

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

**Depression und der Verlauf des Diabetes mellitus
Typ 2 - Eine Längsschnittanalyse**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Oliver Korn
aus Königstein i. Ts.

Lübeck 2010

1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Ulrich Schweiger
2. Berichtstatter/Berichtstatterin: Prof. Dr. rer. medic. Lisa Marshall

Tag der mündlichen Prüfung: 17.05.2010

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 17.05.2010

Inhaltsverzeichnis

<u>1 THEORETISCHER RAHMEN.....</u>	<u>5</u>
1.1 EINLEITUNG	5
1.2 DER DIABETES MELLITUS TYP 2.....	7
1.2.1 DEFINITION UND ÄTIOLOGIE	7
1.2.2 DIAGNOSTISCHE KRITERIEN	9
1.2.3 SYMPTOME UND FOLGEERKRANKUNGEN	9
1.2.4 PRÄVALENZ UND VERLAUF	11
1.2.5 THERAPIE	12
1.3 DEPRESSION	13
1.3.1 DEFINITION UND SYMPTOMATIK	13
1.3.2 DIAGNOSTISCHE KRITERIEN	15
1.3.3 ÄTIOLOGIE	17
1.3.4 PRÄVALENZ	18
1.3.5 VERLAUF UND PROGNOSE	19
1.3.6 THERAPIE	20
1.4 DEPRESSION UND DIABETES.....	22
1.4.1 PRÄVALENZ DER DEPRESSION BEI DIABETES MELLITUS TYP 2	22
1.4.2 AUSWIRKUNGEN VON DEPRESSION AUF DEN DIABETES MELLITUS TYP 2	22
<u>2 FRAGESTELLUNG</u>	<u>33</u>
<u>3 METHODEN.....</u>	<u>34</u>
3.1 AUSWAHLKRITERIEN DER PROBANDEN	34
3.2 REKRUTIERUNG DER PROBANDEN.....	34
3.3 DESIGN.....	36
3.3.1 UNABHÄNGIGE VARIABLEN	37
3.3.2 ABHÄNGIGE VARIABLEN	37
3.3.3 KONTROLLVARIABLEN	39
3.4 UNTERSUCHUNGSABLAUF	40
3.5 AUSWERTUNG	40
<u>4 ERGEBNISSE</u>	<u>42</u>

4.1	DIE STICHPROBE.....	42
4.1.1	BESCHREIBUNG DER STICHPROBE	42
4.1.2	KONTROLLVARIABLEN	43
4.2	BLUTZUCKER	44
4.2.1	HBA _{1C}	45
4.2.2	NÜCHTERNBLUTZUCKER	48
4.2.3	POSTPRANDIALER BLUTZUCKER	49
4.2.4	ZUSAMMENFASSUNG	51
4.3	ANTHROPOMETRISCHE MAßE: RELATIVE ABDOMINALE MASSE	52
4.4	BLUTDRUCK	53
4.4.1	SYSTOLISCHER BLUTDRUCK	53
4.4.2	DIASTOLISCHER BLUTDRUCK	55
4.4.3	ZUSAMMENFASSUNG	55
4.5	BLUTFETTE.....	57
4.5.1	GESAMTCHOLESTERIN	57
4.5.2	HDL-CHOLESTERIN (HDL)	58
4.5.3	LDL-CHOLESTERIN (LDL)	59
4.5.4	TRIGLYCERIDE	60
4.5.5	ZUSAMMENFASSUNG	61
5	<u>DISKUSSION</u>	<u>63</u>
6	<u>AUSBLICK.....</u>	<u>71</u>
7	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>73</u>
8	<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>74</u>
9	<u>ANHANG.....</u>	<u>85</u>

1 THEORETISCHER RAHMEN

1.1 Einleitung

Im Jahre 1684 schrieb Thomas Willis über den Diabetes: "*Sadness, or long sorrow ... and other depressions and disorders of the animal spirits, are used to generate or forment this morbid disposition*" (zit. nach 42).

Depression ist eine häufige komorbide Erkrankung bei Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM). Ihre Prävalenz beträgt ein Vielfaches im Vergleich zur Häufigkeit der Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung. Schätzungen reichen von einer doppelten (13) bis zu einer 6-7 fachen Prävalenzrate (74). Die Vorstellung von Thomas Willis, wie diese beiden Störungen zusammenhängen könnten, ist auch heute noch eine moderne Alternative. Allerdings wurden und werden in der Literatur verschiedene Hypothesen diskutiert und eine eindeutige Evidenz ausschließlich für die eine oder die andere konnte bisher nicht gefunden werden.

Ein erster Gedanke zu einer Verbindung von Depression und T2DM führt häufig spontan zu psychosozialen Faktoren. T2DM ist eine chronische Krankheit mit schwereren Folgeerkrankungen. Sie bedeutet eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität und erfordert vom Patienten ein hohes Maß an Umstellung seiner Ernährung und anderen Lebensgewohnheiten. Eine depressive Reaktion, insbesondere bei Personen mit einem schlechten sozialen Netz, niedrigem Einkommen, niedriger Bildung und allgemein schlechter Gesundheit, erscheint da mehr als verständlich (19,85). Tatsächlich unterstützen verschiedene Studien diese Hypothese (6,46,82), allerdings scheint ein Effekt in die umgekehrte Richtung noch deutlich ausgeprägter zu sein. So fanden Mezuk und Mitarbeiter in ihrer Meta-Analyse von Studien der Jahre 1950 bis 2007 zwar ebenfalls ein um 15% erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Depression bei einem bestehenden T2DM. Das Risiko, an einem T2DM zu erkranken, ist jedoch für Personen mit einer Depressionsdiagnose ca. 60% höher als für Menschen, die nicht an einer Depression leiden (82). Der Befund dieses bidirektionalen Zusammenhanges unterstützt damit ebenso wie viele andere Untersuchungen über die

zeitliche Abfolge der beiden Erkrankungen eher eine Entstehung im Sinne von Thomas Willis: Depression scheint deutlich häufiger Auslöser als Folge von T2DM zu sein (28,34,37,47,64,66,113) und anschließend seine notwendige Behandlung über eine Beeinträchtigung der Compliance der Patienten zusätzlich ungünstig zu beeinflussen (48,49). Als physiologische Grundlage für einen Zusammenhang wird die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) diskutiert. Ihre Überaktivierung geht mit einer vermehrten Cortisol-Ausschüttung einher und ist Kennzeichen sowohl des T2DM als auch der Major Depression (22,30,56). Viele Symptome dieser beiden Störungen sind sehr ähnlich und scheinen durch eine erhöhte Aktivität der HPA-Achse erklärt werden zu können. Weitere Plausibilität gewinnt die Annahme einer gemeinsamen physiologischen Ursache durch Befunde aus der Behandlung von Depressionen. Eine Verbesserung der depressiven Symptomatik, sowohl durch medikamentöse als auch durch psychotherapeutische Behandlung, geht häufig mit einem Absinken der Blutzuckerkonzentration (52,72) und einer verbesserten Insulinsensitivität (119) einher. Ein anderer denkbarer Faktor wäre eine beiden Störungen zugrunde liegende genetische Komponente. So spekulieren Lustman und Mitarbeiter, dass psychische Erkrankungen bei Patienten mit einer speziellen Vulnerabilität dem T2DM zum Ausbruch verhelfen könnten (74,74).

Die vorliegende Arbeit geht von einem neuroendokrinen Zusammenhang von Depression und T2DM aus und untersucht den Einfluss von Depression auf den Verlauf des Diabetes. In den folgenden Kapiteln sollen zunächst der T2DM (Kapitel 1.2) und Depressionen (Kapitel 1.3) kurz vorgestellt werden. Anschließend werden Forschungsergebnisse hinsichtlich des Einflusses von Depression auf die Entwicklung zentraler Parameter des T2DM (Blutzucker, Blutdruck, Blutfette, anthropometrische Variablen) vorgestellt und die Ergebnisse der vorliegenden Studie präsentiert und abschließend diskutiert.

1.2 Der Diabetes mellitus Typ 2

1.2.1 Definition und Ätiologie

Als Diabetes mellitus bezeichnet man eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die alle durch Hyperglykämie in Folge von Störungen der Insulinsekretion und / oder der Insulin-Wirkung gekennzeichnet sind. Die chronische Hyperglykämie bei Diabetes ist assoziiert mit Langzeitschäden, Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen verschiedener Organe - insbesondere der Augen, Nieren, Nerven, des Herzens und der Blutgefäße (31).

Es existieren eine Fülle von Subtypen des Diabetes mellitus. Unterschieden werden sie anhand der Ursachen für die bei allen gestörte Insulinsekretion und / oder -wirkung. Das Expertenkomitee für die Diagnose und Klassifikation des Diabetes mellitus der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft unterscheidet vier Hauptgruppen: Typ 1, Typ 2, Schwangerschaftsdiabetes und andere spezifische Typen. Letztgenannte Gruppe ist in acht weitere Gruppen gegliedert, die wiederum verschiedene Ursachentypen enthalten. Eine Übersicht über diese Einteilung bietet Abbildung 1.

-
- I. Diabetes mellitus Typ 1*** (β -Zellzerstörung, führt normalerweise zu einem absoluten Insulinmangel)
 - A. Immunologisch
 - B. Idiopathisch

 - II. Diabetes mellitus Typ 2*** (mit einer Bandbreite von Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz)

III. Andere spezifische Typen

- A. Genetische Defekte der β -Zellfunktion
- B. Genetische Defekte der Insulinwirkung
- C. Erkrankungen der exokrinen Bauchspeicheldrüse
- D. Endokrinopathie
- E. Substanz- oder chemisch induziert
- F. Infektionen
- G. Ungewöhnliche Formen des immunologischen Diabetes
- H. Andere genetische Syndrome, die gelegentlich mit Diabetes assoziiert sind.

IV. Schwangerschaftsdiabetes

* Jede Diabetesform kann ab einem bestimmten Stadium der Erkrankung eine Behandlung mit Insulin erforderlich machen. Der alleinige Einsatz von Insulin führt allerdings zu keiner bestimmten Klassifikation des Patienten.

Abbildung 1: Ätiologische Klassifikation des Diabetes mellitus (aus: 3)

Als T2DM wird die Form des Diabetes bezeichnet, die durch Hyperglykämie in Verbindung mit eher relativem als absolutem Insulinmangel gekennzeichnet ist. Die Prozesse, die zu einem relativen Insulinmangel (d.h. eine fehlende kompensatorische Insulinausschüttung bei verminderter Insulinwirkung) oder zu verminderter Sekretion von Insulin führen, sind bis heute nicht vollständig, aber zumindest teilweise erklärt. Als bedeutsamste Risikofaktoren für diesen Diabetestyp gelten eine genetische Komponente und die Adipositas. Barnett und Mitarbeiter berichten, dass eineiige Zwillinge hinsichtlich einer Erkrankung an T2DM zu 90% übereinstimmen (18) und Ohlson und Mitarbeiter zeigen, dass Patienten mit dem Auftreten des T2DM in ihrer Herkunftsfamilie doppelt so häufig erkranken (87).

Von außergewöhnlicher Wichtigkeit ist die Adipositas für die Entstehung des T2DM. Sie erklärt das Auftreten weiterer in der Literatur diskutierter Risikofaktoren wie z.B. Hypertonus, Dyslipidämie, Hyperglykämie und vermehrtem intraabdominalen Fett (95) und beinhaltet eine erste Therapiemöglichkeit des Diabetes, nämlich über das Halten

von Diät und gesteigerte körperliche Aktivität (5,31). Der Zusammenhang von Adipositas und T2DM ist in der Literatur gut dokumentiert (60,67,88). Auf die genauen Wirkungen der Adipositas soll an dieser Stelle jedoch nicht eingegangen werden.

1.2.2 Diagnostische Kriterien

Für die Diagnose des Diabetes hat die Weltgesundheitsorganisation folgende Kriterien festgelegt:

- Nachweis typischer Symptome des Diabetes mellitus UND
- Nüchtern-Glukose $\geq 7,0$ mmol / l (≥ 126 mg / dl) ODER
- Nicht-Nüchtern-Glukose $\geq 11,1$ mmol / l (≥ 200 mg / dl)

Bei Abwesenheit diabetestypischer Symptome:

- Nachweis von Nüchtern-Glukose $\geq 7,0$ mmol / l (≥ 126 mg / dl) an 2 verschiedenen Tagen ODER
- Nachweis von Nicht-Nüchtern-Glukose $\geq 11,1$ mmol / l (≥ 200 mg / dl) an 2 verschiedenen Tagen ODER
- Nachweis von Glukose $\geq 11,1$ mmol / l (≥ 200 mg / dl) / 2 Stunden nach oraler Glukosebelastung (75g Glukose) an 2 verschiedenen Tagen

Das Erreichen eines Kriteriums muss bei Abwesenheit diabetesspezifischer Symptome an einem weiteren Tag durch eine erneute Messung bestätigt werden, bevor ein Diabetes diagnostiziert werden darf. Alle oben genannten Werte beziehen sich auf Messungen im venösen Plasma (3,31).

1.2.3 Symptome und Folgeerkrankungen

Der erhöhte Blutzucker führt ab einer gewissen Konzentration zu einer vermehrten Ausscheidung von Zucker. Die Folge sind erhöhte Zuckerkonzentrationen im Urin

(Glukosurie) und eine übermäßige Harnausscheidung (Polyurie). Dadurch entsteht das Leitsymptom des Diabetes, nämlich ein gesteigertes Durstgefühl mit übermäßiger Flüssigkeitsaufnahme (Polydipsie). Zusätzlich treten Gewichtsverlust, allgemeine Schwäche und Sehstörungen auf. Sehr hohe Blutzuckerwerte können sich in einer akuten Stoffwechsellage manifestieren. Durch die Hyperglykämie kommt es dabei zu einer Übersäuerung des Organismus (diabetische Ketoazidose) und einer Entgleisung des Mineralstoffwechsels, der Patient fällt ins Koma. Dieses ist potenziell tödlich und bedarf daher einer schnellen stationären Behandlung (3,5,69). Ebenfalls lebensgefährlich für Patienten mit einem Diabetes mellitus ist eine starke Hypoglykämie. Beim T2DM tritt sie jedoch nur sehr selten auf und ist dann auf Fehler in der Behandlung der Erkrankung zurückzuführen.

Neben einem zu hohen Blutzucker ist der T2DM charakterisiert durch Hypertonie, Dyslipidämie und eine stammbetonte Adipositas. Diese Veränderungen sind in erster Linie dafür verantwortlich, dass der Diabetes mellitus mit schweren chronischen Folgeerkrankungen einhergeht. Man unterscheidet makrovaskuläre und mikrovaskuläre Komplikationen. Erstere beruhen auf Schäden der großen Arterien. In ihrer Folge kann es zur koronaren Herzerkrankung, apoplektischem Insult und zur peripheren arteriellen Verschlusskrankheit kommen. Letztere sind in einer Schädigung, Verengung oder Verhärtung der kleinen Arterien begründet. Es drohen dann eine Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie (3,5,31,33).

Das Risiko, an einer dieser Folgeerkrankungen zu erkranken, beträgt ein Vielfaches im Vergleich zum durchschnittlichen Erkrankungsrisiko in der Bevölkerung (5,61,86). Es stellt ein gewichtiges Argument für eine intensive Therapie des Diabetes dar. Eine Übersicht gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Risikoerhöhung (risk ratio) für Folgekrankheiten des Diabetes (5)

Krankheit	Erkrankungsrisiko für Patienten mit einem Diabetes mellitus (risk ratio)
Erblindung	10 - 25
Durchblutungsstörungen	15 - 20
- des Herzens	2 - 6
- der Gliedmaßen	20 - 35
Amputation	40
Schlaganfall	2 - 3
Chronisches Nierenversagen	15 - 20
Das durchschnittliche Erkrankungsrisiko in der Bevölkerung beträgt 1.	

1.2.4 Prävalenz und Verlauf

Der Diabetes mellitus ist die häufigste endokrine Erkrankung in den westlichen Industriestaaten und es wird erwartet, dass die Prävalenz in den kommenden Jahren weiter zunimmt. King und Mitarbeiter sprechen diesbezüglich schon von einer Epidemie. In ihrer Arbeit schätzen sie die Prävalenzraten des Diabetes für alle Länder der Erde für die Jahre 1995, 2000 und 2025. Sie erwarten für diesen Zeitraum einen weltweiten Anstieg der Prävalenz von 4,0% auf 5,4%. In den Industriestaaten soll sie um 27% von 6,0% auf 7,6% steigen, in den Entwicklungsländern gar um 48% von 3,3% auf 4,9% (65). Deutsche Zahlen nennen z.B. Weyerer und Kollegen. Sie beziffern die Diabetesprävalenz für eine oberbayrische Bevölkerungsstichprobe (15 Jahre und älter) auf 4% (123). Ende der neunziger Jahre veröffentlichte das statistische Bundesamt in seinem Gesundheitsbericht, dass in Deutschland ca. 3,7 Millionen Menschen an Diabetes erkrankt sind, das entspricht einer Prävalenzrate von 4,6%. Von diesen zählen etwa 5-7% zum Diabetes mellitus Typ 1, 93-95% leiden unter dem T2DM (5). Noch aktuellere Daten nennt Thefeld. Seine Analyse des Bundes-Gesundheitssurveys ergab, dass 4,7% der 18-79jährigen Männer und 5,6% der Frauen einen Diabetes aufweisen.

T2DM ist eine chronisch verlaufende Erkrankung. Sie beginnt schleichend über Jahre mit zunächst leichten Veränderungen des Stoffwechsels. Oft wird die Krankheit zufällig im Rahmen eines Arztbesuches erkannt, ohne dass die Patienten bereits über typische Symptome klagen. Mit zunehmender Dauer der Störung und ohne intensive Therapie stellen sich jedoch die physiologischen Veränderungen ein, die eine eindeutige Diagnose eines Diabetes mellitus erzwingen und für die extremen Risiken der bereits benannten Folgeerkrankungen verantwortlich sind. Gerade durch die Folgekrankheiten ist die Schwere des Diabetes enorm. Die beträchtlichen Auswirkungen auf die Mortalität gibt Tabelle 2 wieder.

Tabelle 2: Verringerung der Lebenserwartung durch Diabetes (5)

Alter zum Zeitpunkt der Diagnose (in Jahren)	Verringerung der Lebenserwartung (in Jahren)
20-30	15-20
30-40	10-13
Über 65	2-5

1.2.5 Therapie

Die Therapie des T2DM soll nur kurz angesprochen werden. Ihr Ziel besteht darin, Blutzucker, Blutfette und Blutdruck weitestgehend zu normalisieren, um für den Patienten die Freiheit von Komplikationen, eine hohe Lebensqualität und eine annähernd normale Lebenserwartung zu gewährleisten. Dazu bedient sich der behandelnde Arzt in der Regel eines Behandlungsplans, der aus drei Stufen besteht (31).

1. Zunächst gilt es, auf den Lebensstil des Patienten Einfluss zu nehmen. Im Vordergrund steht hier die Gewichtsabnahme des Patienten über Diät und ausreichende Bewegung. Eine Umstellung der Ernährung auf fettarme, ballaststoffreiche, energiebilanzierte Kost unterstützt das Erreichen dieses Ziels zusätzlich. Zudem sollte eine Raucherentwöhnung eingeleitet werden.

2. Sollte eine Änderung des Lebensstils nicht den erwünschten Erfolg bringen, so ist eine Behandlung mit oralen Antidiabetika angezeigt.
3. Können auch pharmakotherapeutisch die gesetzten Ziele nicht erreicht werden, so wird als letzte Möglichkeit die Insulintherapie genutzt, um den Blutzucker einzustellen.

1.3 Depression

1.3.1 Definition und Symptomatik

Global formuliert wird unter Depression als Symptom eine traurig-gedrückte Stimmungslage verstanden, die manchmal auch ängstliche oder gereizte Züge mit einschließen kann; der Begriff der Depression im Sinne eines klinischen Syndroms umfasst neben diesen emotionalen Störungszeichen eine Reihe von Symptomen im kognitiv-motivationalen Bereich (negative Selbsteinschätzung, Konzentrationsstörungen, Interessenverlust, u.a.), im Verhaltensbereich (passiv-gehemmtes oder ängstlich-agitiertes Verhalten, Reduktion des Sozialkontakts, u.a.) und im somatischen Bereich (Schlaf- und Appetitstörungen, rasche Ermüdbarkeit, u.a.) (20).

Depressive Störungsbilder sind durch eine Vielfalt an Erscheinungsweisen und potenziellen Bedingungsfaktoren gekennzeichnet. Jeder Mensch kennt Gefühle wie Trauer, Verzweiflung oder Niedergeschlagenheit und doch leiden wir in solchen Lebensphasen damit nicht alle automatisch an einer Depression. Übergänge zwischen einem „normalen“ und einem pathologischen Erleben scheinen fließend zu sein und erschweren damit die Diagnostik einer depressiven Erkrankung. Zudem bedeutet die Diagnose „Depression“ nicht, dass ein exakt beschriebener Symptomenkomplex aufgetreten ist, sondern es handelt sich um die Diagnose eines Syndroms. Symptome umfassen die unterschiedlichsten Bereiche menschlichen Erlebens und stellen von Fall zu Fall nur eine Auswahl aus einem großen Symptompool (Tabelle 3) dar. Dabei ist es ein Charakteristikum von Depressionen, dass körperliche und psychische Symptome

gemeinsam vorkommen (53).

