

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

**Veränderung der Skelettmuskelmasse
und der kardiorespiratorischen
Leistungsfähigkeit bei Depression**

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

**vorgelegt von
Evamarie Götsch
aus Regensburg**

Lübeck 2015

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

2. Berichtstatter/ Berichtstatterin: Prof. Dr. med. Jörg Braun

Tag der mündlichen Prüfung: 14.04.2016

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 14.04.2016

- Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS..... 5

1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG 7

1.1	EINFÜHRUNG	7
1.2	DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE DER DEPRESSION	8
1.3	PATHOPHYSIOLOGIE DER DEPRESSION	9
1.4	VERÄNDERUNG DER SKELETTMUSKELMASSE BEI DEPRESSION.....	13
1.5	VERÄNDERUNG DER KÖRPERLICHEN FITNESS UND DER KARDIORESPIRATORISCHEN LEISTUNGSFÄHIGKEIT BEI DEPRESSION	17
1.6	ZIELE UND HYPOTHESEN	20

2 MATERIAL UND METHODEN..... 21

2.1	STUDIENANTEILNEHMERINNEN	21
2.2	STUDIENDESIGN UND STUDIENABLAUF	22
2.2	BASISDATEN UND KÖRPERLICHE AKTIVITÄT	23
2.3	PSYCHOMETRIE	23
2.4	BESTIMMUNG METABOLISCHER UND HORMONELLER PARAMETER	24
2.5	MESSUNG DES VISZERALEN FETTGEBEBES UND DER SKELETTMUSKULATUR MITTELS MAGNET RESONANZ TOMOGRAPHIE	25
2.5.1	Grundlagen und Untersuchungsablauf	25
2.5.2	Bestimmung des viszeralen Fettgewebes	26
2.5.3	Bestimmung der Skelettmuskulatur	27
2.6	SPIROERGOMETRIE.....	29
2.6.1	Grundlagen und Aufbau der Spiroergometrie	29

2.6.2	Ablauf der Spiroergometrie	30
2.6.3	Auswertung der Spiroergometrie	31
2.7	STATISTIK	34
3	ERGEBNISSE	35
3.1	STICHPROBE	35
3.2	PARAMETER DES METABOLISCHEN SYNDROMS UND HORMONE	36
3.3	VISZERALES FETTGEWEBE	37
3.4	SKELETTMUSKULATUR	38
3.5	SPIROERGOMETRIE	39
4	DISKUSSION	41
4.1	REDUKTION DER SKELETTMUSKULATUR	41
4.2	VERMINDETE KARDIORESPIRATORISCHE LEISTUNGSFÄHIGKEIT	46
4.3	EINORDNUNG METABOLISCHER UND HORMONELLER PARAMETER	52
4.4	METHODISCHE LIMITATIONEN	52
5	ZUSAMMENFASSUNG	54
6	LITERATURVERZEICHNIS	55
7	ANHANG	71
8	DANKSAGUNG	72
9	LEBENS LAUF	73

Abkürzungsverzeichnis

Af	Atemfrequenz
BDI	Beck Depression Inventory
BDNF	brain derived neurotrophic factor
BMI	Body-Mass-Index
DXA	dual X-ray absorptiometry
EKG	Elektrokardiogramm
GH	growth hormone
HDL	high-density Lipoprotein
HPA-Achse	hypothalamic-pituitary-adrenal axis
Hf_{Ziel}	Zielherzfrequenz
Hf_{max}	gemessene maximale Herzfrequenz
HRR	Herzfrequenzreserve; [Hf _{Ziel} – Hf _{max}]
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IL-6	Interleukin-6
LDL	low-density Lipoprotein
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
P_{max}	maximale Leistung
P_{VAT}	Leistung an VAT
relative VO_{2max}	[VO _{2max} /KG] VO _{2max} bezogen auf das Körpergewicht
relative VO_{2VAT}	[VO _{2VAT} /KG] VO _{2VAT} bezogen auf das Körpergewicht
RER	respiratorischer Quotient
RER_{max}	RER an P _{max}

TNF-α	Tumornekrosefaktor alpha
VAT	ventilatory anaerobic threshold
VCO₂	Kohlenstoffdioxidabgabe
VisFat_{kaudal}	viszerales Fettgewebe 1 cm kaudal des Bauchnabels
VisFat_{kranial}	viszerales Fettgewebe 1 cm kranial des Bauchnabels
VisFat_{nabel}	viszerales Fettgewebe auf Höhe des Bauchnabels
VO₂	Sauerstoffaufnahme
VO_{2max}	Sauerstoffaufnahme an P _{max}
VO_{2VAT}	Sauerstoffaufnahme an VAT
V_T	Atemzugvolumen

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Einführung

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation sind weltweit mehr als 350 Millionen Menschen an einer Depression erkrankt (Marcus et al., 2012; WHO, 2014). Im Durchschnitt erlebt jeder vierte Bürger der Europäischen Union in einem Jahr Depressions- oder Angstzustände (WHO, 2012). In Deutschland stellte im Jahr 2013 eine depressive Episode den zweithäufigsten Grund für krankheitsbedingte Fehltage dar (Techniker Krankenkasse, 2014). Psychische Erkrankungen sind zudem die häufigste Ursache für eine Erwerbsminderungsrente (Deutsche Rentenversicherung, 2014). Das Auftreten einer depressive Episode oder rezidivierender depressiver Episoden geht mit einer im Durchschnitt um sieben bis elf Jahren verminderten Lebenserwartung einher (Chang et al., 2011; Chesney et al., 2014). Dies entspricht ungefähr der Verminderung der Lebenserwartung eines moderaten bis starken Rauchers (Chesney et al., 2014). Durch eine depressive Erkrankung ergeben sich immense direkte und indirekte Gesundheitskosten: nach Angaben des statistischem Bundesamt betragen die Krankheitskosten für Depression im Jahr 2008 circa 5233 Milliarden Euro und liegen damit in einem vergleichbaren Bereich mit der ischämischen Herzkrankheit (6202 Milliarden Euro) oder dem Diabetes mellitus (6342 Milliarden Euro) (Statistisches Bundesamt, 2012).

Aus diesen exemplarisch aufgeführten Fakten wird ersichtlich, wie bedeutsam die Depression ist und in Zukunft möglicherweise werden wird. Die Depression wird als eine Krankheit begriffen, die neben psychischen Veränderungen mit Veränderungen der Körperzusammensetzung einhergeht. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass bei Depressiven die Skelettmuskelmasse (Kim et al., 2011) und die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit (Boettger et al., 2009; Voderholzer et al., 2011) verändert sind. Die Studienlage hierzu ist jedoch stark limitiert. Anhand der vorliegenden klinischen Studie sollen diese möglichen Veränderungen

untersucht werden. Erkenntnisse hierzu sind im Hinblick auf das pathophysiologische Verständnis der Depression, sowie therapeutische Schlussfolgerungen relevant.

1.2 Definition und Epidemiologie der Depression

Die Diagnose Depression wird nach der Erhebung der Anamnese des psychopathologischen Befundes anhand des internationalen Klassifikationssystems für Krankheiten ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation gestellt. Eine „depressive Episode“ liegt laut dieser Klassifikation vor, wenn mindestens zwei der im Folgenden aufgeführten Haupt- und Nebenkriterien über einen Zeitraum von zwei Wochen oder mehr unabhängig von möglichen Krankheitsursachen bestehen. Die drei Hauptkriterien umfassen gedrückte Stimmung, Interessensverlust und Verminderung des Antriebs. Zu den Nebenkriterien zählen Konzentrations- und Aufmerksamkeitschwierigkeiten, mangelndes Selbstvertrauen und Selbstwertgefühl, Gefühl von Schuld- und Wertlosigkeit, eine negative oder pessimistische Zukunftsperspektive, Selbstverletzung oder Suizidgedanken, Schlafstörungen, sowie verminderter Appetit. Bestehen drei Hauptkriterien und mindestens vier Nebenkriterien über mindestens zwei Wochen, so bezeichnet man dies als „schwere depressive Episode“. Es erfolgt eine Spezifizierung der Diagnose nach Symptomatologie, Schweregrad, Krankheitsdauer und -Verlauf. Ein weiteres Klassifikationssystem findet sich im „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV“ der Amerikanischen Psychiatrischen Vereinigung. Depressive Verstimmung sowie Interessensverlust oder Freudlosigkeit bilden hierbei die beiden zentralen Symptome. Weitere Kriterien sind Energieverlust, Appetitverlust, Schlafstörungen, psychomotorische Unruhe, Gefühl der Wertlosigkeit, wiederkehrende Gedanken über Suizid und Tod und verminderte Konzentrationsfähigkeit. Für die Diagnose einer „Major Depression“ müssen mindestens fünf Kriterien

über zwei Wochen bestehen, wobei eines der ersten beiden genannten Symptome präsent sein muss.

Die Prävalenz depressiver Erkrankungen beträgt in Deutschland circa acht Prozent, die Lebenszeitprävalenz für die Entwicklung einer Depression liegt zwischen 12 und 20 Prozent (Arolt, 2011; Busch et al., 2013). Dabei erkranken Frauen durchschnittlich doppelt so häufig an einer Depression wie Männer. Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten, wobei die Hälfte der Betroffenen vor dem 30. Lebensjahr erkrankt und Ersterkrankungen nach dem 60. Lebensjahr selten sind (Arolt, 2011). Die häufigsten Komorbiditäten einer depressiven Erkrankung sind mit 30 bis 50 Prozent Angst- und Panikstörungen, sowie Suchterkrankungen mit 30 bis 60 Prozent (Kaufman und Charney, 2000; Soyka und Lieb, 2004; Davis et al., 2008). Auch Persönlichkeitsstörungen und Impulskontrollstörungen treten gehäuft mit einer Depression auf (Skodol et al., 1999).

1.3 Pathophysiologie der Depression

Die Depression ist eine komplexe Erkrankung, die nicht nur „das menschliche Denken, seine Emotionen und sein Verhalten verändert“¹, sondern zugleich mit Veränderungen des menschlichen Organismus assoziiert ist. Die Depression geht mit einer deutlich gesteigerten Mortalität und Morbidität einher (Chesney et al., 2014; Cuijpers et al., 2014). Dieser Zusammenhang lässt sich auch in Studien nachweisen, in denen eine Kontrolle für gesundheitsschädliches Verhalten wie Rauchen oder Alkoholmissbrauch durchgeführt wurde (Wulsin et al., 1999). Insbesondere existiert ein Zusammenhang zwischen der Depression und kardiovaskulären Erkrankungen und zerebralen Durchblutungsstörungen. Besteht eine depressive Erkrankung, verdoppelt bis verdreifacht sich das Risiko für das Auftreten einer der genannten Erkrankungen (Lett et al., 2004; Salaycik et al., 2007). Auch diese gesteigerte Morbidität lässt sich nicht über ein

¹ Greggerson W: Studienantrag „Körperzusammensetzung bei Patienten mit Angsterkrankungen und Depression“

erhöhtes Risikoverhalten und einen veränderten Lebensstil bei Depression erklären (*Lett et al., 2004*).

Neben Verhaltens-Risikofaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum oder geringer körperlicher Aktivität, spielen vor allem physiologische Risikofaktoren eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Depression. Im Rahmen einer Depression kommt es zu einer Verminderung der noradrenergen und serotonergen Neurotransmission im synaptischen Spalt (*Arolt, 2011*). Lange Zeit wurde diese Transmitterveränderung unter dem Begriff „Monoaminhypothese“ als Ursache einer Depression diskutiert. Heute ist klar, dass neben strukturellen und funktionellen Veränderungen im Gehirn auch hormonelle, immunologische und metabolische Veränderungen des gesamten Organismus an der Pathogenese einer Depression beteiligt sind. Zentraler pathophysiologischer Gegenstand der Depression ist die langanhaltende und zeitlich ausgedehnte Aktivierung des Stresssystems mit Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems (HPA-Achse). Diese Veränderung spiegelt sich in einer Erhöhung des adrenokortikotropen Hormons und des Kortisols im Blutplasma und Speichel depressiver Patienten wieder (*Linkowski et al., 1985; Deuschle et al., 1997; Altindag et al., 2007; Vreeburg et al., 2009*). Pathologische kortikotropinreleasing Hormon Testergebnisse lassen zudem einen Rückschluss auf die Dysregulation der HPA-Achse zu (*Gold et al., 1986; Holsboer, 2000*). Weiterhin scheinen auch Veränderungen der Glukokortikoidrezeptoren eine Rolle in der Pathogenese der Depression zu spielen (*Holsboer, 2000; Cizza, 2011*). Kortisol hat diverse Effekte auf den Stoffwechsel des menschlichen Organismus: es fördert die Glukoneogenese, den Abbau von Protein- und Lipidspeichern und wirkt immunsuppressiv. Eine längerfristige Überproduktion des Hormons über die sogenannte Cushing-Schwellendosis führt unter anderem zu Stammfettsucht, Osteoporose, verminderter Glukosetoleranz und Muskelschwäche (*Deutzmann, 2008a*). Bei depressiven Frauen lässt sich der Hyperkortisolismus morphologisch in der Magnet Resonanz Tomographie

(MRT) als Cushing-Phänotyp nachweisen (*Ludescher et al., 2011*). Neben Veränderungen der HPA-Achse verdichten sich die Hinweise darauf, dass an der Pathogenese der Depression chronisch entzündliche Prozesse beteiligt sind (*Raison et al., 2006*). Eine gesteigerte Freisetzung von Zytokinen und Akutphaseproteinen, sowie die vermehrte Expression von Chemokinen und Zelladhäsionsmolekülen bei Depression ist in verschiedenen Studien untersucht worden. Insbesondere erhöhte Werte von Interleukin-6 (Il-6) und des Tumornekrosefaktors-alpha (TNF- α) im Blutplasma und im Liquor wurden mehrfach beschrieben (*Tuglu et al., 2003; Kahl et al., 2005; Alesci et al., 2005*). Es findet sich eine Assoziation dieser Zytokine mit einer gesteigerten Insulinresistenz (*Fernández-Real und Ricard, 2003*). Bei Erkrankungen, die mit einer Reaktion des Immunsystems einhergehen - wie zum Beispiel Tumorerkrankungen oder einer Immuntherapie - wurde demgegenüber häufiger eine Depression beobachtet (*Meyers et al., 2005*). Möglicherweise stellt die Modulation des Glukokortikoidrezeptors durch Interleukine im Regelkreis der HPA-Achse eine Verknüpfung zwischen der Dysregulation der HPA-Achse und der immunologischen Dysfunktion da (*Pace und Miller, 2009*). Neuerdings wird in der Ätiologie der Depression die Neurotrophie-Hypothese diskutiert. Die Entwicklung einer Depression wird gemäß dieser Hypothese auf das Absinken des brain derived neurotrophic factors (BDNF) zurückgeführt (*Castrén et al., 2007*). Der BDNF gehört zu den Neurotrophinen, welche als Wachstumsfaktoren die Plastizität und Entwicklung des neuronalen Netzwerkes im Gehirn fördern (*Huang und Reichardt, 2003*). Neben den hormonellen und immunologischen Veränderungen ist eine depressive Erkrankung mit dem Auftreten körperlicher Veränderungen und Erkrankungen assoziiert. Unabhängig vom Gesundheitsverhalten - wie Rauchen, Alkoholkonsum oder körperlicher Aktivität - besteht ein Zusammenhang zwischen der Depression und der deutlich erhöhten Prävalenz des metabolischen Syndroms (*Kinder et al., 2004; Akbaraly et al., 2009; Kahl et al., 2011*). Das metabolische Syndrom ist durch abdominelle Adipositas, Dyslipoproteinämie, einen erhöhten Blutdruck, sowie einen

erhöhten Nüchternblutzucker definiert. In Bezug auf die Einzelkomponenten des metabolischen Syndroms wurden geschlechtsunabhängig erhöhte Nüchternblutzuckerkonzentrationen und Triglyceridkonzentrationen bei Depressiven beschrieben (Kahl et al., 2011). Abdominelle Adipositas stellt bei Frauen einen unabhängigen Risikofaktor für die gesteigerter Mortalität durch ein kardiovaskuläres Ereignis dar (Prineas et al., 1993). Morphologisch ist sie durch eine Volumenzunahme des viszeralen Fettgewebes charakterisiert. Die Akkumulation von viszeralem Fettgewebe wurde bei Depression mehrfach beschrieben (Lee et al., 2005; Greggersen et al., 2011). Möglicherweise ist die Erhöhung des viszeralen Fettgewebes eine Folge des Hyperkortisolismus (Weber-Hamann et al., 2002). Für viszerales Fettgewebe ist bekannt, dass es ein hochaktives endokrines Organ ist, welches Adipokine, wie Leptin und Adiponektin sezerniert (Cizza, 2011). Dabei weist die Plasma Adiponektinkonzentration im Gegensatz zu Leptin eine inverse Korrelation zum viszeralen Fettgewebe auf (Matsubara et al., 2002). Leptin gilt als Hormon des Energiestoffwechsels und ist an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass die Leptinkonzentration bei Depressiven erhöht ist (Cizza, 2011). Eine Reduktion von Adiponektin gilt als starker Prädiktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulärer Erkrankungen (Lindsay et al., 2002; Snehalatha et al., 2003). Bei Depressiven findet sich eine verminderte Adiponektinkonzentration (Cizza, 2011). Eine depressive Erkrankung ist mit einer signifikant häufigeren Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert. Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus Typ 2 tragen im Vergleich zu Gesunden wiederum ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression (Katon et al., 2009; Nouwen et al., 2010). Zwischen dem Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 2 und einer Depression liegt ein bidirektionaler Zusammenhang vor (Mezuk et al., 2008). Depression geht mit einer signifikant reduzierten Knochenmasse einher (Cicca, 2011). Dieser Zusammenhang konnte 1994 durch Schweiger et al. zum ersten Mal gezeigt werden. Eine reduzierte Knochenmasse ist ein starker prädiktiver Faktor für das Auftreten von Frakturen. Es konnte gezeigt

werden, dass Frauen mit Depression im Vergleich zu gesunden Frauen ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen (Tolea et al., 2007). Als Ursache für den katabolen Knochenstoffwechsel werden die Veränderungen der HPA-Achse, die Hyperleptinämie und das veränderte Zytokinmilieu diskutiert - Lebensstilveränderungen spielen demgegenüber vermutlich eine untergeordnete Rolle (Altindag et al., 2007; Cizza et al., 2009). In zahlreichen Studien wurde eine Assoziation zwischen Depression und einer niedrigen Vitamin-D Serum Konzentration beschrieben (Berk et al., 2007; Lee et al., 2011, Kjærgaard et al., 2012), obgleich nicht alle Studien zu diesem Ergebnis kommen (Kwasky und Groh, 2012).

1.4 Veränderung der Skelettmuskelmasse bei Depression

Die Skelettmuskulatur ist volumenmäßig das größte Organ des Menschen. Physiologisch findet sich eine quantitative Veränderung der Skelettmuskelmasse während der Wachstumsphase in der Kinder- und Jugendzeit, sowie mit zunehmendem Lebensalter. Diverse epidemiologische- und Longitudinalstudien zeigen, dass mit dem Alterungsprozess eine Abnahme der Skelettmuskelmasse und -stärke einhergeht (Baumgartner et al., 1995; Delmonico et al., 2009; Mitchell et al., 2012). Selbst bei Leistungssportlern lässt sich diese Veränderung beobachten (Ojanen et al., 2007). Pathologisch kommt es im Zuge verschiedener Erkrankungen zu einer Abnahme der Skelettmuskulatur. So zum Beispiel bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, dem Morbus Cushing, der chronischen Niereninsuffizienz oder Autoimmunerkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis (Foley et al., 2007; Giles et al., 2008; Kumar et al., 2010; Corsonello et al., 2011).

