

**Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H. Lehnert**

**Zerebrales Glucocorticoid-Feedback
bei metabolischen Erkrankungen**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Sektion Medizin-

vorgelegt von
Marie Louisa Greiling
aus Bergisch Gladbach

Lübeck 2013

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Peters
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Junghanns

Tag der mündlichen Prüfung: 23.09.2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 23.09.2013

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

INHALTSVERZEICHNIS

TABELLENVERZEICHNIS	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1 EINLEITUNG UND HYPOTHESE	1
1.1 Epidemiologische Daten metabolischer Erkrankungen.....	1
1.2 Zerebrale Energieregulation	1
1.3 Einfluss der Reaktivität des Brain-Pull auf metabolische Erkrankungen.....	6
1.4 Hypothese	9
2 MATERIAL UND METHODEN.....	10
2.1 Studienpopulation.....	10
2.2 Studienprotokoll	10
2.3 Labortechnische Methoden	14
2.4 Statistik.....	15
3 ERGEBNISSE.....	16
3.1 Charakterisierung der Studienpopulation	16
3.2 Vergleich der Zeitkinetiken des CRH-Tests der Probanden mit metabolischen Erkrankungen zur Kontrollgruppe	20
3.2.1 Adipositas	20
3.2.2 Diabetes mellitus	22
3.2.3 Depression	26
4 DISKUSSION	28
4.1 Ist das zerebrale Glucocorticoid-Feedback bei den metabolischen Erkrankungen Adipositas, Diabetes mellitus und Depression gestört?	28
4.2 Mögliche Ursachen des abgeschwächten Glucocorticoid-Feedbacks	29
4.3 Limitationen und zusammenfassende Betrachtungen	33
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	35

6	LITERATURVERZEICHNIS	37
7	ANHANG	49
	Anhang 1. Genehmigungsschreiben der Ethik-Kommission.....	49
	Anhang 2. Zusammensetzung des standardisierten Mittagessens	50
	Anhang 3. Auswertung des FEV und BDI der Studienpopulation.....	51
	Anhang 4. Diabetesspezifische Charakteristika	52
	Anhang 5. Auswertung des QUIIDS-C16 der Probanden mit Depression.....	52
	Anhang 6. AUC des ACTH-Profiles der Probandengruppen	53
	Anhang 7. AUC des Cortisol-Profiles der Probandengruppen	53
8	DANKSAGUNG	54
9	LEBENS LAUF	55

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1. Charakterisierung der Studienpopulation: Vergleich der Probanden mit metabolischen Erkrankungen zur Kontrollgruppe..... 17

Tabelle 2. Vorwärts- und Feedbackmechanismen im HPA-System der Probanden mit metabolischen Erkrankungen 29

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1. Lieferkette des menschlichen Gehirns 2

Abbildung 2. Darstellung des HPA-Systems 5

Abbildung 3. Schematische Darstellung des CRH-Tests 13

Abbildung 4. Vergleich der Zeitkinetiken des CRH-Tests (Plasma-ACTH- und Serum-Cortisolkonzentrationen) der Frauen mit Adipositas zur Kontrollgruppe 21

Abbildung 5. Vergleich der Zeitkinetiken des CRH-Tests (Plasma-ACTH- und Serum-Cortisolkonzentrationen) der Männer mit Adipositas zur Kontrollgruppe 21

Abbildung 6. Vergleich der Zeitkinetiken des CRH-Tests (Plasma-ACTH- und Serum-Cortisolkonzentrationen) der Probanden mit Typ 2 Diabetes (Diättherapie) zur Kontrollgruppe 23

Abbildung 7. Vergleich der Zeitkinetiken des CRH-Tests (Plasma-ACTH- und Serum-Cortisolkonzentrationen) der Probanden mit Typ 2 Diabetes (Insulintherapie) zur Kontrollgruppe 23

Abbildung 8. Vergleich der Zeitkinetiken des CRH-Tests (Plasma-ACTH- und Serum-Cortisolkonzentrationen) der Probanden mit Typ 1 Diabetes zur Kontrollgruppe 25

Abbildung 9. Vergleich der Zeitkinetiken des CRH-Tests (Plasma-ACTH- und Serum-Cortisolkonzentrationen) der Probanden mit Depression zur Kontrollgruppe 27

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Adi	Adipositas
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area Under Curve
bAUC	AUC der Basalen Phase
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BE	Blutentnahme
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMI	Body Mass Index
CBG	Cortikosteroidbindendes Globulin
CIS	Zerebrale Insulinsuppression (<i>engl.</i> cerebral insulin suppression)
CRP	C-reaktives Protein
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
Depr	Depression
eAUC	AUC der Erholungsphase
FEV	Fragebogen zum Essverhalten
gAUC	AUC der gesamten Zeit
GABA	γ -Aminobuttersäure
Glu	Glukose
GLUT	Glukosetransporter
GR	Glukocorticoid-Rezeptoren
HbA1c	glykosiliertes Hämoglobin A1c
HI	Humaninsulin
HPA-System	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (<i>engl.</i> Hypothalamus-Pituitary-Adrenalcortex-System)
HF	Herzfrequenz
HU	Hüftumfang
IA	Insulinanaloga
IE	Insulineinheiten
Ins	Insulin
i.v.	intravenös
Kon	Kontrollgruppe

LH	Lateraler Hypothalamus
m	Männer
MW	Mittelwert
MR	Mineralocorticoid-Rezeptoren
PVN	Paraventriculärer Nukleus
QUIDS	Quick Inventory of Depressive Symptomatology (<i>engl.</i>)
RR _{dia}	diastolischer Blutdruck
RR _{sys}	systolischer Blutdruck
sAUC	AUC der Stimulationsphase
SF	Standardfehler
SNS	Sympathisches Nervensystem
T1 DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2 DMD	Typ 2 Diabetes mellitus (Diättherapie)
T2 DMI	Typ 2 Diabetes mellitus (Insulintherapie)
TU	Taillenumfang
UK S-H	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
VMH	Ventromedialer Hypothalamus
w	Frauen
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WHR	Taille-Hüft-Verhältnis (<i>engl.</i> Waist-Hip-Ratio)

1 EINLEITUNG UND HYPOTHESE

1.1 Epidemiologische Daten metabolischer Erkrankungen

Metabolische Erkrankungen wie Adipositas, Typ 2 Diabetes mellitus und Depression haben in vielen industrialisierten Ländern inzwischen epidemische Ausmaße erreicht (Caballero, 2007; WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology, 2010; Wild et al., 2004).

In Deutschland waren im Jahr 2009 45% der Frauen und knapp 60% der Männer übergewichtig oder adipös (Lange und Ziese, 2011). Während die Prävalenz der Adipositas in den letzten Jahren kontinuierlich wächst (Mensink et al., 2005), schätzt die Weltgesundheitsorganisation (WHO), dass zwischen den Jahren 1995 und 2025 auch die Anzahl erwachsener Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus weltweit von 4% auf 5,4% ansteigen wird (King et al., 1998). In den USA liegt die Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus zur Zeit zwischen 7% und 9% (Cowie et al., 2006), was auf die deutsche Bevölkerung übertragbar ist (Stock et al., 2006).

Depressive Störungen nehmen seit den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts weltweit zu. Insbesondere jüngere Menschen erkranken zunehmend an Depression (Lewinsohn et al., 1999). Inzwischen zählen in den USA sowie im westlichen Europa Depressionen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen (Jacobi et al., 2004) und nach der WHO zu den führenden Erkrankungen, die Invalidität verursachen (Murray und Lopez, 1996).

1.2 Zerebrale Energieregulation

Bei der Entstehung von Adipositas, Typ 2 Diabetes mellitus und Depression spielen Störungen in der zerebralen Energieregulation eine entscheidende Rolle (Peters und Langemann, 2010). Das Gehirn ist im menschlichen Körper das Organ mit dem höchsten Energiebedarf, welches nach der „Selfish Brain“-Theorie seine eigene Energieversorgung vor allen anderen Organen im Organismus sicherstellt. Es verhält sich insofern „selbstsüchtig“, *engl.* selfish (Peters et al., 2004). Seine Energiebereitstellung kann wie in ökonomischen Fertigungsprozessen anhand einer Lieferkette beschrieben werden, in welcher der Energiefluss von entfernter zu naher Umgebung durch den Körper zum Gehirn als Endverbraucher erfolgt. Innerhalb der Lieferkette gibt es eine Abzweigung in die Energiespeicherdepots Muskel- und Fettgewebe. In der Lieferkette gelten zwei Prinzipien: das „Push-Prinzip“, d.h. der Güterfluss wird vom Anbieter bestimmt, und das

„Pull-Prinzip“, d.h. der Güterfluss wird vom Empfänger bestimmt (Slack et al., 2004). Bei zerebralem Energiebedarf fordert das Gehirn (*engl.* brain) nach dem „Pull-Prinzip“ Energie aus dem Körper an („Brain-Pull“). Wenn der Körper (*engl.* body) Energiebedarf hat, angezeigt durch sinkenden Blutzuckerspiegel und Energiegehalt im Speichergewebe, fordert er über den „Body-Pull“ Energie aus naher Umgebung an, während der „Foraging-Pull“ Suchverhalten (*engl.* foraging) initiiert, um Energie aus entfernter Umgebung zu erhalten (Peters und Langemann, 2009) (**Abbildung 1**).

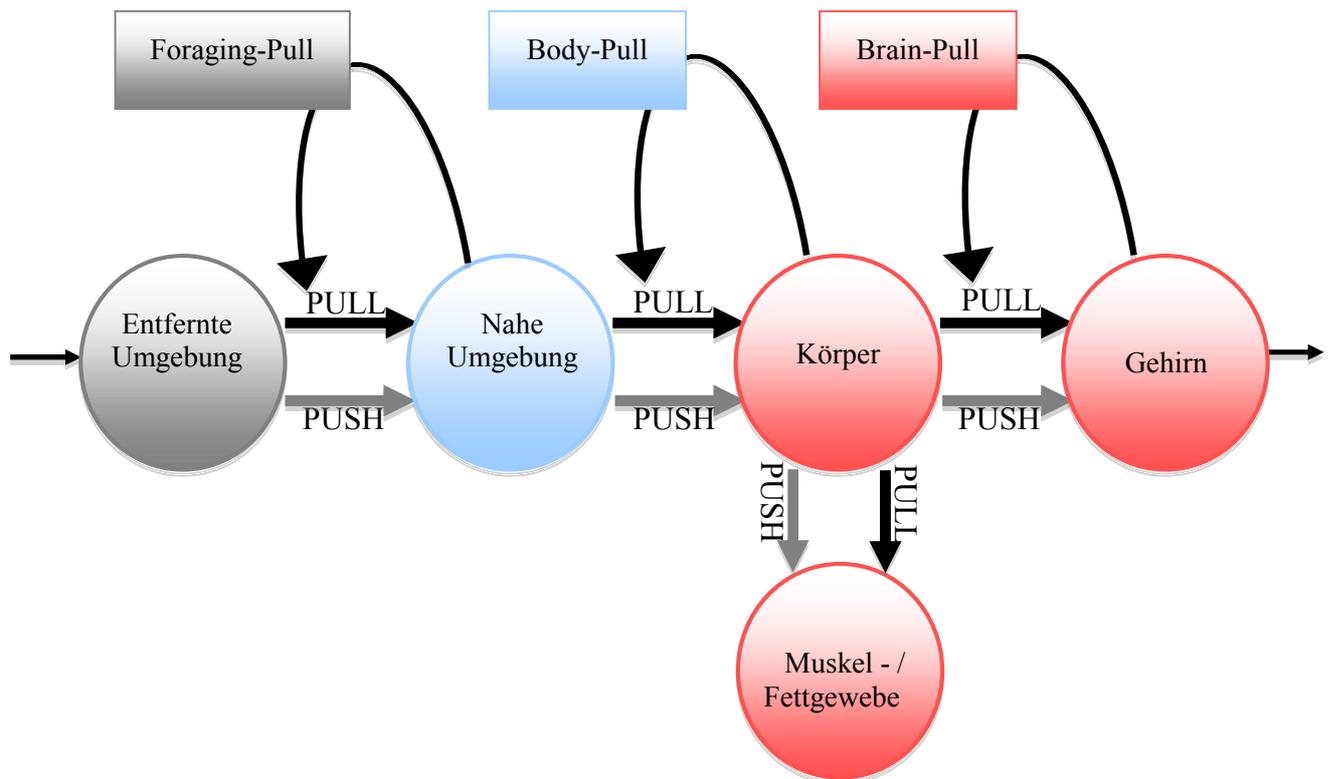


Abbildung 1. Lieferkette des menschlichen Gehirns. Energie gelangt anterograd über den „Foraging-Pull“ von entfernter in nahe Umgebung, weiter über den „Body-Pull“ in den Körper und schließlich über den „Brain-Pull“ ins Gehirn. Es gibt eine Abzweigung in die Speicherdepots, d.h. in das Muskel- und Fettgewebe. Der Anteil des Flusses, der durch den Anbieter bestimmt wird, heißt „Push-Komponente“ (graue Pfeile), der Anteil, der durch den Empfänger bestimmt wird, heißt „Pull-Komponente“ (schwarze Pfeile). *Nach Vorlage von Peters et al., 2011b.*

Der Brain-Pull wird in einen *direkten* und einen *allokativen* Mechanismus unterteilt.

Der *direkte* Brain-Pull findet auf der Zell-zu-Zell-Ebene statt. Hierbei fordern die Versorgungszellen der Neuronen, sog. Astrozyten, über die Blut-Hirn-Schranke (BHS) Energie in Form von Glukose aus dem Blut an. Dieser Mechanismus ist ein Pull-Mechanismus, da der Energiefluss vom Füllstand des Empfängers (Astrozyten) bestimmt wird. Bei Exzitation an einer glutamatergen Synapse zwischen Neuron und

Astrozyt wird Glutamat vom Astrozyten aufgenommen. Das anschließende Recycling des Glutamats durch den Astrozyten bewirkt im Astrozyten einen Abfall des Adenosintriphosphat (ATP) -Gehaltes, woraufhin Glukose aus der Hirnkapillare über den insulinunabhängigen Glukosetransporter (GLUT1) in den Astrozyten aufgenommen wird. Die Glukose wird dann durch Glykolyse in Laktat umgewandelt und dem Neuron zu Verfügung gestellt. Auf diese Weise kann das Neuron seinen Energiebedarf auf Abfrage decken. Dieser „Energy-on-demand-Prozess“ wurde von Luc Pellerin und Pierre Magistretti entdeckt und aufgeklärt (Magistretti et al., 1999; Pellerin und Magistretti, 1994).

Der *allokative* Brain-Pull findet auf systemischer Ebene zwischen Gehirn und Körper statt, d.h. das Gehirn fordert Energie aus dem Körper an. Dieser Vorgang wird auch als *Allokation* (Energiezuteilung) bezeichnet. Hierfür aktiviert das Gehirn sein autonomisch-neuroendokrines Stress-System, wodurch Energie, insbesondere Glukose, dem Gehirn zugeteilt wird. Das Stress-System stellt mit den zerebralen Hemisphären und limbischem System (mit Amygdala und Hippocampus), Hypothalamus (mit ventromedialem Hypothalamus (VMH) und paraventriculären Nukleus (PVN)) und peripheren autonomisch-viszeromotorisch und neuroendokrinen-sekretomotorischen Neuronen ein hierarchisch organisiertes System dar (Swanson, 2000). Das limbische System bildet die übergeordnete Kontrollinstanz. Wenn die zerebrale Energiekonzentration abfällt, aktivieren glukosesensitive Neuronen des limbischen Systems via Glutamat Neuronen des VMH und PVN (Herman et al., 2005; Petrovich et al., 2001; Zhou et al., 2010). Im VMH gibt es Neuronen, die auf Veränderungen der zerebralen Energiekonzentration mit ATP-sensitiven Kaliumkanälen (K_{ATP}) reagieren (Spanswick et al., 1997). Wenn die zerebralen intrazellulären ATP-Konzentrationen fallen, dann depolarisieren diese Neuronen (Chan et al., 2007; Miki et al., 2001) und aktivieren über glutamaterge Mechanismen das Sympathische Nervensystem (SNS) (Tong et al., 2007). Parallel zur Aktivierung des SNS wird über den PVN das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (*engl.* Hypothalamus-Pituitary-Adrenalcortex-System, HPA-System) aktiviert (Alonso et al., 1986).

Beide, das SNS (Ahren, 2000; Clutter und Cryer, 1980) und das HPA-System (Billaudel und Sutter, 1982), unterdrücken über Stresshormone wie Epinephrin, Norepinephrin und Cortisol die Insulinsekretion aus den β -Zellen des Pankreas, sog. zerebrale Insulinsuppression (*engl.* cerebral insulin suppression, CIS). Insulin ist für die Glukoseaufnahme im peripheren Muskel- und Fettgewebe über den insulinabhängigen

Glukosetransporter (GLUT4) notwendig (Woods et al., 1984). Durch die Insulinsuppression wird der Glukosetransport in das Muskel- und Fettgewebe reduziert (Mulder et al., 2005) und die Glukose dem Gehirn zu Verfügung gestellt, welche über den insulinunabhängigen Glukosetransporter (GLUT1) über die BHS ins Gehirn aufgenommen wird (Hasselbalch et al., 1995; Seaquist et al., 2001). Auf diese Weise wird die Verfügbarkeit der Blutglukose zur adäquaten Energieversorgung des Gehirns sichergestellt.

Das Prinzip der CIS wurde bereits in den 70er Jahren beschrieben (Woods und Porte, Jr., 1974). Inzwischen ist bekannt, dass CIS bei verschiedenen Stressbedingungen, die zu zerebralen Krisen führen, auftritt. Hierzu zählen beispielsweise Nahrungsknappheit (Peters et al., 2011a), akuter psychosozialer Stress (Hitze et al., 2010), Schlafentzug (Spiegel et al., 1999), Myokardinfarkt (Taylor et al., 1969), zerebrale Ischämie (Harada et al., 2009; McPherson et al., 2009), Verbrennungen (Allison et al., 1968), hämorrhagischer Schock (Cerchio et al., 1971), Subarachnoidalblutung (Kruyt et al., 2011), Hypoxie (Chen et al., 2007) und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Franssen et al., 2011). In all diesen Situationen fordert das Gehirn über CIS zusätzliche Glukose an, um seinen erhöhten Energiebedarf zu decken.

