AUS DER

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE

DER LUDWIG-MAXIMILIANS UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: PROF. DR. MED. H.-J. MÖLLER

HYPERCORTISOLISMUS, METABOLISCHE PARAMETER UND POLYMORPHISMEN ADRENERGER GENE BEI DEPRESSIVEN PATIENTEN

DISSERTATION

ZUM ERWERB DES DOKTORGRADES DER ZAHNHEILKUNDE

AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER

LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

MATHIAS ALEXANDER SPRAUL

AUS LAHR

2009

MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Berichterstatter:	Prof. Dr. B. Bondy
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Zieglgänsberger
Betreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. C. Schüle
Dekan:	Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	20.07.2009

MEINER FAMILIE GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung 6

1.1 Depression 6

1.2 Stress 10

1.2.1 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) 13

1.2.2 Die Sympathisch-Adrenerg-Medulläre-Achse (SAM-Achse) 16

1.3 Adrenerge Rezeptoren 18

1.4 Metabolisches Syndrom 21

1.5 Stress – Depression – Metabolisches Syndrom 24

1.6 Fragestellung 30

2 Material und Methoden 34

2.1 Studiendesign und Patientenauswahl 34

2.2 Genotypisierung der ADR2A- und ADB2-Polymorphismen 35

2.3 Der kombinierte DEX/CRH-Test 36

2.4 Statistische Analysen 37

3 Ergebnisse 38

3.1 Klinische und demographische Werte und ihre Beziehungen zu den untersuchten Polymorphismen 38

3.2 Ergebnisse des kombinierten DEX/CRH-Testes 46

4 Diskussion **65**

5 Literaturverzeichnis **80**

6 Danksagung **104**

7 Lebenslauf **105**

1 Einleitung

1.1 Depression

Seit der Antike ist die Depression bereits als Krankheit bekannt und als solche beschrieben worden. Hippokrates zum Beispiel (460-377 v. Chr.) führte Albträume und Ängste auf einen plötzlichen Fluss von Galle zum Gehirn zurück. Ein Fluss von „schwarzer Galle“ löste ihm zu Folge die Melancholie aus (Gelder et al., 1998).

Ein von Robert Burton 1621 veröffentlichter Text, „Anatomie der Melancholie“, war ausschließlich der Depression gewidmet. Verschiedene Formen wurden von ihm kategorisiert und beschrieben, darunter auch die der „grundlosen Melancholie“, womit aufgezeigt wurde, dass die Möglichkeit besteht, auch ohne offensichtlichen Grund an einer Melancholie zu leiden (Ackerknecht, 1959).

Anfang des Neunzehnten Jahrhunderts wurden zahlreiche Versuche unternommen, das Wesen der Melancholie näher zu erläutern. Mehrere Mediziner wie Tuke (1813), Esquirol (1820) und Maudsley (1868) versuchten die Ursächlichkeiten, die Natur und das Erscheinungsbild der Melancholie zu definieren. Gegen Ende des Neunzehnten Jahrhunderts begann sich die Betrachtungsweise der Melancholie zu ändern, und man begann in ihr eine unabhängige Krankheit zu sehen.

Kraepelin veröffentlichte 1893 die vierte Auflage seines Lehrbuches, in der er erstmals die dichotome Auffassung „schizophrener psychischer“ und „affektiver psychischer“ Störungen prägte (Kraepelin, 1893).

Der Bedeutung der Neuroendokrinologie widmete sich als erster deutscher Wissenschaftler Manfred Bleuler. Bereits Ende der 1940er Jahre begann er, basierend auf dem Konzept, dass psychische Störungen, wie z.B. die Depression, durch veränderte physiologische Abläufe im Gehirn bedingt sind, endokrine Erkrankungen und potentiell daraus resultierende Gemütsveränderungen zu beobachten. Bleuler formulierte die Möglichkeit, dass sich „psychische und endokrine Steuerungen ergänzen und in hohem Maße vereinigen“. Zu dieser Behauptung gelangte er durch die Beobachtung, dass das Krankheitsgeschehen bei Psychosen häufiger mit Zeiten endokriner Umstellung (z.B. Menopause, post partum) zusammenfällt. Bleuler erkannte, dass endokrine Erkrankungen jedweder Art im Allgemeinen von Störungen der Stimmung, der Vitalgefühle und der Libido begleitet sind (Bleuler, 1948).

Eine von der ***World Health Organisation*** (WHO) einberufene Arbeitsgruppe hatte nach dem zweiten Weltkrieg die Aufgabe, den Stand der Kategorisierung in der Psychiatrie zu besprechen und eine aktualisierte Ausgabe der ***International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*** (ICD) zu erstellen. Die daraufhin erschienene überarbeitete Auflage des „Statistical Manual of the American Psychiatric Association“ hatte eine Revolution der Vorgehensweise in der psychosomatischen Medizin zur Folge (World Health Organisation, 1948). Durch diese offiziellen Nomenklaturen konnten exakte Maßstäbe zur Diagnostik festgelegt werden, die unter anderem sowohl Ein- als auch Ausschlusskriterien enthielten.

Die diagnostischen Kriterien und damit auch die Klassifikationen seelischer Störungen haben sich in den letzten zehn Jahren erheblich verändert.

So ging man früher bei Depressionen von drei ätiologischen Gesichtspunkten aus:

1. psychogene Depression: rein seelisch ausgelöst

2. endogene Depression: von „innen“ ausgelöst, jedoch ohne organische Ursache mit Verlaufsunterteilung in unipolar oder bipolar (entweder nur depressive oder depressive Zustände, die mit manischen Phasen abwechseln)
3. somatogene Depression: körperlich ausgelöst

Im Laufe der Jahre wurde immer offensichtlicher, dass diese Unterteilung ungenügend war, da die drei Aspekte psycho-, endo- und somatogen bei fast allen Verlaufsformen der Depression beteiligt waren, wenn auch mit unterschiedlicher Ausprägung. Man einigte sich deshalb auf rein deskriptive klinische Querschnitts- und Verlaufsaspekte.
Die von der WHO 1992 veröffentlichten klinischen Beschreibungen und diagnostischen Richtlinien orientierten sich daher vor allem an diesen rein beschreibenden Aspekten der Depression (World Health Organisation 1992).
So müssen zur Diagnosestellung, nach der aktuellen ICD-10, von den folgenden drei Hauptsymptomen mindestens zwei vorliegen:

1. depressive Stimmung
2. Verlust von Interesse und Freude
3. erhöhte Ermüdbarkeit

Zusätzlich müssen mindestens zwei der sieben diagnostischen Nebenkriterien erfüllt sein:

1. verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
2. vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
3. Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit
4. negative und pessimistische Zukunftsperspektiven

5. Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzungen oder Suizidhandlungen
6. Schlafstörungen
7. verminderter Appetit

Um die Diagnose Depression stellen zu können, müssen die oben genannten Symptome mindestens zwei Wochen andauern (World Health Organisation, 2006).

Der Schweregrad der Depression ist wie folgt aufgeschlüsselt:

1. leichte Depression: mindestens zwei der Hauptsymptome und Nebenkriterien
2. mittelgradige Depression: mindestens zwei der Hauptsymptome und mindestens drei der Nebenkriterien
3. schwere Depression: alle drei Hauptsymptome und mindestens vier der Nebenkriterien

Der Begriff „Depression“ alleine reicht nicht aus, um das komplexe Feld dieser Störung zu beschreiben. Im Rahmen dieser Arbeit soll nur auf folgende wichtige Formen der Depression kurz eingegangen werden.

Die hinsichtlich Schwere und Verlauf wohl bedeutendste Form der depressiven Störung ist die *Major Depression*. Sie wird diagnostiziert, wenn ein Patient mindestens zwei Wochen an den depressiven Symptomen leidet und seinen sonst üblichen Alltagsaktivitäten nicht mehr nachkommen kann.

Von einer bipolaren Störung wird gesprochen, wenn die Depression zwei deutlich voneinander unterscheidbare Pole vorweist: Es gibt Zeiten, in denen der Patient eine depressive Stimmungslage hat, und es gibt Zeiten, in denen der Patient krankhaft hochgestimmt ist.

Eine weitere häufige depressive Erkrankung ist die Dysthymia. Hierbei handelt es sich um eine ständige depressive Herabgestimmtheit von mindestens zweijähriger Dauer. Die Patienten fühlen sich müde, die Gedankenwelt ist pessimistisch gefärbt, nichts kann freudig erlebt werden, alles ist ihnen zuviel. Die Krankheitszeichen entsprechen der einer schweren Depression, nur sind sie weniger ausgeprägt, und die Betroffenen können ihren alltäglichen Aufgaben noch weitestgehend nachkommen.

1.2 Stress

Der Begriff „Stress“ wird umgangssprachlich fast überall benutzt und verstanden. Eine Situation oder Arbeit ist „stressig“, oder man befindet sich „im Stress“. Individuell unterscheiden sich die Bedingungen, die als Auslöser für Stress genannt werden, aber meistens wird für Stress das Gleiche gemeint, nämlich eine Belastung, Störung oder - bei zu hoher Intensität - eine Überforderung der psychischen und/oder physischen Anpassungsfähigkeit (Vester, 1976). Mit Stress ist der gespannte oder belastete Zustand gemeint, in dem man sich unter Stressoren wie Arbeitsüberlastung, hohem Lärm oder Verkehrsdichte befindet, und der mit Gefühlen von Aggressivität, Ärger, Angst, Hilflosigkeit und ihren physischen Korrelaten wie Herzklopfen, Magendrücken oder Schweißausbrüchen einhergeht (Henry, 1992). Von der Definition in der Stressforschung ist diese umgangssprachliche Bedeutung des Begriffs „Stress“ nicht grundsätzlich verschieden. Die ursprüngliche Bedeutung von *stress* im englischsprachigen Raum war auf unbelebte Materialien bezogen im Sinne von Druck-, Zug-, Belastungs- und Biegebeanspruchungen. Im Jahre 1936 war es Hans Selye der

diesen Terminus aus der Physik auch auf die Belastungen von Organismen und Menschen übertrug. Zusammen mit Cannon, der schon 1929 die Reaktionen des Körpers auf Stressoren wie Hunger, Angst, Schmerz und Wut beschrieb, gilt er als Vater der Stressforschung. Für Fälle, in denen die physiologische Reaktionsbreite überschritten und ein krankheitsbegünstigender Zustand erreicht wird, benutzte Selye später den Begriff *distress* (engl. ugs. Verzweiflung, Kummer, Sorge, Qual). Um die positiven, anregenden Aspekte von – kurzzeitigem – Stress zu kennzeichnen, gebrauchte er die Wortneuschöpfung *eustress*.

Unter der Stessantwort verstand Selye ein generelles, unspezifisches Reaktionsmuster, das bei Mensch und Tier unter erhöhter Belastung auftritt und dessen Dynamik er in drei Phasen unterteilte:

1. Alarmphase (Wahrnehmung des Stressors/Veränderung von Körperfunktionen durch Stressoren)
2. Widerstandsphase (Gegenreaktionen)
3. Erschöpfungsphase (unkontrollierte Stresswirkungen bei Dauerstress)

Die Stressreaktionen stellen sich heute weitaus komplizierter dar. So gibt es zwar generelle Alarm- und Stressantworten, die bei zahlreichen Stresssituationen aktiviert werden, aber auch stressorspezifische Reaktionen. Zu der Gruppe der allgemeinen Stressantworten gehören auf neurobiologischer Ebene eine erhöhte Aufmerksamkeit und Reaktionsbereitschaft, auf der Gefühlsebene Wut und Angst. Die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse), sowie die Stimulation oder die Aktivierung bestimmter Signalwege und Transkriptionsfaktoren sind alles Effekte, die darauf ausgerichtet sind, wieder einen Zustand von Stabilität und Wohlbefinden zu erreichen (Rudolf, 2000; Schmidt et al., 2000).

Zu den stressorspezifischen Reaktionen zählt beispielsweise die Aktivierung der Schilddrüsenachse bei Kälte, oder die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Wassermangel und Blutverlust. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zahlreiche Stressoren von außen und innen Stresszustände unterschiedlicher Art erzeugen. Dies ist auch sinnvoll, da die unterschiedlichen Arten von Stress auch unterschiedliche Reaktionen erfordern. So sollte man bei Hungerstress Nahrung suchen, bei Angststress fliehen oder kämpfen oder bei Virusstress Interferone produzieren und sich Ruhe gönnen.

Das Ziel und die Dynamik der Stressreaktion entsprechen in vielen Fällen von physischem Stress der Reaktion eines Regelkreises auf Störung (Keidel, 1989). Ein Regelkreis, der zum Beispiel eine bestimmte Raumtemperatur aufrecht zu halten versucht, wird bei zu hoher Temperatur kühlen und bei Kälteeinbruch heizen. Das System versucht die Störung der Raumtemperatur wieder auszugleichen und einen bestimmten Zustand der Raumtemperatur zu stabilisieren. Die von Selye postulierten Phasen stimmen gut mit den ersten beiden Phasen der Dynamik des Regelkreises überein. McEwen bezeichnete diese Phasen der störungsbedingten Abweichung von einem Grundzustand als „Allostasis“ (McEwen, 2002). Bei nicht mehr regelbaren Stresssituationen tritt der von Selye als „Erschöpfungsphase“ und von McEwen als „*allostatic load*“ bezeichnete Zustand auf. Dies führt sowohl auf physischer als auch psychischer Ebene zu schwerwiegenden Veränderungen. Gefühle von Hilflosigkeit und Depression stellen sich ein, es kommt zu neuronalen Störungen (Gedächtnisverlust) und erhöhten Konzentrationen von Stresshormonen wie Adrenalin und Cortisol. Ebenso werden Herz-Kreislauferkrankungen sowie eine Schwächung des Immunsystems und eine Verminderung der Proliferationskapazität von Zellen begünstigt.

1.2.1 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse)

Bereits Ende der 1940er Jahre wurde die Hypothese aufgestellt, dass die hypophysäre Hormonsekretion durch Freisetzung hypothalamischer humoraler Faktoren reguliert wird (Harris, 1948). Der Nachweis, dass Homogenate der Eminentia mediana einen Adrenocorticotropin- (ACTH) freisetzenden Faktor enthielten, das *„corticotropin-releasing hormone*“ (CRH), bestätigte die Hypothese (Saffran et al., 1955; Guillemin et al., 1955). Die Sequenzierung des Gens für humanes CRH gelang erst Anfang der 1980er Jahre, und damit auch die Entschlüsselung der Aminosäuresequenz des Peptids (Vale et al 1981; Furutani et al., 1993).

Die Regulationsmechanismen der HPA-Achse vollziehen sich mittels einer negativen Rückkopplungsschleife auf drei anatomischen Ebenen und einem schnellen, langsamen und intermediären „Feedback“, wobei CRH eine Schlüsselrolle innehat, indem es die adrenale Cortisolfreisetzung durch hypophysäres ACTH reguliert (Keller-Wood et al., 1984).

Die HPA-Achse besteht aus drei hierarchisch angeordneten Drüsen: dem Hypothalamus, der Hypophyse und der Nebennierenrinde.

Eine vereinfachende Übersicht über die Anatomie der HPA-Achse soll in Abb.1 erfolgen.

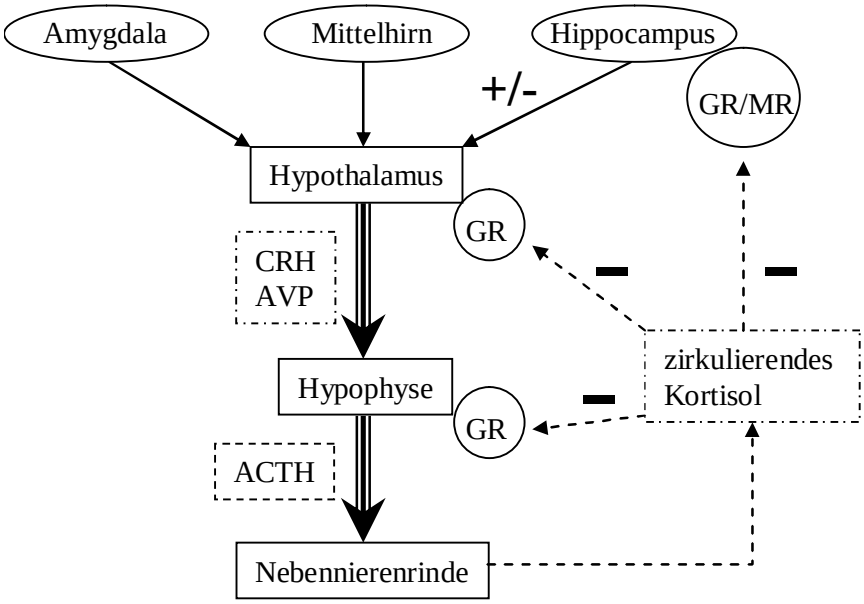

Abb.1: Die HPA-Achse

In den paraventrikulären Neuronen des Hypothalamus kommt es bei akutem psychischen oder physischen Stress zu einer vermehrten Freisetzung von CRH und Vasopressin (AVP) in die Portalvene, welche ihrerseits im Hypophysenvorderlappen die Freisetzung von ACTH stimulieren. ACTH wird in den Kreislauf freigesetzt, mit der Folge einer erhöhten Cortisolsekretion aus der Nebennierenrinde. Über negative Rückkopplungsmechanismen wird eine überschießende Reaktion verhindert (nach Juruena et al., 2004)

Der Signalweg zur HPA-Achse führt von der Aufnahme und Bewertung von Stresssignalen im Cortex und dem limbischen System zum Hypothalamus. Wird eine Situation als stressend eingestuft, aktiviert das Gehirn eine Vielzahl an neuronalen Schaltkreisen, um die Situation zu bewältigen. Von entscheidender Bedeutung für die Koordination der Stressantwort, sowohl auf verhaltens- wie auch auf metabolischer Ebene, sind zwei Neuropeptide: *Corticotropin-releasing hormone* und Vasopressin. Die von der HPA-Achse freigesetzten Kortikosteroide erreichen über den Kreislauf jedes Organ und erlauben ihnen so, die Koordination zwischen Gehirn und Körperfunktionen zu übernehmen. Die homöostatischen Anpassungen beinhalten:

1. die Freisetzung von Energie durch die Effekte des Cortisols auf den Glukose- und Fettsäuremetabolismus
2. Schutz gegen Schock durch die Effekte auf die Hämodynamik und den Flüssigkeitshaushalt
3. erfolgreiche Beendigung der sonst ungehindert ablaufenden angeborenen Immunantwort durch anti-inflammatorischen Effekt

(Walker, 2006)

Im Gehirn werden die Kortikosteroide von zwei Rezeptortypen verwaltet, dem *mineralocorticoid receptor* (MR) und dem *glucocorticoid receptor* (GR). In die Beurteilung der Lage sowie der Startphase der Stressantwort ist der MR involviert. Der nur durch hohe Konzentrationen von Kortikosteroiden aktivierte GR beendet die Stressreaktionen (siehe Abb. 1) und mobilisiert Energievorräte, um eine Erholung zu erleichtern. Um für zukünftige Ereignisse gewappnet zu sein, fungiert der GR ebenfalls als Gedächtnisspeicher (de Kloet et al., 2005).

Welche Stressoren wirken über diese Achse auf den Körper? Im Wesentlichen sind es psychosoziale und emotionale Stressoren wie Belastungen in der Familie, am Arbeitsplatz, Angst, traumatische Erlebnisse und depressive Zustände. Auch physische Anstrengungen und Belastungen wie ein schneller Lauf, Bakterieninfektion oder Fieber wirken als Stressoren. Die HPA- wird gegenüber der Sympathisch-Adrenerg-Medullären-Achse (SAM-Achse) bei einem Stressor etwas verzögert aktiviert, begrenzt deren Wirkung und beherrscht die funktionellen Veränderungen bei Dauerstress. Somit ist sie wesentlich an den pathologischen Entwicklungen unter Dauerstress beteiligt.

1.2.2 Die Sympathisch-Adrenerg-Medulläre-Achse (SAM-Achse)

Die SAM-Achse besteht aus dem sympathischen Nervensystem und dem Nebennierenmark. Über den Neurotransmitter Noradrenalin und einige Co-Transmitter werden die Stresssignale durch das sympathische Nervensystem direkt an die inneren Organe übermittelt, während Adrenalin, Norardrenalin und andere Signalmoleküle durch das Nebennierenmark ausgeschüttet werden und über das Blutgefäßsystem an die Gewebe und Organe gelangen. Eine vereinfachende Übersicht über die Anatomie der SAM-Achse soll in Abb. 2 erfolgen:

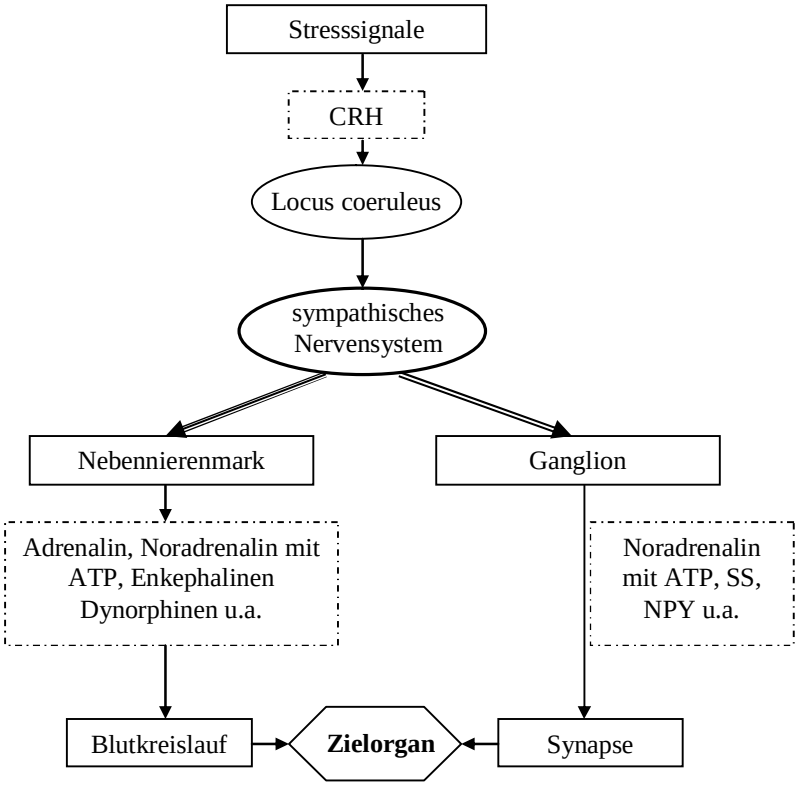

Abb.2: Die SAM-Achse

Stresssignale aktivieren über zentralnervöse Zentren (limbisches System, Hypothalamus) den Locus coeruleus und das sympathische Nervensystem, dessen Neuronen am Zielorgan vor allem Noradrenalin freisetzen. Adenosintriphosphat (ATP), Somatostatin (SS) und Neuropeptid Tyrosin (NPY) werden oft als Co-Transmitter ausgeschüttet. Adrenalin, aber auch Enkephaline, werden hauptsächlich im Nebennierenmark in den Blutkreislauf abgegeben. Das sympathische Nervensystem und das Adrenalin im Blut bewirken eine Aktivierung des Kreislaufs, sowie der Energieversorgung der Muskeln und der Lungenkapazität. (nach Rensing et al., 2006)

Zusammen bilden das sympathische Nervensystem (Sympathikus) mit Nebennierenmark, das parasympathische Nervensystem (Parasympathikus) und das Darmnervensystem das autonome oder vegetative Nervensystem. Durch dieses System werden die glatte Muskulatur, alle inneren Organe, das Herz, Drüsen und lymphatischen Gewebe innerviert. Somit regelt es wichtige Körperfunktionen wie Herztätigkeit, Atmung und damit Sauerstoffversorgung, Gewebedurchblutung, Verdauung, Drüsentätigkeit, Stoffwechsel, Körpertemperatur, Immunreaktionen und Fortpflanzung. Eine optimale Anpassung an die jeweilige Situation und Bedürfnisse des Organismus wird durch ein fein abgestimmtes Hoch- oder Herunterfahren der Funktionen ermöglicht. Dies geschieht über den Sympathikus und Parasympathikus, zahlreiche unterschiedliche Rezeptoren für deren Neurotransmitter, Neuropeptide, freigesetzte Hormone sowie vielfältige intrazelluläre Signalkaskaden. Unter normalen Bedingungen überwiegt der Einfluss des Parasymathikus, während bei Belastungen (Stressoren) der Sympathikus aktiviert wird.

