



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

Verminderte Knochendichte und Veränderungen im  
Zytokinexpressionsmuster bei jungen Frauen mit schwerer depressiver  
Erkrankung und Borderline Persönlichkeitsstörung

Inauguraldissertation

zur  
Erlangung der Doktorwürde  
Der Universität zu Lübeck  
-aus der medizinischen Fakultät-

vorgelegt von  
**Kerstin Markhof**  
aus Bremen

Lübeck 2010

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. Ulrich Schweiger

2. Berichterstatter: Professor Dr. rer. soc. Jan Born

Tag der mündlichen Prüfung: 03.03.2010

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 03.03.2010

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

## INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG.....	9
1.1 Einführung in die Thematik.....	9
1.2 Die Depression.....	9
1.2.1 Epidemiologie.....	10
1.2.2 Psychiatrische Komorbiditäten.....	11
1.2.3 Major Depression und somatische Komorbiditäten.....	11
1.3 Die Borderline Persönlichkeitsstörung.....	11
1.3.1 Epidemiologie.....	12
1.3.2 Psychiatrische Komorbiditäten.....	12
1.4 Biologie der Major Depression.....	13
1.4.1 Major Depression und Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System (HHN- System).....	13
1.4.2 HHN-System und Psychopathologie.....	14
1.4.3 Dysregulationen im HHN-System und periphere Auswirkungen.....	14
1.5 Major Depression und Immunsystem.....	16
1.5.1 Zytokine im zentralen Nervensystem und depressive Symptomatik.....	16
1.6 Major Depression und verminderte Knochendichte.....	17
1.6.1 Osteoporose.....	18
1.6.2 Der zelluläre Knochenstoffwechsel.....	20
1.6.3 Diagnostik der Osteoporose.....	21
1.6.4 Messverfahren zur Bestimmung der Knochendichte.....	21
1.7 Zielsetzung und Fragestellung.....	22
1.7.1 Arbeitshypothesen.....	23
2. MATERIAL UND METHODEN.....	24
2.1 Probanden.....	24
2.2 Psychiatrische Diagnostik.....	24
2.3 Knochendichtemessung mit Dual-Energy-X-ray-Absorptiometry (DEXA).....	25
2.4 Labor-chemische Untersuchungen.....	29
2.5 Statistische Methoden.....	30
3. ERGEBNISSE.....	31

3.1 Psychopathologie.....	31
3.1.1 Patientenkollektiv.....	31
3.1.2 Kontrollgruppe.....	31
3.2 Knochendichtemessung.....	32
3.3 Klinisch-chemische Daten.....	33
3.3.1 Endokrinologische Parameter.....	33
3.3.2 Knochenstoffwechselfparameter.....	34
3.3.3 Immunologische Parameter.....	35
3.4 Korrelationsanalysen.....	36
4. DISKUSSION.....	37
4.1 Knochendichteminderung bei jungen Frauen mit Major Depression und Boderline Persönlichkeitsstörung.....	37
4.2 Gesteigerter Knochenmetabolismus.....	42
4.3 Endokrinologische Veränderungen.....	44
4.3.1 Hyperkortisolismus bei akuter depressiver Episode (MDE).....	44
4.3.2 Serum-Kortisol-Konzentrationen und HHN-System in der Borderline Persönlichkeitsstörung.....	45
4.3.3 Östrogene und Geschlechtshormone.....	46
4.3.4 Leptin.....	46
4.4 Zytokine.....	47
4.4.1 Zytokine und Major Depression.....	47
4.4.2 Zytokine und Knochenstoffwechsel.....	48
4.5 Methodenkritik.....	50
4.6 Abschliessende Betrachtung.....	54
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	58
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	60
7. ANHANG.....	80
7.1. Tabellen.....	80
7.2. Danksagung.....	90
7.3. Lebenslauf.....	91
7.4. Veröffentlichung.....	92
7.5. Genehmigung der Ethik-Kommission.....	93

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ANCOVA (Analyses of CoVariance)	Multivarianzanalyse
ANOVA (Analyses of Variance)	Univariante Analyse
ACTH (Adrenocorticotropic Hormon)	Adrenokortikotropes Hormon
BDI (Beck Depression Index)	Beck-Depressionsinventar
BMD (bone mineral density)	Knochendichte
BMI (Body Mass Index)	Körpermasseindex
BPS	Borderline Persönlichkeitsstörung
CRH (Corticotropin releasing hormone)	Corticoliberin
CrossLaps	Lineare Abbauprodukte des C-terminalen Telozeptid des Typ-I Kollagens
DEXA (Dual-Energy-X-ray-Absorptiometry)	Dual-Röntgen-Absorptiometrie-Verfahren
DST	Dexamethason-Suppressions-Test
DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen
ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)	Enzymgekoppelter-Immunadsorptionstest
EKT	Elektrokonvulsivetherapie
GDS	„Geriatric Depression Scale“
GH (Growth Hormon)	Wachstumshormon
GHQ	“General Health Questionnaire”
HHN-System	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System
HRT (Hormon Replacement Therapy)	Hormonersatztherapie

ICD (International Classification of Diseases)	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IL	Interleukin
IFN	Interferon
IGF-I (Insulin-like-Growth-Factor I)	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor I
IRMA	Immunradiometrischer Assay
LWS	Lendenwirbelsäule
MD (Major Depression)	Lebenszeitdiagnose einer Depression
MDE (Major Depressive Episode)	Akute Episode einer schweren Depression
MWU-Test	Mann-Whitney U-Test
OPG	Osteoprotegerin
OR	Odd Ratio
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PTH	Parathormon
PTHrP	“PTH-related Peptide”
QCT	Quantitative Computertomographie
RA	Rheumatoide Arthritis
RANK	Rezeptor-Aktivator-Nukleus-Faktor- $\kappa$ -b
RANKL	Rezeptor-Aktivator-Nukleus-Faktor- $\kappa$ -b-Ligand
RIA	Radio-Immuno-Assay
SD (Standard Deviation)	Standardabweichung
SKID	Strukturiertes klinisches Interview für DSM IV
SPSS	“Statistical Package for the Social Sciences”
SSRI (Selectiv Serotonin Re-uptake Inhibitor)	Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer

TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
TNF- $\alpha$ R I/II	Tumornekrosefaktor $\alpha$ -Rezeptor I/II
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

## 1.1 Einführung in die Thematik

Die Depression ist die häufigste psychiatrische Erkrankung. In der „Global Burden of Disease“ Studie belegt sie bezüglich weltweiter Mortalität 1990 Rang vier nach infektiösen Erkrankungen und liegt damit noch vor kardiovaskulären Erkrankungen (Murray und Lopez, 1996). Entgegen früherer Theorien, die Depression sei eine Erkrankung, welche isoliert Stimmungslage und Antrieb betreffe, ist heute anerkannt, dass es sich hierbei um eine systemische Erkrankung handelt, welche mit ausgeprägten, komplexen Veränderungen im zentralen Nervensystem und peripheren Organen einher geht (Kiecolt und Glaser, 2002; Wichers und Maes, 2002; Pace et al., 2007). Epidemiologische Studien beschreiben einen konstanten Zusammenhang zwischen Depression und dem Metabolischen Syndrom sowie Depression und verminderter Knochendichte (Strik et al., 2001; Cizza et al., 2001). Eine über die Altersnorm hinausgehende Abnahme der Knochensubstanz erhöht das Risiko für die Entwicklung einer frühzeitigen Osteoporose mit ihren Folgen wie starken Schmerzen, Immobilität und erhöhter Mortalität (Hergenroeder, 1995; Minne, 2002).

Die vorliegende Arbeit untersucht ein Patientenkollektiv junger Erwachsener (Durchschnittsalter 28 Jahre) mit einer schweren depressiven Erkrankung hinsichtlich früher Anzeichen einer Osteoporose.

Schwere depressive Erkrankungen mit der Notwendigkeit einer stationären psychiatrischen Behandlung treten gehäuft bei komorbider Angststörung, Substanzmißbrauch oder Persönlichkeitsstörung auf (Sadock und Alcott Sadock, 2003).

Aus diesem Grund untersuchten wir gezielt junge Erwachsene mit schwerer depressiver Erkrankung und komorbider Borderline Persönlichkeitsstörung (BPS). Der depressionsunabhängige Faktor BPS wurde anhand einer Gruppe von Patienten mit einer Borderline Persönlichkeitsstörung ohne komorbide depressive Erkrankung untersucht.

Neuere Studien deuten darauf hin, dass proinflammatorischen Zytokine eine pathogenetische Rolle sowohl in der Depression als auch in der Osteoporose spielen können. Sie sollen im Zusammenhang mit Markern des zellulären Knochenstoffwechsels auf ihre pathogenetische Bedeutung für eine Knochendichteminderung bei Depression hin untersucht werden.

## 1.2 Die Depression

Der Begriff „Depression“ (von lat. deprimere = herunter-, niederdrücken) bezeichnete ursprünglich eine unspezifische Minderung und Beeinträchtigung psychischer Funktionen.

Heute wird die Depression in der Psychiatrie dem Kreis der affektiven Störungen, im anglo-amerikanischen Sprachgebrauch auch als „mood disorders“ („Stimmungsstörungen“) bezeichnet, zugeordnet.

Affektive Störungen äußern sich durch Veränderungen von Gefühl, Stimmung und Antrieb, die über das als gewohnte Niveau der Stimmungsschwankungen einer Person hinausgehen und sich der Kontrolle der betroffenen Person entziehen.

Analog zum anglo-amerikanischen Sprachgebrauch wird für die anhand klinischer Kriterien diagnostizierte Depression auch der Begriff "Major Depression" (MD) benutzt und im Folgenden verwendet.

Exkurs: Klinik der schweren, rezidivierenden depressiven Störung (Major Depression, nach DSM-IV):

Eines der zwei Hauptkriterien der Diagnose einer MD ist die depressive Stimmung. Die Patienten beschreiben Niedergeschlagenheit, Hoffnungslosigkeit und Verzweiflung und ein „Gefühl der Gefühllosigkeit“. Letzteres beschreibt einen Zustand, in dem die Patienten unfähig sind, jegliche Art von Emotion zu verspüren, weder Freude noch Trauer. Häufig besteht eine unbestimmte Angst vor der Zukunft. Typisch ist ein morgendliches Stimmungstief, oft kombiniert mit frühem Erwachen und grübelnd-sorgenvollem Wachliegen. Zweites Hauptkriterium ist der Verlust von Interesse und Freude an fast allen Aktivitäten des Alltages. Auffällig wird dies insbesondere bei Aufgabe von Hobbies und Freizeitaktivitäten, die dem Erkrankten eigentlich Freude bereiten. Von den Hauptkriterien muss mindestens eines über einen Zeitraum von zwei Wochen fast durchgängig und ganztägig erfüllt sein.

Zusätzlich müssen mindestens vier weitere Symptome aus dem Bereich der Nebenkriterien vorliegen. Appetitstörungen (Gewichtsverlust oder -zunahme von >5% in einem Monat), Schlafstörungen (Ein- und Durchschlafstörungen, typisch ist morgendliches Früherwachen) und Störungen der Psychomotorik (gehemmt oder agitiert, letzteres oft mit quälender innerer Unruhe verbunden). Oft erleben sich die Patienten als nicht belastbar und beklagen Energie- und Antriebslosigkeit, die es ihnen unmöglich macht, den Alltag zu bewältigen. Es kann zum Verlust des Selbstwertgefühles kommen. Die Patienten verlieren die Gewissheit, positive Eigenschaften zu besitzen. Schuldgefühle und ein Gefühl von Wertlosigkeit prägen das Empfinden. Vergangenes wird als nur scheinbar gut empfunden, überstürzte Reaktionen (wie z.B. Kündigung des Arbeitsplatzes) können die Folge sein. Denk- und Konzentrationsstörungen werden von vielen Patienten beschrieben. Das Denken ist verlangsamt, die Konzentration reicht manchmal nicht aus, um Gesprächen zu folgen. Fast alle Patienten beschäftigen sich während einer depressiven Episode mit dem Tod oder erwägen den Suizid als Ausweg aus dem Zustand der Depression (Suizidgedanken).

Insgesamt müssen mindestens 5 der 9 Kriterien über einen Zeitraum von zwei Wochen erfüllt sein. Die Diagnose einer MD ist nur zu stellen, wenn keine unmittelbaren organischen, psychoreaktiven oder andere psychiatrische Erkrankungen als Ursache anzunehmen sind.

(Tabellarische Übersicht der Kriterien vergleichend neben den ICD-10 Kriterien siehe Anhang 1)

### 1.2.1 Epidemiologie

Die MD ist bezogen auf die davon ausgehende gesundheitliche Belastung in der Allgemeinbevölkerung die bedeutsamste psychiatrische Erkrankung. Sie kommt mit einer

Lebenszeitprävalenz von ca.15% in der allgemeinen Bevölkerung vor (Kessler et al., 1996; Angst, 1996; Eaton et al., 1997), die Punktprävalenz liegt bei ca. 3% mit Erkrankungsgipfeln in der 3. und 5. Lebensdekade (Wittchen et al., 1994; Eaton et al., 1997). Frauen sind doppelt so oft betroffen wie Männer (Murphy et al., 2000). Kendler und Mitarbeiter (1993 und 1999) beschreiben eine wesentliche Assoziation von depressiven Episoden mit dem auftreten schwerwiegender Lebensereignisse wie z.B. Scheidung, Verlust des Arbeitsplatzes, Tod eines Angehörigen.

### 1.2.2 Psychiatrische Komorbiditäten

Neben der MD bestehen oft weitere psychiatrische Komorbiditäten, am häufigsten Angststörungen, Alkohol- und Substanzmissbrauch (Alpert et al., 1999; Sadock und Alcott Sadock, 2003).

Bei bis zu 85% der Patienten mit MD bestehen verschiedene Persönlichkeitsstörungen. Besonders häufig sind zwanghafte (Cluster C), histrionische und Borderline-Persönlichkeitsstörungen (Cluster B) (Corruble et al., 1996; Sadock und Alcott Sadock, 2003).

Die Komorbidität von MD und Borderline Persönlichkeitsstörung ist vielfach beschrieben (Skodol et al., 1999; Rossi et al., 2001). Sie nimmt Einfluss auf Verlauf und Charakter der MD (Alnaes et al., 1997; Charney et al., 1981; Soloff et al., 2000; Rothschild und Zimmermann, 2002).

### 1.2.3 Major Depression und somatische Komorbiditäten

Die MD geht mit einem erhöhten Risiko für körperliche Erkrankungen einher. Am häufigsten beschrieben sind komorbide kardiovaskuläre und den Knochenstoffwechsel betreffende Erkrankungen (Musselmann et al., 1998; Dinan 1999; Cizza et al., 2001; Strik et al., 2001; Barth et al., 2004). Patienten mit MD haben ein erhöhtes allgemeines Mortalitätsrisiko (Zheng et al, 1997; Gold und Charney, 2002).

## 1.3 Die Borderline Persönlichkeitsstörung

„Von Persönlichkeitsstörung spricht man, wenn eine Persönlichkeitsstruktur durch starke Ausprägung bestimmter Merkmale so akzentuiert ist, dass sich hieraus ernsthafte Leidenszustände oder/und Konflikte ergeben“ (Tölle und Lempp, 2002).

Die diagnostische Kriterien der Persönlichkeitsstörung im Allgemeinen nach DSM-IV und ICD-10 sind in Anhang 2 tabellarisch gelistet.

Im Zentrum der Borderline Persönlichkeitsstörung (BPS) steht eine Störung der Affektregulation, die sich klinisch u.a. in einem tiefgreifenden, chronischen Muster emotionaler Instabilität, aversiv erlebten Spannungszuständen, selbstschädigendem und aggressivem Verhalten äußert.

In der Kindheit der Patienten bestehen häufig körperlicher und sexueller Missbrauch, Vernachlässigung, feindselige Konflikte sowie früher Verlust oder Trennung von den Eltern. Die vielfältigen Probleme der Patienten führen zu einer chronischen, psychosozialen Stressbelastung.

Exkurs: Klinik der BPS (nach Sadock und Alcott Sadock, 2003):

„Personen mit BPS scheinen sich nahezu immer in einem Krisenzustand zu befinden. Charakteristischer Weise bestehen Stimmungsschwankungen. Die Patienten sind in einem Moment streitlustig, im nächsten niedergeschlagen und beklagen sich später, gar keine Gefühle zu haben. Manche Patienten erleben kurz dauernde psychotische Episoden (seltener ausgeprägte Psychosen) und die psychotischen Symptome der Patienten sind eher umschrieben, flüchtig oder zweifelhaft. Das Verhalten von Patienten mit BPS ist überraschend und ihre Leistungen erreichen selten das Niveau ihrer Fähigkeiten. Die schmerzhafteste Natur ihres Lebens wird reflektiert durch wiederholte selbstzerstörerische Handlungen. Manche Patienten ritzen ihre Handgelenke und vollziehen andere Formen der Selbstverletzung um die Hilfe anderer zu erwirken, Zorn zum Ausdruck zu bringen oder um sich selbst gegenüber Affekten zu betäuben, die sie zu überwältigen drohen.

Patienten mit BPS haben oft stürmische zwischenmenschliche Beziehungen, da sie sich gleichzeitig abhängig und feindselig sind. Sie können abhängig sein von jenen, die ihnen nah sind und können, wenn sie frustriert sind, enorme Wut gegen ihre vertrauten Freunde zum Ausdruck bringen. Sie können Alleinsein nicht ertragen und suchen intensiv nach Gesellschaft, gleichgültig, wie unbefriedigend sie ist. Um die Einsamkeit zu lindern, wenn auch nur für eine kurze Zeitspanne, akzeptieren sie Fremde als Freunde oder verhalten sich promiskuitiv. Häufig beklagen sie ein chronisches Gefühl innerer Leere und Langeweile und über ein Gefühl mangelnder Selbstidentität. Wenn man sie bedrängt, äußern sie häufig, wie deprimiert sie sich normalerweise fühlen, trotz der Vielfalt der anderen Affekte.“

(Kriterien nach DSM-IV und vergleichend ICD-10 siehe Anhang 3)

### 1.3.1 Epidemiologie

Die BPS tritt mit einer Häufigkeit von ca. 1-2% in der Allgemeinbevölkerung, 10% bei ambulanter und 20% stationär behandelter psychiatrischer Patienten auf. (Torgersen et al., 2001; Skodol et al., 2002(a)) Sie ist damit die am häufigsten diagnostizierte Persönlichkeitsstörung bei stationären psychiatrischen Patienten (Skodol et al., 2002(b)) und betrifft zu ca. 75% Frauen.

### 1.3.2 Psychiatrische Komorbiditäten

Bei Patienten mit BPS bestehen häufig komorbide Achse I Störungen, insbesondere affektive Störungen, Substanzmissbrauch und Angststörungen (Skodol et al., 2002(a)).

Zanarini et al. (1998) fanden bezüglich der Lebenszeit-Komorbiditäten für die BPS eine Häufigkeit von 82,9% für MD, 88,9% für Angststörungen, 55,9% für die Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) und 53% Essstörungen, vorwiegend Bulimia nervosa. Neben weiteren PS besteht auch das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) häufig begleitend zur BPS (Rey et al., 1995). Die Komorbidität einer BPS bei MD erhöht das im Rahmen der MD bestehende Risiko eines Suizides (Hansen et al., 2003).

## 1.4 Biologie der Major Depression

Die Ätiologie und Pathogenese der MD ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Gegenstand der neurobiologischen Forschung sind seit mehreren Jahrzehnten Veränderungen auf der Neurotransmitterebene im zentralen Nervensystem, insbesondere des Serotonins und Noradrenalins. Dementsprechend wirken die meisten gängigen Antidepressiva auf dieser Ebene.

Eine Dysregulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Systems (HHN-System) und Störungen von chronobiologisch gesteuerten Vorgängen wie Schlaf sind weitere Veränderungen, die bei der MD beobachtet wurden.

Bei einem Teil der Betroffenen besteht eine familiäre Häufung für depressive Erkrankungen (Harlow et al., 2002). Zwillingsstudien (Kendler et al., 1993) deuten auch auf eine genetische Disposition hin.

Daneben spielen vermutlich auch psychosoziale Aspekte eine Rolle, wie z.B. Persönlichkeitsfaktoren („Typus melancholicus“), sowie psychodynamische und lerntheoretisch-kognitive Aspekte (Sadock und Alcott Sadock 2003).

Seit Anfang der Neunziger Jahre gibt es eine Reihe von Studien, die bei Patienten mit der Diagnose einer MD Veränderungen im Blutbild und im Zytokinexpressionsmuster feststellten (Smith et al., 1991; Maes et al., 1993(a), (b); Seidel et al., 1995; Schlatter et al., 2004), welche auf eine immunologische Reaktion im Sinne einer systemischen Entzündung hinweisen (Connor und Leonard, 1998).

### 1.4.1 Major Depression und Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System (HHN-System)

Die Hyperaktivität des HHN-Systems und die Glukokortikoidresistenz bei MD zählen zu den am längsten und am besten dokumentierten Befunden in der biologischen Psychiatrie (Gold et al. 1984/86/88; Holsboer et al., 1984; Roy et al., 1987; Young et al., 1991). Laborchemisch zeigen Depressive erhöhte Konzentrationen für das Corticotropin releasing hormon (CRH) im Liquor, erhöhte Plasmakortisolkonzentrationen und eine

Nicht-Suppression im Dexamethason Suppressionstest (DST) (Sachar et al., 1973; Nemeroff et al., 1984; Roy et al., 1987; Maes et al., 1991; Heuser 1998).

#### Exkurs HHN-System

Das HHN-System ist von zentraler Bedeutung für die Homöostase des menschlichen Organismus. Es gewährleistet eine adäquate Anpassung des Organismus an äussere und innere Stressoren wie mentalem und emotionalem Stress und Krankheiten und integriert Signale zentraler neuronaler Schaltkreise, peripherer Hormone und die Reaktionen des autonomen Nervensystems. Auf einen Stressreiz hin erfolgt die Sekretion von CRH aus dem Nukleus supraopticus und paraventricularis in den hypothalamisch-hypophysären Portalkreislauf, über welchen es zum Hypophysenvorderlappen der Hypophyse transportiert wird. Hier bindet es an CRH-Rezeptoren und stimuliert die Produktion und Freisetzung der Proopiomelanocortin-(POMC)-Derivate Adrenokortikotropes Hormon (ACTH) und  $\beta$ -Endorphin.  $\beta$ -Endorphin stimuliert die Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark und die Aktivierung des sympathischen Nervensystems. ACTH stimuliert die Produktion und Freisetzung von Glukokortikoiden aus der Nebennierenrinde. Die zirkulierenden Glukokortikoide haben weitreichende metabolische und immunmodulatorische Effekte. Über ein negatives Feedback erfolgt die Gegenregulation der neuroendokrinen Stressreaktion.

#### 1.4.2 HHN-System und Psychopathologie

Dinan (1994) stellt in einem Übersichtsartikel die Hypothese auf, dass die in der MD bestehende Dysregulation der HHN-Systems ursächlich für das Ungleichgewicht der monoaminergen Neurotransmitter ist.

Die von Holsboer im Jahr 2000 präsentierte Kortikosteroid-Rezeptor-Hypothese, basierend auf *in vivo* und *in vitro* Studien, Tiermodellen und klinischen Studien, unterstützt Dinans (1994) Hypothese. Sie besagt, dass die intrazelluläre Signalübertragung der Kortikosteroide in spezifischen Hirnarealen beeinträchtigt ist, was in einer Vielzahl von Veränderungen der Genaktivität und Neurotransmitterproduktion resultiert, welche ursächlich an der MD beteiligt sind.

Seitdem konnte die Beeinflussung wichtiger Hirnareale wie dem präfrontalen Kortex, Amygdala und dem limbischen System, welche an der Regulation von Stimmung, Antrieb und Affekt beteiligt sind, durch Kortisol gezeigt werden (Gold et al. 2002).

#### 1.4.3 Dysregulationen im HHN-System und periphere Auswirkungen

Raison und Miller (2003) messen dem gestörten Glukokortikoidsignal eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie stress-assoziiierter Erkrankungen (z.B. MD, PTBS) bei. Durch das unzureichende Glukokortikoidsignal finde keine adäquate negative Rückkopplung statt, welche essentiell für die Gegenregulierung der Stressreaktion und die Wiederherstellung der Homöostase des Organismus unter Normalanforderungen sei.

