen (Björntorp und Rosmond, 1999). Neben IL-6 und TNF- α ist auch das im Fettgewebe produzierte Adiponektin ein möglicher Faktor.

Adiponektin ist ein insulinsensitivierendes Zytokin, das ebenfalls im Fettgewebe produziert wird (Yamanouchi et al., 2002). Bei Patienten mit Adipositas und steigendem BMI werden sinkende Adiponektinkonzentrationen beobachtet, die somit zur steigenden Insulinresistenz beitragen. Die Bedeutung von Adiponektin für den Menschen (im Gegensatz zu TNF- α bei Nagetieren) scheint größer als die anderer Zytokine (Fasshauer et al., 2002; Snijder et al., 2006).

Bei Patienten mit Major Depression ist ein kontrovers zum Krankheitsverlauf niedrige Adiponektinkonzentration bekannt (Leo et al., 2006). Der Adiponektinkonzentration ist dabei unabhängig von dem Plasmacortisol (Weber-Hamann et al., 2007), was als Hinweis auf eine komplexere Regulation als angenommen gesehen werden kann. Als ein vom Fettgewebe, das bei Patienten mit Atypischer Depression vermehrt vorhanden ist, produzierter Faktor und unabhängig vom Plasmacortisol könnte Adiponektin ein wesentliches Element der Glukoseregulation bei Atypischer Depression sein.

4.3. Komorbidität Depression und metabolisches Syndrom

4.3.1. Allgemeines

In beiden Patientenkollektiven fanden wir in der Hyper- und Euglykämie reduzierte Glukoseverschwinderaten, die auf einen reduzierten Glukosemetabolismus sowohl in Gehirn als auch in Muskulatur und Fettgewebe hinweisen können und als Zeichen einer Insulinresistenz zu werten sind (Beysen et al., 2007).

Diese Insulinresistenz wird in der Hypothese des Insulinresistenzsyndroms (Reaven 1988, Wajchenberg et al., 1994) als Ursache des metabolischen Syndroms diskutiert, so dass hier der Schlüssel für die gehäufte Komorbidität von Depression und metabolischem Syndrom liegen könnte.

4.3.2. Dysregulation der LHPA-Achse

Bei metabolischem Syndrom und Major Depression wird eine Dysregulation in der LHPA-Achse gefunden (Kyrou et al., 2006; Pasquali et al., 2006). Diese steht in engem Zusammenhang mit der Umverteilung des körpereigenen Fettdepots. Bei Patienten mit Major Depression konnte eine Zunahme des viszeralen Fettdepots gefunden werden (Thakore et al., 1977), die als Folge des Hypercortisolismus diskutiert wird (Weber-Hamann et al., 2002). Die durch den Hypercortisolismus bedingte Insulinresistenz führt zu einer gesteigerten Insulinsekretion. Die wiederum ist ein wichtiger Faktor bei der Entstehung von viszeralem Fettgewebe (Björntop und Rosmond, 1999).

Abbildung 7 zeigt die vermuteten Zusammenhänge von Depression und Metabolischem Syndrom. Der Schwerpunkt für die Entstehung eines metabolischen Syndroms liegt dabei auf der diabetogenen Wirkung der Insulinresistenz. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine gestörte Glukosetoleranz auf Basis einer depressiven Erkrankung und weisen so auf ein erhöhtes Risiko, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln, hin.

