

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Univ.-Prof. Dr. Jürgen Gallinat

Zusammenhang zwischen Depression und metabolischem Syndrom: Hat die Einnahme von antidepressiver Medikation einen Einfluss?

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Tanja von Lossow
aus Winsen/Luhe

Hamburg 2023

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 16.07.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Jens Aberle

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Gregor Leicht

1 Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Inhaltsverzeichnis</i>	3
2	<i>Einleitung</i>	5
2.1	Einführung in die Problemstellung und Zielsetzung	5
3	<i>Theoretischer Hintergrund</i>	8
3.1	Die depressive Erkrankung.....	8
3.2	Diagnostische Kriterien und Symptomatik der Depression	8
3.2.1	Diagnostische Kriterien nach ICD-10	9
3.2.2	Symptomatik	9
3.3	Ätiologie der Depression.....	10
3.3.1	Genetische Faktoren	10
3.3.2	Neurobiologische Faktoren.....	12
3.3.3	Psychosoziale Faktoren und psychologische Modelle.....	13
3.4	Mortalität und Suizidalität der Depression	14
3.5	Therapie der Depression	14
3.6	Verlauf depressiver Episoden.....	16
3.7	Metabolisches Syndrom.....	17
3.8	Schnittstelle Depression und metabolisches Syndrom: Herleitung der Fragestellung dieser Dissertation	21
4	<i>Material und Methoden</i>	24
4.1	Rahmen der Studie	24
4.2	Teilnehmende	24
4.3	Beck-Depressions-Inventar (BDI-II).....	28
4.4	17-Item Hamilton Depression Scale (17-HAMD).....	29
4.5	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS).....	30
4.6	Parameter des metabolischen Syndroms.....	31
4.7	Statistische Analyse	31
5	<i>Ergebnisse</i>	33

6	<i>Diskussion</i>	40
6.1	Zur Rolle der Antidepressiva	46
6.2	Weitere Aspekte	51
7	<i>Zusammenfassung</i>	54
7.1	Implikationen für die klinische Praxis.....	54
8	<i>Glossar</i>	56
9	<i>Literaturverzeichnis</i>	59
10	<i>Anhang</i>	82
11	<i>Danksagung</i>	99
12	<i>Lebenslauf</i>	100
13	<i>Eidesstattliche Versicherung</i>	101

2 Einleitung

2.1 Einführung in die Problemstellung und Zielsetzung

Die Notwendigkeit der Erforschung der Depression ergibt sich aus ihrer Häufigkeit und der erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigung durch diese Erkrankung: Eine epidemiologische Studie hat gezeigt, dass 17,1 % der deutschen Bevölkerung im Laufe des Lebens einmal an einer Depression oder einer anhaltenden depressiven Störung erkranken (Jacobi et al. 2004). Für Deutschland wird die Zahl der im Laufe eines Jahres an einer unipolaren Depression erkrankten Menschen auf ca. 5,3 Millionen geschätzt, was etwa 8,2 % der Bevölkerung entspricht (Jacobi et al. 2016). 2017 waren weltweit ca. 322 Millionen Menschen (4,4 % der Weltbevölkerung) von Depressionen betroffen (WHO 2017). Das statistische Bundesamt ermittelte, dass im Jahr 2015 mehr Menschen durch Suizid infolge einer nicht adäquat behandelten Depression starben als durch Drogen und Verkehrsunfälle zusammen (Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt 2015). Seit der Jahrtausendwende hat sich bis zum Jahr 2017 die Zahl der stationär behandlungsbedürftigen Menschen mit Depressionen mehr als verdoppelt (Statistisches Bundesamt).

Mit zunehmendem Alter steigt die Lebenszeitprävalenz und ist im Alter zwischen 60 und 69 Jahren am höchsten (Busch et al. 2013). In dieser Gruppe sind Frauen (22,9 %) weitaus häufiger betroffen als Männer (11,6 %). Unabhängig vom Alter und im Gegensatz zu den Männern zeigt sich bei Frauen mit niedrigem sozioökonomischem Status eine höhere Zwölfmonatsprävalenz (12,9 %) als bei Frauen mit hohem sozioökonomischem Status (5,5 %) (Busch et al. 2013).

Laut World Health Organization (WHO) ist die Depression, hinter den ischämischen Herzerkrankungen, weltweit die zweithäufigste Ursache für mit gesundheitlicher Beeinträchtigung gelebte Lebensjahre („Total Disability Adjusted Life Years“ (DALY); Moussavi et al. 2007) und wird noch weiter an Bedeutung zunehmen. Im Jahr 2019 waren in Deutschland die depressiven Erkrankungen in der Gruppe der 20- bis 24-Jährigen die häufigste Ursache für mit gesundheitlicher Beeinträchtigung gelebte Lebensjahre [Online im Internet.] URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys> [Stand: 14.11.23, 09:18] Disease burden, 2000–2019.

Depressive Erkrankungen können mit erheblichen Veränderungen in der Regulation von endokrinen und metabolischen Funktionen einhergehen und stellen laut einer Metaanalyse sowohl einen unabhängigen Risikofaktor für das Neuauftreten des metabolischen Syndroms (Pan et al. 2012, Zhang et al. 2021,) dar als auch für das Neuauftreten einzelner kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie Adipositas (Luppino et al. 2011), erhöhter Taillenumfang (Zhang et al. 2021), Diabetes mellitus Typ 2 (DM T2) (Mezuk et al. 2008), Hypertonie (Meng et al. 2012, Zhang et al. 2021) und Dyslipidämie (Zhang et al. 2021).

Das metabolische Syndrom wird definiert als ein Zusammentreffen von Übergewicht, gemessen durch den Bauchumfang (größer 102 cm bei Männern und größer 88 cm bei Frauen), Blutdruckwerten größer als 130/85 mmHg sowie Fettstoffwechselstörungen (Triglyceride von über 150 mg/dl und HDL unter 40 mg/dl bei Männern bzw. unter 50 mg/dl bei Frauen) und Nüchternblutzuckerwerten von über 110 mg/dl (NCEP ATP III, 2002).

Gründe für das erhöhte Auftreten oben genannter Risikofaktoren könnten Lebensstilfaktoren sein, die mit einer Depression einhergehen, wie beispielsweise Schlafstörungen, Antriebslosigkeit und sozialer Rückzug, und die Bewegungsmangel, Gewichtszunahme und einen schlechten Trainingszustand zur Folge haben.

Im Gegenzug konnten mehrere Studien (Akbaraly et al. 2009, Luppino et al. 2010) nachweisen, dass auch das metabolische Syndrom – insbesondere Übergewicht (Rindler et al. 2023) und eine Dyslipidämie – einen Risikofaktor für das Auftreten einer Depression darstellen kann.

Mehrere Studien wiesen einen bidirektionalen Zusammenhang von Depressionen und Fettleibigkeit nach: Das Vorliegen der einen Erkrankung erhöht das Risiko für das Auftreten der anderen (Kurhe et al. 2015, Milaneschi et al. 2018, Moradi et al. 2021).

Erschwerend kommt hinzu, dass wiederum einige Antidepressiva mit ungünstigem metabolischem Risikoprofil unter Verdacht stehen, zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms und insbesondere zur Gewichtszunahme beizutragen, sodass das metabolische Syndrom, die depressiven Erkrankungen und die Behandlung der Depression selbst sich potenziell gegenseitig negativ beeinflussen können (Golden et al. 2008, Pan et al. 2012, Luppino et al. 2010, Seretti et al. 2010).

Gegenstand dieser Forschungsarbeit ist die Messung der Parameter des metabolischen Syndroms bei Patient:innen mit schwerer depressiver Episode mit und ohne Einnahme

von Antidepressiva im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, um die Rolle der Antidepressiva weiter zu klären.

Der Schweregrad der Depression wird in dieser Arbeit mittels Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) und Beck-Depressions-Inventar (BDI) bestimmt.

Es soll geklärt werden, inwieweit die Einnahme von antidepressiver Medikation Einfluss auf den Zusammenhang zwischen schwerer Depression und metabolischem Syndrom hat.

3 Theoretischer Hintergrund

3.1 Die depressive Erkrankung

Der deutsche Philosoph und Psychiater Karl Jaspers, Begründer der Psychopathologie, beschrieb die Depression in seinem Werk „Allgemeine Psychopathologie“ (Jaspers K, 1953) wie folgt: „Ihren Kern bildet eine ebenso motivlose, tiefe Traurigkeit, zu der eine Hemmung alles seelischen Geschehens kommt, die sowohl subjektiv schmerzlich empfunden als auch objektiv festzustellen ist. Alle Triebregungen liegen darnieder; zu nichts hat der Kranke Lust. Der verminderte Bewegungs- und Betätigungsantrieb wird zur völligen Regungslosigkeit. Kein Entschluss kann gefaßt, keine Tätigkeit in Angriff genommen werden. Die Assoziationen stehen nicht zur Verfügung. Den Kranken fällt gar nichts ein, sie klagen über ihr völlig zerrüttetes Gedächtnis, sie empfinden ihre Leistungsunfähigkeit und klagen über ihre Insuffizienz, ihre Gefühllosigkeit, ihre Leere. Sie fühlen die tiefe Verstimmung als Empfindung in Brust und Leib, als ob es da gleichsam zu fassen wäre. Ihre tiefe Traurigkeit läßt ihnen die Welt grau in grau erscheinen, gleichgültig und trostlos. Aus allem suchen sie das Ungünstige, Unglückliche heraus. In der Vergangenheit haben sie sich viel zuschulden kommen lassen (Selbstvorwürfe, Versündigungsideen), die Gegenwart bietet ihnen nur Übles (Kleinheitsideen), die Zukunft liegt entsetzlich vor ihnen (Verarmungsideen u.a.).“

Um den von Karl Jaspers beschriebenen Symptomen allgemeine Gültigkeit zu verleihen, wurden diese in einem bis heute international gültigen Klassifizierungssystem zusammengefasst, dem „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ (ICD) in 10. Revision der Klassifikation (ICD-10).

3.2 Diagnostische Kriterien und Symptomatik der Depression

Das normale oder gesunde Erleben von Traurigkeit oder gedrückter Stimmung ist nicht trennscharf vom krankhaften Traurigsein zu separieren, sondern der Übergang zwischen diesen Zuständen ist fließend. Die Diagnose einer Depression ist erst beim Zusammentreffen weiterer eindeutig definierter Symptome, die über die bloße Traurigkeit hinausgehen, anhand bestimmter zeitlicher Kriterien und anhand der Intensität und Qualität dieser Symptome zu stellen.

3.2.1 Diagnostische Kriterien nach ICD-10

Durch das Klassifikationssystem ICD-10 lässt sich die Depression objektivieren und in Schweregrade einteilen. Dabei ist zu beachten, dass die Depression kein einheitliches Krankheitsbild darstellt, sondern sich je nach Ausprägung bzw. Schweregrad, zeitlicher Verlaufsscharakteristika und Zusammentreffen mit anderen Symptomen auch in Subklassifikationen des ICD-10 wiederfindet.

- F 31 Depressive Phase im Rahmen einer bipolaren Störung (manisch/depressiv)
- F 32 Depressive Phase, monophasisch (unipolare Depression)
 - Leicht: 2 Hauptsymptome + 2 Zusatzsymptome
 - Mittelgradig: 2 Hauptsymptome + 3–4 Zusatzsymptome \geq 2 Wochen
 - Schwer: 3 Hauptsymptome + 4 Zusatzsymptome \geq 2 Wochen
- F32.8 Sonstige depressive Episode: atypische Depression
- F 33 Rezidivierende depressive Phase (unipolare Depression)
- F 34 Dysthymie: milde (nicht rezidivierende), im jungen Erwachsenenalter beginnende, über mindestens 2 Jahre anhaltende depressive Verstimmung
- F 06.32 Organische depressive Störung

3.2.2 Symptomatik

Die unipolare Depression wird nach der diagnostischen Leitlinie (ICD-10): F32 wie folgt definiert:

Über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen müssen mindestens zwei Hauptsymptome und zwei Zusatzsymptome vorhanden sein.

Zu den Hauptsymptomen gehören:

- Gedrückte Stimmung: grundlose Gefühle der Verzweiflung und inneren Leere unabhängig von aktuellen Lebensumständen, Gefühl der Gefühllosigkeit, typisch ist auch ein deutlich ausgeprägtes Stimmungstief am Morgen
- Interessenverlust, Freudlosigkeit: an Dingen, die sonst Freude bereiten, wie z. B. Hobby oder soziale Kontakte, aber auch Beruf, Familie und Sexualleben
- Antriebsminderung, erhöhte Ermüdbarkeit: starke innere Erschöpfung und Müdigkeit oder Energielosigkeit lässt jede Aufnahme einer Aktivität erschwert erscheinen

Zu den Zusatzsymptomen gehören:

- Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit: verbunden mit Entscheidungsschwierigkeiten, verlangsamtem Denken und Schwierigkeiten zu lesen
- Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit: Bei schweren Verläufen können diese Themeninhalte auch wahnhaftige Gestalt annehmen
- Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven: Die Zukunft wird als aussichtslos und ohne Möglichkeit auf Besserung erlebt
- Suizidgedanken und Suizidhandlungen
- Schlafstörungen: Ein- und Durchschlafstörungen sowie frühmorgendliches Erwachen ohne wieder in den Schlaf zu finden
- Verminderter Appetit: infolgedessen häufig Gewichtsabnahme, in seltenen Fällen, wie bei der atypischen Depression, auch Gewichtszunahme

3.3 Ätiologie der Depression

Die Depression ist kein uniformes Krankheitsbild, sondern eine Erkrankung, die auf der Symptomebene multiple Bereiche des menschlichen Seins beeinträchtigt, die sowohl die körperlichen Funktionen, das Körpererleben als auch die Psyche betreffen.

Ätiologisch wird dem entsprechend auch eine multifaktorielle Genese der affektiven Störungen angenommen. Ein älteres Modell von „reaktiver“ oder „endogener“ Depression wurde abgelöst von einem moderneren Modell, welches sowohl genetische (Lieb et al. 2002, Schulte-Körne und Allgaier 2008), neurobiologische (Yonkers et al. 2007, Brakemeier et al. 2008, Laux 2017) als auch psychosoziale Faktoren (Beck et al. 1974, Seligmann et al. 1974, Brown 1991, Laux 2017,) berücksichtigt und auch von einem interagierenden Geschehen ausgeht (Bienvenue et al. 2011).

3.3.1 Genetische Faktoren

Eine genetisch bedingte familiäre Häufung von depressiven Erkrankungen ist lange bekannt (Prakash et al. 2000). Verwandte von depressiv Erkrankten haben ein drei- bis fünffach erhöhtes Risiko, ebenfalls an einer Depression zu erkranken (Schulte-Körne und Allgaier 2008). Zwillingsstudien von Sullivan et al. haben im Jahr 2000 Konkordanzraten von 50 % nachgewiesen. Deshalb beschäftigt sich die Forschung zunehmend damit, auf molekulargenetischer Ebene einzelne Gene des Monoaminstoffwechsels zu

identifizieren, die mit dem Auftreten von Depressionen assoziiert sein könnten. Dies sind vor allem Gene von Komponenten, die für Rezeptoren und Transporter des Monoaminstoffwechsels kodieren. Allerdings ist hier die Studienlage kontrovers. Eine Metaanalyse von Rui et al. 2018 konnte für das Noradrenalintransportergen in der Gesamtanalyse von 23 Fall-Kontrollstudien keinen signifikanten Zusammenhang zum Risiko, an einer schweren Depression zu erkranken, herstellen, ausgenommen für die koreanischen Studienteilnehmenden, bei denen eine signifikante Assoziation nachgewiesen werden konnte (Ryu et al. 2004). Ebenso ist die Studienlage für das Serotonintransportergen kontrovers. Zwar weisen Studien von Ogilvie et al. 1996, Maier et al. 2004, Hoefgen et al. 2005 und Lam et al. 2018 einen Zusammenhang nach, allerdings konnte in einer großen Metaanalyse von Risch et al. 2009 kein Zusammenhang zwischen erhöhtem Risiko für Depressionen und der Ausprägung des Serotonintransportergens 5-HTTLPR hergestellt werden. Darüber hinaus sind vermutlich noch weitere Systeme, wie Serotoninrezeptor 5-HT1A, Dopaminrezeptor (DRD4) und die Catechol-O-Methyltransferase (COMT), am Auftreten depressiver Erkrankungen beteiligt (Mandelli et al. 2007). Auf genetischer Ebene wird davon ausgegangen, dass es zusätzlich zu genetisch prädisponierenden Faktoren (also individueller Vulnerabilität) eines traumatischen Erlebnisses oder anhaltender Belastung bedarf, um eine Depression klinisch relevant werden zu lassen (Brakemeier et al. 2008). Expliziter konnte dies eine Studie von Zimmermann et al. 2011 nachweisen, in der erst das Zusammentreffen von einem traumatischen Ereignis mit einer Genvariante des 5 HT Transporter-Gens die Wahrscheinlichkeit einer Depression erhöhte.

Andersherum betrachtet wird die Wahrscheinlichkeit, nach extremen oder anhaltenden Belastungen an einer Depression zu erkranken, deutlich größer, wenn eine genetische Prädisposition vorliegt (Kendler et al. 1995, Caspi et al. 2003, Nemeroff et al. 2004). Beiderseitige Einflussfaktoren spielen daher am ehesten eine Rolle bei der Entstehung der Depression (Bienvenue et al. 2011). Eine neuere Untersuchung von Suppli et al. 2022 konnte diesen Zusammenhang jedoch in einer genomweiten Interaktionsstudie in der dänischen Bevölkerung nicht so eindeutig identifizieren und kam zu inkonsistenten Ergebnissen. Darin konnten keine replizierbaren Treffer für die Interaktion zwischen kritischen Lebensereignissen und behandlungsbedürftiger Depression nachgewiesen werden. Es besteht also noch weiterer Forschungsbedarf.

3.3.2 Neurobiologische Faktoren

Die neuroendokrinen Transmittersysteme sind wiederum durch anhaltende oder auch akute psychosoziale Stressfaktoren stark beeinflussbar. Dies lässt auf neurobiologischer Ebene die Rolle der Stresshormonachse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, kurz: HHN-Achse) bedeutsam werden. Eine Hyperaktivität der HHN-Achse steht im Zusammenhang mit dem Auftreten von Depressionen (Schildkraut 1965, Coppen, 1967, Mello et al. 2007, Laux 2017, Zajkowska et al. 2021). Es konnte sogar mittels bildgebender Diagnostik bei Patient:innen mit affektiven Störungen eine Vergrößerung des linken Hypothalamus um durchschnittlich 5 % nachgewiesen werden (Schindler et al., 2018). Anhaltende äußere Stressoren können eine erhöhte basale Cortisol-Sekretion auslösen (Ising 2011, Krähenmann et al., 2019) und sind anhand erhöhter Cortisolwerte im Plasma, Speichel und Urin nachweisbar (Haskett, 1985). Ebenfalls wurden bei depressiven Patient:innen erhöhte CRH-Spiegel im Plasma festgestellt (Galard et al. 2002, Ising 2011). Durch Aktivierung der Proteinkinase A kommt es in der Folge zur gesteigerten Synthese von Proopiomelanocortin, aus dem Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) abgespalten wird. ACTH stimuliert die Synthese von Glukokortikoiden in der Nebennierenrinde (NNR), die zur Erhöhung der Blutzuckerwerte führen (Laux 2017). Es kommt zu einem verminderten Ansprechen des Glukokortikoidrezeptors auf Cortisol, woraus sich die Kortikosteroidrezeptorhypothese (Holsboer 2000, Ising 2011) als einer der Entstehungsmechanismen von Depressionen abgeleitet hat. Ebenso kann die Einnahme von synthetischen Glucocorticoiden, z. B. im Rahmen der Behandlung einer somatischen Erkrankung, eine depressiogene Wirkung zeigen (Otte et al. 2016).

Unter der Behandlung mit Antidepressiva können sich diese Fehlregulationen normalisieren und die Cortisolspiegel wieder sinken (Holsboer et al. 1996, Binder et al. 2009, Ising 2019).

Weitere klassische Hypothesen zur Entstehung von Depressionen sind die Monoaminmangelhypothese im synaptischen Spalt, insbesondere die Serotonin- (Coppen, 1967) und die Katecholamin-/Noradrenalinmangelhypothese (Schildkraut 1965). Darüber hinaus sind weitere Neurotransmitter wie Dopamin, GABA und Glutamat (Laux 2017) an der Signaltransduktion und Entstehungsmechanismen von affektiven Erkrankungen beteiligt.

3.3.3 Psychosoziale Faktoren und psychologische Modelle

Zu den weiteren Erklärungsmodellen zählen die sozialen Belastungsfaktoren wie mangelnde soziale Unterstützung und Bindung (Belsher et al. 1991, Dagnino et al. 2017). Auch das weibliche Geschlecht (Salk et al. 2017) und die Anzahl negativer Lebensereignisse sind dabei maßgebliche Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Depression erhöhen (Lewinsohn 1999). Ebenso spielen widrige Lebensumstände wie Arbeitslosigkeit, Vereinsamung, Armut, mangelnde Bildung oder eine somatische Grunderkrankung eine wichtige Rolle (Laux 2017). Des Weiteren sind bei den psychischen Erklärungsmodellen insbesondere drei Theorien als ursächliche Entstehungsmechanismen der depressiven Erkrankungen zu erwähnen. Dazu gehört das kognitive Modell der Depression von Beck et al. 1979, nach dem sich durch aversive Erfahrungen in der frühen Kindheit negative, auf das Selbst bezogene dysfunktionale Schemata entwickeln, die im späteren Leben durch bestimmte Ereignisse wieder reaktiviert werden können (Diathese-Stress-Modell). Es kommt zur kognitiven Triade, nach der sich eine negative Grundeinstellung zu sich selbst, der Umwelt und der Zukunft entwickelt und die Wahrnehmung der Realität verzerrt.

Demgegenüber steht das Modell der erlernten Hilflosigkeit nach Seligmann (1974) durch wiederholte Erfahrungen von Kontrollverlusterlebnissen. Die wiederholte Erfahrung, negativen Umgebungsbedingungen hilflos ausgeliefert zu sein, führt zu der generalisierten Annahme, jeder weiteren negativen Situation oder Erfahrung ebenso willkürlich und hilflos ausgeliefert zu sein, ohne dies erneut zu überprüfen oder Hoffnung in die eigenen Bewältigungsmechanismen zu setzen. Dies führt zu Apathie und Passivität und somit zu einem Verharren in negativen Umgebungsbedingungen, obwohl sich Möglichkeiten der Überwindung anböten. Diese Theorie beruht auf tierexperimentellen Beobachtungen an Hunden.

Die dritte Theorie, die Verstärker-Verlust-Theorie nach Lewinsohn (1974), beruht auf der Lerntheorie der operanten Konditionierung. Eine zu geringe Rate, Verfügbarkeit oder Qualität an positiven Verstärkern für positives Verhalten wirkt löschend auf dieses Verhalten und löst somit eine Reihe von depressiven Verhaltensweisen aus. Erschwerend kann ein zuwendendes Verhalten der Umwelt auf depressive Symptome das depressive Verhalten noch verstärken (sekundärer Krankheitsgewinn).

3.4 Mortalität und Suizidalität der Depression

Die Depression geht gegenüber der gesunden Allgemeinbevölkerung mit einer deutlich erhöhten Mortalität einher, zwischen 1991 und 2011 bei Männern mit einer Hazard Ratio (HR) von 1,52 bei 95%-Konfidenzintervall [CI 1,02-2,13] und bei Frauen im gleichen Zeitraum mit einer HR von 1,51 [CI 1,11-2,05] (Gilman et al. 2017). Laut des Statistischen Bundesamtes suizidierten sich im Jahr 2021 in Deutschland 9215 Menschen, über 75% davon waren Männer und die größte Anzahl lag in der Altersgruppe zwischen 50 bis 55 Jahren. Nach selber Quelle starben im Jahr 2021 deutschlandweit 901 Menschen infolge einer schweren Depression. Pro Jahr gibt es darüber hinaus mehr als 100.000 Suizidversuche (Fiedler 2007). Psychische Erkrankungen sind dabei die häufigste Ursache (ca. 90 %), insbesondere die depressiven Erkrankungen. Unter den stationär behandelten und depressiv erkrankten Patient:innen sterben etwa 3–4 % durch Selbsttötung (Wolfersdorf et al. 2011). Laut WHO nahmen sich im Jahr 2015 weltweit etwa 800.000 Menschen das Leben.

3.5 Therapie der Depression

Die Therapie der Depression sollte dem beschriebenen multifaktoriellen Entstehungsmechanismus individuell angepasst werden. Die Schwerpunkte der Depressionsbehandlung liegen in psychotherapeutischen Interventionen und medikamentösen Behandlungen. Laut vielfacher Studien liefert eine Kombination der beiden Strategien die besten Resultate in der Behandlung der mittelgradigen und schweren Depression. (Costa et al. 2006, Schramm et al. 2007, Meeuwissen et al. 2008) (S3-Leitlinien Unipolare Depression 2017).