Welche Stressoren führen zu einer Aktivierung der SAM-Achse? Auch hier sind es psychosoziale und physische Stressoren wie bei der HPA-Achse. Physische Stressoren sind zum Beispiel hohe Arbeits- oder Sportbelastungen, Sauerstoff- und Nährstoffmangel, Kälte, Hitze und Schmerzen. Bei den psychosozialen Stressoren sind wieder Belastungen am Arbeitsplatz oder in der Familie wie Machtkämpfe, Mobbing, Auseinandersetzungen oder Konkurrenzdruck zu nennen, welche sich oft in Gefühlen wie Ärger, Wut und Angst manifestieren.

1.3 Adrenerge Rezeptoren

Vor mehreren Jahrzehnten wurden erstmals adrenerge Rezeptoren vorgestellt, um die verschiedenen Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin zu erklären. Es war jedoch erst die herausragende Arbeit von Ahlquist, die die Koexistenz von α- und β-Rezeptoren überzeugend etablieren konnte (Ahlquist, 1948). Nach dieser erstmaligen Trennung der Adrenozeptoren dauert es wiederum Jahrzehnte, bis gezeigt wurde, dass auch diese Rezeptoren sich in verschiedene Untergruppen unterteilen lassen.

Drei bekannte Untertypen des Betarezeptors (β1, β2, β3) sind für die Regulation der Herzfrequenz, Vasodilatation und Lipolyse verantwortlich. Sie besitzen unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften und teils überlappende Verteilungen in den verschiedenen Geweben des Körpers (Roher, 1998).

Der β1-Rezeptor wird vorwiegend im Herzmuskel exprimiert, der β2 in den Lungen, im Uterus und in der quer- und längsgestreiften Muskulatur. Im Fettgewebe sind beide Rezeptortypen verteilt. Der β3-Rezeptor hat seine Funktion im Fettmetabolismus, auch wenn über seine Wirkung beim Erwachsenen auf Grund des Fehlens von definierten Depots braunen Fettgewebes gestritten wird (Collins et al., 2001). Die Tätigkeit des β3-Rezeptors wird beim Menschen hauptsächlich im viszeralen Fettgewebe liegen, während die Funktion der β1- und β2-Rezeptoren in der Regulation der Lipolyse im subkutanen Fettgewebe besteht (Amer et al., 1993; Barbe et al., 1996; Hoffstedt et al., 1997). Der β2-Rezeptor scheint in der Regulation der Lipolyse im subkutanen Fettgewebe jedoch eine größere Rolle zu spielen als der β1-Rezeptor (Amer et al., 1993; Reynisdottir et al., 1994; Hellström et al., 1997), dieser kann allerdings unter bestimmten Umständen (z.B. vier Wochen nach einer hypokalorischen Diät) an Wichtigkeit gewinnen (Barbe et al., 1997). Im menschlichen Skelettmuskel ist für die

adrenerge Regulation der Lipolyse fast ausschließlich der β2-Rezeptor verantwortlich (Hagström-Toft et al., 1998). Die Sekretion von ACTH in der anterioren Hypophyse - ausgelöst durch Noradrenalin - wird ebensfalls über den β2-Rezeptor vermittelt (Mezey et al., 1983). Durch einen verbreiteten Polymorphismus des β2-Rezeptors kommt es zu einer Änderung der Aminosäuren an der Stelle 16 (Arg16Gly), wodurch eine fünffache Erhöhung der Rezeptorsensitivität entsteht (Large et al., 1997). Bluthochdruck und Fettleibigkeit konnten in einer Studie mit dem Arg16-Allel in Verbindung gebracht werden (Pereira et al., 2003), aber auch mit dem Gly-Allel (Masuo et al., 2005). Andere Autoren konnten keine Verbindung mit einem der beiden Allele herstellen (Hindorff et al., 2005).

Vom α-Rezeptor sind zwei Haupttypen mit jeweils drei Subtypen bekannt (α1A, α1B, α1D) beziehungsweise (α2A, α2B, α2C). Hauptfunktion des α1-Rezeptors ist die Kontraktion glatter Muskelzellen. Alle drei Subtypen des α1-Rezeptors sind im vaskulären System anzutreffen, was ihre Bedeutung für die Regulation des Blutflusses und das Aufrechterhalten des Gefäßwiderstandes widerspiegelt (Docherty, 1998; Vargas, 1995). Im Herzen sind ebenfalls alle drei Subtypen vorhanden, wobei α1A der hier dominierende Rezeptor ist (Brodde, 1999; Price et al., 1994). Verschiedene Studien zeigen, dass der α1A der hauptverantwortliche Subtyp für die sympathische Regulation des Gefäßtonus und des Blutdruckes ist (Docherty, 1998; Vargas, 1995; Piascik et al., 1994).

α2-Adrenozeptoren sind sowohl prä- als auch postsynaptisch lokalisiert. Sie bewirken eine Reihe von Effekten, dazu gehören die Senkung des Blutdruckes, Dämpfung der Schmerzwahrnehmung und Opiatausscheidung, Sedierung und Modulation von Stimmung und kognitiven Prozessen (Ruffolo und Hieble, 1994; Lakhlani el at., 1997; Arnsten, 1998) Wie von Docherty und Hieble gezeigt sind, präsynaptische α2-

Adrenozeptoren auf den meisten adrenergen Nerven lokalisiert und üben dort hauptsächlich inhibitorische Funktionen aus (Docherty, 1998; Hieble, 2000). Der α2A scheint in Hirnarealen, welche in die kardiovaskuläre Regulation eingreifen, der wichtigste Subtyp zu sein (Tavares et al., 1996). Er spielt eine kritische Rolle bei der Regulation des *sympathetic outflow* (Makaritsis et al., 2000). Postsynaptische α2-Adrenozeptoren sind auf den glatten Muskelzellen der Gefäße lokalisiert und ihre Aktivierung bewirkt eine Vasokonstriktion (Gavras, 1995). Über die einzelne Mitwirkung der drei Subtypen ist allerdings noch wenig bekannt. Jedoch ist die zentrale Verteilung des α2B-Adrenozeptors auf bestimmte Hirnareale wie den Thalamus und den Nucleus tractus solitarius beschränkt (Tavares et al., 1996), und er ist reichlich in arteriellen glatten Muskelzellen lokalisiert, wo er zu peripherer Vasokonstriktion führt (Altman et al., 1999; Link et al., 1996; MacMillan et al., 1996).

Unter normalen Umständen ist der α2-Adrenozeptor nicht an der Regulation der HPA-Achse beteiligt. Durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus übt er jedoch einen inhibitorischen Effekt aus und verhindert so eine überschießende Aktivierung der HPA-Achse (al Damluji, 1993). In zwei Studien konnte gezeigt werden, dass der α2-Adrenozeptor während chronischen Stresses (Flugge et al., 2003) und einer Depression (Callado et al., 1998) hoch reguliert ist. In der Promotor-Region des Rezeptor Genes ist ein C1291G Polymorphismus mit abnormaler Cortisolantwort auf Dexamethasone und erhöhten Glucose-Werten in Verbindung gebracht worden (Rosmond et al., 2002).

1.4 Metabolisches Syndrom

Das Konzept des Metabolischen Syndroms existiert bereits seit mehr als 80 Jahren. 1923 wurde erstmals ein Symptomenkomplex beschrieben, welcher Bluthochdruck, Hyperglykämie und Hyperurikämie beinhaltete (Kylin, 1923). Im Jahre 1947 referierte Vague über abdominelle Adipositas und Fettverteilung und deren Relation zu Diabetes und anderen Störungen (Vague, 1947). Darauf folgend wurde 1965 auf der Jahresversammlung der „European Association for the Study of Diabetes“ von Avogaro und Crepaldi ein Abstract präsentiert, welches erneut ein Syndrom darstellte, das Bluthochdruck, Hyperglykämie und Adipositas umfasste (Avogaro et al., 1965).

Reaven beschrieb 1988 eine Gruppe von Risikofaktoren für Diabetes und kardiovaskuläre Krankheiten und nannte sie „Syndrome X“ (Reaven, 1988). Hier wurde erstmals das Konzept der Insulinresistenz vorgestellt. 1989 wurde das Syndrom von Kaplan zum „tödlichen Quartett“ (Kaplan, 1989) und im Jahre 1992 von Haffner zum „Insulinresistenz-Syndrom“ umbenannt (Haffner et al., 1992). In der heutigen Zeit ist der Begriff des Metabolischen Syndroms am weitesten verbreitet und anerkannt, um die Gruppe von metabolischen Abnormalitäten zu beschreiben. Im Jahre 1998 wurde die erste internationale Definition von der „World Health Organisation“ verfasst. Mittlerweile gibt es mindestens fünf veröffentlichte Definitionen.

Eine Vielzahl von Expertengruppen hat seitdem versucht, eine einende Definition zur Diagnosestellung zu entwickeln.

Eine kurze Übersicht dieser Definitionen soll in Tab. 1 gegeben werden.

Tab.1: Definitionen des Metabolischen Syndroms

WHO 1999	**NCEP 2001**	**IDF 2005**
Insulinresistenz, entsprechend 1 der folgenden Kriterien: · Type 2 Diabetes · Erhöhte Nüchternglukose · Pathologische Glukosetoleranz		Abdominelle Fettsucht definiert als Taillenumfang für Europäer: · Männer ≥94 cm · Frauen ≥80 cm (weitere Kennwerte für spezifische ethnische Gruppen*)
Zusätzlich 2 oder mehr der folgenden Kriterien:	3 der 5 Kriterien müssen erfüllt sein	Zusätzlich 2 oder mehr der folgenden Kriterien
Blutdruck sys. ≥140 mmHg dia. ≥90 mmHg	Blutdruck sys. ≥130 mmHg dia. ≥85 mmHg oder antihypertensive Therapie	Blutdruck sys. ≥130 mmHg dia. ≥85 mmHg oder antihypertensive Therapie
Plasmatriglyzeride ≥150 mg/dl	Plasmatriglyzeride ≥150 mg/dl	Plasmatriglyzeride ≥150 mg/dl oder spezifische Therapie
HDL-Cholesterin · Männer <35 mg/dl · Frauen <39 mg/dl	HDL-Cholesterin · Männer <40 mg/dl · Frauen <50 mg/dl	HDL-Cholesterin · Männer <40 mg/dl · Frauen <50 mg/dl oder spezifische Therapie
BMI >30 kg/m² oder Taille-Hüft-Verhältnis · Männern >0,9 · Frauen >0,85	Taillenumfang auf Nabelhöhe · Männer >102 cm · Frauen >88cm	
Albuminausscheidung im Urin ≥20 µg/min oder Albumin : Kreatinin ≥30 mg/g	Nüchternglukose ≥110 mg/dl oder bereits diagnostizierter Typ 2 Diabetes	Nüchternglukose ≥100 mg/dl oder bereits diagnostizierter Typ 2 Diabetes

*Europäer: Männer ≥94 cm, Frauen ≥80 cm; Süd-Asiaten und Chinesen: Männer ≥90 cm, ≥80 cm; Japaner ≥85 cm, ≥90 cm; Bevölkerungen von Schwarzafrika, des Mittleren Ostens sowie des östlichen Mittelmeerraumes: Europäische Werte verwenden bis spezifischere Daten vorliegen; Süd- und Zentralamerika: Südasiatische Empfehlungen verwenden bis spezifischere Daten vorliegen

Die beiden am häufigsten benutzten Definitionen sind wohl die der „World Health Organisation“ aus dem Jahre 1999, sowie die des „National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III“ (World Health Organisation, 1999; Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001).

„… eine neue weltweite Definition“ hofft die „International Diabetes Federation“ mit ihrer Veröffentlichung von 2005 geschaffen zu haben (Alberti et al., 2005).

Doch es herrscht nicht nur Unklarheit über die Definition des Metabolischen Syndroms, auch gibt es Kritik an dessen eigentlicher Berechtigung.

In einer gemeinsamen Darstellung äußerten die „American Diabetes Association“ und die „European Association for the Study of Diabetes“ unter anderem folgende Kritikpunkte:

1. Kriterien sind zweideutig oder unvollständig; Grenzwerte nicht begründet
2. Einschluss von Diabetes ist fragwürdig
3. Insulinresistenz als grundlegende Ursache nicht gesichert
4. Keine klare Grundlage für Ein- oder Ausschluss von anderen koronaren Herzkrankheiten
5. Das Risiko von koronaren Herzkrankheiten ist variabel und abhängig von den gegebenen prädisponierenden spezifischen Faktoren
6. Kardiovaskuläres Risiko beim metabolischen Syndrom ist nicht größer als die Summe seiner Bestandteile
7. Behandlung des metabolischen Syndroms unterscheidet sich nicht von der Behandlung seiner Bestandteile
8. Medizinische Wertigkeit der Diagnose unklar

(Kahn et al., 2005)

1.5 Stress – Depression – Metabolisches Syndrom

Nachdem in den vorangegangenen Kapiteln die Definitonen der Depression, des Metabolischen Syndroms, sowie des Stresssystems gegeben wurden, sollen in diesem Kapitel die gegenseitigen Wechselwirkungen näher beleuchtet werden.

Von der Insulinresistenz im Rahmen des Metabolischen Syndroms wird angenommen, dass sie dessen zentraler Bestandteil und der grundlegende Auslöser für die weiteren auftretenden Störungen sei (Ford et al., 2002; Reaven, 1993). Als primäre Determinante für die Insulinresistenz wird von vielen Autoren die viszerale Adipositas verantwortlich gemacht und somit als fundamentale pathophysiologische Veränderung gesehen, die zur Entstehung eines Metabolischen Syndroms führt (Kahn et al., 2000; Montage et al., 2000; Wajchenberg, 2000). Patienten, die an einem Metabolischen Syndrom leiden, weisen eine signifikant erhöhte Prävalenz depressiver Symptome auf (Petrlova et al., 2004). Für Frauen im mittleren Alter konnte nachgewiesen werden, dass depressive Symptome mit der Präsenz eines Metabolischen Syndroms sowie dessen Entstehung über einen Zeitrahmen von 7.4 Jahren assoziiert sind (Raikkonen et al., 2002). Bei depressiven Patienten spielen bei der Entstehung eines Metabolischen Syndroms sowohl behaviorale, metabolische, genetische und iatrogene Faktoren eine bedeutende Rolle. Eine Übersicht der Wechselwirkungen soll in Abb. 3 gegeben werden.

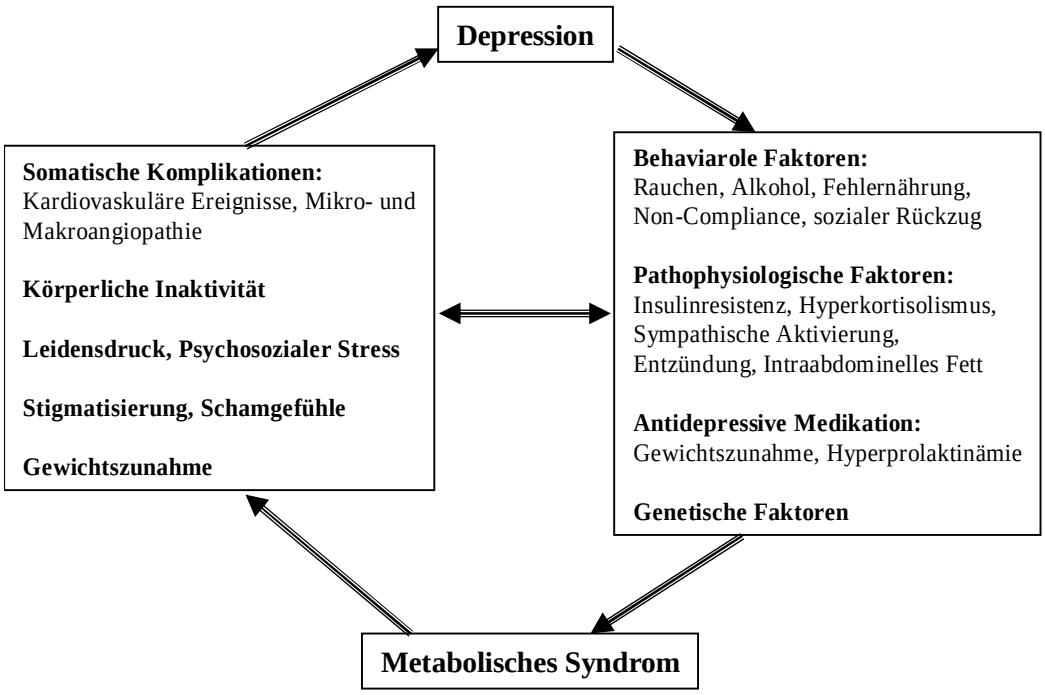

Abb.3: Wechselwirkungen zwischen Depression und Metabolischem Syndrom
(nach Löwe et al., 2006)

Wie aus Abb. 2 ersichtlich wird, kommt dem Cortisol auch in diesem Zusammenhang eine entscheidende Rolle zu. Wie bereits beschrieben resultiert die Stressantwort in einem Anstieg von Cortisol und anderen Glukokortikoiden im Kreislauf.

Cortisol reguliert die Differenzierung, Funktion und Verteilung von Fettgewebe und führt bei einem Überschuss zu einem Schlüsselglied des Metabolischen Syndroms, der viszeralen Fettleibigkeit. Zirkulierendes Cortisol ist größtenteils an Plasmaproteine gebunden. Die beiden Haupt-Bindungsproteine sind Albumin und Kortikosteroid-bindendes-Globulin, weniger als 5% des Cortisols liegen ungebunden vor (Dunn et al., 1981). Wie bereits genannt, übt Cortisol seine zahlreichen Funktionen über den GR und MR aus. Nach Komplexbildung mit dem GR transloziert dieser in den Zellkern und bindet dort an spezifische Ketten des Chromatins. Der GR gehört zur Super-Familie der *nuclear transcription factors* (DeRijk et al., 2002; Rosmond, 2002).

Da das Cortisol auf so viele physiologische Prozesse einen Einfluss ausübt, kann eine Definition seiner Wirkungsweise nur schwer gegeben werden. Neben seiner Wirkung auf den Glukose-Metabolismus verhindert Cortisol die Aufnahme von Aminosäuren und die Proteinsynthese in Muskel- Haut und Knochengewebe.

Eine akute Wirkung des Cortisols besteht in der Aktivierung der Lipolyse im Fettgewebe (Björntorp, 1996).

Auf den Fettstoffwechsel übt Cortisol auch chronische Effekte aus. Einer der hervorstechendsten ist die Zentralistation des Körperfetts wie im Cushing-Syndrom. Ein Überangebot an Cortisol fördert die Aktivität der Lipoprotein-Lipase. Dieses Enzym ist für die Umwandlung von Lipoprotein-Triglyceriden zu freien Fettsäuren und der Anhäufung von Triglyceriden in Adipozyten hauptverantwortlich (Björntorp, 1996). Verglichen mit anderen Geweben, ist die Dichte des GR im intraabdominellen Fettgewebe besonders hoch (Rebuffe-Scrive et al., 1990). Die antilipolytischen Effekte des Insulins während einer hyperinsulinämischen Phase verursachen zudem eine abgeschwächte Lipid-Mobilisation, welche wiederum zu einem Zustand erhöhter Fettanhäufung führt (Björntorp, 1996).

Sind die erhöhten Konzentrationen von Cortisol und anderen Glukokortikoiden im Kreislauf von längerer Dauer, können die weiter oben beschriebenen Effekte des Cortisols sich negativ auswirken und in einer Fülle von Merkmalen, wie sie beim Cushing Syndrom beschrieben werden, resultieren. Dazu zählen zentrale Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Glukoseintoleranz und Dyslipidämie (Walker, 2006).

Die Gemeinsamkeiten der Grundzüge dieser beiden Krankheiten, des Metabolischen- und des Cushing Syndroms, haben zu der Annahme geführt, dass feine Abweichungen in der Cortisolsekretion oder dessen Effekten die mögliche Verbindung zwischen den Merkmalen des Metabolischen Syndroms darstellen (Björntorp et al., 1999).

Die Basis für eine Aktivierung der HPA-Achse im Metabolischen Syndrom bleibt unsicher. Es gibt unterschiedliche Ansätze diese Aktivierung zu erklären:

1. Der negative Rückkopplungsmechanismus der HPA-Achse ist verändert
2. Die zentrale Kontrolle der HPA-Achse ist gestört
3. Die HPA-Achse wird dauerhaft von Ereignissen in den Anfangsjahren des Lebens „programmiert“

(Walker, 2006)

Bei Fettleibigkeit wird die Aktivierung der HPA-Achse als kompensatorische Reaktion auf eine erhöhte periphere Cortisol-*Clearance* zurückgeführt (Strain et al., 1980; Lottenberg et al., 1998).

Die Entstehung von Depressionen ist nicht völlig geklärt. Auf Grund der familiären Häufung geht man von einer starken genetischen Komponente aus: 70% Konkordanz bei eineiigen Zwillingen (20% bei zweieiigen Zwillingen). Doch auch die Umwelt spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Depressionen. Chronischer oder sehr starker Stress wird hier vor allem verantwortlich gemacht (Sapolsky, 2000).

Der HPA-Achse kam in diesem Zusammenhang in den letzten Jahren eine immer größer werdende Bedeutung zu. Zahlreiche Studien belegen eine Hyperaktivität der HPA-Achse innerhalb einer *Major Depression* (Nemeroff et al., 1984; Arato et al., 1986; Banki et al., 1987; France et al., 1998). Von Patienten mit einer *Major Depression* zeigen zwischen 50-60% diskrete Veränderungen der basalen ACTH und Cortisol Konzentrationen (Ströhle, 2003). Eine Auswertung der Zirkadianität sowie Pulsatilität zeigte, dass in der Depression die Anzahl der ACTH-Pulse und die Menge des daraufhin freigesetzten Cortisols erhöht sind (Deuschle et al., 1997). Dies könnte die Folge einer überaktiven Nebennierenrinde sein, eine Hypothese, die durch die Beobachtungen unterstützt wird, dass bei depressiven Patienten die Nebennieren

vergrößert sind (Rubin et al., 1995), eine vermehrte Cortisolsekretion nach ACTH-Gabe und eine normale Cortisolantwort trotz abgeschwächter ACTH-Sekretion nach CRH-Gabe besteht (Holsboer et al., 1984).