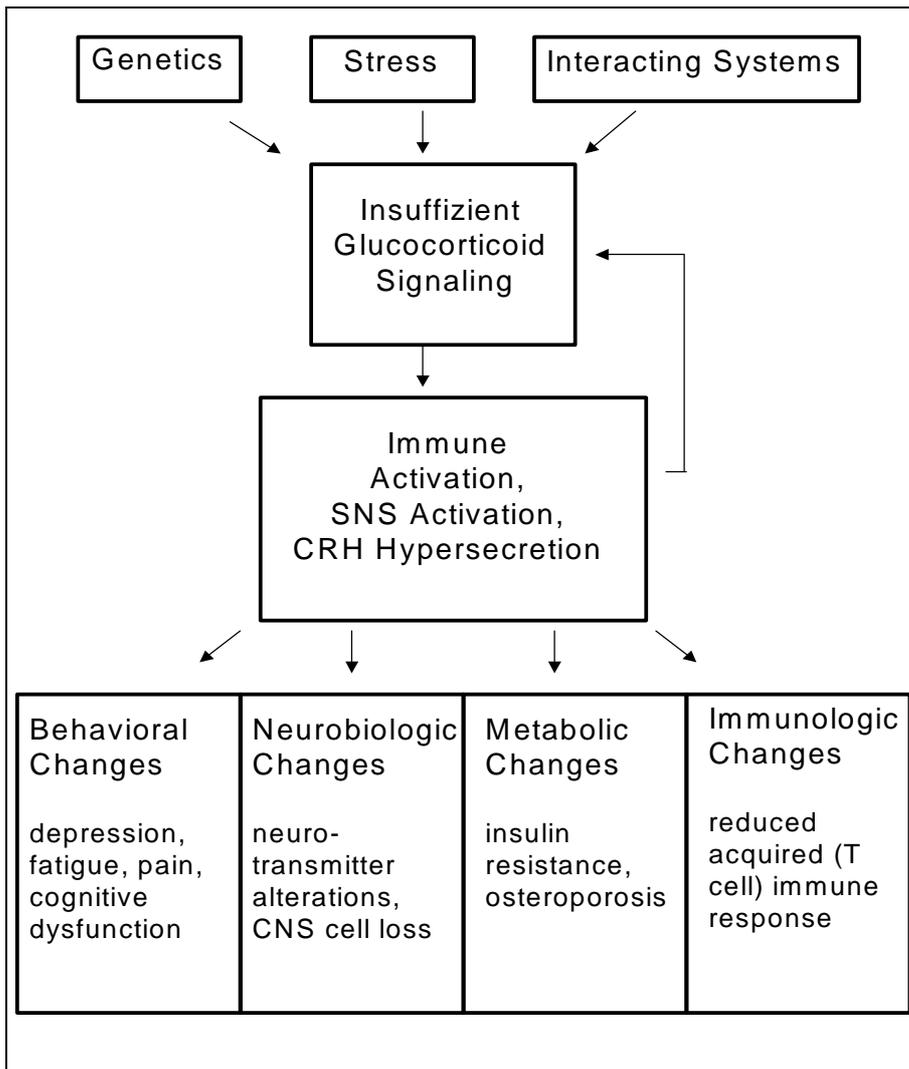


Abbildung 1: modifizierte Übersicht aus Raison und Miller 2003

Mc Ewen (2003) stellt die Theorie auf, dass die in der MD beobachteten Veränderungen des neuroendokrinen und des autonomen Nervensystems sowie Veränderungen des Immunsystems Folge einer anhaltenden Stressreaktion des Organismus seien. Die in der Akutsituation überlebensnotwendigen Reaktionen führten im Falle einer dauerhaften Aktivierung zu Schäden im Organismus. Letztere spiegelten sich im peripherem Hyperkortisolismus, der als Folge einer dauerhaften Aktivierung des HHN-Systems bei anhaltendem Stress besteht, sowie in zentralnervösen Atrophien, insbesondere im Bereich der Amygdala und des Hippocampus, einer verminderten Knochendichte, Adipositas und Arteriosklerose wieder. Das Konzept dieser durch einen chronisch anhaltenden Stress verursachten Schädigung bezeichnet Mc Ewen als „Allostatic Load“.

## 1.5 Major Depression und Immunsystem

Depressive Symptome werden gehäuft bei körperlichen Erkrankungen beobachtet, die mit einer Aktivierung des Immunsystems einher gehen, wie beispielsweise viralen Infekten (Owen et al., 2001), der Multiplen Sklerose (Mikova et al., 2001), rheumatoider Arthritis (RA) (Zautra et al., 2004) und neoplastischen Erkrankungen (Cleeland et al., 2003).

Umgekehrt sind in der therapeutischen Applikation von Zytokinen wie IFN- $\alpha$  und IL-2 vermehrt Verhaltensänderungen dokumentiert, die unter dem Begriff des Krankheitsverhaltens („sickness behavior“) zusammengefasst werden. Hierzu zählen neben Schmerzen, Übelkeit und Kachexie depressionstypische Symptome wie Hypersomnie, Verlangsamung, Lethargie, Merkfähigkeitsstörungen und affektive Niedergestimmtheit (Renault et al., 1987; Pavol et al., 1995; Pariante et al., 1999; Bonaccorso et al., 2001; Cleeland et al., 2003). Aktuell veröffentlichten Wichers et al. (2007) Daten, welche eine klare depressive Reaktion bei Patienten mit Hepatitis C unter IFN- $\alpha$ -Therapie dokumentierten und eine positive Korrelation mit weiteren proinflammatorischen Zytokinen zeigte.

### Exkurs: Zytokine

Zytokine sind große Polypeptide, Proteine oder Glykoproteine, die in erster Linie von weißen Blutzellen sezerniert werden.

Bei ihrer Entdeckung fiel ihre modulierende Wirkung auf immunologisch-entzündliche Vorgänge auf und sie galten zunächst als Botenstoffe des Immunsystems. Heute ist bekannt, dass ihre Wirkung über immunmodulierende Effekte hinaus geht und sie Wachstum, Differenzierung und Funktion einer Vielzahl von Zellen verschiedener Gewebe vermitteln.

Zytokinfamilien:

- Interferone (IFN)
- Interleukine (IL)
- Wachstumsfaktoren
- Tumornekrosefaktoren (TNF)
- Chemokine

Die Wirkweise der Zytokine ist „pleiotrop“ (ein Zytokin wirkt auf multiple Zielzelltypen und bewirkt ein weites Spektrum an Reaktionen) und „redundant“ (die biologischen Reaktionen, die durch einzelne Zytokine verursacht werden, überlappen).

Zytokine werden unabhängig von ihrer „Familie“ in funktionelle Gruppen unterteilt.

Eine Klassifikation unterscheidet sie nach ihrer immunologischen Funktion in pro-(IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) und antiinflammatorische Zytokine(IL-10, IL-1Ra).

### 1.5.1 Zytokine im zentralen Nervensystem und depressive Symptomatik

Proinflammatorische Zytokine nehmen über verschiedene Wege Einfluss auf das zentrale Nervensystem (ZNS), unter anderem durch die Irritation der Blut-Hirn-Schranke, welche den Übertritt peripher produzierter Zytokine ins ZNS ermöglicht, den Transport und die Induktion von „second-messenger“ Signalen im Bereich der zirkumventrikulären Organe, die *de novo* Synthese von Zytokinen im ZNS und die Reizung peripherer

Nervenendigungen des autonomen Nervensystems (N.vagus) (Maier et al., 1998; Connor und Leonard, 1998; Licinio und Wong, 1999; Wichers und Maes, 2002). Sie interagieren in vielfältiger Weise mit dem Metabolismus und der Synthese von Neurotransmittern (Plata-Salaman et al., 1999). Song et al. (1998) beschreiben ein inverses Verhältnis zwischen Serumkonzentrationen von Tryptophan und IL-6 und IL-8. Tryptophan ist essentiell für die Synthese von Serotonin. Eine tryptophanfreie Diät kann bei Patienten mit MD, die sich in der Remission befinden, zum Wiederauftreten depressiver Symptome führen (Delgado et al., 1990). In der Folge kommt es zu Störungen im Gleichgewicht der monoaminergen Neurotransmitter (Serotonin, Dopamin, NA) in Bereichen des Hypothalamus, der Amygdala, Hippocampus und basaler Anteile des Frontalhirns. Letztere Strukturen sind an der Regulierung von Stimmung und Antrieb beteiligt (Wichers und Maes, 2002; Gold und Charney, 2002).

Proinflammatorische Zytokine, insbesondere IL-1 und IL-6, sind darüber hinaus potente Stimuli für die Aktivierung des HHN-Systems (Licinio und Wong, 1999). Interleukin 1 führt zu erhöhten CRH-Konzentrationen im ZNS (Sapolsky et al., 1987; Bernton et al., 1987; Berkenbusch et al., 1987). Eine neuere Übersichtsarbeit von Miller et al. (1999) stellt die Hypothese auf, dass IL-1 einen wesentlichen hemmenden Einfluss auf die Glukokortikoidrezeptorexpression ausübt, über welche die in der MD bekannte Störung der Kortisol-Feedback-Hemmung entsteht. Interleukin 6 bewirkt eine CRH unabhängige Stimulation des HHN-Systems (Bethin et al., 2000). Es nimmt vermutlich eine Schlüsselrolle in der Aktivierung des HHN-Systems ein (Papanicolaou et al., 1998; Turnbull und Rivier, 1999) und ist möglicherweise in der Kaskade von Zytokinen, die für die neuroendokrine Antwort in der akuten Phase Reaktion verantwortlich sind, von Bedeutung (Spath-Schwalbe et al., 1998). In einer aktuellen Übersichtsarbeit stellen Pace et al. (2007) die Hypothese auf, dass die in der MD bekannten Zytokindysregulationen über Veränderungen in der zellulären Signaltransduktion und Beeinflussung der Funktionsfähigkeit des Glukokortikoidrezeptors zur sekundären Glukokortikoidresistenz der MD beitragen.

Wie bereits im Kontext eines insuffizienten Glukokortikoid-Feedbacks erwähnt, stellt die Aktivierung des Immunsystems bei depressiver Erkrankung ein mögliches Verbindungsglied zur erhöhten Inzidenz von Osteoporose, kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2 bei depressiven Patienten dar (Kiecolt-Glaser und Glaser, 2002; Dantzer und Kelley, 2007).

## 1.6 Major Depression und verminderte Knochendichte

Eine verminderte Knochendichte (bone mineral density = BMD) bei Patienten mit MD wurde erstmals von Schweiger et al 1994 beschrieben. Untersucht wurde die trabekuläre

BMD bei 80 Patienten und 57 gesunden Probanden mit quantitativer Computertomographie (QCT). Die Messungen ergaben eine um ca. 15% verminderte BMD der lumbalen Wirbelsäule bei Depressiven gegenüber den gesunden Probanden. Statistische Analysen zeigten keine signifikanten Zusammenhänge mit anerkannten Risikofaktoren, die zur Minderung der BMD führen können, wie z.B. Rauchen, Östrogenmangel, niedriges Körpergewicht, exzessive körperliche Betätigung oder verminderte körperliche Aktivität.

Gegenwärtig liegen, neben unserer eigenen Arbeit, neunzehn weitere Studien zur Knochendichteminderung bei depressiver Erkankung vor. Vierzehn bestätigen den Befund einer verminderten BMD bei depressiven Patienten (Schweiger et al., 1994; Halbreich et al., 1995; Michelson et al., 1996; Coelho et al., 1999; Schweiger et al., 2000; Yazici et al., 2003; Mussolino et al., 2004; Wong et al., 2004; Jacka et al., 2005; Milliken et al., 2006; Kahl et al., 2006; Silverman et al., 2007; Eskandari et al., 2007; Petronijevic et al., 2008). Die Arbeitsgruppe Schweiger (2000) berichten in einer Follow-up-Untersuchung zur vorangegangenen 1994 veröffentlichten Studie über eine Progredienz der Knochendichteminderung bei schwerer depressiver Erkrankung.

Die übrigen fünf Studien (Whooley et al., 1999; Reginster et al., 1999; Whooley et al., 2004; Yazici et al., 2005; Ozsoy et al., 2005) fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der BMD Depressiver gegenüber gesunden Probanden. Für eine detaillierte tabellarische Übersicht zu den einzelnen Studien siehe Anhang 4.

Eine Assoziation zwischen depressiver Erkrankung und verminderter BMD ist von hochgradigem theoretischen Interesse bezüglich zugrunde liegender Pathomechanismen, welche möglicherweise eng mit den bereits beschriebenen biologischen Veränderungen verknüpft sein könnten. Gleichzeitig ist sie von enormer klinischer Relevanz, da eine frühzeitige und überdurchschnittliche Abnahme der BMD einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose darstellt.

### 1.6.1 Osteoporose

Auf der Consensus Development Conference 1993 in Hongkong wurde die Osteoporose definiert als: „Systemerkrankung des Skeletts, die durch eine Verminderung der Knochensubstanzmenge und einer Verschlechterung der Architektur des Knochengewebes mit entsprechend erhöhtem Frakturrisiko charakterisiert ist“.

Die Stadieneinteilung der Osteoporose wird anhand des T-scores der Knochendichtemessung mit „Dual Energy X-Ray Absorptiometry“ (DEXA) gemessen. Der T-Score ist der Wert der durchschnittlichen BMD eines 30 Jahre alten, knochengesunden Referenzkollektivs. Zu diesem Zeitpunkt besteht beim Menschen physiologischerweise

die höchste BMD („peak bone mass“). Weichen Messwerte einer osteodensitometrischen Untersuchung um mehr als

-1 Standardabweichung (SD) ab, so spricht man, bis zu einer SD von -2,5, von einer Osteopenie, das Fakturrisiko ist erhöht. Beträgt die SD mehr als -2,5, besteht eine Osteoporose. Liegen gleichzeitig bereits osteoporotische Frakturen vor, ist die Osteoporose manifest.

Die Osteoporose ist die häufigste Knochenerkrankung im höheren Lebensalter. Dementsprechend gewinnt sie, mit der Zunahme der durchschnittlichen Lebenserwartung, an Bedeutung. Die WHO bewertet die Osteoporose als eine der zehn weltweit bedeutendsten Erkrankungen.

In der BRD sind derzeit Studien zufolge 6 Millionen Menschen nach dem 50. Lebensjahr betroffen (Minne, 2002).

Führendes klinisches Symptom der Osteoporose ist die Fraktur, in erster Linie des Wirbelkörpers, des Radius und des Oberschenkelhalses. Neben starken Schmerzen bei Wirbelkörperfrakturen und bleibender Gehbehinderung von mehr als 50% nach operativ versorgten Oberschenkelhalsfrakturen, gehen letztere mit einem um 20% erhöhten Mortalitätsrisiko in den ersten 12 Folgemonaten einher (Browner et al., 1996; Minne, 2002).

Die für das Gesundheitssystem entstehenden Kosten sind enorm. Es ergibt sich eine geschätzte Gesamtsumme von ca. 2,6 Mrd. Euro (Minne, 2002).

### Exkurs : Knochenstoffwechsel allgemein

Der Aufbau der Knochenmasse erfolgt im Kindes- und Jugendalter unter dem Einfluss von Sexualhormonen und Wachstumsfaktoren. Etwa um das 30. Lebensjahr erreicht sie ihren Höchstwert, die „peak bone mass“. Sie ist bei Männern ca. 30% höher als bei Frauen. Nach dem 40. Lebensjahr kommt es zu einem Überwiegen des Knochenabbaus. Folge ist eine physiologische Abnahme der Knochenmasse um ca. 0,5 % jährlich. Mit dem Eintritt in die Menopause fällt bei den Frauen der protektive Effekt der weiblichen Geschlechtshormone (Östrogene) auf den Knochenstoffwechsel weg. Dies führt, insbesondere in den ersten zehn Jahren nach der Menopause, zu einem verstärktem Verlust an Knochenmasse von jährlich 2% und mehr. Bei Männern kommt es in der Regel zu einer langsamen, gleichmäßigen Abnahme der Geschlechtshormonaktivität und somit zu einem gleichmäßigen Fortschreiten der Verminderung der BMD (Herold 2005).

Mit dem Ende der Aufbauphase der Knochenmatrix bestimmt das so genannte „Remodeling“ den Stoffwechsel des Knochens. Dieser fortlaufende Prozess des koordinierten Knochenab- und -aufbaus durch Osteoklasten (Knochenresorption) und Osteoblasten (Neubildung organischer Knochensubstanz) hat die Aufrechterhaltung mechanischer Stabilität und Qualität des Knochens zum Ziel (Seeman, 2002).

Das Remodeling wird beeinflusst durch zirkulierende Hormone (Östrogene, Androgene, Wachstumshormone, Kortisol, Vitamin D, Parathormon (PTH)) und lokal gebildete Wachstumsfaktoren wie Insulin-like Growthfaktor (IGF)-I und II, transformierender Wachstumsfaktor-(TGF)- $\beta$ , sowie TNF- $\alpha$ , IL-1 und 6 und Osteoprotegerinligand (Holick und Krane, 2002)

### 1.6.2 Der zelluläre Knochenstoffwechsel

Zelluläre Botenstoffe, die konkret den Knochenstoffwechsel steuern, sind erst seit kurzem bekannt. Der Osteoprotegerinligand wurde 1998 als neues Mitglied der TNF-Liganden identifiziert. Es war bereits zuvor als „Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand“ (RANKL) beschrieben worden. Gemeinsam mit seinem Rezeptor („Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B“ = RANK) und seinem löslichen/endogenen Rezeptorantagonisten Osteoprotegerin (OPG) ist er essentieller Bestandteil eines agonistisch-antagonistisch wirkenden Systems, das auf zellulärer Ebene die Osteoklastenaktivität steuert.

OPG und RANKL werden beide von Osteoblasten und Knochemarkstromazellen produziert. Verschiedene osteotrope Faktoren beeinflussen ihre Expression. Das Verhältnis zwischen OPG/RANKL bestimmt, ob Knochenaufbau oder -abbau im Prozess des Remodelings überwiegen.

Osteotrope Substanzen, die auf die Expression von RANKL und OPG wirken sind in der folgenden tabellarischen Übersicht gelistet.

Tabelle 1: Auszug aus Hofbauer und Heufelder 2001

	<b>RANKL</b>	<b>OPG</b>
<b>Hormone</b>		
Kortisol	↑	↓
PTH/PTHrP	↑	↓
Sexualhormone	?	↑
Vitamin D	↑	↑
<b>Zytokine</b>		
IL-1 $\beta$	↑	↑
IL-6	↑	?
TGF- $\beta$	↓	↑
TNF- $\alpha$	↑	↑
<b>Medikamente</b>		
Dexamethason	↑	↓
Immunsuppressiva	↑	↓

Pathogenetische Bedeutung hat dieses System bei rheumatoider Arthritis, Glukokortikoid-induzierter Osteoporose, postmenopausaler Osteoporose sowie metastatischer Knochenerkrankungen u.a. (Hofbauer und Heufelder, 2001; Gravallesse et al., 2002; Oh et al., 2004).

Schoppet et al. (2002) schreiben dem OPG/RANKL System noch weitere Bedeutungen zu. Sie berichten von Wirkungen auf Immun- und Gefäßwandzellen und vermuten, dass

OPG eine Schutzwirkung gegen Artherosklerose hat. Neuere Studien beschreiben Korrelationen von OPG-Werten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Diabetes mellitus (Browner et al., 2001; Oh et al., 2005).

Zytokine spielen im zellulären Knochenstoffwechsel ebenfalls eine bedeutsame Rolle, insbesondere IL-6 und TNF- $\alpha$ . Interleukine 6 ist in der Pathophysiologie der Osteoporose, insbesondere der postmenopausalen, von zentraler Bedeutung (Papanicolaou et al., 1998; Pfeilschifter et al., 2002). TNF-  $\alpha$  beeinflusst direkt die Osteoklastenaktivität (Fuller et al., 2002; Lam et al., 2000).

Seit kurzem wird der Einfluss des Hormons Leptin auf die BMD kontrovers diskutiert. Burguera et al. (2001) fanden einen protektiven Effekt von Leptin. Es führte bei ovariectomierten Ratten, peripher appliziert, zu einer Zunahme der BMD. Takeda et al. (2002) beschreiben hingegen bei intraventrikulärer Applikation im Tiermodell eine negativen Effekt auf die BMD, der über das sympathische Nervensystem vermittelt wird.

### 1.6.3 Diagnostik der Osteoporose

Die Diagnostik der Osteoporose erfolgt anhand von Anamnese (Schmerzen, Frakturen, Familienanamnese, andere Grunderkrankungen, Medikamente), klinischer Untersuchung und Laborparametern (renale Kalziumausscheidung, Parathormon (PTH), spezifische Marker des Knochenstoffwechsels) sowie bildgebender Diagnostik. In seltenen Fällen ist auch eine Knochenbiopsie indiziert.

Tabelle 2: Spezifische Marker des Knochenstoffwechsels in Blut und Urin (Holick und Krane, 2002)

<b>Knochenanbau (Osteoblastenaktivität)</b>	<b>Knochenresorption (Osteoklastenaktivität)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Knochenspezifische alkalische Phosphatase</li> <li>– Osteocalcin</li> <li>– Prokollagen-Typl-Polypeptid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– N-Telopeptide</li> <li>– C-Telopeptide</li> <li>– freies Gesamtdeoxypyridinolin</li> <li>– Hydroxyprolin</li> <li>– tartratresistente saure Phosphatase</li> <li>– Knochensialoprotein</li> <li>– Hydroxylysinglykoside</li> </ul>

### 1.6.4 Messverfahren zur Bestimmung der Knochendichte

Die „Dual-Energy-X-ray-Absorptiometry“ (DEXA) ist gegenwärtig Standard zur Bestimmung der BMD. Die Messung ist genau und zeigt hohe Reproduzierbarkeit, die Geräte sind in der Praxis weit verbreitet und es liegt eine gute Referenzdatenlage vor. Im

Vergleich zur QTC ist sie kostengünstiger und geht mit einer geringeren Strahlenbelastung für den Patienten einher (Minne, 2002).

## 1.7 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des Risikos einer Knochendichteminderung bei jungen Frauen mit MD und BPS. Des Weiteren wird einer pathogenetischen Bedeutung endokrinologischer und immunologischer Systeme in diesem Zusammenhang nachgegangen.

Die in der Studie betrachtete Altersgruppe (im Durchschnitt 28 Lj) befindet sich in der Aufbauphase der maximalen BMD ("peak bone mass"). Wird diese nicht erreicht, so besteht bei diesen Frauen bereits vor der Phase der physiologischen Abnahme der BMD eine defizitäre Knochenmasse.

In der akuten Episode einer MD (MDE) werden die Messung einer verminderten BMD und erhöhter Knochenstoffwechselfparameter beschrieben. Dies führte zu der Hypothese, dass die MDE ursächlich an der Minderung der BMD beteiligt sein könnte.

Des Weiteren soll untersucht werden, ob die häufig bei früh auftretender MD bestehende Komorbidität einer BPS einen additiven Effekt auf die Minderung der BMD ausübt. Die BPS sowie die MD gehen mit endokrinologischen Veränderungen einher. Insbesondere die über das HHN-System vermittelte Stressreaktion und unphysiologisch hohe Serumkortisolspiegel sind möglicherweise an der Pathogenese einer Osteoporose beteiligt.

In der MDE sind immunologische Veränderungen im Sinne eines Anstiegs proinflammatorischer Zytokine beschrieben worden. Proinflammatorische Zytokine spielen eine wichtige Rolle in Genese der Osteoporose verschiedener entzündlicher Erkrankungen.

Neben der gezielten Untersuchung der jungen Patientinnen, welche eine Risikogruppe für die Entwicklung einer Osteoporose darstellen könnten, soll im Rahmen dieser Studie der Zusammenhang zwischen immunologisch-endokrinologischen Veränderungen und Parametern des zellulären Knochenstoffwechsels vor dem Hintergrund der Knochendichtemessung mit DEXA betrachtet werden.

### 1.7.1 Arbeitshypothesen

1. Junge Frauen mit MDE und BPS haben eine verminderte BMD im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, die in Bezug auf Alter und Körpermasseindex (BMI) angeglichen ist.
2. Die Patientinnen zeigen eine Dysregulation des HHN- Systems.
3. Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine (IL-6 und TNF- $\alpha$ ) sind bei Patientinnen mit MDE/BPS erhöht.
4. Die Zytokinkonzentrationen korrelieren mit dem Ausmaß der Knochendichteminderung und spezifischen Markern des zellulären Knochenstoffwechsels.
5. Die BPS nimmt unabhängig von der MDE Einfluss auf die BMD.

## 2. MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Probanden

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte von 2001-2002 auf der für die Behandlung von Patienten mit BPS spezialisierten Psychotherapiestation der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein.

Insgesamt wurden 38 weibliche Patienten mit BPS in die Studie eingeschlossen. Die Diagnose der BPS wurde mit dem strukturierten klinischen Interview (SKID) nach DSM-IV in der deutschen Fassung verifiziert. Weitere psychiatrische Störungen wurden, wenn vorhanden, kodiert.

Als Ausschlusskriterien galten eine gegenwärtige Anorexia nervosa oder Anorexia nervosa in der Vorgeschichte, Schizophrenie und Oligophrenie, sowie ein Alter unter 18 Jahren, Schwangerschaft, Östrogenmangel, infektiöse und entzündliche Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen.

