

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

---

Erhöhtes viszerales Fettgewebe, Hyperkortisolismus  
und erhöhte Insulinresistenz bei jungen weiblichen  
Patientinnen mit depressiver Erkrankung und  
komorbider Borderline Persönlichkeitsstörung

Inauguraldissertation

zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
**- Aus der Medizinischen Fakultät -**

vorgelegt von  
**Maxim Bester**  
aus Portomaggiore (Italien)

Lübeck, 2005

1. Berichtstatter : Prof. Dr. med. Ulrich Schweiger

2. Berichtstatter : Prof. Dr. med. Gerhard Hintze

Tag der mündlichen Prüfung: 28.04.2006

Zum Druck genehmigt. Lübeck den 28.04.2006

Gez. Prof. Dr. med. Wolfgang Jelkmann  
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>1</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1 Einführung	4
1.2 Die Depressive Erkrankung	5
1.2.1 Allgemeines	5
1.2.2 Epidemiologie	7
1.2.3 Hypothesen zur Ätiologie	7
1.2.4 Depression und HPA-System	8
1.2.5 Depression und kardiovaskuläre Erkrankungen	9
1.2.6 Depression und Zytokine	10
1.2.7 Depression und viszerales Fettgewebe	11
1.3. Viszerales Fettgewebe	11
1.3.1 Allgemeines	11
1.3.2 Pathogenese des viszeralen Fettgewebes	12
1.3.3 Viszerales Fettgewebe und Insulinresistenz	12
1.3.4 Viszerales Fettgewebe und Zytokine	13
1.4 Die Borderline Persönlichkeitsstörung	13
1.4.1 Allgemeines	13
1.4.2 Epidemiologie	14
1.4.3 Ätiologie	14
1.4.4 Borderline Persönlichkeitsstörung und HPA-System	15
1.5. Das Metabolische Syndrom	15
1.5.1 Allgemeines	15
1.5.2 Metabolisches Syndrom und Depression	16
1.6 Synopsis	16
1.7 Zielsetzung und Hypothesen	17

<b>2. Material und Methoden</b>	<b>18</b>
2.1 Patientenkollektiv	18
2.2 Kontrollgruppe	18
2.3 Bestimmung des viszeralen Fettgewebes	19
2.4 Endokrinologie	23
2.5 Statistik	24
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>25</b>
3.1 Viszerales Fettgewebe	25
3.2 Insulinresistenz und $\beta$ -Zell Funktion	26
3.3 Kortisol und Zytokine	27
3.4 Weitere Korrelationen	28
<b>4. Diskussion</b>	<b>29</b>
4.1 Patientenpopulation	29
4.2 Insulinresistenz und Zytokine	29
4.2.1 Allgemeines	29
4.2.2 Insulinresistenz und das Metabolische Syndrom	30
4.2.3 Zytokine und das Metabolische Syndrom	31
4.3 Kortisol	33
4.4 Viszerales Fettgewebe	33
4.5 Schlussfolgerung	34
4.6 Eigene Kritik und Ausblick	36
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>38</b>

**Literaturverzeichnis** **40**

**Danksagung** **53**

**Lebenslauf** **54**

# 1. Einleitung

## 1.1 Einführung

Das Metabolische Syndrom mit seinen vielfältigen Folgeerkrankungen erlangt aufgrund steigender Inzidenz, hoher Kosten in der Behandlung und noch nicht zur Genüge verstandener Pathophysiologie ein immer größeres Interesse in der Medizin. Mit in seinem Symptomkomplex eingeschlossenen kardiovaskulären Erkrankungen und dem Diabetes mellitus beinhaltet es vier der zehn am häufigsten zum Tode führenden Ursachen in Deutschland (Abb.1.).

<b>Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen <sup>1</sup> insgesamt und nach Geschlecht 2002</b>			
<b>ICD-10<sup>2</sup> Pos.Nr.</b>	<b>Todesursache</b>	<b>Gestorbene insgesamt</b>	
		<b>Anzahl</b>	<b>Anteil an insgesamt in %</b>
I 25	Chronische ischämische Herzkrankheit	94 166	11,2
I 21	Akuter Myokardinfarkt	64 218	7,6
I 50	Herzinsuffizienz	56 955	6,8
I 64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	39 433	4,7
C 34	Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	39 105	4,6
C 18	Bösartige Neubildung des Dickdarmes	20 363	2,4
C 50	Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]	19 402	2,3
J 44	Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	18 693	2,2
J 18	Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet	18 010	2,1
E 14	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus	16 976	2,0

<sup>1</sup> Ohne Totgeborene und ohne gerichtliche Todeserklärungen

<sup>2</sup> Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten  
und verwandter Gesundheitsprobleme (10. Revision)

**Abb. 1: Todesursachen in Deutschland 2002 (Statistisches Bundesamt, 2004)**

Die Assoziation affektiver Störungen mit Folgeerkrankungen eines Metabolischen Syndroms und den darin beinhalteten metabolischen und endokrinologischen Veränderungen ist eines der derzeit am meisten diskutierten Themen psychosomatischer Forschung. Gut untersucht ist das gehäufte Auftreten von Nicht-Insulin-Abhängigen-Diabetes-Mellitus (NIDDM) und kardiovaskulären Erkrankungen bei depressiven Patienten. Bei diabetologischen und kardiovaskulären Patienten wird auch vermehrt über depressive Episoden berichtet.

In der vorliegenden Studie untersuchen wir den Zusammenhang zwischen metabolischen Erkrankungen und der Depression mit sowie ohne komorbide Borderline Persönlichkeitsstörung (BPS).

## **1.2 Die Depressive Erkrankung**

### **1.2.1 Allgemeines**

1893 gelang es Emil Kräpelin erstmals, die manisch-depressive von der später als Schizophrenie bezeichneten Krankheitsgruppe sicher abzugrenzen. Als wesentliche Unterscheidungsmerkmale beschrieb er den remittierenden und rezidivierenden, aber prognostisch günstigen Verlauf, und das zeitlich versetzte Auftreten von gehobener und gesenkter Stimmungslage. Diese Kriterien stellen bis heute wichtige Grundlagen zur Definition der Krankheit und deren Einteilung in verschiedene klinische Erscheinungsbilder dar.

Später wurde im europäischen Raum eine Differenzierung herausgearbeitet in

- reaktive oder psychogene Depression
- endogene Depression

Die Unterscheidung kann jedoch im Krankheitsverlauf an Schärfe verlieren.

Heute erfolgt die Einschätzung affektiver Störungen nach Schweregrad und einer Mindestdauer des Bestehens der Symptomatik.

Die Hauptsymptome der depressiven Erkrankung sind:

- Affektstörungen: Es handelt sich um Veränderungen im emotionalen Gefüge. Dabei liegt eine gesenkte Gesamtstimmungslage vor: die Patienten sprechen vom `` Gefühl der Gefühllosigkeit'' und sind nicht mehr in der Lage situativ mitzuschwingen. Ihre emotionale Reagibilität oder Resonanzfähigkeit ist erheblich eingeschränkt oder aufgehoben.
- Antriebsstörungen: Eine Hemmung der Entschlusskraft, Kreativität und des Interesses führt zum Eindruck von Willenlosigkeit, Durchhalteschwäche und Handlungsfragmentierung, die im Extremfall in Handlungsunfähigkeit und Reglosigkeit mündet. Auch kann es zu einer ziellosen Unruhe kommen, die als Ausdruck von ängstlicher Ratlosigkeit zu verstehen ist.
- Denkstörungen: Das Denken des Depressiven kann formale und inhaltliche Störungen aufweisen. Typisch ist die formale Denkverlangsamung, der Patient wirkt schwerfällig, asponan und verlangsamt in seinen Gedanken. Ein verlangsamtes Sprechtempo spiegelt die allgemeine Hemmung wider. Bei besonders schwerer Ausprägung kann es zum depressiven Wahn kommen mit den Inhalten Schuld, Armut und Krankheit.
- Somatische und vegetative Störungen: Nahezu immer bestehen Appetitstörungen, die letztlich zum Gewichtsverlust führen. Auch ein deutlicher Libidoverlust mit Veränderung des Sexualverhaltens bis hin zum Sistieren von Menstruation und Potenz kann durch Befragen eruiert werden.
- Suizidalität: Depressive stellen überhaupt die Gruppe mit der höchsten suizidalen Gefährdung da. Dabei treten zumindest gelegentlich suizidale Gedanken bei fast allen Patienten auf.
- Wahrnehmungsstörungen: Häufig treten Wahrnehmungsanomalien in Form von Intensitätsminderungen der Empfindungen auf. Akustische sowie Geruchshalluzinationen können zum Vorschein kommen.
- Ich-Störung: Es können sowohl allgemeine und lokalisierte Körpergefühlsstörungen, als auch ein totaler Verlust des Existenzgefühls beobachtet werden (Felber W, 2002).

### **1.2.2 Epidemiologie**

Bei sämtlichen depressiven Störungen von Krankheitswert unter Einbeziehung auch leichter Formen wie Dysthymien oder Minor Depression ergibt sich in der Erwachsenenbevölkerung eine Punktprävalenz von 15-30%. Major Depression beziehungsweise depressive Episoden zeigen dagegen eine Punktprävalenz von 2-7%.

Frauen erkranken doppelt so häufig wie Männer. Dies mag genetische oder hormonelle Ursachen haben, kann aber zum Teil geschlechtsspezifische Aspekte der Krankheitsbewertung widerspiegeln.

Etwa 70% aller depressiven Episoden bei jungen Frauen treten vor dem Hintergrund von zugrunde liegenden Persönlichkeitsstörungen auf (Corruble et al., 1996; Corruble et al., 2002).

Bei wegen depressiver Episoden ins Krankenhaus eingewiesenen Patientinnen ist die häufigste Persönlichkeitsstörung die BPS mit bis zu 30% Komorbidität (Berger, 1999).

### **1.2.3 Hypothesen zur Ätiologie**

Für die Entstehung einer depressiven Störung ist ein multikausales Bedingungsgefüge anzunehmen, in dem endogene, psychogene und soziale Faktoren eng miteinander verflochten sind. Klar belegt sind die empirisch-genetischen Befunde zum erblichen Faktor (Prakash und Sumant, 2000).

Wissenschaftliche Aktivitäten konzentrieren sich in den letzten Jahren auf die Erkennung biologischer Korrelate depressiver Erkrankungen. Viele Befunde deuten auf eine verminderte Aktivität serotonerger synaptischer Transmission (Hollander et al., 1994; Maes et al., 1999; Prakash und Sumant, 2000), die sich auch im klinischen Alltag in der pharmakologischen antidepressiven Behandlung mit selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmern widerspiegeln.

In Hinsicht auf die noradrenerge Transmission wurden zum Teil widersprüchliche Befunde vorgelegt (Maes, 1994; Wong et al., 2000).

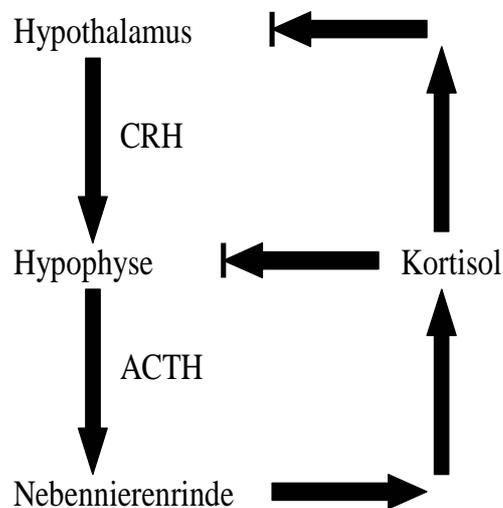
Klinische Beobachtungen und Untersuchungen an affektpsychotischen Patienten sprechen dafür, dass auch Biorhythmusstörungen ein zentrales Geschehen bei der Entwicklung und Unterhaltung der Krankheit darstellen.

Sehr deutlich zeichnen sich auch die Auswirkungen von Stressfaktoren auf die Auslösung und den Verlauf von depressiven Erkrankungen ab. Sie können als akute Ereignisse oder aber als längere Einflüsse bei Depressionen wirksam werden.

#### 1.2.4 Depression und HPA-System

Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System (HPA-System) stellt die Verbindung zentraler Steuerungsmechanismen mit der Ausschüttung von Kortikosteroiden in der Nebennierenrinde dar. Sie wird durch Feed-back-Schleifen reguliert (Abb. 2.).