In diesem Zusammenhang ergab sich ein aussergewöhnlicher Befund bei depressiven Patienten nach Dexamethason-Vorbehandlung und nachfolgender CRH-Stimulation, dem sogenannten DEX/CRH-Test:

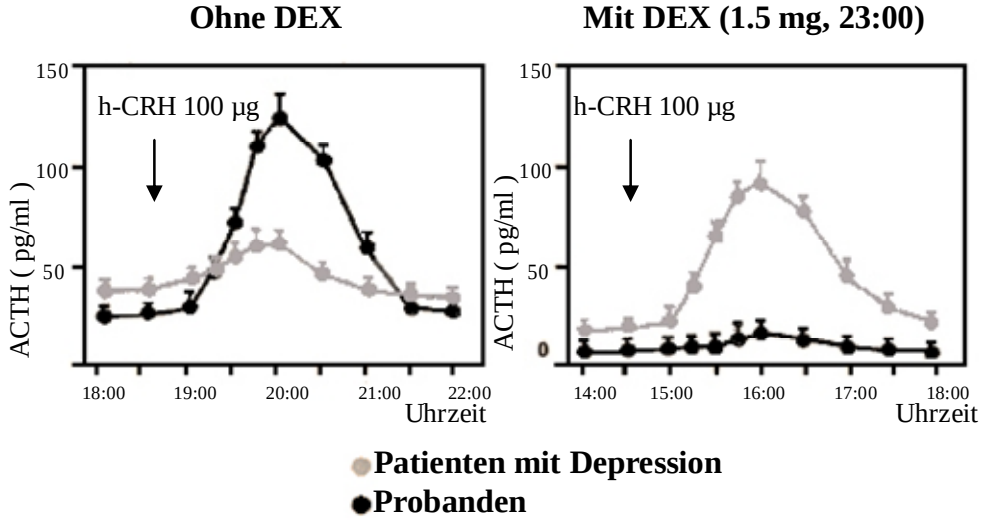

Abb.4: DEX/CRH-Test

Abgeschwächte ACTH-Antwort auf CRH-Gabe bei Patienten mit *Major Depression* (links). Nach Dexamethason-Vorbehandlung findet sich bei depressiven Patienten ein verstärkter Anstieg von ACTH wie er bei Kontrollprobanden nur ohne Dexamethason-Vorbehandlung zu beobachten ist (rechts) (nach Holsboer et al., 2000)

Bei diesem Test erhält der Patient am Vortag um 23.00 Uhr oral 1,5mg Dexamethason. Am folgenden Tag finden zwischen 14.00 Uhr und 16.15 Uhr die Untersuchungen statt. Zu Beginn wird eine Verweilkanüle gelegt, durch die um 15.00 Uhr 100µg hCRH intravenös innerhalb von 30 Sekunden appliziert werden. Im 15 Minuten Takt wird

anschließend Blut aus der Verweilkanüle entnommen und die Cortisol- und ACTH-Werte bestimmt.

Die verminderte Dexamethason-induzierte Cortisolsuppression und die abgeschwächte ACTH-Freisetung auf Grund des negativen Feedbacks sollten eigentlich additiv wirksam werden (Ströhle, 2003). Entgegen den Erwartungen findet man bei depressiven Patienten jedoch eine paradoxe Reaktion: eine Vorbehandlung mit Dexamethason führt zu einer vermehrten ACTH- und Cortisolsekretion auf CRH und dies trotz erhöhter endogener (Cortisol) und exogener (Dexamethason) Konzentrationen von Glukokortikoiden (Holsboer et al., 2000). Nach erfolgreicher antidepressiver Therapie kommt es zu einer Rückbildung dieser Abnormalität (Heuser et al., 1996). Kommt es zu keiner Normalisierung im DEX/CRH-Test, trotz klinischer Remission, muss von einem erhöhten Rückfallrisiko in den nächsten sechs Monaten ausgegangen werden (Zobel et al., 2001).

Einen verstärkten Einfluss von AVP auf das Stresshormonsystem kann man bei der Depression sowie bei chronischem Stress beobachten. Das nicht vom Kortikosteroidbindungsprotein gebundene Dexamethason beeinflusst das Stresshormonsystem primär hypophysär. Dadurch vermindert es, weniger als endogene Steroide, die hypothalamische CRH- und AVP-Expression. Eine schrittweise vorübergehende Desensitivierung des GR ist die Folge. Die AVP-Expression, welche im Gegensatz zur CRH-Expression durch Veränderungen der Steroidkonzentrationen beeinflusst wird, ist weniger als CRH durch zirkulierende Glukokortikoide supprimiert (Ströhle et al., 2003). Die GR-Funktion kann bei Patienten mit einer Depression genetisch verändert sein, oder auch erworben, als beeinträchtigte Fähigkeit in der Stressbewältigung (Modell et al., 1998). Im Vergleich zu gesunden Probanden oder Patienten in Remission, weisen deshalb Patienten mit einer Depression eine verminderte

Suppression zentraler Sekretagoge von ACTH auf. Die aus dieser beeinträchtigten Regulation der Kortikoidsteroidkonzentration resultierenden Folgen sind vielfältig; unter anderem entsteht dabei eine Insulinresistenz. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Patienten mit einer Insulin-Resistenz eine erhöhte Anzahl von GR im Skelettmuskelgewebe aufweisen (Reynolds et al., 2002).

Die beiden Rezeptortypen GR und MR haben, wie oben beschrieben, unterschiedliche Rollen im Rahmen der Stressantwort. Die richtige Balance, zwischen den beiden Modi der Stressantwort, ist offenbar von entscheidender Bedeutung für die normale Stressreaktion von betroffenen Neuronen, während genetische oder erworbene Veränderungen in der Menge der beiden Rezeptortypen zu stressinduzierten Störungen und Depression führen können (de Kloet, 2004). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Mutationen der beiden Rezeptortypen (GR und MR) bei Mäusen zu emotionalen Verhaltensänderungen führten, die man durchaus als Modell für Depressionen betrachten kann (Urani et al., 2003).

1.6 Fragestellung

Diese Dissertation soll einen Beitrag leisten zur Diskussion um die Rolle adrenerger Gene und metabolischer Parameter bei depressiven Patienten. Das adrenerge System, welches über alpha- und beta-Adrenozeptoren vielfältige Funktionen des Körpers reguliert, spielt im Rahmen der Stressbewältigung eine wichtige Rolle. Es wird angenommen, dass nahezu zwei Drittel aller Leiden, die ein Arzt zu Gesicht bekommt, entweder Stress-induziert oder Stress-bezogen sind. Stress führt zur Entstehung von

psychischen Krankheiten und kardiovaskulären Störungen (McEwen, 1998; Sullivan et al., 1999; Wong et al., 2000; Charney et al., 2004). Ungefähr 15% weltweit aller Einwohner der Industrieländer leiden an schweren Depressionen und nur 20% davon befinden sich in Behandlung. Schätzungen zu Folge wird die Depression im Jahre 2020 nach Herzerkrankungen die zweithäufigste Todesursache darstellen, und nach den neuesten Erkenntnissen stehen diese zwei Krankheiten in einem engen kausalen Zusammenhang. Auch in Deutschland liegt die Zahl der mindestens einmal im Leben an Depressionssymptomen leidenden Personen je nach Kriterien bei 10-20%. Die ökonomischen Kosten sowie die Minderung der Lebensqualität sind entsprechend hoch (Bloom, 2004).

Die Perspektiven, was das Gewicht der Menschen angeht, sind ebenfalls nicht sehr optimistisch. Die WHO spricht von einer weltweiten Fettsuchtepidemie (siehe Abb.5).

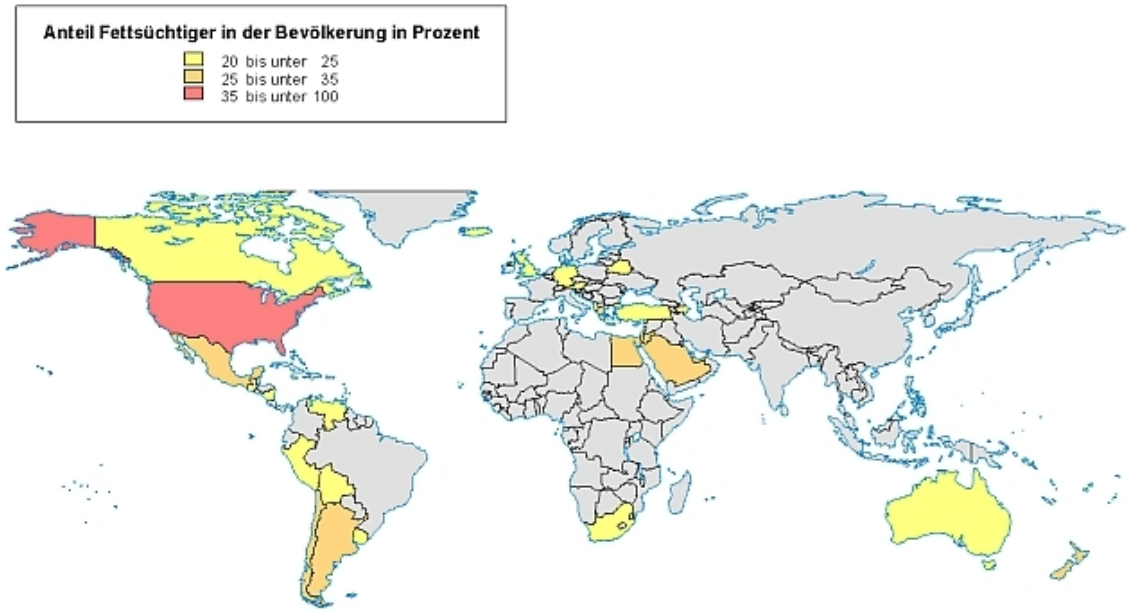

Abb.5 Fettsucht als weltweite Epidemie

Nach ihren Angaben sind mehr als eine Milliarde aller Erwachsenen übergewichtig und über 300 Millionen Menschen fettsüchtig. Und der Trend zum Übergewicht steigt

weiter an. Im Jahr 2015 werden nach Prognosen 2,3 Milliarden Menschen übergewichtig und rund 700 Millionen Menschen fettsüchtig sein. Jeder zweite Deutsche ist übergewichtig, jeder fünfte sogar fettsüchtig. 15 Prozent der drei- bis 17-Jährigen leiden bereits unter Übergewicht, sechs Prozent unter Adipositas.

Adrenozeptoren spielen, wie später gezeigt, auf Grund ihrer vielfältigen Wirkungen im menschlichen Körper bei allen diesen Krankheiten eine wichtige Rolle. In dieser Arbeit wurden die ADRA2A – C1291G-, ADRB2 – Arg16Gly A1633G- sowie ADRB2 – Gln27Glu C1666G- Polymorphismen untersucht. Alle diese Polymorphismen wurden bereits, zum Teil mit unterschiedlichen Resultaten, im Rahmen der oben genannten Krankheiten studiert. Es wurde gezeigt, dass während Stress und Depression eine reduzierte Funktion von alpha2-Adrenozeptoren im Locus coeruleus auftritt (Weiss et al., 1986). Eine Studie stellte eine Verbindung zwischen dem ADRA2A – C1291G Polymorphismus und erhöhten Cortisolwerten im Speichel nach Dexamethasongabe und erhöhten Glukosewerten bei G-Allel tragenden Männern her (Rosmond et al., 2002). Dieser Polymorphismus wurde ebenfalls mit Änderungen des Körpergewichts (durch seinen Einfluss auf die Essgewohnheiten) und lipolytische Aktivitäten in Verbindung gebracht. So wurde gezeigt, dass der Polymorphismus abhängig von seinem Effekt auf die Gentranskription, entweder zu Untergewichts- oder Übergewichtsverhältnissen prädisponiert (Hamann et al., 2001). Ebenfalls wurde gezeigt, dass die physiologische Aktivierung der alpha-2-Adrenozeptoren einen wichtigen Faktor für die Hemmung der Adrenalin induzierten Fettmobilisation unter Belastung darstellt (Stich et al., 1999). Varianten des ADRA2A-Adrenozeptors könnten die lipolytische Aktivität im Fettgewebe ändern, wodurch er zum attraktiven Gen-Kandidaten für die Dysregulation der Energiebalance wird (Hamann et al., 2001).

Neben den lokalen Effekten im Fettgewebe spielt der Rezeptor ebenfalls eine wichtige Rolle in der Regulation des Sympathikotonus und könnte auch dadurch die Energiebalance beeinflussen (Heinonen et al., 1999).

Über beta2-Adrenozeptoren wurde bei einer hohen Rezeptoraktivität antidepressive Effekte bei Ratten berichtet (Zhang et al., 2003). Eine Abnahme der Dichte des Rezeptors war mit depressiven Zuständen verbunden (Magliozzi et al., 1989).

Bei den beta2-Adrenozeptoren resultiert eine hohe genetische Heterogenität der kodierenden Gene (Arg16Gly-, Gln27Glu-, Thr164Ile-Polymorphismen) in einer Änderung der funktionellen Antwort auf adrenerge Stimulation (Green et al., 1994). Diese Polymorphismen waren in verschiedenen kardiovaskulären- und metabolischen Störungen präsent. Das Gly16-Allel wurde mit Diabetes mellitus in Verbindung gebracht (Rosmond et al., 2000), das Glu27-Allel mit einem häufigeren Vorkommen bei Fettleibigkeit (Large et al., 1997). Beide Allele sind unter Bluthochdruck-Patienten häufiger anzutreffen (Masuo et al., 2005, Bray et al., 2000). Für die beiden Polymorphismen wurde eine geschlechtsabhängige Anfälligkeit für das Metabolische Syndrom gezeigt. Dieser Zusammenhang fand sich nur bei Männern, nicht bei Frauen (Dallongeville et al., 2003). In einer Zwillingsstudie zeigten Gly-Allel tragende kaukasische Amerikaner höhere systolische Blutdruckwerte sowohl unter Ruhebedingungen, als auch während eines sozialen „Stress-Interviews“ und bei einer Autofahrsimulation. Träger des Glu-Allels zeigten bei diesen Tests sowohl höhere systolische- als auch diastolische Blutdruckwerte (Snieder et al., 2002).

Aus diesem Zusammenhang heraus lassen sich für diese Dissertation folgende Fragestellungen ableiten:

1. Zeigen die verschiedenen Polymorphismen der adrenergen Gene signifikante Unterschiede bei diversen metabolischen Parametern wie Blutdruck, Herzfrequenz oder Gewicht?
2. Gibt es Unterschiede zwischen den Polymorphismen bei den Ergebnissen des kombinierten DEX/CRH-Testes?
3. Zeigen die Patienten ein unterschiedliches Ansprechen auf die Therapie, abhängig von den Polymorphismen?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenauswahl

Im Rahmen dieser Studie wurden retrospektiv Daten aus den Krankenakten von 199 depressiven Patienten erfaßt und klinisch relevante Werte wie Blutdruck, Herzfrequenz oder Gewicht, *Body Mass Index* (BMI) sowie wichtige Laborparameter in eine Microsoft Access-Datenbank übertragen. Diese Befunde wurden sowohl mit den Ergebnissen des Dex/CRH Tests als auch mit den Befunden der Genotypisierungen von einigen Varianten in Genen adrenerger Rezeptoren in Beziehung gesetzt .

In die Studie wurden 199 depressive, stationär aufgenommene Patienten (108 Frauen, 91 Männer, Alter 47.66±13.2 Jahre) eingeschlossen. Alle Patienten hatten eine Aufenthaltsdauer von mindestens 6 Wochen in der Klinik. Von ihnen litten bezüglich der DSM-IV Kriterien 93% an einer *major depressive episode* und 7% an einem *depressed state of bipolar disorder*. Patienten mit Arzneimittelmissbrauch, Sucht oder

anderen comorbiden psychischen Störungen wurden ausgeschlossen. Bluthochdruck war bei 2,5% der Patienten bekannt und wurde kontinuierlich medikamentös behandelt. Alle Patienten waren weiße Kaukasier und von deutscher Abstammung. Vorbehandlung mit Carbamazepin, Hormon-Ersatztherapie, Depot-Antipsychotika oder Fluoxetine waren weitere Ausschlusskriterien, um Wechselwirkungen mit den endokrinologischen Tests zu verhindern. Orale Kontrazeptiva wurden von keiner der 108 Frauen eingenommen.

Mit Hilfe der *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D17) wurde die Psychopathologie der Patienten von erfahrenen Psychiatern bestimmt. In die hormonellen oder genotypischen Auswertungen hatten sie keinen Einblick.

Demographische und klinische Charakteristiken der Patienten bei Aufnahmen sind im Kapitel 3.1 „Ergebnisse“ dargestellt.

Die Studie wurde von der lokalen Ethik-Kommission bewilligt und hielt sich an die Vorschriften der Bestimmung von Helsinki (http://www.wma.net). Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von den Patienten nach vollständiger Aufklärung eingeholt.

2.2 Genotypisierung der ADR2A- und ADB2-Polymorphismen

Die Genotypisierung wurde nicht von mir selbst, sondern von erfahrenen Mitarbeitern der psychiatrischen Klinik München durchgeführt. Dazu wurde genomische DNA vom Vollblut mit Hilfe von Standardverfahren isoliert. Durch die Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer-Methode (FRET) konnte für die ADRB2-Polymorphismen die

Genotypisierung vorgenommen werden. Das LightCycler System der Firma Roche (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) kam hierbei zum Einsatz. Folgende Bedingungen wurden angewandt: forward primer: 5'-GAC AAG CTG AGT GTG CAG GA-3'; reverse primer: 5'-AAC TTG GCA ATG GCT GTG AT-3'; donor hybridization probe: 5'-CGT CAC GCA GCA AAG GGA-fluorescein-3'; acceptor hybridization probe: 5'-LCRed640-AGG TGT GGG TGG TGG GCA TGG GCA RCG TCA TGT-3'. Die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) wurde mit 50 ng DNA (totales Volumen 20 µl) durchgeführt. Davon waren 2 µl „Reaktions-Mix", 0,5µl je Primer, 0,2 µl je hybridization probe und 2 µM $MgCl_2$ gemäß den Herstellerangaben für 35 Zyklen Denaturierung (95°C, 0 S, Anstiegsrate 20°/s), Glühen (Anlassen) (65°C, 10 s, Anstiegsrate 20°C/s) und Ausweitung (72°C, 10 s, Anstiegsrate 20°/s). Nach der Amplifikation wurde eine Schmelzkurve erstellt. Dazu wurde die Reaktion bei 40°C für 20 s gehalten und anschließend mit einer Anstiegsrate von 0,2°C/s langsam auf 95°C erhitzt. Das Fluoreszenz Signal wurde gegen die Temperatur aufgezeichnet um für jede Probe eine Schmelzkurve zu erhalten Folgende Höchstwerte wurden entnommen: 61°C für das A-Allel (Arg) und 50°C für das G-Allel (Gly). Wie von Rosmond beschrieben, wurde der C-1291G SNP des ADRA2A-Gens als restriction fragment length polymorphism (RFLP) ausfindig gemacht (Rosmond et al., 2002). Sämtliche Laboruntersuchungen wurden anonymisiert durchgeführt.

2.3 Der kombinierte DEX/CRH-Test

Der DEX/CRH Test wurde bei allen Patienten nach einer *wash-out* Periode von mindestens fünf Tagen nach Aufnahme durchgeführt.

Der Patient erhält am Vortag des Stimulationstests um 23.00 Uhr oral 1,5mg Dexamethason. Die folgenden Untersuchungen finden am folgenden Tag zwischen 14.00 Uhr und 16.15 Uhr unter Ruhebedingungen in einem Untersuchungsraum statt. Für die anstehenden mehrmaligen Blutentnahmen wird um 14.00 Uhr eine Verweilkanüle gelegt. Um 15.00 Uhr werden 100µg hCRH (Clinalfa AG, Läufelfingen, Schweiz) intravenös innerhalb von 30 Sekunden appliziert. Anschließend werden im 15 Minuten Takt bis 16.15 Uhr jeweils 10ml Blut aus der Verweilkanüle entnommen, insgesamt 60ml pro Untersuchungstag. Nach dem Abzentrifugieren in der Kühlzentrifuge wird das Plasma bei -80° C eingefroren und zur späteren en-bloc Bestimmung der Cortisol- und ACTH-Werte aufbewahrt. Die Bestimmung der Serum Cortisol Werte erfolgt mit einem *immunoassay Analyzer* (Elecsys Cortisol Test, Roche Diagnostics). Die ACTH-Werte werden mit einem *immunoradiometric assay* bestimmt (ACTH 100T Kit, Nichols Insitute Diagnostics, USA). In 179 Fällen konnte der DEX/CRH Test nochmals vor der Entlassung aus der Psychiatrie durchgeführt werden.

2.4 Statistische Analysen

Abweichungen vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht wurden durch den x2 – Test überprüft (1 df). Zum Vergleich wesentlicher Unterschiede bei den demographischen und klinischen Variablen der Probanden wurde eine einfaktorielle ANOVA Berechnung durchgeführt. ANOVAs für wiederholte Messungen wurden benutzt, um signifikante

„Zeit“-Effekte des Cortisols und ACTHs während des DEX/CRH-Tests auszuwerten. Bei diesen ANOVAs wurde „*time*“ (wiederholte hormonelle Messungen bei den Zeitpunkten 15:00h, 15:15h, 15:30h, 15:45h, 16:00h, 16:15h) als Innersubjektvariable mit 6 Leveln, Genotypen als Zwischensubjektfaktor mit 3 Leveln und Alter als Kovariate benutzt. Um Normalität und Homogenität im Datensatz zu erreichen wurden die Hormonkonzentrationen zuerst logarithmiert, bevor Berechnungen angestellt wurden. Unterschiede für Cortisol und ACTH *area under curve* (AUC) sowie weitere klinische und demographische Merkmale wie Herzfrequenz, HAM-D17, Serumlipide und Rauchen wurden für die verschiedenen Genotypen mit dem nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test erneut untersucht. Die Signifikanz wurde kleiner oder gleich dem Wert 0.05 gesetzt. Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPPS für Windows durchgeführt (Version 16, SPSS Inc., Chicago, IL 60606, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Klinische und demographische Werte und ihre Beziehungen zu den untersuchten Polymorphismen

Zu Studienbeginn wiesen die 199 Patienten einen HAMD Wert (Hamilton Depressions Skala) von 25,21±5,82 auf, wobei die Symptomatik bei Frauen und Männer gleich schwer ausgeprägt war. Die durchschnittliche prozentuale Abnahme des HAMD Wertes bis zur Entlassung betrug 4,66±22,41% und wurde in einem Zeitraum von

durchschnittlich 72,1±45,4 Tagen erreicht. Wenn man davon ausgeht, dass eine Reduktion von mindestens 50% als Kriterium für eine „Response“ aud die Behandlung mit Antidepressiva betrachtet werden kann, dann lassen sich zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik im Mittel 82,4% der Patienten als Responder klassifizieren. Hinsichtlich der Schwere der Erkrankung (HAMD-Scores) oder hinsichtlich der Dauer des stationären Aufenthaltes gab es keine Unterschiede zwischen den weiblichen oder männlichen Patienten.

Im Schnitt wogen die Patienten 73,28±14,06kg und waren 170,90±8,58cm groß. Der *Body-Mass-Index* lag im Mittel bei 25,01±4,06, auch hier gab es keine signifikanten Geschlechtsunterschiede. Die Herzfrequenz betrug 86,16±12,79 Schläge pro Minute, der systolische Blutdruck betrug 133,61±17,39, der diastolische 84,87±10,87 mmHg. Diese kardiovaskulären Parameter waren bei beiden Geschlechtern nicht signifikant unterschiedlich. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahmewerte betrugen die Werte für Cholesterin 222,13±43,11mg/dl, für HDL 58,39±24,42mg/dl und für LDL 137,71±29,22mg/dl. Hinsichtlich der Triglyceride zeigten sich signifikant höhere Werte bei den männlichen (164,2±94,22 mg/dl) im Vergleich zu den weiblichen Patienten (118,8±59,3 mg/dl z=-2.7, p=0.005). Bezüglich der metabolischen Parameter bedeutet dies, dass die depressiven Patienten sowohl hinsichtlich des Gewichtes als auch hinsichtlich des Cholesterins im oberen Grenzbereich lagen.

Die Genotypiosierung der drei adrenergen Gene, des Adrenozeptors-A2, sowie der zwei genetischen Varianten des ß-Adrenozeptors zeigten keine Abweichung vom Hardy-Weinberg-Equilibrium. Darüber hinaus ergaben sich für die Genotyp- und Allelhäufigkeiten (Tabelle 2) keine Geschlechtsunterschiede und die Frequenzen waren

mit denen aus anderen Veröffentlichungen gut vergleichbar (Rosmond et al., 2002; Large et al., 1997).

