

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie München

Direktor: Prof. Dr. Dr. Florian Holsboer

Untersuchungen zur Glucosetoleranz bei Patienten
mit einer Major Depression im Vergleich zu gesunden
Kontrollpersonen

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu
München

vorgelegt von Steffen F. Grautoff aus Hamburg

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. L. Schaaf

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Thomas C. Baghai

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.2009

Inhaltsverzeichnis

0. Abkürzungen.....	5
1. Einleitung	
1.1 Diabetes mellitus.....	6
1.2 Depression.....	15
1.2.1 Neurotransmitter-Hypothese.....	16
1.2.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- (HPA)-Achsen-Dysregulation.....	17
1.2.3 Neuroplastizitäts-Hypothese.....	18
1.2.4 Bedeutung der Depression.....	18
1.3 Diabetes mellitus und Depression.....	27
1.4 Fragestellung.....	32
2. Material und Methoden.....	33
2.1 Verteilung Geschlecht, Größe, Gewicht und Alter	34
2.2 Durchführung und Modalitäten des oralen Glucosetoleranztests (OGTT).....	36
2.3 Laborwerte.....	38
2.4 Grenzwerte.....	38
2.5 Statistische Analyse.....	39
2.6 HOMA-Index.....	40
3. Ergebnisse.....	41
3.1 Glucose-Bestimmungen.....	41
3.2 Insulin-Bestimmungen.....	45
3.3 HOMA-Index.....	47
3.4 Cortisol-Bestimmungen.....	50
3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	51
4. Diskussion.....	53

5. Zusammenfassung.....	60
6. Anhang	
6.1 Hamilton-Depressionsskala.....	63
6.2 Verteilung Geschlecht, Größe, Gewicht in der Kontrollgruppe.....	66
6.3 Verteilung Geschlecht, Größe, Gewicht in der Gruppe der Depressiven.....	67
6.4 Ergebnisse der gesunden Kontrollgruppe im Rahmen des OGTT.....	68
6.5 Ergebnisse der depressiven Patienten im Rahmen des OGTT.....	70
6.6 ICD-10 Klassifizierung der Depression.....	72
6.7 Cortisol – Zirkadianer Tagesverlauf.....	73
7. Abbildungs- und Tabellen-Verzeichnis	
7.1 Abbildungen.....	74
7.2 Tabellen.....	76
8. Literaturverzeichnis.....	77
9. Danksagungen.....	86
10. Lebenslauf.....	87
11. Erklärung zur Urheberschaft.....	88

0. Abkürzungen

BDI	=	Beck-Depressionsinventar
BDNF	=	Brain-derived neurotrophic factor
CDC	=	Center for Disease Control and Prevention
CRH	=	Corticotropin releasing Hormon
DALY	=	Disability Adjusted Life Years = Behinderungsadjustierte Lebensjahre
D.m.	=	Diabetes mellitus
DSM-IV	=	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Edition
HAMD	=	Hamilton-Depressionsskala
HbA1c	=	Hämoglobin A1c, glykiertes Hämoglobin
HIV	=	Human Immundeficiency Virus
HOMA-(IR)	=	Homeostasis model assessment (of insulin resistance)
HPA-Achse	=	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD-10	=	International Classification of Diseases and Related Health Problems = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme nach WHO
IDF	=	Internationale Diabetes Föderation
IDS	=	Inventar depressiver Symptome
IFG	=	Impaired Fasting Glucose = Abnorme Glucosetoleranz
IGT	=	Impaired Glucose Tolerance = Pathologische Glucosetoleranz
i.v.	=	intravenös
OGTT	=	oraler Glucosetoleranztest
SPSS V.15	=	Statistical Package for the Social Sciences, Version 15
SSRI	=	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitor = Selektive Serotonin Wiederaufnahme – Hemmer
WHO	=	World Health Organization = Weltges.-Organisation
ZNS	=	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Diabetes mellitus

Geschichte:

Im Jahr 1862 wurden bei Ausgrabungen in Theben im so genannten „Papyrus Ebers“ erste schriftliche Aufzeichnungen von Symptomen, die an Diabetes denken lassen, gefunden. Die Schrift ist ca. 1550 v. Chr. entstanden, da der Diabetes allerdings nicht explizit erwähnt wird, ist bei Medizinhistorikern umstritten, ob es sich damit um die Erstbeschreibung der Erkrankung handelt.

Um 400 v. Chr. werden vom Inder Susruta erstmals verschiedene Diabetes-Typen klassifiziert, er beschreibt klebrigen, süßlichen Urin. Im 6. Jahrhundert nach Christus wird von dem ebenfalls indischen Arzt Charaka in seinem Werk „Charaka Samhita“ die Erkrankung mit „Madhumeha“ (= „Honig-Urin“) bezeichnet. Er beschreibt es mit dem Satz: „Du hast einen Patienten, der Harn lässt wie ein brünstiger Elefant, dessen Harn Honigharn oder Zuckerrohrharn heißt und dessen Urin süß schmeckt und die Ameisen und Insekten anlockt.“

Aretaios von Kappadozien legt um 100 n. Chr. die Symptome schriftlich nieder wie sie auch heute noch beschrieben werden und geht auf die Auswirkungen der damals nicht behandelbaren Erkrankung ein. Entscheidende Fortschritte werden Jahrhunderte nicht gemacht, der englische Anatom Thomas Willis (1621-1675) ist der erste abendländische Arzt, der den honigsüßen Geschmack des Urins von Diabetikern beschreibt. Er glaubte, „dass der Diabetes mehr und unmittelbarer eine Erkrankung des Blutes als eine der Nieren sei“.

Willis unterscheidet zwei Arten der Erkrankung: eine heilbare und eine unheilbare. Möglicherweise meinte er damit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus.

Paul Langerhans beschreibt im Rahmen seiner Dissertation, die er 1869 vorlegt, eine inselzellartige Zellstruktur im Pankreas.

1923 erhielten Sir Frederick Grant Banting und John James Rickard MacLeod den Nobelpreis für Medizin und Physiologie. Sie hatten Insulin aus dem Pankreas isoliert und damit einen an Diabetes mellitus erkrankten Menschen erfolgreich therapiert. Damit nimmt der Siegeszug des Insulins seinen Lauf und wird auf unterschiedlichste Art und Weise so verändert, dass die Wirkzeiten des Hormons den Bedürfnissen der Patienten angepasst werden können. Hans Christian Hagedorn entwickelt das nach ihm benannte NPH-Insulin, so dass die Patienten die mehrmals täglichen Insulinapplikationen verringern können. In den 80er Jahren kommen die ersten Insulinpumpen auf den Markt, die eine kontinuierliche Insulinapplikation ermöglichen.

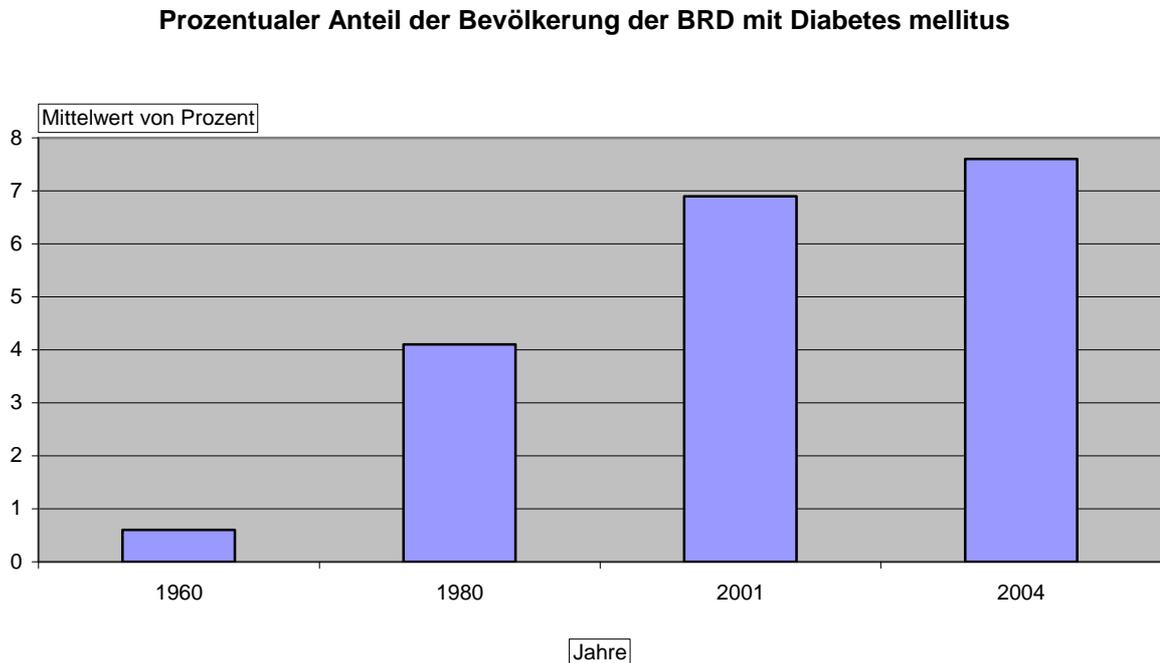
1996 werden die so genannten Analoga vorgestellt, sie bestehen durch ein schnelleres An- und wieder Abfluten der Insulinwirkung und somit neben einer besseren Steuerbarkeit auch eine einfachere Handhabung für den an Diabetes mellitus Erkrankten, da ein Spritz-Ess-Abstand entfällt. Als erstes wird Insulin lispro (Humalog®) eingeführt, das die genannten Eigenschaften zeigt. 2000 wird das erste langwirkende Analogon, das Insulin glargin (Lantus®) zur Therapie zugelassen, dieses hat einen Wirkspiegel von im optimalen Falle 24 Stunden und erlaubt damit nun zum ersten Mal die nur einmalige Injektion eines Langzeit-Insulins an einem Tag, um den Basal-Bedarf zu decken.

In Deutschland leben im Jahre 2007 vier bis fünf Millionen Menschen mit einem Diabetes mellitus. Davon sind zirka 95 % von einem Typ 2

Diabetes mellitus betroffen (Ahrens 2007). Eine Registrierung der Erkrankten wird nicht vorgenommen, daher sind diese Zahlen eine Schätzung. Die Tendenz der Inzidenz der Erkrankung ist deutlich steigend. 24 Millionen Menschen waren 2007 in den USA an Diabetes mellitus erkrankt, d.h. ca. drei Millionen Menschen mehr als noch vor zwei Jahren. Hinzu kommen laut CDC noch rund 57 Millionen US-Bürger, die als anfällig für die Krankheit gelten (CDC, National Diabetes Fact Sheet 2007).

Ein weiterer Trend zeigt, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Erstmanifestation immer jünger sind, dass also insbesondere die Zahl der an Typ 2 Diabetes mellitus erkrankten Kinder deutlich zunehmen wird. Zurzeit erkranken in Deutschland 210 Kinder pro Jahr an diesem Leiden (Freiberg 2004), noch vor fünf Jahren war diese Erkrankung in dieser Altersgruppe nahezu unbekannt. Da es zurzeit kein Bevölkerungswachstum in der Bundesrepublik Deutschland gibt, ist bei steigenden absoluten Zahlen nicht überraschend, dass auch der prozentuelle Zuwachs der an Diabetes mellitus Erkrankten deutlich zunimmt. Waren 1960 noch 0,6 % der Deutschen an Diabetes erkrankt, so wurden Ende der 1980er-Jahre bereits 4,1 % gezählt. Eine Hochrechnung für 2001 ergab 6,9 %, für 2004 liegt der Anteil bei sogar 7,6 % (Deutsche Diabetes-Union 2008).

Graphisch dargestellt ergibt sich folgendes Bild:



nach: Deutsche Diabetes Union, Gesundheitsbericht 2007

Abb. 1: Prozentualer Anteil der Bevölkerung in Deutschland mit Diabetes mellitus (Zahlen 1960 und 1980 Diabetesregister der DDR)

In den USA wird eine Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Diabetes mellitus für Bürger, die im Jahre 2000 zur Welt gekommen sind, von 32,8% für Männer und sogar 38,5% für Frauen angenommen. Bei Subgruppen sind teilweise mehr als die Hälfte von dieser Erkrankung bedroht (Hispanics: Männer 45,4%, Frauen 52,5%). (Narayan et al. 2003).

Weltweit waren im Jahre 2006 zwischen 180 (laut WHO) und 250 Millionen Menschen (laut der Internationalen Diabetes Föderation, IDF) an Diabetes mellitus erkrankt. Die Steigerungsrate wird momentan von der IDF auf sieben Millionen Menschen pro Jahr geschätzt. Dies entspricht ungefähr der aktuellen Einwohnerzahl der Schweiz. (Bundesamt für Statistik 2008, Neuchatel). Laut Schätzungen der WHO wird sich die Anzahl der Diabetiker weltweit bis zum Jahre 2030

verdoppeln, die IDF spricht von einer Steigerung der Patientenzahlen auf 380 Millionen in den nächsten 20 Jahren, vorausgesetzt es werden keine geeigneten Präventionsmaßnahmen ergriffen.

Volkswirtschaftlich ist die Bedeutung der Erkrankung hoch zu bewerten. Rund 20 % der Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland müssen allein für die Behandlung des Diabetes und seiner Begleit- und Folgeerkrankungen veranschlagt werden, dies entspricht rund 25 Milliarden Euro. Eine Steigerung bis ins Jahr 2010 auf ca. 40 Milliarden wird erwartet (Deutsche Diabetes Union, Gesundheitsbericht 2008).

Dabei ist der Diabetes mellitus zusätzlich ein Risikofaktor für das Auftreten weiterer Begleit- oder Folgeerkrankungen. Diese werden in absteigender Häufigkeit in Tabelle 1 (S. 11) wiedergegeben, es wurden für die Auswertung dieser Zahlen insgesamt 120.000 an Diabetes Erkrankte gescreent.

Begleit-/bzw. Folgeerkrankungen	Prozentsatz der an den Begleit- oder Folgeerkrankungen leidenden Diabetiker
Arterielle Hypertonie	75,2 %
Diabetische Retinopathie	11,9 %
Diabetische Neuropathie	10,6 %
Myokardinfarkt	9,1 %
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	7,4 %
Apoplex	4,7 %
Diabetische Nephropathie	3,3 %
Diabetischer Fuß	1,7 %
Amputation	0,8 %
Amaurosis	0,3 %

nach: Deutsche Diabetes Union, Gesundheitsbericht 2008

Tabelle 1: Diabetes mellitus und seine Komorbiditäten

Die Problematik des Diabetes mellitus ist allerdings nicht nur auf Europa oder gar Deutschland beschränkt. Die Erkrankung stellt sich als globales Problem dar. In anderen Kontinenten ist die Steigerungsrate der Erkrankten um ein Vielfaches höher. Die IDF erwartet für Südostasien im Jahre 2025 eine Anzahl von 82 Millionen Diabetikern, dies entspricht ungefähr der Einwohnerzahl der Bundesrepublik Deutschland (Statistisches Bundesamt Deutschland 2008).

Bei dieser Entwicklung ist eine epidemische Zunahme in den nächsten Jahrzehnten zu erwarten, so dass der Stellenwert dieser auch zum

jetzigen Zeitpunkt schon sowohl aus medizinischen als aus volkswirtschaftlichen Überlegungen heraus bedeutenden Erkrankung für Deutschland, Europa und den Rest der Welt noch dramatisch zunehmen wird.

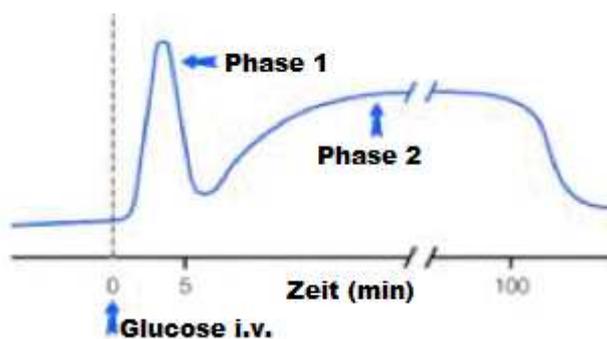
Dies liegt zum einen an der gesteigerten Lebenserwartung, die für diese Länder für die nächsten Jahrzehnte vorausgesagt wird. Zusätzlich ist der weit verbreitet anzutreffende Lebensstil der Menschen prädisponierend für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus. So ist der Arbeitsalltag häufig durch eine so genannte sitzende Tätigkeit bestimmt, bei der im Schnitt acht Stunden pro Tag vorwiegend auf einem Stuhl verbracht werden. In der freien Zeit, in der als Ausgleich Bewegung möglich wäre, wird von den meisten Menschen kein Sport betrieben. Freizeitbeschäftigungen wie Fernsehen und Videospiele führen zu einem Bewegungsmangel.

Zusätzlich wird regelmäßig eine hochkalorische, insbesondere zu fettreiche Ernährung bevorzugt. Dieser Lebensstil ist zusammen mit genetischen Faktoren prädisponierend für eine Erkrankung eines Typ 2 Diabetes mellitus. Dieser tritt häufig in Kombination mit anderen Erkrankungen des so genannten metabolischen Syndroms, auch Wohlstandssyndrom genannt, auf. Dazu zählen die arterielle Hypertonie, die Hyperlipidämie und die abdominelle Adipositas. Insbesondere die ernährungsbedingte abdominelle Adipositas gilt als ein wichtiger Manifestationsfaktor für eine pathologische Glucosetoleranz bzw. den Typ 2 Diabetes mellitus, insgesamt 80% der Typ 2 Diabetiker sind übergewichtig.

Der Typ 2 Diabetes mellitus wird häufig als Zufallsbefund diagnostiziert. So werden in vielen Fällen in Vorsorgeuntersuchungen erhöhte Glucosewerte bestimmt, die dann zu einer weiteren Abklärung führen. Der Grund dafür ist, dass Patienten zu Beginn der Erkrankung symptomfrei sein können. Außerdem können sich die Beschwerden

schleichend einstellen und werden von den Betroffenen häufig als Allgemeinsymptome fehlgedeutet, so dass sie aufgrund dessen lange Zeit keinen Arzt aufsuchen und so eine frühe Diagnose nicht gestellt werden kann. Als Frühzeichen eines Diabetes treten allein oder in Kombination Polyurie, -dipsie, Gewichtsverlust und eine erhöhte Infektneigung auf.