Bei jeder Aktivierung des HPA-Systems stimuliert das limbische System im PVN des Hypothalamus die Freisetzung des Neuropeptids Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) (Alonso et al., 1986). CRH wiederum stimuliert die Freisetzung von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) in der Hypophyse, sog. *zentrale positive Vorwärtswirkung*, welches weiter in den großen Blutkreislauf gelangt (Aguilera et al., 2001). ACTH stimuliert peripher die Freisetzung des Glucocorticoids Cortisol in der Nebennierenrinde (Kahri et al., 1976), sog. *periphere positive Vorwärtswirkung*. Aufgrund seiner lipophilen Struktur überwindet Cortisol Zellmembranen und Permeabilitätsbarrieren wie die BHS (Pardridge und Mietus, 1979). Einerseits mobilisiert Cortisol Energie aus den peripheren Energiespeichern (Glykogenolyse, Lipolyse), um Glukose dem Gehirn als Energiesubstrat zur Verfügung zu stellen. Das Fettgewebe wird dabei von peripher (subkutan) nach zentral (viszeral) verteilt. Andererseits verhindert Cortisol kurzfristig durch die sog. *zerebrale Feedbackwirkung* die weitere Freisetzung der Hormone des HPA-Systems in Hypophyse, Hypothalamus und limbischem System. Hierbei wirkt Cortisol über Glucocorticoid-Rezeptoren (GR) (*negative Feedbackwirkung*, sog. *Feedbackhemmung*), speziell im limbischen System zusätzlich über stimulierende Mineralocorticoid-Rezeptoren (MR) (*positive Feedbackwirkung*) (De Kloet et al., 1998) (**Abbildung 2**).

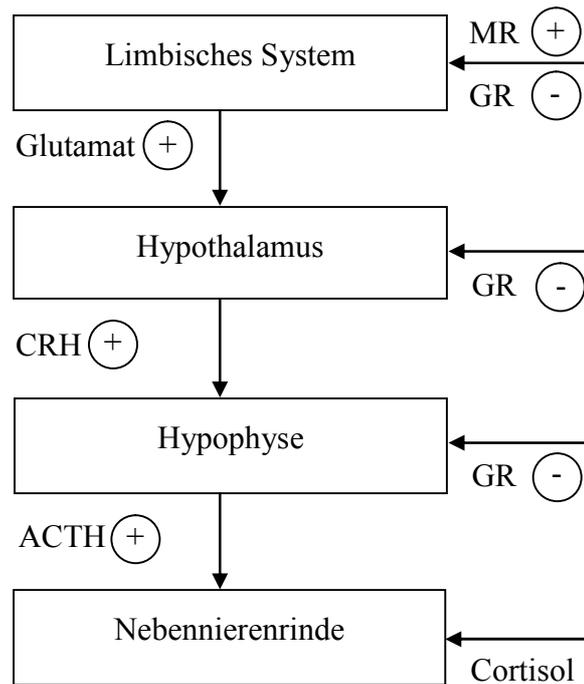


Abbildung 2. Darstellung des HPA-Systems. Nach Vorlage von De Kloet et al., 1998.

Die Balance der zerebralen MR/GR ist durch den Genotyp programmiert (De Kloet et al., 1998) und gewährleistet die Rückkehr des Stress-Systems in sein homöostatisches Gleichgewicht (Peters et al., 2007). Das Prinzip der Vorwärts- und Feedbackwirkungen im HPA-System basiert auf der Theorie der sog. Feedback- und Kontrollsysteme, die im Jahr 1967 von Joseph DiStefano veröffentlicht wurde. Diese Theorie beschreibt, dass ein System durch positive Vorwärts- und positive wie negative Feedbackwirkungen kontrolliert wird und für den Erhalt systemischer Energiehomöostase erforderlich ist (DiStefano et al., 1967).

Während Cortisol kurzfristig die Rückkehr des Stress-Systems in sein homöostatisches Gleichgewicht gewährleistet, programmiert Cortisol langfristig die Reaktivität des Stress-Systems. Bei dieser Langzeitprogrammierung spielt das Endocannabinoid-System eine wesentliche Rolle. Dieses ist in der Lage, das Stress-System bei Dauerstressbelastungen aus einem hoch-reaktiven in einen niedrig-reaktiven Modus zu überführen (Hill et al., 2010). Diese Abschwächung der Reaktivität des Stress-Systems wird als Habituation (Gewöhnung) bezeichnet.

Im weiter distal gelegenen Teil der Lieferkette regulieren der Body-Pull und der Foraging-Pull die Nahrungsaufnahme aus der Umgebung.

Der Body-Pull initiiert die Aufnahme von Energie aus naher Umgebung, d.h. die Ingestion (Essverhalten). Dieser Pull-Mechanismus erfolgt über Orexin-Neuronen des lateralen Hypothalamus (LH), welche über Kaliumkanäle die Konzentration extrazellulär-zerebraler Glukose messen. Bei fallenden Glukosekonzentrationen im Blut depolarisieren die Orexin-Neurone, wodurch der Appetit steigt und die Ingestion angeregt wird (Burdakov et al., 2006; Gonzalez et al., 2008).

Der Foraging-Pull reguliert die Aufnahme von Energie aus entfernter Umgebung, indem er entsprechendes Suchverhalten nach Nahrung aktiviert. Bei diesem Prozess wird ein komplexer Mechanismus angenommen, bei dem neben anderen zerebralen Bereichen die Substantia nigra und die Area tegmentalis ventralis beteiligt sind (Hommel et al., 2006; Swanson, 2000).

1.3 Einfluss der Reaktivität des Brain-Pull auf metabolische Erkrankungen

Die Pull-Mechanismen der zerebralen Energieversorgung sind innerhalb der Lieferkette fein aufeinander abgestimmt und von entscheidender Bedeutung für den Erhalt der zerebralen Energiehomöostase. Anhand eines mathematischen Modells ist theoretisch gezeigt worden, dass die Reaktivität des Brain-Pull der wesentliche Faktor ist, der das Körpergewicht und die Blutglukosekonzentrationen beeinflusst, und zwar indem dieser negativ mit dem Energiegehalt der Speicherdepots zusammenhängt. Das bedeutet, je höher die Reaktivität des Brain-Pull ist, desto niedriger ist das Körpergewicht und umgekehrt (Peters und Langemann, 2009). Bei hoher Reaktivität des Stress-Systems ist der Energiefluss vom Körper zum Gehirn erhöht, wodurch sich die peripheren Energiespeicher verringern und langfristig das Körpergewicht abnimmt. Bei niedriger Reaktivität hingegen funktioniert die Energieanforderung über den Brain-Pull unzureichend. Um dennoch die zerebrale Energieversorgung zu gewährleisten, erhöhen sich kompensatorisch der Body-Pull und die Push-Komponente vom Blut zum Gehirn. Eine solche Veränderung des Energieflusses geht mit einem retrograden Stau in der zerebralen Lieferkette und Energieakkumulation im Körper einher. Akkumuliert die Energie im Fettgewebe, entsteht Adipositas. Akkumuliert die Energie in den Blutgefäßen, entsteht Typ 2 Diabetes mellitus (Peters und Langemann, 2009).

Welche Faktoren beeinflussen die Reaktivität des Brain-Pull und führen so zu metabolischen Folgeerkrankungen? Unterschiedliche Ursachen sind bisher in der medizinischen Literatur beschrieben. Dazu zählen chronischer Stress, psychotrope und metabotrope Substanzen, Infektionen, Gehirntumoren, epigenetische und genetische

Störungen und Konditionierung des Appetits (Peters und Langemann, 2009). Allerdings scheint chronischer Stress die häufigste Ursache zu sein, welche die Reaktivität des Brain-Pulls beeinflusst (Peters et al., 2011b).

Menschen unterscheiden sich in der Reaktion auf Dauerstress in zwei Typen (A und B) (Kirschbaum et al., 1995; McEwen, 1998). Während Menschen vom Typ A immer wieder auf Stressreize mit einer hoch-reaktiven Stressantwort reagieren, d.h. sich an ihre hohe Stressantwort nicht gewöhnen und einen dauerhaft hoch-reaktiven Brain-Pull behalten, habituieren Menschen vom Typ B hingegen ihre Stressantwort im Laufe der Zeit, d.h. der Brain-Pull wird von einem hoch-reaktiven in einen niedrig-reaktiven Modus überführt.

Das hoch-reaktive Stress-System der Menschen vom Typ A hat negative Wirkungen auf den menschlichen Organismus. Es ist gezeigt worden, dass Menschen, deren Cortisolkonzentrationen bei psychosozialer Dauerbelastung ansteigen, früher sterben (Kumari et al., 2011; Vogelzangs et al., 2010). Die erhöhte Mortalität ist Ausdruck der *allostatischen Last*, die auf den Organismus wirkt, d.h. dass durch die gehäuften Stressreaktionen schädliche Langzeiteffekte an Knochen, Muskeln, auf die Fertilität, Gedächtnisfunktion, Stimmung und Überlebenschancen entstehen (McEwen und Stellar, 1993; Peters und McEwen, 2012; Villareal et al., 2006). Bisherige Studien zeigen den Zusammenhang zwischen den gehäuften Stressreaktionen und der Stimmung. Bei Menschen mit chronischem Stress ist gezeigt worden, dass diese häufig typisch depressive Symptome wie Niedergestimmtheit, Freud- und Antriebslosigkeit, verminderten Appetit und Gewichtsverlust entwickeln (McGonagle und Kessler, 1990). Weitere klinisch-experimentelle Studien zeigen, dass die Daueraktivierung des HPA-Systems eins der häufigsten biologischen Befunde bei Menschen mit Depression ist (Pariante und Lightman, 2008). Zudem weisen tierexperimentelle Studien darauf hin, dass das hoch-reaktive HPA-System bei Depression mit einer abgeschwächten negativen Feedbackwirkung des Cortisols assoziiert ist, indem eine geringere Anzahl an GR bei Ratten mit chronischem Stress gezeigt wurde (Mizoguchi et al., 2003).

Im Gegensatz zu Menschen vom Typ A ist das Stress-System bei Menschen vom Typ B niedrig-reaktiv. Das niedrig-reaktive Stress-System hat im Gegensatz zum hoch-reaktiven Stress-System den Vorteil, dass Cortisol unter Stressbelastung nicht mehr so stark ansteigt. Es kommt damit zu einer Reduktion der allostatischen Last, was insbesondere bei Zunahme des peripheren Fettgewebes vor einer erhöhten Sterblichkeit schützt (Cameron et al., 2012; Snijder et al., 2004). Bei niedrig-reaktivem Stress-System ist aber eine vermehrte Nahrungsaufnahme notwendig, um das Gehirn ausreichend mit Energie zu versorgen.

Dabei entsteht ein Stau in der zerebralen Lieferkette und die überflüssige Energie akkumuliert in den Körperspeichern. Übergewicht, Adipositas und Typ 2 Diabetes sind die Langzeitfolgen (Peters und Langemann, 2009). Experimentelle Studien zeigen den Zusammenhang zwischen der verminderten Reaktivität des Stress-Systems und Adipositas bzw. Typ 2 Diabetes. Beispielsweise hat eine norwegische, über 18 Jahre dauernde longitudinale Kohortenstudie gezeigt, dass junge Männer, die im psychosozialen Stresstest einen verminderten Anstieg der Stresshormone aufwiesen, deutlich an Gewicht zunahmten (Flaa et al., 2008). In weiteren Studien ist bei adipösen Probanden gezeigt worden, dass diese bei Stimuli wie akutem psychosozialen Stress (Kubera et al., 2012), Bewegung (Azarbayjani et al., 2011; Eliakim et al., 2006), Kälte (Nielsen et al., 1993), Hypoglykämie (Vea et al., 1994) und oraler Glukoseaufnahme (Spraul et al., 1994) eine niedrige Reaktivität des Stress-Systems aufwiesen. Ebenfalls ist bei adipösen Ratten eine niedrig-reaktive Stressantwort auf Stimuli wie Hypoglykämie (Tkacs und Levin, 2004) oder Überfütterung (Shin et al., 2010) gezeigt worden. Darüber hinaus ist bekannt, dass die Herzfrequenz-Variabilität als Maß der Brain-Pull-Reaktivität bei adipösen Probanden reduziert ist (Felber et al., 2006) und einen Prädiktor für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes darstellt (Carnethon et al., 2003).

Neben Adipositas und Typ 2 Diabetes kann auch der Typ 1 Diabetes mit einem niedrig-reaktiven Brain-Pull assoziiert sein. Tierexperimentelle wie klinisch-experimentelle Studien haben gezeigt, dass rezidivierende Hypoglykämien bei Typ 1 Diabetes, die insbesondere unter intensiver Insulintherapie auftreten (DCCT Research Group, 1997), bei späteren Hypoglykämien zu einer abgeschwächten Stressantwort mit erniedrigten ACTH- und Cortisolkonzentrationen (Davis et al., 1992a; Kinsley und Simonson, 1996), erniedrigten Epinephrinkonzentrationen (Dagogo-Jack et al., 1993; Inouye et al., 2002) und fehlenden Warnsymptomen wie Zittern, Schwitzen oder Palpitationen (Lingenfelser et al., 1993; Ovalle et al., 1998) führen. Ähnlich wie bei Menschen vom Typ B, die sich an eine Dauerstressbelastung gewöhnen, ist zu vermuten, dass sich Patienten mit Typ 1 Diabetes an die rezidivierenden Hypoglykämien gewöhnen und ihr Stress-System von einem hoch-reaktiven in einen niedrig-reaktiven Modus gelangt (Gerich et al., 1991).

Darüber hinaus zeigen weitere Studien, dass der Typ 1 Diabetes insbesondere bei hoher Krankheitsausprägung aber auch mit erhöhten Cortisolkonzentrationen assoziiert ist (Dacou-Voutetakis et al., 1998; Roy et al., 1993). Eine hohe Krankheitsausprägung, z.B. angezeigt durch einen hohen Wert des glykosilierten Hämoglobins A1c (HbA1c), bedeutet

eine zusätzliche Belastung des Organismus. Eine tierexperimentelle Studie weist daraufhin, dass diese zusätzliche metabolische Belastung zu einer Abschwächung des negativen Glucocorticoid-Feedbacks bei Typ 1 Diabetes führt, denn bei Ratten mit Streptozotocin-induziertem Diabetes wurden erhöhte zerebrale MR-mRNA-Konzentrationen sowie erhöhte ACTH- und Cortisolkonzentrationen gezeigt (Chan et al., 2001).

1.4 Hypothese

Insgesamt betrachtet sind metabolische Erkrankungen mit der Reaktivität des Brain-Pull assoziiert. Bislang ist ungeklärt, welche Rolle dabei das zerebrale Glucocorticoid-Feedback spielt, denn es hat noch keine klinisch-experimentelle Studie das zerebrale Glucocorticoid-Feedback unter Berücksichtigung der Vorwärts- und Feedbackmechanismen umfassend bei metabolischen Erkrankungen untersucht.

Ziel meiner Dissertation war, das zerebrale Glucocorticoid-Feedback bei Adipositas, Typ 2 bzw. Typ 1 Diabetes mellitus und Depression zu untersuchen. Anhand des dynamischen CRH-Tests untersuchte ich durch laborchemische Analysen von ACTH- und Cortisolkonzentrationen die Vorwärts- und Feedbackmechanismen im HPA-System und somit indirekt die negative zerebrale Glucocorticoid-Feedbackwirkung des Cortisols. In vier Gruppen, d.h. Kontrollen, Adipositas, Diabetes mellitus und Depression, mit insgesamt 83 Probanden ging ich folgender Fragestellung nach:

Ist das zerebrale Glucocorticoid-Feedback bei den metabolischen Erkrankungen Adipositas, Diabetes mellitus und Depression gestört?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienpopulation

Ich rekrutierte vier Gruppen mit insgesamt 83 Probanden im Alter von 23-66 Jahren. Die Probanden wurden folgenden Gruppen zugeordnet: Gruppe 1: Kontrollen (10 Frauen, 12 Männer), Gruppe 2: Adipositas (12 Frauen, 13 Männer), Gruppe 3: Diabetes mellitus (Typ 2: 6 Männer mit Diättherapie, 10 Männer mit Insulintherapie; Typ 1: 11 Männer), Gruppe 4: Depression (6 Frauen, 3 Männer). Die Rekrutierung erfolgte anhand von Aushängen in Lübecker Arztpraxen und im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UK S-H), Campus Lübeck in Kooperation mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie.

Folgende Ausschlusskriterien galten für die Studienteilnehmer: Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Leistungssport, parallele Teilnahme an anderen Studien, außergewöhnliche Stresssituationen und Blutspenden innerhalb der letzten vier Wochen, Alkohol- und Nikotinabusus, regelmäßige Medikamenteneinnahmen, welche Stresshormone oder andere Zielgrößen der Studie beeinflussen könnten (z.B. Antidepressiva bei Depression, AT1-Antagonisten bei Typ 2 Diabetes mellitus). Als zusätzliche Ausschlusskriterien galten für die weiblichen Studienteilnehmer Schwangerschaft, Stillzeit und Postmenopause. Die Probandinnen wurden ausschließlich zwischen dem dritten und siebten Zyklustag untersucht, um eine mögliche Beeinflussung des HPA-Systems durch Östrogene auszuschließen.

Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki vor der Durchführung der Experimente von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck geprüft und genehmigt (AZ: 03-037, **Anhang 1**). Sowohl die Datenerfassung als auch die Datenauswertung erfolgten nach dem Datenschutzgesetz des Landes Schleswig-Holstein. Alle Probanden erklärten sich nach ausführlicher Aufklärung über Methodik, Ablauf und Risiken der Studie vor der Studienteilnahme schriftlich einverstanden.

2.2 Studienprotokoll

Die Versuche fanden im Labor der Klinisch-Experimentellen Forschergruppe des UK S-H, Campus Lübeck statt. Das Labor bestand aus einem Aufenthaltsraum für den Probanden und einem Raum zur Versuchssteuerung. Ein Mikrofon und eine Videokamera dienten während des Versuchs der Kommunikation und Überwachung des Probanden.