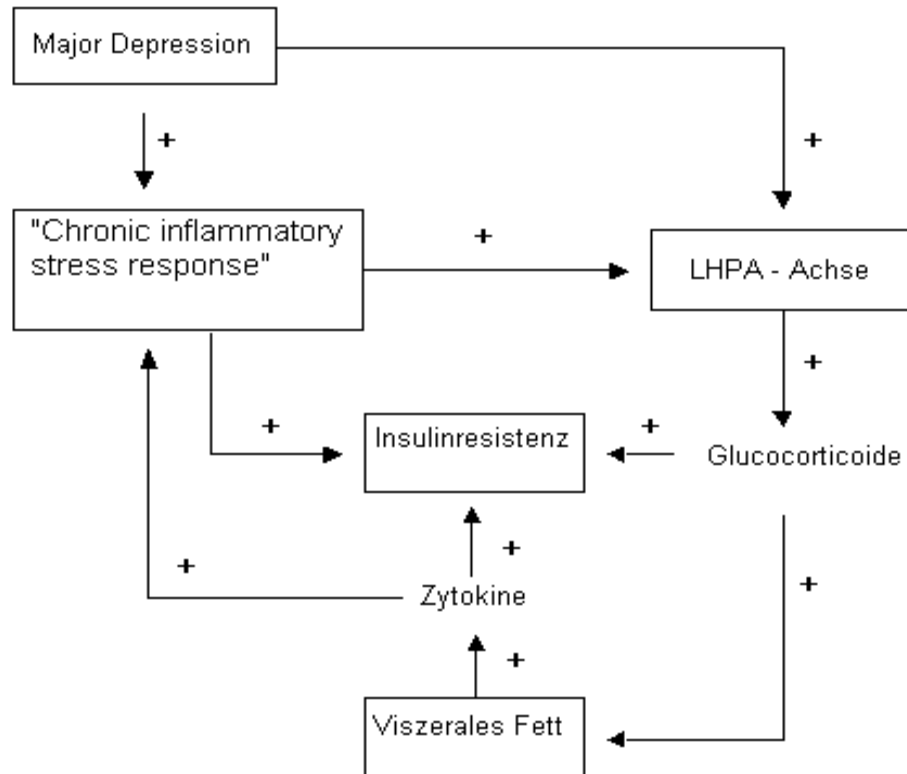


Abbildung 6: Viszerales Fett, endokrine und immunologische Veränderungen: Synopsis der vermuteten pathophysiologischen Mechanismen.

Daneben sind bei Patienten mit Depression behaviorale Faktoren wie Interessenverlust, mangelnder Antrieb und sozialer Rückzug zu beachten, die mit verminderter physischer Aktivität einhergehen (Bonnet et al., 2005). Weiter sind erhöhter Alkohol- und Nikotinkonsum (Quattrocki et al., 2000) zu finden, so dass auch aus anderen Gründen die Entstehung eines metabolischen Syndroms begünstigt wird.

Interessanterweise werden jedoch bei der Typischen Depression im Gegensatz zum metabolischen Syndrom ein deutlich geringerer BMI und ein vermindertes Appetitverhalten gefunden. Dabei scheint eine Hemmung des Appetitzentrums durch die bei Typischer Depression gesteigerte CRH-Produktion von Bedeutung (Kalra et al., 1999). Ebenso kann die oben beschriebene geänderte Konzentration der Corticoidrezeptoren bei Depression als Einfluss auf die Nahrungsaufnahme angenommen werden. Im Endergebnis ist bei der Typischen Depression die Allokation zum Gehirn hin gesteigert und das gesamte Energieangebot vermindert. Konsekutiv ist das subkutane Fettgewebe reduziert, allerdings nicht das viszerale Fettgewebe. Dieser Zusammenhang verdeutlicht auch, dass

der BMI als Parameter für das Metabolische Syndrom ungeeignet scheint, da hier die Verteilung der Fettdepots nicht erfasst wird.

Darüber hinaus wird diskutiert, ob eine divergierende Regulation der proinflammatorischen Zytokine dem unterschiedlichen Appetitverhalten bei den Subtypen der Depression zugrunde liegt (Andreasson et al., 2007).

4.4. Patientenpopulation

4.4.1. Alter

Die vorliegende Studie erlaubt strukturell den Vergleich von Subtypen der Depression mit einer gesunden Kontrollgruppe. Das Patientenalter der Kontrollgruppe lag mit $27,6 \pm 6,4$ Jahren allerdings unter den Gruppen der Typischen ($34,3 \pm 6,4$ Jahre) und Atypischen Depression ($33,7 \pm 10,9$ Jahre).

	Alter Depression (Jahre)	n	Alter Kontrollgruppe (Jahre)	n
Vorliegende Studie	$34,2 \pm 7,6$	26	$27,6 \pm 6,4$	30
Winokur et al. 1988	$38,1 \pm 13,0$	28	$30,1 \pm 10$	21
Weber et al. 2000	47 ± 16	26	51 ± 19	33
Weber-Hamann et al. 2002	$65,1 \pm 9,2$	22	$64 \pm 7,2$	23

Tabelle 3: Vergleich der Alterstruktur der Teilnehmer der relevanten Vergleichsstudien

Bei Winokur et al. gibt es eine Subgruppe 7 depressiver Patienten ohne melancholische Symptome, die im Durchschnitt $30,6 \pm 9,2$ Jahre alt waren und somit in Symptomatik, Größe und Alter mit unserer Subgruppe der Atypisch Depressiven entspricht.

In der vorliegenden Studie konnten nur 7 Patienten mit Atypischer Depression untersucht werden, so dass die Aussagekraft eingeschränkt ist.

4.4.2. BMI

Der Body-Mass-Index der Kontrollgruppe entsprach mit BMI $23,1 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$ der Gruppe der Typischen Depression (BMI $22,9 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$). Dieser Durchschnitt ist vergleichbar mit den bei Weber et al. 2000 gemessenen Werten (23 ± 4 vs. 23 ± 3).

Der deutlich höhere Wert (BMI $30,7 \pm 7,5 \text{ kg/m}^2$) der Atypisch Depressiven ergibt sich aus den diagnostischen Kriterien.

Deutliche Unterschiede zeigen sich auch bei dem Bauchumfang, der als spezifischerer Marker des viszeralen Fettgewebes bei Atypisch Depressiven signifikant erhöht war (Atyp. MD 103.7 ± 24.5 vs. Typ. MD 80.7 ± 14.5 vs. Kontrollgruppe $82.7 \pm 13.4\text{cm}$).