Die S3-Leitlinien zur Unipolaren Depression besagen, dass Psychotherapie als alleinige Behandlungsstrategie bei leichten depressiven Störungen empfohlen werden sollte, da in diesem Fall eine antidepressive Medikation einer Placebobehandlung kaum überlegen ist. Bei mittelgradigen Depressionen kann den Patient:innen bei kurzfristig gleicher Wirksamkeit und langfristiger Überlegenheit von Psychotherapie sowohl Psychotherapie als auch Psychopharmakotherapie angeboten werden. Auch die persönliche Patient:innenpräferenz sollte berücksichtigt werden.

Bei schweren depressiven Episoden soll Patient:innen eine antidepressive medikamentöse Therapie angeboten werden, eine Kombinationstherapie aus Antidepressivum und Psychotherapie ist den Einzelstrategien überlegen.

Vor dem Beginn einer Behandlung mit Antidepressiva sollten, entsprechend der S3-Leitlinien Unipolare Depression von 2017, bestimmte Grundsätze beachtet werden:

Es bedarf einer klaren Indikation für eine antidepressive medikamentöse Therapie. Insbesondere bei mittelgradigen und schweren Depressionen ist diese gegeben. Dabei sollten sowohl psychiatrische als auch somatische differentialdiagnostische Erwägungen in Betracht gezogen werden. In diesem Rahmen ist zu prüfen, ob neben der Behandlung mit Antidepressiva auch gleichwertige bzw. gleich wirksame Behandlungsansätze zu erwägen sind, wie zum Beispiel Psychotherapie.

Es sollten Kontraindikationen für Antidepressiva wie Gravidität oder auch vorbestehende somatische Erkrankungen, etwa Epilepsie, Glaukom oder Prostatahyperplasie, beachtet werden. Schließlich sollte im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung gemeinsam mit Patient:innen eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob eine rein medikamentöse Behandlung, ein stationärer oder ambulanter Behandlungsrahmen zu erwägen ist.

Darüber hinaus ist es ratsam, die Auswahl des Antidepressivums vorbestehenden Grunderkrankungen sorgsam anzupassen. Hier ist insbesondere das ungünstige metabolische Risikoprofil einiger Antidepressiva zu beachten, aber auch körperliche Vorerkrankungen sowie Wechselwirkungen mit Vormedikationen sind zu bedenken.

Unter den Antidepressiva stehen unterschiedliche Substanzklassen zur Auswahl, darunter selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI), Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva, selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI), selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSNRI), Alpha2-Rezeptor-Antagonisten, selektive Noradrenalin-/Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNDRI), Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) und Melatonin-Rezeptor Antagonisten.

Eine große Metaanalyse von Cipriani et al. aus dem Jahr 2021 hat unter Einschluss von 522 Studien die einzelnen Antidepressiva bezüglich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht und kam zu dem Ergebnis, dass zwar alle Antidepressiva wirksamer als Placebo sind, die Substanzen Agomelatin, Amitriptylin, Escitalopram, Mirtazapin, Paroxetin, Venlafaxin und Vortioxetin jedoch wirksamer als andere Antidepressiva sind, wohingegen sich Fluoxetin, Fluvoxamin, Reboxetin und Trazodon

als die am wenigsten wirksamsten Substanzen herausstellten. Bezüglich der Verträglichkeit stellten sich Agomelatin, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Sertralin und Vortioxetin als überlegen heraus, während Amitriptylin, Clomipramin, Duloxetin, Fluvoxamin, Reboxetin, Trazodon und Venlafaxin höhere Abbruchquoten aufwiesen.

Abgesehen von den Empfehlungen laut Studienlage, spielt jedoch auch der individuelle Behandlungswunsch eine große Rolle, ob rein medikamentöses, psychotherapeutisches oder kombiniertes Vorgehen vom Patient:innen gewünscht wird.

Neben den psychotherapeutischen und psychopharmakologischen Therapieformen gibt es noch weitere Verfahren, wie zum Beispiel die Elektrokrampftherapie, die bei schwerer therapieresistenter oder wahnhafter Depression zum Einsatz kommen kann und sehr gute Behandlungserfolge zeigt (Frey et al. 2001, Kaliora et al. 2018).

Grundsätzlich sollte sich die Behandlung einer Episode einer depressiven Erkrankung in drei Phasen gliedern. Zunächst hat die Akuttherapie mit dem Ziel des Erreichens einer möglichst raschen vollständigen Remission eine besondere Bedeutung (Szádóczy et al. 2004), da das Vorhandensein von Residualsymptomen bei Ersterkrankung schon die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs erhöht (Pintor et al. 2004). Daran schließt sich die Erhaltungstherapie an, um die möglichst erreichte Vollremission lange zu erhalten, und in der dritten Phase folgt die Langzeit- und Rezidivprophylaxe, um auch langfristig eine Symptombefreiheit zu erzielen, da mit der Anzahl vorheriger depressiver Episoden auch die Wahrscheinlichkeit einer erneuten depressiven Episode steigt (Kessing 2015, Kessing et al. 1998).

Aufgrund des hohen Rezidiv- und Chronifizierungsrisikos ist hier noch die enorme Wichtigkeit der Aufklärung und Vermittlung eines Krankheitsmodells mit Verlaufsformen, Risiken und Behandlungsmöglichkeiten zu erwähnen.

3.6 Verlauf depressiver Episoden

Typische Parameter, die die Beurteilung des Verlaufs einer depressiven Erkrankung zulassen, sind das Ersterkrankungsalter, Häufigkeit und Dauer der einzelnen Episoden sowie die Dauer des beschwerdefreien Intervalls.

Die meisten depressiven Episoden verlaufen in Phasen bzw. rezidivierend. Die Krankheitsepisoden sind also zeitlich begrenzt und können auch ohne Behandlung

abklingen (Ustün et al. 2002) und auftreten. Ohne jegliche Therapie dauert eine unipolare depressive Episode durchschnittlich 6 bis 8 Monate (Berger M, Psychische Erkrankungen Klinik und Therapie, München, 2018) und die Erkrankungsdauer einer behandelten unipolaren depressiven Episode verkürzt sich auf durchschnittlich drei bis vier Monate.

Im Gegensatz zur Annahme, dass eine überstandene depressive Episode auch immer in ein symptomfreies Intervall mündet, konnte in Studien nachgewiesen werden, dass Patient:innen mit einer unipolaren Depression trotz Behandlung nur eine Remissionsrate von 50 % innerhalb von 6 Monaten aufwiesen und nach einem Beobachtungszeitraum von insgesamt 2 Jahren immer noch 21 % der Patient:innen unter fortgesetzter Behandlung nicht symptomfrei waren. Nach 5 Jahren wiesen noch 12 % und nach 10 Jahren noch 7 % der Patient:innen depressive Symptome auf (Keller et al. 1992, Müller et al. 1996).

Darüber hinaus zeigte sich, dass es enorm wichtig für die anhaltende Symptomfreiheit nach einer Remission ist, dass zuvor sehr rasch, das heißt innerhalb von 6 Wochen, eine Remission der Depression erreicht wird, da dies in einer Studie von Szádóczy et al. 2004 als wichtigster Prädiktor für die Langzeitprognose identifiziert wurde.

Neben den voll ausgeprägten depressiven Syndromen gibt es allerdings auch Verläufe von leichten depressiven Symptomen, die über Jahre anhalten und ab einem Fortbestehen der Symptome von mehr als zwei Jahren als Dysthymie bezeichnet werden.

Aus einer grundsätzlich dysthymen Stimmungslage kann sich zusätzlich jedoch auch eine schwere depressive Episode entwickeln.

3.7 Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom ist ein Krankheitsbild, das sich aus einer Lebensweise ergibt, die sich durch kalorienreiche Ernährung und einem Mangel an körperlicher Bewegung auszeichnet. Es ist definiert als ein Zusammentreffen von mehreren metabolischen und kardiovaskulären Risikofaktoren (Hanefeld et al. 2007, Bovolini et al. 2021). Eine Prävalenzstudie auf Grundlage der Daten der AOK Niedersachsen gab im Jahr 2019 in Deutschland eine Prävalenz von 25,7 % mit steigender Diagnosehäufigkeit zwischen 2009 und 2019 an (Schütte et al. 2023).

Einen entsprechenden ICD-10 Code gibt es nicht, was die Klassifikation deutlich erschwert. Die zurzeit am häufigsten verwendete Definition ist die nach den Kriterien der NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program) (Grundy et al. 2004). Demnach liegt ein metabolisches Syndrom vor, wenn mindestens drei der folgenden fünf Kriterien erfüllt sind:

- Abdominelle Fettverteilung, gemessen am Bauchumfang von über 102 cm bei Männern oder über 88 cm bei Frauen
- Serumtriglyceride von über 150 mg/dl
- HDL-Cholesterin von unter 40 mg/dl bei Männern bzw. unter 50 mg/dl bei Frauen
- Arterieller Hypertonus, das heißt ein Blutdruck größer als 130/85 mmHg
- Nüchternblutzucker von über 110mg/dl oder Vorliegen von Diabetes mellitus Typ 2

Ein Erklärungsansatz für die Entstehung einer metabolischen Fehlregulation ist, dass es durch einen Mangel an Bewegung und anhaltender kalorienreicher und insbesondere kohlenhydratreicher Fehlernährung zu einem Überangebot von Glucose im Serum kommt. Eine vorübergehende Mehrproduktion von Insulin im Pankreas kann das Überangebot von Glucose zunächst noch ausgleichen, auf Dauer entsteht jedoch am peripheren Gewebe eine Resistenz gegenüber Insulin, sodass es zunehmend zu einer hyperglykämischen Stoffwechsellage kommt, die dann einem Diabetes mellitus Typ 2 entspricht. Infolge der andauernden Insulinmehrproduktion kann es zu einer Dedifferenzierung der β -Zellen des Pankreas kommen und ein Diabetes Typ 2 insulinpflichtig werden (Talchai et al. 2012, Wycham et al. 2020). Ein erhöhter Fructosekonsum der Gesellschaft, wie es seit der Einführung des Maissirup in den 60er-Jahren der Fall ist, führt zu Entzündungen in den verstoffwechselnden subkutanen Adipozyten. Als Gegenregulation kommt es zu einem intrazellulären Cortisolanstieg, welcher zu einer Freisetzung von Fettsäuren aus dem subkutanen Adipozyten führt, die Substrat für die viszerale Fettspeicherung darstellen. Ein ähnlicher fructoseinduzierter Mechanismus führt auch zu einer hepatischen intrazellulären Cortisolausschüttung und erhöhter Fettspeicherung in der Leber (DiNicolantonio 2018).

Das viszerale Fettgewebe wird durch den Taillenumfang bestimmt und kann einerseits durch eine Kombination aus kalorienreicher Ernährung und Bewegungsmangel entstehen, also einem Nettoenergieungleichgewicht, andererseits gibt es aber auch belegte Zusammenhänge zu Hyperkortisolismus und den viszeralen Fettdepots. Als somatische Erkrankung ist hier das Cushing-Syndrom anzuführen. Es gibt exogen

bedingte Cushing-Syndrome, z. B. durch Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden, und endogen bedingte, durch Adenome am Hypophysenvorderlappen (M. Cushing, zentral bedingtes Cushing-Syndrom) oder Adenome an der Nebennierenrinde, seltener durch ektope ACTH-produzierende Tumore ausgelöste Cushing-Syndrome [Online im Internet.] URL:

https://viamedici.thieme.de/lernmodul/5898970/subject/innere+medizin/endokrines+system+und+stoffwechsel/nebenniere/nebennierenrinde/hyperkortisolismus+cuscush-syndrom#section_k3j_kkw_tgb_20190213091107468, [Stand 14.11.23, 09:20]. Aber auch psychogen erzeugte Formen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achsen-Dysregulation, kurz: HHN-Achsen-Dysregulation, beispielsweise bei einer Depression oder anhaltenden äußeren Stressoren, können den Effekt eines Hyperkortisolismus (Haskett 1985, Galard et al. 2002, Sher et al. 2013) und damit einhergehender viszeraler Adipositas bedingen.

Das Hormon Cortisol ist maßgeblich an der Regulation des Fett-, Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsels beteiligt. Am viszeralen Fettgewebe gibt es eine hohe Konzentration von Glukocortikoidrezeptoren (Rebuffé-Scrive et al. 1990, Rodriguez-Cuenca et al. 2005), sodass der liponeogenetische Effekt von Cortisol dort stärker wirken kann als am subkutanen Fettgewebe. Dadurch lässt sich die verstärkte Bildung von viszeralen Fettdepots erklären.

Das viszerale Fettgewebe kann zur Verschlechterung einer Insulinresistenz beitragen (Wang et al. 2019). Es konnte sogar durch mehrere Studien belegt werden, dass die Menge des viszeralen Fettgewebes mit dem Schweregrad der Insulinresistenz korreliert (Park et al. 1991, Lemieux 2001, Wang et al. 2019). Diesen Zusammenhang unterstrichen Tierversuche, die nach chirurgischer Entfernung von viszeralem Fettgewebe eine Minderung der Insulinresistenz nachwiesen (Barzilai et al. 1999, Gabriely et al. 2002). Allerdings scheint es auch zur Menge des subkutanen Fettgewebes einen Zusammenhang zu geben. In einer Studie von Goodpaster et al. 1997 wurde hier eine ebenso starke Assoziation mit Insulinresistenz aufgezeigt. Darüber hinaus ergaben sich in der neueren Maastricht Studie von 2023 geschlechtsspezifische Unterschiede in der Körperzusammensetzung bei Menschen mit Prädiabetes oder DM Typ 2 im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Bei Frauen scheint mehr das subkutane Fettgewebe sowie der Hüftumfang im Zusammenhang mit DM Typ 2 zu stehen, während bei Männern eher das viszerale Fettgewebe im Zusammenhang mit einem DM Typ 2 zu stehen scheint (de Ritter et al. 2023). Als endokrin aktives Gewebe sezerniert das

viszerale Fettgewebe vermehrt Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) (Alessi et al. 1997) und Interleukin-6 (IL-6) (Fried et al. 1998, Jensen 2008, Vlasova et al. 2010), welche beide mit verminderter Insulinsensitivität assoziiert sind. Da das viszerale Fettgewebe die Zytokine direkt in das Pfortadersystem drainiert, haben diese einen direkten Einfluss auf die hepatische Insulinresistenz (Frayn 2000, Jensen 2008) (Blüher et al. 2003, Deutsche medizinische Wochenschrift, Georg Thieme Verlag 2003).

Das viszerale Fettgewebe reagiert nicht mehr auf die inhibierende Wirkung des Insulins und führt insbesondere in nahrungsfreien Zeiten zur vermehrten Freisetzung von freien Fettsäuren in den portal-venösen Kreislauf (Arner 1995, Bergman et al. 2001, Kabir et al. 2005). Dort werden sie verestert und bilden Triglyceride, die in VLDL verpackt in den Blutkreislauf sezerniert werden (Kassner et al. 2020). Die freien Fettsäuren vermindern einerseits durch eine verstärkte β -Oxidation von Fettsäuren die Verwertung von vorhandener Glucose, andererseits stören sie die Wirkung des Insulins am peripheren Muskel und tragen damit zu erhöhten Blutzuckerwerten durch Glukoneogenese in der Leber bei (Björntorp 1991).

Zusätzlich hat das viszerale Fettgewebe selbst ebenfalls Auswirkungen auf die erhöhten Blutfettwerte im Rahmen eines metabolischen Syndroms, da dies eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber lipolytisch wirksamen Hormonen wie Katecholaminen, Wachstumshormonen und Testosteron aufweist (Löffler 1997).

Die häufig beim metabolischen Syndrom vorkommende Abnahme des HDL-Cholesterins ist vermutlich indirekt über eine Störung des Fettstoffwechsels bedingt und erklärt sich durch eine im Rahmen der Hypertriglyceridämie veränderte Zusammensetzung der Lipoproteine, die eine erhöhte HDL-Clearance zur Folge haben (Ulrich et al. 2020).

Eine weitere Folge von Adipositas bzw. Übergewicht kann die Beteiligung an der Entstehung eines arteriellen Hypertonus sein. Schon eine Gewichtszunahme von 10 kg erhöht den Blutdruck um 3 mmHg systolisch und 2,3 mmHg diastolisch, wie schon die Auswertungen der Intersalt-Studie (Dyer et al. 1989) belegten. Neuere Studien belegen einen noch deutlicheren Zusammenhang eines erhöhten Blutdrucks zum Taillenumfang respektive viszeralem Fettgewebe, als zum BMI (Nguyen et al. 2019). Die vom viszeralen Fettgewebe als endokrin aktives Gewebe sezernierten Adipokine (MCP-1, TNF- α , IL-6 und IL-17a) spielen hier sicherlich eine entscheidende Rolle, da sie die renale Natriumretention und den Widerstand in den Gefäßen erhöhen (DiNicolantonio et al. 2018, Li et al. 2019, Lu et al. 2018).

Der Blutdruck wird einerseits vom Strömungswiderstand in den Gefäßen und von der Menge des ausgeworfenen Bluts aus dem Herzen bestimmt, andererseits aber auch durch verschiedene hormonelle Signale reguliert. Eine vorbestehende Adipositas mit erhöhten Insulinspiegeln führt zum Beispiel zu einer verminderten Wirksamkeit von atrialem natriuretischem Peptid (ANP). Das ANP wird üblicherweise bei Gesunden aus dem Vorhof ausgeschüttet, sobald es durch zu hohe Blutvolumina zu einer Vorhofdehnung kommt, es wirkt blutdrucksenkend über eine Hemmung des Durstgefühls und verstärkte Natriurese und Wasserausscheidung sowie Relaxation der glatten Muskulatur von Arteriolen (Deutzmann et al. 2016). Bei insulinresistenten Patient:innen werden verstärkt ANP abbauende Rezeptoren im subkutanen Fettgewebe produziert, sodass ANP an diese bindet und seine blutdrucksenkende Wirkung nicht mehr entfalten kann (Pivovarova et al. 2012). Zusätzlich zeigt sich bei Hyperinsulinämie eine vermehrte Natriumreabsorption (De Fronzo et al. 1975, Yanai et al. 2008, Soleimani 2015) und eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems (Ebstein et al. 1996), sodass auch mittels dieses Mechanismus eine Erhöhung des Blutdrucks erklärt werden kann.

Über das vegetative Nervensystem wird der Blutdruck ebenfalls mitreguliert. Eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems, zum Beispiel durch akute oder dauerhafte Anspannung wie bei Depressionen, führt zu einer Erhöhung des Blutdrucks (Ushakov et al. 2016)

Ebenso kommt es durch die Aktivierung des vegetativen Nervensystems zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Beta-adrenerge sympathische Fasern innervieren zahlreich juxtaglomeruläre Fasern, deren Aktivierung zur Reninausschüttung und damit zur Aktivierung der RAAS-Kaskade führen. In der Folge kommt es zu einer Vasokonstriktion in peripheren Gefäßen, über die Niere zu einer Flüssigkeitsretention, damit zu erhöhten Blutvolumina und schließlich zu erhöhtem Blutdruck (Veelken et al. 2018).

3.8 Schnittstelle Depression und metabolisches Syndrom: Herleitung der Fragestellung dieser Dissertation

Einer der wichtigsten Schnittstellen zwischen depressiven Erkrankungen und dem metabolischen Syndrom ist sicherlich die viszerale Adipositas. Einerseits kann es durch die typischen Symptome einer Depression wie Antriebsmangel, Bewegungsmangel, Motivationsverlust, Initiativlosigkeit und Interessenverlust mit einhergehender

Fehlernährung zu einer Gewichtszunahme kommen, andererseits kann es aber auch durch eine vielfach nachgewiesene Überaktivierung der HHN-Achse (Zajkowska et al. 2021, Mello et al. 2007) im Rahmen einer Depression zu einem Hypercortisolismus (Zajkowska et al. 2021, Ising et al. 2005) kommen, der wie oben beschrieben zu einer Zunahme der viszeralen Fettdepots mit all ihren Folgen führen kann.

Ein besonderes Interesse gilt aber auch der medikamentösen Behandlung der depressiven Erkrankungen mit Antidepressiva, denen immer wieder ein maßgeblicher Anteil an der Gewichtszunahme zugeschrieben wird und damit auch, ursächlich zur Entstehung eines metabolischen Syndroms beizutragen. In Tabelle 1 sind die einzelnen Substanzen mit Hinweisen zum Gewichtszunahmepotenzial dargestellt.

Tabelle 1: Antidepressiva und deren Auswirkungen auf das Gewicht

Gewichtsauswirkungen	Antidepressivum	Literatur
Ausgeprägte Zunahme	Amitriptylin	NVL Depression, Anhang 4
	Doxepin	NVL Depression, Anhang 4
	Mirtazapin	Gafoor et al. 2018, Serretti et al. 2010,
Zunahme	Trimipramin	NVL Depression, Anhang 4
	Citalopram	Gafoor et al. 2018, Serretti et al. 2010
	Paroxetin	Serretti et al. 2010
Neutral	Agomelatin	Laux et al. 2017, Kang et al. 2015
	Duloxetin	NVL Depression, Anhang 4
	Escitalopram	Serretti et al. 2010
	Fluoxetin	Uguz et al. 2015, Serretti et al. 2010
	Sertralin	Serretti et al. 2010, Baumeister et al 2014, Roopan et al. 2016
Eher Abnahme	Trazodon	Benkert und Hippus 2013
	Venlafaxin	Rowbotham et al. 2014
	Bupropion	Serretti et al. 2010, Roopan et al. 2016
	Milnacipran	Abrahamian 2009, 2012

Zu erkennen ist hier zwar eine Reihe von Substanzen, die ein erhebliches Potenzial zur Gewichtszunahme aufweisen, allerdings gibt es ebenso viele sehr wirksame und bewährte Substanzen, die gewichtsneutral sind oder sogar eher noch zu einer Gewichtsabnahme führen.

Insbesondere die Gruppe der nichtselektiven Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI) wie Amitriptylin, Doxepin und Trimipramin sind mit einer ausgeprägten

Gewichtszunahme assoziiert, ebenso wie das noradrenerg und spezifisch serotonerg wirksame Antidepressivum (NaSSA) Mirtazapin.

Die meisten selektiven Serotoninrückaufnahme-Inhibitoren, bis auf Citalopram und Paroxetin, sind gewichtsneutral, ebenso wie die Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSNRI) Venlafaxin und Duloxetin, also auch der Melatoninrezeptagonist Agomelatin.

Mit einer Gewichtsabnahme assoziiert sind der SSNRI Milnacipran und der selektive Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor (SNDRI) Bupropion.

Die in dieser Arbeit zu prüfende Hypothese ist, dass die Depression einen von der Antidepressiva-Einnahme unabhängigen Faktor für die Entwicklung einer Gewichtszunahme und eines metabolischen Syndroms darstellt.

4 Material und Methoden

4.1 Rahmen der Studie

Die vorliegende Studie wurde in Kooperation zwischen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Eppendorf, dem Institut für Medizinische Psychologie am UKE, vertreten durch Dr. Lucia Dettenborn-Betz, Prof. Dr. Clemens Kirschbaum aus der Abteilung für Biopsychologie der TU Dresden und Dr. Hans-Peter Unger, Chefarzt der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie des Asklepios Klinikum Harburg geplant und durchgeführt. Die Gesamtstudie untersucht Zusammenhänge zwischen Depression, metabolischem Syndrom und Stresshormonen.

Es soll geklärt werden, ob

- die Einnahme von Antidepressiva bei Menschen mit mittelgradig bis schweren Depressionen (Hamilton Rating Scale for depression (HAMD) >18) im Vergleich zu mittelgradig bis schwer depressiven Menschen ohne Einnahme von Antidepressiva einen Einfluss auf die Faktoren des metabolischen Syndroms hat,
- mittelgradig bis schwer depressive Patient:innen mit und ohne Einnahme von Antidepressiva ungünstigere Werte in den Variablen des metabolischen Syndroms aufweisen als eine gesunde Kontrollgruppe.

Studienleitende waren:

- a) PD Dr. Christian Otte, Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Oberarzt, UKE, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
- b) Arbeitsgemeinschaft Depression am UKE

Ein positives Ethikvotum der Ärztekammer Hamburg lag vor.

4.2 Teilnehmende

Wir rekrutierten im Zeitraum von Januar 2011 bis Januar 2012 für eine Studie mit querschnittlichem Design 44 mittelgradig bis schwer depressive Patient:innen mit und ohne Einnahme eines Antidepressivums an der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf,

Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, und in der Asklepios Klinik Harburg, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, sowie 41 gesunde Kontrollproband:innen durch öffentliche Post, die im Alter, Bildungsgrad und Geschlecht mit der Patient:innengruppe äquivalent waren. Als Marker des metabolischen Syndroms wurden Blutdruck, Taillenumfang, Triglyceride, Nüchtern-Glucose und HDL bestimmt, darüber hinaus der Body-Mass Index (BMI), Gesamtcholesterin und LDL als zusätzliche Faktoren.