Elf der 38 Patientinnen erhielten während der Untersuchung Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) für die Behandlung einer Bulimia nervosa oder gegenwärtiger depressiver Symptomatik. Keine der Patientinnen erhielt weitere Stimmungsstabilisatoren, Neuroleptika oder Benzodiazepine.

Für die Kontrollgruppe wurden 20 gesunde, normalgewichtige weibliche Probanden (per Aushang in der Universität) rekrutiert, die der Patientengruppe im Alter ungefähr entsprachen. Sie wurden ebenfalls mit dem SKID-Interview untersucht. Die Diagnose einer gegenwärtigen oder vorausgegangenen Achse I- oder Achse II-Störung, einer positiven Familienanamnese einer schwerwiegenden Achse I-Störung und bestehende Schwangerschaft galten als Ausschlusskriterien.

Neben den beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurden eine gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung durchgeführt. Patientinnen und Probanden wurden über die Ziele und den Verlauf der Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einwilligung. Die Studie wurde von der Ethikkommission positiv begutachtet.

### 2.2 Psychiatrische Diagnostik

Diagnostik und Kodierung der psychiatrischen Erkrankungen wurden nach der 4. Auflage des „Diagnostic and Statistical Manual for Psychiatric Diseases Version IV“ (DSM-IV), herausgegeben von der Amerikanischen Psychiatrischen Vereinigung, in der deutschen Fassung durchgeführt.

Die DSM-IV Nomenklatur ist als Standardinstrument in der klinischen Forschung etabliert.

Es handelt sich bei der DSM-IV um ein multiaxiales Diagnosesystem, das unter Einbeziehung von verschiedenen Einflussfaktoren eine umfassende, systematische Beurteilung und Einordnung der psychiatrischen Erkrankungen ermöglicht.

Achseneinteilung der DSM IV

- Achse I: Klinische Störungen (z.B. Affektive Störungen, Psychotische Störungen) und andere klinisch relevante Probleme
- Achse II: Persönlichkeitsstörungen und geistige Behinderung
- Achse III: Medizinische Krankheitsfaktoren (z.B. Schilddrüsenerkrankungen)
- Achse IV: Psychosoziale oder umgebungsbedingte Probleme
- Achse V: Globale Beurteilung des Funktionsniveaus

Im Rahmen der Studie wurde die Achse I anhand des „Strukturierten Klinischen Interviews für DSM IV, Achse I“ (SKID-IV) nach Wittchen et al. (1996) erhoben.

Die Diagnose der BPS mit dem „Strukturierte Klinische Interview für DSM IV, Persönlichkeitsstörungen“ (SKID-P) verifiziert.

Der SKID-IV und der SKID-P gelten als ökonomische, effiziente und zuverlässige diagnostische Instrumente (Zimmermann und Mattia, 1999; Sanislow et al., 2002; Skodol et al., 2002 (a) und (b)).

Vor der Anwendung des SKID-IV und SKID-P erfolgten mehrere Übungen in der Anwendung unter Supervision.

### 2.3 Knochendichtemessung mit Dual-Energy-X-ray-Absorptiometry (DEXA)

Mit der DEXA wird die „Bone Mineral Density“ (BMD, Knochendichte) bestimmt.

Die BMD beschreibt den Mineralgehalt pro Flächeneinheit durchstrahlten Knochens und wird in g/cm<sup>2</sup> angegeben. Die DEXA gilt als weltweit anerkannter Standard für die Bestimmung der BMD. Es liegen umfangreiche Datenbanken für epidemiologische und Therapiestudien vor (Minne, 2002).

Die Messungen der vorliegenden Arbeit wurden mit dem Lunar Prodigy Densitometer am Institut für Radiologie des Uniklinikums Schleswig-Holstein/Campus Lübeck durchgeführt. Für die Auswertung der Daten wurde eine Software mit Referenzdaten für eine erwachsene Population (Version 2.15.092; Lunar Corporation, Wisconsin, USA) verwendet.

### Gerät und Meßprinzip

Die DEXA verwendet als Strahlenquelle Röntgenröhren mit einer Spannung von 76 kV. Ein K-edge Filter filtert aus dem polychromatischen Strahlenspektrum zwei Energiepeaks von ca. 38 KeV und 70 KeV heraus.

Die Strahlenquelle befindet sich unter dem Scannertisch, der Detektor befindet sich im C-förmigen Scannerarm. Bei dem Detektor handelt es sich um einen Scintillationsdetektor, der die Simultanmessung der beiden Energiepeaks des Röntgenstrahls ermöglicht.

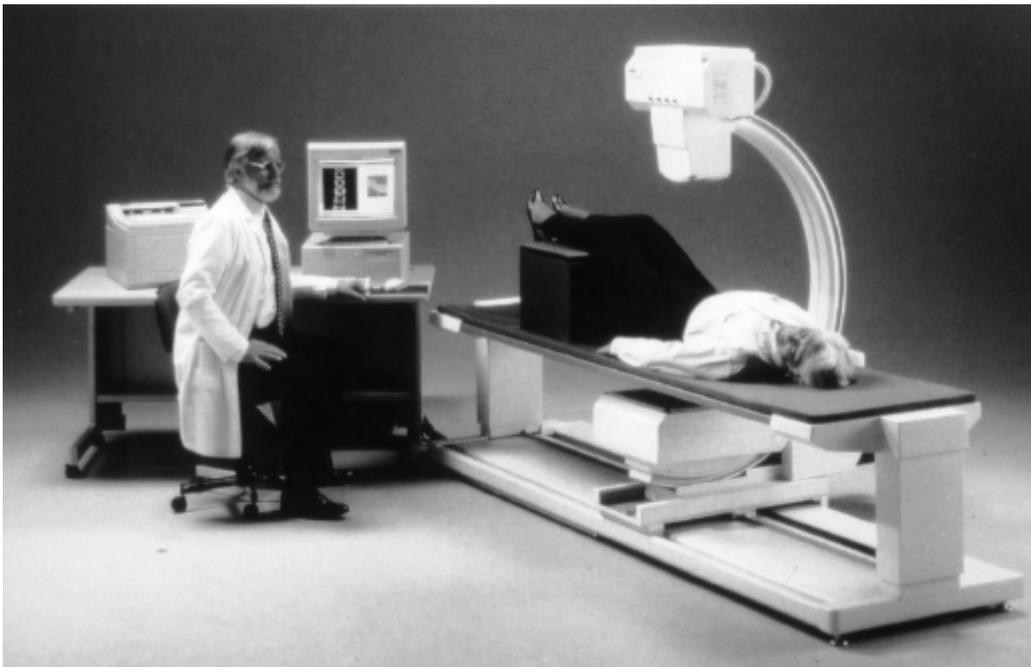


Abbildung 2: Densitometer

Der Röntgenstrahl tastet den zu untersuchenden Skelettabschnitt linear oder rasterförmig ab. Über einer standardisierten Region des Knochens, der „Region Of Interest“ (ROI), erfolgt die Messung. Die registrierten Daten werden in einem angeschlossenen Computer ausgewertet.

Durch die Verwendung einer Strahlenquelle mit zwei Energiepeaks kann die störende Überlagerung des Achsenskelettes durch Weichteile methodisch eliminiert werden. Die Erfassung aller im Strahlengang liegenden Strukturen als Summe lässt keine strukturelle Unterscheidung von kortikalem und spongiosen Knochen zu. Degenerative Veränderungen wie beispielsweise Spondylophyten, beeinflussen das Messergebnis.

Die Strahlenbelastung der DEXA ist mit 3,7 mrem äußerst gering. Für bei der Untersuchung anwesendes Personal sind keine speziellen Röntgenschutzmaßnahmen zu beachten. Die Scan-Zeit beträgt pro Untersuchung beträgt ca. 5 Minuten.

### Durchführung der Knochendichtemessung

#### Wirbelsäulenmessung

Der Patient wird in Rückenlage auf dem Scannertisch positioniert. Unter die Beine des Patienten wird ein Block geschoben, so dass die Oberschenkel einen 60°-90° Winkel bilden. Durch die Entlordosierung der lumbalen Wirbelsäule liegt der Rücken flach auf. Die separate Darstellung der einzelnen Wirbelkörper wird verbessert.

Der Startpunkt der im AP Strahlengang erfolgenden Messung liegt ca. 5cm unterhalb des Bauchnabels des Patienten in der Mittellinie. Die Messung erfolgt von caudal nach cranial. Bei korrekter Durchführung umfasst das Bild den Bereich der lumbalen Wirbelsäule zwischen Oberkante des 5. Lendenwirbelkörpers und Unterkante des 12. Brustwirbelkörpers.

#### Femur-Messung (beidseits)

Der Patient wird in Rückenlage positioniert. Die Füße des Patienten werden in dafür vorgesehenen Fußhalterungen befestigt.

Der Startpunkt der Messung liegt ca. 7-8cm unterhalb des Trochanter major an der Schnittlinie von Schambeinfuge und Femur-Mittellinie. Die Messung erfolgt von caudal nach cranial.

Das Bild zeigt bei korrekter Durchführung Trochanter major, Femurhals und Os Ischii. Oberhalb des Trochanter major und unterhalb des Os Ischii sollen drei bis fünf Zentimeter Gewebe sichtbar sein.

#### Messung des distalen Radius der nicht dominanten Hand

Der Patient sitzt auf einem Stuhl parallel zum Scannertisch. Der nicht dominante Arm (bei Rechtshändern der linke und umgekehrt) wird flach und in Supination auf dem Scannertisch positioniert.

Der Scanbereich für die Messung erfasst den Unterarm (Radius und Ulna) distal des Ellenbogengelenks bis zur Basis Der Ossa metacarpalia.

Für die Auswertung werden ungefähr die distalen 2/3 des Unterarms bis proximal des Handgelenks herangezogen.

#### Auswertung der Messdaten

Die gemessenen Daten werden in dem an das Gerät angeschlossenen Computer mit der zugehörigen Software ausgewertet.

Die Ergebnisse werden als T- und Z-Score ausgedrückt.

Für die Berechnung des T-Scores wird die gemessene BMD mit der durchschnittlichen BMD eines Referenzkollektivs junger Erwachsener (25-45 LJ) gleichen Geschlechts und gleicher ethnischer Zugehörigkeit verglichen. Der Wert des T-Scores wird in Standardabweichungen (SD) angegeben, wobei die Standardabweichung innerhalb des Referenzkollektivs zu Grunde gelegt wird.

Der Z-Score beschreibt den Unterschied der Standardabweichung des Individuums im Vergleich zu einer gleichaltrigen Referenzgruppe desselben Geschlechts und gleicher ethnischer Zugehörigkeit.

Tabelle 3: Stadieneinteilung der Osteoporose nach Kriterien der WHO Study Group (1994)

Klinisches Stadium	Kriterien
<b>0 Osteopenie</b> (Präklinische Osteoporose)	T-Score: -1,0 bis -2,5 SD Keine Frakturen
<b>1 Osteoporose</b> (ohne Frakturen)	T-Score: < -2,5 SD Keine Frakturen
<b>2 Manifeste Osteoporose</b> (mit Frakturen)	BMD erniedrigt 1-3 Wirbelkörperfrakturen ohne adäquates Trauma
<b>3 Fortgeschrittene Osteoporose</b>	BMD erniedrigt Multiple Wirbelkörperfrakturen Oft auch extraspinale Frakturen

Die Knochendichtemessung mit DEXA wurde nur bei der Patientengruppe durchgeführt, da für eine gesunde Vergleichspopulation große Datenbanken vorliegen (Genant, 1995).

## 2.4 Labor-chemische Untersuchungen

### Blut/Serum

Die venöse Blutentnahme erfolgte am nüchternen Probanden morgens um 7.30 Uhr auf Station. Verwendet wurde ein Butterfly-Adapter System und Monovetten der Firma Sarstedt.

Als Basisdiagnostik und zum Ausschluss entzündlicher und endokrinologischer Erkrankungen (Hypo-/ Hyperthyreose, Hypogonadismus, Diabetes mellitus) wurden Blutbild, Elektrolyt-, Leber- und Nierenstatus, TSH, freies Triiodthyronin, Thyroxin, Östrogen, Progesteron, Prolaktin, Leptin, nüchtern Blutzucker, nüchtern Insulin und nüchtern Kortisol bestimmt. Die Auswertung der Routinediagnostik wurde vom Zentrallabor des Uniklinikums Schleswig-Holstein/Campus Lübeck durchgeführt.

Blutproben für die Bestimmung von Zytokinen und speziellen Knochenstoffwechselfparametern wurden nach Entnahme zentrifugiert. Das Serum wurde in Eppendorfgefäßen (1,5 ml) pipettiert und bei minus 40 Grad Celsius eingefroren. Später erfolgte die Aufarbeitung der Proben *en bloc* im Institut für klinische Chemie.

Tabelle 4: Übersicht der spezifischen Knochenstoffwechselfparameter und Hormone

Parameter (Einheit)	Probenmaterial	Bestimmungsmethode
PTH (pg/ ml)	Serum	IRMA (Nichols Institute Diagnostics, Germany)
Nüchtern-Kortisol (nmol/L)	Serum	RIA (DPC, Naunheim, Germany)
1,25-Hydroxy-Vitamin D (ng/ ml)	Serum	RIA mit Extraktion (Nichols Institute Diagnostics, Germany)
Intaktes Osteocalcin (ng/ ml)	Serum	IRMA (Nichols Institute Diagnostics, Germany)
Lineare Abbauprodukte des C-terminalen Telopeptid des Typ-I Kollagens (CrossLaps) (ng/ ml)	Serum	ELISA kit (Osteometer Biotech A/S; Denmark)
Osteoprotegerin (pmol/ L)	Serum	ELISA kit ( R&D Systems; Germany)
Leptin (ng/ ml)	Serum	ELISA kit (R&D Systems; Germany)

Tabelle 5: Immunologische Parameter

Parameter (Einheit)	Probenmaterial	Bestimmungsmethode
TNF- $\alpha$ (pg/ ml)	Serum	ELISA kit (R&D Systems; Germany) Und high sensitivity ELISA kit (HS Quantikinine; R&D Sytems; Germany)
TNF- $\alpha$ RI (pg/ ml)	Serum	ELISA kit (R&D Systems; Germany)
TNF- $\alpha$ RII (pg/ ml)	Serum	ELISA kit (R&D Systems; Germany)
IL-2 (pg/ ml)	Serum	ELISA kit (R&D Systems; Germany)
IL-6 (pg/ ml)	Serum	ELISA kit (R&D Systems; Germany) Und high sensitivity ELISA kit (HS Quantikinine; R&D Sytems; Germany)
IFN- $\gamma$ (pg/ ml)	Serum	ELISA kit (R&D Systems; Germany)
IGF-I (ng/ ml)	Serum	ELISA kit (R&D Systems; Germany)

## 2.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) für Windows, Version 10.0.

Für jeden Parameter der Patienten- und Kontrollgruppe wurden Mittelwert (arithmetisches Mittel) und Standardabweichung (SD) berechnet.

Der Vergleich der Studiengruppen bezüglich signifikanter Gruppenunterschiede wurde mittels Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Der Mann-Whitney U-Test (MWU-Test) wurde für den Vergleich der Z-Werte innerhalb der Patientengruppen angewandt.

Weitere Berechnungen wurden mit der Kovarianzanalyse (ANalysis of COVariance; ANCOVA) durchgeführt. Zum Vergleich der Studiengruppen untereinander wurde eine post-hoc Analyse durchgeführt. Korrelationen wurden mit dem Pearson's Korrelationskoeffizienten errechnet. Der t-Test nach Student wurde für den Vergleich der Z-Werte der Patientengruppen mit der Referenzpopulation angewandt. Er vergleicht die Mittelwerte aus zwei normal verteilten Stichproben.

Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  definiert. Die Ergebnisse sind als Mittelwert (MW) +/- Standardabweichung (SD) angegeben.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Psychopathologie

##### 3.1.1 Patientenkollektiv

Für die Fragestellung relevanter Komorbiditäten auf der Achse I mit der Borderline Persönlichkeitsstörung fanden sich wie folgt: Bei 16 der insgesamt 38 Patientinnen lag neben der Borderline Persönlichkeitsstörung (BPS) keine komorbide depressive Erkrankung vor, weder akut noch in der Vorgeschichte (BPS/-). Die übrigen 22 Patientinnen mit BPS zeigten komorbide depressive Störungen. Zehn Patientinnen befanden sich in der akuten Episode einer Major Depression (BPS/MDE). Die verbleibenden 12 Patientinnen hatten bereits depressive Episoden in der Vergangenheit erlebt, befanden sich jedoch zum Zeitpunkt der Studie nicht in einer akuten Episode (BPS/MD).

Die übrigen Ergebnisse des SKID-IV sind als Übersichtstabelle im Anhang 5 dargestellt. Anorexia nervosa und schizophrenieforme Störungen waren Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der vorliegenden Studie und sind deshalb nicht extra kodiert.

Im SKID- Interview wurden bei 8/38 Patientinnen „substance-related disorders“ gefunden und bei 13/38 Patientinnen eine posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) festgestellt, bei 20/38 Patientinnen lag eine Bulimia nervosa vor. Keine dieser Komorbiditäten zeigte in den durchgeführten statistischen Analysen einen signifikanten Einfluss auf die übrigen erhobenen Parameter.

##### 3.1.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe (KG) umfasste 20 gesunde Probanden gleichen Alters und Geschlechts. SKID-IV und SKID-P waren negativ.

Für die nachfolgend beschriebenen Untersuchungen werden die Ergebnisse den Vier Gruppen zugeordnet:

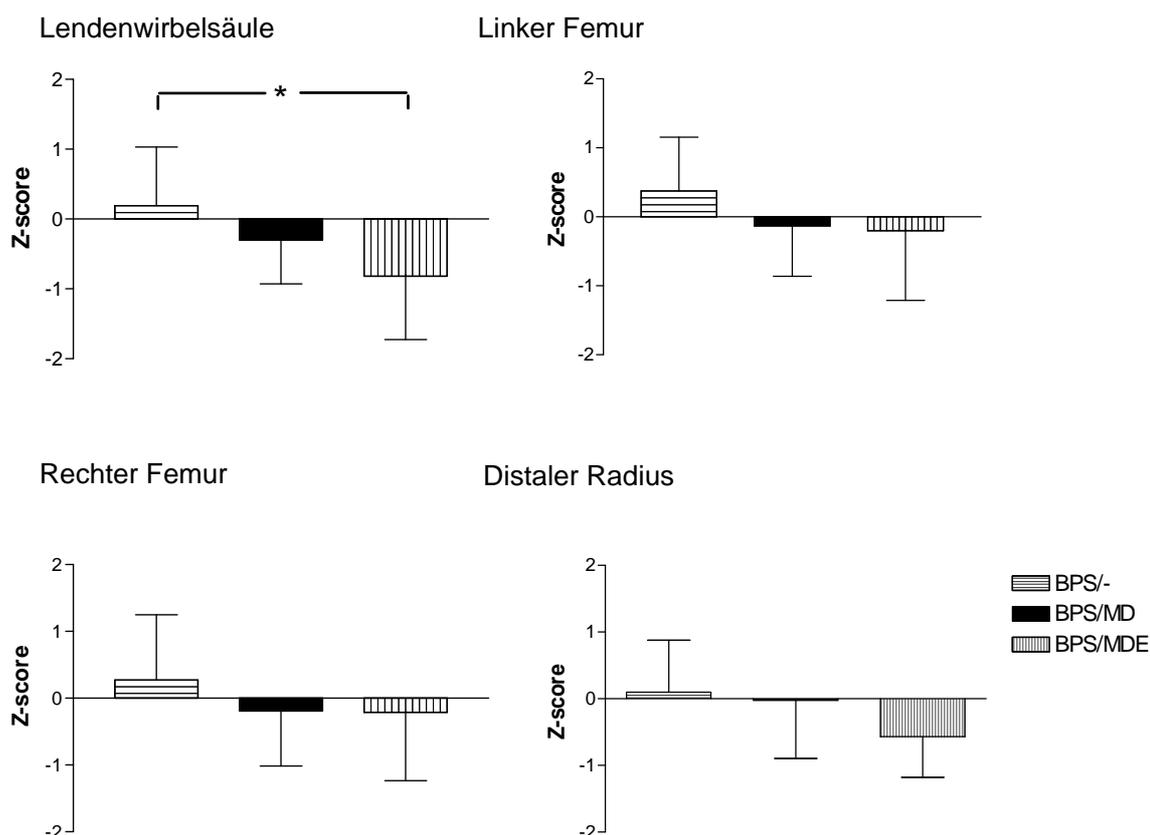
Tabelle 6: Übersicht der Studiengruppen und Gruppengröße

<b>Untergruppen</b>	<b>KG</b>	<b>BPS/-</b>	<b>BPS/MD</b>	<b>BPS/MDE</b>
Anzahl (gesamt n=58)	20	16	12	10

### 3.2 Knochendichtemessung

Die Knochendichtemessung ergab signifikant erniedrigte Z-Werte für Patientinnen mit gegenwärtiger BPS/MDE im Bereich der LWS (T = -2.9; df = 9; p = .019) und des distalen Radius der nicht-dominanten Hand (T = -2.8; df = 9; p = .024), verglichen mit den Normwerten eines in Bezug auf Alter, Geschlecht und BMI angepassten Referenzkollektivs. Innerhalb der Patientengruppen waren die durchschnittlichen Z-Werte signifikant verschieden (F = 4.9; df : 2; p = .014).

Der Mann-Whitney U Test zeigte im Vergleich der Patientinnengruppen signifikant niedrigere Z-Werte im Bereich der LWS bei Patienten mit gegenwärtiger BPS/MDE gegenüber den Patientinnen mit BPS/- .



**Abbildung 3:** Darstellung des Verhältnisses der Z-Werte der BMD der Patientenuntergruppen BPS/-, BPS/MD und BPS/MDE. Die Ergebnisse sind als MW +/- SD angegeben. Im Mann-Whitney U Test zeigte sich eine signifikant niedrigere BMD der Gruppe BPS/MDE gegenüber der Gruppe BPS/-.

\* kennzeichnet signifikante Gruppenunterschiede p < 0,05

Die klinische Einordnung des Ausmaßes der Knochendichteminderung erfolgte an Hand der WHO-Kriterien nach dem T-score (Siehe Tabelle 3).

Bei 20% der Patientinnen mit BPS/MDE bestand eine Osteopenie in allen Messbereichen.

Auch die übrigen Gruppen zeigten in verschiedenen Bereichen zu einem geringeren Prozentsatz eine Osteopenie.

Tabelle 7: Übersicht zur Osteopenie in den Studiengruppen als Anzahl der Patienten und Angabe in (Prozent)

Messort BMD	LWS	Re Femur	Li Femur	Dist. Radius
KG	-	-	-	-
BPS/-	1/16 (6%)	-	2/16 (12%)	3/16 (19%)
BPS/MD	-	1/12 (8%)	1/12 (8%)	2/12 (16%)
BPS/MDE	2/10 (20%)	2/10 (20%)	2/10 (20%)	2/10 (20%)

### 3.3 Klinisch-chemische Daten

Blutbild, Serum-Elektrolyte, Phosphat, Magnesium, Parathormon, Insulin, Schilddrüsenhormone und Prolaktin ergaben keine relevanten Gruppenunterschiede. Laborchemische Leber- und Nierendiagnostik waren bei Patientinnen und der KG unauffällig.

Die übrigen im Material und Methoden Teil genannten Parameter, sowie Alter und BMI der verschiedenen Gruppen wurden mit der einfaktoriellen ANOVA auf Abweichungen der Mittelwerte zwischen den Gruppen überprüft und zeigten keine wesentlichen Gruppenunterschiede (siehe Anhang 6).

#### 3.3.1 Endokrinologische Parameter

Serum-Kortisol-Konzentrationen zeigten in der einfaktoriellen ANOVA signifikante Gruppenunterschiede ( $F=2.8$ ;  $df=3$ ;  $p=.048$ ). Die Signifikanz bestand auch nach Eliminierung der Altersvarianz in der ANCOVA ( $F=2.6$ ;  $df=4$ ;  $p=.048$ ).

Der Post-Hoc-Mehrfachvergleich ergab signifikant höhere Kortisol-Konzentrationen für Patientinnen mit gegenwärtiger depressiver Episode und Borderline Persönlichkeitsstörung (BPS/MDE) gegenüber der Kontrollgruppe ( $p=.006$ ), sowie der

Patientengruppe mit BPS/MDE gegenüber den Patienten mit der Lebenszeitdiagnose einer Depression und Borderline Persönlichkeitsstörung (BPS/MD) ( $p=.01$ ).

**Tabelle 8:** Kortisol-Konzentrationen in den Studiengruppen dargestellt als MW mit (SD).

\* kennzeichnet den signifikant erhöhten Wert der Gruppe BPS/MDE gegenüber der Kontrollgruppe ( $p=.006$ ) und der Gruppe BPS/MD ( $p=.01$ ) nach Post-hoc-Mehrfachvergleich.