Die Insulin-Ausschüttung verläuft physiologischerweise unter Glucosebelastung in zwei Phasen. Zunächst wird aus den Beta-Zellen des Pankreas das so genannte „first phase insulin“ ausgeschüttet, im Verlauf wird wenige Minuten danach das „second phase insulin“ in die Blutbahn abgegeben. Die erste Ausschüttung des Insulin erfolgt bereits ca. eine Minute nachdem Glucose in die Blutbahn gelangt. Dieses lässt sich am Besten durch eine intravenöse Gabe von Glucose feststellen. Der erste Peak liegt bei ca. 2-3 Minuten und beendet wird diese vermehrte Abgabe von Insulin nach ca. 6-7 Minuten. Zu dem Zeitpunkt beginnt die längere zweite Phase der vermehrten Abgabe von Insulin. Dieser Zeitraum erstreckt sich meist über mehr als 100 Minuten. Der genaue zeitliche Verlauf ist in der folgenden Abbildung erkennbar:



nach: University of Denver, Colorado, Medical Department, 2008

Abb. 2: Insulin-Ausschüttung nach i.v.-Glucose-Gabe

Zur Sicherung eines Diabetes mellitus bzw. einer Vorstufe eines Diabetes mellitus kann ein oraler Glucosetoleranztest (OGTT)

durchgeführt werden. Dabei kommt es zu der oben beschriebenen Glucosebelastung. Wenn der Verdacht auf eine Glucoseverwertungsstörung besteht, sollte ein OGTT erfolgen.

Dabei gelten für die Diagnosestellung laut den aktuellsten Richtlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft von 10/2004 folgende Richtwerte (venöses Plasma):

Diagnose	Nüchtern-Plasma-Glucose		OGTT, 2 h - Wert
NGT Normale Glucosetoleranz	< 100 mg/dl bzw. 5,6 mmol/l		< 140 mg/dl bzw. 7,8 mmol/l
IFG Abnorme Nüchternglukose	100 - 125 mg/dl bzw. 5,6 - 6,9 mmol/l		
IGT Pathologische Glucosetoleranz	< 126 mg/dl	UND	≥ 140 < 200 mg/dl bzw. ≥ 7,8 < 11,0 mmol/l
Diabetes mellitus	≥ 126 mg/dl bzw. ≥ 7,0 mmol/l	UND/ODER	≥ 200 mg/dl bzw. 11,1 mmol/l

Anmerkung: Die Einstufung als IGT (pathologische Glucosetoleranz) anhand der 2h-OGTT-Kriterien (siehe Tabelle) ist nur korrekt, wenn der Nüchternglukosewert unterhalb des Grenzwertes für den Diabetes mellitus liegt.

nach: Deutsche Diabetes Gesellschaft, 10/2004

Tabelle 2: Diagnosekriterien IFG, IGT, Diabetes mellitus

1.2 Depression

Historisch gesehen wird die Depression als „grundlose Traurigkeit“ bereits am Ende des 5. Jahrhunderts v. Chr. beschrieben. Schon in den Hippokratischen Schriften wird erkannt, dass den damit betroffenen Menschen Lebensenergie in ganz erheblichem Maße genommen wird. Die Erkrankung wird Melancholie genannt. Die „melaine chole“ kann mit „schwarze Galle“ übersetzt werden, sie ist neben gelber Galle, Blut und Schleim Bestandteil der Vier-Säfte-Lehre, die postuliert, dass aus den vier Bestandteilen der menschliche Körper im Gleichgewicht gehalten wird und Gesundheit nur dann besteht, wenn von den vier Säften keiner im Überfluss vorhanden ist. Dementsprechend wird die Melancholie durch Überfluss schwarzer Galle verursacht (Hippokrates 1994).

Viele Jahrhunderte später wird durch Sigmund Freud (1856-1939) mit Hilfe der neu eingeführten Psychoanalyse die Melancholie als „psychosomatische Reaktion“ auf den Verlust eines geliebten Objekts gewertet. Im Unterschied zur konstruktiveren Verarbeitung der Trauer wird dieser Verlust jedoch bei der Melancholie nicht überwunden. Das Ich identifiziert sich mit dem Objekt, und erleidet so einen Ichverlust aus denen Schuldgefühle und im schlimmsten Falle Selbstmordgedanken folgen.

Von dem Psychiater Emil Kraepelin (1856-1926) stammt der Begriff des „depressiven Zustands“, darunter waren verschiedene Formen der Melancholie subsummiert.

Durch die Erkenntnisse der biomedizinischen Forschung der letzten Jahrzehnte ist dieses Krankheitskonzept zunehmend einem neurobiologischen Krankheitsverständnis gewichen.

Es sollen einige der wichtigsten neurobiologischen Modellvorstellungen im Folgenden aufgeführt werden:

1.2.1 Neurotransmitter-Hypothese

Eine Hypothese zur Pathophysiologie der Depression ist die so genannte Neurotransmitter-Hypothese (Stahl 2000). Bei depressiv Erkrankten wurde bereits ein Mangel an Dopamin und Serotonin im Zentralen Nervensystem (ZNS) im Vergleich zu Gesunden gemessen. Dieses ursächlich für eine Depression sieht die Monoaminmangel-Hypothese (Möller 2001).

Mittlerweile geht man davon aus, dass es weniger durch einen globalen Mangel an monoaminergen Neurotransmittern, als vielmehr durch ein Ungleichgewicht solcher Transmitter zwischen bestimmten Hirnregionen und Kernregionen kommt.

So geht man davon aus, dass ein entstehendes Ungleichgewicht der Neurotransmitter zu einer Depression führen kann. Es wird vermutet, dass die Neurotransmitteraktivität genetisch bedingt ist. Es ist bereits mehrfach festgestellt worden, dass Depressionen familiär gehäuft auftreten können (McGuffin et al. 1996 und Sullivan et al. 2000).

Dass die monoaminerge Transmission in der Pathophysiologie eine Rolle spielt, wird durch Befunde an genetischen Varianten, wie z.B. im Serotonin-Transporter-Gen untermauert und indirekt durch eine schlechtere Remissionsrate unter SSRI-Therapie bei ungünstiger genetischer Konstellation vermutet (Serretti et al. 2007).

1.2.2 HPA-Achsen-Dysregulation

Bei dieser Hypothese (Holsboer 2000) geht man davon aus, dass es durch eine Fehlregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse durch einen unzureichenden negativen Rückkopplungsmechanismus zu einer anhaltenden Erhöhung des Stresshormons Cortisol im Plasma kommt. Tatsächlich ist die Fehlregulation der HPA-Achse der konsistenteste biologische Befund bei akut depressiv erkrankten Patienten, und die in der akuten Depression fehlregulierte HPA-Achse kann durch eine erfolgreiche antidepressive Behandlung wieder normalisiert werden (Himmerich et al. 2006). So konnte z.B. gezeigt werden, dass unabhängig vom Wirkmechanismus unter einer Behandlung mit Tianeptin, einem selective serotonin reuptake enhancer, als auch mit Paroxetin, einem selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), die Hyperaktivität der HPA-Achse rückläufig war (Nickel et al. 2003).

Es können erhöhte Cortisolplasma-Werte auf der einen Seite potentiell zu kognitiven Dysfunktionen führen (Fava 2003), auf der anderen Seite kann die Erhöhung des Cortisols auch die Entwicklung eines Diabetes mellitus mitbedingen (Leibowitz et al. 1996)

Aktuelle Forschungen gehen davon aus, dass bei der Beeinflussung des ZNS auch CRH (Holsboer 2003) und Rezeptoren der Corticosteroide (Holsboer 2000) eine Rolle spielen.

1.2.3 Neuroplastizitäts-Hypothese

Bei der Neuroplastizitäts-Hypothese handelt es sich um ein erst seit wenigen Jahren etabliertes Erklärungsmodell. Dabei hatte sich durch bildgebende Verfahren gezeigt, dass Nervenzellen die Fähigkeit besitzen, sich zu verändern. So sollen Störungen in der Neuroplastizität zu einer Depression führen.

Der zentrale Befund dieser Hypothese zur Pathophysiologie der Depression ist eine verminderte zentrale Konzentration des Brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Dieses ist sowohl mit einer erhöhten Depressions- als auch erhöhter abnormer Glucosetoleranzrate vergesellschaftet (Krabbe et al. 2007).

Untersuchungen konnten zeigen, dass das Volumen des Hippocampus bei Patienten, die an einer Depression leiden, verringert ist (Videbech et al. 2004).

Bei depressiven Patienten fallen darüberhinaus in dieser Hirnregion eine verminderte Aktivierbarkeit auf. Diese Neuroplastizitätsveränderungen sind unter Behandlung mit antidepressiver Medikation im Tierversuch reversibel (Berger et al. 2007).

1.2.4 Bedeutung der Depression

Nach Schätzungen (Bundesgesundheitsministerium 2008) sind derzeit etwa vier Millionen Menschen in Deutschland von einer Depression betroffen und etwa zehn Millionen Menschen in Deutschland erleiden bis zum 65. Lebensjahr eine Depression.

Laut WHO gibt es bei den über 65-jährigen für die USA eine vermutete Prävalenz für die so genannte Major Depression von 1–3% der

Gesamtbevölkerung und alle übrigen milderen Formen eine Prävalenz von 10–15% (WHO (1)).

Die Lebenszeitprävalenz für die Entwicklung einer Major Depression liegt bei 10-18 %, dabei sind Frauen mit einer Prävalenz von 14-19 % deutlich häufiger betroffen als Männer (Prävalenz zwischen 6-11 %) (Meyer et al. 2000, Wittchen et al. 1998).

Auch weltweit ist die Anzahl der an einer Depression Erkrankten sehr hoch. Laut WHO gelten in der Weltbevölkerung 121 Millionen Menschen als depressiv.

Dabei wird die tatsächliche Zahl vermutlich um ein vielfaches höher liegen, da eine sehr hohe Dunkelziffer an Depressiven vermutet wird.

Diese Dunkelziffer wird damit begründet, dass viele Depressive den Kontakt zum Arzt scheuen, und so eine Diagnosestellung hinausgezögert oder gar verhindert wird. Außerdem erkennen Hausärzte diese Erkrankung häufig nicht sofort, so dass es in vielen Fällen erst mit einer erheblichen Latenz zu einer Diagnosestellung durch den Facharzt, sprich einen Psychiater, kommt (Wittchen et al. 2000).

Erwähnenswert ist, dass es sich bei der Depression um eine Erkrankung mit deutlich steigenden Fallzahlen handelt. Insbesondere in den westlichen Industrieländern ist ein deutlicher Anstieg der Patientenzahlen zu verzeichnen. In den USA hat die Prävalenz der Major Depression von 1991–1992 im Vergleich zu den Jahren 2001–2002 von 3,3 % auf 7,0 % zugenommen (Compton et al. 2006).

Darüber hinaus sind die volkswirtschaftlichen Kosten wichtig, die durch die Erkrankung verursacht werden. Eine Untersuchung, die ebenfalls in den USA durchgeführt wurde, geht von um 5,6 Wochenstunden verminderter Produktivität mit Kosten von 31 Milliarden Dollar/Jahr aus (Stewart et al. 2003).

In Deutschland konnte ebenfalls in Untersuchungen gezeigt werden, dass die Zahl der Menschen steigt, die aufgrund einer Depressionen nicht zur Arbeit erscheinen. Seit Anfang der 1990er Jahre ist gemäß dem Bundesverband der Betriebskrankenkassen bei psychischen Erkrankungen eine Verdopplung der Arbeitsfehltag auszumachen (Bundesverband Betriebskrankenkassen 2005). Psychische Erkrankungen sind demnach die Krankheitsart mit der auffälligsten Dynamik in Bezug auf die prozentuale Zuwachsrage an Fehltagen. Die Techniker-Krankenkasse schätzt, dass depressive Erkrankungen im Jahr 2002 zu 18 Millionen Arbeitsfehltagen geführt haben (Techniker Krankenkasse 2003). Die Deutsche Angestellten Krankenkasse geht davon aus, dass psychische Störungen und Verhaltensstörungen in den kommenden Jahren zum zentralen Thema im Gesundheitswesen werden. Den Erhebungen dieser Krankenkasse folgend, hat hier im Zeitraum von 1997 bis 2001 die Anzahl der Fehltag um über 50% zugenommen, dieses vor allem bei jungen Angestellten (Deutsche Angestellten Krankenkasse 2005). Die Bertelsmann Stiftung hat errechnet, dass die Arbeitsunfähigkeit aufgrund psychischer Erkrankungen im Jahr 2001 in Deutschland zu einem Produktionsausfall von fast drei Milliarden Euro geführt hat (Bertelsmann Stiftung 2004).

Hält das Leiden eines psychisch Kranken länger an, können Frühberentungen von Arbeitnehmern die Folge sein. Die häufigste Diagnose in Sachen Frühberentung bzw. verminderter Erwerbsfähigkeit in Deutschland sind psychische Krankheiten. Mit absoluten Zahlen belegt heißt das, dass im Jahr 2003 26.217 Frauen und 24.594 Männer aufgrund psychischer Probleme für vermindert erwerbsfähig befunden worden sind (Rehfeld 2006).

Auch an der Zunahme der Verschreibungen von Antidepressiva ist das Ansteigen der Kosten abzulesen. Seit den 1980er Jahren bis heute ist der Markt für die gesamte Klasse der Selektiven Serotonin-

Wiederaufnahmehemmer, so genannte SSRI-Antidepressiva, stark gewachsen. SSRI-Antidepressiva sind in der Lage, an Transportern des Botenstoffes Serotonin zu wirken, so dass die Konzentration dieses Stoffes im Gehirn erhöht wird. Mittlerweile werden in den USA für insgesamt 28 Millionen Patienten SSRI-Antidepressiva verschrieben. In Frankreich hat sich die Einnahme von Antidepressiva zwischen 1981 und 2001 versiebenfacht. In Deutschland ist es zwischen 1993 bis 2002 zu einer Verdopplung der Zahl der verschriebenen Antidepressiva gekommen (Jurk 2005).

Die WHO findet in ihrer Einteilung der Krankheiten nach so genannten „DALYs“ (Disability Adjusted Life Years) die Depression im Jahre 2000 auf Platz vier und erwartet ein weiteres Ansteigen bis zum Jahre 2020 auf den zweiten Platz. In der Altersgruppe der 15-44jährigen belegt die Depression bereits heute den zweiten Platz. Die DALYs werden definiert als potentielle Lebensjahre, die aufgrund von vorzeitiger Sterblichkeit verloren wurden, sowie die wegen eines Leidens verlorenen Jahre im arbeitsfähigen Alter.

Das Statistische Bundesamt in Wiesbaden schätzt, dass die Anzahl der über 60jährigen Bundesbürger bis 2050 um 37 Prozent auf 28 Millionen steigen wird. Über 80 Jahre werden im Jahr 2050 ungefähr 9,1 Millionen Deutsche und damit zwölf

Prozent der Bevölkerung sein. 2001 hatte dieser Anteil noch 3,2 Millionen oder 3,9 Prozent betragen. Es wird erwartet, dass die Anzahl der alten Menschen bis zum Jahr 2020 linear und ab 2030 sprunghaft ansteigen wird. Daher ist auch ersichtlich, dass allein durch den in den nächsten Jahren und Jahrzehnten anstehenden demographischen Wandel mit einer starken prozentualen und absoluten Zunahme der älteren Bevölkerungsschichten auch die Anzahl der Depressiven deutlich zunehmen wird.

Als schwerwiegendste Komplikation der Depression gilt der Suizidversuch. Es wird vermutet, dass ein Großteil der jährlich knapp 11.000 „erfolgreichen“ Suizide (Stand: Jahr 2004) in Deutschland auf Depressionen zurückzuführen ist (Statistisches Bundesamt Deutschland 2007).

Nach Daten der WHO ist die Zahl der durchgeführten Suizide in Deutschland seit den 1990er Jahren bis ins Jahr 2004 leicht rückläufig.

Eine Depression wird primär klinisch diagnostiziert. Es sollen dazu verschiedene Befunde erhoben werden, diese umfassen unter anderem die Anamnese, die sowohl selbständig durch den Patienten geschilderte Beschwerden als auch durch den Untersucher gezielte Fragen zur Exploration enthalten sollten. Hierbei sollten auch Lebensumstände und aktuelle potenziell belastende Ereignisse im Leben des Patienten Beachtung finden. Weiterhin sollten internistische und neurologische Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Zur Klassifikation der Erkrankung haben sich zwei Systeme etabliert. In der ICD-10-Verschlüsselung der WHO werden Abstufungen der Erkrankung aufgezeigt. Diese sind im Anhang (s. S. 72) im Einzelnen aufgelistet. Das Hauptsymptom sind die Stimmungsänderungen, die dabei definitionsgemäß depressiv oder gehoben sind.

Die Einteilung nach ICD-10 legt vor allem Wert auf den Einfluss der Depression auf den täglichen Lebensablauf, d.h. ob der Patient noch in der Lage ist, seinen regulären beruflichen und privaten Aufgaben suffizient nachzugehen. Eine leichte depressive Episode wird diagnostiziert, wenn diese Aufgaben noch erledigt werden können. Wenn die Erkrankung den Patienten so sehr beeinträchtigt, dass dieses nicht mehr möglich ist, wird bereits eine mittelgradige depressive Episode diagnostiziert.

Wenn als Folge einer Depression eine kontinuierliche Betreuung der betroffenen Person gewährleistet sein muss oder, falls dies nicht möglich ist, eine Klinikeinweisung zu empfehlen ist, spricht man von einer schweren depressiven Episode. Diese wird noch unterteilt in eine leichtere Form ohne bzw. die schwerere Form mit psychotischen Symptomen. Unter psychotischen Symptomen versteht man Wahngedanken, dazu gehören z. B. absurde Schuldgefühle, Krankheitsbefürchtungen oder der Verarmungswahn. Bei Erkrankten, die nicht unter die oben genannten Kategorien zu subsumieren sind, wird eine sonstige depressive Episode diagnostiziert.

Des Weiteren gibt es depressive Syndrome im Rahmen anderer psychiatrischer Erkrankungen, die der Vollständigkeit halber erwähnt werden sollen, aber auf die hier nicht weiter eingegangen wird. Hierzu gehören unter anderem Anpassungsstörungen, bipolare Störungen und schizoaffektive Störungen.