Bei gestörten Regelkreisen mit vermehrter Ausschüttung von Kortikosteroiden kann je nach Ausprägung des Hyperkortisolismus ein Cushing-Syndrom in seiner gesamten Ausprägung mit stammbetonter Fettsucht, diabetischer Stoffwechsellage, Hypertonie, Hypogonadismus, Osteoporose, hämorrhagischer Diathese und Infektanfälligkeit entstehen. Bei einem mäßigen Hyperkortisolismus können auch einzelne Symptome des Cushing-Syndroms in Erscheinung treten.



**Abb. 2: Regelkreis des HPA-Systems**

Die Ergebnisse zahlreicher Studien deuten auf eine Dysregulation des HPA-Systems im Sinne von gestörten Feed-back-Schleifen bei depressiven Patienten hin.

Nemeroff et al. und Plotsky et al. zeigten erhöhte Cortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) Werte bei depressiven Patienten (Nemeroff et al., 1984; Plotsky und Meaney, 1993), während Deuschle et al. und Heuser et al. erhöhte Nüchternkortisolspiegel in der selben Population nachwiesen (Deuschle et al., 1997; Heuser, 1998).

Die Rolle des HPA-Systems und seiner Regelkreise bei der Depression wird durch die Beobachtung unterstrichen, dass unter antidepressiver Therapie bei depressiven Patienten wieder normalhohe Kortisolspiegel gemessen werden können (Holsboer und Barden, 1996).

Als für den Hyperkortisolismus typische Folge kann bei depressiven Patienten eine Glukoseintoleranz im Sinne einer diabetischen Stoffwechsellage beobachtet werden (Winokur et al., 1988; Weber et al., 2000). Auch das Auftreten vermehrter viszeraler Fettgewebsdepots (Thakore et al., 1997; Weber-Hamann et al., 2002) bei depressiven Patienten als Merkmal der stammbetonten Fettsucht weist darauf hin, dass sich durch den beschriebenen Hyperkortisolismus Symptome des Cushing-Syndroms in diesem Patientenkollektiv manifestieren.

Eine erhöhte Serumkonzentration von Zytokinen bei gleichzeitig erniedrigter Anzahl aktiver zentraler Glukokortikoidrezeptoren am Rattenmodell für Depression (Navarra et al., 1991; Miller et al., 1997) legt des weiteren die Hypothese nahe, dass eine erhöhte Zytokinkonzentration möglicherweise einen Einfluss auf die Anzahl oder Funktion zentraler Glukokortikoidrezeptoren haben kann und so zu einer Störung von Regelkreisen des HPA-Systems führt.

### **1.2.5 Depression und kardiovaskuläre Erkrankungen**

Epidemiologische Studien zeigten, dass die depressive Erkrankung ein Risikofaktor für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen und dem Herzversagen darstellt (Barefoot et al., 1996; Glassman und Shapiro, 1998).

Williams et al. berechneten bei depressiven Frauen ein um 52% erhöhtes Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln (Williams et al., 2002).

Als Ätiologie dieses Zusammenhanges wird eine linksventrikuläre Schädigung über elektrophysiologische Veränderungen im Myokard bei psychischer Belastung diskutiert (Tavazzi et al., 1987; Giannuzzi et al., 1991).

Auch eine Aktivierung des sympatho-adrenergen Systems bei depressiven Erkrankungen und einer daraus folgenden linksventrikulären Dysfunktion scheint hier eine Rolle zu spielen (Roy et al., 1988; Veith et al., 1994).

Weiterhin können eine mangelnde Compliance bei der Medikamenteneinnahme sowie eine bei Depressionen häufig anzutreffende Fehlernährung zu der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen in diesem Zusammenhang beitragen.

### **1.2.6 Depression und Zytokine**

Bei depressiven Patienten fallen vermehrt erhöhte Konzentrationen von Zytokinen im Serum auf, vor allem die der proinflammatorischen Zytokine Interleukin-6 ( IL-6 ) und Tumor Nekrose Faktor  $\alpha$  ( TNF- $\alpha$  ) (Maes et al., 1995; Maes, 1999; Dantzer et al., 1999; Maes, 2001).

Die Rolle von Zytokinen bei der Depression wird durch die Beobachtung unterstrichen, dass die Applikation von Zytokinen bei gesunden Individuen eine depressive Symptomatik mit Anorexie, Schlaflosigkeit, Gewichtsverlust und Anhedonie hervorrufen kann (Smith, 1991; Yirmiya, 1996; Meas et al., 1998).

Diese Ergebnisse führten zu der Hypothese, dass ein Zusammenhang zwischen psychischem Stress und einer Erhöhung der Zytokinkonzentration im Serum besteht. Tatsächlich zeigte sich im experimentellen Versuch an Ratten eine Erhöhung von IL-6 und TNF- $\alpha$  unter langandauernder Applikation von schmerzhaften Stromstößen (Zhou et al., 1993; Shizuya et al., 1997).

Auch beim Menschen können Studien diese Hypothese belegen. Maes et al wiesen unter akademischen Prüfungsbedingungen erhöhte Konzentrationen von IL-6 und TNF- $\alpha$  nach (Maes et al., 1998).

Bei Krankheiten, die gehäuft mit depressiven Symptomen einhergehen ( z.B.: Herpes, AIDS, Borreliose, Multiple Sklerose und Alzheimer Demenz ) können die gleichen Veränderungen beobachtet werden (Yirmiya, 1997; Maes und Smith, 1998; Kahl et al., 2002).

## **1.2.7 Depression und viszerales Fettgewebe**

Aufgrund der Tatsache, dass der Hyperkortisolismus bei dysreguliertem HPA-System zu einem erhöhten viszeralen Fettgewebe führt, liegt die Vermutung nahe, dass auch bei hyperkortisolämien depressiven Patienten die Menge des viszeralen Fettgewebes erhöht ist. Bis jetzt zeigten zwei sich mit viszeralem Fettgewebe befassende Studien unterschiedliche Ergebnisse. Tharoke et al. beobachteten bei depressiven Frauen im Vergleich zu gesunden Probandinnen eine erhöhte Menge an viszeralem Fettgewebe, wogegen Weber-Hamann et al. keine relevante Veränderung des viszeralen Fettgewebes bei depressiven Frauen im Vergleich zur gesunden Population fanden, daneben aber eine positive Korrelation von Kortisolplasmaspiegeln mit viszeralem Fettgewebe (Thakore et al., 1997; Weber-Hamann et al., 2002).

Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten daraus resultieren, dass Thakore et al. Frauen in der Prämenopause untersuchten, während das Patientenkollektiv bei Weber-Hamann et al. aus Frauen in der Postmenopause bestand. Der hormonelle Status beider Gruppen muss bei dem Vergleich der Studien in die Interpretation miteinbezogen werden.

## **1.3. Viszerales Fettgewebe**

### **1.3.1 Allgemeines**

Das viszerale Fettgewebe steht als endokrin aktives Gewebe im engen Zusammenhang mit der Pathogenese der Insulinresistenz und dem Metabolischen Syndrom.

Schon 1956 zeigte Vague, dass ein Zusammenhang zwischen viszeralem Fettgewebe, welches er als "androgenen Fetttypus" beschrieb, und dem NIDDM besteht (Vague, 1999).

Bis heute belegen viele Studien an unterschiedlichen Populationsgruppen eine signifikante Korrelation zwischen der Menge des viszeralen Fettgewebes und dem Ausmaß der Insulinresistenz (Park et al., 1991; Kissebah, 1991; Bonora et al., 1992; Matsuzawa et al., 1995; Kopelman und Albon, 1997; Cefalu et al., 1998; Lemieux, 2001), als auch einem erhöhtem Risiko an NIDDM zu erkranken (Ohlson et al., 1985; Bergstrom et al., 1990).

Tierversuche an adipösen und insulinresistenten Ratten wiesen nach chirurgischer Entfernung größerer Mengen an viszeralem Fettgewebe eine Minderung der Insulinresistenz nach (Barzilai et al., 1999) und belegen somit diesen Zusammenhang.

### **1.3.2 Pathogenese des viszeralen Fettgewebes**

Ein wichtiger Faktor bei der Entstehung großer viszeraler Fettdepots ist der Hyperkortisolismus. Dieser besteht bei aktiviertem HPA-System womöglich als Folge von psychischem Stress (Bjorntorp und Rosmond, 2000).

Durch die hohe Konzentration von Glukokortikoidrezeptoren im viszeralen Fettgewebe (Rebuffe-Scrive et al., 1990), ist dieses über eine erhöhte Expression der Lipoproteinlipase sensibel gegenüber dem liponeogenetischen Effekt von Kortisol (Mayo-Smith et al., 1989; Björntorp, 1996), gleichzeitig ist es im Vergleich zum subkutanem Fettgewebe weniger sensibel für die lipolytische Wirkung von Insulin (Ostman et al., 1979; Engfeldt und Arner, 1988). Somit löst das gleichzeitige Auftreten von Hyperkortisolismus und Hyperinsulinämie die Entstehung viszeralen Fettgewebes aus.

### **1.3.3 Viszerale Fettgewebe und Insulinresistenz**

Bei der Pathogenese der Insulinresistenz spielt neben anderen Faktoren wie zum Beispiel dem Einfluss von Zytokinen oder dem Hyperkortisolismus auch das viszerale Fettgewebe eine Rolle. Der Zusammenhang zwischen der Entstehung der Insulinresistenz und dem viszeralen Fettgewebe wird heute über eine erhöhte Ausschüttung freier Fettsäuren in den portal-venösen Kreislauf erklärt (Bjorntorp, 1990; Bergman et al., 2001). Die freien Fettsäuren sind in Ihrer Konzentration von der Menge des viszeralen Fettgewebes abhängig.

Freie Fettsäuren bewirken eine Insulinresistenz in Muskel und Leber sowie eine Steigerung der hepatischen Glukoneogenese und Lipoproteinproduktion (Ferrannini et al., 1983; Bjorntorp, 1991). Synergetisch dazu führt der vorhandene Hyperkortisolismus zu einer Steigerung der hepatischen Glukoneogenese mit konsekutiver Hyperinsulinämie.

Weiterhin scheint eine erhöhte Konzentration an freien Fettsäuren den hepatischen Abbau von Insulin zu hemmen und trägt somit auch zur Hyperinsulinämie bei (Svedberg et al., 1990; Svedberg et al., 1991; Wiesenthal et al., 1999).

Letztendlich resultiert aus den oben genannten pathophysiologischen Zusammenhängen eine Glukoseintoleranz und Insulinresistenz.

### **1.3.4 Viszerales Fettgewebe und Zytokine**

TNF- $\alpha$  scheint eine Schlüsselrolle in der metabolischen Regulation des Fettgewebes zu spielen (Hotamisligil et al., 1993; Hotamisligil und Spiegelman, 1994; Hotamisligil et al., 1994a; Kern et al., 1995; Hotamisligil et al., 1995; Hotamisligil et al., 1996). Bei adipösen Menschen ist im Vergleich zu schlanken Individuen TNF- $\alpha$  im Fettgewebe überexprimiert (Kern et al., 1995; Hotamisligil et al., 1995; Saghizadeh et al., 1996).

Auch IL-6 wird aus Fettgewebe sezerniert. Dabei produziert viszerales Fettgewebe dreifach höhere Mengen an IL-6 als subkutanes Fettgewebe (Fried et al., 1998).

## **1.4 Die Borderline Persönlichkeitsstörung**

### **1.4.1 Allgemeines**

Der Begriff Borderline beschreibt historisch einen Zwischenbereich zwischen neurotischen und psychotischen Erkrankungen.

Die BPS ist durch vier wichtige Symptomkomplexe gekennzeichnet: Impulsivität, affektive Instabilität, Instabilität in der Beziehungsgestaltung und Identitätsstörung. Zusätzlich sind noch dissoziative Erlebnisweisen zu nennen, die bei einer Subgruppe von Patienten im Vordergrund stehen.

Es handelt sich um eine impulsive beziehungsweise explosive, reizbare Persönlichkeitsstörung.

Impulskontrollverluste werden weniger auf einzelne krisenhafte Zuspitzungen zurückgeführt als vielmehr im Sinne einer eng mit dem Temperament eines Menschen verbundenen, überdauernden impulsiven Verhaltensbereitschaft aufgefasst (Herpetz und Wenning, 2003).