Untergruppen	KG	BPS/-	BPS/MD	BPS/MDE
Serum-Kortisol in nmol/L als MW und (SD)	555 (119)	618 (160)	541 (160)	731 * (221)

Die übrigen gemessenen endokrinologischen Parameter (TSH, fT3, fT4, Östradiol, Progesteron, PTH, 1,25-Hydroxy-Vitamin D, Leptin) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Patientengruppen und der Kontrollgruppe (siehe Anhang 6).

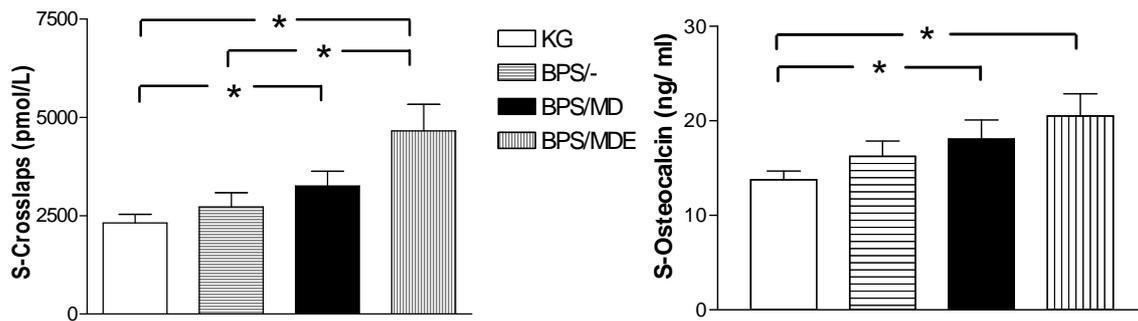
### 3.3.2 Knochenstoffwechselfparameter

Die Univarianzanalyse ergab signifikante Gruppenunterschiede für Osteocalcin ( $F=3.1$ ;  $df=3$ ;  $p=.036$ ) und Lineare Abbauprodukte des C-terminalen Telopeptid des Typ-I Kollagens (CrossLaps) im Serum ( $F=6.4$ ;  $df=3$ ;  $p=.001$ ). Nach Anpassung der Variable Alter mittels ANCOVA blieb die Signifikanz für Osteocalcin ( $F=3.0$ ;  $df=4$ ;  $p=.025$ ) und Serum-CrossLaps ( $F=5.1$ ;  $df=4$ ;  $p=.002$ ) bestehen.

Die Post-Hoc-Analyse zeigte signifikante Unterschiede für Osteocalcin-Konzentrationen zwischen den Gruppen BPS/MDE und BPS/MD im Verhältnis zur Kontrollgruppe.

Für Serum-CrossLaps bestanden signifikante Gruppenunterschiede zwischen BPS/MDE und Kontrollgruppe ( $p<.001$ ), BPS/MDE und BPS/- ( $p=.002$ ) und zwischen BPS/MD und Kontrollgruppe ( $p=.046$ ).

Für Osteoprotegerin ergaben die Analysen keine signifikanten Unterschiede.



**Abbildung 4:** Darstellung der spezifischen Knochenstoffwechselfparameter Serum-Osteocalcin und Serum-CrossLaps in den allen Studiengruppen als MW +/- SD.

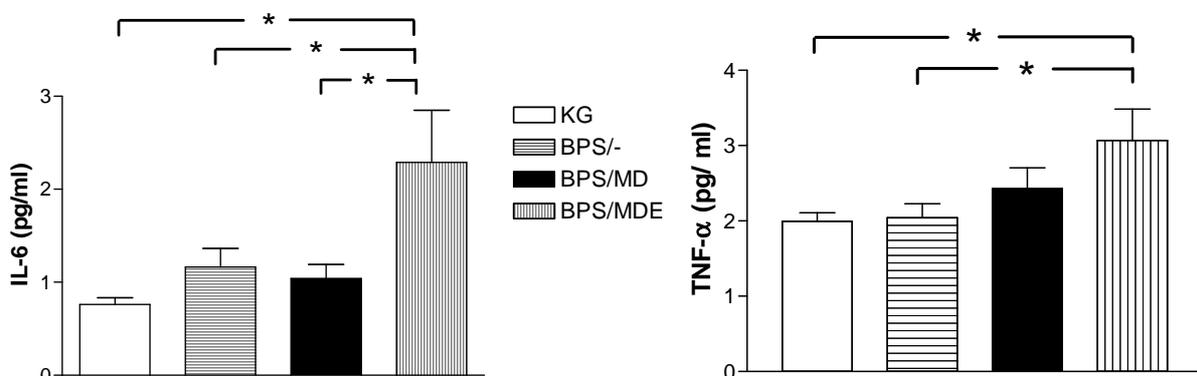
\* kennzeichnet signifikante Gruppenunterschiede ( $p < 0,05$ ) nach der Post-hoc-Analyse.

### 3.3.3 Immunologische Parameter

Die univariate ANOVA zeigte signifikante Gruppenunterschiede für TNF- $\alpha$  ( $F=3.0$ ;  $df=3$ ;  $p=.01$ ) und IL-6 ( $F=5.3$ ;  $df=3$ ;  $p=.001$ ). Nach Durchführung der ANCOVA mit der Kovariante Alter bestätigten sich signifikante Gruppenunterschiede für TNF- $\alpha$  ( $F=3.3$ ;  $df=4$ ;  $p=.018$ ) und IL-6 ( $F=5.3$ ;  $df=4$ ;  $p=.001$ ).

Die Post-Hoc-Analyse der TNF- $\alpha$ -Daten ergab signifikant höhere Konzentrationen für Patienten mit BPS/MDE im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p=.003$ ) und zur Gruppe BPS/- ( $p=.006$ ).

IL-6 zeigte in Post-hoc-Analysen signifikant höhere Konzentrationen für die Gruppe BPS/MDE gegenüber allen anderen Vergleichsgruppen mit folgenden Werten: BPS/MDE : KG  $p<.001$ ; BPS/MDE : BPS/MD  $p=.006$ ; BPS/MDE : BPS/-  $p=.004$ .



**Abbildung 5:** Darstellung der IL-6- und TNF- $\alpha$ -Konzentrationen in allen Studiengruppen, dargestellt als MW mit SD.

\*kennzeichnet signifikante Gruppenunterschiede ( $p < 0,05$ ) nach der Post-hoc-Analyse.

Die weiteren immunologischen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede (TNF-RI, TNF-RII, IGF-I) oder waren nicht nachweisbar (IFN- $\gamma$  und IL-2). Parameter mit nicht-signifikanten Gruppenunterschieden sind im Anhang 6 tabellarisch dargestellt.

### 3.4 Korrelationsanalysen

Abschließend wurden die signifikanten Ergebnisse auf zweiseitige Korrelation überprüft.

#### Laborparameter

- TNF- $\alpha$  korrelierte mit CrossLaps positiv ( $r = .322$ ;  $p = .048$ ) und mit den Z-Werten der Knochendichtemessung der LWS negativ ( $r = -.362$ ;  $p = .028$ ).
- CrossLaps korrelierten positiv mit Osteocalcin ( $r = .53$ ;  $p = .001$ ) und ebenfalls negativ mit den Z-Werten der Knochendichtemessung der LWS ( $r = -.333$ ;  $p = .044$ ).

#### Knochendichtemessung

- Der Z-Werte der DEXA der Lendenwirbelsäule korrelierte positiv mit dem Z-Wert des rechten ( $r = .61$ ;  $p = .001$ ) und des linken Femur ( $r = .57$ ;  $p = .004$ ).
- Der Z-Wert der DEXA des rechten Femur korrelierte positiv mit dem Z-Wert des linken Femur ( $r = .92$ ;  $p < .001$ ) und negativ mit den Serum-Kortisol-Konzentrationen ( $r = -.33$ ;  $p = .044$ ).

Des Weiteren korrelierte der BMI positiv mit dem Z-Wert der nicht dominanten Hand ( $r = .416$ ;  $p = .012$ ).

Im Übrigen wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Alter und BMI und den weiteren immunologischen, hormonellen und Knochendichteparametern gefunden. Nicht im Detail erwähnte hormonelle Parameter und Zytokine zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Übersicht siehe Anhang 6).

Die in 11/38 Patientinnen bestehende SSRI-Medikation zeigte ebenfalls keinen Einfluss auf die erhobenen Parameter.

## 4. DISKUSSION

### 4.1 Knochendichteminderung bei jungen Frauen mit Major Depression und Boderline Persönlichkeitsstörung

Die Resultate der vorliegenden Arbeit zeigen eine signifikant verminderte BMD der LWS bei jungen Frauen mit normalem oder erhöhtem Körpergewicht, bei denen komorbid eine BPS und eine MDE bestehen.

In den weiteren Untergruppen der Studie zeichnete sich bei Patienten mit BPS/MD eine nicht signifikante Tendenz für eine Knochedichteminderung ab. Die Knochendichtewerte der Patientinnen, bei denen ausschliesslich eine BPS bestand, lagen im altersentsprechenden Normbereich.

In der Zusammenschau deuten diese Befunde darauf hin, das die gemessene Knochendichteminderung in der Gruppe BPS/MDE auf Pathomechanismen zurückzuführen sein könnte, die in der akuten Phase der MD eine Rolle spielen.

Wie bereits eingangs beschrieben, ist die Datenlage zur Knochendichteminderung bei Patienten mit MD uneinheitlich. Von den neunzehn derzeit neben unserer eigenen Arbeit vorliegenden Studien fanden vierzehn Studien Hinweise auf eine verminderte BMD bei MD, die übrigen konnten keinen Zusammenhang bestätigen. Faktoren, in denen sich die vorliegenden Studien unterscheiden und welche möglicherweise für die inkonstante Datenlage verantwortlich sein könnten, sind das unterschiedliche Lebensalter, der Schweregrad und die Dauer der depressiven Erkrankung, die Wertigkeit der diagnostischen Mittel, die Größe der untersuchten Patientenkollektive und komorbide Erkrankungen.

Vergleicht man das Lebensalter der Probanden in den bisherigen Studien, so fällt auf, dass eine verminderte BMD am konstantesten im mittleren Lebensalter (40.-65. Lebensjahr) beschrieben wurde (Schweiger et al., 1994; Halbreich et al., 1995; Michelson et al., 1996; Coelho et al., 1999; Schweiger et al., 2000; Jacka et al., 2005; Kahl et al., 2006(b); Milliken et al., 2006; Petronijevic et al., 2008). In dieser mittleren Altersgruppe liegt lediglich eine Studie von Reginster et al. (1999) vor, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen BMD und depressiven Symptomen fand. Reginster und Mitarbeiter untersuchten postmenopausale Frauen, welche sich zu einer Screening Untersuchung bezüglich einer Osteoporose vorstellten. Depressive Symptome waren mit dem „General Health Questionnaire“ (GHQ) erfragt worden.

Im höheren Lebensalter (> 65 Jahre) liegen vier Studien zur Knochendichteminderung bei MD vor, von denen lediglich eine eine signifikante Knochendichteminderung feststellen konnte. Zwei Studien von Whooley et al. (1999 und 2004) fanden keine Korrelation von BMD und MD. In den 1999 veröffentlichten Daten einer prospektiven Kohortenstudie bei Frauen über 75 Jahren (n= 7414) wurde bei 6,3% der Frauen anhand des „Geriatric Depression Scale“ (GDS) > 6 die Diagnose einer MD gestellt. In Verlaufsuntersuchungen zeigte sich keine signifikante Minderung der BMD bei Depressiven gegenüber Nicht-Depressiven. Es bestanden jedoch signifikant häufiger Frakturen und Sturzereignisse, unabhängig von anderen Risikofaktoren einschliesslich Medikation. Die 2004 veröffentlichten Daten der Arbeitsgruppe untersuchten ein sehr kleines Kollektiv von Männern. Von den initial 16 anhand des GDS > 6 als depressiv diagnostizierten Männern nahmen sechs an der Verlaufsuntersuchung teil. Es bestand keine signifikante Knochendichteminderung. Die Arbeitsgruppe Wong et al. (2004) stellte hingegen eine um 2,1% niedrigere BMD bei depressiven asiatischen Männern im Alter von 65-92 Jahren fest, welche auch nach Anpassung bekannter Einflussfaktoren wie Alter, Körpergewicht, Krankengeschichte, Alkoholkonsum, Rauchen, Kalziumaufnahme, körperlicher Aktivität und dem Gebrauch von Antidepressiva bestand. Eine aktuelle Studie von Silverman et al. (2007) untersuchte in einer Untergruppe der „Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE)“ Studie das Vorhandensein depressiver Symptome bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl osteoporotisch bedingter Wirbelkörperfrakturen und dem Schweregrad depressiver Symptome im GDS aufzeigen.

Die uneinheitlichsten Ergebnisse zur Knochendichteminderung bei MD bestehen im jungen Lebensalter (24. -40. Lebensjahr). Yazici und Mitarbeiter (2003) fanden eine signifikante Korrelation zwischen MD und verminderter BMD bei Frauen mit einer erstmalig aufgetretenen Depression. Im Jahr 2005 konnte die Arbeitsgruppe diese Resultate bei prämenopausalen Frauen mit einer leicht bis mittelgradig ausgeprägten MDE nicht reproduzieren. Mussolino und Mitarbeiter (2004) beschreiben lediglich bei Männern eine signifikante Korrelation von Knochendichteminderung und MD. Besonders deutlich war dieser Effekt bei Vorliegen einer Dysthymie mit MDE. Die Arbeitsgruppe von Ozsoy (2005) untersuchte 21 Männer und 21 Frauen mit MD im Rahmen einer stationären psychiatrischen Behandlung. Sie fanden lediglich eine negative Korrelation von Werten im „Montgomery Asberg Depression Rating Scale“ mit der gemessenen BMD, ohne jedoch signifikante Gruppenunterschiede oder Abweichungen von gesunden BMD-Werten festzustellen. Eskandari et al. (2007) fanden bei prämenopausalen Frauen mit MD eine leicht verminderte BMD im Vergleich zu den gesunden Probanden.

Weitere Untersuchungen zu Patienten im jungen Lebensalter wurden im Rahmen unserer Arbeitsgruppe durchgeführt (Kahl et al., 2006(b)): Neben komorbid bestehender BPS/MD wurden junge Frauen mit MDE ohne Persönlichkeitsstörungen untersucht. Übereinstimmend mit den Resultaten der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine signifikant verminderte BMD im Kollektiv der Patienten mit BPS/MDE. In der Vergleichsgruppe von MDE Patienten ohne PS zeigte sich nach Unterteilung in zwei Altersgruppen bei Frauen mit einem Durchschnittsalter von 43 Jahren ebenfalls eine signifikant verminderte BMD, wohingegen im Kollektiv dreißigjähriger Frauen mit MDE ohne Persönlichkeitsstörung keine signifikante Knochendichteminderung bestand.

In Übersichtsarbeiten wurde mehrfach die Hypothese gestellt, dass Dauer und Schweregrad einer depressiven Erkrankung für die Entwicklung einer signifikanten Knochendichteminderung von Bedeutung seien (Cizza et al., 2001; Petronijevic et al., 2008).

In der Durchsicht der aktuell vorliegenden Studien zeichnet sich der gleiche Trend ab. Studien mit einem durchschnittlichen Patientenalter von 40-65 Jahren und positiver Korrelation einer Knochendichteminderung mit der MD stellten die Diagnose einer MD anhand von etablierten psychiatrischen Skalen wie den DSM – Kriterien oder dem Beck-Depressionsinventar (BDI). In vier der acht Studien befanden sich die depressiven Probanden in psychiatrischer Behandlung (Schweiger et al., 1994; Halbreich et al., 1995; Michelson et al., 1996; Schweiger et al., 2000), so dass von einer schweren depressiven Episode bei diesen Patienten auszugehen ist. Die Arbeitsgruppen Coelho (1999) und Jacka (2005) untersuchten Osteoporosepatienten bezüglich depressiver Symptome. Coelho et al. (1999) berichten eine erhöhte Prävalenz depressiver Symptome im BDI bei Osteoporosepatienten. Jacka et al. (2005) fanden bei perimenopausalen Frauen mit MD eine Assoziation mit einer Knochendichteminderung der Hüfte. Die Diagnose der MD wurde anhand eines nach der DSM-IV ausgerichteten Selbstbeurteilungsbogens erfasst. Petronijevic et al. (2008) dokumentierten bei prämenopausalen Frauen mit unipolarer MD eine verminderte BMD, die in ihrem Ausmaß mit der Dauer der MD korrelierte. Die Arbeitsgruppe Milliken (2006) stellte in einer longitudinalen Untersuchung postmenopausaler Frauen eine signifikant negative Korrelation zwischen BDI-Werten und der ein Jahr später gemessenen BMD des Femur fest, welche unabhängig von weiteren Risikofaktoren wie Calciumaufnahme, Krafttraining und Veränderungen des Körpergewichtes war.

Die einzige Studie mit diesbezüglich negativem Befund von Reginster (1999) untersuchte im Rahmen einer Querschnittstudie zum Osteoporose-Screening eine depressive Symptomatik anhand des „General Health Questionair“ (GHQ). Letzterer dient zur

Erfassung von frühen Anzeichen einer affektiven Störung, ist jedoch keine etablierte Skala zur Diagnose einer MD. Es ist vorstellbar, dass die im Rahmen der Studie von Reginster und Mitarbeitern (1999) festgestellten depressiven Symptome weniger schwer ausgeprägt waren, als in den übrigen Untersuchungen der gleichen Altersgruppe.

Auch im höheren Lebensalter scheint ein Zusammenhang mit dem Schweregrad der depressiven Erkrankung zu bestehen. Alle vier Studien verwendeten den „Geriatric Depression Scale“ (GDS), einen gut validierten Fragebogen zu depressiven Symptomen speziell im höheren Lebensalter. Die Arbeitsgruppe Wong (2004) stellte im Unterschied zu den Gruppen Whooley (1999 und 2004) und Silverman (2007) die Diagnose einer Depression bei einem Score von 8/15 Punkten, während die Arbeitsgruppen Whooley und Silverman die Diagnose einer Depression bereits ab 6/15 Punkten stellten. Der Bereich von 5-8/15 Punkten im GDS kodiert eine milde Depression. Eine Punktzahl von 8/15 stellte den Grenzwert zu einer mittelschweren Depression dar.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Diagnosestellung der MD anhand der DSM-Kriterien und die jungen Patientinnen befanden sich aufgrund des Schweregrades ihrer Erkrankung in stationärer Therapie. Die gemessene Knochendichteminderung in dieser Patientengruppe unterstützt die Hypothese der Relevanz des Schweregrades der depressiven Erkrankung.

Kritisch zu betrachten sind im Kontext des Lebensalters auch die Methoden der Knochendichtemessung. Mit Ausnahme der von Schweiger et al. 1994 veröffentlichten Studie und der zugehörigen Follow-up Untersuchung, veröffentlicht im Jahr 2000, welche die QTC zur Knochendichtemessung nutzten, verwendeten alle Studien die „dual energy x-ray absorptiometry“ (DEXA) zur Bestimmung der BMD. Die DEXA hat eine gute Aussagekraft in Bezug auf das Risiko, eine Fraktur aufgrund einer verminderten BMD zu erleiden (Cummings et al., 2002). Therapeutische Entscheidungen werden aufgrund von BMD Werten getroffen (Passariello et al., 1997). Im höheren Lebensalter nimmt die Zuverlässigkeit der Methode ab. Degenerative Knochenerkrankungen führen zur Bildung von osteophytären Anbauten an der Wirbelsäule und die Häufigkeit artherosklerotischer Verkalkungen der Aorta nimmt zu. Diese wirbelsäulennahen Kalkablagerungen werden im Querschnittsbild der DEXA miterfasst und führen zu Verfälschungen der gemessenen BMD im Sinne fälschlicherweise höherer Werte (Cummings et al., 2002). Es ist denkbar, dass dieser Faktor in Studien mit älteren Patienten ( Reginster et al., 1999; Whooley et al., 1999 und 2004 ) eine Rolle spielt und eine pathologische Knochendichteminderung verschleiert.

Ein wichtiger Einflussfaktor, insbesondere auch in Bezug auf die vorliegende Arbeit, ist das Bestehen von komorbiden Erkrankungen neben der MD. Die meisten vorliegenden Arbeiten schlossen schwere allgemeine Erkrankungen aus. Studien zur MD bei Osteoporosepatienten oder in der Allgemeinbevölkerung zeigten einen unabhängigen Einfluss depressiver Symptome auf das Auftreten neuer Frakturen und eine progrediente Minderung der BMD (Coelho et al., 1999; Mussolino et al., 2004; Wong et al., 2004; Jacka et al., 2005; Milliken et al., 2006; Silverman et al., 2007). Ob primär eine Osteoporose vorlag, die Aufgrund ihrer körperlichen Symptome zur Entwicklung einer MD beitrug oder zunächst eine MD bestand, welche die Entstehung einer Osteoporose förderte, lässt sich anhand dieser Arbeiten nicht differenzieren.

Studien, welche gezielt depressive Patienten bezüglich der BMD untersuchten, klassifizierten teilweise nicht den Schweregrad und Charakter der MD sowie deren Dauer und Verlauf und weitere komorbide psychiatrische Erkrankungen. Möglicherweise trägt dies zu den inhomogenen Resultaten im jungen Lebensalter bei.

Aus diesem Grund erfolgte in der vorliegenden Arbeit die psychiatrische Diagnostik anhand von SKID-Interviews für Achse-I-Störungen und Persönlichkeitsstörungen. Einen unabhängigen Effekt der BPS auf die BMD konnten wir in der vorliegenden Studie nicht feststellen.

Allerdings ergab eine ergänzende Untersuchung unserer Arbeitsgruppe (Kahl et al., 2006(b)), welche nach Abschluss der Datenerhebung für die vorliegende Arbeit durchgeführt wurde, eine signifikante Minderung der BMD bei Patienten mit MDE/BPS (Durchschnittsalter 30 Jahre), während bei alleinigem Vorliegen einer MDE in diesem Lebensalter keine signifikante Knochendichteminderung festgestellt wurde.

Die scheinbare Einflussnahme der komorbiden Borderline Persönlichkeitsstörung auf die BMD bei Patienten mit MDE könnte im Zusammenhang mit weiteren, häufig bei der BPS vorkommenden, Komorbiditäten wie Bulimia nervosa, PTBS und Phobien erklärlich sein. In den Korrelationsanalysen unserer Arbeit sowie der von Kahl und Kollegen (2006(b)) zeigten sie keinen signifikanten Einfluss.

Die in dieser Arbeit vorliegenden Resultate bestätigen unsere Hypothese, dass bei Patienten mit schwerer MDE und BPS bereits in jungen Jahren (MW 24 Jahre) eine verminderte BMD messbar ist. Weitere Studien sind nötig, um einen möglicherweise bestehenden Einfluss einer komorbiden BPS auf die Knochendichteminderung bei MDE Patienten darzustellen.

## 4.2 Gesteigerter Knochenmetabolismus

Um Aussagen über die Dynamik des Knochenmetabolismus treffen zu können, wurden in der vorliegenden Arbeit Osteocalcin und CrossLaps im Serum bestimmt.

Osteocalcin gilt als spezifischer und sensitiver Marker für die Osteoblastenaktivität im Sinne einer Knochenanbaus, bzw. des Remodelings. (Garcia-Carrasco et al., 1996; Kasperk und Ziegler, 1998). Die Linearen Abbauprodukte des C-terminalen Telopeptid des Typ-I Kollagens (CrossLaps) werden bei der Osteoklasten vermittelten Knochenresorption ins Serum abgegeben. Sie korrelieren mit der Knochenresorptionsrate und besitzen eine gute Spezifität (Kasperk und Ziegler, 1998).

In unserer Untersuchung zeigten sowohl Serum-Osteocalcin als auch CrossLaps bei den Patientinnengruppe BPS/MDE und BPS/MD signifikant erhöhte Konzentrationen gegenüber den gesunden Probanden.

Die Datenlage zu spezifischen Knochenstoffwechselfparametern bei depressiver Erkrankung ist dünn und die Ergebnisse sind uneinheitlich. Michelson und Mitarbeiter (1996) fanden neben der bereits beschriebenen niedrigen BMD bei Patienten mit MD und erhöhter Kortisolausscheidung im Urin auch verminderte Konzentrationen für Osteocalcin und Deoxypyridinoline (ein Marker der Knochenresorption). Sie schließen daraus, dass bei MD eine verminderte Knochenstoffwechselaktivität (low turnover) besteht. Die Autoren führten keine Unterteilung der depressiven Patienten nach Vorliegen einer MDE oder MD durch. Herran et al. (2000) untersuchten Knochenstoffwechselfparameter bei einer homogenen Gruppe von Frauen (Durchschnittsalter 43 J.) mit einer unbehandelten, ersten MDE. Sie fanden erhöhte Konzentrationen für Osteocalcin, Telopeptide und CrossLaps, sowie verminderte PTH-Konzentrationen. Die Vitamin-D-Konzentrationen lagen im Normbereich. Die Arbeitsgruppe interpretiert ihre Ergebnisse als Hinweis auf ein vermehrtes Remodelling des Knochens, bei dem es über eine vermehrte Kalziumfreisetzung zu einer PTH-Suppression kommt. Ferner beschreiben Yazici et al. (2003) bei jungen Frauen mit erster MDE und verminderter BMD eine vermehrte Ausscheidung von Deoxypyridinolin cross-links im Urin, welche einen weiteren Parameter für die Knochenresorption mit sehr guter Spezifität darstellen. Osteocalcin-Konzentrationen waren leicht, jedoch nicht signifikant erniedrigt bei Patienten mit MDE im Vergleich zu gesunden Probanden. Dahingehend wurde vermutet, dass pathophysiologische Vorgänge im Rahmen der MDE bereits in der ersten Episode zu einer messbaren Minderung der BMD beitragen.