	Alle Patienten n=199	Männer n=91	Frauen n=108
ADRA2A - C-1291G			
C/C	122 (60,3%)	53 (58,2)	69 (63,8%)
C/G	64 (62,1%	31 (34,1%	33 (60,5%)
G/G	13 (6,6%)	7 (7,7%)	6 (5,7%)
ADRB2 Arg16Gly - A1633G			
A/A	26 (13,1%)	12 (13,2%9	14 (13,0%)
A/G	94 (47,2)	45 (49,5%)	49 (45,4%)
G/G	79 (29,7%)	34 (37,4%)	45 (41,7%)
ADRB2 Gln27Glu – C1666G			
C/C	67 (33,7%)	38 (41,8%)	29 (26,9%)
C/G	97 (48,7%)	38 (41,8%)	59 (54,6%)
G/G	35 (17,6%)	15 (16,5)	20 (18,5%)

Tab.2: Genotyp- und Allehäufigkeiten

Eine Übersicht der klinischen und demographischen Werte für die unterschiedlichen Polymorphismen soll in den Tabellen 3 – 8 gegeben werden.

	Körpergröße	Gewicht	BMI	Herzfrequenz	Blutdruck systolisch	Blutdruck diastolisch	Zigarettenkonsum
ADRA2A – C1291G							
C/C	170,4±8,4	73,4±13,6	25,2±3,9	82,8±12,6	132,27±18,8	81,5±10,3	4,5±11,0
C/G	171,9±9,0	72,6±14,8	24,5±4,1	84,5±9,9	131,4±18,1	82,4±10,7	8,4±11,4
G/G	170,2±8,9	73,3±13,9	25,2±4,2	82,4±9,5	132,9±20,5	80,9±11.3	5,0±9,2
Gesamt	170,9±8,6	73,1±14,0	25,0±4,0	83,4±11,6	132,0±18,6	81,7±10,4	5,7±11,0
Alle Patienten n=199							
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ADRA2A – C1291G							
C/C	176,6±6,8	80,6±11,7	25,9±3,4	81,0±14,5	134,2±18,3	82,9±9,4	5,1±14,2
C/G	177,6±7,3	79,2±14,7	25,0±4,1	84,2±9,7	133,5±18,0	83,4±9,5	6,5±11,0
G/G	175,0±8,0	74,3±15,5	24,0±3,1	81,4±9,0	126.5±18,9	79,8±10,3	10,0±11,5
Gesamt	176,8±7,0	79,6±13,0	25,4±3,6	82,1±12,7	133.4±18,2	82,8±9,4	6,0±12,8
Männer n=91							
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ADRA2A – C1291G							
C/C	165,2±5,5	67,3±12,2	24,6±4,2	84,2±10,9	130,7±19,2	80,3±10,8	4,0±7,6
C/G	166,2±6,6	66,0±11,9	23,9±4,2	84,8±10,3	129,5±18,3	81,4±11,9	10,7±11,8
G/G	163,0±4,0	71,7±13,2	27,1±5,5	83,6±10,8	140,3±21,4	82,1±13,2	0,0±0
Gesamt	165,4±5,8	67,1±12,0	24,5±4,3	84,4±10,6	130,9±19,0	80,8±11,2	5,5±9,1
Frauen n=108							
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.035

Tab.3: Klinische Werte in Beziehung zu dem ADRA2A – C1291G Polymorphismus 1/2

	HAM-D17 basal	HAM-D17 Abnahme in %	Cholesterin	Triglyzeride	HDL	LDL	Nüchternglukose
ADRA2A – C1291G							
C/C	25,5±5,9	63,5±23,1	222,5±38,3	130,7±65,1	56,0±20,0	137,1±24,7	95,7±16,6
C/G	24,8±5,5	69,3±17,3	220,9±48,5	150,8±92,0	69,0±31,9	138,6±42,2	102,7±28,9
G/G	24,7±6,8	53,2±33,0	240,1±32,0	137,2±71,2	41,0±0	138,0±28,2	105,6±16,9
Gesamt	25,25±5,8	64,7±22,5	223,1±41,6	137,8±76,6	59,0±24,3	137,5±29,6	98,8±21,4
Alle Patienten n=199							
Signifikanz	n.s.	.044	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ADRA2A – C1291G							
C/C	25,1±5,7	64,0±23,2	228,9±37,8	160,1±76,1	46,7±8,6	136,9±29,0	101,3±22,0
C/G	24,6±4,8	70,3±15,6	206,2±48,7	177,0±122,8	42,2±14,5	127,5±29,6	101,5±24,6
G/G	22,2±6,3	41,1±39,6	251,5±30,3	148,7±48,2	41,0±	158±	102,0±12,7
Gesamt	24,7±5,5	64,3±23,6	222,4±43,1	165,2±92,8	45,2±9,8	135,8±28,1	101,5±22,1
Männer n=91							
Signifikanz	n.s.	.012	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ADRA2A – 1291CG							
C/C	25,7±6,0	63,1±23,2	217,7±38,5	107,8±43,5	63,8±23,6	137,3±21,2	92,6±12,0
C/G	25,0±6,2	68,3±18,9	233,8±45,5	127,9±54,7	84,4±29,0	146,1±50,1	104,3±35,3
G/G	27,6±6,6	67,4±17,1	231,0±33,7	128,0±90,4	41,0±	118,0±	108,0±21,7
Gesamt	25,6±6,1	65,0±21,6	223,7±40,8	115,5±51,2	69,6±26,9	139,0±38,3	96,7±20,9
Frauen n=108							
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab.4: Klinische Werte in Beziehung zu dem ADRA2A – C1291G Polymorphismus 2/2

Bei männlichen Patienten wurde in Abhängigkeit zum ADRA2A – C1291G Polymorphismus eine inverse Beziehung zwischen der Reduktion des Hamd-17 Scores („HAM-D17 Abnahme in Prozent“) und den Cortisol AUC Werten des letzten Dex/CRH Testes gefunden (r=-272; p=0.017), was ein schlechteres Ansprechen auf die Therapie bei dauerhaft erhöhten Cortisol-Werten vermuten lässt. Männer, die homozygot für das ADRA2A -1291G Allel waren, wiesen nur eine prozentuale Abnahme von 41,1% des HAM-D17 Wertes auf. Männer mit dem C/G-Genotyp verzeichneten hingegen eine Abnahme von 70,3%, und Männer mit dem C/C-Genotyp von 64%. Dieser Unterschied stellte sich jedoch mit dem nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test als nicht signifikant heraus (x^2=3,7; df=2; p=0.15). Die Beziehung zwischen

erhöhten Cortisolwerten und dem Nichtansprechen auf die Therapie kann er dennoch verdeutlichen.

	Körpergröße	Gewicht	BMI	Herzfrequenz	Blutdruck systolisch	Blutdruck diastolisch	Zigarettenkonsum
ADRB2 – Gln27Glu							
C/C	172,5±8,6	77,2±13,5	25,8±3,6	82,4±11,2	132,0±17,0	81,9±10,1	4,8±9,3
C/G	169,9±8,5	70,4±13,6	24,3±4,3	84,7±11,0	129,7±18,2	80,3±10,9	6,9±11,9
G/G	169,9±8,3	72,9±14,6	25,1±3,9	81,4±13,6	137,8±21,7	84,8±9,3	3,8±11,2
Gesamt	170,9±8,5	73,2±14,0	25,0±4,0	83,3±11,6	131,9±18,6	81,6±10,4	5,8±11,0
Alle Patienten n=199							
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ADRB2 – Gln27Glu							
C/C	177,2±7,0	82,9±12,8	26,3±3,6	80,5±10,7	132,5±13,1	83,2±7,6	2,6±8,0
C/G	176,8±7,4	77,8±12,4	25,0±3,6	84,6±12,4	131,8±19,5	81,4±10,9	9,7±15,4
G/G	175,9±6,7	74,9±14,2	24,0±3,5	80,3±17,0	139.2±24,8	85,4±9,9	5,0±14,1
Gesamt	176,8±7,0	79,6±13,0	25,4±3,6	82,1±12,7	133.4±18,2	82,8±9,4	6,0±12,8
Männer n=91							
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ADRB2 – Gln27Glu							
C/C	165,8±5,9	69,4±10,3	24,9±3,5	84,9±11,4	131,3±21,3	80,2±12,6	7,8±10,5
C/G	165,2±5,5	65,2±12,1	23,8±4,6	84,7±10,2	128,4±17,4	79,6±10,9	5,3±9,1
G/G	165,6±6,5	71,3±15,2	25,8±4,2	82,2±10,5	136,7±19,6	84,4±9,0	2,0±4,4
Gesamt	165,4±5,8	67,5±12,4	24,5±4,3	84,3±10,5	130,7±19,0	80,6±11,1	5,6±9,2
Frauen n=108							
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab.5: Klinische Werte in Beziehung zu dem ADRB2 – Gln27Glu Polymorphismus 1/2

	HAM-D17 basal	HAM-D17 Abnahme in %	Cholesterin	Triglyzeride	HDL	LDL	Nüchternglukose
ADRB2 – Gln27Glu							
C/C	25,8±6,1	66,4±19,0	223,7±41,3	163,1±101,7	61,0±32,6	139,6±31,0	97,4±17,2
C/G	24,8±5,4	62,1±24,4	219,2±44,1	125,9±66,6	53,6±15,5	132,2±29,5	101,0±24,9
G/G	24,9±6,1	67,7±22,6	228,3±44,3	133,1±51,9	67,8±23,1	151,6±21,0	92,5±7,6
Gesamt	25,2±5,8	64,6±22,4	222,1±43,1	138,6±78,7	58,3±24,4	137,7±29,2	98,9±21,2
Alle Patienten n=199							
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	.044	n.s.	n.s.	n.s.
ADRB2 – Gln27Glu							
C/C	25,3±6,2	67,3±18,3	230,8±39,6	206,1±105,9	44,0±10,5	139,1±36,6	101,0±22,4
C/G	24,8±4,6	60,0±26,6	213,8±42,2	142,9±82,0	44,5±8,9	134,1±23,7	103,5±24,5
G/G	23,2±5,4	66,8±27,6	230,1±54,1	130,8±40,4	60,0±	129,0±	94,3±10,0
Gesamt	24,7±5,5	64,3±23,6	222,4±43,1	164,2±92,8	45,2±9,8	135,8±28,1	101,5±22,1
Männer n=91							
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	.051	n.s.	n.s.	n.s.
ADRB2 – Gln27Glu							
C/C	26,4±6,0	65,3±20,1	216,2±42,7	113,7±71,2	75,8±38,6	140,0±27,7	93,8±9,3
C/G	24,8±5,9	63,5±23,0	222,9±45,4	114,0±51,2	60,9±16,1	130,4±35,7	99,5±25,6
G/G	26,2±6,4	68,4±18,8	227,3±39,8	134,4±59,0	69,7±26,2	157,2±19,4	90,6±6,0
Gesamt	25,5±6,0	64,9±21,4	221,9±43,4	117,6±58,1	67,9±27,4	139,1±30,6	97,0±20,7
Frauen n=108							
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab.6: Klinische Werte in Beziehung zu dem ADRB2 – Gln27Glu Polymorphimsus 2/2

Für den ADRB2 – Gln27Glu Polymorphismus wurde nur bei den Triglyceridwerten eine Tendenz bei den Männern gefunden (F=3,467; df=2; p=0.51). So wiesen Männer mit dem C/C-Genotyp die höchsten Werte auf (206,1 mg/dl). Bei Männern mit dem C/G-Genotyp wurden die mittleren Werte (142,9 mg/dl) und bei G/G-Genotypträgern die niedrigsten Werte (130,8 mg/dl) gemessen.

	Körpergröße	Gewicht	BMI	Herzfrequenz	Blutdruck systolisch	Blutdruck diastolisch	Zigarettenkonsum
ADRB2 – Gly16Arg							
A/A	171,7±7,7	76,0±13,5	25,5±3,4	84,3±12,1	134,5±16,2	84,5±9,4	7,5±11,2
A/G	171,4±8,8	72,6±14,5	24,6±4,2	83,3±10,4	128,9±18,8	78,8±11,2	5,9±12,4
G/G	169,9±8,6	72,8±13,8	25,2±4,1	83,0±12,8	134,8±18,7	84,2±8,9	5,1±9,4
Gesamt	170,9±8,5	73,2±14,0	25,0±4,0	83,3±11,6	131,9±18,6	81,6±10,4	5,8±11,0
Alle Patienten n=199							
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ADRB2 – Gly16Arg							
A/A	177,3±5,8	83,1±14,9	26,4±4,4	79,7±10,2	129,2±9,3	81,9±6,3	5,5±11,§0
A/G	177,5±7,0	81,0±12,9	25,8±3,8	83,8±11,7	132,4±18,5	82, ±0±10,3	8,2±15,4
G/G	175,8±7,6	76,3±12,2	24,6±3,0	80,8±14,8	136.4±20,2	84,39,2	3,8±10,3
Gesamt	176,8±7,0	79,6±13,0	25,4±3,6	82,1±12,7	133.4±18,2	82,8±9,4	6,0±12,8
Männer n=91							
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ADRB2 – Gly16Arg							
A/A	166,6±5,4	70,1±8,9	24,6±2,0	88,5±12,6	139,4±19,7	86,9±11,3	10,0±11,5
A/G	165,4±5,9	64,2±10,7	23,4±4,2	83,0±9,2	125,7±18,7	75,9±11,2	3,9±8,9
G/G	165,0±5,8	70,0±14,5	25,6±4,8	84,5±11,2	133,6±17,8	84,0±8,8	6,1±8,7
Gesamt	165,4±5,8	67,5±12,4	24,5±4,3	84,3±10,5	130,7±19,0	80,6±11,1	5,6±9,2
Frauen n=108							
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab.7: Klinische Werte in Beziehung zu dem ADRB2 – Gly16Arg Polymorphismus 1/2

	HAM-D17 basal	HAM-D17 Abnahme in %	Cholesterin	Triglyzeride	HDL	LDL	Nüchternglukose
ADRB2 – Gly16Arg							
A/A	26,9±5,3	65,6±22,2	226,8±46,6	147,3±70,2	74,7±42,6	135,7±26,9	96,6±11,5
A/G	24,5±5,8	62,9±20,6	222,3±39,7	141,6±89,7	52,7±14,5	138,0±35,6	100,6±22,1
G/G	25,3±5,8	66,2±24,4	220,1±46,3	132,4±67,1	57,4±20,6	138,2±22,9	98,1±24,0
Gesamt	25,2±5,8	64,6±22,4	222,1±43,1	138,6±78,7	58,3±24,4	137,7±29,2	98,9±21,2
Alle Patienten n=199							
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ADRB2 – Gly16Arg							
A/A	26,6±6,2	64,6±24,0	224,5±45,8	135,2±47,6	50,0±	163,1±	95,0±9,9
A/G	24,6±5,2	63,9±19,7	226,6±38,0	181,0±107,5	43,7±8,7	134,1±35,3	107,0±27,9
G/G	24,3±5,6	64,6±28,2	215,6±49,4	155,0±82,0	46,6±12,5	134,2±18,0	96,7±15,6
Gesamt	24,7±5,5	64,3±23,6	222,4±43,1	165,2±92,8	45,2±9,8	135,8±28,1	101,5±22,1
Männer n=91							
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ADRB2 – Gly16Arg							
A/A	27,2±4,6	66,5±21,3	229,2±49,7	158,1±87,1	78,8±45,1	131,1±26,4	98,3±13,7
A/G	24,5±6,4	62,0±21,6	218,7±41,3	108,9±54,2	61,6±13,9	142,5±37,8	94,3±12,5
G/G	26,1±6,0	67,4±21,3	223,1±44,6	116,1±49,2	66,7±22,4	142,2±27,9	98,7±27,3
Gesamt	25,5±6,0	64,9±21,4	221,9±43,4	117,6±58,1	67,9±27,4	139,1±30,6	97,0±20,7
Frauen n=108							
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab.8: Klinische Werte in Beziehung zu dem ADRB2 – Gly16Arg Polymorphismus 2/2

Beim ADRB2 – Gly16Arg Polymorphismus wurden keinerlei Signifikanzen oder Tendenzen gefunden. Erst bei der Auswertung des kombinierten DEX/CRH-Testes ergaben sich hier interessante Ergebnisse.

3.2 Ergebnisse des kombinierten DEX/CRH-Testes

Der kombinierte DEX/CRH-Test wurde bei 199 Patienten während der akuten depressiven Phase nach Aufnahme in die Klinik durchgeführt. Bei 179 dieser Patienten

konnte der Test vor der Entlassung, also nach deutlicher Verringerung der depressiven Symptomatik, wiederholt werden (Abb.6 und Abb.7).

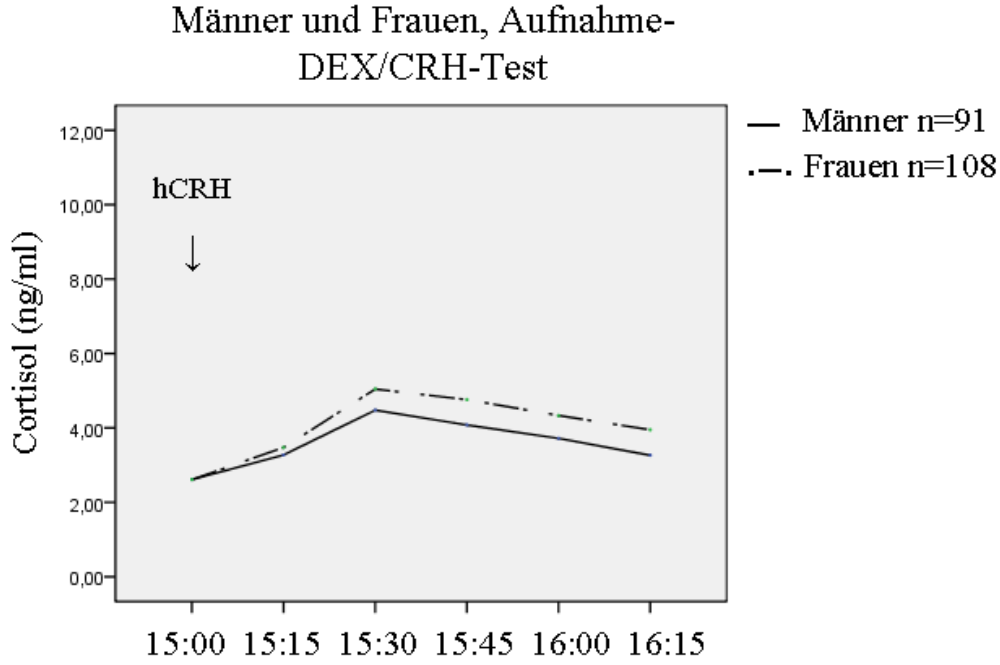

Abb.6: Aufnahme-DEX/CRH-Test
Beim Aufnahme-DEX/CRH-Test zeigten weibliche Patienten leicht höhere Werte als die männlichen Patienten

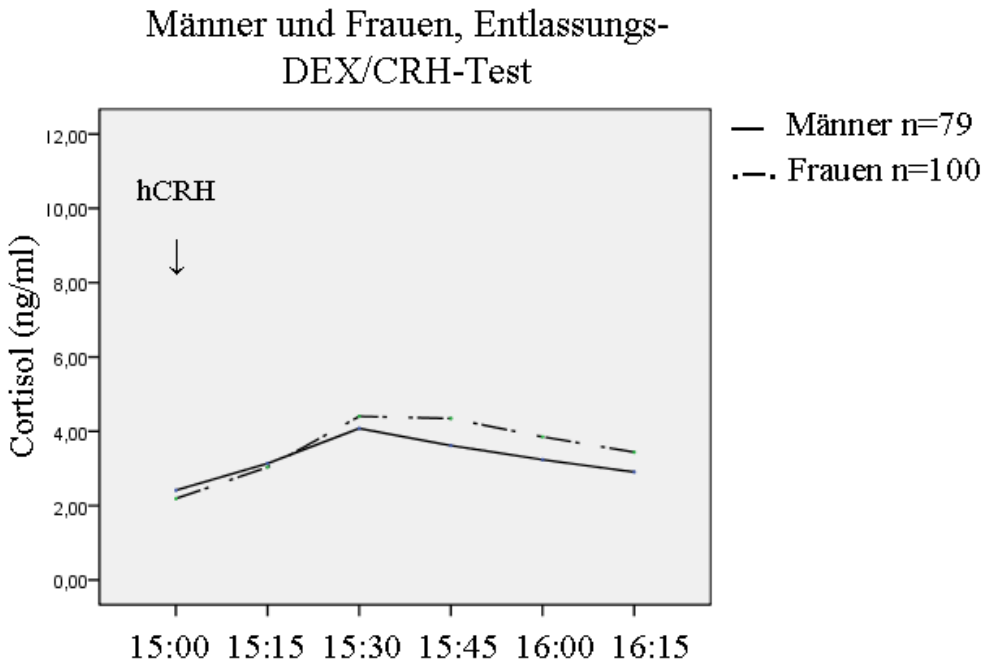

Abb.7: Entlassungs-DEX/CRH-Test
Auch bei der Entlassung waren die Werte der Frauen gegenüber denen der Männer leicht erhöht

Nur für Männer und Frauen aufgeteilt, zeigten sich beim Aufnahme- und Entlassungs-DEX/CRH-Test noch keine signifikanten Korrelationen. Erst bei der Untersuchung der einzelnen Polymorphismen zeigten sich signifikante Beziehungen der Werte zueinander. Die Cortisol- und ACTH-Werte waren positiv mit den klinischen Variablen sowie den ADRA2A C1291G und ADRB2 Arg16Gly Polymorphismen korreliert. So zeigten männliche Patienten mit dem GG-Genotyp des ADRA2A C1291G-Polymorphismus sowohl bei der Aufnahme ($F=5,6$; $df=2$; $p=0.005$) als auch der Entlassung ($F=4,5$; $df=2$; $p=0.014$) deutlich höhere Werte nach hCRH-Stimulation als die Patienten mit einem oder zwei C-Allelen. Auch hinsichtlich der ACTH AUC-Werten zeigten sich Beziehungen zu den ADRA2A-Genotypen bei männlichen Patienten. GG-Allel tragende männliche Patienten zeigten auch hier deutlich erhöhte

Werte, sowohl bei der Aufnahme (F=4,7; df=2; p=0.011) als auch bei der Entlassung (F=3,9; df=2; p=0.021).

Bei den weiblichen Patienten zeigten sich positive Korrelationen für den ADRB2 Arg16Gly – A1633G-Polymorphismus. So wiesen Frauen, mit einem oder beiden A-Allelen, deutlich höhere Cortisolwerte beim Aufnahme-DEX/CRH-Test als homozygote Frauen für das G-Allel (F=7,6; df=2; p=0.001) auf. Auch wenn die Werte im Vergleich zum Aufnahme-DEX/CRH-Test leicht erniedrigt waren, so blieb beim Entlassungstest der Trend bestehen und Frauen mit einem oder beiden A-Allelen hatten signifikant höhere Werte als G/G-Allel-homozygote Frauen (Cortisol: F=5,4; df=2; p=0.006). Auch bei den Aufnahme- und Entlassungswerten für ACTH AUC zeigten Trägerinnen eines oder beider A-Allele deutliche höhere Werte im Gegensatz zu Trägerinnen beider G-Allele (F=6,3; df=2; p=0.001).

Der HAM-D17 Wert aller Patienten fiel zwischen dem ersten und zweiten DEX/CRH-Test von 25,21±5,8 auf 5,53±5,0, was einer Reduktion der depressiven Symptome von 64% entspricht. Nimmt man eine Reduktion von mindestens 50% als *responder*-Kriterium, so können 82,4% der Patienten bis zur Entlassung aus der Klinik zu dieser Gruppe gerechnet werden. Wie in den Tabellen 2 – 7 dargestellt, konnten für die meisten klinischen Werte keine Signifikanzen zwischen Männern und Frauen und den jeweiligen Polymorphismen gefunden werden. Auf den signifikanten Wert „HAM-D17 Abnahme in Prozent“ wird später genauer eingegangen.

Durch ANOVAs mit Messwiederholungen konnten signifikante Effekte in den Ergebnissen der DEX/CRH-Tests aufgezeigt werden. In der kompletten Patientengruppe wurden signifikante „Zeit“-Effekte sowohl für ACTH (F=56,4; df=2, p<0.001) als auch Cortisol (F=76,9; df=2, p<0.001) gefunden, was auf eine signifikante Erhöhung von Hormonen der HPA-Achse nach hCRH Injektion hinweist.