Tabelle 3: Zusammenstellung möglicher Symptome depressiver Störungsbilder (Hautzinger, 1981; Echelmeyer & Engberding, 1984; zit. nach (53))

Verhalten/Motorik/ Erscheinungsbild	<p><i>Körperhaltung:</i> kraftlos, gebeugt, spannungslos; Verlangsamung der Bewegungen; Agitiertheit, nervöse zappelige Unruhe, Händereiben o.ä.</p> <p><i>Gesichtsdruck:</i> traurig, weinerlich, besorgt, herabgezogene Mundwinkel, vertiefte Falten, maskenhaft erstarrte, manchmal auch nervöse, wechselnd angespannte Mimik</p> <p><i>Sprache:</i> leise, monoton, langsam</p> <p><i>Allgemeine Aktivitätsverminderung:</i> bis zum Stupor, wenig Abwechslung, eingeschränkter Bewegungsradius, Probleme bei der praktischen Bewältigung alltäglicher Anforderungen</p>
emotional	<p>Gefühle von Niedergeschlagenheit, Hilflosigkeit, Trauer, Hoffnungslosigkeit, Verlust, Verlassenheit, Einsamkeit, Schuld, Feindseligkeit, Angst und Sorgen, Gefühl der Gefühllosigkeit und Distanz zur Umwelt</p>
psychologisch- vegetativ	<p>Innere Unruhe, Erregung, Spannung, Reizbarkeit, Weinen, Ermüdung, Schwäche, Schlafstörungen, tageszeitliche Schwankungen im Befinden, Wetterföhligkeit, Appetit- und Gewichtsverlust, Libidoverlust, allg. vegetative Beschwerden (u.a. Kopfdruck, Magenbeschwerden, Verdauungsstörungen); zu achten ist bei der Diagnose auf: Blutdruck, Blutzuckerkonzentration, Kalziummangel, Eisenwerte, Serotonin-/Adrenalin-Mangel bzw. -Überschuss</p>
Imaginativ/kognitiv	<p>Negative Einstellung gegenüber sich selbst (als Person, den eigenen Fähigkeiten und dem eigenen Erscheinungsbild) und der Zukunft (z.B. imaginierte Vorstellung von Sackgasse, schwarzem Loch); Pessimismus, permanente Selbstkritik, Selbstunsicherheit, Hypochondrie, Einfallsarmut, langsames, mühseliges Denken, Konzentrationsprobleme, zirkuläres Grübeln, Erwartung von Strafen oder Katastrophen, Wahnvorstellungen, z.B. Versündigungs-, Insuffizienz- und Verarmungsvorstellungen; rigides Anspruchsniveau, nihilistische Ideen der Ausweglosigkeit und Zwecklosigkeit des eigenen Lebens, Suizidideen</p>
motivational	<p>Misserfolgsorientierung, Rückzugs- bzw. Vermeidungshaltung, Flucht und Vermeidung von Verantwortung, Erleben von Nicht-Kontrolle und Hilflosigkeit, Interessenverlust, Antriebslosigkeit, Gefühl des Überfordertseins, Rückzug bis zum Suizid oder Zunahme der Abhängigkeit von anderen</p>

1.3.2 Diagnostische Kriterien

Die Vielfalt an Symptomen, ihre Nähe zum gesunden Erleben jedes Menschen und die Tatsache, dass keines der Symptome aus Tabelle 3 ausschließlich bei Depressionen auftritt, erfordern eine ganz besonders sorgfältige Diagnostik.

Die gängigen Klassifikationssysteme stammen von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der American Psychiatric Association (APA). Ihre aktuellen Versionen sind die Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F) (ICD-10) (1) und das Diagnostische und Statistische Manual psychischer Störungen: Textrevision - DSM-IV-TR (DSM-IV) (4). Beide Manuale sind sich hinsichtlich der Diagnosekriterien der Depression sehr ähnlich, wenn auch nicht identisch. Ihnen liegt eine Einteilung der Erkrankungen nach phänomenologischen Gesichtspunkten zugrunde. Damit stehen also nicht Krankheitsursachen im Mittelpunkt, sondern die Aspekte Art, Schweregrad, Dauer und Verlauf von Symptomen bzw. Symptomenkomplexen. Kriterien für eine bestimmte Diagnose bestehen aus eindeutig operationalisierten Entscheidungsregeln, die auf diesen deskriptiven Unterscheidungsmerkmalen basieren (20,53). So entsteht ein komplexes Bild an Subtypen der Depression mit unterschiedlichsten Akzentuierungen.

Für Patienten, die an einem T2DM erkrankt sind, sind depressive Episoden (F 32) bzw. rezidivierende depressive Störungen (F 33) von einer besonderen Bedeutung, weil die Prävalenzraten dieser depressiven Erkrankungen bei diesen Patienten deutlich höher liegen als in der Normalbevölkerung (vgl. Kap. 1.4.1). Das DSM-IV definiert für die Diagnose einer Episode einer solchen Major Depression folgende neun Kriterien:

1. Depressive Verstimmung fast den ganzen Tag lang, fast täglich, entweder nach subjektivem Ermessen oder für andere beobachtbar über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen
2. Erheblicher Verlust von Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten nahezu jeden Tag (nach subjektivem Ermessen oder für andere beobachtbar) über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen
3. Erheblicher Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme (mehr als 5% des Körpergewichts/Monat) oder verminderter/gesteigerter Appetit fast täglich

4. Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf fast täglich
5. Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung nahezu jeden Tag (für andere beobachtbar, nicht nur ein subjektives Gefühl von Ruhelosigkeit oder Verlangsamung)
6. Erschöpfung oder Energieverlust fast jeden Tag
7. Gefühl der Wertlosigkeit, übermäßige oder ungerechtfertigte Schuldgefühle (auch wahnhaft), fast täglich (nicht nur Schuldgefühle oder Selbstvorwürfe wegen des Krankseins)
8. Verminderte Denk- und Konzentrationsfähigkeit oder Entscheidungsunfähigkeit, fast täglich (entweder nach subjektivem Ermessen oder für andere beobachtbar)
9. Wiederkehrende Gedanken an den Tod (nicht nur Angst zu sterben), wiederholte Suizidgedanken, ein Suizidversuch oder ein konkreter Suizidplan

Für die Diagnose einer Episode einer Major Depression müssen mindestens ein Kriterium aus 1. oder 2. und insgesamt fünf Diagnosekriterien erfüllt sein. Depressive Stimmung und Antriebslosigkeit stellen damit Leitsymptome der Major Depression dar, sind jedoch allein nicht für eine Diagnose ausreichend. Außerdem müssen die Symptome für den Patienten ein klinisch bedeutsames Leiden oder Beeinträchtigungen im sozialen Bereich, bei der Arbeit oder in anderen wichtigen Lebensbereichen verursachen, dürfen nicht direkte physiologische Folge der Einnahme einer Substanz oder eines allgemeinen medizinischen Krankheitsfaktors und keine reine Trauerreaktion sein. Ist eine Episode einer Major Depression diagnostiziert, so erfolgt eine weitere Unterscheidung hinsichtlich der Schwere der Symptomatik in eine leichte, mittelgradige oder schwere Episode. Eine leichte depressive Episode ist dadurch gekennzeichnet, dass die Diagnosekriterien gerade eben erfüllt und die alltäglichen Beeinträchtigungen des Patienten als eher gering einzuschätzen sind. Eine schwere Symptomatik liegt vor, wenn alle Diagnosekriterien erfüllt sind und der Patient in den verschiedensten Lebensbereichen durch die Depression eine deutliche Einschränkung erfährt. Die mittelgradige Symptomatik ist zwischen diesen beiden Polen angesiedelt.

1.3.3 Ätiologie

Es existieren vielfältige Erklärungsansätze hinsichtlich der Entstehung von Depressionen. Auf dem heutigen Stand der Forschung geht man davon aus, dass verschiedenen Aspekte gemeinsam zur Genese der Depression beitragen und sie somit nicht mono-, sondern multikausal bedingt ist. Dabei werden sowohl biologische als auch psychologische Faktoren diskutiert. Biologische Erklärungsansätze beziehen sich in erster Linie auf mögliche genetische Prädispositionen oder fokussieren neurobiologische Erklärungsmodelle wie z.B. Dysregulationen im Neurotransmitterhaushalt oder dem neuroendokrinen System. Psychologische Ansätze konzentrieren sich auf psychosoziale oder psychologische Aspekte. Diskutierte psychosoziale Faktoren sind beispielsweise die Auswirkungen kritischer Lebensereignisse, von chronischem alltäglichen Stress und negativen Umwelteinflüssen in der Kindheit auf die Entstehung der Depression. Psychologische Theorien umfassen z.B. die bekannten kognitiven Ansätze von Beck und Seligmann und Versuche des Beschreibens einer "prädepressiven" Persönlichkeit (5,20,53).

Abbildung 2 stellt die erwähnten Faktoren bei der Entstehung einer Depression graphisch dar. Für eine intensive Auseinandersetzung mit den ätiologischen Modellen der Depression sei der interessierte Leser auf die gängige Fachliteratur verwiesen.

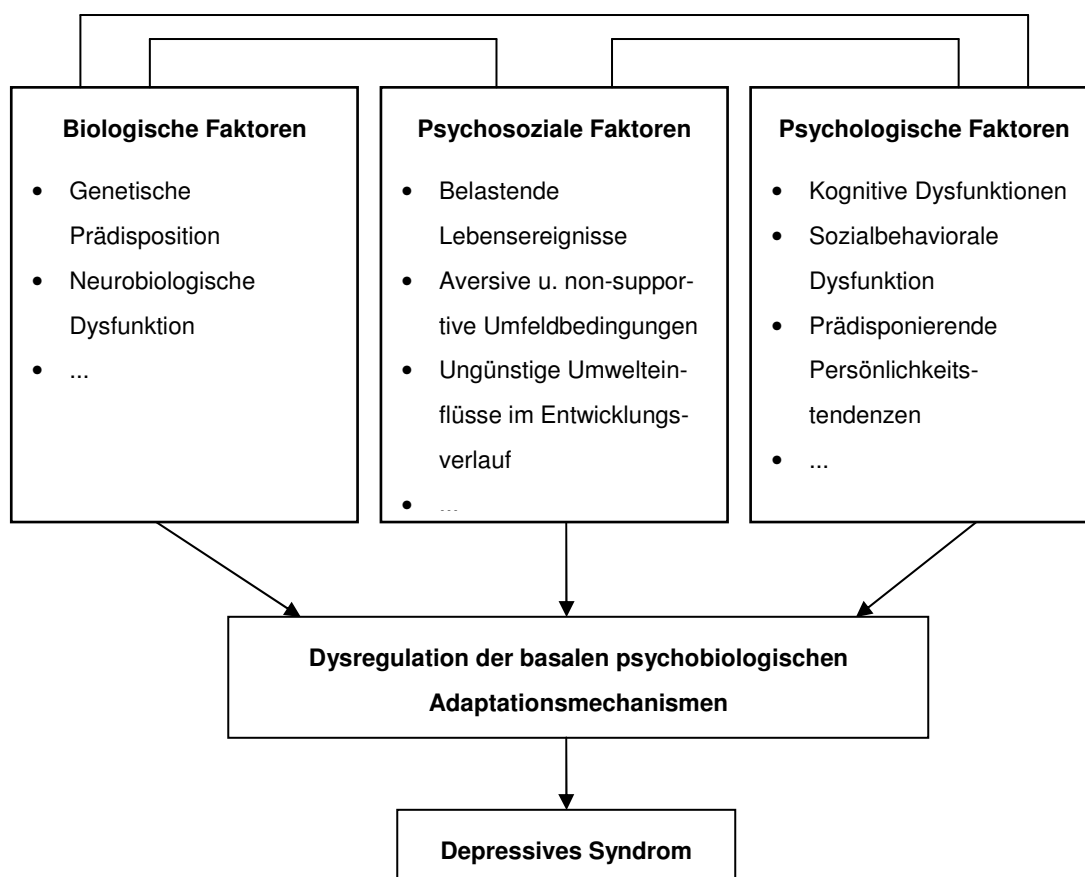


Abbildung 2: Grundzüge eines biopsychosozialen Modells der Genese von depressiven Störungen (20)

1.3.4 Prävalenz

Depressionen zählen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Prävalenzschätzungen schwanken von Studie zu Studie stark, was auf Unterschiede in den zugrunde liegenden Klassifikationssystemen (z.B. Diagnosekriterien nach ICD-10 oder DSM-IV), den Erhebungsinstrumenten (z.B. Selbstauskunft per Fragebogen oder halbstrukturiertes Interview), der Ausbildung von Interviewern und natürlich auf Unterschiede in den untersuchten Stichproben zurückzuführen ist.

Weissman und Mitarbeiter stellen Ergebnisse aus epidemiologischen Studien aus zehn verschiedenen Ländern vor (122). Die Jahresprävalenzen der Major Depression liegen zwischen 0,8% in Taiwan und 5,8% in Neuseeland (Deutschland: 5,0%). Die

Lebenszeitprävalenzen schwanken zwischen 1,5% (Taiwan) und 19% im Libanon (Deutschland: 9,2%). Ayuso-Mateos und Mitarbeiter präsentieren Daten der 18-64jährigen Bevölkerung der Länder Finnland, Norwegen, Irland, England und Spanien (16). Insgesamt 6,6% aller Probanden litten zum Erhebungszeitpunkt an einer depressiven Episode (ICD-10-Diagnosen F31-F33.3), 1% an einer Dysthymie (F34.1) und 0,3% an einer Anpassungsstörung (F43.2). Auch in dieser Untersuchung waren größere Schwankungen in den Prävalenzraten zwischen den verschiedenen Ländern typisch. Zahlen für die deutsche Bevölkerung hat das Statistische Bundesamt 1998 veröffentlicht. Es beziffert die Punktprävalenz der Major Depression auf ca. 3%, der Dysthymie auf 2% und der Anpassungsstörungen auf ungefähr 1%. Das Risiko, mindestens einmal im Leben an einer Major Depression zu erkranken, soll bei ca. 10% liegen, für die Dysthymie werden hier 3-4% genannt (5). Aktuellere Daten präsentieren Jacobi und Mitarbeiter. Sie untersuchten über 20.000 Patienten deutscher Allgemeinarztpraxen im Alter von mindestens 15 Jahren hinsichtlich des Auftretens eines depressiven Syndroms. Die Punktprävalenz für eine depressive Erkrankung nach den Kriterien des DSM-IV oder der ICD-10 betrug 11,3%. 4,2% von diesen Patienten erhielten dabei die Diagnose einer Major Depression (58).

1.3.5 Verlauf und Prognose

Wie bereits erwähnt, tritt beim T2DM die Major Depression mit einer besonderen Häufigkeit auf. Daher soll im Folgenden auch nur auf diese Form der Depression Bezug genommen werden.

Die Major Depression ist durch eine oder mehrere depressive Episoden gekennzeichnet. Unbehandelt dauert jede Episode ca. 6-13 Monate, behandelt dauern die meisten Episoden ca. 3 Monate. Sie treten in einem Zyklus von etwa 4,5 bis 5 Jahren auf. 50% der Betroffenen erleiden ihre erste Episode vor ihrem 40. Lebensjahr (5,53,104).

Die Major Depression ist keine gutartige Erkrankung, sie hat die Tendenz zur Chronifizierung. Fünfzig Prozent der Patienten, die mit ihrer ersten depressiven Episode stationär behandelt worden sind, gesunden innerhalb des ersten Jahres. Dieser Anteil

wird jedoch geringer, je häufiger Patienten stationäre Behandlung in Anspruch nehmen mussten. Viele Patienten sind nach einer Major Depression nicht vollkommen beschwerdefrei, sondern erfüllen die Kriterien einer Dysthymie. Nach Entlassung aus einer stationären Behandlung kommt es bei 25% der Patienten innerhalb der nächsten 6 Monate zum Auftreten einer erneuten depressiven Episode, bei 30-50% innerhalb der nächsten 2 Jahre und bei 50-75% innerhalb der nächsten 5 Jahre. Patienten, die prophylaktisch eine antidepressive Medikation einnehmen, bilden seltener und in größeren Abständen eine erneute Episode aus. Die Schwere einer Episode nimmt mit steigender Anzahl an Episoden zu, zudem verkürzt sich der zeitliche Abstand zwischen ihnen.

1.3.6 Therapie

Die Behandlung der Depression kann auf unterschiedliche Weise erfolgen. Verschiedene psychotherapeutische Ansätze kommen hier ebenso zur Anwendung wie eine medikamentöse Therapie, Lichttherapie oder, in besonders schweren Fällen, die Elektrokrampftherapie.

Die American Psychiatric Association beschreibt in ihrer „Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder (Revision)“ Behandlungsmöglichkeiten der Major Depression, die dem heutigen Stand der Forschung entsprechen (2). Sie empfiehlt eine Auswahl aus den Modalitäten „Pharmakotherapie“, „Psychotherapie“, „Kombination aus Pharmako- und Psychotherapie“ und der „Elektrokrampftherapie“ zu treffen und dabei sowohl das klinische Bild der Erkrankung als auch Präferenzen des Patienten zu berücksichtigen.

Eine medikamentöse Behandlung kann bei allen Schweregraden der Major Depression sinnvoll sein. Dabei sollte sie bei schwereren Verlaufsformen auf jeden Fall eingesetzt werden, während sie bei leichten Verläufen eine oder auch die alleinige Behandlungsform sein kann, aber nicht sein muss. Die Leitlinien beschreiben verschiedene Medikamentenklassen, aus denen der Behandler unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen, Patientenpräferenz, der Datenlage und den entstehenden Kosten

ein Medikament auswählt.

Leichte bis mittelgradige Verlaufsformen können auch ausschließlich psychotherapeutisch behandelt werden. Verfahren mit der größten nachgewiesenen Effizienz sind die kognitive Verhaltenstherapie und die interpersonelle Psychotherapie, allerdings sollten auch hinsichtlich der Psychotherapie die Wünsche des Patienten berücksichtigt werden.

Bei mittleren und schweren Episoden einer Major Depression bietet sich eine Kombinationsbehandlung aus Pharmako- und Psychotherapie an, insbesondere dann, wenn der Patient noch unter einer komorbiden Persönlichkeitsstörung leidet oder starke interpersonelle Probleme vorliegen. Bei sehr schweren Verläufen mit einer hohen Symptomschwere (z.B. einer psychotischen Symptomatik) und einer starken Beeinträchtigung des Patienten sollte die Möglichkeit einer Elektrokrampftherapie in Erwägung gezogen werden.

Nach Remission der Depression sollte die Behandlung noch für 16-20 Wochen fortgesetzt werden. Dies gilt auf jeden Fall für die medikamentöse Behandlung, scheint aber auch hinsichtlich Psychotherapie sinnvoll zu sein. Selbst über diesen Zeitraum hinaus kann es nötig sein, die Behandlung fortzuführen, nämlich dann, wenn Patienten in der Vergangenheit eine hohe Anzahl an depressiven Episoden aufweisen, diese besonders schwer waren (z.B. Suizidalität, psychotische Symptomatik), komorbide Störungen vorliegen oder in der Vergangenheit zwischen den Episoden keine Symptomfreiheit erreicht wurde. Die medikamentöse Behandlung wird in diesen Fällen unverändert fortgeführt, psychotherapeutische Sitzungen finden in der Regel in größeren Abständen statt, z.B. einmal pro Monat.

1.4 Depression und Diabetes

1.4.1 Prävalenz der Depression bei Diabetes mellitus Typ 2

Patienten mit einem Diabetes mellitus erkranken häufiger an einer Depression als Personen aus der Normalbevölkerung. Die meisten Studien beziffern das Risiko für diese Patienten, an einer Depression zu erkranken, als ungefähr doppelt so hoch im Vergleich zu Probanden aus Kontrollgruppen (11-13,27,35,51,116). Allerdings existieren auch deutlich höhere Schätzungen (74). Für das erhöhte Risiko spielt es keine Rolle, ob die Diagnose mit einem strukturierten Interviewverfahren oder einem Selbst-/Fremdbeurteilungsfragebogen erhoben worden ist. Auf die geschätzten Prävalenzraten haben jedoch, neben den zum Teil massiven Unterschieden zwischen den untersuchten Populationen (68), die Erhebungsinstrumente einen deutlichen Einfluss. Schätzungen, die mit Interviewverfahren erhoben worden sind, liegen deutlich niedriger als Ergebnisse aus Erhebungen mit Selbstbeurteilungsfragebögen. So betragen die Prävalenzschätzungen mit erstgenannten Verfahren hinsichtlich der Lebenszeitprävalenz der Depression 9%-32% (12,13,41,74,123), Forschungsergebnisse aus Selbst-/Fremdbeurteilungsfragebögen beziffern sie auf ca. 22%-60% (12,13,40,41,51,80).

1.4.2 Auswirkungen von Depression auf den Diabetes mellitus Typ 2

Der T2DM gehört zum Symptomenkomplex des Metabolischen Syndroms. Neben dem Charakteristikum des erhöhten Blutzuckers zählen hierzu auch die Symptome Dyslipidämie, Hypertonie und stammbetonte Adipositas (33,110). Gemeinsam sind diese metabolischen Veränderungen für die hohen Risiken für oben genannte Folgeerkrankungen verantwortlich, die den Diabetes zu der schwerwiegenden Erkrankung machen, die er ist.

Depressionen treten häufig bei Diabetes auf. Sie könnten einen wichtigen, bisher wenig

berücksichtigten, Einflussfaktor auf den Verlauf des T2DM darstellen und damit für die Therapie des Diabetes von Bedeutung sein. Tatsächlich weisen Studien auf eine deutlich erhöhte Krankheitsbelastung, häufigere Komplikationen und eine bis zu 2,3-fach erhöhte Sterblichkeitsrate hin, wenn Menschen zusätzlich zum Diabetes an einer Depression erkranken (8,21,63). Im Folgenden werden Forschungsergebnisse vorgestellt, die genauere Hinweise auf den Einfluss der Depression auf den Verlauf des T2DM erbracht haben. Im Fokus stehen dabei die zentralen Faktoren Blutzucker, Adipositas, Blutdruck und die Blutfette.