Die teilnehmenden Patient:innen waren entweder in stationärer oder teilstationärer psychiatrischer Behandlung. Bei einem Einschlussgesprächstermin wurde den Patient:innen bzw. gesunden Proband:innen die geplante Versuchsdurchführung erläutert. Die Einschlussgespräche wurden durch drei erfahrene Psychiater:innen (Christoph Muhtz, Kim Hinkelmann und Tanja v. Lossow) durchgeführt. Wenn Patient:innen in die Versuchsteilnahme mündlich und schriftlich einwilligten, erfolgte eine ausführliche psychiatrische und medizinische Anamneseerhebung. Die depressiven Erkrankungen wurden nach aktuell gültigen DSM-IV Kriterien mithilfe des Mini-International-Neuropsychiatric Interview (MINI) beurteilt. Um die Schwere der depressiven Episode zu beurteilen, wurden standardisierte Testverfahren zur Selbst- und Fremdbeurteilung eingesetzt. Als Fremdbeurteilungsskalen wurden die 17-Item Hamilton Depression Scale (HAMD-17) und die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS, Montgomery und Asberg 1979) eingesetzt, und zudem wurde ein Selbstbeurteilungsfragebogen Beck-Depressions-Inventar (BDI-II) durchgeführt. Es sollte mindestens eine mittelgradig bis schwere depressive Episode oder ein mittelgradige bis schwere depressive Episode einer rezidivierenden depressiven Störung vorliegen.

Die Patient:innen sollten entweder medikamentös unbehandelt oder ohne Besserungstendenz mindestens eine Woche stabil auf ein Antidepressivum eingestellt sein. Ausschlusskriterien waren akute Suizidalität, aktuelle psychotische Symptomatik, aktuelle organische psychische Störung, Substanzabhängigkeit während der letzten 6 Monate, steroidpflichtige Erkrankung, Erkrankungen im Zusammenhang mit einer Nebennierendysfunktion, Demenz, bipolare Störung, Schwangerschaft und Pflege.

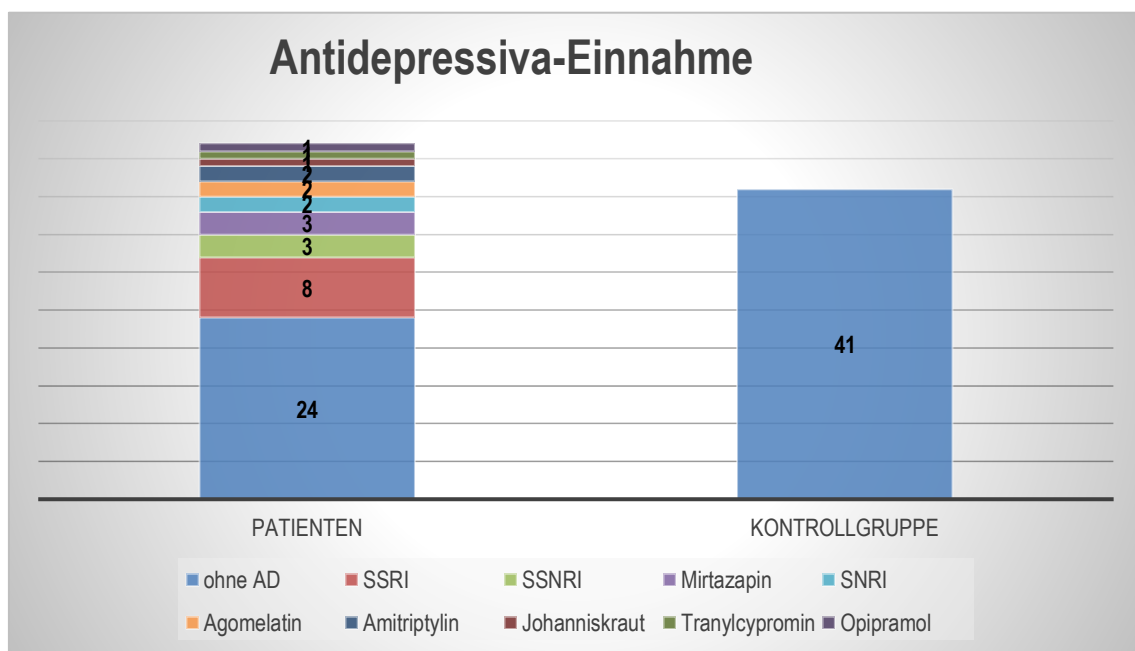
Die Teilnehmenden wurden durch eine körperliche Untersuchung, ein Blutbild und ein klinisches Interview untersucht. Im klinischen Interview wurde die aktuelle Diagnose, weitere psychiatrische und somatische Diagnosen, Anzahl früherer depressiver Episoden

und die Länge der aktuellen depressiven Episode erhoben. Darüber hinaus wurde die aktuelle Einnahme von Medikamenten in Dosierung und Dauer erhoben.

Um 8 Uhr morgens wurde dann nüchtern einmalig Blut abgenommen (Nüchtern-Glucose, Gesamtcholesterin, HDL, LDL und Triglyceride). Zusätzlich wurden Ruhe-Blutdruck, Taillenumfang und Gewicht gemessen sowie der BMI bestimmt. Alle Teilnehmenden wurden gebeten, körperliche Aktivität vor der Testung zu vermeiden. Alle Blutproben wurden im Rahmen der routinemäßigen Beurteilung im Zentrallabor des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf analysiert.

24 Patient:innen (15 Frauen, 9 Männer) wurden nicht mit Psychopharmaka behandelt (s. Abb.1). Einer der Patient:innen nahm ein Medikament aus der Gruppe der AT-Blocker ein (s. Abb. 2). 20 Patient:innen (13 Frauen, 7 Männer) wurden mit Antidepressiva behandelt (s. Abb. 1).

Abbildung 1

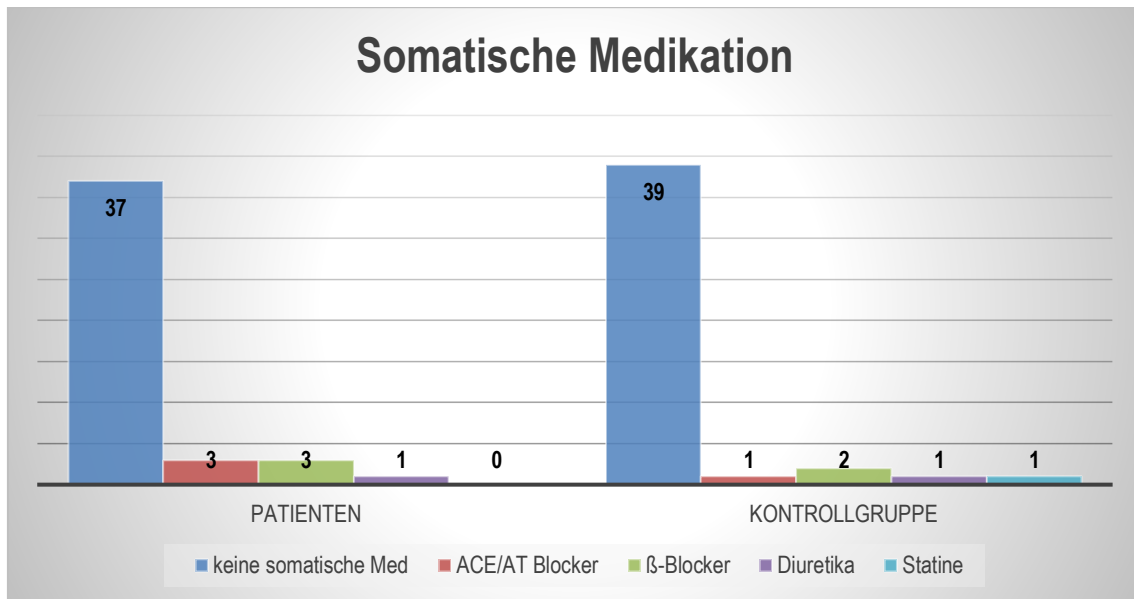


Die mittlere Dauer der Einnahme des Antidepressivums betrug 226 Tage (SD 345). Alle Antidepressiva waren im empfohlenen Dosisbereich. 6 dieser Patient:innen verwendeten Medikamente der Gruppe der α - oder β -Blocker (n = 3), ACE-/AT-Blocker (n = 3) oder Diuretika (n = 1) (s. Abb. 2).

Die gesunden Proband:innen (26 Frauen, 15 Männer) waren frei von aktuellen oder früheren psychischen Erkrankungen.

Die psychisch gesunden Proband:innen hatten keine körperlichen Erkrankungen und nahmen keine Medikamente ein, bis auf 2 Proband:innen, die Medikamente aus der Gruppe der β -Blocker (n = 2), ACE-/AT-Blocker (n = 1), Statine (n = 1) oder Diuretika (n = 1) einnahmen (s. Abb. 2).

Abbildung 2



Die Studie wurde nach der neuesten Fassung der Helsinki-Erklärung durchgeführt und vom zuständigen örtlichen Ethikausschuss (Ethikausschuss der Ärztekammer Hamburg) positiv bewertet.

4.3 Beck-Depressions-Inventar (BDI-II)

Als Selbstbeurteilungstest wurde der Beck-Depressions-Inventar (BDI-II) eingesetzt. Der BDI-II ist ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung der Schwere einer depressiven Symptomatik (BDI-I A. Beck 1961, Revision BDI-II 1996 orientiert an den Depressionskriterien nach DSM-IV). Der BDI-II enthält 21 Aussagen mit jeweils 4 Antwortmöglichkeiten, welche den Ausprägungsgrad der jeweiligen Aussage beschreiben. Es sollte die Antwort angekreuzt werden, die am ehesten auf die letzte Woche zutrifft. Eine vorliegende Studie (Kühner et. Al 2007) konnte eine Reliabilität der deutschen Version von ($r \geq 0,75$) nachweisen.

Die Punktwerte entsprechen dem Schweregrad des jeweiligen Symptoms:

- 0 = nicht vorhanden
- 1 = leichte Ausprägung
- 2 = mäßige Ausprägung
- 3 = starke Ausprägung

Aussagen zu folgenden Symptomen wurden abgefragt:

- | | |
|-----------------------|--|
| 1 Traurigkeit | 12. Interessenverlust |
| 2. Pessimismus | 13. Entschlussunfähigkeit |
| 3. Versagensgefühle | 14. Wertlosigkeit |
| 4. Verlust von Freude | 15. Energieverlust |
| 5. Schuldgefühle | 16. Veränderung der Schlafgewohnheiten |
| 6. Bestrafungsgefühle | 17. Reizbarkeit |
| 7. Selbstablehnung | 18. Veränderungen des Appetits |
| 8. Selbstvorwürfe | 19. Konzentrationsstörungen |
| 9. Selbstmordgedanken | 20. Ermüdung oder Erschöpfung |
| 10. Weinen | 21. Verlust an sexuellem Interesse |
| 11. Unruhe | |

Nach dem Lesen der Instruktionen zum Test haben die Proband:innen die Fragen selbstständig schriftlich durch Setzen von Kreuzen beantwortet, was etwa 10 Minuten in Anspruch nahm. Der Fragebogen wurde durch die Addition der angekreuzten Aussagen ausgewertet.

Die Werte der Summation können zwischen 0 und 63 Punkten annehmen.

In der vorliegenden Studie wurde folgende empfohlene Einteilung gewählt:

- < 13 Punkte = keine/minimale Depression
- 14–19 Punkte = milde Depression
- 20–28 Punkte = moderate Depression
- Werte > 29 = schwere Depression

4.4 17-Item Hamilton Depression Scale (17-HAMD)

Als Fremdbeurteilungsverfahren wurde die Schweregradeinteilung der Depressionen anhand der 17-Item Hamilton Depression Scale (HAMD, Hamilton 1960) vorgenommen. Der Test enthält 17 Testaussagen, die typischen depressiven Symptomen entsprechen. Es erfolgt ein klinisches Gespräch, in dem der Untersuchende den Schweregrad der jeweiligen Items aufgrund der Antworten der Patient:innen im Gespräch einschätzt. Dabei sollten die entsprechenden Informationen nicht direkt abgefragt werden.

Folgende Symptome werden abgefragt:

1. Depressive Stimmung
2. Schuldgefühle
3. Suizidalität
4. Einschlafstörungen
5. Durchschlafstörungen
6. Morgendliche Schlafstörung
7. Beeinträchtigung der Arbeit und Aktivität
8. Psychomotorische Verlangsamung
9. Psychomotorische Erregung
10. Psychische Angstsymptome
11. Körperliche Angstsymptome
12. Appetitverlust
13. Allgemeine körperliche Symptome
14. Verlust des sexuellen Interesses
15. Hypochondrie
16. Gewichtsverlust
17. Krankheitseinsicht

Das diagnostische Gespräch mit den Proband:innen zur Fremdbeurteilung nahm etwa 30 Minuten in Anspruch und bezog sich auf das Symptombild in der letzten Woche vor dem Interview. Die Auswertung erfolgte über Summation der Punkte der 17 Testaussagen.

Die S3-Leitlinie „Unipolare Depression“ gibt für die HAMD-17-Skala mit 17 Items folgende Cut-Off-Werte an:

- 0–8 Punkte: keine Depression bzw. klinisch unauffällig/remittiert
- 9–16 Punkte: leichte Depression
- 17–24 Punkte: mittelschwere Depression
- > 25 Punkte: schwere Depression

Die interne Reliabilität (Chronbach's Alpha) dieses Tests beträgt 0,79 (95 % CI 0,77-0,81) und die Interrater-Reliabilität: 0,94 (95 % CI 0,91-0,95) (Trajkovic et al. 2011).

4.5 Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

Zusätzlich wurde die MADRS (erste deutsche Version von Maier u. Philipp 1985) eingesetzt. Es ist ein standardisiertes Verfahren zur Fremdbeurteilung Erwachsener, die an depressiven Symptomen leiden. Der Beurteilende schätzt auf der Grundlage eines diagnostischen Gesprächs den Schweregrad (1–6) von zehn Symptomenkomplexen ein. Die zehn Kriterien entsprechen typischen Symptomen einer Depression.

- | | |
|---------------------------|----------------------------------|
| 1. Sichtbare Traurigkeit | 6. Konzentrationsschwierigkeiten |
| 2. Berichtete Traurigkeit | 7. Untätigkeit |
| 3. Innere Spannung | 8. Gefühllosigkeit |
| 4. Schlaflosigkeit | 9. Pessimistische Gedanken |
| 5. Appetitverlust | 10. Suizidgedanken |

Die Gesamtpunktzahl liegt bei Werten zwischen 0 und 60 Punkten

- 0–6 Punkte: keine Depression
- 7–19 Punkte: leichte Depression
- 20–34 Punkte: mäßige Depression
- > 34 Punkte: schwere Depression

Die interne Konsistenz einer Validierungsstudie, berechnet mit Cronbachs alpha, liegt bei 0,86 (Maier und Philipp 1985).

4.6 Parameter des metabolischen Syndroms

Voraussetzung für die Diagnose eines metabolischen Syndroms ist das Vorliegen von mindestens drei von fünf Kriterien nach NCEP-ATP III:

- Abdominelle Fettverteilung, bestimmt durch einen Bauchumfang von über 102 cm bei Männern oder über 88 cm bei Frauen
- Serumtriglyceride von über 150 mg/dl
- HDL-Cholesterin von unter 40 mg/dl bei Männern bzw. unter 50 mg/dl bei Frauen
- Arterieller Hypertonus, das heißt ein Blutdruck größer als 130/85 mmHg
- Nüchternblutzucker von über 110mg/dl oder Vorliegen von Diabetes mellitus Typ 2

Darüber hinaus wurden weitere Marker als Hinweise für ein cardiovaskuläres Risikoprofil erhoben, wie LDL, Gesamtcholesterin und BMI.

4.7 Statistische Analyse

Unterschiede in den demografischen Merkmalen zwischen Patient:innengruppen und gesunden Proband:innen wurden mit der Varianzanalyse (ANOVAs) für kontinuierliche Variablen und χ^2 -Tests für dichotome Variablen verglichen.

Eine multivariate Varianzanalyse wurde mit allen Kriterien des metabolischen Syndroms als abhängige Variable durchgeführt, um Patient:innen mit schwer depressiver Erkrankung nach Alter und Geschlecht mit der gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen. Zur Berechnung des Effekts der Gruppe (Patient:innen ohne Medikamente, Patient:innen mit Medikamenten, gesunde Proband:innen) und für die Einzelkriterien des metabolischen Syndroms (systolischer und diastolischer Blutdruck, Taillenumfang, HDL, Glucose und Triglyceride) sowie darüber hinaus LDL, BMI und Cholesterin wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt.

Post-hoc-Tests (Bonferroni) wurden verwendet, um Unterschiede zwischen den Gruppen zu vergleichen.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen für den systolischen und diastolischen Blutdruck, Glucose, Taillenumfang und BMI. Jedoch ergaben sich zwischen den Patient:innengruppen mit und ohne Einnahme von Antidepressiva keine

Unterschiede in den Kriterien des metabolischen Syndroms. Daher wurde in einem weiteren Schritt der BMI als zusätzliche unabhängige Variable in die Kovarianzanalyse der Gruppe eingesetzt.

In einem zweiten Schritt wurde für die Variablen, die sich zwischen den Gruppen unterschieden, der BMI als Kovariable in die Kovarianzanalysen der Gruppe (Patient:innen ohne Medikamente, Patient:innen mit Medikamenten, gesunde Proband:innen) \times Blutdruck oder Glucosespiegel einbezogen, um den Einfluss von BMI und Depression auf diese Variablen herauszunehmen.

Ein p -Wert kleiner als 0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

Die Stichprobenumfangsplanung und Wahl der statistischen Methoden wurde gemeinsam mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg durchgeführt.

5 Ergebnisse

Im Folgenden sind die demografischen und psychopathologischen Daten der Teilnehmenden an der Studie tabellarisch veranschaulicht.

Tab. 2: Demografische Variablen und psychopathologische Daten

	Patient:innen ohne AD (N=24)	Patient:innen mit AD (N=20)	Gesunde Proband:innen (N=41)	<i>p</i>
Mittleres Alter, Jahre (SD)	40.0 (11.8)	43.1 (9.9)	41.2 (11.6)	<i>p</i> =ns
Frauen %	62,5	65	63.4	X^2 =ns
Mittlere Schulzeit, Jahre (SD)	11.0 (1.6)	11.1 (1.6)	10.7 (1.9)	<i>p</i> =ns
Raucher (aktuell) %	54.2	25	24.4	X^2 =.03
Dauer aktueller depressiver Episode, Monate (SD)	12.4 (12.1)	11.4(13.1)	-	<i>p</i> =ns
Erste depressive Episode, %	29,2	45	-	X^2 =ns
Mittlere Anzahl vorangegangener depressiver Episoden (SD)	2.2 (2.5)	2.5(5.1)	-	<i>p</i> =ns
Mittlerer BDI (SD)	33.5(10.6)	30.7(8.1)	-	<i>p</i> =ns
Mittlerer HAMD-17(SD)	22.8 (4.5)	21.2(3.9)	-	<i>p</i> =ns
Mittlerer MADRS	29.5(5.8)	30.7(5.9)	-	<i>p</i> =ns

SD=Standardabweichung, N=Anzahl, BDI=Beck Depressions Index, HAMD-17=Hamilton Depressions Index, MADRS=Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, AD=Antidepressive Medikation, ns= nicht statistisch signifikant

Zwischen den drei Gruppen (Patient:innen ohne und mit Antidepressiva-Einnahme und Kontrollgruppe) bestanden bezüglich des Alters keine signifikanten Unterschiede. Ebenso ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen hinsichtlich weiterer demografischer Daten wie Geschlecht und Schulbildung in Jahren nachweisen. Einzig das Merkmal Rauchen, war in der Patient:innengruppe ohne Antidepressiva-Einnahme stärker vertreten und stellte damit einen signifikanten Unterschied dar, daher wurde das Rauchen als Kovariate in alle ANCOVAs aufgenommen.

Auch angesichts der Dauer der aktuellen Episode, der Anzahl vorheriger depressiver Episoden und erste versus rezidivierende depressive Episode ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patient:innengruppen feststellen.

Für sieben Patient:innen aus der Gruppe der Patient:innen ohne Einnahme von Antidepressiva und für neun Patient:innen aus der Gruppe der Patient:innen mit Antidepressiva-Einnahme war es die erste depressive Episode.

Im Hinblick auf die psychopathologischen Daten, gemessen mit den Instrumenten HAMD-17, BDI-II und MADRS ließen sich zwischen den beiden Patient:innengruppen, mit und ohne Antidepressiva-Einnahme, keine signifikanten Unterschiede aufzeigen (s. Tab. 2). Die in den beiden Gruppen gemessenen Punktwerte der Depressionsfragebögen wiesen für den BDI mit Werten von durchschnittlich mehr als 29 Punkten eine schwere Depression nach, für die HAMD mit durchschnittlich mehr als 17 Punkten mindestens eine mittelgradige sowie für die MADRS mit durchschnittlich mehr als 20 Punkten ebenfalls eine mindestens mittelgradige depressive Episode nach.

Tab. 3 Gruppen (Patient:innen mit und ohne Antidepressiva und gesunde Proband:innen) sowie zugehörige Parameter des metabolischen Syndroms)

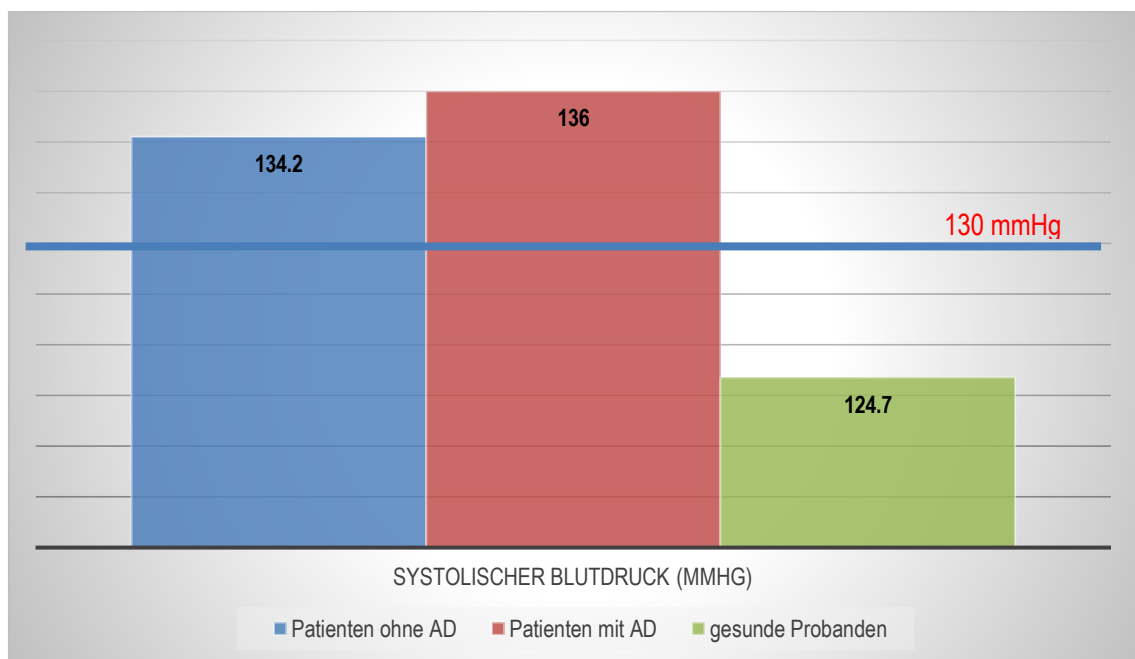
	Pat. ohne AD (N=24)	Pat. mit AD (N=20)	Gesunde Proband:innen (N=41)		Pat. ohne vs. mit AD	Pat. ohne AD vs. gesunde Proband:innen	Pat. mit AD vs. gesunde Proband:innen
	Mittel (SD)	Mittel (SD)	Mittel (SD)	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Syst. RR (mmHg)	134.2 (14.0)	136.0 (16.6)	124.7 (17.1)	.018	1.000	.088	.040
Diast. RR (mmHg)	82.3 (8.7)	83.7 (11.1)	75.9 (10.6)	.009	1.000	.061	.021
BMI (kg/m)	26.8 (8.0)	27.4 (4.8)	23.3 (3.9)	.007	1.000	.045	.019
Glucose (mg/dL)	94.3 (21.6)	96.0 (23.7)	75.6 (15.5)	<.001	1.000	.001	.001
Chol. (mg/dl)	210.3 (36.0)	207.4 (44.6)	197.7 (42.5)	.478	1.000	.771	1.000
LDL (mg/dl)	133.9 (36.0)	130.1 (38.5)	114.0 (37.5)	.105	1.000	.159	.379
HDL (mg/dl)	55.7 (20.1)	60.9 (28.4)	58.0 (16.2)	.727	1.000	1.000	1.000
Taillenumfang	94,7 (18,193)	97,08 (13,211)	86.24 (11.17)	.009	1.000	.071	.018
TG	126,63 (73,11)	119,30 (62,61)	118,75 (76,76)	.910	1.000	1.000	1.000

AD= Antidepressiva, TG= Triglyceride, RR= Blutdruck mit Meßmethode nach Riva Rocci

Es ergab sich hinsichtlich des systolischen Blutdrucks für die Gruppe (Patient:innen ohne AD-Medikamente, Patient:innen mit AD-Medikamenten, gesunde Proband:innen) × Risikofaktor ein signifikanter Effekt der Gruppe ($F_{2,78} = 4.30$; $p = 0.02$).