Unsere Ergebnisse zeigen übereinstimmend mit denen der Arbeitsgruppen Herran (2000) und Petronijevic (2008) das gleichzeitige Bestehen erhöhter Konzentrationen für

Resorptions- und Bildungsparameter des Knochenstoffwechsels im Sinne eines gesteigerten Remodelings. Petronijevic und Mitarbeiter (2008) fanden darüber hinaus eine Korrelation zwischen dem Ausmaß des erhöhten Knochenmetabolismus und dem Schweregrad der depressiven Symptomatik gemessen Anhand der Hamilton-Skala, welche eine vielfach im Rahmen klinischer Studien angewandte Fremdbeurteilungsskala ist.

Eine erhöhte Remodeling-Rate ist nach Einschätzung von Raisz (2005) ein wesentlicher prädiktiver Parameter für die Entwicklung einer Osteoporose. Es kommt längerfristig zu einem Verlust von Knochenmasse, da die Resorption von Knochensubstanz rascher erfolgt als der Ersatz der resorbierten Substanz. Diese Stoffwechsellage wird als high-turnover Osteoporose bezeichnet und geht mit einer Knochendichteminderung von mehr als 3,5% pro Jahr einher.

Verschiedene Autoren berichten von erhöhten oder erniedrigten Konzentrationen für Osteoprotegerin (OPG) bei Zuständen mit vermehrter Knochenresorption und negativer Remodeling-Bilanz. Beispielhaft hierfür sind die Hormonmangel bedingte postmenopausalen Osteoporose, systemische Immunreaktionen bei rheumatoider Arthritis und Immundysregulationen bei HIV sowie der Hyperkortisolismus beim Cushing Syndrom (Gravallese et al., 2002; Ueland et al., 2001; Yano et al., 1999). Ueland und Mitarbeiter (2001) beschreiben unter anderem erhöhte Konzentrationen für Serum-OPG bei Patienten mit HIV und bei Patienten mit Cushing Syndrom. OPG korrelierte in HIV-Patienten positiv mit TNF- $\alpha$ , bei Patienten mit Cushing Syndrom bestand eine positive Korrelation mit Serum-Kortisol-Konzentrationen. Die Autoren vermuteten, dass es sich um eine kompensatorische Reaktion handelt. Die Arbeitsgruppe von Hofbauer (1999) fand hingegen in *in vivo* Studien eine Suppression der OPG-Produktion in Osteoblasten durch Kortisol.

Kürzlich veröffentlichten Kahl et al. (2004) eine erste Studie, die OPG bei Patienten mit depressiver Erkrankung untersuchte. Es zeigten sich erniedrigte Konzentrationen für OPG sowie erhöhte Werte für TNF- $\alpha$ , Osteocalcin und CrossLaps. OPG-Werte korrelierten in dieser Patientengruppe negativ mit TNF- $\alpha$  und positiv mit CrossLaps. Aufgrund einer in diesem Patientenkollektiv bestehenden komorbiden Lebenszeitdiagnose einer Anorexia nervosa lassen sich die Resultate nicht ohne Weiteres für die depressive Erkrankung verallgemeinern, da Osteopenie und osteoporotische Frakturen eine bekannte Komplikation der Anorexia nervosa darstellen (Hergenroeder et al., 1995). Eine weitere Studie von Kahl et al. (2006(b)) fand bei jungen Frauen (Durchschnittsalter 30 Jahre) mit

isolierter MDE und normwertiger BMD erhöhte Konzentrationen für proinflammatorische Zytokine und CrossLaps sowie erhöhte OPG-Konzentrationen. Die Arbeitsgruppe interpretierte die Resultate als Zeichen einer kompensatorischen Reaktion zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Knochengewebes. In anderen Untergruppen der Studie konnten für ältere Patienten (43. Lj) mit isolierter MDE und signifikant verminderter BMD sowie Patienten mit MDE/BPS (29. Lj) und signifikant verminderter BMD keine erhöhten Konzentrationen für OPG festgestellt werden.

In der vorliegenden Arbeit bestanden keine Gruppenunterschiede für OPG-Konzentrationen. Es konnten keine Korrelationen von OPG mit Serum-Kortisol-Konzentrationen, TNF- $\alpha$ , Parametern des Knochenstoffwechsel oder der BMD nachgewiesen werden. Möglicherweise deuten unsere Daten und die von Kahl et al. (2006(b)) auf ein Versagen kompensatorischer Mechanismen zum Erhalt einer normwertigen BMD hin. Ursächlich könnte in der älteren, perimenopausalen Patientengruppe der physiologischerweise beginnende Abbau der „peak bone mass“ sein, während in der Gruppe der jungen MD/BPS Patienten häufig schwere Verlaufsformen der MD mit frühem Beginn (Fava et al., 1996; Rothschild et al., 2002; Skodol et al., 2002(a)/(b)) sowie Dysregulationen des HHN-Systems bestehen. Letztere werden im weiteren Verlauf diskutiert.

### 4.3 Endokrinologische Veränderungen

#### 4.3.1 Hyperkortisolismus bei akuter depressiver Episode (MDE)

Unsere Resultate zeigten erhöhte Konzentrationen für nüchtern gemessenes Serum-Kortisol in der Gruppe BPS/MDE. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, stellen erhöhte Serum-Kortisol-Konzentrationen und eine Störung des Tag-Nacht-Rhythmus der Kortisolsekretion einen seit langem bekannten Befund bei Patienten mit depressiver Erkrankung dar (Sachar et al., 1973; Holsboer et al., 1984; Gold et al., 1986). Sie spiegeln eine Hyperaktivität des HHN-Systems wieder (Heuser 1998).

Hyperkortisolismus, wie er im Rahmen des M.Cushing und der Therapie mit Steroiden auftritt, ist ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung einer Osteoporose (Hermus et al., 1995; Ziegler und Kasperk 1998; Israel et al., 2001).

Bislang liegen nur wenige Studien vor, die konkret den Zusammenhang zwischen Kortisol und verminderter BMD bei Patienten mit depressiver Erkrankung untersucht haben. Halbreich und Mitarbeiter (1995) fanden bei Patienten mit MD eine signifikante Korrelation zwischen verminderter BMD der LWS und erhöhten Serum-Kortisol-Konzentrationen.

Michelson et al. (1996) beschreiben bei Patienten mit MD und verminderter BMD erhöhte Urin-Kortisol-Werte. Die Arbeitsgruppe Petronijevic (2008) fand nicht signifikant erhöhte Kortisolwerte in der Gruppe der Patienten mit MD. Es bestanden in den Korrelationsanalysen keine Hinweise auf einen direkten Effekt auf den Knochenstoffwechsel und die BMD.

Im Vergleich der Untergruppen bestanden in unserer Studie signifikant höhere Kortisol-Konzentrationen bei Patienten mit BPS/MDE als in der Gruppe BPS/MD. In *post-hoc* Vergleichen für Serum-Kortisol-Konzentrationen zeigte sich eine signifikant negative Korrelation mit der BMD des rechten Femur bei Patienten mit MDE/BPS, was die Hypothese einer pathogenetischen Bedeutung des Hyperkortisolismus in der Knochendichteminderung in der MDE (Halbreich et al., 1995; Cizza et al., 2001) unterstützt.

Für die weiteren Parameter des Knochenstoffwechsels konnten wir, übereinstimmend mit den Resultaten der Arbeitsgruppe Herran (2000), keine Korrelation mit den erhöhten Kortisol-Konzentrationen feststellen.

#### 4.3.2 Serum-Kortisol-Konzentrationen und HHN-System in der Borderline Persönlichkeitsstörung

Die in unserem Patientenkollektiv vorliegende BPS ist im Kontext des HHN-Systems von Bedeutung, da auch für die BPS Befunde abnormer Serum-Kortisol-Konzentrationen und eine pathologische Reaktivität der HHN-Systems vorliegen, welche jedoch sehr uneinheitlich sind (De la Fuente und Mendlewicz, 1996). Es wird gegenwärtig diskutiert, ob bei der BPS eine krankheitsspezifische Störung des HHN-Systems besteht, oder ob sich die gemessenen Veränderungen im Rahmen der bestehenden Komorbiditäten wie depressiver Erkrankungen, Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) und Missbrauch in der Kindheit erklären lassen (Königsberg et al., 1999; Rinne et al., 2002; Grossman et al., 2003; Lieb et al., 2004).

Von wesentlichem Interesse bezüglich der Aktivität des HHN-Systems ist bei Patienten mit BPS neben der MD (82,9% Lebenszeitkomorbidität) die PTBS (55,9% Lebenszeitkomorbidität) (Zanarini et al., 1998). Bei Patienten mit PTBS liegt typischerweise ein der MD entgegengesetzter Aktivitätszustand des HHN-Systems vor. Es besteht eine Hyperreaktivität im DST mit verstärkter Kortisol-suppression und erniedrigten Serum Kortisol Konzentrationen (Yehuda et al., 2004). Ferner bestehen in der Anamnese von Patienten mit BPS häufig Vernachlässigung, anhaltender Missbrauch, Traumata und feindselige Konflikte. Missbrauchserlebnisse in der Kindheit führen vermutlich zu einer persistierenden Sensibilisierung des HHN-Systems gegenüber Stress. Sie ist gekennzeichnet durch eine Hyperreaktivität des HHN-Systems, welche zu einer

überschießenden Kortisol-suppression und konsekutiv zu einem Hypokortisolismus führt (Heim und Nemeroff 1999 und 2001; Heim et al., 2001).

Wir fanden keinen Hinweis auf einen Hyper- oder Hypokortisolismus in der Patientengruppe mit isolierter BPS. Korrelationsanalysen ergaben keinen relevanten Zusammenhang zwischen der Komorbidität einer PTBS und den gemessenen nüchtern Serum-Kortisol-Konzentrationen bei unseren Patienten.

#### 4.3.3 Östrogene und Geschlechtshormone

Hyperkortisolismus und eine stressbedingte Dysregulation des HHN-Systems hemmen auf verschiedenen Ebenen die Sekretion und Wirkung der Geschlechtshormone (Chrousos et al., 1998). Eine hypothalamische Oligo- und Amenorrhoe sind anerkannte Risikofaktoren für den Verlust von BMD bei jungen Frauen (Hergenroeder et al., 1995).

Unsere Ergebnisse zeigten normwertige Östradiolkonzentrationen in allen Untergruppen. Auch Halbreich et al. (1995), Yazici et al. (2003), Yazici et al. (2005), Eskandari et al. (2007) und Petronijevic et al. (2008) beschreiben normwertige Östradiolkonzentrationen bei jungen Frauen mit einer MD. In der Untersuchung von Michelson et al. (1996) fand sich anamnestisch kein Anhalt für Zyklusstörungen, welche ein Hinweis auf eine sekundäre, hypothalamische Amenorrhoe hätten sein können.

Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Studie von Harlow et al. (2003). Die Arbeitsgruppe berichtete von einem verfrühten Eintritt in die perimenopausale Phase bei Frauen mit MD. Eine verkürzte Fertilitätsphase ist ein Osteoporose-Risikofaktor (Espallargues et al., 2001). Hui et al. (2002) fanden in einer Verlaufsstudie zur BMD bei prämenopausalen Frauen die niedrigste BMD in der Untergruppe, welche bei normaler Menses die niedrigsten Östrogenkonzentrationen aufwies.

Mit der in unserer Studie durchgeführten, einzeitigen Östradiolmessung lassen sich subtile Veränderungen der Geschlechtshormonsekretion nicht nachweisen, so dass sich ein Einfluss der Geschlechtshormone nicht sicher ausschliessen lässt.

#### 4.3.4 Leptin

Das Hormon Leptin, welches ursprünglich als Botenstoff des Fettstoffwechsels beschrieben wurde und mit dem BMI und dem prozentualen Körperfettanteil (Considine et al., 1996) korreliert, wird gegenwärtig als wichtiger Einflussfaktor für den zellulären Knochenstoffwechsel diskutiert. Über Leptin-Rezeptoren des ZNS im Bereich des Hypothalamus erfolgt eine Aktivierung sympathischer Nervenfasern, welche den

Knochenstoffwechsel auf zellulärer Ebene beeinflussen können (Chenu et al., 2004; Pogoda et al., 2004; Yirmiya et al., 2006). Andere Arbeitsgruppen beschrieben eine direkte Wirkung von Leptin auf die Knochenzellen (Thomas et al., 1999; Iwamoto et al., 2004).

Wir fanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Leptin-Konzentrationen in den Patientinnengruppen und der Kontrollgruppe oder Korrelationen mit Parametern des Knochenstoffwechsels und der BMD. Auch Kahl et al. (2006(b)) fanden keine Gruppenunterschiede bezüglich der Leptinwerte bei Patienten mit MD oder komorbider BPS/MD.

## 4.4 Zytokine

### 4.4.1 Zytokine und Major Depression

In der vorliegenden Arbeit bestehen signifikant erhöhte Konzentrationen für die proinflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF- $\alpha$  bei Patienten mit BPS/MDE.

Unsere Resultate stehen im Einklang mit der Mehrzahl vorliegender Arbeiten, welche neben anderen Parametern auch IL-6 und TNF- $\alpha$  in der akuten Phase der MD bestimmten (Frommberger et al., 1997; Maes et al., 1997; Lanquillon et al., 2001; Mikova et al., 2001; Tuglu et al., 2003; Hestad et al., 2003; Wichers et al., 2007; Petronijevic et al., 2008). Andere Arbeitsgruppen fanden keine erhöhten Konzentrationen für IL-6 und TNF- $\alpha$  (Brambilla und Maggioni, 1998; Herran et al., 2000).

Am konstantesten werden erhöhte Konzentrationen für IL-6 und TNF- $\alpha$  in der MDE, in der melancholischen und der therapieresistenten MD beschrieben (Kenis und Maes 2002; Anisman et al., 2003; O'Brien et al., 2007). Eine 2007 veröffentlichte Arbeit von Eskandari et al. fand in einer 24-stündigen Messung signifikant erhöhte Werte für proinflammatorische Zytokine bei gleichzeitig erniedrigten antiinflammatorischen Zytokinen bei jungen Frauen mit leichter MDE im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Verschiedene Autoren diskutieren, ob Zytokine sich als Verlaufsp Parameter der MD eignen, sie charakteristisches Merkmal bestimmter Unterformen der MD sind oder ob sie von prädiktiver Bedeutung für das Ansprechen einer antidepressiven Therapie sind (Lanquillon et al., 2000; Mikova et al., 2001; Tuglu et al., 2003). In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass es im Verlauf einer antidepressiven Therapie zur Normalisierung der Zytokin-Konzentrationen kommt, so dass man die Wirkung der Antidepressiva auch als „antiinflammatorisch“ bezeichnen kann (Seidel et al., 1995; Kenis und Maes 2002). Eine aktuelle Studie von O'Brien et al. (2007) fand eine Normalisierung

initial erhöhter proinflammatorischer Zytokine (IL-6 und TNF- $\alpha$ ) bei depressiven Patienten unter wirksamer SSRI-Medikation und nach klinischer Remission. Bei Non-Respondern unter SSRI-Medikation bestanden weiterhin erhöhte Konzentrationen für IL-6 und TNF- $\alpha$ . Interessanterweise wurde auch unter der Elektrokonvulsiven Therapie eine Normalisierung von initial bestehenden erhöhten TNF- $\alpha$ -Konzentrationen bei rückläufiger depressiver Symptomatik berichtet (Hestad et al., 2003), was eine pathogenetische Bedeutung von TNF- $\alpha$  in der MD unterstreicht.

Die Resultate unserer Studie mit signifikant erhöhten Konzentrationen für IL-6 und TNF- $\alpha$  bei jungen Frauen mit BPS und gegenwärtiger MDE unterstützen die Hypothese, dass erhöhte proinflammatorische Zytokine ein Akuitätsmerkmal der MDE sind.

#### 4.4.2 Zytokine und Knochenstoffwechsel

Der Einfluss proinflammatorischer Zytokine auf den zellulären Knochenstoffwechsel und ihre Rolle in der Pathogenese der Osteoporose sind Gegenstand aktueller Diskussion und Forschung. Zytokindysregulationen sind gemeinsamer Nenner verschiedenster Erkrankungen, die mit einer Aktivierung oder Störung des Immunsystems einher gehen und im Rahmen derer es zur Entwicklung einer frühzeitigen Osteoporose kommt, wie beispielsweise der viral-bedingten Leberzirrhose, der rheumatoiden Arthritis, der HIV-Infektion, des Morbus Cushing und der MD (Ueland et al., 2001; Gravallesse et al., 2002; Gonzalez-Calvin et al., 2004; Zautra et al., 2004).

Mehrere Übersichtsarbeiten stellten die Hypothese auf, dass erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine an der Pathogenese der Knochendichteminderung bei MD beteiligt sein könnten (Cizza et al., 2001; Kiecolt-Glaser et al., 2002; Raison und Miller, 2003).

Wir fanden signifikant erhöhte Konzentrationen für IL-6 in der Gruppe BPS/MDE gegenüber allen anderen drei Studiengruppe.

Interleukin 6 spielt eine wesentliche Rolle in der Homöostase des Knochens. Es wirkt stimulierend auf die Entwicklung der Osteoklasten und fördert ebenfalls die Blastenentdifferenzierung. Knochenaktive Hormone wie Geschlechtshormone, PTHrP, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 und Schilddrüsenhormone beeinflussen das Remodelling und die Homöostase des Knochens über die Regulierung der Produktion und Wirkung von IL-6 und IL-11. Dabei wird die Wirksamkeit dieser Interleukine durch die Regulierung der Rezeptorexpression für diese Zytokine vermittelt (Papanicolaou et al., 1998).

Besonders eng verknüpft ist die Wirkung von IL-6 mit den Geschlechtshormonen. In *in-vitro* Studien hemmen Östrogene und Androgene die Produktion von IL-6 in

Knochenmarkstromazellen der Osteoblastenlinie (Bellido et al., 1995). Umgekehrt führt der Verlust von Östrogenen in *ex-vivo* Knochemarkzellkulturen zu einer vermehrten IL-6 Produktion (Passeri et al., 1993). Im Tiermodell wird die Bedeutung von IL-6 in Geschlechtshormonmangelzuständen unterstützt: Die Applikation von IL-6-neutralisierenden Antikörpern verhinderte bei gonadektomierten männlichen und weiblichen Mäusen eine Zunahme der Osteoklastogenese im Knochenmark. Des Weiteren zeigten IL-6-knock-out Mäuse, im Gegensatz zum Wildtyp, keine Veränderungen der Knochenstoffwechselfparameter oder Verlust trabekulären Knochens nach Gonadektomie (Poli et al., 1994; Bellido et al., 1995).

Beim Menschen ist die Interleukin-6-Konzentration der zuverlässigste Prädiktor für das Ausmaß der Knochendichteminderung in der ersten Dekade der Postmenopause der Frau (Scheidt-Nave et al., 2001). Eine Hormonsubstitutionstherapie kann bei postmenopausalen Frauen wieder zu einer Normalisierung der IL-6-Konzentrationen führen (Straub et al., 2000). Pfeilschifter et al. (2002) stellen in einer Übersichtsarbeit die Hypothese auf, dass der postmenopausale Knochendichteverlust mit den erhöhten Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) in konkretem Zusammenhang steht.

Unsere Resultate zeigten in den Korrelationsanalysen keine relevanten Assoziationen für die signifikant erhöhten IL-6 Konzentrationen in der Patientinnengruppe BPD/MDE mit Parametern des Knochenstoffwechsels, der BMD oder hormonellen Parametern. Auch Herran et al. (2000), Kahl et al. (2006) und Eskandari et al. (2007) fanden keine Korrelationen signifikant erhöhter IL-6 Konzentrationen mit Knochenstoffwechselfparametern oder der BMD.

Obwohl IL-6 in der Pathogenese der Osteoporose von wesentlicher Bedeutung zu sein scheint, nimmt IL-6 auf die Osteoklastogenese unter normalen hormonellen Bedingungen vermutlich keinen Einfluss (Jilka et al., 1992; Girasole et al., 1994; Bellido et al., 1995). Die Applikation von IL-6-neutralisierenden Antikörpern bei Mäusen mit normalen Östrogenkonzentrationen oder *ex-vivo* Kulturen der Knochenmarkzellen von Mäusen mit adäquaten Sexualhormonkonzentrationen hatten keinen Einfluss auf die Osteoklastogenese. Die Osteoklastogenese von Mäusen mit IL-6-Mangel ist ebenfalls unbeeinträchtigt (Jilka et al., 1992; Bellido et al., 1995). Diese Resultate deuten darauf hin, dass die Osteoklastogenese bei ausreichenden Östrogenkonzentrationen nicht sensibel für die Wirkung von IL-6 ist.

Möglicherweise reflektieren unsere Resultate die eben formulierte Hypothese, dass die erhöhten IL-6-Konzentrationen in dem untersuchten Patientinnenkollektiv, bezüglich der

pathogenetischen Beteiligung an der Knochendichteminderung, aufgrund normwertiger Östradiolkonzentrationen von untergeordneter Bedeutung sind.

Des Weiteren stellten wir bei Patientinnen mit BPS/MDE signifikant erhöhte TNF- $\alpha$ -Konzentrationen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und den Patientinnen BPS/-fest.

TNF- $\alpha$  induziert auf zellulärer Ebene die Osteoklastogenese, indem er die Produktion des Effektorzytokins RANKL in Osteoblasten steigert und dessen Wirkung auf die Osteoklasten potenziert (Lam et al., 2000). Die Funktion von RANKL im zellulären Knochenstoffwechsel erstreckt sich auf die Stimulierung, Fusion und Aktivierung von Osteoklasten sowie die Verlängerung der Lebensdauer der Osteoklasten durch Hemmung der Apoptose. Konsekutiv kommt es zu einer Vergrößerung des Reservoirs aktiver Osteoklasten (Hofbauer et al., 2001).

Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang eine Arbeit von Fuller et al. (2002). Die Arbeitsgruppe stellte einen RANKL-unabhängigen Effekt von TNF- $\alpha$  auf den Aktivitätszustand bereits differenzierter Osteoklasten fest. Dabei bewirkten kleinste Mengen von TNF- $\alpha$  eine deutliche Steigerung der Knochenresorption, unabhängig von, aber auch stark synergistisch mit RANKL. Die TNF- $\alpha$ -Konzentrationen, die zu einer Osteolyse führten, lagen unterhalb derer, die die Osteoklastengengese bewirkten. Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass TNF- $\alpha$  auf diesem Wege wesentlich zu osteolytischen Prozessen in chronisch-entzündlichen Erkrankungen beitragen könnte.

Wir vermuten, dass die erhöhten TNF- $\alpha$ -Konzentrationen in dem von uns untersuchten Patientinnenkollektiv bezüglich der Pathogenese der gemessenen Knochendichteminderung bei jungen Frauen mit BPS/MDE eine zentrale Rolle spielen. Wir fanden eine signifikant positive Korrelation erhöhter TNF- $\alpha$ -Konzentrationen mit Serum-CrossLaps-Konzentrationen, sowie eine signifikant negative Korrelation der erhöhten TNF- $\alpha$ -Konzentrationen mit dem Z-Score der BMD der LWS. Bei gleichzeitig normwertigen Konzentrationen für OPG und erhöhten für Osteocalcin besteht ein gesteigertes Remodeling mit einer vermehrte Osteoklastenaktivierung bei regulärer Osteoblastenaktivität. Dieses Ungleichgewicht zu Gunsten der Osteoklastenaktivität führt aufgrund des langsamer ablaufenden Knochenaufbaus durch die Osteoblasten im Verlauf der Zeit zu einem Verlust von BMD.

#### 4.5 Methodenkritik

Verschiedene Faktoren limitieren die Aussagekraft unserer Studie.