Bisher liegen kaum Erkenntnisse vor, ob es im Rahmen einer depressiven Erkrankung isoliert zu einer quantitativen Veränderung der Skelettmuskelmasse kommt. Nach unserem Wissensstand wurde dieser Sachverhalt bisher lediglich in einer Studie untersucht: Kim et al. (2011) erhoben in einer Querschnittsstudie an 378 Männer und 458 Frauen (>64

Jahre) kardiovaskuläre Risikofaktoren, die Masse des viszeralen Fettgewebes und die Skelettmuskelmasse. Die Messung der Skelettmuskelmasse erfolgt über eine dual X-ray absorptiometry (DXA), wobei fettfreies Weichteilgewebe an den Extremitäten als Muskelmasse definiert wurde. Die Studienteilnehmer wurden anhand eines geriatrischen Depressionsfragebogens und anamnestischer Angaben in eine Kontroll- und eine Depressionsgruppe (60 Männer und 105 Frauen) eingeteilt. Es zeigte sich, dass die Skelettmuskelmasse bei depressiven Männern nach Korrektur für Alter, Größe und Gewicht im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant verringert war. Für Frauen konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden.

Pathophysiologisch resultiert eine Verminderung der Skelettmuskelmasse, wenn der Proteinabbau über die Proteinbiosynthese im Muskel überwiegt. Die Aufrechterhaltung dieses Gleichgewichts ist ein multifaktorieller Prozess. Diverse Einflussfaktoren, die Auswirkungen auf dieses Gleichgewicht haben und gegebenenfalls zu einer Abnahme der Skelettmuskelmasse führen, sind untersucht und identifiziert worden. Veränderte Umweltbedingungen können zu einer Reduktion der Skelettmuskelmasse beitragen: Körperliche Inaktivität - im Extremfall die vollständige Immobilisierung einer Extremität oder des gesamten Organismus - ist mit einer Abnahme der Skelettmuskelmasse assoziiert (*Baumgartner et al., 1999; Miokovic et al., 2012; Psatha et al., 2012*). Muskelkrafttraining führt zu einer Zunahme der Muskelmasse (*Ivey et al., 2000*). Training im aeroben Bereich führt zu einer histologisch nachweisbaren Vergrößerung des Muskelfaserquerschnitts der Typ-II-A-Fasern (*Charifi et al., 2003*). Eine quantitative Mangelernährung führt bei längerer Dauer ebenfalls zu einer Reduktion der Skelettmuskelmasse (*Castaneda et al., 1995*). Aus der Neurologie ist bekannt, dass eine Denervierung von Muskelzellen mit einer Atrophie der Muskelfasern und Abnahme der Skelettmuskelmasse einhergeht (*Ashley et al., 2007*). Hormone wirken systemisch auf den Organismus und beeinflussen das Wachstum und die Differenzierung der Skelettmuskulatur. Hormonelle

Veränderungen führen zu heterogenen Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur. Kortisol übt einen katabolen Effekt auf den Proteinstoffwechsel der Muskulatur aus (Deutzmann, 2008a). Eine Erhöhung des Kortisols durch endogene Überproduktion oder exogene Zufuhr führt zu einer signifikanten Reduktion der Skelettmuskulatur (Geer et al., 2010; Resmini et al., 2010). Im Vergleich zur körperlichen Inaktivität, führen körperliche Inaktivität gepaart mit exogener Kortisolzufuhr sogar zu einem dreimal so hohen Skelettmuskulaturverlust (Paddon-Jones et al., 2006). Für den Einfluss der Geschlechtshormone auf die Skelettmuskulatur liegen inhomogene Studienergebnisse vor. Vor allem Testosteron wird eine anabole Wirkung auf die Skelettmuskulatur zugeschrieben. Eine niedrige Serum Testosteronkonzentration ist bei Männern mit einer reduzierten Skelettmuskulatur assoziiert (Baumgartner et al., 1999; Szulc et al., 2004; Auyeung et al., 2011). Für Estradiol liegen weniger Untersuchungsergebnisse vor: Vandenput et al. (2010) sowie Auyeung et al. (2011) finden eine positive Korrelation zwischen der Skelettmuskulatur und dem freien Estradiol. Das Wachstumshormon (GH) wirkt in jedem Lebensalter fördernd auf die Muskelmasse und führt - überwiegend vermittelt über die insulinähnlichen Wachstumsfaktoren - zu einer Vergrößerung dieser (Deutzmann, 2008b). In einer randomisierten kontrollierten Studie führte die Gabe von GH zu einer signifikanten Zunahme der Muskelmasse (Blackman et al.; 2002). Sowohl Diabetes Mellitus Typ 2, als auch Zustände einer Insulinresistenz sind mit einer verminderten Skelettmuskulatur assoziiert (Lee et al., 2010; Srikanthan und Karlamangla, 2011; Kim et al., 2013). Vermutlich beruht diese auf einer verminderten Proteinbiosynthese und nicht auf der Aktivierung kataboler Signalkaskaden (O'Neill et al., 2010). Dennoch ist dieser Zusammenhang nicht unumstritten - einige Autoren beschreiben vielmehr eine Veränderung der Muskelfaserqualität, als eine Veränderung der Quantität (Lee et al., 2012). Vitamin-D galt lange Zeit als entscheidendes Hormon des Knochenstoffwechsels, inzwischen wird auch eine Wirkung auf die Muskulatur diskutiert. Niedrige 25-Hydroxycholecalciferol Serumkonzentrationen sind - im Vergleich zu hohen

25-Hydroxycholecalciferol Serumkonzentrationen - bei älteren Menschen mit einer geringeren Skelettmuskelmasse assoziiert (*Visser et al., 2003*). Vitamin-D Gabe bei Patientinnen, die einen Schlaganfall erlitten haben, führte zu einer Zunahme der Anzahl und der Größe der Typ-II Muskelfasern (*Sato et al., 2005*). Nach aktuellem Wissensstand steigt die Evidenz dafür, dass Zytokine einen Einfluss auf die Skelettmuskulatur ausüben. In der Health ABC Studie war eine hohe TNF- α Serumkonzentration mit einem signifikant höheren Muskelmasseverlust im Verlauf über fünf Jahre assoziiert (*Schaap et al., 2009*). Für IL-6 zeigten *Visser et al. (2002)* eine negative Korrelation zur Skelettmuskelmasse. Auf zellulärer Ebene scheinen bei der Abnahme der Muskelmasse vor allem radikale Sauerstoff Spezies eine wichtige Rolle zu spielen. Durch die Radikale kommt es zu einer Schädigung der mitochondrialen Desoxyribonukleinsäure, was zu negativen Effekten auf die Proteinbiosynthese der Atmungskette und einer Aktivierung der zellulären Apoptose Kaskade führt (*Doria et al., 2012*).

Eine Verminderung der Skelettmuskelmasse wird insbesondere in der Geriatrie im Rahmen von Syndromen bei pathologischen Alterungsprozessen - nämlich „Frailty“ und Sarkopenie – diskutiert. Unter dem Begriff „Frailty“ (engl. Gebrechlichkeit) wird ein Syndrom verstanden, dass durch eine erhöhte Vulnerabilität des gesamten Organismus gegenüber Stressoren und zugleich einem Abbau physiologischer Reserven gekennzeichnet ist (*Zaslavsky et al., 2013; Chen et al., 2014*). Als Folge kommt es zu einer funktionellen Beeinträchtigung des Organismus, welche sich gemäß den Kriterien nach *Fried et al.* durch allgemeine Erschöpfung, ungewollten Gewichtsverlust, eine reduzierte Gehgeschwindigkeit, ein niedriges körperliches Aktivitätslevel und zunehmende Schwäche bemerkbar machen (*Fried et al., 2001; Chen et al., 2014*). Neben endokrinologischen, inflammatorischen, hämatologischen und metabolischen Veränderungen, wird bei „Frailty“ insbesondere die Veränderung des muskuloskeletalen Systems im Sinne einer Sarkopenie beschrieben (*Zaslavsky et al., 2013; Chen et al., 2014*). Eine Sarkopenie

wiederum wird von der „European Working Group on Sarkopenia in Older People“ als Syndrom definiert, dass durch den progressiven und generalisierten Verlust von Skelettmuskelmasse und –Stärke charakterisiert ist und weitreichende Folgen auf die Lebensqualität und –quantität aufweisen kann (Cruz-Jentoft et al., 2010). Eine Sarkopenie kann sich auch unabhängig von „Frailty“ als eigenes Syndrom manifestieren (Cruz-Jentoft et al., 2010). Sowohl für „Frailty“ (Feng et al., 2014; Lohman et al., 2014)), als auch für die Sarkopenie (Hsu et al., 2014) konnte eine Assoziation mit einer depressiven Symptomatik gezeigt werden und bei beiden Syndromen ist der Verlust von Skelettmuskelmasse ein wichtiges Charakteristikum. Inwieweit eine mögliche Verminderung von Skelettmuskelmasse bei Depression isoliert oder im Rahmen von Syndromen wie „Frailty“ und Sarkopenie auftritt und welcher Zusammenhang besteht ist unklar.

1.5 Veränderung der körperlichen Fitness und der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit bei Depression

Zunächst einige Begriffsdefinitionen: Körperliche Aktivität beschreibt alle Muskelkontraktionen, die über den Grundumsatz hinaus zu einem zusätzlichen Energieverbrauch führen. Körperliches Training - als Teilbereich der körperlichen Aktivität - wird wiederholt und zielgerichtet absolviert mit der Absicht, die körperliche Fitness zu verbessern. Körperliche Fitness wird von der kardiorespiratorischen Fitness, der Körperzusammensetzung und der Muskelkraft determiniert. Die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit ist die Fähigkeit des Herzkreislauf- und Atmungssystems, Sauerstoff zur aeroben Energiegewinnung für die Muskulatur zur Verfügung zu stellen (Bjarnason-Wehrens et al., 2009). Sowohl eine eingeschränkte körperliche Fitness, als auch eine eingeschränkte kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit sind ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität (Blair et al., 2001; Laukkanen et al., 2001; Sui et al., 2007).

Die Wechselbeziehung zwischen körperlicher Fitness und Depression wurde mehrfach untersucht. Diverse epidemiologische Studien zeigen, dass

körperliche Inaktivität mit einer höheren Prävalenz einer depressiven Symptomatik einhergeht (*Strawbridge et al., 2002*). Demgegenüber ist körperliche Aktivität mit einer geringeren Prävalenz von depressiven Störungen assoziiert (*Kritz-Silverstein et al., 2001; Goodwin, 2003; Ströhle et al., 2007*). In prospektiven Längsschnittstudien wurde körperliche Inaktivität als ein Risikofaktor für die Entwicklung einer depressiven Erkrankung identifiziert (*Strawbridge et al., 2002; Wiles et al., 2007*). Eine negative Korrelation wurde zwischen der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit - als spezifische Komponente der körperlichen Fitness - und einer Depression beobachtet (*Hollenberg et al., 2003; Galper et al., 2006; Tolmunen et al., 2006*). In Interventionsstudien an einem sportlichen Kollektiv führte der Entzug von körperlichem Training zu einer Zunahme von somatischen und kognitiv-affektiv depressiven Symptomen (*Morris et al., 1990; Berlin et al., 2006*). Körperliches Training wird in den S3-Versorgungsleitlinien zur Behandlung einer unipolaren Depression mit dem Empfehlungsgrad klinischer Konsenspunkt empfohlen, „um das Wohlbefinden zu steigern und die depressive Symptomatik zu lindern“². Besonders bei leichten Formen einer Depression, bei therapieresistenten Formen einer Depression oder als Ergänzung zur Pharmakotherapie wurde die Bedeutung körperlicher Aktivität als therapeutische Maßnahme bekräftigt (*Pilu et al., 2007; Carta et al., 2008; de la Cerda et al., 2011; Mota-Pereira et al., 2011; Tordeurs et al., 2011*). *Blumenthal et al. (2007)* zeigten in einer randomisierten kontrollierten Studie, dass der antidepressive Effekt von körperlicher Aktivität einer Medikation mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern gleichkommt. In systematischen Metaanalysen wurde der positive Effekt körperlicher Aktivität auf eine depressive Symptomatik bestätigt (*Lawlor und Hopkers, 2001; Sjöstén und Kivelä, 2006*). Nach *Rethorst et al. (2009)* ist durch körperliche Aktivität sogar eine vollständige Rekonvaleszenz möglich. Trotzdem ist der positive Effekt von körperlicher Aktivität auf den Verlauf einer Depression nicht unumstritten (*Lawlor und Hopkers, 2001*). In einem

² S3 Leitlinien, unipolare Depression, Kurzfassung, Januar 2012, Version 1.3

Review von Mead *et al.* (2008) wird der Einsatz körperlicher Aktivität in der Therapie einer Depression kritisch diskutiert und Rimer *et al.* (2012) warnen in einem kürzlich veröffentlichten Review aufgrund der inhomogenen Studiendesigns ebenfalls vor voreiligen Schlüssen.

Der Mechanismus über den körperliche Aktivität möglicherweise einen antidepressiven Effekt ausübt ist unklar. Als begünstigende psychologische Faktoren werden die soziale Interaktion, eine veränderte Selbstwahrnehmung, gesteigertes Selbstbewusstsein, gesteigerte Selbstbeherrschung oder Ablenkung diskutiert (Shin *et al.*, 2009). Die Erhöhung der endogenen Endorphinausschüttung wird ebenfalls als Erklärungsmodell herangezogen. Nach länger andauernder körperlicher Aktivität ließen sich bei Nagetieren funktionelle Veränderungen der HPA-Achse (Droste *et al.*, 2003), sowie eine Stimulation des Wachstums von hippocampalen Nervenzellen (Ernst *et al.*, 2006) beobachten.

Obwohl körperliche Inaktivität als Risikofaktor für die Entwicklung einer depressiven Erkrankung stratifiziert wurde und körperliche Aktivität als anerkanntes Therapiekonzept bei Depression etabliert ist, haben bisher erstaunlich wenige Studien die Veränderung der Leistungsfähigkeit des Organismus bei einer depressiver Erkrankung untersucht. Boettger *et al.* veröffentlichten 2009 eine Studie, in der die körperliche Fitness bei Depression nach objektiven Kriterien evaluiert wurde. Bei 22 Depressiven (36,9 +/- 13,1 Jahre) und 22 Probanden (37,0 +/- 12,3 Jahre), die nach Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI) und körperlicher Aktivität „gematcht“ wurden, wurde die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit mittels einer Spiroergometrie untersucht und verglichen. Es zeigte sich, dass die maximale Sauerstoffaufnahme, die maximale Leistung und die Leistung an der anaeroben Schwelle in der Gruppe der Depressiven signifikant vermindert waren. Eine ähnliche Studie wurde 2011 von Voderholzer *et al.* publiziert. Bei 51 Patienten (49 +/- 11,4 Jahre), die ebenfalls gegen eine gesunde Kontrollgruppe „gematcht“ wurden, wurde im Ergometertest eine signifikante Reduktion der maximalen Leistung, sowie der Leistung an der

individuell anaeroben Schwelle beobachtet. Die Schwellenbestimmung erfolgte über die Messung der Laktatkonzentration im Blut. Kritisch anzumerken an beiden Studien ist, dass kein motivationsunabhängiger Parameter zur Evaluation der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit herangezogen wurde.

1.6 Ziele und Hypothesen

Wie oben beschrieben sind verschieden hormonelle, metabolische und immunologischen Veränderungen mit einer Verminderung der Skelettmuskelmasse assoziiert. Anhand der vorliegenden Studie soll untersucht werden, ob es im Rahmen einer depressiven Erkrankung, bei der teilweise analoge Veränderungen beobachtet werden, zu einer Abnahme der Skelettmuskelmasse kommt. Weiterer zentraler Gegenstand dieser Studie soll die Frage sein, ob die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit bei depressiven Frauen verändert ist. Mit der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle soll ein motivationsunabhängiger Parameter zur Beurteilung herangezogen werden. Die Korrelation beider Faktoren mit hormonellen und metabolischen Parametern, sowie dem viszeralen Fettgewebe soll ebenfalls untersucht werden. Als Vergleich dient eine gesunde Kontrollgruppe.

Folgende Hypothesen liegen der Studie zugrunde:

- 1. Hypothese:** Frauen mit einer schweren depressiven Episode weisen eine verminderte Skelettmuskelmasse auf
- 2. Hypothese:** Die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit ist bei Frauen mit einer schweren depressiven Episode erniedrigt

2 Material und Methoden

2.1 Studienteilnehmerinnen

An der vorliegenden Studie nahmen 17 depressive Frauen und 15 gesunde Frauen teil. Alle Teilnehmerinnen entstammen einem Datenpool aus der Studie für „Körperzusammensetzung bei Patienten mit Angsterkrankungen und Depression“ und wurden entsprechen der unten genannten Ein- und Ausschlusskriterien in diese Analyse eingeschlossen. Die Studie wurde mit dem Einverständnis der Ethikkommission der Universität zu Lübeck durchgeführt (Aktenzeichen 09-129; siehe Anhang). Von den an der Studie teilnehmenden Frauen liegt eine schriftliche Studieneinverständniserklärung vor. Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie waren: weibliches Geschlecht, kaukasische Abstammung, Alter zwischen 18 und 40 Jahren, prämenopausal, BMI zwischen 18 und 30 kg/m². Als Ausschlusskriterien galten: Schwangerschaft, Demenz, Abhängigkeitserkrankungen, Autoimmunerkrankungen, relevante internistische oder neurologische Grunderkrankungen, mangelnde Einwilligungsfähigkeit, Kontraindikationen zur Durchführung einer Untersuchung im MRT, Kontraindikationen zur Teilnahme an einer Spiroergometrie, die dauerhafte Einnahme von Neuroleptika oder Lithium. Die 17 depressiven Frauen waren zum Zeitpunkt der Studienteilnahme an einer schweren depressiven Episode erkrankt und befanden sich zur stationären Therapie in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Lübeck. Im Folgenden werden sie als *Patientengruppe* bezeichnet. Die Rekrutierung erfolgte durch Psychiater und Psychologen. Die 15 gesunden Teilnehmerinnen waren zum Zeitpunkt der Studienteilnahme frei von einer psychiatrischen Erkrankung und wiesen zudem keine psychiatrische Erkrankung in der Anamnese auf. Sie werden im Folgenden als *Probanden-* beziehungsweise *Kontrollgruppe* bezeichnet. Die Probandinnen wurden durch Aushänge an öffentlich zugänglichen Stellen in der Hansestadt Lübeck rekrutiert und erhielten eine Aufwandsentschädigung.