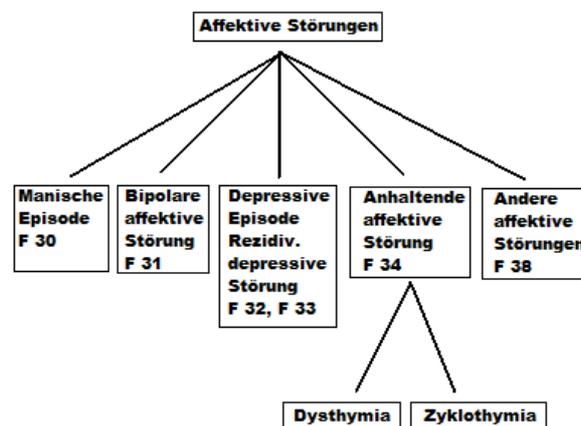


Abb. 3: Einteilung affektiver Störungen nach ICD-10 nach Möller, Laux, Kapfhammer

Die American Psychiatric Association teilt in der DSM-IV sogenannte „mood disorders“ ein, diese umfassen Depressionen, Manien, Dysthymien und Zykllothymien.

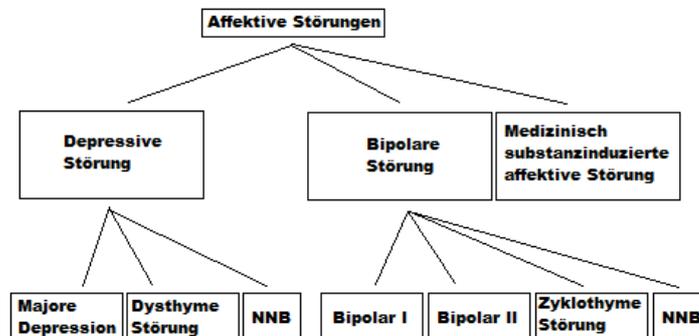


Abb. 4: Einteilung affektiver Störungen nach DSM-IV nach Möller, Laux, Kapfhammer (NNB = nicht näher bezeichnet)

Für die Diagnose einer Depression müssen Symptome mindestens zwei Wochen ohne Unterbrechung vorhanden sein.

Außerdem existieren verschiedene Fragebögen zur Einteilung der Erkrankung. Es werden verschiedene Schweregrade der Depression unterschieden. Diese Fragebögen dienen auch der Evaluation im Rahmen der psychiatrischen Forschung. Zu den in der Deutschland und anderen westlichen Industrieländern bekannten und genutzten Evaluationsmethoden gehören die Hamilton-Depressionsskala (HAMD), das Beck-Depressionsinventar (BDI) und das Inventar depressiver Symptome (IDS). Diese sind Fragenkataloge mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten, die von den Patienten beantwortet werden müssen.

Als folgendes soll anhand der Hamilton-Skala dieses beispielhaft aufgezeigt werden (die Hamilton-Skala wurde im Anhang s. ab S. 63 aufgeführt). Die Hamilton-Skala wurde bei den Probanden der Kontrollgruppe dieser Arbeit abgefragt, um eine Depression

auszuschließen. Die Befragung ist in der Praxis in wenigen Minuten durchführbar. Die Einschätzung bezieht sich auf die letzte Woche vor der Befragung, die Aussagefähigkeit ist auch von der Kooperation des Patienten abhängig. Zu jeder der insgesamt sieben Fragen gibt es mehrere Antworten, die unterschiedlich viele Punkte ergeben. Nach Beantwortung sämtlicher Fragen werden diese Punkte zu einer Gesamtsumme addiert. Anhand der Gesamtpunktzahl kann der Patient kategorisiert werden.

Max Hamilton führte 1960 den nach ihm benannten Test ein, der sieben Fragen umfasste. Die Fragen mit den entsprechenden Antwortmöglichkeiten sind im Anhang (s. S. 63) als „Hamilton Depressionsskala“ zu sehen.

In der englischen Originalversion hatte Hamilton insgesamt 21 Fragen inkludiert, von denen er 17 als sinnvoll zur Evaluation einer bestehenden Depression gehalten hatte. Ebenfalls im Anhang (s. S. 65) werden die 17 Original-Fragen aus seiner Arbeit gezeigt, die der Diagnostiker zu stellen hat.

Je nach erreichter Anzahl kann man laut Hamilton eine milde bis mittelschwere oder eine schwere Depression diagnostizieren.

Charakteristisch treten bei einer Depression neben psychischen auch physische Symptome auf. Typische Beschwerden sind Freudlosigkeit, Interesseverlust, Verstimmung, „Gefühl der Gefühllosigkeit“, ebenfalls treten Reizbarkeit, Energielosigkeit, Antriebsminderung, Wertlosigkeit, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Appetitstörungen, Libidoverlust, Schlafstörungen, Schmerzen an den verschiedensten Lokalisationen, Konzentrationsprobleme und Suizidgedanken auf.

Es kann vorkommen, dass eine Depression sich rein somatisch nur durch eine Schmerzsymptomatik zeigt. Schmerzen können als Manifestation einer Depression an verschiedensten Körperstellen auftreten. Eine typische Lokalisation ist der Thorax-Bereich, der bei

Depressiven häufiger nicht kardial bedingt ist (Lumley et al. 1997). Dennoch ist zu bedenken, dass die Depression ebenso einen Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit darstellt (Parashar et al. 2007).

Eine Untersuchung an knapp 25.916 Patienten, bei denen in 1.146 Fällen eine Major Depression diagnostiziert wurde, ergab in letzterer Gruppe eine Prävalenz von 69 % der Depressions-Patienten, die lediglich somatische Symptome angaben (Simon et al. 1999).

Laut Zahlen der WHO werden weniger als 25 % der manifest erkrankten Depressiven einer Therapie zugeführt werden. Dabei wird vermutet, dass 60-80 % der Patienten auf Antidepressiva und strukturierte Formen der Psychotherapie ansprechen (WHO (2) 2007). Insbesondere Männer mit einer Depression werden zum Teil nicht oder zu spät diagnostiziert (Möller-Leimkühler 2008). Ein Großteil der an einer Depression erkrankten Bevölkerung wird somit nicht adäquat therapiert.

Die Depression beeinträchtigt nicht nur die Lebensqualität des Patienten, häufig sind Dinge des normalen täglichen Lebensablaufs sogar schwer zu bewältigen.

1.3 Diabetes mellitus und Depression

Diese Ausführungen zeigen die gesundheitspolitische Bedeutung sowohl für den Diabetes mellitus als auch die Depression in Deutschland, Europa und dem Rest der Welt. Es sind sowohl aus gesundheitlichen als auch ökonomischen Gesichtspunkten für beide Erkrankungen bereits heute und in der Zukunft rapide steigende Patientenzahlen und damit auch finanzielle Aufwendungen zu erwarten.

Eine Verbindung zwischen den beiden Erkrankungen Depression und Diabetes mellitus wurde bereits in vielen Arbeiten untersucht (Kahn et al. 2008, Paile-Hyvärinen et al. 2007 and Brown et al. 2006 und 2008). Es ist vermutet worden, dass eine Komorbidität zwischen Diabetes mellitus und Depression besteht. So weisen Patienten mit einem Typ 2 Diabetes mellitus gegenüber Probanden ohne gestörte Glucosetoleranz in vielen Untersuchungen ein gehäuftes Auftreten von Depressionen auf. Depressive Patienten sollen gegenüber psychisch Gesunden ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus haben.

In den im folgendem beschriebenen Studien wurden die Effekte von Antidepressiva bei depressiven Patienten auf den Glucosestoffwechsel untersucht.

Dabei zeigte sich in einer Studie von Lustman et al. nicht nur eine Besserung der Depression, sondern auch eine Verbesserung der HbA1c-Werte unter antidepressiver medikamentöser Therapie. Unter Gabe des Antidepressivums Sertralin konnte gegenüber einer Placebo-Kontrollgruppe die depressionsfreie Episode verlängert, und ebenso die HbA1c-Werte für mindestens ein Jahr verbessert werden (Lustman et al. 2006).

Aus einer Datenbank der Regierung der kanadischen Provinz Saskatchewan (Saskatchewan Health) wurden in einer Kohorten-Studie insgesamt über 31.000 Diabetiker und über 57.000 Nicht-Diabetiker auf das Vorhandensein einer Depression untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass die Inzidenz einer neu diagnostizierten Depression in beiden Gruppen vergleichbar war: 6,5 vs. 6,6 pro 1000 Personen-Jahre von Menschen mit bzw. ohne Diabetes, dabei waren Diabetiker mit weiteren Komorbiditäten zuvor ausgeschlossen worden (Brown et al. 2006).

Durch eine Meta-Analyse wurde eine Komorbidität zwischen Diabetes mellitus und Depression vermutet. Es wurden dabei insgesamt 42 Studien untersucht (Anderson et al. 2001). Es zeigten sich bei den Diabetikern doppelt so viele Patienten mit der komorbiden Diagnose Depression. Als weitere Unterscheidung war der Anteil depressiver Frauen mit Typ 2 Diabetes mellitus mit 28% deutlich höher als der der Männer mit 18%. Dabei wurden keine Unterschiede zwischen Diabetikern ohne weitere internistische oder neurologische Erkrankungen und Diabetikern mit zusätzlichen Komorbiditäten gemacht. Das heißt, die Komorbidität zwischen einer Depression und einem Diabetes wurde unabhängig von zusätzlichen Erkrankungen, insbesondere Folgeerkrankungen des Diabetes, gestellt (Anderson et al. 2001).

Allerdings kommen nicht alle vorliegenden Studien zu dem Ergebnis, dass das Vorhandensein eines Diabetes mellitus allein zu einer erhöhten Inzidenz der Depression führt. Bei einer Studie, die Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus sowie eine dritte Gruppe ohne pathologische Glucosetoleranz einschloss, wurden die Studienteilnehmer in Bezug auf eine Depression mit Hilfe der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ gescreent (Engum et al. 2005). Zunächst stützte das Ergebnis die Annahme, dass Diabetespatienten

stärker zu Depressionen neigen. Insgesamt litten 15,2 Prozent der Patienten unter Typ 1 Diabetes mellitus an einer Depression, 19,0 Prozent der Patienten unter Typ 2 Diabetes mellitus, aber nur 10,7 Prozent der Personen, die nicht von einer Diabetes-Erkrankung betroffen waren.

Es wurde eine Subgruppenanalyse vorgenommen.

Wie zu vermuten, leiden diabetische Patienten auch häufiger an weiteren chronischen somatischen Erkrankungen als nicht-diabetische Patienten: 60,5 Prozent mit Typ 1 Diabetes mellitus leiden an weiteren chronischen somatischen Erkrankungen, 74,0 Prozent beim Typ 2 und 31,8 Prozent bei Nicht-Diabetikern.

Die Subgruppenanalyse zeigte, dass die Gruppe jener Diabetiker ohne zusätzliche chronische somatische Erkrankung im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern eine vergleichbare Inzidenz für eine Depression in beiden Gruppen hatte. Engum et al. leitete daraus ab, dass die höhere Inzidenz von Depressionen bei Diabetikern eher auf die dem Diabetes zugeordneten chronischen somatischen Komorbiditäten als auf den Diabetes mellitus an sich zurückzuführen ist.

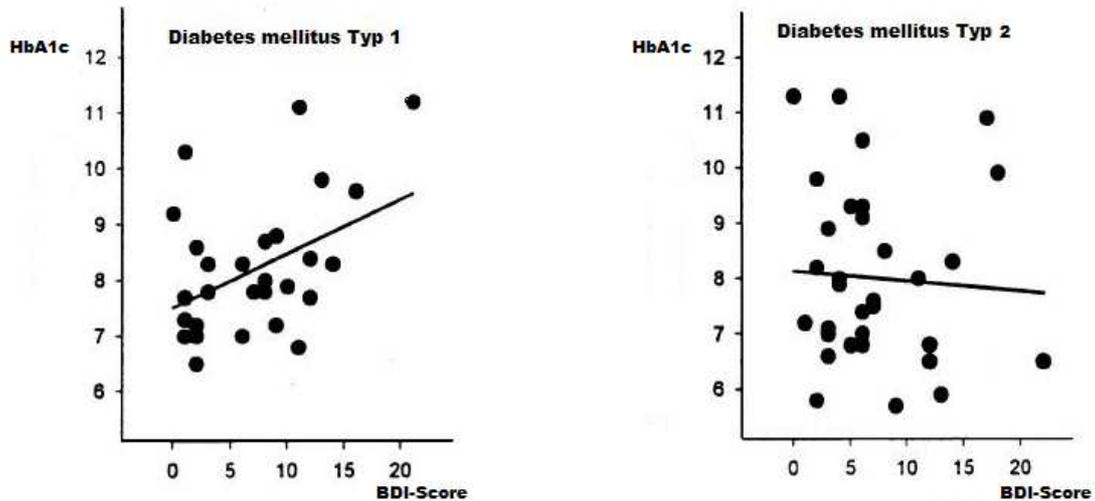
Depressionen scheinen auch mit anderen internistischen und neurologischen Erkrankungen assoziiert zu sein. Über hohe Prävalenzen von Depressionen werden z.B. bei apoplektischem Insult und malignen Erkrankungen berichtet (Cairo et al. 2006, Tabelle 3, S. 30).

Erkrankung	Prävalenz (%)
Krebs	20-38
Chronic fatigue Syndrome	17-46
Chronische Schmerzen	21-32
Koronare Herzerkrankung	16-19
Cushing-Syndrom	67
Demenz	11-40
Diabetes mellitus	24
Epilepsie	55
Hämodialyse	6,5
HIV-Infektion	30
Chorea Huntington	41
Hyperthyreose	31
Multiple Sklerose	6-57
Morbus Parkinson	28-51
Schlaganfall	46

nach: Caeiro et al., 2006

Tabelle 3: Prävalenz der Depression bei organischen Erkrankungen

Das Vorliegen einer Depression scheint andererseits die Einstellung eines Diabetes mellitus zu beeinflussen. Es konnte in einer Studie (van Tilburg et al. 2001) nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem Typ 1 Diabetes *und* einer Depression eine schlechtere HbA1c-Einstellung erzielen als Patienten, die nicht zusätzlich an einer Depression leiden. Diese Korrelation konnte für Typ 2 Diabetiker nicht festgestellt werden. Die folgende Abbildung zeigt HbA1c-Werte von Typ1 und Typ2 Diabetikern in Relation zu deren Scores ermittelt in einer Evaluation für eine Depression, dem Beck-Depressionsinventar (BDI).



nach: Van Tilburg et al. , 2001

Abb. 5: Vergleich der BDI-Scores zu HbA1c-Werten bei Patienten mit Typ 1 bzw. Typ 2 Diabetes mellitus

Nach den Ergebnissen von van Tilburg et al. scheint die Höhe des HbA1c bei Typ 1 Diabetes mellitus positiv mit dem Ausmaß des depressiven Syndroms zu korrelieren (s. Abb. 5, S. 31). Das bedeutet, die Einstellung des Blutzuckerspiegels ist bei Typ1-Diabetikern, die zusätzlich an einer Depression leiden, deutlich schlechter. Eine vergleichbare Korrelation konnte bei Typ2-Diabetikern jedoch nicht gezeigt werden. Der HbA1c-Wert steigt bei Typ2-Diabetikern nicht gleichermaßen mit höherem BDI-Score an, sondern zeigt unabhängig vom BDI-Score keine signifikante Änderung (van Tilburg et al. 2001).

1.4 Fragestellung

Gibt es zwischen einer gesunden Kontrollgruppe und einer Gruppe depressiver Patienten Unterschiede in der oralen Glucosetoleranz bezüglich Blutzucker, Insulin- oder Cortisolserumkonzentration?

2. Material und Methoden

In dieser Arbeit sollten die Blutglucose-, sowie Insulin- und Cortisol-Konzentrationen im Rahmen einer Glucosebelastung von einem depressiven Patientenkollektiv untersucht werden und mit den Konzentrationen der gleichen Parameter bei einer gesunden randomisierten Kontrollgruppe verglichen werden.

Die depressive Gruppe setzte sich aus Patienten, bei denen am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, eine Major Depression neu diagnostiziert worden war, zusammen. Die Patienten dieser Gruppe waren nach ICD-10 und nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Edition (DSM-IV) als Major Depression kategorisiert worden.

Zu diesen Probanden wurde eine passende Kontrollgruppe gematcht.

Dabei wurden folgende **Einschlusskriterien** berücksichtigt:

Die Probanden wurden nach Größe, Gewicht und Alter mit den jeweiligen Patienten der ersten Gruppe gematcht.

Die Studie gehört somit zur Gruppe der Fall-Kontroll-Studien.

Es wurden folgende **Ausschlusskriterien** festgelegt:

Die Probanden durften weder zum Testzeitpunkt noch früher in ihrem Leben an einer psychiatrischen Erkrankung erkrankt sein, dies galt insbesondere für eine Depression. Es wurde ein Score nach der Hamilton Depressionsskala erhoben. Ein dabei erhobener Wert sieben oder größer galt als Ausschluss. Außerdem durften keine schweren internistischen oder neurologischen Erkrankungen vorliegen. Hierzu gehören immunologische oder endokrinologische Erkrankungen und Stoffwechselstörungen, dabei war insbesondere ein Diabetes mellitus

oder eine pathologische Glucosetoleranz ein Ausschlusskriterium. Weiterhin waren Probanden mit entzündlichen ZNS-Erkrankungen und/oder Tumoren jeglicher Art, vor allem maligner Genese nicht zugelassen. Auch schwere Bewegungsstörungen, z.B. im Rahmen eines Morbus Parkinson oder anderen neurologischen Erkrankungen durften nicht vorliegen. Als ein weiteres Ausschlusskriterium galt eine Schwangerschaft.

Bei diesen Probanden wurde ebenfalls ein oraler Glucosetoleranztest durchgeführt und die Ergebnisse mit denen der ersten Gruppe verglichen.

2.1 Verteilung Geschlecht, Größe, Gewicht und Alter

Es wurden aus der Gruppe der depressiv Erkrankten elf Patienten, davon vier Frauen und sieben Männer mit einer gesunden Kontrollgruppe mit gleicher Geschlechterverteilung verglichen.

Der Altersdurchschnitt der Depressiven lag bei 46,7 Jahren, der jüngste Proband war 25, der älteste 72 Jahre alt. Die Größenverteilung lag bei 155 cm bis 188 cm, die Durchschnittsgröße betrug 172,5 cm. Das Gewicht variierte zwischen 66,1 und 85,0 kg, im Schnitt wogen die depressiv Erkrankten 73,3 kg.