Nach einer dreistündigen Nüchternperiode traf der Proband am Versuchstag um 11.15 Uhr im Labor ein. Zunächst führte ich ein strukturiertes medizinisches Interview mit krankheitsspezifischer Anamnese und eine Blutentnahme zur Analyse verschiedener Routinelaborparameter⁽¹⁾ durch. Die Laborwerte wurden in den klinischen Laboren des UK S-H analysiert, um bei Auffälligkeiten einen Versuchsabbruch vornehmen zu können. Anschließend erhielt der Proband um 12.00 Uhr ein standardisiertes Mittagessen, wodurch gleiche Ausgangsbedingungen für den CRH-Test geschaffen wurden. Die Zusammensetzung des Mittagessens ist in **Anhang 2** dargestellt.

Nach dem Mittagessen führte ich eine körperliche Untersuchung des Probanden durch, bei der neben dem kardio-pulmonalen und neurologischen Status die anthropometrischen Parameter Körpergröße und -gewicht, Taillen- und Hüftumfang sowie die Pallästhesie, d.h. das Vibrationsempfinden erhoben wurden. Die Körpergröße des Studienteilnehmers bestimmte ich mit einem Stadiometer ohne Schuhe auf 0,5 cm genau, sein Körpergewicht mit einer elektronischen Waage unbekleidet auf 0,5 kg genau. Aus Körpergröße und Körpergewicht bestimmte ich den Body Mass Index (BMI), berechnet aus Gewicht (kg)/Größe (m). Nach WHO-Definition liegt Übergewicht bei einem $BMI \geq 25$ - $29,9$ kg/m², Adipositas ab einem $BMI \geq 30$ kg/m² vor. Die Adipositasgruppe unterteilte ich nach Adipositas-Schweregrad I-III ein [Grad I ($BMI \geq 30$ - $34,9$ kg/m²), Grad II ($BMI \geq 35,0$ - $39,9$ kg/m²), Grad III ($BMI \geq 40,0$ kg/m²)]. Den Taillenumfang (TU) bestimmte ich beim stehenden Probanden in der Mitte zwischen dem unteren Rippenbogen und dem Beckenkamm, den Hüftumfang (HU) auf Höhe der Schambeinfuge. Beide Umfänge wurden in der mittleren Axillarlinie mit einem flexiblen Maßband auf 0,5 cm genau gemessen. Aus dem Quotienten aus TU und HU berechnete ich das Taillen-Hüft-Verhältnis (*engl.* Waist-Hip-Ratio, WHR). Eine $WHR \geq 0,85$ bei Frauen und ≥ 1 bei Männern weist auf eine viszerale Fettverteilung hin. In beiden Diabetesgruppen prüfte ich zusätzlich mit dem Stimmgabeltest die Pallästhesie. Hierzu schlug ich eine Stimmgabel (Rydel-Seiffer – C 64 Hz/c 128 Hz) an und setzte sie beim Probanden nacheinander jeweils auf Hallux und Malleolus medialis beidseits auf. Als der Proband angab keine Vibration mehr zu verspüren, notierte ich den auf der Stimmgabel in Achteln angezeigten Wert.

⁽¹⁾ Routinelaborparameter: Natrium, Kalium, Calcium, Kreatinin, Gesamt-Bilirubin, Harnsäure, Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, GOT, GPT, γ GT, Albumin, CRP (S-Monovette®, Lithium-Heparinat 2,6 ml), Glukose, Laktat (S-Monovette® Fluorid 2,6 ml), Hämoglobin, kleines Blutbild, MCH, MCHC, MCV, HbA1c (S-Monovette® Kalium-EDTA 2,7 ml), Quick, PTT, INR (S-Monovette® Coagulation 3 ml) im Blutplasma; TSH, ft3, ft4, Cortisol, CBG, Leptin, Insulin (S-Monovette® Serum-Gel 2,6 ml) im Blutserum

Nach Abschluss der körperlichen Untersuchung wurde der Studienteilnehmer bis 15.15 Uhr in eine Pause entlassen, in der Sport, Nahrungsmittel, kalorien- oder koffeinhaltige Getränke untersagt waren.

Nach der Pause begannen um 15.15 Uhr die Vorbereitungen des CRH-Tests. Ich legte dem Probanden eine Venenverweilkanüle (BD Adsyte Pro™, 18 GA, 97 ml/min) in eine großlumige Unterarmvene und schloss sie an ein Schlauchsystem (210 cm ml/wbl. II. Angiokard, Medizintechnik GmbH & Co. KG) an. Das Schlauchsystem diente dazu, vom Raum der Versuchssteuerung durch eine Wandöffnung Blut abzunehmen. Die Venenverweilkanüle wurde durch eine langsam laufende Kochsalzinfusion (500 ml NaCl-Infusionslösung 154, Berlin-Chemie AG mit Infusionssystem Original Infusomat®-Leitung, TK 2000, Standard 145/250 cm, B. Braun Melsungen AG) freigehalten. Um den zweiten Arm legte ich eine Blutdruckmanschette (automatisches Blutdruckgerät Dinamap™ Vital Daten Monitor 8100, Critikon).

Um 15.30 Uhr begann der CRH-Test (schematische Darstellung in **Abbildung 3**). Über den Gesamtzeitraum ($t = 240$ min) entnahm ich ab 15.30 Uhr ($t = -30$ min) in 15-minütigen Intervallen Blut zur Analyse der Laborparameter ACTH, Cortisol und zusätzlich Glukose bei Diabetesprobanden. In 30-minütigen Intervallen bestimmte ich Blutdruck und Herzfrequenz. Um 16.00 Uhr ($t = 0$ min) injizierte ich nach wiederholter Aufklärung möglicher Nebenwirkungen dem Probanden $1\mu\text{g}$ pro kg Körpergewicht CRH⁽²⁾ intravenös über die Venenverweilkanüle. Daraufhin entnahm ich bis 17.30 Uhr ($t = 90$ min) zusätzlich in 5-minütigen Intervallen Blut zur Analyse von ACTH und Cortisol und bestimmte zur Kreislaufkontrolle des Probanden in 15-minütigen Intervallen Blutdruck- und Herzfrequenz. Entsprechend der CRH-Injektion um 16.00 Uhr unterteilte ich den Test in drei Phasen [Phase 1: Basale Phase 15.30 Uhr-16.00 Uhr; Phase 2: Stimulationsphase 16.00 Uhr-17.30 Uhr; Phase 3: Erholungsphase 17.30 Uhr-20.00 Uhr].

⁽²⁾ CRH Ferring®, Kiel, Deutschland, Zusammensetzung: 1 Ampulle CRH, enthält 110 bis 121 μg Corticorelin-vom-Menschen-triflutat, entsprechend 100 μg Corticorelin und 1 Ampulle mit 1 ml Lösungsmittel, enthält Wasser, Natriumchlorid und 10% Salzsäure

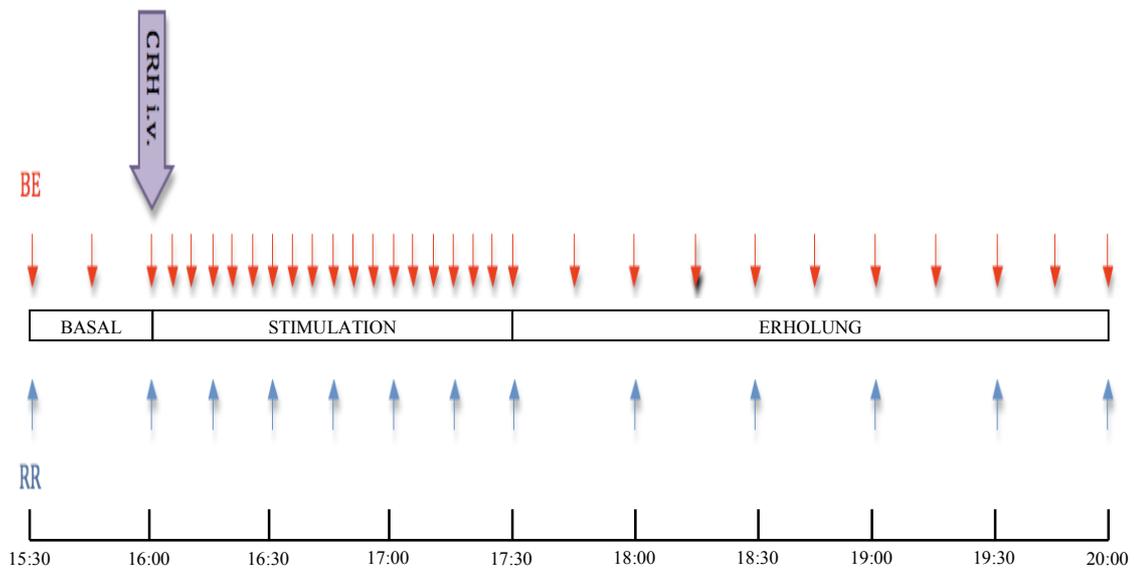


Abbildung 3. Schematische Darstellung des CRH-Tests.

Abkürzungen: BE, Blutentnahme; RR, Blutdruck-/Herzfrequenzmessung; i.v., intravenös

Das Essverhalten und die Stimmung des Probanden erfasste ich mit standardisierten Fragebögen, die der Proband während des Versuchablaufs ausfüllte.

Das Essverhalten bestimmte ich mit einem Fragebogen über drei Faktoren zum Essverhalten (FEV), welche die „kognitive Kontrolle“ (FEV1), die „Störbarkeit des Essverhaltens“ (FEV2) und die „erlebten Hungergefühle“ (FEV3) beschreiben (Pudel und Westenhöfer, 1989).

Zur Erfassung depressiver Symptomatik dienten die Fragebögen „Beck-Depressions-Inventar“ (BDI-II) (Hautzinger et al., 2006)⁽³⁾ bzw. „Quick Inventory of Depressive Symptomatology“ (QIDS-C16) (Rush et al., 2006)⁽⁴⁾ bei bereits klinisch diagnostizierter Depression.

⁽³⁾ BDI-II: Bei einem Gesamtscore von 63 Punkten werden unterschieden: keine Depression (0-8 Punkte), minimale Depression (9-13 Punkte), leichte Depression (14-19 Punkte), mittlere Depression (20-28 Punkte), schwere Depression (29-63 Punkte) (Hautzinger et al., 2006)

⁽⁴⁾ QUIDS-C16: Bei einem Gesamtscore von 27 Punkten werden unterschieden: keine Depression (0-5 Punkte), leichte Depression (6-10 Punkte), mittelschwere Depression (11-15 Punkte), schwere Depression (16-20 Punkte) und sehr schwere Depression (21-27 Punkte) (Rush et al., 2006)

2.3 Labortechnische Methoden

Vor jeder Blutentnahme zog ich das durch die Kochsalzinfusion verdünnte Blut durch eine Spritze (BD-Plastipak™, 5 ml) ab, um fehlerhafte Messwerte zu vermeiden. In EDTA-Monovetten (S-Monovette® Kalium- EDTA 4 ml) entnahm ich Blut zur Analyse der ACTH-Konzentrationen, welche ich direkt nach Entnahme 15 min lang bei 1000g/min und 4°C zentrifugierte. In Serum-Monovetten (S-Monovette® Serum-Gel 4,9 ml) entnahm ich Blut zur Analyse der Cortisol-Konzentrationen, welche ich nach Abschluss der Gerinnung bei Raumtemperatur 10 min lang bei 2800g/min und 4°C zentrifugierte (Sigma Laborzentrifuge 3-16K, Seriennr. 110535). Anschließend pipettierte ich 500 µl EDTA-Plasma bzw. 500 µl Serum in Eppendorfgefäße, um sie bis zur laborchemischen Analyse in den klinischen Laboren des UK S-H bei -20°C einzufrieren.

Plasma-ACTH, Serum-Cortisol und Serum-Insulin wurden mit Immunoassays⁽⁵⁾, Serum-CBG und Serum-Leptin mit Radioimmunoassays⁽⁶⁾ und HbA1c durch das Hochleistungs-Flüssigkeitschromatograph-System (HPLC-System)⁽⁷⁾ analysiert. Die Blutglukosekonzentrationen der Diabetesprobanden bestimmte ich mit dem HemoCue Blut-Glucose-Analyzer⁽⁸⁾ direkt nach Blutentnahme. Hierzu gab ich einen Tropfen venöses Probandenblut auf einen Objektträger, zog ihn mit einer Mikroküvette auf und legte diese in das HemoCue-Gerät, welches die Glukosekonzentration mit der Glukose-Dehydrogenase-Methode durch Zweiwellenlängen-Photometrie analysierte. Diese direkte Messung diente dazu, rechtzeitig Hypoglykämien zu diagnostizieren, um diese mit 5% bzw. 10% Glukoseinfusion (Glukose-Infusionslösung, B.Braun Ecoflac Plus, Melsungen AG, mit Infusionssystem Original Infusomat®-Leitung, TK 2000, Standard 145/250 cm) zu therapieren. Dies war bei zwei Probanden mit Typ 1 Diabetes jeweils einmal notwendig.

⁽⁵⁾ *ACTH*: Immulite, DPC, Los Angeles, USA, 04/2005, Messung bis 1250 pg/ml, analytische Sensitivität bei 9 pg/ml, Intra-Assay CV < 6,1%, Inter-Assay CV < 9,4%; *Cortisol*: Immulite, DPC, Los Angeles, USA, 03/2005, Messbereich 1-50 µl/dl, analytische Sensitivität bei 0,2 µg/dl, Intra-Assay CV < 5,8%, Inter-Assay CV < 6,3%; *Insulin*: Immulite, DPC, Los Angeles, USA, 02/2006, Messung bis 300 µU/ml, analytische Sensitivität bei 2 µU/ml, Intra-Assay CV < 5,2%, Inter-Assay CV < 6,1%.

⁽⁶⁾ *CBG*: BioSource CBG-RIA-100 Kit, BioSource Europe S.A., Nivelles, Belgien, 11/2006, untere Nachweisgrenze bei 0,25 µg/ml, Intra-Assay CV < 2,9%, Inter-Assay CV < 2,4%; *Leptin*: Human Leptin RIA Kit, LINCO Research, Missouri, USA, 06/2007, untere Nachweisgrenze bei 0,5 ng/ml, Intra-Assay CV < 4,6%, Inter-Assay CV < 5,0%.

⁽⁷⁾ *HbA1c*: MONO S-column, Pharmacia Biotech, Erlangen, Germany, Messbereich 5,4-7,6%, Sensitivität 0,07%, CV 1%; ⁽⁸⁾ *Glukose*: HemoCue® B-Glucose-Analyzer, Ängelholm, Schweden, Intra-Assay CV < 3,5%, Inter-Assay CV < 2,7%

2.4 Statistik

Die statistische Analyse führte ich mit SPSS (Statistical Software Firma 12.0, Inc., Chicago, IL, USA) durch. Die Zeitkinetiken der ACTH- und Cortisolkonzentrationen der Studienpopulation stellte ich mit dem Programm SigmaPlot (SigmaPlot 9.0, Systat Software Inc., Chicago, IL, USA) dar. Die deskriptive Darstellung aller Daten erfolgte als Mittelwert (MW) \pm Standardfehler (SF) oder in Prozentangaben.

Drei Gruppen (Kontrollen, Adipositas, Diabetes mellitus) wertete ich geschlechtsspezifisch aus. Die Gruppe des Diabetes mellitus wertete ich zusätzlich typenspezifisch (Typ 1 und Typ 2) sowie den Typ 2 therapiespezifisch (Diät- und Insulintherapie) aus. Die Gruppe der depressiven Probanden wertete ich geschlechtsunspezifisch aus, nachdem ich einen Geschlechtsunterschied mit ANOVA statistisch ausgeschlossen hatte.

Die Normalverteilung der ACTH- und Cortisolkonzentrationen stellte ich durch den Kolmogorov-Smirnov-Test fest. Die ACTH- und Cortisolkonzentrations-Unterschiede zwischen Kranken und Kontrollen berechnete ich mit dem unabhängigen t-Test. Die Gesamt- und Einzelflächen unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (*engl.* Area Under Curve, AUC) bestimmte ich mit der Trapezformel (Pruessner et al., 2003) [1: AUC der gesamten Zeit (gAUC, $t = 240\text{min}$), 2: AUC der Basalen Phase (bAUC, $t = -30\text{ min}$ bis $t = 0\text{ min}$), 3: AUC der Stimulationsphase (sAUC, $t = 0\text{ min}$ bis $t = 90\text{ min}$), 4: AUC der Erholungsphase (eAUC, $t = 90\text{ min}$ bis $t = 240\text{ min}$)].

Um Unterschiede der ACTH- und Cortisolkonzentrationen über die Zeit innerhalb sowie zwischen den Gruppen zu bestimmen, nutzte ich die Varianzanalyse ANOVA für wiederholte Messungen. Dabei galten die Konzentrationsänderungen über die Zeit als Intra-Subjekt-Faktor, die jeweils kranke Gruppe vs. Kontrollgruppe als Inter-Subjekt-Faktor. Es galten für ACTH und Cortisol jeweils zwei Messpunkte zur Bestimmung des Konzentrationsanstiegs bzw. -abfalls [ACTH: Konzentrationsanstieg: $t = -15\text{ min}$, $t = 30\text{ min}$; Konzentrationsabfall: $t = 30\text{ min}$, $t = 240\text{ min}$; Cortisol: Konzentrationsanstieg: $t = -15\text{ min}$, $t = 60\text{ min}$; Konzentrationsabfall: $t = 60\text{ min}$, $t = 240\text{ min}$].

Einen P-Wert $<0,05$ (zweiseitig) wertete ich als signifikant.

3 ERGEBNISSE

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Die Charakteristika der Probanden mit metabolischen Erkrankungen sind im Vergleich zur Kontrollgruppe in **Tabelle 1** dargestellt.

Adipöse Frauen und Männer wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe im Durchschnitt höhere Werte für BMI, Taillen- und Hüftumfang, WHR und CRP auf. In der gesamten Adipositasgruppe zeigten 50% Frauen und 54% Männer Adipositasgrad I, 17% Frauen und 23% Männer Adipositasgrad II sowie 33% Frauen und 23% Männer Adipositasgrad III. Die WHR der adipösen Frauen zeigte, dass im Vergleich zur Kontrollgruppe im Durchschnitt eine zentrale, d. h. viszerale Fettverteilung vorlag. Auch die WHR der adipösen Männer wies bei Überschreiten des Referenzwertes im Durchschnitt auf eine viszerale Fettverteilung hin, allerdings zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe. Zusätzlich waren durchschnittlich bei adipösen Frauen systolischer Blutdruck und Herzfrequenz, bei adipösen Männern Insulin- und Leptinkonzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht.