2.2 Studiendesign und Studienablauf

Die vorliegende Studie ist als Querschnittsstudie konzipiert, wobei an zwei unverbundenen Stichproben die Ausprägung verschiedener Merkmale untersucht und miteinander verglichen wurde. Um eine hohe Aussagekraft der Studie zu erreichen und potenzielle konfundierende Variablen zu extrahieren, erfolgte ein Abgleich zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe gemäß dem Alter, dem BMI und der körperlichen Aktivität. Für die Patienten- und Kontrollgruppe galt das gleiche Studienprotokoll, welches in *Abbildung 1* dargestellt ist. Die gesamte Datenerhebung pro Probandin wurde in einem Zeitraum von zwei Wochen abgeschlossen.

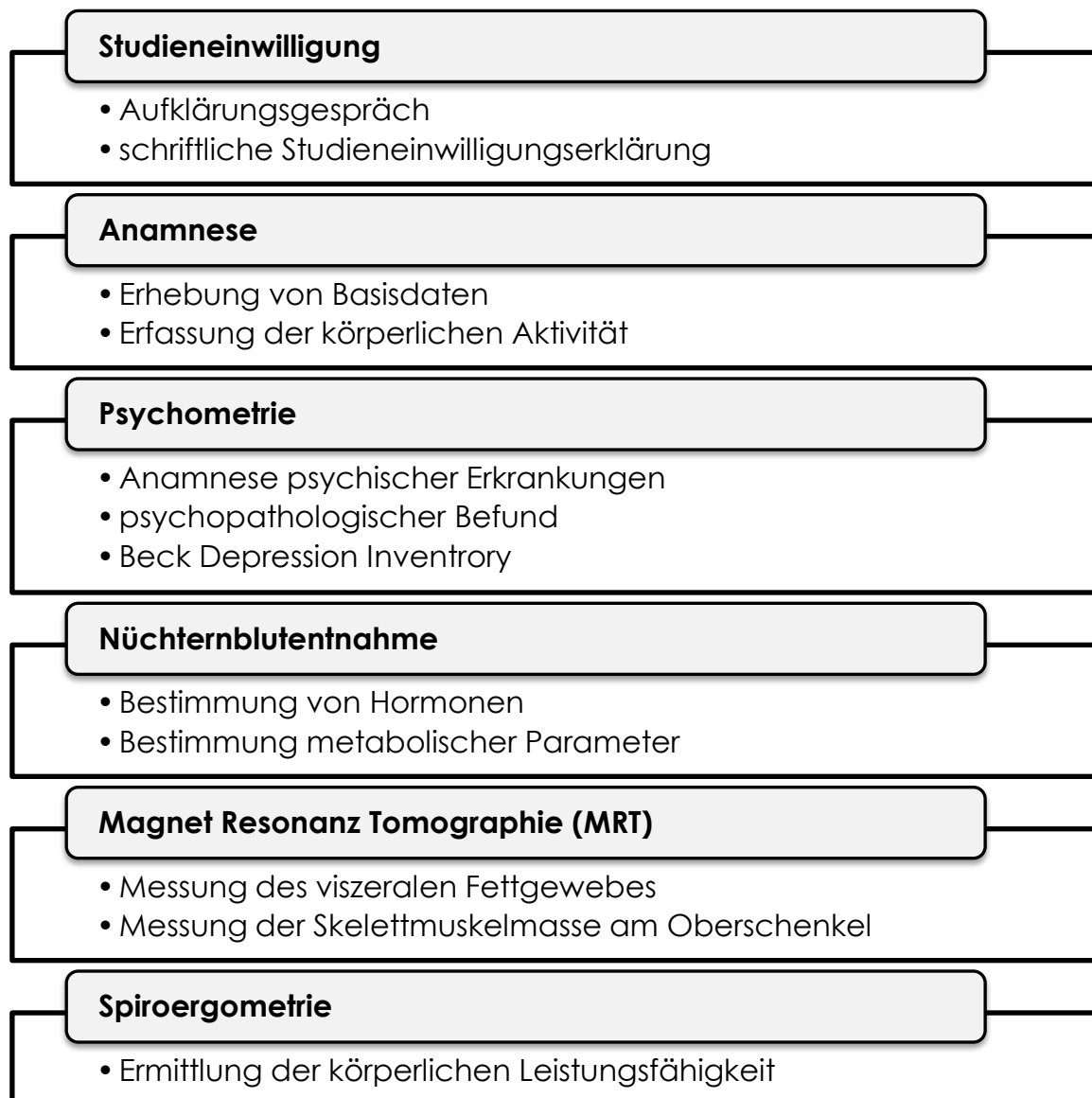


Abbildung 1; Übersicht über den Ablauf der Studie und in der Studie erhobene Parameter

2.2 Basisdaten und körperliche Aktivität

Folgende Basisdaten wurden eruiert und in einem Erhebungsbogen erfasst: Name, Geburtsdatum, Alkoholkonsum in Getränken pro Woche, Rauchverhalten gemessen in Packyears (Zigaretten/Tag X Jahren geraucht/20), aktuelle Medikamenteneinnahme und Kontrazeption, Menopause, Schulabschluss, Blutdruck am rechten Oberarm nach fünf minütiger Ruhepause im Sitzen gemessen, Körpergewicht, Körpergröße, BMI. Es erfolgte eine Anamnese zu somatischen Vorerkrankungen. Die körperliche Aktivität wurde in Bezug auf die vergangenen 14 Tage anhand einer sechs stufigen Likert Skala erfasst, welche in *Tabelle 1* dargestellt ist.

Score	Erläuterung
1	Kein Sport
2	Gelegentlich; selten Sport oder Spaziergehen oder erholsame Aktivität
3	Leicht; Sport <1X / Woche
4	Mittel; Sport 1X/Woche oder regelmäßig Radfahren
5	Viel; Sport >1X/Woche oder regelmäßig Radfahren plus regelmäßig Spazieren gehen
6	Sehr viel; Sport >3X / Woche

Tabelle 1; Score zur Erhebung der körperlichen Aktivität der Studienteilnehmerinnen

2.3 Psychometrie

Die Diagnose der schweren depressiven Episode in der Patientengruppe erfolgte gemäß den Diagnosekriterien des ICD-10. Die Diagnosstellung erfolgte durch in der Diagnostik trainierte Psychiater und Psychologen. In der Probandengruppe erfolgte eine gezielte Anamneseerhebung zu psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte.

Von den Studienteilnehmerinnen beider Gruppen wurde zudem der Beck Depression Inventory (BDI) eigenständig ausgefüllt (Beck et al., 1961). Der

BDI ist das weltweit am meist verbreitete Instrument zur Erfassung der Depressionsschwere. Der Fragebogen wurde dazu eingesetzt, Vergleichsparameter zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe zu generieren. In der Probandengruppe diente er zudem als Screeningfragebogen, um eine möglicherweise bestehende depressive Erkrankung aufzudecken. Der Fragebogen umfasst 21 Fragen, die bezogen auf die vergangenen sieben Tage beantwortet werden. Zur Auswertung werden die Summenwerte der einzelnen Fragen addiert, wobei bei jeder Frage zwischen null und drei Punkten erreicht werden können. Testergebnisse zwischen null und neun gelten als nicht-depressiv, zwischen 10 und 18 als mild bis depressiv, zwischen 19 und 29 als mittelschwer bis schwer depressiv und ab 30 als schwer depressiv. Der Fragebogen ersetzt keine psychiatrische Diagnostik und ist nicht alleine geeignet, um eine Diagnose zu stellen.

2.4 Bestimmung metabolischer und hormoneller Parameter

Bei allen Studienteilnehmerinnen wurden folgende metabolische und hormonelle Parameter anhand einer Blutuntersuchung bestimmt: high-density Lipoprotein (HDL), low-density Lipoprotein (LDL), Triglyceride Glukose, Insulin und Kortisol. Aus der Cubitalvene wurde zu diesem Zweck Blut mittels einer Kanüle (BD Vacutainer®, Belliver Industrial Estate, Plymouth) in geeignete Fluoridplasma-, Serum-, beziehungsweise EDTA Monovetten® (S-Monovette®, Sarstedt AG, Nümbrecht) abgenommen. Die Studienteilnehmerinnen waren zum Zeitpunkt der Blutentnahme zwischen 07.00 und 08.00 Uhr nüchtern. In der Patientengruppe wurde die Blutentnahme durch eingewiesenes Stationspersonal durchgeführt, in der Probandengruppe durch die Doktorandin. Die Analyse erfolgte direkt im Anschluss an die Blutentnahme im Zentrallabor der Universität zu Lübeck. Dabei kamen die in *Tabelle 2* aufgeführten Bestimmungsmethoden zum Einsatz.

Parameter	Bestimmungsmethode	Hersteller	Analytische Sensitivität
HDL	direkter homogener Test	Architect (Abbott)	5,0 mg/dl
LDL	direkter homogener Test	Architect (Abbott)	1,0 mg/dl
Triglyceride	enzymatische Methode	Architect (Abbott)	6,2 mg/dl
Glukose	Hexokinase Methode	Architect (Abbott)	5,0 mg/dl
Kortisol	Elektrochemilumineszenz Immunoassay	Elecsys 2010 (Roche)	0,018 µg/dl
Insulin	Festphasen enzym- markierter Chemilumineszenzimmuno- metrischer Assay	Immulite 2000 (Siemens)	2 µIU/ml

Tabelle 2; Übersicht über die erhobenen Blutwerte mit Angabe der Bestimmungsmethode, des Herstellers und der analytischen Sensitivität

2.5 Messung des viszeralen Fettgewebes und der Skelettmuskulatur mittels Magnet Resonanz Tomographie

2.5.1 Grundlagen und Untersuchungsablauf

Das abdominale viszerale Fettgewebe sowie die Skelettmuskulatur der Oberschenkel wurden bei allen Probandinnen und Patientinnen ausgemessen. Als Grundlage dienten axiale MRT Schnittbilder der betreffenden Regionen, welche mit einer geeigneten Software verarbeitet und ausgewertet wurden. Die MRT Untersuchung von Weichteilgewebe ist eine etablierte Methode und gilt als Goldstandard für die Messung des viszeralen Fettgewebes (Van der Kooy und Seidell, 1993) und der Skelettmuskulatur (Mijnarends et al., 2013).

Vor Untersuchungsbeginn wurden die Studienteilnehmerinnen zu nicht entfernbaren metallischen Implantaten befragt, um die Tauglichkeit für die Untersuchung im MRT zu eruieren. Nach dem Ablegen metallischer

Gegenstände und störender Kleidung wurden die Teilnehmerinnen auf der Untersuchungsfläche im MRT (Achieva 1,5 Tesla, Philips Healthcare®) positioniert. Die Durchführung der Untersuchung erfolgte von einer medizinisch technischen Assistentin. Nach Anfertigung orientierender Topogramme von den zu untersuchenden Regionen, wurden die entsprechenden Schnittbilder des Abdomens und der Oberschenkel erstellt. Die Auswertung der MRT Bilder erfolgte durch die Doktorandin. Zu diesem Zweck mussten die Schnittbilder mit Hilfe eines Computerprogramms (mriinstall®) konvertiert werden, sodass nachfolgend das viszerale Fettgewebe und die Skelettmuskulatur mit einem halbautomatischen Bildverarbeitungsprogramm (Vitom for Windows®) ausgemessen werden konnten. Die verschiedenen Grautöne jedes einzelnen Pixels eines MRT Bildes bilden die Grundlage für die Auswertung der Schnittbilder mit Vitom for Windows®. Eine benutzerdefinierte Anwendung ermöglicht es, die Muskelmasse oder das viszerale Fettgewebe durch einen Mausklick mittels Region-Growing-Verfahren zu markieren. Durch eine manuelle Veränderung eines Schwellenwertes werden mehr oder weniger Grautöne erfasst, was sich in der Auswahl vieler oder weniger Pixel manifestiert. Ein Schwellenwert von 0% entspricht genau einem Grauton also einer geringen Pixelanzahl, bei einem Schwellenwert von 100% werden alle Grautöne und demzufolge alle Pixel markiert. Nach Beendigung der Markierung der Skelettmuskulatur beziehungsweise des viszeralen Fettgewebes, summiert das Programm alle ausgewählten Pixel zu einem Flächenwert auf [mm²]. Die Auswertung der MRT Bilder erfolgte verblindet.

2.5.2 Bestimmung des viszeralen Fettgewebes

Für die Ermittlung des viszeralen Fettgewebes wurden T1 gewichtete MRT Bilder des Abdomens verwendet. Nach *Han et al. (1997)* sind die Schnittbilder auf Höhe des zweiten Lendenwirbelkörpers (L2) der bestmögliche Prädiktor zur Bestimmung des abdominalen viszeralen Fettgewebes. Als zuverlässige Landmarke für den zweiten

Lendenwirbelkörper und leicht auffindbare und reproduzierbare Struktur diente der Bauchnabel ($\text{VisFat}_{\text{nabel}}$). Zusätzlich erfolgte die Messung des viszeralen Fettgewebes auf einem MRT Bild jeweils 10 mm über- ($\text{VisFat}_{\text{kränial}}$) und unterhalb ($\text{VisFat}_{\text{kaudal}}$) dieses Schnittbildes. Die Markierung des viszeralen Fettgewebes erfolgte bei einer Einstellung des Schwellenwertes von 7%. Aufgrund der Ähnlichkeit des viszeralen Fettgewebes zu Darmanteilen gestaltete sich die Auswahl des viszeralen Fettgewebes gelegentlich diffizil. Als Prämisse galt, dass immer nur derjenige Anteil des viszeralen Fettgewebes markiert wurde, der sicher identifizierbar war (siehe *Abbildung 2*). Für alle drei Schnittbilder wurde die Fläche [mm^2] des viszeralen Fettgewebes separat erfasst.

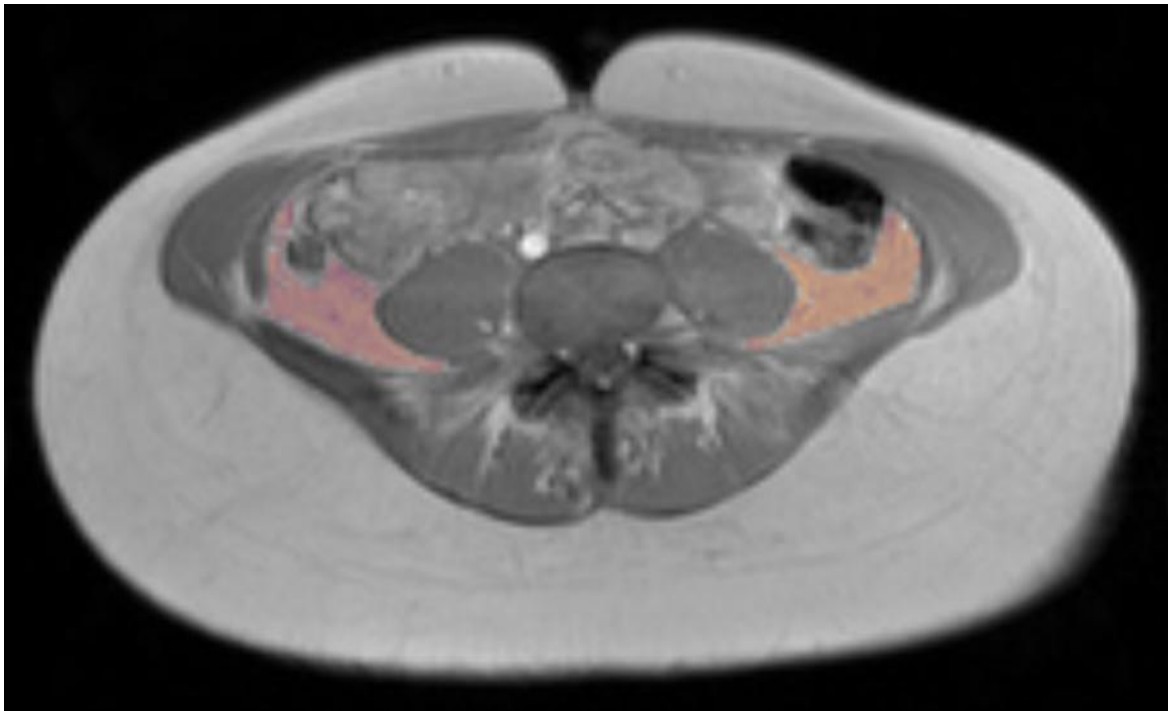


Abbildung 2; *Vollständig markiertes viszerales Fettgewebe auf Höhe des Bauchnabels*

2.5.3 Bestimmung der Skelettmuskulatur

Die MRT Bilder zur Bestimmung der Skelettmuskulatur des Oberschenkels wurden in einer T1 Wichtung aufgenommen. Der Querschnitt der Skelettmuskulatur der Oberschenkel wurde beidseits auf jeweils zehn ($n=10$) beziehungsweise elf ($n=11$) oder zwölf ($n=12$) Schnittbildern ausgemessen und umfasste die Extensorengruppe, die Adduktorengruppe sowie die

Flexorengruppe. Als kaudales Schnittbild wurde dasjenige MRT Bild definiert, bei dem der Femur das erste Mal oberhalb seiner Kondylen angeschnitten wurde. Die weiteren Schnittbilder ergaben sich jeweils 10 mm kranial davon. Das kranialste MRT Bild zeigte in keinem Fall Anschnitte der Hüft- und Gesäßmuskulatur. Die Markierung der Skelettmuskulatur erfolgte bei einem Schwellenwert von 20%. Das Muskelgewebe ließ sich eindeutig von umgebendem Weichteilgewebe differenzieren (siehe *Abbildung 3*). Die ausgemessenen Flächen [mm²] der Skelettmuskulatur aller zehn beziehungsweise elf oder zwölf Schnittbilder wurden summiert und als Flächenwert angegeben [mm²]. Von der so ermittelten Querschnittsfläche der Muskulatur, ist ein Rückschluss auf die Masse der Muskulatur möglich. Je höher der Gesamtmuskelquerschnitt desto größer die Oberschenkelmuskelmasse. Axialer MRT Schnittbilder gelten als Goldstandard für die Erfassung der Muskelmasse - dies wurde kürzlich auf der *International Conference on Sarcopenia Research* bestätigt (Van Kan *et al.*, 2011). In der Sarkopenieforschung ist dieses Vorgehen gängige Praxis.