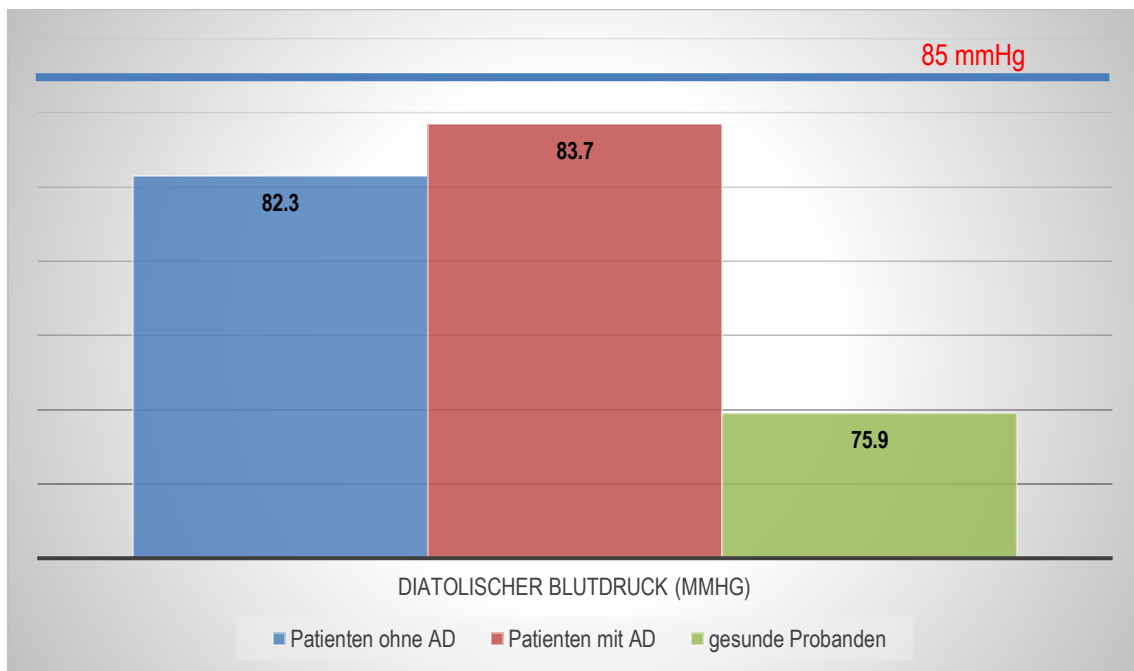
Die Ergebnisse der um den Einfluss des Rauchens kontrollierten univariaten Kovarianzanalyse zeigten signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen im Hinblick auf den systolischen Blutdruck. Dieser lag in den Gruppen der Patient:innen mit und ohne AD-Einnahme oberhalb der Normwerte und in der Gruppe der Patient:innen mit AD-Einnahme signifikant höher im Vergleich zu den gesunden Proband:innen ($p = 0,04$; Cohen's $d = 0,67$, Effektstärke $r = 0,32$), und zumindest zeigten sich auch bei den Patient:innen ohne AD-Einnahme tendenziell höhere systolische Werte im Vergleich zu den gesunden Proband:innen ($p = 0,088$; $d = 0,59$, $r = 0,28$), aber keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patient:innengruppen (s. Abb. 4).

Abb. 4, Systolischer Blutdruck in der Patient:innengruppe mit und ohne antidepressive Medikation und gesunde Proband:innen (Daten aus Tabelle 3)



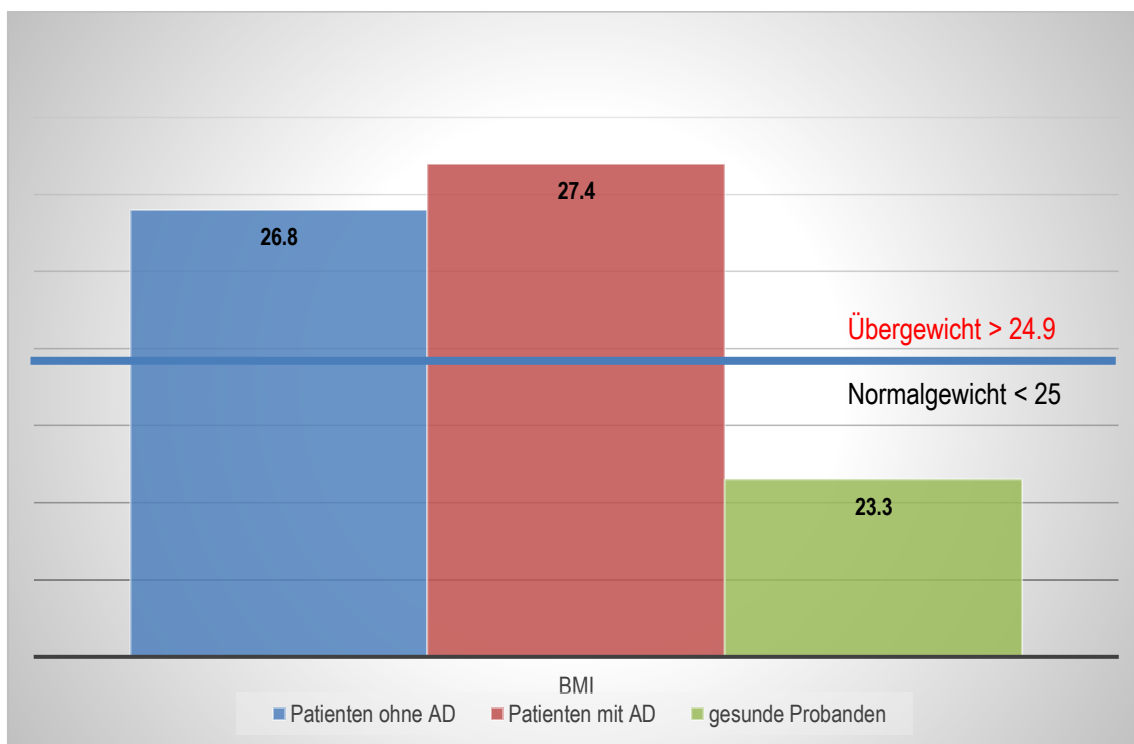
Ähnlich verhielt es sich beim diastolischen Blutdruck. Hier zeigten sich insgesamt zwar bei allen Gruppen Werte innerhalb der Norm, jedoch signifikant höhere diastolische Werte bei den Patient:innen mit AD-Medikamenten im Vergleich zu den gesunden Proband:innen ($p=0.02$, $d = 0,73$, $r = 0,34$) und tendenziell auch höhere diastolische Werte bei den Patient:innen ohne AD-Medikamente im Vergleich zu den gesunden Proband:innen ($p = 0.06$, $d = 0,64$, $r = 0,31$), aber keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patient:innengruppen (s. Abb. 5).

Abb. 5, Diastolischer Blutdruck in der Patient:innengruppe mit und ohne antidepressive Medikation und gesunde Proband:innen (Daten aus Tab. 3)



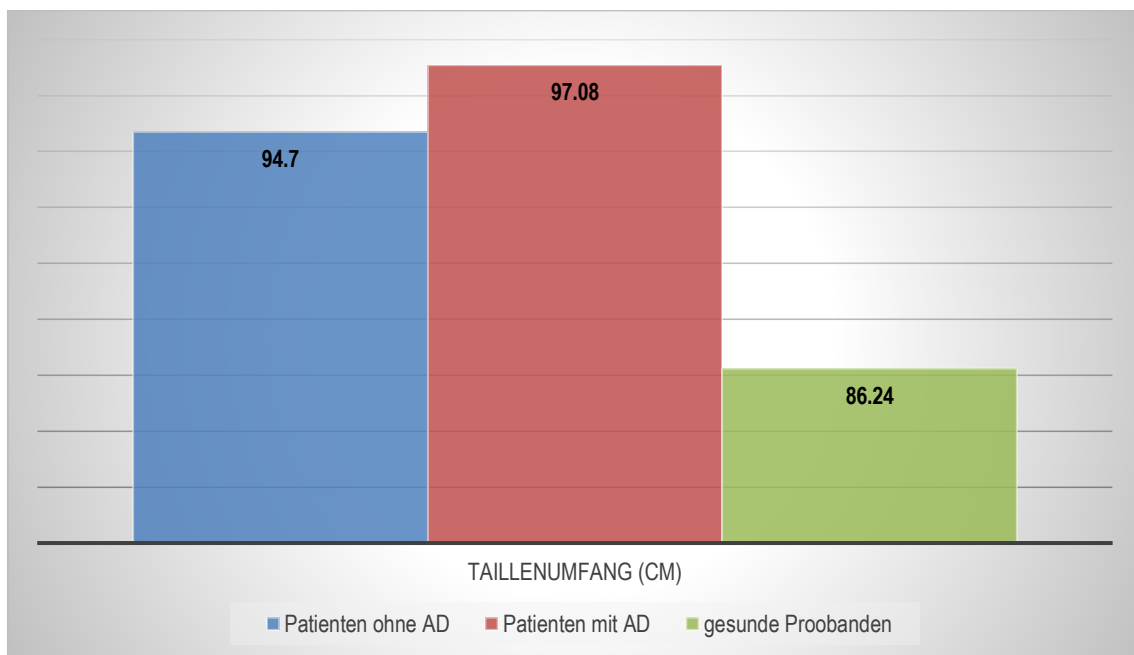
Für den BMI wurde ein signifikanter Effekt der Gruppe ($F_{2,80} = 5.71$; $p < 0.01$) nachgewiesen. Post-hoc-Tests zeigten sowohl bei der Gruppe der Patient:innen mit AD-Einnahme ($p = 0.02$, $d = 0,97$, $r = 0,44$) als auch bei der Gruppe der Patient:innen ohne AD-Einnahme ($p < 0.05$, $d = 0,61$, $r = 0,29$) einen signifikant höheren BMI im Vergleich zu den gesunden Proband:innen, aber keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patient:innengruppen (s. Abb. 6). In der Gruppe der Patient:innen lag der BMI im Mittel oberhalb des Normalgewichts (Normalgewicht BMI 18,5 bis 24.9), in der Gruppe der gesunden Proband:innen innerhalb des Normalgewichts (s. Abb. 6).

Abb. 6, BMI in der Patient:innengruppe mit und ohne Antidepressivum und gesunde Probande:innen (Daten aus Tab. 3)



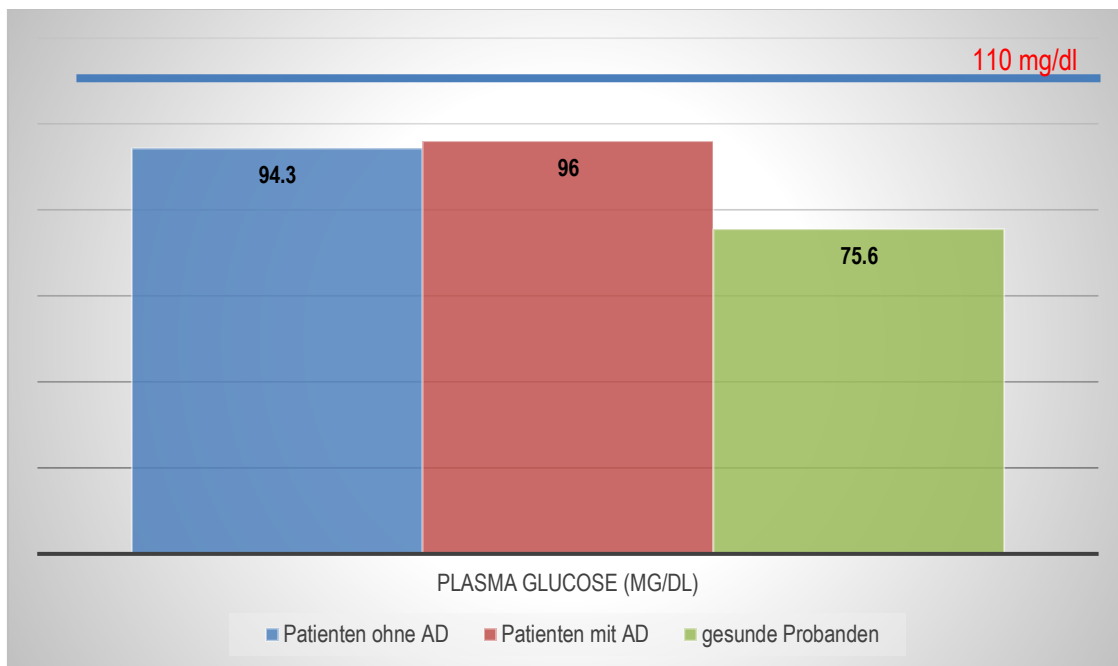
Die Ergebnisse des Taillenumfangs untermauerten die Ergebnisse des BMI. Es wurde ein signifikanter Effekt der Gruppe ($F_{2,79} = 4.96$; $p = 0,009$) gefunden. Post-hoc-Tests zeigten einen signifikant größeren Taillenumfang in der Gruppe der Patient:innen mit AD-Medikamenten ($p < 0,02$, $d = 0,91$, $r = 0,42$) als – wenn auch nicht ganz so deutlich – in der Gruppe der Patient:innen ohne AD-Medikamente ($p = 0,07$, $d = 0,6$, $r = 0,29$) im Vergleich zu den gesunden Proband:innen, aber keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patient:innengruppen (s. Abb. 7).

Abb. 7, Taillenumfang in der Patient:innengruppe mit und ohne Antidepressivum und gesunde Proband:innen (Daten aus Tab. 3)



Für Plasmaglucosespiegel wurde ein signifikanter Effekt der Gruppe ($F_{2,77} = 9.56$; $p < 0.001$) gefunden. Post-hoc-Tests zeigten signifikant höhere Nüchternplasmaglucosewerte bei Patient:innen mit AD-Medikamenten ($p < 0.01$, $d = 1,1$, $r = 0,48$) und Patient:innen ohne AD-Medikamente ($p < 0.01$, $d = 1,04$, $r = 0,46$) im Vergleich zu gesunden Proband:innen, aber keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patient:innengruppen (s. Abb. 8). Insgesamt blieben die Nüchternplasmaglucosewerte im Mittel jedoch bei allen Gruppen im Normbereich.

Abb. 8, Plasma Glucose in der Patient:innengruppe mit und ohne Antidepressivum und gesunde Proband:innen (Daten aus Tab. 3)



Damit unterstützen diese Ergebnisse die Hypothese, dass die Depression an sich, unabhängig von einer Einnahme einer antidepressiven Medikation, zu einer Verschlechterung oben genannter Parameter des metabolischen Syndroms führen kann.

Weitere Untersuchungen der Parameter des metabolischen Syndroms, wie Triglyceride, Cholesterin-, LDL- und HDL-Werte, ergaben jedoch keine signifikanten Auswirkungen der Gruppe.

Tabelle 3 bietet eine Übersicht, einschließlich der den Gruppen zugehörigen durchschnittlichen Werte jedes Faktors des metabolischen Syndroms.

Als jedoch die Ergebnisse um den Einfluss des BMI als zusätzliche Kovariate korrigiert wurden, präsentierten sich der systolische ($F_{1,77} = 14,03; p < 0,001$) und diastolische ($F_{1,77} = 14,03; p < 0,01$) Blutdruck als signifikanter Effekt des BMI. Dies zeigte auf, dass der Blutdruck maßgeblich in Abhängigkeit vom Gewicht steht und unabhängig von der depressiven Erkrankung ist. Der Effekt der Gruppe war in beiden ANCOVA's nicht signifikant. Die um den BMI als Kovariate korrigierten Ergebnisse des Plasmaglucoosespiegels, erwiesen sich als von diesem unabhängig. Die Wirkung der Gruppe blieb in dieser Analyse signifikant ($F_{2,75} = 6,87; p < 0,01$), wodurch sich die depressive Erkrankung an sich als maßgeblicher Faktor für erhöhte Plasmaglucoosespiegel herausstellte.

6 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden querschnittlichen Beobachtungsstudie war es, die Rolle antidepressiver Medikation im Zusammenhang zwischen depressiven Erkrankungen und metabolischem Syndrom zu untersuchen.

Im Ergebnis unserer Studie zeigte sich, dass sich die beiden Patient:innengruppen zumindest richtungsweisend von der gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich des systolischen und diastolischen Blutdrucks, des Plasmaglucosespiegels, des Taillenumfangs und des BMI durch erhöhte Werte unterschieden. Für Triglyceride, Cholesterin-, LDL- und HDL-Werte gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bezüglich erhobener relevanter demografischer Daten unterschieden sich die Gruppen bis auf das Merkmal des Rauchens, welches in der Gruppe der Patient:innen ohne Antidepressiva Einnahme signifikant stärker vertreten war und deshalb zur Vergleichbarkeit der Gruppen als Kovariate in alle ANCOVAS aufgenommen wurde, nicht voneinander. Da das Rauchen von nikotinhaltigen Zigaretten nicht nur grundsätzlich mit einem erhöhten Hypertonierisiko verbunden ist (Li et al. 2017), sondern über eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems auch akut zu einem Anstieg des Blutdrucks führt (Omvik 1996, Virdis et al. 2010, Majek et al. 2023), wäre es wichtig gewesen, die grundsätzlich rauchenden Proband:innen zu bitten, vor der Untersuchung nicht zu rauchen. Die erhobenen Werte in der Gruppe der Patient:innen ohne antidepressive Therapie könnten also möglicherweise falsch erhöht sein. Es gibt allerdings paradoxerweise auch Hinweise aus der Literatur, die unter chronischen Raucher:innen ein etwas niedrigeres Blutdruckniveau als unter Nichtraucher:innen nachwiesen (Omvik 1996) bzw. sich nach einer Entwöhnung keine niedrigeren Blutdruckwerte nachweisen ließen (Virdis et al. 2010), sodass das chronische Rauchen möglicherweise unsere erhobenen Werte auch nicht verfälscht haben könnte. In zukünftigen Studien sollte dieser Einflussfaktor bedacht werden.

Da sich in der Gruppe der depressiv Erkrankten ohne antidepressive medikamentöse Behandlung deutlich mehr Raucher:innen befanden, wäre in diesem Zusammenhang sicherlich interessant gewesen zu erheben, ob sich der Konsum von Zigaretten unter der Entwicklung der Depression und auch unter der Behandlung der Depression verändert hat, wie viel und wie lange schon geraucht wurde oder seit wann in den anderen Gruppen Abstinenz bestand. Denkbar wäre unter den depressiven Patient:innen ohne

antidepressive Medikation ein Zigarettenkonsum im Sinne einer Selbstmedikation zur Reduktion des Stresserlebens. Hier wiederum wären Auswirkungen des Rauchens auf die Stresshormonachse interessant gewesen, die wiederum Auswirkungen auf den systolischen und diastolischen Blutdruck hat, wie weiter unten beschrieben.

Die Ergebnisse bestätigen bereits vorhandene metaanalytische Vorbefunde aus der Literatur, die bei depressiven Patient:innen auf ein um 42 % erhöhtes Risiko hinweisen, an einem metabolischen Syndrom zu erkranken (Moradi et al. 2021, Pan et al. 2012). Wichtig zu erwähnen ist hier, dass die Einnahme von Antidepressiva in der Studie von Pan et al. 2012 im Gegensatz zu dieser Studie nicht berücksichtigt wurde und die vorliegende Studie somit einen wichtigen ergänzenden Baustein darstellt. Ergänzend dazu gibt es auch eine Analyse durch Akbaraly et al. 2009 auf Grundlage der Whitehall-II Studie, die einen umgekehrten Zusammenhang nachwies. Es wurden Daten von 5232 Teilnehmern zwischen 41 und 61 Jahren ausgewertet und der Zusammenhang von vorbestehendem metabolischem Syndrom und sechs Jahren später vorliegenden depressiven Symptomen in Betracht genommen. Es konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für später neu auftretende depressive Symptome nachgewiesen werden. Auch neuere Analysen geben Hinweise auf einen wechselseitigen Zusammenhang zwischen depressiven Erkrankungen und metabolischem Syndrom (Moradi et al. 2021), auch ohne den Einfluss einer antidepressiven Medikation. Eine neuere bidirektionale Mendelsche-Randomisierungsstudie konnte jedoch nur einen unidirektionalen Zusammenhang zwischen vorbestehender Depression und Entwicklung des metabolischen Syndroms nachweisen. Für den umgekehrten Fall konnte kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen werden (Zhang et al. 2021).

Darüber hinaus ergab sich durch die vorliegenden Untersuchungen, dass der BMI, auch unabhängig von einer depressiven Erkrankung, ein relevantes Risiko für erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte darstellt. Da die Depressionsdiagnose anhand der Datenlage, unabhängig von einer Medikamenteneinnahme, aber wiederum zu einer signifikanten Erhöhung des BMI führte, könnte daraus geschlossen werden, dass die depressive Erkrankung zunächst Auswirkungen auf das Gewicht im Verhältnis zur Körpergröße (dargestellt durch den BMI) und den Taillenumfang haben kann, infolgedessen es erst zu einer Verschlechterung weiterer Parameter des metabolischen Syndroms kommt. Ein besonderes Augenmerk liegt hier sicherlich auf der Insulinresistenz, die dann durch weiter oben in der Arbeit dargestellte Mechanismen zu einer Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks führen kann.

Zwischen Übergewicht und Bluthochdruck besteht ein enger Zusammenhang, wie das Bundesgesundheitsurvey (BGS) schon 1998 nachwies. Demnach leiden mehr als 50 % der Männer und Frauen mit Übergewicht ($BMI > 25$) an einem arteriellen Hypertonus und unter den Adipösen ($BMI > 30$) sind es fast 75 %. In der umgekehrten Betrachtung leiden 27,5 % der männlichen und 35,6 % der weiblichen Hypertoniker:innen unter Adipositas. Neuere Studien belegten einen noch deutlicheren Zusammenhang des Blutdrucks mit dem Taillenumfang als mit dem BMI (Nguyen et al. 2019).

Es konnte jedoch mittlerweile durch eine überwiegende Anzahl von Studien nachgewiesen werden, dass die Depression auch einen unabhängigen Risikofaktor darstellt, im Verlauf an einem arteriellen Hypertonus zu erkranken. Zu erwähnen sind hier Auswertungen der NHANES I Studie mit über 7.800 Teilnehmenden und 9 J. Follow-up sowie die CARDIA Studie, die zeigen, dass depressiv Erkrankte, nach Korrektur für demografische Risikofaktoren, ein etwa doppelt so hohes Risiko (OR 1,5 bis 2,2) haben, an einem arteriellen Hypertonus zu erkranken (Davidson et al. 2000, Jonas et al. 2000, Scherrer et al. 2003, Meyer et al. 2004) aus Deuschle und Schweiger 2006 in Berger M (Hrsg.) Psychische Erkrankungen - Klinik und Therapie, elektronisches Zusatzkapitel.

Da in diesen Studienergebnissen ebenfalls nicht die Einnahme einer antidepressiven Medikation berücksichtigt wurde, unterstreichen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung die schon nachgewiesenen Zusammenhänge unabhängig von der Einnahme einer antidepressiven Medikation, der häufig ungünstige metabolische Eigenschaften nachgesagt werden.

Ergänzend liegt an dieser Stelle die Vermutung nahe, dass eine Aktivierung der HHN-Achse (auch „Stresshormonachse“ genannt) bei der Entstehung des arteriellen Hypertonus eine Rolle spielt. Eine Aktivierung des Stresshormonsystems bei depressiv Erkrankten konnte mehrfach in Studien nachgewiesen werden (Holsboer et al. 1986, Mello et al. 2007, Ising M, Forschungsbericht Max-Planck-Institut 2011), ebenso eine daraus resultierende erhöhte Cortisolausschüttung (Haskett, 1985, Ising et al. 2005). Durch das an der Stresshormonachse beteiligte CRH (Corticotropin Releasing Hormon) und Arginin-Vasopressin (AVP) wird auch das sympathoadrenerge System aktiviert, welches wiederum an der Blutdruckregulation beteiligt ist.

Unserer Ergebnisse den BMI und den Taillenumfang betreffend bestätigen nochmals bereits vorhandene Ergebnisse aus einer Metaanalyse longitudinaler Kohortenstudien von (Luppino et al. 2010), die den Zusammenhang zwischen depressiver Erkrankung und neu

aufgetretener Adipositas untersucht hat und dabei ein deutlich erhöhtes Risiko für das Neuauftreten einer Adipositas bei vorbestehender Depression nachwies. Auch neuere Metaanalysen von Mannan et al. aus dem Jahr 2016 unterstreichen einen bidirektionalen Zusammenhang, mehr noch den Zusammenhang von der Entwicklung einer Adipositas bei vorbestehender Depression als andersherum. Allerdings wurde in diesen Studien ebenfalls nicht die Einnahme von antidepressiver Medikation berücksichtigt, die durch ungünstige metabolische Effekte an der Entstehung der Adipositas beteiligt sein könnten. So ergänzt unsere Studie als wichtiger Baustein die Ergebnisse um die Erkenntnis, dass beide Parameter, BMI und Taillenumfang, unabhängig von der Einnahme von Antidepressiva sind, jedoch bei depressiv Erkrankten deutlich erhöht gegenüber der gesunden Kontrollgruppe und damit auf die Grunderkrankung der Depression zurückzuführen sein könnten.

