

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. F. Hohagen

**Die Regulation des LHPA-Systems und des noradrenergen
Systems bei typischer und atypischer Depression**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

– **Aus der Medizinischen Fakultät** –

vorgelegt von

Tilman Menzel
aus Hamburg

Lübeck 2009

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Ulrich Schweiger

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Detlef O. Nutzinger

Tag der mündlichen Prüfung: 17.05.2010

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 17.05.2010

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	5
Vorwort.....	5
Die Klinische oder Major Depression.....	6
Die typische oder melancholische Depression.....	7
Die atypische Depression.....	7
Das LHPA-System.....	9
<i>Corticoliberin (CRH) und seine Rezeptoren.....</i>	<i>10</i>
<i>Stimulation des noradrenergen Systems durch CRH.....</i>	<i>10</i>
<i>Cortisol.....</i>	<i>11</i>
<i>Wechselwirkungen zwischen Cortisol und den Katecholaminen.....</i>	<i>12</i>
<i>Zentrale Corticoid-Rezeptoren und der Feedback-Mechanismus des LHPA-Systems.....</i>	<i>12</i>
<i>Glukosealluktion durch das LHPA-System.....</i>	<i>13</i>
Das Noradrenerge System.....	14
<i>Der Locus coeruleus.....</i>	<i>14</i>
<i>Katecholaminrezeptoren.....</i>	<i>15</i>
<i>Das Locus coeruleus-Noradrenalin-System und der Glucosestoffwechsel.....</i>	<i>16</i>
LHPA-System und LCNE-System bei typischer und atypischer Depression.....	17
Ätiologie und Pathogenese der Depression.....	17
Das LHPA-System bei Depression.....	18
Veränderungen des LHPA-Systems bei typischer Depression.....	19
<i>Verstärkte zentrale LHPA-Aktivität.....</i>	<i>19</i>
<i>Vermindertes negatives Feedback.....</i>	<i>20</i>
<i>Auswirkungen auf den Energiehaushalt des Gesamtorganismus.....</i>	<i>21</i>
<i>Auswirkungen der gesteigerten LHPA-Aktivität.....</i>	<i>21</i>
Veränderungen des LHPA-Systems bei atypischer Depression.....	22
Das LCNE-System bei Depression.....	23
Zielsetzung und Hypothesen.....	23
Materialien und Methoden.....	25
Probanden/Patienten.....	25
Kontrollgruppe.....	25
Psychometrie.....	26

Das Prinzip des gestuften hyperinsulinämischen Glucose-Clamp-Versuches.....	26
Versuchsanordnung.....	26
Weiterverarbeitung des Probenmaterials.....	28
Statistische Auswertung.....	29
Ergebnisse.....	30
Basisdaten der Patienten und gesunden Vergleichsprobanden.....	30
ACTH.....	31
Cortisol.....	31
Noradrenalin.....	34
Parameter der Glukoseallokation.....	35
Diskussion.....	36
LHPA- und noradrenerges System bei typischer Depression.....	36
<i>Diskussion der Ergebnisse für ACTH bei typischer Diskussion.....</i>	<i>36</i>
<i>Diskussion der Ergebnisse für Cortisol bei typischer Depression.....</i>	<i>36</i>
<i>Diskussion der Ergebnisse für Noradrenalin bei typischer Depression.....</i>	<i>37</i>
<i>Diskussion der weiteren Parameter der Glukoseallokation bei typischer Depression.....</i>	<i>38</i>
LHPA- und noradrenerges System bei atypischer Depression.....	39
<i>Diskussion der Ergebnisse für ACTH bei atypischer Diskussion.....</i>	<i>39</i>
<i>Diskussion der Ergebnisse für Cortisol bei atypischer Depression.....</i>	<i>40</i>
<i>Diskussion der Ergebnisse für Noradrenalin bei atypischer Depression.....</i>	<i>40</i>
<i>Diskussion der weiteren Parameter der Glukoseallokation bei atypischer Depression.....</i>	<i>41</i>
Limitierende Faktoren und Ausblick.....	41
Zusammenfassung.....	43
Literatur.....	44
Danksagung.....	64
Lebenslauf.....	65
Anhang - Kopie des Ethikantrags.....	66

Einleitung

Vorwort

Mit einer Prävalenz von über 24 Millionen Erkrankten in Europa und über 150 Millionen weltweit im Jahre 2002 [172] ist die unipolare Depression eine sehr häufige Erkrankung, deren epidemiologische Bedeutung stetig ansteigt. So war sie nach Statistiken der Weltgesundheitsorganisation der WHO bereits im Jahre 2002 die häufigste Ursache für durch eine Krankheit beeinträchtigte Lebensjahre (Years Lived with Disability, YLD) und die vierthäufigste Ursache für verlorene und beeinträchtigte Lebensjahre (Disability-adjusted Life Years, DALY), in der Altersgruppe von 15-44 Jahren die zweithäufigste. [170] Die WHO geht davon aus, daß Depressionen im Jahr 2020 bei allen Altersgruppen die zweithäufigste Ursache für DALY sein werden. Die Punktprävalenz für mittelschwere bis schwere Depressionen in Deutschland wird auf ca. 5% geschätzt, was ca. 4 Millionen Erkrankten entsprechen würde, die Lifetime-Prävalenz auf 10-18%. [79]

Durch Suizide und eine Komorbidität insbesondere mit kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen ist die Mortalität von Depressiven im Vergleich zu entsprechenden Kontrollpopulationen bis auf das doppelte erhöht. [94, 108, 112, 142]

Aus diesen Angaben wird die Wichtigkeit der Erforschung sowohl der Ursachen der Depression als auch neuer Therapien für Erkrankte deutlich. Bereits seit Mitte des vergangenen Jahrhunderts werden systematisch Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Depressionen und der Störung der körpereigenen Hormonausschüttung erforscht. Hierbei steht seit Beginn das auch als Streßachse bezeichnete Limbisch-hypothalamisch-hypophysär-adrenale System (LHPA-System) mit seinen hypothalamischen bzw. zentralen Hormonen Corticoliberin (CRH) und Vasopressin (AVP), dem hypophysären Adrenocorticotropin (ACTH), dem in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde produzierten Cortisol (bzw. Corticosteron in vielen Tiermodellen) sowie dem vom Nebennierenmark ausgeschütteten Katecholamin Noradrenalin im Mittelpunkt des Interesses. Zahlreiche Studien konnten sowohl am Tiermodell als auch am Menschen eine Dysregulation der Ausschüttung dieser Hormone bei Depression nachweisen. [38, 150, 175] Ein weiterer Forschungsschwerpunkt auf diesem Gebiet liegt bei den zentralen Glucocorticoid- und Mineralocorticoidrezeptoren (GR und MR). [114, 121]

Eine weiteres in Zusammenhang mit Depression zu beachtendes Hormonsystem ist das somatotrope mit dem zentralen Hormon Somatoliberin (GHRH), dem hypophysären, auch als Growth Hormone bezeichneten, Somatotropin (GH) und seinen in der Leber produzierten Effektorhormonen Insulin-like Growth Factor I und II (IGF-1 und -2). Störungen dieses Hormonsystems in Zusammenhang mit Depression sind in den letzten Jahren vermehrt Gegenstand wissenschaftlicher Forschung gewesen. [26, 90, 150]

Die Klinische oder Major Depression

Die Diagnostik und Klassifikation von depressiven Erkrankungen erfolgt heute international üblicherweise nach der 1994 veröffentlichten vierten Auflage des Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders der American Psychiatric Association (DSM-IV) [2]. Einige Einteilungen des DSM-IV, insbesondere die in dieser Arbeit verwendete Einteilung der Major Depression in Subtypen, davon die typische und atypische Depression als bedeutendste, werden durch das ICD-10-Kodierungssystem der WHO [171] nicht mitgetragen. Nach der in Deutschland verbreiteten ICD-10- Klassifizierung liegt eine Major Depression (F32, F33) vor, wenn für einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen mindestens 2 der Hauptsymptome

- Depressive Stimmung (nicht Trauer)
- Anhedonie (Verlust von Interesse und Freude)
- Verminderter Antrieb und erhöhte Ermüdbarkeit

sowie mindestens 3 der Nebensymptome

- Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- Vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit
- Innere Hemmung oder Unruhe
- Suizidphantasien/-handlungen bzw. Selbstschädigung
- Schlafstörungen
- Veränderung des Appetits

vorliegen. Bei schwerer Depression treten alle drei Hauptsymptome und mindestens 4 Nebensymptome auf.

Nach DSM-IV wird die unipolare Major Depression in weitere Subtypen unterteilt. In Zusammenhang mit der Erforschung von hormonellen Einflüssen auf die Ätiologie von Depressionen ist hier insbesondere die in englischsprachigen Ländern weitverbreitete Unterteilung in die typische oder melancholische Depression und die atypische Depression von Bedeutung. [53]

Die typische oder melancholische Depression

Die typische oder melancholische Depression wird nach DSM-IV durch folgende Symptome charakterisiert:

Hauptsymptome:

- Unfähigkeit zur Freude und fehlende Auslenkbarkeit
- Interessenverlust

Nebensymptome:

- Gefühl der Gefühllosigkeit
- Morgentief mit Besserung der Symptomatik im Tagesverlauf
- Hyposomnie bzw. Insomnie mit Früherwachen
- Psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit
- Appetitlosigkeit mit deutlichem Gewichtsverlust
- Exzessive oder unangemessene Schuldgefühle

Dieser Symptomenkomplex entspricht der Depressiven Episode mit somatischem Syndrom nach ICD-10.

Die atypische Depression

Die Symptome einer atypischen Depression nach DSM-IV sind denen der typischen diametral entgegengesetzt.

Hauptsymptom:

- Erhaltene affektive Reagibilität und Schwingungsfähigkeit

Nebensymptome:

- Appetitsteigerung mit Hyperphagie und deutlicher Gewichtszunahme
- Hypersomnie
- Bleierne Schwere insbesondere der Extremitäten
- Auch außerhalb der depressiven Episode pathologisch übersteigerte Kränkbarkeit bei Zurückweisung und Kritik

Das Konzept der atypischen Depression basiert auf der gesteigerten Ansprechbarkeit von Depressiven mit den genannten Symptomen auf Antidepressiva aus der Klasse der Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer bei verringerter Ansprechbarkeit auf trizyklische Antidepressiva, jeweils im Vergleich zu anderen Depressionssubtypen. Nach der Erstbeschreibung im Jahre 1959 [165] wurde der Sachverhalt insbesondere durch englische und amerikanische Gruppen weitergehend untersucht [32], was bis in die 1990er Jahre hinein zu sich teilweise deutlich unterscheidenden Definitionen der atypischen Depression führte. [116] Die schließlich erfolgte Aufnahme der atypischen Depression in das DSM-IV war nicht unumstritten [129], insbesondere da sich die der atypischen Depression zugeordneten Symptome, Patientenkollektive, Komorbiditäten und Risikofaktoren teilweise deutlich voneinander unterschieden. [124] Auch hiernach gab es weiterhin Arbeiten, die das Konzept der atypischen Depression zumindest teilweise in Frage stellten und insbesondere die Signifikanz der im DSM-IV zur Diagnosestellung genannten Symptome hinterfragten. [116, 124, 151]

Auch der Anteil der atypischen Depressionen an den depressiven Erkrankungen bleibt Gegenstand der Forschung. Die Angaben reichen, je nach untersuchter Population und zugrundegelegten Definitionskriterien, von einem Anteil von 15,3% bis 36,4%. Die meisten Autoren gehen für die atypische Depression von einem höheren Anteil weiblicher Patienten, jüngerer Patienten, längerer Krankheitsverläufe und von gesteigerter Komorbidität mit sozialen Phobien und Panikstörungen aus. [66, 91, 116, 124, 144, 151]

Während die Sinnhaftigkeit der Einteilung in typische und atypische Depression also aus heutiger klinischer Sicht nicht abschließend geklärt erscheint, ergeben sich vom neuroendokrinologischen Standpunkt stetig neue Erkenntnisse, die eine derartige

Unterteilung der Major Depression sowohl von der Pathogenese und Entstehung der Depression als auch in Hinblick auf neue Therapiekonzepte als sinnvoll erachten lassen. [3, 140, 151, 152]

Das LHPA-System

Das Limbisch-hypothalamisch-hypophysär-adrenale System (LHPA-System) ist beim Menschen wie bei anderen Säugetieren das bedeutendste Reaktionssystem auf physische und psychische Stressoren. Es handelt sich um einen hormonellen Regelkreis, der seine Aktivität durch negatives Feedback eigenständig zu regulieren vermag. Es bestehen bei der Reaktion auf Streß bedeutende Wechselwirkungen mit dem sympathischen Nervensystem, insbesondere dem Locus coeruleus-Noradrenalin-System (LC-NE-System). (Abb.1)

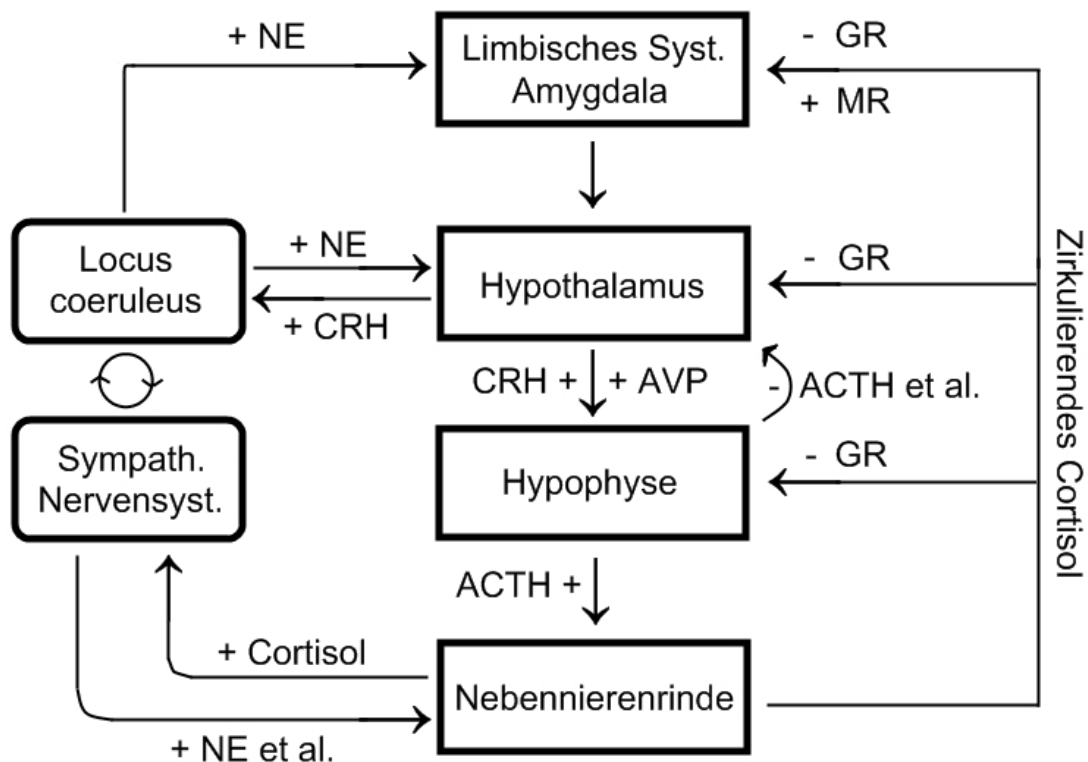


Abb.1: Schema des hormonellen Regelkreises des LHPA-Systems. CRH: Corticotiberin; AVP: Vasopressin; ACTH: Adrenocorticotrophes Hormon; GR: Wirkung über Glucocorticoid-Rezeptoren; MR: Wirkung über Mineralocorticoid-Rezeptoren; NE: Noradrenalin; +: aktiviert; -: hemmt. Erläuterung siehe Text. Nach [17, 23, 34, 46, 52, 58, 110, 119, 121, 169].

