

**Aus der Universitätsklinik
für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit
Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Buchkremer**

**SSRI
und ihre Wirkung auf das Körpergewicht**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Alexandra Sträter
aus
Freiburg i. Br.**

2004

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. I. Gärtner
2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Klosinki

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	3
1.1	Das Krankheitsbild der Depression	4
1.1.1	Depression und Körpergewicht	6
1.2	Die Antidepressiva – eine Einführung	7
1.3	Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI)	8
1.3.1	Struktur und Funktion der SSRI	8
1.4	Serotonin.....	9
1.4.1	Serotonin (5-HT) – Synthese und Metabolismus.....	9
1.4.2	5-HT-Rezeptoren und ihre Funktionen.....	12
1.4.3	Serotonin und seine Wirkungsorte	14
1.5	Leptin	16
1.6	Hypothese und Organisation dieser Studie	18
2	Studienaufbau und Methoden	19
2.1.	Studienaufbau	19
2.1.1.	Art der Studie	19
2.1.2.	Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
2.1.3.	Studienablauf	20
2.2.	Patienten	21
2.2.1.	Patienten und Diagnosen	22
2.2.2.	Die Therapieabbrecher (drop-out).....	22
2.3.	Beurteilungsverfahren	23
2.3.1.	Hamilton-Depressionsskala (HAMD).....	23
2.3.2.	Clinical global impressions (CG-I).....	24
2.3.3.	Befindlichkeitsskalen (Bf-S).....	24
2.4.	Bestimmung von SSRI-Serumspiegeln und Leptin- und Melatoninwerten.....	25
2.4.1.	Serumbestimmung	25
2.4.2.	Leptin Milenia ®	25
2.4.3.	Melatonin-ELISA	27
2.5.	Kontrolle des Körpergewichts und Messung der Körpertemperatur ...	29
2.5.1.	Messung des Körpergewichtes	29
2.5.2.	Messung der Körpertemperatur	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Serumkonzentrationen der Patienten	30
3.2	Die Entwicklung der Beurteilungsverfahren.....	33
3.2.1	Die Befindlichkeits-Skala.....	33
3.2.2	Die Hamilton-Depressionsskala	34
3.3	Die Entwicklung der Gewichtsverläufe	35
3.4	Blutzuckernüchternwerte	39
3.5	Serumleptinwerte	43
3.6	Vergleich von Gewichtsveränderung und BZ-Nüchternwerten.....	47
3.7	Vergleich von Gewichts- und Leptinveränderungen.....	48
4	Diskussion.....	50
4.1	Die Medikamenten-Serumkonzentrationen	50
4.2	Die Entwicklung der Beurteilungsverfahren.....	50

4.3	Serotonin und der Einfluss auf das Körpergewicht.....	51
4.4	Die Blutzuckernüchternwerte	56
4.5	Bedeutung des Leptins.....	58
4.6	Auswirkung von Gewichtsveränderung auf das Leptin.....	60
4.7	Besteht ein Zusammenhang zwischen Serotonin und Leptin ?.....	60
4.8	Schlußfolgerung	61
5	Literaturverzeichnis	63

1 Einleitung

Die Behandlung von Depressionen gewinnt in den letzten Jahren zunehmend mehr Beachtung, da die Inzidenz dieser Erkrankung von Jahr zu Jahr ansteigt, und die betroffenen Patienten ein gegenüber der Normalbevölkerung 12-20-fach höheres Suizidrisiko aufweisen. Seit der Einführung weiterer Substanzgruppen nach der langjährigen Ära der klassischen Trizyklischer ist die richtige Wahl des Antidepressivum (AD) in den Mittelpunkt geraten. Antidepressiva haben, je nach Gruppe, sehr unterschiedliche Nebenwirkungsspektren, die subjektiv ganz unterschiedlich beeinflussend erlebt werden. So haben die Antidepressiva sehr unterschiedliche Auswirkungen auf das Körpergewicht: Unter trizyklischen AD zum Beispiel ist häufig eine Gewichtszunahme zu beobachten und im Gegensatz dazu die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) zu einer Gewichtsreduktion führen. Unabhängig von der Wirkung der Medikamente auf den psychopathologischen Zustand des Patienten, können Gewichtsveränderungen für einige depressive Patienten ein erneuter Grund für depressive Stimmungen, Selbstwertverlust und sozialer Rückzug sein und somit auch massiv die Compliance beeinflussen, ganz zu schweigen von den gesundheitlichen Spätfolgen. So können einige Antidepressiva für manche Patienten nicht nur das erhoffte Ende einer Depression sein, sondern auch der Beginn des „physiologischen Teufelskreis“, der häufig natürlich im direkten Zusammenhang mit psychologischer Stabilität steht. Durch eine Therapie mit SSRI-Antidepressiva ergibt sich die Möglichkeit auch auf diese Faktoren zu achten, wofür viele Patienten sicher sehr dankbar sind.