Idealerweise wäre in den Untergruppen unserer Studie der Vergleich mit einer Gruppe von Patienten gewesen, welche ausschliesslich an einer MDE erkrankt ist, um einen

Einfluss der BPS auf die Knochendichteminderung darzustellen. Ein entsprechendes Kollektiv von Patienten stand leider nicht zur Verfügung. Unsere statistischen Berechnungen zeigten keinen signifikanten, unabhängigen Einfluss der BPS auf die BMD. Nach Abschluss der Erhebung der Daten für die vorliegende Arbeit erfolgte im Rahmen unserer Arbeitsgruppe eine weitere Datenerhebung für eine Patientengruppe mit MDE mit und ohne komorbide Persönlichkeitsstörung. Es zeigte sich eine signifikante Knochendichteminderung in der Untergruppe der depressiven Patienten, welche bereits ein höheres Lebensalter erreicht hatten (42,9 Jahre). Am stärksten ausgeprägt war die Knochendichteminderung in der Gruppe MDE/BPS. Vorstellbar ist, dass eine erhöhte Stressexposition dieser Patientengruppe in der Kindheit über die anhaltende Störung des HHN-Systems hierzu beiträgt (Heim und Nemeroff, 2001).

In unserer Untersuchung erfolgte eine isolierte Bestimmung der nüchtern Kortisol Konzentrationen. Die ergänzende Messung des Adrenokortikotropen Hormones (ACTH) würde möglicherweise differenziertere Aussagen über die Störung des HHN-Systems bei der BPS und einer häufig komorbiden PTBS ermöglichen (Heim et al., 2001; Yehuda et al., 2004). Weitere Studien sind nötig, um Zusammenhänge zwischen der Dysregulation des HHN-Systems und der Knochendichteminderung bei MD zu untersuchen.

Ein Teil der eingeschlossenen Patientinnen (11/38) nahm zum Zeitpunkt der Studie SSRI's ein. Unter der Medikation mit SSRIs wird von verschiedenen Autoren eine Beeinflussung der Zytokinwerte berichtet. Letztere sind uneinheitlich und reichen von einer Normalisierung erhöhter Zytokinkonzentrationen im Verlauf über unveränderte Zytokinkonzentrationen bis zum Anstieg von IL-6-Konzentrationen (Kenis und Maes 2002; Kubera et al., 2004). Non-Responder unter SSRI zeigen anhaltend erhöhte Konzentrationen für proinflammatorische Zytokine (O'Brian et al., 2007). Zudem mehren sich in den vergangenen Jahren Hinweise darauf, dass SSRIs einen direkten Einfluss auf serotonerg vermittelte Knochenstoffwechselwege nehmen. Die Gabe von SSRI führte im Tiermodell zu einem gestörten Knochenwachstum bei jungen Mäusen, so dass nach Ansicht von Warden et al. (2005) die Verschreibung von SSRI an Kinder und Heranwachsende hinterfragt werden sollte. Aktuell veröffentlichten Richards et al. (2007) die Daten einer prospektiven Kohortenstudie zum Einfluss von SSRIs auf die Häufigkeit pathologischer Frakturen im Alter über 50 Jahre. Es zeigte sich ein zweifach erhöhtes Risiko für Frakturen in der Untergruppe von Studienteilnehmern, die täglich SSRIs einnahmen. Des Weiteren schien eine Dosisabhängigkeit zu bestehen.

Korrelationsanalysen zeigten in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Einfluss der SSRI-Medikation auf die Zytokine, aber er kann nicht ausgeschlossen werden. Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit von Petronijevic et al. (2008) konnte keinen Einfluss einer

bestehenden antidepressiven Pharmakotherapie bei 40jährigen Patientinnen mit MDE und signifikanter Knochendichteminderung feststellen.

Hormonelle Kontrazeptiva, bzw. die Hormonersatztherapie (HRT) sind ein bekannter protektiver Einflussfaktor bezüglich der Knochendichteminderung in der Postmenopause (Raisz et al., 2005). Eine Übersichtsarbeit von Carlsten (2005) diskutiert die enge Verknüpfung und wechselseitige Beeinflussung, die zwischen der Aktivität des Immunsystems und den Geschlechtshormonen besteht. Der protektive Effekt einer hormonellen Therapie bestünde demnach nicht nur in der postmenopausalen Osteoporose, sondern auch in generalisierten, chronisch entzündlichen Erkrankungen wie z.B. der RA und verzögere die Progression einer generalisierten Osteoporose. Vural und Mitarbeiter (2006) zeigten eine Rückkehr zu prämenopausalen Calcium- und Hydroxyprolinkonzentrationen im Urin postmenopausaler Frauen unter HRT und einen konsekutiven Abfall erhöhter Konzentrationen für proinflammatorischen Zytokine IL-1beta, IL-6 und TNF- $\alpha$  nach Beginn einer HRT.

Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigten keinen Einfluss einer Kontrazeptivaeinnahme auf die BMD.

Laut einer Übersichtsarbeit von Weitzmann et al. (2006) zum Stand experimenteller Arbeiten bezüglich der Östrogenmangel bedingten Osteoporose bestehen Hinweise darauf, dass es durch komplexe immunologische Vorgänge zu einer vermehrter TNF- $\alpha$ -Sekretion durch aktivierte T-Lymphozyten kommt, welche unter anderem eine Osteoklastenaktivierung bewirkt.

Die Resultate der vorliegenden Arbeit zeigten erhöhte TNF- $\alpha$ -Konzentrationen in der Gruppe BPS/MDE sowie positive Korrelationen zur verminderten BMD und den erhöhten Serum-CrossLaps. Das Profil der in unserer Arbeit vorliegenden Veränderungen wäre mit einem Östrogenmangel zu vereinbaren. Wir konnten weder signifikante Gruppenunterschiede in den Östradiolkonzentrationen feststellen, noch eine Korrelation mit Knochenstoffwechselfparametern. Weitere Arbeiten bezüglich möglicherweise bestehender, subtiler Veränderungen in den Geschlechtshormonkonzentrationen wären von Interesse. Neuere Arbeiten zeigen, dass Östrogene vermutlich auch im Knochenstoffwechsel des Mannes eine zentrale Rolle einnehmen (Szulc et al., 2000). Im höheren Lebensalter wird bei Männern eine mögliche pathophysiologische Beteiligung abfallender Androgenkonzentrationen im Kontext der MDE diskutiert (Seidman, 2006).

Weitere Risikofaktoren für eine Knochendichteminderung wie übermässige oder unterdurchschnittliche körperliche Aktivität, Sonnenexposition und Calcium-Aufnahme mit

der Nahrung wurden von uns nicht detailliert erfasst. Letztere werden in der Literatur als Risikofaktoren diskutiert und könnten zu einer Knochendichteminderung beitragen. Eine Studie von Cummings et al. (1995), welche eine Gewichtung einzelner Risikofaktoren vornahm, ordnete letztere als mäßiggradige Osteoporoserisikofaktoren ein. Milliken und Kollegen (2006) beschreiben bei postmenopausalen Frauen einen von Körpergewicht, Calciumaufnahme und körperlicher Betätigung unabhängigen, negativen Einfluss depressiver Symptome auf die BMD in einer Verlaufbeobachtung über ein Jahr. Ähnliche Resultate fanden Jacka et al. (2005). Petronijevic und Mitarbeiter (2008) beschreiben eine Korrelation zwischen dem Ausmass körperlicher Aktivität und den Knochenstoffwechselfparametern. Sie vermuten, dass die verminderte körperliche Aktivität im Rahmen der depressiven Episode von wesentlicher Bedeutung für die gemessene Knochendichteminderung sei. Letztere Parameter sollten in zukünftigen Studien mite erfasst werden.

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv ist die Komorbidität von Essstörungen als möglicher Einflussfaktor zu beachten. Die Diagnose einer Anorexia nervosa war aufgrund des bekannten Risikos einer Knochendichteminderung Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme. Bei 20/ 38 eingeschlossenen Patienten lag eine Bulimia nervosa vor, welche in unseren Analysen keinen Einfluss auf die BMD zeigte. In der Literatur ist gegenwärtig kein direkter Einfluss der Bulimia nervosa auf die BMD beschrieben, aber es gibt Studien, die „weight cycling“ und Diäten als Risikofaktoren für verminderte BMD beschreiben (Fogelholm et al., 1997; Bacon et al., 2004). Ein derartiger Einflussfaktor kann in unserer Patientengruppe nicht ausgeschlossen werden.

Als weiterer Risikofaktor für eine Knochendichteminderung ist der Nikotinkonsum beschrieben (Hopper et al., 1994; Bjarnason und Christiansen, 2000), welches wir in unserem Studiendesign und den Analysen nicht berücksichtigten.

Die Erhebung unserer Daten als Querschnittsstudie trägt möglicherweise zu einer ungenauen Messung bei, da Schwankungen der Zytokinkonzentrationen im Verlauf einer MDE dokumentiert sind und Unterschiede bezüglich verschiedener Verlaufsformen der MD beschrieben werden, wie z.B. therapieresistenter Verlaufsform oder der MDE mit melancholischen Merkmalen gegenüber der mit atypischen Merkmalen (Bonaccorso et al., 2001; Maes et al., 1997; Gold und Chrousos, 2002; Tuglu et al., 2003). Die geringe Gruppengröße limitiert die statistische Aussagekraft.

Letztendlich ist zu vermerken, dass die Ergebnisse unserer Arbeit sich nicht ohne Weiteres bezüglich einer Knochendichteminderung bei MD verallgemeinern lassen, da wir eine spezifische, schwer kranke Population junger Frauen im Rahmen eines stationären Aufenthaltes untersuchten.

#### 4.6 Abschliessende Betrachtung

Junge Frauen mit MDE und komorbider BPS stellen eine Risikogruppe für die Entwicklung einer Osteoporose dar, da sie bereits vor Erreichen der „peak bone mass“ in Relation zu gesunden Frauen der gleichen Altersgruppe eine verminderte BMD aufweisen. Dysregulationen proinflammatorischer Zytokine spielen in der Entwicklung der Knochendichteminderung bei MD vermutlich eine wesentliche pathophysiologische Rolle.

Unsere Resultate zeigten bei jungen Frauen mit BPS/MDE signifikant erhöhte TNF- $\alpha$ -Konzentrationen, welche eine negative Korrelation mit der verminderten BMD der LWS aufwiesen und positiv mit erhöhten Serum CrossLaps korrelierten. Wir schließen hieraus, dass eine TNF- $\alpha$  vermittelte Osteoklastenaktivierung in unserer Patientinnengruppe von zentraler Bedeutung für die Entwicklung einer verminderten BMD ist.

Ein weiterer signifikanter statistischer Zusammenhang bestand zwischen der verminderten BMD der LWS und erhöhten Serum-Kortisol-Konzentrationen. Wir ordnen die in der Patientinnengruppe BPS/MDE bestehenden erhöhten Serum-Kortisol-Konzentrationen als bekanntes Merkmal der gestörten Reaktivität des HHN-Systems in der akuten MDE ein. Typischerweise führt Kortisol zu einer verminderten Osteoblastenaktivität (Rubin und Bilezikian, 2002). Unsere Resultate zeigten eher das Profil einer Osteoklastenaktivierung, ein Anhalt für eine wesentliche Osteoblastenhemmung bestand nicht. Abgesehen vom direkten Einfluss auf den zellulären Knochenstoffwechsel führt Kortisol zu einer Störung der Kalziumhomöostase. Die diesbezüglich gemessenen Laborparameter lagen in unserer Studie im Normbereich. Sowohl lokal als auch zentral ist eine Interaktion der erhöhten Serum-Kortisol-Konzentrationen mit der Sekretion und Wirkung weiterer hypophysärer Hormone, insbesondere Wachstumsfaktoren und Geschlechtshormone, denkbar. Das Profil des vorliegenden Knochenstoffwechselforms ähnelt dem einer postmenopausalen Osteoporose, jedoch lagen die Östradiolkonzentrationen im Normbereich.

Interessanterweise wird die lokale Wirkung dieser Hormone auf die Knochenzellen unter anderem ebenfalls über die Produktion von Zytokinen, insbesondere von IL-6 und die Expression des IL-6 Rezeptors, vermittelt und bewirkt im wesentlichen eine Steigerung der Osteoklastentätigkeit. Wir fanden signifikant erhöhte IL-6-Konzentrationen bei

Patientinnen mit MDE/BPS, konnten jedoch keine Korrelation zwischen IL-6 und den laborchemischen Parametern des Knochenstoffwechsel oder der BMD feststellen.

Die beschriebenen Zusammenhänge sind hypothetisch, da die Ursachen der Produktion von Zytokinen und ihre Interaktionen vielfältig sind. Vermutlich trägt die Summe endokrinologischer, immunologischer und neurophysiologischer Veränderungen zur Knochendichteminderung in der MD bei. Wesentliche Anteile der BMD werden zudem genetisch determiniert (Eisman, 1999; Stewart und Ralston, 2000; Raisz, 2005).

Die klinische Relevanz der Resultate unserer Studie wird in Anbetracht der hohen Prävalenz der MD und der Osteoporose ersichtlich. Beide zählen laut WHO-Bericht zu den zehn weltweit führenden Erkrankungen (Murray et al., 1996). Die Bedeutung der Osteoporose als eine Erkrankung des höheren Lebensalters steigt parallel zu der zunehmenden Lebenserwartung (Minne, 2002). Für die MD berichten verschiedene Autoren eine Zunahme der Inzidenz in jüngeren Geburtenjahrgängen (Wittchen et al., 1994; Murphy et al., 2000). Affektive Störungen mit Beginn in der Adoleszenz und dem jungen Erwachsenenalter sind häufig mit einer komorbiden BPS assoziiert (Fava et al., 1996; Rothschild et al., 2002), welche den Verlauf und Schweregrad der MD negativ beeinflussen kann (Alnaes et al., 1997; Charney et al., 1981; Alpert et al., 1999; Fava et al., 1996; Soloff et al., 2000; Skodol et al., 2002; Hansen et al., 2003). In dieser Altersgruppe ist eine gezielte Diagnostik bezüglich einer komorbiden BPS von Bedeutung, da die therapeutische Stabilisierung der Persönlichkeitsstörung häufig einer Verbesserung der MD vorausgeht (Gunderson et al., 2004) und so von wesentlicher Bedeutung für den Verlauf der MDE sein kann (Bellino et al., 2006).

Aufgrund welcher pathophysiologischer Vorgänge die BPS Einfluss auf den Verlauf der MDE nimmt, bleibt zu klären. Faktoren, welche zur Entstehung einer MDE beitragen, wie traumatische Ereignisse in der Kindheit, Trennung der Eltern, sexueller Mißbrauch und körperliche Gewalt (Gilman et al., 2003; Gladstone et al., 2004), bestehen häufig auch in der Biographie der BPS Patienten (Königsberg et al., 1999; Bandelow et al., 2005). Bezüglich der BPS liegen, wie bereits an anderer Stelle diskutiert, bislang keine konstanten Daten zu Veränderungen des HHN-Systems vor, welche von komorbider MDE oder PTBS unabhängigen sind. In der MDE und PTBS können sie als gesichert gelten und führen zu einer dauerhaften Störung der physiologischen Reaktion auf Stressfaktoren verschiedener Art (Heim und Nemeroff, 1999; Heim und Nemeroff, 2001; Heim et al., 2001; Goodyer et al., 2003). Vorstellbar wäre, dass die BPS einen aggravierenden Einfluss

auf die bestehende Dysregulation des HHN-Systems in der MDE hat, ohne dass eine unabhängig von der MDE messbare Störung besteht.

Das Muster der Dysregulation des HHN-Systems bei MD gleicht dem einer anhaltenden Reaktion auf eine akute Stresssituation. In Gefahrensituationen sind die Aktivierung des HHN-Systems, des sympathischen Nervensystems und des Immunsystems überlebensnotwendige Mechanismen, während die andauernde Aktivierung dieser Systeme zu Folgeschäden führen kann (McEwen, 2003 und 2004). Der destruktive Effekt einer anhaltenden Störung der Homöostase der physiologischen Stressregulation wird von McEwen (2003) als „allostatic load“ bezeichnet und trägt sekundär zu Störungen des Immunsystems, Arteriosklerose, Adipositas, Knochendichteminderung und Verlust von Nervenzellen in vulnerablen Hirnregionen bei (McEwen, 2004).

Bjorntorp (2001) zeigte in einer Übersichtsarbeit Verbindungen zwischen einer chronischen Aktivierung HHN-Systems und des sympathischen Nervensystems und dem Entstehen einer abdominalen Adipositas mit vermehrtem viszeralen Fett auf, sowie Stoffwechseleränderungen im Sinne des „Metabolischen Syndroms“. Das Metabolische Syndrom ist assoziiert mit abdominaler Adipositas, Fettstoffwechselstörungen, entzündlichen Veränderungen, Insulinresistenz, erhöhtem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen und erhöhtem Osteoporoserisiko (Despres und Lemieux, 2005; Black, 2006; Hsu et al., 2006).

Resultate weiterer Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe zeigen Hinweise auf Stoffwechseleränderungen, die zur Entwicklung des Vollbildes eines Metabolischen Syndroms in der Patientenruppe BPS/MDE hinweisen könnten.

Kahl und Kollegen (2005) konnten in Patienten mit BPS und MDE eine intraabdominell betonte Fettverteilung und verminderte Insulinsensitivität nachweisen. Eine 2006 von Kahl et al. veröffentlichte Studie fand bei jungen Frauen mit MDE/BPS im Alter von 30 Jahren neben Werten eines erhöhten Knochenmetabolismus erhöhte Konzentrationen von OPG. Erhöhte OPG-Konzentrationen sind mit Diabetes mellitus und einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Mortalität assoziiert (Browner et al., 2001; Oh et al., 2005). Im Jahr 2005 veröffentlichte die Arbeitsgruppe Kahl et al. zudem eine Arbeit, welche, übereinstimmend den vorliegenden Resultaten, erhöhte nüchtern Kortisol-Konzentrationen bei Patienten mit BPS/MDE fand. Zusätzlich zeigten sich in der Arbeit pathologisch erhöhte Konzentrationen im Kortisol/DHEA-Verhältnis. Eine Studie von Oltmanns et al. (2006) stellte Korrelationen erhöhter, jedoch noch nicht als pathologisch geltender Serum-Kortisol-Konzentrationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 fest.

Abschließend ist die Wahrnehmung dieser jungen Frauen mit schwerer depressiver Erkrankung und Borderline Persönlichkeitsstörung als potentielle Risikogruppe für die Entwicklung einer Osteoporose von immenser Bedeutung, da Präventionsstrategien und therapeutische Interventionen einer Progredienz der Knochendichteminderung entgegenwirken und somit einer frühzeitigen Entwicklung einer Osteoporose verhindern können. Es stehen verschiedene, effiziente therapeutische Konzepte zur Behandlung hierfür zur Verfügung (Ziegler et al., 1998; Raisz 2005).

In Anbetracht der Datenlage bezüglich der im Kontext der Major Depression auftretenden metabolischen Veränderungen und somatischen Folgererkrankungen ist es für den klinischen Alltag wichtig, dass Bewußtsein behandelnder Ärzte diesbezüglich zu schärfen.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Knochendichteminderung bei Patienten mit schwerer depressiver Erkrankung und ihre pathophysiologischen Ursachen sind seit mehr als einer Dekade Gegenstand wissenschaftlicher Forschung und Diskussion. Im Rahmen verschiedener somatischer Erkrankungen, die mit einer Dysbalance pro- und antiinflammatorischer Zytokine einher gehen, kommt es zu osteoporotischen Veränderungen. Zytokindysregulationen sind ebenfalls charakteristisches Merkmal der schweren depressiven Erkrankung.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Rolle proinflammatorischer Zytokine im Kontext des Knochenstoffwechsel junger Frauen mit schwerer depressiver Erkrankung. Aufgrund der häufigen Komorbidität einer Borderline Persönlichkeitsstörung (BPS) in diesem Patientenkollektiv wird letztere besonders berücksichtigt.

38 Frauen mit BPS (Durchschnittsalter 24 Jahre), die zur stationären Therapie aufgenommen waren, wurden in die Studie eingeschlossen. Eine Kontrollgruppe gesunder, gleichaltriger Frauen (n=20) wurde rekrutiert. Die psychiatrische Diagnostik der Studienteilnehmer erfolgte anhand strukturierter klinischer Interviews (SKID nach DSM-IV). Bei 10/38 Patientinnen lag neben der BPS eine gegenwärtige depressive Episode (BPS/MDE) vor, 12/38 Patientinnen hatten zusätzlich eine Lebenszeitdiagnose einer schweren depressiven Erkrankung (BPS/MD), 16/38 hatten keine depressive Erkrankung (BPS/-). Die Knochendichtemessung wurde mit „Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry“ durchgeführt. Es erfolgte eine nüchtern-Blutentnahme für die laborchemische Bestimmung von immunologischen, endokrinologischen und Knochenstoffwechselfparametern. Die statistische Auswertung wurde mit dem „Statistical Package for Social Sciences“ Version 10.0 durchgeführt.

Die Patientengruppe BPS/MDE zeigte eine signifikant verminderte Knochendichte („bone mineral density“, BMD) im Bereich der Lendenwirbelsäule (LWS), verglichen mit den Normwerten eines gleichaltrigen Referenzkollektivs. In der gleichen Gruppe bestanden signifikant erhöhte Serumkonzentrationen für CrossLaps, Osteocalcin, Interleukin 6, Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF- $\alpha$ ) und Kortisol im Vergleich zu den gesunden Probanden. Korrelationsanalysen ergaben eine signifikant negative Korrelation zwischen CrossLaps und der BMD der LWS, sowie eine signifikant positive Korrelation mit Osteocalcin. TNF- $\alpha$ -Werte korrelierten ebenfalls negativ mit der BMD der LWS und positiv mit den CrossLaps. Serum Kortisol Werte korrelierten negativ mit der BMD des rechten Femur.

Faktoren wie thymoleptische Medikation (11/38), komorbide psychiatrische Erkrankungen wie Substanzmissbrauch (8/38), Posttraumatische Belastungsstörung (13/38) und Bulimia nervosa (20/38) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die analysierten Parameter.

Die Resultate der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass junge Frauen mit gegenwärtiger depressiver Episode und komorbider Borderline Persönlichkeitsstörung ein erhöhtes Osteoporoserisiko haben. Die Borderline Persönlichkeitsstörung zeigte keinen unabhängigen Einfluss auf die BMD oder die gemessenen laborchemischen Parameter. Neben Kortisol scheint die im Kontext der schweren depressiven Erkrankung auftretende Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine, insbesondere des TNF- $\alpha$ , eine zentrale Rolle zu spielen. TNF- $\alpha$  ist ein hoch potenter Stimulus für die Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten. Das Muster der Knochenstoffwechselfparameter deutet auf einen Verlust von Knochenmasse bei erhöhtem Knochenmetabolismus im Sinne einer „high turnover“ Osteoporose hin, bei der es zu einer raschen Progredienz des Verlustes von Knochenmasse kommt. Die Osteoporose ist nach WHO-Angaben eines der 10 weltweit führenden Erkrankungen. Die Identifizierung dieser jungen Frauen als eine Risikogruppe ist von klinischer Relevanz, da effiziente Strategien zur Prävention und Behandlung der Osteoporose vorliegen, deren Anwendung der Entwicklung einer Osteoporose in dieser Patientengruppe möglicherweise entgegen wirken könnte.

---

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. **Consensus development conference:** diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94:646-50.
2. **Alnaes R, Torgersen S.** Personality and personality disorders predict development and relapses of major depression. *Acta Psychiatr Scand.* 1997;95:336-42.
3. **Alpert JE, Fava M, Uebelacker LA, et al.** Patterns of axis I comorbidity in early-onset versus late-onset major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 1999;46:202-11.
4. **Angst J.** Comorbidity of mood disorders: a longitudinal prospective study. *Br J Psychiatry Suppl.* 1996:31-7.
5. **Anisman H, Merali Z.** Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions. *Ann Med.* 2003;35:2-11.
6. **Bacon L, Stern JS, Keim NL, Van Loan MD.** Low bone mass in premenopausal chronic dieting obese women. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:966-71.
7. **Bandelow B, Krause J, Wedekind D, Broocks A, Hajak G, Ruther E.** Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Psychiatry Res.* 2005;134:169-79.
8. **Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C.** Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2004;66:802-13.
9. **Belanoff Jea.** An Open Label Trial of C-1073 (Mifepristone) for Psychotic Depression. *Biol Psychiatry.* 2002;52:386-392.
10. **Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, et al.** Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor. *J Clin Invest.* 1995;95:2886-95.
11. **Bellino S, Zizza M, Rinaldi C, Bogetto F.** Combined treatment of major depression in patients with borderline personality disorder: a comparison with pharmacotherapy. *Can J Psychiatry.* 2006;51:453-60.