Die Datenlage bezüglich des Depressionrisikos bei vorbestehender Adipositas zeigt jedoch einen weniger deutlichen Zusammenhang (Mannan et al. 2016). Ausgewertete Daten aus der 3. National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994) bestätigen am deutlichsten den Zusammenhang zwischen dem Risiko, an einer schweren Depression erkrankt zu sein, und Übergewicht, bei einem BMI von über 40 (Odds Ratio 4,98, 95 % CI: 2,07, 11,99). Immer noch einen deutlichen Zusammenhang zeigen ein erhöhter BMI von > 30 und das Risiko, an einer schweren Depression erkrankt zu sein. Bei leichtgradiger (BMI 30 bis 34,9) und mittelgradiger (35 bis 39,9) Adipositas besteht nur noch ein Trend zu einem höheren Risiko, bei Übergewicht (BMI 25 bis 29,9) hingegen ergab sich keine Assoziation mehr zu einem erhöhten Risiko, an einer Depression zu erkranken (Onyike et al. 2003 aus Deuschle M., Schweiger U., (2006) In: Berger M (Hrsg.) Psychische Erkrankungen – Klinik und Therapie, elektronisches Zusatzkapitel).

Eine weitere Auswertung der NHANES Studie von 2005/2006 an US-amerikanischen Frauen bestätigt einen positiven Zusammenhang zwischen BMI und der Wahrscheinlichkeit mittelschwerer depressiver Symptome ($r=0,49$, $P=0,03$) und schwerer depressiver Symptome ($r=0,72$, $P<0,0001$). Der Schweregrad der Adipositas war ein unabhängiger Risikofaktor für Depressionen, und auch hier zeigt sich, dass Frauen ab einem BMI von über 40 einem besonders großen Risiko ausgesetzt sind (OR=4,91, 95% Konfidenzintervall (CI): 1,17-20,57) (Ma et al. 2010).

In dieser Studie wurden jedoch keine Daten dazu erhoben, ob die erhöhten BMI-/Taillenumfangswerte schon vorbestehend oder erst nach Erstdiagnose der Depression und möglicherweise nachfolgender antidepressiver medikamentöser Behandlung aufgetreten sind. Außerdem bewegen sich die erhöhten BMI-Werte der Patient:innen zumeist im Bereich von Übergewicht.

Um die Hypothese der vorliegenden Arbeit zu unterstützen, müsste sich das Übergewicht erst in der Folge der depressiven Erkrankung und auch ohne medikamentöse antidepressive Therapie entwickelt haben, andernfalls müsste der Einfluss der Medikation auf den Gewichtsverlauf untersucht werden, um Zusammenhänge nachzuweisen oder zu widerlegen.

Hingegen zeigte sich der Nüchternplasmaglucoosespiegel in der Datenlage, unabhängig vom BMI und der Einnahme von antidepressiver Medikation, als eine Variable, die sich ebenfalls unter dem Einfluss einer depressiven Erkrankung verschlechtern kann und bestätigt damit nochmals den aktuellen Stand der Literatur.

Frühere Metaanalysen quantifizierten und bestätigten das relative Risiko von depressiven Patient:innen, im Vergleich zu gesunden Kontrollproband:innen an einem DM-Typ 2 zu erkranken, mit 1.18 (95% KI = 1,12-1,24) (Graham et al. 2020) und 1.41 (95% KI, 1,25-1,59) (Yu et al. 2015) sowie in längsschnittlichen Befunden mit 1,38 (95% KI 1,23-1,55) (Rotella et al. 2013).

Auch diese Ergebnisse werden durch die oben beschriebenen Ergebnisse, ergänzt um den Faktor der Unabhängigkeit von der Einnahme von Antidepressiva, unterstützt. Allerdings lag dieser Studie ein querschnittliches Design zugrunde, sodass wir einen Verlauf nicht beurteilen können, insbesondere nicht, ob sich die Glucosewerte schon vor Diagnosestellung der Depression veränderten. Darüber hinaus befanden sich die erhobenen Werte bei allen Gruppen noch innerhalb der Normwerte für Nüchternplasmaglucoese, sodass sich noch kein manifester DM-Typ 2 diagnostizieren ließ. Hier wären weitere Verlaufsdaten für folgende Studien interessant.

Frühere Metaanalysen von zum Beispiel Mezuk et al. aus dem Jahr 2008 haben den bidirektionalen Zusammenhang zwischen Major Depression und DM-Typ 2 untersucht und kamen zu dem Ergebnis, dass die Depression mit einer 60-prozentigen Wahrscheinlichkeit (RR 1,60 (95 % KI 1,37-1,88), komorbid an einem DM-Typ 2 zu erkranken, assoziiert ist, ein vorbestehender DM-Typ 2 jedoch nur mit einem leicht erhöhten Risiko (RR 1,15; 95 % KI 1,02–1,30) einhergeht, zusätzlich an einer Depression

zu erkranken. Neuere Mendelsche Randomisierungsstudien (Tao et al. 2023) deuten jedoch eher darauf hin, dass nur eine vorbestehende schwere Depression mit einem erhöhten Risiko behaftet ist, an einem Diabetes zu erkranken, und nicht auch umgekehrt.

Diese Angaben bieten zumindest einen Hinweis darauf, dass eher die depressive Erkrankung zu einem DM-Typ 2 führt als anders herum (Tang et al. 2020, Tao et al. 2023). Allerdings wurde auch in diesen Studien nicht die Einnahme einer antidepressiven Medikation und deren Einfluss auf die Blutzuckerwerte geprüft wie im Falle unserer Studie, die unter Einschluss dessen diese Ergebnisse ergänzt und bestätigt.

Es gibt sogar Studien, die einen positiven Effekt der Einnahme von SSRI auf den Nüchternblutglucose-/HbA1c-Wert nachweisen (Croatto et al. 2023).

Die vorliegende Studie konnte für Triglyceride, Cholesterin-, LDL- und HDL-Werte keine signifikanten Auswirkungen im Vergleich der Gruppen nachweisen. Weder die Gruppen der Patient:innen mit und ohne Einnahme von Antidepressiva unterschieden sich bezogen auf oben genannte Werte signifikant voneinander noch die Gruppen Patient:innen ohne Antidepressivum versus gesunde Proband:innen und Patient:innen mit Antidepressivum versus gesunde Proband:innen. Die Ergebnisse bisheriger Studien, die den Zusammenhang von depressiven Erkrankungen und Fettstoffwechselstörungen erforscht haben, kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Studien von Partonen et al. 1999 und Ellison et al. 2001 stellten einen Zusammenhang zwischen niedrigem Cholesterinspiegel und Depression her bzw. wiesen länger anhaltende depressive Symptome (Letho et al. 2010) bei vorliegender Fettstoffwechselstörung nach (Virtanen et al. 2017).

Ein Erklärungsmodell für diese Ergebnisse könnte sein, dass niedriges Cholesterin die Verfügbarkeit von Serotonin ungünstig beeinflusst (Cervilla et al. 2004). Andere Studien (Tanskanen et al. 2000) wiesen einen gegenteiligen Zusammenhang nach. Allerdings wäre auch denkbar, dass sich depressive Patient:innen durch Appetitmangel weniger fetthaltig ernähren und daher einen niedrigeren Cholesterinspiegel aufweisen (Boston et al. 1996). Die größte in diesem Zusammenhang vorliegende Studie ist eine Auswertung der Ergebnisse im Rahmen der in den USA durchgeführten „National Health and Nutrition Examination Survey“. In dieser Studie ließ sich kein Unterschied des Cholesterinspiegels bei Patient:innen mit und ohne Depression nachweisen, was wiederum auch unsere Ergebnisse unterstützt.

Beachtenswert und eine besondere Stärke dieser vorliegenden Studie ist, dass die Teilnehmenden im Durchschnitt ein sehr junges Alter um die 40 haben und die Ergebnisse damit umso drastischer auf das Risiko der Entwicklung eines metabolischen Syndroms vor dem Hintergrund einer Depression und unabhängig von Medikamenteneinnahme hinweisen. Bei einem älteren Patient:innenkollektiv wäre zum Beispiel der Faktor zunehmender körperlicher Inaktivität durch ebenfalls zunehmende muskuloskelettale Verschleißerkrankungen und weitere kummulative Effekte von ungünstigen Lebensstilfaktoren und somatischen Erkrankungen zu bedenken, die ebenfalls zu einer Gewichtszunahme führen könnten.

6.1 Zur Rolle der Antidepressiva

Besonders interessant ist, dass sich in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patient:innengruppen mit und ohne Einnahme von Antidepressiva zeigten. Diese Ergebnisse zeigen, auch in der Gruppe der relativ jungen depressiv erkrankten Patient:innen, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten des metabolischen Syndroms, was erkennen lässt, dass möglicherweise nicht die Einnahme von Antidepressiva, sondern die Erkrankung Depression an sich ursächlich für die Entstehung eines metabolischen Syndroms sein könnte.

Bisher wurde immer wieder vermutet, dass die Behandlung der Depression mit Antidepressiva zu diesem Zusammenhang beiträgt, was natürlich naheliegend ist, da gut belegt ist, dass bestimmte Antidepressiva wie zum Beispiel tri- und tetrazyklische Antidepressiva zu einer Gewichtszunahme (s. Tabelle 1) und in der Folge auch zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms führen könnten.

Bisherige Studien, die den Zusammenhang zwischen Antidepressiva-Einnahme und Entwicklung eines metabolischen Syndroms untersuchten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Laut einer 9-jährigen Follow-up-Studie von Azevedo Da Silva et al. 2016 hatten Patient:innen mit Einnahme von Antidepressiva einen um 9 % (NCEP-ATPIII-Kriterien) und einen um 6 % (AHA/NHLBI-Kriterien) größeren jährlichen Anstieg der Wahrscheinlichkeit, an einem metabolischen Syndrom zu erkranken. Geschlechtsspezifische Analysen zeigten, dass sich dieser Effekt jedoch nur beim männlichen Geschlecht nachweisen lässt. Allerdings wurden die Antidepressiva in dieser

Studie nur in SSRI, Imipramin-Typ Antidepressiva und „andere Antidepressiva“ differenziert. Unter SSRI hatten Männer eine 52 %, unter Imipramin-Typ Antidepressiva eine 31 % und unter anderen Antidepressiva eine 16 % höhere jährliche Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, an einem metabolischen Syndrom zu erkranken, gegenüber Patient:innen ohne antidepressive Behandlung.

Diese Ergebnisse erscheinen einerseits erstaunlich, da insbesondere die trizyklischen Antidepressiva mit einer ausgeprägteren Gewichtszunahme assoziiert sind und damit mehr zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms beitragen können als die meisten SSRI (siehe Tabelle 1), andererseits ließ sich dieser Zusammenhang bei Frauen nicht nachweisen, was das Gesamtergebnis weniger eindeutig macht.

Vergleichend und interessant wäre für diese Studie eine ebenfalls getrennte Betrachtung von männlichen und weiblichen Teilnehmenden gewesen und ggf. auch, ob männliche und weibliche Teilnehmende möglicherweise in Anbetracht der Einnahme eines Antidepressivums unterschiedlich korrigierend in die eigene Ernährung eingegriffen haben, um einer Gewichtszunahme entgegenzuwirken.

Eine Studie von Corruble et al. 2015 kam zu dem Ergebnis, dass es sowohl unter SSRI als auch unter SNRI zu einem signifikanten Anstieg der Inzidenz des metabolischen Syndroms kommt (OR 2,29, 95%CI: 1,69-3,10, $p < 0,0001$). Eine weitere Studie von Crichton et al. 2016 kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Wahrscheinlichkeit, unter Antidepressiva Einnahme an einem metabolischen Syndrom zu erkranken, mehr als doppelt so hoch (OR 2,22, $p < 0,001$) ist. Die Anwendung von AD war in dieser Studie ebenfalls mit erhöhten Nüchtern-Plasmaglukose-Konzentrationen, Bluthochdruck und niedrigem HDL-Cholesterin assoziiert. Bei dieser Studie ist jedoch zu bedenken, dass die einzelnen Substanzklassen der AD nicht differenziert betrachtet wurden und das Ergebnis somit kritisch zu betrachten ist, da es große interindividuelle Unterschiede der einzelnen Substanzklassen gibt.

Im Gegensatz dazu konnte eine Studie von Pyykkonen et al. 2012 zwar einen Zusammenhang von depressiven Symptomen, dem metabolischen Syndrom und seinen einzelnen Kriterien nachweisen, diese Assoziationen jedoch nicht mit der Einnahme von Antidepressiva erklären. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Hiles et al. 2016 mit einer Follow-up-Studie mit Untersuchungsergebnissen zu Beginn, nach 2 und nach 6 Jahren. Im Ergebnis zeigte sich nach 6 Jahren die Entwicklung eines metabolischen Syndroms

unabhängig von der Einnahme einer antidepressiven Medikation, was die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreicht.

Eine Ursache für die vielen unterschiedlichen Studienergebnisse, die teilweise im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Untersuchung stehen, könnte sein, dass die Diagnose der Depression selbst mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung eines metabolischen Syndroms assoziiert ist und somit der Effekt der „Konfundierung durch die Indikation“ bedeutsam ist und dies häufig in vorangegangenen Untersuchungen nicht berücksichtigt wurde. Dass also nicht die Behandlung mit einem AD, sondern die vorbestehende Depression an sich ursächlich für das Ergebnis sein kann. Der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antidepressiva im Allgemeinen und der Entwicklung von metabolischen Erkrankungen ist also dringend sehr differenziert zu betrachten.

Da ein sehr wichtiger Aspekt in der Entwicklung eines metabolischen Syndroms die Gewichtszunahme ist, sollte grundsätzlich auch in Betracht gezogen werden, dass eine Gewichtszunahme während einer Behandlung mit Antidepressiva auch ein Effekt der Gesundung sein kann, wenn es vorher aufgrund der Depression zu einer Gewichtsabnahme kam oder ein Restsymptom einer atypisch verlaufenden Depression vorliegt, die schon vor der Behandlung mit Gewichtszunahme einherging (Fava 2000).

Des Weiteren unterscheiden sich die einzelnen Substanzklassen der AD erheblich in ihrem Gewichtszunahmepotenzial. Unter den AD gibt es mehrere Substanzen, mit denen langfristig betrachtet Gewichtsneutralität bzw. sogar eine Gewichtsabnahme assoziiert ist (s. Tab. 1).

Das Gewichtszunahmepotenzial eines AD korreliert dabei stark mit dessen antihistaminergem Wirkung (Salvi et al. 2016). Hier sind besonders die Substanzen Mirtazapin und Amitriptylin zu erwähnen, die sowohl kurzfristig (innerhalb von 12 Wochen) als auch langfristig (> 12 Wochen) mit einer Gewichtszunahme assoziiert sind (Serretti et al. 2010). Eine neuere Metaanalyse von Alonso-Pedrero et al. von 2019 schloss 27 Studien zum Zusammenhang zwischen der Einnahme eines AD und Gewichtszunahme ein. Alle eingeschlossenen Studien zeigten, dass unter antidepressiver Therapie im Mittel zu einer 5-prozentigen Gewichtszunahme kam.

Unter den SSRI zeigten sich langfristig Citalopram und insbesondere Paroxetin auch mit einer Gewichtszunahme assoziiert, kurzfristig betrachtet (12 Wochen) waren alle SSRI

eher noch mit einer Gewichtsabnahme assoziiert, was vermutlich auf NW (Übelkeit, Appetitlosigkeit) in der Einstellungsphase zurückzuführen ist (Serretti et al. 2010).

Nur Bupropion korrelierte in der Studie von Serretti et al. 2010 mit einer Gewichtsabnahme von im Mittel 2 kg. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch eine Studie von Lee et al. aus dem Jahr 2016 und Alonso-Pedrero et al. 2019. Für die Substanz Milnacipran ließ sich auch in der langfristigen Verlaufsbeobachtung eine Gewichtsabnahme von etwa 1 kg nachweisen (Abrahamian 2012) und für Agomelatin Gewichtsneutralität (Laux et al. 2017).

Bezogen auf die Gewichtszunahme könnte ein Grund für die Ergebnisse der vorliegenden Studie sein, dass nur wenige Patient:innen eine antidepressive Substanz einnahmen, die besonders mit einer Gewichtszunahme assoziiert ist. Nur 2 von 20 Patient:innen nahmen ein trizyklisches und 3 von 20 ein tetrazyklisches AD ein (s. Abb. 1).

Darüber hinaus war die Größe der depressiven Gruppe mit Einnahme von AD auch in dieser Studie zu klein, als dass man diese in unterschiedliche Substanzklassen hätte aufteilen und miteinander vergleichen können. Hier wäre insbesondere interessant gewesen, inwiefern und ob sich die unterschiedlichen Substanzklassen in ihren Auswirkungen auf die einzelnen Parameter des metabolischen Syndroms selbst unterschieden hätten.

Darüber hinaus wäre es auch interessant gewesen zu erheben, inwiefern die Patient:innen ihre Ernährungsgewohnheiten in Anbetracht der Einnahme eines Antidepressivums verändert haben und ob es dabei Geschlechterunterschiede gibt.

Den Glucosespiegel betreffend konnte unsere Studie unabhängig von der Einnahme eines Antidepressivums höhere Nüchternglucosewerte bei depressiv Erkrankten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nachweisen. Demgegenüber steht eine große Metaanalyse aus dem Jahr 2013 von Bhattacharjee et al., die nachwies, dass die Einnahme von Antidepressiva mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines DM-Typ 2 assoziiert ist (HR 1,19; 95% KI 1,08- 1,32). Dieser Metaanalyse lagen acht Studien zugrunde, von denen jedoch nur drei für das Vorliegen einer Depression kontrollierten. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie von Kivimäki et al. 2011, die den Antidepressiva-Gebrauch, den Blutzuckerspiegel und den Diabetes-Status von knapp 6000 Beamt:innen über 18 Jahre lang beobachteten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Einnahme von Antidepressiva mit einer größeren Häufigkeit an diagnostiziertem Diabetes mellitus assoziiert ist (Odds Ratio 3,10, 95 % KI: 1,66.5,78). Auch in diesen beiden Studien muss

der Effekt der Konfundierung durch die Indikation bedacht und die Ergebnisse damit kritisch betrachtet werden. Des Weiteren wurde auch hier nicht nach einzelnen Substanzklassen differenziert.

Eine 12-jährige Follow-up-Studie an afroamerikanischen Frauen (Vimalananda et al. 2014) zeigte, dass sowohl die Depression als auch die Einnahme von AD mit der Entwicklung eines Diabetes assoziiert waren. Allerdings konnte in einer weiteren Metaanalyse von (Rotella et al. 2013) kein relevanter Unterschied des Glucosespiegels zwischen depressiv Erkrankten mit (RR1,68; KI 1,17-2,4) und ohne (RR 1,56; 95%-KI 0,92-2,65) Einnahme von Antidepressiva nachgewiesen werden. Eine Metaanalyse von Baumeister et al. 2014 sowie eine neuere Studie von Croatto et al. 2023 konnten sogar bei depressiven Patient:innen, die an T2DM erkrankt waren, nachweisen, dass die Einnahme von SSRI zu einer leichtgradigen Verbesserung der HbA1c Werte führte. Hier ist insbesondere das Antidepressivum Sertralin zu erwähnen, welches als Mittel der ersten Wahl gilt in der Behandlung der Depression mit komorbid vorliegendem Diabetes mellitus und sogar in einer Studie von Petrak et al. 2015 der kognitiven Verhaltenstherapie überlegen war. Eine Metaanalyse von Srisurapanont et al. aus dem Jahr 2022 konnte noch für weitere Antidepressiva einen günstigen Effekt auf den HbA1c Wert bei depressiv erkrankten Typ 2 Diabetikern nachweisen. Vortioxetin stand hier an erster Stelle, gefolgt von Escitalopram und Agomelatin.

Bezüglich des systolischen und diastolischen Blutdrucks konnte die vorliegende Studie das Vorliegen einer Depression als Risikofaktor, unabhängig von der Einnahme eines AD, für die Entwicklung eines Hypertonus nachweisen. Blutdrucksteigernde Effekte sind in der vorhandenen Literatur für viele Antidepressiva nachgewiesen. Eine Studie von Licht et al. 2009 berichtet über eine Assoziation von Antidepressiva-Einnahme, insbesondere serotonerge und noradrenerge AD und erhöhtem Risiko für Bluthochdruck, während eine schwere Depression ohne Medikamenten-Einnahme eher mit einem reduzierten Blutdruck assoziiert war. Demgegenüber stehen Auswertungen der NHANES I und CARDIA Studien (Davidson et al. 2000), die die Depression als einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie nachwiesen.

Eine Studie von Freudenmann et al. 2017 hat zu 105 in Deutschland zugelassene Psychopharmaka sämtliche online verfügbaren Fachinformationen ausgewertet und eine Rangliste erstellt. Unter den AD hatte das höchste Risiko für eine Hypertonie mit „häufig“ (> 1 %) bewertet: Duloxetin, Milnacipran, Venlafaxin, Bupropion, Citalopram,

Tranlycypromin und Reboxetin. Umgekehrt waren Amitriptylin und Trimipramin „sehr häufig“ (> 10 %) mit blutdrucksenkenden Effekten assoziiert.

Allerdings ist auch hier zu bedenken, dass sowohl die Erkrankung an sich durch eine Dysregulation in der HHN-Achse als auch das Antidepressivum ursächlich für die Veränderung des Blutdrucks sein kann.

Die Daten der vorliegenden Studie zeigten bezüglich der Parameter des Fettstoffwechsels keine signifikanten Auswirkungen der Depressionsdiagnose mit und ohne antidepressive Behandlung verglichen mit den gesunden Proband:innen. Vorhandene Literatur aus dem Jahr 2012 von Colotto et al. hat zwölf bis 2011 veröffentlichte Studien ausgewertet und den Einfluss der Therapie mit SSRI auf das Lipidprofil bewertet. Im Ergebnis zeigte sich, dass Sertralin und Paroxetin einen negativen Effekt auf Gesamt- und LDL-Cholesterin zu haben schienen, während sich für Citalopram kein Effekt auf die Gesamt und LDL-Cholesterinwerte nachweisen ließ, sondern sogar ein moderater Anstieg des HDL-Cholesterins. Zu Fluoxetin und Fluvoxamin wurden nur sehr wenige Daten und zu Escitalopram keine Daten gefunden.

Eine kleine Studie von Nicholas et al. aus dem Jahr 2003 an 50 gesunden Proband:innen untersuchte die Entwicklung des Plasmalipidprofils unter der Einnahme von Mirtazapin. Im Ergebnis zeigte sich, dass es unter Mirtazapin-Einnahme zwar zu einem erhöhten Gesamtcholesterinspiegel kommt, die LDL-Werte und das Verhältnis zwischen Gesamtcholesterin und HDL jedoch unbeeinflusst blieben. Die Veränderungen des Gesamtcholesterin korrelierten signifikant und positiv mit Gewichtsveränderungen ($p < 0,01$).

Die Stichprobe der vorliegenden Studie war zu klein, um die Auswirkungen einzelner Substanzklassen von Antidepressiva auf die Parameter des Fettstoffwechsels zu differenzieren.

6.2 Weitere Aspekte

In der Gruppe der depressiven Patient:innen wären ebenfalls ungünstige Lebensstilfaktoren als Erklärung für die Studienergebnisse denkbar, wie sie auch als Erklärung bei nicht depressiv erkrankten Menschen dienen, die an einem metabolischen Syndrom erkranken. Faktoren wie Bewegungsmangel und unausgewogene und glucose-/fructosereiche Ernährung sind durch die typische Symptomatik mit der depressiven

Erkrankung assoziiert, können aber auch unabhängig davon als Lifestyle-Faktoren zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms beitragen.

An dieser Stelle wären Daten über entsprechende Faktoren wie sportliche Aktivität und Ernährung der Teilnehmenden sinnvoll gewesen, wurden aber leider in dieser Studie nicht erhoben, sodass wir keine Aussagen über die Auswirkungen dieser Faktoren treffen können.

Darüber hinaus wäre es in der Studie interessant gewesen zu erheben, ob zum Beispiel der Subtypen der atypischen Depression mit anderen Risikoprofilen assoziiert ist. Allerdings ließ die Größe der Stichprobe eine weitere Differenzierung in Subtypen nicht zu. Laut Studienlage (Lamers et al. 2010, Seppala et al. 2012) lässt sich insbesondere für den Subtyp der atypischen Depression ein erhöhtes Risiko für das metabolische Syndrom und Fettleibigkeitsstörungen nachweisen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt könnten die individuellen Gründe sein, warum einige Patient:innen ein Antidepressivum verschrieben bekommen haben und andere nicht. Es ist möglich, dass Patient:innen mit einem bereits vorhandenen metabolischen Syndrom oder einzelnen Risikofaktoren desselben weniger wahrscheinlich ein Antidepressivum verschrieben bekommen haben.

Da im Rahmen dieser Studie jedoch keine Unterschiede hinsichtlich der Metabolischen-Syndrom-Risikofaktoren zwischen beiden Patient:innengruppen (mit vs. ohne Antidepressiva) gefunden wurden, scheint dies in dieser Stichprobe keine wahrscheinliche Erklärung zu sein.

Wegen der Querschnittsgestaltung der Studie können keine Schlussfolgerungen bezüglich der weiteren Entwicklung der Ergebnisse gezogen werden. Hier wäre natürlich interessant gewesen, ob sich die Ergebnisse mit der Dauer der Erkrankung und unter der Dauer der antidepressiven Therapie verändert hätten. Ebenso wären die entsprechenden Daten vor Beginn der Studie bzw. vor der Erstdiagnose einer Depression interessant gewesen, um besser differenzieren zu können, ob die metabolischen Veränderungen oder die depressive Erkrankung zuerst eintrat. Neben diesen Einschränkungen ist eine wichtige Stärke dieser Studie die Tatsache, dass der potenziell störende Faktor der Medikamente in der Assoziation zwischen Depression und metabolischem Syndrom untersucht wurde, während viele Studien nicht zwischen der Rolle der Depression und antidepressiver Medikation unterscheiden.