1.1 Das Krankheitsbild der Depression

Die Depression wird heute zusammen mit der Manie, der anhaltenden affektiven Störungen und der Angststörungen unter dem Oberbegriff der affektive Störungen eingestuft. Sie wird in verschiedene Formen mit charakteristischen Symptomen eingeteilt.

Formen

Die **Major Depression**, früher auch endogene Depression genannt, ist die klassische Form mit schweren Verläufen. Es bestehen sowohl psychische als auch körperliche Beschwerden, die mindestens 14 Tage und länger andauern können. Die Betroffenen sind in ihrem Alltag stark beeinträchtigt. Ursachen können belastende Situationen sein wie zum Beispiel Verlusterlebnisse, einschneidende Ereignisse, Erkrankungen oder Alkoholmissbrauch.

Die **bipolare Störung**, früher auch manisch-depressiv genannt, wird über das Abwechseln von depressiven und energiegeladenen, überschwänglichen (manischen) Phasen definiert. Die Patienten leiden in der Manie häufig an Selbstüberschätzung, sind hyperaktiv und verlieren die Kontrolle über ihr Tun, da sie ihre Grenzen - materiell oder geistig - nicht mehr einschätzen können. Durch die euphorische und überhebliche Art leidet das Umfeld meist mehr als der Patient selbst.

Von **Zyklothymie** spricht man, wenn diese depressiven Symptome in abgeschwächter Form auftreten und die manischen Phasen weniger selbstgefährdend verlaufen.

Dysthymie ist eine chronisch verlaufende Depression meist junger Erwachsener mit Niedergeschlagenheit, Angst, mangelndes Selbstwertgefühl und Selbstzweifeln.

Die **reaktive Depression** tritt in Folge von akuten oder chronischen Belastungssituationen auf und ist abhängig von den Bewältigungsstrategien der einzelnen Patienten.

Nach der Phänomenologie lassen sich verschiedene Subtypen der Depression auch folgendermaßen unterscheiden :

- Gehemmte Depression mit Reduktion von Psychomotorik und Affektivität
- Agitierte Depression mit ängstlicher Getriebenheit, Bewegungsunruhe, hektischen Verhalten und Jammern
- Larvierte, somatisierte Depression mit vegetativen Störungen und verschiedenen Organbeschwerden

Symptomatik

Häufige Symptome, die von Patienten berichtet werden sind Schlafstörungen, traurige Stimmung, Konzentrationsstörungen, Suizidgedanken, Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Appetitstörung und Hoffnungslosigkeit. Häufig werden auch Verlangsamung im Denken und Handeln bis hin zur Starre der Mimik, Gestik oder des Körpers beobachtet.

Ursache

Die Ursache der Depression jeglicher Art können unterschiedliche Faktoren haben, häufig ist es ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren. So können einschneidende Ereignisse beispielsweise der Tod des Partners, ein Unfall, der Verlust des Arbeitsplatzes, eigene Erkrankungen, bestimmte Persönlichkeitsfaktoren, das Geschlecht, die genetische Disposition, hormonelle Veränderungen (Wochenbett, Wechseljahre) und vieles andere eine Rolle spielen. All diese Faktoren können über eine Verminderung der Serotonin- und Noradrenalinausschüttung im serotonergen (Raphekerne) und noradrenergen (Locus coeruleus) System führen.

Physiologischerweise werden Serotonin und Adrenalin von den präsynaptischen Axonen sezerniert und entfalten ihre Wirkung am postsynaptischen Rezeptor. Anschließend werden sie durch die Monoaminoxidase (MAO) abgebaut und in das präsynaptische Neuron wieder aufgenommen.