Ein hoher Prozentsatz der Patienten mit BPS weist zusätzliche psychiatrische Störungen auf.

In einer Untersuchung zur systematischen Erfassung der Komorbidität von Patienten mit BPS wurden bei über 80% der Patienten eine zusätzliche Affektive Störung, im besonderen

eine rezidivierende Major Depressive Störung (MD), und bei über 80% eine zusätzliche Essstörung, dabei hauptsächlich die Anorexia nervosa, beschrieben. Darüber hinaus besteht bei etwa 50% der Patienten mit BPS eine Posttraumatische Belastungsstörung.

### **1.4.2 Epidemiologie**

Die Prävalenz der Borderlinepersönlichkeitsstörung kann mit 1,5% der Gesamtbevölkerung angegeben werden. Ca. 10% aller stationär und 20% aller ambulant behandelten psychisch kranken Patienten erfüllen die diagnostischen Kriterien (Bohus et al., 1999).

Etwa 70% der Patienten mit BPS sind weiblich. Dieses Überwiegen der weiblichen Patienten stellt jedoch möglicherweise ein diagnostisches Artefakt dar, da autoaggressive Handlungsweisen und damit die Aktivierung des psychosozialen Hilfsystems eher bei Frauen vorkommen als bei Männern, deren fremdaggressive Impulse häufig früh zur Delinquenz und daher tendentiell zu Gefängnisaufenthalten führen (Widiger und Weissman, 1991).

### **1.4.3 Ätiologie**

Zur Ätiologie der BPS gibt es verschiedene Hypothesen. Neben einer neurobiologischen Prädisposition (erhöhte Rate von Geburtskomplikationen, Alkohol- und Drogenabusus der Mutter während der Schwangerschaft, genetisch bedingte Disposition zur Entwicklung dissoziativer Phänomene) werden invalidierende Umgebungsbedingungen während der Kindheit (frühe Traumatisierung und Vernachlässigung) (Bryer et al., 1987; Herman et al., 1989; Ogata et al., 1990; Hollander et al., 1994) und eine möglicherweise serotonerg vermittelte Störung der Affektmodulation diskutiert.

Erste klinische Studien weisen auf eine Dysfunktion des serotonergen Systems bei Patienten mit einer BPS hin.

Untersuchungen mit funktioneller Kernspintomographie an Patienten mit BPS zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine vermehrte Aktivität der Amygdala, die neuroanatomisch viele serotonerge Zellgruppen enthält und einer der Zielpunkte der aufsteigenden serotonergen Projektionen aus den Nuclei raphes sind (Nieuwenhuys et al., 1991).

#### **1.4.4 Borderline Persönlichkeitsstörung und HPA-System**

Studien über die Aktivität des HPA-Systems bei Patienten mit BPS zeigen heterogene Ergebnisse.

Während einige Studien über eine fehlende Suppression des Kortisolspiegels nach dem 1,0 mg Dexamethason Suppressions Test ( 1,0 mg DST ) im Sinne einer gestörten Feed-back-Schleife berichten (Carroll et al., 1981; Krishnan et al., 1984; Beeber et al., 1984; Baxter et al., 1984), zeigten andere Studien eine Suppression des Kortisolspiegels nach dem 1,0 mg DST und somit eine intakte Feed-back-Schleife (Soloff et al., 1982; Lahmeyer et al., 1988; Siever und Trestman, 1993).

Grossman et al. legten als Erklärungsversuch nahe, dass bei allen oben genannten Studien nicht zwischen BPS Patienten mit beziehungsweise ohne komorbide Posttraumatische Belastungsstörung ( PTSD ) differenziert wurde (Grossman et al., 2003).

Da Patienten mit PTSD im 1,0 mg DST im Gegensatz zu depressiven Patienten, die im Suppressionstest keine Erniedrigung des Kortisolspiegels aufweisen, eine über die Norm gesteigerte Suppression des Kortisolspiegels zeigen, könnte dieser Faktor die unterschiedlichen Ergebnisse erklären.

### **1.5. Das Metabolische Syndrom**

#### **1.5.1 Allgemeines**

Schon 1923 wurde die Kombination von Hypertonus, Hyperglykämie und Hyperurikämie zu einem Syndrom zusammengefasst. Die auch als "Syndrom X" oder "deadly quartet" bezeichnete Kombination kardiovaskulärer Risikofaktoren hat unterdessen mehrmals ihren Namen geändert und ist um weitere Stoffwechselabnormitäten ergänzt worden.

Gemäss den Richtlinien des amerikanischen National Cholesterol Education Program von 2001 umfasst der 1998 von der Weltgesundheitsorganisation als "Metabolisches Syndrom" bezeichnete Symptomkomplex die Adipositas mit Fettverteilung vom männlichen Typ, eine Hypertriglyzeridämie, einen Hypertonus sowie einen erhöhten Nüchternblutglukosewert. Erfüllt eine Person mindestens drei dieser Kriterien, leidet sie an einem metabolischen Syndrom. Weitere Zeichen können eine Mikroalbuminurie, Veränderungen der Blutgerinnung (zum Beispiel die thrombophile Diathese), vermehrt im

Blut zirkulierende proinflammatorische Zytokine, Leberveränderungen oder erhöhte Harnsäurewerte sein. Laut neuesten Schätzungen weist rund ein Viertel der westlichen Bevölkerung Zeichen eines Metabolischen Syndroms auf, wobei dessen Häufigkeit mit dem Alter ansteigt. Bezogen auf die deutsche Bevölkerung betragen die Punktprävalenzen der einzelnen und häufigsten Symptome für die Hypertriglyzeridämie 30-35%, den Diabetes mellitus 5-8% (davon 90% NIDDM), für die essentielle Hypertonie 15-20% und für die Hyperurikämie 0,8%.

### **1.5.2 Metabolisches Syndrom und Depression**

Ähnlich wie bei an einem Metabolischen Syndrom erkrankten Patienten haben auch depressive Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. Interessanterweise ist in diesen beiden Gruppen ein spezifisches endokrines Syndrom bestehend aus erhöhten viszeralen Fettgewebsdepots, Insulinresistenz und Hyperkortisolismus zu beobachten, welches wiederum als Marker für eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität angesehen wird (Weber-Hamann et al., 2002). Zusätzlich besteht beim Metabolischen Syndrom wie auch bei der Depression eine erhöhte Konzentration an den proinflammatorischen Zytokinen IL-6 und TNF- $\alpha$ , welche bei der Pathogenese unterschiedlicher metabolischer Erkrankungen eine Rolle spielen (siehe folgend im Text).

### **1.6 Synopsis**

Viele Einzelbefunde deuten darauf hin, dass die proinflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF- $\alpha$  sowie ein Hyperkortisolismus eine relevante pathogenetische Rolle bei affektiven Störungen als auch beim Metabolischen Syndrom spielen.

Weiterhin ist von Interesse, wie sich diese Veränderungen im viszeralen Fettgewebe als Marker für metabolische Aktivität widerspiegeln.

Allerdings sind diese Fragen noch nicht systematisch und im Kontext von Patienten mit BPS als einer besonderen Risikopopulation untersucht worden.

Die vorliegende Studie beschäftigt sich daher mit der methodischen Erfassung dieser Zusammenhänge.

## **1.7 Zielsetzung und Hypothesen**

Über die mit dem Metabolischen Syndrom assoziierten biochemischen Veränderungen und Veränderungen Körperzusammensetzung bei Patienten mit BPS (mit oder ohne Komorbidität) gibt es zurzeit keine Untersuchung.

Zentrale Hypothesen dieser Studie sind:

- Patientinnen mit einer BPS und einer komorbiden affektiven Störung haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer viszeralen Adipositas und eines Metabolischen Syndroms
- Es liegen erhöhte Serumkonzentrationen für IL-6 und TNF- $\alpha$  bei Patientinnen mit BPS und einer komorbiden affektiven Störung vor. Diese korrelieren mit dem Ausmaß des viszeralen Fettgewebes.
- Patientinnen mit einer BPS ( mit oder ohne Komorbidität ) weisen erhöhte Nüchternkortisolspiegel sowie eine Insulinresistenz auf.

## **2. Material und Methoden**

Die Studie wurde vom lokalen Ethikkomitee genehmigt. Alle zuständigen Personen gaben ihr schriftliches Einverständnis.

### **2.1 Patientenkollektiv**

29 Patientinnen, die elektiv zur Aufnahme auf die Spezialstation für die Behandlung der BPS an der Universitätsklinik Lübeck kamen, wurden in die Studie eingeschlossen.

17 dieser Patientinnen litten an einer komorbiden depressiven Erkrankung (MD/BPS), während die restlichen 12 Patientinnen nicht zusätzlich an einer depressiven Erkrankung litten (-/BPS).

Alle Patienten erfüllten die DSM-IV Kriterien für die BPS, welche mit dem Strukturierten Klinischen Interview nach den Kriterien des DSM-IV, Abschnitt für Persönlichkeitsstörungen (SCID-II, deutsche Version) bestimmt wurden (First et al., 1996). Ausschlusskriterien waren Schizophrenie, Schwangerschaft, Oligophrenie, Anorexia nervosa sowie ein Body mass index (BMI) von  $\leq 18,5\text{Kg/m}^2$  oder  $\geq 30\text{Kg/m}^2$ .

Patientinnen im Alter von unter 17 Jahren wurden nicht eingeschlossen.

Alle Patienten gaben Ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Untersuchungen.

### **2.2 Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe bestand aus 20 gesunden Frauen (CTRL). Bei ihnen ergab sich im SCID I/II kein Anhalt für eine individuelle oder familiäre Episode einer psychiatrischen Erkrankung. Keine der Probandinnen aus der Kontrollgruppe litt akut oder zeitlebens an einer entzündlichen Erkrankung autoimmuner Genese oder stand unter psychopharmakologischer Behandlung.

Alle Probanden der Kontrollgruppe gaben Ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Untersuchungen.

### **2.3 Bestimmung des viszeralen Fettgewebes**

Als Methode zur Quantifizierung des viszeralen Fettgewebes wählten wir die in der Literatur etablierte Bestimmung mittels der Magnetresonanztomographie (MRT, Siemens Magnetom Open, 0,2 Tesla) (Gerard et al., 1991; Plourde, 1997; Gronemeyer et al., 2000). Studien zeigen, dass das MRT zur Bestimmung des viszeralen Fettgewebes im Vergleich zur Computertomographie (CT), der Fettbestimmung über anthropometrische Variablen, der Deuteriumoxiddilution und der Bioimpedanzanalyse eine gleiche oder höhere Sensitivität und Spezifität der Ergebnisse bei nicht vorhandener Strahlenbelastung aufweist (Seidell et al., 1990; Gray et al., 1991; Ross et al., 1992; vanderKooy und Seidell, 1993; Ohsuzu et al., 1998).

Bei allen Patientinnen sowie Probandinnen wurden T1 (T1 gewichtete Spin-Echosequenz) gewichtete Schichtaufnahmen auf Höhe des ersten lumbalen Wirbelkörpers (VF/L1) als Region mit dem durchschnittlich höchsten Anteil an viszeralem Fettgewebe (Ross et al., 1992) sowie zwei zusätzliche Schichten 10mm über L1 (VF/L1+) und 10mm unter L1 (VF/L1-) zur Auswertung herangezogen.

Die Bilder wurden digital in einen Computer (Siemens Magic View 1000 System) eingelesen.

Zur Auswertung der Bilder wurde das Programm Magic View (Version VA 22 D) angewendet.

Bei digitalen Bildern haben Pixel, die unterschiedliche Graustufen darstellen, eine unterschiedliche Helligkeit (Dichteintensität).

Mit Hilfe des Programms Magic View können Pixel bestimmter Dichteintensität in einem zuvor mit einem graphischen Eingabegerät bestimmten Feld gezählt werden. Die durchschnittliche Dichteintensität in einem umschriebenen Feld kann ebenfalls ermittelt werden.

Für die Messung des viszeralen Fettgewebes wurde in jeder Schicht die spezifische Dichteintensität des Fettgewebes gemessen, da sich diese bei einzelnen Personen sowie auch bei der selben Person in unterschiedlichen akquirierten Schichtaufnahmen aus technischen Gründen unterscheiden können (die Dichteintensität, gemessen ohne spezifische Einheit, zeigte eine interindividuelle Streubreite von 630-1121). Diese

spezifische Dichteintensität wurde bestimmt, indem wir die durchschnittliche Dichteintensität der Pixel im leicht abzugrenzenden subkutanen Fettgewebe maßen (Abb. 3).