1.4.2.1 Blutzucker

Ein erhöhter Blutzucker ist das zentrale Kennzeichen des Diabetes mellitus. Gängige Maße sind der prä- oder postprandiale Blutzucker sowie der HbA_{1C}, der Anteil von glykolisiertem Hämoglobin am Gesamthämoglobin im Blut. Letzterer bietet einen Anhaltspunkt für die durchschnittliche Blutzuckerkonzentration in den vergangenen drei Monaten und ist daher ein häufig genutztes Maß zur Diabeteskontrolle. Die meisten Studien, die sich mit einem Zusammenhang von Depression und Blutzuckerkontrolle bei Diabetes beschäftigen, nutzen ebenfalls den HbA_{1C}. Die Untersuchungen sind hinsichtlich ihres Designs heterogen und auch ihre Ergebnisse weisen Widersprüche auf, wie z.B. Talbot und Mitarbeiter bemerken (113). Dennoch scheint die Mehrzahl der Studien einen hyperglykämischen Effekt der Depression auf den Diabetes zu belegen. Weber und Kollegen konnten zeigen, dass Patienten, die an einer Major Depression vom melancholischen Subtyp leiden, signifikant höhere Blutzuckerkonzentrationen aufwiesen als gesunde Probanden (118). Lustman und Mitarbeiter fanden ein vergleichbares Ergebnis für eine Stichprobe aus Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes. Hinsichtlich der Diagnose „Major Depression“ war ihr HbA_{1C}-Wert am niedrigsten, wenn sie noch nie an einer solchen erkrankt waren. Eine vergangene Episode (> ein Jahr) bedeutete einen erhöhten HbA_{1C}-Wert, wohingegen eine aktuelle Episode innerhalb des vergangenen Jahres mit der größten Steigerung einherging (74). Richardson und Mitarbeiter untersuchten eine durchschnittlich 66 Jahre alte Probandengruppe im Längsschnitt über bis zu 9 Jahre (im Durchschnitt 4,1 Jahre). Die Analyse ihrer Daten zielte auf den Einfluss von Depression, diagnostiziert nach ICD-9,

auf die Höhe des HbA_{1C}. Zu allen Messzeitpunkten wiesen Patienten mit einer Depression höhere HbA_{1C}-Konzentrationen auf, als Patienten ohne Depression. Dieser hyperglykämische Effekt der Depression war auch nach der Kontrolle von Alter, demographischen Variablen und Komorbiditäten wie Bluthochdruck, koronarer Herzerkrankung und Schlaganfall signifikant (102). Ein anderes Design wählten Skaff und Mitarbeiter. Sie erfragten telefonisch täglich über einen Zeitraum von drei Wochen 206 Probanden mit T2DM am Abend, wie ihre Stimmung an dem Tag gewesen ist. Zudem wurde morgens der Nüchternblutzucker gemessen. Sie fanden einen signifikanten Einfluss von einem berichteten negativen Affekt auf erhöhte Blutzuckerwerte am darauf folgenden Morgen (109). Weitere ähnliche Ergebnisse bieten Untersuchungen an T2DM-Patienten mit Hilfe von Selbstbeurteilungsfragebögen (40,51) und Studien bezüglich der Behandlung von Depressionen bei Diabetes-Patienten. Letztere belegen durchgängig positive Effekte einer Depressionsbehandlung auf die Blutzuckerkontrolle. Sowohl medikamentöse (72,73,75) und kognitiv-verhaltenstherapeutische (72,76) Interventionen als auch die Elektrokrampftherapie (39) gingen mit einer positiven Regulation des Blutzuckers einher. Damit scheint dieser positive Effekt auf den Diabetes nicht von einer bestimmten Art der Behandlung herzurühren, sondern auf das verminderte Maß an Depressivität zurückzuführen zu sein.

In einer Metaanalyse recherchierten Lustman und Mitarbeiter in den Datenbanken Medline und PsychInfo und in den Literaturverzeichnissen ihrer Suchergebnisse nach Studien zum Zusammenhang zwischen Depression und Höhe des Blutzuckers. In die Metaanalyse aufgenommen wurden Studien, die in den Jahren 1975-1999 in englischer Sprache publiziert worden sind, deren Probanden mindestens 18 Jahre alt waren und die eine Stichprobengröße von mehr als 25 Personen aufwiesen. Zudem mussten die Probanden unter einem Typ 1- oder Typ 2-DM leiden und der aktuelle Depressionsstatus musste erhoben worden sein. In den Untersuchungen wurde die Diagnose einer Depression mit Hilfe von strukturierten oder halbstrukturierten Interviews gestellt, die Erkrankungsschwere wurde durch verschiedene Selbstbeurteilungsfragebögen ermittelt. Nach Anwendung verschiedener metaanalytischer Prozeduren gingen letztendlich 24 Studien mit insgesamt 2817 Probanden in die Berechnung ein. Es zeigte sich sowohl für den Typ 1- als auch den Typ-2-Diabetes ein signifikanter Zusammenhang zwischen Depression und

Hyperglykämie, wobei sich die berechneten Effekte im schwachen bis mittleren Bereich befanden. (71).

Neben diesem generellen Ergebnis existieren jedoch auch Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich des Einflusses von Depression auf die Blutzuckerregulation. Lloyd und Mitarbeiter fanden in einer Stichprobe aus Patienten mit einem Typ 1- und Typ 2-Diabetes bei 100% der Männer mit einer mittel bis schweren depressiven Symptomatik auch einen erhöhten HbA_{1C} (>9 mmol/l), allerdings bei keiner Frau (70). Eine mild bis mittelschwer ausgeprägte Symptomatik bedeutete lediglich für 15% der Männer einen erhöhten Blutzucker, interessanterweise jedoch auch für einen vergleichbaren Anteil der Frauen. Pouwer und Snoek haben an dieser Arbeit die kleine Stichprobengröße kritisiert und ihrerseits versucht die Befunde mit Hilfe von je zwei Stichproben für männliche und weibliche Patienten zu replizieren, die sie wiederum getrennt nach Diabetes-Typ untersucht haben (100). Sie fanden in drei der vier weiblichen Stichproben positive Zusammenhänge zwischen depressiver Symptomatik und einem erhöhten HbA_{1C}, jedoch lediglich in einer Stichprobe der Männer. Zudem waren die gefundenen Korrelationen bei den Frauen höher als bei den männlichen Patienten, so dass die Autoren genau zu dem entgegengesetzten Schluss gelangen wie Lloyd und Mitarbeiter: Es existiert ein stärkerer positiver Zusammenhang von depressiver Symptomatik und erhöhtem Blutzucker bei Frauen als bei Männern.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Depressionen die Blutzuckerkonzentration negativ zu beeinflussen scheinen. Möglicherweise existieren diesbezüglich zudem unterschiedliche Ausprägungen zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Eine Behandlung von Depressionen könnte damit zu einer günstigen Entwicklung des Diabetes mellitus beitragen.

1.4.2.2 Adipositas

Wie bereits erwähnt, gilt die Adipositas als die möglicherweise bedeutendste Komponente sowohl hinsichtlich der Ätiologie als auch der Behandlung des T2DM. Ein Einfluss von Depressionen auf diesen ätiologisch wichtigen Faktor „Körpergewicht“ ist

gut bekannt und in den Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM-IV als Symptom einer Veränderung von Appetit und Körpergewicht dokumentiert. Während die ICD-10 lediglich von Appetit- und Gewichtsverlust spricht, zieht das DSM-IV zusätzlich die Möglichkeit eines gesteigerten Appetits und einer Gewichtszunahme in Betracht. Je nach Symptomatik könnten Depressionen damit einen bedeutenden günstigen oder ungünstigen Einfluss auf die Entwicklung des Körpergewichts und damit auf Entstehung und Verlauf des T2DM haben.

Faith und Mitarbeiter fokussieren in ihrem Review Längsschnitt-, Querschnitt- und Interventionsstudien hinsichtlich einer möglichen Beziehung von Adipositas und Depression (38). Ihre Betrachtung verschiedener Längsschnittuntersuchungen führt zu dem Ergebnis, dass sowohl die Möglichkeit besteht, dass Adipositas die Entstehung von Depressionen begünstigt wie auch Depressionen die Entstehung von Adipositas. Beispiele für letztere Hypothese sind die Arbeiten von Goodman (50) und Pine (98). Goodman und Mitarbeiter werteten Daten aus, die 1995 im Rahmen der „National Longitudinal Study of Adolescent Health“ erhoben worden sind. 9374 Probanden, jünger als 20 Jahre, gingen in die Analyse mit ein. Das Vorliegen einer Depression wurde mit Hilfe einer leicht abgewandelten Form der Center for Epidemiologic Studies Depression Scale erhoben. Der Cut-Off-Wert für Frauen betrug 24 Punkte, für Männer 22 Punkte. In ihren Berechnungen kontrollierten die Autoren verschiedene Variablen wie z.B. den BMI zum ersten Messzeitpunkt, Alter, Geschlecht oder den sozioökonomischen Status. Dennoch kamen sie nach einem Follow up von einem Jahr zu dem Ergebnis, dass eine Depression zum 1. Messzeitpunkt für die Probanden ein ungefähr doppelt so hohes Risiko für eine Adipositas zum 2. Messzeitpunkt darstellt wie ohne depressive Erkrankung.

Pine und Mitarbeiter wählten ein anderes methodisches Vorgehen. In ihre Studie gingen 199 Probanden im Alter von 6-17 Jahren ein, bei denen zum ersten Messzeitpunkt durch zwei unabhängige Psychiater mit Hilfe des „Schedule für Affective Disorders and Schizophrenia for School-age Children“ eine Major Depression diagnostiziert worden war. Ausschlusskriterien waren das zusätzliche Vorliegen einer Anorexia nervosa, einer Schizophrenie oder eines Autismus. Eine gesunde Kontrollgruppe bestand aus 176 Personen. Nach 10-15 Jahren wurden die Versuchspersonen erneut untersucht. Es

zeigten sich signifikante Unterschiede in den durchschnittlichen BMI-Werten. Während Probanden mit einer ursprünglich diagnostizierten Depression einen durchschnittlichen BMI von 26,1 aufwiesen, betrug er in der Kontrollgruppe lediglich 24,2. Kontrollvariablen waren z.B. Alter, Geschlecht, soziale Klasse oder Alkohol- und Zigarettenkonsum.

DiPietro und Mitarbeiter fanden jedoch ein anderes Ergebnis (32). Sie analysierten die Daten von Probanden im Alter von 25-74 Jahren, die das erste Mal zwischen 1971 und 1975 und erneut zwischen 1982 und 1984 untersucht worden waren. Eine Depression wurde bei Werten ab 16 Punkten auf der Center for Epidemiologic Studies Depression Scale diagnostiziert. Es zeigten sich interessante Effekte der Moderatorvariable „Alter“, aber auch der Variable „Geschlecht“. Depressive Probanden über 55 Jahre zeigten unabhängig vom Geschlecht einen Gewichtsverlust, und zwar einen signifikant stärkeren als eine nicht depressive Vergleichsgruppe. Probanden unter 55 Jahren verhielten sich jedoch geschlechtsspezifisch. Männer nahmen an Gewicht zu, und zwar stärker als nicht depressive Kontrollpersonen. Frauen in dieser Altersgruppe zeigten ebenfalls eine Gewichtszunahme. Allerdings war diese geringer als in der Kontrollgruppe.

Die Querschnittsuntersuchungen, die Faith und Mitarbeiter zitieren, zeigen ebenfalls kein homogenes Bild und weisen Ergebnisse für einen positiven, negativen oder auch fehlenden Zusammenhang zwischen diesen beiden Variablen auf. Diese Heterogenität legt die Wirkung von Mediator- und/oder Moderatorvariablen nahe, wie z.B. die bereits genannten Variablen "Geschlecht" oder „Alter“.

Istvan und Mitarbeiter fanden in ihrer Querschnittsuntersuchung einen positiven Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und hohem Body Mass Index (BMI) lediglich für Frauen mit einem BMI größer 28,96 (57). Sie weisen im Vergleich mit normalgewichtigen Probanden ein 1,38-faches Risiko auf, auf der Center for Epidemiologic Studies Depression Scale einen Score von mindestens 16 Punkten zu erreichen. Schweiger und Kollegen zeigten in einer noch unveröffentlichten Arbeit an einer Population von Patienten mit Diabetes, dass die Diagnose einer Depression in der Vergangenheit durch einen Arzt für diabetische Frauen mit einem hohen, für Männer jedoch mit einem niedrigen BMI einher ging. Im Vergleich zu Probanden ohne

Depression in der Vorgeschichte betrug das Risiko einer Adipositas für Männer 0,7, für die Frauen hingegen 1,8 (108).

Andere Studien ermittelten den BMI als zentrale Variable hinsichtlich einer Gewichtszu- oder abnahme bei depressiven Störungen. Ihnen zu Folge nehmen Patienten mit einem hohen BMI in einer depressiven Episode zu, während Patienten mit niedrigem BMI eher zur Gewichtsabnahme neigen (17,26,111,112). Zudem scheinen die Richtung der Gewichtsveränderungen sowie ihr Betrag über die depressiven Episoden konstant zu sein (111).

Insgesamt hat sich relativ deutlich gezeigt, dass sowohl Gewichtszu- als auch Gewichtsabnahme während einer depressiven Episode auftreten können. Eine mögliche Erklärung, die in den oben genannten Arbeiten noch nicht in Betracht gezogen worden ist, präsentieren Gold und Chrousos (44). Sie greifen die Unterscheidung der Major Depression in drei Subtypen auf, die vom DSM-IV vorgenommen wird: die melancholische (ca. 25-30%), die atypische (ca. 15-30%) und eine Depressionsform mit gemischter Symptomatik. Die melancholische und die atypische Depression scheinen in vielerlei Hinsicht gegensätzlich zu sein und lassen sich grob mit „Übererregung vs. Untererregung“ beschreiben. Kennzeichen für den melancholischen Typ sind ein normaler BMI, ein verminderter Appetit und damit verbunden eine Gewichtsabnahme in einer depressiven Episode. Patienten mit dem atypischen Typ hingegen besitzen einen hohen BMI und bekommen in einer depressiven Episode einen gesteigerten Appetit und nehmen demzufolge Gewicht zu. Es erscheint plausibel anzunehmen, dass eine zukünftige Unterscheidung dieser Subtypen zu einheitlicheren Forschungsergebnissen führen wird als bisher.

An dieser Stelle soll noch auf ein weiteres Charakteristikum depressiver Störungen hingewiesen werden, das direkt nichts mit einer Veränderung des Körpergewichts zu tun hat. Verschiedene Autoren konnten zeigen, dass sowohl die melancholische, als auch die atypische Depression mit einer Veränderung der Fettverteilung im Körper hin zu einer viszeralen und abdominalen Adipositas einhergeht. Diese bedeutet ein besonderes Risiko für die Entstehung verschiedener Erkrankungen wie z.B. koronarer Herzerkrankungen und, interessanterweise, von Glukoseintoleranz, Hyperinsulinämie und Diabetes (30,83). Thakore und Mitarbeiter untersuchten sieben depressive Patienten

mit einer Major Depression vom melancholischen Subtyp (DSM-III-R) und sieben Kontrollprobanden (114). Neben diversen anderen Maßen wurde mit Hilfe einer Computertomographie das intraabdominale Fettgewebe gemessen. Es zeigte sich, dass depressive Probanden etwa doppelt soviel viszerales Fettgewebe besaßen wie die Kontrollen, obwohl hinsichtlich des Anteils am subkutanen und Gesamtkörperfett keine Unterschiede bestanden. Die Autoren führen dies auf signifikant höhere Cortisolwerte zurück, die die depressiven Probanden ebenfalls von den Kontrollen unterschieden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Weber-Hamann und Mitarbeiter (120). Sie fanden in ihrer Stichprobe akut depressiver Patienten bei einem Teil der Probanden ebenfalls erhöhte Cortisolwerte und über einen Zeitraum von 14 Monaten eine signifikant stärkere Zunahme an viszeralem Fett als bei Kontrollpersonen. Depressive Probanden, deren Cortisolwerte im normalen Bereich lagen, zeigten im Vergleich mit Kontrollen zumindest einen Trend zu einer erhöhten viszeralen Fettmasse. Unterschiede hinsichtlich der Entwicklung des Körpergewichts bestanden zwischen diesen drei Gruppen nicht, so dass auch diese Arbeitsgruppe die erhöhten Cortisolwerte für die gefundenen Unterschiede verantwortlich macht.

Gold und Chrousos weisen darauf hin, dass eine Zunahme an viszeralem Fettgewebe allerdings nicht bloß auf Patienten mit einer melancholischen Depression und den damit einhergehenden erhöhten Cortisolwerten beschränkt ist (44). Auch bei der atypischen Depression halten sie eine Zunahme an intraabdominalem Fett für wahrscheinlich. Diese ist hier jedoch unabhängig von erhöhten Cortisolwerten, sondern in einem ständigen Wechsel aus Gewichtszunahme in den depressiven Episoden und Gewichtsabnahme zwischen den Episoden begründet: Einer Reduktion des Körpergewichts folgt bei der nächsten Gewichtszunahme eine besondere Zunahme an viszeralem Fett, so dass zu erwarten ist, dass sich dieser Anteil mit zunehmender Anzahl an Episoden kontinuierlich erhöht.

Neben dem berichteten Einfluss auf den ätiologischen Faktor Körpergewicht stellt die Begünstigung einer intraabdominalen Fettverteilung durch depressive Erkrankungen einen weiteren, ungünstigen Beitrag zum Verlauf des T2DM dar.

1.4.2.3 Blutdruck

Im Jahre 1939 erschien ein einflussreicher Artikel zur Ätiologie der Hypertonie. Franz Alexander favorisierte darin psychologische Krankheitsauslöser und postulierte, basierend auf der psychoanalytischen Theorie, dass unterdrückte wütende und feindliche Impulse zunächst zu einer verstärkten Reaktivität und nach längerer Dauer, durch dadurch verursachte Schäden am vaskulären System, zu einem chronisch erhöhten Blutdruck führen (10). Wut und Aggression waren aus der damaligen Sicht der psychoanalytischen Theorie in der Depressionsentstehung von zentraler Bedeutung, so dass in diesem Rahmen auch ein Zusammenhang von Depression und Hypertonie anzunehmen war.

Empirische Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Depressionen und Bluthochdruck sind relativ selten, methodisch vielfältig und offenbaren widersprüchliche Ergebnisse. Es existieren Studien, die Beziehungen von hohem (23,29,40,59), aber auch niedrigem Blutdruck und Depressionen postulieren oder überhaupt keine Verbindung zwischen diesen beiden Variablen gefunden haben (93). Everson und Mitarbeiter haben in ihrer Untersuchung „Hoffnungslosigkeit“ und die somatischen und vegetativen Symptome der Depression getrennt erhoben und festgestellt, dass „Hoffnungslosigkeit“ im Längsschnitt von 4 Jahren einen signifikanten Zusammenhang zur Inzidenz von Hypertonie besitzt, während die übrigen gemessenen Depressionssymptome diesbezüglich keinen Effekt zeigen. Starke Hoffnungslosigkeit erhöhte das Risiko für die Entstehung von Bluthochdruck um das Dreifache. Die Autoren weisen darauf hin, dass „Hoffnungslosigkeit“ zwar fast immer ein Symptom bei schweren Depressionen ist, es allerdings auch depressive Verläufe ohne diese Symptomatik gibt. Denkbar wäre, dass bei schweren Depressionsformen ein Hypercortisolismus entsteht, der mit einem darauffolgenden Anstieg des Blutdrucks assoziiert ist (79). Tatsächlich konnten Plotsky und Mitarbeiter in ihrer Studie an Patienten, die an einer Major Depression litten, einen Zusammenhang zwischen Depressionsschwere und der Entwicklung eines Hypercortisolismus nachweisen (99). Zudem fanden Pfohl und Mitarbeiter, dass in ihrer Stichprobe aus Patienten mit einer Major Depression die Probanden mit einer erhöhten Cortisolkonzentration nach einem Dexamethason-Suppressions-Test auch signifikant häufiger unter Hypertonie litten (97).

Dies könnte also bedeuten, dass lediglich (sehr) schwere Depressionen zu einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck führen und damit (neben methodischen Erwägungen) die teilweise sehr unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse erklären. Andere Forschungsergebnisse konnten zeigen, dass Patienten mit einer Major Depression eine stärkere Aktivität des sympathischen Nervensystems aufweisen, die ebenfalls mit der Entwicklung eines erhöhten Blutdrucks in Verbindung gebracht werden kann (117).

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die derzeitigen Forschungsergebnisse keine sicheren Schlüsse hinsichtlich eines Zusammenhanges von Depression und Blutdruck erlauben. Dennoch existieren Hinweise, dass möglicherweise schwere und langwierige Depressionsverläufe die Entstehung einer Hypertonie, vermittelt über die Aktivierung des zentralen Nervensystems und der HPA-Achse, begünstigen.

1.4.2.4 Blutfette

Patienten mit Diabetes weisen häufig zu hohe Konzentrationen an Gesamt- und LDL-Cholesterin und Triglyceriden im Plasma auf sowie zu geringe Konzentrationen von HDL-Cholesterin. Die Frage, ob und inwiefern Depressionen auf die obigen Parameter einen Einfluss haben, kann auf dem derzeitigen Forschungsstand nicht beantwortet werden. Zwar existieren eine Reihe von Untersuchungen zu diesem Thema, allerdings sind ihre Ergebnisse bis heute sehr widersprüchlich.