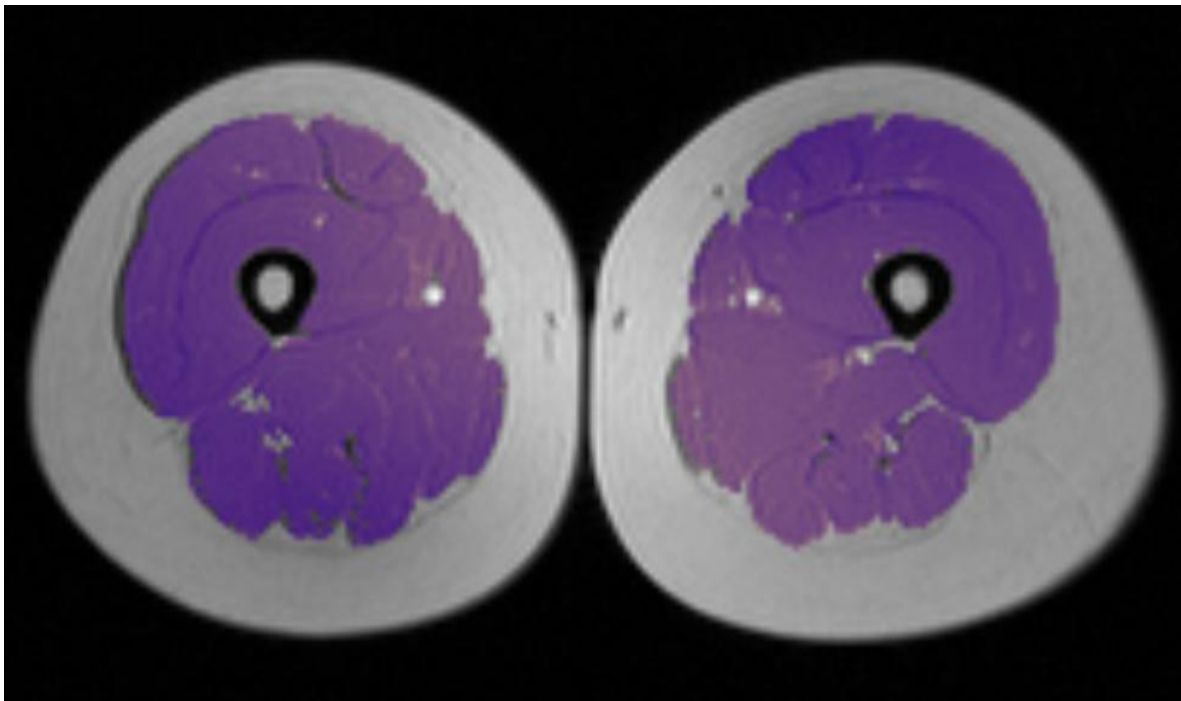


Abbildung 3; Beidseits markierte Skelettmuskulatur am Oberschenkel

2.6 Spiroergometrie

2.6.1 Grundlagen und Aufbau der Spiroergometrie

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die Spiroergometrie zur Objektivierung der Leistungsfähigkeit der Studienteilnehmerinnen eingesetzt. „Die Spiroergometrie ist ein Verfahren mit dem sich qualitativ und quantitativ Reaktionen von Herz, Kreislauf, Atmung und Stoffwechsel während muskulärer Arbeit sowie die kardiopulmonale Belastbarkeit beurteilen lassen“³ und gilt als Goldstandard in der Leistungsdiagnostik.

Die Apparatur für die Spiroergometrie setzte sich aus folgenden Komponenten zusammen:

- (1) Ergometer; Als Belastungsgerät wurde ein elektromagnetisch gebremstes Fahrradergometer (Typ *Sensomedics*, der Firma Jaeger/Toennis) eingesetzt. Die Programmsteuerung des Ergometers erfolgte über ein Computerprogramm (Lab Manager™). Die Belastung erfolgte in Form einer Rampenbelastung mit kontinuierlicher Belastungszunahme im „Mode Jones“.
- (2) Erfassungsgeräte; Ein 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) wurde kontinuierlich abgeleitet und auf einem Monitor angezeigt (CardioSoft™ CASE, GE Healthcare, Freiburg). Mittels eines Pulsoxymeters wurde die Sauerstoffsättigung am Ohrläppchen erfasst. Der Blutdruck wurde manuelle am linken Oberarm in zwei minütigem Abstand gemessen (Boso manuell 60, Bosch und Sohn GmbH und Co.KG, Jungingen).
- (3) System zur Messung der Ventilation und der Gaskonzentrationen in der ausgeatmeten Luft; Über eine dicht sitzende Nasen-Mund-Maske wurde kontinuierlich die Ventilation, sowie mittels eines Gasanalysators der Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidgehaltes in der inspiratorischen und expiratorischen Atemluft gemessen. Die Messung erfolgte als

³ Wonisch et al., Spiroergometrie in der Kardiologie – Grundlagen der Physiologie und Terminologie. J Kardiol, 10 383-390 (2003)

breath-by-breath Analyse, das heißt bei jedem Atemzug wurden die Parameter kontinuierlich durch die Analysatoren gemessen.

- (4) Rechner mit Software (Lab Manager™); neben dem EKG wurden alle erhobenen Daten an einem weiteren Monitor dargestellt, verarbeitet und gespeichert.

Die eingesetzten Geräte wurden gemäß den Herstellerempfehlungen in regelmäßigen Abständen kalibriert, gewartet und geeicht. Anhand der gemessenen Parameter, sowie Größe, Alter und Gewicht konnten weitere Parameter errechnet werden.

2.6.2 Ablauf der Spiroergometrie

Durchgeführt wurden die Belastungsuntersuchungen von der Doktorandin und einer in das Gerät eingewiesenen Ärztin. Unmittelbar vor Untersuchungsbeginn wurden die Teilnehmerinnen zur Tauglichkeit für die Belastungsuntersuchung befragt: Belastungsasthma, ein fieberhafter Infekt, eine Herzerkrankung, relevante Erkrankungen des Herzkreislaufsystems oder ein zuvor durchgeführtes pathologisches Ruhe-EKG waren Ausschlusskriterien. Die Studienteilnehmerinnen wurden darüber aufgeklärt, Anzeichen einer Kreislaufstörung wie Schwindel, allgemeines Unwohlsein oder pectanginöse Beschwerden den Untersuchern unbedingt mitzuteilen, da diese ein sofortiges Abbruchkriterium darstellten. Die Untersuchung fand in einem gut gelüfteten Raum in sitzender Position auf dem Fahrradergometer statt. Alle Patientinnen wurden angewiesen sich bequem und sportlich zu bekleiden. Nach Einstellung des Fahrradergometers auf eine angemessene Sitzhöhe, wurden die Patientinnen an die Messgeräte angeschlossen und die erforderlichen Daten in das Computerprogramm aufgenommen. Vor der eigentlichen Untersuchung wurde über ein Beiß-Mundstück eine Spirometrie zur Ermittlung der Vitalkapazität und der forcierten Einsekundenkapazität durchgeführt. Nach dem Auswechseln des Mundstückes gegen eine fest sitzende Maske über Nase und Mund, begann die Untersuchung mit einer Vorbelastungsstufe. Die Versuchsteilnehmerinnen sollten während der

gesamten Belastungsuntersuchung eine Trittfrequenz zwischen 50 und 60 pro Minute halten. Nach zwei minütiger Vorbelastungszeit startete die eigentliche Belastung mit kontinuierlicher Belastungszunahme gemäß dem Rampenprotokoll. Die Studienteilnehmerinnen wurden aufgefordert so lange zu fahren, bis sie ihre Belastungsgrenze erreicht hatten. Während der Untersuchung wurden alle Teilnehmer gleichermaßen dazu ermuntert, die maximale Leistung abzurufen. Abbruchkriterien waren: ein systolischer Blutdruckabfall von mehr als 10 mmHg gegenüber dem Ausgangsblutdruck, zerebrale Symptomatik, Zeichen verminderter peripherer Perfusion, anhaltende ventrikuläre Tachykardien oder ST-Elevationen um mehr als 0,1 mV in EKG-Ableitungen ohne pathologische Q-Wellen. Nach Beendigung der Belastungsphase folgte eine zweiminütige Nachbelastungsphase zur Kreislaufstabilisierung.

2.6.3 Auswertung der Spiroergometrie

Die Darstellung der Untersuchungsergebnisse erfolgte im Spirogramm, der neun Felder Tafel nach Wassermann, sowie Tabellen in welchen aussagekräftige Werte zu Belastungsbeginn, an der ventilatorischen anaeroben Schwelle (VAT) und bei maximaler Belastung (P_{max}) aufgelistet waren. Im Folgenden werden die wichtigsten Parameter und Quotienten und ihre Bedeutung für die Leistungsuntersuchung erklärt. Da in der vorliegenden Arbeit ein quantitativer Vergleich gezogen wird, wird nicht auf die Dynamik der Kurvenverläufe in den Diagrammen eingegangen.

Das Atemminutenvolumen V_E [ml/min] gibt an, wie viel Volumen Luft pro Minute ein- bzw. ausgeatmet wird. Es errechnet sich aus dem Produkt des Atemzugvolumens V_T [ml] und der Atemfrequenz A_f [1/min]. Bei geringer Belastung erfolgt die Steigerung des Atemminutenvolumens über die Erhöhung von V_T , in Bereichen der körperlichen Ausbelastung über die Erhöhung von A_f . Über das Produkt des Atemminutenvolumens und der Differenz der inspiratorischen und expiratorischen Sauerstoffkonzentration, errechnet sich die Sauerstoffaufnahme VO_2 [ml/min]. Sie gibt an, wie viel

Sauerstoff aus der eingeatmeten Luft extrahiert wird. Besondere Relevanz hat sie am Punkt der maximalen Leistung (P_{\max}) und wird dort als maximale Sauerstoffaufnahme $VO_{2\max}$ bezeichnet (Anmerkung: Korrekterweise bezeichnet man die Sauerstoffaufnahme an diesem Punkt als $VO_{2\text{peak}}$. $VO_{2\max}$ bezeichnet die maximal mögliche Sauerstoffaufnahme, die trotz ansteigender Belastung - limitiert durch die Zirkulation und die Ausschöpfung der Atmungskette - erreicht werden kann. Im klinischen Alltag und in der vorliegenden Arbeit wird der Begriffen $VO_{2\max}$ synonym für $VO_{2\text{peak}}$ verwendet). Durch den Bezug von $VO_{2\max}$ auf das Körpergewicht lässt sich eine größere interindividuelle Vergleichbarkeit erreichen: relative $VO_{2\max}$ ($VO_{2\max}/\text{KG}$). Voraussetzung für die Ermittlung von $VO_{2\max}$ ist eine Rampenuntersuchung im Rahmen einer zeitlichen Belastung zwischen 7 und 26 Minuten (Midgley et al., 2008). $VO_{2\max}$ sinkt mit zunehmendem Alter und ist bei Frauen durchschnittlich 10-15% geringer als bei Männern (Scharhag-Rosenberg, 2010). Auch die genetisch bedingte Einteilung der schnellen und langsamen Muskelfasern, der Myoglobingehalt und der Mitochondrienbesatz sind eine Ursache der interindividuellen Leistungsunterschiede (Kirsch und Gunga, 2005). Beim Trainierten kann $VO_{2\max}$ Spitzenwerte von bis zu 90 ml/min/kg annehmen, bei Untrainierten nur Werte von 30-50 ml/min/kg (Scharhag-Rosenberg, 2010). $VO_{2\max}$ eignet sich nur unter der Voraussetzung der Ausbelastung zur Objektivierung der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit und wird vor allem im Hochleistungssport zur Evaluation der körperlichen Fitness eingesetzt (Scharhag-Rosenberg, 2010). Werte unter 21 ml/kg/min gehen mit einer erhöhten Mortalität einher (Wonisch et al., 2003a). Das pro Zeiteinheit abgeatmete Volumen an Kohlenstoffdioxid wird analog zur Sauerstoffaufnahme als Kohlenstoffdioxidabgabe VCO_2 [ml/min] gemessen. Es entstammt zu circa 75% aus dem Metabolismus des Sauerstoffes und zu 25 % aus der Pufferung des unter Belastung anfallenden Laktats (Wonisch et al., 2003b). Anhand der Differenz zwischen gemessener maximaler Herzfrequenz Hf_{\max} [1/min] und der ermittelten Zielherzfrequenz Hf_{Ziel} [1/min] kann beim Gesunden der Grad der Ausbelastung abgeschätzt

werden. Die Differenz wird als Herzfrequenzreserve HRR bezeichnet: $HRR = Hf_{Ziel} - Hf_{max}$. Die Zielherzfrequenz ist altersabhängig und ermittelt sich aus 220 abzüglich des jeweiligen Lebensalters in Jahren. Die maximal erreichte Herzfrequenz unterliegt mit +/- 15 Schlägen/Minute großen variablen Schwankungen und lässt sich daher nur bedingt zur Evaluation des Ausbelastungsgrades anwenden. Bei Ausbelastung sollte die Herzfrequenzreserve weniger als 15 Schläge pro Minute betragen (Wonisch et al., 2003b). Ventilatorisch lässt sich während der Spiroergometrie die anaerobe Schwelle (VAT) bestimmen. VAT kennzeichnet den Übergang von Arbeit vom aeroben zu gemischt aerob-anaeroben Bereich. VAT ist durch einen überproportionalen Anstieg der Kohlenstoffdioxid Abgabe gekennzeichnet (Wonisch et al., 2003b). Ursächlich für den Anstieg ist die Pufferung der vermehrt anfallenden H^+ Ionen durch die anaerobe Energiegewinnung: $H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow CO_2 + H_2O$. Zur Ermittlung von VAT eignen sich submaximale Testverfahren - es ist keine Ausbelastung notwendig. Die Bestimmung von VAT erfolgte nach der V-Slope Methode (Beaver et al. 1986). Die Sauerstoffaufnahme an VAT (VO_{2VAT}) - gegebenenfalls als relative VO_{2VAT} bezogen auf das Körpergewicht (VO_{2VAT}/KG) - ist ein weiteres Maß zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit. Im Vergleich zu VO_{2max} zeigt VO_{2VAT} Leistungsunterschiede sensibler an und ist zudem motivationsunabhängig (Kroidl, 2010a; Scharhag-Rosenberg, 2010). Der respiratorische Quotient RER berechnet sich aus dem Quotient von VCO_2 und VO_2 (Wonisch et al., 2003b). In Ruhe spiegelt er die Substrate der Energiegewinnung wieder, bei Kohlenhydratverbrennung ist er 1, bei reiner Fettverbrennung 0,7. Unter Belastung steigt der Wert über 1 an, sobald die Kohlenstoffdioxidabgabe größer ist als die Sauerstoffaufnahme. Nimmt der RER gegen Ende der Belastung Werte größer als 1,1 an, kennzeichnet dies eine gute Ausbelastung des Patienten in der Spiroergometrie (Kroidl, 2010b).

Alle hier beschriebenen Parameter und Werte wurden durch ein vollautomatisches Computerprogramm ermittelt, errechnet und dargestellt. Eine manuelle Modifikation war möglich. Folgende Parameter wurden aus

den erhobenen Daten zur Auswertung herangezogen: VO_{2max} , VO_{2VAT} , relative VO_{2max} , relative VO_{2VAT} , P_{max} , sowie die Leistung an VAT (P_{VAT}). Zur Beurteilung der Ausbelastung wurden HRR und RER an P_{max} (RER_{max}) in die Auswertung einbezogen. Der aussagekräftigste Wert zur Beurteilung der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit ist die relative VO_{2VAT} , insbesondere weil er nicht von der Mitarbeit der Teilnehmerinnen abhängt.

2.7 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit SPSS (IBM® SPSS Statistics 20) durch die Betreuerin dieser Doktorarbeit durchgeführt. Zur Auswertung der Stichprobe, der Parameter des metabolischen Syndroms, der Hormone, des viszeralen Fettgewebes, der Skelettmuskulatur und der Spiroergometrie wurde eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Als unabhängige Variable wurde der psychische Zustand - also Patientengruppe versus Kontrollgruppe - verwendet. Anhand der Korrelation nach Pearson wurden Zusammenhänge zwischen diversen Variablen überprüft. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha \leq 0,05$ festgesetzt.

3 Ergebnisse

Die Auswertung umfasst die Untersuchungsergebnisse der 15 Probandinnen und 17 Patientinnen, die in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden. Auf fehlende Daten wird in den jeweiligen Abschnitten hingewiesen.

3.1 Stichprobe

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Basisdaten der 32 Studienteilnehmerinnen. Der BDI lag bei drei Patientinnen nicht vor. In Bezug auf das Alter, den BMI, das Sportverhalten und den Alkoholkonsum existieren keine relevanten Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe. Beim BDI findet sich erwartungsgemäß ein signifikanter Gruppenunterschied ($F(1,28)=116,563$; $p<0,001^{***}$) mit einer deutlich höher ausgeprägten depressiven Symptomatik in der Patientengruppe.

Gesamt (n=32)	Kontrollgruppe (n= 15) M +/- SD	Patientengruppe (n= 17) M +/- SD	p-Wert
Alter [Jahre]	28,1 +/-4,7	30,6 +/-7,4	0,257
Größe [m]	1,71 +/- 0,06	1,68 +/- 0,06	0,221
Gewicht [kg]	67,1 +/- 8,0	66,4 +/-6,9	0,801
BMI [kg/m²]	23,1 +/- 3,3	23,6 +/- 3,0	0,653
körperliche Aktivität	3,7 +/- 0,7	4,1 +/- 1,4	0,636
Alkoholkonsum [pro Woche]	1,4 +/- 1,8	2,2 +/-3,7	0,425
Rauchen [packyears]	0,4 +/- 1,3	4,0 +/- 7,1	0,062
Beck Depression Inventory	1,6 +/- 2,1	29,9 +/-9,9	<0,001 ^{***}

Tabelle 3; Basisdaten der Kontroll- und Patientengruppe angegeben in Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und p-Wert; Signifikanzen sind mit Sternchen (*) markiert; der Beck Depression Inventory lag bei drei Patientinnen nicht vor (n=14)

3.2 Parameter des metabolischen Syndroms und Hormone

Eine Übersicht über die Parameter des metabolischen Syndroms (Triglyceride, HDL, Nüchtern glukose, Blutdruck), sowie über die LDL-, Insulin- und Kortisolkonzentration gibt *Tabelle 4*. Das viszerale Fettgewebe ist unter 3.3 eigens aufgeführt. Aufgrund technischer Schwierigkeiten erfolgte die Analyse der Blutwerte nur bei 13 Patientinnen und 15 Probandinnen. Dennoch zeigt sich eine signifikant erhöhte Kortisol Plasmakonzentration in der Patientengruppe ($F(1,27)=5,638$; $p=0,025^*$). Auch die LDL-Konzentration erwies sich in der Patientengruppe als signifikant erhöht ($F(1,27)=11,471$; $p=0,002^{**}$).

Gesamt (n=28)	Kontrollgruppe (n= 15) M +/- SD	Patientengruppe (n=13) M +/- SD	p-Wert
Insulin [mg/dl]	7,8 +/- 2,9	7,5 +/- 4,0	0,849
Glukose [mg/dl]	79,2 +/- 6,9	80,9 +/- 7,8	0,531
Kortisol [μg/dl]	18,4 +/- 2,5	24,4 +/- 9,4	0,025*
LDL [mg/dl]	2,2 +/- 0,8	3,4 +/- 1,1	0,002**
HDL [mg/dl]	1,4 +/- 0,4	1,7 +/- 0,3	0,139
Triglyceride [mg/dl]	1,1 +/- 0,4	1,0 +/- 0,5	0,821
RR_{systolisch} [mmHg]	118 +/- 7	121 +/- 15	0,558
RR_{diastolisch} [mmHg]	77 +/- 6	75 +/- 12	0,535

Tabelle 4: Parameter des metabolischen Syndroms, sowie LDL-, Insulin- und Kortisolkonzentration angegeben im Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und p-Wert; Signifikanzen sind mit Sternchen (*) markiert; Erläuterungen zu den aufgeführten Parametern finden sich in dieser Arbeit unter 2.4

Die Kortisolkonzentration korreliert über die gesamte Studienpopulation positiv mit dem Punktwert im BDI ($K=0,400$; $p=0,043^*$). Die Serum Insulinkonzentration ($K=0,404$; $p=0,041^*$) und die Blutglukosekonzentration ($K=0,383$; $p=0,044^*$) korrelieren positiv mit der Serum Kortisolkonzentration.