**Abb. 3: Bestimmung der spezifischen Fettdichte**

Weiterhin unterteilten wir das Fettgewebe einer Schicht in drei Kompartimente: das subkutane Fettgewebe (SF), das viszerale Fettgewebe (VF) und das retroperitoneale Fettgewebe (RF).

Für die quantitative Bestimmung des Fettgewebes der einzelnen Kompartimente wurden die Pixel in einer Filtermaske, in welcher man die Eigenschaften der zu zählenden Pixel (hier: Dichteintensität) bestimmen kann, über die zuvor bestimmte durchschnittliche Dichte der Pixel im Fettgewebe der jeweiligen Schicht (+/- der Standardabweichung der Dichtemessung) begrenzt.

Die jeweiligen zu untersuchenden Kompartimente wurden vom Untersucher mit einem graphischen Eingabegerät umrandet.

Da das viszerale Fettgewebe graphisch nicht direkt zu bestimmen ist, weil es sich schwer optisch vom retroperitonealen Fettgewebe abgrenzen lässt, mussten wir die Messung in mehrere Schritte unterteilen.

Zuerst haben wir das gesamte Fettgewebe (GF) des jeweiligen Schichtbildes gemessen (Abb. 4).



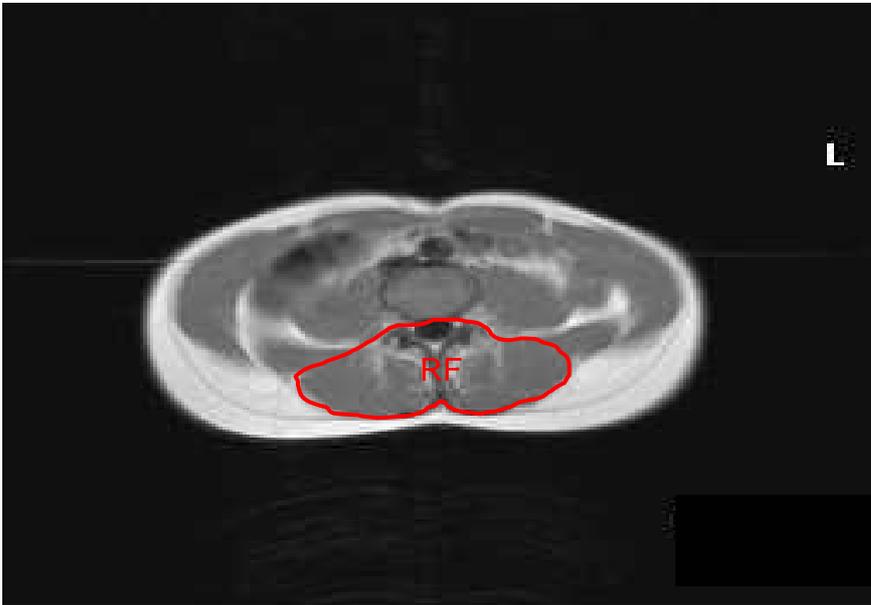
**Abb. 4: Bestimmung des gesamten Fettgewebes**

Danach wurde das retroperitoneale und viszerale Kompartiment (RF+VF) zusammen bestimmt, indem wir als graphische Grenze das subkutane Fettgewebe von intraabdominell her umrandeten (Abb.5).



**Abb. 5: Bestimmung des retroperitonealen und viszeralen Kompartimentes**

Zuletzt wurde das retroperitoneale Kompartiment gemessen, welches optisch seitlich durch die Nieren beziehungsweise den Musculus psoas, nach frontal durch den Wirbelkörper beziehungsweise die Aorta und Vena cava inferior und nach dorsal durch das subkutane Fettgewebe eingegrenzt wird (Abb. 6).



**Abb. 6: Bestimmung des retroperitonealen Kompartimentes**

Für die Rechnung wurde jeder Wert dreimal bestimmt und dann arithmetisch gemittelt.

Mit den gegebenen Variablen GF, VF+RF und RF kann die Fläche des viszeralen Kompartimentes bestimmt werden.

Die Flächen wurden wie folgt berechnet:

$$GF = SF + RF + VF$$

$$SF = GF - (RF + VF)$$

$$VF = GF - RF - SF$$

Die so berechneten Werte für das viszerale Kompartiment der Patienten und Kontrollgruppe wurden miteinander verglichen.

Um auch eine räumliche Vorstellung über die Zusammensetzung des Fettgewebes zu erhalten, wurden zusätzlich die jeweiligen viszeralen Kompartimentflächen aller 3 in einer

Patientin beziehungsweise Probandin gemessenen Schichten (VF/L1 + VF/L1- + VF/L1+) addiert und miteinander verglichen.

Über die definierte Kantenlänge eines Pixels (2,44mm) im Bild kann die Fläche berechnet werden (in mm<sup>2</sup>).

Der Untersuchende war blind gegenüber dem Status der zu untersuchenden Person (Patientin/Probandin).

## **2.4 Endokrinologie**

Für die Bestimmung des Nüchternkortisols und Nüchterninsulins sowie der Nüchtern glukose wurde Blut zwischen 07.00 und 8.00 gewonnen und bis zur Analyse bei -80°C gelagert.

Die Konzentrationen von Nüchternkortisol und Insulin wurden mit üblichen Immunoessays (DPC, Los Angeles, USA and Nicholas Institute Diagnostics, Bad Vilbel, Germany) bestimmt.

Die Insulinresistenz und die Funktion der  $\beta$ -Zellen wurde nach dem Homeostasis Assessment Model (Matthews et al., 1985) berechnet. Dieses Modell erlaubt mit Hilfe eines mathematischen Algorithmus eine Bestimmung der relativen Insulinresistenz (HOMA-IR) und der Funktion der  $\beta$ -Zellen (HOMA-F) aus Nüchtern glukose und Nüchterinsulinwerten.

Die Werte wurden wie folgt berechnet:

$$\beta\text{-Zell Funktion (\%)} = 20 \times \text{Nüchterninsulin (mmol/l)} / (\text{Nüchtern glukose (mmol/l)} - 3,5)$$

$$\text{Insulinresistenz} = \text{Nüchterninsulin (mmol/l)} / 22,5 e^{\ln \text{Nüchtern glukose (mmol/l)}}$$

Wir wählten diese Methode, da sie sich durch eine hohe Praktikabilität auszeichnet und im Vergleich mit anderen gängigen Methoden eine enge Korrelation der Ergebnisse aufweist [hyperglykämischer Glukose-Clamp-Test ( $R_s=0,69$ ,  $p<0,01$ ), euglykämischer Glukose-Clamp-Test ( $R_s=0,88$ ,  $p<0,0001$ ), Intravenöser Glukosetoleranztest ( $R_s=0,64$ ,  $p<0,05$ )].

Die Konzentrationen von Tumor Nekrose Faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin 6 (IL-6) wurden mit sensitiven ELISA-Kits (HS Quantikine; R&D Systems; Wiesbaden, Germany) nach Anweisung des Herstellers bestimmt.

## **2.5 Statistik**

Die Daten wurden unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms SPSS (Version 10.0, deutsche Version) berechnet.

Die beiden Gruppen wurden mittels ANOVA miteinander verglichen. Für weitere Analysen benutzten wir MANCOVA und ANCOVA. Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient wurde berechnet.

Ein p-Wert von  $< 0.05$  wurde als signifikant bezeichnet.

Alle Werte wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

Eine Power-Analyse zur Berechnung der notwendigen Gruppengröße zum Erhalt signifikanter Ergebnisse in allen Bereichen wurde mit dem Programm NCSS/Pass (Version 2002) durchgeführt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Viszerales Fettgewebe**

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Probandengruppe und der Kontrollgruppe bezüglich des Alters und BMI (Tab.1).

		Borderline Patienten		
		Kontrollgruppe (n=20)	ohne Depression (n=12)	mit Depression (n=17)
Alter (Jahre)		26,1±5,1	26,8±5,0	28,1±7,3
BMI		23,1±4,2	23,7±3,8	24,8±3,3
Viszerales Fett (mm <sup>2</sup> )				
	L1	383±299	937±788	1404±1024 <sup>(b)</sup>
	L1-	623±642	602±471	888±853
	Summe	1291±821	1805±1371	3078±3654 <sup>(a)</sup>
Nüchternkortisol (mmol/L)		555±119	596±171	701±190 <sup>(a)</sup>
Nüchterninsulin (mU/L)		6,5±3,7	8,6±4,7	11,1±4,7
Nüchtern glukose (mmol/L)		4,47±0,57	4,58±0,35	4,81±0,44
HOMA-IR		1,28±0,74	1,76±1,00	2,38±1,08 <sup>(b)</sup>
HOMA-F (%)		117±75	152±98	187±110 <sup>(a)</sup>
TNF-α (pg/ml)		1,66±0,51	1,96±0,78	2,82±1,21 <sup>(a)</sup>
IL-6 (pg/ml)		0,76±0,33	1,26±0,85	1,72±1,5 <sup>(a)</sup>

Legende: <sup>(a)</sup> entspricht einem p-Wert von <0,05 im Vergleich zur Kontrollgruppe

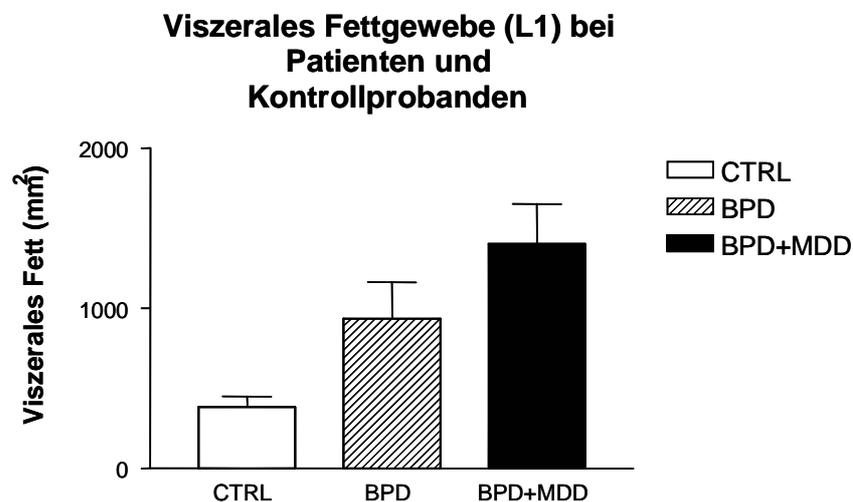
<sup>(b)</sup> entspricht einem p-Wert von <0,01 im Vergleich zur Kontrollgruppe für BMI und Alter korrigierte Signifikanz (ANCOVA)

**Tab. 1: Grunddaten, viszerales Fettgewebe und endokrine Parameter in Patienten und Probanden**

Nach Kontrolle für die Variablen Alter (27 Jahre) und BMI (23,9 kg/m<sup>2</sup>) zeigten sich im MANCOVA-Test mit den abhängigen Variablen VF/L1, VF/L1+ und VF/L1- und den Kovariablen Alter und BMI signifikante Unterschiede bei MD/BPS Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe (Wilks-Lambda, F=2,8; df=6; p=0,017).

Post hoc Analysen bestätigten ein erhöhtes viszerales Fettgewebe bei L1 (VF/L1) (p=0,001) und L1- (VF/L1-) (p=0,04) bei MD/BPS Patienten.

Zusätzlich fanden wir erhöhte absolute Werte des viszeralen Fettgewebes bei -/BPS Patienten bei VF/L1 im Vergleich zur Kontrollgruppe (p=0,054)(Abb. 7).



**Abb. 7: Viszerales Fettgewebe**

### **3.2 Insulinresistenz und $\beta$ -Zell Funktion**

Bei den abhängigen Variablen HOMA-IR und HOMA-F und den Kovariablen BMI und Alter zeigten sich im MANCOVA-Test signifikante Unterschiede bei MD/BPS Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe (Wilks-Lambda, F=2,5; df=4; p=0,047).

Post hoc Analysen bestätigten eine erhöhte Insulinresistenz (HOMA-IR; p=0,002) und eine erhöhte  $\beta$ -Zell Funktion (HOMA-F; p=0,038).