Die verschiedenen Genotypen hatten auf diese Effekte ebenfalls Einfluss.

Der Aufnahme-DEX/CRH-Test zeigte bei Männern, die homozygot für das ADRA2A -1291G Allel waren, eine deutliche Hyperaktivität der HPA-Achse mit erhöhten Cortisol- (Abb.4: F=5,6; df=2; p=0.005) und ACTH-AUC (area under curve) Werten (Abb.5: F=4,7; df=2; p=0.011):

Werte des Aufnahme- und Entlassungs-DEX/CRH-Testes bei Männer (ADRA2A C1291G)

	ADRA2A C1291G	Aufnahme Mittelwert	Entlassung Mittelwert
Cortisol um 15.00 Uhr	CC	1,95 ng/ml	1,92 ng/ml
	CG	2,77 ng/ml	2,39 ng/ml
	GG	6,67 ng/ml	6,13 ng/ml
Cortisol um 15.15 Uhr	CC	2,46 ng/ml	2,66 ng/ml
	CG	3,30 ng/ml	2,65 ng/ml
	GG	8,94 ng/ml	8,58 ng/ml
Cortisol um 15.30 Uhr	CC	3,41 ng/ml	3,25 ng/ml
	CG	4,84 ng/ml	3,87 ng/ml
	GG	10,40 ng/ml	10,68 ng/ml
Cortisol um 15.45 Uhr	CC	3,15 ng/ml	2,85 ng/ml
	CG	4,31 ng/ml	3,37 ng/ml
	GG	9,60 ng/ml	10,07 ng/ml
Cortisol um 16.00 Uhr	CC	2,89 ng/ml	2,57 ng/ml
	CG	3,84 ng/ml	3,06 ng/ml
	GG	9,00 ng/ml	8,78 ng/ml
Cortisol um 16.15 Uhr	CC	2,58 ng/ml	2,33 ng/ml
	CG	3,30 ng/ml	2,78 ng/ml
	GG	7,84 ng/ml	7,54 ng/ml

Werte des Aufnahme- und Entlassungs-DEX/CRH-Testes bei Männer (ADRA2A C1291G)

	ADRA2A C1291G	Aufnahme Mittelwert	Entlassung Mittwelwert
ACTH AUC	CC	1069,04 pg/ml	953,82 pg/ml
	CG	1264,39 pg/ml	1066,75 pg/ml
	GG	2102,13 pg/ml	1798,03 pg/ml

In den Abb.8 und 9 sind diese Werte zur besseren Anschaulichkeit, jeweils für Cortisol und ACTH AUC, in ein Diagramm eingearbeitet worden.

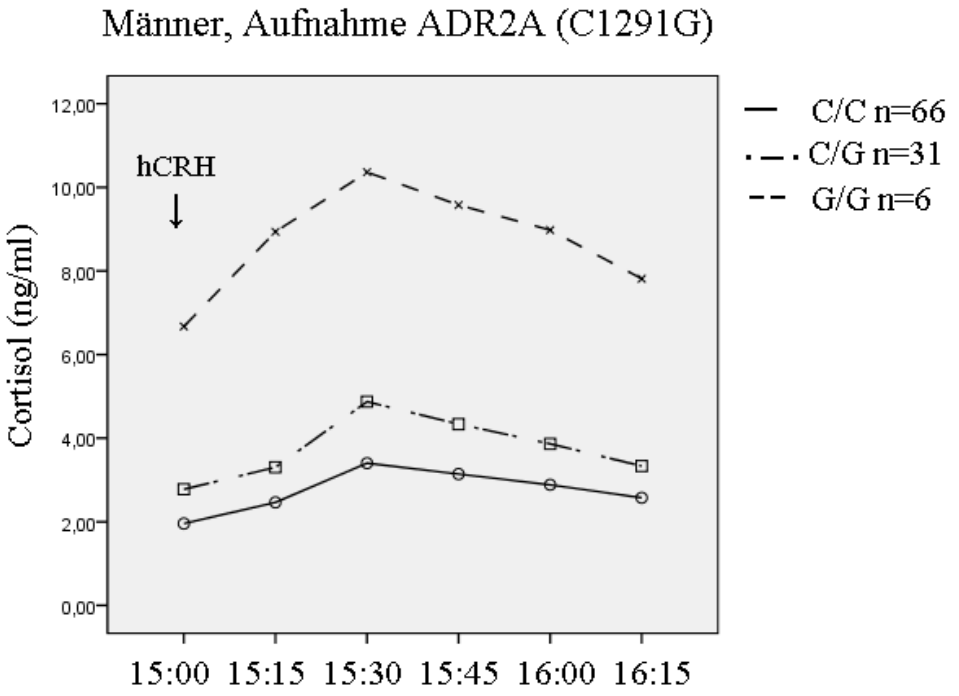

Abb.8: Cortisolwerte des Aufnahme-DEX/CRH-Testes bei männlichen depressiven Patienten, in Abhängigkeit vom ADRA2A C1291G-Polymorphismus

Patienten mit dem GG-Genotyp zeigten deutlich höhere Werte nach hCRH-Stimulation (F=5,6; df=2; p=0.005) als die Patienten mit einem oder zwei C-Allelen

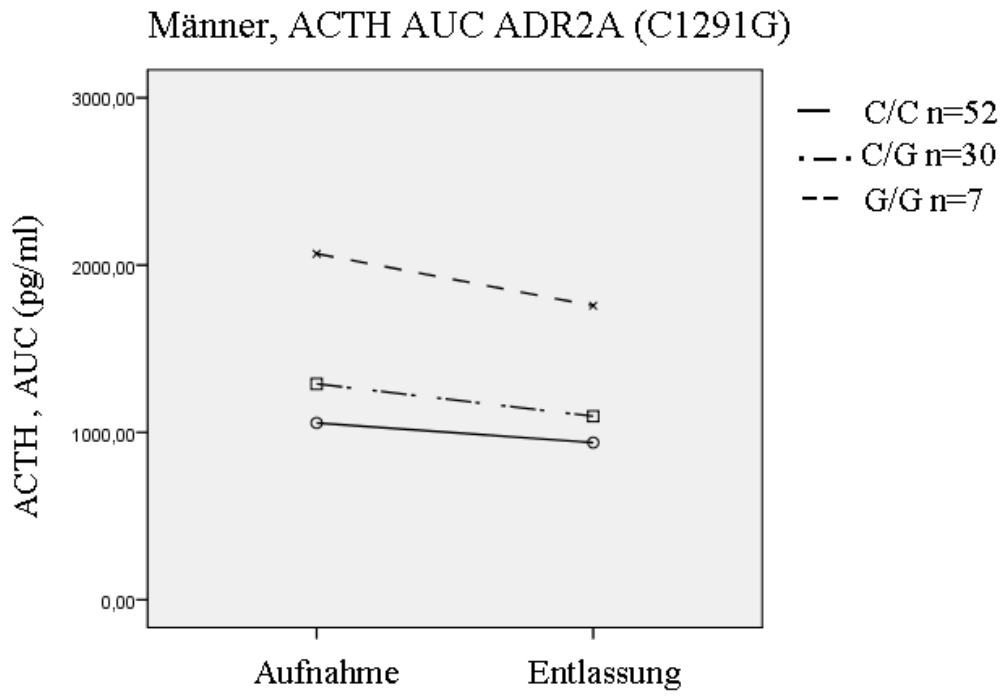

Abb.9: ACTH AUC-Werte des DEX/CRH-Testes bei männlichen depressiven Patienten, in Abhängigkeit vom ADRA2A C1291G-Polymorphismus

Auch hinsichtlich der ACTH AUC-Werten zeigten sich Beziehungen zu den ADRA2A-Genotypen bei männlichen Patienten. GG-Allel tragende männliche Patienten zeigten auch hier deutlich erhöhte Werte, sowohl bei der Aufnahme (F=4,7; df=2; p=0.011) wie auch bei der Entlassung (F=3,9; df=2; p=0.021)

Dementsprechend waren die Cortisol AUC-Werte für Männer mit dem G/G Genotyp 678±488 ng/ml, 285±237 ng/ml für Männer mit dem G/C Genotyp und 211±206 ng/ml für Männer mit dem C/C Genotyp (Kruskal-Wallis Test: x^2=9,14; df=2; p=0.01).

Bei den ACTH AUC-Werten hatten Männer mit dem G/G Genotyp 2566±1770 pg/ml, Männer mit dem G/C Genotyp 1195±927 pg/ml und Männer mit dem C/C Genotyp 1007±1012 pg/ml (Kruskal-Wallis Test: x^2=7,42; df=2; p=0.024). Sowohl die Cortisol-(F=4,5; df=2; p=0.014) als auch die ACTH-(F=3,9; df=2; p=0.021) Kurven blieben bei den Männern bis zur Entlassung erhöht (Abb.9 und Abb.10).

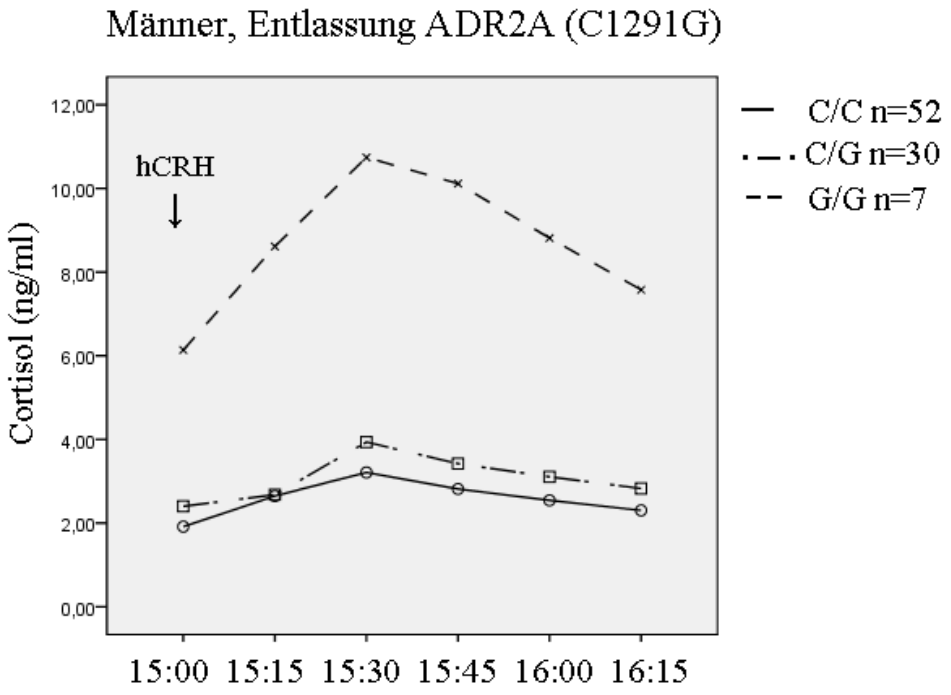

Abb.10: Cortisolwerte des Entlassungs-DEX/CRH-Testes bei männlichen depressiven Patienten, in Abhängigkeit vom ADRA2A C1291G-Polymorphismus

Patienten mit dem GG Genotyp zeigten auch bei der Entlassung deutlich höhere Werte nach hCRH-Stimulation (F=4,5; df=2; p=0.014) als die Patienten mit einem oder zwei C-Allelen

Im Gegensatz zu den Männern wurden bei den Frauen keine signifikanten Beziehungen zwischen den ADRA2A-Polymorphismen und Zeit-Effekten für Cortisol und ACTH bei der Aufnahme (ACTH: F=0,0011; df=2; p=0.98, Cortisol: F=0,095; df=2; p=0.90) und Entlassung (ACTH: F=0,017; df=2; p=0.98, Cortisol: (F=0,26; df=2; p=0.77) gefunden. Werte:

Werte des Aufnahme- und Entlassungs-DEX/CRH-Testes bei Frauen (ADRA2A C1291G)

	ADRA2A C1292G	Aufnahme Mittelwert	Entlassung Mittelwert
Cortisol um 15.00 Uhr	CC	2,40 ng/ml	2,24 ng/ml
	CG	2,64 ng/ml	1,74 ng/ml
	GG	2,66 ng/ml	2,60 ng/ml
Cortisol um 15.15 Uhr	CC	3,30 ng/ml	2,97 ng/ml
	CG	3,64 ng/ml	3,02 ng/ml
	GG	3,68 ng/ml	3,91 ng/ml
Cortisol um 15.30 Uhr	CC	4,90 ng/ml	4,26 ng/ml
	CG	5,53 ng/ml	4,78 ng/ml
	GG	4,13 ng/ml	5,00 ng/ml
Cortisol um 15.45 Uhr	CC	4,67 ng/ml	4,44 ng/ml
	CG	5,17 ng/ml	4,31 ng/ml
	GG	3,72 ng/ml	4,33 ng/ml
Cortisol um 16.00 Uhr	CC	4,22 ng/ml	3,94 ng/ml
	CG	4,71 ng/ml	3,79 ng/ml
	GG	3,50 ng/ml	3,75 ng/ml
Cortisol um 16.15 Uhr	CC	3,83 ng/ml	3,48 ng/ml
	CG	4,31 ng/ml	3,42 ng/ml
	GG	3,11 ng/ml	3,45 ng/ml

Werte des Aufnahme- und Entlassungs-DEX/CRH-Testes bei Frauen (ADRA2A C1291G)

	ADRA2A C1292G	Aufnahme Mittelwert	Entlassung Mittwelwert
ACTH AUC	CC	1139,55 pg/ml	934,62 pg/ml
	CG	1182,81 pg/ml	1033,29 pg/ml
	GG	1123,61 pg/ml	920,11 pg/ml

Auch hier wurden Diagramme zur besseren Anschaulichkeit erstellt (Abb.11, Abb.12 und Abb.13).

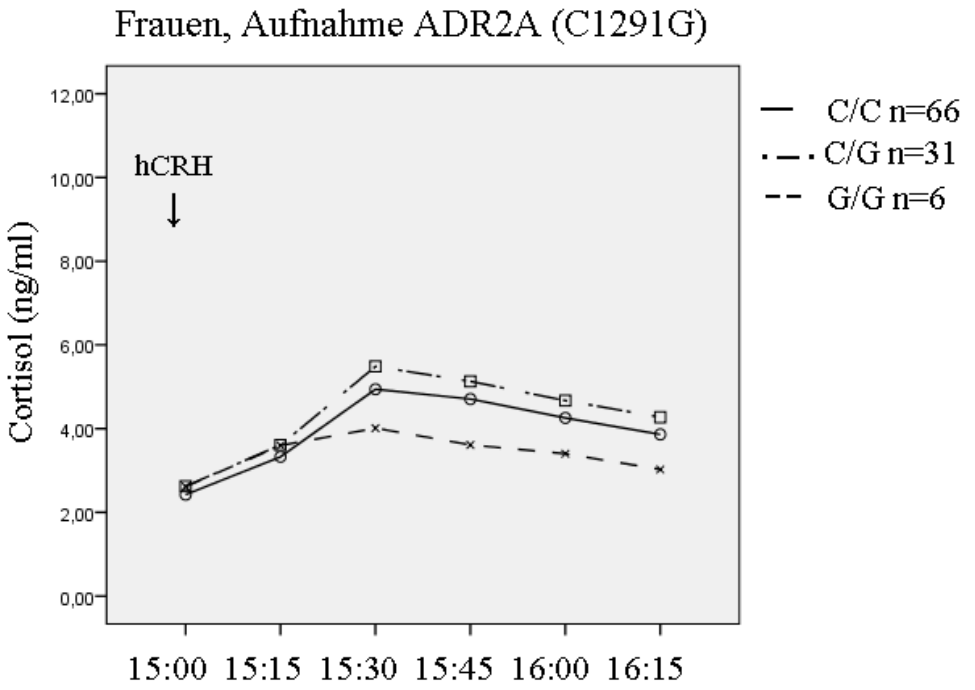

Abb.11: Cortisolwerte des Aufnahme-DEX/CRH-Testes bei weiblichen depressiven Patienten, in Abhängigkeit vom ADRA2A C1291G-Polymorphismus

Wie deutlich sichtbar wird, zeigten sich bei Frauen keine erhöhten Werte für den GG- oder einen anderen Genotyp (F=0,095; df=2; p=0.90)

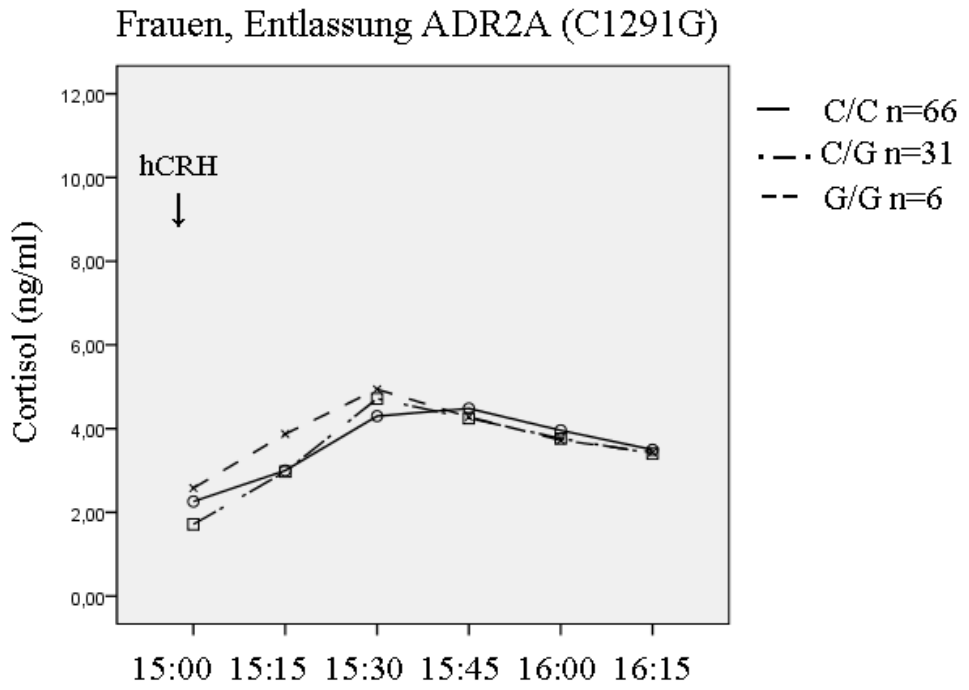

Abb.12: Cortisolwerte des Entlassungs-DEX/CRH-Testes bei weiblichen depressiven Patienten, in Abhängigkeit vom ADRA2A C1291G-Polymorphismus

Auch bei der Entlassung konnten keine erhöhten Werte für einen der untersuchten Genotypen bei den weiblichen Patienten gefunden werden (F=0,26; df=2; p=0.77)

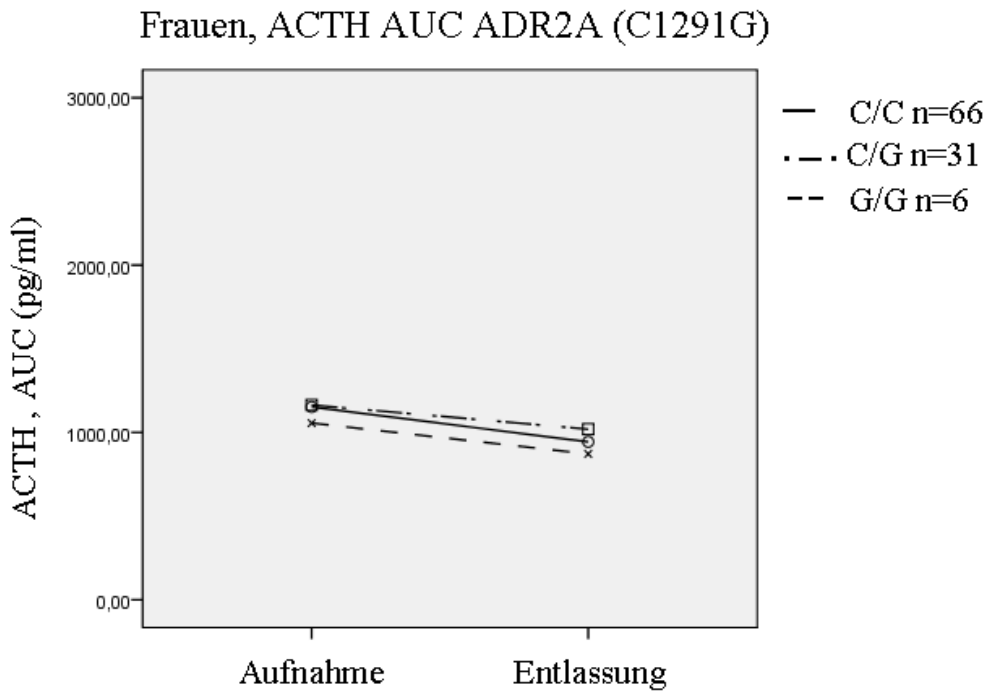

Abb.13: ACTH AUC-Werte des DEX/CRH-Testes bei weiblichen depressiven Patienten, in Abhängigkeit vom ADRA2A C1291G-Polymorphismus

Sowohl bei der Aufnahme als auch der Entlassung konnten für keinen der drei untersuchten Genotypen erhöhte ACTH AUC-Werte bei depressiven Frauen gefunden werden (F=0,017; df=2; p=0.98)

Anders verhielt es sich beim ADRB2 Arg16Gly Polymorphismus. Hier wurde eine erhöhte HPA-Achsenaktivität bei Frauen mit einem beziehungsweise beiden 16Arg-Allelen festgestellt. So hatten Frauen homozygot für den A/A-Genotyp beim Aufnahme DEX/CRH-Test die höchsten ACTH (F=6,3; df=2; p=0.001) und Cortisol (F=7,6; df=2; p=0.001) Werte:

Werte des Aufnahme- und Entlassungs-DEX/CRH-Testes bei Frauen (ADRB2 Gly26Arg – A1633G

	ADRB2 Gly16Arg - A1633G	Aufnahme Mittelwert	Entlassung Mittelwert
Cortisol um 15.00 Uhr	AA	5,18 ng/ml	2,76 ng/ml
	AG	2,50 ng/ml	2,55 ng/ml
	GG	1,98 ng/ml	1,67 ng/ml
Cortisol um 15.15 Uhr	AA	7,22 ng/ml	4,17 ng/ml
	AG	3,54 ng/ml	3,79 ng/ml
	GG	2,3186	1,99 ng/ml
Cortisol um 15.30 Uhr	AA	9,20 ng/ml	5,64 ng/ml
	AG	5,94 ng/ml	5,92 ng/ml
	GG	2,87 ng/ml	2,55 ng/ml
Cortisol um 15.45 Uhr	AA	8,51 ng/ml	6,44 ng/ml
	AG	5,64 ng/ml	5,72 ng/ml
	GG	2,72 ng/ml	2,43 ng/ml
Cortisol um 16.00 Uhr	AA	7,32 ng/ml	5,41 ng/ml
	AG	5,08 ng/ml	4,97 ng/ml
	GG	2,65 ng/ml	2,31 ng/ml
Cortisol um 16.15 Uhr	AA	6,55 ng/ml	4,64 ng/ml
	AG	4,59 ng/ml	4,40 ng/ml
	GG	2,50 ng/ml	2,14 ng/ml

Werte des Aufnahme- und Entlassungs-DEX/CRH-Testes bei Frauen (ADRB2 Gly26Arg – A1633G

	ADRB2 Gly16Arg - A1633G	Aufnahme Mittelwert	Entlassung Mittelwert
ACTH AUC	AA	1823,71 pg/ml	1236,39 pg/ml
	AG	1341,83 pg/ml	1212,85 pg/ml
	GG	761,18 pg/ml	584,25 pg/ml

Auch um diese Werte anschaulich zu machen, wurden Diagramme erstellt (Abb. 14 und Abb.15).