4.5. Methodische Limitationen und Ausblick

Es gibt einige Limitationen der Aussagekraft der Studie. So beziehen sich sämtliche Aussagen über die Patienten mit Atypischer Depression auf eine kleine Gruppe von nur 7 Probanden. Hier bietet sich eine Fortführung der Versuchreihe an, um die Stichprobe und die Aussagekraft der Ergebnisse zu vergrößern. Zudem gibt es in der Literatur sehr wenige Vergleichsmöglichkeiten, da die Atypische Depression als eigenständiges Krankheitsbild bislang wenig erforscht ist.

Bisher gibt es keine Studien, die Veränderungen des Fettdepots bei Atypischer Depression untersuchen. Dies und eine weitere Klärung der Bedeutung der Adipokine beim Menschen können dazu beitragen, die peripheren Mechanismen der Allokation bei Atypischer Depression zu verstehen. Um das Ausmaß der Allokation zu erfassen, wäre eine Untersuchung des zentralen Glukosemetabolismus wünschenswert.

Darüber hinaus erlaubt der gestufte hyperinsulinämische Glukose-Clamp zwar Aussagen über den gesamten Glukosebedarf, allerdings keine organspezifischen Aussagen. Die Interpretation der Allokationsmechanismen basiert auf qualitativen Markern, diesen lassen sich jedoch keine quantitativen Effektstärken zuordnen.

Durch den Versuchsaufbau bedingt wurden alle Parameter unter den hyperinsulinämischen Bedingungen und ständigen Glucoseinfusionen gemessen. Es ist wenig über die Einflüsse dieser Störgrößen bekannt, allerdings konnten Dallmann et al. eine mögliche Abschwächung der LHPA-Antwort unter Glukoseinfusionen zeigen (Dallmann et al., 2003). Während es für die Typische Depression einige Voruntersuchungen zu diesem Thema gibt, wären für die Atypische Depression Studien, die auch diese Störgröße vermeiden, hilfreich.

Des Weiteren ist es möglich, dass während der nur 30minütigen Hypoglykämie-Phase einige Allokations-Parameter nicht vollständig erfasst wurden. So ist für Cortisol eine Hypoglykämie-Gegenregulation nach 39 Minuten, für Noradrenalin nach 40 Minuten bekannt (Fanelli et al., 1994).

5. Zusammenfassung

Wir untersuchten 19 Patienten mit Typischer Depression und 7 Patienten mit Atypischer Depression sowie eine gesunde Vergleichsgruppe von 30 Probanden im Hyperinsulinämischen gestuften Glukose-Clamp.

Das bedeutendste Ergebnis dieser Studie ist eine gestörte Glukosetoleranz, die in beiden Subgruppen der Depression sehr ähnlich ist. Der gestörte Glukosemetabolismus weist auf eine Stoffwechsellage ähnlich der von dem Metabolischen Syndrom bekannten hin und kann so als ein Schlüssel für die gehäufte Komorbidität angesehen werden.

Darüber hinaus weisen die erhobenen Daten auf Mechanismen der Glukose-allokation hin, die sich mit in der Theorie des „selfish brain“ (Peters et al., 2000) aufgestellten Hypothesen erklären lassen.

Wir fanden bei Patienten mit Typischer Depression Zeichen einer vermehrten Aktivierung der LHPA-Achse. Dies ist ein wesentlicher Mechanismus, um die im Körper verfügbare Energie vermehrt dem Gehirn zuzuführen. Als weiterer Hinweis einer auf diese Weise verstärkten Allokation nach zentral kann eine erhöhte VEGF-Konzentration gewertet werden, da somit die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke für Glukose erhöht wird.

Aussagen zur Atypischen Depression sind aufgrund der kleinen Stichprobe nur tendenziell möglich. Eine signifikant gesteigerte C-Peptid-Konzentration zeigt eine erhöhte Insulinproduktion und damit eine stärkere Einlagerung von Energie in Fettgewebe und Muskulatur an. Als weiteres Zeichen einer Allokation nach peripher ist ein tendenziell geringeres Ansprechen der LHPA-Achse in Form eines erniedrigten Noradrenalin und ACTH zu sehen.

Dennoch scheint es bei der Atypischen Depression durch ein vermehrtes Fettgewebe Mechanismen zu geben, die die periphere Allokation einschränken. Die in dem Fettgewebe produzierten Zytokine TNF- α und IL-6 sowie besonders das Adiponektin wirken Insulinresistenz-fördernd und tragen so möglicherweise zu dem von uns gemessenen verminderten Glukosemetabolismus bei.