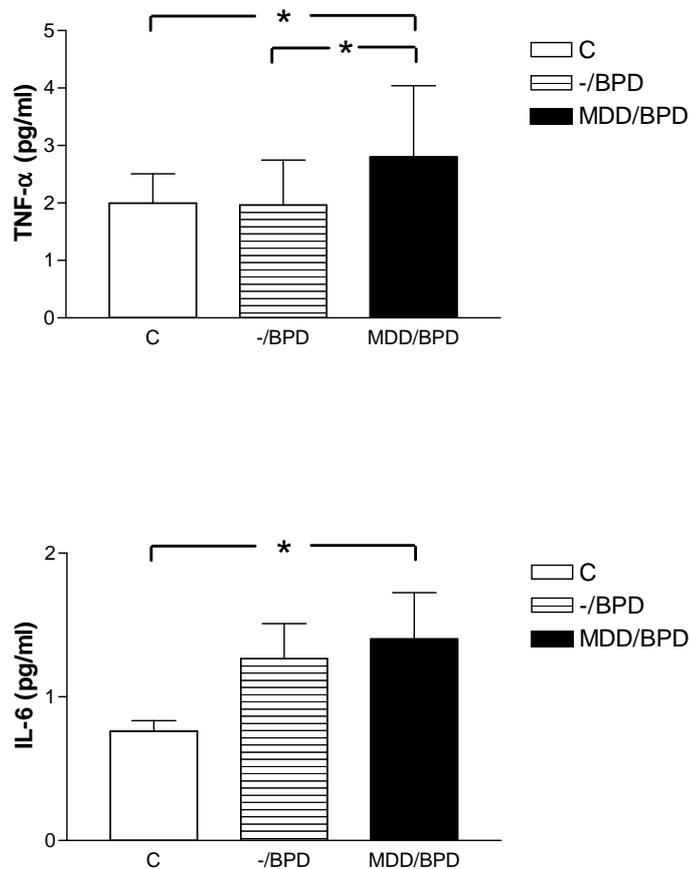
Bei -/BPS Patienten bestehen erhöhte absolute Werte bezüglich verstärkter Insulinresistenz.

### **3.3 Kortisol und Zytokine**

Im ANCOVA-Test mit den Kovariablen BMI und Alter zeigten sich signifikante Unterschiede bei MD/BPS Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe bezüglich des Nüchternkortisols ( $F=3,8$ ;  $df=2$ ;  $p=0,031$ ), des Nüchterninsulins ( $F=4,7$ ;  $df=2$ ;  $p=0,015$ ), TNF- $\alpha$  ( $F=3,2$ ;  $df=2$ ;  $p=0,026$ ) und der IL-6 Konzentration ( $F=2,8$ ;  $df=2$ ;  $p=0,037$ ). Post hoc Analysen bestätigten ein erhöhtes Nüchterninsulin ( $p=0,004$ ) und ein erhöhtes Nüchternkortisol ( $p=0,01$ ) bei MD/BPS Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Konzentration von TNF- $\alpha$  im Serum war im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl bei MD/BPS Patienten ( $p=0,017$ ) als auch bei -/BPS Patienten ( $p=0,023$ ) erhöht.

Die Serumkonzentration von IL-6 war bei MD/BPS Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht ( $p=0,013$ ) (Abb. 8).



**Abb. 8: Zytokine (\* entspricht einem p-Wert von <0,05)**

### **3.4 Weitere Korrelationen**

Weiterhin fanden wir eine signifikante Korrelation zwischen VF/L1 und der relativen Insulinresistenz nach HOMA-IR ( $r=0.37$ ;  $p=0.01$ ) sowie zwischen VF/L1 und der Blutzuckerkonzentration ( $r=0,42$ ;  $p=0,003$ ).

Der BMI korrelierte mit VF/L1 ( $r=0,38$ ;  $p=0,008$ ) und der Summe aus VF/L4, VF/L1+ und VF/L1- ( $r=0,28$ ;  $p=0,048$ ).

Keine weiteren signifikanten Zusammenhänge wurden gefunden.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Patientenpopulation**

Verglichen mit dem Durchschnittsalter der Patientenpopulation anderer Studien, die sich mit dem Zusammenhang von depressiven Erkrankungen und viszeralem Fettgewebe befassen (36,6±4,4J und 65,1±9,2J), waren die in diese Studie eingeschlossenen depressiven Patientinnen relativ jung (28,1±7,3J). Der durchschnittliche BMI bewegte sich dabei in einem vergleichbarem Rahmen (24,8 ± 3,3kg/m<sup>2</sup> vs. 24,4 ± 1,7kg/m<sup>2</sup> und 24,5 ± 2,3kg/m<sup>2</sup>)(Thakore et al., 1997; Weber-Hamann et al., 2002).

Zusätzlich wurde die Patientengruppe dieser Studie auf Achse-II Erkrankungen hin diagnostiziert (im Besonderen hinsichtlich vorhandener Persönlichkeitsstörungen als auch in der Kindheit stattgefundenen psychischer Traumata, welche im Zusammenhang mit der später aufgetretenen Persönlichkeitsstörungen eine Rolle spielen), so dass wir sichergehen konnten, nur depressive Patientinnen mit komorbider BPS eingeschlossen zu haben.

Dadurch erhielten wir eine homogene Patientenpopulation. Die ermöglichte uns, die Aussagen über das Risiko der Entstehung somatischer Erkrankungen bei psychiatrischen Patienten für ein junges Kollektiv zu treffen. Für die zu Beginn dieser Arbeit aufgeworfene Kostenfrage spielt dieser Faktor eine wichtige Rolle, da besonders die frühe Erkrankung an (zum Beispiel) NIDDM mit höherem lebenszeitlichem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert wird und somit große finanzielle Kosten aufwirft.

### **4.2 Insulinresistenz und Zytokine**

#### **4.2.1 Allgemeines**

Für das Verständnis der Pathogenese des metabolischen Syndroms spielen zwei Theorien eine zentrale Rolle. Zum einen erklärt die Hypothese des Insulinresistenzsyndroms (Wajchenberg, 1994) den Einfluss der Insulinresistenz und der Hyperinsulinämie auf das endokrine Geschehen bei dem Metabolischen Syndrom, zum anderen postuliert die Theorie des "chronic inflammatory response syndrom" (Fernandez-Real und Ricart, 2003) ein zugrunde liegendes chronisch entzündliches Geschehen als Ursache für die

Veränderungen. Beide Hypothesen stehen nicht im Konflikt miteinander und geben zusammengenommen eine verständliche Erklärung für die Pathogenese des Metabolischen Syndroms.

#### **4.2.2 Insulinresistenz und das Metabolische Syndrom**

Eine Insulinresistenz kann auf Basis einer zugrunde liegenden viszeralen Adipositas entstehen (siehe oben im Text). Die aus der Insulinresistenz resultierende Hyperglykämie und Hyperinsulinämie führen zur Manifestation eines NIDDM und zum Fortschreiten der Adipositas.

Die Hyperinsulinämie steigert die VLDL-Synthese mit daraus resultierender Hypertriglyzeridämie. Gesteigerte Elimination von Lipiden und Apolipoproteinen aus den VLDL-Molekülen führt zu einer vermehrten Bildung von LDL und IDL, beide mit starker atherosklerotischer Wirkung. Bekannt ist auch eine direkte atherogene Wirkung von Insulin über eine gesteigerte Cholesterineinschleusung in glatte Muskelzellen und dort stattfindende endogene Lipidsynthese (DeFronzo und Ferrannini, 1991). Diese beiden Mechanismen erklären das Entstehen des Hypertonus und einer kardiovaskulären Erkrankung unter einer bestehenden Insulinresistenz bei zugrunde liegender viszeraler Adipositas.

Bei den in diese Studie eingeschlossenen depressiven Patientinnen mit und ohne komorbider BPS war zu diesem Zeitpunkt kein klinisch manifester NIDDM bekannt. Die Werte für Nüchterninsulin und Nüchtern glukose befanden sich im oberen Normbereich. Der Vergleich dieser Werte mit den Voraussagen aus dem HOMA-Test erlaubte eine Bestimmung der relativen Insulinresistenz und der  $\beta$ -Zell Funktion. Wir verglichen diese mit der Insulinresistenz und  $\beta$ -Zell Funktion bei BPS Patientinnen ohne komorbide Depression und bei gesunden Probandinnen.

Aussagen aus dem HOMA-Test über das Maß der Insulinresistenz korrelieren mit denen aus der hyperglykämien-Glukose-Clamp Technik sowie dem intravenösen Glukose Belastungstest (Matthews et al., 1985).

Depressive Patienten mit begleitender BPS zeigten eine im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante Erhöhung der Werte im HOMA-R und HOMA-IR Test ( $p < 0,01$  bzw.  $p < 0,05$ ). Bei Patienten mit BPS ohne komorbide depressive Erkrankung bestehen erhöhte Werte im HOMA-F und HOMA-IR Test. Die Unterschiede waren aber statistisch nicht

signifikant. Eine Poweranalyse zeigt, dass um den beobachteten Unterschied mit einer Power von 80 % und einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  zu sichern eine Gruppengröße von  $n=50$  in der Kontrollgruppe und  $n=57$  in der Patientengruppe erforderlich gewesen wäre.

Unsere Ergebnisse über erhöhte Insulinresistenz und die Korrelation von Insulinresistenz und viszeralem Fettgewebe bei depressiven Patienten gehen konform mit denen anderer Studien, welche sich mit diesen Themen befasst haben (Winokur et al., 1988; Weber et al., 2000; Weber-Hamann et al., 2002), aber andere Methoden zur Bestimmung der Insulinresistenz benutzt haben.

Ferner konnten wir Befunde bei BPS Patienten ohne Depression beschreiben (erhöhte HOMA-IR und HOMA-F Werte), welche in diesem Zusammenhang neu sind. Diese Vorraussagen aus dem HOMA-F und HOMA-IR Test lassen die Schlussfolgerung zu, dass auch in dieser Patientenpopulation zumindest ein Risiko für die Entstehung einer Insulinresistenz und einem NIDDM besteht.

#### **4.2.3 Zytokine und das Metabolische Syndrom**

Unter der Vorstellung, dass die kardiovaskuläre Erkrankung, die Hypertonie als auch der NIDDM, die alle zum Symptomkomplex des Metabolischen Syndroms gehören, im Zustand eines chronisch entzündlichen Geschehens ablaufen, liegt die Vermutung nahe, dass bei allen diesen Erkrankungen eine Reaktion des Immunsystems zu beobachten ist (Fernandez-Real und Ricart, 2003).

Tatsächlich zeigt sich bei allen drei Erkrankungen eine Mitbeteiligung des Immunsystems im Sinne einer Hochregulation der Expression von Zytokinen, im Besonderen von IL-6 und TNF- $\alpha$ .

Zinman et al. sowie Dörffel et al. wiesen eine erhöhte Expression von TNF- $\alpha$  bei hypertensiven Patienten nach (Zinman et al., 1999; Dorffel et al., 1999).

Auch in Bezug auf die Insulinresistenz zeigen Studien eine positive Korrelation mit erhöhten Konzentrationen von IL-6 und TNF- $\alpha$  (Hotamisligil et al., 1993; Hotamisligil und Spiegelman, 1994; Hotamisligil et al., 1994a; Zinman et al., 1999; Bastard et al., 2000; Fernandez-Real et al., 2001; Pradhan et al., 2001; Bastard et al., 2002; Senn et al., 2002).

Im Tierversuch an adipösen Ratten führte die Gabe von spezifischen TNF- $\alpha$  Antikörpern zu einer Steigerung der Insulinresistenz. Weiterhin ist TNF- $\alpha$  ein Inhibitor der Tyrosin-Kinase am Insulinrezeptor in Fett und Muskelzellen und somit als Mediator der

Insulinresistenz zu verstehen (Hotamisligil und Spiegelman, 1994; Hotamisligil et al., 1994b).

Studien über den Zusammenhang kardiovaskulärer Erkrankungen und der Expression von Zytokinen zeigten ein erhöhtes Risiko für das Entstehen einer kardiovaskulären Erkrankung bei über die Norm erhöhten IL-6 Konzentrationen (Harris et al., 1999; Ridker et al., 2000; Humphries et al., 2001; Lindmark et al., 2001).

Trotzdem ist weiterhin unbekannt, ob die Reaktion des Immunsystems die oben genannten Erkrankungen bedingt oder als Folge des Krankheitsgeschehens anzusehen ist.