Ein häufig beobachtetes Phänomen ist, dass Patienten, deren Cholesterinkonzentration über Diät oder medikamentös gesenkt wurde oder die über längere Zeit von Natur aus eine niedrige Cholesterinkonzentration aufwiesen, einen deutlichen Anstieg der Sterblichkeit durch Suizid, Mord oder Unfälle offenbarten (9,36,92,105). Zudem zeigten depressive Patienten mit Suizidabsichten oder tatsächlich vollzogenen Suiziden graduell abnehmende Gesamtcholesterinwerte im Plasma (101). Depressive Patienten wurden häufig befragt und es existieren zahlreiche Studien, die niedrige Gesamtcholesterinwerte und/oder LDL-Cholesterinkonzentrationen im Blut nachwiesen (84,89,101). Allerdings existieren auch verschiedene Studien, die das Gegenteil

postulieren: eine Verbesserung der emotionalen Befindlichkeit durch ein Absenken der Cholesterinwerte (121) und erhöhte Cholesterinwerte bei depressiven Patienten (40,110). Andere Studien haben wiederum überhaupt keine vergleichbaren Effekte gefunden (77,90).

Da es sich hier um ein komplexes Problem zu handeln scheint, das weiterer Forschung bedarf, wird an dieser Stelle nicht auf einzelne Arbeiten detailliert eingegangen. Einen Überblick über die oben genannten Hypothesen bieten Manfredini und Mitarbeiter (78).

2 FRAGESTELLUNG

Die vorliegende Dissertation untersucht den Einfluss von Lifetime-Depression auf den zweijährigen Verlauf des T2DM in Abhängigkeit vom Geschlecht. Zentrale Outcome-Variablen hinsichtlich des Diabetesverlaufs sind die Blutzuckerkonzentration (prä- und postprandialer Blutzucker sowie HbA_{1C}), der Blutdruck (systolisch und diastolisch), die Blutfette (Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride) und, hinsichtlich einer stammbetonten Adipositas, die relative abdominale Masse.

Folgende Hypothesen wurden untersucht:

- 1.1 Patienten mit einem T2DM und einer Lifetime-Depression weisen im Verlauf eine stärkere Zunahme bzw. eine geringere Abnahme des Blutzuckers auf als Patienten, die nie an einer Depression erkrankt sind.
- 1.2 Bei Patienten mit einem T2DM existieren geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich des Einflusses von Lifetime-Depression auf den Verlauf des Blutzuckers.
2. Patienten mit einem T2DM und einer Lifetime-Depression weisen im Verlauf eine stärkere Zunahme bzw. eine geringere Abnahme einer viszeralen, abdominalen Fettverteilung auf als Patienten, die nie an einer Depression erkrankt sind.
3. Patienten mit einem T2DM und einer Lifetime-Depression weisen im Verlauf eine stärkere Zunahme bzw. eine geringere Abnahme des Blutdrucks auf als Patienten, die nie an einer Depression erkrankt sind.

3 Methoden

Die der Dissertation zugrunde liegenden Daten wurden im Rahmen eines von der lokalen Ethikkommission genehmigten Forschungsprojektes des Norddeutschen Verbundes für Rehabilitationsforschung durch eine Forschergruppe des Universitätsklinikums Lübeck im Zeitraum von 1999 bis 2003 erhoben. Ziel des Projektes war die Ermittlung des Rehabilitationsbedarfs einer Kohorte von LVA-Versicherten mit Diabetes mellitus sowie, im Anschluss daran, die Evaluation einer multifaktoriellen, rehabilitativen Intervention.

3.1 Auswahlkriterien der Probanden

Die Ausgangskohorte der Studie umfasste alle Versicherten der Landesversicherungsanstalt für Angestellte (LVA) aus Lübeck und Umgebung, die in den Jahren 1939-1958 geboren worden waren. Für den Einschluss in die Studie mussten sie die Diagnose eines T2DM aufweisen. Grundlegendes diagnostisches Kriterium für das Vorliegen eines Diabetes war eine Nüchtern glukose von über 7 mmol/l. Eine genauere Unterscheidung des Diabetestyps erfolgte anschließend durch zwei voneinander unabhängige Ärzte. Ausschlusskriterium für eine Studienteilnahme war die Einnahme von Corticosteroiden kurz vor dem Untersuchungstermin.

3.2 Rekrutierung der Probanden

Alle Personen der Ausgangskohorte der Studie (12.429 Personen) erhielten per Post einen Gesundheitsfragebogen, der die Frage „Hat ihr Arzt jemals einen Diabetes mellitus diagnostiziert?“ mit den Antwortalternativen „ja“, „nein“, „weiß nicht“ enthielt. 6987 Personen schickten den Bogen zurück. Von ihnen hatten 371 Personen

angegeben, an Diabetes erkrankt zu sein, 235 waren sich unsicher. Alle 371 Personen der ersten Gruppe wurden telefonisch kontaktiert. Dabei stellte sich heraus, dass 47 Personen fälschlicherweise die obige Frage mit „ja“ beantwortet hatten. Alle anderen wurden zur Teilnahme an der Studie in die Klinik eingeladen. Von den 235 Personen, die keine sicheren Angaben bezüglich einer Diabeteserkrankung machen konnten, wurden all diejenigen eingeladen, die in den vergangenen 12 Monaten keine ärztliche Kontrolle ihrer Nüchtern glukose vorgenommen hatten. Weiterhin wurden bei einer Stichprobe von 403 Personen, die angegeben hatten, nicht an einem Diabetes zu leiden, der HBA_{1C} kontrolliert. 16 von ihnen wiesen erhöhte Werte auf. Auch sie wurden zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Insgesamt nahmen 216 von den 347 eingeladenen Personen an der ersten Erhebung teil. Von ihnen litten 189 an einem T2DM. Da ein Patient am Tag vor der Untersuchung eine hohe Dosis eines Corticosteroids erhalten hatte, wurde er aus der Analyse ausgeschlossen. Alle teilnehmenden Probanden wurden im Zeitraum von Juni 1999 bis September 2000 untersucht und zu einer Folgeuntersuchung eingeladen, die von Dezember 2001 bis Juni 2003 stattfand. 158 Personen nahmen an der 2. Untersuchung teil, 136 von ihnen wiesen die Diagnose eines T2DM auf (Abbildung 3).

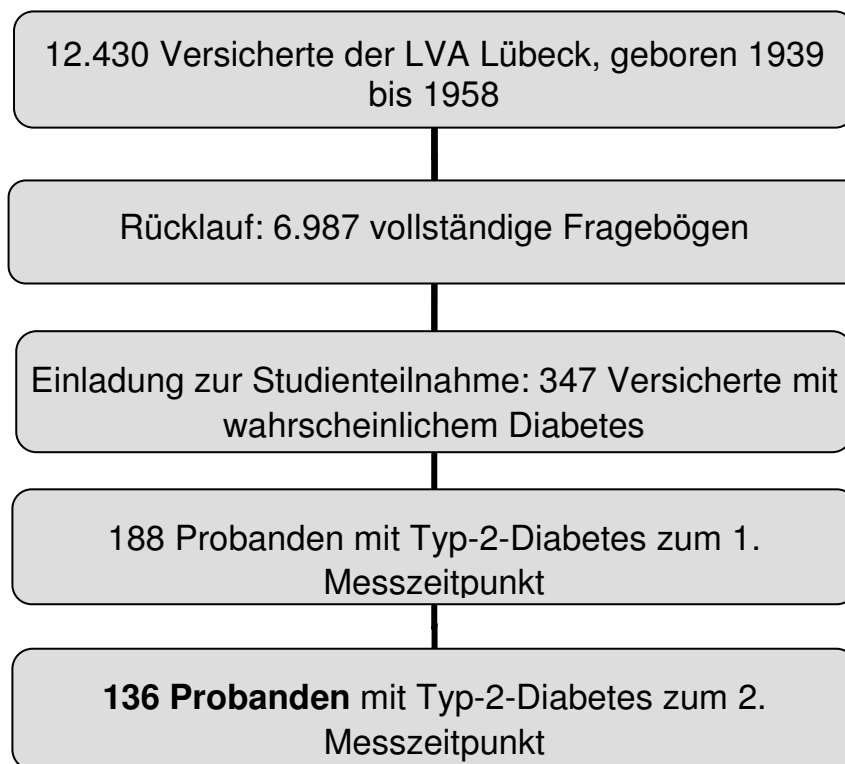


Abbildung 3: Flussdiagramm der Rekrutierung der Probanden

3.3 Design

Der Untersuchung lag ein 2x2x2-faktorielles Design mit zwei unabhängigen Faktoren („Geschlecht“ und „Lifetime-Depression“) und einem Messwiederholungsfaktor („Zeit“) zugrunde. Die abhängigen Variablen stellten zentrale Outcome-Variablen des T2DM dar. Diese sind die Konzentration des Blutzuckers (prä- und postprandialer Blutzucker sowie HbA_{1C}), hinsichtlich einer stammbetonten Adipositas die relative abdominale Masse, der Blutdruck (systolisch und diastolisch) und die Blutfette (Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride). Im Folgenden wird die Operationalisierung der Variablen vorgestellt.

3.3.1 Unabhängige Variablen

3.3.1.1 Geschlecht

Es handelt sich um eine zweifach gestufte Variable, die die Probanden in die Gruppen „Männlich“ und „Weiblich“ aufteilt.

3.3.1.2 Lifetime-Depression

Die Variable „Lifetime-Depression“ ist ebenfalls zweifach gestuft. Sie unterscheidet diejenigen Probanden, die in ihrer Vergangenheit jemals eine Depressionsdiagnose erhalten haben von denjenigen, bei denen diese Diagnose noch nie gestellt worden ist. Die Variable wurde im Rahmen eines strukturierten medizinischen Interviews, das in Anlehnung an die Fragebögen nach dem PORT-Konzept (**P**atient **O**utcome **R**esearch **T**eam) für Medical Effectiveness Studies erstellt worden ist, erhoben (62). Es enthielt als Operationalisierung der Variable „Lifetime-Depression“ die folgende Frage:

Hat bei Ihnen ein Arzt jemals folgende Erkrankung diagnostiziert?

- a) Depression
- b) andere psychiatrische Erkrankung

Hinsichtlich „Depression“ musste diese Frage von den Probanden mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden.

3.3.1.3 Zeit

Es handelt sich um eine zweifach gestufte Variable. Der erste Messzeitpunkt umfasste den Untersuchungszeitraum von Juni 1999 bis September 2000, der zweite Messzeitpunkt den Untersuchungszeitraum von Dezember 2001 bis Juni 2003.

3.3.2 Abhängige Variablen

3.3.2.1 HbA_{1C}

Der HbA_{1C} wurde aus dem Nüchternblut und einer Blutabnahme eine Stunde nach dem

Frühstück bestimmt. Die Bestimmung erfolgte mittels HPLC an einem Kationenaustauscher (MONO S-Säule, Fa. Pharmacia Biotech, 91051 Erlangen). Die dazu benötigten Puffer waren ein eigener Ansatz des Labors für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Lübeck. Zur Messung wurde eine HPLC-Anlage und Photometer der Firma Merck (Merck, 64210 Darmstadt) verwendet.

3.3.2.2 Prä- und Postprandialer Blutzucker

Der präprandiale Blutzucker wurde aus dem Nüchternblut, der postprandiale Blutzucker aus einer Blutentnahme eine Stunde nach dem Frühstück der Probanden ermittelt. Die Bestimmung erfolgte mit Hilfe des Beckmann-Glukose-Analysators 2 (Fa. Beckman Coulter GmbH, 47807 Krefeld). Es handelt sich um eine kinetische Messtechnik, bei der die Oxidation der im Serum vorhandenen Glukose durch die Glukoseoxidase anhand des verbrauchten Sauerstoffs bestimmt wird. Ein Vorteil ist die absolute Spezifität dieser Methode sowie die fehlende Beeinträchtigung durch lipämische, urämische oder hämolytische Proben.

3.3.2.3 Anthropometrische Maße: relative abdominale Masse

Im Rahmen einer ärztlichen strukturierten Untersuchung wurden das Gewicht bei leichter Bekleidung (auf 0,1 kg genau) und der sagittale Bauchdurchmesser erhoben. Aus diesen Daten wurde die relative abdominale Masse (RAM) berechnet, der folgende Formel zugrunde liegt:

$$\text{RAM} = \gamma_{\text{abdomen}} \pi/6 (\text{sagittaler Bauchdurchmesser})^3 / \text{Körpergewicht.}$$

3.3.2.4 Systolischer und Diastolischer Blutdruck

Eine standardisierte Blutdruckmessung erfolgte mit einem automatischen Blutdruckmessgerät durch insgesamt dreimalige Blutdruckmessung im Liegen nach mindestens zweiminütigem Abstand. In die folgenden Berechnungen gingen die Durchschnittswerte dieser jeweils drei Messungen ein.

3.3.2.5 Blutfette: Gesamt-Cholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin und Triglyceride

Das Gesamt-Cholesterin und die Triglyceride wurden mittels automatisierter Standardmethoden (BM Hitachi System717, Fa. Roche Diagnostics, Boehringer

Mannheim GmbH, 68298 Mannheim) aus dem Nüchternblut bestimmt.

Die Cholesterin-Bestimmung erfolgte mit einem enzymatischen Farbtest mittels Cholesterin-Esterase und Cholesterin-Oxidase. Für die Bestimmung der Triglyceride wurde ein enzymatischer Farbtest mittels Hydrolyse (Lipase) eingesetzt.

Für die HDL- und LDL- Cholesterin-Bestimmung kam ein homogener enzymatischer Farbtest zur Anwendung (HDL-C plus bzw. LDL-C plus: Fa. Roche Diagnostics, Boehringer Mannheim GmbH, 68298 Mannheim).

3.3.3 Kontrollvariablen

3.3.3.1 Alter

Es handelt sich um eine intervallskalierte Variable, die das Alter in Jahren angibt.

3.3.3.2 Gewicht

Es handelt sich um eine intervallskalierte Variable, die im Rahmen einer ärztlichen strukturierten Untersuchung bei leichter Bekleidung (auf 0,1 kg genau) erhoben wurde.

3.3.3.3 Body Mass Index (BMI)

Im Rahmen einer ärztlichen strukturierten Untersuchung wurde neben dem Gewicht auch die Körpergröße der Probanden (auf 0,01 m genau) erhoben. Der Body Mass Index wurde aus dem Gewicht G (in kg) und der Körpergröße K (in m) nach der Formel G/K^2 berechnet.

3.3.3.4 Diabetesbehandlung

Es handelt sich um eine vierfach gestufte, nominalskalierte Variable, die die Behandlung des T2DM zum ersten Messzeitpunkt operationalisiert. Sie unterscheidet die vier Behandlungsformen „Diät“, „Tabletten“, „Insulin“ oder „Tabletten und Insulin“.

3.3.3.5 Beruflicher Status

Es handelt sich um eine dreifach gestufte, nominalskalierte Variable, die den

beruflichen Status der Probanden zum ersten Messzeitpunkt operationalisiert. Es werden berufstätige, arbeitslose und berentete Probanden unterschieden.

3.4 Untersuchungsablauf

Die Probanden kamen morgens nüchtern zur Untersuchung in das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Nach dem Aufklärungsgespräch und dem schriftlichen Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erfolgte die erste Blutabnahme. Anschließend erhielten die Probanden ein Frühstück am Frühstücksbuffet, eine Stunde später erfolgte die zweite Blutabnahme. Bis zum Mittag wurden dann das strukturierte medizinische Interview und eine ärztliche Untersuchung durchgeführt. Zudem bearbeiteten die Studienteilnehmer verschiedene Fragebögen. Die erste Untersuchung erfolgte im Zeitraum von Juni 1999 bis September 2000, die Folgeuntersuchung von Dezember 2001 bis Juni 2003.

3.5 Auswertung

Alle folgenden statistischen Analysen wurden mit SPSS, Version 12.0, durchgeführt.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich nicht um eine eigens zur Klärung dieser Fragestellung durchgeführten Untersuchung sondern um eine sekundäre Analyse von Daten. Für ihre Auswertung wurden Varianzanalysen mit Messwiederholungen gewählt, um Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen über die Zeit und Interaktionseffekte zu prüfen. Mögliche Störvariablen lagen sowohl intervall- als auch nominalskaliert vor. Die Überprüfung eines möglichen Einflusses erfolgte bei intervallskalierten Variablen mittels einer univariaten zweifaktoriellen Varianzanalyse, nominalskalierte Daten wurden mit Hilfe von Chi-Quadrat-Tests auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppierungsfaktoren „Geschlecht“ und „Lifetime-Depression“ geprüft. Signifikante Störvariablen fanden Eingang in die

varianzanalytische Auswertung in Form von Kovariaten. Für nominalskalierte Variablen bedeutete dies zunächst die Notwendigkeit einer Umkodierung in Dummy-Variablen. Fälle mit fehlenden Werten fanden in den Berechnungen grundsätzlich keine Berücksichtigung. Durch diesen Umstand erklärt sich die Tatsache, dass die Stichprobengröße über die einzelnen Analysen leicht variiert.

Ein P-Wert kleiner oder gleich 0,05 wurde als signifikant erachtet, ein P-Wert zwischen 0,05 und 0,10 als „in der Tendenz“ signifikant. Das Alpha-Fehler-Risiko wurde nicht auf die Anzahl durchgeführter Tests adjustiert, deshalb verstehen sich alle inferenzstatistischen Auswertungen letztlich deskriptiv (7).

4 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit vorgestellt. Zunächst werden die deskriptiven Befunde präsentiert, im Anschluss daran die Ergebnisse der gerechneten Analysen, geordnet nach den Bereichen Blutzucker, anthropometrische Maße, Blutdruck und Blutfette. Für die Fragestellung relevante signifikante Ergebnisse werden anhand der Betrachtung der deskriptiven Statistik interpretiert.

4.1 Die Stichprobe

4.1.1 Beschreibung der Stichprobe

136 Probanden nahmen an der ersten und der zweiten Untersuchung der Studie teil. Von ihnen waren 101 Personen (74,3%) männlich, 35 (25,7%) waren weiblich. Im Durchschnitt waren die Probanden ca. 53,9 Jahre alt (SD 5,3), wobei das Alter zwischen 41 und 61 Jahren variierte. Das Durchschnittsgewicht betrug 92,9 kg (SD 15,8) bei einem Range von 58,1 bis 156 kg. Der BMI lag im Mittel bei 31,28 (SD 5,3) und variierte zwischen 20,21 und 50,28. 18 Personen (13,2%) waren zum ersten Untersuchungszeitpunkt arbeitslos, 111 berufstätig (81,6%) und 7 (5,1%) waren berentet. Die Behandlung des Diabetes bedeutete für 35 Probanden (25,7%) das Halten von Diät, für 67 (49,3%) die Einnahme von Tabletten und für 19 (14%) das Spritzen von Insulin. 15 Probanden (11%) wurden mit Tabletten und Insulin behandelt. 17 Untersuchungsteilnehmer (12,5%) beantworteten die Frage, ob bei ihnen ein Arzt jemals eine Depression diagnostiziert hat, mit „ja“, 119 (87,5%) mit „nein“. Eine Beschreibung der Stichprobe in Abhängigkeit von den vier Untersuchungsgruppen bietet Tabelle 4.

Tabelle 4: Beschreibung der vier Untersuchungsgruppen der Stichprobe

Lifetime-Depression	Ja (n=17)		Nein (n=119)	
	Männlich (n=8)	Weiblich (n=9)	Männlich (n=93)	Weiblich (n=26)
Durchschnittsalter +/- SD	50 +/- 2,7	54,6 +/- 4,6	54,2 +/- 5,4	53,8 +/- 5,4
Durchschnittsgewicht +/- SD	95,2 +/- 11,6	87,2 +/- 19,3	94,3 +/- 15,3	89,1 +/- 17,1
Durchschnittlicher BMI +/- SD	29,6 +/- 3,5	33,3 +/- 7,5	30,5 +/- 4,6	33,9 +/- 6,4
Häufigkeit der jeweiligen Diabetestherapie (%):				
Diät	1 (12,5)	4 (44,4)	24 (25,8)	6 (23,1)
Tabletten	3 (37,5)	3 (33,3)	53 (57)	8 (30,8)
Insulin	3 (37,5)	1 (11,1)	7 (7,5)	8 (30,8)
Tabletten + Insulin	1 (12,5)	1 (11,1)	9 (9,7)	4 (15,4)
Häufigkeit des jeweiligen beruflichen Status (%):				
Berufstätig	8 (100)	8 (88,9)	76 (81,7)	19 (73,1)
Arbeitslos	0 (0)	1 (11,1)	12 (12,9)	5 (19,2)
Berentet	0 (0)	0 (0)	5 (5,4)	2 (7,7)

4.1.2 Kontrollvariablen

Um mögliche störende Einflüsse der Variablen „Alter“, „Gewicht“, „BMI“, „Diabetesbehandlung“ und „beruflicher Status“ zu ermitteln, wurde überprüft, ob sich Männer und Frauen bzw. Probanden mit oder ohne Lifetime-Depression hinsichtlich der benannten Variablen signifikant voneinander unterscheiden. Hinsichtlich der Variablen „Alter“, „Gewicht“ und „BMI“ wurden zu diesem Zweck univariate, zweifaktorielle Varianzanalysen gerechnet. Bezüglich der Variablen „Diabetestherapie“ und

„Beruflicher Status“ wurden mögliche signifikante Unterschiede mit Hilfe von Chi-Quadrat-Tests (Likelihood-Quotient) ermittelt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisübersicht über die Varianzanalysen und Chi-Quadrat-Tests zur Bestimmung möglicher Kontrollvariablen

	Lifetime-Depression	Geschlecht
Alter	p=,212	p=,140
Gewicht	p=,909	p=,119
BMI	p=,602	p=,011*
Diabetestherapie	p=,565	p=,046*
Beruflicher Status	p=,202	p=,719

Signifikante Unterschiede existierten zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der Variablen „BMI“ und „Diabetestherapie“. Beide Variablen wurden daher als Kovariaten in die folgenden Analysen mit einbezogen. Da es sich bei der Variable „Diabetestherapie“ um eine vierstufige nominalskalierte Variable handelt, wurde sie zunächst in drei Dummy-Variablen umkodiert, die dann in die Berechnungen mit eingingen.