6. Literatuur

Adriaanse MC, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F: Associations between depressive symptoms and insulin resistance: The Hoorn Study. *Diabetologia* 49:2874-7 (2006)

Aguilar-Bryan L, Bryan J: Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Endocr Rev* 20:101-35 (1999)

Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K: The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 23:1165-73 (2006)

American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition, DSM IV*, American Psychiatric Press (1994)

Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ: The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 24:1069-78 (2001)

Andreasson A, Arborelius L, Erlanson-Albertsson C, Lekander M: A putative role for cytokines in the impaired appetite in depression. *Brain Behav Immun* 21:147-52 (2007)

Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A, Furberg CD: Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation* 102:1773-9 (2000)

Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P, Wilkinson C, Lasa L, Page H, Dunn G, Wilkinson G; ODIN Group: Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry* 179:308-18 (2001)

Barden N, Reul JM, Holsboer F: Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamus-pituitary-adrenocortical system? *Trends Neurosci* 18:6-11 (1995)

Baxter LR Jr, Phelps ME, Mazziotta JC, Schwartz JM, Gerner RH, Selin CE, Sumida RM: Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F 18. *Arch Gen Psychiatry* 42:441-7 (1985)

Beck AT, Steer RA: Beck Depression Inventory (BDI) The Psychological Corporation Inc (1987)

Beysen C, Murphy EJ, McLaughlin T, Riiff T, Lamendola C, Turner HC, Awada M, Turner SM, Reaven G, Hellerstein MK: Whole-Body Glycolysis Measured by the Deuterated-Glucose Disposal Test Correlates Highly with Insulin Resistance in vivo. *Diabetes Care* 30(5):1143-9 (2007)

Bjorntorp P und Rosmond R: Visceral obesity and diabetes. *Drugs* 58 Suppl 1, 13-18 (1999)

Bonnet F, Irving K, Terra JL, Nony P, Berthezene F, Moulin P: Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 178:339-44 (2005)

Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M: Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 47:1643-9 (1998)

Boyle PJ, Scott JC, Krentz AJ, Nagy RJ, Comstock E, Hoffman C: Diminished brain glucose metabolism is a significant determinant for falling rates of systemic glucose utilization during sleep in normal humans. *J Clin Invest* 93:529-35 (1994)

Brody AL, Saxena S, Stoessel P, Gillies LA, Fairbanks LA, Alborzian S, Phelps ME, Huang SC, Wu HM, Ho ML, Ho MK, Au SC, Maidment K, Baxter LR Jr: Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 58:631-40 (2001)

Clarke DD, Sokoloff L: Circulation and Energy Metabolism of the brain. In Basic Neurochemistry. 6 ed. George J.Siegel, Bernard W.Agranoff, R.Wayne Albers, Stephan K.Fisher, Michael D.Uhler, Eds. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins p. 637-670 (1998)

Chrousos GP: The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 Suppl 2:S50-5 (2000)

Dallman MF, Akana SF, Laugero KD, Gomez F, Manalo S, Bell ME, Bhatnagar S: A spoonful of sugar: feedback signals of energy stores and corticosterone regulate responses to chronic stress. *Physiol Behav* 79:3-12 (2003)

Dantz D, Bewersdorf J, Fruehwald-Schultes B, Kern W, Jelkmann W, Born J, Fehm HL, Peters A: Vascular endothelial growth factor: a novel endocrine defensive response to hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 87:835-840 (2002)

Daubresse JC, Kolanowski J, Krzentowski G, Kutnowski M, Scheen A, Van Gaal L: Usefulness of fluoxetine in obese non-insulin-dependent diabetics: a multicenter study. *Obes Res* 4:391-6 (1996)

De Kloet ER, Reul JM: Feedback action and tonic influence of the corticosteroids on brain function: a concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems. *Psychoendocrinology* 12:83-105 (1987)

De Kloet ER, Derjick R: Signaling Pathways in brain involved in predisposition and pathogenesis of stress-related disease: genetic and kinetic factors affecting the MR/GR balance. *Ann N Y Acad Sci* 1032:14-34 (2004)

DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose Clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237:214-223 (1979)

Deuschle M, Schweiger U, Weber B, Gotthardt U, Korner A, Schmider J, Standhardt H, Lammers CH, Heuser I: Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 82:234-8 (1997)

Dinneen S, Alzaid A, Miles J, Rizza R: Metabolic Effects of the Nocturnal Rise in Cortisol on Carbohydrate Metabolism in Normal Humans. *J Clin Invest* 92:2283-2290 (1993)

Dunning BE, Ahren B, Veith RC, Taborsky GJ, Jr: Nonadrenergic sympathetic neural influences on basal pancreatic hormone secretion. *Am J Physiol* 255:E785-792 (1988)

Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE: Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 19:1097-102 (1996)

Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schalin C, Groop L: Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 321:337-43 (1989)

Evans ML, Pernet A, Lomas J, Jones J, Amiel SA: Delay in onset of awareness of acute hypoglycemia and of restoration of cognitive performance during recovery. *Diabetes Care* 23:893-897 (2000)

Everson-Rose SA, Meyer PM, Powell LH, Pandey D, Torrens JI, Kravitz HM, Bromberger JT, Matthews KA: Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. *Diabetes Care* 12:2856-62 (2004)

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486-97 (2001)

Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Ciofetta M, Modarelli F, Di Vincenzo A, Annibale B, Lepore M, Lalli C, Del Sindaco P, Brunetti P, Bolli GB: Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. *Diabetologia* 37:797-807 (1994)

Fasshauer M, Klein J, Blüher M, Paschke R: Adipokine: Mögliches Bindeglied zwischen Insulinresistenz und Adipositas. *Dtsch Arztebl* 101: A3491-5 (2004)

Ferrannini E, Mari A: How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 16:895-906 (1998)

Ferrara N, Henzel WJ: Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 161:851-858 (1989)

Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 287:356-9 (2002)

Ford ES, Giles WH, Mokdad AH: Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 10:2444-9 (2004)

Freeman H: Resistance to insulin in mental disturbed soldiers. *Arch Neurol Psychiatry* 56:74-6 (1946)

García Vicente E, Del Villar Sordo V, García Y García EL: Post-myocardial infarction depression. *An Med Interna* 24:346-51 (2007)

Garvey WT, Huecksteadt TP, Monzon R, Marshall S: Dexamethasone regulates the glucose transport system in primary cultured adipocytes: different mechanisms of insulin resistance after acute and chronic exposure. *Endocrinology* 124:2063-73 (1989)

Gold PW, Chrousos GP: Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry* 7:254-75 (2002)

Gold PW, Licinio J, Wong ML, Chrousos GP: Corticotropin releasing hormone in the pathophysiology of melancholic and atypical depression and in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Ann N Y Acad Sci* 771:716-29 (1995)

Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Diez Roux AV, Lee HB, Lyketsos C: Examining a Bidirectional Association between Depressive Syndromes and Diabetes. *JAMA* 299:2751-9 (2008)

Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F: Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bern: Huber (1994)

Heiskanen TH, Niskanen LK, Hintikka JJ, Koivumaa-Honkanen HT, Honkalampi KM, Haatainen KM, Viinamaki HT: Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis. *J Clin Psychiatry* 67:1422-7 (2006)

Henkel V, Mergl R, Coyne JC, Kohnen R, Allgaier AK, Ruhl E, Moller HJ, Hegerl U: Depression with atypical features in a sample of primary care outpatients: prevalence, specific characteristics and consequences. *J Affect Disord* 83:237-242 (2004)

- Herzberg B, Choppen A, Marks V: Glucose tolerance in depression. *Br J Psychiatry* 114:627-30 (1968)
- Heuser IJ, Schweiger U, Gotthardt U, Schmider J, Lammers CH, Dettling M, Yassouridis A, Holsboer F: Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 153:93-9 (1996)
- Himsworth HP: Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* i:127-130 (1936)
- Holsboer F, Lauer CJ, Schreiber W, Krieg JC: Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high family risk for family disorders. *Neuroendocrinology* 62:340-7 (1995)
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 95:2409-15 (1995)
- Iga J, Ueno S, Yamauchi K, Numata S, Tayoshi-Shibuya S, Kinouchi S, Nakataki M, Song H, Hokoishi K, Tanabe H, Sano A, Ohmori T: Gene expression and association analysis of vascular endothelial growth factor in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31:658-63 (2007)
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24:683-9 (2001)
- Kahl KG, Bester M, Greggersen W, Rudolf S, Dibbelt L, Stoeckelhuber BM, Gehl HB, Sipos V, Hohagen F, Schweiger U: Visceral fat deposition and insulin sensitivity in depressed women with and without comorbid borderline personality disorder. *Psychosom Med* 67:407-12 (2005)
- Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS: Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 20:68-100 (1999)

Katon WJ, Lin EH, Russo J, Von Korff M, Ciechanowski P, Simon G, Ludman E, Bush T, Young B: Cardiac risk factors in patients with diabetes mellitus and major depression. *J Gen Intern Med* 19:1192-9 (2004)

Kawakami N, Tsatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H: Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 22:1072-6 (1999)

Kessler RC, Eaves LJ, Walters EE, Neale MC, Heath AC, Kessler RC: The identification and validation of distinct depression syndromes in a population-based sample of female twins. *Arch Gen Psychiatry* 53:391-399 (1996)

Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kessler RC: Lifetime and 12-month prevalence of DSM III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 51:8-19 (1994)

Kim J, Saidel GM, Cabrera ME: Multi-scale computational model of fuel homeostasis during exercise: effect of hormonal control. *Ann Biomed Eng* 35:69-90 (2007)

Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP: Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med* 66:316-22 (2004)

Klein DF, Davis JM: *Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders*. Williams & Wilkins (1969)

Kolterman OG, Reaven GM, Olefsky JM: Relationship between in vivo insulin resistance and decreased insulin receptors in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 48:487-94 (1979)

Kylin E: Studien über das Hypertonie – Hyperglykämie - Hyperurikämiesyndrom. *Zentrabl f innere Med Leipz.* 81:105-127 (1923)

Kyrou I, Chrousos GP, Tsigos C: Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Ann N Y Acad Sci* 1083:77-110 (2006)