Wie oben bereits erwähnt, werden beide Zytokine auch im Zusammenhang mit der Pathogenese depressiver Erkrankungen diskutiert (Maes, 1999) und deren Konzentration in diesem Kollektiv wird häufig erhöht gemessen.

Insofern stellen die proinflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF- $\alpha$  und das viszerale Fettgewebe, welches diese Zytokine im Vergleich mit anderem Gewebe vermehrt exprimiert, ein mögliches Bindeglied in der Pathogenese von affektiven Psychosen und metabolischen Erkrankungen dar.

Somit ist ein weiteres wichtiges Ergebnis dieser Studie das Auftreten erhöhter Werte für die proinflammatorische Zytokine IL-6 und TNF- $\alpha$  in unserem Patientenkollektiv.

Bei depressiven Patienten mit komorbider BPS zeigen beide Parameter eine signifikante Erhöhung im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p < 0,05$ ), während bei Patienten mit BPS ohne begleitende depressive Erkrankung absolut erhöhte Werte im Sinne einer gesteigerten IL-6 Konzentration bestehen.

Die in unserem Patientenkollektiv beschriebene Erhöhung der IL-6 und TNF- $\alpha$  Konzentration im Serum könnte zur Entstehung einer Insulinresistenz bei depressiven Patienten mit komorbider BPS beitragen. Möglicherweise tragen auch die gesteigerten Werte der IL-6 Konzentration bei Patienten mit BPS ohne komorbide Depression zu den Aussagen im HOMA-IR und HOMA-R Test und somit zu der Entstehung einer Insulinresistenz in diesem Kollektiv bei.

### **4.3 Kortisol**

Wie zuvor auch in anderen Studien belegt, fanden wir bei unseren Patienten eine Dysregulation des HPA-Systems mit konsekutiven Hyperkortisolismus. Über das Ausmaß des Hyperkortisolismus bewerteten wir die Stärke der Dysregulation des HPA-Systems.

Bei depressiven Patienten mit komorbider BPS fanden wir signifikant erhöhte Nüchternkortisolwerte ( $p < 0,05$ ). Der Hyperkortisolismus hat Einfluss auf die Entstehung von Insulinresistenz, Glukoseintoleranz, Bluthochdruck und viszeraler Adipositas (Bjorntorp, 1987; Bujalska et al., 1997). Die aus dem Hyperkortisolismus folgende Insulinresistenz mit gesteigerter Insulinsekretion im Pankreas ist wiederum ein wichtiger Faktor bei der Entstehung von viszeralem Fettgewebe (Bjorntorp und Rosmond, 1999). Kortisol und Insulin stimulieren die Lipidaufnahme über eine Aktivierung der Lipoproteinlipase. Dieser Effekt wird durch das Vorhandensein des Kortisol aktivierenden Enzyms 11- $\beta$ -Hydroxysteroidhydrogenase-Typ-I und der erhöhten Dichte an Glukokortikoidrezeptoren im viszeralen Fettgewebe verstärkt (Rebuffe-Scrive et al., 1990; Rebuffe-Scrive et al., 1992; Bujalska et al., 1997).

Somit können die erhöhten Werte von Nüchternkortisol und Insulin im Zusammenhang mit einer erhöhten Konzentrationen der proinflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF- $\alpha$  in unserem Patientenkollektiv zur Entstehung eines erhöhten viszeralen Fettgewebes beitragen und stehen dadurch im Einklang mit den anderen Ergebnissen dieser Studie

### **4.4 Viszerales Fettgewebe**

In der vorliegenden Studie diente das viszerale Fettgewebe als Marker zur Bestimmung einer möglichen metabolischen Dysregulation in unserem Patientenkollektiv. Wir wählten dieses, da es sich durch seine hohe endokrine Aktivität und seine Rolle bei der Pathogenese der Insulinresistenz als ein in diesem Zusammenhang zentraler Faktor auszeichnet.

Das viszerale Fettgewebe ist ein bekannter Produktionsort für die proinflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF- $\alpha$ . Diese wiederum stimulieren die Ausschüttung von Wachstumshormonen (GH) und dem Adrenokortikotrophen Hormon (ACTH) aus der Adenohypophyse sowie von Cortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) aus dem Hypothalamus und modulieren somit die Aktivität des HPA-Systems (Jaattela, 1991; Akira

et al., 1993). Durch den Einfluss des Hyperkortisolismus auf das Wachstum des viszeralen Fettgewebes entsteht ein sich selbst verstärkender Regelkreis, dessen einzelne Bindeglieder in einem engen Zusammenhang mit der Bildung einer Insulinresistenz und der Entwicklung eines Metabolischen Syndroms stehen.

Diese Studie konnte zeigen, dass bei abdominellen magnetresonanztomographischen Schnittbilduntersuchungen von depressiven Patientinnen mit komorbider BPS im Vergleich zur Kontrollgruppe die Menge des viszeralen Fettgewebes in allen von uns gemessenen Schichten erhöht ist. Wir wählten die Schicht auf Höhe des ersten lumbalen Wirbelkörpers (L1) als Ausgangspunkt für unsere Messungen, da sie im menschlichen Körper die größte Fläche an viszeralem Fettgewebe aufweist.

Für die L1-Schicht als auch für die Summe aller Schichten (L1- + L1 + L1+) zeigen die Ergebnisse eine statistische Signifikanz ( $p < 0,05$  bzw.  $p < 0,01$ ), während sich in den Schichten L1- und L1+ erhöhte absolute Werte für das viszerale Fettgewebe berechnen lassen.

Auch bei Patienten mit BPS ohne begleitende Depression konnten wir Veränderungen im viszeralen Fettgewebe im Vergleich zur Kontrollgruppe aufzeigen. In der L1-Schicht erkennt man im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erhöhte Werte für das viszerale Fettgewebe. Aufgrund der hohen Streuung waren die Ergebnisse aber nicht signifikant. Eine Poweranalyse zeigt, dass bei einem Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ , eine Stichprobengröße von 20 in der Patientengruppe erforderlich gewesen wäre, um den Unterschied mit einer Power von mindestens 80 % zu sichern.

Diese Ergebnisse bestätigen unsere Hypothese, dass depressive Patienten mit komorbider BPS erhöhte viszerale Fettdepots haben. Darüber hinaus können wir zeigen, dass in unserer relativ jungen Patientengruppe auch bei Patienten mit BPS ohne Depression sich erhöhte Werte für das viszerale Fettgewebe berechnen lassen.

#### **4.5 Schlussfolgerung**

Epidemiologische Studien legen die Hypothese nahe, dass die Entstehung metabolischer Erkrankungen ihren Ursprung in der frühen Kindheit hat (Godfrey und Barker, 2000). Tierexperimentelle Versuche zeigten mit dem zugrunde liegenden Konzept des ``fetal programming``, dass mütterliche Deprivation und ungünstige Entwicklungsbedingungen in

der Kindheit zu lang anhaltenden metabolischen sowie endokrinen Störungen führen können (Plotsky und Meaney, 1993; Vickers et al., 2001a; Vickers et al., 2001b).

Der Zusammenhang zwischen frühkindlichen psychischen Stressoren als Auslöser für eine Erkrankung im Erwachsenenalter wird auch bei der BPS diskutiert (Bryer et al., 1987; Herman et al., 1989; Ogata et al., 1990).

Dieser psychische Stress im Kindesalter könnte sich durch persistierende Veränderungen im Immunsystem und im endokrinen System, die auch durch psychische Belastung aktiviert werden können, manifestieren.

Interessanterweise zeigten in unserer Studie auch Patienten mit BPS ohne komorbide Depression erhöhte absolute Werte für das viszerale Fettgewebe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diskutiert man dieses Ergebnis im Kontext der Voraussagen aus dem HOMA-IR und HOMA-F Test sowie der erhöhten IL-6 Konzentrationen bei BPS Patienten, gelangt man zu der Vermutung, dass - trotz fehlender statistischer Signifikanz der Ergebnisse - Patienten mit einer BPS sich in einer ähnlichen metabolischen Situation befinden wie depressive Patienten, wobei diese möglicherweise nur schwächer ausgeprägt ist.

Der bei psychischem Stress durch Aktivierung des HPA-Systems ausgelöste Hyperkortisolismus führt zu einer Vermehrung der viszeralen Fettgewebsdepots. Daraus folgt eine gesteigerte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. Diese Zytokine, der Hyperkortisolismus als auch das viszerale Fettgewebe an sich bedingen über die unterschiedlichen Mechanismen eine Insulinresistenz sowie atherosklerotische Veränderungen mit ihren vielfältigen Folgen. Letztendlich kann daraus das Metabolische Syndrom resultieren. Als Schlussfolgerung gelangt man zu der Hypothese, dass Patienten mit BPS eine Risikogruppe für die Erkrankung am Metabolischen Syndrom und seinen Folgen darstellen.

Auch ist zu diskutieren, ob die endokrinen und immunologischen Veränderungen in der Gruppe der depressiven Patienten mit komorbider BPS allein aus den bereits bekannten Veränderungen bei Patienten mit depressiver Erkrankung resultieren, oder ob sie aber eine zusätzliche ``metabolische Vulnerabilität`` in Assoziation mit der BPS darstellen. Dabei könnte die BPS, die, wie wir gezeigt haben, auch von metabolischen Veränderungen begleitet ist, das verstärkte oder möglicherweise auch das frühe Auftreten somatischer Begleiterkrankungen bei der Depression auslösen.

#### **4.6 Eigene Kritik und Ausblick**

Dennoch fanden wir keine signifikanten Unterschiede in den endokrinen und immunologischen Parametern, im Besonderen bei der Konzentration der Zytokine und des Nüchternkortisols bei Patientinnen mit BPS ohne komorbide Depression im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse der Power-Analyse weisen darauf hin, dass die fehlende Möglichkeit in der vorgelegten Studie einen Unterschied zwischen der Vergleichsgruppe und der -/BPS Gruppe für die Variablen HOMA-Test sowie VF/L1 zu sichern, eine Frage der Stichprobengröße sein könnte. Ein Studiendesign mit einer größeren Patienten- und Kontrollgruppe ist somit wünschenswert.

Als eine Ursache für den fehlenden signifikanten Unterschied der Nüchternkortisolwerte könnte möglicherweise der Faktor eine Rolle spielen, dass punktuelle Kortisolmessungen, wie wir sie durchgeführt haben, nicht adäquat den Zustand der Aktivierung des HPA-Systems widerspiegeln. Weiterführende Studien könnten in ihrer Aussagekraft dadurch gestärkt werden, dass zum einen punktuelle Kortisolmessungen durch Kortisoltagesprofile ersetzt werden, zum anderen die Zahl der untersuchten Patienten größer gewählt wird.

Auch die Ergebnisse aus dem HOMA-Test könnten durch weitere Untersuchungsmethoden wie dem Glukose-Toleranz-Test und Glukose-Clamps ergänzt werden, um der Unschärfe der Ergebnisse im HOMA-Test bei Patienten im Alter von über 30 Jahren und einem BMI von über 30 entgegenzuwirken.

In Bezug auf unsere Hypothese, dass die BPS eine zusätzliche ``metabolische Vulnerabilität`` für depressive Patienten darstellt, wäre von Interesse, eine zusätzliche Gruppe mit depressiven Patienten ohne komorbide BPS zu untersuchen, um die Aussage dieser Hypothese zu erhärten.

Zuletzt würde eine prospektive Gestaltung der Studie die Möglichkeit liefern, eine Aussage über mögliche metabolische Veränderungen auch im Verlauf zu machen und infolgedessen eine Prognose stellen zu können.

Somit sind weitere Studien zur genaueren Bestimmung der Aktivität des HPA-Systems mit gleichzeitiger Quantifizierung der Fettgewebsverteilung bei Patienten mit BPS mit und ohne komorbide Depression nötig, um eine genauere Aussage über die Rolle endokriner und immunologischer Veränderungen bei der BPS mit folgenden metabolischen Erkrankungen zu treffen.

## **5. Zusammenfassung**

Wir untersuchten 17 depressive weibliche Patienten mit komorbider BPS und 12 Patientinnen mit BPS ohne begleitende Depression auf Veränderungen des viszeralen Fettgewebes, der Insulinresistenz und  $\beta$ -Zell Funktion, der Konzentrationen der proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-6 und des Nüchternkortisols, um eine Aussage über eine mögliche metabolische Dysregulation in diesem Patientenkollektiv zu treffen.