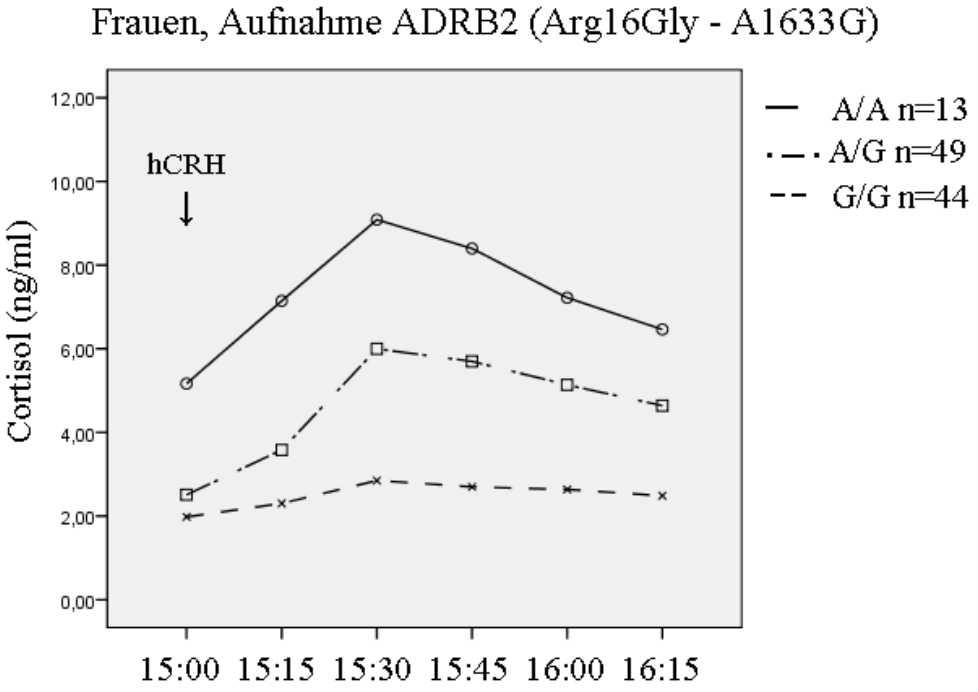

Abb.14: Cortisolwerte des Aufnahme-DEX/CRH-Testes bei weiblichen depressiven Patienten, in Abhängigkeit vom ADRB2 Arg16Gly – A1633G-Polymorphismus

Frauen, mit einem oder beiden A-Allelen, zeigten deutlich höhere Cortisolwerte beim Aufnahme-DEX/CRH-Test, als homozygote Frauen für das G-Allel (F=7,6; df=2; p=0.001)

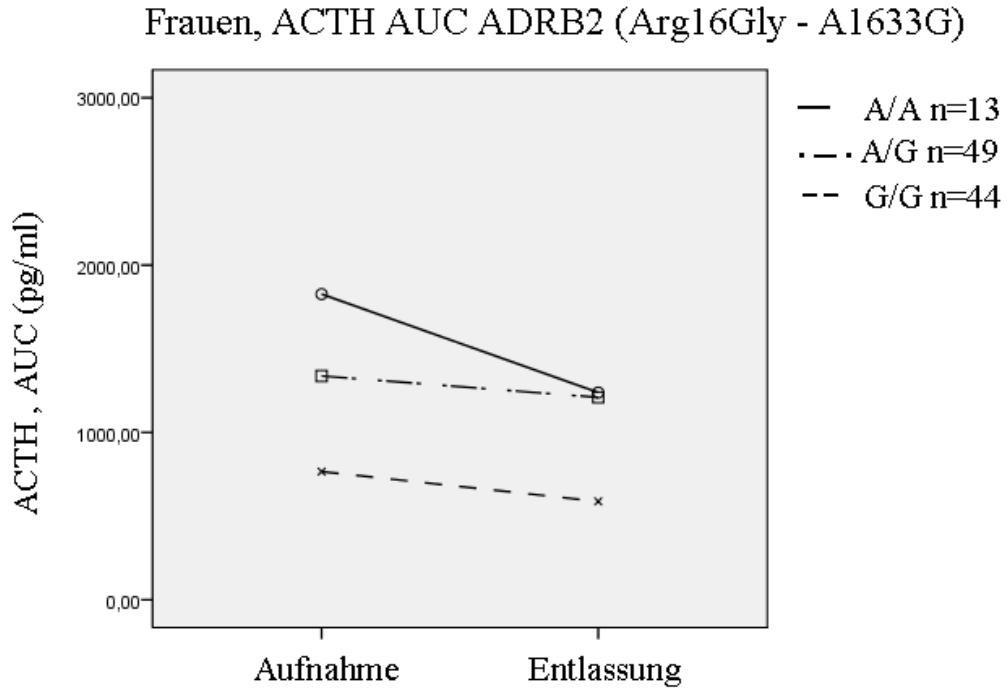

Abb.15: ACTH AUC-Werte des DEX/CRH-Testes bei weiblichen depressiven Patienten, in Abhängigkeit vom ADRB2 Arg16Gly – A1633G-Polymorphismus

Auch bei den Werten für ACTH AUC zeigten Trägerinnen eines oder beider A-Allele deutliche höhere Werte im Gegensatz zu Trägerinnen beider G-Allele (F=6,3; df=2; p=0.001)

Die Werte für Cortisol AUC betrugen für Frauen mit dem A/A-Genotyp 575±140 ng/ml, 356±321 ng/ml für Frauen mit dem A/G-Genotyp und 188±250 ng/ml für Frauen mit dem G/G-Genotyp (Kruskal-Wallis Test: x^2=15,8; df=2; p=0.000). ACTH AUC betrug für A/A-Genotypen 1775±1291 pg/ml, 1283±1208 pg/ml für A/G-Genotypen und 683±806 pg/ml für G/G-Genotypen (Kruskal-Wallis Test: x^2=14,3; df=2; p=0.001). Obwohl die Werte beim Entlassungs-DEX/CRH-Test leicht erniedrigt waren, konnte für den ADRB2 Arg16Gly Polymorphismus noch ein signifikanter Effekt bei Frauen, nicht jedoch bei Männern gefunden werden (ACTH: F=4,7; df=2; p=0.011, Cortisol: F=5,4; df=2; p=0.006) (Abb.15 und Abb.16).

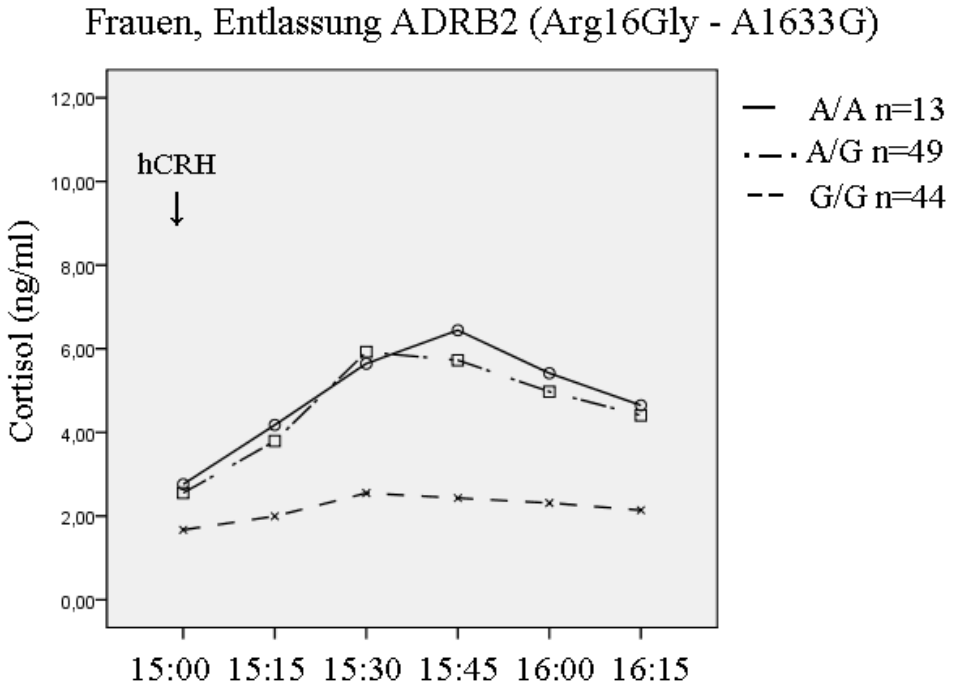

Abb.16: Cortisolwerte des Entlassungs-DEX/CRH-Testes bei weiblichen depressiven Patienten, in Abhängigkeit vom ADRB2 Arg16Gly – A1633G-Polymorphismus

Auch wenn die Werte im Vergleich zum Aufnahme-DEX/CRH-Test leicht erniedrigt waren, so blieb beim Entlassungstest der Trend bestehen und Frauen mit einem oder beiden A-Allelen hatten signifikant höhere Werte als G/G-Allel-homozygote Frauen (Cortisol: F=5,4; df=2; p=0.006)

Die nicht signifikanten Kurven für ACTH und Cortisol bei den Männern mit dem ADRB2-Arg16Gly Polymorphismus werden in Abb.17 – 19 dargestellt.

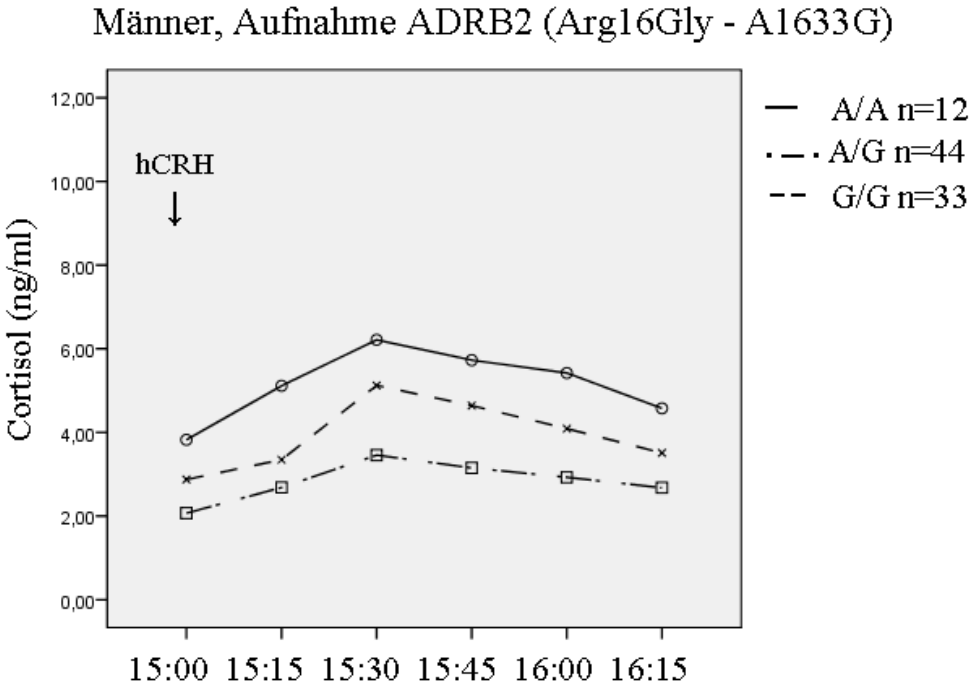

Abb.17: Cortisolwerte des Aufnahme-DEX/CRH-Testes bei männlichen depressiven Patienten, in Abhängigkeit vom ADRB2 Arg16Gly – A1633G-Polymorphismus

Auch bei den Männern zeigte sich der Trend, dass Träger eines oder beider A-Allelen höhere Cortisolwerte hatten als G/G-Homozygote. Diese Ergebnisse erreichten jedoch nicht statistische Signifikanz

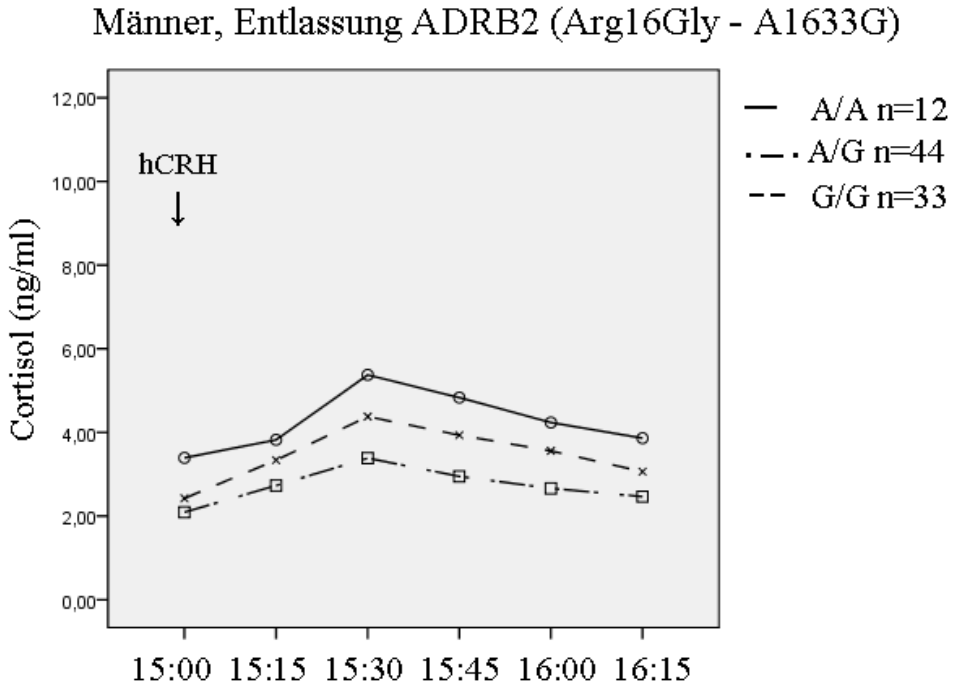

Abb.18: Cortisolwerte des Entlassungs-DEX/CRH-Testes bei männlichen depressiven Patienten, in Abhängigkeit vom ADRB2 Arg16Gly – A1633G-Polymorphismus

Beim Entlassungs-DEX/CRH-Test wiesen wieder G/G-homozygote Männer die niedrigsten Werte im Vergleich zu den A-Allel-Trägern auf. Aber auch hier erreichten die Unterschiede keine Signifikanz

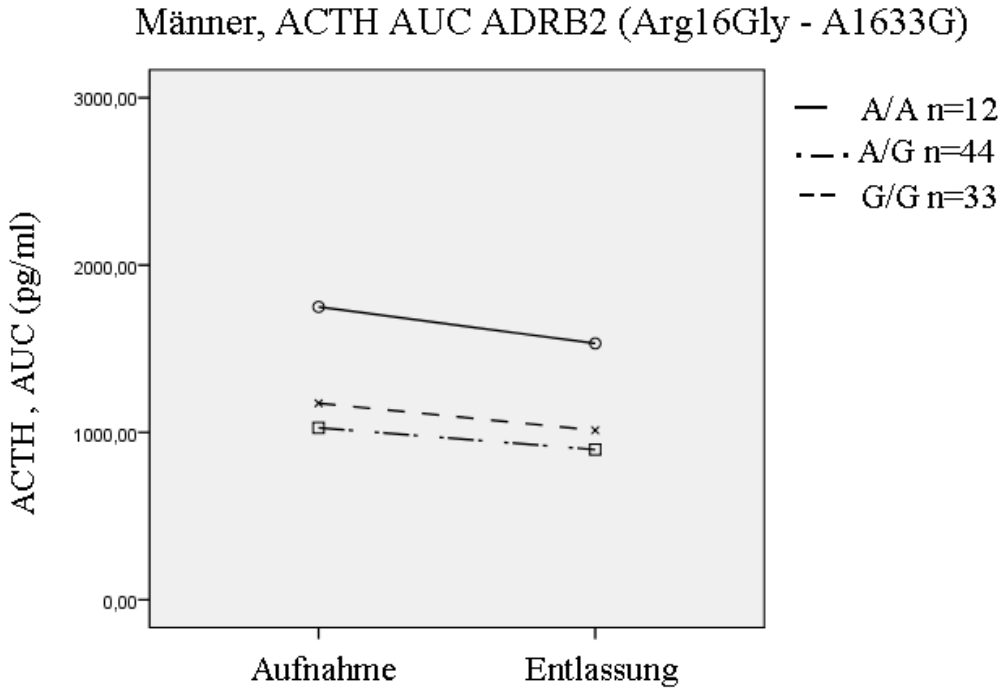

Abb.19: ACTH AUCH-Werte des DEX/CRH-Testes bei männlichen depressiven Patienten, in Abhängigkeit vom ADRB2 Arg16Gly – A1633G-Polymorphismus

Dasselbe wie bei den Cortisol- zeigte sich auch bei den ACTH AUC-Werten. A-Allel tragende Männer lagen mit ihren Werten über denen der Männer mit dem G/G-Genotyp. Signifikanz erreichten die Ergebnisse nicht

Für den ADRB2 Gln27Glu Polymorphismus wurden weder für Frauen noch Männer signifikante Effekte für Cortisol oder ACTH gefunden. Die Diagramme für diesen Polymorphismus werden deshalb nicht dargestellt.

Wie bereits oben genannt, konnte keine Verbindung zwischen den verschiedenen Genotypen und den meisten klinischen Parametern wie zum Beispiel BMI, Blutdruck und Herzfrequenz gefunden werden (Tabelle 2 – Tabelle 7). Nur bei den Männern und dem Wert „HAM-D17 Abnahme in Prozent“ wurde eine inverse Beziehung zu den letzten Cortisol AUC Werten gefunden (r=-272; p=0.017), was ein schlechteres Ansprechen auf die Therapie bei dauerhaft erhöhten Cortisol Werten vermuten lässt. So

konnte bei Männern, die homozygot für das ADRA2A -1291G Allel waren, nur eine prozentuale Abnahme von 41,1% des HAM-D17 Wertes verzeichnet werden. Männer mit dem C/G-Genotyp wiesen eine Abnahme von 70,3%, und Männer mit dem C/C-Genotyp von 64% auf. Auch wenn sich dieser Unterschied mit dem nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test als nicht signifikant herausstellte (x^2=3,7; df=2; p=0.15), so verdeutlicht er doch die Beziehung zwischen erhöhten Cortisolwerten und dem Nichtansprechen auf die Therapie.

Bei den Frauen konnte keine Verbindung zwischen den ADRA2A Genotypen und dem Ansprechen auf die Behandlung gefunden werden (Kruskal-Wallis-Test: x^2=1,0; df=2; p=0.57). Für die beiden untersuchten ADRB2 Polymorphismen konnte ebenfalls keine Beziehung zum Wert „HAM-D17 Abnahme in Prozent“ gefunden werden.

4 Diskussion

Diverse metabolische Parameter, das sympathische Nervensystem sowie die HPA-Achse scheinen bei der Depression auf vielfältige Weise mit in das Geschehen einzugreifen. Vor diesem Hintergrund wurden in dieser Arbeit bei 199 depressiven Patienten drei verschiedene Polymorphismen adrenerger Gene und ihre Wechselwirkungen mit unterschiedlichen klinischen und metabolischen Parametern und der HPA-Achse untersucht.

Viele der metabolischen Parameter waren bei den depressiven Patienten grenzwertig bis leicht pathologisch, verfehlten jedoch die signifikante Grenze. So lag der BMI der Patieten im Mittel bei 25,00±4,0. Ab einem BMI-Wert von 25 gilt man per Definition

als übergewichtig. De Wit et al. fanden in diesem Zusammenhang eine signifikante Beziehung zwischen Depression und BMI (Abb. 20).

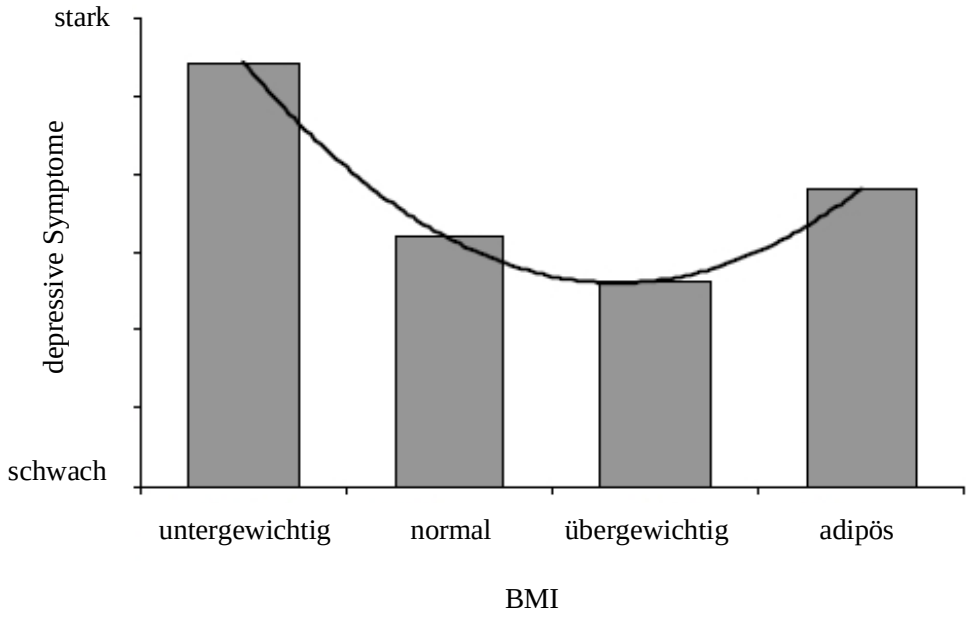

Abb. 20: Depression - BMI
Eine U-förmige Kurve verdeutlicht den Zusammenhang von Depression und BMI (nach de Wit et al., 2009)

Eine andere Studie zeigte, dass Depressive im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit haben fettleibig zu werden (Blaine, 2008).

Auch für HDL und LDL liegen aus anderen Studien signifikante Ergebnisse im Zusammenhang mit Depression vor. Für HDL (Gary et al., 2000; Golden et al., 2004) wurde eine positive und für LDL (Aijanseppa et al., 2002; Ariyo et al., 2000) eine negative Korrelation zur Depression gefunden.

In dieser Arbeit wurden geschlechtsabhängige Unterschiede zwischen den adrenergen Polymorphismen und der HPA-Achsenaktivität gefunden. Männer, die für das ADRA2A – 1291G Allel homozygot waren, zeigten ein geringeres Ansprechen auf die Therapie und eine deutliche Hyperaktivität der HPA- Achse mit erhöhten ACTH- und

Cortisol Werten. Diese erhöhten Werte waren sowohl zu Beginn der Therapie wie auch kurz vor der Entlassung aus der Klinik messbar. Im Gegensatz hierzu konnte bei den weiblichen Patienten kein Zusammenhang zwischen dem ADRA2A Polymorphismus und den basalen oder hCRH stimulierten ACTH und Cortisol Werten gefunden werden. Es zeigte sich bei den Frauen auch kein Einfluss auf den Wert „HAM-D17 Abnahme in Prozent“. Beim ADRB2 Arg16Gly Polymorphismus wurde bei den Frauen, die mindestens ein 16Arg-Allel hatten, eine erhöhte HPA-Achsenaktivität festgestellt. Arg/Arg homozygote Frauen wiesen die höchsten ACTH und Cortisol Werte bei der Aufnahme in die Klinik auf. Auch wenn diese Werte sich während des Klinikaufenthaltes verminderten, blieben sie jedoch bis zur Entlassung insgesamt signifikant erhöht. Abhängig vom Geschlecht und den Genotypen in α- und β-Adrenozeptorgenen scheint es also bei einigen depressiven Patienten eine stetig hyperaktivierte HPA-Achse mit erhöhter ACTH- und Cortisolsekretion zu geben, ungeachtet des aktuellen Status der Depression.

Eine dauerhafte Änderung im Ausgesetztsein gegenüber Cortisol könnte in einer Allostase resultieren, die zu ähnlichen Veränderungen in Erfolgsorganen (Zielgewebe) führt, wie man sie bei chronisch gestressten oder depressiven Individuen findet (Chrousos et al., 2007). Über die Bedeutung von Stress und einer ständig erhöhten Aktivität der HPA-Achse im Rahmen der Depression gibt es zahlreiche gut ergründete Ergebnisse (Holsboer, 2001; Mann, 2006). Im Gegensatz dazu zeigten erste Untersuchungen der letzten Jahre, dass eine hohe Reaktivität der HPA-Achse auf Stress und erhöhte Gewebssensitivität auf Cortisol mit schwerer Arteriosklerose in Verbindung stehen (Alevizaki et al., 2007).