Probanden mit Typ 2 Diabetes und Diät- oder Insulintherapie zeigten gegenüber der Kontrollgruppe durchschnittlich höhere Werte für Alter und BMI, Taillen- und Hüftumfang, Glukose, Insulin und HbA1c. Der BMI entsprach bei Diabetesprobanden mit Diättherapie Übergewicht, bei Diabetesprobanden mit Insulintherapie Adipositas. Zusätzlich zeigten Diabetesprobanden mit Diättherapie durchschnittlich höhere systolische und diastolische Blutdruckwerte gegenüber der Kontrollgruppe. Probanden mit Typ 1 Diabetes zeigten ausschließlich durchschnittlich höhere Werte für BMI (Übergewicht), Hüftumfang, diastolischen Blutdruck und HbA1c im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Frauen und Männer mit Depression wiesen bis auf durchschnittlich erniedrigte CBG-Konzentrationen keine Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe auf.

Tabelle 1. Charakterisierung der Studienpopulation: Vergleich der Probanden mit metabolischen Erkrankungen zur Kontrollgruppe.

	Kon (w) (n = 10)	Kon (m) (n = 12)	Kon (w+m) (n = 22)	Adi (w) (n = 12)	Adi (m) (n = 13)	T2 DMD (m) (n = 6)	T2 DMI (m) (n = 10)	T1 DM (m) (n = 11)	Depr (w+m) (n = 9)
Alter [Jahre]	29,5 ± 2,0	34,5 ± 3,8	32,2 ± 2,3	34,3 ± 2,0	31,6 ± 2,0	60,2 ± 2,1 ^{***}	50,7 ± 4,4*	37,0 ± 3,9	37,6 ± 6,0
BMI [kg/m ²]	22,3 ± 0,9	24,1 ± 0,9	23,3 ± 0,6	36,2 ± 1,6 ^{***}	37,8 ± 2,5 ^{***}	28,2 ± 1,1*	33,0 ± 3,5*	26,9 ± 1,0*	25,0 ± 1,6
TU [cm]	74,0 ± 2,0	87,0 ± 4,0	81,3 ± 2,6	106 ± 6,0 ^{***}	119,0 ± 5,0 ^{***}	105,0 ± 3,0 ^{**}	115,0 ± 7,0 ^{***}	94,0 ± 4,0	82,6 ± 5,5
HU [cm]	96,0 ± 2,0	94,0 ± 4,0	94,8 ± 2,1	124,0 ± 5,0 ^{***}	114,0 ± 8,0*	105,0 ± 2,0*	113,0 ± 6,0*	104,0 ± 3,0*	102,6 ± 4,2
WHR	0,77 ± 0,02	0,94 ± 0,04	0,86 ± 0,02	0,85 ± 0,02 ^{**}	1,1 ± 0,14	1,0 ± 0,05	1,1 ± 0,31	0,90 ± 0,02	0,81 ± 0,02
RRsys [mmHg]	110,7 ± 3,3	123,9 ± 3,3	117,9 ± 2,7	124,7 ± 2,4*	131,5 ± 2,9	137,8 ± 6,0*	130,0 ± 2,4	128,0 ± 2,5	123,7 ± 4,2
RRdia [mmHg]	69,3 ± 2,3	67,7 ± 1,5	68,4 ± 1,3	71,7 ± 2,8	74,0 ± 2,9	77,8 ± 3,0 ^{***}	69,6 ± 2,7	75,7 ± 2,6*	73,4 ± 3,7
HF [/min]	63,6 ± 2,3	61,7 ± 2,1	64,2 ± 1,9	70,5 ± 2,1*	66,4 ± 2,2	70,2 ± 5,2	70,1 ± 5,1	65,3 ± 3,2	67,9 ± 4,2
Glu [mmol/l]	4,8 ± 0,1	4,8 ± 0,2	4,8 ± 0,2	4,6 ± 0,1	4,9 ± 0,2	7,4 ± 0,9*	7,5 ± 0,9*	8,7 ± 1,9	5,3 ± 0,2
Ins [pmol/l]	58,8 ± 13,0	35,3 ± 6,1	47,5 ± 10,0	94,8 ± 18,5	197,1 ± 70,9*	123,0 ± 23,6*	147,7 ± 25,1 ^{***}	81,0 ± 23,4	57,0 ± 14,3
HbA1c [%]	5,2 ± 0,1	5,5 ± 0,1	5,4 ± 0,1	5,3 ± 0,1	5,2 ± 0,1	7,0 ± 0,8*	8,1 ± 0,4 ^{***}	7,5 ± 0,2 ^{***}	5,5 ± 0,2
CRP [mg/l]	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	5,6 ± 1,4 ^{***}	6,2 ± 2,5*	1,7 ± 0,6*	3,6 ± 1,5*	2,2 ± 0,8*	1,6 ± 0,4
CBG [µg/dl]	53,9 ± 2,3	45,5 ± 2,9	49,3 ± 2,1	55,9 ± 6,6	44,1 ± 1,5	37,5 ± 1,5	38,3 ± 1,9	48,5 ± 2,3	36,6 ± 1,5 ^{***}
Leptin [ng/ml]	22,5 ± 4,2	5,5 ± 1,5	15,9 ± 3,2	44,9 ± 9,6	41,9 ± 10,5 ^{**}	6,8 ± 0,9	13,8 ± 5,6	14,4 ± 4,5	11,9 ± 3,5

Daten sind Mittelwerte ± SF.

P<0,05, **P<0,01, *P<0,001: Unterschiede zwischen Probanden mit metabolischer Erkrankung und Kontrollgruppe (unabhängiger t-Test).*

Abkürzungen: Adi: Probanden mit Adipositas, BMI: Body Mass Index, CBG: Cortosteroidbindendes Globulin, CRP: C-reaktives Protein, Depr: Probanden mit Depression, Glu: Glukose, HbA1c: glykosiliertes Hämoglobin A1c, HF: Herzfrequenz, HU: Hüftumfang, Ins: Insulin, Kon: Kontrollgruppe, m: Männer, RRdia: diastolischer Blutdruck, RRsys: systolischer Blutdruck, T1 DM: Probanden mit Typ 1 Diabetes mellitus, T2 DMD: Probanden mit Typ 2 Diabetes mellitus (Diättherapie), T2 DMI: Probanden mit Typ 2 Diabetes mellitus (Insulintherapie), TU: Taillenumfang, w: Frauen, WHR: Waist-Hip-Ratio

In **Anhang 3** sind die Auswertungen des FEV und BDI der Studienpopulation dargestellt.

Frauen mit Adipositas zeigten in allen drei Items des FEV höhere Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe. Hingegen wiesen Männer mit Adipositas lediglich eine höhere Störbarkeit des Essverhaltens im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Bei Probanden mit Typ 2 Diabetes und Diättherapie war die kognitive Kontrolle des Essverhaltens 1,4-fach höher, bei Probanden mit Typ 2 Diabetes und Insulintherapie doppelt so hoch gegenüber der Kontrollgruppe. Probanden mit Typ 1 Diabetes oder Depression zeigten keine Unterschiede im FEV gegenüber der Kontrollgruppe.

Der BDI-Score lag bei Frauen mit Adipositas, Probanden mit Typ 2 Diabetes (Insulintherapie), Typ 1 Diabetes und Depression im Durchschnitt höher als in der Kontrollgruppe, wobei die Probanden mit Depression die Kriterien einer leichten Depression erfüllten. Männer mit Adipositas und Probanden mit Typ 2 Diabetes (Diättherapie) wiesen keinen Unterschied zur Kontrollgruppe auf.

In **Anhang 4** sind die diabetesspezifischen Charakteristika der Probanden mit Diabetes mellitus (Krankheitsdauer, Therapie, Pallästhesie, Hypoglykämien) angegeben.

Die Krankheitsdauer der Typ 2 Diabetesprobanden mit Diättherapie lag unter der Krankheitsdauer der Typ 1 Diabetesprobanden, unterschied sich aber nicht signifikant von der Krankheitsdauer der Typ 2 Diabetesprobanden mit Insulintherapie.

Die Insulintherapie der insulinpflichtigen Diabetesprobanden unterschied sich hinsichtlich der Menge der Insulineinheiten (IE) und der Kombination von Humaninsulin (HI) mit Insulinanaloga (IA). Während Typ 2 Diabetesprobanden mit durchschnittlich 83,3 IE behandelt wurden, erhielten Typ 1 Diabetesprobanden nur durchschnittlich 58,4 IE. Beide Diabetesgruppen mit Insulintherapie wurden gleich häufig mit HI behandelt, Typ 2 Diabetesprobanden aber im Vergleich zu Typ 1 Diabetesprobanden doppelt so häufig mit einer Kombination von HI und IA sowie nur halb so häufig mit IA. Jeweils mehr als die Hälfte der Probanden mit Typ 2 Diabetes und Diät- bzw. Insulintherapie erhielt zusätzlich orale Antidiabetika.

Die Pallästhesie der Probanden mit Typ 1 bzw. Typ 2 Diabetes (Diättherapie) war um durchschnittlich 18% bzw. 21% herabgesetzt. Die Pallästhesie der Probanden mit Typ 2 Diabetes (Insulintherapie) war um durchschnittlich 41% herabgesetzt und unterschied sich signifikant von der Pallästhesie der Probanden mit Typ 1 Diabetes.

Während der letzten sieben Tage vor dem Untersuchungstermin erlitten Probanden mit Typ 1 Diabetes durchschnittlich viermal eine Hypoglykämie, Probanden mit Typ 2

Diabetes (Diät- und Insulintherapie) hingegen keine. Innerhalb der letzten zwölf Monate wiesen Typ 1 Diabetesprobanden durchschnittlich mehr als einmal pro Woche Hypoglykämien auf, während Typ 2 Diabetesprobanden mit Insulintherapie weniger als einmal pro Monat bzw. mit Diättherapie keine Hypoglykämien zeigten.

In **Anhang 5** sind die mit dem QUIIDS-C16 ermittelten depressionsspezifischen Merkmale der Probanden mit Depression (Depressionsgrad, Schlaf-, Ess-, Gewichts- und psychomotorische Störungen) aufgelistet.

Der QUIIDS-C16-Gesamtscore zeigte bei geschlechtsunspezifischer Betrachtung der Scores, dass bei den Probanden mit Depression durchschnittlich eine leichte Depression vorlag. Hingegen wiesen bei geschlechtsspezifischer Betrachtung depressive Frauen eine mittelschwere Depression und depressive Männer eine leichte Depression durchschnittlich auf. Zudem waren bei depressiven Frauen wie Männern durchschnittlich Schlafstörungen häufiger als Ess- bzw. Gewichtsstörungen, wohingegen die Psychomotorik geringfügig bis gar nicht verändert war.

3.2 Vergleich der Zeitkinetiken des CRH-Tests der Probanden mit metabolischen Erkrankungen zur Kontrollgruppe

3.2.1 Adipositas

Die Zeitkinetiken des CRH-Tests, d.h. die Plasma-ACTH- und Serum-Cortisolkonzentrationen, der Frauen und Männer mit Adipositas sind im Vergleich zur Kontrollgruppe in den **Abbildungen 4** und **5** dargestellt.

Bei Frauen mit Adipositas zeigten die Zeitkinetiken der ACTH- und Cortisol-Konzentrationen keine Unterschiede zur Kontrollgruppe.

Während bei Männern mit Adipositas die Zeitkinetiken der ACTH-Konzentrationen keinen Unterschied zur Kontrollgruppe aufwiesen, zeigte das Cortisol-Profil durchschnittlich höhere Cortisolkonzentrationen in der Stimulationsphase (t = 20 min, t = 25 min, t = 30 min).

Sowohl die AUC der ACTH- und Cortisolprofile (**Anhang 6** und **7**) als auch der Konzentrationsanstieg bzw. -abfall von ACTH- und Cortisol in der Stimulations- bzw. Erholungsphase über die Zeit unterschieden sich nicht zwischen der weiblichen bzw. männlichen Adipositasgruppe und der Kontrollgruppe^(1,2).

⁽¹⁾ Adipositas (Frauen): a)Konzentrationsanstieg ACTH, Cortisol (Stimulationsphase): *main effect time*: ACTH: F=22,4, P<0,001, Cortisol: F=162,9, P<0,001; *main effect group*: ACTH: F=0,42, n.s., Cortisol: F=0,19, n.s.; *interaction time*group*: ACTH: F=0,18, n.s., Cortisol: F=0,23, n.s., ANOVA for repeated measures; b)Konzentrationsabfall ACTH, Cortisol (Erholungsphase): *main effect time*: ACTH: F=26,4, P<0,001, Cortisol: F=468,4, P<0,001; *main effect group*: ACTH: F=0,71, n.s., Cortisol: F=0,24, n.s.; *interaction time*group*: ACTH: F=0,39, n.s., Cortisol: F=0,44, n.s., ANOVA for repeated measures

⁽²⁾ Adipositas (Männer): a)Konzentrationsanstieg ACTH, Cortisol (Stimulationsphase): *main effect time*: ACTH: F=15,2, P<0,01, Cortisol: F=75,8, P<0,001; *main effect group*: ACTH: F=1,5, n.s., Cortisol: F=2,2, n.s.; *interaction time*group*: ACTH: F=1,2, n.s., Cortisol: F=0,07, n.s., ANOVA for repeated measures; b)Konzentrationsabfall ACTH und Cortisol (Erholungsphase): *main effect time*: ACTH: F=21,2, P<0,001, Cortisol: F=198,7, P<0,001; *main effect group*: ACTH: F=1,5, n.s., Cortisol: F=0,72, n.s.; *interaction time*group*: ACTH: F=1,2, n.s., Cortisol: F=0,77, n.s., ANOVA for repeated measures

Adipositas (Frauen)

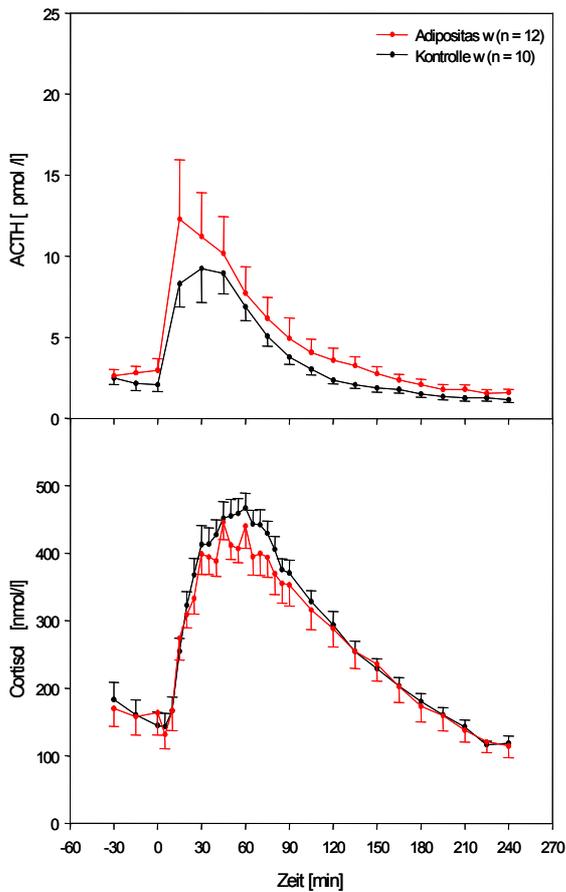


Abbildung 4. Vergleich der Zeitkinetiken des CRH-Tests (Plasma-ACTH- und Serum-Cortisolkonzentrationen) der Frauen mit Adipositas zur Kontrollgruppe.

Daten sind Mittelwerte \pm SF.

Adipositas (Männer)

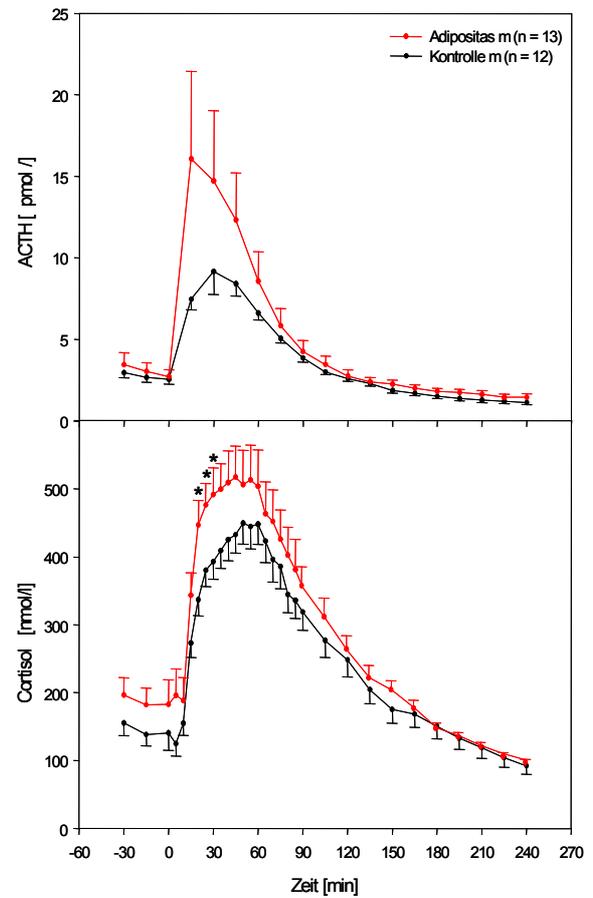


Abbildung 5. Vergleich der Zeitkinetiken des CRH-Tests (Plasma-ACTH- und Serum-Cortisolkonzentrationen) der Männer mit Adipositas zur Kontrollgruppe.

Daten sind Mittelwerte \pm SF.