12. **Berger M.** Affektive Erkrankungen. In *Berger (Hrsg.): Psychiatrie und Psychotherapie*, 2000;2. Auflage(484-524):Urban und Fischer, München-Jena.
13. **Berkenbosch F, van Oers J, del Rey A, Tilders F, Besedovsky H.** Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science*. 1987;238:524-6.
14. **Bernton EW, Beach JE, Holaday JW, Smallridge RC, Fein HG.** Release of multiple hormones by a direct action of interleukin-1 on pituitary cells. *Science*. 1987;238:519-21.
15. **Bethin KE, Vogt SK, Muglia LJ.** Interleukin-6 is an essential, corticotropin-releasing hormone-independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:9317-22.
16. **Bjarnason NH, Christiansen C.** The influence of thinness and smoking on bone loss and response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:590-6.
17. **Black PH.** The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. *Med Hypotheses*. 2006;67:879-91.
18. **Bonaccorso S, Puzella A, Marino V, et al.** Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Res*. 2001;105:45-55.
19. **Brambilla F, Maggioni M.** Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;97:309-13.
20. **Browner WS, Lui LY, Cummings SR.** Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:631-7.
21. **Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR.** Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med*. 1996;156:1521-5.

22. **Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, et al.** Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology*. 2001;142:3546-53.
23. **Carlsten H.** Immune responses and bone loss: the estrogen connection. *Immunol Rev*. 2005;208:194-206.
24. **Charney DS.** Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry*. 2004;161:195-216.
25. **Charney DS, Nelson JC, Quinlan DM.** Personality traits and disorder in depression. *Am J Psychiatry*. 1981;138:1601-4.
26. **Chenu C.** Role of innervation in the control of bone remodeling. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2004;4:132-4.
27. **Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW.** Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med*. 1998;129:229-40.
28. **Cizza G, Ravn P, Chrousos GP, Gold PW.** Depression: a major, unrecognized risk factor for osteoporosis? *Trends Endocrinol Metab*. 2001;12:198-203.
29. **Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R, et al.** Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer*. 2003;97:2919-25.
30. **Coelho R, Silva C, Maia A, Prata J, Barros H.** Bone mineral density and depression: a community study in women. *J Psychosom Res*. 1999;46:29-35.
31. **Connor TJ, Leonard BE.** Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci*. 1998;62:583-606.
32. **Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al.** Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334:292-5.
33. **Corruble E, Ginestet D, Guelfi JD.** Comorbidity of personality disorders and unipolar major depression: a review. *J Affect Disord*. 1996;37:157-70.

34. **Cummings SR, Bates D, Black DM.** Clinical use of bone densitometry: scientific review. *Jama*. 2002;288:1889-97.
35. **Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al.** Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med*. 1995;332:767-73.
36. **Dantzer R, Kelley KW.** Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*. 2007;21:153-60.
37. **Dantzer R, Wollman E, Vitkovic L, Yirmiya R.** Cytokines and depression: fortuitous or causative association? *Mol Psychiatry*. 1999;4:328-32.
38. **De la Fuente J.** TRH Stimulation and Dexamethasone Suppression in Borderline Personality Disorder. *Biol Psychiatry*. 1996;40:412-418.
39. **Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR.** Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:411-8.
40. **Delmo DM, W;Hauntzinger,M; Wittchen,HU; Kasper,S.** *Affektive Störungen in "Diagnostisches und Statistisches Manual Psychiatrischer Störungen" (DSM-IV)*. Vol. 3 Saß,H; Wittchen, HU; Zaudig,M; 2001.
41. **Despres JP, Lemieux I.** Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881-7.
42. **Dinan TG.** Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. A psychobiological model. *Br J Psychiatry*. 1994;164:365-71.
43. **Dinan TG.** The physical consequences of depressive illness. *Bmj*. 1999;318:826.
44. **Ducy P, Amling M, Takeda S, et al.** Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*. 2000;100:197-207.
45. **Eaton WW, Anthony JC, Gallo J, et al.** Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major depression. The Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:993-9.

46. **Eisman JA.** Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev.* 1999;20:788-804.
47. **Eriksen EF, Charles P, Melsen F, Mosekilde L, Risteli L, Risteli J.** Serum markers of type I collagen formation and degradation in metabolic bone disease: correlation with bone histomorphometry. *J Bone Miner Res.* 1993;8:127-32.
48. **Eskandari F, Martinez PE, Torvik S, et al.** Low bone mass in premenopausal women with depression. *Arch Intern Med.* 2007;167:2329-36.
49. **Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, et al.** Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int.* 2001;12:811-22.
50. **Fava M, Alpert JE, Borus JS, Nierenberg AA, Pava JA, Rosenbaum JF.** Patterns of personality disorder comorbidity in early-onset versus late-onset major depression. *Am J Psychiatry.* 1996;153:1308-12.
51. **Fogelholm M, Sievanen H, Heinonen A, et al.** Association between weight cycling history and bone mineral density in premenopausal women. *Osteoporos Int.* 1997;7:354-8.
52. **Francis DD, Caldji C, Champagne F, Plotsky PM, Meaney MJ.** The role of corticotropin-releasing factor--norepinephrine systems in mediating the effects of early experience on the development of behavioral and endocrine responses to stress. *Biol Psychiatry.* 1999;46:1153-66.
53. **Frankenburg FR, Zanarini MC.** Personality disorders and medical comorbidity. *Curr Opin Psychiatry.* 2006;19:428-31.
54. **Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fraulin A, Riemann D, Berger M.** Interleukin-6-(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1997;247:228-33.
55. **Fuller K, Murphy C, Kirstein B, Fox SW, Chambers TJ.** TNFalpha potently activates osteoclasts, through a direct action independent of and strongly synergistic with RANKL. *Endocrinology.* 2002;143:1108-18.
56. **Garcia-Carrasco Mea.** *Calcif. Tissue Int.* 1996;59:2-9.

57. **Genant H.** Universal standardization for dual x-ray absorptiometry: patients and phantom cross-calibration results. *J Bone Miner Res.* 1995;10:997-998.
58. **Gilman SE, Kawachi I, Fitzmaurice GM, Buka SL.** Family disruption in childhood and risk of adult depression. *Am J Psychiatry.* 2003;160:939-46.
59. **Girasole G, Passeri G, Jilka RL, Manolagas SC.** Interleukin-11: a new cytokine critical for osteoclast development. *J Clin Invest.* 1994;93:1516-24.
60. **Gladstone GL, Parker GB, Mitchell PB, Malhi GS, Wilhelm K, Austin MP.** Implications of childhood trauma for depressed women: an analysis of pathways from childhood sexual abuse to deliberate self-harm and revictimization. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1417-25.
61. **Gold PW, Charney DS.** Diseases of the mind and brain: depression: a disease of the mind, brain, and body. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1826.
62. **Gold PW, Chrousos G, Kellner C, et al.** Psychiatric implications of basic and clinical studies with corticotropin-releasing factor. *Am J Psychiatry.* 1984;141:619-27.
63. **Gold PW, Drevets WC, Charney DS.** New insights into the role of cortisol and the glucocorticoid receptor in severe depression. *Biol Psychiatry.* 2002;52:381-5.
64. **Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP.** Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (2). *N Engl J Med.* 1988;319:413-20.
65. **Gold PW, Loriaux DL, Roy A, et al.** Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. Pathophysiologic and diagnostic implications. *N Engl J Med.* 1986;314:1329-35.
66. **Gonzalez-Calvin JL, Gallego-Rojo F, Fernandez-Perez R, Casado-Caballero F, Ruiz-Escolano E, Olivares EG.** Osteoporosis, mineral metabolism, and serum soluble tumor necrosis factor receptor p55 in viral cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4325-30.
67. **Goodyer IM, Herbert J, Tamplin A.** Psychoendocrine antecedents of persistent first-episode major depression in adolescents: a community-based longitudinal enquiry. *Psychol Med.* 2003;33:601-10.

68. **Gravallese EM.** Bone destruction in arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61 Suppl 2:ii84-6.
69. **Grossman R, Yehuda R, New A, et al.** Dexamethasone suppression test findings in subjects with personality disorders: associations with posttraumatic stress disorder and major depression. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1291-8.
70. **Gunderson JG, Morey LC, Stout RL, et al.** Major depressive disorder and borderline personality disorder revisited: longitudinal interactions. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:1049-56.
71. **Halbreich U, Rojansky N, Palter S, et al.** Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosom Med.* 1995;57:485-91.
72. **Hansen PE, Wang AG, Stage KB, Kragh-Sorensen P.** Comorbid personality disorder predicts suicide after major depression: a 10-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;107:436-40.
73. **Harlow BL, al. e.** Demographic, family, and occupational characteristics associated with major depression: the Harvard study of moods and cycles. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;105:209-217.
74. **Harlow BL, al. e.** Depression and Its Influence on Reproductive Endocrine and Menstrual Cycle Markers Associated With Perimenopause. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:29-36.
75. **Heim C, Nemeroff CB.** The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol Psychiatry.* 1999;46:1509-22.
76. **Heim C, Nemeroff CB.** The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry.* 2001;49:1023-39.
77. **Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB.** Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry.* 2001;158:575-81.
78. **Hergenroeder AC.** Bone mineralization, hypothalamic amenorrhea, and sex steroid therapy in female adolescents and young adults. *J Pediatr.* 1995;126:683-9.

79. **Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, et al.** Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2859-65.
80. **Herold G.** Osteoporose. In *Herold et al., Innere Medizin.* 2005; 655-658, Köln, 2005.
81. **Herran A, Amado JA, Garcia-Unzueta MT, Vazquez-Barquero JL, Perera L, Gonzalez-Macias J.** Increased bone remodeling in first-episode major depressive disorder. *Psychosom Med.* 2000;62:779-82.
82. **Hestad KA, Tonseth S, Stoen CD, Ueland T, Aukrust P.** Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy. *J Ect.* 2003;19:183-8.
83. **Heuser I.** Anna-Monika-Prize paper. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in depression. *Pharmacopsychiatry.* 1998;31:10-3.
84. **Hofbauer LC, A.E. Heufelder.** Osteoprotegerin-Ligand und Osteoprotegerin. *Dtsch. Med. Wschr.* 2001;126:145-150.
85. **Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al.** Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology.* 1999;140:4382-9.
86. **Holick MF, Krane MS.** Endokrinologie und Stoffwechsel, Abschnitt 2: Erkrankungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels. In: *Dietel M, Duddenhausen J, Suttrop N (Hrsg.): Harrisons Innere Medizin.* 2002;15.Auflage(2394-2439): AWB Wissenschaftsverlag Berlin.
87. **Holsboer F.** The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. *Neuropsychopharmacology.* 2000;23:477-501.
88. **Holsboer F, Von Bardeleben U, Gerken A, Stalla GK, Muller OA.** Blunted corticotropin and normal cortisol response to human corticotropin-releasing factor in depression. *N Engl J Med.* 1984;311:1127.
89. **Hopper J.** The Bone Density of Female Twins Discordant for Tobacco Use. *N Engl J Med.* 1994;330:387-392.

90. **Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, et al.** Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:146-54.
91. **Hui SL, Perkins AJ, Zhou L, et al.** Bone loss at the femoral neck in premenopausal white women: effects of weight change and sex-hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1539-43.
92. **Ilias I, Alesci S, Gold PW, Chrousos GP.** Depression and osteoporosis in men: association or casual link? *Hormones (Athens).* 2006;5:9-16.
93. **Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, Kotlov TV, LaHive K, LeBoff MS.** Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med.* 2001;345:941-7.
94. **Iwamoto I, Fujino T, Douchi T.** The leptin receptor in human osteoblasts and the direct effect of leptin on bone metabolism. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19:97-104.
95. **Jacka FN, Pasco JA, Henry MJ, et al.** Depression and bone mineral density in a community sample of perimenopausal women: Geelong Osteoporosis Study. *Menopause.* 2005;12:88-91.
96. **Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, et al.** Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science.* 1992;257:88-91.
97. **Kahl KG, Bens S, Ziegler K, et al.** Cortisol, the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio, and pro-inflammatory cytokines in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry.* 2006(a);59:667-71.
98. **Kahl KG, Bester M, Greggersen W, et al.** Visceral fat deposition and insulin sensitivity in depressed women with and without comorbid borderline personality disorder. *Psychosom Med.* 2005;67:407-12.
99. **Kahl KG, Greggersen W, Rudolf S, et al.** Bone mineral density, bone turnover, and osteoprotegerin in depressed women with and without borderline personality disorder. *Psychosom Med.* 2006(b);68:669-74.
100. **Kahl KG, Rudolf S, Dibbelt L, et al.** Decreased osteoprotegerin and increased bone turnover in young female patients with major depressive disorder and a lifetime history of anorexia nervosa. *Osteoporos Int.* 2004.

101. **Kahl KG, Rudolf S, Stoeckelhuber BM, et al.** Bone mineral density, markers of bone turnover, and cytokines in young women with borderline personality disorder with and without comorbid major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162:168-74.
102. **Kasperk C, Ziegler R.** Kapitel 6: Knochen- und Mineralstoffwechsel. *In: Labor und Diagnose*. 1998;5. Auflage,(221-274):TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 1998.
103. **Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA.** Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*. 1999;156:837-41.
104. **Kendler KS, Kessler RC, Neale MC, Heath AC, Eaves LJ.** The prediction of major depression in women: toward an integrated etiologic model. *Am J Psychiatry*. 1993;150:1139-48.
105. **Kenis G, Maes M.** Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5:401-12.
106. **Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG.** Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996:17-30.
107. **Khosla S, Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM.** Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3555-61.
108. **Khosla S, Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL.** Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2266-74.
109. **Kiecolt-Glaser JK, Glaser R.** Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res*. 2002;53:873-6.
110. **Koenigsberg HW, Anwunah I, New AS, Mitropoulou V, Schopick F, Siever LJ.** Relationship between depression and borderline personality disorder. *Depress Anxiety*. 1999;10:158-67.

111. **Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL.** TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest.* 2000;106:1481-8.
112. **Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H.** Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2000;22:370-9.
113. **Lecrubier Y.** Widespread underrecognition and undertreatment of anxiety and mood disorders: results from 3 European studies. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 2:36-41.
114. **Licinio J, Wong ML.** The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol Psychiatry.* 1999;4:317-27.
115. **Lieb K, Rexhausen JE, Kahl KG, et al.** Increased diurnal salivary cortisol in women with borderline personality disorder. *J Psychiatr Res.* 2004;38:559-65.
116. **Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H.** Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine.* 1997;9:853-8.
117. **Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpe S, Suy E.** Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am J Psychiatry.* 1993(a);150:1189-93.
118. **Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Cosyns P.** Relationships between increased haptoglobin plasma levels and activation of cell-mediated immunity in depression. *Biol Psychiatry.* 1993(b);34:690-701.
119. **Maes M, Vandervorst C, Suy E, Minner B, Raus J.** A multivariate study of simultaneous escape from suppression by dexamethasone of urinary free cortisol, adrenocorticotrophic hormone and beta-endorphin in melancholic patients. *Acta Psychiatr Scand.* 1991;83:480-491.
120. **Maier SF, Goehler LE, Fleshner M, Watkins LR.** The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;840:289-300.

121. **McEwen BS.** Mood disorders and allostatic load. *Biol Psychiatry*. 2003;54:200-7.
122. **McEwen BS.** Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1032:1-7.
123. **Michelson D, Stratakis C, Hill L, et al.** Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med*. 1996;335:1176-81.
124. **Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, Kenis G, Maes M.** Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001;11:203-8.
125. **Miller AH, Pariante CM, Pearce BD.** Effects of cytokines on glucocorticoid receptor expression and function. Glucocorticoid resistance and relevance to depression. *Adv Exp Med Biol*. 1999;461:107-16.
126. **Milliken LA, Wilhelmy J, Martin CJ, et al.** Depressive symptoms and changes in body weight exert independent and site-specific effects on bone in postmenopausal women exercising for 1 year. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:488-94.
127. **Minne H.** Osteoporose. *Internist*. 2002;43:1430-1452.
128. **Misra M, Papakostas GI, Klibanski A.** Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:1607-18; quiz 1590, 1760-1.
129. **Möller HJ, Laux G, Deiste A, Braun-Scharm H, Horn R.** Persönlichkeitsstörungen. In: *Psychiatrie und Psychotherapie (Duale Reihe)*;3.Auflage, 354ff, Thieme, Stuttgart, 2005
130. **Möller HJ, Laux G, Deiste A, Braun-Scharm H, Horn R.** Depression. In: *Psychiatrie und Psychotherapie (Duale Reihe)*;3. Auflage, 90ff, Thieme, Stuttgart, 2005
131. **Möller HJ, Laux G, Deiste A, Braun-Scharm H, Horn R.** Borderline Persönlichkeitsstörung. In: *Psychiatrie und Psychotherapie (Duale Reihe)*;3.Auflage, 359ff, Thieme, Stuttgart, 2005

132. **Murphy JM, Laird NM, Monson RR, Sobol AM, Leighton AH.** A 40-year perspective on the prevalence of depression: the Stirling County Study. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:209-15.
133. **Murray CJ, Lopez AD.** Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science.* 1996;274:740-3.
134. **Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB.** The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55:580-92.
135. **Mussolino ME, Jonas BS, Looker AC.** Depression and bone mineral density in young adults: results from NHANES III. *Psychosom Med.* 2004;66:533-7.
136. **Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, et al.** Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science.* 1984;226:1342-4.
137. **O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, Scott LV, Dinan TG.** Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *J Psychiatr Res.* 2007;41:326-31.
138. **Oh ES, Rhee EJ, Oh KW, et al.** Circulating osteoprotegerin levels are associated with age, waist-to-hip ratio, serum total cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy Korean women. *Metabolism.* 2005;54:49-54.
139. **Oh KW, Rhee EJ, Lee WY, et al.** The relationship between circulating osteoprotegerin levels and bone mineral metabolism in healthy women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:244-9.
140. **Owen BM, Eccleston D, Ferrier IN, Young AH.** Raised levels of plasma interleukin-1beta in major and postviral depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2001;103:226-8.
141. **Ozsoy S, Esel E, Turan MT, et al.** [Is there any alteration in bone mineral density in patients with depression?]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2005;16:77-82.
142. **Pace TW, Hu F, Miller AH.** Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun.* 2007;21:9-19.

143. **Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP.** The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med.* 1998;128:127-37.
144. **Pariante CM, Orru MG, Baita A, Farci MG, Carpiniello B.** Treatment with interferon-alpha in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety disorders. *Lancet.* 1999;354:131-2.
145. **Passariello R, Albanese CV, Kvasnov, agrave.** Bone densitometry in the clinical practice. *Eur Radiol.* 1997;7:2-10.
146. **Passeri G, Girasole G, Jilka RL, Manolagas SC.** Increased interleukin-6 production by murine bone marrow and bone cells after estrogen withdrawal. *Endocrinology.* 1993;133:822-8.
147. **Pavol MA, Meyers CA, Rexer JL, Valentine AD, Mattis PJ, Talpaz M.** Pattern of neurobehavioral deficits associated with interferon alfa therapy for leukemia. *Neurology.* 1995;45:947-50.
148. **Petronijevic M, Petronijevic N, Ivkovic M, et al.** Low bone mineral density and high bone metabolism turnover in premenopausal women with unipolar depression. *Bone.* 2008;42:582-90.
149. **Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H.** Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev.* 2002;23:90-119.
150. **Plata-Salaman C, Turrin N.** Cytokine interactions and cytokine balance in the brain: relevance to neurology and psychiatry. *Mol Psychiatry.* 1999;4:302-6.
151. **Pogoda P, Priemel M, Rueger JM, Amling M.** Bone remodeling: new aspects of a key process that controls skeletal maintenance and repair. *Osteoporos Int.* 2004.
152. **Poli V, Balena R, Fattori E, et al.** Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *Embo J.* 1994;13:1189-96.
153. **Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M.** Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *Jama.* 2003;290:1042-8.

154. **Raison CL, Miller AH.** When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1554-65.
155. **Raisz LG.** Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115:3318-25.
156. **Reginster JY, Deroisy R, Paul I, Hansenne M, Anseau M.** Depressive vulnerability is not an independent risk factor for osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas.* 1999;33:133-7.
157. **Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, et al.** Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. *Arch Intern Med.* 1987;147:1577-80.
158. **Rey JM, Morris-Yates A, Singh M, Andrews G, Stewart GW.** Continuities between psychiatric disorders in adolescents and personality disorders in young adults. *Am J Psychiatry.* 1995;152:895-900.
159. **Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al.** Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med.* 2007;167:188-94.
160. **Rinne T, de Kloet ER, Wouters L, Goekoop JG, DeRijk RH, van den Brink W.** Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biol Psychiatry.* 2002;52:1102-12.
161. **Rossi A, Marinangeli MG, Butti G, et al.** Personality disorders in bipolar and depressive disorders. *J Affect Disord.* 2001;65:3-8.
162. **Rothschild L, Zimmerman M.** Borderline personality disorder and age of onset in major depression. *J Personal Disord.* 2002;16:189-99.
163. **Roy A, Pickar D, Paul S, Doran A, Chrousos GP, Gold PW.** CSF corticotropin-releasing hormone in depressed patients and normal control subjects. *Am J Psychiatry.* 1987;144:641-5.
164. **Rubin MR, Bilezikian JP.** Clinical review 151: The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4033-41.

165. **Sachar EJ, Hellman L, Roffwarg HP, Halpern FS, Fukushima DK, Gallagher TF.** Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1973;28:19-24.
166. **Sadock BJ, Alcott Sadock V.** Mood Disorders, Chapter 15. In: "*Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences, clinical psychiatry*"; 9th Edition, 534-558, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003
167. **Sanislow CA, Grilo CM, Morey LC, et al.** Confirmatory factor analysis of DSM-IV criteria for borderline personality disorder: findings from the collaborative longitudinal personality disorders study. *Am J Psychiatry.* 2002;159:284-90.
168. **Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Vale W.** Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science.* 1987;238:522-4.
169. **Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, et al.** Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2032-42.
170. **Schlatter J, Ortuno F, Cervera-Enguix S.** Monocytic parameters in patients with dysthymia versus major depression. *J Affect Disord.* 2004;78:243-7.
171. **Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC.** RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:549-53.
172. **Schweiger U, Deuschle M, Korner A, et al.** Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *Am J Psychiatry.* 1994;151:1691-3.
173. **Schweiger U, Weber B, Deuschle M, Heuser I.** Lumbar bone mineral density in patients with major depression: evidence of increased bone loss at follow-up. *Am J Psychiatry.* 2000;157:118-20.
174. **Seeman E.** Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet.* 2002;359:1841-50.
175. **Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H.** Cytokine production and serum proteins in depression. *Scand J Immunol.* 1995;41:534-8.

176. **Seidman SN.** Normative hypogonadism and depression: does 'andropause' exist? *Int J Impot Res.* 2006;18:415-22.
177. **Silverman SL, Shen W, Minshall ME, Xie S, Moses KH.** Prevalence of depressive symptoms in postmenopausal women with low bone mineral density and/or prevalent vertebral fracture: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) study. *J Rheumatol.* 2007;34:140-4.
178. **Skodol AE, Gunderson JG, Pfohl B, Widiger TA, Livesley WJ, Siever LJ.** The borderline diagnosis I: psychopathology, comorbidity, and personality structure. *Biol Psychiatry.* 2002(a);51:936-50.
179. **Skodol AE, Siever LJ, Livesley WJ, Gunderson JG, Pfohl B, Widiger TA.** The borderline diagnosis II: biology, genetics, and clinical course. *Biol Psychiatry.* 2002 (b);51:951-63.
180. **Skodol AE, Stout RL, McGlashan TH, et al.** Co-occurrence of mood and personality disorders: a report from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study (CLPS). *Depress Anxiety.* 1999;10:175-82.
181. **Smith RS.** The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses.* 1991;35:298-306.
182. **Soloff PH, Lynch KG, Kelly TM, Malone KM, Mann JJ.** Characteristics of suicide attempts of patients with major depressive episode and borderline personality disorder: a comparative study. *Am J Psychiatry.* 2000;157:601-8.
183. **Song C, Lin A, Bonaccorso S, et al.** The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. *J Affect Disord.* 1998;49:211-9.
184. **Spath-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, et al.** Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1573-9.
185. **Stewart TL, Ralston SH.** Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *J Endocrinol.* 2000;166:235-45.

186. **Straub RH, Hense HW, Andus T, Scholmerich J, Riegger GA, Schunkert H.** Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1340-4.
187. **Strik JJ, Honig A, Maes M.** Depression and myocardial infarction: relationship between heart and mind. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2001;25:879-92.
188. **Svartberg J.** [Should older men be treated with testosterone?]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2005;125:879-82.
189. **Szulc P, Munoz F, Claustrat B, et al.** Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:192-9.
190. **Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, et al.** Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell.* 2002;111:305-17.
191. **Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL.** Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology.* 1999;140:1630-8.
192. **Tölle R, Lempp R.** Persönlichkeitsstörungen (Kapitel 11). In *Psychiatrie : einschließlich Psychotherapie*;12.Auflage, 112-115, Springer-Verlag GmbH, Berlin Heidelberg New York, 2002
193. **Torgersen S, Kringlen E, Cramer V.** The prevalence of personality disorders in a community sample. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:590-6.
194. **Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E.** Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;170:429-33.
195. **Turnbull AV, Rivier CL.** Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev.* 1999;79:1-71.
196. **Ueland T, Bollerslev J, Godang K, Muller F, Froland SS, Aukrust P.** Increased serum osteoprotegerin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess--possible role in bone homeostasis. *Eur J Endocrinol.* 2001;145:685-90.