Bei einer physiologischen Reaktion auf einen Stressor kommt es zur Erregung des limbischen Systems, unter anderem durch Entzündungsmediatoren und Cytokine. Hierauf löst das limbische System, hierbei insbesondere die Mandelkerne (Amygdala) sowie der Hippocampus, durch direkt oder über den ventromedialen Hypothalamus (VMH) in den Nucleus paraventricularis (PVN) des Hypothalamus projizierende Axone die hypothalamische Ausschüttung von Corticoliberin (auch Corticotropin-Releasing-Hormon, CRH) und Vasopressin (auch Arginin Vasopressin, AVP) aus. [121, 153]

Corticoliberin (CRH) und seine Rezeptoren

CRH ist ein aus 41 Aminosäuren zusammengesetztes Polypeptid, das außer im Hypothalamus an zahlreichen anderen Orten im Gehirn nachgewiesen werden konnte, außerdem in der Nebenniere, in Lymphozyten und in Entzündungsherden sowie im Ovar und der Plazenta. [7, 44, 77, 156]

Die Wirkung des Polypeptids CRH wird über zwei unterschiedliche Rezeptoren vermittelt, den CRF(1)- und den CRF(2)-Rezeptor. Der CRF(1)-Rezeptor kommt im zentralen Nervensystem von Säugetieren ubiquitär vor, CRF(2) seltener. [61] Während mittlerweile die meisten Autoren davon ausgehen, daß die Aktivierung von CRF(1)-Rezeptoren der Hypophyse den Hauptweg zur Aktivierung und Aufrechterhaltung der Aktivität des LHPA-Systems als Reaktion auf einen Stressor darstellt, ist die Funktion von CRF(2) weit weniger gut erforscht. [61, 78, 138, 157] Der CRF(2)-Rezeptor wird nach einem Modell als direkter Antagonist des CRF(1)-Rezeptors angesehen, der dessen Effekt im Sinne eines negativen Feedback herunterreguliert. Nach einem anderen Modell wird der CRF(1)-Rezeptor eher als Reaktion auf exogene, physische Stressoren aktiviert, um eine Fluchtreaktion herbeizuführen, während die Aktivierung des CRF(2)-Rezeptors eher als Reaktion auf endogene, psychische Stressoren geschieht. Auch die Interaktion der beiden Rezeptortypen in der Peripherie ist weiterhin Gegenstand der Forschung. [10, 61, 72, 109, 138] Zur Zeit werden insbesondere Antagonisten des CRF(1)-Rezeptors als neuartige Therapieoption für Depressionen sowie Angst- und Panikstörungen erforscht. [61, 78, 157]

Stimulation des noradrenergen Systems durch CRH

Eine für eine effektive Streßreaktion bedeutende Funktion des CRH ist die Stimulation des sympathischen Nervensystems, insbesondere des Locus coeruleus (LC) in

der Ponsregion des Hirnstamms (siehe auch Kapitel „Das noradrenerge System“). Durch eine gegenseitige Upregulation des LHPA-Systems und des sympathischen Nervensystems erfolgt so eine Steigerung der Ausschüttung der Stresshormone Cortisol und Noradrenalin, was dem Organismus eine schnelle und effiziente Reaktion auf einen Stressor ermöglicht. [46, 52, 110, 169] Die Aktivierung der Neurone des LC durch -größtenteils aus in den LC projizierenden hypothalamischen Neuronen stammendes- CRH scheint hauptsächlich über CRF-Rezeptoren, vor allem über den CRF(1)-Subtyp zu erfolgen. [71 , 136, 143, 169] Im Gegenzug stimuliert Noradrenalin (NE), das von Neuronen ausgeschüttet wird, die vom LC in die Amygdala und andere Teile des limbischen Systems sowie den Hypothalamus projizieren, die hypothalamische Produktion und Ausschüttung von CRH, des weiteren erfolgt eine Stimulation des LHPA-Systems über die Amygdala und den präfrontalen Cortex. [23, 52, 58, 169]

Cortisol

Cortisol ist ein insbesondere in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde aus Cholesterin synthetisiertes Steroidhormon [48, 122]. Während Cortisol das bedeutendste Glucocorticoid-Stresshormon bei Menschen und vielen Primaten ist, übernimmt diese Funktion bei anderen Säugetieren das Corticoid Corticosteron. Dies ist für die Übertragbarkeit vom Mausmodell auf den Menschen für die Forschung bedeutsam. [158]

Die periphere Wirkung von Cortisol erfolgt hauptsächlich über intrazytoplasmatisch gelegene Cortisolrezeptoren des Typs GR α , die im Organismus ubiquitär vorkommen. Die GCR α sind im inaktivierten Zustand an die Heatshock-Proteine HSP70 und HSP 90 gebunden. Bindet sich Cortisol an GR α , diffundieren diese ab und der Komplex aus GCR α und Cortisol kann in den Zellkern transloziert werden, um dort nach Bindung an die DNA die Transkription diverser Gene zu regulieren. Der im Zellkern gelegene GCR β -Glucocorticoidrezeptor regelt die Aktivität des GCR α -Komplexes herunter. [1, 122] Neben der Beeinflussung genetischer Transkription hat Cortisol in verschiedenen Geweben noch nichtgenomische, direkte Wirkungen. [164]

Die Wirkungen von Cortisol im Organismus sind vielfältig. Für die physiologische Reaktion auf einen Stressor ist die Wirkung auf den Glucosestoffwechsel am bedeutendsten. Cortisol hat als funktioneller Antagonist des Insulins eine synergistische

Wirkung zu Glucagon und den Katecholaminen. Aufgrund seines hauptsächlichen Wirkens über Gentranskription setzt seine Wirkung später ein als die seiner Synergisten und verlängert diese. Cortisol wirkt fördernd auf die Gluconeogenese und Glykogenolyse und hemmend auf die Glucoseaufnahme und –utilisation in peripheren Geweben. Die bei Streß durch Aktivierung des LHPA-Systems erhöhte Cortisolkonzentration führt also über eine Erhöhung der Blutglucosekonzentration zur Bereitstellung von Glucose als Substrat für das ZNS, das so effektiver auf einen Stressor reagieren kann. [120, 121, 122]

Wechselwirkungen zwischen Cortisol und den Katecholaminen

Des weiteren unterstützt Cortisol die Streßreaktion durch Förderung der Katecholaminbiosynthese aus Tyrosin. [17, 85, 173] Umgekehrt wird auch die Glucocorticoidbiosynthese und -ausschüttung durch Noradrenalin und mehrere weitere vom Nebennierenmark ausgeschüttete Neurotransmitter gefördert. Dies geschieht sowohl über eine Erhöhung der Sensitivität der Zellen der Zona fasciculata für ACTH als auch über direkte Stimulation. [17, 43] Auf diese Weise besteht eine weitere gegenseitige Upregulation des LHPA- Systems und des sympathischen Nervensystems, die eine Verstärkung der Streßreaktion ermöglicht.

Zentrale Corticoid-Rezeptoren und der Feedback-Mechanismus des LHPA-Systems

Durch einen Feedback-Mechanismus über zentrale, intracytoplasmatisch gelegene Glucocorticoid-Rezeptoren (GR) und Mineralocorticoid-Rezeptoren (MR) ist das ZNS in der Lage, die Aktivität des LHPA-Systems zu regulieren, um den für eine Balance des Streßsystems nötigen Setpoint der Cortisolkonzentration zu erreichen. [34, 35, 121, 120] Während GR im ZNS ubiquitär verteilt sind, finden sich die höchsten Konzentrationen an MR im Hippocampus und den Amygdala des Limbischen Systems. [35, 121] Sie zeigen für die endogenen Corticosteroide Cortisol und Corticosteron eine zehnfach höhere Affinität, als die zentralen GR, werden also bei wesentlich geringeren Cortisolkonzentrationen aktiviert, als diese. [135]

Es wird mittlerweile davon ausgegangen, daß bei niedrigen Cortisolspiegeln aktivierte MR die Aktivität des LHPA-Systems heraufregulieren, was außer bei Streßreaktionen auch bei der zirkadianen Rhythmik der Cortisolausschüttung eine Rolle zu

spielen scheint, da die MR ein zu starkes nächtliches Absinken durch eine Steigerung der Cortisolausschüttung bei niedrigen Konzentrationen verhindern. Es liegt also ein positiver Feedbackmechanismus vor. Die GR hingegen regulieren, wenn sie durch hohe Konzentrationen von Cortisol -oder Corticosteron im Tierversuch- aktiviert werden, das LHPA-System und somit die Cortisolausschüttung im Sinne eines negativen Feedback herunter. Durch diesen in beide Richtungen aktiven Feedbackmechanismus tragen die Corticoidrezeptoren entscheidend zur Homöostase im LHPA-System bei. [34, 35, 119, 120, 121, 135]

Wie bei peripheren Corticoidrezeptoren können sich die zentralen GR und MR erst nach Bindung an Cortisol von den an sie gebundenen Heat-Shock-Proteinen lösen und die Membran zum Zellkern überwinden. Es konnte in mehreren Arbeiten gezeigt werden, daß sich im Zellkern Dimere aus MR-MR, MR-GR und GR-GR bilden. Diese konkurrieren um die Bindung an Glucocorticoid-responsive Elemente (GRE) der DNA und beeinflussen über diesen und andere Wege die Gentranskription. [60, 83, 113, 154]

Bei Überlegungen zu den Feedbackmechanismen des LHPA-Systems mittels eines Corticoidrezeptorenmodells ist eine zusätzliche Beeinflussung der Aktivität durch Cytokine wie Interferone (IF) und Tumor-Nekrose-Faktoren (TNF) zu beachten [14, 30].

Glukoseallokation durch das LHPA-System

Auch die Allokation von Glucose zwischen Peripherie und ZNS zur Erzeugung von ATP als Substrat des Nervenzellstoffwechsels ist eine bedeutende Funktion des LHPA-Systems. Man geht davon aus, daß die zu diesem Zweck nötige Aktivierung derjenigen Neuronen im limbischen System, die das LHPA-System kontrollieren, durch exzitatorische, glutamerge Neuronen insbesondere des Neocortex erfolgt. [89, 96, 121] Diese glutamergen Neuronen sind mit ATP-hochsensitiven Kalium-Kanälen versehen, die es ihnen ermöglichen, auch bei niedrigen ATP-Konzentrationen exzitatorisch tätig zu sein. Bei hohen ATP-Konzentrationen im ZNS überwiegt die Aktivität von mit ATP-niedrigsensitiven Kalium-Kanälen ausgestatteten GABA-ergen Neuronen, die die Allokation von ATP ins ZNS drosseln. Auf diese Weise wird die ATP-Konzentration im ZNS auf einen Setpoint hin reguliert, an dem sich die Wirkungen der glutamergen und GABAergen Neuronen die Waage halten. [41, 73, 121, 145] Bei kritisch niedrigen

Blutglucose- und somit auch ATP-Konzentrationen stellen auch die glutamergen Neuronen ihre Funktion ein, so daß es zum sog. „global silencing“, also einem Ruhen der elektrischen Aktivität im ZNS kommt, dessen klinisches Korrelat das neuroglukopenische Koma darstellt. [96]

Die exzitatorischen, glutamergen Neuronen geben ihre Signale zur Aktivierung des LHPA-Systems über Glutamat-Rezeptoren vor allem vom NMDA-Subtyp an die Neuronen des limbischen Systems weiter. Auf diese Weise wird durch vermehrte Ausschüttung von Cortisol die Glukoseutilisation und -aufnahme insbesondere durch Muskel- und Fettgewebe über den GLUT4-Glucosetransporter vermindert und es findet eine Allokation zum ZNS statt. [98, 99, 176] Gleichzeitig regen die glutamergen Neuronen zur Verstärkung der Allokation die Aktivierung des GLUT1-Glucosetransporters der Astrozyten an, die das aus der Glykolyse der aus den hirnversorgenden Kapillaren aufgenommenen Glucose gewonnene ATP an benachbarte Neuronen weitergeben. [84, 88, 117]

Das Noradrenerge System

Neben dem LHPA-System stellt das sympathische Nervensystem eine wichtige Säule der Streßantwort dar. Von besonderer Bedeutung für die Streßantwort sind hier die sympathischen Nervenzentren des Hirnstamms, insbesondere der Locus coeruleus im Bereich des Pons mit seinem Effektorhormon Nordadrenalin. Aus diesem Grund wird hier auch vom Locus coeruleus-Noradrenalin-System (LC-NE-System) gesprochen. [52, 85, 132, 169]

Der Locus coeruleus

Im wachen Zustand zeigen die Neuronen des in der Formatio reticularis gelegenen Locus coeruleus (LC) ein phasisches Aktivitätsmuster von gelegentlichen Phasen erhöhter Aktivität als Reaktion auf einzelne Stimuli. Wirkt jedoch ein Stressor auf den Organismus ein, ändern die Neuronen des Locus coeruleus dieses Aktivitätsmuster in ein tonisches, bei dem die noradrenergen Neuronen kontinuierlicher und in höherer Frequenz aktiv sind. Dies hat neben der Beeinflussung der Aktivität des präfrontalen Cortex und weiterer Teile des ZNS einen direkten stimulierenden Einfluß auf die Aktivität des sympathischen

Nervensystems und des LHPA-Systems (zur gegenseitigen Beeinflussung von LCNE- und LHPA-System siehe bitte den Abschnitt“ Stimulation des noradrenergen Systems durch CRH“ im LHPA-Kapitel weiter oben). [8, 9, 52, 132]

Katecholaminrezeptoren

Die Katecholamine wirken an G-Protein-gekoppelten, membranständigen Rezeptoren, wodurch sie im Vergleich zu Cortisol mit seinen intrazytoplasmatischen Rezeptoren eine schnellere Wirkung erreichen. Es existieren beim Menschen mindestens 9 unterschiedliche Katecholaminrezeptoren. Unterteilt werden sie in die α -Rezeptoren α_1 und α_2 mit jeweils den Subtypen A, B und C und die β -Rezeptoren β_1 , β_2 und β_3 , die sich strukturell, in den an sie gebundenen G-Proteinen, in ihrem Wirkmechanismus und in ihrem Effekt unterscheiden. Für die Streßreaktion bedeutend sind neben Steigerung von cardialer Frequenz, Kontraktionskraft und coronarer Gefäßerweiterung insbesondere Wirkungen auf das ZNS und den Glucosestoffwechsel. [85, 132]

Für die zentrale Wirkung von Noradrenalin scheinen insbesondere die α_1 -, α_2 - und β_1 -Rezeptoren des Gehirns von Bedeutung zu sein. Die Rezeptoren vom α_2 -Typ, im ZNS insbesondere der α_2A -Subtyp, besitzen eine wesentlich höhere Affinität zu Noradrenalin als die vom α_1 - und β_1 -Typ. [22, 97, 111, 132, 141] Die α_2A -Rezeptoren werden so bereits von niedrigen NE-Konzentrationen aktiviert, also bei phasischer Aktivität des LC. Als Reaktion auf einen Stressor wechselt der LC in das tonische Aktivitätsmuster, die NE-Konzentration an den Projektionsorten des LC steigt, und es werden zunehmend α_1 - und β_1 -Rezeptoren erregt. Die Stimulation der α_2A -Rezeptoren des präfrontalen Cortex (PFC) fördert insbesondere die Funktion des Arbeitsgedächtnisses, das ZNS kann so bei Abwesenheit von Stressoren effektiv auf Stimuli eingehen. [132, 133, 147] Steht der Organismus hingegen unter Streß, wird die Funktion des PFC durch α_1 -Rezeptoren gehemmt, und basal und okzipital gelegene Cortexanteile werden, vor allem durch β -Rezeptoren, stimuliert. Durch die β -Rezeptoren wird auch die Langzeit-Gedächtnisbildung in der Amygdala gefördert. Dies ermöglicht es dem ZNS, Reaktionsmechanismen auf einen Stressor bei der nächsten Exposition aus dem Gedächtnis abzurufen. [5, 132]

Das Locus coeruleus-Noradrenalin-System und der Glucosestoffwechsel

Wie das LHPA-System drosselt auch das LCNE-System als Antagonist zu Insulin die periphere Glucoseutilisation und fördert die Allokation von Glucose zum ZNS. Die Aktivierung des LCNE-Systems zu diesem Zweck erfolgt offenbar analog der des LHPA-Systems, über glutamerge, exzitatorische Neuronen des Neocortex, die in die zentralen sympathischen Nervenzentren projizieren, unter anderem im Ventralen Medialen Hypothalamus (VMH). [98, 99, 118, 176] Die Katecholamine beeinflussen als Effektorhormone des sympathischen Nervensystems über die oben beschriebenen Katecholaminrezeptoren die periphere Glukoseallokation insbesondere in der Leber, im endokrinen Anteil des Pankreas sowie im Fett- und Muskelgewebe. [85, 86]

Die Katecholaminwirkung auf die Leber erfolgt vor allem über β_1 -Rezeptoren. Deren Aktivierung hat in den Hepatozyten eine Steigerung der Glykogenolyse und Gluconeogenese zur Folge, die Blutglukosekonzentration steigt. [85, 118]

Im endokrinen Pankreas wirken die Katecholamine sowohl auf die α - als auch die β -Inselzellen ein. Über α_2 -Rezeptoren wird in den β -Zellen die Insulinsekretion gehemmt. Diese hemmende Wirkung überwiegt bei sympathischer Aktivierung bei Streß oder Hypoglykämie eine stimulatorische Wirkung auf die Insulinsekretion, die durch β_1 -Rezeptoren übertragen wird. Gleichzeitig fördern die Katecholamine in den α -Zellen des endokrinen Pankreas die Glukagonsekretion. [85, 146, 149]