Zum Vergleich untersuchten wir eine für Alter und BMI kontrollierte Gruppe aus 20 Probandinnen, die in ihrer Krankengeschichte keine psychiatrische oder metabolische Erkrankung aufwiesen.

Bei jungen depressiven Patientinnen mit komorbider BPS fanden wir ein signifikant erhöhtes viszerales Fettgewebe und eine relative Insulinresistenz. Diese Ergebnisse wurden begleitet von erhöhten Nüchternkortisolwerten sowie einer erhöhten Zytokinkonzentration im Serum.

Aus diesen Ergebnissen schließen wir, dass bei diesem Patientenkollektiv ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines NIDDM und der mit dem Metabolischen Syndrom assoziierten Krankheiten besteht. Die bei diesen Patienten beobachteten erhöhten Werte bei immunologischen und endokrinen Parametern könnten den zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozess zumindest zu einem Teil mitbeeinflussen.

Bei jungen Patientinnen mit BPS ohne begleitende Depression fanden wir nur tendenziell erhöhte Werte für das viszerale Fettgewebe, für eine Insulinresistenz und die Konzentration von IL-6.

Diese Ergebnisse zeigen eine nicht manifeste, aber dennoch vorhandene metabolische Dysregulation, wie wir sie auch bei Patienten mit BPS und komorbider Depression beschrieben haben.

Daraus schließen wir, dass bei Patienten vor dem Hintergrund einer BPS eine zusätzliche ``metabolische Vulnerabilität`` besteht, die im Zusammenhang mit einer depressiven Erkrankung möglicherweise eine verstärkte oder frühe Manifestation somatischer Begleiterkrankungen aus dem Kontext des Metabolischen Syndroms auslöst.

Auch Patienten mit BPS ohne depressive Erkrankung könnten aufgrund der bei Ihnen beobachteten endokrinen und immunologischen Veränderungen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von den mit dem Metabolischen Syndrom vergesellschafteten Erkrankungen haben.

## Literaturverzeichnis

1. Akira S, Taga T, Kishimoto T: Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv.Immunol.* 54, 1-78 (1993)
2. Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, Blumenthal JA, Califf RM, Haney TL, O'Connor CM, Siegler IC, Williams RB: Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am.J.Cardiol.* 78, 613-617 (1996)
3. Barzilai N, She L, Liu BQ, Vuguin P, Cohen P, Wang J, Rossetti L: Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes.* 48, 94-98 (1999)
4. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B: Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 85, 3338-3342 (2000)
5. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Robert JJ, Capeau J, Hainque B: Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 87, 2084-2089 (2002)
6. Baxter L, Edell W, Gerner R, Fairbanks L, Gwirtsman H: Dexamethasone suppression test and Axis I diagnoses of inpatients with DSM-III borderline personality disorder. *J.Clin.Psychiatry.* 45, 150-153 (1984)
7. Beeber AR, Kline MD, Pies RW, Manring JM, Jr.: Dexamethasone suppression test in hospitalized depressed patients with borderline personality disorder. *J.Nerv.Ment.Dis.* 172, 301-303 (1984)
8. Berger, M. Affektive Erkrankungen. In: *Psychiatrie und Psychotherapie.* 483-566, München, Jena. (1999)

9. Bergman RN, Van Citters GW, Mittelman SD, Dea MK, Hamilton-Wessler M, Kim SP, Ellmerer M: Central role of the adipocyte in the metabolic syndrome. *J. Invest. Med.* 49, 119-126 (2001)
10. Bergstrom RW, Newell-Morris LL, Leonetti DL, Shuman WP, Wahl PW, Fujimoto WY: Association of elevated fasting C-peptide level and increased intra-abdominal fat distribution with development of NIDDM in Japanese-American men. *Diabetes.* 39, 104-111 (1990)
11. Björntorp P: The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int Obes.* 291-302 (1996)
12. Bjorntorp P: "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis.* 10, 493-496 (1990)
13. Bjorntorp P: The association between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand.* 723, 121-134 (1987)
14. Bjorntorp P: Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care.* 14, 1132-1143 (1991)
15. Bjorntorp P und Rosmond R: Visceral obesity and diabetes. *Drugs.* 58 Suppl 1, 13-18 (1999)
16. Bjorntorp P und Rosmond R: Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 24 Suppl 2, S80-S85 (2000)
17. Bohus, M., Sieglitz, R., Fiedler, P, and Berger, M. Persönlichkeitsstörungen. In: *Psychiatrie und Psychotherapie.* 771-846, München, Jena. (1999)
18. Bonora E, Del Prato S, Bonadonna RC, Gulli G, Solini A, Shank ML, Ghiatas AA, Lancaster JL, Kilcoyne RF, Alyassin AM, .: Total body fat content and fat topography are associated differently with in vivo glucose metabolism in nonobese and obese nondiabetic women. *Diabetes.* 41, 1151-1159 (1992)

19. Bryer JB, Nelson BA, Miller JB, Krol PA: Childhood sexual and physical abuse as factors in adult psychiatric illness. *Am.J.Psychiatry.* 144, 1426-1430 (1987)
20. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM: Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet.* 349, 1210-1213 (1997)
21. Carroll BJ, Greden JF, Feinberg M, Lohr N, James NM, Steiner M, Haskett RF, Albala AA, DeVigne JP, Tarika J: Neuroendocrine evaluation of depression in borderline patients. *Psychiatr.Clin.North Am.* 4, 89-99 (1981)
22. Cefalu WT, Werbel S, Bell-Farrow AD, Terry JG, Wang ZQ, Opara EC, Morgan T, Hinson WH, Crouse JR, III: Insulin resistance and fat patterning with aging: relationship to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Metabolism.* 47, 401-408 (1998)
23. Corruble E, Duret C, Pelissolo A, Falissard B, Guelfi J: Early and delayed personality changes associated with depression recovery? A one-year follow-up study. *Psychiatry Res.* 109(1), 17-25 (2002)
24. Corruble E, Ginestet D, Guelfi JD: Comorbidity of personality disorders and unipolar major depression: a review. *J.Affect.Disord.* 37, 157-170 (1996)
25. Dantzer R, Wollman E, Vitkovic L, Yirmiya R: Cytokines and depression: fortuitous or causative association? *Mol.Psychiatry.* 4, 328-332 (1999)
26. DeFronzo RA und Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 14, 173-194 (1991)
27. Deuschle M, Schweiger U, Weber B: Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal-gland system in male depressed patients and healthy controls. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 234-238 (1997)
28. Dorffel Y, Latsch C, Stuhlmüller B, Schreiber S, Scholze S, Burmester GR, Scholze J: Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension.* 34, 113-117 (1999)

29. Engfeldt P und Arner P: Lipolysis in human adipocytes, effects of cell size, age and of regional differences. *Horm.Metab Res.Suppl.* 19, 26-29 (1988)
30. Felber W. Depression. In: *Psychiatrie und Psychotherapie.* 117-138, Wien, New York. (2002)
31. Fernandez-Real JM und Ricart W: Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr.Rev.* 24, 278-301 (2003)
32. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, Ricart W: Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 86, 1154-1159 (2001)
33. Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA: Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J.Clin.Invest.* 72, 1737-1747 (1983)
34. First M, Gibbon m, Williams J: User's guide for the structured clinical interview for DSM-IV personality disorders ( SCID-II ). American Psychiatric Press. 1996)
35. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS: Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 83, 847-850 (1998)
36. Gerard EL, Snow RC, Kennedy DN, Frisch RE, Guimaraes AR, Barbieri RL, Sorensen AG, Egglin TK, Rosen BR: Overall body fat and regional fat distribution in young women: quantification with MR imaging. *AJR Am.J.Roentgenol.* 157, 99-104 (1991)
37. Giannuzzi P, Shabetai R, Imparato A, Temporelli PL, Bhargava V, Cremo R, Tavazzi L: Effects of mental exercise in patients with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure. An echocardiographic Doppler study. *Circulation.* 83, III155-III165 (1991)
38. Glassman AH und Shapiro PA: Depression and the course of coronary artery disease. *Am.J.Psychiatry.* 155, 4-11 (1998)

39. Godfrey KM und Barker DJ: Fetal nutrition and adult disease. *Am.J.Clin.Nutr.* 71, 1344S-1352S (2000)
40. Gray DS, Fujioka K, Colletti PM, Kim H, Devine W, Cuyegkeng T, Pappas T: Magnetic-resonance imaging used for determining fat distribution in obesity and diabetes. *Am.J.Clin.Nutr.* 54, 623-627 (1991)
41. Gronemeyer SA, Steen RG, Kauffman WM, Reddick WE, Glass JO: Fast adipose tissue (FAT) assessment by MRI. *Magn Reson.Imaging.* 18, 815-818 (2000)
42. Grossman R, Yehuda R, New A, Schmeidler J, Silverman J, Mitropoulou V, Sta MN, Golier J, Siever L: Dexamethasone suppression test findings in subjects with personality disorders: associations with posttraumatic stress disorder and major depression. *Am.J.Psychiatry.* 160, 1291-1298 (2003)
43. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, Jr., Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R: Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am.J.Med.* 106, 506-512 (1999)
44. Herman JL, Perry JC, van der Kolk BA: Childhood trauma in borderline personality disorder. *Am.J.Psychiatry.* 146, 490-495 (1989)
45. Herpetz, S and Wenning, B. Spezielle Persönlichkeitsstörungen: Diagnose, Ätiologie und Psychotherapie. In: *Persönlichkeitsstörungen.* 60-148, Stuttgart, New York. (2003)
46. Heuser I: Anna-Monika-Prize paper. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in depression. *Pharmacopsychiatry.* 31, 10-13 (1998)
47. Hollander E, Stein DJ, DeCaria CM, Cohen L, Saoud JB, Skodol AE, Kellman D, Rosnick L, Oldham JM: Serotonergic sensitivity in borderline personality disorder: preliminary findings. *Am.J.Psychiatry.* 151, 277-280 (1994)
48. Holsboer F und Barden N: Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endoc Rev.* 187-205-1996)

49. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin.Invest.* 95, 2409-2415 (1995)
50. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM: Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J.Clin.Invest.* 94, 1543-1549 (1994a)
51. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM: Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 91, 4854-4858 (1994b)
52. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM: IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science.* 271, 665-668 (1996)
53. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM: Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 259, 87-91 (1993)
54. Hotamisligil GS und Spiegelman BM: Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes.* 43, 1271-1278 (1994)
55. Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, Hawe E, Miller GJ: The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur.Heart J.* 22, 2243-2252 (2001)
56. Jaattela M: Biologic activities and mechanisms of action of tumor necrosis factor-alpha/cachectin. *Lab Invest.* 64, 724-742 (1991)
57. Kahl KG, Kruse N, Faller H, Weiss H, Rieckmann P: Expression of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma mRNA in blood cells correlates with depression scores during an acute attack in patients with multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology.* 27, 671-681 (2002)

58. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB: The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin.Invest.* 95, 2111-2119 (1995)
59. Kissebah AH: Insulin resistance in visceral obesity. *Int.J.Obes.* 15 Suppl 2, 109-115 (1991)
60. Kopelman PG und Albon L: Obesity, non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Br.Med.Bull.* 53, 322-340 (1997)
61. Krishnan KR, Davidson JR, Rayasam K, Shope F: The dexamethasone suppression test in borderline personality disorder. *Biol.Psychiatry.* 19, 1149-1153 (1984)
62. Lahmeyer HW, Val E, Gaviria FM, Prasad RB, Pandey GN, Rodgers P, Weiler MA, Altman EG: EEG sleep, lithium transport, dexamethasone suppression, and monoamine oxidase activity in borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 25, 19-30 (1988)
63. Lemieux S: Contribution of visceral obesity to the insulin resistance syndrome. *Can.J.Appl.Physiol.* 26, 273-290 (2001)
64. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A: Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA.* 286, 2107-2113 (2001)
65. Maes M, Song C, Lin A, Gabriels L, DeJongh R, Van Gastel A, Kensis G, Bosmans E, Kenis G, DeMesster I, Scharpe S, Benoyt I, Neels H, Demedts P, Janca A, Smith R: The effect of psychological stress on humans: increased production of proinflammatory cytokines and Th-1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine.* 313-318 (1998)
66. Maes M: Cytokines in major depression. *Biol.Psychiatry.* 36, 498-499 (1994)
67. Maes M: Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv.Exp.Med.Biol.* 461, 25-46 (1999)