4.2 Blutzucker

Hinsichtlich der Entwicklung des Blutzuckers werden im Folgenden drei relevante abhängige Variablen betrachtet: der HbA_{1C} sowie der prä- und der postprandiale Blutzucker.

4.2.1 HbA_{1C}

Es wurde eine Kovarianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „HbA_{1C}“, den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ und den Kovariaten „BMI“ und „Diabetestherapie“ gerechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 wiedergegeben.

Tabelle 6: Ergebnisübersicht für die Kovarianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „HbA_{1C}“, den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ und den Kovariaten „BMI“ und „Diabetestherapie“

Quelle der Varianz		df	F	p
Zeit	HbA _{1C}	1, 127	0,50	p=,481
Gruppe	Depression	1, 127	0,00	p=,978
Gruppe	Geschlecht	1, 127	0,01	p=,930
Interaktion 1. Ordnung	HbA _{1C} x Depression	1, 127	1,00	p=,319
Interaktion 1. Ordnung	HbA _{1C} x Geschlecht	1, 127	4,16	p=,044*
Interaktion 1. Ordnung	Depression x Geschlecht	1, 127	0,79	p=,377
Interaktion 2. Ordnung	HbA _{1C} x Depression x Geschlecht	1, 127	5,41	p=,022*

Es zeigt sich kein signifikanter Haupteffekt der beiden Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“. Signifikante Effekte ergeben sich hinsichtlich der Interaktion aus „HbA_{1C}“ und „Geschlecht“ (F=4,16; p=,044) sowie der Interaktion 2. Ordnung (F=5,41; p=,022). Eine genauere Interpretation dieser Ergebnisse ermöglicht eine Betrachtung der Mittelwerte in der Tabelle 7, der Tabelle 8 und der Abbildung 4.

Tabelle 7: Kovarianzanalytisch angepasste Mittelwerte des HbA_{1C} (mmol/l), gruppiert nach „Geschlecht“ und „Zeit“

Geschlecht	HbA _{1C}	n	Mittelwert	95%-Konfidenzintervall
Männlich	t=1	101	8,1	7,5-8,6
	t=2	101	7,7	7,2-8,2
Weiblich	t=1	34	7,7	7,2-8,3
	t=2	34	8,1	7,5-8,6

Die kovarianzanalytisch angepassten Mittelwerte für den HbA_{1C} betragen zum ersten und zweiten Messzeitpunkt jeweils 7,9 mmol/l. Damit weisen Männer zum 1. Messzeitpunkt überdurchschnittliche HbA_{1C}-Werte auf, die im Verlauf eine Reduktion erfahren und bei der 2. Messung unter Durchschnitt liegen. Bei den Frauen verhält es sich genau umgekehrt: Unterdurchschnittliche Werte erhöhen sich im Verlauf und liegen zum 2. Messzeitpunkt über dem Mittel. Einen genaueren Einblick erfahren wir durch die zusätzliche Betrachtung der Interaktion 2. Ordnung. Sie zeigt, dass dieser Effekt durch die Variable „Depression“ modifiziert wird.

Tabelle 8: Kovarianzanalytisch angepasste Mittelwerte des HbA_{1C} (mmol/l), gruppiert nach „Untersuchungszeitpunkt“, „Geschlecht“ und „Depression“

Geschlecht	Depression	HbA _{1C}	n	Mittelwert	95%-Konfidenzintervall
Männlich	Nein	t=1	93	7,6	7,3-7,9
		t=2	93	7,8	7,5-8,1
	Ja	t=1	8	8,6	7,5-9,6
		t=2	8	7,5	6,6-8,5
Weiblich	Nein	t=1	25	8,0	7,4-8,6
		t=2	25	8,1	7,5-8,7
	Ja	t=1	9	7,5	6,5-8,5
		t=2	9	8,1	7,2-9,00

Initial bedeutet „Lifetime-Depression“ für männliche Probanden deutlich überdurchschnittliche, für Frauen hingegen deutlich unterdurchschnittliche Werte. Während sich bei der Gruppe ohne Depression bei beiden Geschlechtern der HbA_{1C} im Verlauf nur geringfügig erhöht, bedeutet eine Depression in der Vorgeschichte bei den männlichen Patienten eine deutliche Reduktion des HbA_{1C}, während bei den Frauen ein klarer Anstieg zu verzeichnen ist (Abbildung 4, Tabelle 8). Dies hat zur Folge, dass Männer mit einer Lifetime-Depression zum 2. Messzeitpunkt einen niedrigeren HbA_{1C} aufweisen als ohne Diagnose und die Frauen der beiden Gruppen ein annähernd gleiches Niveau aufweisen. Lifetime-Depression scheint damit bei männlichen Probanden initial zu erhöhen, bei Frauen zu reduzierten HbA_{1C}-Konzentrationen zu führen. Im Verlauf erfahren die Männer eine hinsichtlich des T2DM als günstig zu bewertende Reduktion, Frauen hingegen einen ungünstigen Anstieg.

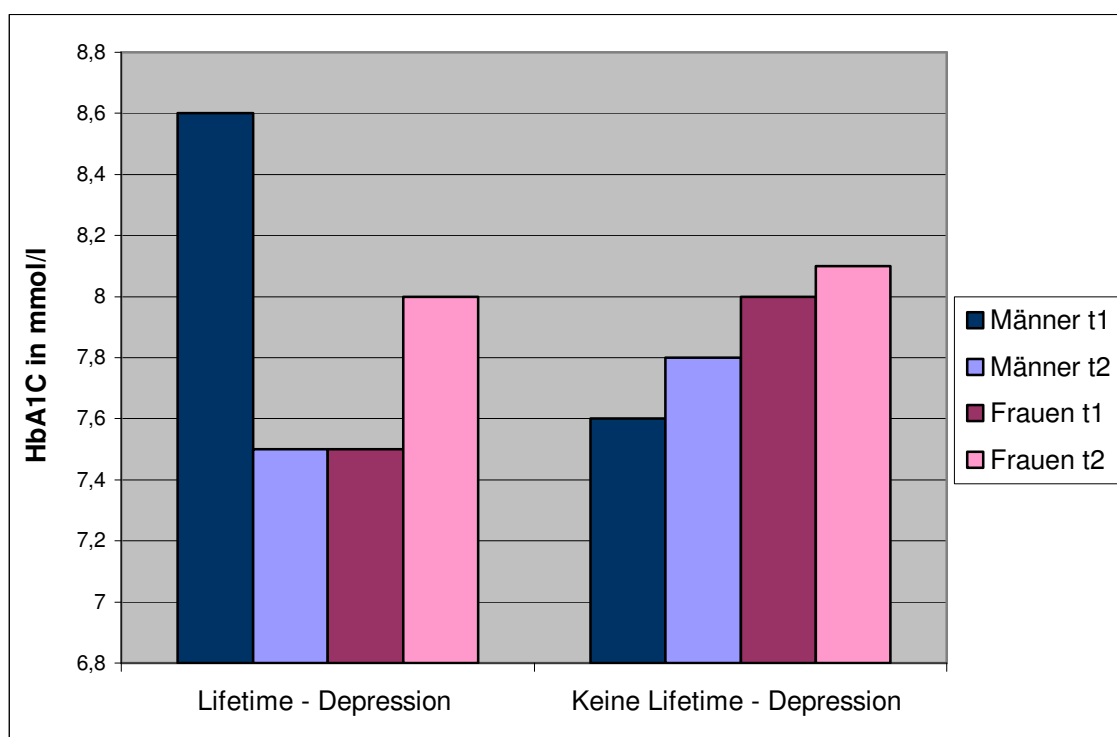


Abbildung 4: Graphische Darstellung der Tripelinteraktion aus den Gruppierungsfaktoren „Lifetime-Depression“ und „Geschlecht“ und dem Messwiederholungsfaktor „HbA_{1C}“

4.2.2 Nüchternblutzucker

Es wurde eine Kovarianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „HbA_{1c}“, den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ und den Kovariaten „BMI“ und „Diabetestherapie“ gerechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Ergebnisübersicht für die Kovarianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „Nüchternblutzucker“, den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ und den Kovariaten „BMI“ und „Diabetestherapie“

Quelle der Varianz		df	F	p
Zeit	Nüchternblutzucker	1, 124	6,08	p=,015*
Gruppe	Depression	1, 124	0,05	p=,827
Gruppe	Geschlecht	1, 124	0,66	p=,419
Interaktion 1. Ordnung	Nüchternblutzucker x Depression	1, 124	0,05	p=,824
Interaktion 1. Ordnung	Nüchternblutzucker x Geschlecht	1, 124	0,27	p=,606
Interaktion 1. Ordnung	Depression x Geschlecht	1, 124	3,17	p=,077
Interaktion 2. Ordnung	Nüchternblutzucker x Depression x Geschlecht	1, 124	0,02	p=,897

Es zeigt sich ein signifikanter Effekt des Faktors „Zeit“ (F=6,08; p=,015): Unabhängig von Geschlecht und Lifetime-Depression ist der Nüchternblutzucker vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt im kovarianzanalytisch angepassten Mittel von 183 mg/dl auf 171 mg/dl gesunken. Weder die Gruppierungsfaktoren noch die Interaktionen aus „Nüchternblutzucker“ und „Depression“ oder 2. Ordnung sind signifikant geworden. Allerdings existiert noch ein Trend in Richtung einer Interaktion der Faktoren „Depression“ und „Geschlecht“ (F=3,17; p=,077). Aus Tabelle 10 ist ersichtlich, dass dieser darin begründet liegt, dass Männer, bei denen jemals eine Depression diagnostiziert worden ist, im kovarianzanalytisch angepassten Mittel über beide

Messzeitpunkte einen um 20 mg/dl höheren Nüchternblutzucker aufweisen als ohne Diagnose. Bei den Frauen verhält es sich genau umgekehrt: eine Depressionsdiagnose in der Vorgeschichte bedeutet bei ihnen einen um 26 mg/dl niedrigeren Blutzucker.

Tabelle 10: Kovarianzanalytisch angepasste Mittelwerte des Nüchternblutzuckers (mg/dl) gruppiert nach „Geschlecht“ und „Depression“

Geschlecht	Depression	n	Mittelwert	95%-Konfidenzintervall
Männlich	Nein	91	173	163-182
	Ja	8	193	161-225
Weiblich	Nein	25	185	166-204
	Ja	8	159	127-192

4.2.3 Postprandialer Blutzucker

Es wurde eine Kovarianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „Postprandialer Blutzucker“, den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ sowie den Kovariaten „BMI“ und „Diabetestherapie“ gerechnet. Die Ergebnisse im Überblick zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: Ergebnisübersicht für die Kovarianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „Postprandialer Blutzucker“, den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ und den Kovariaten „BMI“ und „Diabetestherapie“

Quelle der Varianz		df	F	p
Zeit	Postprandialer Blutzucker	1, 123	2,24	p=,137
Gruppe	Depression	1, 123	0,08	p=,779
Gruppe	Geschlecht	1, 123	4,23	p=,042*
Interaktion 1. Ordnung	Postprandialer Blutzucker x Depression	1, 123	0,04	p=,837
Interaktion 1. Ordnung	Postprandialer Blutzucker x Geschlecht	1, 123	0,18	p=,673
Interaktion 1. Ordnung	Depression x Geschlecht	1, 123	4,91	p=,029*
Interaktion 2. Ordnung	Postprandialer Blutzucker x Depression x Geschlecht	1, 123	2,23	p=,138

In dieser Analyse wird der Gruppierungsfaktor „Geschlecht“ ($F=4,23$; $p=,042$) und die Interaktion aus „Depression“ und „Geschlecht“ ($F=4,91$; $p=,029$) signifikant, die bereits beim Nüchternblutzucker als Trend aufgetreten ist. Frauen weisen im kovarianzanalytisch angepassten Mittel über beide Messzeitpunkte mit ungefähr 229 mg/dl einen signifikant niedrigeren postprandialen Blutzucker auf, als Männer (mit ca. 265 mg/dl). Eine Betrachtung der der signifikanten Interaktion zugrunde liegenden kovarianzanalytisch angepassten Mittelwerte in Tabelle 12 zeigt, dass sich Männer und Frauen ohne Lifetime-Depression in Bezug auf ihre postprandialen Blutzuckerwerte praktisch nicht unterscheiden. Lifetime-Depression geht jedoch bei Männern mit deutlich erhöhten Werten einher, während sie bei Frauen mit klar reduzierten Konzentrationen einen entgegengesetzten Effekt bedeutet.

Tabelle 12: Kovarianzanalytisch angepasste Mittelwerte des postprandialen Blutzuckers (mg/dl), gruppiert nach „Geschlecht“ und „Depression“

Geschlecht	Depression	n	Mittelwert	95%-Konfidenzintervall
Männlich	Nein	91	248	236-261
	Ja	8	282	239-324
Weiblich	Nein	25	251	226-276
	Ja	7	208	162-253

4.2.4 Zusammenfassung

Den Ergebnissen zufolge scheint es keinen hyperglykämischen Effekt von Lifetime-Depression für beide Geschlechter zu geben. Hinsichtlich des prä- und postprandialen Blutzuckers bedeutet Lifetime-Depression über beide Messzeitpunkte für männliche Probanden überdurchschnittliche, für weibliche Probanden hingegen unterdurchschnittliche Blutzuckerwerte. Dieser Effekt, die Interaktion aus Blutzucker und Geschlecht, zeigt sich bei einer augenscheinlichen Betrachtung der Mittelwerte des HbA_{1C} zwar auch, wird jedoch mit $p=,377$ nicht signifikant. Die Tripelinteraktion offenbart jedoch einen vergleichbaren Zusammenhang zumindest für den ersten Messzeitpunkt. Die Ergebnisse zeigen, dass Lifetime-Depression für Männer initial ebenfalls erhöhte Werte bedeutet, die sich im Verlauf dann günstig entwickeln, während für Frauen die initialen Werte relativ niedrig sind und im Verlauf einen ungünstigen Anstieg erfahren.

4.3 Anthropometrische Maße: Relative abdominale Masse

Es wurde eine Varianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „RAM“ und den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ und den Kontrollvariablen „BMI“ und „Diabetestherapie“ gerechnet. Signifikante Ergebnisse liegen nicht vor (Tabelle 13).

Tabelle 13: Ergebnisübersicht für die Kovarianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „RAM“, den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ und den Kovariaten „BMI“ und „Diabetestherapie“

Quelle der Varianz		df	F	p
Zeit	RAM	1, 117	0,17	p=,678
Gruppe	Depression	1, 117	0,09	p=,770
Gruppe	Geschlecht	1, 117	0,70	p=,404
Interaktion 1. Ordnung	RAM x Depression	1, 117	0,57	p=,451
Interaktion 1. Ordnung	RAM x Geschlecht	1, 117	0,10	p=,755
Interaktion 1. Ordnung	Depression x Geschlecht	1, 117	0,99	p=,323
Interaktion 2. Ordnung	RAM x Depression x Geschlecht	1, 117	0,02	p=,902

4.4 Blutdruck

Hinsichtlich des Verlaufs des Blutdrucks werden im Folgenden Analysen zu den abhängigen Variablen „Systolischer“ und „Diastolischer Blutdruck“ vorgestellt.

4.4.1 Systolischer Blutdruck

Es wurde eine Kovarianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „Systolischer Blutdruck“, den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ und den Kovariaten „BMI“ und „Diabetestherapie“ gerechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisübersicht für die Kovarianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „Systolischer Blutdruck“, den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ und den Kovariaten „BMI“ und „Diabetestherapie“

Quelle der Varianz		df	F	p
Zeit	Systolischer Blutdruck	1, 127	0,01	p=,914
Gruppe	Depression	1, 127	0,30	p=,586
Gruppe	Geschlecht	1, 127	0,48	p=,490
Interaktion 1. Ordnung	Systolischer Blutdruck x Depression	1, 127	0,26	p=,614
Interaktion 1. Ordnung	Systolischer Blutdruck x Geschlecht	1, 127	0,32	p=,570
Interaktion 1. Ordnung	Depression x Geschlecht	1, 127	2,28	p=,133
Interaktion 2. Ordnung	Systolischer Blutdruck x Depression x Geschlecht	1, 127	2,94	p=,089

Die Kovarianzanalyse ergibt keine signifikanten Ergebnisse. Allerdings ist in Bezug auf die Interaktion 2. Ordnung ein Trend zu erkennen ($F=2,94$; $p=,089$). Eine Betrachtung

der kovarianzanalytisch angepassten Mittelwerte erinnert, zumindest was den Verlauf angeht, an das Ergebnis bezüglich des HbA_{1C}. Möglicherweise hat Depression im Verlauf auch auf die Entwicklung des systolischen Blutdrucks für Männer einen (wenn auch minimalen) reduzierenden und damit günstigen, für Frauen hingegen einen erhöhenden und damit ungünstigen Einfluss. Tabelle 15 zeigt, dass es bei Männern ohne Depressionsdiagnose zu einem leichten Blutdruckanstieg um 5 mm Hg, bei den weiblichen Patienten zu einer minimalen Reduktion um 1 mm Hg im Verlauf kommt. Mit einer Depression in der Vorgeschichte zeigt sich jedoch zwischen den Geschlechtern eine umgekehrte Entwicklung: bei den Männern sinkt der systolische Blutdruck um 2 mm Hg, bei den Frauen steigt er um 10 mm Hg an. Ein entscheidender Unterschied zu den Befunden bezüglich des HbA_{1C} besteht jedoch in den initialen Werten des systolischen Blutdrucks. Bei den Frauen existieren keine Unterschiede zu den Probandinnen ohne Lifetime-Depression, bei den Männern liegen die Werte zum 1. Messzeitpunkt sogar unter denen der Vergleichsgruppe.

Tabelle 15: Kovarianzanalytisch angepasste Mittelwerte des systolischen Blutdrucks (mm Hg) gruppiert nach „Untersuchungszeitpunkt“, „Geschlecht“ und „Depression“

Geschlecht	Depression	Systolischer Blutdruck	n	Mittelwert	95%-Konfidenzintervall
Männlich	Nein	t=1	93	147	143-151
		t=2	93	152	148-156
	Ja	t=1	8	141	127-155
		t=2	8	139	126-153
Weiblich	Nein	t=1	26	140	132-148
		t=2	26	139	131-147
	Ja	t=1	8	139	125-152
		t=2	8	149	136-163

4.4.2 Diastolischer Blutdruck

Es wurde eine Kovarianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „Diastolischer Blutdruck“, den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ und den Kovariaten „BMI“ und „Diabetestherapie“ gerechnet. Wie aus Tabelle 16 ersichtlich ist, existieren keine signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 16: Ergebnisübersicht für die Kovarianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „Diastolischer Blutdruck“, den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ und den Kovariaten „BMI“ und „Diabetestherapie“

Quelle der Varianz		df	F	p
Zeit	Diastolischer Blutdruck	1, 127	0,00	p=,988
Gruppe	Depression	1, 127	1,33	p=,251
Gruppe	Geschlecht	1, 127	1,37	p=,244
Interaktion 1. Ordnung	Diastolischer Blutdruck x Depression	1, 127	0,92	p=,340
Interaktion 1. Ordnung	Diastolischer Blutdruck x Geschlecht	1, 127	0,83	p=,363
Interaktion 1. Ordnung	Depression x Geschlecht	1, 127	0,87	p=,251
Interaktion 2. Ordnung	Diastolischer Blutdruck x Depression x Geschlecht	1, 127	1,79	p=,184

4.4.3 Zusammenfassung

Hinsichtlich der Blutdruck-Variablen lassen sich keine signifikanten Effekte, sondern lediglich ein Trend zu einer Interaktion 2. Ordnung feststellen. Dieser tritt zudem nur in Bezug auf den systolischen Blutdruck auf, lässt jedoch, was die Entwicklung zwischen

den Messzeitpunkten angeht, eine vergleichbare Interpretation zu wie beim HbA_{1C}: Für männliche Patienten scheint Depression einen senkenden Einfluss auf die Entwicklung des systolischen Blutdrucks zu haben, für weibliche Patienten jedoch einen erhöhenden. Ein Unterschied zum HbA_{1C} besteht allerdings in den initialen Werten zum ersten Messzeitpunkt: Frauen mit und ohne Depression unterscheiden sich nicht in ihren Werten, Männer ohne Depressionsdiagnose scheinen einen höheren systolischen Blutdruck aufzuweisen als mit einer Lifetime-Depression.

4.5 Blutfette

Die Evaluation eines möglichen Einflusses von Depression und Geschlecht auf die Entwicklung der Blutfette erfolgt anhand der Variablen „Gesamtcholesterin“, „HDL-Cholesterin“, „LDL-Cholesterin“ und „Triglyceride“.