197. **Vural P, Akgul C, Canbaz M.** Effects of hormone replacement therapy on plasma pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and some bone turnover markers in postmenopausal women. *Pharmacol Res.* 2006;54:298-302.
198. **Warden SJ, Robling AG, Sanders MS, Bliziotis MM, Turner CH.** Inhibition of the serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter reduces bone accrual during growth. *Endocrinology.* 2005;146:685-93.
199. **Weitzmann MN, Pacifici R.** Estrogen regulation of immune cell bone interactions. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:256-74.
200. **Whooley MA, Cauley JA, Zmuda JM, Haney EM, Glynn NW.** Depressive symptoms and bone mineral density in older men. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2004;17:88-92.
201. **Whooley MA, Kip KE, Cauley JA, Ensrud KE, Nevitt MC, Browner WS.** Depression, falls, and risk of fracture in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med.* 1999;159:484-90.
202. **WHO-Study-Group.** Assessment of fracture risk and its application to its screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.
203. **Wichers M, Maes M.** The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002;5:375-88.
204. **Wichers MC, Kenis G, Koek GH, Robaey G, Nicolson NA, Maes M.** Interferon-alpha-induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. *J Psychosom Res.* 2007;62:207-14.
205. **Wittchen HU, Knauper B, Kessler RC.** Lifetime risk of depression. *Br J Psychiatry Suppl.* 1994:16-22.
206. **Wittchen HU, Zhao S, Abelson JM, Abelson JL, Kessler RC.** Reliability and procedural validity of UM-CIDI DSM-III-R phobic disorders. *Psychol Med.* 1996;26:1169-77.
207. **Wong SY, Lau EM, Lynn H, et al.** Depression and bone mineral density: is there a relationship in elderly Asian men? Results from Mr. Os (Hong Kong). *Osteoporos Int.* 2004.

208. **Yano K, Tsuda E, Washida N, et al.** Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1999;14:518-27.
209. **Yazici AE, Bagis S, Tot S, Sahin G, Yazici K, Erdogan C.** Bone mineral density in premenopausal women with major depression. *Joint Bone Spine.* 2005;72:540-3.
210. **Yazici KM, Akinci A, Sutcu A, Ozcakar L.** Bone mineral density in premenopausal women with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2003;117:271-5.
211. **Yehuda R.** *Am J Psychiatry.* 1993;150:83-86.
212. **Yehuda R, Golier JA, Halligan SL, Meaney M, Bierer LM.** The ACTH response to dexamethasone in PTSD. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1397-403.
213. **Yirmiya R, Goshen I, Bajayo A, et al.** Depression induces bone loss through stimulation of the sympathetic nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:16876-81.
214. **Young EA, Haskett RF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H.** Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1991;48:693-9.
215. **Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED, et al.** Axis I comorbidity of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry.* 1998;155:1733-9.
216. **Zautra AJ, Yocum DC, Villanueva I, et al.** Immune activation and depression in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:457-63.
217. **Zheng D, Macera CA, Croft JB, Giles WH, Davis D, Scott WK.** Major depression and all-cause mortality among white adults in the United States. *Ann Epidemiol.* 1997;7:213-8.
218. **Ziegler R, Kasperk C.** Glucocorticoid-induced osteoporosis: prevention and treatment. *Steroids.* 1998;63:344-8.
219. **Zimmerman M, Mattia JI.** Differences between clinical and research practices in diagnosing borderline personality disorder. *Am J Psychiatry.* 1999;156:1570-4.

## 7. ANHANG

### 7.1. Tabellen

Anhang 1: Diagnostische Kriterien der Major Depression nach DSM-IV und ICD-10  
(Möller et al., 2003 a)

DSM-IV	ICD-10
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Depressive Verstimmung, Freudlosigkeit</li> <li>– Interessenverlust</li> <li>– Müdigkeit</li> <li>– Energieverlust</li> <li>– Psychomotorische Hemmung/ Unruhe</li> <li>– Denkhemmung, verminderte Konzentration, Entscheidungsunfähigkeit</li> <li>– Schuldgefühle, Gefühl der Wertlosigkeit</li> <li>– Gedanken an den Tod, Suizidideen,</li> <li>– Suizidversuch</li> <li>– Verminderter/(vermehrter) Schlaf</li> <li>– Vermehrter/(verminderter) Appetit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gedrückt-depressive Stimmung, Freudlosigkeit (eventl. „Morgentief“)</li> <li>– Interessenverlust</li> <li>– Erhöhte Ermüdbarkeit</li> <li>– Verminderung des Antriebs, der Energie</li> <li>– Psychomotorische Hemmung/ Agitiertheit</li> <li>– Verminderte Konzentration</li> <li>– Vermindertes Selbstwertgefühl</li> <li>– Schuldgefühle, Gefühl der Wertlosigkeit</li> <li>– Negativ-pessimistische Zukunftsperspektiven</li> <li>– Suizidale Gedanken/Handlungen</li> <li>– Schlafstörungen (frühmorgentliches Erwachen)</li> <li>– Verminderter Appetit, Gewichtsverlust</li> <li>– Libidoverlust</li> </ul>
Mindestdauer 2 Wochen	
Verlaufstypen : rezidivierend( >2 Episoden)	

Anhang 2: Allgemeine diagnostische Kriterien für Persönlichkeitsstörungen nach DSM-IV und ICD-10 (Möller et al., 2003 b)

DSM-IV	ICD-10
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ein überdauerndes Muster von innerem Erleben und Verhalten, das merklich von den Erwartungen der soziokulturellen Umgebung abweicht. Dieses Muster manifestiert sich in mindestens zwei der folgenden Bereichen: Kognition, Affektivität, Gestaltung zwischenmenschlicher Beziehungen, Impulskontrolle</li> <li>– Das Muster ist stabil und langdauernd und sein Beginn ist zumindest bis in die Adoleszenz oder ins frühe Erwachsenenalter zurück zu verfolgen</li> <li>– Das Muster ist unflexibel und tiefgreifend in einem weiten Bereich persönlicher und sozialer Situationen</li> <li>– Das überdauernde Muster führt in klinisch bedeutsamer Weise zu Leiden und Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen</li> <li>– Das überdauernde Muster lässt sich nicht besser als Manifestation oder Folge einer anderen psychischen Störung erklären</li> <li>– Das überdauernde Muster geht nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Deutliche Unausgeglichenheit in den Einstellungen und im Verhalten in mehreren Funktionsbereichen (Affektivität, Antrieb, Impulskontrolle, Wahrnehmen, Denken, Beziehungen zu anderen)</li> <li>– Abnormes Verhaltensmuster ist andauernd und nicht auf Episoden psychischer Krankheiten begrenzt</li> <li>– Abnormes Verhaltensmuster ist tiefgreifend und in vielen persönlichen und sozialen Situationen eindeutig unpassend</li> <li>– Beginn in der Kindheit oder Jugend</li> <li>– Manifestation auf Dauer im Erwachsenenalter</li> <li>– Deutliches subjektives Leiden, manchmal erst im späteren Verlauf</li> <li>– Deutliche Einschränkung der beruflichen und sozialen Leistungsfähigkeit</li> <li>– Nicht direkt auf Hirnschädigungen oder auf eine andere psychiatrische Störung zurückzuführen</li> </ul>

Anhang 3: Diagnostik der Borderline Persönlichkeitsstörung (DSM-IV), bzw. der emotional instabilen Persönlichkeitsstörung (ICD-10) (Möller et al., 2003 c)

DSM-IV	ICD-10
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tief greifendes Muster von Instabilität in zwischenmenschlichen Beziehungen , im Selbstbild und in den Affekten sowie von deutlicher Impulsivität</li> <li>– Verzweifelt Bemühen, tatsächliches oder vermutetes Verlassen werden zu vermeiden</li> <li>– Muster instabiler, aber intensiver zwischen-menschlicher Beziehungen, das durch einen Wechsel zwischen den Extremen Idealisierung und Entwertung gekennzeichnet ist</li> <li>– Identitätsstörung: ausgeprägte und andauernde Instabilität des Selbstbildes oder der Selbstwahrnehmung</li> <li>– Impulsivität in mindestens zwei potenziell selbstschädigenden Bereichen</li> <li>– Wiederholte suizidale Handlungen, Selbstmordandeutungen oder – drohungen oder Selbstverletzungsverhalten</li> <li>– Affektive Instabilität infolge einer ausgeprägten Reaktivität der Stimmung</li> <li>– Chronisches Gefühl der Leere</li> <li>– Unangemessene, heftige Wut oder Schwierigkeiten, die Wut zu kontrollieren</li> <li>– Vorübergehende, durch Belastung ausgelöste paranoide Vorstellungen oder schwere dissoziative Symptome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Emotional instabile Persönlichkeitsstörung</i></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Deutliche Tendenz, Impulse auszuagieren ohne Berücksichtigung von Konsequenzen</li> <li>– Wechselnde, launenhafte Stimmung</li> <li>– Geringe Fähigkeit vor auszuplanen</li> <li>– Ausbrüche mit intensivem Ärger und gewaltätigem, explosivem Verhalten</li> </ul>
	<p style="text-align: center;">- <i>Impulsiver Typ:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Die wesentlichen Charakter Züge sind emotionale Instabilität und mangelnde Impulskontrolle. Ausbrüche von gewalttätigem und bedrohlichem Verhalten sind häufig, vor allem bei Kritik durch andere.</li> </ul>
	<p style="text-align: center;">- <i>Borderline Typ:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Einige Kennzeichen emotionaler Instabilität sind vorhanden, zusätzlich sind oft das eigene Selbstbild, Ziele und „innere Präferenzen“ unklar und gestört. Die Neigung zu intensiven, aber unbeständigen Beziehungen kann zu wiederholten emotionalen Krisen führen mit Suiziddrohungen oder selbstschädigenden Handlungen.</li> </ul>

## Anhang 4: Übersicht der vorliegenden Veröffentlichungen zum Thema Knochendichteminderung bei Depression, Stand März 2008

Arbeitsgruppe	Studien-design	Probanden (Alter in Jahren (mean))	Psychometrische Verfahren	Messung der BMD	Knochenstoffwechselparameter/Hormone	Resultate
Schweiger et al. (1994)	Querschnittsstudie	27 depressive ♂(58) 53 depressive ♀(62) 30 gesunde ♂(63) 58 gesunde ♀ (58)	DSM-III R	QCT der LWS	keine	15% verminderte BMD bei depressiven Probanden
Halbreich et al. (1995)	“Observational study in hospitalized patients”	33 ♀ (44) und 35 ♂ (36) mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen, davon 21 depressive Probanden	DSM-III R	DPA der LWS und Hüfte	Testosteron (♂) Östradiol (♀), Prolaktin, Cortisol	Verminderte BMD bei depressiven Probanden, insbesondere ♂; Inverse Korrelation von Plasma Cortisol und BMD
Michelson et al. (1996)	Querschnittsstudie	24 depressive ♀(41) 24 gesunde ♀(41)	DSM-III R	DEXA von LWS, Hüfte, Radius	PTH, Cortisol, Vitamin D, IGF-1	6-14% niedrigere BMD bei depressiven Probanden im Bereich der LWS und der Hüfte
Coelho et al. (1999)	Querschnittsstudie “population-based”	102 ♀ (58), randomisiert	BDI und Hopkins Symptom Checkliste-90	DEXA von LWS und Hüfte	keine	25-35% mehr depressive Symptome und (klinische) Depression bei Frauen mit Osteoporose
Whooley et al. (1999)	Prospektive Kohortenstudie über 3.7 Jahre	467 depressive ♀(75) 6949 gesunde ♀ (73)	GDS	DEXA von LWS, Hüfte	keine	Keine Unterschiede bezüglich BMD depressiven und gesunden ♀ ; Signifikant verminderte BMD in Untergruppe depressiver ♀ mit BMI ≥ 27,6; Erhöhte Inzidenz für Stürze (OR 1.6) und Frakturen (OR 2.3)

Arbeitsgruppe	Studien-design	Probanden (Alter in Jahren (mean))	Psychometrische Verfahren	Messung der BMD	Knochenstoffwechselparameter/Hormone	Resultate
Reginster et al. (1999)	Querschnittsstudie bei Osteoporose-screening-Untersuchung	121 gesunde, postmenopausale ♀ (67)	GHQ	DEXA von LWS, Hüfte	keine	Keine Assoziation zwischen depressiver Symptomatik und BMD
Schweiger et al. (2000)	Verlaufsstudie über wenigstens 24 Monate; Follow-up zur Studie von 1994	10 depressive ♂(57) 8 depressive ♀(61) 14 gesunde ♂(65) 7 gesunde ♀ (63)	DSM-III R	QCT der LWS	keine	10-15% größerer Verlust von BMD bei depressiven Probanden; 6% größerer Verlust der BMD bei depressiven Männern gegenüber Frauen
Yazici et al. (2003)	Querschnittsstudie	25 depressive ♀ 15 gesunde ♀	DSM-IV	DEXA von LWS, Hüfte	Cortisol, PTH, Vit.D, Osteocalcin, "cross links"	Signifikant verminderte BMD bei depressiven ♀ im Bereich der LWS und des Femur
Mussolino et al. (2004)	Querschnittsstudie, "population-based"	5.171 ♀ und ♂, Alter 20-39	DSM-III R	DEXA Hüfte	keine	Depressive Erkrankung und Dysthymie waren nur bei ♂ mit verminderter BMD assoziiert

Arbeitsgruppe	Studien-design	Probanden (Alter in Jahren (mean))	Psychometrische Verfahren	Messung der BMD	Knochenstoffwechselparameter/Hormone	Resultate
Wong et al. (2004)	Kohortenstudie zur Osteoporose	2000 ♂ (65-92)	GDS	DEXA von LWS, Hüfte und Ganzkörpermessung	keine	2,1% niedrigere BMD bei ♂ mit depressiver Symptomatik, unabhängig von bekannten anderen Risikofaktoren; Depression ist mit 1,4fach erhöhtem relativen Risiko eines T-scores von $\leq -1$ assoziiert
Whooley et al. (2004)	Prospektive Kohortenstudie über 3.6 Jahre	Initial 515 ♂ (älter 50), davon 16 depressive Symptomatik; Follow-up 100 ♂, davon 4 depressive Symptomatik	GDS	DEXA von LWS, Hüfte	keine	Keine signifikanten Unterschiede zwischen nicht-depressiven und depressiven Männern (die in der "community" leben)
Yazici et al. (2005)	Querschnittsstudie	35 ♀ (prämenopausal) mit milder bis moderater MD (44,8); 30 gesunde ♀ (46,2)	DSM-IV und HAM-D	DEXA von LWS, Hüfte	Cortisol, C-Telopeptide, Osteocalcin	Keine signifikante Minderung der BMD oder Veränderung der Knochenstoffwechselparameter bei milder bis mäßiggradiger MD
Ozsoy et al. (2005)	Querschnittsstudie	21 ♀ und 21 ♂ mit MD (37); 12 gesunde ♀ und 11 gesunde ♂ (34)	DSM-IV und MADRS	DEXA von LWS und Hüfte	keine	Keine signifikante Minderung der BMD; negative Korrelation MADRS mit BMD-LWS ohne signifikante Gruppenunterschiede
Jacka et al. (2005)	Prospektive Studie zur OP	78 perimenopausale ♀, davon 14 Diagnose MD (45-60)	Selbstbeurteilungsbogen nach DSM-IV	DEXA von LWS und Hüfte	keine	Signifikant niedrigere BMD der Hüfte

Arbeitsgruppe	Studien-design	Probanden (Alter in Jahren (mean))	Psychometrische Verfahren	Messung der BMD	Knochenstoffwechselparameter/Hormone	Resultate
Milliken et al. (2006)	Longitudinale Studie	266 postmenopausale ♀ (40-65)	BDI und SF-36	DEXA von LWS, Femur und Trochanter	Keine	Negative Korrelation depressiver Symptome im BDI (erhoben zu Studienbeginn) mit der BMD des Femur, gemessen nach einem Jahr. Der depressionsspezifische Effekt ist unabhängig von Veränderungen des Körpergewichtes, der Calciumzufuhr und von Krafttraining.
Kahl et al. (2006)	Querschnittsstudie	24 ♀ mit MD (20-51); 23 ♀ mit MD/BPS (18-43); 16 ♀ mit BPS (19-34); 20 gesunde ♀ (18-41)	DSM-IV	DEXA von LWS, Femur und Radius	TNF-alpha, IL-6, Osteocalcin, Crosslaps, OPG	Signif. Verminderte BMD-LWS in MD/BPS und Untergruppe MD (42,9); TNF-alpha korreliert mit Crosslaps; in Untergruppe MD (30) normale BMD aber erhöhte Crosslaps und erhöhtes OPG; Crosslaps in allen MD-Gruppen erhöht; Osteocalcin in MD/BPS erhöht.
Silverman et al. (2007)	Querschnittsstudie	3789 ♀ mit verminderter BMD oder Osteoporose (66,7)	GDS	DEXA und Röntgen der LWS	keine	MD war bei Frauen mit Wirbelsäulenfrakturen häufiger

Arbeitsgruppe	Studien-design	Probanden (Alter in Jahren (mean))	Psychometrische Verfahren	Messung der BMD	Knochenstoffwechselparameter/Hormone	Resultate
Eskandari et al. (2007)	Querschnittsstudie	89 prämenopausale ♀ mit MD (35); 44 gesunde ♀ (35)	DSM-IV	DEXA von LWS, Femur und Radius	24h Zytokine, 24h-Urin-Cortisol und Katecholamine, Knochenspezif. Phosphatase, Osteocalcin, N-terminales Telopeptid, PTH, Calcium, 25-Hydroxyvitamin D	Verminderte BMD als T-score -1 Femur/ Hüfte bei Pat.mit MD; verminderte BMD als g/cm <sup>2</sup> Femur und LWS. Erhöhte proinflammatorische Zytokine und niedrige antiinflammatorische Zytokine.
Petronijević et al. (2008)	Querschnittsstudie	73 prämenopausale ♀ mit MD (40,7); 47 gesunde ♀ (40,5)	DSM-IV HAM-D	DEXA von LWS, Femur	Knochenspezif. Alkalische Phosphatase, 5b-tartrat-resistente Phosphatase; N-terminales Telopeptid; Cortisol, Prolactin, PTH, Östradiol	Frauen mit MD hatten sign. verminderte BMD, deren Ausprägung mit der Dauer der MD korreliert. Erhöhter Knochenmetabolismus mit überwiegender Resorption korreliert mit der Schwere der MD im HAM-D. Erhöhte Cortisolwerte ohne signifikanten Einfluss. Signifikante Korrelation niedrige BMD und wenig körperliche Aktivität.

Anhang 5: Übersicht weiterer psychiatrischer Komorbiditäten in der Patientengruppe im SKID-IV

(Anorexia nervosa und Schizophrenieformen Störungen waren Ausschlusskriterien)

Gruppe	Affektive Störungen			Essstörungen		Substanz- missbrauch	Angststörungen				
	Rezidiv. MD	Bipolare Störung	Dys- thymi e	Bulimia nervosa	Bingeating Disorder		Alkohol- abusus	Agora- phobi e	Soziale Phobie	Spezif. Phobie	PTBS
<b>BPS/- (n=16)</b>	0	0	1	7	1	4	1	2	0	2	1
<b>BPS/MD (n=12)</b>	8	1	6	5	1	3	3	7	2	6	2
<b>BPS/MDE (n=10)</b>	2	0	1	8	0	0	1	4	2	2	2
<b>Gesamtgruppe (n=38)</b>	10	1	8	<b>20</b>	2	7	4	<b>13</b>	4	10	5

Anmerkung: fettgedruckte Zahlen der Komorbiditäten haben keinen statistisch messbaren Einfluss auf hormonelle, immunologische und Knochenstoffwechselfparameter oder die BMD.

Anhang 6: Übersicht der nicht-signifikanten soziodemographischen, immunologischen und endokrinologischen Daten, dargestellt als Mittelwert und (Standardabweichung).

<b>Gruppe</b>	<b>Alter</b> (Jahre)	<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	<b>Östradiol</b> (pg/ml)	<b>1,25-Vit.D</b> (ng/ml)	<b>PTH</b> (pg/ml)	<b>TNF-<math>\alpha</math>-RI</b> (pg/ml)	<b>TNF-<math>\alpha</math>-RII</b> (pg/ml)	<b>IGF-I</b> (ng/ml)	<b>OPG</b> (pmol/L)	<b>Leptin</b> (ng/ml)
<b>KG</b>	26.1 (5.1)	23.1 (4.2)	92.5 (99.9)	73.7 (32.5)	25.4 (11.7)	1242 (144)	2255 (116)	176 (32)	3.4 (0.6)	11.6 (7.1)
<b>BPS/-</b>	25.9 (5.0)	24.2 (4.1)	110.0 (74.9)	77.1 (11.7)	22.4 (7.9)	1314 (207)	2188 (323)	189 (63)	3.4 (0.8)	21.8 (18.3)
<b>BPS/MD</b>	31.8 (6.5)	26.9 (3.4)	99.7 (106.5)	87.8 (28.3)	26.0 (10.9)	1256 (136)	2141 (288)	161 (62)	3.4 (0.7)	24.2 (17.6)
<b>BPS/MDE</b>	24.2 (5.9)	25.1 (6.0)	100.4 (131.2)	86.8 (28.7)	26.2 (10.4)	1192 (222)	2433 (362)	164 (80)	3.2 (0.6)	17.0 (8.6)

## 7.2. Danksagung

Bedanken möchte ich mich an erster Stelle bei Herrn Professor Doktor Ulrich Schweiger für die Überlassung dieses interessanten Themas und der wiederholten Gelegenheit zur fachlichen Diskussion sowie der konstruktiven Kritik, welche mich zur Durchführung und Fertigstellung der Dissertation motivierten.

Gleichfalls bedanken möchte ich mich beim Doktorandenteam für die gegenseitige Unterstützung während der Datenerhebung. Insbesondere Herrn PD Dr. Kai Kahl und Herrn Dr. Sebastian Rudolf danke ich für die Einarbeitung in die Methoden und Hilfestellung in der Datenerhebungs- und Auswertungsphase.

Desweiteren gilt mein besonderer Dank Frau Dr. Beate Stöckelhuber vom Institut für Radiologie und Mitarbeitern sowie Herrn Dr. Leif Dibbelt vom Institut für klinische Chemie für die Durchführung der radiologischen und laborchemischen Diagnostik.

Für die dauerhafte Unterstützung während meines gesamten Studiums und der Zeit der Fertigstellung dieser Dissertation möchte ich mich an dieser Stelle herzlich bei meinen Eltern, Gerd und Christel Markhof, meiner Tante Ursel Markhof und meinen Freunden bedanken, deren Geduld, Ermutigung, Interesse, offenes Ohr, Diskussionen und Hilfsbereitschaft mich während dieser Zeit gestärkt und begleitet haben.

---

### 7.3. LEBENS LAUF

Name: Kerstin Markhof  
Geburtsdatum: 10. August 1976  
Geburtsort: Bremen  
Familienstand: ledig  
Wohnort: Eidelstedter Weg 1, 20255 Hamburg  
Schulbildung: August 1993 – bis Juli 2003 Grundschule, Orientierungsstufe und  
Gymnasium am Schulzentrum Bunsackerweg/ Bremen  
August 2003- Juni 2006 gymnasiale Oberstufe am Schulzentrum  
Neustadt/ Bremen. Abschluss Abitur  
Praktikum: Oktober 1996 – Juli 1997: Europäischer Freiwilligendienst in  
Cardiff/GB: Volontariat im Psychiatrischen Krankenhaus Whitchurch  
Hospital  
Studium: Wintersemester 1997 bis Wintersemester 2004 Studium der  
Humanmedizin an der Medizinischen Universität zu Lübeck.  
September 1999: Ärztliche Vorprüfung  
August 2000: 1. Staatsexamen  
März 2003: 2. Staatsexamen  
Oktober 2004: 3. Staatsexamen  
November 2004 Erteilung der Approbation  
Berufstätigkeit: April 2005- 15. Oktober 2007: Assistenzärztin für Neurologie im St.  
Marien Hospital Borken, CA Prof. Dr. med. H. Menger  
15. Oktober 2007- 30. September 2008 Assistenzärztin für  
Neurologie im Albertinen Krankenhaus Hamburg, CA Dr. med. Sick  
Seit 01. Oktober 2008 Assistenzärztin für Neurologie im AK Altona,  
CA Prof. Dr. med. A. Müller-Jensen

#### 7.4. Veröffentlichung

**Kahl KG, Rudolf S, Stoeckelhuber BM, Dibbelt L, Gehl HB, Markhof K, Hohagen F, Schweiger U**

Bone mineral density, markers of bone turnover, and cytokines in young women with borderline personality disorder with and without comorbid major depressive disorder.

*Am J Psychiatry.* 2005;162(1):168-74.

## 7.5. Genehmigung durch die Ethik-Kommission

Die Genehmigung der vorliegenden Arbeit erfolgte durch die Ethik-Kommission am 16. Januar 2001 unter dem Aktenzeichen 00-175.