Die insulinantagonistische Wirkung der Katecholamine im Fett- und Muskelgewebe wird vor allem über die Katecholaminrezeptoren des β_2 - und β_3 -Subtyps vermittelt. In beiden Gewebetypen wird die -durch Insulin geförderte- Translokation des GLUT4-Glukosetransporters zur Zellmembran gehemmt und so die periphere Glukoseutilisation vermindert. Im Fettgewebe steigert vor allem Noradrenalin zusätzlich über eine Aktivierung der Adenylatcyclase die Lipolyse. [86, 100]

Das LHPA-System und das LCNE-System bei typischer und atypischer Depression

Ätiologie und Pathogenese der Depression

Die Ursachen für die Entstehung einer Depression sind vielschichtig. Es wird heute von einem Vulnerabilitätsprinzip ausgegangen, bei dem eine gesteigerte Anfälligkeit für depressive Erkrankungen und auslösende Faktoren zusammentreffen. Eine gesteigerte Anfälligkeit ergibt sich aus folgenden Faktoren:

- **Genetische Faktoren:** In Familien-, Adoptiv- und Zwillingsstudien konnte eine erhöhte Inzidenz von affektiven Erkrankungen bei nahen Verwandten von Erkrankten nachgewiesen werden. In Kopplungsstudien konnten Genvarianten, die verschiedene Enzyme und Transportproteine codieren, mit dem Auftreten von affektiven Erkrankungen in Verbindung gebracht werden.
- **Morphologische Veränderungen des ZNS:** Bei Depressiven konnten Volumenminderungen der Frontal- und Parietallappen, des Hippocampus und der Basalganglien sowie abnorme Befunde in der funktionellen Bildgebung nachgewiesen werden.
- **Persönlichkeitsfaktoren:** In Folge der Entwicklung der biochemischen und endokrinologischen Forschung in der Psychiatrie wird die prämorbidie Persönlichkeitsstruktur mittlerweile als weniger bedeutend für die Entwicklung einer Depression angesehen, als früher. Bei affektiv Erkrankten finden sich vermehrt hyperthyme, asthenische und zwanghafte Persönlichkeitsmerkmale.
- **Chronobiologische Faktoren:** Affektive Erkrankungen sind häufig mit Störungen der zirkadianen Rhythmik assoziiert. Zusätzlich finden sich bei Depressiven Veränderungen der Schlaf-Wach-Rhythmik und der REM-Phasen des Schlafs.
- **Endokrine und biochemische Faktoren:** Bereits seit Mitte des letzten Jahrhunderts werden endokrine Störungen und ein verändertes Ansprechen auf verschiedene Medikamentenklassen bei affektiven Erkrankungen beschrieben. Veränderungen der für die Stressantwort bedeutenden LHPA- sowie LCNE-Systeme gehören in

diesem Zusammenhang zu den am häufigsten untersuchten, die bisherigen Erkenntnisse werden in den vorangehenden und folgenden Kapiteln zusammengefaßt.

An auslösenden Faktoren einer Depression wird zwischen somatischen und psychischen unterschieden. Die somatischen Faktoren umfassen Erkrankungen, Verletzungen (auch Operationen), Fasten und bei Frauen das Wochenbett und das Klimakterium. Unter psychischen Faktoren werden vor allem sog. Life Events wie schwere Trennungs- und Verlusterlebnisse, aber auch chronische Konflikte, Vereinsamung, Kränkung und andere zusammengefaßt. Für das Entstehen einer Depression ist bei den auslösenden Faktoren die subjektive Beeinträchtigung bedeutender als die objektive. [6]

Eine Sonderstellung in der Ätiologie und Pathogenese von Depressionen nehmen Traumatisierungen durch Gewalt, Deprivation oder Mißbrauch in der Kindheit ein, die in der englischsprachigen Literatur unter early life stress zusammengefaßt werden. Gelten sie einerseits als psychosoziale Faktoren, die das Risiko für das Auftreten von Depressionen erhöhen, konnte andererseits im Tiermodell und am Menschen nachgewiesen werden, daß early life stress zu Veränderungen der für Depressionen relevanten hormonellen Regelkreisläufe führen kann. [6, 27, 46]

Das LHPA-System bei Depression

Veränderungen des limbisch-hypothalamisch-hypophysär-adrenalen (LHPA) Systems spielen bei der Erforschung von Ursachen wie Folgen der Depression bereits seit Mitte des vergangenen Jahrhunderts eine zentrale Rolle. Regelmäßig kommen neue Erkenntnisse auf diesem Gebiet hinzu. Mittlerweile werden mit der typischen/melancholischen Major Depression (bzw. der Depressiven Episode mit somatischem Syndrom nach ICD-10) drei Veränderungen des LHPA-Systems assoziiert:

- Eine verstärkte zentrale Aktivität des LHPA-Systems (CRH-Hypothese)
- Ein vermindertes Ansprechen des Regelkreises des LHPA-Systems auf negatives Feedback, u.a. über zentrale Corticoidrezeptoren und auf den Dexamethason-Hemmtest (Corticosteroid-Rezeptor-Hypothese)
- Hypophysäre und adrenale Hyperplasie

Depressionen mit atypischen Syndromen hingegen konnten mit einer erniedrigten Aktivität des LHPA-Systems assoziiert werden. Dies ist besonders interessant, da das Konzept der atypischen Depression eigentlich auf dem unterschiedlichen Ansprechen von Depressiven auf verschiedene Typen von Antidepressiva und unterschiedlichen klinischen Symptomenkomplexen basiert. [12, 18, 27, 46, 51, 52, 53, 103, 110, 158]

Veränderungen des LHPA-Systems bei typischer Depression

Verstärkte zentrale LHPA-Aktivität

Ein Hypercortisolismus bei Depression wird seit den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts beschrieben. [18, 50, 51] Insbesondere für den Subtyp der typischen/melancholischen Depression wird heute allgemein eine CRH-Hypothese mit Hyperaktivität des LHPA-Systems mit erhöhten Konzentrationen von CRH, AVP, ACTH und Cortisol propagiert. Man geht hier von einer überschießenden supraphysären Stimulation aus, was durch erhöhte CRH- und AVP-Konzentrationen bei Depression, nachweisbar z.B. im Liquor cerebrospinalis, bestätigt werden konnte. Eine Senkung dieser Konzentrationen ist mit einer Besserung der klinischen Symptome und einem geringeren Risiko für einen Rückfall assoziiert. [11, 33, 51, 52, 67, 106, 127, 128, 166] Aktuelle Studien zeigen im Tiermodell einen potentiellen antidepressiven Effekt von CRH-Rezeptorantagonisten. [70]

Ein weiterer Hinweis auf chronisch erhöhtes CRH bei Depression ist die Abnahme der Dichte an frontalen CRH-Rezeptoren bei Suizidopfern im Sinne einer Downregulation. [105] In einer weiteren Untersuchung an Suizidopfern konnte eine erhöhte Anzahl an CRH und AVP ausschüttenden Neuronen im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus (PVN) im Vergleich zu Kontrollgruppen gezeigt werden. [127] Auch die mehrfach nachgewiesene geringere Ausschüttung von ACTH im Stimulationsversuch mit CRH bei Depressiven spricht für ständig erhöhte zentrale CRH/AVP-Konzentrationen. Daß in diesen Versuchen trotz dieser abgestumpften ACTH-Antwort vermehrt Cortisol ausgeschüttet wurde, wird auf Hyperreagibilität und Hypertrophie der Nebennierenrinde bei Depression zurückgeführt. Erhöhte Plasma-Cortisolkonzentrationen bei Patienten mit typischer Depression wurden bereits seit den 60er, erhöhte Urin- oder Speichel-Cortisolkonzentrationen seit den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wiederholt

beschrieben. [18, 24, 50, 51, 52, 54, 56, 69] In jüngerer Zeit konnte dies durch Messung bei festgelegtem Aufwachzeitpunkt bestätigt werden. [16]

Eine bedeutende Beobachtung in diesem Zusammenhang ist die einer persistierenden Hyperaktivität des LHPA-Systems mit einer vermuteten CRH-Hypersekretion bei Menschen, die in frühen Lebensphasen vermehrtem Streß in Form von beispielsweise Mißbrauch oder Vernachlässigung ausgesetzt waren. Eine hierdurch erhöhte Vulnerabilität für psychiatrische, insbesondere depressive Erkrankungen wird angenommen. [46, 63, 64, 65, 107] Auch in verschiedenen Tiermodellen ließ sich erhöhter Streß in frühen Lebensphasen regelmäßig mit einer erhöhten zentralen LHPA-Aktivität mit erhöhten CRH-Konzentrationen assoziieren. [4, 34, 46, 123]

Vermindertes negatives Feedback

Die zweite wichtige Hypothese zum Verständnis des Hypercortisolismus bei typischer bzw. melancholischer Depression ist die Corticosteroid-Rezeptor-Hypothese. Bereits vor über 30 Jahren wurde bei Depressiven eine verminderte Suppression des LHPA-Systems im Dexamethason-Hemmtest festgestellt. [25] Aufgrund des Glucocorticoidrezeptoren (GR) wesentlich stärker als Mineralocorticoidrezeptoren (MR) aktivierenden Wirkprofils von Dexamethason wurde in der Folge eine Herunterregulation insbesondere zentraler GR mit der daraus folgenden Abschwächung des negativen Feedback-Mechanismus des LHPA-Systems bei affektiven Erkrankungen postuliert. Aufgrund mehrerer, teils widersprüchlicher Publikationen mit generell niedrigen Werten für Sensitivität und Spezifität konnte sich der reine Dexamethason-Hemmtest jedoch nicht als diagnostisches Tool für Depressionen durchsetzen. [68, 93, 137] Mit dem Anfang der 1990er Jahre entwickelten sensitiveren, jedoch weniger spezifischen kombinierten Dexamethason-CRH-Hemmtest konnten bei Depressiven als Folge des abgeschwächten Feedback und der zentralen Hyperaktivierung erhöhte Konzentrationen von ACTH und Cortisol nachgewiesen werden (siehe hierzu auch den vorherigen Abschnitt „Verstärkte zentrale LHPA-Aktivität“). [68, 93, 159, 160, 162, 177] Die Bedeutung der Downregulation der GR für die Abschwächung des Feedback-Mechanismus bei Depression konnte durch Einführung eines neuen Hemmtestes mit Prednisolon bestätigt werden, da durch das wesentlich stärker als Dexamethason auf zentrale MR wirkende Prednisolon auch bei Depressiven eine Suppression erreicht wurde. [74, 115]

Auswirkungen auf den Energiehaushalt des Gesamtorganismus

Wie bereits beschrieben nimmt das LHPA-System, unter anderem über die Beeinflussung der GLUT-Transporter, eine wichtige Funktion in der Regulation des Glukosestoffwechsels ein. Besteht, wie bei typischer Depression, eine chronische Hyperaktivität des LHPA-Systems durch eine Verstellung des zentralen Regulations-Setpoints (z.B. erhöhte MR/GR-Ratio, also eine gesteigerte Konzentration zentraler Mineralo- gegenüber Glucocorticoidrezeptoren), so findet eine vermehrte Allokation von Glukose in das ZNS über GLUT-1 Transporter zuungunsten des Muskel- und Fettgewebes statt. Die benötigten neuronalen ATP-Konzentration kann entsprechend dem „selfish brain“ Modell von Peters et al. [121] in Folge dessen mit einer verminderten Energiezufuhr des Gesamtorganismus erreicht werden. Appetit und somit Nahrungszufuhr werden durch Hemmung der zuständigen Kerngebiete des lateralen Hypothalamus gedrosselt, es kommt zu der bei typischer Depression bekannten Hypophagie und Gewichtsabnahme. [41, 52, 68, 84, 121]

Auswirkungen der gesteigerten LHPA-Aktivität

Die Folgen anhaltender Hyperaktivität des LHPA-Systems bei typischer Depression für den Gesamtorganismus sind vielfältig. Bereits vor Jahrzehnten wurde eine eingeschränkte Glukosetoleranz bei Depressiven beobachtet. [47, 126] Als ursächlich hierfür wurde eine auf einen Hypercortisolismus zurückzuführende Insulinresistenz bei Depression festgestellt. [102, 163, 167] Als Folge der Insulinresistenz bei erhöhtem Cortisol gehen viele Autoren von einer erhöhten Anfälligkeit von Depressiven für das sogenannte metabolische Syndrom aus, einen nicht einheitlich festgelegten Symptomenkomplex aus vermehrtem intraabdominellem/viszeralem Fettgewebe, Bluthochdruck, Atherosklerose mit vermehrtem Auftreten der koronaren Herzkrankheit und gesteigerter Inzidenz des Diabetes Typ 2. [20, 82, 92, 131, 158] Neben der Etablierung von Depressionen als kardiovaskulärem Risikofaktor wird mittlerweile auch von einem erhöhten Risiko für cerebrovaskuläre Ereignisse insbesondere bei jüngeren Depressiven ausgegangen. [131, 142] Im Tierexperiment konnte teilweise bereits vor Jahren ein Zusammenhang zwischen erhöhten Corticosteronspiegeln und einer Zunahme des viszeralen abdominalen Fettgewebes aufgezeigt werden, auch beim Menschen wurde

dieser Zusammenhang in der Zwischenzeit unter Verwendung bildgebender Verfahren bestätigt. [29, 36, 75, 174] Auch eine Abnahme der Knochendichte vor allem bei depressiven jungen Frauen kann wahrscheinlich auf den Hypercortisolismus in Folge der gesteigerten LHPA-Aktivität bei Depression zurückgeführt werden. [76, 158]

Als Folge der gesteigerten zentralen Stimulation des LHPA-Systems bei typischer Depression wird durch viele Autoren zudem eine Hypertrophie der Nebennierenrinde und des Hypophysenvorderlappens propagiert. Insbesondere die Hypertrophie der Nebennierenrinde bei typischer Major Depression konnte bei computertomographischen Untersuchungen, in post-mortem-Studien und im Tiermodell nachgewiesen werden. [40, 59, 104, 134, 139, 148]

Veränderungen des LHPA-Systems bei atypischer Depression

Im Gegensatz zur pathologischen Hyperaktivität des LHPA-Systems bei typischer Depression wird für die atypische Depression eine zentral vermittelte Hypoaktivität des LHPA-Systems postuliert. Bei Patienten mit Depressionen mit atypischen Merkmalen konnten bereits verminderte Serum- und Liquorkonzentrationen von CRH und ACTH nachgewiesen werden. Unterschiedliche Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität der beiden Populationen sind bis jetzt nicht hinreichend untersucht, jedoch wurden Unterschiede bei Parametern wie der Knochendichte festgestellt.

Als Bestandteil des Pathomechanismus wird -im Gegensatz zur verminderten Suppression des LHPA-Systems bei typischer Depression- von einer Hyperaktivität der zentralen negativen Feedbackschleife im Sinne einer zentralen Verstellung des regulatorischen Setpoints durch eine verminderte Konzentration von Mineralo- und gegenüber Glucocorticoidrezeptoren (verminderte MR/GR-Ratio) ausgegangen. Durch eine Verstellung des zentralen Setpoints und den folgenden Hypocortisolismus kommt es entsprechend dem „selfish brain“ Modell zur verminderten Allokation von Glucose und somit ATP in das ZNS über GLUT1- und zur vermehrten Allokation in Muskel- und Fettgewebe über GLUT4-Transporter. Um unter diesen Bedingungen eine ausreichende ATP-Konzentration in den Neuronen zu erreichen, muß das ZNS die Energieaufnahme des gesamten Organismus steigern, was die Hyperphagie und Gewichtszunahme von an atypischer Depression Erkrankten erklärt. Durch die Zunahme des peripheren Fettgewebes

wird im weiteren Verlauf ein immer größerer Anteil der insgesamt zugeführten Energie in die Peripherie alloziert, so daß zur Versorgung des ZNS wiederum dem Gesamtorganismus mehr Energie zugeführt werden muß, der Prozeß verstärkt sich also selbst. [28, 49, 52, 53, 55, 57, 116, 121, 125]

Das LCNE-System bei Depression

Analog zu den Veränderungen des LHPA-Systems geht man für das noradrenerge LCNE-System von einer Hyperaktivität bei typischer und einer Hypoaktivität bei atypischer Depression aus. Insbesondere die gesteigerte LCNE-Aktivität bei typischer Depression wurde bereits in verschiedenen Zusammenhängen bestätigt, unter anderem durch Messung zentralnervöser NE-Konzentrationen im Liquor. Die These einer Dysregulation des LCNE-Systems bei Depression analog zu der des LHPA-Systems steht in Einklang mit den vermuteten und bestätigten gegenseitigen Verstärkungsmechanismen dieser Hormonsysteme (siehe hierzu den Abschnitt „Stimulation des noradrenergen Systems durch CRH“ weiter oben). [52, 87, 132, 169]

Zielsetzung und Hypothesen

Nach teilweise über Jahrzehnte durchgeführter Forschung zu den einzelnen Teilbereichen wird die Rolle des körpereigenen Streßsystems mit seinen beiden bedeutenden Hormonsystemen, dem corticoiden und dem noradrenergen, mit unterschiedlichen Mechanismen der Dysregulation bei verschiedenen Arten psychiatrischer, hierbei insbesondere depressiver, Erkrankungen zunehmend klarer.