Abschließend konnte durch die Erhebung und Auswertung der Daten die aktuell vorhandene Studienlage zum Zusammenhang von depressiven Erkrankungen und metabolischem Syndrom sinnvoll ergänzt werden um das Wissen, dass die Einnahme eines Antidepressivums bei der Entstehung des metabolischen Syndroms neben der Depressionsdiagnose eine untergeordnetere Rolle zu spielen scheint.

Dabei sollte natürlich das individuelle Risikoprofil der einzelnen Antidepressiva und auch der Patient:innen weiterhin nicht außer Acht gelassen werden.

7 Zusammenfassung

In dieser Studie mit querschnittlichem Design wurde die Rolle antidepressiver Medikation im Zusammenhang zwischen depressiven Erkrankungen und metabolischem Syndrom näher untersucht. Zusammenfassend ließ sich die Diagnose der Depression als ein von einer antidepressiven Medikation unabhängiger Faktor für die Verschlechterung maßgeblicher Parameter des metabolischen Syndroms (Taillenumfang, systolischer und diastolischer Blutdruck, Nüchternblutzucker) nachweisen.

7.1 Implikationen für die klinische Praxis

Es ließ sich ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms für depressive Patient:innen bestätigen.

Die Ergebnisse weisen ferner darauf hin, dass auch eher junge Patient:innen, die an einer Depression leiden, einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, an einem metabolischen Syndrom zu erkranken.

Dieses Risiko ist auch bei depressiv erkrankten Patient:innen ohne Einnahme eines Antidepressivums erhöht.

Als Konsequenz für zukünftige Behandlungsstrategien ergibt sich daraus, dass aufgrund des vielfach nachgewiesenen Zusammenhangs zwischen Depression und den metabolischen Erkrankungen eine sehr überlegte Auswahl eines Antidepressivums in der Behandlung der affektiven Erkrankungen zu treffen ist, um das durch die Erkrankung selbst schon vorhandene Risiko, an einem metabolischen Syndrom zu erkranken, nicht noch durch die Behandlung zu verstärken.

Abstract

This cross-sectional design study further examined the role of antidepressant medication in the relationship between depressive disorders and metabolic syndrome. In summary, the diagnosis of depression was shown to be a factor independent of antidepressant medication for the worsening of key parameters of the metabolic syndrome (waist circumference, systolic and diastolic blood pressure, fasting blood sugar).

Implications for clinical practice

A significantly increased risk of developing a metabolic syndrome for depressed patients could be confirmed.

The results also indicate that younger patients suffering from depression are at an increased risk of developing metabolic syndrome.

This risk is also increased in patients suffering from depression who do not take an antidepressant.

As a consequence for future treatment strategies, it follows that, due to the frequently proven connection between depression and metabolic diseases, a very considered choice of an antidepressant must be made in the treatment of affective disorders in order not to increase the risk of developing metabolic syndrome that is already present due to the disease itself.

8 Glossar

Begriff	Bedeutung
5-HT	Serotonin
5-HT1A	Serotoninrezeptor
5-HTTLPR	Serotonintransportergen Promoter Region
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AD	Antidepressivum/Antidepressiva
AHA	American Heart Association
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AT1-Blocker	Angiotensin-1-Rezeptor-Blocker
AVP	Arginin-Vasopressin
BDI	Beck Depressions Inventar
BGS	Bundesgesundheitsurvey
BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall
CI	Konfidenzintervall
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
d	Cohen´s d (Stärke des gemessenen Unterschieds)
DALY	Total Disability Adjusted Life Years
diast.	diastolischer Blutdruck
DM T2	Diabetes mellitus Typ 2

DRD4	Dopaminrezeptor D4
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder
F	Gruppe von statistischen Tests
HAMD	Hamilton Rating Scale for Depression
HDL	high density lipoprotein
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem in 10. Revision
LDL	low density lipoprotein
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MINI	Mini Symptom Checkliste zur Erfassung von psychischen Belastungen
N	Anzahl
NaSSA	noradrenerg spezifisch serotonerg wirksame Antidepressiva
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
ns	nicht signifikant
NSMRI	nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitor
OR	Odds Ratio – deutsch: Quotenverhältnis
p	Signifikanzwert
Pat.	Patient:innen
r	Effektstärke
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

RR	Blutdruckmessmethode nach Riva Rocci
SD	Standardabweichung
SNDRI	selektiver Dopamin und Noradrenalin Rückaufnahme Inhibitor
SNRI	selektiver Noradrenalin Rückaufnahme Inhibitor
SSNRI	selektiver Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor
SSRI	selektiver Serotonin Rückaufnahme Inhibitor
syst.	systolischer Blutdruck
TG	Triglyceride
TZA	Trizyklische Antidepressiva
VLDL	very low density lipoproteins
WHO	World Health Organisation

9 Literaturverzeichnis

1. Abrahamian H, Hofmann, P, Kinzl, J, Toplak, H (2012): Diabetes mellitus and comorbid depression: improvement of both diseases with milnacipran. A replication study (results of the Austrian Major Depression Diabetes Mellitus study group). *Neuropsychiatr Dis Treat*, 8, S. 355-360.
2. Akbaraly TN, Kivimäki M, Brunner EJ, Chandola T, Marmot MG, Singh-Manoux A, Ferrie JE (2009): Association between metabolic syndrome and depressive symptoms in middle-aged adults: results from the Whitehall II study. *Diabetes Care*, 32(3): 499-504.
3. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I (1997): Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes*, 46(5): 860-867.
4. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Katz SJ, Kessler RC, Kovess V, Lépine JP, Ormel J, Polidori G, Russo LJ, Vilagut G, Almansa J, Arbabzadeh-Bouchez S, Autonell J, Bernal M, Buist-Bouwman MA, Codony M, Domingo-Salvany A, Ferrer M, Joo SS, Martínez-Alonso M, Matschinger H, Mazzi F, Morgan Z, Morosini P, Palacín C, Romera B, Taub N, Vollebergh WA (2004): Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, (420): 21-27.
5. Alonso-Pedrero L, Bes-Rastrollo M, Marti A (2019): Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: A systematic review. *Obes Rev*. 2019 Dec;20(12):1680-1690. doi: 10.1111/obr.12934. Epub 2019 Sep 16.
6. Arner P (1995): Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. *Ann Med*. 1995. PMID: 8519504 Review.
7. Arnold LM, Palmer RH, Hufford MR, Chen W. (2012): Effect of milnacipran on body weight in patients with fibromyalgia. *Int J Gen Med*, 5: 879-87.
8. Azevedo Da Silva M, Balkau B, Roussel R, Tichet J, Fumeron F, Fagherazzi G, Nabi H (2016): Longitudinal association of antidepressant medication use with metabolic syndrome: Results of a 9-year follow up of the D.E.S.I.R. cohort study. *Psychoneuroendocrinology*, 74: 34-45.

9. Barzilai N, She L, Liu BQ, Vuguin P, Cohen P, Wang J, Rossetti L (1999): Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes*, 48: 94-98.
10. Baumeister H, Hutter N, Bengel J (2011): Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev.*, (9):CD008012.
11. Baumeister H, Hutter N, Bengel J (2014): Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med.*, 31(7): 773-86.
12. Beck A (1974): The development of depression. A cognitive model. In: Friedman R & Katz M (Hrsg.) *The psychology of depression: Contemporary theory and research*. Winston-Wiley, New York, 3 bis 28.
13. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G (1979): *Cognitive Therapy of Depression*. Guilford, New York (dtsh. Übersetzung: Urban &Schwarzenberg, München 1981).
14. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbraugh J. (1961): An inventory for measuring Depression, *Arch Gen Psychiatry.*, 4: 561-71.
15. Belsher G, Costello CG (1991): Do confidants of depressed women provide less social support than confidants of nondepressed women? *Journal of Abnormal Psychology*, 100, 516-525.
16. Benker O, Hippus H (2013): *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, 9. Auflage, 134-135.
17. Berger M, van Calker D (2004): Affektive Störungen. In: Berger M, *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*. Urban und Fischer, München.
18. Bergman RN, Van Citters GW, Mittelman SD, Dea MK, Hamilton-Wessler M, Kim SP, Ellmerer M (2000): Central role of the adipocyte in the metabolic syndrome. *J. Investig. Med.*, 49: 119-126.
19. BGS98: Bundes-Gesundheitssurvey (1998).
20. Bhattacharjee S, BhattacharyaR, Kelle GA, Sambamoorthi U (2013): Antidepressant use and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.*, 29(4): 273-84.
21. Bienvenu OJ, Davydow DS, Kendler KS (2011): Psychiatric diseases versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychological Medicine*. doi.org/10.1017/S003329171000084X

22. Binder EB, Künzel HE, Nickel T, Kern N, Pfennig A, Majer M, Uhr M, Ising M, Holsboer F (2009): HPA-axis regulation at in-patient admission is associated with antidepressant therapy outcome in male but not in female depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*, 34: 99-109.
23. Bjorntorp P (1991): Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care*, 14, 1132-1143.
24. Blüher M, Paschke R (2003): Bedeutung des viszeralen Fettgewebes für das metabolische Syndrom, *Dtsch med Wochenschr*, 128(44): 2319-2323.
25. Boston PF (1996): Sursun SM, Reveley MA, Cholesterol and mental disorder, *Br J Psychiatry*, 169(6): 682-9.
26. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA (2021): Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med*. 2021 Mar;42(3):199-214. doi: 10.1055/a-1263-0898. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33075830
27. Brakemeier EL, Normann C, Berger M (2008): Ätiopathogenese der unipolaren Depression: Neurobiologische und psychosoziale Faktoren. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 51: 379-391.
28. Brown GW (1991): A psychosocial view of depression. In: Bennett DH, Freemann HL (Ed) *Community Psychiatry* Singapore: Churchill Livingstone, 71-114.
29. Bschor T (2008): Definition, klinisches Bild und Epidemiologie. In: Bschor T (ed.): *Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie – Somatische Therapieverfahren – Psychotherapie*, Kohlhammer Verlag, Stuttgart.
30. Bundesgesundheitsblatt 5-6/2013: Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland (Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland).
31. Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U (2013): Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(5–6), 733–739. doi.org/10.1007/s00103-013-1688-3.
32. CARDIA: Coronary Artery Risk Development in Young Adults, www.cardia.dopm.uab.edu

33. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R (2003): Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631): 386-9.
34. Cervilla J, Prince M, Rabe-Hesketh S (2004): Vascular disease risk factors as determinants of incident depressive symptoms: a prospective community-based study. *Psychol Med*, 34(4):635-41.
35. Chen L, Xiang KS, Jia WP, Lu JX, Bao YQ, Lu HJ (2005): Serum adiponectin concentration in relation to body fat distribution and tissue insulin sensitivity in the glucose clamp study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2005 Jun 8;85(21):1456-9. PMID: 16061021
36. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR (2021): Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis
37. Cohen H, Kotler M, Matar M, Kaplan Z (2000): Normalization of heart rate variability in post-traumatic stress disorder patients following fluoxetine treatment: preliminary results. *Isr Med Assoc J*, 2(4): 296-301.
38. Colotto M, Vinci F, Vo Hong N, Raimo O, Castello A, Carnovale A, Paciaroni A, Coletta P (2012): Effect of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors on lipid profile: state of the art. *Clin Ter.*, 163(1): e41-5.
39. Copen A (1967): The biochemistry of affective disorders. *British Journal of Psychiatry*, 113, 1237-1264.
40. Corruble E, El Asmar K, Trabado S, Verstuyft C, Falissard B, Colle R, Petit AC, Gressier F, Brailly-Tabard S, Ferreri F, Lépine JP, Haffen E, Polosan M, Bourrier C, Perlemuter G, Chanson P, Fève B, Becquemont (2015): Treating major depressive episodes with antidepressants can induce or worsen metabolic syndrome: results of the METADAP cohort. *World Psychiatry*, 14(3): 366-7.
41. Costa EM, Antonio R, Soares MB, Moreno RA, (2006): Psychodramatic psychotherapy combined with pharmacotherapy in major depressive disorder: an open and naturalistic study. *World Psychiatry*, 14(3): 366-7.

42. Crichton GE, Elias MF, Robbins M (2016): Association between depressive symptoms, use of antidepressant medication and the metabolic syndrome: the Maine-Syracuse Study. *BMC Public Health*, 16:502.
43. Croatto G, Vancampfort D, Miola A, Olivola M, Fiedorowicz JG, Firth J, Alexinschi O, Gaina M, Mkkai V, Cunha Soares F, Cavaliere L, Vianell G, Stubbs B, Fusar-Poli P, Carvalho AF, Vieta E, Cortese S, Shin JI, Correl CU, Somi M (2023): The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions on physical health outcomes in people with mood disorders across the lifespan: an umbrella review of the evidence from randomised controlled trials. *Mol Psychiatry* 2023 Jan;28(1):369-390. doi: 10.1038/s41380-022-01770-w. Epub 2022 Sep 22.
44. Dagnino P, Pérez C, Gómez A, Gloger S, Krause M (2017): Depression and Attachment: How do Personality Styles and Social Support Influence This Relation? *Res Psychother.* 2017 Apr 13;20(1):237. doi: 10.4081/ripppo.2017.237. eCollection 2017 Apr 13. PMID: 32913733
45. Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH (2000): 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(10):1495-500.
46. de Ritter R, Sep SJS, van Greevenbroek MMJ, Kusters YHAM, Vos RC, Bots ML, Kooi ME, Dagnelie PC, Eussen SJPM, Schram MT, Koster A, Brouwers MCG, van der Sangen NMR, Peters SAE, van der Kallen CJH, Stehouwer CDA (2023): Sex differences in body composition in people with prediabetes and type 2 diabetes as compared with people with normal glucose metabolism: the Maastricht Study. *Diabetologia.* 2023 Mai;66(5):861-872. doi: 10.1007/s00125-023-05880-0. Epub 2023 20. Februar. PMID: 36805778
47. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ (1975): The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest.* 1975 Apr;55(4):845-55. doi: 10.1172/JCI107996.
48. Deuschle M, Schweiger U (2006): In: Berger M (Hrsg.) *Psychische Erkrankungen-Klinik und Therapie, elektronisches Zusatzkapitel* [Online im Internet.] URL: http://www.berger-psychische-erkrankungen-klinik-und-therapie.de/ergaenzung_deuschle-schweiger.pdf [Stand: 14.11.23, 09:24]

49. Deuschle M, Schweiger U, Weber B, Gotthardt U, Körner A, Schmider J, Standhardt H, Lammers CH, Heuser (1997): Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab.*, 82(1): 234-8.
50. Deutzmann R. Atriales natriuretisches Peptid (ANP). In: Rassow J, Hauser K, Deutzmann R et al., Hrsg. *Duale Reihe Biochemie*. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016. doi:10.1055/b-003-129341.
51. DGE Deutsche Gesellschaft für Ernährung.
52. DiNicolantonio J.J., Mehta V., Onkaramurthy N., O'Keefe J.H (2018): Fructose-induced inflammation and increased cortisol: A new mechanism for how sugar induces visceral adiposity. *Prog. Kardiovask. Dis.* 2018; 61:3–9. doi: 10.1016/j.pcad.2017.12.001. doi: 10.3109/08037059609062111.
53. Dyer AR, Elliott P (1989): The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens.* 1989 Oct;3(5):299-308.
54. Ebstein FH (1996): The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl. J Med* (1996) 334: 374-81.
55. Ellison LF, Morrison HI, (2010): Low serum cholesterol concentration and risk of suicide. *Epidemiology*, 12(2): 168-72.
56. Fava M (2000): Weight gain and antidepressants, *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 11: 37-41. Review.
57. Fiedler G (2007): Suizide, Suizidversuche und Suizidalität in Deutschland.
58. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M (1993): Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival, Erratum in *JAMA* 1994 April 13, 271 (14): 1082.
59. Frayn KN (2000): Visceral fat and insulin resistance-causative or correlative? *Br J Nutr.*, 83: 71-77.
60. Freudenmann RW, Freudenmann N, Zurowski B, Schönfeldt-Lecuona C, Maier L, Schmieder RE, Lange-Asschenfeldt C, Gahr M (2017): Arterial Hyper- and Hypotension associated with psychiatric medications: a risk assessment based on the summaries of product characteristics (SmPCs)]. *Dtsch Med Wochenschr.*, 142(16): e100-e107.
61. Frey R, Schreinzer D, Heiden A, Kasper S (2001): Use of electroconvulsive therapy in psychiatry. *Nervenarzt*, 72(9): 661-76.

62. Fried SK, Bunkin DA, Greenber AS (1998): Omental and subcutaneous adipose tissue of obese subjects release interleukin-6: depot differences and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol. Metab.*, 83(3): 847-50.
63. Gabriely I, Ma XH, Yang XM, Atzmon G, Rajala MW, Berg AH, Scherer P, Rossetti L, Barzilai N (2002): Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process? *Diabetes*, 51(10): 2951-8.
64. Gafoor R, Booth HP, Gulliford MC (2018): Antidepressant utilization and incidence of weight gain during 10-years follow -up: population based cohort study. *BMJ*, 361: k1951.
65. Galard R, Catalán R, Castellanos JM, Gallart JM (2002): Plasma corticotropin-releasing factor in depressed patients before and after the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry*, 51(6): 463-8.
66. Giles DE, Jarrett RB, Biggs MM, Guzick DS, Rush AJ (1989): Clinical predictors of recurrence in depression. *Am J Psychiatry*, 146(6): 764-7.
67. Gilman SE, Sucha E, Kingsbury m, Horton NJ, Murphy JM, Coman I (2017): Depression and mortality in a longitudinal study, 1952-2011. *CMAJ*, 189(42): E1304-E1310.
68. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA, Pepine CJ, Mardekian J, Harrison WM, Barton D, McIvor M (2002): Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*, 288(6): 701-9.
69. Gloaguen V, Cottraux J, Cucherat M, Blackburn IM (1998): A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord.*, 49(1): 59-72.
70. Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Diez Roux AV, Lee HB, Lyketsos C (2008): Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *J Affect Disord.*, 49(1): 59-72.
71. González AM, Pascual J, Meana JJ, Barturen F, del Arco C, Pazos A, García-Sevilla JA (1994): Autoradiographic demonstration of increased alpha 2-adrenoceptor agonist binding sites in the hippocampus and frontal cortex of depressed suicide victims. *J Neurochem.*, 63(1): 256-65.

72. Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, Kelley DE (1997): Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes.*, 46(10): 1579-85.
73. Graham EA, Deschênes SS, Khalil MN, Danna S, Filion KB, Schmitz N. (2020): Measures of depression and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2020; 265: 224-32
74. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ (2004): Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 24(8): e149-61.
75. Hamer M, Batty GD, Seldenrijk A, Kivimaki M (2011): Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: the Scottish Health Survey. *Eur Heart J.*, 32(4):437-42.
76. Hamilton M (1960): A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 23: 56-62.
77. Hanefeld M, Schaper F, Cerialleo A (2007): History and definition of metabolic Syndrome *Internist (Berl)*. 48 (2): 117-25.
78. Harris EC, Barraclough B (1997): Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 170: 205-28.
79. Haskett RF (1985): Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome. *Am J Psychiatry*, 142(8): 911-916.
80. Hiles SA, Révész D, Lamers F, Giltay E, Penninx BW (2016): Bidirectional prospective associations of Metabolic Syndrome component with Depression, Anxiety, and Antidepressant use. *Depress Anxiety*, 33(8):754-64.
81. Hoefgen B, Schulze TG, Ohlraun S, von Widdern O, Höfels S, Gross M, Heidmann V, Kovalenko S, Eckermann A, Kölsch H, Metten M, Zobel A, Becker T, Nöthen MM, Propping P, Heun R, Maier W, Rietschel M. (2005): The power of sample size and homogenous sampling: association between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 57(3): 247-51.
82. Holsboer F (2000): The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000 Nov; 23(5): 477-501. doi: 10.1016/S0893-133X(00)00159-7.

83. Holsboer F, Barden N (1996): Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev.*, 17(2): 187-205.
84. Holsboer F, Gerken A, von Bardeleben U, Grimm W, Beyer H, Müller OA, Stalla GK (1986): Human corticotropin-releasing hormone in depression--correlation with thyrotropin secretion following thyrotropin-releasing hormone. *Biol Psychiatry.*, 21(7): 601-11.
85. Inoue K, Itoh K, Yoshida K, Shimizu T, Suzuki T (2004): Positive association between T-182C polymorphism in the norepinephrine transporter gene and susceptibility to major depressive disorder in a Japanese population. *Neuropsychobiology*, 50(4): 301-4.
86. Ising M, (2011): Stresshormonregulation und Depressionsrisiko – Perspektiven für die antidepressive Behandlung. *Forschungsbericht 2011 – Max-Planck-Institut für Psychiatrie.*
87. Ising M, Künzel HE, Binder EB, Nickel T, Modell S, Holsboer F. (2005): The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Jul;29(6):1085-93.
88. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen H-U (2016): Erratum zu: Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul „Psychische Gesundheit“ (DEGS1-MH) *Der Nervenarzt* 87, 88-90.
89. Jacobi F, Wittchen H-U, Holting C, Höfler M, Pfister H, Müller N, Lieb R (2004): Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey. (GHS) *Psychological Medicine*, 34(4): 597-611.
90. Jaspers K, (1953) *Allgemeine Psychopathologie*, 6. unveränderte Aufl., Springer Verlag Berlin Heidelberg. 500.
91. Jensen MD (2008): Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11 Suppl 1): S57-63. doi: 10.1210/jc.2008-1585.PMID: 18987271
92. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM (1998): Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest*. 1989 Apr;83(4):1168-73.

93. Jonas BS, Lando JF (2000): Negative affect as a prospective risk factor for hypertension. *Psychosom Med*, 62(2): 188-96.
94. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aomaa A, Raitasalo R, Lehtinene V (2001): Mental disorders and cause-specific mortality. *Br J Psychiatry* 179: 498-502.
95. Kabir M, Catalano KJ, Ananthnarayan S, Kim SP, Van Citters GW, Dea MK, Bergman RN (2005): Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Feb;288(2): E454-61. doi: 10.1152/ajpendo.00203.2004. Epub 2004 2. November.PMID: 15522994
96. Kaestner F, Hettich M, Peters M, Sibrowski W, Hetzel G, Ponath G, Rothermundt M (2005): Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity. *J Affect Disord.*, 87(2-3): 305-11.
97. Kaliora SC, Zervas IM, Papadimitriou GN (2018): Electroconvulsive therapy: 80 years of use in psychiatry. *Psychiatriki*. 2018 Oct-Dec;29(4):291-302. doi: 10.22365/jpsych.2018.294.291.PMID: 30814039
98. Karlovic D, Serretti A, Vrkic N, Martinac M, Marcinko D (2012): Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF-alpha and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry Res.*, 198(1):74-80.
99. Kassner U, Steinhagen-Thiessen E. 400 Störungen des Lipoproteinmetabolismus. (2020) In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B et al., Hrsg. *Harrisons Innere Medizin*. 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2020. doi:10.1055/b000000107.
100. Keitner GI, Ryan CE, Miller IW, Norman WH (1992): Recovery and major depression: factors associated with twelve-month outcome., *Am J Psychiatry*, 149(1): 93-9.
101. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, Shea T. (1992): Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 49(10): 809-16.
102. Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC, Eaves LJ. *Am J Psychiatry* (1995): Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry*, 152(6): 833-42.