4.5.1 Gesamtcholesterin

Es wurde eine Varianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „Cholesterin“, den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ und den Kovariaten „BMI“ und „Diabetestherapie“ gerechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Ergebnisübersicht für die Kovarianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „Cholesterin“, den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ und den Kovariaten „BMI“ und „Diabetestherapie“

Quelle der Varianz		df	F	p
Zeit	Cholesterin	1, 127	0,68	p=,411
Gruppe	Depression	1, 127	0,40	p=,528
Gruppe	Geschlecht	1, 127	2,69	p=,104
Interaktion 1. Ordnung	Cholesterin x Depression	1, 127	0,43	p=,515
Interaktion 1. Ordnung	Cholesterin x Geschlecht	1, 127	0,48	p=,491
Interaktion 1. Ordnung	Depression x Geschlecht	1, 127	2,88	p=,092
Interaktion 2. Ordnung	Cholesterin x Depression x Geschlecht	1, 127	0,00	p=,963

Signifikante Effekte treten nicht auf. Allerdings zeigt sich ein Trend zu einer Interaktion aus „Depression“ und „Geschlecht“. Die Beschreibung der kovarianzanalytisch angepassten Mittelwerte in Tabelle 18 offenbart ein vergleichbares Muster wie es bereits hinsichtlich des prä- und postprandialen Blutzuckers zu erkennen war: Lifetime-Depression bedeutet für Männer höhere Gesamtcholesterin-Werte, für Frauen jedoch niedrigere Werte im Vergleich mit den gleichgeschlechtlichen Probanden, die noch nie in ihrem Leben eine Depression diagnostiziert bekommen haben. Im Unterschied zu den Blutzucker-Ergebnissen existieren jedoch deutliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen ohne eine Depression in ihrer Vorgeschichte mit deutlich höheren Gesamtcholesterin-Werten der Frauen. Männer und Frauen mit einer Lifetime-Depression weisen hingegen vergleichbare Konzentrationen auf (6,1 mmol/l bzw. 6,0 mmol/l).

Tabelle 18: Kovarianzanalytisch angepasste Mittelwerte des Gesamtcholesterins (mmol/l), gruppiert nach „Geschlecht“ und „Depression“

Geschlecht	Depression	N	Mittelwert	95%-Konfidenzintervall
Männlich	Nein	93	5,7	5,4-6,0
	Ja	8	6,1	5,2-7,0
Weiblich	Nein	25	6,8	6,3-7,4
	Ja	9	6,0	5,2-6,9

4.5.2 HDL-Cholesterin (HDL)

Es wurde eine Kovarianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „HDL“, den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ und den Kovariaten „BMI“ und „Diabetestherapie“ gerechnet. Einen Überblick über die Ergebnisse bietet Tabelle 19.

Es liegt ein signifikanter Haupteffekt der Variable „Geschlecht“ ($F=5,41$; $p=,022$) vor. Frauen weisen unabhängig von der Vorlage einer Lifetime-Depression im

kovarianzanalytisch angepassten Mittel über beide Messzeitpunkte mit einem Mittelwert von 1,3 mmol/l höhere HDL-Werte auf als Männer mit einem Mittelwert von 1,1 mmol/l. Weitere signifikante Effekte oder Trends traten in dieser Analyse nicht auf.

Tabelle 19: Ergebnisübersicht für die Kovarianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „HDL“, den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ und den Kovariaten „BMI“ und „Diabetestherapie“

Quelle der Varianz		df	F	p
Zeit	HDL	1, 126	0,12	p=,734
Gruppe	Depression	1, 126	0,09	p=,772
Gruppe	Geschlecht	1, 126	5,41	p=,022*
Interaktion 1. Ordnung	HDL x Depression	1, 126	1,85	p=,176
Interaktion 1. Ordnung	HDL x Geschlecht	1, 126	0,02	p=,880
Interaktion 1. Ordnung	Depression x Geschlecht	1, 126	0,31	p=,576
Interaktion 2. Ordnung	HDL x Depression x Geschlecht	1, 126	1,31	p=,254

4.5.3 LDL-Cholesterin (LDL)

Es wurde eine Varianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „LDL“, den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ und den Kovariaten „BMI“ und „Diabetestherapie“ gerechnet. Die Ergebnisübersicht in Tabelle 20 zeigt, dass keine signifikanten Effekte oder Trends vorliegen.

Tabelle 20: Ergebnisübersicht für die Kovarianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „LDL“, den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ und den Kovariaten „BMI“ und „Diabetestherapie“

Quelle der Varianz		df	F	p
Zeit	LDL	1, 126	0,16	p=,694
Gruppe	Depression	1, 126	0,25	p=,617
Gruppe	Geschlecht	1, 126	1,34	p=,249
Interaktion 1. Ordnung	LDL x Depression	1, 126	0,39	p=,534
Interaktion 1. Ordnung	LDL x Geschlecht	1, 126	0,19	p=,662
Interaktion 1. Ordnung	Depression x Geschlecht	1, 126	0,25	p=,635
Interaktion 2. Ordnung	LDL x Depression x Geschlecht	1, 126	0,00	p=,961

4.5.4 Triglyceride

Es wurde eine Varianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „Triglyceride“, den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ sowie den Kovariaten „BMI“ und „Diabetestherapie“ gerechnet. Eine Ergebnisübersicht bietet Tabelle 21.

Weder die Haupteffekte noch die Interaktionen sind signifikant. Allerdings zeigt sich ein Trend in Richtung einer Interaktion aus „Depression“ und „Geschlecht“ ($F=3,77$; $p=,055$). Diese weist vom Muster her Ähnlichkeiten auf mit den Befunden hinsichtlich des Gesamtcholesterins sowie des prä- und postprandialen Blutzuckers. Für Männer bedeutet Lifetime-Depression im kovarianzanalytisch angepassten Mittel über beide Messzeitpunkte deutlich erhöhte Triglycerid-Konzentrationen, für Frauen hingegen im Vergleich mit den Probandinnen ohne Depressionsdiagnose deutlich reduzierte Werte (Tabelle 22).

Tabelle 21: Ergebnisübersicht für die Kovarianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „Triglyceride“, den Gruppierungsfaktoren „Depression“ und „Geschlecht“ und den Kovariaten „BMI“ und „Diabetestherapie“

Quelle der Varianz		df	F	p
Zeit	Triglyceride	1, 119	0,70	p=,405
Gruppe	Depression	1, 119	0,03	p=,871
Gruppe	Geschlecht	1, 119	0,13	p=,716
Interaktion 1. Ordnung	Triglyceride x Depression	1, 119	0,00	p=,995
Interaktion 1. Ordnung	Triglyceride x Geschlecht	1, 119	0,39	p=,534
Interaktion 1. Ordnung	Depression x Geschlecht	1, 119	3,77	p=,055
Interaktion 2. Ordnung	Triglyceride x Depression x Geschlecht	1, 119	1,44	p=,233

Tabelle 22: Kovarianzanalytisch angepasste Mittelwerte der Triglyceride (mmol/l), gruppiert nach „Geschlecht“ und „Depression“

Geschlecht	Depression	N	Mittelwert	95%-Konfidenzintervall
Männlich	Nein	87	2,5	1,9-3,1
	Ja	7	3,9	1,8-6,0
Weiblich	Nein	25	3,8	2,6-4,9
	Ja	8	2,1	0,1-4,0

4.5.5 Zusammenfassung

Hinsichtlich der Analysen der Blutfette sind mit Ausnahme der geschlechtsspezifischen Unterschiede in den HDL-Konzentrationen keine Effekte signifikant geworden. Es

traten jedoch zwei Trends in Richtung Interaktionen 1. Ordnung auf, und zwar hinsichtlich der Messwiederholungsfaktoren „Gesamtcholesterin“ und „Triglyceride“. In beiden Fällen handelte es sich um eine Interaktion aus „Depression“ und „Geschlecht“, die vom Muster her Ähnlichkeiten aufweisen mit den Befunden, die bereits beim prä- und postprandialen Blutzucker aufgetreten sind: Lifetime-Depression bedeutet für Männer überdurchschnittliche, für Frauen hingegen unterdurchschnittliche Werte.

5 DISKUSSION

Ausgangspunkt für die Stichprobe der vorliegenden Arbeit ist eine Totalerhebung aller LVA-Versicherten der Geburtsjahrgänge 1939-1958 (n=12.439). Bei den an der Studie teilnehmenden Probanden wurde die Diagnose „Diabetes“ entsprechend der „Leitlinien des Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus“ der American Diabetes Association gestellt (3). Die Bestimmung des Diabetestyps erfolgte unabhängig durch zwei Diabetologen. Lifetime-Depression wurde operationalisiert als Antwort auf die Frage: „Hat bei Ihnen ein Arzt jemals folgende Erkrankung diagnostiziert?

- c) Depression
- d) andere psychiatrische Erkrankung

Diese Operationalisierung erklärt die mit 12,5% unerwartet niedrige Prävalenz von Lifetime-Depression. Sie liegt in der Erkennungsrate von Depressionen durch niedergelassene Ärzte begründet. In Deutschland liegt sie bei ca. 55%, wobei Depression mit zunehmender Krankheitsschwere häufiger diagnostiziert wird (125). In der eigenen Studie wurde zum Follow up-Zeitpunkt mit Hilfe des SKID I (126) eine zusätzliche fundierte Depressionsdiagnostik durchgeführt. Ein Abgleich mit dem verwendeten Depressionsitem ergab eine Sensitivität von 0,68 und eine Spezifität von 0,95. Damit liegt die Erkennungsrate zwar deutlich über den zu erwartenden 55%, jedoch noch nicht im befriedigenden Bereich. Sachs schreibt diesbezüglich: „...beide Wahrscheinlichkeiten sollten möglichst groß sein, jedenfalls deutlich größer als 0,7.“ (103). Während die Sensitivität bezüglich der Erkennung von Depression damit als unbefriedigend zu bewerten ist, weist die Spezifität jedoch eine sehr gute Höhe auf. Entsprechend der Arbeit von Wittchen und Mitarbeitern ist zu erwarten, dass es sich bei den unerkannten depressiven Erkrankungen um leichtere Verläufe gehandelt hat (125).

Die Adipositas stellt ein zentrales Charakteristikum des T2DM dar. Der Einfluss von Depressionen auf das Körpergewicht ist gut bekannt und findet Ausdruck in der Aufnahme in die Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-IV. Während das ICD-10

lediglich eine Gewichtsabnahme während einer depressiven Episode in Betracht zieht, benennt das DSM-IV sowohl die Möglichkeit einer Gewichtsab- als auch einer Gewichtszunahme. Depressionen können allein über diesen Einfluss auf das Körpergewicht bedeutsame Auswirkungen auf den Verlauf des T2DM haben. Da die Adipositas jedoch nicht nur ein charakteristisches Merkmal des T2DM darstellt, sondern auch als wesentlicher ätiologischer Faktor gilt, wurde in der vorliegenden Arbeit die Variable „BMI“ nicht als abhängige Variable, sondern als Kontrollvariable betrachtet und in die Analysen mit aufgenommen.

Ein Überblick über die gefundenen Ergebnisse legt ein charakteristisches Muster hinsichtlich verschiedener Outcome-Variablen nahe, das statistisch durch Interaktionen bzw. Trends in Richtung von Interaktionen aus den Variablen Depression und Geschlecht sowie der Tripelinteraktion repräsentiert wird. Global formuliert und über beide Messzeitpunkte betrachtet scheint dabei Lifetime-Depression für männliche Probanden mit ungünstigen Werten auf einigen Variablen einherzugehen, die sich über den Follow up-Zeitraum jedoch positiv entwickeln. Bei den weiblichen Probanden finden wir hingegen ein entgegengesetztes Bild: über beide Messzeitpunkte betrachtet geht Lifetime-Depression mit günstigen Werten einher, der Verlauf jedoch muss als negativ bewertet werden. Im Folgenden sollen die einzelnen Befunde noch einmal genauer diskutiert werden.

Beginnt man mit einer Betrachtung der Blutzucker-Variablen, so fällt auf, dass im Durchschnitt über beide Messzeitpunkte Lifetime-Depression für die Männer mit höheren Werten, für die Frauen jedoch mit niedrigeren Blutzuckerwerten im Vergleich zu Probanden ohne Depressionsdiagnose einhergeht. Die zugrunde liegende Interaktion aus Depression und Geschlecht zeigt sich im Trend beim präprandialen Blutzucker und ist signifikant für den postprandialen Blutzucker. Hinsichtlich des HbA_{1C} legt diesen Zusammenhang zumindest eine augenscheinliche Betrachtung der Mittelwerte nahe. Zusätzlich zeigt die Tripelinteraktion aus Depression, Geschlecht und HbA_{1C} (Zeit), dass die beschriebenen Unterschiede zum 1. Messzeitpunkt besonders groß sind und sich im Verlauf annähern: bei den Frauen mit Lifetime-Depression finden wir also steigende Werte, bei den Männer kommt es zu einem Absinken des HbA_{1C} . Zudem erfahren Probanden ohne Lifetime-Depression bei beiden Geschlechtern lediglich einen

minimalen Anstieg. Diese signifikante Tripelinteraktion ist hinsichtlich der Variablen prä- und postprandialer Blutzucker nicht signifikant geworden. Betrachtet man jedoch ein $p=,015$ noch als Trend, dann findet man einen vergleichbaren Effekt zumindest als Trend bei den Berechnungen zum Postprandialen Blutzucker.

Die Hypothese 1.1, die einen geschlechtsunabhängigen hyperglykämischen Effekt postuliert, muss damit verworfen werden. Die Hypothese 1.2 findet durch die vorliegenden Daten jedoch Bestätigung. Lifetime-Depression scheint für Männer und Frauen gegenläufige Effekte auf den Blutzucker zu bedeuten. Möglicherweise führt sie für Männer zunächst zu einem Blutzuckeranstieg, der sich über die Zeit wieder reduziert, für Frauen hingegen initial zu einem Absinken der Werte, die sich dann im Verlauf wieder den Werten der Probanden ohne Lifetime-Depression annähern.

Hinsichtlich der Outcome-Variable „RAM“ ließen sich weder signifikante Effekte noch Trends in eine entsprechende Richtung finden. Die Hypothese 2 muss damit verworfen werden.

Bezüglich des Blutdrucks findet sich ein Trend in Richtung der Tripelinteraktion aus Depression, Geschlecht und Systolischer Blutdruck (Zeit). Eine genauere Betrachtung der Mittelwerte offenbart einen vergleichbaren Verlauf der Werte wie beim HbA_{1C} : hinsichtlich der Probanden mit Lifetime-Depression bei den Männern eine Reduktion (allerdings gering), bei den Frauen ein deutlicher Anstieg. Bei den Probanden ohne Diagnose steigen die Werte bei den Männern, bei den Frauen fallen sie leicht. Betrachtet man auch hier eine Irrtumswahrscheinlichkeit bis $p=,015$ noch als Trend, dann ergibt sich ein Trend in Richtung einer Interaktion aus Depression und Geschlecht ($p=,133$). Im Vergleich mit dem Blutzucker zeigen die Mittelwerte hier jedoch ein gegenläufiges Bild: über beide Messzeitpunkte hinweg bedeutet für Männer eine Lifetime-Depression niedrigere Werte (140 mm Hg vs. 150 mm Hg ohne Lifetime-Depression), für Frauen hingegen höhere Werte (144 mm Hg vs. 139 mm Hg ohne Lifetime-Depression). Diese Zusammenhänge deuten sich für den diastolischen Blutdruck lediglich durch eine Betrachtung der Mittelwerte an. Die Interaktionen aus Depression und Geschlecht ($p=,251$) sowie die Tripelinteraktion aus Depression, Geschlecht und Diastolischem Blutdruck (Zeit) ($p=,184$) wurden jedoch nicht signifikant.

Die Hypothese 3 muss aufgrund dieser Ergebnisse verworfen werden. Ein möglicher Einfluss von Lifetime-Depression, der sich hier lediglich andeutet, scheint, wie auch beim Blutzucker, geschlechtsspezifisch unterschiedliche Auswirkungen zu haben.

Hinsichtlich eines möglichen Einflusses von Lifetime-Depression auf die Blutfette zeigten sich zwar keine signifikanten Effekte, dafür traten jedoch einzelne Trends auf. Hinsichtlich des Gesamtcholesterins zeigte sich ein Trend in Richtung einer Interaktion aus Depression und Geschlecht. Die Mittelwerte über beide Messzeitpunkte offenbaren damit einen vergleichbaren Zusammenhang wie beim Blutzucker, nämlich einen negativen Effekt von Lifetime-Depression für Männer und einen positiven für Frauen: Männer mit Depressionsdiagnose weisen höhere, Frauen niedrigere Gesamtcholesterinwerte auf im Vergleich mit Probanden ohne Depressionsdiagnose. Dieser Trend besteht auch bei den Triglyceriden: Hier geht Lifetime-Depression bei den Frauen mit niedrigeren Werten, bei den Männern mit erhöhten Werten einher. Effekte bezüglich der Outcome-Variablen „HDL“ und „LDL“ wurden nicht signifikant.

Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse könnte eine Veränderung der Aktivität der HPA-Achse sein. Hinweise auf ebensolche Veränderungen bei Depressionen sind vielfältig und in der Literatur zahlreich dokumentiert. Im Tierversuch z.B. hat sich gezeigt, dass Ratten, wenn man sie chronischem, milden Stress aussetzt (z.B. nächtliches Licht, schräg stehender Käfig, u.ä.), darauf Reaktionen zeigen, die überwiegend identisch sind mit den Symptomen einer melancholischen Depression (124). Ebenso bewirkt die intracerebroventrikuläre Gabe von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) eine Reihe von ebensolchen Symptomen (55). Ein Indiz für einen Zusammenhang von Depression und Stress beim Menschen bieten Patienten mit dem Cushing-Syndrom, einer Erkrankung, bei der ein Überangebot an Glucocorticoiden besteht. Depressionen treten hier häufig auf und gehen wieder zurück, wenn die Erkrankung erfolgreich behandelt wird (43,45,99). Zudem zählt eine Hyperaktivität der HPA-Achse zu den am besten dokumentierten Phänomenen der Major Depression. Zahlreiche Autoren belegen eine Hypersekretion von Cortisol (15,54,55,81,91,99,107,115), was sich auch in der Vergrößerung der Nebenniere widerspiegelt, die ein Großteil der Patienten aufweist (15,99). Als Ursache wird

einerseits eine Hypersekretion von CRH, andererseits ein gestörtes negatives Feedback durch Cortisol diskutiert. Evidenz für ein erhöhtes CRH bei Depressionen stammt aus Untersuchungen der CRH-Konzentrationen in der Cerebrospinalflüssigkeit (99) oder Beobachtungen, dass eine kontinuierliche CRH-Gabe zu Konzentrationen des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) und Cortisol führt, die für Patienten mit einer melancholischen Depression typisch sind (106). Gestörte Feedback-Prozesse durch Cortisol sind mit Hilfe des Dexamethason-Suppressions-Test (DST) exploriert worden. Depressive Patienten weisen hier eine geringere und/oder kürzere Unterdrückung der Cortisolausschüttung als gesunde Probanden (15,24,25,54) auf.

Das Phänomen der Hyperaktivität der Stresssysteme bei depressiven Patienten ist mittlerweile sehr gut dokumentiert und abgesichert. Trotzdem soll an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass die verschiedenen oben angeführten methodischen Herangehensweisen an dieses Thema auch uneinheitliche Ergebnisse produziert haben. Die Arbeitsgruppe um P.W. Gold hat in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass sich die Subtypen melancholische und atypische Depression in den Veränderungen der HPA-Aktivität grundlegend unterscheiden (43-45). Bei der melancholischen Depression liegt eine Hyperaktivität vor, was u.a. mit reduzierter Nahrungsaufnahme, Gewichtsabnahme, reduziertem Schlaf bei verminderter Schlafqualität und einer Dyslipidämie einhergeht. Bei der atypischen Depression liegt jedoch eine Hypoaktivität der HPA-Achse vor. Sie führt zu entgegengesetzten Effekten, nämlich zu vermehrtem Essen und Gewichtszunahme, vermehrtem Schlaf bei allerdings schlechter Schlafqualität und ebenfalls einer Dyslipidämie.