Jedoch konnte insbesondere die Forschung beim Menschen mit den im Abschnitt „Das LHPA-System bei Depression“ aufgeführten bisher verwendeten experimentellen Ansätzen viele der postulierten Funktionsweisen der LHPA- und LCNE-Systeme und ihre Veränderungen bei depressiven Erkrankungen nicht hinreichend nachweisen.

Diese Arbeit untersucht erstmals die Dysregulation durch zentrale Setpoint-Verstellung des LHPA- und des LCNE-Systems im Sinne des „selfish brain“ Modells [121] bei typischer/melancholischer und bei atypischer Depression anhand der humoralen

Parameter im Blut und der hieraus folgenden Veränderungen der Glukoseallokation im hyperinsulinämischen, gestuften Glucose-Clamp-Versuch, der als Goldstandard zur Bestimmung der Glukoseallokation gilt. [37, 161] Hierbei ist die gesonderte Betrachtung des humoralen Stoffwechsels bei typischer und atypischer Depression besonders hervorzuheben.

Angenommen wird

- Bei typischer Depression eine zentrale Setpointverstellung im Sinne einer Hyperaktivität des Streßreaktionssystems und des Allokationssystems für Glukose mit gesteigerten Konzentrationen für die hormonellen Parameter des LHPA- und des LCNE-Systems.
- Bei atypischer Depression eine entgegengesetzte zentrale Setpointverstellung im Sinne einer Hypoaktivität von Streßreaktion und Allokation.

Materialien und Methoden

Es handelt sich um eine klinisch-experimentelle Studie. Die Studie wurde am 09.07.2001 durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität zu Lübeck unter dem Vorsitz von Prof. Dr. phil D. von Engelhardt positiv begutachtet (Aktenzeichen 01-078). Die Versuche wurden zwischen Oktober 2004 und August 2006 durchgeführt.

Probanden/Patienten

Das Patientenkollektiv für die typische Depression bestand aus 13 Frauen und 7 Männern. Das Durchschnittsalter betrug $34,3 \pm 6,4$ Jahre, der durchschnittliche BMI $22,9 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$. Des weiteren wurden 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. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren antidepressive Medikamente für mindestens 7 Tage abgesetzt worden (bei Therapie mit Fluoxetin mindestens 21 Tage), bei Unvertretbarkeit einer Auslassung der medikamentösen Therapie bei Suizidalität oder weiteren klinischen Krisen erfolgte der Studienausschluß.

Allgemeine Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein metabolisch relevanter Erkrankungen der Schilddrüse, maligner Erkrankungen, chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, Niereninsuffizienz oder deutlicher Intelligenzminderung ($\text{IQ} < 80$) sowie eine 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.

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

Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe setzte sich aus 14 gesunden Frauen und 16 gesunden Männern (Durchschnittsalter $27,6 \pm 6,4$ Jahre, BMI $23,1 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$) zusammen. Im standardisierten psychiatrischen Interview bestand kein Anhalt für eine psychiatrische Erkrankung, auch die Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen bei Verwandten 1. Grades war

leer. Bei keinem der Mitglieder der Kontrollgruppe bestand eine Medikation. Ausschluss- und Abbruchkriterien waren analog denen der Patientengruppe.

Psychometrie

Die psychometrische Testung zur Objektivierung des Schweregrads der Depression und zur Erfassung der psychiatrischen Komorbidität erfolgte nach supervidiertem Training mittels eines strukturierten klinischen Interviews unter Zuhilfenahme des SKID I/II für DSM-IV sowie der deutschen Version der Beck Depression Scale (Cutoff-Punkte: unauffällig <11/63, hinweisend auf Depression >18/63). [13, 62, 168]

Das Prinzip des gestuften hyperinsulinämischen Glucose-Clamp-Versuches

Die Versuche erfolgten sowohl bei den depressiven Patienten als auch bei den gesunden Vergleichsprobanden als hyperinsulinäme, gestufte Glucose-Clamps in der nach Mitrakou abgewandelten Technik nach De Fronzo [37, 95].

Das unten im Ablauf näher beschriebene Clamp-Verfahren zur Glucosetoleranztestung ermöglicht bei einer konstanten gewichtsadaptierten Insulininfusion die Einstellung der Blutglucosekonzentration auf ein festzulegendes Niveau zu Versuchszwecken. Die nach Mitrakou abgewandelte Form des Clamp-Verfahrens nach De Fronzo stellt mit abgestufter Senkung der Blutglucosekonzentration im Verlauf des Versuchs den physiologischen Glucosestoffwechsel des menschlichen Organismus besser nach als ein konstantes Plateau über die gesamte Versuchsdauer. [37, 95] Das Clamp-Verfahren gilt als Goldstandard zur Messung der Glukosetoleranz. [15, 37, 95, 101, 130, 161]

Versuchsanordnung

Die Versuche begannen um 8.30 Uhr morgens und erstreckten sich über 4 ½ Stunden mit nachfolgender mindestens zweistündiger Nachüberwachung bis zur Stabilisierung der Blutglucosekonzentration. Die Probanden lagen mit leicht erhöhtem Oberkörper in einem Bett, das sich zur Minimierung des Stresses für die Probanden im Nachbarraum des Labors befand. Die Schläuche der venösen Zugänge verliefen durch ein

Loch in der Wand. Zu ihrer eigenen Sicherheit wurden die Probanden ständig per Video überwacht und regelmäßig nach ihrem Befinden befragt, sie hatten zudem die Möglichkeit, die Versuchsdurchführenden durch akustische Signale herbeirufen zu können.

Den Probanden wurde in beide Ellenbeugen je ein venöser Dauerzugang des Typs BD Adsyte Pro™ (Becton Dickinson GmbH, Heidelberg) der Größe 18G gelegt. Über den einen Zugang wurden während des Versuchsablaufs Glucose und Insulin verabreicht, über den anderen erfolgten die Blutabnahmen und die Gabe von Ringer-Lösung. Diese wurde auch verabreicht, um einem zu starken Absinken insbesondere der K⁺-Konzentration im Blut durch die Gabe von Insulin und Glucoselösung entgegenzuwirken. Die kombinierte Glucose- und Insulin-Gabe erfolgte über Combidyn-Druckschläuche (B. Braun AG, Melsungen), die Blutentnahmen und Ringer-Gabe über rot codierte Druckleitungen (Angiokard Medizintechnik GmbH & Co.KG, Friedeburg).

Nach einer Baseline-Phase von 30 Minuten begann die Gabe der Glucose mit variabler Rate je nach dem Zielwert der Blutglucose sowie des Insulins mit einer gleichmäßigen Rate von 2,5 mIE pro kg Körpergewicht pro Minute über die gesamte Versuchsdauer. Verwendet wurden eine 20-prozentige Glucoselösung (DeltaSelect GmbH, Dreieich) und gentechnisch hergestelltes humanes Insulin (Insuman® Rapid, Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt am Main). Die Glucoseinfusion erfolgte mittels eines Infusomat® segura, die des Insulins mit einem Perfusor® segura FT (beide Geräte B. Braun AG, Melsungen). Zunächst wurde die Blutglucosekonzentration durch eine entsprechend hohe Glucoseinfusionsrate in einer halben Stunde auf eine Konzentration von 8,8 mmol/l (160 mg/dl) gebracht, diese wurde als hyperglykämes Plateau eine halbe Stunde lang aufrechterhalten. Es folgten drei weitere halbstündige Plateaus, zwischen denen wiederum jeweils eine halbe Stunde Umstellungszeit lag. Das zweite Plateau war ein euglykämes mit einer Zielblutglucosekonzentration von 6,83 mmol/l (123 mg/dl). Das dritte Plateau war ein leicht hypoglykämes mit einer Zielblutglucosekonzentration von 4,83 mmol/l (87 mg/dl). Das vierte und letzte Plateau war ein hypoglykämes mit einer Zielblutglucosekonzentration von 2,78 mmol/l (50 mg/dl). Mit dem Ende dieses Plateaus endete der Versuch, die Insulininfusion wurde zu diesem Zeitpunkt beendet, die Glucoseinfusion wurde zur Erhöhung der Blutglucosekonzentration noch einige Zeit aufrechterhalten. Zur Stabilisierung der Blutglucosekonzentration nach Ende des Versuchs

erhielten die Probanden zudem ein kohlenhydratreiches, hochkalorisches Mittagessen und wurden für mindestens zwei Stunden nachüberwacht.

Über die gesamte Versuchsdauer wurde alle 5 Minuten die Blutglucosekonzentration mit dem Glucose 201 HemoCue®-System (HemoCue AB, Ängelholm, Schweden) nach der Glucose-Dehydrogenase-Methode kontrolliert, um die Glucoseinfusionsrate stets an die gewünschte Zielblutglucosekonzentration anpassen zu können. Während des Versuchs wurden 19 Blutentnahmen durchgeführt, und zwar im Abstand von 15 Minuten. Dies ergibt 3 Entnahmen während der Baseline (Nr. 1,2,3) und je 3 Entnahmen pro Blutglucose-Plateau (hyperglykämies Plateau: Nr. 5,6,7; euglykämies Plateau: Nr. 9,10,11; leicht hypoglykämies Plateau: Nr. 13,14,15; stark hypoglykämies Plateau: Nr. 17,18,19). Die restlichen Entnahmen (Nr. 4,8,12,16) wurden in der Mitte der Übergangsphasen zwischen den Plateaus durchgeführt. Es wurden im Abstand von 15 Minuten die Konzentrationen von Insulin, C-Peptid, VEGF und Cortisol sowie alle 30 Minuten die von ACTH und Noradrenalin bestimmt.

Weiterverarbeitung des Probenmaterials

Nach direkt an die Abnahme folgender Zentrifugation der Blutentnahmeröhrchen (SARSTEDT AG & Co, Nümbrecht) und Abpipettierung der Proben wurden diese bis zur Auswertung bei 193 K (-80°C) tiefgefroren gelagert.

Die Bestimmung von 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%), ACTH (inter-assay CV <9.4%, intra-assay CV <9.6%) und Cortisol (inter-assay CV < 10.0%, intra-assay CV <8.8%) erfolgte mittels Immunoassay (IMMULITE 1000, DPC, Nauheim), die von VEGF (inter-assay CV <8.8% and intra-assay CV <6.7%) mittels ELISA (Quantikine, R&D Systems, Wiesbaden). Die Konzentration von Noradrenalin wurde mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie gemessen (inter-assay CV <6.1%, intra-assay CV <5.8).

Statistische Auswertung

In der statistischen Auswertung mittels SPSS (Deutsche Version 13.0) fand ein Vergleich der Gruppen mit Varianzanalysen (ANOVA) für wiederholte Messungen einschließlich der Faktoren Gruppenzugehörigkeit (Kontrollgruppe/Typische Depression/Atypische Depression) und Zeit (Zeitpunkt des Clamps) statt, anschließend wurden Post-hoc-Analysen durchgeführt. Als signifikant wurde ein Ergebnis bei einem p-Wert kleiner 0,05 angesehen. Die Angabe der Werte im folgenden Ergebnisteil erfolgt als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung.

Ergebnisse

Basisdaten der Patienten und gesunden Vergleichsprobanden

Es folgt die Angabe der Basisdaten aller Versuchsteilnehmer sowie erhobener endokrinologisch relevanter Parameter mit den Ergebnissen der Varianzanalyse (ANOVA) in tabellarischer Form.

	Kontrolle (A) (n = 30)	Typische MDD (B) (n = 19)	Atypische MDD (C) (n = 7)	ANOVA
Geschlecht (w/m)	16/14	12/7	5/2	n.s.
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/m ²)	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
Taille (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 RR (mmHg)	120 ± 9	127 ± 14	126 ± 15	n.s.
Diastolischer RR (mmHg)	77 ± 7	79 ± 6	80 ± 10	n.s.
HDL (mg/dl)	58 ± 10	58 ± 13	51 ± 16	n.s.
Triglyceride (mg/dl)	78 ± 45	101 ± 53	123 ± 72	n.s.
Aktivität	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/Week)	2.8 ± 2.8	2.6 ± 4.7	0.4 ± 0.8	n.s.
Rauchen (Pack Years)	2.5 ± 5.0	7.3 ± 12.7	11.6 ± 11.7	n.s.
Becksche 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

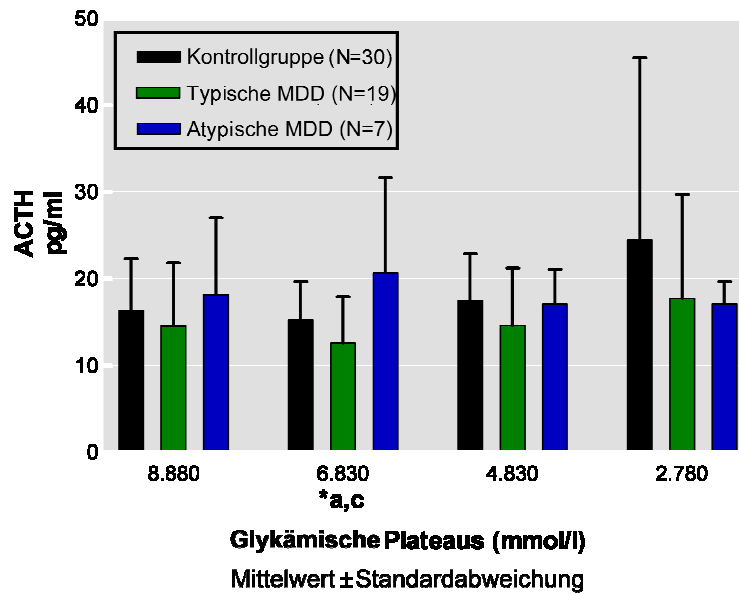
Tabelle 1: Basisdaten und endokrinologisch relevante Parameter der Versuchsteilnehmer, angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung. Rechte Spalte: Signifikante Differenzen zwischen den Gruppen, Angabe der p-Werte. n.s.: nicht signifikant.

ACTH

Mit $15,4 \pm 2,4$ pg/ml bei typischer Depression, $17,6 \pm 2,8$ pg/ml bei atypischer Depression und $18,7 \pm 4,0$ pg/ml in der Kontrollgruppe bestand zwischen den gemittelten ACTH-Konzentrationen über die gesamte Versuchsdauer kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, auch während der Baseline-Phase und des leicht hypoglykämischen Plateaus mit einer Blutglucosekonzentration von 4,83 mmol/l (87 mg/dl) war kein signifikanter Unterschied festzustellen. Hingegen waren am Ende des hyperglykämischen Plateaus mit einer Blutglucosekonzentration von 8,8 mmol/l (160 mg/dl) und während des euglykämischen Plateaus mit einer Blutglucosekonzentration von 6,83 mmol/l (123 mg/dl) bei Probanden mit atypischer Depression höhere ACTH-Konzentrationen als bei Probanden mit typischer Depression und bei gesunden Vergleichsprobanden feststellbar, die Ergebnisse erwiesen sich in der Post-hoc-Analyse als signifikant ($20,7 \pm 10,9$ vs. $12,6 \pm 5,4$ und $15,2 \pm 4,5$ pg/ml; one-way ANOVA: $df=2$, $F=4.9$, $p=0,011$; Post-hoc-Analyse: atypische Depression vs. Kontrollgruppe $p=0,031$; atypische Depression vs. typische Depression $p=0,003$). Am Ende des stark hypoglykämischen Plateaus mit einer Blutglucosekonzentration von 2,78 mmol/l (50 mg/dl) stiegen die ACTH-Konzentrationen bei den gesunden Vergleichsprobanden an, nicht jedoch in den Gruppen mit typischer und atypischer Depression, der Unterschied war signifikant ($27,8 \pm 21,5$ vs. $17,3 \pm 9,2$ und $17,6 \pm 3,7$ pg/ml; one-way ANOVA: $df=2$, $F=2,7$, $p=0,078$; Post-hoc-Analyse: typische Depression vs. Kontrollgruppe $p=0,038$).

Cortisol

Signifikante Unterschiede sowohl der über die gesamte Versuchsdauer gemittelten Cortisolkonzentrationen als auch der Konzentrationen während der einzelnen Plateaus waren nicht nachweisbar, jedoch zeigte sich bei Patienten mit atypischer Depression in der Baseline-Phase eine tendenziell niedrigere Cortisolkonzentration als bei Patienten mit typischer Depression und als bei den gesunden Vergleichsprobanden ($10,5 \pm 1,3$ vs. $14,3 \pm 5,8$ und $13,0 \pm 3,6$ µg/dl; one-way-ANOVA: $df=2$, $F=2.0$, $p=0,15$; Post-hoc-Analyse: typische vs. atypische Depression $p=0,055$). Auch gegen Ende der Hypoglykämie waren tendenziell erniedrigte Cortisolkonzentrationen bei Patienten mit atypischer Depression im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen festzustellen.