Die LDL-Konzentration nimmt mit dem Alter zu ($K=0,405$; $p=0,032^*$) und korreliert positiv mit der anhand des BDI erfassten Depressionsschwere ($K=0,626$; $p=0,001^{**}$).

3.3 Viszerales Fettgewebe

In *Tabelle 5* ist das viszerale Fettgewebe [mm^2] als Flächenwert auf Nabelhöhe, sowie 1 cm kranial und 1 cm kaudal davon angegeben. Ein signifikanter Gruppenunterschied zeigt sich zwischen der Kontroll- und Patientengruppe auf Höhe des Nabels. Das viszerale Fettgewebe ist auf diesem Schnittbild in der Gruppe der Depressiven signifikant erhöht, wobei $F(1,31) = 10,874$ und $p = 0,003^{**}$.

Schnittbild	M +/- SD		95%- Konfidenzintervall		p-Wert
	Kontrolle (n=15)	Patienten (n=17)	Kontrolle (n=15)	Patienten (n=17)	
VisFat _{kranial} [mm^2]	51,1 +/- 8,8	55,6 +/- 5,9	47,2 - 55,0	52,0 - 59,3	0,095
VisFat _{nabel} [mm^2]	38,5 +/- 7,1	47,5 +/- 8,2	34,5 - 42,6	43,7 - 51,4	0,003 ^{**}
VisFat _{kaudal} [mm^2]	25,3 +/- 6,5	30,4 +/- 9,1	21,0 - 29,5	26,4 - 34,3	0,082

Tabelle 5; Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) des viszeralen Fettgewebes [mm^2] der Patienten- und Kontrollgruppe auf den MRT-Schnittbildern auf Höhe des Bauchnabels (VisFat_{nabel}) sowie 1cm kranial (VisFat_{kranial}) und 1 cm kaudal (VisFat_{kaudal}) davon; Angabe des 95%-Konfidenzintervalls; Angabe des p-Werts wobei Signifikanzen mit Sternchen(*) markiert sind; Erläuterungen zur Bestimmung des viszeralen Fettgewebes finden sich in dieser Arbeit unter 2.5.2

Das auf Höhe des Bauchnabels gemessene viszerale Fettgewebe zeigt eine positive Korrelation zur LDL Konzentration ($K=0,434$; $p=0,021^*$) und zum Alter der Studienteilnehmerinnen ($K=0,351$; $p=0,049^*$). Es korreliert zudem positiv zum Punktwert des BDI ($K=0,392$; $p=0,029^*$).

3.4 Skelettmuskulatur

Eine Übersicht über die Mittelwerte der Skelettmuskulatur einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls gibt *Tabelle 6*. Der aus den Schnittbildern eins bis zehn beziehungsweise elf und zwölf aufsummierte Muskelquerschnitt [mm²], ist bei den Depressiven im Vergleich zu den Gesunden signifikant verringert: Schnittbild 10: $F(1,31)=6,439$; $p=0,017^*$, Schnittbild 11: $F(1,31)=9,550$; $p=0,004^{**}$ und Schnittbild 12: $F(1,31)=10,177$; $p=0,003^{**}$. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch im 95%-Konfidenzintervall wieder, welches in der Patientengruppe deutlich niedrigere Grenzwerte aufweist.

Schnitt- bild x	M +/- SD		95%-Konfidenzintervall		p-Wert
	Kontrolle (n=15)	Patienten (n=17)	Kontrolle (n=15)	Patienten (n=17)	
10 [mm ²]	3208 +/- 287	2870 +/- 441	3050-3368	2643-3097	0,017*
11 [mm ²]	3725 +/- 317	3278 +/- 475	3550-3901	3033-3522	0,004**
12 [mm ²]	4189 +/- 361	3686 +/- 508	3989-4389	3424-3947	0,003**

Tabelle 6: Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) des Muskelquerschnitts [mm²] der Patienten- und Kontrollgruppe auf den Schnitthöhen 10, 11, 12; der Muskelquerschnitt bildet sich aus der Summe der einzelnen Muskelquerschnitte der Schnitte 1 bis x; Angabe des 95%-Konfidenzintervalls; Angabe des p-Werts wobei Signifikanzen mit Sternchen(*) markiert sind; Erläuterungen zur Bestimmung der Skelettmuskulatur finden sich in dieser Arbeit unter 2.5.3

Über die gesamte Studienpopulation zeigt sich eine positive Korrelation der aufsummierten Skelettmuskelfläche auf Höhe des zwölften Schnittbildes sowohl mit dem Körpergewicht ($K=0,476$; $p=0,006^{**}$), als auch mit der maximalen Watt-Zahl in der Spiroergometrie ($K=0,536$; $p=0,005^{**}$). Ein hoher Punktwert im BDI ($K= -0,405$; $p=0,029^*$) - als Ausdruck der Depressionsschwere - sowie eine hohe LDL Konzentration im Serum ($K= -0,388$; $p=0,041^*$) korrelieren negativ mit der Skelettmuskelfläche.

3.5 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie wurde bei 12 Patientinnen und 14 Probandinnen durchgeführt. Grund für die fehlenden sechs Datensätze war ein technischer Defekt des Ergometers, welcher einen längerfristigen Ausfall dieser Untersuchung zur Folge hatte. In *Tabelle 7* sind die Ergebnisse der Ausdaueruntersuchung mittels Spiroergometrie im Gruppenvergleich dargestellt. Sowohl die geleistete Arbeit, als auch die relative und absolute Sauerstoffaufnahme waren jeweils an der ventilatorisch ermittelten anaeroben Schwelle und bei maximaler Belastung in der Gruppe der Depressiven signifikant reduziert. Beim RER und der HRR – als Parameter für die Ausbelastung – zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Gesamt (n=26)	Kontrollgruppe (n=14) M +/- SD	Patientengruppe (n=12) M +/- SD	p-Wert	F (1,25)
VO_{2max} [ml/min]	2063 +/- 332	1660 +/- 246	0,002**	12,040
VO_{2max}/KG [ml/min/Kg]	31,8 +/- 5,3	26,2 +/- 2,7	0,004**	10,483
VO_{2VAT} [ml/min]	1371 +/- 312	1099 +/- 169	0,013*	7,246
VO_{2VAT}/KG [ml/min/Kg]	20,4 +/- 5,3	16,5 +/- 3,7	0,044*	4,511
P_{max} [Watt]	185 +/- 32	145 +/- 15	<0,001***	16,275
P_{VAT} [Watt]	119 +/- 30	90 +/- 23	0,015*	6,882
HRR	17 +/- 8	24 +/- 12	0,106	2,820
RER_{max}	1,26 +/- 0,21	1,21 +/- 0,07	0,500	0,468

Tabelle 7; Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) der relevanten Werte der Spiroergometrie der Patienten- und Kontrollgruppe im Vergleich; Angabe des p-Werts und des F-Werts; Signifikanz sind mit Sternchen (*) markiert; Erläuterungen zur den Parametern finden sich in dieser Arbeit unter 2.6.3

Für die maximale Leistung (P_{max}) und die motivationsunabhängige relative Sauerstoffaufnahme an der ventilatorischen anaeroben Schwelle (VO_{2VAT}/KG), wurden die Korrelationen zu diversen in dieser Studie erhobenen Parametern untersucht. Zwischen diesen beiden Werten zeigt

sich eine signifikant positive Korrelation – je größer die maximal erreichte Leistung, desto höher ist die relative Sauerstoffaufnahme an VAT ($K=0,650$; $p<0,001^{***}$). P_{\max} sinkt mit zunehmendem Alter der Studienteilnehmerinnen ($K= -0,403$; $p=0,041^*$) signifikant ab. Hohe Punktwerte im BDI korrelieren ebenfalls negativ mit P_{\max} ($K= -0,520$; $p=0,011^*$). Zu der Plasmakonzentration von LDL ($K= -0,427$; $p=0,033^*$) und HDL ($K = -0,399$; $p=0,048^*$) weist P_{\max} eine signifikant negative Korrelation auf.

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob eine depressive Erkrankung mit der Veränderung der Skelettmuskelmasse oder der körperlichen Leistungsfähigkeit einhergeht.

4.1 Reduktion der Skelettmuskulatur

Die Skelettmuskulatur des Oberschenkels ist bei depressiven Frauen im Vergleich zu der einer gesunden Kontrollgruppe signifikant vermindert. Dies ist das zentrale Ergebnis der vorliegenden Studie und konsistent mit der eingangs aufgestellten Hypothese. Je mehr Muskelfläche in die Analyse einbezogen wurde, umso größer erwies sich der signifikante Gruppenunterschied und war demnach auf Höhe des zwölften Schnittbildes am stärksten ausgeprägt ($p=0,003^{**}$). Dieses Resultat steht im Einklang zu der Studie von *Kim et al. (2011)*, die diesen Sachverhalt bisher als einzige in einem älteren, männlichen und nicht-klinischen Kollektiv beschrieben haben. Für ältere Frauen fanden sie diesen Zusammenhang nicht. Kritisch anzumerken an der Studie von *Kim et al. (2011)* ist, dass die psychiatrische Diagnostik lediglich auf einem Screeningfragebogen und anamnestischen Angaben beruhte und dass die Skelettmuskelmasse nur näherungsweise mit der DXA bestimmt wurde. Warum geht eine depressive Erkrankung mit der Reduktion der Skelettmuskelmasse einher? *Kim et al. (2011)* führten die Abnahme der Skelettmuskelmasse in einer ersten Hypothese auf die körperliche Inaktivität bei Depression zurück. Jedoch blieb die signifikant negative Korrelation zwischen der Depression und der Skelettmuskelmasse auch unter Einbezug der Kovariaten körperliche Aktivität bestehen. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass möglicherweise ein direkter Zusammenhang zwischen der Abnahme der Skelettmuskulatur und der Depression besteht.

Bei verhältnismäßig jungen und körperlich gesunden, jedoch depressiven Frauen findet sich in der vorliegenden Studie eine signifikant reduzierte

Skelettmuskelmasse. Abgesehen von dem Unterscheidungskriterium der „schweren depressiven Episode“, welches sich als signifikanter Gruppenunterschied im BDI widerspiegelt ($p < 0,001^{***}$), liegen im Bezug auf die Basisdaten keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe vor. Im Vordergrund steht die Homogenität beider Gruppen im Bezug auf Faktoren, die möglicherweise Einfluss auf die Skelettmuskelmasse oder die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit haben könnten: dem BMI, dem Alter und der körperliche Aktivität. Die Verminderung der Skelettmuskelmasse in der Gruppe der Depressiven trotz ausgeprägter Homogenität beider Gruppen bezüglich dieser Faktoren, legt die Vermutung nahe, dass die Verminderung der Skelettmuskelmasse per se mit einer depressiven Erkrankung assoziiert ist. Über die Ursachen für dieses hochinteressante Ergebnis lassen sich verschiedenen Hypothesen aufstellen, die ich im Folgenden diskutieren möchte.

Die Veränderung der HPA-Achse bei Depression und die damit einhergehende erhöhte Plasma Kortisolkonzentration (*Deuschle et al., 1997; Altindag et al., 2007*) sind unter Umständen bedeutsame Einflussfaktoren, die zu einer Reduktion der Skelettmuskelmasse beitragen. Kortisol führt am Skelettmuskel zu einer gesteigerten Proteolyse und einer verminderten Proteinbiosynthese. Wie bereits beschrieben, ist bei einer erhöhten Plasma Kortisolkonzentration verschiedener Ursachen eine Abnahme der Skelettmuskelmasse beobachtet worden (*Geer et al., 2010; Resmini et al., 2010*). In der vorliegenden Studie konnte eine signifikante ($p = 0,025^*$) Erhöhung der Kortisolkonzentration in der Gruppe der Depressiven repliziert werden (*Altindag et al., 2007*). Dennoch zeigte sich keine signifikante negative Korrelation zwischen der Skelettmuskelmasse und der Kortisolkonzentration ($K = -0,351$; $p = 0,067$). Einerseits ließe sich dieses Resultat dahingehend erklären, dass die erhöhte Kortisolkonzentration bei Depression eben nicht mit der Verminderung der Skelettmuskelmasse assoziiert ist. Andererseits könnten die geringe Anzahl der Studienteilnehmerinnen und die in der vorliegenden Studie nur punktuelle

Bestimmung der Kortisolkonzentration ein falsch negatives Ergebnis bedingen. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Kortisolkonzentration und der Skelettmuskelmasse zu überprüfen wären weitere Untersuchungen notwendig. Eine gestörte Glukosetoleranz bei Depression (*Mezuk et al., 2008; Kahl et al., 2011; Akbaraly et al., 2013*) könnte ebenfalls kausal mit der reduzierten Skelettmuskelmasse verknüpft sein, da für Zustände der Insulinresistenz mehrfach eine Assoziation mit verminderter Skelettmuskelmasse beschrieben wurde (*Lee et al., 2010; Srikanthan und Karlamangla, 2011; Kim et al., 2013*). In der hier durchgeführten Studie zeigte sich jedoch weder für den Nüchternblutzuckerwert, noch für die Insulinkonzentration ein signifikanter Gruppenunterschied. Vermutlich ist dieses Ergebnis auf die geringe Anzahl der Studienteilnehmerinnen zurückzuführen und eine Untersuchung dieser Fragestellung wäre an einer deutlich größeren Studienpopulation notwendig. Als weitere mögliche Ursache für die Reduktion der Skelettmuskelmasse bei Depression können hormonelle Veränderungen diskutiert werden, die in der vorliegenden Studie jedoch nicht erfasst wurden. Eine Elevation der Plasma Leptinkonzentration wurde im Zusammenhang mit Depression beobachtet (*Cizza, 2011*) und trägt möglicherweise zur Reduktion der Skelettmuskelmasse bei. In einer unlängst veröffentlichten Studie wurde zwischen der Skelettmuskelmasse des menschlichen Oberschenkels und der Leptin Plasmakonzentration eine negative Korrelation berichtet, insbesondere bei einer gleichzeitig vorliegenden viszeralen Adipositas (*Kohara et al., 2011*). Eine niedrige Vitamin-D Serumkonzentration wurde im Zusammenhang mit einer verminderten Skelettmuskelmasse (*Visser et al., 2003*) sowie Depression (*Berk et al., 2007; Lee et al., 2011, Kjærgaard et al., 2012*) beobachtet und kommt somit ebenfalls als Ursache für die verminderte Skelettmuskelmasse in Betracht. Vitamin-D Substitution führte an murinen Myofibroblasten zu einer Vergrößerung der Muskelfasern (*Garcia et al., 2011*). Wiederholt wurde die Assoziation zwischen einem veränderten Zytokinmilieu und einer Verminderung der Skelettmuskelmasse dargestellt (*Visser et al., 2002;*

Schaap *et al.*, 2009). Kürzlich konnten in Untersuchungen an Zellen von Nagetieren verschiedene Signalkaskaden identifiziert werden, über welche die Abnahme der Muskelmasse bei erhöhten Il-6 und TNF- α Serumkonzentrationen vermittelt wird (Moylan *et al.*, 2008; Bonetto *et al.*, 2012). Insbesondere eine Erhöhung dieser beiden Interleukine wurde bei Depression beschrieben (Tuglu *et al.*, 2003; Kahl *et al.*, 2005; Alesci *et al.*, 2005). Um den Einfluss der immunologischen und hormonellen Veränderungen bei der Depression auf die Skelettmuskulatur zu überprüfen, sind weitere Untersuchungen notwendig.

Sowohl bei der Sarkopenie (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010), als auch bei „Frailty“ (Chen *et al.*, 2014) ist die Verminderung der Skelettmuskelmasse - welche in der vorliegenden Studie auch für eine Depression gezeigt werden konnte - ein wesentliches Merkmal. Neben der verminderten Skelettmuskelmasse ergeben sich für beide Syndrome weitere pathophysiologische Gemeinsamkeiten mit einer depressiven Erkrankung. So lässt sich bei allen drei Erkrankungen eine chronische Inflammation mit der Erhöhung von Zytokinen - insbesondere von Il-6 und TNF- α - nachweisen (Alesci *et al.*, 2005; Kahl *et al.*, 2005; Leng *et al.*, 2007; Beyer *et al.*, 2012; Chen *et al.*, 2014). Darüber hinaus konnten sowohl für „Frailty“ als auch für die Sarkopenie - wie bei einer Depression - eine Erhöhung der Serum Kortisolkonzentration gezeigt werden (Altindag *et al.*, 2007; Varadhan *et al.*, 2008; Waters *et al.*, 2008; Vreeburg *et al.*, 2009). Eine Assoziation von Depression und „Frailty“ (Feng *et al.*, 2014) beziehungsweise Sarkopenie (Hsu *et al.*, 2014) konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden. Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass eine Depression und „Frailty“ oder Sarkopenie nicht nur miteinander assoziiert sind, sondern ähnliche pathophysiologische Veränderungen aufweisen (Mezuk *et al.*, 2012). Würde man diese Hypothese erweitern, könnte man diskutieren, ob es sich bei einer Depression nicht um einen verfrühten Alterungsprozess handelt. Im Bezug auf diese Hypothese lässt sich eine weitere interessante Beobachtung anführen: Im Alter kommt es nicht nur zu einer Veränderung

der Körperzusammensetzung mit Abnahme der Muskelmasse und –Stärke, sondern zudem zu einer Zunahme des Fettgewebes und hierbei insbesondere des viszeralen Fettgewebes, was unter dem Begriff „sarcopenic obesity“ diskutiert wird (*Stenholm et al., 2008; Sakuma und Yamaguchi, 2013*). Bei Depression wurde mehrfach eine signifikante Erhöhung des viszeralen Fettgewebes auf Höhe des Nabels beschrieben (*Lee et al., 2005; Greggersen et al., 2011*). Dieses Resultat wurde in der hier durchgeführten Studie ebenfalls beobachtet ($p=0,003^{**}$). Dass die Absolut Werte des viszeralen Fettgewebes von kranial nach kaudal kontinuierlich abnehmen, liegt möglicherweise daran, dass das viszerale Fettgewebe in den kaudal gelegenen Schichten schwierig von umgebenden Darmanteilen zu differenzieren war. Unter der Prämisse, nur denjenigen Anteil als viszerale Fettgewebe zu markieren, der eindeutig identifizierbar ist, lässt sich dieses Ergebnis am ehesten so erklären. Im Rahmen von „sarcopenic obesity“ wird ein wesentlicher pathophysiologischer Zusammenhang zwischen der Zunahme des Fettgewebes und Sarkopenie über die Sekretion von Leptin, Adiponektin und proinflammatorischer Zytokine durch das Fettgewebe und deren Wirkung auf die Muskulatur diskutiert (*Stenholm et al., 2008; Sakuma und Yamaguchi, 2013*). *Kohara et al. (2011)* konnten an 782 Männern und Frauen zeigen, dass die Plasma Leptinkonzentration signifikant zur Menge des viszeralen Fettgewebes und wiederum invers zum Querschnitt der Muskulatur am Oberschenkel korreliert ist. In der InCHIANTI Studie waren eine erhöhte Plasmakonzentration des proinflammatorischen Il-6 und eine erhöhte Plasmakonzentrationen des C-reaktiven Proteins mit „saropenic obesity“ assoziiert (*Schrager et al., 2007*). Möglicherweise besteht auch bei der Depression ein Zusammenhang zwischen der in dieser Studie gezeigten Erhöhung des viszeralen Fettgewebes auf Höhe des Bauchnabels und der verminderten Skelettmuskulatur. In der vorliegenden Studie gab es keine signifikante Korrelation zwischen viszeralem Fettgewebe und Muskelmasse ($p=0,077$), dennoch wäre eine Untersuchung dieser Fragestellung an einer höheren Fallzahl sehr interessant. Zudem wäre eine Untersuchung dieser

Fragestellung unter Einbezug verschiedener Adiponektine womöglich sehr aufschlussreich.