Eine Integration erfahren diese Befunde durch ein neues Paradigma der Blutzucker-Regulation, das Peters und Mitarbeiter postulieren (94,96). In diesem Paradigma spielt das Gehirn die zentrale Rolle. Es reguliert den Appetit und die Konzentration des Blutzuckers entsprechend des eigenen Energiebedarfs unter Berücksichtigung der vorhandenen Muskel- und Fettmasse, mit der es um Glukose konkurriert. Eine vermehrte Zuteilung (Allokation) zum Gehirn erreicht das Gehirn durch eine Aktivierung der HPA-Achse, was einen Anstieg des Blutzuckers und eine reduzierte Einlagerung von Glukose in Muskel- und Fettgewebe zur Folge hat. Ist sein Energiebedarf gedeckt, bewirkt eine Downregulation des Stresssystems, dass Glukose

wieder vermehrt in der Peripherie eingelagert wird und die Blutzuckerkonzentration sinkt. Dieses System balanciert sich immer wieder aus. Der Punkt, an dem die Energie im Gehirn konstant ist und die HPA-Achse in Ruheposition steht, wird von den Autoren als Balance-Setpoint bezeichnet. Dieses optimale Gleichgewicht wird selten erreicht, allerdings strebt der Organismus immer wieder dahin, diesen Balancezustand herzustellen. Eine pathologische Glukoseallokation ist durch eine Veränderung eben dieses Balance-Setpoints gekennzeichnet. Eine langfristige, übermäßige Glukoseallokation zum Gehirn bedeutet eine Hyperaktivität der HPA-Achse. Sie hat einerseits eine Erhöhung der Blutzuckerkonzentration zur Folge, andererseits eine Reduktion des Appetits und der Nahrungsaufnahme. Langfristig kommt es dadurch solange zu einer Abnahme des Körpergewichts bis das System ein neues Gleichgewicht gefunden hat. Die Aktivität der HPA-Achse nimmt dann wieder ab, der Blutzucker sinkt wieder und es wird wieder vermehrt Energie in Muskel und Fett gespeichert. Dieser Prozess ist vergleichbar mit den von Gold et al. beschriebenen Veränderungen bei der melancholischen Depression. Zudem könnte ein solcher Verlauf bei den männlichen Patienten mit einer Lifetime-Depression unserer Studie vorliegen. Die erhöhten Blutzuckerkonzentrationen sowie erhöhtes Gesamtcholesterin und Triglyceride sprechen für eine erhöhte HPA-Achsen-Aktivität. Die beobachteten Entwicklungen im Verlauf des HbA_{1c} könnten das Finden eines neuen Balance-Setpoints andeuten, ebenso die unerwartet niedrigen Werte des systolischen Blutdrucks im Sinne einer bereits erfolgten Gegenregulation. Auch denkbar wäre in diesem Zusammenhang eine Rückkehr des Systems zum ursprünglichen Setpoint ohne Veränderungen der Körpermasse durch ein zunehmendes Abklingen der depressiven Erkrankung. Allerdings könnten gerade auch die Ergebnisse des Blutdrucks ein Ausdruck dessen sein, dass es sich bei dem metabolischen Syndrom lediglich um einen Symptomenkomplex handelt, in dem Veränderungen in einem Teil dieses Komplexes nicht zwangsläufig exakt dieselben Veränderungen in den übrigen Teilen bewirken. Auch andere Faktoren wirken auf den Blutdruck ein und sind möglicherweise für die beobachteten Werte verantwortlich. Entgegen der ursprünglichen Hypothese zeigte sich auch kein Einfluss von Lifetime-Depression auf die relative abdominale Masse. Hier wären auch laut Peters und seiner Arbeitsgruppe Veränderungen zu erwarten gewesen. Weber-Hamann und Mitarbeiter konnten zeigen, dass eine depressive Episode zwar

nicht bei allen, aber vielen Patienten mit einem Hypercortisolismus einhergeht, der auch nach Abklingen der akuten Symptomatik noch über 14 Monate nachweisbar war (120). Die fehlenden signifikanten Effekte bezüglich der relativen abdominalen Masse könnten ein Hinweis darauf sein, dass bei den Probanden der vorliegenden Studie die Folgen einer melancholischen Depression auf das HPA-System bereits weitgehend abgeklungen sind, was auch eine Erklärung für fehlende Effekte auf anderen Variablen wäre. Eine weitere plausible Erklärung stellen aber natürlich auch die methodischen Gegebenheiten dar, auf die weiter unten noch gesondert eingegangen werden wird.

Eine verminderte Glukoseallokation hat exakt die entgegengesetzten Effekte wie eine pathologisch erhöhte Allokation. Es kommt hier zu einer verminderten HPA-Aktivität, was eine Reduktion des Blutzuckers und einen verstärkten Appetit und eine Zunahme der Nahrungsaufnahme zur Folge hat. Langfristig kommt es zu einer Gewichtszunahme, bis sich das System mit dem neuen Balance-Setpoint ausbalanciert hat. Die HPA-Achse wird dann wieder aktiviert, der Blutzucker steigt und das Körpergewicht bleibt von da an konstant. Dieser Prozess ist vergleichbar mit den beschriebenen Veränderungen bei der atypischen Depression. Er könnte eine mögliche Erklärung für die Befunde der weiblichen Patienten mit einer Lifetime-Depression sein: reduzierte Blutzuckerkonzentrationen über beide Messzeitpunkte und ein Anstieg im Verlauf. Die ansteigenden Werte des systolischen Blutdrucks sprechen ebenfalls für die Einstellung eines neuen Gleichgewichts und einer damit einhergehenden Aktivierung des Allokationssystems. Unklar bleibt jedoch, warum dieser Anstieg zu einem systolischen Blutdruck führt, der mit 149 mm Hg deutlich höher liegt als bei den Probandinnen ohne Lifetime-Depression (139 mm Hg) anstatt sich auf einem vergleichbaren Niveau einzustellen. Auch hier sind möglicherweise weitere Einflussfaktoren verantwortlich, die in dieser Studie unbemerkt geblieben sind. Bezüglich der Blutfette zeigen sich keine Hinweise auf einen Beitrag zu einer Dyslipidämie wie von Gold et al. postuliert. Im Gegenteil, Lifetime-Depression bedeutet für die weiblichen Probanden deutlich geringere Gesamtcholesterin- und Triglyceridkonzentrationen und stellt damit sogar einen positiven Effekt dar. Sollte Depression bei den Probandinnen tatsächlich mit einer Hypoallokation einhergehen, würde das bedeuten, dass diese sich günstig auf die Blutfette auswirkt und lediglich eine Hyperallokation die Ausbildung einer Dyslipidämie forciert. Gold und Chrousos vertraten bezüglich der atypischen

Depression den Standpunkt, dass wechselnde depressive Episoden und symptomfreie Intervalle langfristig auch zu einer Zunahme der relativen abdominalen Masse führen. Die Effekte auf den übrigen Variablen deuten allerdings eher darauf hin, dass die Auswirkungen der Depression zunehmend am Abklingen sind, so dass eine Zunahme im Verlauf nicht plausibel ist. Erst über einen längeren Untersuchungszeitraum, in dem Episoden mit und ohne atypische depressive Symptomatik im Wechsel auftreten, wäre eine Zunahme auch bei diesen Patienten zu erwarten. Allerdings müsste selbst dann berücksichtigt werden, dass ein wichtiger Behandlungsbaustein der Diabetesbehandlung, nämlich das Halten von Diät, den Auswirkungen von Depression auf die Körpermasse entgegen arbeitet und es somit fraglich bleibt, ob messbare Effekte auftreten würden.

In der wissenschaftlichen Literatur existieren deutliche Hinweise darauf, dass Frauen signifikant häufiger unter einer atypischen Depression leiden als Männer. So berichtet Antonijevic z.B. in Ihrem Review zahlreiche und methodisch vielfältige Studien, die diesen Befund belegen (14). Trotz dieser unterstützenden Forschungsergebnisse bleibt es jedoch unklar, ob Lifetime-Depression in der vorliegenden Arbeit tatsächlich bei den Männern im Sinne einer melancholischen Depression mit einer übertriebenen Glukoseallokation einhergeht und ob tatsächlich den Ergebnissen der Frauen im Sinne einer atypischen Depression eine zu niedrige Glukoseallokation zugrunde liegt. Die vorliegenden Daten können dies nicht klären. Trends sind bis zu einem gewissen Grad bewusst berichtet worden, da die zugrunde liegende Stichprobe sehr klein ist und in den Analysen zu Zellbesetzungen führt, die teilweise 5 Probanden nicht überschreitet. Es ist denkbar, dass in einer größeren Stichprobe weitere Effekte von Lifetime-Depression signifikant werden könnten, die in den vorliegenden Analysen nur augenscheinlich oder noch gar nicht zu erkennen waren, z.B. hinsichtlich des anthropometrischen Maßes der relativen abdominalen Masse. Zudem fanden wichtige Einflussfaktoren auf unsere Outcome-Variablen wie z.B. Veränderungen in der Behandlung des Diabetes, eine evtl. antidepressive Behandlung, Medikation, Bewegung, Ernährung, depressive Episoden während der Follow up-Periode o.ä. in der vorliegenden Studie keine Berücksichtigung. Auch sie könnten für die gefundenen Ergebnisse (mit)verantwortlich sein und eine plausible Erklärung bieten.

6 AUSBLICK

Für zukünftige Untersuchungen lassen sich aus der vorliegenden Arbeit sowohl Konsequenzen für das methodische Vorgehen als auch hinsichtlich inhaltlicher Fragen ableiten. Zudem gibt sie Hinweise auf einen unterschiedlichen Einfluss von Lifetime-Depression auf die Entwicklung des TYP-2-Diabetes bei männlichen und weiblichen Patienten und damit für eine bessere Anpassung des Behandlungsplans.

Die Operationalisierung des Items „Lifetime-Depression“ erfolgte über die Auskunft der Probanden über eine Depressionsdiagnose in der Vergangenheit durch einen Arzt. Zwar wurde diese Operationalisierung zum zweiten Messzeitpunkt durch den SKID I validiert und weist mit einer Sensitivität von 0,68 und Spezifität von 0,95 zumindest teilweise befriedigende Ergebnisse auf. Dennoch wäre es für zukünftige Studien wünschenswert, von vornherein eine fundierte Depressionsdiagnostik hinsichtlich vergangener und aktueller Symptomatik mit Hilfe eines strukturierten Interviews wie des SKID I durchzuführen, um die Qualität der Depressionsdiagnostik (u.a. durch Ermittlung des vorliegenden Subtyps) damit weiter zu erhöhen. Zudem wäre es sinnvoll, bedeutende Einflussfaktoren auf den Verlauf des Diabetes über den Follow up-Zeitraum detailliert zu erheben. Hierzu zählen z.B. Änderungen der Diabetestherapie, eine Behandlung von aktueller depressiver Symptomatik, das Auftreten von Depression während des Follow up-Zeitraums, Medikation der Patienten, Bewegung, Essverhalten (z.B. eigenständige bzw. Umsetzung von Diäten) o.ä. Von einer besonderen methodischen Bedeutung ist eine deutliche Erhöhung der Anzahl der Versuchspersonen, die neben dem Diabetes auch an einer Depression leiden bzw. in der Vergangenheit gelitten haben. Sie ist methodische Voraussetzung für den Einbezug weiterer Kontrollvariablen. Zudem bestünde mit einer größeren Stichprobe die Möglichkeit kleinere, aber praktisch bedeutsame Effekte, wie z.B. mögliche Veränderungen der relativen abdominalen Masse, offen zu legen. Hinsichtlich der externen Validität der Studie wäre es für zukünftige Arbeiten von Vorteil, auch jüngere Jahrgänge in die Stichprobe mit aufzunehmen. Gerade bei einer steten Zunahme an übergewichtigen jungen Menschen und dem damit verbundenen Anstieg an Diabeteserkrankungen in jungem Alter könnten so auch Erkenntnisse über eine

Patientengruppe gewonnen werden, die durch den frühen Krankheitsbeginn in Zukunft besonders unter den Folgen des Diabetes leiden werden.

Für die Überprüfung der Hypothese einer pathologischen Glukoseallokation müssten zudem Variablen, die mit einer veränderten Aktivität des Stresssystems einhergehen, erhoben werden. Konzentrationen von Stresshormonen im Blut, der Dexamethason-Suppressions-Test, Veränderungen von Appetit und nachfolgend Gewicht sind nur Beispiele für diverse Möglichkeiten, die im Diskussionsteil dieser Arbeit genauer ausgeführt worden sind.

Hinsichtlich der Behandlung des Diabetes weist die vorliegende Studie auf einen unterschiedlichen Einfluss von Depression auf den T2DM bei Männern und Frauen hin und bedeutet damit für den behandelnden Arzt verschiedene Erfordernisse einer Anpassung des Behandlungsplans. Für männliche Patienten scheint Depression initial zu einer Verschlechterung der Blutzuckereinstellung der Patienten zu führen und bedeutet damit die Notwendigkeit einer baldmöglichen Intensivierung der Diabetes-Therapie. Behandelnde Ärzte sollten daher besonders genau auf die Entstehung einer Depression achten, um die Behandlung schnellstmöglich optimieren zu können. Bei den weiblichen Patienten scheint eine Depression zunächst positive Auswirkungen auf den Diabetesverlauf zu haben. Hier ist es besonders wichtig zu berücksichtigen, dass mögliche Verbesserungen nur von vorübergehender Dauer sind und die Behandlung nach Abklingen der Depression wahrscheinlich schrittweise wieder intensiviert werden muss. Um diese Anpassung möglichst optimal zu leisten, muss natürlich auch bei weiblichen Patienten die Kenntnis einer Depression vorliegen, wenn auch hier eine schnellstmögliche Diagnose nicht von so hoher Bedeutung ist wie bei den Männern, sondern die Diagnose generell.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Die Prävalenz der Depression ist bei Patienten mit T2DM um das Zwei- bis Siebenfache erhöht. Es mehren sich Hinweise darauf, dass Depression auf den T2DM einen je nach Geschlecht unterschiedlich stark ausgeprägten hyperglykämischen sowie einen hypertonen Effekt hat und eine viszerale, abdominale Fettverteilung begünstigt. Vor diesem Hintergrund war es das Ziel der vorliegenden Dissertation, den Einfluss von Lifetime-Depression auf Kernparameter des Glukose- und Lipidstoffwechsels zu erheben. Zu zwei Messzeitpunkten (1999-2003) wurden 136 T2DM-Patienten aus einer Ausgangskohorte von 12,429 Personen der Geburtsjahrgänge 1939-1958 (NORDIA-Studie) untersucht, von denen 17 (12,5%) die Diagnose Lifetime-Depression erhielten. Diese Diagnose war bei den männlichen Probanden im Mittel über beide Messzeitpunkte mit erhöhten, bei den weiblichen Probanden mit gesenkten Blutzucker-, Gesamtcholesterin- und Triglycerid-Werten verbunden. Dieser Geschlechtsunterschied war bei den HbA_{1c}-Werten zum 1. Messzeitpunkt besonders ausgeprägt, glich sich über den Beobachtungszeitraum allerdings an. Der systolische Blutdruck zeigte einen ähnlichen Verlauf über die Zeit, hier ergab sich jedoch überraschend bei den Männern ein niedrigerer, bei den Frauen ein höherer Blutdruck, wenn die Diagnose Lifetime-Depression bestand. Die erwarteten Effekte auf die relative abdominale Masse blieben aus, signifikante Effekte ergaben sich hier nicht. Die Ergebnisse lassen sich im Sinne der Selfish-Brain-Theorie, die dem Gehirn die zentrale Rolle in der Energiehomöostaseregulation zuschreibt, interpretieren. Bei den Männern könnte eine erhöhte HPA-Achsen-Aktivität zu verstärkter Glukoseallokation zum Gehirn und damit zu erhöhten Blutzucker-Werten und Dyslipidämie führen, worauf sich mittelfristig Gewichtsreduktion und Blutzuckersenkung einstellen. Bei den Frauen könnte reduzierte HPA-Achsen-Aktivität zu dem entsprechend entgegengesetzten Verlauf führen. Aus klinischer Sicht legen die Daten nahe, dass bei männlichen T2DM-Patienten die Früherkennung einer Depression entscheidend ist, während bei Frauen die mit dem Abklingen der Depression steigenden Blutzuckerwerte eine Anpassung der Diabetestherapie erfordern könnten.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F)*. Bern, Huber, 2000
2. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 157:1-45, 2000
3. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26 Suppl 1:S5-20, 2003
4. *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen : Textrevision - DSM-IV-TR*. Göttingen, Hogrefe, 2003
5. *Gesundheitsbericht fuer Deutschland: Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Stuttgart, Metzler-Poeschel, 1998
6. Aarts S, van den AM, van Boxtel MP, Jolles J, Winkens B, Metsemakers JF: Diabetes mellitus type II as a risk factor for depression: a lower than expected risk in a general practice setting. *Eur J Epidemiol* 24:641-648, 2009
7. Abt K: Descriptive data analysis: a concept between confirmatory and exploratory data analysis. *Methods Inf Med* 26:77-88, 1987
8. Adriaanse MC, Pouwer F, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Heine RJ, Snoek FJ: Diabetes-related symptom distress in association with glucose metabolism and comorbidity: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 31:2268-2270, 2008
9. Agargun MY: Serum cholesterol concentration, depression, and anxiety. *Acta Psychiatr Scand* 105:81-83, 2002
10. Alexander F: Emotional factors in essential hypertension. *Psychosom Med* 1:173-179, 1939
11. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K: The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 23:1165-1173, 2006
12. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ: The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*

24:1069-1078, 2001

13. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ: The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 24:1069-1078, 2001
14. Antonijevic IA: Depressive disorders -- is it time to endorse different pathophysiologies? *Psychoneuroendocrinology* 31:1-15, 2006
15. 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
16. Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P, Wilkinson C, Lasa L, Page H, Dunn G, Wilkinson G: Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry* 179:308-316, 2001
17. Barefoot JC, Heitmann BL, Helms MJ, Williams RB, Surwit RS, Siegler IC: Symptoms of depression and changes in body weight from adolescence to mid-life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22:688-694, 1998
18. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA: Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 20:87-93, 1981
19. Blazer DG, Moody-Ayers S, Craft-Morgan J, Burchett B: Depression in diabetes and obesity: racial/ethnic/gender issues in older adults. *J Psychosom Res* 53:913-916, 2002
20. Blöschl L: Depressive Störungen. In *Lehrbuch Klinische Psychologie - Psychotherapie*. 2 ed. Baumann U, Perrez M, Eds. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, Verlag Hans Huber, 1998, p. 853-881
21. Bruce DG, Davis WA, Starkstein SE, Davis TM: A prospective study of depression and mortality in patients with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 48:2532-2539, 2005
22. Cameron OG, Kronfol Z, Greden JF, Carroll BJ: Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity in patients with diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 41:1090-1095, 1984
23. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS: Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res* 53:897-902, 2002

-
24. Carroll, Curtis GC, Mendels J: Neuroendocrine regulation in depression. I. Limbic system-adrenocortical dysfunction. *Arch Gen Psychiatry* 33:1039-1044, 1976
 25. Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J: Neuroendocrine regulation in depression. II. Discrimination of depressed from nondepressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 33:1051-1058, 1976
 26. Carter FA, Bulik CM, Joyce PR: Direction of weight change in depression. *J Affect Disord* 30:57-60, 1994
 27. Collins MM, Corcoran P, Perry IJ: Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabet Med* 26:153-161, 2009
 28. Cosgrove MP, Sargeant LA, Griffin SJ: Does depression increase the risk of developing type 2 diabetes? *Occup Med (Lond)* 58:7-14, 2008
 29. Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH: Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Arch Intern Med* 160:1495-1500, 2000
 30. Deuschle M, Lederbogen F, Borggrefe M, Ladwig K-H: Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei depressiven Patienten. *Deutsches Ärzteblatt* 99:B 2805-B 2811, 2002
 31. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes Mellitus Typ 2 - Kurzfassung. 2002.
 32. DiPietro L, Anda RF, Williamson DF, Stunkard AJ: Depressive symptoms and weight change in a national cohort of adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 16:745-753, 1992
 33. Dodt B, Peters A, Heon-Klin V, Matthis C, Raspe A, Raspe H: [Rehabilitation score for patients with type 2 Diabetes mellitus: An instrument to standardize assessment of the need for rehabilitation]. *Rehabilitation (Stuttg)* 41:237-248, 2002
 34. Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE: Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 19:1097-1102, 1996
 35. Egede LE, Zheng D, Simpson K: Comorbid depression is associated with increased health care use and expenditures in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 25:464-470, 2002

-
36. Engelberg H: Low serum cholesterol and suicide. *Lancet* 339:727-729, 1992
 37. Engum A: The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study. *J Psychosom Res* 62:31-38, 2007
 38. Faith MS, Matz PE, Jorge MA: Obesity-depression associations in the population. *J Psychosom Res* 53:935-942, 2002
 39. Fakhri O, Fadhli AA, el Rawi RM: Effect of electroconvulsive therapy on diabetes mellitus. *Lancet* 2:775-777, 1980
 40. Gary TL, Crum RM, Cooper-Patrick L, Ford D, Brancati FL: Depressive symptoms and metabolic control in African-Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23:23-29, 2000
 41. Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE: Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabetes Care* 16:1167-1178, 1993
 42. Geringer E: Affective disorders and diabetes mellitus. In *Neuropsychological and Behavioral Aspects of Diabetes*. Holmes C, Ed. New York, Springer-Verlag, 1990,
 43. 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
 44. 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* 7:254-275, 2002
 45. 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
 46. Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, ez Roux AV, Lee HB, Lyketsos C: Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* 299:2751-2759, 2008
 47. Golden SH, Lee HB, Schreiner PJ, Roux AD, Fitzpatrick AL, Szklo M, Lyketsos C: Depression and type 2 diabetes mellitus: the multiethnic study of atherosclerosis. *Psychosom Med* 69:529-536, 2007
 48. Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, Safren SA: Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes Care* 31:2398-2403, 2008

49. Gonzalez JS, Safren SA, Cagliero E, Wexler DJ, Delahanty L, Wittenberg E, Blais MA, Meigs JB, Grant RW: Depression, self-care, and medication adherence in type 2 diabetes: relationships across the full range of symptom severity. *Diabetes Care* 30:2222-2227, 2007
50. Goodman E, Whitaker RC: A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity. *Pediatrics* 110:497-504, 2002
51. Hanninen JA, Takala JK, Keinanen-Kiukaanniemi SM: Depression in subjects with type 2 diabetes. Predictive factors and relation to quality of life. *Diabetes Care* 22:997-998, 1999
52. Haupt DW, Newcomer JW: Abnormalities in glucose regulation associated with mental illness and treatment. *J Psychosom Res* 53:925-933, 2002
53. Hautzinger M, de Jong-Meyer R: Depressionen. In *Lehrbuch der klinischen Psychologie: Modelle psychischer Störungen*. 3 ed. Reinecker H, Ed. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, Hogrefe, 1998, p. 207-248
54. Heuser IJ, Schweiger U, Gotthardt U, Schmider J, Lammers CH, Dettling M, Yassouridis A, Holsboer F: Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 153:93-99, 1996
55. Holsboer F: Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord* 62:77-91, 2001
56. Hudson JI, Hudson MS, Rothschild AJ, Vignati L, Schatzberg AF, Melby JC: Abnormal results of dexamethasone suppression tests in nondepressed patients with diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 41:1086-1089, 1984
57. Istvan J, Zavela K, Weidner G: Body weight and psychological distress in NHANES I. *Int J Obes Relat Metab Disord* 16:999-1003, 1992
58. Jacobi F, Hofler M, Meister W, Wittchen HU: [Prevalence, detection and prescribing behavior in depressive syndromes. A German federal family physician study]. *Nervenarzt* 73:651-658, 2002
59. Jonas BS, Franks P, Ingram DD: Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fam Med* 6:43-49, 1997
60. Kahn BB, Flier JS: Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 106:473-481,