Veränderungen in diesem neuronalen Regelkreis formulierte bereits 1965 Schildkraut in der „Katecholamin-Hypothese“ und 1967 von Coppen in der „Serotonin-Hypothese“ formuliert (Benkert und Hippus, 1996), und behauptet sich bis heute in der „Monoamin-Mangelhypothese“. Sie besagt, dass ein Mangel der drei biogenen Amine Serotonin, Noradrenalin und/oder Dopamin zu einer Depression führen können. Dies führt zu entleerten Speichern („Depletion“

der Monoaminspeicher). Dadurch kommt es zu einer Up-Regulation der postsynaptischen Rezeptoren, die zeitlich mit dem Beginn der depressiven Erkrankung korrelieren. Das Ziel ist nun die Down-Regulation der postsynaptischen Rezeptoren, die u.a. mit den SSRI-Präparaten erreicht werden kann. (Stahl, 1999)

1.1.1 Depression und Körpergewicht

Veränderungen des Körpergewichtes spielt bei vielen Verläufen der Depression als Begleiterkrankung eine große Rolle, und es kommt je nach Psychopathologie zu einer Gewichtsabnahme oder Gewichtszunahme.

So ist bei einigen Patienten zu beobachten, dass das Essen einfach vergessen wird oder nicht genügend gegessen wird, obwohl bei einer gesteigerten körperlichen Aktivität ein erhöhter Kalorienbedarf vorliegt.

Umgekehrt ist es bei der gehemmten Depression, bei der der Patient seine Aktivität reduziert, seine Kalorienzufuhr jedoch nicht, sondern sie eher noch erhöht. Die Gewichtszunahme belastet den Patienten zusätzlich, verstärkt möglicherweise die Symptomatik und kann in einen Teufelskreis münden.

Klassische Antidepressiva unterbrechen den depressiven Zustand wirksam, führen jedoch häufig über antihistaminerge und anticholinerge Effekte zu einer Gewichtszunahme. Berken et al beobachtet 1984 über 6 Monate 40 Depressive, die mit Amitriptylin, Nortriptylin und Imipramin behandelt wurden. Die Gewichtszunahme betrug im Durchschnitt 1kg pro Monat, bei Amitriptylin sogar 1,8 kg pro Monat. Auch in geringen Dosen war dieser Effekt noch festzustellen.

Doch nicht nur der psychiatrische Befund, sondern auch die pathophysiologische Belastung einer Gewichtszunahme sollte beachtet werden. Gewichtszunahmen ab 1kg pro Monat bedeuten für den Kreislauf eine ungewohnte Belastung, auf die mit entsprechenden Gegenregulationen reagiert wird. So sind die häufigsten und frühesten Symptome die arterielle Hypertonie, periphere Insulinresistenz, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hyperuricämie, usw.

Die Gewichtsabnahme zurück zum Ausgangs- oder Idealgewicht ist für den Patienten ein sehr schwerer und langer Weg, und kann oft nur durch Unterstützung seitens des sozialen Umfeldes und medizinische Führung durchgehalten werden. Schafft der Patient es nicht und bestehen die Symptome über längere Zeit, kann es zu manifesten Erkrankungen kommen, so können sich die oben genannten vorläufigen Regulationsmechanismen des Körpers in Krankheiten einmünden, zum Beispiel besteht bei länger vorliegender Adipositas die Gefahr der Arteriosklerose, arterielle Hypertonie, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ2 oder Hyperlipidämie, die zu KHK und Herzinsuffizienz führen können (Wirth, 2000).

Bei den SSRI wird genau dieser Effekt der Gewichtszunahme nicht erwartet, da es durch einen Eingriff in das serotonerge System zu einer Gewichtsreduktion kommt. Dies kann für den Patienten sowohl physisch als auch psychisch eine große Entlastung darstellen, und spiegelt sich so in einer guten Compliance wieder.

1.2 Die Antidepressiva – eine Einführung

Die Entwicklung antidepressiver Substanzen begann 1957 mit den Forschungsarbeiten von Kuhn, der feststellte, dass Imipramin bei endogenen Depressionen eine Stimmungsaufhellung bewirkt und depressive Gehemmtheit beseitigt (Kuhn, 1957). Die ersten Imipramin-ähnlichen Substanzen wurden damals unter dem Begriff „Thymoleptika“ zusammengefasst. Dieser Begriff findet allerdings heute kaum Verwendung mehr.