Die Reduktion der Skelettmuskelmasse bei Depression ist auch aus klinischer Perspektive ein bemerkenswertes Ergebnis. Eine verminderte Skelettmuskelmasse im Zusammenhang mit einer gleichzeitig reduzierten Skelettmuskelstärke im Alter gilt als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität (*Mitchell et al., 2012*). Die Skelettmuskelstärke wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Ist jedoch schon bei 20- bis 40jährigen Frauen eine eindeutig reduzierte Skelettmuskelmasse nachweisbar, so stellt sich die Frage, inwieweit dies zum gegenwärtigen Zeitpunkt und noch vielmehr mit zunehmendem Alter Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität der depressiven Frauen nimmt? Da körperliches Training zu einer Zunahme der Muskelmasse (*Ivey et al., 2000; Charifi et al., 2003*) führt, lässt sich die Hypothese aufstellen, dass körperliche Aktivität bei Depression nicht nur die depressive Symptomatik bessert, sondern zudem einen positiven Effekt auf die Muskelmasse und möglicherweise auch auf die Morbidität und Mortalität aufweist. Neben dieser Fragestellung wäre es auch interessant zu untersuchen, inwieweit die Krankheitsdauer Einfluss auf die Verminderung der Skelettmuskelmasse hat, ob diese Verminderung bei der Remission einer Depression reversibel ist und ob sie auch bei jungen Männern gleichermaßen vorliegt?

4.2 Verminderte kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit

Als weiteres zentrales Ergebnis dieser Studie zeigt sich, dass die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit bei verhältnismäßig jungen Frauen mit einer schweren depressiven Episode im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant reduziert ist. Wie eingangs erwähnt, kommen sowohl *Boettger et al. (2009)*, als auch *Vorderholzer et al. (2011)* in ihren Studien zu diesem Ergebnis. P_{\max} und P_{VAT} wiesen in beiden Studien in der Patientengruppe signifikant verminderte Werte auf. Bei *Boettger et al. (2009)* wurde zudem eine signifikante Reduktion von $VO_{2\max}$ beschrieben.

Kritisch anzumerken an der Studie von *Boettger et al. (2009)* ist, dass mit der maximalen Sauerstoffaufnahme ein motivationsabhängiger Parameter zur Evaluation der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit eingesetzt wurde. Zudem ist die Bestimmung der Leistung an der anaeroben Schwelle und der maximalen Leistung in den beiden erwähnten Studien ein unkonventioneller Parameter zur Beurteilung der körperlichen Fitness. Dieser Wert hängt von diversen Einflussgrößen, wie der Effektivität der Bewegung oder der Muskelmasse ab. In beiden Studien wurden die körperliche Fitness und die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit an einem inhomogenen Kollektiv mit hohem Durchschnittsalter bestimmt. Dennoch korrespondieren die Ergebnisse der hier durchgeführten Studien zu denen von *Boettger et al. (2009)* und *Vorderholzer et al. (2011)*, was sich in signifikant verminderten Werten von VO_{2max} , der relativen VO_{2max} , P_{max} und P_{VAT} in der Gruppe der Depressiven widerspiegelt. Für die Bewertung von VO_{2max} ist eine Ausbelastung der Teilnehmerinnen notwendig. Nach objektiven Kriterien lag eine Ausbelastung sowohl in der Patienten-, als auch in der Probandengruppe vor. Dies zeigt sich an einem RER_{max} mit Werten größer als 1,2 und einer geringen HRR. Zudem findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und Patientengruppe im Bezug auf beide Werte ($p=0,500$ bzw. $p=0,106$). Interessanterweise korrelierte P_{max} in der vorliegenden Studie zur Muskelmasse auf Höhe des zwölften Schnittbildes, zum Alter der Teilnehmerinnen, und zur HDL- und LDL-Konzentration. P_{max} ist kein konventioneller Parameter zur Beurteilung der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit, was anhand dieser Korrelationen insbesondere zur Muskelmasse auch ersichtlich wird. Der in der vorliegenden Studie entscheidende Parameter zur Evaluation der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit ist die relative VO_{2VAT} . Die relative VO_{2VAT} eignet sich aufgrund seiner Motivationsunabhängigkeit hervorragend zur Objektivierung der Leistungsfähigkeit und ist in ihrer Aussagekraft P_{max} und VO_{2max} überlegen (*Kroidl, 2010a; Scharhag-Rosenberg, 2010*). Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren sowohl die VO_{2VAT} , als auch die relative VO_{2VAT} bei den depressiven Frauen signifikant

vermindert. Die relative $\text{VO}_{2\text{VAT}}$ korrelierte ausschließlich zum Gewicht und BMI, was bei ihrem Bezug auf das Körpergewicht logisch erscheint.

Weshalb weisen die Patientinnen – trotz gleicher körperlicher Aktivität wie die Gesunden – eine signifikant reduzierte kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit auf? Diese Frage diskutieren *Boettger et al. (2009)* und *Vorderholzer et al. (2011)*: mangelnde Motivation, eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems und die mit einer Depression assoziierten pathophysiologischen Veränderungen könnten Ursache für die verminderte kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit sein. Die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit des Menschen wird durch diverse Faktoren determiniert und limitiert. Erkrankungen oder Einschränkungen der einzelnen Faktoren können sich - mit unterschiedlicher Ausprägung - negativ auf die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit ausüben. *Abbildung 4* gibt einen Überblick über die physiologische Anpassungsreaktion des menschlichen Organismus auf körperliche Belastung.

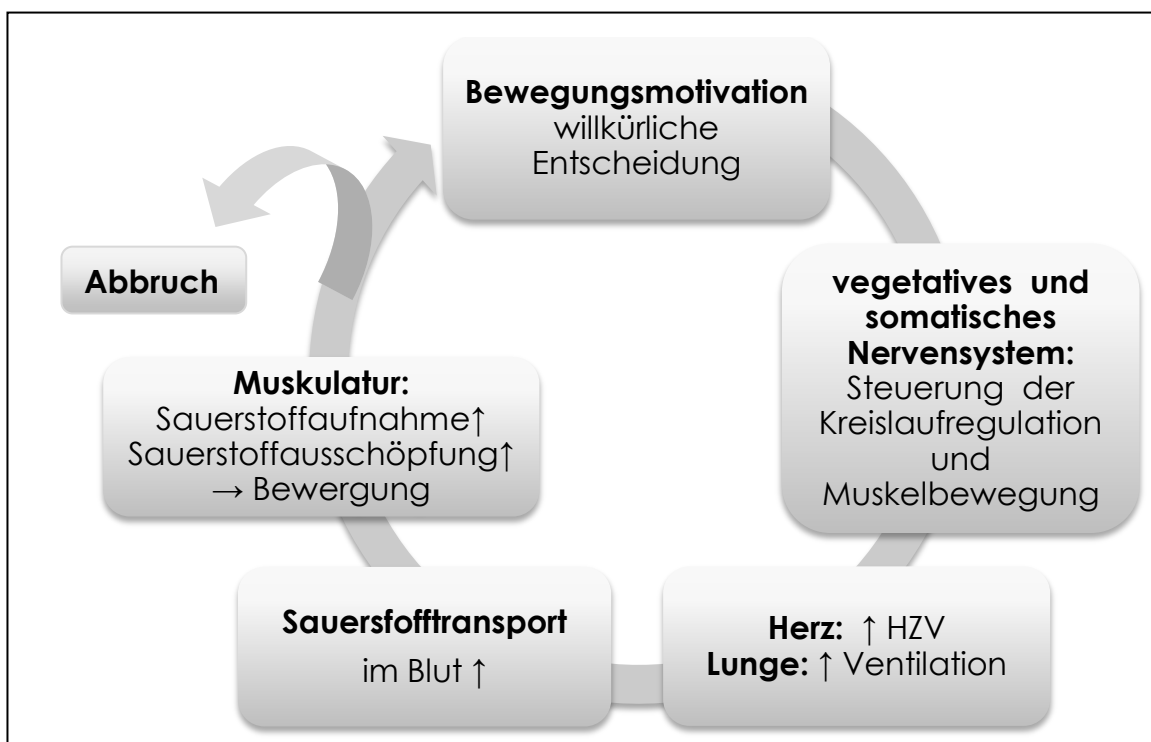


Abbildung 4. Schematische Darstellung über die Anpassung des menschlichen Organismus an eine körperliche Belastungssituation

Voraussetzung für körperliche Aktivität ist der willkürlich gefasste Bewegungsentschluss, der vermittelt über das somatische Nervensystem zur Bewegung der Skelettmuskulatur führt. Neben der Aktivierung des somatischen Nervensystems, werden Anpassungsreaktionen des Kreislaufs durch das Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata und übergeordnete Zentren im Cortex gesteuert (Kirsch und Gunga, 2005). Es kommt zu einer Aktivierung des Sympathikus und Hemmung des Parasympathikus mit einer „antreibenden“ Wirkung am Herzen und einer Vasokonstriktion nichtaktiver Gefäßgebiete (Kirsch und Gunga, 2005). Das Herzzeitvolumen nimmt annähernd proportional zum Sauerstoffverbrauch in der Muskulatur zu und kann im Vergleich zur Ruhe bis auf das 4 bis 5fache ansteigen (Gaehtgens und Ehmke, 2005). Diese Steigerung wird vor allem über die Erhöhung des Schlagvolumens (1,5-fach), aber noch wesentlich mehr über die Steigerung der Herzfrequenz (3-fach) vermittelt (Kirsch und Gunga, 2005). Alter, Typ der Aktivität, Fitness, das Vorhandensein einer kardialen Erkrankung, Blutvolumen und Zusammensetzung sind wesentliche Einflussfaktoren auf die Steigerung der Herzfrequenz (Wonisch et al., 2003b). Pathophysiologisch werden in zahlreichen Studien Regulationsstörungen des vegetativen Nervensystems bei Depression beschrieben (Nugent et al., 2011). Als Kennzeichen einer sympathischen Dysregulation findet sich eine erniedrigte Herzfrequenzvariabilität bei depressiven Patienten (Carney et al., 2001; Salomon et al., 2009). Die Verminderung der maximalen Herzfrequenz in Stresssituationen bei Depression - als Ausdruck einer parasympathischen Dysregulation - wurde ebenfalls berichtet (Salomon et al., 2009; Nugent et al., 2011). Yu et al. (2001) finden zudem eine negative Korrelation zwischen der Stimmung und dem Schlagvolumen des Herzens. Es ist denkbar, dass es durch eine gestörte Funktion des autonomen Nervensystems bei Depression zu einer Verminderung des Herzzeitvolumens kommt, welches sich wiederum in einer reduzierten kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit manifestiert. Unter körperlicher Belastung kommt es zur Zunahme der Atemfrequenz und der Atemtiefe mit Folge einer gesteigerten Alveolarventilation. Der arterielle Sauerstoffgehalt wird durch

den alveolären Sauerstoffpartialdruck, die Diffusionskapazität der Lunge und den Hämoglobinwert beeinflusst. Möglicherweise kommt es durch eine ventilatorische Insuffizienz unter Belastung bei Depression (*Donath et al., 2010*) zu einer reduzierten Sauerstoffaufnahme und folglich zu einer verminderten kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit. Das oxygenierte Blut wird zum Zielorgan, das mit bis zu 85% der aktiven Skelettmuskulatur entspricht, transportiert (*Kirsch und Gunga, 2005*). Der Muskelblutfluss steigt proportional zu körperlicher Belastung an. Grundlage für die gesteigerte Muskeldurchblutung ist eine Vasodilatation, die durch lokal wirksame Metaboliten vermittelt wird. Diese wirken der Gefäßkonstriktion des Sympathikus entgegen und überspielen diese (*Gaehgens und Ehmke, 2005*). Erkrankungen des sympathischen Nervensystems führen zu einer Dysregulation der Durchblutung der Skelettmuskulatur und können mit der Unfähigkeit einhergehen Arbeit zu verrichten (*Kirsch und Gunga, 2005*). Eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes in Stresssituationen wurde bei depressiven Erkrankungen beobachtet (*Matthews et al., 2005*). Es ist denkbar, dass dieser erhöhte Gefäßtonus zu einer verminderten Muskeldurchblutung führt. Gemeinsam mit einer verminderten Skelettmuskelmasse - wie sie in der vorliegenden Studie gezeigt wurde - wäre dadurch eine reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit mit vermindertem P_{\max} und P_{VAT} erklärbar. Zusätzlich zur gesteigerten Muskeldurchblutung kommt es in der Muskulatur auch zu einer größeren Sauerstoffausschöpfung zur aeroben Energiegewinnung in der Atmungskette. In Ruhe beträgt die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz zwischen vier bis fünf ml $O_2/100$ ml und kann unter Belastung bis auf 16 bis 18 ml $O_2/100$ ml Blut ansteigen. Das entspricht einer Ausschöpfung von circa 90% und ist abhängig von der kapillären Austauschfläche, der Temperatur im Muskelgewebe und der Sauerstoffaufnahmekapazität in den einzelnen Muskelzellen, welche durch den Enzymbesatz der Mitochondrien determiniert wird (*Kirsch und Gunga, 2005*). Die Sauerstoffausschöpfung ist nach der Steigerung des Herzzeitvolumens der wichtigste Mechanismus zur Adaptation des Organismus an körperliche

Belastung (*Kirsch und Gunga, 2005*). Zunehmend häufen sich die Hinweise darauf, dass strukturelle und funktionelle Veränderungen der Mitochondrien im Gehirn eine Rolle in der Pathophysiologie depressiver Erkrankung spielen (*Shao et al., 2008*). Obwohl die Veränderung von Mitochondrien in der Muskulatur bei Depression noch nicht untersucht wurde, ist eine weitere Hypothese, dass eine qualitative oder quantitative Funktionseinschränkung der Mitochondrien zur Verminderung der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit beitragen könnte.

Eine eingeschränkte kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit gilt als unabhängiger Risikofaktor für eine gesteigerte Morbidität und Mortalität (*Blair et al., 2001; Laukkanen et al., 2001; Sui et al. 2007*). Eine erhöhte Mortalität ist bei Gesunden bei einer maximalen Sauerstoffaufnahme von weniger als 21 ml/min/kg nachweisbar (*Wonisch et al., 2003a*). Obwohl die maximale Sauerstoffaufnahme bei den Patientinnen mit $26,2 \pm 2,7$ ml/min/kg deutlich über diesem Grenzwert liegt, wird ihre Leistungsfähigkeit in Bezug auf ihre Altersgruppe als „schwach“ bewertet (*Wonisch et al., 2003a*). Der therapeutische Einsatz körperlicher Aktivität bei Depression legitimiert sich anhand dieses Ergebnisses nicht nur in Bezug auf die in 1.5 erläuterten positiven Effekte auf die Symptomatik einer Depression und mögliche positive Effekte auf die Skelettmuskulatur, sondern vielmehr zur Steigerung der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit bei Depression und demnach zur Risikoreduktion für eine gesteigerte Mortalität und Morbidität. Zugleich eröffnen sich zahlreiche neue Fragen: Von welchen Faktoren ist die reduzierte Leistungsfähigkeit abhängig? Ist sie nach der Rekonvaleszenz reversibel? Liegt die Leistungsfähigkeit bei älteren Patienten schon unter dem kritischen Grenzwert? Lässt sich die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit bei Depression effektiv verbessern – und wenn ja durch welche Art der körperlichen Aktivität?

4.3 Einordnung metabolischer und hormoneller Parameter

Die deutliche und signifikante Erhöhung der LDL-Serumkonzentration ($p=0,002^{**}$) in der Patientengruppe ist - da die Studienlage zur Veränderung der LDL-Serumkonzentration bei Depression sehr widersprüchlich ist - ein besonders interessantes Ergebnis. In der „Netherlands Study of Depression and Anxiety“ wurde eine hohe LDL-Cholsteroserumkonzentration auch nach Korrektur für zahlreiche Kovariaten im Zusammenhang mit einer atypischen Depression beschrieben (Van Reedt Dortland et al., 2010). Fang et al. (2013) finden demgegenüber eine moderat negative Korrelation zwischen einer depressiven Symptomatik und der Serum LDL-Konzentration bei jungen Frauen. Für Männer wiederum wurde ein U-förmiger Zusammenhang zwischen der LDL-Konzentration und einer schweren Depression beschrieben (Tedders et al., 2011). Obwohl – wie unter 1.3 erläutert – auch Veränderung der HDL-Konzentration, der Triglyceride, des $RR_{sxstolisch}$, des $RR_{diastolisch}$, der Nüchtern glukose und der Insulinkonzentration bei Depression beobachtet wurden, finden sich in der vorliegenden Studie in Bezug auf diese Werte keine relevanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und Patientengruppe. Vermutlich ist der geringe Stichprobenumfang gepaart mit einer lediglich punktuellen Bestimmung dieser Parameter ausschlaggebend dafür, dass kein signifikanter Gruppenunterschied hervortritt.

4.4 Methodische Limitationen

Kritisch anzumerken ist, dass die vorliegende Studie an einer relativ kleinen Fallzahl durchgeführt wurde ($n=32$) und zudem nur Frauen in die Studie eingeschlossen wurden. Um gegebenenfalls weitere Einflussfaktoren ermitteln und die Aussagekraft allgemeiner fassen zu können, wäre eine Erweiterung der Studie auf männliche Studienteilnehmer und eine größere Teilnehmerzahl ein Ansatz. Weitere Limitationen ergeben sich durch das Design der vorliegenden Studie als Querschnittsstudie, sowie der Tatsache,

dass in die Gruppe der Depressiven nur hospitalisierte Patienten einbezogen wurden. Durch die Überlagerung des viszeralen Fettgewebes mit Darmanteilen ist ein systematischer Fehler an dieser Stelle nicht auszuschließen. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass die körperliche Aktivität in der durchgeführten Studie in der Gruppe der Depressiven möglicherweise überschätzt wurde. Alle Teilnehmerinnen der Patientengruppe befanden sich zum Zeitpunkt der Studienteilnahme in stationärer Therapie, in der regelmäßige körperliche Aktivität zum Therapieprogramm gehört. Die angegebene körperliche Aktivität entspricht eventuell nicht der vor Therapiebeginn und während der Krankheitsentwicklung tatsächlich absolvierten körperlichen Aktivität. Für zukünftige Studien wäre für die Erfassung der körperlichen Aktivität der Einsatz von Bewegungssensoren eine Option, der alle Bewegungen erfasst und eine bessere Objektivierung des Faktors körperliche Aktivität bietet.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Eine depressive Erkrankung geht mit diversen hormonellen, metabolischen und immunologischen, sowie funktionellen und strukturellen Veränderungen des Organismus einher. Es deutete sich an, dass die Skelettmuskelmasse (SM) bei Depression vermindert ist. Eine Verringerung der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit (KL) wird vermutet. Die quantitative Veränderung der SM und die Veränderung der KL bei Depression sollen in der vorliegenden Studie untersucht werden.