2000

61. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 59:8-13, 1979
62. Kaplan, SH and Sullivan, L. Interport AHCPR Patient Outcome Research Team. 1992. Crystal City.
63. Katon WJ, Rutter C, Simon G, Lin EH, Ludman E, Ciechanowski P, Kinder L, Young B, Von KM: The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:2668-2672, 2005
64. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H: Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 22:1071-1076, 1999
65. King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21:1414-1431, 1998
66. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F: Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 49:837-845, 2006
67. Kopelman PG: Obesity as a medical problem. *Nature* 404:635-643, 2000
68. Li C, Ford ES, Strine TW, Mokdad AH: Prevalence of depression among U.S. adults with diabetes: findings from the 2006 behavioral risk factor surveillance system. *Diabetes Care* 31:105-107, 2008
69. Liedtke R: Diabetes Mellitus. In *Jores Praktische Psychosomatik. Einführung in die psychosomatische und psychotherapeutische Medizin*. 3 ed. Meyer AE, Freyberger H, von Kerekjarto M, Liedtke R, Speidel H, Eds. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, Verlag Hans Huber, 1996, p. 387-392
70. Lloyd CE, Dyer PH, Barnett AH: Prevalence of symptoms of depression and anxiety in a diabetes clinic population. *Diabet Med* 17:198-202, 2000
71. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE: Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 23:934-942, 2000
72. Lustman PJ, Clouse RE: Treatment of depression in diabetes: impact on mood and medical outcome. *J Psychosom Res* 53:917-924, 2002

-
73. Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse RE: Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 23:618-623, 2000
 74. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Cryer PE: Psychiatric illness in diabetes mellitus. Relationship to symptoms and glucose control. *J Nerv Ment Dis* 174:736-742, 1986
 75. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen SA, Rubin EH, Carney RM, McGill JB: Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 59:241-250, 1997
 76. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Kissel SS, Clouse RE: Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 129:613-621, 1998
 77. Maes M, Delanghe J, Meltzer HY, Scharpe S, D'Hondt P, Cosyns P: Lower degree of esterification of serum cholesterol in depression: relevance for depression and suicide research. *Acta Psychiatr Scand* 90:252-258, 1994
 78. Manfredini R, Caracciolo S, Salmi R, Boari B, Tomelli A, Gallerani M: The association of low serum cholesterol with depression and suicidal behaviours: new hypotheses for the missing link. *J Int Med Res* 28:247-257, 2000
 79. Mantero F, Boscaro M: Glucocorticoid-dependent hypertension. *J Steroid Biochem Mol Biol* 43:409-413, 1992
 80. Marcus MD, Wing RR, Guare J, Blair EH, Jawad A: Lifetime prevalence of major depression and its effect on treatment outcome in obese type II diabetic patients. *Diabetes Care* 15:253-255, 1992
 81. Meyer SE, Chrousos GP, Gold PW: Major depression and the stress system: a life span perspective. *Dev Psychopathol* 13:565-580, 2001
 82. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH: Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 31:2383-2390, 2008
 83. Montague CT, O'Rahilly S: The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 49:883-888, 2000
 84. Morgan RE, Palinkas LA, Barrett-Connor EL, Wingard DL: Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lancet* 341:75-79, 1993
 85. Murrell SA, Himmelfarb S, Wright K: Prevalence of depression and its

-
- correlates in older adults. *Am J Epidemiol* 117:173-185, 1983
86. Nathan DM: Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 328:1676-1685, 1993
 87. Ohlson LO, Larsson B, Bjorntorp P, Eriksson H, Svardsudd K, Welin L, Tibblin G, Wilhelmsen L: Risk factors for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Thirteen and one-half years of follow-up of the participants in a study of Swedish men born in 1913. *Diabetologia* 31:798-805, 1988
 88. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G: The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 34:1055-1058, 1985
 89. Olusi SO, Fido AA: Serum lipid concentrations in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 40:1128-1131, 1996
 90. Oxenkrug GF, Branconnier RJ, Harto-Truax N, Cole JO: Is serum cholesterol a biological marker for major depressive disorder? *Am J Psychiatry* 140:920-921, 1983
 91. Pariante CM, Miller AH: Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry* 49:391-404, 2001
 92. Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Taylor PR, Lonnqvist J: Association of low serum total cholesterol with major depression and suicide. *Br J Psychiatry* 175:259-262, 1999
 93. Paterniti S, Alperovitch A, Ducimetiere P, Dealberto MJ, Lepine JP, Bisslerbe JC: Anxiety but not depression is associated with elevated blood pressure in a community group of French elderly. *Psychosom Med* 61:77-83, 1999
 94. Peters A, Pellerin L, Dallman MF, Oltmanns KM, Schweiger U, Born J, Fehm HL: Causes of Obesity: Looking Beyond the Hypothalamus. *Prog Neurobiol* 81:61-88, 2007
 95. Peters A, Schweiger U, Fruhwald-Schultes B, Born J, Fehm HL: The neuroendocrine control of glucose allocation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 110:199-211, 2002
 96. 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* 28:143-180, 2004

-
97. Pfohl B, Rederer M, Coryell W, Stangl D: Association between post-dexamethasone cortisol level and blood pressure in depressed inpatients. *J Nerv Ment Dis* 179:44-47, 1991
 98. Pine DS, Goldstein RB, Wolk S, Weissman MM: The association between childhood depression and adulthood body mass index. *Pediatrics* 107:1049-1056, 2001
 99. Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB: Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am* 21:293-307, 1998
 100. Pouwer F, Snoek FJ: Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. *Diabet Med* 18:595-598, 2001
 101. Rabe-Jablonska J, Poprawska I: Levels of serum total cholesterol and LDL-cholesterol in patients with major depression in acute period and remission. *Med Sci Monit* 6:539-547, 2000
 102. Richardson LK, Egede LE, Mueller M, Echols CL, Gebregziabher M: Longitudinal effects of depression on glycemic control in veterans with Type 2 diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 30:509-514, 2008
 103. Sachs L: *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden*. Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Hongkong; London; Mailand; Paris; Tokio, Springer, 2002
 104. Sadock BJ, Kaplan HI, Sadock VA: *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry behavioral sciences/clinical psychiatry*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003
 105. Schuit AJ, Dekker JM, Schouten EG, Kok FJ: Low serum cholesterol and death due to accidents, violence, or suicide. *Lancet* 341:827, 1993
 106. Schulte HM, Chrousos GP, Gold PW, Booth JD, Oldfield EH, Cutler GB, Jr., Loriaux DL: Continuous administration of synthetic ovine corticotropin-releasing factor in man. Physiological and pathophysiological implications. *J Clin Invest* 75:1781-1785, 1985
 107. Schweiger U, Deuschle M, Weber B, Korner A, Lammers CH, Schmider J, Gotthardt U, Heuser I: Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression. *Psychosom Med* 61:292-296, 1999
 108. Schweiger, U., Oltmanns, K. M., Korn, O., van Dyken, R., Raspe, H. H., Fehm, H. L., and Peters, A. Diabetes and Depression: Evidence for a Gender

- Dimorphism. 2009.
109. Skaff MM, Mullan JT, Almeida DM, Hoffman L, Masharani U, Mohr D, Fisher L: Daily negative mood affects fasting glucose in type 2 diabetes. *Health Psychol* 28:265-272, 2009
 110. Stewart TD, Atlas SA: Syndrome X, depression, and chaos: relevance to medical practice. *Conn Med* 64:343-345, 2000
 111. Stunkard AJ, Fernstrom MH, Price A, Frank E, Kupfer DJ: Direction of weight change in recurrent depression. Consistency across episodes. *Arch Gen Psychiatry* 47:857-860, 1990
 112. Stunkard AJ, Fernstrom MH, Price RA, Buss E, Frank E, Kupfer DJ: Weight change in depression: influence of "disinhibition" is mediated by body mass and other variables. *Psychiatry Res* 38:197-200, 1991
 113. Talbot F, Nouwen A: A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? *Diabetes Care* 23:1556-1562, 2000
 114. Thakore JH, Richards PJ, Reznick RH, Martin A, Dinan TG: Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biol Psychiatry* 41:1140-1142, 1997
 115. Tsigos C, Chrousos GP: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 53:865-871, 2002
 116. Vamos EP, Mucsi I, Keszei A, Kopp MS, Novak M: Comorbid depression is associated with increased healthcare utilization and lost productivity in persons with diabetes: a large nationally representative Hungarian population survey. *Psychosom Med* 71:501-507, 2009
 117. Veith RC, Lewis N, Linares OA, Barnes RF, Raskind MA, Villacres EC, Murburg MM, Ashleigh EA, Castillo S, Peskind ER, .: Sympathetic nervous system activity in major depression. Basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatry* 51:411-422, 1994
 118. Weber B, Schweiger U, Deuschle M, Heuser I: Major depression and impaired glucose tolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108:187-190, 2000
 119. Weber-Hamann B, Gilles M, Lederbogen F, Heuser I, Deuschle M: Improved insulin sensitivity in 80 nondiabetic patients with MDD after clinical remission in a double-blind, randomized trial of amitriptyline and paroxetine. *J Clin Psychiatry* 67:1856-1861, 2006

-
120. Weber-Hamann B, Werner M, Hentschel F, Bindeballe N, Lederbogen F, Deuschle M, Heuser I: Metabolic changes in elderly patients with major depression: evidence for increased accumulation of visceral fat at follow-up. *Psychoneuroendocrinology* 31:347-354, 2006
 121. Weidner G, Connor SL, Hollis JF, Connor WE: Improvements in hostility and depression in relation to dietary change and cholesterol lowering. The Family Heart Study. *Ann Intern Med* 117:820-823, 1992
 122. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK: Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 276:293-299, 1996
 123. Weyerer S, Hewer W, Pfeifer-Kurda M, Dilling H: Psychiatric disorders and diabetes--results from a community study. *J Psychosom Res* 33:633-640, 1989
 124. Willner P: Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology (Berl)* 134:319-329, 1997
 125. Wittchen HU, Pittrow D: Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. *Hum Psychopharmacol* 17 Suppl 1:S1-11, 2002
 126. Wittchen, H. U., Wunderlich, U., Gruschitz, S., and Zaudig, M. SKID I: Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. 1997.

9 ANHANG

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ÄTIOLOGISCHE KLASSIFIKATION DES DIABETES MELLITUS (AUS: 3).....	8
ABBILDUNG 2: GRUNDZÜGE EINES BIOPSYCHOSOZIALEN MODELLS DER GENESE VON DEPRESSIVEN STÖRUNGEN (20)	18
ABBILDUNG 3: FLUSSDIAGRAMM DER REKRUTIERUNG DER PROBANDEN.....	36
ABBILDUNG 4: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER TRIPELINTERAKTION AUS DEN GRUPPIERUNGSFAKTOREN „LIFETIME-DEPRESSION“ UND „GESCHLECHT“ UND DEM MESSWIEDERHOLUNGSFAKTOR „HBA _{1C} “	47

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: RISIKOERHÖHUNG (RISK RATIO) FÜR FOLGEKRANKHEITEN DES DIABETES (5)	11
TABELLE 2: VERRINGERUNG DER LEBENSERWARTUNG DURCH DIABETES (5)	12
TABELLE 3: ZUSAMMENSTELLUNG MÖGLICHER SYMPTOME DEPRESSIVER STÖRUNGSBILDER (HAUTZINGER, 1981; ECHELMAYER & ENGBERDING, 1984; ZIT. NACH (53))	14
TABELLE 4: BESCHREIBUNG DER VIER UNTERSUCHUNGSGRUPPEN DER STICHPROBE	43
TABELLE 5: ERGEBNISÜBERSICHT ÜBER DIE VARIANZANALYSEN UND CHI-QUADRAT- TESTS ZUR BESTIMMUNG MÖGLICHER KONTROLLVARIABLEN	44
TABELLE 6: ERGEBNISÜBERSICHT FÜR DIE KOVARIANZANALYSE MIT DEM MESSWIEDERHOLUNGSFAKTOR „HbA _{1c} “, DEN GRUPPIERUNGSFAKTOREN „DEPRESSION“ UND „GESCHLECHT“ UND DEN KOVARIATEN „BMI“ UND „DIABETESTHERAPIE“	45
TABELLE 7: KOVARIANZANALYTISCH ANGEPASSTE MITTELWERTE DES HbA _{1c} (MMOL/L), GRUPPIERT NACH „GESCHLECHT“ UND „ZEIT“	46
TABELLE 8: KOVARIANZANALYTISCH ANGEPASSTE MITTELWERTE DES HbA _{1c} (MMOL/L), GRUPPIERT NACH „UNTERSUCHUNGSZEITPUNKT“, „GESCHLECHT“ UND „DEPRESSION“	46
TABELLE 9: ERGEBNISÜBERSICHT FÜR DIE KOVARIANZANALYSE MIT DEM MESSWIEDERHOLUNGSFAKTOR „NÜCHTERNBLUTZUCKER“, DEN GRUPPIERUNGSFAKTOREN „DEPRESSION“ UND „GESCHLECHT“ UND DEN KOVARIATEN „BMI“ UND „DIABETESTHERAPIE“	48
TABELLE 10: KOVARIANZANALYTISCH ANGEPASSTE MITTELWERTE DES NÜCHTERNBLUTZUCKERS (MG/DL) GRUPPIERT NACH „GESCHLECHT“ UND „DEPRESSION“	49
TABELLE 11: ERGEBNISÜBERSICHT FÜR DIE KOVARIANZANALYSE MIT DEM MESSWIEDERHOLUNGSFAKTOR „POSTPRANDIALER BLUTZUCKER“, DEN GRUPPIERUNGSFAKTOREN „DEPRESSION“ UND „GESCHLECHT“ UND DEN KOVARIATEN „BMI“ UND „DIABETESTHERAPIE“	50
TABELLE 12: KOVARIANZANALYTISCH ANGEPASSTE MITTELWERTE DES POSTPRANDIALEN BLUTZUCKERS (MG/DL), GRUPPIERT NACH „GESCHLECHT“ UND „DEPRESSION“	51
TABELLE 13: ERGEBNISÜBERSICHT FÜR DIE KOVARIANZANALYSE MIT DEM MESSWIEDERHOLUNGSFAKTOR „RAM“, DEN GRUPPIERUNGSFAKTOREN	

„DEPRESSION" UND „GESCHLECHT" UND DEN KOVARIATEN „BMI" UND „DIABETESTHERAPIE"	52
TABELLE 14: ERGEBNISÜBERSICHT FÜR DIE KOVARIANZANALYSE MIT DEM MESSWIEDERHOLUNGSFAKTOR „SYSTOLISCHER BLUTDRUCK“, DEN GRUPPIERUNGSFAKTOREN „DEPRESSION" UND „GESCHLECHT" UND DEN KOVARIATEN „BMI" UND „DIABETESTHERAPIE“	53
TABELLE 15: KOVARIANZANALYTISCH ANGEPASSTE MITTELWERTE DES SYSTOLISCHEN BLUTDRUCKS (MM HG) GRUPPIERT NACH „UNTERSUCHUNGSZEITPUNKT“, „GESCHLECHT“ UND „DEPRESSION“	54
TABELLE 16: ERGEBNISÜBERSICHT FÜR DIE KOVARIANZANALYSE MIT DEM MESSWIEDERHOLUNGSFAKTOR „DIASTOLISCHER BLUTDRUCK“, DEN GRUPPIERUNGSFAKTOREN „DEPRESSION" UND „GESCHLECHT" UND DEN KOVARIATEN „BMI" UND „DIABETESTHERAPIE"	55
TABELLE 17: ERGEBNISÜBERSICHT FÜR DIE KOVARIANZANALYSE MIT DEM MESSWIEDERHOLUNGSFAKTOR „CHOLESTERIN“, DEN GRUPPIERUNGSFAKTOREN „DEPRESSION" UND „GESCHLECHT" UND DEN KOVARIATEN „BMI" UND „DIABETESTHERAPIE"	57
TABELLE 18: KOVARIANZANALYTISCH ANGEPASSTE MITTELWERTE DES GESAMTCHOLESTERINS (MMOL/L), GRUPPIERT NACH „GESCHLECHT" UND „DEPRESSION"	58
TABELLE 19: ERGEBNISÜBERSICHT FÜR DIE KOVARIANZANALYSE MIT DEM MESSWIEDERHOLUNGSFAKTOR „HDL“, DEN GRUPPIERUNGSFAKTOREN „DEPRESSION" UND „GESCHLECHT" UND DEN KOVARIATEN „BMI" UND „DIABETESTHERAPIE"	59
TABELLE 20: ERGEBNISÜBERSICHT FÜR DIE KOVARIANZANALYSE MIT DEM MESSWIEDERHOLUNGSFAKTOR „LDL“, DEN GRUPPIERUNGSFAKTOREN „DEPRESSION" UND „GESCHLECHT" UND DEN KOVARIATEN „BMI" UND „DIABETESTHERAPIE"	60
TABELLE 21: ERGEBNISÜBERSICHT FÜR DIE KOVARIANZANALYSE MIT DEM MESSWIEDERHOLUNGSFAKTOR „TRIGLYCERIDE“, DEN GRUPPIERUNGSFAKTOREN „DEPRESSION" UND „GESCHLECHT" UND DEN KOVARIATEN „BMI" UND „DIABETESTHERAPIE"	61
TABELLE 22: KOVARIANZANALYTISCH ANGEPASSTE MITTELWERTE DER TRIGLYCERIDE (MMOL/L), GRUPPIERT NACH „GESCHLECHT" UND „DEPRESSION"	61

Erklärung der Ethikkommission

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck mit ihrem Votum vom 22.03.1999 unter dem Aktenzeichen 99-005 genehmigt.

Danksagung

Danken möchte ich zunächst Herrn Prof. Dr. Fritz Hohagen für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes sowie die Förderung dieser Arbeit. Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. Ulrich Schweiger für die Überlassung des Themas, die umfassende Betreuung und die vielen bereichernden Ratschläge. Herrn Prof. Dr. Achim Peters, Leiter der NORDIA-Studie, danke ich zudem für die Überlassung des Datenmaterials sowie viele interessante fachliche Gespräche und Diskussionen. Ebenfalls gebührt mein Dank der gesamten Arbeitsgruppe der NORDIA-Studie, ohne deren Arbeit die vorliegende Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Dank für mentale Unterstützung gebührt Frau Dr. Sipos, die mir wiederholt motivierend zur Seite stand.

Meinen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, sowie meiner Familie und meinen Freunden danke ich insbesondere für ihre Geduld und Rücksichtnahme und die zum Teil tatkräftige Unterstützung, beispielsweise durch das Schaffen von Freiräumen oder die Hilfe beim Korrekturlesen.

Oliver Korn

Diplom-Psychologe

**Persönliches**

Adresse	Große Gröpelgrube 25 23552 Lübeck Olli_Korn@gmx.net
Geburtsdatum	geboren am 21.10.1972 in Königstein i. Ts.
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Berufstätigkeit

Seit 02.2008	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Schleswig–Holstein, Campus Lübeck
06.2007 – 01.2008	Wissenschaftlicher Mitarbeiter des SFB 654 am Institut für Neuroendokrinologie, Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Lübeck
11.2002 – 05.2007	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Schleswig–Holstein, Campus Lübeck

Berufliche Weiterbildung

- 01.2004 – 11.2009 Ausbildung zum DBT-Therapeuten
- 11.2002 – 09.2009 Ausbildung zum Psychologischen Psychotherapeuten,
Schwerpunkt Verhaltenstherapie, in der Gesellschaft für
Angewandte Psychologie und Verhaltensmedizin in Münster
/NRW
- 1998 – 10.2002 Ausbildung zum Systemischen Einzel-, Paar- und
Familientherapeuten am Institut für Fort- und Weiterbildung
in Berlin sowie anschließende Ausbildungsassistentz

Wissenschaftliche Tätigkeit

- 06.2007 – 01.2008 Wissenschaftlicher Mitarbeiter des SFB 654 am Institut für
Neuroendokrinologie, Universitätsklinikum Schleswig-
Holstein, Campus Lübeck
- 05.2006 – 12.2009 Erarbeitung eines Gruppenprogramms zur Behandlung von
Übergewicht und Planung und Durchführung einer
Pilotstudie
- 11.2002 – 07.2003 Mitarbeit an der Norddeutschen Diabetes Studie (NORDIA)

Publikationen

Hallschmid M, Jauch-Chara K, **Korn O**, Mölle M, Rasch B, Born J, Schultes B, Kern W.: Euglycemic infusion of insulin detemir compared to human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects. *Diabetes*. 2010 Jan 12. [Epub ahead of print]

Hochschulausbildung

04.1995 – 03.2002 Studium der Psychologie an der TU Berlin
Diplom mit Gesamtnote: sehr gut

Berufsausbildung

08.1992 – 01.1995 Ausbildung zum Sparkassenkaufmann in der Kreissparkasse
Soltau

Schulausbildung

1979 – 1992 Grundschule, Orientierungsstufe und Gymnasium in Soltau,
Abschluss: Abitur

Lübeck, 05.02.2010