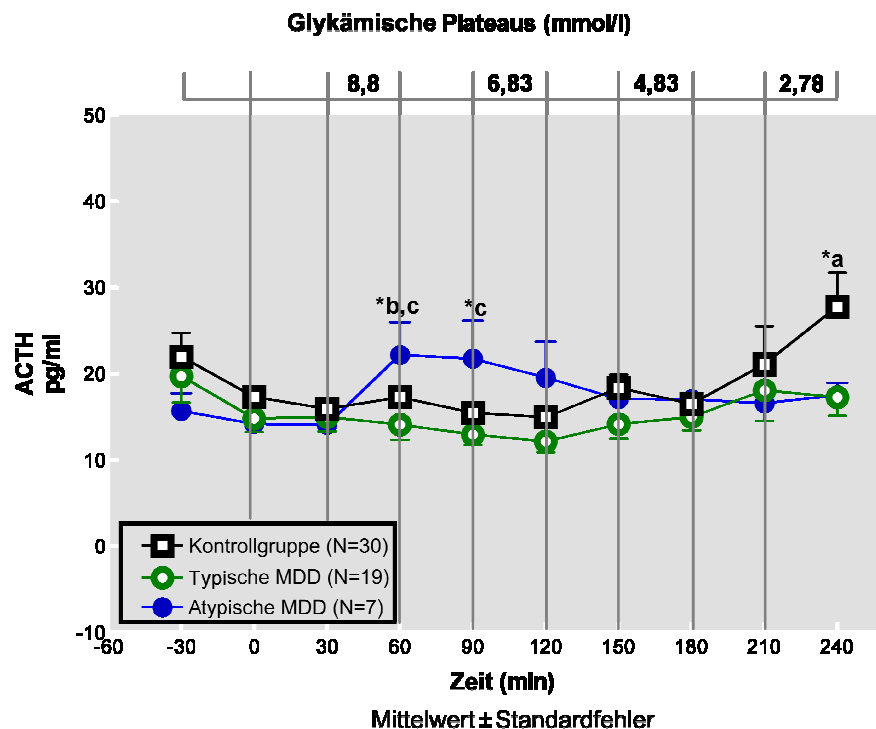
*p < 0.05

a: Kontrollgruppe vs. typische MDD

b: Kontrollgruppe vs. typische MDD

c: Typische vs. atypische MDD

Abb. 2: ACTH-Konzentration nach Gruppen unterteilt in Abhängigkeit von der Blutglucosekonzentration



* p < 0,05

a: Kontrollgruppe vs. typische MDD

b: Kontrollgruppe vs. atypische MDD

c: Typische vs. atypische MDD

Abb. 3: ACTH-Konzentration nach Gruppen unterteilt im zeitlichen Verlauf

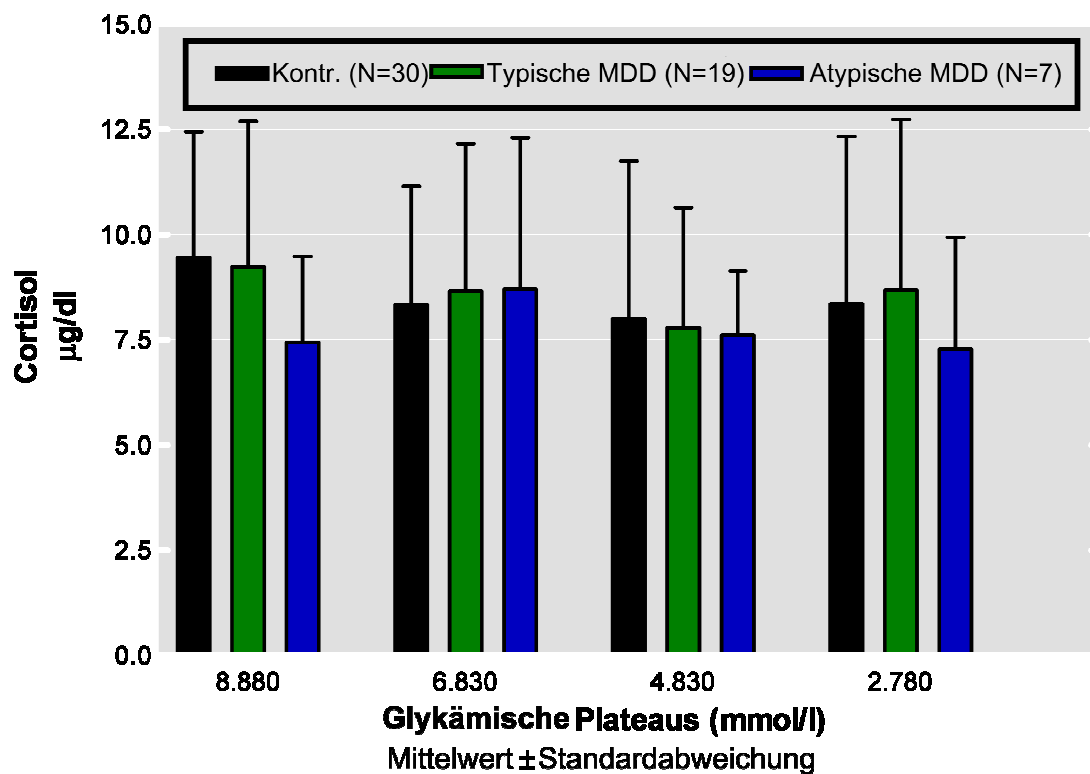


Abb. 4: Cortisolkonzentration nach Gruppen unterteilt in Abhängigkeit von der Blutglucosekonzentration

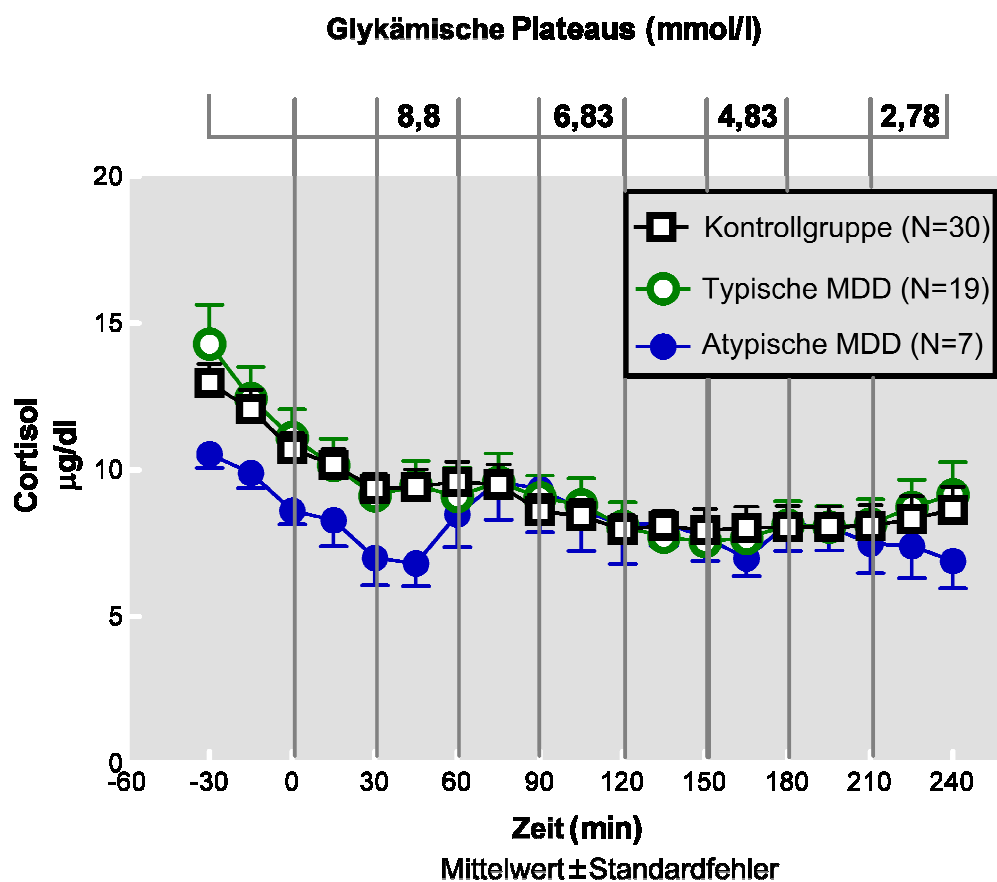


Abb. 5: Cortisolkonzentration nach Gruppen unterteilt im zeitlichen Verlauf

Noradrenalin

Wie bei Cortisol waren für Noradrenalin bei den gemittelten Werten über die Gesamtdauer des Versuchs keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu ermitteln, jedoch zeigten sich während der Baseline-Phase signifikant erniedrigte Konzentrationen bei Patienten mit atypischer Depression im Vergleich zu Patienten mit typischer Depression und der gesunden Kontrollgruppe (145 ± 43 vs. 245 ± 126 und 203 ± 87 pg/ml; one-way ANOVA: $df=2$, $F=2,8$, $p=0,072$; Post-hoc-Analyse: typische Depression vs. atypische Depression $p=0,026$). Während der leicht und stark hypoglykämischen Plateaus waren die Noradrenalinkonzentrationen bei Patienten mit atypischer Depression im Vergleich zu den anderen Gruppen tendenziell erniedrigt.

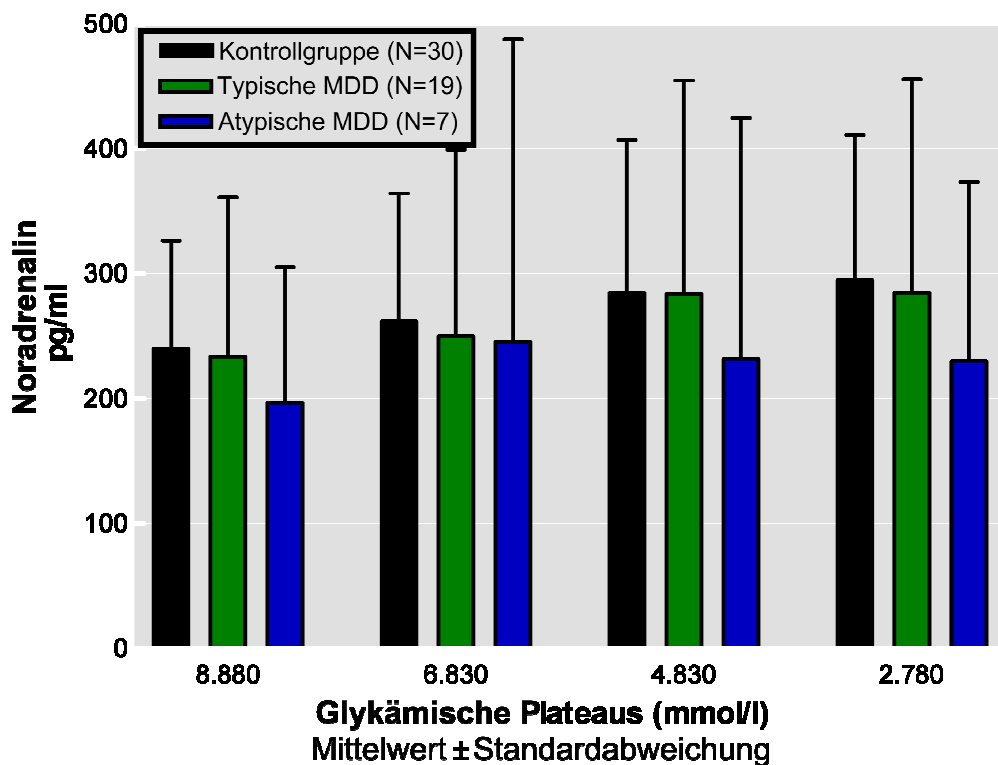
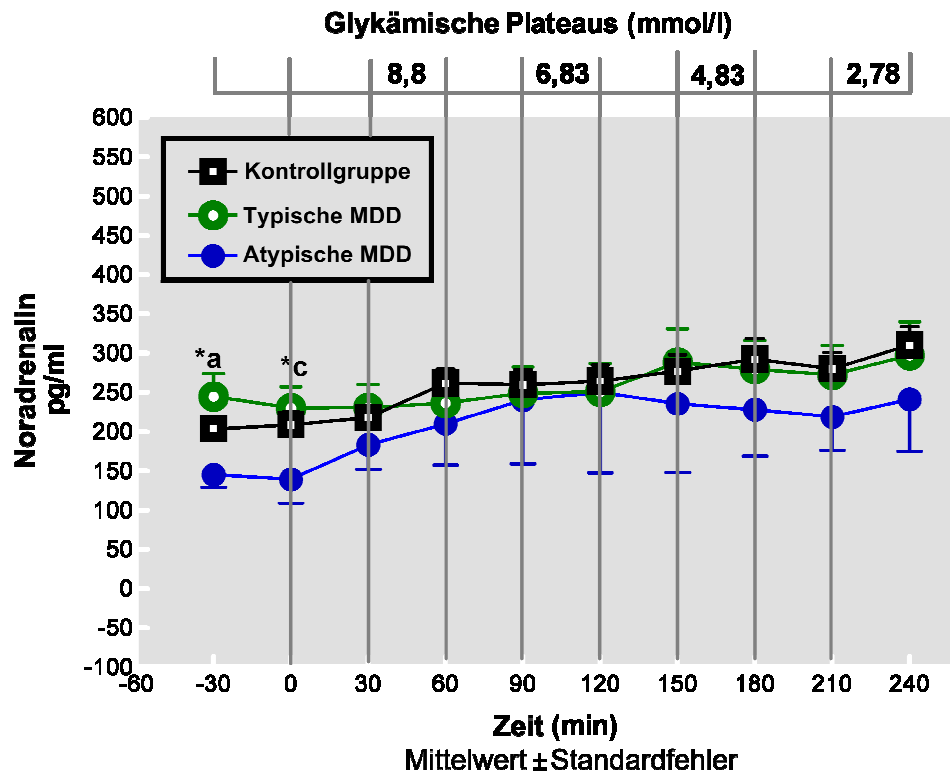


Abb. 6: Noradrenalinkonzentration nach Gruppen unterteilt in Abhängigkeit von der Blutglucosekonzentration



* $p < 0,05$

a: Kontrollgruppe vs. typische MDD

b: Kontrollgruppe vs. atypische MDD

c: Typische vs. atypische MDD

Abb. 7: NoradrenalinKonzentration nach Gruppen unterteilt im zeitlichen Verlauf

Parameter der Glukoseallokation

In allen Phasen des Versuches außer in der stark hypoglykämischen waren die Glucoseinfusionsraten für die depressiven Patienten signifikant niedriger, als die der gesunden Kontrollpersonen. Tendenziell waren die Raten der Patienten mit atypischer Depression nochmals niedriger als die der Patienten mit typischer Depression. Über den gesamten Versuchszeitraum gemittelt waren die Infusionsraten in der Gruppe mit typischer Depression um 19% und in der Gruppe mit atypischer Depression um 30% geringer, als die der Kontrollgruppe ($3,2 \pm 0,8$ und $2,8 \pm 0,7$ vs. $4,0 \pm 1,0$ $\text{mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$; $\text{df}=2$, $F=6,17$, $p=0,004$ in der Varianzanalyse für wiederholte Messungen). Die Konzentrationen von C-Peptid und Insulin waren bei Patienten mit atypischer Depression signifikant höher, als bei den beiden anderen Gruppen, die Konzentration von VEGF wiederum war bei den Patienten mit typischer Depression gegenüber den anderen Gruppen signifikant erhöht.

Diskussion

LHPA- und noradrenerges System bei typischer Depression

Die präsentierten Ergebnisse sollten grundsätzlich unter Berücksichtigung der besonderen Versuchsbedingungen betrachtet werden. In dieser Arbeit wurde die Funktion der LHPA- und LCNE-Systeme bei Depression nach diversen vorangegangenen Ansätzen erstmals im Rahmen des gestuften, hyperinsulinämen Glucose-Clampversuches systematisch untersucht. Als bedeutender Unterschied zum physiologischen humoralen Stoffwechsel sind insbesondere das hohe exogene Angebot an Glucose und Insulin zu nennen.