	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Alter (Jahre)
Max.-Wert Depr./Ges.	188 / 190	85,0 / 85,0	72 / 74
Min.-Wert Depr./Ges.	155 / 155	66,1 / 57,3	25 / 24
Durchschnitt Depr./Ges.	172,5 / 173,5	73,3 / 70,8	46,7 / 46,8

Tabelle 4: Größe, Gewicht und Alter in der Gruppe der Depressiven im Vergleich zu den gesunden Probanden

In der gesunden Kontrollgruppe, deren Probanden nach der Gruppe mit den Depressiven nach Geschlecht, Gewicht, Größe und Alter gematcht wurde, war der Alterdurchschnitt mit 46,8 Jahren vergleichbar bei einer nur geringgradig breiteren Variabilität des Probandenalters von 24 bis 74 Jahren. Bei der Körpergröße lag die Verteilung bei 155 cm bis 190 cm und ergab einen um genau einen Zentimeter höheren Durchschnittswert von 173,5 cm. Beim Gewicht variierten die gesunden Probanden von 57,3 kg bis 85,0 kg bei einem Durchschnitt von 70,8 kg und damit um 2,5 kg niedriger als die Depressiven.

2.2 Durchführung und Modalitäten des OGTT

Als Verhaltensregeln vor dem OGTT wurden festgelegt (nach WHO-Richtlinien):

a) 3 Tage vor dem Test sollte kohlenhydratreiche Kost von etwa 200 g (150-250 g) Kohlenhydrate pro Tag zu sich genommen werden

b) Uneingeschränkte körperliche Aktivität bis mindestens acht Stunden vor Durchführung des Tests außer siehe unter f)

c) Eine akute Erkrankung soll mindestens 2 Wochen zurückliegen (z.B. Virusinfekt)

d) Mindestens 3 Tage vor Test waren folgende Medikamente abzusetzen: Hormone (auch Kontrazeptiva), Diuretika vom Thiazidtyp, Salicylate, orale Antidiabetika

e) Keine Testung 3 Tage vor, während und 3 Tage nach der Menstruation

f) Mind. 8 Stunden vor Test Verbot von Rauchen Kaffee und besonderer körperlichen Aktivität

g) Eine Nüchternperiode von mindestens 8 und höchstens 14 Stunden vor dem Test war einzuhalten.

Der OGTT wurde wie folgt durchgeführt:

Die oralen Glucosetoleranztests wurden um acht Uhr morgens begonnen und endeten um zwölf Uhr mittags.

- 0 min: Blutentnahme zur Glucosebestimmung (venös)
- Anschließend Gabe von 75 g Glucose in 250 ml Wasser p.o., (innerhalb von 5 min zu trinken)
- 30, 60, 90, 120, 180, 240 min nach Beginn der Einnahme der Glucoselösung: Blutentnahme zur Glucosebestimmung (venös).

Um eine zeitlich exakte Bestimmung zu gewährleisten, wurde den Probanden bzw. Patienten eine Venenverweilkanüle gelegt, aus der die venösen Blutentnahmen zu den entsprechenden Zeitpunkten erfolgen konnten. Die Venenverweilkanüle wurde zum Zeitpunkt 0 Minuten angelegt und nach Entnahme der letzten Blutprobe wieder entfernt.

Alle Patienten und Probanden wurden vor Beginn der Datenerhebung mündlich und schriftlich über Inhalt und Ablauf der Studie aufgeklärt. Ihr Einverständnis wurde schriftlich festgehalten. Die zuständige Ethikkommission der Ludwig Maximilian Universität München hat das Studiendesign geprüft und genehmigt.

2.3 Laborwerte

Es wurden folgende Werte bestimmt:

Bestimmung von Glucose, Insulin und Cortisol im venösen Plasma zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 120, 180 und 240 Minuten.

Glucose wurde mit einem enzymatischen in-vitro Test zur quantitativen Bestimmung im Humanserum mit einer Hitachi 911 der Firma Roche gemessen. Es werden vom Hersteller ein Intraassay-Variationskoeffizient von 0,8 - 1,1 % und ein Interassay-Variationskoeffizient von 1,7 - 1,9 % angegeben.

Cortisol wurde mit einer Immulite® 2500 von der Firma DPC Siemens bestimmt. Der verwendete Assay ist der Immulite® 2500 Cortisol, ein kompetitiver Festphasen-Chemilumineszenz-Immunoassay. Der Hersteller gibt einen Intraassay-Variationskoeffizient von 5,2 - 7,4 % sowie einen Interassay-Variationskoeffizient von 6,8 - 9,4 % angegeben.

Auch Insulin wurde mit einer Immulite® 2500 von der Firma DPC Siemens bestimmt. Der verwendete Assay ist der Immulite® 2500 Insulin, ein Festphasen-, Zweischritt-, chemilumineszenz-, Immunometrischer Assay. Der Hersteller gibt einen Intraassay-Variationskoeffizient von 3,3 - 5,5 % sowie einen Interassay-Variationskoeffizient von 4,1 - 7,3 % an.

2.4 Grenzwerte

Für die Diagnose einer abnormen Nüchtern-glucose, einer pathologischen Glucosetoleranz und eines Diabetes mellitus wurden die Grenzwerte der Deutschen Diabetes Gesellschaft angewandt (s. Tabelle 2, S. 14).

2.5 Statistische Analyse

Im Vergleich der zwei Gruppen (Depressive und Kontrollen) für die Variablen Glucose, Insulin und Cortisol wurde jeweils eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit wiederholten Messungen angewendet (SPSS, V 15.0). Falls einer oder beide der Einflussfaktoren „Gruppe“ und „Zeit“ signifikante Effekte zeigten, folgte die Lokalisierung der genauen Unterschiede mit Hilfe der Bonferroni Post-hoc-Tests oder mit Hilfe der Kontrasttests.

Die Bonferroni Post-hoc-Tests eignen sich zur Prüfung der Mittelwerts-Unterschiede zwischen unabhängigen Stichproben, während die Kontrasttests zur Prüfung der Mittelwerts-Unterschiede zwischen parallelen (verbundenen) Stichproben verwendet werden können. Man kann jedoch alle paarweise gebildeten Mittelwerts-Unterschiede Kontraste nennen und die dafür benutzten Tests als Kontrasttests bezeichnen.

Die in den Tabellen abgebildeten Zahlenwerte zeigen jeweils den Mittelwert \pm Standardabweichung.

Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von $< 0,05$ festgelegt.

2.6 HOMA-Index

Der HOMA-[IR]-Index (Homeostasis model assessment [of insulin resistance]) gilt als Maß für eine Insulinresistenz. Er wird mit folgender Formel ermittelt (Stern et al. 2005):

$$\text{Glucose (mmol/l)} \times \text{Insulin (uIU /ml)} / 22,5$$

Dabei gilt, dass eine Person mit großer Wahrscheinlichkeit als insulinresistent gilt, wenn eines der folgenden zwei Kriterien zutrifft:

1. HOMA ist größer als 4,65 oder
2. HOMA ist größer als 3,6 und der BMI größer als 27,5 kg/m².

3. Ergebnisse

Die exakten Messwerte der gesunden Kontrollgruppe und der depressiven Patienten bezüglich Glucose, Insulin und Cortisol können in Tabellenform im Anhang ab Seite 68 eingesehen werden.

3.1 Glucose-Bestimmungen

Bei der Bestimmung der Glucose im Rahmen des OGTTs wurden die in den Tabellen 11 und 12 (s. Anhang, ab S. 68) eingetragenen Werte ermittelt.

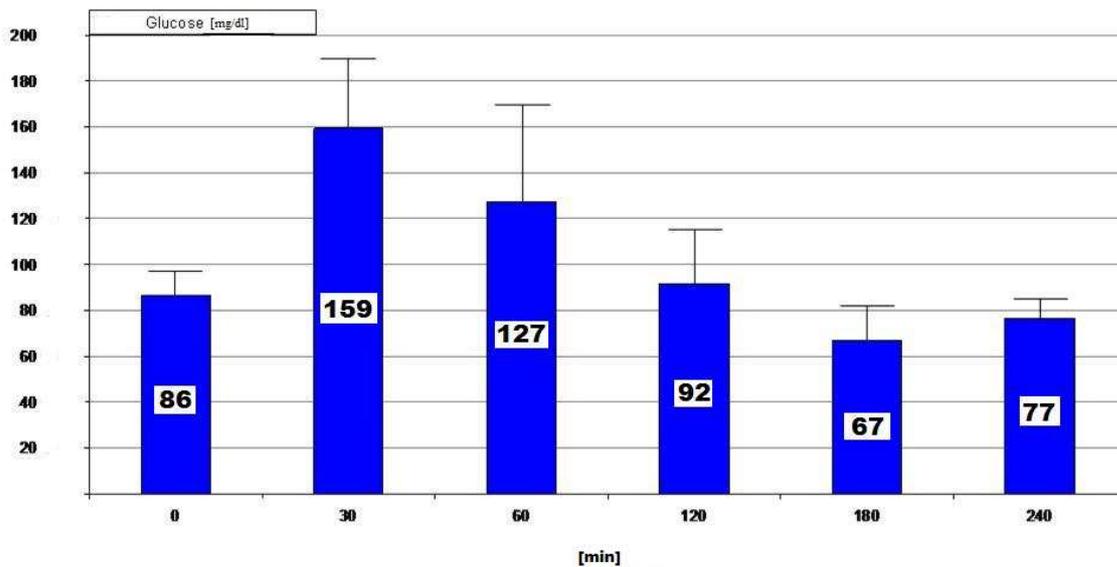


Abb. 6: Glucose-Mittelwerte zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 120, 180 und 240 Minuten der Kontrollgruppe

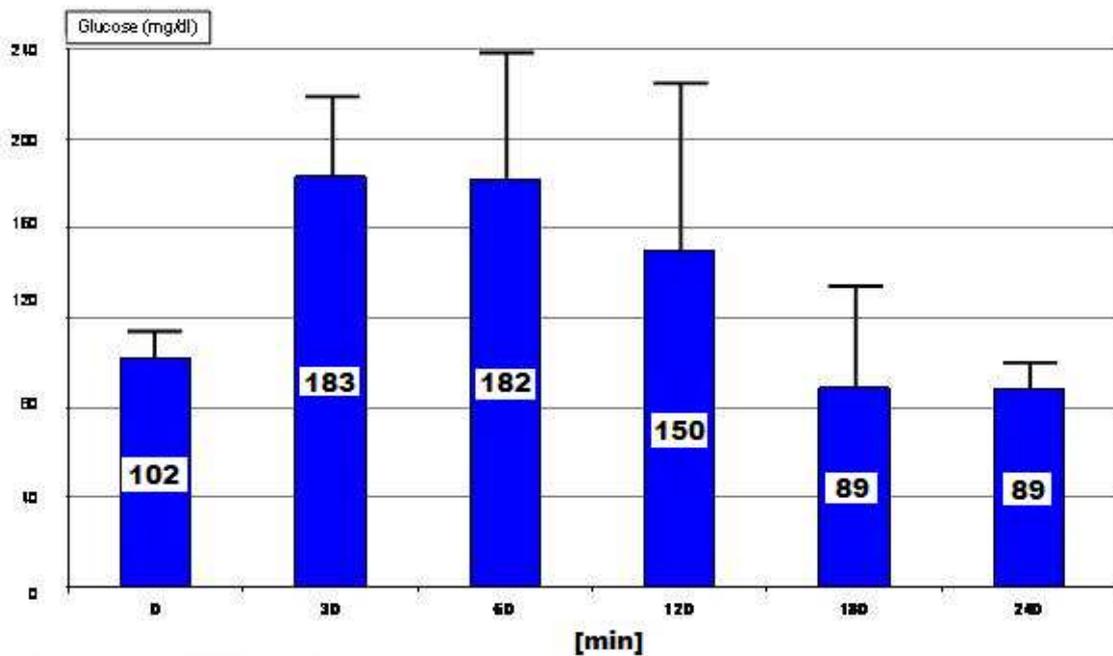


Abb. 7: Glucose-Mittelwerte zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 120, 180 und 240 Minuten der Depressionsgruppe

Beim Vergleich der zwei Gruppen zeigte sich, dass es einen signifikanten Effekt von Gruppe und Zeit [Wilks multivarianter

Signifikanztest: Gruppeneffekt: $F(1,20)=6.07$, sig des F-Wertes=0.023; Zeiteffekt: $F(5,16)=40.85$, sig des F-Wertes<0.0001] aber kein signifikanter Interaktionseffekt von Gruppe x Zeit, gibt. Somit gilt, dass sich die zwei Gruppen zu jedem Zeitpunkt signifikant voneinander unterscheiden (Kontrasttests, $p<0.05$). Auch zwischen den Zeitpunkten verzeichnet die Insulinkonzentration für beide Gruppen signifikante Unterschiede. Es ergab sich bei der Bestimmung der Blutzuckerwerte eine deutliche Erhöhung der Glucose zu jedem Zeitpunkt in der Gruppe der Depressiven im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der folgenden Abbildung wird der prozentuale Unterschied der Blutzuckerwerte der Depressionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich. Es wurde jeder Zeitpunkt verglichen, an dem während des oralen Glucosetoleranztests eine Blutglucosebestimmung vorgenommen wurde.

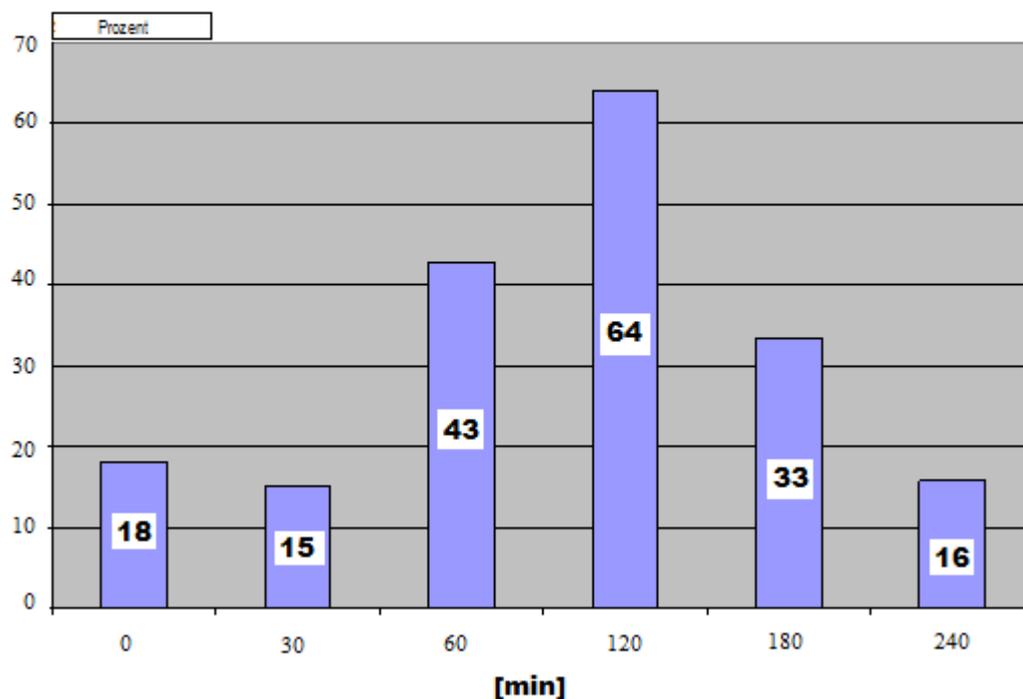


Abb. 8: Prozentuale Glucoseerhöhung der Depressionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe

Es zeigt sich, dass insbesondere während der Phase der Glucosebelastung nach 60, 120 und 180 Minuten besonders starke Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestehen. Prozentual ist die maximal unterschiedliche Erhöhung zum Zeitpunkt 120 Minuten erreicht, er beträgt dann über 64 Prozent (s. Abb. 8, S. 43). Auch 60 Minuten (knapp 43 Prozent) und 180 Minuten nach der peroralen Aufnahme der Lösung (über 33 Prozent) sind die Glucosewerte der Depressionsgruppe im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe deutlich erhöht. Aber selbst zu den anderen Messzeitpunkten nüchtern (0 Minuten), 30 Minuten und 240 Minuten lassen sich deutlich höhere Blutzuckerwerte bestimmen. Die Unterschiede fallen dort moderater aus mit über 18 Prozent bei 0 Minuten, über 15 Prozent bei 30 Minuten und fast 16 Prozent bei 240 Minuten.

Für einige der Individuen dieser Studie wurden durch die erhobenen Ergebnisse neue Diagnosen gestellt. In der Gruppe der Depressiven wurde bei einem Patienten eine abnorme Nüchternglucose diagnostiziert, bei zwei anderen wurde eine pathologische Glucosetoleranz festgestellt. Zwei weitere Patienten erfüllten sogar die Kriterien für einen Diabetes mellitus.

In der Kontrollgruppe wurde für einen Probanden eine pathologische Glucosetoleranz diagnostiziert. Keiner der Teilnehmer aus dieser Gruppe litt an einem Diabetes mellitus.