**P<0,05: Unterschiede zwischen Männern mit Adipositas und Kontrollgruppe (unabhängiger t-Test).*

3.2.2 Diabetes mellitus

a) Typ 2 Diabetes

Die Zeitkinetiken der Plasma-ACTH- und Serum-Cortisolkonzentrationen der männlichen Probanden mit Typ 2 Diabetes und Diät- bzw. Insulintherapie sind im Vergleich zur Kontrollgruppe in den **Abbildungen 6** und **7** dargestellt.

Bei Probanden mit Diättherapie zeigten die ACTH- und Cortisol-Profile weder Konzentrationsunterschiede noch Unterschiede der AUC im Vergleich zur Kontrollgruppe (**Anhang 6** und **7**).

Während bei Probanden mit Insulintherapie das ACTH-Profil keine Konzentrationsunterschiede oder Unterschiede der AUC zur Kontrollgruppe zeigte (**Anhang 6**), wies das Cortisol-Profil durchschnittlich höhere Cortisolkonzentrationen in der Stimulationsphase (t = 20 min, t = 25 min, t = 30 min, t = 45 min) sowie eine größere bAUC ($101,4 \pm 10,0 \text{ nmol/l} \cdot \text{min}^{-1}$ vs. $71,6 \pm 9,3 \text{ nmol/l} \cdot \text{min}^{-1}$; $P < 0,05$) auf (**Anhang 7**).

Der Konzentrationsanstieg bzw. -abfall von ACTH und Cortisol in der Stimulations- bzw. Erholungsphase über die Zeit unterschied sich nicht zwischen den Typ 2 Diabetesprobanden mit Diät- bzw. Insulintherapie und der Kontrollgruppe^(3,4).

⁽³⁾ Typ 2 Diabetes (Diättherapie): a)Konzentrationsanstieg ACTH, Cortisol (Stimulationsphase): *main effect time*: ACTH: $F=39,0$, $P < 0,001$, Cortisol: $F=89,8$, $P < 0,001$; *main effect group*: ACTH: $F=0,2$, n.s., Cortisol: $F=1,2$, n.s.; *interaction time*group*: ACTH: $F=0,04$, n.s., Cortisol: $F=5,3$, n.s., ANOVA for repeated measures; b)Konzentrationsabfall ACTH, Cortisol (Erholungsphase): *main effect time*: ACTH: $F=36,0$, $P < 0,001$, Cortisol: $F=196,1$, $P < 0,001$; *main effect group*: ACTH: $F=0,09$, n.s., Cortisol: $F=3,0$, n.s.; *interaction time*group*: ACTH: $F=0,13$, n.s., Cortisol: $F=7,1$, n.s., ANOVA for repeated measures

⁽⁴⁾ Typ 2 Diabetes (Insulintherapie): a)Konzentrationsanstieg ACTH, Cortisol (Stimulationsphase): *main effect time*: ACTH: $F=55,9$, $P < 0,001$, Cortisol: $F=111,2$, $P < 0,001$; *main effect group*: ACTH: $F=0,1$, n.s., Cortisol: $F=1,3$, n.s.; *interaction time*group*: ACTH: $F=0,31$, n.s., Cortisol: $F=0,29$, n.s., ANOVA for repeated measures; b)Konzentrationsabfall ACTH und Cortisol (Erholungsphase): *main effect time*: ACTH: $F=63,1$, $P < 0,001$, Cortisol: $F=329,7$, $P < 0,001$; *main effect group*: ACTH: $F=0,08$, n.s., Cortisol: $F=0,38$, n.s.; *interaction time*group*: ACTH: $F=0,35$, n.s., Cortisol: $F=0,15$, n.s., ANOVA for repeated measures

Typ 2 Diabetes (Diättherapie)

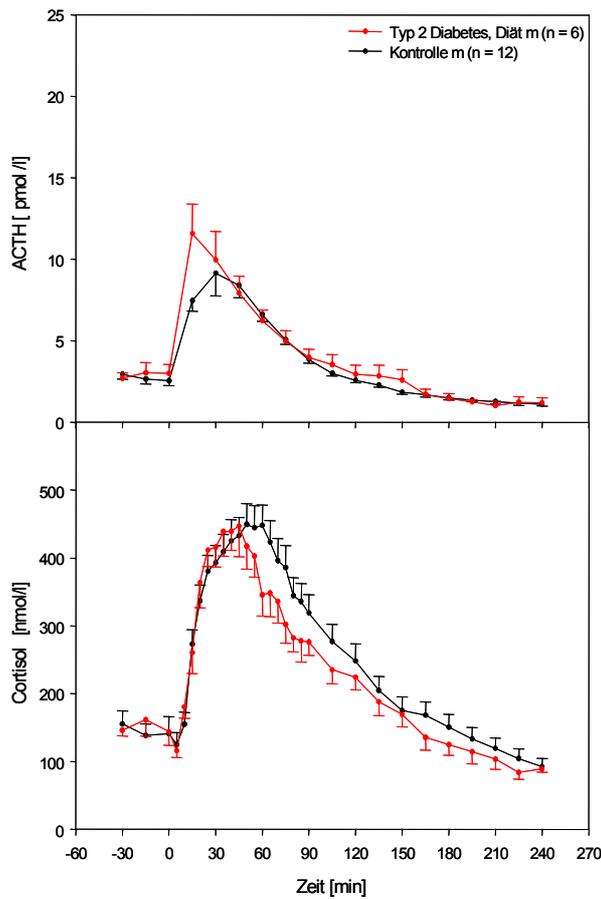


Abbildung 6. Vergleich der Zeitkinetiken des CRH-Tests (Plasma-ACTH- und Serum-Cortisolkonzentrationen) der Probanden mit Typ 2 Diabetes (Diättherapie) zur Kontrollgruppe.

Daten sind Mittelwerte \pm SF.

Typ 2 Diabetes (Insulintherapie)

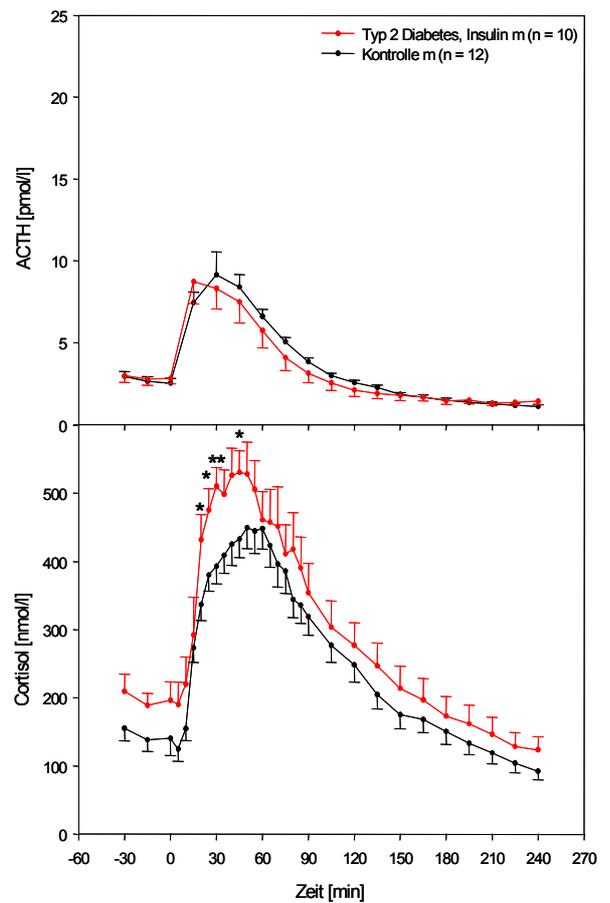


Abbildung 7. Vergleich der Zeitkinetiken des CRH-Tests (Plasma-ACTH- und Serum-Cortisolkonzentrationen) der Probanden mit Typ 2 Diabetes (Insulintherapie) zur Kontrollgruppe.

Daten sind Mittelwerte \pm SF.

** $P < 0,05$, ** $P < 0,01$: Unterschiede zwischen Probanden mit Typ 2 Diabetes (Insulintherapie) und Kontrollgruppe (unabhängiger t-Test).*

b) Typ 1 Diabetes

Die Zeitkinetiken der Plasma-ACTH- und Serum-Cortisolkonzentrationen der männlichen Probanden mit Typ 1 Diabetes sind im Vergleich zur Kontrollgruppe in **Abbildung 8** dargestellt.

Bei diesen Diabetesprobanden zeigten sich durchschnittlich höhere Konzentrationen in der Erholungsphase des ACTH-Profiles ($t = 195$ min, $t = 235$ min, $t = 240$ min) sowie in der Basalen Phase und Stimulationsphase des Cortisol-Profiles ($t = -30$ min, $t = -15$ min; $t = 20$ min) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Sowohl die AUC der ACTH- und Cortisolprofile (**Anhang 6** und **7**) als auch der Konzentrationsanstieg bzw. -abfall von ACTH und Cortisol in der Stimulations- bzw. Erholungsphase über die Zeit unterschieden sich nicht zwischen den Typ 1 Diabetesprobanden und der Kontrollgruppe⁽⁵⁾.

⁽⁵⁾ Typ 1 Diabetes: a) Konzentrationsanstieg ACTH, Cortisol (Stimulationsphase): *main effect time*: ACTH: $F=75,8$, $P<0,001$, Cortisol: $F=162,8$, $P<0,001$; *main effect group*: ACTH: $F=0,29$, n.s., Cortisol: $F=2,3$, n.s.; *interaction time*group*: ACTH: $F=0,0$, n.s., Cortisol: $F=0,05$, n.s., ANOVA for repeated measures; b) Konzentrationsabfall ACTH, Cortisol (Erholungsphase): *main effect time*: ACTH: $F=73,7$, $P<0,001$, Cortisol: $F=218,5$, $P<0,001$; *main effect group*: ACTH: $F=0,53$, n.s., Cortisol: $F=1,5$, n.s.; *interaction time*group*: ACTH: $F=0,0$, n.s., Cortisol: $F=0,13$, n.s., ANOVA for repeated measures

Typ 1 Diabetes

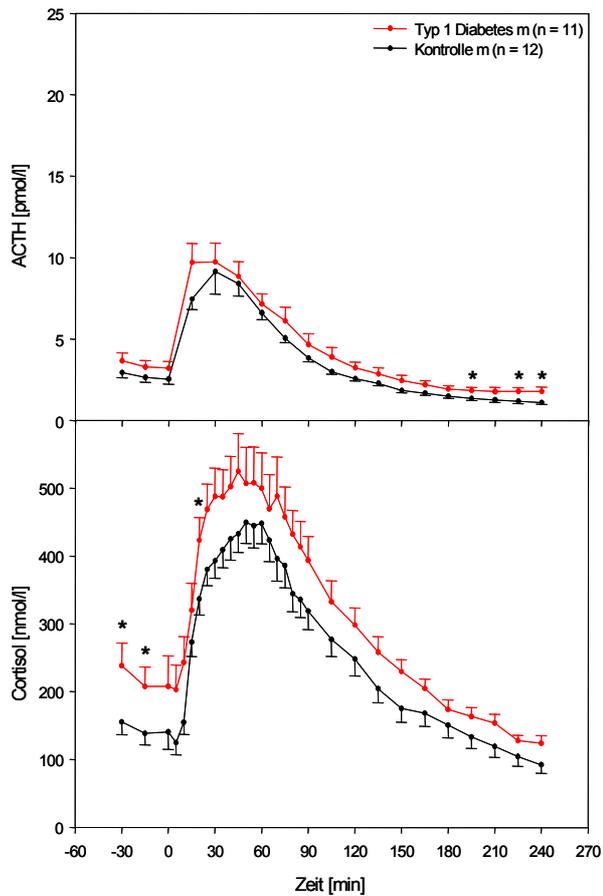


Abbildung 8. Vergleich der Zeitkinetiken des CRH-Tests (Plasma-ACTH- und Serum-Cortisolkonzentrationen) der Probanden mit Typ 1 Diabetes zur Kontrollgruppe.

Daten sind Mittelwerte ± SF.

**P<0,05: Unterschiede zwischen Probanden mit Typ 1 Diabetes und Kontrollgruppe (unabhängiger t-Test).*

3.2.3 Depression

Die Zeitkinetiken der Plasma-ACTH- und Serum-Cortisolkonzentrationen der weiblichen und männlichen Probanden mit Depression sind im Vergleich zur Kontrollgruppe in **Abbildung 9** dargestellt.

Im ACTH-Profil dieser Probanden zeigten sich zu allen Zeitpunkten der Erholungsphase durchschnittlich höhere ACTH-Konzentrationen ($t = 90 \text{ min}$ bis $t = 240 \text{ min}$) sowie eine größere eAUC im Vergleich zur Kontrollgruppe ($7,0 \pm 0,6 \text{ pmol/l} \times \text{min}^{-1}$ vs. $4,8 \pm 0,3 \text{ pmol/l} \times \text{min}^{-1}$; $P < 0,01$) (**Anhang 6**), das Cortisol-Profil hingegen wies weder Konzentrationsunterschiede noch Unterschiede der AUC im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (**Anhang 7**).

Der Konzentrationsanstieg bzw. -abfall von ACTH und Cortisol in der Stimulations- bzw. Erholungsphase über die Zeit unterschied sich nicht zwischen der Depressions- und Kontrollgruppe⁽⁶⁾.

⁽⁶⁾ Depression (Frauen und Männer): a) Konzentrationsanstieg ACTH, Cortisol (Stimulationsphase): *main effect time*: ACTH: $F=50,9$, $P < 0,001$, Cortisol: $F=135,8$, $P < 0,001$; *main effect group*: ACTH: $F=0,01$, n.s., Cortisol: $F=0,06$, n.s.; *interaction time* × *group*: ACTH: $F=0,19$, n.s., Cortisol: $F=1,3$, n.s., ANOVA for repeated measures; b) Konzentrationsabfall ACTH, Cortisol (Erholungsphase): *main effect time*: ACTH: $F=57,7$, $P < 0,001$, Cortisol: $F=388,4$, $P < 0,001$; *main effect group*: ACTH: $F=0,02$, n.s., Cortisol: $F=0,08$, n.s.; *interaction time* × *group*: ACTH: $F=0,21$, n.s., Cortisol: $F=3,2$, n.s., ANOVA for repeated measures

Depression

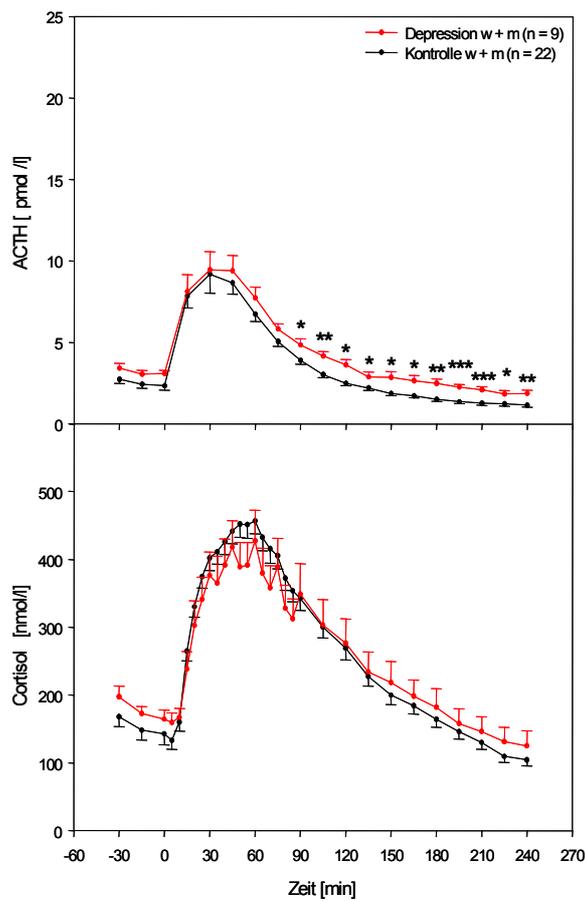


Abbildung 9. Vergleich der Zeitkinetiken des CRH-Tests (Plasma-ACTH- und Serum-Cortisolkonzentrationen) der Probanden mit Depression zur Kontrollgruppe.

Daten sind Mittelwerte \pm SF.

** $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$: Unterschiede zwischen Probanden mit Depression und Kontrollgruppe (unabhängiger t-Test).*

4 DISKUSSION

4.1 Ist das zerebrale Glucocorticoid-Feedback bei den metabolischen Erkrankungen Adipositas, Diabetes mellitus und Depression gestört?

Um zu beantworten, ob das zerebrale Glucocorticoid-Feedback bei den metabolischen Erkrankungen Adipositas, Diabetes mellitus und Depression gestört ist, untersuchte ich in meiner Dissertation die Vorwärts- und Feedbackmechanismen im HPA-System. Hierzu applizierte ich Frauen und Männern mit Adipositas, Männern mit Typ 2 Diabetes (Diät- oder Insulintherapie), Typ 1 Diabetes sowie Frauen und Männern mit Depression zur dynamischen Auslenkung des HPA-Systems CRH und analysierte anschließend die Plasma-ACTH- und Serum-Cortisolkonzentrationen.

Ich konnte zeigen, dass bei Männern mit Adipositas und Probanden mit Typ 2 Diabetes (Insulintherapie) die Cortisolkonzentrationen relativ zu den ACTH-Konzentrationen erhöht waren (**Abbildung 5** und **7**, **Anhang 7**). Weiter konnte ich zeigen, dass bei Probanden mit Typ 1 Diabetes die ACTH- als auch die Cortisolkonzentrationen erhöht waren (**Abbildung 8**), während bei Probanden mit Depression die ACTH-Konzentrationen relativ zu den Cortisolkonzentrationen erhöht waren (**Abbildung 9**, **Anhang 6**). Bei Frauen mit Adipositas und Probanden mit Typ 2 Diabetes (Diättherapie) wiesen die ACTH- und Cortisolkonzentrationen keinen Unterschied zur Kontrollgruppe auf (**Abbildung 4** und **6**, **Anhang 6** und **7**).

Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass alle untersuchten metabolischen Erkrankungen (Adipositas, Diabetes mellitus, Depression) mit einem gestörten, und zwar abgeschwächten negativen zerebralen Glucocorticoid-Feedback im HPA-System assoziiert sind, wobei es geschlechts- und therapiespezifische Unterschiede gibt (**Tabelle 2**). Bei Männern mit Adipositas, Probanden mit Typ 2 Diabetes (Insulintherapie) und Typ 1 Diabetes hatte einerseits ACTH eine verstärkte periphere *Vorwärtswirkung*, denn ACTH bewirkte eine erhöhte Cortisolsekretion in der Nebennierenrinde (**Abbildung 5**, **7** und **8**, **Anhang 7**). Andererseits hatte Cortisol eine abgeschwächte zerebrale *Feedbackhemmung*, da Cortisol die ACTH-Sekretion in der Hypophyse in der Folge nur unzureichend hemmte. Bei ungestörter Feedbackhemmung wären erniedrigte und nicht gleiche bzw. erhöhte ACTH-Konzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe zu erwarten gewesen (**Abbildung 5**, **7** und **8**, **Anhang 6**). Bei Probanden mit Depression hatte ACTH hingegen eine abgeschwächte *Vorwärtswirkung*, denn die Cortisolkonzentrationen waren trotz erhöhter ACTH-Konzentrationen in der Folge nicht erhöht, sondern zeigten keinen

Unterschied zur Kontrollgruppe (**Abbildung 9, Anhang 7**). Cortisol hatte aber wiederum eine abgeschwächte zerebrale *Feedbackhemmung*, denn die ACTH-Konzentrationen waren weiterhin erhöht (**Abbildung 9, Anhang 6**). Bei Frauen mit Adipositas und Probanden mit Typ 2 Diabetes (Diättherapie) zeigten die ACTH- und Cortisolkonzentrationen keinen Unterschied zur Kontrollgruppe (**Abbildung 4 und 6, Anhang 6 und 7**), was auf ein ungestörtes negatives zerebrales Glucocorticoid-Feedback hinweist.

Tabelle 2. Vorwärts- und Feedbackmechanismen im HPA-System der Probanden mit metabolischen Erkrankungen.

Probandengruppe	Vorwärtswirkung (ACTH-Wirkung)	Feedbackhemmung (Cortisol-Wirkung)
Adipositas (w) (n = 12)	–	–
Adipositas (m) (n = 13)	↑	↓
Typ 2 Diabetes (Diättherapie,m) (n = 6)	–	–
Typ 2 Diabetes (Insulintherapie,m) (n = 10)	↑	↓
Typ 1 Diabetes (m) (n = 11)	↑	↓
Depression (w+m) (n = 9)	↓	↓

Zeichen: ↑: verstärkte Vorwärtswirkung/Feedbackhemmung, ↓: abgeschwächte Vorwärtswirkung/Feedbackhemmung, –: keine gestörte Vorwärtswirkung/Feedbackhemmung gezeigt; Abkürzungen wie in Tabelle 1

4.2 Mögliche Ursachen des abgeschwächten Glucocorticoid-Feedbacks

Die Ergebnisse meiner Dissertation deuten daraufhin, dass bei den metabolischen Erkrankungen Adipositas, Diabetes mellitus und Depression ein gestörtes, und zwar abgeschwächtes negatives zerebrales Glucocorticoid-Feedback vorliegt. Was können die Ursachen der abgeschwächten Feedbackhemmung des Cortisols am GR sein? Hierfür gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten: Entweder liegen strukturelle Veränderungen in der Feedback-Schleife vor, wie z.B. genetische Varianten des GR, oder das Stress-System des Organismus steht unter Last. Das bedeutet, dass z.B. bei chronisch psychosozialem Stress das Stress-System aktiviert wird, wodurch zuerst ACTH, dann Cortisol vermehrt freigesetzt werden (Chandola et al., 2010). Es gibt somit einen positiven Input in das Stress-System, der unter Last so stark ist, dass die Sensitivität des GR auf Cortisol abnimmt (Habituation) und Cortisol schließlich keine ausreichenden Rückstellkräfte mehr hat, um ein homöostatisches Gleichgewicht wiederherzustellen.

Einige Studien haben bisher gezeigt, dass genetische Varianten, insbesondere Polymorphismen des GR-Gens, mit Veränderungen der Sensitivität des GR auf Cortisol und metabolischen Erkrankungen assoziiert sind (van Rossum und Lamberts, 2004). In einer klinisch-experimentellen Studie ist beispielsweise gezeigt worden, dass der sog. ER22/23EK-Polymorphismus mit einer verminderten Sensitivität des GR auf Glucocorticoide und dem Risiko an einer typischen Depression zu erkranken, assoziiert ist (van Rossum et al., 2006). Bei dem sog. BclI-Polymorphismus ist gezeigt worden, dass dieser sowohl mit einem abgeschwächten negativen Glucocorticoid-Feedback und viszeraler Adipositas (Rosmond et al., 2000; Ukkola et al., 2001), als auch mit dem Risiko an einer Depression zu erkranken (van Rossum et al., 2006), assoziiert sein kann. Allerdings sind bisher relativ kleine, inhomogene ethnische Gruppen zu GR-Polymorphismen untersucht worden, so dass die Datenlage über Assoziationen verschiedener GR-Polymorphismen mit metabolischen Erkrankungen noch widersprüchlich ist (Echwald et al., 2001; Huizenga et al., 1998; Lin et al., 2003; van Rossum et al., 2003)

Hingegen weisen sowohl die Ergebnisse meiner Dissertation als auch zahlreiche Studien daraufhin, dass chronisch psychosozialer Stress den Organismus metabolischer Erkrankungen belastet und zu erhöhten Cortisolkonzentrationen sowie einem abgeschwächten negativen Glucocorticoid-Feedback führt.

Die Ergebnisse meiner Dissertation zeigen, dass bei Frauen mit Adipositas, Probanden mit Typ 2 Diabetes (Insulintherapie), Typ 1 Diabetes und Depression der BDI-Score, bei Probanden mit Depression zusätzlich der QUIIDS-Score erhöht waren (**Anhang 3** und **5**). Des Weiteren zeigten Männer mit Adipositas, Probanden mit Typ 2 Diabetes (Insulintherapie), Typ 1 Diabetes und Depression erhöhte ACTH- bzw. Cortisolkonzentrationen im CRH-Test (**Abbildung 5, 7-9; Anhang 6** und **7**). Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass bei den metabolischen Erkrankungen Adipositas, Diabetes und Depression eine psychosoziale Belastung in Form depressiver Symptome vorliegt, wodurch das Stress-System aktiviert und vermehrt ACTH und Cortisol freigesetzt werden. Cortisol hat aber bei erhöhter Stresslast keine ausreichende Feedbackhemmung mehr, d.h. das negative zerebrale Glucocorticoid-Feedback ist abgeschwächt (**Tabelle 2**).

In Übereinstimmung meiner Ergebnisse zeigen bisherige Studien, dass Menschen, die sich nicht an Dauerstress gewöhnen, ein unter Last stehendes HPA-System haben und an Depression erkranken. Der Dauerstress, der z.B. durch Bereiche von psychosozialen Stress wie „eine verminderte Kontrolle am Arbeitsplatz oder Zuhause“ (Griffin et al.,

2002) oder durch frühkindlich-traumatisierende Erfahrungen (Rao et al., 2008) entsteht, aktiviert anhaltend das HPA-System und ein hoch-reaktives HPA-System ist ein charakteristischer Befund bei typischer Depression (Gold und Chrousos, 2002; Pariante und Lightman, 2008). Beispielsweise ist gezeigt worden, dass depressive Patienten erhöhte CRH-Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis (Nemeroff, 1996), erhöhte ACTH-Konzentrationen im CRH-Test (Gold et al., 1988) sowie erhöhte ACTH- und Cortisolkonzentrationen im kombinierten Dexamethason/CRH-Test aufwiesen (Heuser et al., 1994). In weiterer Übereinstimmung der Ergebnisse meiner Dissertation weisen sowohl tierexperimentelle Studien als auch post mortem Direktmessungen daraufhin, dass bei Depression ein abgeschwächtes negatives Glucocorticoid-Feedback vorliegt, denn bei depressiven Ratten und verstorbenen Probanden mit Depression wurden verminderte zerebrale GR-mRNA- und erhöhte zerebrale MR-mRNA-Konzentrationen gezeigt (Topic et al., 2008; Webster et al., 2002). Diese Ergebnisse bedeuten, dass vermutlich die Anzahl der GR bei Habituation auf die erhöhte Stresslast herunterreguliert wurde, wodurch die Feedbackhemmung des Cortisols abgeschwächt wurde.

Jedoch nicht nur bei Menschen mit Depression, sondern auch bei Menschen mit Adipositas und Typ 2 Diabetes, welche ein niedrig-reaktives Stress-System haben, wurde in Übereinstimmung der Ergebnisse meiner Dissertation eine erhöhte psychosoziale Stressbelastung des Organismus gezeigt. Beispielsweise zeigte eine amerikanische longitudinale Kohortenstudie mit 1355 Probanden, dass bei übergewichtigen Männern und Frauen bestimmte Bereiche von chronisch psychosozialen Stress wie „hohe berufliche Anforderungen“ und „Schwierigkeiten im Bezahlen von Rechnungen“ mit weiterer Gewichtszunahme assoziiert waren. Bei Männern hatten außerdem die Faktoren „mangelnde Möglichkeiten zur Anwendung von Fähigkeiten“ und „Mangel an Entscheidungsfreiheit“, bei Frauen die Faktoren „wahrgenommene Einschränkungen im Leben“ und „Anspannungen in familiären Beziehungen“ Einfluss auf die Gewichtszunahme (Block et al., 2009). Des Weiteren wurde bei adipösen Männern erhöhter psychosozialer Stress aufgrund eines niedrigen sozioökonomischen Status (Martikainen und Marmot, 1999) und des Gefühls der Gewichtsdiskriminierung gezeigt (Puhl und Heuer, 2009). Bei Typ 2 Diabetes deuten klinisch-experimentelle Studien auf die erhöhte psychosoziale Stressbelastung des Organismus hin, indem bei Probanden mit Typ 2 Diabetes positive Korrelationen sowohl von psychosozialen Stress mit Blutglukosewerten (Garay-Sevilla et al., 2000) als auch von depressiver Stimmung mit WHR gezeigt wurden (Bell et al., 1998). Darüber hinaus zeigten Probanden mit Typ 2

Diabetes im kombinierten Dexamethason/CRH-Test erhöhte Cortisolkonzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe (Bruehl et al., 2007), was auf das unter Last stehende Stress-System und abgeschwächte negative Glucocorticoid-Feedback bei Typ 2 Diabetes hindeutet.

Zusätzlich scheint bei Typ 2 Diabetes der chronische Krankheitsverlauf das HPA-System zu belasten.

Die Ergebnisse meiner Dissertation zeigen, dass Typ 2 Diabetesprobanden mit Insulintherapie neben einem erhöhten BDI-Score (**Anhang 3**) auch Merkmale eines fortgeschrittenen Krankheitsverlaufs wie erhöhte Konzentrationen von Nüchternplasmaglukose und HbA1c, hochdosierte Insulintherapie, abgeschwächte Pallästhesie (**Tabelle 1, Anhang 4**) sowie erhöhte Cortisolkonzentrationen aufwiesen (**Abbildung 7, Anhang 7**). Hingegen zeigten Typ 2 Diabetesprobanden mit Diättherapie keine depressive Symptomatik (**Anhang 3**), eine geringere Ausprägung der diabetestypischen Merkmale (**Tabelle 1, Anhang 4**) und keine erhöhten ACTH- oder Cortisolkonzentrationen (**Abbildung 6, Anhang 6 und 7**). Diese Ergebnisse weisen daraufhin, dass ein langer Krankheitsverlauf des Typ 2 Diabetes psychologisch wie metabolisch belastende Effekte für den Organismus hat, wodurch das negative Glucocorticoid-Feedback abgeschwächt wird (**Tabelle 2**).

Ebenfalls weisen klinisch-experimentelle Studien auf den Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Belastung des Stress-Systems bei Typ 2 Diabetes hin. Erstens ist bei Probanden mit Typ 2 Diabetes eine positive Korrelation von Cortisolkonzentrationen mit laborchemischen und klinischen Merkmalen wie Patientenalter (Liu et al., 2005), Nüchternplasmaglukose, HbA1c, systolischem und diastolischem Blutdruck (Oltmanns et al., 2006) und diabetesspezifischen Komplikationen wie Nephro-, Neuro- und Retinopathie (Chiodini et al., 2007) gezeigt worden. Zweitens wurden bei Patienten mit diättherapiertem Typ 2 Diabetes nur dann erhöhte Cortisolkonzentrationen im 24h-Urin und Dexamethason-Hemmtest gezeigt, wenn bereits eine nicht-alkoholische hepatische Steatosis vorlag, welche auf eine höhere Diabetesausprägung hindeutet (Targher et al., 2005).

Während bei Patienten mit Typ 1 Diabetes gezeigt wurde, dass rezidivierende Hypoglykämien zu einem niedrig-reaktiven Brain-Pull führen (Davis et al., 1992b; Gerich et al., 1991), scheint eine lange Krankheitsdauer des Typ 1 Diabetes wie bei Typ 2 Diabetes das Stress-System zusätzlich zu belasten, wodurch das zerebrale Glucocorticoid-Feedback abgeschwächt wird (**Tabelle 2**). Zum einen weisen die

Ergebnisse meiner Dissertation auf die erhöhte Stressbelastung hin, denn Probanden mit Typ 1 Diabetes zeigten zwar Hypoglykämien, aber auch eine lange Krankheitsdauer, einen erhöhten BDI-Score, diastolischen Blutdruck und HbA1c, eine abgeschwächte Pallästhesie (**Tabelle 1, Anhang 3 und 4**) und erhöhte ACTH- und Cortisolkonzentrationen (**Abbildung 8**). Zum anderen zeigten weitere klinisch-experimentelle Studien, dass bei Probanden mit Typ 1 Diabetes erhöhte Cortisolkonzentrationen im 24h-Urin bzw. CRH-Test mit HbA1c, hochdosierter Insulintherapie (Roy et al., 1993), diabetischer Angiopathie (Dacou-Voutetakis et al., 1998) oder Krankheitsdauer positiv korrelierten (Roy et al., 1998).

4.3 Limitationen und zusammenfassende Betrachtungen

Eine Limitation meiner Dissertation ist, dass es anhand der Ergebnisse nicht möglich ist zu unterscheiden, ob das abgeschwächte negative Glucocorticoid-Feedback der Probanden mit unterschiedlichen metabolischen Erkrankungen (Adipositas, Diabetes mellitus, Depression) durch strukturelle Veränderungen in der Feedback-Schleife oder durch eine auf den Organismus wirkende Stresslast verursacht wird. Es deuten aber sowohl der erhöhte BDI- bzw. QUIDS-Score und die diabetesspezifischen Merkmale der Probanden meiner Dissertation als auch die derzeitige Studienlage daraufhin, dass das Stress-System bei metabolischen Erkrankungen unter erheblicher Last steht, und zwar überwiegend aufgrund chronisch psychosozialer Belastung sowie bei Diabetes mellitus zusätzlich aufgrund metabolisch belastender Effekte.

Eine weitere Limitation ist, dass die zerebralen Feedbackmechanismen anhand des CRH-Tests nur indirekt bis zur Ebene des Hypothalamus durch laborchemische Analysen der hypophysären und adrenalen Antworten, also der ACTH- und Cortisolkonzentrationen, bestimmt werden konnten. Läge eine höhere zentrale Feedbackstörung in kortikalen oder limbischen Strukturen an MR und GR vor, müssten direkte invasive oder mathematische Analysen angewendet werden. Da im Rahmen klinisch-experimenteller Studien invasive Messungen bislang nicht möglich sind und mathematische Analysen bisher nicht durchgeführt wurden, kann anhand der vorliegenden Daten keine Aussage über eine derartig zentral lokalisierte Feedbackstörung gemacht werden. In späteren Studien sollte eine solche Feedbackstörung genauer untersucht werden, um weitere Kenntnisse über das zerebrale Glucocorticoid-Feedback bei metabolischen Erkrankungen zu erhalten.

Schließlich wurde jedem Studienteilnehmer CRH pro kg Körpergewicht appliziert, obwohl das Verteilungsvolumen des CRH nicht das Körpergewicht, sondern das

Blutvolumen ist. Das bedeutet, dass die Probanden mit Adipositas, Typ 2 und Typ 1 Diabetes möglicherweise eine zu hohe CRH-Dosis bekommen haben, was auch die gezeigten erhöhten ACTH- bzw. Cortisolkonzentrationen und das abgeschwächte Glucocorticoid-Feedback bei Adipositas und Diabetes mellitus erklären könnte. Daher sollten meine Ergebnisse in weiteren Studien überprüft werden, indem bei metabolischen Erkrankungen das HPA-System unter gleichen Ausgangsbedingungen stimuliert wird.

Zusammenfassend konnte ich in meiner Dissertation anhand der Analysen der Vorwärts- und Feedbackmechanismen im HPA-System zeigen, dass das negative zerebrale Glucocorticoid-Feedback bei den metabolischen Krankheiten Adipositas, Diabetes mellitus und Depression abgeschwächt ist. Bei Adipositas gibt es zudem geschlechtsspezifische, bei Typ 2 Diabetes therapiespezifische Unterschiede. Nach derzeitiger Studienlage ist das gezeigte abgeschwächte zerebrale Glucocorticoid-Feedback insbesondere auf eine Habituation bei erhöhter psychosozialer Belastung des HPA-Systems zurückzuführen. Die Bestimmung des zerebralen Glucocorticoid-Feedbacks erlaubt einen weiteren relevanten Einblick in die Pathophysiologie metabolischer Erkrankungen, um die Entstehung von Gewichtszunahme zu verstehen und metabolische Erkrankungen erfolgreich behandeln zu können.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel meiner Dissertation war, das zerebrale Glucocorticoid-Feedback im Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (*engl.* Hypothalamus-Pituitary-Adrenalcortex-System, HPA-System), dem neuroendokrinen Stress-System des menschlichen Organismus, umfassend bei den metabolischen Erkrankungen Adipositas, Diabetes mellitus und Depression zu untersuchen. Um das zerebrale Glucocorticoid-Feedback bei den metabolischen Erkrankungen zu bestimmen, analysierte ich anhand des sog. Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) -Tests die Vorwärts- und Feedbackwirkungen im HPA-System. Vorwärtswirkung bedeutet, dass das adrenocorticotrope Hormon (ACTH), dessen Freisetzung durch CRH stimuliert wird, die Freisetzung von Cortisol aus der Nebennierenrinde bewirkt (*positive Vorwärtswirkung*). Feedbackwirkung bedeutet, dass Cortisol eine weitere Freisetzung der Hormone im HPA-System verhindert (*negative Feedbackwirkung*).