Diskussion der Ergebnisse für ACTH bei typischer Depression

Die auf dem Niveau der Kontrollgruppe befindlichen ACTH-Konzentrationen sind bei typischer Depression, wie bereits im Abschnitt über das LHPA-System in der Einleitung beschrieben, als „abgestumpfte“ ACTH-Antwort bekannt und können einerseits dahingehend interpretiert werden, daß bei dem bei typischer Depression durch chronische Überstimulation hypertrophen adrenalen Cortex bereits geringere ACTH-Konzentrationen als im Normalfall zu einer Cortisolausschüttung führen können, so daß im Normbereich befindliche ACTH-Konzentrationen angesichts des bei typischer Depression postulierten Hypercortisolismus als überhöht anzusehen sind. Andererseits spiegeln sie vermutlich die Folge der erniedrigten Dichte hypophysärer CRH-Rezeptoren bei chronisch erhöhten CRH-Konzentrationen bei typischer Depression wider. [12, 27, 46, 51, 52, 53, 103, 110, 158]

Diskussion der Ergebnisse für Cortisol bei typischer Depression

Ein Erklärungsansatz für die lediglich als Trend erkennbaren Unterschiede der Cortisolkonzentrationen zwischen der Gruppe mit typischer Depression und der Kontrollgruppe könnte eine vorbeschriebene Nivellierung der Unterschiede durch den morgendlichen Peak der physiologischen zirkadianen Rhythmik der Cortisolsekretion sein. Das Fehlen des stärkeren Anstiegs der Cortisolkonzentrationen bei den Patienten mit typischer Depression im Vergleich zur Kontrollgruppe im Verlauf des Versuchs,

insbesondere in der hypoglykämischen Phase, entspricht jedoch nicht den Erwartungen bei postulierter Hyperaktivität des LHPA-Systems als bedeutendem Bestandteil des zentralnervösen Glukoseallokationssystems bei typischer Depression. Zu vermuten ist, daß die Plateauphasen angesichts der der Cortisolausschüttung vorangehenden intrazelluläre und intramitochondriale Neusynthese des Hormons aus Cholesterin im Versuchsaufbau zu kurz gewählt wurden, um eine adäquate Darstellung einer Hyperaktivität des LHPA-Systems zu gewährleisten. Angesichts der möglichen Risiken für den Organismus bei prolongierter starker Hypoglykämie von unter 3 mmol/l wäre für das Design folgender Studien beispielsweise eine prolongierte Phase der milden Hypoglykämie im Bereich von 4-4,5 mmol/l anzuregen, um diesen Umständen Rechnung zu tragen. Zudem wurden zur Vermeidung von medikamentösen Einflüssen auf den neurohumoralen Stoffwechsel in die Studie nur solche Patienten mit typischer Depression eingeschlossen, bei denen ein zumindest temporäres Auslassen der antidepressiven Medikation medizinethisch zu rechtfertigen war. Die möglicherweise deutlich stärkere Auslenkung des zentralen Setpoints des LHPA-Systems bei schwereren depressiven Episoden konnte somit nicht erfaßt werden; bereits in vorangegangenen Untersuchungen differierten die Ergebnisse für das Ausmaß und überhaupt das Vorhandensein eines Hypercortisolismus je nach untersuchter Population deutlich. Des weiteren ist auch eine vorbeschriebene mögliche Abschwächung der Reaktion des LHPA-Systems unter konstanter Glukoseinfusion zu beachten, die zu einer Ergebnisverfälschung geführt haben könnte [12, 27, 31, 46, 51, 52, 53, 103, 110, 158]

Diskussion der Ergebnisse für Noradrenalin bei typischer Depression

Auch die fehlende Erhöhung der peripheren NoradrenalinKonzentrationen bei typischer Depression insbesondere in der Hypoglykämie bei jedoch teilweise signifikant gesteigerten Basalwerten erscheint angesichts der postulierten Hyperaktivität des sympathoadrenergen LCNE-Systems unerwartet. Neben den bereits im vorherigen Abschnitt zu Cortisol angestellten Überlegungen bezüglich des zeitlichen Versuchsaufbaus und des Schweregrades der Depressionen im untersuchten Kollektiv ist hierbei allerdings zu bedenken, daß bereits in vielen vorangegangenen Studien die peripheren Katecholaminkonzentrationen bei Depression uneinheitliche Ergebnisse zeigten. Eine signifikante Steigerung der NoradrenalinKonzentration bei typischer Depression bestand insbesondere bei Messung im Liquor. Ein Clampversuch mit gleichzeitiger Liquordrainage

ist jedoch als äußerst belastend anzusehen, die Durchführung eines derartigen Versuchs erscheint aus medizinethischen Überlegungen und in Hinblick auf die Compliance der depressiven Patienten fragwürdig. Die bereits erwähnte, basal signifikant gesteigerte NoradrenalinKonzentration stützt die These einer chronischen Hyperaktivität auch des sympathoadrenergen Systems bei typischer Depression wiederum. [52, 87, 132, 169]

Diskussion der weiteren Parameter der Glukoseallokation bei typischer Depression

Die übrigen erhobenen Parameter zur Glukoseallokation bestätigen die postulierte Hyperaktivität des zentralnervösen Allokationssystems für Glucose bei typischer Depression. Hervorzuheben sind insbesondere signifikant erhöhte Konzentrationen von VEGF, welches nach bisherigen Erkenntnissen die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für Glucose erhöht und somit die Allokation von Glukose von der Peripherie in das ZNS fördert. Aufgrund der insulinantagonistischen Wirkung in der Peripherie, unter anderem durch Downregulation der peripheren GLUT4-Transporter, der bei typischer Depression bei zentraler Setpointverstellung des Allokationssystems vermehrt ausgeschütteten Glukokortikoide und Katecholamine in Verbindung mit der erhöhten Aufnahme von Glukose über die Astrozyten der Blut-Hirn-Schranke werden so die im Vergleich zur

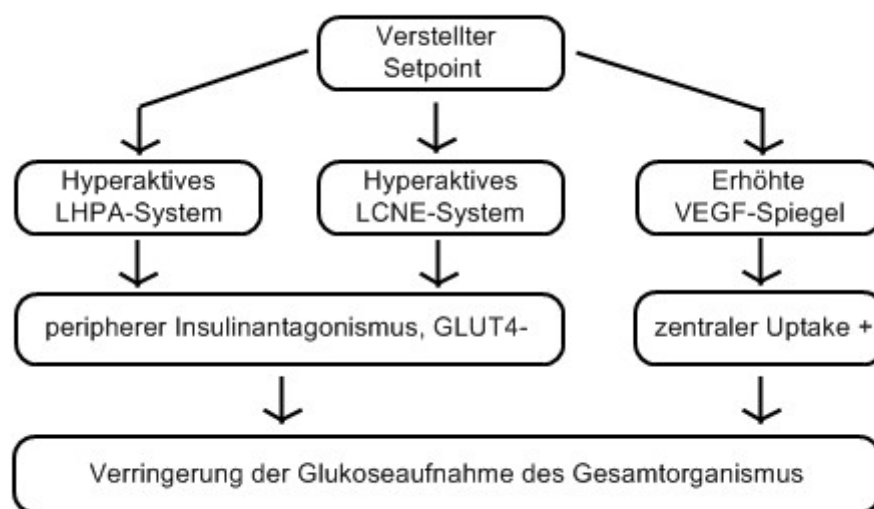


Abb. 8: Stark vereinfachte schematische Darstellung der postulierten Ursachen der verminderten Glukoseinfusionsraten bei typischer Depression.

Kontrollgruppe über die gesamte Versuchsdauer erniedrigten Glukoseinfusionsraten bei Patienten mit typischer Depression erklärbar. Dies steht im Einklang mit der für typische Depression charakteristischen Hypophagie und Gewichtsabnahme, da der Glukosebedarf des Gesamtorganismus bei in Richtung des ZNS verschobenem Setpoint der Allokation von Glukose vermindert ist.

LHPA- und noradrenerges System bei atypischer Depression

Im Gegensatz zur Gruppe mit typischer Depression zeigt sich bei den Patienten mit atypischer Depression eine teilweise signifikante Hypoaktivität des LHPA-Systems und des LCNE-Systems, was insbesondere angesichts der Tatsache, daß die atypische Depression in dieser Hinsicht weit weniger gut erforscht ist als die typische, von Bedeutung ist.

Diskussion der Ergebnisse für ACTH bei atypischer Diskussion

Bei Betrachtung der Meßwerte von ACTH ist zunächst die bereits bei der geringen Zahl von 7 Probanden in der Gruppe mit atypischer Depression teilweise signifikante Erhöhung in der hyper- und euglykämischen Phase des Clamp-Versuches auffällig. Es ist hierbei am ehesten davon auszugehen, daß angesichts erhöhter Glucosezufuhr eine weitere Steigerung der bereits basal erhöhten endogenen Insulinsekretion bei gleichzeitig zunächst verringerter peripherer insulinantagonistischer Aktivität erfolgt, was auf zentraler Ebene über eine vermehrte Aktivierung von Mineralocorticoid- und/oder eine verminderte Aktivierung von Glucocorticoidrezeptoren zu einer akuten Aktivierung des basal herunterregulierten LPHA-Systems führt. Diese manifestiert sich bei zu vermutender erhöhter hypophysärer CRH-Rezeptordichte bei chronisch verminderter CRH-Ausschüttung in der Akutsituation in einer deutlichen Steigerung der ACTH-Konzentration nach Aktivierung der hypothalamischen CRH-Ausschüttung durch oben beschriebene Veränderung im Gleichgewicht der zentralen Corticoidrezeptoren. Weitere Versuche zur Reaktion des LHPA-Systems bei atypischer Depression erscheinen wünschenswert, insbesondere wäre um oben postulierte These zu erhärten eine Vergleichbarkeit der CRH-Konzentrationen im Liquor und der ACTH-Konzentrationen im Serum bei Hyperglykämie von Interesse.

Die im Vergleich zur gesunden Kontrollpopulation verminderten ACTH-Konzentrationen während des stark hypoglykämischen Plateaus sind hingegen am ehesten Ausdruck der chronischen Hypoaktivität der Streßreaktion und somit des Allokationssystems nach Wiederherstellung des von vornherein verschobenen Setpoint-Gleichgewichts der zentralen Regulationsmechanismen. [28, 49, 52, 53, 55, 57, 80, 116, 121]

Diskussion der Ergebnisse für Cortisol bei atypischer Depression

Die merklich, jedoch bei geringer Fallzahl nicht signifikant erniedrigten Cortisolkonzentrationen bei der Gruppe mit atypischer Depression in der Basalphase und gegen Ende der Hypoglykämiephase sind mit der postulierten chronischen zentralen Hypoaktivität des LHPA-Systems gut in Einklang zu bringen. Der zwischenzeitliche Anstieg auf das Niveau der anderen Gruppen dürfte Ausdruck der im vorangehenden Abschnitt erläuterten akuten Aktivierung des LHPA-Systems unter hyperglykämischen Bedingungen sein. [28, 49, 52, 53, 55, 57, 116, 121]

Diskussion der Ergebnisse für Noradrenalin bei atypischer Depression

Die Ergebnisse für Cortisol und Noradrenalin bei atypischer Depression gleichen sich, auch bei Noradrenalin findet sich eine Erniedrigung der Konzentration in der Basalphase, die hier sogar signifikant ist, und in der hypoglykämischen Phase. Dies ist am ehesten als Ausdruck einer Hypoaktivität auch des sympathoadrenergen LCNE-Systems zu verstehen, die im Rahmen einer insgesamt herunterregulierten Glukoseallokation in das ZNS bei verschobenem zentralen Setpoint im Sinne der selfish-brain-Theorie zu sehen ist. Auch bei Noradrenalin kommt es in der hyperglykämischen Stoffwechsellaage zu einer erhöhten Konzentration. Dieser ist angesichts der vorrangigen Steuerung der sympathischen Aktivität durch GABAerge und glutamerge Neuronen wohl am ehesten über die beschriebene enge Verzahnung und gegenseitige Aktivierung von LHPA- und LCNE-System zu interpretieren, gegebenenfalls liegt bei deutlich verschobenen zentralen Regulierungsmechanismen auch eine paradoxe Aktivierung des sympathoadrenergen Systems vor; zur Klärung dieses Sachverhalts wären in weiterführenden Versuchen Katecholaminbestimmungen aus dem Liquor bei Patienten mit atypischer Depression in der Hyperglykämie wünschenswert. [52, 87, 132, 169]

Diskussion der weiteren Parameter der Glukoseallokation bei atypischer Depression

Die über weite Strecken signifikant erhöhten Konzentrationen von Insulin und C-Peptid als Nachweis einer gesteigerten endogenen Insulinproduktion bei gleichzeitig signifikant erniedrigten Infusionsraten für Glukose sprechen für eine chronische Insulinresistenz, wie sie auch beim metabolischen Syndrom vorhanden ist. Auch die signifikant erhöhten Body-Mass-Indices und Taillenumfänge sowie die tendenziell erhöhten Triglyceride und das tendenziell erniedrigte HDL-Cholesterin in der Gruppe mit atypischer Depression weisen eine Analogie zum metabolischen Syndrom auf.

Eine mögliche Herleitung des Entstehens der Insulinresistenz bei atypischer Depression liegt in der verminderten Allokation von Glukose zum ZNS durch das hypoaktive Allokationssystem begründet. Diese macht eine erhöhte Glukoseaufnahme des Gesamtorganismus zum Erreichen suffizienter Glukose- und somit ATP-Konzentrationen in den Neuronen erforderlich. Durch die vermehrte Glucosezufuhr sowie des Überwiegens von peripherem Insulinagonismus aufgrund der verminderten Aktivität der insulinantagonistischen Mechanismen der LHPA- und LCNE-Systeme kommt es zu chronisch erhöhten peripheren Insulinkonzentrationen, die zu einer peripheren Insulinresistenz führen.

Limitierende Faktoren und Ausblick

Wie teilweise bereits in den vorangegangenen Abschnitten besprochen, ist die Aussagekraft dieser Studie mehreren Limitationen unterworfen.

Wie in den entsprechenden Absätzen dargelegt, wäre eine Ergänzung der Liquorkonzentrationen unter den Bedingungen des gestuften Clamp-Versuches von CRH und Noradrenalin insbesondere bei Patienten mit typischer Depression wünschenswert.

Auch aus dem zeitlichen Studienablauf ergeben sich teilweise bereits besprochene Einschränkungen. Insbesondere die Phase der starken Hypoglykämie erscheint recht kurz, jedoch ist hierbei im Sinne des Wohlergehens der Probanden auch für zukünftige Versuche

das Risiko starker, länger andauernder Hypoglykämie sowohl für einzelne Organsysteme als auch für den Gesamtorganismus zu beachten. [45]

Bei dem gewählten Versuchsaufbau des hyperinsulinämischen, gestuften Glucoseclamps ist eine mögliche Anfälligkeit für weitere Störgrößen neben der erwähnten Downregulation des LHPA-Systems unter Glukoseinfusion [31] nicht sicher auszuschließen, dies trifft insbesondere bei Patienten mit der bisher eher wenig erforschten atypischer Depression zu. Auch eine Beurteilung des spezifischen Stoffwechsels einzelner Organsysteme ist bei dem gewählten Versuchsaufbau nicht möglich.

Angesichts des bereits erwähnten hohen exogenen Energieangebots bei gleichzeitigem hohen exogenem Insulinspiegel ist eine Nivellierung in vivo zu erwartender Unterschiede zwischen den verschiedenen Populationen zu befürchten.

Zudem ist zu beachten, daß die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten, ebenso wie beim überwiegenden Teil der aufgeführten Studien, an hospitalisierten Patienten durchgeführt wurden, so daß die Relevanz der Daten für den ambulanten Bereich, in dem sich die Versorgung von Patienten mit leichten bis mittelgradigen depressiven Episoden hauptsächlich abspielt, unklar ist [19].

Gerade angesichts der beeindruckenden Ergebnisse der Gruppe mit atypischer Depression wäre bei diesem Kollektiv bei zukünftigen Versuchen eine Erhöhung der Power durch größere Probandenzahlen zu erstreben, um die Daten bei diesem bis jetzt vergleichsweise wenig erforschten Krankheitsbild auf eine breitere Basis zu stellen.

In der derzeitigen klinischen Psychiatrie ist das Konzept der Unterteilung der Major Depression in den typischen und atypischen Subtyp auch aufgrund der zurückgehenden Verwendung von MAO-Hemmern nicht von hoher therapeutischer Relevanz. Hierbei ist jedoch zu beachten, daß der Nachweis deutlicher Unterschiede im neurohumoralen Stoffwechsel bei den Untertypen der Depression auf lange Sicht große therapeutische Konsequenzen im Sinne einer spezifischen Therapie der verschiedenen Untertypen haben dürfte. Bis zum Erreichen einer spezifischen Therapie der atypischen und der typischen Depression als eigenständiger Entitäten wird jedoch noch ein großer Aufwand sowohl an Grundlagen- als auch an weiterführender Forschung betrieben werden müssen.