	Gesunde Kontrollgruppe	Gruppe der Depressiven
IFG	0	1
IGT	1	2
D.m.	0	2

IFG = Abnorme Nüchternglucose, IGT = Pathologische Glucosetoleranz, D.m. = Diabetes mellitus

Tabelle 5: Anzahl der mit einem Diabetes mellitus bzw. deren Vorstufen neu diagnostizierten Teilnehmern

3.2 Insulin-Bestimmungen

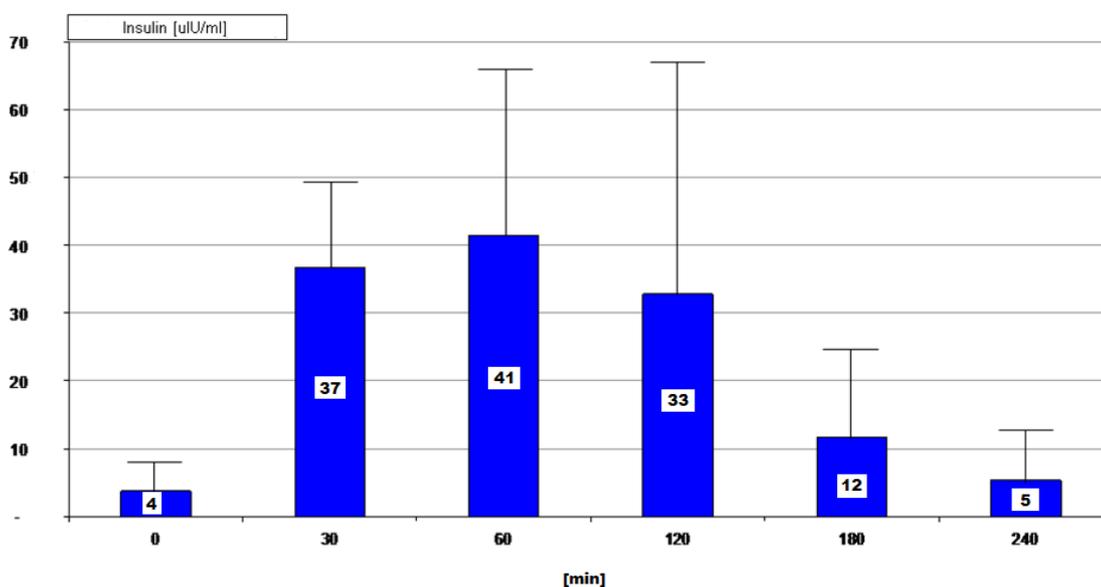


Abb. 9: Insulin-Mittelwerte zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 120, 180 und 240 Minuten der Kontrollgruppe

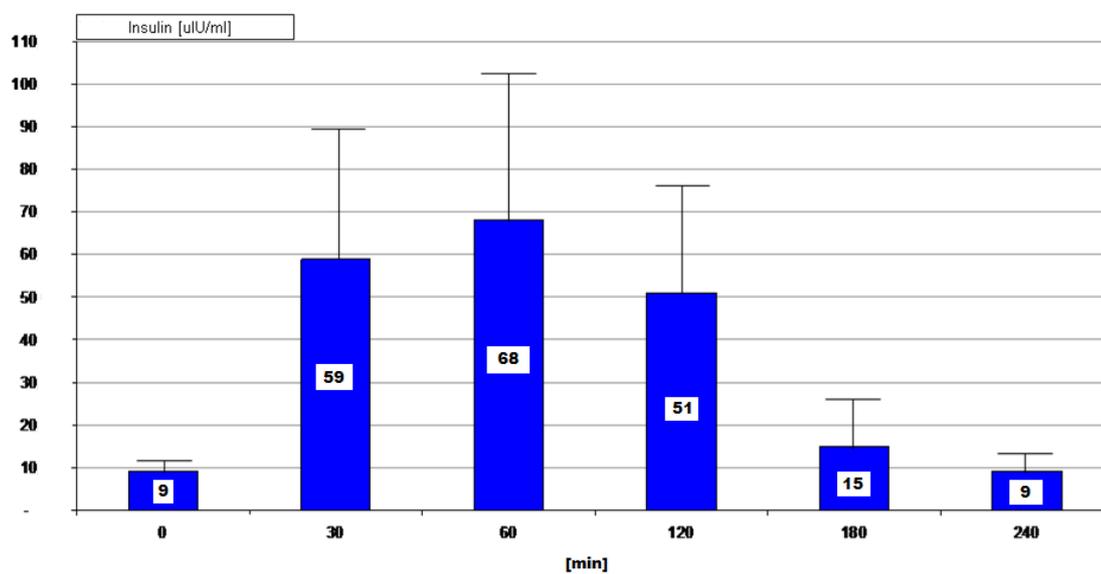


Abb. 10: Insulin-Mittelwerte zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 120, 180 und 240 Minuten der Depressionsgruppe

Ähnlich wie bei den Glucose-Messungen zeichnete sich auch bei den Insulin-Bestimmungen ein signifikanter Effekt von Gruppe und Zeit [Wilks multivariate Signifikanttest: Gruppeneffekt: $F(1,20)=4.60$, sig des F-Wertes=0.044; Zeiteffekt: $F(5,16)=14.62$, sig des F-Wertes<0.0001] aber kein signifikanter Interaktionseffekt von Gruppe x Zeit, ab. Somit unterscheiden sich die zwei Gruppen zu jedem Zeitpunkt signifikant voneinander (Kontrasttests, $p<0.05$). Auch zwischen den Zeitpunkten verzeichnet die Insulinkonzentration für beide Gruppen signifikante Unterschiede. Im Vergleich der beiden Gruppen zeigt sich zu jedem Messzeitpunkt ein höherer Durchschnittswert für Insulin in der Depressionsgruppe. Werden diese Werte zueinander in Relation gestellt, zeigt sich die prozentuale Verteilung (s. Abb. 11).

Quelle:

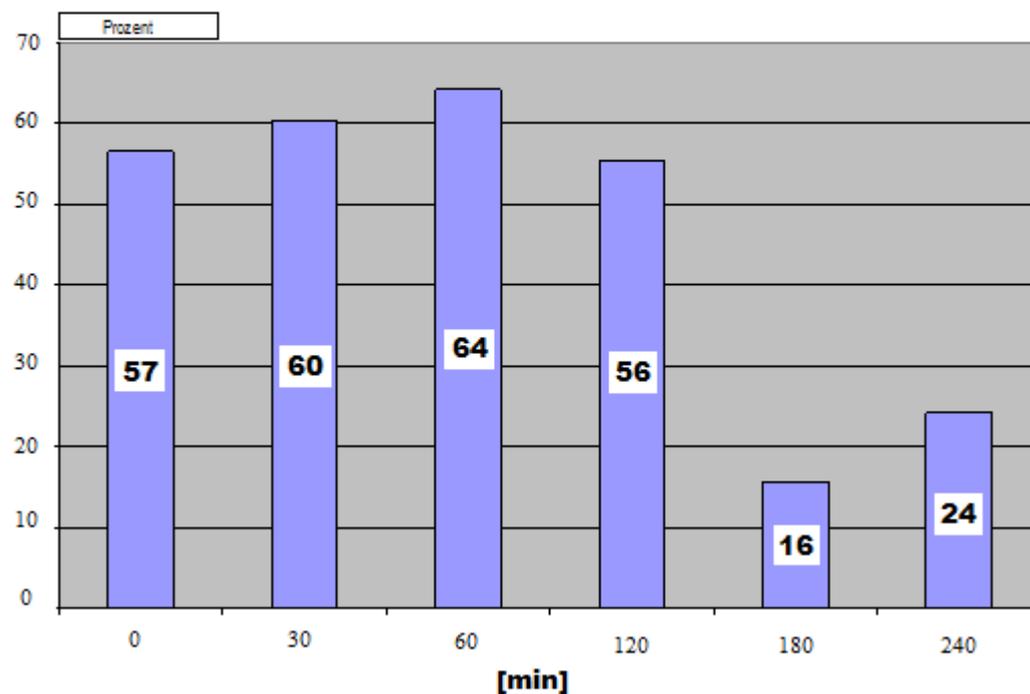


Abb. 11: Insulinkonzentration Depressionsgruppe im Vergleich zu Kontrollgruppe in Prozent

Durch den prozentualen Vergleich werden die Unterschiede der zu allen Zeitpunkten bestimmten Insulinwerte der zwei Gruppen deutlich. Zu den Messzeitpunkten innerhalb der ersten zwei Stunden (0, 30, 60 und 120 Minuten) nach Gabe der Glucoselösung liegen die Insulinwerte der Depressionsgruppe zwischen 55 und 64 Prozent höher als die der Kontrollgruppe. Bei den letzten beiden Abnahmezeitpunkten fallen die Unterschiede geringer aus und ergeben eine Erhöhung von gut 15 bzw. 24 Prozent bei Abnahme nach 180 bzw. 240 Minuten.

3.3 HOMA-Index

In der Kontrollgruppe lag ein Proband mit einem HOMA-Index von 4,18 über der Grenze von 3,6, aber unterhalb von 4,65. Der BMI dieses Probanden lag bei 30, so dass sein persönliches Risiko für eine Insulinresistenz deutlich erhöht ist. Bei diesem Probanden wurde eine pathologische Glucosetoleranz festgestellt, allerdings kein Typ 2 Diabetes mellitus.

In der Gruppe der an einer Depression Erkrankten war bei einem Patienten mit einem HOMA-Index-Wert von 4,18 der erste Schwellenwert überschritten, bei ihm lag der BMI allerdings im Normbereich, so dass nicht von einer Insulinresistenz ausgegangen werden muss.

Vergleicht man die Durchschnittswerte der beiden Gruppen für den HOMA-Index zeigt sich folgendes Bild:

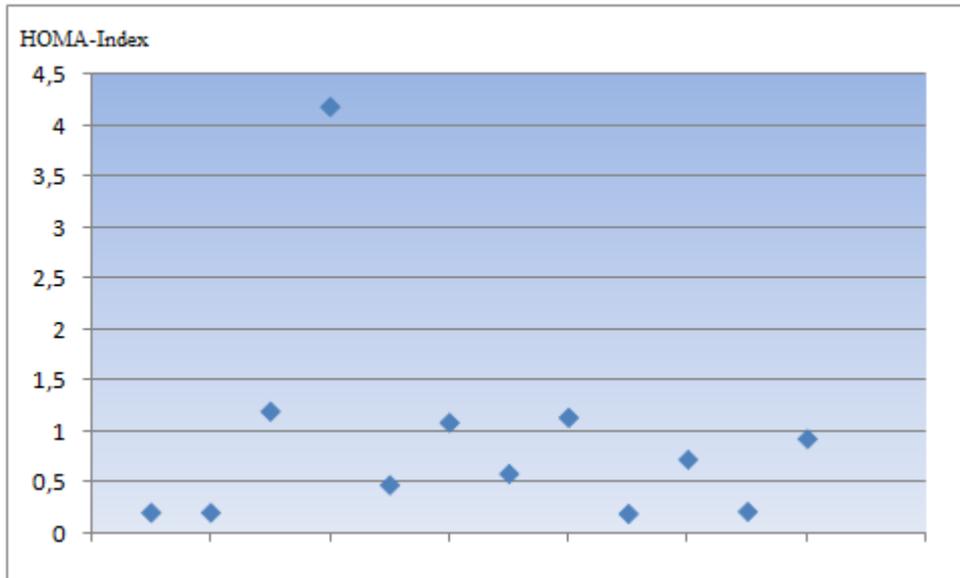


Abb. 12: HOMA-Index, gesunde Kontrollgruppe

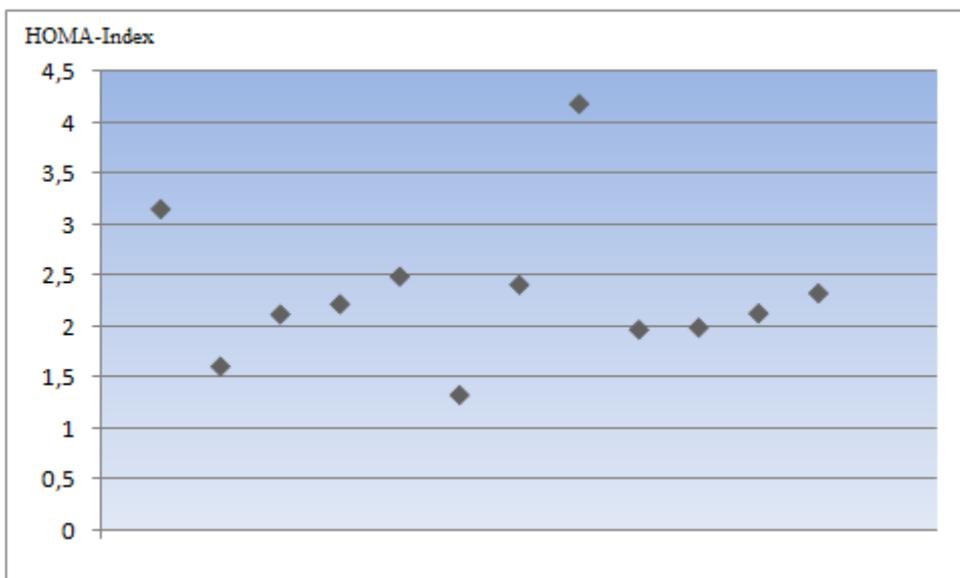


Abb. 13: HOMA-Index, Depressionsgruppe

In der graphischen Darstellung fällt auf, dass die ermittelten Werte des HOMA-Index bei der gesunden Kontrollgruppe deutlich niedriger ausfallen als in der Gruppe der Depressiven. Auch der Durchschnittswert bei der Kontrollgruppe liegt unter dem der Gruppe der Depressiven:

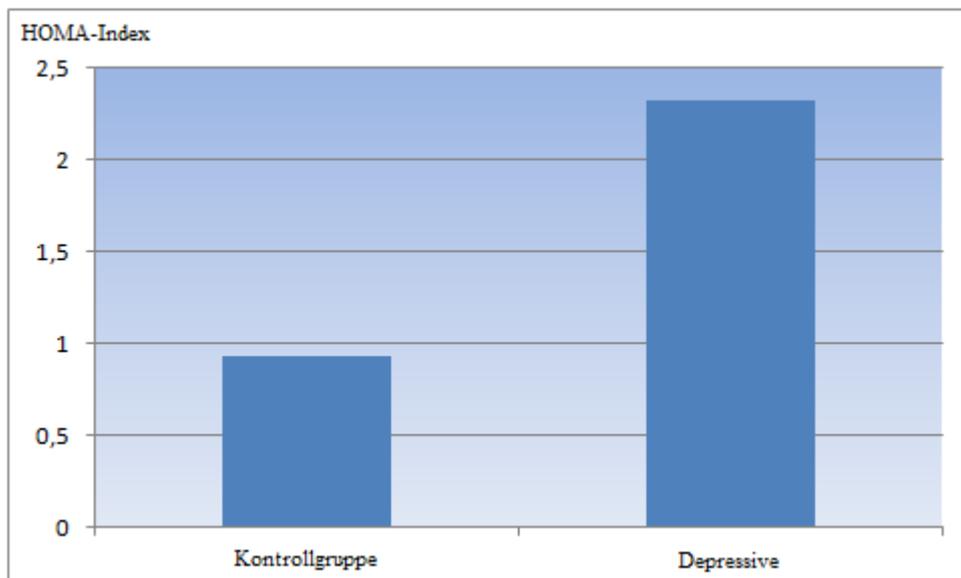


Abb. 14: HOMA-Index, Vergleich Kontrollgruppe mit Gruppe Depressiver

Ähnlich wie bei den Glucose- und Insulin-Messungen gab es auch für den abgeleiteten HOMA-Index $[:= \text{Glucose (mmol/l)} \times \text{Insulin (uIU /ml)} / 22,5]$ einen signifikanter Effekt von Gruppe und Zeit aber kein signifikanter Interaktionseffekt von Gruppe x Zeit, ab. Daraus kann geschlossen werden, dass sich die zwei Gruppen zu jedem Zeitpunkt signifikant voneinander unterscheiden (Kontrasttests, $p < 0.05$).

3.4 Cortisol-Bestimmungen

In den folgenden Abbildungen werden die Ergebnisse graphisch dargestellt.

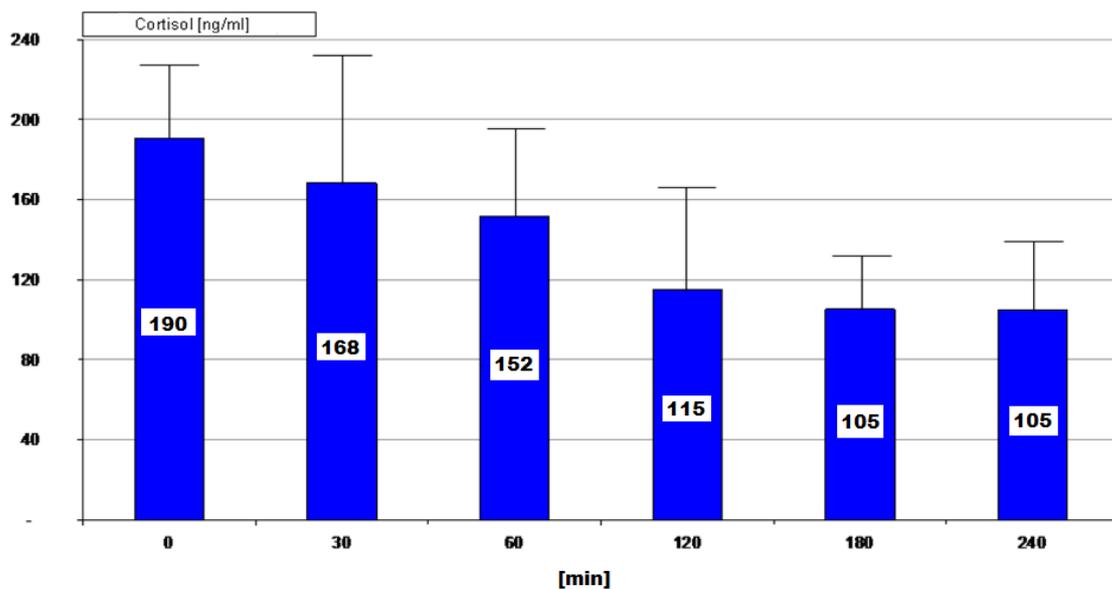


Abb. 15: Cortisol-Mittelwerte zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 120, 180 und 240 Minuten der Kontrollgruppe

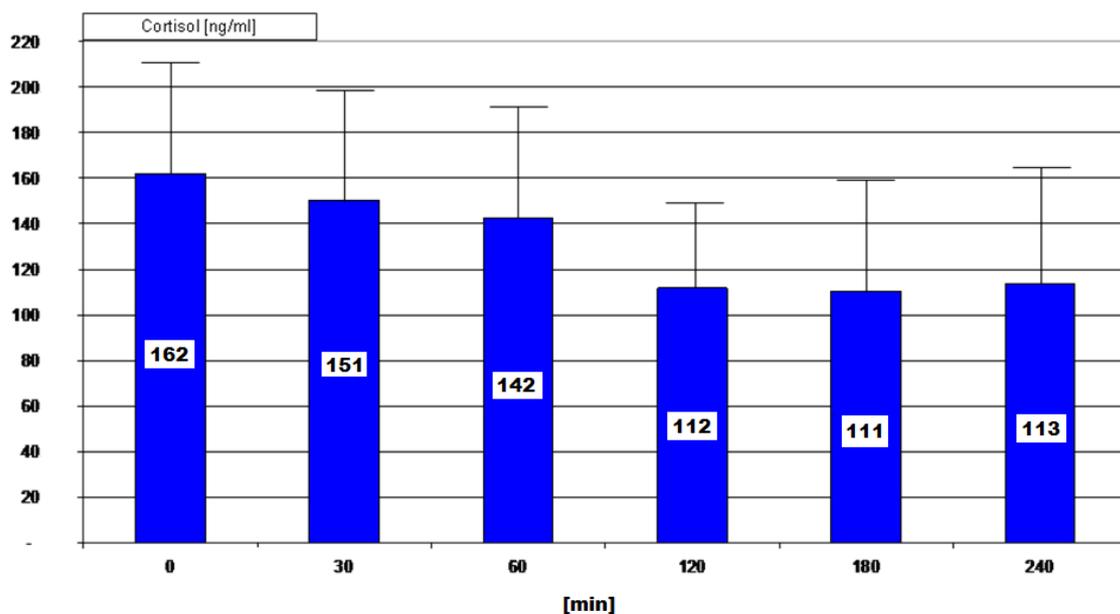


Abb. 16: Cortisol-Mittelwerte zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 120, 180 und 240 Minuten der Depressionsgruppe

Beim Gruppenvergleich der Cortisolkonzentrationen konnte festgestellt werden, dass es nur einen signifikanten Effekt von Zeit [Wilks multivarianter Signifikanztest: Zeiteffekt: $F(5,16)=18.63$, sig des F-Wertes <0.0001], aber keinen signifikanten Gruppeneffekt und keinen signifikanten Interaktionseffekt von Gruppe x Zeit gibt. Daraus ergibt sich, dass sich die Variablen in den Gruppen nicht statistisch voneinander unterscheiden, beide Gruppen jedoch zeitliche Unterschiede in den Cortisolkonzentrationen aufweisen.