Lange C, Kracht L, Herholz K, Sachse U, Irlé E: Reduced glucose metabolism in temporo-parietal cortices of women with borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 139:115-26 (2005)

Leo R, Di Lorenzo G, Tesauro M, Cola C, Fortuna E, Zanasi M, Troisi A, Siracusano A, Lauro R, Romeo F: Decreased plasma adiponectin concentration in major depression. *Neurosci Lett* 407:211-3 (2006)

Levitan RD, Parikh SV, Lesage AD, Hegadoren KM, Adams M, Kennedy SH, Goering PN: Major depression in individuals with a history of childhood physical or sexual abuse: relationship to neurovegetative features, mania, and gender. *Am J Psychiatry* 155: 1746-52 (1998)

Levitan RD, Vaccarino FJ, Brown GM, Kennedy SH: Low-dose dexamethasone challenge in women with atypical major depression: pilot study. *Psychiatry Neurosci* 27:47-51 (2002)

Liberzon I, Lopez JF, Flagel SB, Vazquez DM, Young EA: Differential regulation of hippocampal glucocorticoid receptors mRNA and fast feedback: relevance to post-traumatic stress disorder. *J Neuroendocrinol* 11:11-17 (1999)

Lopez JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ: A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry* 43:547-573 (1998)

Lustman PJ, Clouse RE: Treatment of depression in diabetes: impact on mood and medical outcome. *J Psychosom Res* 53:917-24 (2002)

Magistretti PJ, Pellerin L, Rothman DL, Shulman RG: Energy on demand. *Science* 283:496-7 (1999)

Matza LS, Revicki DA, Davidson JR, Stewart JW: Depression with atypical features in the National Comorbidity Survey: classification, description, and consequences. *Arch Gen Psychiatry* 60:817-826 (2003)

McEwen BS, Weiss JM, Schwartz LS: Selective Retention of corticosterone by limbic structures in the rat brain. *Nature* 220:911-2 (1968)

Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, Penno G, Caricato F, Giovannitti MG, Pucci L, Del Prato S: Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 4:250-4 (2005)

Milak MS, Ramin V, Parsey RV, Keilp J, Oquendo MA, Malone KM, John Mann J: Neuroanatomic Correlates of Psychopathologic Components of Major Depressive Disorder *Arch Gen Psychiatry* 62: 397 – 408 (2005)

Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jenssen T, Kiss I, Durrant J, Cryer P, Gerich J: Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 260:E67-74 (1991)

Molina PE, Abumrad NN: Contribution of excitatory amino acids to hypoglycemic counter-regulation. *Brain Res* 899:201-8 (2001)

Murray CJ, Lopez AD: Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349:1498-504 (1997)

Nathan RS, Sachar EJ, Asnis GM, Halbreich U, Halpern FS: Relative insulin insensitivity and cortisol secretion in depressed patients. *Psychiatry Res* 3:291-300. (1981)

Nosadini R, Del Prato S, Tiengo A, Valerio A, Muggeo M, Opocher G, Mantero F, Duner E, Marescotti C, Mollo F, Belloni F: Insulin resistance in Cushing's syndrome. *J clin endocrin Metab* 57: 529-536 (1983)

Oquendo MA, Kronic A, Parsey RV, Milak M, Malone KM, Anderson A, van Heertum RL, John Mann J: Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge in major depressive disorder with and without borderline personality disorder. *Neuropsychopharmacology* 30:1163-72 (2005)

Pasquali R, Vicennati V, Cacciari M, Pagotto U: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1083:111-28 (2006)

Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C, Oltmanns KM, Conrad M, Schultes B, Born J, Fehm HL: Selfish brain. *Neurosci Biobehav Rev* 28:5-18 (2004)

Peters A, Conrad M, Hubold C, Schweiger U, Fischer B, Fehm HL: The principle of homeostasis in the hypothalamus-pituitary-adrenal system: new insight from positive feedback. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 293: R83-98 (2007)

Petrlova B, Rosolova H, Hess Z, Podlipny J, Simon J: Depressive disorders and the metabolic syndrome of insulin resistance. *Semin Vasc Med* 4:161-5 (2004)

Prestele S, Aldenhoff J, Reiff J: The HPA-axis as a possible link between depression, diabetes mellitus and cognitive dysfunction. *Fortschr Neurol Psychiatr* 71:24-36 (2003)

Pritchard J, Despres JP, Gagnon J, Tchernof A, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C: Plasma adrenal, gonadal, and conjugated steroids before and after long-term overfeeding in identical twins. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3277-3284 (1998)

Pryce IG: The relationship between glucose tolerance, body weight and clinical state in melancholia. *J Ment Sci* 104:1079-92 (1958)

Purba JS, Raadsheer FC, Hofman MA, Ravid R, Polman CH, Kamphorst W, Swaab DF: Increased number of corticotrophin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of patients with multiple sclerosis. *Neuroendocrinology* 62:62-70 (1995)

Quattrocki E, Baird A, Yurgelun-Todd D: Biological aspects of the link between smoking and depression. *Harv Rev Psychiatry* 8: 99-110 (2000)