Zusammenfassung

Im Rahmen eines gestuften, hyperinsulinämen Glucose-Clamp-Versuchs wurden Glucoseallokation und neuroendokriner Stoffwechsel bei 19 Patienten mit typischer Depression und 7 Patienten mit Atypischer Depression sowie einer gesunde Vergleichsgruppe von 30 Probanden untersucht.

Der Nachweis der postulierten Hyperaktivität des corticoiden LHPA-Systems und des noradrenergen LCNE-Systems bei Patienten mit typischer Depression unter den Bedingungen des gestuften, hyperinsulinämischen Glucose-Clamp-Versuches mit hoher exogener Energie- und Insulinzufuhr gelingt bei den meisten Parametern nur tendenziell. Das von vielen Autoren beschriebene Konzept der Hyperaktivität dieser Hormonsysteme und somit des zentralnervösen Glukose-Allokationsmechanismus bei typischer Depression wird hierdurch auch aufgrund der in den entsprechenden Absätzen beschriebenen Einschränkungen bei den hier beschriebenen Versuchen jedoch nicht in Frage gestellt, insbesondere auch da mit den signifikant gesteigerten VEGF-Konzentrationen zumindest ein Teilnachweis einer Hyperaktivität der Allokationsmechanismen gelang.

Wesentlicher sind die Erkenntnisse bei Patienten mit atypischer Depression. Das nach wie vor nicht unumstrittene Konzept der atypischen Depression an sich wird durch die nachgewiesenen, signifikanten Unterschiede zu Patienten mit typischer Depression und zu Gesunden sowohl bei den Basisdaten als auch bei den endokrinologischen und metabolischen Parametern eindrücklich bestätigt. Auch das Erreichen signifikanter Ergebnisse bei der geringen Zahl von lediglich 7 Probanden mit atypischer Depression untermauert dies.

Zudem konnte anhand der hier beschriebenen Ergebnisse eine Hypoaktivität von LHPA- und LCNE-System und somit der zentralnervösen Glukoseallokation nachgewiesen werden, die am ehesten in einer zentralen Setpointverstellung der Regulation dieser Systeme begründet liegt.

Hieraus ergeben sich Grundlagen für weitere neuroendokrinologische Forschung mit dem Ziel einer optimalen Diagnostik und Therapie der unterschiedlichen Arten der Depression.

Literatur

- [1] Allary J, Annane D. Glucocorticoids and sepsis. *Minerva Anesthesiol.* 71:759-68, 2005
- [2] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. *Washington, DC: American Psychiatric Association*, 1994
- [3] Antonijevic I. HPA axis and sleep: Identifying subtypes of major depression. *Stress.* 11:15-27, 2008
- [4] Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol.* 160:1-12, 1999
- [5] Arnsten AF. Through the looking glass: differential noradrenergic modulation of prefrontal cortical function. *Neural Plast.* 7:133-46, 2000
- [6] Arolt V, Dilling H, Reimer C. Affektive Erkrankungen. In: Arolt V, Dilling H, Reimer C. Basiswissen Psychiatrie und Psychotherapie. *Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag*, 2004
- [7] Asakura H, Zwain IH, Yen SS. Expression of genes encoding corticotropin-releasing factor (CRF), type 1 CRF receptor, and CRF-binding protein and localization of the gene products in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 82:2720-5, 1997
- [8] Aston-Jones G, Cohen JD. Adaptive gain and the role of the locus coeruleus-norepinephrine system in optimal performance. *J Comp Neurol.* 493:99-110, 2005
- [9] Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatry.* 46:1309-20, 1999
- [10] Bakshi VP, Newman SM, Smith-Roe S, Jochman KA, Kalin NH. Stimulation of lateral septum CRF2 receptors promotes anorexia and stress-like behaviors: functional homology to CRF1 receptors in basolateral amygdala. *J Neurosci.* 27:10568-77, 2007

- [11] Banki CM, Bissette G, Arato M, O'Connor L, Nemeroff CB. CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 144:873-877, 1987
- [12] Barden N. Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression. *J Psychiatry Neurosci*. 29:185-93, 2004
- [13] Beck AT, Steer RA. Beck Depression Inventory (BDI). *San Antonio: The Psychological Corporation Inc.*, 1987
- [14] Besedovsky HO, del Rey A. The cytokine-HPA axis feed-back circuit. *Z Rheumatol*. 59 Suppl 2:II/26-30, 2000
- [15] 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* 30:1143-9 2007
- [16] Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ. Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 182:54-7, 2005
- [17] Bornstein SR, Chrousos GP. Clinical review 104: Adrenocorticotropin (ACTH)- and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. *J Clin Endocrinol Metab*. 84:1729-36, 1999
- [18] British Medical Journal. Neurology of depression. *Br Med J*. 3:263-4, 1968
- [19] Brouwer JP, Appelhof BC, Hoogendijk WJ, Huyser J, Endert E, Zuketto C, Schene AH, Tijssen JG, Van Dyck R, Wiersinga WM, Fliers E. Thyroid and adrenal axis in major depression: a controlled study in outpatients. *Eur J Endocrinol*. 152:185-91, 2005
- [20] Brown ES, Varghese FP, McEwen BS. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry*. 55:1-9, 2004

- [21] Buckley TM, Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 90:3106-14, 2005
- [22] Bylund DB. Alpha-2 adrenoceptor subtypes: are more better? *Br J Pharmacol.* 144:159-60, 2005
- [23] Calogero AE, Gallucci WT, Chrousos GP, Gold PW. Catecholamine effects upon rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion in vitro. *J Clin Invest.* 82:839-46, 1988
- [24] Carroll BJ, Curtis GC, Davies BM, Mendels J, Sugerman AA. Urinary free cortisol excretion in depression. *Psychol Med.* 6: 43–50, 1976
- [25] Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J. Neuroendocrine regulation in depression. II. Discrimination of depressed from nondepressed patients. *Arch Gen Psychiatry.* 33:1051-8, 1976
- [26] Carroll PV, Christ ER, Bengtsson B-A, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, Hintz R, Ho K, Laron Z, Sizonenko P, Sonksen PH, Tanaka T & Thorne M. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 83: 382–395, 1998
- [27] Checkley S. The neuroendocrinology of depression and chronic stress. *Br Med Bull.* 52:597-617, 1996
- [28] Chrousos G, Gold P. The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA.* 267: 1244–1252, 1992
- [29] Coccorello R, D'Amato FR, Moles A. Chronic social stress, hedonism and vulnerability to obesity: Lessons from Rodents. *Neurosci Biobehav Rev.* 33:537-50, 2009

- [30] Cutolo M, Foppiani L, Minuto F. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis impairment in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *J Endocrinol Invest.* 25(10 Suppl):19-23, 2002
- [31] 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
- [32] Davidson JR, Miller RD, Turnbull CD, Sullivan JL: Atypical depression. *Arch Gen Psychiatry.* 39:527–534, 1982
- [33] De Bellis M, Geraciotti T, Altemus M, Kling MA. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in fluoxetine-treated patients with major depression and in healthy volunteers. *Biol Psychiat.* 33: 636–641, 1993
- [34] De Kloet ER. Hormones, Brain and Stress. *Endocrine Regulations.* 37:51-68, 2003
- [35] De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev.* 19(3):269-301, 1998
- [36] De Vriendt T, Moreno LA, De Henauw S. Chronic stress and obesity in adolescents: Scientific evidence and methodological issues for epidemiological research. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* [Epub ahead of print], 2009
- [37] DeFronzo RA, Tobin JD, and Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab Gastrointest Physiol* 237: E214–E223, 1979
- [38] Dinan TG, Scott LV. Anatomy of melancholia: focus on hypothalamic–pituitary–adrenal axis overactivity and the role of vasopressin. *J Anat.* 207: 259-264, 2005

- [39] Dorin RI, Ferries LM, Roberts B, Qualls CR, Veldhuis JD, Lisansky EJ. Assessment of stimulated and spontaneous adrenocorticotropin secretory dynamics identifies distinct components of cortisol feedback inhibition in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 81:3883-91, 1996
- [40] Dumser T, Barocka A, Schubert E. Weight of adrenal glands may be increased in persons who commit suicide. *Am J Forensic Med Pathol.* 19:72-6, 1998
- [41] During MJ, Leone P, Davis KE, Kerr D, Sherwin RS. Glucose modulates rat substantia nigra GABA release in vivo via ATP-sensitive potassium channels. *J Clin Invest.* 95:2403-2408, 1995
- [42] Edwards CR, Stewart PM, Burt D, Brett L, McIntyre MA, Sutanto WS, de Kloet ER, Monder C. Localisation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase--tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor. *Lancet.* 2:986-9,1988
- [43] Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Rev.* 19:101-43, 1998
- [44] Ekman R, Serenius B, Castro MG, Lowry PJ, Cederlund AS, Bergman O, Sjögren HO. Biosynthesis of corticotropin-releasing hormone in human T-lymphocytes. *J Neuroimmunol.* 44:7-13, 1993
- [45] 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
- [46] Feijó de Mello AA, Feijó de Mello M, Carpenter LL, Price LH. Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Rev Bras Psiquiatr.* 25:231-38, 2003

- [47] Freeman H: Resistance to insulin in mental disturbed soldiers. *Archives of Neurology and Psychiatry*. 56, 74-6, 1946
- [48] Gantz I, Fong TM. The melanocortin system. *Am J. Physiol Endocrinol Metab*. 284:E468-74, 2003
- [49] Geraciotti TJ, Loosen PT, Orth DN. Low cerebrospinal fluid corticotropin releasing hormone concentrations in eucortisolemic depression. *Biol Psychiatry*. 42: 165–174, 1997
- [50] Gibbons JL, McHugh PR. Plasma cortisol in depressive illness. *Psychiatry Res*. 1: 162–171, 1963
- [51] Gillespie CF, Nemeroff CB. Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med*. 67 Suppl 1:S26-8, 2005
- [52] 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
- [53] Gold PW, Chrousos GP. The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. *Proc Assoc Am Physicians*. 111: 22-34, 1999
- [54] Gold PW, Chrousos G, Kellner C et al. Psychiatric implications of basic and clinical studies with corticotropin-releasing factor. *Am J Psychiatry*. 141: 619–627, 1984
- [55] Gold PW, Licinio J, Wong M, Chrousos G. Corticotropin releasing hormone in the pathophysiology of atypical and melancholic depression and in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Ann NY Acad Sci*. 771: 716–729, 1995
- [56] Gold PW, Loriaux DL, Roy A et al. Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. Pathophysiologic and diagnostic implications. *N Engl J Med*. 314: 1329–1335, 1986

- [57] Gold PW, Wong ML, Chrousos GP, Licinio J. Stress system abnormalities in melancholic and atypical depression: molecular, pathophysiological, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*. 1: 257–264, 1996
- [58] Goldstein LE, Rasmusson AM, Bunney BS, Roth RH. Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat. *J Neurosci*. 16:4787-98, 1996
- [59] Groenink L, Dirks A, Verdouw PM, Schipholt M, Veening JG, van der Gugten J, Olivier B. HPA axis dysregulation in mice overexpressing corticotropin releasing hormone. *Biol Psychiatry*. 51:875-81, 2002
- [60] Guiochon-Mantel A, Delabre K, Lescop P, Milgrom E. The Ernst Schering Poster Award. Intracellular traffic of steroid hormone receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 56:3-9, 1996
- [61] Hauger RL, Risbrough V, Brauns O, Dautzenberg FM. Corticotropin releasing factor (CRF) receptor signaling in the central nervous system: new molecular targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 5:453-79, 2006
- [62] Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck-Depressions-Inventar (BDI). *Bern: Huber*, 1994
- [63] Heim C, Nemeroff CB. The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol Psychiatry*. 46:1509-22, 1999
- [64] Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry*. 158:575-81, 2001
- [65] Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA*. 284:592-7, 2000

- [66] 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
- [67] Heuser I. Anna-Monika-Prize paper. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in depression. *Pharmacopsychiatry.* 31:10-3, 1998
- [68] Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology.* 23:477-501, 2000
- [69] Holsboer F, Girken A, Stalla GK, Muller OA. Blunted corticotropin and normal cortisol response to human corticotropin-releasing factor in depression. *N Engl J Med.* 311: 1127, 1984
- [70] Holsboer F, Ising M. Central CRH system in depression and anxiety--evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol.* 583:350-7, 2008
- [71] Jedema HP, Grace AA. Corticotropin-releasing hormone directly activates noradrenergic neurons of the locus ceruleus recorded in vitro. *J Neurosci.* 24:9703-13, 2004
- [72] Ji G, Neugebauer V. Differential effects of CRF1 and CRF2 receptor antagonists on pain-related sensitization of neurons in the central nucleus of the amygdala. *J Neurophysiol.* 97:3893-904, 2007
- [73] Jiang C, Haddad GG. Modulation of K⁺ channels by intracellular ATP in human neocortical neurons. *J Neurophysiol.* 77:93-102, 1997
- [74] Juruena MF, Cleare AJ, Papadopoulos AS, Poon L, Lightman S, Pariante CM. Different responses to dexamethasone and prednisolone in the same depressed patients. *Psychopharmacology (Berl).* 189:225-35, 2006

[75] 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

[76] Kahl KG, Greggersen W, Rudolf S, Stoeckelhuber BM, Bergmann-Koester CU, Dibbelt L, Schweiger U. Bone mineral density, bone turnover, and osteoprotegerin in depressed women with and without borderline personality disorder. *Psychosom Med.* 68:669-74, 2006

[77] Karalis K, Sano H, Redwine J, Listwak S, Wilder RL, Chrousos GP. Autocrine or paracrine inflammatory actions of corticotropin-releasing hormone in vivo. *Science.* 18;254:421-3, 1991

[78] Kehne JH. The CRF(1) receptor, a novel target for the treatment of depression, anxiety, and stress-related disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 6:163-82, 2007

[79] Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry.* 62: 593-602, 2005

[80] Kier A, Han J, Jacobson L. Chronic treatment with the monoamine oxidase inhibitor phenelzine increases hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity in male C57BL/6 mice: relevance to atypical depression. *Endocrinology.* 146:1338-47, 2005

[81] Lamberts SW, Verleun T, Oosterom R, de Jong F, Hackeng WH. Corticotropin-releasing factor (ovine) and vasopressin exert a synergistic effect on adrenocorticotropin release in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 58:298-303, 1984

[82] Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, Newman MF. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med.* 66:305-15, 2004

- [83] Liu W, Wang J, Sauter NK, Pearce D. Steroid receptor heterodimerization demonstrated in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 92:12480-4, 1995
- [84] Loaiza A, Porras OH, Barros LF. Glutamate triggers rapid glucose transport stimulation in astrocytes as evidenced by real-time confocal microscopy. *J Neurosci*. 23:7337-42, 2003
- [85] Löffler G, Kellerer M, Häring HU. Die schnelle Stoffwechselregulation. In: Löffler G, Petrides PE. *Biochemie & Pathobiochemie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag*, 2003
- [86] Löffler G, Petrides PE. Koordinierung des Stoffwechsels. In: Löffler G, Petrides PE. *Biochemie & Pathobiochemie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag*, 2003
- [87] Maes M, Lin AH, Verkerk R, Delmeire L, Van Gastel A, Van der Planken M, Scharpé S. Serotonergic and noradrenergic markers of post-traumatic stress disorder with and without major depression. *Neuropsychopharmacology*. 20:188-97, 1999
- [88] Magistretti PJ. Neuron-glia metabolic coupling and plasticity. *J Exp Biol*. 209:2304-11, 2006
- [89] Magistretti PJ, Pellerin L, Rothman DL, Shulman RG. Energy on demand. *Science*. 283:496-7, 1999
- [90] Mahajan T, Crown A, Checkley S, Farmer A, Lightman S. Atypical depression in growth hormone deficient adults, and the beneficial effects of growth hormone treatment on depression and quality of life. *European Journal of Endocrinology*. 151: 325–332, 2004
- [91] 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

- [92] McElroy SL, Kotwal R, Malhotra S, Nelson EB, Keck PE, Nemeroff CB. Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. *J Clin Psychiatry*. 65:634-51, 2004
- [93] Mello AF, Juruena MF, Pariente CM, Tyrka AR, Price LH, Carpenter LL, Del Porto JA. Depression and stress: is there an endophenotype? *Rev Bras Psiquiatr*. 29 Suppl 1:S13-8, 2007
- [94] Miller BJ, Paschall CB, III, Svendsen DP. Mortality and medical comorbidity among patients with serious mental illness. *Psychiatr Serv*. 57:1482-1487, 2006
- [95] 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
- [96] Mobbs CV, Kow LM, Yang XJ. Brain glucose-sensing mechanisms: ubiquitous silencing by aglycemia vs. hypothalamic neuroendocrine responses. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 281:E649-54, 2001
- [97] Mohell N, Svartengren J, Cannon B. Identification of [3H]prazosin binding sites in crude membranes and isolated cells of brown adipose tissue as alpha 1-adrenergic receptors. *Eur J Pharmacol*. 92:15-25, 1983
- [98] Molina PE, Abumrad NN. Contribution of excitatory amino acids to hypoglycemic counter-regulation. *Brain Res*. 899:201-8, 2001
- [99] Molina PE, Tepper PG, Yousef KA, Abumrad NN, Lang CH. Central NMDA enhances hepatic glucose output and non-insulin-mediated glucose uptake by a nonadrenergic mechanism. *Brain Res*. 634:41-8, 1994
- [100] Mulder AH, Tack CJ, Olthaar AJ, Smits P, Sweep FC, Bosch RR. Adrenergic receptor stimulation attenuates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes by inhibiting GLUT4 translocation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 289:E627-33, 2005