Während in der Kontrollgruppe die Cortisol-Plasma-Konzentration in Anlehnung an den zirkadianen Verlauf der Cortisolausschüttung (s. Abb. 17 „Cortisol – zirkadianer Tagesverlauf“ im Anhang, S. 73) und von einem hohen Morgenwert kontinuierlich weiter absinkt, scheint dieser Effekt in der Depressionsgruppe weniger stark ausgeprägt. Die Kurve ist dort um einiges flacher und das Absinken des Cortisols wird daher bei weitem nicht so schnell vollzogen. Beim Testen der Differenzen (Anfangswert-Endwert) ergab sich, dass die Gruppe der Depressiven signifikant kleinere Mittelwerte in diesen Differenzen als die Kontrollen verzeichneten (T-Test für unverbundene Stichproben, $p < 0,05$). Sind die Cortisol-Werte der Kontrollgruppe zu Beginn des oralen Glucosetoleranztests noch deutlich höher, wurden im Vergleich zur Depressionsgruppe zu den Messzeitpunkten 180 und 240 Minuten nicht signifikant niedrigere Cortisol-Plasmawerte erhoben.

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden Glucose, Insulin und Cortisol im Rahmen einer Glucosebelastung bestimmt. Es wurden depressive Patienten mit einer gesunden Probandengruppe verglichen.

Bei den Glucosebestimmungen konnte ein zu jedem Zeitpunkt signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Depressiven und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Dabei lag der Glucosewert der Depressiven zu jedem der gemessenen Zeitpunkte signifikant höher ($p < 0,05$) als bei den Gesunden.

Ebenso verhielten sich die Resultate für die Insulinplasmakonzentrationen. Beim Vergleich der beiden Gruppen lag der Insulinwert zu jedem Zeitpunkt signifikant höher ($p < 0,05$) als in der Gruppe der gesunden Probanden.

Die Durchschnittswerte des HOMA-Index lagen bei der Gruppe der Depressiven deutlich höher als bei der Kontrollgruppe.

Im Vergleich der Blutcortisolkonzentration der beiden untersuchten Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Auffällig waren im Vergleich die tageszeitlichen Schwankungen des Blutcortisols. Die Blutcortisolwerte der Kontrollgruppe zeigten einen hohen morgendlichen Peak mit sukzessivem Absinken gegen Mittag. Dieses entspräche eher dem physiologischen zirkadianen Rhythmus (s. Grafik im Anhang Cortisol – zirkadianer Tagesverlauf Seite 73). Bei der depressiven Gruppe stellte sich hingegen die abfallende Kurve des Blutcortisols im Tagesverlauf deutlich flacher und langsamer dar.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen lassen sich vereinfacht in folgender Tabelle darstellen:

	Gesunde Probanden	Depressive Patienten
Glucose	Normal	Erhöht
Insulin	Normal	Erhöht
Cortisol	Normal	Normal *

* geringere Varianz der Cortisolwerte als bei den gesunden Probanden

Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse

4. Diskussion

Die Patienten wurden im Rahmen dieser Studie in den Kategorien Größe, Gewicht, Geschlecht und Alter gematcht, so dass eine Vergleichbarkeit hergestellt werden konnte. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei verschiedene Probandengruppen untersucht: Eine Gruppe mit einer neu diagnostizierten Depression wurde mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Es wurden keine Probanden eingeschlossen, die an einem Diabetes mellitus oder gar an einer Folgeerkrankung litten. Auch andere schwere internistische Erkrankungen oder eine Schwangerschaft galten als Ausschlusskriterium. Beide Gruppen wurden einem oralen Glucosetoleranztest unterzogen. Dabei wurden neben der Blutglucose auch Cortisol und Insulin im Blut bestimmt.

Eine Untersuchung der in dieser Arbeit erhobenen Parameter im Rahmen eines OGTT bei Patienten, bei denen neu eine Depression diagnostiziert wurde, ist bislang noch nicht veröffentlicht worden.

Winokur et al. 1988 hatten depressive Patienten ebenfalls im Vergleich zu Gesunden einem OGTT unterzogen. Die Depressiven mussten für mindestens zwei Wochen ohne medikamentöse Behandlung gewesen sein. Es wurden in dieser Studie im Vergleich zu der gesunden Gruppe für das kranke Kollektiv höhere Glucose- und Insulin- Werte während der Glucosebelastung bestimmt. Weber et al. 2000 gaben zwei Gruppen eine standardisierte Test-Mahlzeit am Morgen nach einer 24-stündigen Beobachtungsphase. Neben der gesunden Kontrollgruppe bestand eine Gruppe aus Depressiven, die für mindestens sieben Tage keine antidepressive Medikation erhalten hatten. Nach Gabe der Test-Mahlzeit wurden bei diesem Kollektiv im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ebenfalls erhöhte Glucose- und Insulin-Werte bestimmt.

In der hier vorliegenden Arbeit zeigten sich signifikante Unterschiede beim Vergleich der Ergebnisse für die Kontroll- und Depressionsgruppe.

Bei den Glucoseparametern der Depressionsgruppe ist sowohl absolut als auch prozentual im Vergleich zur Kontrollgruppe zu jedem Zeitpunkt ein erhöhter Blutzuckerwert zu beobachten. Daher sind bei den depressiven Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden sowohl eine verminderte Glucosetoleranz als auch höhere Nüchtern-glucose-Werte festzustellen. Beides sind Risikofaktoren für eine spätere Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus. Mit dieser Feststellung ist für diese Patienten auch ein damit assoziiertes erhöhtes Risiko für makrovaskuläre Komplikationen vergesellschaftet, da der Typ 2 Diabetes mellitus bzw. Vorstufen dessen als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Arteriosklerose gelten (Deedwania et al. 2008).

Beim Vergleich der Blutinsulinparameter fällt auf, dass in der Depressionsgruppe ebenfalls zu jedem Messzeitpunkt höhere Werte bestimmt wurden. Bei der Entwicklung des Diabetes mellitus und deren Vorstufen ist der Einfluss einer Hyperinsulinämie untersucht worden. Bei der Insulinausschüttung werden zwei Phasen unterschieden. Bei der Aufnahme von Glucose wird zunächst das so genannte „first phase insulin“ ausgeschüttet. Dabei wurde beobachtet, dass diese Sekretion vom Gesunden über die Vorstufen des Diabetes mellitus bis zum Vollbild dieser Erkrankung ständig abnimmt (Faerch et al. 2008).

Zu einem späteren Zeitpunkt wird ebenfalls vermehrt Insulin ins Blut abgegeben, es kommt dann zu der so genannten „second phase insulin“-Ausschüttung (s. Abb. 2, S. 13).

Eine Hyperinsulinämie tritt vor allem im Rahmen dieser zweiten Phase auf. Eine Hyperinsulinämie des „second phase insulin“ gilt ebenfalls als Risikofaktor für die Entwicklung eines manifesten Typ 2 Diabetes mellitus. Die Hyperinsulinämie wird als ein indirektes Zeichen einer Insulinresistenz gewertet. Die Hyperinsulinämie ist ein Risikofaktor für

die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus und mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert und somit als eigenständiger Risikofaktor für eine Makroangiopathie anzusehen (Reaven et al. 2002). Für eine Hyperinsulinämie sind von keiner national oder international bedeutenden Diabetes-Gesellschaft Grenzwerte festgelegt worden, die die Diagnose „pathologische Glucosetoleranz“ oder gar „Diabetes mellitus“ erlauben. Aber ein Zusammenhang zwischen einer Hyperinsulinämie und der Entwicklung eines Diabetes mellitus ist bekannt.

In der vorliegenden Arbeit wurde der HOMA-Index berechnet. Ein erhöhter HOMA-Wert gilt als Risikofaktor für die Entwicklung einer Insulinresistenz (Rathmann et al. 2005). Bei einem signifikanten Unterschied der beiden Gruppen in Bezug auf den HOMA-Index kann bei Depressiven von einer erhöhten Inzidenz für eine Insulinresistenz ausgegangen werden.

Bei Patienten mit einer pathologischen Glucosetoleranz, die diesen ersten Insulin-Peak nicht zeigen, ist die Wahrscheinlichkeit höher, an einem Typ 2 Diabetes mellitus zu erkranken (Nijpels et al. 2008). Nach Manifestation des Diabetes mellitus ist ein Absinken der Insulinsekretion zu beobachten, so dass beim späten Typ 2 Diabetes mellitus schlussendlich ein endogener Insulin-Mangel herrscht.

Ausgehend von den in dieser Untersuchung erhobenen Blutglucose-Werten, wurde in der Depressionsgruppe bei einem Patienten ein manifester Diabetes mellitus diagnostiziert. Darüberhinaus lagen drei Patienten im Bereich einer pathologischen Glucosetoleranz, davon gehörten zwei zur Gruppe der Depressiven und ein Patient zur Kontrollgruppe.

Legt man nun die deutlich erhöhten Insulinwerte der Gruppe der Depressiven im Vergleich zur Kontrollgruppe zugrunde, besteht die Möglichkeit, dass die Probanden der Depressionsgruppe aufgrund der Hyperinsulinämie ein erhöhtes Risiko tragen, bereits an einer Vorstufe des Diabetes mellitus erkrankt zu sein bzw. noch zu erkranken.

Vergleicht man die bei Depressiven gemessenen Resultate der Cortisolplasmakonzentration, so werden in der Literatur bei an Depression Erkrankten erhöhte Werte beschrieben (Bob et al. 2008). Cortisol wird beim Menschen unter anderem als sogenanntes Stresshormon vermehrt ausgeschüttet, das heißt, bei besonderen Situationen, die als Stress empfunden werden und somit erhöhte Aufmerksamkeit erfordern, steigt u.a. der Blutcortisolspiegel (Hammerfeld et al. 2006 and Andrews et al. 2007). Als Erklärungsmodell wird u.a. diskutiert, dass Patienten mit einer Depression unter einem dauerhaften Stress stehen, der sich durch eine erhöhte Ausschüttung des Stresshormons Cortisol ausdrückt (Wichers et al. 2008). Darüberhinaus wurde festgestellt, dass sich unter medikamentöser antidepressiver Therapie die Cortisol-Ausschüttung verringerte (Himmerich et al. 2006 (a)).

Bei den Cortisolplasmakonzentrationen gibt es sowohl bei der Kontrollgruppe als auch bei den Depressiven große interindividuelle Unterschiede.

Cortisol kann kurzfristig im Rahmen von Stresssituationen ins Blut abgegeben und diese Ausschüttung im Verlauf wieder gedrosselt werden. Die Probanden waren im Rahmen des oralen Glucosetoleranztests, um eine Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden, angehalten, während des gesamten Zeitraums ruhig zu sitzen und sich nicht zu bewegen. Durch diese Maßnahme sollte versucht werden, eine durch die Untersuchungsbedingungen verursachte Aktivierung der Stresshormon-Achse, die auf

Umgebungsfaktoren zurückzuführen ist, zu reduzieren. Daher ist davon auszugehen, dass auch keine zusätzliche Belastung im Sinne einer Stressreaktion entstanden ist, die eine erhöhte Cortisolausschüttung provozieren kann.

In der hier vorliegenden Untersuchung wurden keine signifikant erhöhten Cortisolplasmakonzentrationen in der Depressionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ermittelt.

Bei der Bestimmung der Resultate zu den Zeitpunkten 0 und 30 Minuten sind bei den Depressiven gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant niedrigere Cortisolplasmakonzentrationen bestimmt worden. Dieses steht im Gegensatz zu den in der Literatur schon seit mehreren Jahrzehnten zu findenden Untersuchungen, in denen der Blutcortisolspiegel bei Depressiven im Vergleich zu Gesunden höhere Werte aufweist (Sachar et al. 1970).

Es fällt jedoch auf, dass die Varianz der Cortisol-Werte bei den gesunden Kontrollpersonen deutlich höher ist als in der depressiven Gruppe.

Da sich die Untersuchung in der vorliegenden Arbeit auf lediglich 240 Minuten erstreckt, ist eine abschließende Beurteilung schwer möglich, ob der Blutcortisolspiegel im gesamten Tagesverlauf in der depressiven Gruppe höher liegt als in der Kontrollgruppe. Der physiologische zirkadiane Rhythmus beinhaltet ein deutliches Absinken der Cortisol-Werte zur Nacht. Dieses kann durch die lediglich am Vormittag erhobenen Zahlen nicht überprüft werden.

Auch führt Cortisol zu erhöhten Blutglucosewerten und kann bei erhöhten Werten bei ansonsten Stoffwechselgesunden eine pathologische Glucosetoleranz oder gar diabetogene Werte auslösen. So konnte gezeigt werden, dass bei einem subklinischen Cushing-Syndrom bereits fast 35% der Patienten an einem Diabetes mellitus leiden (Altmeyer 2006).

Es wurde bereits festgestellt, dass 50-60% der Patienten mit Cushing-Syndrom unter einem depressiven Syndrom leiden (Holsboer 1989). Allerdings war häufig die typische Klinik des Hypercortisolismus bei der Depression nicht nachweisbar (Holsboer 2000).

In der Einleitung war im Teil „Depression und Diabetes mellitus“ auf die Problematik der Vergleichbarkeit der Komorbidität Depression und Diabetes mellitus eingegangen worden. Verschiedene Studien gehen von einer verstärkten Assoziation zwischen den zwei genannten Erkrankungen aus (Pouwer et al. 2001, Chowdhury et al. 2004, Paile-Hyvärinen et al. 2007).

Viele Studien betrachten allerdings die an einem Typ 2 Diabetes Erkrankten unabhängig von dem Vorhandensein von Folgeerkrankungen des Diabetes. Bei der Analyse von Subgruppen, wie bei Engum et al. 2005 geschehen, ergab sich, dass bei Patienten mit Folgeerkrankungen des Diabetes, z.B. der diabetischen Retinopathie, diabetischen Nephropathie oder dem diabetischen Fußsyndrom, die Häufigkeit des Auftretens einer Depression deutlich erhöht ist. Hingegen war in der Studie von Engum et al. die Prävalenz der Depression bei an Typ 2 Diabetes mellitus Erkrankten, die nicht an einer Folgeerkrankung des Diabetes leiden, nicht erhöht.

Dadurch ist ein zu diskutierendes Erklärungsmodell, dass nicht das Vorhandensein des Typ 2 Diabetes mellitus an sich für ein erhöhtes Auftreten einer Depression bei Typ 2 Diabetes mellitus verantwortlich sein könnte, sondern seine Folgeerkrankungen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass Menschen, die an einer Depression erkrankt sind, nüchtern und unter einer Glucosebelastung zu jedem gemessenen Zeitpunkt sowohl höhere Blutglucose- als auch höhere Insulinplasmakonzentrationen aufweisen.

Diese Konstellation von Laborwerten ist in der Literatur mit einem erhöhten Risiko verbunden, an einem manifesten Typ 2 Diabetes mellitus oder einer seiner Vorstufen zu erkranken, welches wiederum mit einer erhöhten Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert ist (Juutilainen et al. 2005).

Auch die Depression gilt in der Literatur als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen (Malhotra et al. 2000) und ist sogar für eine höhere kardiovaskuläre Mortalität verantwortlich (Penninx et al. 2001).

Bei der Betrachtung der Behandlungsmethoden eines Diabetes mellitus und einer Depression fällt bei den nichtmedikamentösen Empfehlungen eine erstaunliche Parallele auf. Für beide Erkrankungen wird den Betroffenen eine Lifestyle-Änderung, insbesondere körperliche Betätigung, angeraten, um positive Effekte in der Therapie zu erzielen (Blumenthal et al. 1999).

Bei der Depressionsbehandlung gibt es Autoren, die sogar einen Vorteil von sportlicher Betätigung gegenüber einer medikamentösen Behandlung aufzeigten (Babyak et al. 2000).

5. Zusammenfassung

Ziel der Untersuchungen dieser Arbeit war der Vergleich von Plasmakonzentrationen von Glucose, Insulin und Cortisol, erhoben im Rahmen eines oralen Glucosetoleranztestes, bei Patienten mit einer neu diagnostizierten Major Depression mit gesunden Probanden. Es sollte geprüft werden, ob Patienten, die an einer Major Depression leiden, im Vergleich zu gesunden Probanden, dahingehend auffällige Blutwerte zeigen, die auf einen Diabetes mellitus oder eine seiner Vorstufen hinweisen.