Ich führte den CRH-Test in vier Gruppen durch [Gruppe 1: Kontrollen (10 Frauen, 12 Männer), Gruppe 2: Adipositas (12 Frauen, 13 Männer), Gruppe 3: Diabetes mellitus (Typ 2: 6 Männer mit Diättherapie, 10 Männer mit Insulintherapie; Typ 1: 11 Männer), Gruppe 4: Depression (6 Frauen, 3 Männer)]. Die intravenöse Applikation des CRH diente der dynamischen Auslenkung des HPA-Systems, wodurch seine Vorwärts- und Feedbackmechanismen anhand laborchemischer Analysen von ACTH und Cortisol im Vergleich zur Kontrollgruppe und somit indirekt das zerebrale Glucocorticoid-Feedback bestimmt werden konnten.

Ich konnte zeigen, dass bei Männern mit Adipositas und Probanden mit Typ 2 Diabetes (Insulintherapie) die Cortisolkonzentrationen, bei Probanden mit Typ 1 Diabetes zusätzlich die ACTH-Konzentrationen erhöht waren. Weiter konnte ich zeigen, dass bei Probanden mit Depression die ACTH-Konzentrationen erhöht waren, aber die Cortisolkonzentrationen keinen Unterschied zur Kontrollgruppe aufwiesen. Bei Frauen mit Adipositas und Probanden mit Typ 2 Diabetes (Diättherapie) zeigten die ACTH- und Cortisolkonzentrationen keinen Unterschied zur Kontrollgruppe.

Meine Ergebnisse weisen daraufhin, dass in allen Krankheitsgruppen ein gestörtes, und zwar abgeschwächtes negatives zerebrales Glucocorticoid-Feedback vorliegt, wobei es geschlechts- und therapiespezifische Unterschiede gibt. Bei Männern mit Adipositas, Probanden mit Typ 2 Diabetes (Insulintherapie) und Typ 1 Diabetes zeigten die erhöhten Cortisolkonzentrationen, dass einerseits ACTH eine verstärkte Vorwärtswirkung, aber

andererseits Cortisol eine abgeschwächte negative Feedbackwirkung hatte. Bei depressiven Probanden zeigten die erhöhten ACTH-, aber gleichen Cortisolkonzentrationen, dass einerseits ACTH eine abgeschwächte Vorwärtswirkung, andererseits Cortisol wiederum eine abgeschwächte negative Feedbackwirkung hatte. Bei Frauen mit Adipositas und Probanden mit Typ 2 Diabetes (Diättherapie) zeigten die ACTH- und Cortisol-Konzentrationen keinen Unterschied zur Kontrollgruppe, was auf ein ungestörtes negatives zerebrales Glucocorticoid-Feedback hinweist.

Die Ursache des abgeschwächten zerebralen Glucocorticoid-Feedbacks bei den metabolischen Erkrankungen Adipositas, Diabetes mellitus und Depression kann anhand der Ergebnisse dieser Studie nicht eindeutig geklärt werden. Jedoch deuten sowohl der erhöhte BDI- bzw. QUIIDS-Score und die diabetesspezifischen Merkmale der Probanden meiner Dissertation als auch die derzeitige Studienlage daraufhin, dass der Organismus bei metabolischen Erkrankungen unter erheblicher Last steht. Diese Last entsteht insbesondere durch eine chronisch psychosoziale Belastung sowie bei Diabetes mellitus zusätzlich durch metabolisch belastende Effekte und führt zu einer Abschwächung der Feedbackhemmung des Cortisols im HPA-System, sog. Habituation. Die Bestimmung des zerebralen Glucocorticoid-Feedbacks ist als weiterer Einblick in die Pathophysiologie metabolischer Erkrankungen notwendig, um diese bei steigendem epidemischem Ausmaß erfolgreich behandeln zu können.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Aguilera G, Rabadan-Diehl C, Nikodemova M. Regulation of pituitary corticotropin releasing hormone receptors. *Peptides* 2001;22:769-74.

Ahren B. Autonomic regulation of islet hormone secretion--implications for health and disease. *Diabetologia* 2000;43:393-410.

Allison SP, Hinton P, Chamberlain MJ. Intravenous glucose-tolerance, insulin, and free-fatty-acid levels in burned patients. *Lancet* 1968;2:1113-6.

Alonso G, Szafarczyk A, Balmeffrezol M, Assenmacher I. Immunocytochemical evidence for stimulatory control by the ventral noradrenergic bundle of parvocellular neurons of the paraventricular nucleus secreting corticotropin releasing hormone and vasopressin in rats. *Brain Res* 1986;397:297-307.

Azarbayjani MA, Vaezpor F, Rasae MJ et al. Daily timing of salivary cortisol responses and aerobic performance in lean and obese active females. *Bratisl Lek Listy* 2011;112:213-7.

Bell RA, Summerson JH, Spangler JG, Konen JC. Body fat, fat distribution, and psychosocial factors among patients with Type 2 diabetes mellitus. *Behav Med* 1998;24:138-43.

Billaudel B, Sutter BC. Effect of corticosterone upon insulin biosynthesis and storage by isolated rat Langerhans islets. *Diabete Metab* 1982;8:283-7.

Block JP, He Y, Zaslavsky AM, Ding L, Ayanian JZ. Psychosocial stress and change in weight among US adults. *Am J Epidemiol* 2009;170:181-92.

Bruehl H, Rueger M, Dziobek I et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2439-45.

Burdakov D, Jensen LT, Alexopoulos H et al. Tandem-pore K⁺ channels mediate inhibition of orexin neurons by glucose. *Neuron* 2006;50:711-22.

Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev* 2007;29:1-5.

Cameron AJ, Magliano DJ, Shaw JE et al. The influence of hip circumference on the relationship between abdominal obesity and mortality. *Int J Epidemiol* 2012;41:484-94.

Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W, Liao D. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998. *Circulation* 2003;107:2190-5.

Cerchio GM, Moss GS, Popovich PA, Butler E, Siegel DC. Serum insulin and growth hormone response to hemorrhagic shock. *Endocrinology* 1971;88:138-43.

Chan O, Chan S, Inouye K, Vranic M, Matthews SG. Molecular regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in streptozotocin-induced diabetes: effects of insulin treatment. *Endocrinology* 2001;142:4872-9.

Chan O, Lawson M, Zhu W, Beverly JL, Sherwin RS. ATP-sensitive K(+) channels regulate the release of GABA in the ventromedial hypothalamus during hypoglycemia. *Diabetes* 2007;56:1120-6.

Chandola T, Heraclides A, Kumari M. Psychophysiological biomarkers of workplace stressors. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;35:51-7.

Chen XQ, Dong J, Niu CY, Fan JM, Du JZ. Effects of hypoxia on glucose, insulin, glucagon, and modulation by corticotropin-releasing factor receptor type 1 in the rat. *Endocrinology* 2007;148:3271-8.

Chiodini I, Adda G, Scillitani A et al. Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: relationship with chronic complications. *Diabetes Care* 2007;30:83-8.

Clutter WE, Cryer PE. Plasma dose-response studies with noradrenaline and adrenaline in man. *Prog Biochem Pharmacol* 1980;17:84-9.

Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006;29:1263-8.

Dacou-Voutetakis C, Peppas-Patrikiou M, Dracopoulou M. Urinary free cortisol and its nyctohemeral variation in adolescents and young adults with IDDM: relation to endothelin 1 and indices of diabetic angiopathy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:437-45.

Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. *J Clin Invest* 1993;91:819-28.

Davis MR, Mellman M, Shamoon H. Further defects in counterregulatory responses induced by recurrent hypoglycemia in IDDM. *Diabetes* 1992b;41:1335-40.

Davis MR, Mellman M, Shamoon H. Further defects in counterregulatory responses induced by recurrent hypoglycemia in IDDM. *Diabetes* 1992a;41:1335-40.

DCCT Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997;46:271-86.

De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 1998;19:269-301.

DiStefano JJ, Stubberud AR, Williams IJ. Control Systems Terminology. In: *Theory and problems or feedback and control systems*. Los Angeles, USA: McGraw-Hill Book Company, 1967:12-5.

Echwald SM, Sorensen TI, Andersen T, Pedersen O. The Asn363Ser variant of the glucocorticoid receptor gene is not associated with obesity or weight gain in Danish men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1563-5.

Eliakim A, Nemet D, Zaldivar F et al. Reduced exercise-associated response of the GH-IGF-I axis and catecholamines in obese children and adolescents. *J Appl Physiol* 2006;100:1630-7.

Felber DD, Schindler C, Schwartz J et al. Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study. *Europace* 2006;8:521-9.

Flaa A, Sandvik L, Kjeldsen SE, Eide IK, Rostrup M. Does sympathoadrenal activity predict changes in body fat? An 18-y follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1596-601.

Franssen FM, Sauerwein HP, Ackermans MT, Rutten EP, Wouters EF, Schols AM. Increased postabsorptive and exercise-induced whole-body glucose production in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Metabolism* 2011;60:957-64.

Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Gonzalez-Contreras E, Wrobel-Zasada K, Wrobel-Kaczmarczyk K, Gutierrez-Roa A. Perceived psychological stress in diabetes mellitus type 2. *Rev Invest Clin* 2000;52:241-5.

Gerich JE, Mookan M, Veneman T, Korytkowski M, Mitrakou A. Hypoglycemia unawareness. *Endocr Rev* 1991;12:356-71.

Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry* 2002;7:254-75.

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.

Gonzalez JA, Jensen LT, Fugger L, Burdakov D. Metabolism-independent sugar sensing in central orexin neurons. *Diabetes* 2008;57:2569-76.

Griffin JM, Fuhrer R, Stansfeld SA, Marmot M. The importance of low control at work and home on depression and anxiety: do these effects vary by gender and social class? *Soc Sci Med* 2002;54:783-98.

Harada S, Fujita WH, Shichi K, Tokuyama S. The development of glucose intolerance after focal cerebral ischemia participates in subsequent neuronal damage. *Brain Res* 2009;1279:174-81.

Hasselbalch SG, Knudsen GM, Jakobsen J, Hageman LP, Holm S, Paulson OB. Blood-brain barrier permeability of glucose and ketone bodies during short-term starvation in humans. *Am J Physiol* 1995;268:E1161-E1166.

Hautzinger M, Kühner C, Keller F. *BDI-II Beck-Depressions-Inventar*. Frankfurt/M: Pearson Assessment & Information GmbH, 2006.

Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1201-13.

Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 1994;28:341-56.

Hill MN, McLaughlin RJ, Bingham B et al. Endogenous cannabinoid signaling is essential for stress adaptation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:9406-11.

Hitze B, Hubold C, van Dyken R et al. How the selfish brain organizes its supply and demand. *Front Neuroenergetics* 2010;2:7.

Hommel JD, Trinko R, Sears RM et al. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron* 2006;51:801-10.

Huizenga NA, Koper JW, de Lange P et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:144-51.

Inouye K, Shum K, Chan O, Mathoo J, Matthews SG, Vranic M. Effects of recurrent hyperinsulinemia with and without hypoglycemia on counterregulation in diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E1369-E1379.

Jacobi F, Wittchen HU, Holting C et al. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* 2004;34:597-611.

Kahri AI, Huhtaniemi I, Salmenpera M. Steroid formation and differentiation of cortical cells in tissue culture of human fetal adrenals in the presence and absence of ACTH. *Endocrinology* 1976;98:33-41.

King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.

Kinsley BT, Simonson DC. Evidence for a hypothalamic-pituitary versus adrenal cortical effect of glycemic control on counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:684-91.

Kirschbaum C, Prussner JC, Stone AA et al. Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosom Med* 1995;57:468-74.

Kruyt ND, Musters A, Biessels GJ et al. Beta-cell dysfunction and insulin resistance after subarachnoid haemorrhage. *Neuroendocrinology* 2011;93:126-32.

- Kubera B, Hubold C, Zug S et al. The brain's supply and demand in obesity. *Front Neuroenergetics* 2012;4:4.
- Kumari M, Shipley M, Stafford M, Kivimaki M. Association of diurnal patterns in salivary cortisol with all-cause and cardiovascular mortality: findings from the Whitehall II study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1478-85.
- Lange C, Ziese T. Übergewicht und Adipositas. In: *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009". Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Berlin: Robert Koch-Institut, 2011:100-3.
- Lewinsohn PM, Rohde P, Klein DN, Seeley JR. Natural course of adolescent major depressive disorder: I. Continuity into young adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:56-63.
- Lin RC, Wang XL, Dalziel B, Caterson ID, Morris BJ. Association of obesity, but not diabetes or hypertension, with glucocorticoid receptor N363S variant. *Obes Res* 2003;11:802-8.
- Lingenfelser T, Renn W, Sommerwerck U et al. Compromised hormonal counterregulation, symptom awareness, and neurophysiological function after recurrent short-term episodes of insulin-induced hypoglycemia in IDDM patients. *Diabetes* 1993;42:610-8.
- Liu H, Bravata DM, Cabaccan J, Raff H, Ryzen E. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:642-9.
- Magistretti PJ, Pellerin L, Rothman DL, Shulman RG. Energy on demand. *Science* 1999;283:496-7.
- Martikainen PT, Marmot MG. Socioeconomic differences in weight gain and determinants and consequences of coronary risk factors. *Am J Clin Nutr* 1999;69:719-26.
- McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998;338:171-9.
- McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med* 1993;153:2093-101.

- McGonagle KA, Kessler RC. Chronic stress, acute stress, and depressive symptoms. *Am J Community Psychol* 1990;18:681-706.
- McPherson RJ, Mascher-Denen M, Juul SE. Postnatal stress produces hyperglycemia in adult rats exposed to hypoxia-ischemia. *Pediatr Res* 2009;66:278-82.
- Mensink GB, Lampert T, Bergmann E. Overweight and obesity in Germany 1984-2003. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2005;48:1348-56.
- Miki T, Liss B, Minami K et al. ATP-sensitive K⁺ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis. *Nat Neurosci* 2001;4:507-12.
- Mizoguchi K, Ishige A, Aburada M, Tabira T. Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience* 2003;119:887-97.
- Mulder AH, Tack CJ, Olthaar AJ, Smits P, Sweep FC, Bosch RR. Adrenergic receptor stimulation attenuates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes by inhibiting GLUT4 translocation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:E627-E633.
- Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996;274:740-3.
- Nemeroff CB. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psychiatry* 1996;1:336-42.
- Nielsen B, Astrup A, Samuelson P, Wengholt H, Christensen NJ. Effect of physical training on thermogenic responses to cold and ephedrine in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:383-90.
- Oltmanns KM, Dodt B, Schultes B et al. Cortisol correlates with metabolic disturbances in a population study of type 2 diabetic patients. *Eur J Endocrinol* 2006;154:325-31.
- Ovalle F, Fanelli CG, Paramore DS, Hershey T, Craft S, Cryer PE. Brief twice-weekly episodes of hypoglycemia reduce detection of clinical hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 1998;47:1472-9.
- Pardridge WM, Mietus LJ. Transport of steroid hormones through the rat blood-brain barrier. Primary role of albumin-bound hormone. *J Clin Invest* 1979;64:145-54.

Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 2008;31:464-8.

Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:10625-9.

Peters A, Bosy-Westphal A, Kubera B et al. Why doesn't the brain lose weight, when obese people diet? *Obes Facts* 2011a;4:151-7.

Peters A, Conrad M, Hubold C, Schweiger U, Fischer B, Fehm HL. The principle of homeostasis in the hypothalamus-pituitary-adrenal system: new insight from positive feedback. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R83-R98.

Peters A, Kubera B, Hubold C, Langemann D. The selfish brain: stress and eating behavior. *Front Neurosci* 2011b;5:74.

Peters A, Langemann D. Build-ups in the supply chain of the brain: on the neuroenergetic cause of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Neuroenergetics* 2009;1:2.

Peters A, Langemann D. Stress and eating behavior. *f1000 Biology Reports* 2010;2010, 2:13.

Peters A, McEwen BS. Introduction for the allostatic load special issue. *Physiol Behav* 2012;106:1-4.

Peters A, Schweiger U, Pellerin L et al. The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:143-80.

Petrovich GD, Canteras NS, Swanson LW. Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;38:247-89.

Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer DH. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:916-31.

Pudel V, Westenhöfer J. *Fragebogen zum Essverhalten: Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe, 1989.

Puhl RM, Heuer CA. The stigma of obesity: a review and update. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:941-64.

Rao U, Hammen C, Ortiz LR, Chen LA, Poland RE. Effects of early and recent adverse experiences on adrenal response to psychosocial stress in depressed adolescents. *Biol Psychiatry* 2008;64:521-6.

Rosmond R, Chagnon YC, Holm G et al. A glucocorticoid receptor gene marker is associated with abdominal obesity, leptin, and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Obes Res* 2000;8:211-8.

Roy MS, Roy A, Brown S. Increased urinary-free cortisol outputs in diabetic patients. *J Diabetes Complications* 1998;12:24-7.

Roy MS, Roy A, Gallucci WT et al. The ovine corticotropin-releasing hormone-stimulation test in type I diabetic patients and controls: suggestion of mild chronic hypercortisolism. *Metabolism* 1993;42:696-700.

Rush AJ, Bernstein IH, Trivedi MH et al. An evaluation of the quick inventory of depressive symptomatology and the hamilton rating scale for depression: a sequenced treatment alternatives to relieve depression trial report. *Biol Psychiatry* 2006;59:493-501.

Seaquist ER, Damberg GS, Tkac I, Gruetter R. The effect of insulin on in vivo cerebral glucose concentrations and rates of glucose transport/metabolism in humans. *Diabetes* 2001;50:2203-9.

Shin AC, MohanKumar SM, Sirivelu MP et al. Chronic exposure to a high-fat diet affects stress axis function differentially in diet-induced obese and diet-resistant rats. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:1218-26.

Slack N, Chambers S, Johnston R. Operations management. In: *FT Prentice Hall*. Harlow: 2004.