- [101] Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 294:E15-26, 2008
- [102] Nathan RS, Sachar EJ, Asnis GM, Halbreich U, Halpern FS. Relative insulin insensitivity and cortisol secretion in depressed patients. *Psychiatry Res.* 4:291-300, 1981
- [103] Nemeroff CB. Recent advances in the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull.* 36 Suppl 2:6-23, 2002
- [104] Nemeroff CB, Krishnan KR, Reed D, Leder R, Beam C, Dunnick NR. Adrenal gland enlargement in major depression. A computed tomographic study. *Arch Gen Psychiatry.* 49:384-7, 1992
- [105] Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC, Stanley M. Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry.* 45:577-9, 1988
- [106] Nemeroff CB, Wilderlov E, Bisette G. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing-factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science.* 226: 1342–1344, 1984
- [107] Newport DJ, Heim C, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Pituitary-adrenal responses to standard and low-dose dexamethasone suppression tests in adult survivors of child abuse. *Biol Psychiatry.* 55:10-20, 2004
- [108] Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J.* 27:2763-2774, 2006
- [109] Nijssen M, Ongenae N, Meulemans A, Coulie B. Divergent role for CRF1 and CRF2 receptors in the modulation of visceral pain. *Neurogastroenterol Motil.* 17:423-32, 2005

- [110] O'Connor TM, O'Halloran DJ, Shanahan F. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis - from molecule to melancholia. *QJ Med* 93; 323-333, 2000
- [111] O'Rourke MF, Blaxall HS, Iversen LJ, Bylund DB. Characterization of [3H]RX821002 binding to alpha-2 adrenergic receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther.* 268:1362-7, 1994
- [112] Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry.* 58:844-850, 2001
- [113] Ou XM, Storrington JM, Kushwaha N, Albert PR. Heterodimerization of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at a novel negative response element of the 5-HT1A receptor gene. *J Biol Chem.* 276:14299-307, 2001
- [114] Pariante CM. Glucocorticoid receptor function in vitro in patients with major depression. *Stress.* 7:209-19, 2004
- [115] Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Checkley SA, English J, Kerwin RW, Lightman S. A novel prednisolone suppression test for the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychiatry.* 51:922-30, 2002
- [116] Parker G, Roy K, Mitchell P, Wilhelm K, Malhi G, Hadzi-Pavlovic D. Atypical Depression: A Reappraisal. *Am J Psychiatry.* 159:1470-1479, 2002
- [117] Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 91:10625-9, 1994
- [118] Perseghin G, Regalia E, Battezzati A, Vergani S, Pulvirenti A, Terruzzi I, Baratti D, Bozzetti F, Mazzaferro V, Luzi L. Regulation of glucose homeostasis in humans with denervated livers. *J Clin Invest.* 100:931-41, 1997

- [119] 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 Regul Integr Comp Physiol*. 293:R83-98, 2007
- [120] Peters A, Pellerin L, Dallman MF, Oltmanns KM, Schweiger U, Born J, Fehm HL. Causes of obesity: Looking beyond the hypothalamus. *Progress in Neurobiology*. 81:61–88, 2007
- [121] Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C, Oltmanns KM, Conrad M, Schultes B, Born J, Fehm HL. The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev*. 28:143-80, 2004
- [122] Petrides PE: Hypothalamisch-hypophysäres System und Zielgewebe. In: Löffler G, Petrides PE. Biochemie & Pathobiochemie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2003
- [123] Plotsky PM, Thrivikraman KV, Nemeroff CB, Caldji C, Sharma S, Meaney MJ. Long-term consequences of neonatal rearing on central corticotropin-releasing factor systems in adult male rat offspring. *Neuropsychopharmacology*. 30:2192-204, 2005
- [124] Posternak MA, Zimmerman M. Partial Validation of the Atypical Features Subtype of Major Depressive Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 59: 70-76, 2002
- [125] 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
- [126] Pryce IG: The relationship between glucose tolerance, body weight and clinical state in melancholia. *J Ment Sci*. 104:1079-92, 1958
- [127] Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, Tilders FJ, Swaab DF. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology*. 60:436-444, 1994

- [128] Raadsheer FC, van Heerikhuize JJ, Lucassen PJ, Hoogendijk WJ, Tilders FJ, Swaab DF. Corticotropin releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *Am J Psychiatry*. 152:1372-1376, 1995
- [129] Rabkin JG, Stewart JW, Quitkin FM, McGrath PJ, Harrison WM, Klein DF. Should atypical depression be included in DSM-IV? In: Widiger TA, Frances AJ, Pincus HA, First MB, Ross R, Davis W. *DSM-IV Sourcebook Vol.2 Washington, DC: American Psychiatric Association*, 1996
- [130] Radikova Z. Assessment of insulin sensitivity/resistance in epidemiological studies. *Endocr Regul*. 37:189-94, 2003
- [131] Ramasubbu R. Insulin resistance: a metabolic link between depressive disorder and atherosclerotic vascular diseases. *Med Hypotheses*. 59:537-51, 2002
- [132] Ramos BP, Arnsten AF. Adrenergic pharmacology and cognition: focus on the prefrontal cortex. *Pharmacol Ther*. 113:523-36, 2007
- [133] Ramos BP, Stark D, Verduzco L, van Dyck CH, Arnsten AF. Alpha2A-adrenoceptor stimulation improves prefrontal cortical regulation of behavior through inhibition of cAMP signaling in aging animals. *Learn Mem*. 13:770-6, 2006
- [134] Raone A, Cassanelli A, Scheggi S, Rauggi R, Danielli B, De Montis MG. Hypothalamus-pituitary-adrenal modifications consequent to chronic stress exposure in an experimental model of depression in rats. *Neuroscience*. 146:1734-42, 2007
- [135] Reul JM, de Kloet ER. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*. 117:2505-11, 1985
- [136] Reyes BA, Valentino RJ, Van Bockstaele EJ. Stress-induced intracellular trafficking of corticotropin-releasing factor receptors in rat locus coeruleus neurons. *Endocrinology*. 149:122-30, 2008

- [137] Ribeiro SC, Tandon R, Grunhaus L, Greden JF. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 150:1618-29, 1993
- [138] Risbrough VB, Hauger RL, Roberts AL, Vale WW, Geyer MA. Corticotropin-releasing factor receptors CRF1 and CRF2 exert both additive and opposing influences on defensive startle behavior. *J Neurosci*. 24:6545-52, 2004
- [139] Rubin RT, Phillips JJ, McCracken JT, Sadow TF. Adrenal gland volume in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function. *Biol Psychiatry*. 40:89-97, 1996
- [140] Rush AJ. The varied clinical presentations of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 68 Suppl 8:4-10, 2007
- [141] Ruuskanen JO, Laurila J, Xhaard H, Rantanen VV, Vuoriluoto K, Wurster S, Marjamäki A, Vainio M, Johnson MS, Scheinin M. Conserved structural, pharmacological and functional properties among the three human and five zebrafish alpha 2-adrenoceptors. *Br J Pharmacol*. 144:165-77, 2005
- [142] Salaycik KJ, Kelly-Hayes M, Beiser A, Nguyen AH, Brady SM, Kase CS et al. Depressive symptoms and risk of stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 38:16-21, 2007
- [143] Sauvage M, Steckler T. Detection of corticotropin-releasing hormone receptor 1 immunoreactivity in cholinergic, dopaminergic and noradrenergic neurons of the murine basal forebrain and brainstem nuclei--potential implication for arousal and attention. *Neuroscience*. 104:643-52, 2001
- [144] Seemüller F, Riedel M, Wickelmaier F, Adli M, Mundt C, Marneros A, Laux G, Bender W, Heuser I, Zeiler J, Gaebel W, Jäger M, Möller HJ, Henkel V. Atypical symptoms in hospitalised patients with major depressive episode: frequency, clinical characteristics, and internal validity. *J Affect Disord*. 108:271-8, 2008
- [145] Song DK, Ashcroft FM. ATP modulation of ATP-sensitive potassium channel ATP sensitivity varies with the type of SUR subunit. *J Biol Chem*. 276:7143-9, 2001

- [146] Ste Marie L, Palmiter RD. Norepinephrine and epinephrine-deficient mice are hyperinsulinemic and have lower blood glucose. *Endocrinology*. 144:4427-32, 2003
- [147] Swartz BE, Kovalik E, Thomas K, Torgersen D, Mandelkern MA. The effects of an alpha-2 adrenergic agonist, guanfacine, on rCBF in human cortex in normal controls and subjects with focal epilepsy. *Neuropsychopharmacology*. 23:263-75, 2000
- [148] Szigethy E, Conwell Y, Forbes NT, Cox C, Caine ED. Adrenal weight and morphology in victims of completed suicide. *Biol Psychiatry*. 36:374-80, 1994
- [149] Taborsky GJ Jr, Ahrén B, Havel PJ. Autonomic mediation of glucagon secretion during hypoglycemia: implications for impaired alpha-cell responses in type 1 diabetes. *Diabetes*. 47:995-1005, 1998
- [150] Tichomirowa MA, Keck ME, Schneider HJ, Paez-Pereda M, Renner U, Holsboer F, Stalla GK. Endocrine Disturbances in Depression. *J Endocrinol Invest*. 28:89-99, 2005
- [151] Thase ME. Recognition and diagnosis of atypical depression. *J Clin Psychiatry*. 68 Suppl 8:11-6, 2007
- [152] Thomson F, Craighead M. Neurochem Res. Innovative Approaches for the Treatment of Depression: Targeting the HPA Axis. *Neurochem Res*. 33:691-707, 2008
- [153] Trainer PJ, Faria M, Newell-Price J, Browne P, Kopelman P, Coy DH, Besser GM, Grossman AB. A comparison of the effects of human and ovine corticotropin-releasing hormone on the pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 80:412-7, 1995
- [154] Trapp T, Rupprecht R, Castrén M, Reul JM, Holsboer F. Heterodimerization between mineralocorticoid and glucocorticoid receptor: a new principle of glucocorticoid action in the CNS. *Neuron*. 13:1457-62, 1994
- [155] Trepel M. Mittelhirn (Mesencephalon). In: Trepel M. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. Jena: Urban und Fischer. 1999

- [156] Usui T, Nakai Y, Tsukada T, Jingami H, Takahashi H, Fukata J, Imura H. Expression of adrenocorticotropin-releasing hormone precursor gene in placenta and other nonhypothalamic tissues in man. *Mol Endocrinol.* 2:871-5. Links, 1988
- [157] Valdez GR. Development of CRF(1) receptor antagonists as antidepressants and anxiolytics: progress to date. *CNS Drugs.* 20:887-96, 2006
- [158] Varghese FP, Brown ES. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Major Depressive Disorder: A Brief Primer for Primary Care Physicians. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 3: 151-55, 2001
- [159] Von Bardeleben U, Holsboer F. Cortisol response to a combined dexamethasone-hCRH challenge in patients with depression. *J Neuroendocrinol* 1:485–488, 1989
- [160] Von Bardeleben U, Holsboer F. Effect of age on the cortisol response to human corticotropin-releasing hormone in depressed patients pretreated with dexamethasone. *Biol Psychiatry.* 29:1042-50, 1991
- [161] Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med.* 19:527-34, 2002
- [162] Watson S, Gallagher P, Smith MS, Ferrier IN, Young AH. The dex/CRH test—is it better than the DST? *Psychoneuroendocrinology.* 31:889-94, 2006
- [163] Weber B, Schweiger U, Deuschle M, Heuser I. Major depression and impaired glucose tolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 108:187-90, 2000
- [164] Wehling M. Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Annu Rev Physiol.* 59:365-93, 1997
- [165] West ED, Dally PJ: Effects of iproniazid in depressive syndromes. *Br Med J.* 1:1491–1494, 1959

- [166] Widerlov E, Bissette G, Nemeroff CB. Monoamine metabolites, corticotropin releasing factor and somatostatin as CSF markers in depressed patients. *J Affect Disord.* 14: 99–107, 1988
- [167] 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
- [168] Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV Achse I und II – Handanweisung. *Göttingen: Hogrefe*, 1997
- [169] Wong ML, Kling MA, Munson PJ, Listwak S, Licinio J, Prolo P, Karp B, McCutcheon IE, Geraciotti Jr TD, DeBellis MD, Rice KC, Goldstein DS, Veldhuis JD, Chrousos GP, Oldfield EH, McCann SM, Gold PW. Pronounced and sustained central hypomelanocortinergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 97:325–330, 2000
- [170] World Health Organization. Revised global burden of disease (GBD) 2002 estimates. *Genf: World Health Organization*, 2005
- [171] World Health Organisation. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic Criteria for Research. *Genf: World Health Organisation*, 1993.
- [172] World Health Organisation. World Health Report 2004. *Genf: World Health Organization*, 2004
- [173] Wurtman RJ, Axelrod J. Control of enzymatic synthesis of adrenaline in the adrenal medulla by adrenal cortical steroids. *J Biol Chem.* 241:2301-5, 1966
- [174] Yoshida S, Inadera H, Ishikawa Y, Shinomiya M, Shirai K, Saito Y. Endocrine disorders and body fat distribution. *Int J Obes.* 15 Suppl 2:37-40, 1991

[175] Young AH. Antiglucoctocoid treatments for depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 40(5):402-5, 2006

[176] 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

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

Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. F. Hohagen für die Bereitstellung der notwendigen Räumlichkeiten und Mittel zur Durchführung dieser Arbeit danken.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. U. Schweiger für die Betreuung der Arbeit.

Danken möchte ich auch Frau W. Greggersen und Herrn Dr. S. Rudolf, deren Begleitung und Unterstützung sowohl die Durchführung der Versuche als auch die wissenschaftliche Nachbereitung wesentlich erleichtert haben.

Herrn J. Haßfurth, Herrn M. Pusch und Herrn S. Winn gilt für viele produktive und kreative Stunden in- und außerhalb des Labors mein ganz besonderer Dank.

Meinen Eltern, insbesondere meinem Vater, danke ich dafür, daß sie mir mein Studium in dieser Form möglich gemacht haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

25.09.1980 Geburt als einziges Kind des Syndikus Dr. Hans-Jürgen Menzel und seiner Ehefrau, der Volljuristin Susanne Menzel , geb. Gutzmann, in Hamburg.

Schulausbildung, Zivildienst

1991-2000 Altkönigschule Kronberg im Taunus

01.08.2000 Zivildienst im Clementine Kinderhospital in Frankfurt am Main.
- 30.06.2001

Universität

01.10.2001 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Medizinischen Universität zu Lübeck.

15.09.2003 Ärztliche Vorprüfung in Lübeck.

2004-2006 Famulaturen in den Fächern Neurologie, Innere Medizin, Anästhesie und Psychiatrie

21.08.2006- Praktisches Jahr in Innerer Medizin, Unfallchirurgie und Neurologie in
20.07.2007 Großhansdorf, Hamburg und Lübeck

13.11. 2007 2. Staatsexamen nach ÄAppO von 2002 in Lübeck.

Dissertation

Die Regulation des LHPA-Systems und des noradrenergen Systems bei typischer und atypischer Depression, *Lübeck*, ab 10/2004

Ärztliche Tätigkeit

01.04.2008 Antritt einer Stelle als Assistenzarzt in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Mannheim (Direktor: Prof. Dr. med. M. Hennerici)

Veröffentlichung der Ergebnisse dieser Dissertation

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(2):170-6, 2008

Anhang – Kopie des Ethikantrags



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) 500-3026 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 laienverständlich 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 Kommissionmitglieder:

Prof. Dr. Dominiak
(Pharmakologie)
Prof. Dr. T. Hollagen
(Psychiatrie)
Prof. Dr. D. von Engelhardt
(Geschichte der Medizin, Vorsitzender)

Prof. Dr. H. Schneider
(Vors. Richter am Landgericht Lübeck)
Frau H. Möller
(Pflege)
Frau Prof. Dr. M. Schröder
(Plastische Chirurgie)

Prof. Dr. K. Knorr
(Pädiatrie)
Herr Dr. Stojen
(Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)
Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe
(Sozialmedizin)