Im Vergleich zu einer Alters-, Geschlechts-, Größen- und Gewichtsgematchten Gruppe (jeweils $n = 11$) zeigen die hier vorgelegten Daten eine Assoziation zwischen einer diagnostizierten Depression und erhöhten Blutglucose- und Blutinsulin-Werten. In der Gruppe der Depressiven wurde bei zwei Patienten eine pathologische Glucosetoleranz diagnostiziert, bei zwei weiteren Patienten ein manifester Diabetes mellitus. Wohingegen in der Kontrollgruppe nur bei einem Probanden eine pathologische Glucosetoleranz, aber bei keinem ein manifester Diabetes mellitus festgestellt wurde. Bei Betrachtung der Durchschnittswerte der Blutglucose wurden zu allen erhobenen Zeitpunkten in der Kontrollgruppe signifikant niedrigere Werte als in der Gruppe der Depressiven ermittelt ($p < 0,05$). Vor allem im mittleren Bereich des Untersuchungszeitraums, also nach 60, 120 und 180 Minuten, ist der Unterschied besonders gravierend ($p < 0,05$). Die Patienten der depressiven Gruppe weisen eine langsamere Normalisierung der Blutglucosespiegel im Vergleich zur Gruppe der Gesunden auf.

Bei der Bewertung der Ergebnisse der Insulin-Bestimmungen fällt auf, dass auch bei diesem Laborparameter die Gruppe der Depressiven signifikant höhere Werte aufweist als die Kontrollgruppe. Die

Depressiven haben insbesondere zu den Zeitpunkten 0, 30, 60 und 120 Minuten eine deutliche Hyperinsulinämie ($p < 0,05$).

Eine Bestimmung von Glucose und Insulin unter Glucosebelastung waren bislang in keiner Arbeit bei neu diagnostizierten Depressiven im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe erhoben worden. In vergleichbaren Studien waren bei Patienten mit einer vordiagnostizierten Depression nach Pausierung der Medikation erhöhte Glucose- und Insulinwerte im Rahmen einer Glucosebelastung festgestellt worden (Weber et al. 2000, Winokur et al. 1988).

Bei den Bestimmungen für Cortisol in der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass die Blutcortisol-Werte von einem Maximum um 8 Uhr kontinuierlich absinken, wie dies physiologischerweise zu erwarten ist. Sie pendeln sich bei den letzten beiden Messungen nach 180 und 240 Minuten auf einem Plateau ein. Die Blutcortisol-Werte in der Gruppe der Depressiven fallen weniger stark ab, die Schwankungsbreite ist nicht sehr ausgeprägt. Dieses ist ein Hinweis auf eine Störung in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, die bei Depressiven diskutiert wird.

Typ 2 Diabetes mellitus und Depression sind Krankheiten, die bereits jetzt durch die hohe Anzahl der Erkrankten in Deutschland und anderen westlichen Ländern eine große Bedeutung erlangt haben. Für beide Erkrankungen wird in den kommenden Jahrzehnten eine fulminante Steigerungsrate der Prävalenz vorausgesagt. Daher wird auch die volkswirtschaftliche Bedeutung weiter zunehmen.

Da beide Erkrankungen häufig gemeinsam auftreten, ist es für den praktisch tätigen Mediziner bedeutsam, bei der Diagnose einer der beiden Erkrankungen ebenso an die andere zu denken.

Für die Zukunft ist es wünschenswert, gemeinsame Behandlungskonzepte für Patienten zu entwickeln, die an beiden

Krankheiten leiden, um potentiell synergistische Effekte von
Therapiemöglichkeiten auszunutzen. Dieses impliziert auch eine gute
Zusammenarbeit der beiden Disziplinen Innere Medizin, insbesondere
Diabetologie, und Psychiatrie.

6. Anhang

6.1 Hamilton-Depressionsskala

Hamilton Depressionsskala 7-Item Kurzform	
<p>1.) Depressive Verstimmung (Traurigkeit, Trübsal blasen, melancholisch sein, weinerlich sein)</p> <ul style="list-style-type: none"> Fühlten Sie sich in der letzten Woche traurig oder depressiv? wie oft und wie lange fühlten Sie sich so? 	<p>0 fehlend</p> <p>1 wird nur auf Nachfrage berichtet</p> <p>2 spontan verbal berichtet</p> <p>3 nicht verbale Äußerungen (Gesichtsausdruck, Stimme, Weinerlichkeit)</p> <p>4 der Patient berichtet, verbal und nonverbal, dass er sich ausschließlich in diesem Zustand befunden hat.</p>
<p>2.) Schuldgefühle (Kritik an sich selbst und Selbstvorwürfe)</p> <ul style="list-style-type: none"> Fühlten Sie sich in der vergangenen Woche schuldig wegen etwas, was Sie getan haben, oder dass Sie andere schlecht behandelt haben? Fühlen Sie sich durch ihre Krankheit gestraft? 	<p>0 fehlend</p> <p>1 Selbstvorwürfe</p> <p>2 Schuldgefühle, Grübeln über Fehler der Vergangenheit</p> <p>3 gegenwärtige Krankheit wird als Strafe empfunden, wahnhafte Schuld</p> <p>4 der Patient hört eine beschuldigende Stimme oder hat bedrohliche visuelle Halluzinationen</p>
<p>3.) Interesse, Freude, Aktivitätslevel, (Arbeit und Aktivitäten des täglichen Lebens)</p> <ul style="list-style-type: none"> Sind Sie bei der Arbeit und zu Hause so produktiv wie früher? haben Sie weiter Interesse an den Dingen, die Sie normalerweise interessieren? 	<p>0 keine Schwierigkeiten</p> <p>1 Erschöpfung, Schwächegefühl, Gedanken nicht zur Arbeit oder den Hobbies in der Lage zu sein</p> <p>2 Interesseverlust an Aktivitäten (direkt oder indirekt durch Antriebslosigkeit, Lustlosigkeit, Teilnahmslosigkeit, Unschlüssigkeit oder Entscheidungsunfähigkeit</p> <p>3 verminderte Leistungsfähigkeit oder verminderte Zeit mit Aktivität.</p> <p>4 der Patient hat wegen seiner</p>

	Symptome aufgehört zu arbeiten
<p>4.) Anspannung und Nervosität (psychische Angst)</p> <ul style="list-style-type: none"> Fühlten Sie sich stärker angespannt oder nervös während der letzten Woche? haben Sie vermehrt gegrübelt? 	<p>0 keine Schwierigkeiten</p> <p>1 subjektive Anspannung und Reizbarkeit</p> <p>2 Sich Sorgen machen über Kleinigkeiten</p> <p>3 offensichtlicher ängstlicher Gesichtsausdruck</p> <p>4 Angst wird ohne Nachfragen berichtet</p>
<p>5.) körperliche Angstsymptome</p> <p>Wie sehr haben Sie die folgenden Symptome in der letzten Woche belastet: (es werden nur die Symptome gezählt, die eindeutig nicht einer Nebenwirkung eines Medikamentes entsprechen)</p> <p>Hatten sie in der letzten Woche eines der folgenden Symptome: <i>Gastrointestinale Symptome:</i> trockener Mund, Blähungen, Durchfall, Bauchkrämpfe, <i>Gefäßsymptome:</i> Herzklopfen, Kopfschmerzen, <i>Atemwege:</i> Hyperventilation, Luftnot, <i>andere:</i> Harndrang, Schweißausbrüche</p>	<p>0 keine</p> <p>1 leicht</p> <p>2 mäßig</p> <p>3 schwer</p> <p>4 stark behindernd</p>
<p>6.) Energielevel, (körperliche Symptome)</p> <p>Wie energievoll waren Sie die letzte Woche?</p> <p>Fühlten Sie sich müde?</p> <p>Hatten Sie irgendwelche Schmerzen oder ein Schweregefühl in ihren Gliedern, dem Rücken oder dem Kopf?</p>	<p>0 keine</p> <p>1 Schweregefühl in den Gliedern, dem Rücken oder dem Kopf, Muskelschmerzen, Energieverlust und Müdigkeit</p> <p>2 jedes eindeutige Symptom wird mit 2 Punkten bewertet</p>
<p>7.) Suizidalität (Gedanken, Pläne, Versuche)</p> <ul style="list-style-type: none"> Hatten Sie Gedanken, dass das Leben nicht lebenswert ist, und es besser wäre, wenn Sie tot wären? 	<p>0 keine</p> <p>1 empfindet sein Leben nicht als lebenswert</p> <p>2 wünscht sich zu sterben (oder alle Gedanken, dass er lieber</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Hatten Sie Gedanken sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen? • Haben Sie sich selbst verletzt? 	sterben würde) 3 Suizidgedanken 4 Suizidversuch (für jeden Suizidversuch 4 Punkte)
	Gesamtpunktzahl:

Tabelle 7: Hamilton Depressionsskala

Hamilton Rating Scale (Hamilton, 1960):

Depressed mood (0-4)

Guilt (0-4)

Suicide (0-4)

Insomnia, initial (0-2)

Insomnia, middle (0-2)

Insomnia, delayed (0-2)

Work and Interests (0-4)

Retardation (0-4)

Agitation (0-2)

Anxiety, psychic (0-4)

Anxiety, somatic (0-4)

Somatic symptoms, gastrointestinal (0-2)

Somatic symptoms, general (0-2)

Genital symptoms (0-2)

Hypochondriasis (0-4)

Loss of insight (0-2)

Loss of weight (0-2)

(0-4):

0 Absent

1 Mild or trivial

2 and 3 Moderate

4 Severe

(0-2):

0 Absent

1 Slight or doubtful

2 Clearly present

Tabelle 8: Hamilton Rating Scale

(in Klammern die jeweiligen Score-Punkte)

Bei Ergebnissen von 15 bis 18 Punkten geht man von einer milden bis mittelschweren Depression aus. Schwer depressiv Erkrankte erreichen 25 Punkte oder mehr.

6.2 Verteilung Geschlecht, Größe, Gewicht in der Kontrollgruppe

Patienten Nummer	Geschlecht	Größe	Gewicht	Alter
1	W	166	62,1	73
2	W	164	69,5	69
3	M	178	77,9	29
4	W	155	73,0	65
5	M	175	62,4	26
6	M	190	73,7	24
7	W	168	57,3	29
8	M	171	73,2	74
9	M	178	69,0	43
10	M	180	82,4	48
11	M	184	80,0	35
Ø		173,5	70,8	46,8

Tabelle 9: Verteilung Geschlecht, Größe, Gewicht in der Kontrollgruppe

6.3 Verteilung Geschlecht, Größe, Gewicht in der Gruppe der Depressiven

Patienten Nummer	Geschlecht	Größe	Gewicht	Alter
1	W	163	68,4	74
2	W	168	66,1	72
3	M	176	74,5	26
4	W	161	71,9	64
5	M	175	67,7	27
6	M	188	75,4	25
7	W	155	70,2	33
8	M	180	71,5	71
9	M	171	77,3	42
10	M	176	78,4	53
11	M	184	85,0	27
∅		172,5	73,3	46,7

Tabelle 10: Verteilung Geschlecht, Größe, Gewicht in der Gruppe der Depressiven

6.4 Ergebnisse der gesunden Kontrollgruppe im Rahmen des oralen Glucosetoleranztests

Proband	Abnahme	Glucose [mg/dl]	Insulin [uIU/ml]	Cortisol [ng/ml]
1	0 min	87,0	< 2,00	188,0
	30 min	138,0	56,1	143,0
	60 min	95,0	29,0	147,0
	120 min	87,0	30,9	93,2
	180 min	94,0	30,5	89,4
	240 min	71,0	8,6	111,0
2	0 min	83,0	< 2,00	164,0
	30 min	142,0	15,1	153,0
	60 min	85,0	21,7	161,0
	120 min	83,0	14,9	140,0
	180 min	58,0	< 2,00	101,0
	240 min	82,0	< 2,00	90,0
3	0 min	95,0	5,1	221,0
	30 min	162,0	40,7	165,0
	60 min	127,0	42,0	122,0
	120 min	77,0	14,9	70,5
	180 min	83,0	5,9	101,0
	240 min	92,0	3,9	63,3
4	0 min	106,0	16,0	147,0
	30 min	214,0	54,1	106,0
	60 min	212,0	115,0	151,0
	120 min	153,0	132,0	140,0
	180 min	82,0	41,7	103,0
	240 min	75,0	24,2	102,0
5	0 min	84,0	2,3	172,0
	30 min	148,0	27,1	133,0
	60 min	153,0	39,3	111,0
	120 min	108,0	30,8	64,3
	180 min	56,0	10,4	52,3
	240 min	70,0	2,8	94,2

Tabelle 11

Fortsetzung Ergebnisse der gesunden Kontrollgruppe im Rahmen
des oralen Glucosetoleranztests

6	0 min	87,0	5,1	180,0
	30 min	161,0	36,7	319,0
	60 min	124,0	29,1	232,0
	120 min	103,0	26,6	183,0
	180 min	80,0	6,6	123,0
	240 min	82,0	3,0	113,0
7	0 min	56,0	4,3	275,0
	30 min	118,0	30,7	255,0
	60 min	84,0	28,3	225,0
	120 min	50,0	18,0	204,0
	180 min	48,0	12,0	122,0
	240 min	69,0	7,4	94,3
8	0 min	94,0	4,9	235,0
	30 min	159,0	41,8	178,0
	60 min	118,0	45,6	182,0
	120 min	89,0	46,4	134,0
	180 min	55,0	12,6	101,0
	240 min	81,0	7,0	86,0
9	0 min	81,0	< 2,00	203,0
	30 min	145,0	25,5	171,0
	60 min	138,0	29,3	142,0
	120 min	92,0	17,5	105,0
	180 min	48,0	3,5	127,0
	240 min	62,0	< 2,00	206,0
10	0 min	87,0	3,4	143,0
	30 min	162,0	48,8	118,0
	60 min	92,0	35,6	106,0
	120 min	75,0	14,2	66,8
	180 min	62,0	3,3	91,6
	240 min	73,0	2,0	80,1
11	0 min	89,0	< 2,00	167,0
	30 min	203,0	27,6	111,0
	60 min	173,0	41,4	91,7
	120 min	90,0	14,4	66,0
	180 min	67,0	2,8	145,0
	240 min	85,0	< 2,00	111,0

Tabelle 11

6.5 Ergebnisse in der Gruppe der Depressiven im Rahmen
des oralen Glucosetoleranztests

Patient	Abnahme	Glucose [mg/dl]	Insulin [uIU/ml]	Cortisol [ng/ml]
1	0 min	138,0	9,24	184
	30 min	259,0	31,07	148
	60 min	311,0	62,11	115
	120 min	324,0	65,16	91,9
	180 min	169,0	19,88	158
	240 min	120,0	13,14	103
2	0 min	95,0	6,87	162
	30 min	214,0	56,21	151
	60 min	150,0	59,06	168
	120 min	109,0	41,89	128
	180 min	72,0	9,26	204
	240 min	86,0	6,67	148
3	0 min	98,0	8,75	129
	30 min	193,0	52,04	99
	60 min	142,0	44,22	71,8
	120 min	103,0	17,71	85,2
	180 min	73,0	9,03	63,9
	240 min	86,0	7,11	74
4	0 min	108,0	8,32	131
	30 min	193,0	65,76	130
	60 min	206,0	77,74	159
	120 min	129,0	72,36	116
	180 min	66,0	10,17	89,5
	240 min	86,0	8,43	68,3
5	0 min	90,0	11,20	174
	30 min	171,0	119,43	139
	60 min	142,0	157,15	120
	120 min	75,0	58,47	65,2
	180 min	46,0	12,26	103
	240 min	68,0	7,35	134

Tabelle 12

Fortsetzung Ergebnisse der depressiven Patienten im Rahmen
des oralen Glucosetoleranztests

6	0 min	90,0	5,99	203
	30 min	121,0	30,66	153
	60 min	131,0	45,0	150
	120 min	90,0	25,80	107
	180 min	80,0	11,56	125
	240 min	78,0	5,61	86,3
7	0 min	95,0	10,28	118
	30 min	188,0	108,20	67,4
	60 min	147,0	107,02	64,9
	120 min	114,0	43,54	44,5
	180 min	64,0	10,03	39,7
	240 min	86,0	7,77	44
8	0 min	109,0	15,53	279
	30 min	197,0	78,32	233
	60 min	228,0	42,05	239
	120 min	296,0	112,88	196
	180 min	186,0	50,79	176
	240 min	105,0	15,63	244
9	0 min	103,0	7,75	114
	30 min	150,0	20,48	227
	60 min	205,0	31,49	198
	120 min	157,0	40,38	117
	180 min	80,0	10,68	80
	240 min	82,0	7,41	103
10	0 min	97,0	8,30	150
	30 min	152,0	39,91	143
	60 min	121,0	60,09	159
	120 min	101,0	25,03	146
	180 min	65,0	8,26	99,7
	240 min	84,0	7,66	102
11	0 min	98,0	8,82	138
	30 min	178,0	45,55	166
	60 min	218,0	63,15	120
	120 min	154,0	57,36	133
	180 min	77,0	12,65	77,6
	240 min	94,0	13,73	141

Tabelle 12

6.4 ICD-10 Ziffern der Depression

F32.0

Leichte depressive Episode

Der Patient fühlt sich krank und sucht ärztliche Hilfe, kann aber seinen beruflichen und privaten Pflichten gerade noch gerecht werden.

F32.1

Mittelgradige depressive Episode

Berufliche oder häusliche Anforderungen können nicht mehr bewältigt werden.

F32.2

Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome

Der Patient bedarf ständiger Betreuung. Eine Klinik-Behandlung wird notwendig, wenn das nicht gewährleistet ist.

F32.3

Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen

Wie F.32.2, verbunden mit Wahngedanken, z. B. absurden Schuldgefühlen, Krankheitsbefürchtungen, Verarmungswahn u.a..

F32.8

Sonstige depressive Episoden.

F32.9

Depressive Episode, nicht näher bezeichnet.