Snijder MB, Zimmet PZ, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Shaw JE. Independent association of hip circumference with metabolic profile in different ethnic groups. *Obes Res* 2004;12:1370-4.

Spanswick D, Smith MA, Groppi VE, Logan SD, Ashford ML. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Nature* 1997;390:521-5.

Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435-9.

Spraul M, Anderson EA, Bogardus C, Ravussin E. Muscle sympathetic nerve activity in response to glucose ingestion. Impact of plasma insulin and body fat. *Diabetes* 1994;43:191-6.

Stock SA, Redaelli M, Wendland G, Civello D, Lauterbach KW. Diabetes--prevalence and cost of illness in Germany: a study evaluating data from the statutory health insurance in Germany. *Diabet Med* 2006;23:299-305.

Swanson LW. Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior. *Brain Res* 2000;886:113-64.

Targher G, Bertolini L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Relationship of non-alcoholic hepatic steatosis to cortisol secretion in diet-controlled Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2005;22:1146-50.

Taylor SH, Saxton C, Majid PA, Dykes JR, Ghosh P, Stoker JB. Insulin secretion following myocardial infarction with particular respect to the pathogenesis of cardiogenic shock. *Lancet* 1969;2:1373-8.

Tkacs NC, Levin BE. Obesity-prone rats have preexisting defects in their counterregulatory response to insulin-induced hypoglycemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:R1110-R1115.

Tong Q, Ye C, McCrimmon RJ et al. Synaptic glutamate release by ventromedial hypothalamic neurons is part of the neurocircuitry that prevents hypoglycemia. *Cell Metab* 2007;5:383-93.

Topic B, Oitzl MS, Meijer OC, Huston JP, Souza Silva MA. Differential susceptibility to extinction-induced despair and age-dependent alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and neurochemical parameters. *Neuropsychobiology* 2008;58:138-53.

- Ukkola O, Perusse L, Chagnon YC, Despres JP, Bouchard C. Interactions among the glucocorticoid receptor, lipoprotein lipase and adrenergic receptor genes and abdominal fat in the Quebec Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1332-9.
- van Rossum EF, Binder EB, Majer M et al. Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biol Psychiatry* 2006;59:681-8.
- van Rossum EF, Koper JW, van den Beld AW et al. Identification of the BclII polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:585-92.
- van Rossum EF, Lamberts SW. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:333-57.
- Vea H, Jorde R, Sager G, Vaaler S, Sundsfjord J. Glycemic thresholds for hypoglycemic responses in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18:111-6.
- Villareal DT, Fontana L, Weiss EP et al. Bone mineral density response to caloric restriction-induced weight loss or exercise-induced weight loss: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006;166:2502-10.
- Vogelzangs N, Beekman AT, Milaneschi Y, Bandinelli S, Ferrucci L, Penninx BW. Urinary cortisol and six-year risk of all-cause and cardiovascular mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4959-64.
- Webster MJ, Knable MB, O'Grady J, Orthmann J, Weickert CS. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002;7:985-94, 924.
- WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology. Cross-national comparisons of the prevalence and correlates of mental disorders. *Bulletin of the World Health Organisation* 2010;78:413-25.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
- Woods SC, Porte D, Jr. Neural control of the endocrine pancreas. *Physiol Rev* 1974;54:596-619.

Woods SC, Stein LJ, McKay LD, Porte D, Jr. Suppression of food intake by intravenous nutrients and insulin in the baboon. *Am J Physiol* 1984;247:R393-R401.

Zhou L, Podolsky N, Sang Z et al. The medial amygdalar nucleus: a novel glucose-sensing region that modulates the counterregulatory response to hypoglycemia. *Diabetes* 2010;59:2646-52.

7 ANHANGAnhang 1. Genehmigungsschreiben der Ethik-Kommission.

25-Aug-04 10:36 Medizin. Fakultät MUL +49 451 5003026 S.



Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät - Der Vorsitzende der Ethikkommission

Dekanat der Medizinischen Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

<p>Herrn - Dr. med. Hubold Medizinische Klinik I im Hause</p>	<p>Bearbeiter: Frau Erdmann Telefon: (0451) 500- 4639 Fax: (0451) 500- 3026 email: erdmann@zuv.mu-luebeck.de</p> <p>Datum: 27.05.2003 Aktenzeichen: (Immer angeben !) 03-037</p>
--	--

nachrichtlich:
Herr Prof. Fehm
Direktor der Medizinischen Klinik I

Sitzung der Ethik-Kommission am 25. März 2003
Antragsteller: Herr Dr. Hubold / Herr Prof. Fehm
Titel: Die Rolle des Gehirn-Corticosteroid-Feedbacks für den Glukosemetabolismus

Sehr geehrter Herr Dr. Hubold,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat keine Bedenken.

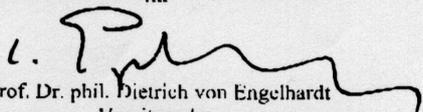
Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß und den besten Wünschen für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich

Ihr



Prof. Dr. phil. Dietrich von Engelhardt
Vorsitzender

anwesende Kommissionsmitglieder:

<input checked="" type="checkbox"/> Prof. Dr. D. von Engelhardt (Geschichte der Medizin, Vorsitzender) <input checked="" type="checkbox"/> Prof. Dr. F. Hohagen (Psychiatrie) <input checked="" type="checkbox"/> Prof. Dr. Dominiak (Pharmakologie)	<input checked="" type="checkbox"/> Frau H. Müller (Pflege) <input checked="" type="checkbox"/> Prof. Dr. Dr. H.-H. Ruspé (Sozialmedizin) <input checked="" type="checkbox"/> Herr Schneider (Vors. Richter am Landgericht Lübeck)	<input checked="" type="checkbox"/> Herr Prof. Dr. H. I., Fehm (Medizinische Klinik I) <input checked="" type="checkbox"/> Frau Prof. Dr. M. Schrader (Plastische Chirurgie) <input checked="" type="checkbox"/> Herr Dr. Schultz (Kinder- und Jugendmedizin) <input checked="" type="checkbox"/> Herr D. Stojan (Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)
---	---	--

Anhang 2. Zusammensetzung des standardisierten Mittagessens.

Nahrungsmittel	Energie [kJ]	Eiweiß [g]	Fett [g]	Kohlenhydrate [g]
200 g Kartoffeln	584,0	4,0	0,2	29,8
200 g Kaisergemüse	184,0	4,8	0,6	4,6
5 g Butter	157,8	0,04	4,2	0,04
100 g Hähnchenbrust	426,0	23,6	0,7	0,0
5 g Margarine	151,0	0,01	4,0	0,02
100 ml Bratensoße	334,0	6,3	2,2	8,5
100 g Tomaten	73,0	1,0	0,2	2,6
20 ml Joghurtdressing	130,0	0,6	2,8	1,8
SUMME	2039,8	40,4	14,9	47,4

Anhang 3. Auswertung des FEV und BDI der Studienpopulation.

	Kon (w) (n = 10)	Kon (m) (n = 12)	Kon (w+m) (n = 22)	Adi (w) (n = 12)	Adi (m) (n = 13)	T2 DMD (m) (n = 6)	T2 DMI (m) (n = 10)	T1 DM (m) (n = 11)	Depr (w+m) (n = 9)
FEV1	5,6 ± 1,2	4,2 ± 0,7	4,9 ± 0,6	9,5 ± 1,2*	5,9 ± 1,1	10,0 ± 1,3***	8,5 ± 1,1***	6,6 ± 1,4	6,0 ± 2,0
FEV2	3,7 ± 1,1	4,7 ± 0,5	4,2 ± 0,6	8,9 ± 1,2**	7,2 ± 0,7**	4,5 ± 0,3	6,3 ± 1,4	5,6 ± 1,1	6,5 ± 1,0
FEV3	3,9 ± 1,0	4,8 ± 1,1	4,4 ± 0,7	7,3 ± 0,8*	4,4 ± 0,9	2,2 ± 0,6	4,6 ± 0,8	5,2 ± 1,0	5,6 ± 0,9
BDI	2,1 ± 0,7	2,9 ± 1,2	2,6 ± 0,7	7,5 ± 2,1*	6,5 ± 1,8	4,7 ± 1,6	8,3 ± 2,2*	7,7 ± 1,7*	19,2 ± 3,1***

Daten sind Mittelwerte ± SF.

P<0,05, **P<0,01, *P<0,001: Unterschiede zwischen Probanden mit metabolischer Erkrankung und Kontrollgruppe (unabhängiger t-Test).*

Abkürzungen: BDI: Beck-Depressions-Inventar, FEV1: Kognitive Kontrolle des Essverhaltens, FEV2: Störbarkeit des Essverhaltens, FEV3: Störende Hungergefühle; restliche Abkürzungen wie in Tabelle 1

Anhang 4. Diabetesspezifische Charakteristika.

	T2 DMD (m) (n = 6)	T2 DMI (m) (n = 10)	T1 DM (m) (n = 11)
<u>Krankheitsdauer</u> [Jahre]	6,0 ± 2,9**	14,4 ± 2,8	17,6 ± 2,3
<u>Insulintherapie</u>			
IE [d]	0***	83,3 ± 15,6 ^{##}	58,4 ± 5,6
HI-Therapie [%]	0	30	30
IA-Therapie [%]	0	30	60
Kombinations-Therapie [%]	0	40	20
Orale Antidiabetika [n]	4	6 ⁺⁺	0
<u>Pallästhesie</u>			
Hallux bds. [$\frac{8}{8}$]	$\frac{6,3}{8} \pm \frac{0,5}{8}$	$\frac{4,7}{8} \pm \frac{0,7^+}{8}$	$\frac{6,6}{8} \pm \frac{0,4}{8}$
<u>Hypoglykämien</u>			
[letzte 7 Tage]	0*	0 ⁺	4,2 ± 1,5
[letzte 12 Monate]	0	<1/Monat	≥1x/Woche

Daten sind Mittelwerte ± SF.

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001: Unterschiede zwischen T2DMD und T1DM,

^{##}P<0,01: Unterschied zwischen T2DMI und T2DMD,

⁺P<0,05, ⁺⁺P<0,01: Unterschiede zwischen T2DMI und T1DM (unabhängiger t-Test).

Abkürzungen: HI: Humaninsulin, IA: Insulinanaloga, IE: Insulineinheiten; restliche Abkürzungen wie in Tabelle 1

Anhang 5. Auswertung des QUIDS-C16 der Probanden mit Depression.

QUIDS-C16 Score	Depr (w, n=6) (m, n=3)
Gesamtscore (w+m) [0-27]	9,5 ± 1,4
Gesamtscore (w) [0-27]	12,4 ± 1,3*
Gesamtscore (m) [0-27]	6,5 ± 1,5
Schlafstörungen (w),(m) [0-12]	2,0 ± 0,7
Ess-/Gewichtsstörung (w),(m) [0-12]	1,5 ± 0,5
Psychomotorische Störung (w),(m) [0-6]	0,3 ± 0,3

Daten sind Mittelwerte ± SF.

*P<0,05: Unterschied zwischen Frauen und Männern mit Depression (unabhängiger t-Test).

Gesamtscore>5: Depression;

Score der Schlaf-, Ess- /Gewichts- oder Psychomotorischen Störung>0: Schlaf-, Ess- /Gewichts- oder Psychomotorische Störung vorhanden.

Abkürzungen: QUIDS: Quick Inventory of Depressive Symptomatology; restliche Abkürzungen wie in Tabelle 1

Anhang 6. AUC des ACTH-Profiles der Probandengruppen.

	Kon (w) (n = 10)	Kon (m) (n = 12)	Kon (w+m) (n = 22)	Adi (w) (n = 12)	Adi (m) (n = 13)	T2 DMD (m) (n = 6)	T2 DMI (m) (n = 10)	T1 DM (m) (n = 11)	Depr (w+m) (n = 9)
bAUC [pmol/l ^x min ⁻¹]	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,3	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,2	1,7 ± 0,3	1,6 ± 0,1
sAUC [pmol/l ^x min ⁻¹]	10,4 ± 1,5	10,0 ± 0,9	10,1 ± 0,8	12,9 ± 3,0	15,2 ± 3,8	9,7 ± 1,4	9,3 ± 1,4	11,1 ± 1,3	11,1 ± 0,9
eAUC [pmol/l ^x min ⁻¹]	4,7 ± 0,5	4,8 ± 0,3	4,8 ± 0,3	6,8 ± 1,1	5,5 ± 0,7	4,7 ± 0,9	4,5 ± 0,7	6,6 ± 0,9	7,0 ± 0,6*
gAUC [pmol/l ^x min ⁻¹]	16,3 ± 2,1	16,1 ± 1,2	16,1 ± 1,1	21,9 ± 4,3	22,3 ± 4,4	15,7 ± 2,4	15,2 ± 2,1	19,4 ± 2,4	19,7 ± 1,2

Daten sind Mittelwerte ± SF. *P<0,05: Unterschied zwischen Probanden mit Depression und Kontrollgruppe (unabhängiger t-Test). Abkürzungen: bAUC: Area Under Curve (Basale Phase), eAUC: Area Under Curve (Erholungsphase), gAUC: Area Under Curve (Gesamtes ACTH-Profil), sAUC: Area Under Curve (Stimulationsphase); restliche Abkürzungen wie in Tabelle 1

Anhang 7. AUC des Cortisol-Profiles der Probandengruppen.

	Kon (w) (n = 10)	Kon (m) (n = 12)	Kon (w+m) (n = 22)	Adi (w) (n = 12)	Adi (m) (n = 13)	T2 DMD (m) (n = 6)	T2 DMI (m) (n = 10)	T1 DM (m) (n = 11)	Depr (w+m) (n = 9)
bAUC [pmol/l ^x min ⁻¹]	81,3 ± 11,1	71,6 ± 9,3	76,0 ± 7,1	74,0 ± 13,3	92,9 ± 12,7	68,3 ± 6,2	101,4 ± 10,0*	107,7 ± 16,8	88,5 ± 5,6
sAUC [pmol/l ^x min ⁻¹]	558,0 ± 24,5	532,4 ± 34,7	544,0 ± 21,7	505,6 ± 29,9	633,3 ± 56,2	478,2 ± 6,6	628,0 ± 43,1	645,7 ± 61,6	520,4 ± 47,8
eAUC [pmol/l ^x min ⁻¹]	541,1 ± 31,4	446,9 ± 47,3	489,7 ± 30,6	497,7 ± 57,4	479,5 ± 54,0	378,6 ± 41,7	542,6 ± 79,8	550,7 ± 43,3	521,5 ± 68,4
gAUC [pmol/l ^x min ⁻¹]	1180,4 ± 46,5	1050,9 ± 84,4	1109,8 ± 51,5	1077,2 ± 88,3	1205,8 ± 108,5	925,0 ± 41,3	1272,1 ± 113,0	1304,1 ± 118,2	1130,4 ± 114,2

Daten sind Mittelwerte ± SF. *P<0,05: Unterschied zwischen Probanden mit Typ 2 Diabetes mellitus (Insulintherapie) und Kontrollgruppe (unabhängiger t-Test). Abkürzungen: bAUC: Area Under Curve (Basale Phase), eAUC: Area Under Curve (Erholungsphase), gAUC: Area Under Curve (Gesamtes Cortisol-Profil), sAUC: Area Under Curve (Stimulationsphase); restliche Abkürzungen wie in Tabelle 1

8 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. med. Achim Peters, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die fachliche Betreuung, beständige Hilfestellung und Diskussionsbereitschaft während meiner Doktorandenzeit. Danken möchte ich weiter Herrn Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert, dem Direktor der Medizinischen Klinik I der Universität zu Lübeck, für die Möglichkeit an seiner Klinik zu promovieren und für die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Betreuern Frau Dr. oec. troph. Britta Kubera und Herrn Dr. med. Christian Hubold für ihre ausdauernde Unterstützung, ihre Geduld und kompetente Hilfsbereitschaft. Sie haben durch ihre hervorragende wissenschaftliche Zusammenarbeit einen entscheidenden Beitrag zu dieser Arbeit geleistet.

Weiterhin gilt mein Dank dem gesamten Team der Klinisch-Experimentellen Forschergruppe des UK S-H. Herrn Kai Duysen und Frau Silja Klein danke ich für ihre sachkundige Hilfe im Labor, Frau Jutta Schwanbom und den anderen medizinisch-technischen Assistentinnen danke ich für die Analysen der verschiedenen Laborparameter und für ihre Hilfsbereitschaft, offene Fragen und Unklarheiten zu lösen. Allen Probanden der Studie gebührt mein Dank für die Bereitschaft und die Motivation an den Versuchen teilzunehmen, denn ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Meinen Eltern Sylvia und Dr. med. Bernhard Greiling, meinen Geschwistern Lilli und Benno Greiling, meinem Lebensgefährten Frédéric Herboux und meinen Freunden bin ich sehr dankbar. Sie haben mich bei der Erstellung dieser Arbeit immer unterstützt und standen mir während des Studiums sowie während meines bisherigen beruflichen und privaten Lebensweges stets zur Seite.

9 LEBENS LAUF**Persönliche Daten**

Name	Marie Louisa Greiling
Geburtsdatum	17. November 1982
Geburtsort	Bergisch Gladbach
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1988-1995	Grundschule und Gymnasium, Köln
1995-2002	Gymnasium, Eutin; Abschluss: Abitur

Studium

10/2002-05/2009	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck; Abschluss: Staatsexamen (2,0)
08/2006-03/2007	Auslandsstudium an der Universität zu Caen, Frankreich
04/2007	Beginn der Promotionsarbeit
02/2008-01/2009	Praktisches Jahr; Wahlfach: Neurologie Auslandstertial: Chirurgie, Paris

Beruflicher Werdegang

seit 09/2009	Assistenzärztin in Weiterbildung zur Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie in der Asklepios Klinik Nord - Ochsenzoll, Hamburg
09/2009-05/2011	tätig in der Klinik für Akutpsychiatrie und Psychosen, Psychiatrische - ZNA (Notaufnahme)
seit 06/2011	tätig in der Klinik für Affektive Erkrankungen

Weitere Tätigkeiten

08/2002	Praktikantin beim Komitee Europäischer Ärzte, Brüssel, Belgien
01/2004-07/2006	Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Institut für Medizin- u. Wissenschaftsgeschichte der Universität zu Lübeck