Rabasa-Lhoret R, Laville M: How to measure insulin sensitivity in clinical practice? *Diabetes Metab* 27:201-8 (2001)

Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607 (1988)

Ritchie SA, Connell JM: The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 17:319-26 (2007)

Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Diksic M, Kuboki T: Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. *Neuroimage* 33:218-26 (2006)

Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J: Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 108:414-9 (2003)

Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M: Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29:201-17 (2005)

Seemüller F, Riedel M, Möller HJ, Henkel V: Atypische Depression – Unterschätzter Subtyp der depressiven Erkrankung. *Der Neurologe und Psychiater* 7-8: 33-37 (2006)

Seligman M: Helplessness. On Depression, Development and Death. San Francisco: Freeman and Comp. (1975)

Sigal RJ, El-Hashimy M, Martin BC, Soeldner JS, Krolewski AS, Warram JH: Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. *Diabetes* 46:1025-9 (1997)

Snijder MB, Heine RJ, Seidell JC, Bouter LM, Stehouwer CD, Nijpels G, Funahashi T, Matsuzawa Y, Shimomura I, Dekker JM: Associations of adiponectin levels with incident impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in older men and women: the hoorn study. *Diabetes Care* 29:2498-503 (2006)

Stanley BG, Willett VL 3rd, Donias HW, Ha LH, Spears LC: The lateral hypothalamus: a primary site mediating excitatory amino acid-elicited eating. *Brain Res* 630:41-9 (1993)

Stewart JW, Quitkin FM, McGrath PJ, Klein DF: Defining the boundaries of atypical depression: evidence from the HPA axis supports course of illness distinctions. *J Affect Disord* 86:161-7 (2005)

Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, Ferguson SS, Young MJ, Frier BM: Acute hypoglycemia impairs the functioning of the central but not peripheral nervous system. *Physiol Behav* 72:83-92 (2001)

Ströhle A, Poetting M, Barden N, Holsboer F, Montkowski A: Age- and stimulus-dependent changes in anxiety-related behaviour of transgenic mice with GR dysfunction. *Neuroreport* 9: 2099-102 (1998)

Surtees PG, Wainwright NW, Luben RN, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw KT: Depression and ischemic heart disease mortality: evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study. *Am J Psychiatry* 165: 515-23 (2008)

Thakore JH, Richards PJ, Reznick RH, Martin A, Dinan TG: Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biol Psychiatry* 41:1140-2 (1997)

Timonen M, Laakso M, Jokelainen J, Rajala U, Meyer-Rochow VB, Keinanen-Kiukaanniemi S: Insulin resistance and depression: cross sectional study. *BMJ* 330:17-8 (2005)

Vaccarino V, Johnson BD, Sheps DS, Reis SE, Kelsey SF, Bittner V, Rutledge T, Shaw LJ, Sopko G, Bairey Merz CN: Depression, inflammation, and incident cardiovascular disease in women with suspected coronary ischemia: The National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol* 50:2044-50 (2007)

Vague P: The degree of masculine differentiation of obesities: A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 4:20-34 (1956)

Wajchenberg BL, Malerbi DA, Rocha MS, Lerario AC, Santomauro AT: Syndrome X: a syndrome of insulin resistance. Epidemiological and clinical evidence. *Diab Metab Rev* 10:19-29 (1994)

Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR: Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 113:909-15 (1990)

Weber B, Schweiger U, Deuschle M, Heuser I: Major depression and impaired glucose tolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108:187-90 (2000)

Weber-Hamann B, Hentschel F, Kniest A, Deuschle M, Colla M, Lederbogen F, Heuser I: Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosom Med* 64:274-7 (2002)

Weber-Hamann B, Kopf D, Lederbogen F, Gilles M, Heuser I, Colla M, Deuschle M: Activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system and oral glucose tolerance in depressed patients. *Neuroendocrinology* 81:200-4 (2005)

Weber-Hamann B, Gilles M, Lederbogen F, Heuser I, Deuschle M: Improved insulin sensitivity in 80 nondiabetic patients with MDD after clinical remission in a

double-blind, randomized trial of amitriptyline and paroxetine. *J Clin Psychiatry* 67:1856-61 (2006 a)

Weber-Hamann B, Werner M, Hentschel F, Bindeballe N, Lederbogen F, Deuschle M, Heuser I: Metabolic changes in elderly patients with major depression: evidence for increased accumulation of visceral fat at follow-up. *Psychoneuroendocrinology* 31:347-54 (2006 b)

Weber-Hamann B, Kratzsch J, Kopf D, Lederbogen F, Gilles M, Heuser I, Deuschle M: Resistin and adiponectin in major depression: the association with free cortisol and effects of antidepressant treatment. *J Psychiatr Res* 41:344-50 (2007)

West ED, Dally PJ: Effects of iproniazid in depressive syndromes. *BMJ* 15:1491-1494 (1959)