6.7 Cortisol – Zirkadianer Verlauf

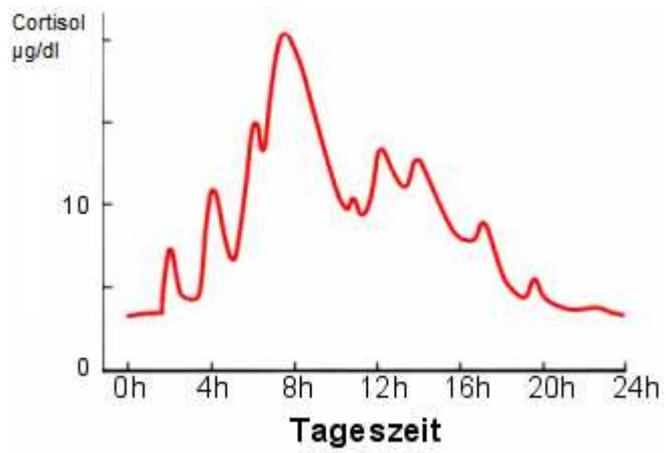


Abb. 17: Zirkadianer Verlauf des Cortisol
nach Guyton et al. 2000

7. Abbildungs- und Tabellen-Verzeichnis

7.1 Abbildungen

Abb. 1	Prozentualer Anteil der Bevölkerung der BRD mit Diabetes mellitus	Seite 9
Abb. 2	Insulin-Ausschüttung nach i.v.-Glucose-Gabe	Seite 13
Abb. 3	Einteilung affektiver Störungen nach ICD-10 nach Möller, Laux, Kapfhammer	Seite 23
Abb. 4	Einteilung affektiver Störungen nach DSM-IV nach Möller, Laux, Kapfhammer	Seite 24
Abb. 5	Vergleich des BDI-Scores zum HbA1c bei Patienten mit Typ 1 bzw. Typ 2 Diabetes mellitus	Seite 31
Abb. 6	Glucose-Mittelwerte zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 120, 180, 240 Minuten der Kontrollgruppe	Seite 42
Abb. 7	Glucose-Mittelwerte zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 120, 180, 240 Minuten der Depressionsgruppe	Seite 42
Abb.8	Prozentuale Glucoseerhöhung der Depressionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe	Seite 43
Abb.9	Insulin-Mittelwerte zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 120, 180, 240 Minuten der Kontrollgruppe	Seite 45
Abb.10	Insulin-Mittelwerte zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 120, 180, 240 Minuten der Depressionsgruppe	Seite 45

Abb.11	Insulinkonzentration Depressionsgruppe im Vergleich zu Kontrollgruppe in Prozent	Seite 46
Abb.12	HOMA-Index, Gesunde Kontrollgruppe	Seite 48
Abb.13	HOMA-Index, Gruppe Depressiver	Seite 48
Abb.14	HOMA-Index, Vergleich Kontrollgruppe mit Gruppe Depressiver	Seite 49
Abb.15	Cortisol-Mittelwerte zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240 Minuten der Kontrollgruppe	Seite 50
Abb.16	Cortisol-Mittelwerte zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240 Minuten der Depressionsgruppe	Seite 50
Abb.17	Zirkadianer Verlauf des Cortisol	Seite 73

7.2 Tabellen

Tab. 1	Diabetes mellitus und seine Komorbiditäten	Seite 11
Tab. 2	Diagnosekriterien IFG, IGT, Diabetes mellitus	Seite 14
Tab. 3	Prävalenz der Depression bei organischen Erkrankungen	Seite 30
Tab. 4	Größe, Gewicht und Alter in der Gruppe der Depressiven im Vergleich zu den gesunden Probanden	Seite 35
Tab. 5	Anzahl der mit einem Diabetes mellitus bzw. deren Vorstufen neu diagnostizierten Teilnehmern	Seite 44
Tab. 6	Zusammenfassung der Ergebnisse	Seite 52
Tab. 7	Hamilton Depressionsskala	Seite 63
Tab. 8	Hamilton Rating Scale	Seite 65
Tab. 9	Verteilung Geschlecht, Größe, Gewicht und Alter in der Kontrollgruppe	Seite 66
Tab.10	Verteilung Geschlecht, Größe, Gewicht und Alter in der Gruppe der Depressiven	Seite 67
Tab.11	Ergebnisse der gesunden Kontrollgruppe im Rahmen des oralen Glucosetoleranztests	Seite 68
Tab.12	Ergebnisse in der Gruppe der Depressiven im Rahmen des oralen Glucosetoleranztests	Seite 70

8. Literaturverzeichnis

1. Ahrens H J, AOK-Bundesverband, 2007 http://www.aok-bv.de/gesundheit/curaplan/faq/index_00999.html, Aufruf am 03.03.07
2. Altmeyer M, 141 Patienten mit zufällig entdecktem Nebennierentumor: Entwicklung eines rationale diagnostischen und therapeutischen, Dissertation 2004, FU Berlin
3. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE and Lustman PJ: The Prevalence of Comorbid Depression in Adults With Diabetes : a meta-analysis, *Diabetes Care* 2001, 24, 1069-1078
4. Andrews J, Wadiwalla M, Juster RP, Lord C, Lupien SJ, Pruessner JC: Effects of manipulating the amount of social-evaluative threat on the cortisol stress response in young healthy men. *Behavioral neuroscience* 2007, 121 (5), 871-6
5. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S et al. Exercise treatment for major depression: Maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med* 2000, 62, 633-638
6. Berger M, Wolff von CGW Die Wirkung selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer auf die assoziative synaptische Langzeitplastizität im Hippocampus der Ratte. 2007. Aufruf am 11.10.08: <http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/4833/>
7. Bertelsmann Stiftung, 2004: Psychische Erkrankungen mindern den Unternehmenserfolg -Ratgeber für kleine und mittlere Unternehmen zeigt Wege zur Vorbeugung (Pressemitteilung 2.3.04). Gütersloh.
8. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead W, Herman S, Khatri P, Waugh R, Napolitano MA, Doraiswami PM, Krishnan KR. Effects of exercise training on older adults with major depression. *Arch Intern Med* 1999, 159, 2349-56
9. Bob P, Freybergh PF, Jasova D, Susta M, Pavlat J, Zima T, Benakova H, Bizik G, Svetlak M, Vevera J, Miklosko J, Hajek K,

- Raboch J: Depression, cortisol and somatoform dissociative symptoms. *Neuro endocrinology letters* 2008, 29 (2), 235-9
10. Brown LC, Majumdar SR, Newman SC, Johnson JA: Type 2 diabetes does not increase risk of depression. *Canadian Medical Association Journal* 2006, 175, 1, 42-6
 11. Brown LC, Majumdar SR, Johnson JA: Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression. *Diabetes research and clinical practice* 2008, 79, 61-67
 12. Bundesamt für Statistik, 2008, Schweizerische Eidgenossenschaft, Neuchâtel, <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/news/medienmitteilungen.Document.104478.pdf>, Aufruf am 01.08.08
 13. Bundesgesundheitsministerium, www.bmg.bund.de, Aufruf am 05.03.07
 14. Bundesverband Betriebskrankenkassen, 2005: Trend sinkender Krankenstände gestoppt -Zunahme psychischer Erkrankungen hält an (Pressemitteilung 23.8.05). Essen.
 15. Caeiro L et al., Depression in acute stroke , *Psychiatry Neuroscience* 2006, 31, 6
 16. Chowdhury S: Depression and diabetes: a risky comorbidity, *Journal of the Indian Medical Association* 2004, 102 ,10, 554-6
 17. Compton et al., Changes in the Prevalence of Major Depression and Comorbid Substance Use Disorders in the United States Between 1991–1992 and 2001–2002, *Am J Psychiatry* 2006, 163, 2141–2147
 18. Deedwania P, Srikanth S, Diabetes and vascular disease, *Expert review of cardiovascular therapy* 2008, 6, 1, 127-38
 19. Deutsche Angestellten Krankenkasse (Hrsg.), 2005: DAK Gesundheitsreport 2005. Hamburg (39ff.).

20. Deutsche Diabetes Gesellschaft, Evidenzbasierte Leitlinie DDG, Aktualisierung 10/2004, http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Klassifikation_Update_2004.pdf, Aufruf am 28.07.08
21. Deutsche Diabetes-Union: Gesundheitsbericht Diabetes 2008, http://www.diabetes-union.de/downloads/wdt/DDU-Gesundheitsbericht_Diabetes_2008.pdf
22. Engum et al.: Depression and Diabetes: A large population-based study of sociodemographic, lifestyle, and clinical factors associated with depression in type 1 and type 2 diabetes, *Diabetes Care* 2005, 28, 1904-1909
23. Faerch K. et al: Impaired fasting glycaemia vs impaired glucose tolerance: similar impairment of pancreatic alpha and beta cell function but differential roles of incretin hormones and insulin action. *Diabetologia* 2008, 51, 5, 853-61
24. Fava M: Symptoms of Fatigue and Cognitive/Executive Dysfunction in Major Depressive Disorder Before and After Antidepressant Treatment, *J Clin Psychiatry* 2003, 64 [suppl 14], 30-34
25. Freiberg C: Häufigkeit des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen, http://www.ukg-goettingen.de/media/global/tag_der_medizin/tdm_2004_diabetes_bei_kinder_u_jugendlichen.pdf, Aufruf am 31.07.08, *Gesundheit*, 12/2001, Seite 41
26. Guyton AC et al.: *Textbook of Medical Physiology*, 10. Aufl., 2000, Elsevier Saunders.
27. Hamilton M: A Rating Scale for Depression, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960, 23, 56-62
28. Hammerfald K, Eberle C, Grau M, Kinsperger A, Zimmermann A, Ehlert U, Gaab J: Persistent effects of cognitive-behavioral stress management on cortisol responses to acute

- stress in healthy subjects – a randomized controlled trial.
Psychoneuroendocrinology 2006, 31, 3, 333-9
29. Himmerich H, Binder EB, Künzel HE, Schuld A, Lucae S, Uhr M, Pollmächer T, Holsboer F, Ising M: Successful antidepressant therapy restores the disturbed interplay between TNF-alpha system and HPA axis. Biol Psychiatry 2006 60, 882-888
 30. Himmerich H, Fulda S, Schaaf L, Beitinger PA, Schuld A, Pollmächer T: Changes in weight and glucose tolerance during treatment with Mirtazapine. Diabetes Care 2006 (a), 29, 1, 170
 31. Hippokrates, Sämtliche Werke, Auflage: 1994, Anger-Verlag (Reprint der Ausgabe 1933-40)
 32. Holsboer F: Dynamische Systemerkrankungen: Depression. In R. Hesch, ed., Innere Medizin der Gegenwart: Endokrinologie, Bd. 5, Teil B. Urban & Schwarzenberg, 1989.
 33. Holsboer F: The corticosteroid receptor hypothesis of depression. Neuropsychopharmacology 2000, 23, 477-501
 34. Holsboer F: The stress hormone system is back on the map. Curr Psychiatry Rep 2000 (a), 2, 6, 454-6.
 35. Holsboer F: CRH-modulators and depression. Current Opinion in Investigational Drugs 2003, 4, 46-50
 36. University of Denver, Colorado,
<http://www.uchsc.edu/misc/diabetes/oxch2.html>, Aufruf am 29.07.08
 37. Jurk C: Der niedergeschlagene Mensch – Depression: Eine sozialwissenschaftliche Studie zu Geschichte und gesellschaftlicher Bedeutung einer Diagnose. 2005 Universität Gießen: Dissertation (93).
 38. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M: Type 2 Diabetes as a „Coronary Heart Disease Equivalent“. Diabetes Care 2005. 28: 2901-2907

39. Kahn LS, Fox CH, McIntyre RS, Tumieli-Berhalter L, Berdine DE, Lyle H: Assessing the prevalence of depression among individuals with diabetes in a Medicaid managed-care program. *International journal of psychiatry in medicine*, 2008, 38, 1, 13-29
40. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, Fischer CP, Lindegaard B, Petersen AM, Taudorf S, Secher NH, Pilegaard H, Bruunsgaard H, Pedersen BK: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007 Feb, 50, 2, 431-8. Epub 2006 Dec 7.
41. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, Salameh M, Raz I, Cerasi E, Gross DJ: Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clinical Endocrinology* 1996, 44, 6, 717-722.
42. Lumley MA, Torosian T, Ketterer MW, Pickard SD: Psychosocial factors related to noncardiac chest pain during treadmill exercise, *Psychosomatics* 1997, 38, 230-8
43. Lustman et al.: Sertraline for Prevention of Depression Recurrence in Diabetes Mellitus, *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63, 521-529
44. Malhotra S, Tesar GE, Franco K: The relationship between depression and cardiovascular disorders, *Current psychiatry reports* 2000, 2, 3, 241-6
45. McGuffin P, Katz R, Watkins S, Rutherford J.: A hospital based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch of Gen Psych* 1996, 53, 129-136
46. Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U, Dilling H, John U. Lebenszeitprävalenz psychischer Störungen in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung - Ergebnisse der TACOS Studie. *Der Nervenarzt* 2000, 71, 7, 535-542

47. Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP: Psychiatrie und Psychotherapie, Hippocrates Verlag 2001, 73-106
48. Möller-Leimkühler AM: Depression – überdiagnostiziert bei Frauen, unterdiagnostiziert bei Männern? Der Gynäkologe 2008, 41, 5
49. Narayan KMV, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF, JAMA 2003, 290, 1884-1890
50. Nickel T, Sonntag A, Schill J, Zobel AW, Ackl N, Brunbauer A, Murck H, Ising M, Yassouridis A, Steiger A, Zihl J, Holsboer F: Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. J Clin Psychopharmacol 2003, 23, 2155-68.
51. Nijpels G; Boorsma W; Dekker JM; Hoeksema F; Kostense PJ; Bouter LM; Heine RJ: Absence of an acute insulin response predicts onset of type 2 diabetes in a Caucasian population with impaired glucose tolerance, The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2008, 93, 7, 2633-8
52. Paile-Hyvärinen M, Räikkönen K, Forsen T, Ylihärsilä H, Salonen MK, Osmond C, Eriksson JG: Depression and its association with diabetes, cardiovascular disease, and birth weight. Annals of medicine 2007, 39, 8, 634-40
53. Parashar S, Vaccarino V: Depression and CHD Risk: How should we intervene?, Current treatment options in cardiovascular medicine 2007, 9, 4, 272-7
54. Penninx BWJH, Beekman ATF, Honig A, Deeg DJH, Schoevers RA, van Eijk JTM, van Tilburg W: Depression and Cardiac Mortality: Results From a Community-Based Longitudinal Study, Arch Gen Psychiatry 2001, 58, 221-227
55. Pouver F, Snoek FJ: Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender, Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association 2001, 18, 7, 595-8

56. Rathmann W, Haastert B, Giani G, Holle R, Koenig K, Herder C, Löwel, H: Critical Evaluation of Models to Identify Individuals With Insulin Resistance, *Diabetes Care* 28:1833, 2005
57. Reaven GM et al: Multiple CHD risk factors in type 2 diabetes: beyond hyperglycaemia. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2002, 4 Suppl 1, 213-8
58. Rehfeld, U. G., 2006: Gesundheitsbedingte Frühberentung. *Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt* 9/2006: 68.
59. Sachar E.J., Hellmann L., Fukushima D.K., Gallagher T.F.: Cortisol production in depressive illness: A clinical and biochemical clarification. *Arch Gen Psychiat* 1970, 23, 289-298
60. Serretti et al.: Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Molecular Psychiatry* 2007, 12, 247-257.
61. Simon GE et al.: An International Study of the Relation between Somatic Symptoms and Depression, *N Engl J Med.* 1999, 341, 1329-1335
62. Stahl SM: *Essential Psychopharmacology* 2000, Cambridge University Press
63. Statistisches Bundesamt Deutschland, Wiesbaden (1) 2007, <http://www.destatis.de/presse/deutsch/pm2005/p4600092.htm>, Aufruf am 05.03.07
64. Statistisches Bundesamt Deutschland, Wiesbaden (2) , 2007: Störungen in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung - Ergebnisse der TACOS-Studie.
65. Statistisches Bundesamt Deutschland, Wiesbaden (3), 2008: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Inter>

net/DE/Presse/pm/2008/01/PD08__019__12411.psml, Aufruf am 01.08.08

66. Stern SE, Williams K, Ferrannini E et al.: Identification of Individuals With Insulin Resistance Using Routine Clinical Measurements. *Diabetes* 2005; 54: 333-339
67. Stewart, WF, Ricci JA, Chee E, Hahn SR, Morganstein, D, *JAMA* 2003, 289, 3135-3144
68. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS: Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000, 157, 1552-62
69. Techniker Krankenkasse, 2003: Gesundheitsreport - Auswertungen 2002: Arbeitsunfähigkeiten und Arzneimittelverordnungen - Schwerpunkt Depressive Erkrankungen. Hamburg (9).
70. Van Tilburg MAL, McCaskill CC, Lane JD, Edwards CL, Bethel A, Feinglos MN and Surwit RS: Depressed Mood Is a Factor in Glycemic Control in Type 1 Diabetes, *Psychosomatic Medicine* 2001, 63, 551-555.
71. Videbech P, Ravnkilde, B: Hippocampal Volume and Depression: A Meta-Analysis of MRI Studies. *Am J Psychiatry* 2004, 161, 1957-1966
72. Weber B, Schweiger U, Deuschle M, Heuser I: Major depression and impaired glucose tolerance. *Exp Clin Endocrinology and Diabetes* 108 (2000): 187-190
73. WHO
(1) ,http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_NMH_NPH_01.2.pdf
74. WHO, (2) 2007,
http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/, Aufruf am 05.03.2007
75. WHO, (3) 2007,
http://www.who.int/mental_health/media/germ.pdf, Aufruf am 05.03.2007

76. Wichers MC; Myin-Germeys I; Jacobs N; Kenis G; Derom C; Vlietinck R; Delespaul P; Mengelers R; Peeters F; Nicolson N; Van Os J Susceptibility to depression expressed as alterations in cortisol day curve: a cross-twin, cross-trait study *Psychosomatic medicine* 2008, 70 (3), 314-8
77. Winokur A, Maislin G, Phillips JL, Amsterdam JD: Insulin Resistance After Oral Glucose Tolerance Testing in Patients With Major Depression. *Am J Psychiatry* 1988, 145, 325-330
78. Wittchen HU, Nelson CB, Lachner G. Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. *Psychological Medicine* 1998a, 28, 109-126
79. Wittchen HU, Winter S, Höfler M et al.: Häufigkeit und Erkennensrate von Depressionen in der hausärztlichen Praxis. *MMW Fortschr Med* 2000, 118 (Suppl. I), 22-30

9. Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt:

- Herrn Prof. Dr. Dr. F. Holsboer, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München durchzuführen
- Herrn Prof. Dr. L. Schaaf, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Themas sowie die wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit
- Herrn Dr. A. Yassouridis für die freundliche Mitbetreuung des statistischen Teils
- Herrn Dr. J. Hennings für die Unterstützung in psychiatrischen Fragen der Arbeit
- Herrn Dr. P. Strunkmann-Meister für die Hilfestellung bei der graphischen Gestaltung und moralische Unterstützung
- Herrn Dr. M. Johantoberens für die kritische Durchsicht und moralische Unterstützung

11. Erklärung zur Urheberschaft

Hiermit versichere ich, dass ich diese Dissertation ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Diese Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegen.

Ort, Datum _____

(Steffen Grautoff)