103. Kessing LV (2015): Course and cognitive outcome in major affective disorder. *Dan Med J.* 2015 Nov;62(11): B5160.PMID: 26522485
104. Kessing LV, Andersen PK, Mortensen PB (1998): Predictors of Recurrence in affective disorder. A case register study. *J Affect Disord.*, 49(2): 101-8.
105. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT (2008): Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med.* 5(2): e45.
106. Kivimäki M, Batty GD, Jokela M, Ebmeier KP, Vahtera J, Virtanen M, Brunner EJ, Tabak AG, Witte DR, Kumari M, Singh-Manoux A, Hamer M., (2011): Antidepressant medication use and risk of hyperglycemia and diabetes mellitus: a noncausal association? *Biol Psychiatry*, 70(10): 978-84.
107. Krähenmann R, Seifritz E (2019): Krank durch chronischen Stress. *DNP – Der Neurologe & Psychiater* 2019;20(4):38-46.
108. Krug EG, Mercy JA, Dahlberg LL, Mercy JA, Zwi AB (2002): World report on violence and health. *Lancet*, 360(9339): 1083-8.
109. Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M (2007): Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples, *Nervenarzt*, 78(6): 651-6.
110. Kurhe Y, Mahesh R. (2015): Mechanisms linking depression co-morbid with obesity: An approach for serotonergic type 3 receptor antagonist as novel therapeutic intervention. *Asian J Psychiatr.* 2015 Oct; 17:3-9. doi: 10.1016/j.ajp.2015.07.007. Epub 2015 Jul 18. PMID: 26243683 Review
111. Lai CH (2019): Promising Neuroimaging Biomarkers in Depression. *Psychiatry Investig.*, 16(9):622-670.
112. Lam D, Ancelin ML, Ritchie K, Freak-Poli R, Saffery R, Ryan J (2018): Genotyp-dependent associations between serotonin transporter gene (SLC6A4) DNA methylation and late-life depression. *BMC Psychiatry*, 18(1): 282.
113. Lamers F, de Jonge P, Nolen WA, Smit JH, Zitman FG, Beekman AT, Penninx BW (2010): Identifying depressive subtypes in a large cohort study: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry* 71(12):1582–1589.
114. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, de Jonge P, Beekman AT, Penninx BW (2013): Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation

- and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry*, 18(6): 692-9.
115. Laux G, Barthel B, Hajak G, Lemke M, Volz HP (2017): Pooled Analysis of Four Non-Interventional Studies: Effectiveness and Tolerability of the Antidepressant Agomelatine in Daily Practice., *Adv Ther.* 34(4): 895-914.
 116. Laux, G. (2017). Depressive Störungen. In *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie* (pp. 1711–1817). Springer Berlin Heidelberg. doi.org/10.1007/978-3-662-49295-6_67
 117. Lee M., Sorn S.R., Lee Y., Kang I. Salt Induces Adipogenesis/Lipogenesis and Inflammatory Adipocytokines Secretion in Adipocytes. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:160. doi: 10.3390/ijms20010160.
 118. Lee SH, Ppaz-Filho G, Mastronardi C, Licinio J, Wong ML (2016): Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic. *Transl Psychiatry* 6: e759.
 119. Lehto SM, Niskanen L, Tolmunen T, Hintikka J, Viinamaki H, Heiskanen T, Honkolamp K, Kokkonen M, Koivumaa-Honkanen H (2010): Low serum HDL-cholesterol levels are associated with long symptom duration in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010 Jun;64(3):279-83. doi: 10.1111/j.1440-1819.2010.02079.x.Epub 2010 Mar 30.
 120. Lemieux S (2001): Contribution of visceral obesity to the insulin resistance syndrome. *Can J Appl Physiol.* 26(3), 273-290.
 121. Lewinsohn PM (1974): A behavioral approach to depression. In R. Friedmann & MM Katz (Hrsg.). *The psychology of depression: contemporary research and therapy*: 157-178.
 122. Lewinsohn PM, Allen NB, Seeley JR, Gotlib IH (1999): First onset versus recurrence of depression: differential process of psychosocial risk. *J Abnorm Psychol*, 108(3): 483-9.
 123. Lewinsohn PM, Youngren M, Grosscup S (1979): Reinforcement and depression. In: Depue R (Hrsg.) *The psychobiology of depressive disorders*. Academic, New York, 291-319.
 124. Li G, Wang H, Wang K, Wang W, Dong F, Qian Y, Gong H, Hui C, Xu G, Li Y, Pan L, Zhang B, Shan G. (2017): The association between smoking and blood pressure in men: a cross-sectional study. *MBC Public Health.* 2017 Okt 10; 17 (1):797. Doi: 10.1186/s12889-017-4802-x.

125. Licht CM, de Geus EJ, Seldenrijk A, van Hout HP, Zitman FG, van Dyck R, Penninx BW (2009): Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. *Hypertension*, 53(4): 631-8.
126. Lieb R, Isensee B, Hofler M et al. (2002) :Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective longitudinal community study. *Arch Gen Psychiatry* 59(4): 365-74.
127. Löffler G (1997): Pathophysiologie des Fettgewebes. *Dtsch Ärzteblatt* 1997; 94(30): A-2003/B-1729/C-1609.
128. Lu X., Crowley S.D. Inflammation in Salt-Sensitive Hypertension and Renal Damage. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018; 20:103. doi: 10.1007/s11906-018-0903-x.
129. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG (2010): Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*, 67(3): 220-9.
130. Luppino FS, van Reedt Dortland AK, Wardenaar KJ, Bouvy PF, Giltay EJ, Zitman FG, Penninx BW (2011): Symptom dimensions of depression and anxiety and the metabolic syndrome. *Psychosom Med*, 73(3): 257-64.
131. Ma J, Xiao L (2010): Obesity and depression in US women: Results from the 2005-2006 National Health and Nutritional Examination Survey. *Obesity (Silver Spring)*, 18(2): 347-53.
132. Maier W (2004): Genetik der Depression. Gegenwärtiger Erkenntnisstand und Perspektiven. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 47(5): 487-92.
133. Maier W, Philipp M (1985): Comparative analysis of observer depression scales. *Acta Psychiatr Scand*, 72(3): 239-45.
134. Majek P, Jankowski M, Brożek GM (2023): Acute health effects of heated tobacco products: comparative analysis with traditional cigarettes and electronic cigarettes in young adults. *ERJ Open Res.* 2023 May 30;9(3):00595-2022. doi: 10.1183/23120541.00595-2022. eCollection 2023 May. PMID: 37260463
135. Mandelli L, Serretti A, Marino E, Pirovano A, Calati R, Colombo C (2007): Interaction between serotonin transporter gene, catechol-Omethyltransferase gene and stressful life events in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 10(4): 437-47.

136. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A, (2016): Is there a bidirectional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta analysis. *Asian journal of psychiatry*, 2016. doi.org/10.1016/j.ajp.2015.12.008
137. Meana JJ, Barturen F, García-Sevilla JA (1992): Alpha 2-adrenoceptors in the brain of suicide victims: increased receptor density associated with major depression. *Biol Psychiatry* 31(5): 471-90.
138. Meeuwissen JA, van der Feltz-Cornelis CM, van Marwijk HW, Rijnders PB, Donker MC (2008): A stepped care programme for depression management: an uncontrolled pre-post study in primary and secondary care in The Netherlands. *Int J Integr Care*, 8: e05.
139. Mello AF, Juruena MF, Pariante CM, Tyrka AR, Price LH, Carpenter LL, Del Porto JA (2007) Depression and stress: is there an endophenotype? *Braz J Psychiatry* 29 Suppl 1:13-8.
140. Meng L, Chen D, Yang Y, Zheng Y, Hui R (2012): Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies, *J Hypertens* 30(5): 842-51.
141. Meyer CM, Armenian HK, Eaton WW, Ford DE (2004): Incident hypertension associated with depression in the Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study, *J Affect Disord*, 83(2-3): 127-33.
142. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH (2008): Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis, *Diabetes Care*, 31(12): 2383-90.
143. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH (2008): Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis, *Diabetes Care*, 31(12): 2383-90.
144. Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC, Penninx BW (2018): Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry*. 2019 Jan;24(1):18-33. doi: 10.1038/s41380-018-0017-5. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29453413 Review
145. Mintun MA, Sheline YI, Moerlein SM, Vlassenko AG, Huang Y, Snyder AZ, (2004): Decreased hippocampal 5-HT_{2A} receptor binding in major depressive disorder: in vivo measurement with [¹⁸F] altanserin positron emission tomography, *Biol Psychiatry*, 55(3): 217-24.
146. Moradi Y, Albatineh AN, Mahmoodi H, Gheshlagh RG (2021): The relationship between depression and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of

- observational studies. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2021 Mar 2;7(1):4. doi: 10.1186/s40842-021-00117-8.
147. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B (2007): Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys, *Lancet*, 370(9590): 851-8.
 148. Mueller TI, Keller MB, Leon AC, Solomon DA, Shea MT, Coryell W, Endicott J (1996): Recovery after 5 years of unremitting major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53(9):794-9.
 149. Müller TI, Leon AC (1996): Recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. *Psychiatr Clin North Am*, 19(1): 85-102.
 150. Nemeroff CB (2004): Neurobiological consequences of childhood trauma. *J Clin Psychiatry*, 65 (1): 18-28.
 151. Nghia ND, Nhon BV, Hoang LV, Khanh DN, Hao Nguyen SA, Hien TM, Ngo TT, Ton MD, Huong Trinh TT, Thien C-D, Dinh-Toi C (2019): Impact of body mass index and waist circumference on blood pressure: A cross-sectional survey in a population living in the Vietnam northern mountainous. *Diabetes Metab Syndr Mar-Apr 2019;13(2):1399-1404*. doi: 10.1016/j.dsx.2019.02.015.Epub 2019 Feb 7.
 152. NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey, (1971-1974), www.cdc.gov.
 153. NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey, (2005/2006), www.cdc.gov.
 154. Nicholas LM, Ford AL, Esposito SM, Ekstrom RD, Golden RN (2003): The effects of mirtazapine on plasma lipid profiles in healthy subjects. *J Clin Psychiatry*, 64(8):883-9.
 155. NVL Depression: Nationale Versorgungsleitlinie Depression
 156. Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwim GM, Smith CA (1996): Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression, *Lancet* 347(9003): 731-3.
 157. Omvik P, (1996): How smoking affects blood pressure. *Blood Press*. 1996 Mar; 5(2) :71-7.
 158. Onyike CU, Crum RM, Lee HB, Lyketsos CG, Eaton WW (2003): Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, *Am J Epidemiol* 158(12): 1139-47.

159. Ordway GA, Widdowson PS, Smith KS, Halaris A (1994): Agonist binding to alpha 2-adrenoceptors is elevated in the locus coeruleus from victims of suicide, *J Neurochem*, 63(2): 617-24.
160. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, Schatzberg AF. (2016, September 15). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group. doi.org/10.1038/nrdp.2016.65
161. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, Hu FB (2012): Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care*, 35(5): 1171-80.
162. Park KS, Rhee BD, Lee KU, Kim SY, Lee HK, Koh CS, Min HK (1991): Intra-abdominal fat is associated with decreased insulin sensitivity in healthy young men, *Metabolism*, 40(6): 600-3.
163. Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Taylor PR, Lönnqvist J (1999): Association of low serum total cholesterol with major depression and suicide. *Br J Psychiatry*, 175: 259-62.
164. Petrak F, Herpertz S, Albus C, Hermanns N, Hiemke C, Hiller W, Kronfeld K, Kruse J, Kulzer B, Ruckes C, Zahn D, Müller MJ (2015): Cognitive Behavioral Therapy Versus Sertraline in Patients with Depression and Poorly Controlled Diabetes: The Diabetes and Depression (DAD) Study: A Randomized Controlled Multicenter Trial, *Diabetes Care* 38(5): 767-75.
165. Pintor L, Torres X, Navarro V, Matrai S, Gastó C (2004): Is the type of remission after a major depressive episode an important risk factor to relapses in a 4-year follow up? *J Affect Disord* 82(2): 291-6.
166. Pivovarova O, Gögebakan Ö, Klötting N, Sparwasser A, Weickert MO, Haddad I, Nikiforova VJ, Bergmann A, Kruse M, Seltmann AC, Blüher M, Pfeiffer AF, Rudovich N. (2012): Insulin up-regulates natriuretic peptide clearance receptor expression in the subcutaneous fat depot in obese subjects: a missing link between CVD risk and obesity? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May; 97(5): E731-9.
167. Prakash HM, Sumant K (2000): The biology of depression. *J Indian Med Assoc*, 98(5): 228-31.
168. Pyykkonen AJ, Raikkonen K, Tuomi T, Eriksson JG, Groop L, Isomaa B (2012): Association between depressive symptoms and metabolic syndrome is not

- explained by antidepressant medication: results from the PPP-Botnia Study, *Ann Med* 44(3): 279-88.
169. Rahman I, Humphreys K, Bennet AM, Ingelsson E, Pedersen NL, Magnusson PK (2013): Clinical depression, antidepressant use and risk of future cardiovascular disease, *Eur J Epidemiol* 28(7): 589-95.
 170. Rebuffé-Scrive M, Brönnegård M, Nilsson A, Eldh J, Gustafsson JA, Björntorp P (1990): Steroid hormone receptors in human adipose tissues.
 171. Reiff M, Schwartz S, Northridge M (2001): Relationship of depressive symptoms to hypertension in a household survey in Harlem, *Psychosom Med* 63(5): 711-21.
 172. Rindler GA, Gries A, Freidl W (2023): Associations between overweight, obesity, and mental health: a retrospective study among European adults aged 50. *Front Public Health*. 2023 Jul 18; 11:1206283. doi: 10.3389/fpubh.2023.1206283. eCollection 2023.PMID: 37533526
 173. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, Griem A, Kovacs M, Ott J, Merikangas KR (2009): Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis, *JAMA* 301(23): 2462-71.
 174. Rodriguez-Cuenca S, Monjo M, Proenza AM, Roca P (2005): Depot differences in steroid receptor expression in adipose tissue: possible role of the local steroid milieu. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Jan; 288(1): E200-7.
 175. Rosel P, Arranz B, Urretavizcaya M, Oros M, San L, Navarro MA (2004): Altered 5-HT_{2A} and 5-HT₄ postsynaptic receptors and their intracellular signalling systems IP₃ and cAMP in brains from depressed violent suicide victims. *Neuropsychobiology*, 49(4): 189-95.
 176. Rotella F, Mannucci E (2013): Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies. *J Clin Psychiatry*, 74(1): 31-7.
 177. Rui H, Qian H, Shi M, Zhang G, Wang L (2018): Meta-analysis on the Association Between Norepinephrine Transporter Gene rs2242446, rs5569 Polymorphisms and Risk of Major Depressive Disorder. *Arch Med Res*, 49(4): 261-69.
 178. Ryu SH, Lee SH, Cha JH, Ham BJ, Han CS, Choi MJ, Lee MS (2004): Association between norepinephrine transporter gene polymorphism and major depression. *Neuropsychobiology*, 49(4): 174-7.
 179. S3 Leitlinie, Unipolare Depression-Nationale Versorgungsleitlinie.

180. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. (2017): Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull.* 2017 Aug;143(8):783-822. doi: 10.1037/bul0000102. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28447828
181. Salvi V, Mencacci C, Barone-Adesi F (2016): H1-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants. *Neuropsychopharmacol*, 26(10): 1673-7.
182. Scherrer JF, Xian H, Bucholz KK, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, Tsuang M, True WR (2003): A twin study of depression symptoms, hypertension, and heart disease in middle-aged men. *Psychosom Med*, 65(4):548-57.
183. Schildkraut JJ (1965): The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supportive evidence. *Am J Psychiatry*, 122(5): 509-22.
184. Schindler S, Schmidt L, Stroske M, Storch M, Anwander A, Trampel R, Strauß M, Hegerl U, Geyer S, Schönknecht P (2019): Hypothalamus enlargement in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2019 Jan;139(1):56-67. doi: 10.1111/acps.12958. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30229855.
185. Schramm E, van Calker D, Dykieriek P, Lieb K, Kech S, Zobel I, Leonhart R, Berger M (2007): An intensive treatment program of interpersonal psychotherapy plus pharmacotherapy for depressed inpatients: acute and long-term results. *Am J Psychiatry*, 164(5):768-77.
186. Schulte-Körner G, Allgaier AK (2008): The genetics of depressive disorders. *Z Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 2008 Jan;36(1):27-43. doi: 10.1024/1422-4917.36.1.27
187. Schütte S, Eberhard S, Burger B, Hemmerling M, Rossol S, Stahmeyer JT (2023): Prevalence of metabolic syndrome: Analysis based on routine statutory health insurance data. *nn Med (Heidelb)*. 2023 May;64(5):482-489. doi: 10.1007/s00108-023-01510-4. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37058154
188. Seligmann M (1974): Depression and learned helplessness. In: Friedman R, Katz M (Hrsg) *The psychology of depression: Contemporary theory and research*. Winston-Wiley, New York.
189. Seppala J, Vanhala M, Kautiainen H, Eriksson J, Kampman O, Mantyselka P, Koponen H (2012): Prevalence of metabolic syndrome in subjects with melancholic and non-melancholic depressive symptoms. A Finnish population-based study. *J Affect Disord*, 136(3): 543-9.

190. Serodio KJ, Ardern CI, Rotondi MA, Kuk JL (2014): Tricyclic and SSRI usage influences the association between BMI and health risk factors. *Clin Obes*, 4(6): 296-302.
191. Serretti A, Mandelli L (2010): Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 71(10): 1259-72.
192. Sher L, Oquendo MA, Burke AK, Cooper TB, Mann JJ. (2013): Combined dexamethasone suppression-corticotrophin-releasing hormone stimulation test in medication-free major depression and healthy volunteers. *J Affect Disord*. 2013 Dec;151(3):1108-12. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.049. Epub 2013 Jul 15.
193. Shi Z, Atlantis E, Taylor AW, Gill TK, Price K, Appleton S, Wong ML, Licinio J (2017): SSRI antidepressant use potentiates weight gain in the context of unhealthy lifestyles: results from a 4-year Australian follow-up study. *BMJ Open*, 7(8): e016224.
194. Shinn EH, Poston WS, Kimball KT, St Jeor ST, Foreyt JP (2001): Blood pressure and symptoms of depression and anxiety: a prospective study. *Am J Hypertens*, 14(7PT1): 660-4.
195. Soleimani M (2015): Insulin resistance and hypertension: new insights. *Kidney Int*. 2015 Mar;87(3):497-9. doi:10.1038/ki.2014.392.
196. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, Coryell W, Warshaw M, Turvey C, Maser JD, Endicott J (2000): Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 157(2): 229-33.
197. Spijker J, de Graaf R, Ormel J, Nolen WA, Grobbee DE, Burger H (2006): The persistence of depression score. *Acta Psychiatr Scand*, 114(6): 411-6.
198. Spijker J, van Straten A, Bockting CL, Meeuwissen JA, van Balkom AJ (2013): Psychotherapy, antidepressants, and their combination for chronic major depressive disorder: a systematic review. *Can J Psychiatry*, 58(7): 386-92.
199. Stanley M, Mann JJ (1983): Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet*, 1(8318): 214-6.
200. Statistisches Bundesamt: [Online im Internet.] URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/depression-kinder-jugendliche-imfokus.html?nn=210856> [Stand: 14.11.23, 09:26]
201. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS (2000): Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 157(10): 1552-62.

202. Suppli NP, Andersen KK, Agerbo E, Rajagopal VM, Appadurai V, Coleman JRI, Breen G, Bybjerg-Grauholm J, Bækvad-Hansen M, Pedersen CB, Pedersen MG, Thompson WK, Munk-Olsen T, Benros ME, Als TD, Grove J, Werge T, Børglum AD, Hougaard DM, Mors O, Nordentoft M, Mortensen PB, Musliner KL (2022): Genome-wide by Environment Interaction Study of Stressful Life Events and Hospital-Treated Depression in the iPSYCH2012 Sample. *Biol Psychiatry Glob Open Sci.* 2021 Nov 9;2(4):400-410. doi: 10.1016/j.bpsgos.2021.11.003. eCollection 2022 Oct.
203. Swan JS, Macvicar R, Christmas D, Durham R, Rauchhaus P, McCullough JP Jr, Matthews K (2014): Cognitive Behavioural Analysis System of Psychotherapy (CBASP) for chronic depression: clinical characteristics and six-month clinical outcomes in an open case series. *J Affect Disord*, 152-154: 268-76.
204. Swindle RW Jr, Cronkite RC, Moos RH (1998): Risk factors for sustained nonremission of depressive symptoms: a 4-year follow-up. *J Nerv Ment Dis*, 186(8): 462-9.
205. Szádóczy E, Rózsa S, Zámboi J, Füredi J (2004): Predictors for 2-year outcome of major depressive episode. *J Affect Disord*, 83(1): 49-57.
206. Talchai C, Xuan S, Lin HV, Sussel L, Accili D. (2012) Pancreatic β cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β cell failure. in *Cell*. 2012 Sep 14;150(6):1223-34. doi: 10.1016/j.cell.2012.07.029.
207. Tang B, Yuan S, Xiong Y, He Q, Larsson SC (2020): Major depressive disorder and cardiometabolic diseases: a bidirectional Mendelian randomisation study. *Diabetologia* 2020 Jul;63(7):1305-1311. doi: 10.1007/s00125-020-05131-6. Epub 2020 Apr 8.
208. Tanskanen A, Vartiainen E, Tuomilehto J, Viinamäki H, Lehtonen J, Puska P (2000): High serum cholesterol and risk of suicide. *Am J Psychiatry*, 157(4): 648-50.
209. Tao H, Fan S, Zhu T, You L, Zheng D, Yan L, Ren M (2023): Psychiatric disorders and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional Mendelian randomization. *Eur J Clin Invest*, 2023 Mar;53(3):e13893. doi: 10.1111/eci.13893. Epub 2022 Nov 8.
210. Trajkovic G, Starecevic V, Latas M, Lestarevic M, Ille T, Bukumiric Z, Mainkovic J (2011): Reliability of the Hamilton Rating Scale for Depression: a meta-analysis over a period of 49 years. *Psychiatry Res*, 189(1): 1-9.

211. Uguz F, Sahingoz M, Gungor B, Aksoy F, Askin R (2015): Weight gain and associated factors in patients using newer antidepressant drugs. *Gen Hosp Psychiatry*, 37(1): 46-8.
212. Ulrich J, Janßen O, Das metabolische Syndrom. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B et al., Hrsg. *Harrisons Innere Medizin*. 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2020. doi:10.1055/b000000107.
213. Ushakov AV, Ivanchenko VS, Gagarina AA (2016): Psychological Stress in Pathogenesis of Essential Hypertension.
214. Ustün TB, Kessler RC (2002): Global burden of depressive disorders: the issue of duration. *Br J Psychiatry*, 181: 181-3.
215. van Reedt, Dortland AK, Giltay EJ, van Veen T, Zitman FG, Penninx BW, (2010): Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use. *Acta Psychiatr Scand*, 122(1): 30-9.
216. Vancampfort D, Mitchell AJ, De Hert M, Sienaert P, Probst M, Buys R, Stubbs B (2015): Type 2 Diabetes in Patients with Major Depressive Disorder: A Metanalysis of Prevalence estimates and predictors. *Depress Anxiety*, 32(10): 763-73.
217. Veelken R, Ditting T. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). In: Arastéh K, Baenkler H, Bieber C et al., Hrsg. *Duale Reihe Innere Medizin*. 4., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. doi:10.1055/b-005-145255.
218. viamedici.thieme.de - Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom).
219. Vimalananda VG, Palmer JR, Gerlovin H, Wise LA, Rosenzweig JL, Rosenberg L, Ruiz-Narváez EA (2014): Depressive symptoms, antidepressant use, and the incidence of diabetes in the Black Women's Health Study. *Diabetes Care*, 37(8): 2211-7.
220. Virdis A, Giannarelli C, Neves MF, Taddei S, Ghiadoni L. (2010): Cigarette smoking and hypertension. *Curr Pharm Des*. 2010;16(23):2518-25. doi: 10.2174/138161210792062920.
221. Virtanen M, Ferrie JE, Akbaraly T, Tabak A, Jokela M, Ebmeier KP, Singh-Manoux A, Kivimäki M (2017): Metabolic Syndrome and Symptom Resolution in Depression: A 5-Year Follow-Up of Older Adults. *J Clin Psychiatry*. 2017 Jan;78(1):e1-e7. doi: 10.4088/JCP.15m10399.PMID: 28129497

222. Vlasova M., Purhonen A.K., Jarvelin M.R., Rodilla E., Pascual J., Herzig K.H. Rolle von Adipokinen bei Adipositas-assoziiierter Hypertonie. *Acta Physiol.* 2010;200:107–127. doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02171.x.
223. Wang Q, Zheng D, Liu J, Fang L, Li Q (2019): Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is an important determinant associated with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 Aug 14;12:1399-1407. doi: 10.2147/DMSO.S211529. eCollection 2019.PMID: 31616170
224. Wardle J (1995): Cholesterol a psychological well-being. *J Psychosom Res*, 39(5): 549-62.
225. Weissmann MM, Klerman GL, Prusoff BA, Sholomskas D, Padian N (1981): Depressed outpatients. Results one year after treatment with drugs and /or interpersonal psychotherapy. *Arch Gen Psychiatry*, 38(1): 51-5.
226. Whitehall-II Studie (Stress and Health Study) www.ucl.ac.uk.
227. WHO, World Health Statistics (2011).
228. Wolfersdorf M, Etzersdorf E (2011): in *Suizid und Suizidprävention*, 1. Auflage, Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart.
229. Wysham C, Shubrook J. (2020): Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications. *Postgrad Med.* 2020 Nov;132(8):676-686. doi: 10.1080/00325481.2020.1771047. Epub 2020 Jun 16.PMID: 32543261
230. Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N (2008): The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutr J.* 2008 Apr 17;7:10. doi: 10.1186/1475-2891-7-10.PMID: 18416854
231. Yatham LN, Liddle PF, Shiah IS, Scarrow G, Lam RW, Adam MJ, Zis AP, Ruth TJ (2000): Brain serotonin2 receptors in major depression: a positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry*, 57(9): 850-8.
232. Yonkers K, McCunn K (2007): Comorbidity of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder with other psychiatric conditions. In: O`Brian P, Rapkin A, Schmidt J (Hrsg.) *The premenstrual syndromes: PMS and PMDD.* Informal Healthcare, London, 49-54.
233. Yu M, Zhang X, Lu F, Fang L (2015): Depression and Risk for Diabetes: A Meta-Analysis. *Can J Diabetes*, 39(4): 266-72.
234. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L (2004): Effect of potentially modifiable risk

- factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364(9438): 937-52.
235. Zajkowska Z, Gullett N, Walsh A, Zonca V, Pedersen GA, Souza L, Kieling C, Fisher HL, Kohrt BA, Mondelli V (2021): Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood - a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2022 Feb;136:105625. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105625. Epub 2021 Dec 8.
236. Zhand N, Courtney DB, Flament MF. (2015): Use of Electroconvulsive Therapy in Adolescents With Treatment-Resistant Depressive Disorders: A Case Series. *J ECT* 2015 Dec;31(4):238-45. doi: 10.1097/YCT.0000000000000236
237. Zhang M, Chen J, Yin Z, Wang L, Peng L (2021): The association between depression and metabolic syndrome and its components: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Transl Psychiatry*. 2021 Dec 13;11(1):633. doi: 10.1038/s41398-021-01759-z
238. Zimmermann P, Brückl T, Nocon A, Pfister H, Binder EB, Uhr M, Lieb R, Moffitt TE, Caspi A, Holsboer F, Ising M (2011): Interaction of FKBP5 gene variants and adverse life events in predicting depression onset: results from a 10-year prospective community study. *Am J Psychiatry*, 168(10): 1107-1.