68. Maes M: Psychological stress and the inflammatory response system. *Clin.Sci.(Lond)*. 101, 193-194 (2001)
69. Maes M, Lin AH, Verkerk R, Delmeire L, Van Gastel A, Van der PM, Scharpe S: Serotonergic and noradrenergic markers of post-traumatic stress disorder with and without major depression. *Neuropsychopharmacology*. 20, 188-197 (1999)
70. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, Desnyder R: Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J.Affect.Disord*. 34, 301-309 (1995)
71. Maes M und Smith RS: Fatty acids, cytokines, and major depression. *Biol.Psychiatry*. 43, 313-314 (1998)
72. Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, Keno Y, Kotani K, Tokunaga K: Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Obes.Res*. 3 Suppl 2, 187S-194S (1995)
73. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 28, 412-419 (1985)
74. Mayo-Smith W, Hayes C, Biller B, Klibanski A, Rosenthal H, Rosenthal D: Body fat distribution measured with CT. Correlations in healthy subjects, patients with anorexia nervosa, and patients with Cushing syndrome. *Radiology*. 170, 515-518 (1989)
75. Maes M, Song C, Lin A, Gabriels L, DeJongh R, Van Gastel A, Kensis G, Bosmans E, Kensis G, DeMesster I, Scharpe S, Benoyt I, Neels H, Demedts P, Janca A, Smith R: The effect of psychological stress on humans: increased production of proinflammatory cytokines and Th-1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine*. 313-318 (1998)

76. Miller AH, Spencer RL, Pearce BD, Pisell TL, Tanapat P, Leung JJ, Dhabhar FS, McEwen BS, Biron CA: 1996 Curt P. Richter Award. Effects of viral infection on corticosterone secretion and glucocorticoid receptor binding in immune tissues. *Psychoneuroendocrinology*. 22, 455-474 (1997)
77. Navarra P, Tsagarakis S, Faria MS, Rees LH, Besser GM, Grossman AB: Interleukins-1 and -6 stimulate the release of corticotropin-releasing hormone-41 from rat hypothalamus in vitro via the eicosanoid cyclooxygenase pathway. *Endocrinology*. 128, 37-44 (1991)
78. Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W: Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*. 226, 1342-1344 (1984)
79. Nieuwenhuys R, Voogd J, VanHuijzen C: The human central nervous system - a synopsis and atlas. 3, 1991)
80. Ogata SN, Silk KR, Goodrich S, Lohr NE, Westen D, Hill EM: Childhood sexual and physical abuse in adult patients with borderline personality disorder. *Am.J.Psychiatry*. 147, 1008-1013 (1990)
81. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G: The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes*. 34, 1055-1058 (1985)
82. Ohsuzu F, Kosuda S, Takayama E, Yanagida S, Nomi M, Kasamatsu H, Kusano S, Nakamura H: Imaging techniques for measuring adipose-tissue distribution in the abdomen: a comparison between computed tomography and 1.5-tesla magnetic resonance spin-echo imaging. *Radiat.Med*. 16, 99-107 (1998)
83. Ostman J, Arner P, Engfeldt P, Kager L: Regional differences in the control of lipolysis in human adipose tissue. *Metabolism*. 28, 1198-1205 (1979)

84. Park KS, Rhee BD, Lee KU, Kim SY, Lee HK, Koh CS, Min HK: Intra-abdominal fat is associated with decreased insulin sensitivity in healthy young men. *Metabolism*. 40, 600-603 (1991)
85. Plotsky P und Meaney M: Persistent changes in corticotropin-releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation. *Endocrinology*. 1212-1218 (1993)
86. Plourde G: The role of radiologic methods in assessing body composition and related metabolic parameters. *Nutr.Rev.* 55, 289-296 (1997)
87. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 286, 327-334 (2001)
88. Prakash HM und Sumant K: The biology of depression. *J.Indian Med.Assoc.* 98, 228-231 (2000)
89. Rebuffe-Scrive M, Bronnegard M, Nilsson A, Eldh J, Gustafsson JA, Bjorntorp P: Steroid hormone receptors in human adipose tissues. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 71, 1215-1219 (1990)
90. Rebuffe-Scrive M, Walsh UA, McEwen B, Rodin J: Effect of chronic stress and exogenous glucocorticoids on regional fat distribution and metabolism. *Physiol Behav.* 52, 583-590 (1992)
91. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH: Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 101, 1767-1772 (2000)
92. Ross R, Leger L, Morris D, de Guise J, Guardo R: Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *J.Appl.Physiol.* 72, 787-795 (1992)
93. Roy A, Pickar D, De Jong J, Karoum F, Linnoila M: Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma, and urine. Relationship to hypothalamic-

- pituitary-adrenal axis function in depression. *Arch.Gen.Psychiatry*. 45, 849-857 (1988)
94. Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, Henry RR, Kern PA: The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J Clin.Invest*. 97, 1111-1116 (1996)
95. Seidell JC, Bakker CJ, van der KK: Imaging techniques for measuring adipose-tissue distribution--a comparison between computed tomography and 1.5-T magnetic resonance. *Am.J.Clin.Nutr*. 51, 953-957 (1990)
96. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA: Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes*. 51, 3391-3399 (2002)
97. Shizuya K, Komori T, Fujiwara R, Miyahara S, Ohmori M, Nomura J: The influence of restraint stress on the expression of mRNAs for IL-6 and the IL-6 receptor in the hypothalamus and midbrain of the rat. *Life Sciences*. 1997)
98. Siever L und Trestman RL: The serotonin system and aggressive personality disorder. *Int.Clin.Psychopharmacol*. 8 Suppl 2, 33-39 (1993)
99. Smith R: The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses*. 298-305 (1991)
100. Soloff PH, George A, Nathan RS: The dexamethasone suppression test in patients with borderline personality disorders. *Am.J.Psychiatry*. 139, 1621-1623 (1982)
101. Svedberg J, Bjorntorp P, Smith U, Lonroth P: Free-fatty acid inhibition of insulin binding, degradation, and action in isolated rat hepatocytes. *Diabetes*. 39, 570-574 (1990)
102. Svedberg J, Stromblad G, Wirth A, Smith U, Bjorntorp P: Fatty acids in the portal vein of the rat regulate hepatic insulin clearance. *J.Clin.Invest*. 88, 2054-2058 (1991)

103. Tavazzi L, Zotti AM, Mazzuero G: Acute pulmonary edema provoked by psychologic stress. Report of two cases. *Cardiology*. 74, 229-235 (1987)
104. Thakore JH, Richards PJ, Reznek RH, Martin A, Dinan TG: Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biol.Psychiatry*. 41, 1140-1142 (1997)
105. Vague J: The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. 1956. *Nutrition*. 15, 89-90 (1999)
106. vanderKooy K und Seidell JC: Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord*. 17, 187-196 (1993)
107. Veith RC, Lewis N, Linares OA, Barnes RF, Raskind MA, Villacres EC, Murburg MM, Ashleigh EA, Castillo S, Peskind ER, .: Sympathetic nervous system activity in major depression. Basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch.Gen.Psychiatry*. 51, 411-422 (1994)
108. Vickers MH, Ikenasio BA, Breier BH: IGF-I treatment reduces hyperphagia, obesity, and hypertension in metabolic disorders induced by fetal programming. *Endocrinology*. 142, 3964-3973 (2001a)
109. Vickers MH, Reddy S, Ikenasio BA, Breier BH: Dysregulation of the adipoinular axis -- a mechanism for the pathogenesis of hyperleptinemia and adipogenic diabetes induced by fetal programming. *J.Endocrinol*. 170, 323-332 (2001b)
110. Wajchenberg BL: Syndrom X: a syndrom of insulin resistance. *Epidemiological and clinical evidence*. *Diab.Metab.Rev*. 10, 19-19 (1994)
111. Weber B, Schweiger U, Deuschle M, Heuser I: Major depression and impaired glucose tolerance. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes*. 108, 187-190 (2000)
112. Weber-Hamann B, Hentschel F, Kniest A, Deuschle M, Colla M, Lederbogen F, Heuser I: Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosom.Med*. 64, 274-277 (2002)

113. Widiger TA und Weissman MM: Epidemiology of borderline personality disorder. *Hosp.Communit.Psychiatry.* 42, 1015-1021 (1991)
114. Wiesenthal SR, Sandhu H, McCall RH, Tchipashvili V, Yoshii H, Polonsky K, Shi ZQ, Lewis GF, Mari A, Giacca A: Free fatty acids impair hepatic insulin extraction in vivo. *Diabetes.* 48, 766-774 (1999)
115. Williams SA, Kasl SV, Heiat A, Abramson JL, Krumholz HM, Vaccarino V: Depression and risk of heart failure among the elderly: a prospective community-based study. *Psychosom.Med.* 64, 6-12 (2002)
116. Winokur A, Maislin G, Phillips JL, Amsterdam JD: Insulin resistance after oral glucose tolerance testing in patients with major depression. *Am.J.Psychiatry.* 145, 325-330 (1988)
117. Wong M, Kling M, Munson P, Listwak S, Gold, PW: Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: Relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *PNAS.* 97, 325-330 (2000)
118. Yirmiya R: Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Research.* 163-174 (1996)
119. Yirmiya R: Behavioral and psychological effects of immune activation: implications for depression due to a general medical condition. *Current Opinion in Psychiatry.* 470-476 (1997)
120. Zhou D, Kusnecov A, Shurin M, DePaoli M, Rabin B: exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6 : relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal-axis. *Endocrinology.* 2523-2530 (1993)
121. Zinman B, Hanley AJ, Harris SB, Kwan J, Fantus IG: Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 84, 272-278 (1999)

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Schweiger danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die Bereitstellung der Materialien.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Kahl für die Anleitung und hilfreiche Unterstützung meiner Arbeit. Auch für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und für Beratung und Korrektur beim Entstehen der Arbeit bedanke ich mich.

Herrn Prof. Dr. med. Gehl und Dr. Pries danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die Unterstützung bei technischen Problemen.

Dem Institut für Klinische Chemie der Universitätsklinik Lübeck gilt mein Dank für die Bestimmung der Zytokine und Hormone.

Weiter bedanke ich mich bei allen Mitgliedern der Forschergruppe, die durch Hilfsbereitschaft und aufbauende Worte zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Meiner Tante Dr. K. A. Strocjan danke ich für die Mühen des Korrekturlesens.

Der herzlichste Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium und diese Dissertation durch Ihre immer aufbauende und ermunternde Unterstützung ermöglicht haben.

## Lebenslauf

<b>Name</b>	Maxim James Bester
<b>Geburtsdatum</b>	1.Juli.1978
<b>Geburtsort</b>	Portomaggiore ( Italien )
<b>Anschrift</b>	Groner Tor Str. 19, 37073 Göttingen
<b>Familienstand</b>	ledig
<b>Eltern</b>	Dr. Michael Bester; Mathematiker Maja Bester, geb. Stroczan; Biologin
<b>Schulbildung</b>	1985-1989 Grundschule: Mörikeschule, Frankfurt 1989-1997 Gymnasium: Wöhlerschule, Frankfurt 1997 Abitur
<b>Studium</b>	ab 1997 Studium der Medizin an der Universität zu Lübeck 1999-2002 Famulaturen in den Fachbereichen Chirurgie, Anästhesie, Augenheilkunde, Neurologie 2003-2004 Praktisches Jahr, Wahlfach Neurologie Teilgebiet Innere Medizin in Galle, Sri Lanka
<b>Examina</b>	09/1999 Vorklinisches Examen ( Physikum ) 09/2000 1. Staatsexamen 03/2003 2. Staatsexamen 10/2004 3. Staatsexamen
<b>Dissertationsarbeit</b>	10/2001-10/2002 Durchführung der Messungen 03/2004-12/2004 Verfassen der Dissertation
<b>Berufliches</b>	seit 12/2005 Tätigkeit als Assistenzarzt an der Klinik für Neurologie, Uniklinik Göttingen
<b>Publikation</b>	Kahl KG, Bester M, Greggersen W, Rudolf S, Dibbelt L, Stoeckelhuber BM, Gehl HB, Sipos V, Hohagen F, Schweiger U. Visceral fat deposition and insulin sensitivity in depressed women

with and without comorbid borderline personality disorder.  
Psychosom Med. 2005 May-Jun;67(3):407-12.