Arteriosklerose ist durch Verhärtung, Verdichtung, Erweiterung oder Verengung und Elastizitätsverlust der Arterien einschließlich der Herzkrankgefäße charakterisiert. Folgende Veränderung können dabei beobachtet werden:

1. Läsionen des Endothels, Aufnahme von Makrophagen und Lipoproteinen in die Gefäßwand, Anlagerung von Fibrinogen, erhöhte Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies
2. Proliferation von Binde- und Muskelgewebe, Synthese von Kollagen und Elastin
3. Anlagerung von Thrombozyten mit erhöhter Aktivität
4. Apoptose- und Nekroseprozesse

Wiederholte psychosoziale Stresssituationen und die darauf folgende Aktivierung der SAM- und HPA-Achse sowie weitere zahlreiche stressaktivierte Hormonsignale bewirken diese Veränderungen. Aber auch physische Stressoren wie mechanischer Stress bei Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Entzündungscytokine und reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies führen diese Veränderungen herbei. Hinzu kommt, dass diese Situationen oft weitere Stressoren zur Folge haben. Depressive Personen rauchen und/oder trinken häufiger, haben weniger körperliche Bewegung, geringere soziale Beziehungen und positive Bestätigungen oder entwickeln Adipositas, was sich ebenfalls negativ auf das Herz-Kreislauf-System auswirkt (Rensing et al., 2006). Zusätzlich müssen noch Prädispositionen genannt werden: die genetische Prädisposition (Houlston, 1993) etwa von charakterlichen Eigenschaften, aber auch von Polymorphismen der Gene für das Stresssystem (Snieder et al., 2002) und das Endothel. Ethnische Zugehörigkeit und Geschlecht gehören auch in diese Gruppe der Prädispositionen, wobei Frauen unter Stress weniger Herz-Kreislauf-Erkrankungen entwickeln als Männer (Houlston, 1993). Das Alter spielt bei der Entstehung von

Arteriosklerose ebenfalls eine Rolle, wobei Schäden durch reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies im Alter zunehmen und an Wichtigkeit gewinnen (Harman, 1972).

Die Rolle der erhöhten Cortisolkonzentrationen unter Dauerstress für die Entstehung von Bluthochdruck und Arteriosklerose ist noch nicht geklärt. Die Wirkungen des Cortisols bei Langzeitstress sind auf Grund zahlreicher Rückkopplungsschleifen und anderer Anpassungsprozesse schwer zu analysieren. Cortisol unterstützt einerseits die Wirkung von Adrenalin/Noradrenalin über die Aktivierung von Adrenozeptoren (permissive Wirkung), andererseits wirkt Cortisol entzündungs- und proliferationshemmend. Die Arteriosklerose, die wie oben beschrieben unter Anderem durch Proliferation von Makrophagen und anderen Zellen charakterisiert ist, wird also ebenfalls gehemmt. Dieser Effekt wird anscheinend durch eine Wachstumshemmung der Makrophagen über ihren Cortisolrezeptor verursacht. Das Wachstum wird über oxidiertes LDL und dessen positive Wirkung auf den Faktor (GM-CSF) angeregt. Dieser Faktor stimuliert die Produktion von Granulocyten/Makrophagen (Sakei et al., 1999). Bei der Hemmung kann auch die allgemeine negative Wirkung von Cortisol auf den Transkriptionsfaktor Activating Protein 1 (AP-1) eine Rolle spielen. AP-1 ist eine wesentliche Bedeutung im Hinblick auf Zellwachstum, Differenzierung, Tumorentstehung und Entwicklung nachgewiesen worden. GR und AP-1 interagieren dadurch, dass die Transkription der Zielgene von AP-1 durch die GR-Aktivität gehemmt wird.

In Kulturen von Zellen aus menschlichen Gefäßläsionen wurde dieser hemmende Effekt von Cortisol auf die Proliferation von glatten Muskelzellen jedoch nicht mehr gefunden. Offenbar weil in dem geschädigten Endothel der Cortisolrezeptor und das molekulare Chaperon HSP90 nicht mehr exprimiert wurden (Bray et al., 1999). Zusammen mit HSP70 ist HSP90 für die Faltung und Aktivierung vieler Substratproteine

verantwortlich. Zu den wichtigsten Vertretern von HSP70 und HSP90 abhängigen Proteinen zählen Steroidhormon-Rezeptoren, Transkriptionsfaktoren, Kinasen und das Tumorsuppressor Protein p53. Indem beide durch ein drittes Protein (Hop) verbunden sind, bilden HSP70 und HSP90 einen Multichaperonkomplex,. Das Zusammenspiel und die Interaktion dieser zwei Chaperonmaschinen sind von hoher Wichtigkeit für das Überleben von Zellen und Organismen (Wegele et al., 2004).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass in dysfunktionalen Endothelzellen andere Bedingungen herrschen als in intakten. Bei Dauerstress kann Cortisol somit seinen hemmenden Einfuss auf die stressinduzierte Entzündungsreaktion und Proliferation in den Gefäßwänden bereits vorgeschädigter Endothelzellen verlieren.

Weiterhin konnte kürzlich gezeigt werden, dass Männer mit einem Kindheitstrauma und einer aktuellen *major depression* im Vergleich zu Männern ohne Kindheitstrauma eine erhöhte ACTH- und Cortisolantwort im DEX/CRH-Test zeigten (Heim et al., 2007). Eine Studie aus dem Jahre 2002 betrachtete Cortisol und Nüchternglukose als die Schlüsseldeterminanten für das Metabolische Syndrom und stellte eine Verbindung zwischen dem ADRA2A – C1291G Polymorphismus und erhöhten Cortisolwerten im Speichel nach Dexamethasongabe und erhöhten Glukosewerten bei G-Allel tragenden Männern her (Rosmond et al., 2002). Obwohl die funktionellen Konsequenzen dieses Polymorphismus derzeit noch unbekannt sind, besteht die Vermutung, dass die veränderte Genexpression zu einer Änderung der Funktion oder Dichte des ADRA2As führen. Hierdurch besteht die Möglichkeit, dass es letztendlich zu einer Instabilität des sympathischen Systems und der HPA-Achse kommt. Wie in Tabelle 3 gezeigt, wurde in dieser Arbeit keine Beziehung zwischen Nüchternglukose und den ADRA2A-Genotypen gefunden. Die geänderte Cortisolantwort blieb auch streng geschlechtsabhängig auf den G/G-Genotyp beschränkt. Trotz dieser Diskrepanzen, die

vielleicht durch unterschiedliche Methoden erklärt werden können (z.B. Verwendung des kombinierten DEX/CRH-Testes), geht diese Arbeit prinzipiell konform mit den früheren Untersuchungen und trägt zur Rolle der Gene bei der Regulierung der HPA-Achse bei.

Polymorphismen des ADRA2A und ADRB2 sind bei Fettleibigkeit auf Grund ihrer Rolle im Energieverbrauch und Lipolyse möglicherweise von Bedeutung (Lima et al., 2007). Die gefundenen höheren Cholesterinwerte bei den ADRA2A-1291GG Genotypen in dieser Arbeit waren nicht signifikant. Beim ADRB2 Arg16Gly Polymorphismus wurde innerhalb der Patientengruppe ebenfalls keine signifikante direkte Verbindung mit dessen Varianten und dem BMI oder Serumlipiden gefunden. Ein Grund hierfür könnte darin liegen, dass in dieser Arbeit nur 14,7% der Frauen und 15,4% der Männer einen BMI von über 30 hatten. Denn in den meisten Studien wurden diese Polymorphismen nur bei fettleibigen Personen mit erhöhtem Gewicht und Dyslipidämie in Verbindung gebracht (Petrone et al., 2006; Park et al., 2005). Andererseits wiesen 50,5% der Frauen und 45,8% der Männer einen BMI von über 25 auf und werden somit als übergewichtig eingestuft. Aber auch in dieser Patientengruppe war keines der ADRB2 Allele deutlich überrepräsentiert, wie es ebenfalls in einer anderen Studie gezeigt wurde (Masuo et al., 2006). Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen jedoch mit anderen Studien überein, die auch keine Verbindungen zwischen BMI, Serumlipiden, Serumglukose und Blutdruck in einer koreanischen Gruppe (Kim et al., 2002) oder weißen Männern (Galletti et al., 2004) gefunden haben.

Obwohl das Geschlecht immer öfter als Schlüsselfaktor für verschiedene Störungen erkannt wird, sind systematische Studien darüber rar. In kürzlich erschienenen Veröffentlichungen über die hormonellen Antwortmuster der HPA-Achse wurde auf geschlechtliche Unterschiede in der Reaktion auf Stress hingewiesen. So wurden bei

Männern auf psychologische Stressfaktoren eine deutlichere HPA-Achsenantwort und eine größere hormonelle Reaktivität bei Frauen für pharmakologische Stimulation gefunden (Uhart et al., 2006). Bezüglich der ACTH-Pulsatilität nach Metyrapon Blockade wurde ebenfalls von Geschlechtsunterschieden berichtet (Young et al., 2007). Weiterhin wurde gezeigt, dass sehr ängstliche Frauen im Vergleich zu sehr ängstlichen Männern einen kleineren Cortisolausstoß haben, was die Vermutung nahe legt, dass Frauen mit dieser Eigenschaft nicht die Fähigkeit besitzen, auf akuten psychologischen Stress mit einer ausreichenden HPA-Achsenantwort zu reagieren (Takai et al., 2007).

Die Beobachtungen dieser Arbeit, dass die ADRA2A und ADRB2 Genotypen unterschiedliche Effekte in der Funktion der HPA-Achse bei Männern und Frauen haben, kann im Zusammenhang mit der aktuellen Datenlage gesehen werden.

Östrogen, ein Hormon, das die Funktion der HPA- und SAM-Achse beeinflusst, ist eine mögliche Erklärung für die Gen-Geschlechtswechselwirkungen. Zwischen Pubertät und Menopause zeigen Frauen gewöhnlich eine weniger aktive HPA-Achse und geringere autonome Antworten als Männer gleichen Alters. Die Antwort ist jedoch in der lutealen Phase höher. Hier erreichen die *post-stress* Levels an freiem Cortisol die der Männer. Nach der Menopause gibt es ein erhöhtes sympathoadrenerges Ansprechverhalten. Folglich reduziert Östrogen-Ersatztherapie die Aktivität der HPA-Achse und des sympathischen Nervensystems (Komesaroff et al., 1999).

In dieser Arbeit wurde nicht zwischen prä- und postmenopausalen Frauen oder den verschiedenen Stadien des Menstruationszyklus unterschieden. Das Alter der Frauen reichte von 19 bis 77 Jahren, 51% waren über 50 und 49% unter 50 Jahren alt. Obwohl in beiden DEX/CRH-Tests die ACTH- und Cortisolwerte bei den Frauen über 50 Jahren leicht erhöht waren, erreichten die Unterschiede nicht die Signifikanzgrenze (1.Test: ACTH $F=0,5$, $p=0.47$; Cortisol $F=1,44$, $p=0.23$; 2.Test: ACTH $F=0,07$, $p=0.79$; Cortisol

F=0,02, p=0.89). Durch verschiedene Konzentrationen von Östrogen wird der beobachtete Gen-Geschlechtseffekt des ADRB2 Arg16Gly Polymorphismus also eher nicht erklärt.

Weitere Beschränkungen innerhalb dieser Arbeit müssen genannt werden. So ist die Zahl der Männer homozygot für das ADRA2A – 1291G-Allel ziemlich gering (7,7%) und die Aussagekraft dadurch nicht sehr hoch. Diese geringe Zahl wird jedoch von den enormen Unterschieden in den ACTH und Cortisolwerten der G/G homozygoten Männer (Spitzenwerte ACTH 51,3 pg; Cortisol 10,4 ng/ml) im Vergleich zu den G/C- und C/C-Genotypen (Spitzenwerte ACTH 18,8 pg/ml; Cortisol 4,2 ng/ml) aufgewogen. Weiterhin - und vielleicht wichtiger - ist die Tatsache, dass die HPA-Achsen-Hyperaktivität während der Behandlungszeit nicht herunter reguliert wurde. Das könnte auf eine konstante erhöhte Ausschüttung von ACTH und Cortisol hindeuten, mit allen Konsequenzen für das Gefäß- und Immunsystem und den Metabolismus. Eine weitere Einschränkung dieser Arbeit ist, dass einige physiologische Parameter wie Serumlipide und Blutdruck nicht konsequent bei allen Patienten festgehalten wurden und sich dadurch keine Verbindung zwischen den Polymorphismen und diesen Parametern herstellen ließ; hinzu kommt, dass viele Patienten bereits vorbehandelt waren. Zwar gab es eine *washout* Periode von fünf Tagen, aber trotzdem könnten einige Werte wie Serumlipide und das Gewicht verändert gewesen sein.

Zusammenfassend lässt sich vorläufig sagen, dass die gefundenen Resultate das Potential von genetischen Auswirkungen auf das Stressantwort-System unter pathologischen Bedingungen wie der Depression zeigen. Der ADRA2A – 1291GG - Genotyp bei Männern war mit einer hyperaktiven HPA-Achse assoziiert und das ADRB2 Arg-Allel bei Frauen. Dass bei den Trägern der genannten Allele die ACTH- und Cortisolwerte nach der Behandlung erhöht geblieben sind, deutet darauf hin, dass

möglicherweise abhängig vom Geschlecht und Polymorphismen eine kontinuierliche Hyperaktivität der HPA-Achse besteht. Besonders für Frauen mit dem ADRB2 Arg-Allel könnten in diesem Zusammenhang Ergebnisse aus der Forschung von Bedeutung sein. So treten beim Krankheitsbild der Schizophrenie, aber auch bei der Depression prä- und postnataler Stress häufiger in der Anamnese der Patienten auf, als bei gesunden Kontrollpersonen (van Os et al., 1997; Gale et al., 2004). Beide Krankheitsbilder scheinen offensichtlich einen entwicklungsneurobiologischen Hintergrund zu haben. Zwischen mütterlichem Stress während der Schwangerschaft sowie stressbedingten Entwicklungsstörungen wie Depressionen oder Schizophrenie besteht also möglicherweise ein ursächlicher Zusammenhang (Weinberger, 1995; Carpenter et al., 2004; Husum et al., 2002). Über die Plazenta gelangen Stresshormone der Mutter in den Fötus und können dort die Hirnentwicklung beeinträchtigen.

Was für den Organismus Mensch als Ganzes gilt, gilt oft auch für dessen Bausteine. Nicht nur der Mensch selbst erlebt Stress, sondern auch dessen Zellen, aus denen er aufgebaut ist. Zellulärer Stress ist alles, was die Zelle über ein zellspezifisches Maß hinaus belastet oder schädigt. Diese Belastungen/Schädigungen können sowohl exo- als auch endogener Natur sein. Stressoren, die im Zellinneren entstehen sind vor allem die bei der Zellatmung und durch Enzyme (Oxidasen) entstehenden reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), und reaktive Stickstoffspezies (RNS) wie das als Signalmolekül fungierende Stickstoffmonoxid (NO), und Derivate davon. Von außerhalb auf die Zelle einwirkenden Stressoren sind Sauerstoff- und Nährstoffmangel, mechanische Belastungen, Hitze, Kälte, hyper- hypoosmotische Konzentrationen von Substanzen oder Ionen, chemische Agentien, mutagene Substanzen oder Strahlung zu nennen. Auch biologische Faktoren wie Viren, Bakterien und Parastiten wirken als Stressoren, aber auch körpereigene Stresshormone und Entzündungsfaktoren. Die

aufgelisteten Stressoren sind exemplarischer Natur, eine volle Auflistung und Abarbeitung sämtlicher Stressoren würden den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

Äußere und innere Stressoren aktivieren direkt oder durch die von ihnen verursachten Schäden in der Zelle oft dieselben Signalkaskaden und Transkriptionsfaktoren. Durch diese werden in der Zelle Gene angeschaltet, deren Proteine entweder positiv, stabilisierend oder negativ auf die Proliferation wirken, oder solche, die die Apoptose fördern. ROS/RNS können zahlreiche Funktionen und Strukturen einschließlich der DNA schädigen. Sie werden allerdings normalerweise von einer Vielzahl an Abwehrmechanismen in Schach gehalten. Hierzu gehören Kompensations-Adaptationsstrategien, die die Stressoren eliminieren, Schäden vermindern, wichtige Prozesse stabilisieren und andere blockieren. Bei nicht mehr zu reparierenden Schäden oder einer Anhäufung der Schäden zum Beispiel im Alter, wird oft die „ultima ratio“ der programmierte Zelltod eingeleitet. In diesem Kontext könnte das für die Männer mit dem ADRA2A G/G-Polymorphismus und Frauen mit einem oder beiden Arg-Allelen des ADRB2 ein erhöhtes Risiko bedeuten, an Krankheiten im Zusammenhang mit stressinduzierten chronischen Entzündungsprozessen und erhöhter ROS- RNS-Produktion zu erkranken. Neurodegenerative Erkrankungen wie die Alzheimer-Krankheit, das Parkinson-Syndrom und andere sind durch Dysfunktionen und Apoptose von Neuronen in bestimmten Hirn- oder Spinalregionen charakterisiert. Oxidativer Stress ist in fast allen Fällen wesentlich beteiligt. Einige dieser neurodegenerativen Prozesse sind Entzündungsprozessen ähnlich, bei denen ebenfalls vermehrt Radikale und dysfunktionale Zellen entstehen. Durch Apoptose werden diese Zellen zum Teil eliminiert. Entzündungen sind vor allem durch Migration von Makrophagen, polymorphkernigen Zellen und T-Zellen gekennzeichnet. Die anschließend von diesen Zellen produzierten Cytokine regulieren und koordinieren das Entzündungsgeschehen.

Chronisch wird der Prozess anscheinend durch eine sich selbst verstärkende Interaktion von Makrophagen und T-Zellen, die auch ohne äußere Stimuli lokale Entzündungen hervorruft. Die Makrophagen schädigen das benachbarte Gewebe durch Abgabe von ROS und proteolytischen Enzymen. Bei zahlreichen Erkrankungen spielen solche dysregulierten Makrophagen eine wichtige Rolle, wie etwa bei Neurodermitis, rheumatischer Arthritis, Multipler Sklerose und Arteriosklerose. Das Hinzukommen von psychosozialem Stress hat zur Folge, dass von Neuronen freigesetzte proinflammatorische Neuropeptide wie CRH und Neurotensin die Entzündungsreaktionen fördern und aufrecht erhalten.

Die Patienten, deren HPA-Achsenaktivität auch nach der Therapie erhöht blieb (ADRA2A G/G homozygote Männer und Arg-Allel tragende Frauen des ADRB2), haben einer Studie aus dem Jahre 2001 zu Folge ein 4- bis 6-fach höheres Risiko einen Rückfall zu erleiden, als Patienten deren HPA-Achsenaktivität sich normalisierte (Zobel et al., 2001). Bei der Therapie der Depression wird häufig auf Medikamente zurückgegriffen. Auf neurobiologischer Ebene haben sie eines gemeinsam: wenn sie erfolgreich wirken, äußert sich dieser Effekt in einer Normalisierung der ursprünglichen erhöhten HPA-Achsenaktivität. Doch Medikamente wirken nicht bei allen Menschen gleich. Dies liegt daran, dass sowohl das Individuum als auch die zu behandelnde Krankheit ein polymorphes Erscheinungsbild haben. Wie auch in dieser Dissertation gezeigt, gibt es kleine individuelle Abweichungen im genetischen Code. Liegt ein SNP in einem kodierenden Abschnitt des Gens, können Änderungen der Aminosäurensequenz des produzierten Proteins entstehen. Die Zusammensetzung einer Proteinstruktur, aber auch ihre Menge, hat großen Einfluss auf die Art und Weise, wie ein Medikament wirkt. Da diese Zielstrukturen individuell variieren, gibt es unter den Patienten ein verschiedenes Ansprechen auf das jeweilige Medikament (zum Beispiel

responder – non-responder). Was für die erwünschten Wirkungen des Medikaments gilt, gilt auch für die unerwünschten, die Nebenwirkungen. Hätte man im Vorfeld die Möglichkeit, an Hand der individuellen genetischen Profile und anderer Laborwerte zu bestimmen, bei welchen Konstellationen starke Nebenwirkungen auftreten, könnte man diese Patienten von vornherein anders therapieren. Von Holsboer wurde in diesem Zusammenhang der Begriff „personalisierte Medizin“ in der Psychiatrie geprägt.