10 Anhang



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für
Psychiatrie und Psychotherapie
Kernklinik

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinistr. 52 20246 Hamburg

Dr. Hinkelmann/PD. Dr. C. Otte / D. D. Muhtz
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
Telefon: 040 / 7410 - 56437
Telefax: 040 / 7410 – 55546

Messung der Langzeit-Cortisolsekretion durch Haaranalyse bei depressiven Patienten: Assoziation mit Metabolischem Syndrom und Kognition?

Informationsblatt zur Studie vor Teilnahme

Sehr geehrte/r Teilnehmer/-in,

Zunächst möchten wir uns für Ihr Interesse an unserem Forschungsvorhaben bedanken. Mit Hilfe dieses Aufklärungsbogens möchten wir Sie über den Ablauf und die Hintergründe der Studie informieren.

Ziele der Untersuchung:

Anhand von Haaranalysen möchten wir eine neue Methode der Messung des Stresshormons Cortisol und seiner Bedeutung für Herz-Kreislaufkrankungen und Gedächtnisfunktionen erforschen. Das Stresshormon Cortisol gelangt u.a. in das Haar eines Menschen, wird dort abgelagert und wächst langsam heraus. Mit Hilfe von Haarsegmentanalysen ist es möglich, die Cortisol-Ausschüttung Ihres Körpers rückwirkend für bestimmte Zeiträume zu bestimmen. Bei einer Wachstumsrate von ca. 1 cm pro Monat können wir die Cortisolmenge eines Haarsegments auf einen bestimmten Zeitraum zurückführen. Studien haben gezeigt, dass die Cortisolwerte bei vielen Menschen mit depressiven Erkrankungen erhöht sind, was möglicherweise Auswirkungen auf das Immunsystem haben könnte. Daneben konnten Studien zeigen,

dass Menschen mit einer Depression möglicherweise anfälliger sind für Herz-Kreislaferkrankungen und während depressiven Episoden typische. Veränderungen der Gedächtnisfunktionen aufweisen. Wir möchten in dieser Studie mit Hilfe der Haarsegmentanalyse rückwirkend Ihre Cortisol-Ausschüttung messen und untersuchen, ob im Gruppenvergleich die Cortisolwerte in Zusammenhang stehen mit Herz-Kreislauf-Laborwerten (z.B. Blutfette, Blutzucker, et cetera) Immunfunktion und mit der Gedächtnisfunktion.

Ablauf der Untersuchung:

Zu Beginn des ersten Treffens werden Sie über das weitere Vorgehen detailliert informiert. Sie werden durch en Versuchsleiter ausführlich über den Zweck der Untersuchung, die weitere Datenverarbeitung und -verwendung aufgeklärt und Sie erhalten die Möglichkeit Fragen zu stellen. Erst wenn alle Fragen Ihrerseits gestellt sind, diese zufrieden stellend beantwortet wurden, wir mit der Durchführung des Versuches begonnen. Der Versuchsablauf wird wie folgt aussehen Sie erhalten 6 Röhrchen, in denen sich Wattebäusche befinden, die Sie kurz nach dem Aufwachen, sowie 30 und 60 min und um 12.00, 16.00 und 22.00 Uhr später jeweils in den Mundnehmen, wieder ins Röhrchen zurücklegen und uns am nächsten Tag wieder mitbringen. Hiermit messen wir die Stresshormone in Ihrem Speichel. Die gleiche Untersuchung bitten wir Sie am Folgetag nochmals durchzuführen. Darüber hinaus nehmen wir Ihnen einmalig Blut ab (ca. 50ml), um die Blutfette und Blutzucker zu bestimmen sowie im Labor verschiedene Entzündungsparameter zur Untersuchung der Immunfunktion zu erheben. Zusätzlich messen wir Ihren Blutdruck an Armen und Beinen und Ihren Taillenumfang- dies alles dient dazu Ihr Risiko für Herz-Kreislaferkrankungen zu bestimmen. Wir werden dann eine Haarprobe von Ihnen nehmen. Diese werden wir so nah wie möglich an der Kopfhaut a m hinteren Teil des Kopfes ca. 2 cm unterhalb des Schädelknochens abschneiden. Die Größe der Haarprobe wird sehr klein sein und maximal den Durchmesser eines Bleistifts entsprechen. Zusätzlich werden wir Sie bitten, einige Fragebogen bezüglich demographischer Daten, einiger medizinischer Angaben sowie zu Depressivität und Ereignissen in Ihrer Kindheit auszufüllen. Zuletzt wollen wir eine Untersuchung mittels mehrerer Testverfahren Ihrer Gedächtnisfunktionen durchführen. **Mögliche Risiken und Belastungen** Bei einer einfachen Blutentnahme, wie der in dieser Studie geplanten, kann, wie bei jeder Blutentnahme, die Punktion schmerzhaft sein und es in seltenen Fällen zur Blutergussbildung und Infektion oder einer Nervenverletzung kommen. Andere mögliche Risiken entstehen durch die Untersuchungsteilnahme nicht. **Teilnahmevoraussetzungen**

Um an dieser Studie teilnehmen zu können, dürfen Sie in den letzten 3 Monaten keine Cortisontherapie erhalten haben. Falls Sie sich nicht sicher sind, ob Sie während Ihrer mit Cortison behandelt wurden, fragen Sie bitte Ihren behandelnden Arzt. **Hinweise auf das Recht, die Einwilligung zur Teilnahme an der Untersuchung jederzeit zurückziehen zu können.** Die Regeln wissenschaftlicher Untersuchung schreiben vor, dass Sie Ihre freiwillige Bereitschaft, an dieser Untersuchung teilzunehmen, schriftlich bestätigen. Sie haben ausreichend Bedenkzeit, um Ihre Entscheidung zu treffen. Auch wenn Sie sich zunächst für die Teilnahme entschieden haben, kann diese Einwilligung jederzeit und ohne die Angabe von Gründen zurückgenommen werden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen. **Vertraulichkeit der Unterlagen und Untersuchungsergebnisse.** Ihre Untersuchungsergebnisse und die von Ihnen gewonnenen Daten unterliegen den Gesetzen des Datenschutzes und sind daher ausschließlich dem Versuchsleiter zugänglich. Die Daten werden pseudonymisiert in eine Computerdatei aufgenommen (Pseudonymisieren bedeutet, dass sich auf den gewonnenen Proben und den Fragebögen nicht Ihr Name befindet, sondern dieser durch einen Code ersetzt wird. Welcher Code welchem Namen zugeordnet wird, weiß nur der Versuchsleiter). Die gewonnenen Daten dienen ausschließlich dem Zweck der Studie und eine Weitergabe an Dritte und anderweitige Nutzung (z.B. kommerzielle) der Daten findet nicht statt. Die Speicherung der Daten ist für die Dauer von zehn Jahren vorgesehen. Bei Widerruf der Studienteilnahme werden die bis dahin erhobenen Daten unverzüglich vernichtet. **Gesetzliche und ethische Verpflichtungen** Das Anliegen und die Durchführungsbestimmungen dieser Untersuchung wurden von einer unabhängigen Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg im Hinblick auf die ethischen und rechtlichen Aspekte des Forschungsvorhabens geprüft. **Vielen Dank für Ihr Interesse an unserer Studie!**



Messung der Langzeit-Cortisolsekretion durch Haaranalyse bei depressiven Patienten: Assoziation mit Metabolischem Syndrom und Kognition?

Einverständniserklärung der Versuchsperson nach dem Aufklärungsgespräch zur Untersuchung

Herr/Frau.....hat mich vollständig über das Wesen und die Bedeutung der geplanten Studie aufgeklärt. Ich konnte dabei alle mich interessierenden Fragen stellen. Ferner hatte ich Gelegenheit, das Aufklärungsblatt genau durchzulesen und auch dazu Fragen zu stellen. Ein Exemplar des Merkblattes ist mir zum Verbleib ausgehändigt worden.

Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten der Schweigepflicht und den datenschutzrechtlichen Bestimmungen unterliegen. Sie werden in Papierform aufgezeichnet und auf elektronischen Datenträgern pseudonymisiert (verschlüsselt) gespeichert. Eine Weitergabe an Dritte oder eine Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt n u r in pseudonymisierter Form. Die Speicherung der Daten ist für die Dauer von zehn Jahren vorgesehen.

Ich bin ferner darüber informiert, dass meine Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgt und ich jederzeit die Teilnahme an der Studie beenden kann. In diesem Falle werden sämtliche Daten unverzüglich gelöscht.

Ich bestätige durch die Unterschrift, dass ich die Aufklärung verstanden habe und mich mit der Durchführung der vorgenannten Studie einverstanden erkläre.

Hamburg, den _____

Unterschrift Teilnehmer

Unterschrift Versuchsleiter

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

Depressive Episode oder rez depressive Episoden, mittelgradig bis schwer (HAMD > 18)

Medikation: unbehandelt oder mind. 1 Woche stabil auf ein Antidepressivum eingestellt ohne Besserungstendenz der depressiven Symptome (also vor Erhöhung der Dosis bzw. Umstellung der Medikation)

Erlaubt sind weiterhin Stilnox und Tavor

Ausschlusskriterien:

akute Suizidalität

aktuelle psychotische Symptome

aktuelle organische psychische Störungen Substanzabhängigkeit während der letzten 6

Monate Steroidpflichtige Erkrankungen

Stammblatt

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____ Alter: _____

Geschlecht: weiblich (code 1) männlich (2)

Familienstand: ledig (1) verheiratet/Partnerschaft (2) getrennt/geschieden (3)

Diagnose: (ICD): _____

Atypische Depression nach DSM: ja (1) nein (2)

Weitere psych. Diagnosen (aktuell) _____

Weitere psych. Diagnosen (Lebenszeit) _____

Stationär (1) ambulant (2)

Ersterkrankung: ja (1) nein (2)

Anzahl früherer depressiver Episoden: _____ Ersterkrankung im Jahr: _____

Dauer der jetzigen depressiven Episode in Monaten _____

Depressive Erkrankungen in der Familie: ja (1) nein (2)
(Kernfamilie)

BDI-II

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0,1,2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

1.) Traurigkeit

- 0 Ich bin traurig
- 1 Ich bin nicht traurig.
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage

2.) Pessimismus

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft
- 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann
- 3 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann

3.) Versagensgefühle

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt
- 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein

4.) Verlust von Freude

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher
- 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt

5.) Schuldgefühle

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle
- 1 Ich habe häufig Schuldgefühle
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle

6.) Bestrafungsgefühle

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein

7.) Selbstablehnung

- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht
- 1 Ich bin von mir enttäuscht
- 2 Ich finde mich fürchterlich
- 3 Ich hasse mich

8.) Selbstvorwürfe

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen
- 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen
- 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel
- 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schief geht

9.) Selbstmordgedanken

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte

10.) Weinen

- 0 Ich weine nicht öfter als früher
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher
- 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit
- 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte

11.) Unruhe

- 0 Ich bin nicht unruhiger als sonst.
- 1 Ich bin unruhiger als sonst.
- 2 Ich bin so unruhig, dass es mir schwerfällt, still zu sitzen.
- 3 Ich bin so unruhig, dass ich mich ständig bewegen oder etwas tun muss.

12.) Interessenverlust

- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren
- 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren

13.) Entschlussfähigkeit

- 0 Ich bin so entschlossen wie immer
- 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf
- 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen

14.) Wertlosigkeit

- 0 Ich fühle mich nicht wertlos.
- 1 Ich halte mich für weniger wertvoll und nützlich als sonst.
- 2 Verglichen mit anderen Menschen fühle ich mich viel weniger wert.
- 3 Ich fühle mich völlig wertlos.

15.) Energieverlust

- 0 Ich habe so viel Energie wie immer.
- 1 Ich habe weniger Energie als sonst.
- 2 Ich habe so wenig Energie, dass ich kaum noch etwas schaffe.
- 3 Ich habe keine Energie mehr, um überhaupt noch etwas zu tun.

16.) Veränderungen der Schlafgewohnheiten

- 0 Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht verändert.
- 1a Ich schlafe etwas mehr als sonst
- 1b Ich schlafe etwas weniger als sonst
- 2a Ich schlafe viel mehr als sonst.
- 2b Ich schlafe viel weniger als sonst.
- 3a Ich schlafe fast den ganzen Tag.
- 3b Ich wache 1-2 Stunden früher auf als gewöhnlich und kann dann nicht mehr einschlafen.

17.) Reizbarkeit

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin reizbarer als sonst.
- 2 Ich bin viel reizbarer als sonst.
- 3 Ich fühle mich dauernd gereizt.

18.) Veränderungen des Appetits

- 0 Mein Appetit hat sich nicht verändert.
- 1a Mein Appetit ist etwas schlechter als sonst.
- 1b Mein Appetit ist etwas größer als sonst.
- 2a Mein Appetit ist viel schlechter als sonst.
- 2b Mein Appetit ist viel größer als sonst.
- 3a Ich habe überhaupt keinen Appetit.
- 3b Ich habe ständig Heißhunger.

19.) Konzentrationsschwierigkeiten

- 0 Ich kann ich so gut konzentrieren wie immer.
- 1 Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie sonst.
- 2 Es fällt mir schwer, mich längere Zeit auf irgend etwas zu konzentrieren
- 3 Ich kann mich überhaupt nicht mehr konzentrieren.

20.) Ermüdung oder Erschöpfung

- 0 Ich fühle mich nicht müder oder erschöpfter als sonst.
- 1 Ich werde schneller müde oder erschöpft als sonst.
- 2 Für viele Dinge, die ich üblicherweise tue, bin ich zu müde oder erschöpft.
- 3 Ich bin so müde oder erschöpft, dass ich fast nicht mehr tun kann.

21.) Verlust von sexuellem Interesse

- 0 Mein Interesse an Sexualität hat sich in letzter Zeit nicht verändert.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sexualität als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sexualität.
- 3 Ich habe das Interesse an Sexualität völlig verloren.

HAMD – Hamilton Depression Scale

Anleitung

Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten.

1. Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)

- 0 Keine
- 1 Nur auf Befragen Geäußert
- 2 Vom Patienten spontan geäußert
- 3 Aus dem Verhalten zu erkennen (zum Beispiel Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen)
- 4 Patient drückt FAST AUSSCHLIESSLICH diese Gefühlszustände. In seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus

2. Schuldgefühle

- 0 Keine
- 1 Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben
- 2 Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“
- 3 Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn

3. Suizid

- 0 Keiner
- 1 Lebensüberdruß
- 2 Todeswunsch, denk an den eigenen Tod
- 3 Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten
- 4 Suizidversuche (jeder ernste Versuch)

4. Einschlafstörungen

- 0 Keine
- 1 Gelegentliche Einschlafstörungen (mehr als ½ Stunde)
- 2 Regelmäßige Einschlafstörungen

5. Durchschlafstörungen

- 0 Keine
- 1 Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf
- 2 Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht nur zur Harn- oder Stuhlentleerung)

6. Schlafstörungen am Morgen

- 0 Keine
- 1 Vorzeitiges Erwachen aber nochmaliges Einschlafen
- 2 Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen

7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten

- 0 Keine Beeinträchtigung
- 1 Hält sich für leistungsfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbie) oder fühlt sich entsprechend.
- 2 Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies), muss sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder lässt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entschlussäußerungen erkennen.
- 3 Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung Ziffer 3 ankreuzen, wenn der Patienten weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station.
- 4 Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 4 anzukreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann.

8. Depressive Hemmung (Verlangsamung von Denken und Sprache; Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)

- 0 Sprache und Denken normal
- 1 Geringe Verlangsamung bei der Exploration
- 2 Deutliche Verlangsamung bei der Exploration
- 3 Exploration schwierig
- 4 Ausgeprägter Stupor

9. Erregung

- 0 Keine
- 1 Zappeligkeit
- 2 Spielen mit den Fingern, Haaren usw.
- 3 Hin- und herlaufen, nicht stillsitzen können
- 4 Händeringen, Nägel beißen, Haare raufen, Lippenbeißen usw.

10. Angst – psychisch

- 0 Keine Schwierigkeiten
- 1 Subjektive Spannung und Reizbarkeit
- 2 Sorg sich um Nichtigkeiten
- 3 Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert
- 4 Ängste werden spontan vorgebracht

11. Angst-somatisch

Körperliche Begleiterscheinungen der Angst wie:

Gastrointestinale (Mundtrockenheit, Winde, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstoßen) – Kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerzen) – Respiratorische (Hyperventilation, Seufzen) – Pollakisurie – Schwitzen

- 0 Keine

- 1 Geringe
- 2 Mäßige
- 3 Starke
- 4 Stark behindernde

12. Körperliche Symptome – gastrointestinale

- 0 Keine
- 1 Appetitmangel, isst aber ohne Zuspruch, Schweregefühl im Abdomen
- 2 Muss zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darmpräparate

13. Körperliche Symptome – allgemein

- 0 Keine
- 1 Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf, Rücken, Kopf- oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit
- 2 Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms 2 ankreuzen

14. Genitale Symptome wie etwa: Libidoverlust, Menstruationsstörungen etc.

- 0 Keine
- 1 Geringe
- 2 Starke

15. Hypochondrie

- 0 Keine
- 1 Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen)
- 2 Ganz in Anspruch genommen durch Sorge um die eigene Gesundheit
- 3 Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe et cetera
- 4 Hypochondrische Wahnvorstellungen

16. Gewichtsverlust (entweder a oder b ankreuzen)

a. aus Anamnese

- 0 Kein Gewichtsverlust
- 1 Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit
- 1 Sicherer Gewichtsverlust laut Patient

b. Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust

- 0 Weniger als 0,5 kg/Woche
- 1 Mehr als 0,5 kg /Woche
- 2 Mehr als 1 kg/Woche

17. Krankheitseinsicht

- 0 Patient erkennt, dass er depressiv und krank ist
- 1 Räumt Krankheit ein, führt dies aber auf schlechte Ernährung, Klima, 2 Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis er cetera zurück.
- 3 Leugnet Krankheit ab

18. Tagesschwankungen

a. Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern Keine Tagesschwankungen auftreten, ist 0 anzukreuzen

- 0 Keine Tagesschwankungen
- 1 Symptome schlimmer am Morgen
- 2 Symptome schlimmer am Abend

b. Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der Schwankungen an. Falls es Keine gibt, kreuzen Sie 0 an

- 0 Keine
- 1 Gering
- 2 Stark

19. Depersonalisation, Derealisation wie etwa: Unwirklichkeitsgefühl, nihilistische Ideen

- 0 Keine
- 1 Gering
- 2 Mäßig
- 3 Stark
- 4 Extrem (Patient ist handlungsunfähig)

20. Paranoide Symptome

- 0 Keine
- 1 Misstrauisch
- 2 Beziehungsideen
- 3 Beziehungs- und Verfolgungswahn

21. Zwangssymptome

- 0 Keine
- 1 Gering
- 2 Stark

MADR – Skala

Anleitung

Bitte für jede Feststellung nur eine Ziffer ankreuzen.

1. Sichtbare Traurigkeit

Steht für Hoffnungslosigkeit, Schwermut und Verzweiflung (mehr als eine gewöhnliche, vorübergehende Niedergeschlagenheit), die sich in Sprache, Gesichtsausdruck und Körperhaltung äußern. Einzuschätzen nach der Fähigkeit, aufzuheitern.

- 0 Keine Traurigkeit
- 1
- 2 Schaut Niedergeschlagen aus, aber heiter ohne Mühe auf.
- 3
- 4 Erscheint meistens traurig und unglücklich.
- 5
- 6 Schaut immer unglücklich aus; höchst verzweifelt.

2. Mitgeteilte Traurigkeit

Steht für Mitteilungen über depressive. Erleben, ungeachtet des äußeren Erscheinungsbildes. Schließt Niedergeschlagenheit, Verzweiflung und das Gefühl ein, dass es weder Hoffnung noch Hilfe geben kann. Einzuschätzen danach, in welcher Intensität und Dauer und in welchem Ausmaß äußere Ereignisse nach Berichten des Patienten die Stimmung beeinflussen können.

- 0 Den Umständen entsprechende, gelegentliche Traurigkeit.
- 1
- 2 Traurig oder bedrückt, aber heitert ohne Mühe auf
- 3
- 4 Beherrschendes Gefühl von Traurigkeit und Schwermut: Gemütslage wird immer noch von äußeren Umständen beeinflusst.
- 5
- 6 Anhaltende unveränderte Traurigkeit, Unglücklichsein und Verzweiflung.

3. Innere Anspannung

Steht für Gefühle definierbaren Unwohlseins. Gereiztheit, innere Unruhe, psychische Anspannungen, die bis zur Panik, Schrecken und unerträglichen Qualen reichen können. Einzuschätzen nach Intensität, Häufigkeit, Dauer und Ausmaß der Beruhigungen und Rückversicherungen, die der Patient braucht.

- 0 Gelassen; nur flüchtige innere Spannungen.
- 1
- 2 Gelegentliche Gereiztheit und schwer definierbares Unwohlsein.
- 3
- 4 Anhaltendes inneres Spannungsgefühl oder zeitweilig auftretende Panik, die der Patient nur mit beträchtlicher Mühe meistern kann.
- 5
- 6 Nicht nachlassende Furcht oder Qualen. Überwältigende Panik.

4. Reduzierter Schlaf

Steht für das Erleben einer reduzierten Schlafdauer oder Schlaftiefe, verglichen mit dem normalen Schlafverhalten des Patienten in gesunden Zeiten.

- 0 Normaler Schlaf
- 1
- 2 Geringfügige Schwierigkeit, einzuschlafen, oder etwas reduzierter, leichter oder unregelmäßiger Schlaf.
- 3
- 4 Reduzierter oder mindestens 2 Stunden unterbrochener Schlaf.
- 5
- 6 Weniger als 2 oder 3 Stunden Schlaf.

5. Reduzierter Appetit

Steht für das Gefühl, keinen Appetit zu haben, verglichen mit dem gesunden Zustand. Einzustufen nach dem Verlust des Verlangens nach Essen oder Notwendigkeit, sich zum Essen zu zwingen.

- 0 Normaler oder größerer Appetit
- 1
- 2 Etwas reduziert.
- 3
- 4 Kein Appetit; Essen schmeckt nicht.
- 5
- 6 Muss zum Essen überredet werden.

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich im Laufe der letzten Jahre bei meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein Dank gilt Univ.-Prof. Dr. med. Christian Otte und PD Dr. med. Kim Hinkelmann, die ursprünglich meine Dissertation betreut haben und mir für fachliche Fragen immer mit Rat und Tat zur Seite standen, sowie Dr. med. H.P. Unger als Initiator meiner Dissertation.

Ebenso danke ich Dipl. Psych. Dr. rer. biol. Hum. Angelika Weigel, die mich in mühevoller Arbeit in meinen inhaltlichen Korrekturen unterstützt hat, sowie meiner lieben Freundin und Lektorin Franziska von Thien für den letzten Schliff an meiner Dissertation.

Insbesondere aber gilt mein Dank PD Dr. med. Christoph Muhtz, der über viele Jahre hinweg nicht den Glauben an mich verloren hat und mich trotz aller widriger Umstände weiterhin in meinem Vorhaben unterstützt hat, sowie PD Dr. med. Gregor Leicht, der sich dankenswerter Weise bereit erklärt hat, mich im abschließenden Prozess zu unterstützen und die Abgabe meiner Dissertationsschrift letztendlich ermöglicht hat.

Von ganzem Herzen möchte ich meinem Ehemann Dr. med. Richard v. Lossow meine aufrichtige Dankbarkeit aussprechen. Du hast mich immer wieder motiviert nicht aufzugeben, mir den Raum und die Unterstützung gegeben und viele Stunden unserer gemeinsamen Zeit geopfert. Zuletzt möchte ich auch unserer Tochter Helena Romy v. Lossow danken, die mir den Freiraum und ihre so wertvolle Zeit geschenkt hat, um diese Dissertation doch noch zu verwirklichen.

Eure Unterstützung hat mir nicht nur geholfen, diese Dissertation abzuschließen, sondern hat mir auch gezeigt wie wichtig es ist, sich aufeinander verlassen zu können, um Ziele zu erreichen. Ich werde für immer dankbar sein für die Freiheit, die Ihr mir gewährt habt, sowie für Eure Liebe, die mein Antrieb und meine Inspiration war.

12 Lebenslauf

Name: [REDACTED]

Geburtsdatum: [REDACTED]

Geburtsort: [REDACTED]

Eltern: [REDACTED]
[REDACTED]

Geschwister: [REDACTED]

Schulbildung: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]

Studium: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Berufliche Laufbahn: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Mutterschutz u. Elternzeit: [REDACTED]

13 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