Material und Methoden: 17 Frauen mit einer schweren depressiven Episode und 15 gesunde Frauen im Alter von 20 bis 40 Jahren wurden untersucht. Die Psychometrie erfolgte anhand des Beck Depression Inventory und durch ein psychiatrisches Assessment, die körperliche Aktivität wurde in einer sechs Stufigen Likert Skala erfasst. Hormonelle und metabolische Parameter wurden im Blut untersucht. Die Messung der SM am Oberschenkel und des viszerale Fettgewebes erfolgte in einer Untersuchung mittels Magnet Resonanz Tomographie. Die KL wurde in einer Spiroergometrie objektiviert.

Ergebnisse: Die SM am Oberschenkel ($p=0,003^{**}$) und die KL gemessen als relative Sauerstoffaufnahme an der ventilatorischen anaeroben Schwelle ($p=0,044^*$) waren bei den depressiven Frauen im Vergleich zu den gesunden Frauen signifikant vermindert.

Diskussion: Erstmals konnte für junge Frauen mit einer schweren depressiven Episode die Verminderung der SM gezeigt werden. Eine reduzierte KL wurde zum ersten Mal anhand eines motivationsunabhängigen Parameters untersucht. Möglicherweise sind die pathophysiologischen Veränderungen bei einer depressiven Erkrankung ursächlich an der Reduktion der SM und der Verminderung der KL beteiligt.

6 Literaturverzeichnis

- Akbaraly** TN, Kivimäki M, Brunner EJ, Chandola T, Marmot MG, Singh-Manoux A, Ferrie JE: Association between metabolic syndrome and depressive symptoms in middle-aged adults: results from the Whitehall II study. *Diabetes Care*. 32:499-504 (2009)
- Akbaraly** TN, Kumari M, Head J, Ritchie K, Ancelin ML, Tabák AG, Brunner E, Chaudieu I, Marmot MG, Ferrie JE, Shipley MJ, Kivimäki M: Glycemia, insulin resistance, insulin secretion, and risk of depressive symptoms in middle age. *Diabetes Care*. 36:928-934 (2013)
- Alesci** S, Martinez PE, Kelkar S, Ilias I, Ronsaville DS, Listwak SJ, Ayala AR, Licinio J, Gold HK, Kling MA, Chrousos GP, Gold PW: Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 90:2522-2530 (2005)
- Altindag** O, Altindag A, Asoglu M, Gunes M, Soran N, Deveci Z: Relation of cortisol levels and bone mineral density among premenopausal women with major depression. *Int J Clin Pract*. 61:416–420 (2007)
- Arolt** V: Affektive Erkrankungen. In: Arolt V, Reimer C, Dilling H (Hrsg.): *Basiswissen Psychiatrie und Psychotherapie*. 7. Aufl., 153-185, Springer, Berlin (2011)
- Ashley** Z, Sutherland H, Lanmüller H, Russold MF, Unger E, Bijak M, Mayr W, Boncompagni S, Protasi F, Salmons S, Jarvis JC: Atrophy, but not necrosis, in rabbit skeletal muscle denervated for periods up to one year. *Am J Physiol Cell Physiol*. 292:440-451 (2007)
- Auyeung** TW, Lee JS, Kwok T, Leung J, Ohlsson C, Vandenput L, Leung PC, Woo J: Testosterone but not estradiol level is positively related to muscle strength and physical performance independent of muscle mass: a cross-sectional study in 1489 older men. *Eur J Endocrinol*. 164:811-817 (2011)
- Baumgartner** RN, Stauber PM, McHugh D, Koehler KM, Garry PJ: Cross-sectional age differences in body composition in persons 60+ years of age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 50: 307-316 (1995)
- Baumgartner** RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ: Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev*. 107:123-136 (1999)

- Beaver** WL, Wasserman K, Whipp BJ: A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol.* 60:2020-2027 (1986)
- Beck** AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 4:561-571 (1961)
- Berk** M, Sanders KM, Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, Hayles AL, Dodd S: Vitamin D deficiency may play a role in depression. *Med Hypotheses.* 69:1316-1319 (2007)
- Berlin** AA, Kop WJ, Deuster PA: Depressive mood symptoms and fatigue after Exercise withdrawal: the potential role of decreased fitness. *Psychosom Med.* 68:224-230 (2006)
- Beyer** I, Mets T, Bautmans I: Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 15:12-22. (2012)
- Bjarnason-Wehrens** B, Schulz O, Gielen S, Dürsch M, Hambrecht R, Lowis H, Kindermann W, Schulze R, Rauch B: Leitlinie körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. *Clin Res Cardiol Suppl.* 4:1-44 (2009)
- Blackman** MR, Sorkin JD, Münzer T, Bellantoni MF, Busby-Whitehead J, Stevens TE, Jayme J, O'Connor KG, Christmas C, Tobin JD, Stewart KJ, Cottrell E, St Clair C, Harmann SM: Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *JAMA.* 288:2282-2292 (2002)
- Blair** SN, Cheng Y, Holder JS: Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Med Sci Sports Exerc.* 33:379-399, discussion 419-420 (2001)
- Blumenthal** JA, Babyak MA, Doraiswamy PM, Watkins L, Hoffman BM, Barbour KA, Herman S, Craighead WE, Brosse AL, Waugh R, Hinderliter A, Sherwood A: Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosom Med.* 69:587-596 (2007)
- Boettger** S, Wetzig F, Puta C, Donath L, Müller HJ, Gabriel HH, Bär KJ: Physical fitness and heart rate recovery are decreased in major depressive disorder. *Psychosom Med.* 71:519-523 (2009)

- Bonetto** A, Aydogdu T, Jin X, Zhang Z, Zhan R, Puzis L, Koniaris LG, Zimmers TA: JAK/STAT3 pathway inhibition blocks skeletal muscle wasting downstream of IL-6 and in experimental cancer cachexia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 303:410-421 (2012)
- Busch** MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U: Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 56:733-739 (2013)
- Carney** RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, Czajkowski SM, O'Connor C, Stone PH, Freedland KE: Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation.* 104:2024-2028 (2001)
- Carla** MG, Hardoy MC, Pilu A, Sorba M, Floris AL, Mannu FA, Baum A, Cappai A, Velluti C, Salvi M: Improving physical quality of life with group physical activity in the adjunctive treatment of major depressive disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 4:1 (2008)
- Castaneda** C, Charnley JM, Evans WJ, Crim MC: Elderly women accommodate to a low-protein diet with losses of body cell mass, muscle function, and immune response. *Am J Clin Nutr.* 62:30-39 (1995)
- Castrén** E, Vöikar V, Rantamäki T: Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol.* 7:18-21 (2007)
- Chang** CK, Hayes RD, Perera G, Broadbent MT, Fernandes AC, Lee WE, Hotopf M, Stewart R: Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One.* 6:e19590 (2011)
- Charifi** N, Kadi F, Féasson L, Denis C: Effects of endurance training on satellite cell frequency in skeletal muscle of old men. *Muscle Nerve.* 28:87-92 (2003)
- Chen** X, Mao G, Leng SX: Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging.* 9:433-441 (2014)
- Chesney** E, Goodwin GM, Fazel S: Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry.* 13:153-160 (2014)
- Cizza** G, Primma S, Csako G: Depression as a risk factor for osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab.* 20: 367–373 (2009)

- Cizza G:** Major depressive disorder is a risk factor for low bone mass, central obesity, and other medical conditions. *Dialogues Clin Neurosci.* 13:73-87 (2011)
- Corsonello A,** Antonelli Incalzi R, Pistelli R, Pedone C, Bustacchini S, Lattanzio F: Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 1:21-28 (2011)
- Cruz-Jentoff AJ,** Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M: European Working Group on Sarcopenia in Older People Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 39:412-423 (2010)
- Cuijpers P,** Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW: Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *Am J Psychiatry.* 171:453-462 (2014)
- Davis L,** Uezato A, Newell JM, Frazier E: Major depression and comorbid substance use disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 21:14-18 (2008)
- de la Cerda P,** Cervelló E, Cocca A, Viciano J: Effect of an aerobic training program as complementary therapy in patients with moderate depression. *Percept Mot Skills.* 112:761-769 (2011)
- Delmonico MJ,** Harris TB, Visser M, Park SW, Conroy MB, Velasquez-Mieyer P, Boudreau R, Manini TM, Nevitt M, Newman AB, Goodpaster BH: Health, Aging, and Body. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr.* 90: 1579-1585 (2009)
- Deuschle M,** Schweiger U, Weber B, Gotthardt U, Körner A, Schmider J, Standhardt H, Lammers CH, Heuser I: Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 82:234-238 (1997)
- Deutsche Rentenversicherung:** Bedeutung psychischer Störungen, In: Deutsche Rentenversicherung Bund (Hrsg.): *Positionspapier der Deutschen Rentenversicherung zur Bedeutung psychischer Erkrankungen in der Rehabilitation und bei Erwerbsminderung.* 1.Aufl., 9-10, Berlin (2014)
- Deutzmann R:** Glucocorticoide. In: Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R (Hrsg.): *Duale Reihe Biochemie.* 2.Aufl., 594-599, Thieme, Stuttgart (2008a)

- Deutzmann** R: Wachstumshormon. In: Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R (Hrsg.): *Duale Reihe Biochemie*. 2.Aufl., 608-610, Thieme, Stuttgart (2008b)
- Donath** L, Puta C, Boettger S, Mueller HJ, Faude O, Meyer T, Bär KJ, Gabriel HH: Ventilatory inefficiency in major depressive disorder: a potential adjunct for cardiac risk stratification in depressive disorders? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 34:882-887 (2010)
- Doria** E, Buonocore D, Focarelli A, Marzatico F: Relationship between human aging muscle and oxidative system pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2012:830257 (2012)
- Droste** SK, Gesing A, Ulbricht S, Müller MB, Linthorst AC, Reul JM: Effects of long-term voluntary exercise on the mouse hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrinology*. 144:3012-3023 (2003)
- Ernst** C, Olson AK, Pinel JP, Lam RW, Christie BR: Antidepressant effects of exercise: evidence for an adult-neurogenesis hypothesis? *J Psychiatry Neurosci*. 31:84-92 (2006)
- Fang** CY, Egleston BL, Gabriel KP, Stevens VJ, Kwiterovich PO Jr, Snetselaar LG, Longacre ML, Dorgan JF: Depressive symptoms and serum lipid levels in young adult women. *J Behav Med*. 36:143-152 (2013)
- Feng** L, Nyunt MS, Feng L, Yap KB, Ng TP: Frailty predicts new and persistent depressive symptoms among community-dwelling older adults: findings from Singapore longitudinal aging study. *J Am Med Dir Assoc*. 15:76.e7-76.e12. (2014)
- Fernández-Real** JM, Ricart W: Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 24:278–301 (2003)
- Foley** RN, Wang C, Ishani A, Collins AJ, Murray AM: Kidney function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. *Am J Nephrol*. 27:279-286 (2007)
- Fried** LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 56:M146-156 (2001)
- Gaehgans** P, Ehmke H: Das Kreislaufsystem. In: Klinker R, Pape HC, Silbernagel S (Hrsg.): *Physiologie*. 5. Aufl., 208-214, Thieme, Stuttgart (2005)

- Galper** DI, Trivedi MH, Barlow CE, Dunn AL, Kampert JB: Inverse association between physical inactivity and mental health in men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 38:173-178 (2006)
- Garcia** LA, King KK, Ferrini MG, Norris KC, Artaza JN: 1,25(OH)₂vitamin D₃ stimulates myogenic differentiation by inhibiting cell proliferation and modulating the expression of promyogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrinology.* 152:2976-2986 (2011)
- Geer** EB, Shen W, Gallagher D, Punyanitya M, Looker HC, Post KD, Freda PU: MRI assessment of lean and adipose tissue distribution in female patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 73:469-475 (2010)
- Giles** JT, Ling SM, Ferrucci L, Bartlett SJ, Andersen RE, Towns M, Muller D, Fontaine KR, Bathon JM: Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum.* 59:807-815 (2008)
- Gold** PW, Calabrese JR, Kling MA, Avgerinos P, Khan I, Gallucci WT, Tomai TP, Chrousos GP: Abnormal ACTH and cortisol responses to ovine corticotropin releasing factor in patients with primary affective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 10:57-65 (1986)
- Goodwin** RD: Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Prev Med.* 36:698-703 (2003)
- Greggersen** W, Rudolf S, Fassbinder E, Dibbelt L, Stoeckelhuber BM, Hohagen F, Oltmanns KM, Kahl KG, Schweiger U: Major depression, borderline personality disorder, and visceral fat content in women. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 261:551-557 (2011)
- Han** TS, Kelly IE, Walsh K, Greene RM, Lean ME: Relationship between volumes and areas from single transverse scans of intra-abdominal fat measured by magnetic resonance imaging. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 21:1161-1166 (1997)
- Hollenberg** M, Haight T, Tager IB: Depression decreases cardiorespiratory fitness in older women. *J Clin Epidemiol.* 56:1111-1117 (2003)
- Holsboer F**: The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology.* 23:477-501 (2000)

- Hsu** YH, Liang CK, Chou MY, Liao MC, Lin YT, Chen LK, Lo YK: Association of cognitive impairment, depressive symptoms and sarcopenia among healthy older men in the veterans retirement community in southern Taiwan: a cross-sectional study. *Geriatr Gerontol Int.* 1:102-108 (2014)
- Huang** EJ, Reichardt LF: Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem.* 72:609-642 (2003)
- ICD-10-GM-2012** (Tag des Zugriffs: 04.12.2012) <http://www.icd-code.de/suche/icd/code/F32.-.html?sp=SF32.de>
- Ivey** FM, Tracy BL, Lemmer JT, NessAiver M, Metter EJ, Fozard JL, Hurley BF: Effects of strength training and detraining on muscle quality: age and gender comparisons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 55:152-157 (2000)
- Kahl** KG, Bester M, Greggersen W, Rudolf S, Dibbelt L, Stoeckelhuber BM, Gehl HB, Sipos V, Hohagen F, Schweiger U: Visceral fat deposition and insulin sensitivity in depressed women with and without comorbid borderline personality disorder. *Psychosom Med.* 67:407-412 (2005)
- Kahl** KG, Greggersen W, Schweiger U, Cordes J, Balijepalli C, Lösch C, Moebus S: Prevalence of the metabolic syndrome in unipolar major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 262:313-320 (2011)
- Katon** W, Russo J, Lin EH, Heckbert SR, Ciechanowski P, Ludman EJ, Von Korff M: Depression and diabetes: factors associated with major depression at five-year follow-up. *Psychosomatics.* 50:570-579 (2009)
- Kaufman** J, Charney D: Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depress Anxiety.* 12 : 69 – 76 (2000)
- Kim** NH, Kim HS, Eun CR, Seo JA, Cho HJ, Kim SG, Choi KM, Baik SH, Choi DS, Park MH, Han C, Kim NH: Depression is associated with sarcopenia, not central obesity, in elderly korean men. *J Am Geriatr Soc.* 59:2062-2068 (2011)
- Kim** TN, Park MS, Lim KI, Choi HY, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, Choi H, Baik SH, Choi DS, Choi KM: Relationships between Sarcopenic Obesity and Insulin Resistance, Inflammation, and Vitamin D Status: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 78:525-532 (2013)

- Kinder** LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP: Depression and the metabolic syndrome in young adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med.* 66:316-322 (2004)
- Kirsch** K, Gunga HC: Leistungsphysiologie. In: Klinke R, Pape HC, Silbernagel S (Hrsg.): *Physiologie*. 5. Aufl., 590-608, Thieme, Stuttgart (2005)
- Kjærgaard** M, Waterloo K, Wang CE, Almås B, Figenschau Y, Hutchinson MS, Svartberg J, Jorde R: Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. *Br J Psychiatry.* 201:360-368 (2012)
- Kohara** K, Ochi M, Tabara Y, Nagai T, Igase M, Miki T: Leptin in sarcopenic visceral obesity: possible link between adipocytes and myocytes. *PLoS One.* 6:e24633 (2011)
- Kritz-Silverstein** D, Barrett-Connor E, Corbeau C: Cross-sectional and prospective study of exercise and depressed mood in the elderly: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol.* 153:596-603 (2001)
- Kroidl** RF: 9-Felder-Grafiken: Felder zur Zirkulation und Leistung. In: Kroidl FR, Schwarz S, Lehnigk B. (Hrsg.): *Kursbuch Spiroergometrie*. 2. Aufl., 118-128, Thieme, Stuttgart (2010a)
- Kroidl** RF: Standardisierung der Aufzeichnung: Sollwert und 9-FG. In: Kroidl FR, Schwarz S, Lehnigk B. (Hrsg.): *Kursbuch Spiroergometrie*. 2. Aufl., 24-25, Thieme, Stuttgart (2010b)
- Kumar** NB, Kazi A, Smith T, Crocker T, Yu D, Reich RR, Reddy K, Hastings S, Exterman M, Balducci L, Dalton K, Bepler G: Cancer cachexia: traditional therapies and novel molecular mechanism-based approaches to treatment. *Curr Treat Options Oncol.* 11:107-117 (2010)
- Kwasky** AN, Groh CJ: Vitamin D and depression: is there a relationship in young women? *J Am Psychiatr Nurses Assoc.* 18:236-243 (2012)
- Laukkanen** JA, Lakka TA, Rauramaa R, Kuhanen R, Venäläinen JM, Salonen R, Salonen JT: Cardiovascular fitness as a predictor of mortality in men. *Arch Intern Med.* 161:825-831 (2001)

- Lawlor** DA, Hopker SW: The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 322:763-767 (2001)
- Lee** ES, Kim YH, Beck SH, Lee S, Oh SW: Depressive mood and abdominal fat distribution in overweight premenopausal women. *Obes Res*. 13:320-325 (2005)
- Lee** JS, Auyeung TW, Leung J, Kwok T, Leung PC, Woo J: The effect of diabetes mellitus on age-associated lean mass loss in 3153 older adults. *Diabet Med*. 27:1366-1371 (2010)
- Lee** DM, Tajar A, O'Neill TW, O'Connor DB, Bartfai G, Boonen S, Bouillon R, Casanueva FF, Finn JD, Forti G, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Punab M, Silman AJ, Vanderschueren D, Wu FC, Pendleton N; EMAS study group: Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men. *J Psychopharmacol*. 25:1320-1328 (2011)
- Lee** S, Kim Y, White DA, Kuk JL, Arslanian S: Relationships between insulin sensitivity, skeletal muscle mass and muscle quality in obese adolescent boys. *Eur J Clin Nutr*. 66:1366-1368 (2012)
- Leng** SX, Xue QL, Tian J, Walston JD, Fried LP: Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc*. 55:864-871 (2007)
- Left** HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, Newman MF: Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med*. 66:305-315 (2004)
- Lindsay** RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J: Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 360:57-58 (2002)
- Linkowski** P, Mendlewicz J, Leclercq R, Brasseur M, Hubain P, Golstein J, Copinschi G, Van Cauter E: The 24-hour profile of adrenocorticotropin and cortisol in major depressive illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 61:429-438 (1985)
- Lohman** M, Dumenci L, Mezuk B: Sex differences in the construct overlap of frailty and depression: evidence from the Health and Retirement Study. *J Am Geriatr Soc*. 62:500-505 (2014)