Winokur A, Maislin G, Phillips JL, Amsterdam JD: Insulin resistance after oral glucose tolerance testing in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 145:325-30 (1988)

Wittchen HU, Zhao S, Abelson JM, Abelson JL, Kessler RC: Reliability and procedural validity of UM-CIDI DSM-III-R phobic disorders. *Psychol Med* 26:1169-77 (1996)

Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T: Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV Achse I und II – Handanweisung. Göttingen: Hogrefe (1997)

Wittchen HU, Höfler M, Meister W: Depression in der Allgemeinarztpraxis, Stuttgart 2000

Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 8:1288–1295 (2002)

Yousef KA, Tepper PG, Molina PE, Abumrad NN, Lang CH: Differential control of glucoregulatory hormone response and glucose metabolism by NMDA and kainate. *Brain Res* 634:131-40 (1994)

Yehuda R: Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med* 346:108-114 (2002)

Zobel AW, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Holsboer F, Ising M: Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as a predictor of relapse in patients with remitted depression. A prospective study. *J Psychiatr Res* 35:83-94 (2001)

7. Anlage: Ethikantrag



Medizinische
Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät - Der Vorsitzende der Ethikkommission

Dekanat der Medizinischen Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

Herrn
PD Dr. med. Schweiger
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
im Hause

nachrichtlich:
Prof. Dr. Hohagen
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Bearbeiter: Frau Erdmann
Telefon: (0451) 500- 4639
Fax: (0451) 500-3025 3026
email: erdmann@zuv.mu-luebeck.de
Datum: 19.07.2001
AktENZEICHEN: 01-078
(immer angeben !)

Sitzung der Ethik-Kommission vom 09. Juli 2001

Antragsteller: Herr Dr. Schweiger / Herr Prof. Dr. Hohagen

Titel: Metabolisches Syndrom und Depression: Untersuchung von übergewichtigen Erwachsenen mit und ohne Typ-2-Diabetes mellitus, normalgewichtigen Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes sowie gesunden Vergleichspersonen

Sehr geehrter Herr Dr. Schweiger,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten beraten.*


Die Ethik-Kommission hat gegen die Durchführung der Studie keine Bedenken, bittet jedoch um folgende Ergänzungen: Die Aufklärung und Einverständniserklärung müssen auf Klinik-Briefbogen gedruckt werden. In der Aufklärung muß die Blutmenge genannt werden; die Formulierung der Aufklärung muß laienverständlicher sein.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Mit freundlichem Gruß und den besten Wünschen für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich

Ihr


Prof. Dr. phil. Dietrich von Engelhardt
Vorsitzender

*anwesende Kommissionsmitglieder: X

Prof. Dr. Dominik
(Pharmakologie)
Prof. Dr. F. Hohagen
(Psychiatrie)
 Prof. Dr. D. von Engelhardt
(Geschichte der Medizin, Vorsitzender)

Herr H. Schneider
(Vors. Richter am Landgericht Lübeck)
 Frau H. Müller
(Pflege)
 Frau Prof. Dr. M. Schrader
(Plastische Chirurgie)

Prof. Dr. K. Kruse
(Pädiatrie)
Herr D. Stojan
(Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)
Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe
(Sozialmedizin)

8. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. F. Hohagen für die Ermöglichung der Promotion durch Bereitstellung der Räumlichkeiten und Mittel.

Herrn Prof. Dr. U. Schweiger danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und die Betreuung der Arbeit.

Darüber hinaus danke ich Frau W. Greggersen und Herrn Dr. S. Rudolf für die Begleitung der Arbeit von der Planung der Versuche an bis hin zu tatkräftigen Hilfe bei der Erstellung und Korrektur der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn M. Pusch, Herrn J. Haßfurther und Herrn T. Menzel für die gute Atmosphäre und die konstruktive Zusammenarbeit, die weit über das wissenschaftliche Arbeiten hinausging.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Ulrich Sebastian Winn,
geboren am 11.02.1978 in Goslar

Ausbildung

10.01-11.07	Universität zu Lübeck
11.07	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10.03	Ärztliche Vorprüfung
10.98 - 09.01	Ausbildung zum Krankenpfleger an der Medizinischen Hochschule Hannover
08.97 - 08.98	Zivildienst in der Werkstatt für geistig Behinderte, Goslar-Probsteiburg
08.90 - 07.97	Christian-von-Dohm-Gymnasium, Goslar

Publikation

Schweiger U, Greggersen W, Rudolf S, Pusch M, Menzel T, Winn S, Hassfurth J, Fassbinder E, Kahl KG, Oltmanns KM, Hohagen F, Peters A: Disturbed Glucose Disposal in Patients With Major Depression; Application of the Glucose Clamp Technique. *Psychosom Med* 70:170-6 (2008)

Dissertation

Seit 10.04	„Glukoseregulation bei Typischer und Atypischer Depression“
------------	---

Praktische Tätigkeiten

Ab 03.08	Assistenzarzt an den Segeberger Kliniken, Abt. für Kardiologie
----------	--