Die Wechselwirkungen zwischen Depression und Herz-Kreislauferkrankungen sind schon lange bekannt und finden in der deutschen Sprache in vielfältiger Weise, wie zum Beispiel in den Begriffen „schweren Herzens“ oder „Herzschmerz“ ihren Ausdruck, oder - wie Heinreich Heine sagt – „… Dem bricht das Herz entzwei.“

ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropin
APA	American Psychiatric Association
AUC	Area under the curve, Flächenintegral
AVP	Vasopressin
BMI	Body mass index
(h)CRH	(humanes)Corticotropin-Releasinghormon
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GR	glucocorticoid receptor
HPA	Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde)
HDL	High density lipoprotein
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IDF	International Diabetes Federation
KHK	Koronare Herzkrankheit
min	Minute
ml	Milliliter
mmol/l	Millimol pro Liter
MR	mineralocorticoid receptor
n	Anzahl
NCEP	National Cholesterol Education Program
p	Wahrscheinlichkeit

POMC	Proopiomelanocortin
SAM	Sympathetic-Adrenal-Medullary (Sympathisch-Adrenerg-Medullär)
SD	Standardfehler
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SNP	Single-Nucleotid-Polymorphism
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
t	Zeit
Tab.	Tabelle
WHO	World Health Organisation
µ**g**	Mikrogramm
µ**g/dl**	Mikrogramm pro Deziliter

5 Literaturverzeichnis

5.1 A

Ackerknecht E H. A short history of psychiatry. New York and London: Hafner Publishing Co., 1959

Ahlquist RP. 1948. A study of the adrenotropic receptors. Amer J Physiol 153:586-600

Aijanseppa S, Kivinen P, Helkala EL, Kivela SL, Tuomilehto J, Nissinen A. 2002. Serum cholesterol and depressive symptoms in elderly Finnish men. Int J Geriatr Psychiatry 17:639-634

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF. 2005. Epidemiology Task Force Consensus. Group. The metabolic syndrome-. a new worldwide definition. Lancet. 366:1059-1062

al-Damluji S. 1993. Adrenergic control of the secretion of anterior pituitary hormones. Baillieres Clin Endocrinol Metab 7:355-392

Alevizaki M, Cimponeriu A, Lekakis J, Papamichael C, Chrousos GP. 2007. High anticipatory stress plasma cortisol levels and sensitivity to glucocorticoids predict severity of coronary artery disease in subjects undergoing coronary angiography. Metabolism 56:222-226

Altman JD, Trendelenburg AU, MacMillan L, Bernstein D, Limbird L, Starke K, Kobilka BK, Hein L. 1999. Abnormal regulation of the sympathetic nervous system in alpha2A-adrenergic receptor knockout mice. Mol Pharmacol 56:154-61

Arató M, Bánki CM, Nemeroff CB, Bissett G. 1986. Hypothalamic-pituitary-adrenal. axis and suicide. Ann N YAcad Sci 487:263-270

Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A, Furberg CD. 2000. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in eldery Americans. Cardiovascular health study collaborative research group. Circulation 102:1773-1779

Arner P, Wahrenberg H, Lönnqvist F, Angelin B. 1993. Adipocyte beta-adrenoceptor sensitivity influences plasma lipid levels. Arterioscler Thromb 13:967-972

Arnsten AF. 1998. The biology of being frazzled. Science 280:1711-1712

Avogaro P, Crepaldi G. Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes. Diabetologia 1965;1:137

5.2 B

Bánki CM, Bissette G, Arató M, O'Connor L, Nemeroff CB. 1987. CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia. Am J Psychiatry 144:873-877

Barbe P, Millet L, Galitzky J, Lafontan M, Berlan M. 1996. In situ assessment of the role of the beta 1-, beta 2- and beta 3-adrenoceptors in the control of lipolysis and nutritive blood flow in human subcutaneous adipose tissue. Br J Pharmacol 117:907-913

Barbe P, Stich V, Galitzky J, Kunesova M, Hainer V, Lafontan M, Berlan M. 1997. In vivo increase in beta-adrenergic lipolytic response in subcutaneous adipose tissue of obese subjects submitted to a hypocaloric diet. J Clin Endocrinol Metab 82:63-69

Björntorp P. 1996. The regulation of adipose tissue distribution in humans. Int J Obesity 20:291-302

Björntorp P, Holm G, Rosmond R. 1999. Hypothalamic arousal, insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 16:355-357

Blaine B. 2008. Does Depression Cause Obesity?: A Meta-analysis of Longitudinal Studies of Depression and Weight Control. J Health Psychol 13:1190-1197

Bleuler M. 1948 Untersuchungen aus dem Grenzgebiet zwischen Psychopathologie und Endokrinologie. Arch Psychiat Nervenkr 180: 271-528

Bloom BS. 2004. Prevalence and economic effects of depression. Manag Care 13:9-16

Bray PJ, Du B, Mejia VM, Hao SC, Deutsch E, Fu C, Wilson RC, Hanauske-Abel H, McCaffrey TA. 1999. Glucocorticoid resistance caused by reduced expression of the glucocorticoid receptor in cells from human vascular lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol 19:1180-1189

Bray MS, Krushkal J, Li L, Ferrell R, Kardia S, Sing CF, Turner ST, Boerwinkle E. 2000. Positional genomic analysis identifies the beta(2)-adrenergic receptor gene as a susceptibility locus for human hypertension. Circulation 101:2877-2882

Brodde OE, Michel MC. 1999. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. Pharmacol Rev 51:651-690

5.3 C

Callado LF, Meana JJ, Grijalba B, Pazos A, Sastre M, García-Sevilla JA. 1998. Selective increase of alpha2A-adrenoceptor agonist binding sites in brains of depressed suicide victims. J Neurochem 70:1114-1123

Carpenter LL, Tyrka AR, McDougle CJ, Malison RT, Owens MJ, Nemeroff CB, Price LH. 2004. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor and perceived early-life

stress in depressed patients and healthy control subjects. Neuropsychopharmacology 29:777-784

Charney DS, Manji HK. 2004. Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. Sci STKE 16:225 re5

Chrousos GP, Kino T. 2007. Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and/or somatic disorders. Stress 10:213-219

Collins S, Surwit RS. 2001. The beta-adrenergic receptors and the control of adipose tissue metabolism and thermogenesis. Recent Prog Horm Res 56:309-28

5.4 D

Dallongeville J, Helbecque N, Cottel D, Amouyel P, Meirhaeghe A. 2003. The Gly16-->Arg16 and Gln27-->Glu27 polymorphisms of beta2-adrenergic receptor are associated with metabolic syndrome in men. J Clin Endocrinol Metab 88:4862-4866

de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. 2005. Stress and the brain: From adaption to disease. Neurosciene 6:463-475

de Kloet ER. 2004. Hormones and the stressed brain. Ann N Y Acad Sci 1018:1-15

DeRijk RH, Schaaf M, de Kloet ER. 2002. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. J Steroid Biochem Mol Biol 81:103-122

Deutschle M, Schweiger U, Weber B, Gotthardt U, Körner A, Schmider J, Standhardt H, Lammers CH, Heuser I. 1997. Diurnal activity and pulsatility of the hpa system in male depressed patients and healthy controls. J Clin Endocrinol Metab 82:234-238

de Wit ML, van Straten A, van Herten, Penninx WJH B, Cuijpers P. 2009. Depression and body mass index, a u-shaped association. BMC Public Health 13:9-14

Docherty JR. 1998. Subtypes of functional α1-and α2-adrenoceptors. Eur J Pharmacol 361:1-15

Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. 1981. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. J Clin Endocrinol Metab 53:58-68

5.5 E

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). 2001. Expert Panel on Detection, Evaluation, and

Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486–2497

5.6 F

Flügge G, van Kampen M, Meyer H, Fuchs E. 2003. Alpha2A and alpha2C-adrenoceptor regulation in the brain: alpha2A changes persist after chronic stress. Eur J Neurosci 17:917-928.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. 2002. Prevalence of the metabolic syndrome among US adultes: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 287:356-359

France RD, Urban B, Krishnan RR, Bissett G, Bánki CM. 1998. CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in chronic. pain patients with and without major depression. Biol Psych 23:86-88

Furutani Y, Morimoto Y, Shibahara S, Noda M, Takahashi H, Hiros T, Asai M, Inayama S,Hayashida H, Miyata T, Numa S. 1983. Cloning and sequence analysis of cDNA for ovine corticotropin-releasing factor precursor. Nature 301:537-540

5.7 G

Gale CR, Martyn CN. 2004. Birth weight and later risk of depression in a national birth cohort. Br J Psychiatry 184:28-33

Galletti F, Iacone R, Ragone E, Russo O, Della Valle E, Siani A, Barba G, Farinaro E, Strazzullo V, Strazzullo P. 2004. Lack of association between polymorphism in the beta2-adrenergic receptor gene, hypertension, and obesity in the Olivetti heart study. Am J Hypertens 17:718-720

Gary TL, Crum RM, Cooper-Patrick L, Ford DE, Brancati FL. 2000. Depressive symptoms and metabolic control in African.Americans with type 2 diabetes. Diabetes Care 23:23-29

Gavras H, Handy DE, Gavras I. 1995. alpha-Adrenergic receptors in hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension, pathophysiology, diagnosis and management. New York: Raven Press, 1995: 853-861

Gelder M, Gath D, Mayou R, Cowen P, Oxford textbook of psychiatry, 3rd rev ed. New York: Oxford University Press Inc, 1998

Golden SH, Williams JE, Ford DE, Yeh HC, Paton Sanford C, Nieto FJ, Brancati FL. 2004. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes Care 27:429-435

Green SA, Turki J, Innis M, Liggett SB. 1994. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. Biochemistry 33:9414-9419

Guillemin R, Rosenberg B. 1955. Humoral hypothalamic control of anterior pituitary: a study with combined tissue cultures. Endocrinology 57:599-607

5.8 H

Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. 1992. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). Diabetes 41:715–722

Hagström-Toft E, Enoksson S, Moberg E, Bolinder J, Arner P. 1998. beta-Adrenergic regulation of lipolysis and blood flow in human skeletal muscle in vivo. Am J Physiol 275:E909-E916

Hamann A, Brieske C, Tafel J, Buttron P, Schwarzloh B, Münzberg H, Hinney A, Mayer H, Siegfried W, Hebebrand J, Greten H, Algenstaedt P, Ziegler R. 2001. Identification of a deletion variant in the gene encoding the human alpha(2A)-adrenergic receptor. Eur J Endocrinol 144:291-295

Harman D. 1972. The biological clock: the mitochondria? J Am Geriatr Soc 20:145-147

Harris GW. 1948. Neural control of the pituitary gland. Physiol Rev 28:139-179

Heim C, Mletzko T, Purselle D, Musselman DL, Nemeroff CB. 2007. The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. Biol Psychiatry 63:398-405

Heinonen P, Koulu M, Pesonen U, Karvonen MK, Rissanen A, Laakso M, Valve R, Uusitupa M, Scheinin M. 1999. Identification of a three-amino acid deletion in the alpha2B-adrenergic receptor that is associated with reduced basal metabolic rate in obese subjects. J Clin Endocrinol Metab 84:2429-2433

Hellström L, Wahrenberg H, Reynisdottir S, Arner P. 1997. Catecholamine-induced adipocyte lipolysis in human hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 82:159-66

Henry JP. 1992. Biological basis of the stress response. Integrative Physiol Behav Science 27:66-83

Rudolf G. 2000. Psychotherapeutische Medizin und Psychosomatik. Thieme Verlag, Stuttgart

Heuser I, Schweiger U, Gotthardt U, Schmider J, Lammers CH, Dettling M, Yassouridis A, Holsboer F. 1996. Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. Am J Psychiatry 153:93-99

Hieble JP. 2000. Adrenoceptor subclassification: an approach to improved cardiovascular therapeutics. Pharm Acta Helv 74:163-171

Hindorff LA, Heckbert SR, Psaty BM, Lumley T, Siscovick DS, Herrington DM, Edwards KL, Tracy RP. 2005. beta(2)-Adrenergic receptor polymorphisms and determinants of cardiovascular risk: the Cardiovascular Health Study. Am J Hypertens 18:392-397

Hoffstedt J, Arner P, Hellers G, Lönnqvist F. 1997. Variation in adrenergic regulation of lipolysis between omental and subcutaneous adipocytes from obese and non-obese men. J Lipid Res 38:795-804

Holsboer F. Von Bardeleben U, Gerken A, Stalla GK, Müller OA. 1984. Blunted corticotropin and normal cortisol response to human corticotropin-releasing factor in depression. N Engl J Med 311:1127

Holsboer F. 2000. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. Neuropsychopharmacolgy 23: 477-501

Holsboer F. 2001. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. J Affect Disord 62:77-91

Houlston RS. 1993. Cardiovascular risk factors: Heredity and gender. In:Weetman DF, Wood D (Hrsg) Risk Factors for Cardiovascular Disease in Non-Smokers. Karger, Basel, 43-49

Husum H, Mathé AA. 2002. Early life stress changes concentrations of neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone in adult rat brain. Lithium treatment modifies these changes. Neuropsychopharmacology 27:756-764

5.9 J

Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. 2004. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. Rev Bras Psiquiatr 26:189-201

5.10 K

Kahn BB. 2000. Obesity and insulin resistance. J Clin Invest 106:473-481

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. 2005. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. Diabetes Care 28:2289-2304

Kaplan NM. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch Intern Med 1989;149:1514–1520

Keidel WD. 1989. Biokybernetik des Menschen. Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt

Keller-Wood ME, Dallmann MF. 1984. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. Endocr Rev 5:1-24

Kim SH, Kim DJ, Seo IA, Min YK, Lee MS, Kim KW, Lee MK. 2002. Significance of beta2-adrenergic receptor gene polymorphism in obesity and type 2 diabetes mellitus in Korean subjects. Metabolism 51:833-837

Komesaroff PA, Esler MD, Sudhir K. 1999. Estrogen supplementation attenuates glucocorticoid and catecholamine responses to mental stress in perimenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 84:606-610

Kraepelin E., Psychiatrie: ein kurzes Lehrbuch für Studirende und Ärzte. Vierte vollständig umarbeitete Auflage. Leipzig: Abel Verlag, 1993

Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämiesyndrom. Zentralblatt für Innere Medizin 1923;44:105-127

5.11 L

Lakhlani PP, MacMillan LB, Guo TZ, McCool BA, Lovinger DM, Maze M, Limbird LE.1997. Substitution of a mutant alpha2a-adrenergic receptor via "hit and run" gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 94:9950-9955

Large V, Hellström L, Reynisdottir S, Lönnqvist F, Eriksson P, Lannfelt L, Arner P. 1997. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. J Clin Invest 100:3005-3013

Lima JJ, Feng H, Duckworth L, Wang J, Sylvester JE, Kissoon N, Garg H. 2007. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. Metabolism 56:757-765

Link RE, Desai K, Hein L, Stevens ME, Chruscinski A, Bernstein D, Barsh GS, Kobilka BK. 1996. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha2-adrenergic receptor subtypes b and c. Science 273:803-805

Lottenberg SA, Giannella-Neto D, Derendorf H, Rocha M, Bosco A, Carvalho SV, Moretti AE, Lerário AC, Wajchenberg BL. 1998. Effect of fat distribution on the pharmacokinetics of cortisol in obesity. Int J Clin Pharmacol Ther 36:501-505

Löwe B, Hochlehnert A, Nikendei C. 2006. Metabolisches Syndrom und Depression. Ther Umsch 63:521-527

5.12 M

MacMillan LB, Hein L, Smith MS, Piascik MT, Limbird LE. 1996. Central hypotensive effects of the alpha2a-adrenergic receptor subtype. Science 273:801-803

Magliozzi JR, Gietzen D, Maddock RJ, Haack D, Doran AR, Goodman T, Weiler PG. 1989. Lymphocyte beta-adrenoreceptor density in patients with unipolar depression and normal controls. Biol Psychiatry 26:15-25

Makaritsis KP, Johns C, Gavras I, Gavras H. 2000. Role of alpha(2)-adrenergic receptor subtypes in the acute hypertensive response to hypertonic saline infusion in anephric mice. Hypertension 35:609-613

Mann JJ, Currier D. 2006. Effects of genes and stress on the neurobiology of depression. Int Rev Neurobiol 73:153-189

Masuo K, Katsuya T, Kawaguchi H, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. 2006. Beta2-adrenoceptor polymorphisms relate to obesity through blunted leptin-mediated sympathetic activation. Am J Hypertens 19:1084-1091

Masuo K, Katsuya T, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. 2005. Beta2-adrenoceptor polymorphisms relate to insulin resistance and sympathetic overactivity as early markers of metabolic disease in nonobese, normotensive individuals. Am J Hypertens 18:1009-1014

McEwen BS. 2002. Sex, stress and the hippocampus; allostasis; allostatic load and the aging process. Neurobiol of Aging 21:921-939

McEwen BS. 1998. Protective and damaging effects of stress mediators. N Engl J Med 338:171-179

Mezey E, Reisine TD, Palkovits M, Brownstein MJ, Axelrod J. 1983. Direct stimulation of beta 2-adrenergic receptors in rat anterior pituitary induces the release of adrenocorticotropin in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 80:6728-6731

Modell S, Lauer CJ, Schreiber W, Huber J, Krieg JC, Holsboer F. 1998. Hormonal response pattern in the combined DEX-CRH test is stable over time in subjects at high familial risk for affective disorders. Neuropsychopharmacology 18:253-262

Montage C. 2000. The perils of portliness: cause and consequences of visceral adiposity. Diabetes 49:883-888

5.13 N

Nemeroff CB, Widerlöv E, Bissette G, Walléus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W. 1984. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. Science 226:1342-1344

5.14 P

Park HS, Kim Y, Lee C. 2005. Single nucleotide variants in the beta2-adrenergic and beta3-adrenergic receptor genes explained 18.3% of adolescent obesity variation. J Hum Genet 50:365-369

Pereira AC, Floriano MS, Mota GF, Cunha RS, Herkenhoff FL, Mill JG, Krieger JE. 2003. Beta2 adrenoceptor functional gene variants, obesity, and blood pressure level interactions in the general population. Hypertension 42:685-692

Petrlová B, Rosolova H, Hess Z, Podlipný J, Simon J. 2004. Depressive disorders and the metabolic syndrome of insulin resistance. Semin Vasc Med 4:161-165

Petrone A, Zavarella S, Iacobellis G, Zampetti S, Vania A, Di Pietro S, Galgani A, Leonetti F, Di Mario U, Buzzetti R. 2006. Association of beta2 adrenergic receptor polymorphisms and related haplotypes with triglyceride and LDL-cholesterol levels. Eur J Hum Genet 14:94-100

Piascik MT, Smith MS, Soltis EE, Perez DM. 1994. Identification of the mRNA for the novel alpha 1D-adrenoceptor and two other alpha 1-adrenoceptors in vascular smooth muscle. Mol Pharmacol 46:30-40

Price DT, Lefkowitz RJ, Caron MG, Berkowitz D, Schwinn DA. 1994. Localization of mRNA for three distinct alpha 1-adrenergic receptor subtypes in human tissues: implications for human alpha-adrenergic physiology. Mol Pharmacol 45:171-175

5.15 R

Räikkönen K, Matthews KA, Kuller LH. 2002. The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? Metabolism 51:1573-1577

Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-1607

Reaven GM. 1993. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. Annu Rev Med 44:121-131

Rebuffé-Scrive M, Brönnegard M, Nilsson A, Eldh J, Gustafsson JA, Björntorp P. 1990. Steroid hormone receptors in human adipose tissue. J Clin Endocrinol Metab 71:1215-1219

Rensing L, Koch M, Rippe B, Rippe V. 2006. Mensch im Stress. Spektrum Akademischer Verlag, München

Reynisdottir S, Ellerfeldt K, Wahrenberg H, Lithell H, Arner P. 1994. Multiple lipolysis defects in the insulin resistance (metabolic) syndrome. J Clin Invest 93:2590-2599

Reynolds RM, Chapman KE, Seckl JR, Walker BR, McKeigue PM, Lithell HO. 2002 Skeletal muscle glucocorticoid receptor density and insulin resistance. JAMA 287:2505-2506

Roher DK. 1998. Physiological consequences of β- adrenergic receptor disruption. J Mol Med 76: 764-772

Rosmond R, Bouchard C, Björntorp P. 2002- Allelic variants in the GABA(A)alpha6 receptor subunit gene (GABRA6) is associated with abdominal obesity and cortisol secretion. Int J Obes Relat Metab Disord 26:938-941

Rosmond R, Bouchard C, Björntorp P. 2002. A C-1291G polymorphism in the alpha2A-adrenergic receptor gene (ADRA2A) promoter is associated with cortisol escape from dexamethasone and elevated glucose levels. J Intern Med 251:252-257

Rubin RT, Phillips JJ, Sadow TF, McCracken JT. 1995. Adrenal gland volume in major depression. Increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. Arch Gen Psychiatry 52:213-218

Ruffolo RR Jr, Hieble JP. 1994 Alpha-adrenoceptors. Pharmacol Ther 61:1-64

5.16 S

Saffran M, Schally AV, Benfey BG. 1955. Stimulation of the release of corticotropin from the adenohypophysis by a neurohypophysial factor. Endocrinology 57:439-444

Sakai M, Biwa T, Matsumura T, Takemura T, Matsuda H, Anami Y, Sasahara T, Kobori S, Shichiri M. 1999. Glucocorticoid inhibits oxidized LDL-induced macrophage growth by suppressing the expression of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 19:1726-33

Sapolsky RM. 2000. Stress hormones: good and bad. Neurobiol Dis 7:540-542

Schmidt RF, Thews G, Lang F. 2000. Physiologie des Menschen. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg

Snieder H, Harshfield GA, Barbeau P, Pollock DM, Pollock JS, Treiber FA. 2002. Dissecting the genetic architecture of the cardiovascular and renal stress response. Biol Psychol 61:73-95

Stich V, de Glisezinski I, Crampes F, Suljkovicova H, Galitzky J, Riviere D, Hejnova J, Lafontan M, Berlan M. 1999. Activation of antilipolytic alpha(2)-adrenergic receptors by epinephrine during exercise in human adipose tissue. Am J Physiol 277:1076-1083

Strain GW, Zumoff B, Strain JJ, Levin J, Fukushima DK. 1980. Cortisol production in obesity. Metabolism 29:980-985

Ströhle A. 2003. Die Neuroendokrinologie von Stress in der Pathophysiologie und Therapie von Depression und Angst. Der Nervenarzt 74:279-292

Sullivan T, Adler S. 1999. Work, stress, and disability. Int J Law Psychiatry 22:417-424

5.17 T

Takai N, Yamaguchi M, Aragaki T, Eto K, Uchihashi K, Nishikawa Y. 2007. Gender-specific differences in salivary biomarker responses to acute psychological stress. Ann N Y Acad Sci 1098:510-515

Tavares A, Handy DE, Bogdanova NN, Rosene DL, Gavras H. 1996. Localization of alpha 2A- and alpha 2B-adrenergic receptor subtypes in brain. Hypertension 27:449-455

5.18 U

Uhart M, Chong RY, Oswald L, Lin PI, Wand GS. 2006. Gender differences in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity. Psychoneuroendocrinology 31:642-652

Urani A, Gass P. 2003. Corticosteroid receptor transgenic mice: models for depression. Ann N Y Acad Sci 1007:379-393

5.19 V

Vague J. La différentiation sexuelle. Facteur determinant des formes de l'obesité. Press Med 1947;30: 339–340,

Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. 1981. Characterization of a 41-residue hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. Science. 213:1394-1397

van Os J, Jones P, Lewis G, Wadsworth M, Murray R. 1997. Developmental precursors of affective illness in a general population birth cohort. Arch Gen Psychiatry 54:625-631

Vargas HM, Gorman AJ. 1995. Vascular alpha-1 adrenergic receptor subtypes in the regulation of arterial pressure. Life Sci 57:2291-2308

Vester F. 1976. Phänomen Stress. Deutscher Taschenbuchverlag, München

5.20 W

Wajchenberg BL. 2000. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev 21:697-738

Walker BR. 2006. Cortisol – cause und cure for metabolic syndrome. Diabetic Medicine. 23:1281-1288

Wegele H, Müller L, Buchner J. 2004. Hsp70 and Hsp90--a relay team for protein folding. Rev Physiol Biochem Pharmacol151:1-44

Weinberger DR. 1995. Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. In: Hirsch SR, Weinberger DR. Schizophrenia. Blackwell Science, Oxford, 293-323

Weiss JM, Simson PG. 1986. Depression in an animal model: focus on the locus ceruleus. Ciba Found Symp 123:191-215

Wong ML, Kling MA, Munson PJ, Listwak S, Licinio J, Prolo P, Karp B, McCutcheon IE, Geracioti TD Jr, DeBellis MD, Rice KC, Goldstein DS, Veldhuis JD, Chrousos GP, Oldfield EH, McCann SM, Gold PW. 2000. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. Proc Natl Acad Sci U S A 97:325-330

World Health Organisiation: Manual of the International Statistical Classification of Disease, Injuries and Causes of Death, 6th Revision. Geneva 1948

World Health Organisation: The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical despriptions and diagnostic guidelines. Geneva 1992

World Health Organisation. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of WHO Consultation. Geneva 1999

World Health Organisation: The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Geneva 2006

5.21 Y

Young EA, Ribeiro SC, Ye W. 2007. Sex differences in ACTH pulsatility following metyrapone blockade in patients with major depression. Psychoneuroendocrinology 32:503-507

5.22 Z

Zhang HT, Huang Y, O'Donnell JM. 2003. Antagonism of the antidepressant-like effects of clenbuterol by central administration of beta-adrenergic antagonists in rats. Psychopharmacology (Berl). 170:102-107

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

6 Danksagung

Ich danke allen, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit behilflich waren, insbesondere:

Frau Prof. Dr. B. Bondy für die freundliche Überlassung dieses Dissertationsthemas und ihre immerwährende Hilfsbereitschaft, sowie für die Durchsicht und Korrektur der Arbeit.

Herrn Dr. P. Zill für seine wertvollen Ratschläge - weit über die statistische Datenanalyse hinaus.

Herrn Dr. C. Schüle und Herrn Dr. C. Born für ihre stetige Ansprechbarkeit in allen Belangen dieser Arbeit.

Offenburg, im März 2009 Mathias Spraul

7 Lebenslauf

Name:	Mathias Alexander Spraul
Geburtsdatum:	04.05.1982
Geburtsort:	Lahr
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig

Berufserfahrung

Seit 06/2008	Vorbereitungsassistent in der Praxis Dr. Reiner Spraul, Offenburg

Ausbildung

10/2001 - 01/2008	Studium der Zahnmedizin, Ludwig- Maximilians-Universität München
	Abschluss: Zahnarzt, Examensnote: gut (1,7)
10/2004	Zahnärztliche Vorprüfung, Gesamtnote: gut (II)
09/2003	Naturwissenschaftliche zahnärztliche Vorprüfung, Gesamtnote: gut (II)
1992 – 07/2001	Abitur, mathematisch-naturwissenschaftliches Schiller-Gymnasium mit Musikzug, Offenburg
	Leistungskurse: Englisch und Geschichte
	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife, Bewertung: 2,3