- Ludescher** B, Machann J, Eschweiler GW, Thamer C, Maenz C, Hipp A, Claussen CD, Schick F: Active depression is associated with regional adiposity in the upper abdomen and the neck. *Int J Psychiatry Med.* 41:271-280 (2011)
- Marcus** M, Yasamy MT, Ommeren M, Chisholm D, Saxena S: Depression a Global Public Health Concern. *WHO Department of Mental Health and Substance Abuse.* 6-8 (2012)
- Matsubara** M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol.* 147:173-180 (2002)
- Matthews** SC, Nelesen RA, Dimsdale JE: Depressive symptoms are associated with increased systemic vascular resistance to stress. *Psychosom Med.* 67:509-513 (2005)
- Mead** GE, Morley W, Campbell P, Greig CA, McMurdo M, Lawlor DA: Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 8:CD004366 (2008)
- Meyers** CA, Albitar M, Estey E: Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer.* 104:788–793 (2005)
- Mezuk** B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH: Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 31:2383-2390 (2008)
- Mezuk** B, Edwards L, Lohman M, Choi M, Lapane K: Depression and frailty in later life: a synthetic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 27:879-892 (2012)
- Midgley** AW, Bentley DJ, Luttikholt H, McNaughton LR, Millet GP: Challenging a dogma of exercise physiology: Does an incremental exercise test for valid VO_{2max} determination really need to last between 8 and 12 minutes? *Sports Med.* 38: 441-447 (2008)
- Mijnarends** DM, Meijers JM, Halfens RJ, ter Borg S, Luiking YC, Verlaan S, Schoberer D, Cruz Jentoft AJ, van Loon LJ, Schols JM: Validity and reliability of tools to measure muscle mass, strength, and physical performance in community-dwelling older people: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc.* 14:170-178 (2013)
- Miokovic** T, Armbrecht G, Felsenberg D, Belavy DL: Heterogeneous atrophy occurs within individual lower limb muscles during 60 days of bed rest. *J Appl Physiol.* 113:1545-1559 (2012)

- Mitchell** WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M: Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol.* 3: 260 (2012)
- Morris** M, Steinberg H, Sykes EA, Salmon P: Effects of temporary withdrawal from regular running. *J Psychosom Res.* 34:493-500 (1990)
- Mota-Pereira** J, Silverio J, Carvalho S, Ribeiro JC, Fonte D, Ramos J: Moderate exercise improves depression parameters in treatment-resistant patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 45:1005-1011 (2011)
- Moylan** JS, Smith JD, Chambers MA, McLoughlin TJ, Reid MB: TNF induction of atrogin-1/MAFbx mRNA depends on Foxo4 expression but not AKT-Foxo1/3 signaling. *Am J Physiol Cell Physiol.* 295:986-993 (2008)
- Nouwen** A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, Pouwer F; European Depression in Diabetes Research Consortium: Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 53:2480-2486 (2010)
- Nugent** AC, Bain EE, Thayer JF, Sollers JJ 3rd, Drevets WC: Heart rate variability during motor and cognitive tasks in females with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 191:1-8 (2011)
- Ojanen** T, Rauhala T, Häkkinen K: Strength and power profiles of the lower and upper extremities in master throwers at different ages. *J Strength Cond Res.* 21: 216-222 (2007)
- O'Neill** ED, Wilding JP, Kahn CR, Van Remmen H, McArdle A, Jackson MJ, Close GL: Absence of insulin signalling in skeletal muscle is associated with reduced muscle mass and function: evidence for decreased protein synthesis and not increased degradation. *Age (Dordr).* 32:209-222 (2010)
- Pace** TW, Miller AH: Cytokines and glucocorticoid receptor signaling. Relevance to major depression. *Ann Y Acad Sci.* 1179:86-105 (2009)
- Paddon-Jones** D, Sheffield-Moore M, Cree MG, Hewlings SJ, Aarsland A, Wolfe RR, Ferrando AA: Atrophy and impaired muscle protein synthesis during prolonged inactivity and stress. *J Clin Endocrinol Metab.* 91:4836-4841 (2006)

- Pilu** A, Sorba M, Hardoy MC, Floris AL, Mannu F, Seruis ML, Velluti C, Carpiello B, Salvi M, Carta MG: Efficacy of physical activity in the adjunctive treatment of major depressive disorders: preliminary results. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 3:8 (2007)
- Prineas** RJ, Folsom AR, Kaye SA: Central adiposity and increased risk of coronary artery disease mortality in older women. *Ann Epidemiol*. 3:35-41 (1993)
- Psatha** M, Wu Z, Gammie FM, Ratkevicius A, Wackerhage H, Lee JH, Redpath TW, Gilbert FJ, Ashcroft GP, Meakin JR, Aspden RM: A longitudinal MRI study of muscle atrophy during lower leg immobilization following ankle fracture. *J Magn Reson Imaging*. 35:686-695 (2012)
- Raison** CL, Capuron L, Miller AH: Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 27:24-31 (2006)
- Resmini** E, Farkas C, Murillo B, Barahona MJ, Santos A, Martínez-Momblán MA, Roig O, Ybarra J, Geli C, Webb SM: Body composition after endogenous (Cushing's syndrome) and exogenous (rheumatoid arthritis) exposure to glucocorticoids. *Horm Metab Res*. 42:613-618 (2010)
- Rethorst** CD, Wipfli BM, Landers DM: The antidepressive effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials. *Sports Med*. 39:491-511 (2009)
- Rimer** J, Dwan K, Lawlor DA, Greig CA, McMurdo M, Morley W, Mead GE: Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 7:CD004366 (2012)
- Sakuma** K, Yamaguchi A: Sarcopenic obesity and endocrinal adaptation with age. *Int J Endocrinol*. 2013:204164 (2013)
- Salaycik** KJ, Kelly-Hayes M, Beiser A, Nguyen AH, Brady SM, Kase CS, Wolf PA: Depressive symptoms and risk of stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 38:16-21 (2007)
- Salomon** K, Cliff A, Karlsdóttir M, Rottenberg J: Major depressive disorder is associated with attenuated cardiovascular reactivity and impaired recovery among those free of cardiovascular disease. *Health Psychol*. 28:157-165 (2009)
- Sato** Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K: Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis*. 20:187-192 (2005)

- Schaap** LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Harris TB, Kritchevsky SB, Newman AB, Colbert LH, Pahor M, Rubin SM, Tylavsky FA, Visser M; Health ABC Study: Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 64:1183-1189 (2009)
- Scharhag-Rosenberg** F: Spiroergometrie zur Ausdauerleistungsdiagnostik. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin.* 6 :146-147 (2010)
- Schrager** MA, Metter EJ, Simonsick E, Ble A, Bandinelli S, Lauretani F, Ferrucci L: Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol* (1985). 102:919-925 (2007)
- Schweiger** U, Deuschle M, Korner A, Lammers CH, Schmider J, Gotthardt U, Holsboer F, Heuser I.; Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *Am J Psychiatry.* 151:1691–1693 (1994)
- Shao** L, Martin MV, Watson SJ, Schatzberg A, Akil H, Myers RM, Jones EG, Bunney WE, Vawter MP: Mitochondrial involvement in psychiatric disorders. *Ann Med.* 40:281-295 (2008)
- Sjösten** N, Kivelä SL: The effects of physical exercise on depressive symptoms among the aged: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 21:410-418 (2006)
- Shin** KR, Kang Y, Park HJ, Heitkemper M: Effects of exercise program on physical fitness, depression, and self-efficacy of low-income elderly women in South Korea. *Public Health Nurs.* 26:523-531 (2009)
- Skodol** AE, Stout RL, McGlashan TH, Grilo CM, Gunderson JG, Shea MT, Morey LC, Zanarini MC, Dyck IR, Oldham JM: Co-occurrence of mood and personality disorders: a report from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study (CLPS). *Depress Anxiety.* 10:175-182 (1999)
- Snehalatha** C, Mukesh B, Simon M, Viswanathan V, Haffner SM, Ramachandran A: Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian Indians. *Diabetes Care.* 26:3226-3229 (2003)
- Soyka** M, Lieb M: Depression und Alkoholabhängigkeit – Neue Befunde zu Komorbidität, Neurobiologie und Genetik. *Neurol Neurochir Psychiatr.* 5:37-46 (2004)

- Srikanthan P**, Karlamangla AS: Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 96:2898-2903 (2011)
- Statistisches Bundesamt**: Kosten 2008 nach Krankheit und Alter. In: Statistisches Bundesamt (Hrsg.): *Gesundheit. Krankheitskosten 2002, 2004, 2006, 2008*. 1. Aufl., 36, Wiesbaden (2012)
- Stenholm S**, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L: Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 11:693-700 (2008)
- Strawbridge WJ**, Deleger S, Roberts RE, Kaplan GA: Physical activity reduces the risk of subsequent depression for older adults. *Am J Epidemiol.* 156:328-334 (2002)
- Ströhle A**, Höfler M, Pfister H, Müller AG, Hoyer J, Wittchen HU, Lieb R: Physical activity and prevalence and incidence of mental disorders in adolescents and young adults. *Psychol Med.* 37:1657-1666 (2007)
- Sui X**, LaMonte MJ, Blair SN: Cardiorespiratory fitness as a predictor of nonfatal cardiovascular events in asymptomatic women and men. *Am J Epidemiol.* 165:1413-1423 (2007)
- Szulc P**, Duboeuf F, Marchand F, Delmas PD: Hormonal and lifestyle determinants of appendicular skeletal muscle mass in men: the MINOS study. *Am J Clin Nutr.* 80:496-503 (2004)
- Techniker Krankenkasse**: Arbeitsunfähigkeit. In: Techniker Krankenkasse (Hrsg.): *TK Gesundheitsreport 2014*. 1. Aufl., 100-102, Hamburg (2014)
- Tedders SH**, Fokong KD, McKenzie LE, Wesley C, Yu L, Zhang J: Low cholesterol is associated with depression among US household population. *J Affect Disord.* 135:115-121 (2011)
- Tolea MI**, Black SA, Carter-Pokras OD, Kling MA: Depressive symptoms as a risk factor for osteoporosis and fractures in older Mexican American women. *Osteoporos Int.* 18:315-322 (2007)
- Tolmunen T**, Laukkanen JA, Hintikka J, Kurl S, Viinamäki H, Salonen R, Kauhanen J, Kaplan GA, Salonen JT: Low maximal oxygen uptake is associated with elevated depressive symptoms in middle-aged men. *Eur J Epidemiol.* 21:701-706 (2006)

- Tordeurs D**, Janne P, Appart A, Zdanowicz N, Reynaert C: Effectiveness of physical exercise in psychiatry: a therapeutic approach? *Encephale*. 37:345-352 (2011)
- Tuglu C**, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E: Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology*. 170:429-433 (2003)
- Vandenput L**, Mellström D, Karlsson MK, Orwoll E, Labrie F, Ljunggren O, Ohlsson C: Serum estradiol is associated with lean mass in elderly Swedish men. *Eur J Endocrinol*. 162:737-745 (2010)
- Van der Kooy K**, Seidell JC: Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 17:187-196 (1993)
- Van Kan G**, Cderbaum JM, Cesari M, Dahinden P, Fariello RG, Fielding RA, Goodpaster BH, Hettwer S, Isaac M, Laurent D, Morley JE, Pahor M, Rooks D, Roubenoff R, Rutkove SB, Shaheen A, Vamvakas S, Vrijbloed JW, Vellas B. Sarcopenia: biomarkers and imaging (International Conference on Sarcopenia research). *J Nutr Health Aging*. 15:834-846 (2011)
- Van Reedt Dortland AK**, Giltay EJ, van Veen T, van Pelt J, Zitman FG, Penninx BW: Associations between serum lipids and major depressive disorder: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry*. 71:729-736 (2010)
- Varadhan R**, Walston J, Cappola AR, Carlson MC, Wand GS, Fried LP: Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 63:190-195 (2008)
- Visser M**, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, Nevitt M, Harris TB: Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 57:326-332 (2002)
- Visser M**, Deeg DJ, Lips P, Longitudinal Aging Study Amsterdam: Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*. 88:5766-5772 (2003)
- Voderholzer U**, Dersch R, Dickhut HH, Herter A, Freyer T, Berger M: Physical fitness in depressive patients and impact of illness course and disability. *J Affect Disord*. 128:160-164 (2011)

- Vreeburg** SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JC, van Dyck R, Smit JH, Zitman FG, Penninx BW: Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 66:617-626 (2009)
- Waters** DL, Qualls CR, Dorin RI, Veldhuis JD, Baumgartner RN: Altered growth hormone, cortisol, and leptin secretion in healthy elderly persons with sarcopenia and mixed body composition phenotypes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 63:536-541 (2008)
- Weber-Hamann** B, Hentschel F, Kniest A, Deuschle M, Colla M, Lederbogen F, Heuser I: Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosom Med*. 64:274-277 (2002)
- WHO** (2012) (Tag des Zugriffs: 25.06.2014)
<http://www.euro.who.int/de/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe>
- WHO** (2014) (Tag des Zugriffs 25.06.2014)
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
- Wiles** NJ, Haase AM, Gallacher J, Lawlor DA, Lewis G: Physical activity and common mental disorder: results from the Caerphilly study. *Am J Epidemiol*. 165:946-954 (2007)
- Wonisch** M, Kraxner W, Hödl R, Watzinger N, Maier R, Hofmann P, Pokan R, Scherr D, Klein W, Fruhwald FM: Spiroergometrie in der Kardiologie – klinische Anwendungsmöglichkeiten. *J Kardiol*. 10: 440-446 (2003a)
- Wonisch** M, Hofmann P, Pokan R, Kraxner W, Hödl R, Maier R, Watzinger N, Smekal G, Klein W, Fruhwald FM: Spiroergometrie in der Kardiologie – Grundlagen der Physiologie und Terminologie. *J Kardiol*. 10:383-390 (2003b)
- Wulsin** LR, Vaillant GE, Wells VE: A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med*. 61:6-17 (1999)
- Yu** BH, Nelesen R, Ziegler MG, Dimsdale JE: Mood states and impedance cardiography-derived hemodynamics. *Ann Behav Med*. 23:21-25 (2001)
- Zaslavsky** O, Cochrane BB, Thompson HJ, Woods NF, Herting JR, LaCroix A: Frailty: a review of the first decade of research. *Biol Res Nurs*. 15:422-432 (2013)

7 Anhang



Im Fokus des Lebens
Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe

Universität zu Lübeck

Stellv. Vorsitzende:

Frau Prof. Dr. med. M. Schrader

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann

Tel.: +49 451 500 4639

Fax: +49 451 500 3026

janine.erdmann@medizin.uni-luebeck.de

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Frau

Dr. med. Greggersen

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

im Hause

nachrichtlich:

Herrn Prof. Dr. Hohagen

Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Aktenzeichen: 09-129

Datum 10. September 2009

Sitzung der Ethik-Kommission am 01. September 2009

Antragsteller: Frau Dr. Greggersen / Herr Prof. Hohagen

Titel: Körperzusammensetzung bei Patienten mit Angsterkrankungen und/oder Depression

Sehr geehrte Frau Dr. Greggersen,

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

Die Kommission hat nach der Berücksichtigung folgenden Hinweises keine Bedenken: Die Kommission geht von einer geschlechterdifferenzierten Auswertung aus.

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 Studie und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß bin ich

Ihr

Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe

Vorsitzender

anwesende Kommissionsmitglieder: ☒

☒ Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe
(Sozialmedizin, Vorsitzender der EK)

☒ Prof. Dr. Schweiger

(Psychiatrie)

Prof. Dr. Dendorfer

(Pharmakologie)

☒ Frau Prof. E. Stubbe

(Theologin)

☒ Prof. Dr. Borek

(Medizin- und Wissenschaftsgeschichte)

☒ Frau H. Müller

(Pflege)

☒ Dr. Kaiser

(Kinderchirurgie)

☒ Herr Dr. Fieber

(Richter am Amtsgericht Ahrensburg)

☒ Prof. Schwinger

(Humangenetik)

☒ Herr Prof. Dr. Mönig

(Medizinische Klinik I)

☒ Frau Prof. Dr. M. Schrader

(Plastische Chirurgie, Stellv. Vors.)

☒ Herr Prof. Schultz

(Pädiatrie)

Herr D. Stojan

(Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)

8 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Fritz Hohagen, der es mir ermöglicht hat, diese Doktorarbeit an seinem Institut durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. U. Schweiger danke ich für die Bereitstellung des äußerst interessanten Themas, die zuverlässige Betreuung dieser Doktorarbeit, sowie für die vielen bereichernden Ratschläge.

Mein außerordentlicher Dank gebührt Frau Dr. J. Waack und Frau Dr. W. Greggersen für die zuverlässige Betreuung während aller Phasen dieser Doktorarbeit, für ihren hohen persönlichen Einsatz und die kollegiale Arbeitsatmosphäre.

Mein weiterer Dank gilt allen Ärztinnen und Ärzten, sowie Schwestern und Pflegern der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, die mit der Betreuung der Patientinnen zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Bei der Medizinischen Klinik II bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit. Herrn PD Dr. M. Reppel danke ich für seine Hilfestellung bei der Auswertung der Spiroergometrien, Frau Dr. D. Reichert danke ich für ihre Unterstützung bei der Durchführung der Spiroergometrien. Für die Durchführung der MRT-Untersuchung bedanke ich mich bei dem Institut für Radiologie und Nuklearmedizin. Mein Dank gilt hier Herrn PD Dr. F. Vogt, Herrn Dr. U. Melchert, sowie allen beteiligten MTAs. Für die Auswertung der Blutproben bedanke ich mich bei dem Institut für Klinische Chemie.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und meinen tollen Geschwistern, die in großen Teilen durch ihr „da sein“ zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Meinem Ehemann Jakob gilt mein ganz besonderer Dank für seine treue und liebevolle Unterstützung – nicht nur bei der Durchführung dieser Arbeit!

9 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Evamarie Götsch, geb. Wüsten
Geburtsdatum- und Ort: 13.02.1989 Regensburg
Familienstand: verheiratet, ein Kind



SCHULASUBILDUNG

1995-1999 Grundschule Burgweinting (Regensburg)
1999-2004 Goethe-Gymnasium Regensburg
2004-2007 Albert Einstein Gymnasium Neubrandenburg
2007 Abitur

STUDIUM

2007-2009 Studium der Humanmedizin; vorklinischer Abschnitt an der Universität zu Lübeck
09/2009 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2009-2013 Studium der Humanmedizin; klinischer Abschnitt an der Universität zu Lübeck
2013-2014 Praktisches Jahr in den Fachgebieten Geriatrie, Innere Medizin, Chirurgie
06/2014 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

PROMOTION

2010-2012 Datenerhebung und Auswertung
2012-2014 Verfassen der Dissertation

STIPENDIEN UND AUSZEICHNUNGEN

- 1) Auszeichnung der Deutschen Physikalischen Gesellschaft e.V. für hervorragende Leistungen im Fach Physik (2007)
- 2) Stipendiatin der Konrad-Adenauer-Stiftung (3/2009-06/2014)