Von Imipramin leitet sich nun die Gruppe der trizyklischen Antidepressiva ab, zu denen heute Imipramin und Clomipramin, Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Doxepin und Trimipramin sowie Desipramin und Nortriptylin zählen.

Zeitgleich zu Kuhn entdeckten 1957 die amerikanischen Psychiater Loomer, Saunders und Kline den Monoxygenase-Hemmer Iproniazid (Loomer et al., 1957), der sich aber wegen seines höheren Nebenwirkungsrisikos vorerst nicht durchsetzen konnte. Wegen der Wirksamkeit bei resistenten und atypischen Depressionen oder Panikstörungen gewannen die Monoaminoxigenase-

Hemmer wieder an Bedeutung und sind zur Zeit in Form von Moclobemid und Tranylcypromid im Handel.

Eine weitere Gruppe sind die tetrazyklischen Antidepressiva (TZA) mit Maprotilin und Mianserin und die atypischen Antidepressiva mit Trazodon, Venlafloxin und Viloxazin.

Obwohl schon bei Clomipramid (TZA) eine Serotonin-Rücknahme-Hemmung zu beobachten war, zeichneten sich die Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI) erst durch ihre selektive Wirkung über diese Rückaufnahme-Pumpenhemmung aus. Typische Wirkstoffe sind Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin. Auf diese Substanzgruppe mit ihren Mechanismen, Wirkungen und Nebenwirkungen wird im folgenden näher eingegangen. Im Vordergrund der Betrachtung steht die mögliche Gewichtsreduktion, die durch ein Zusammenspiel vieler Faktoren, darunter Serotonin und Leptin, eintreten kann. Mit „Antidepressiva“ werden heute nicht nur Depressionen damit behandelt, sondern auch andere psychiatrische Erkrankungen, wie zum Beispiel Angststörungen, Zwangsstörungen, Panikstörungen, phobische Störungen, Essstörungen und Schmerzsyndrome (Benkert und Hippus, 1996).

1.3 Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI)

1.3.1 Struktur und Funktion der SSRI

Die selektiven Serotonin-Aufnahme-Hemmer (SSRI) bilden eine Untergruppe der Antidepressiva. Ihre Funktion beruht auf einer Erhöhung der Serotoninspiegels im Hypothalamus durch selektive Blockade der Rückaufnahmepumpe, so dass Serotonin nicht aus dem synaptischen Spalt abtransportiert wird und länger als Neurotransmitter zur Verfügung steht.

Der Vorteil gegenüber anderen Antidepressiva ist die geringere Toxizität und bessere Verträglichkeit. Kardiotoxische und anticholinergen Nebenwirkungen sind nicht zu erwarten. Das breite Indikationsspektrum wie Panikattacken, Zwangsstörungen über Bulimie und Adipositas bis hinzu sozialen Phobien,

akuten Belastungsreaktionen, Migräne und Dysthymie sind weitere Vorteile. Natürlich sind SSRI nicht nebenwirkungsfrei, so waren lange mögliche sexuelle Funktionsstörungen (v.a. Libidoverlust, Erektions- und Ejakulationsstörung) bei Langzeiteinnahme ein großes Problem.

Der Wirkmechanismus verläuft über mehrere Schritte: Der in der Monoamin-Mangelhypothese erwähnten Up-Regulation der Rezeptoren von u.a. Serotonin wirken die SSRI durch Blockierung der Wiederaufnahme von Serotonin in die präsynaptischen Zelle entgegen. Im Extrazellulärraum steigt der Serotoninspiegel an, anfangs werden jedoch nur die somatodendritischen 5-HT_{1A}-Rezeptoren, die eine hemmende Einfluss auf die Impulsfrequenz haben, herunterreguliert. Als Folge steigt die elektrische Aktivität und am Axonhügel wird vermehrt Serotonin freigesetzt. Aufgrund der nun auch am synaptischen Spalt erhöhten Konzentration von Serotonin kommt es zu einer Down-Regulation der Rezeptoren und somit zur Normalisierung der synaptischen Verhältnisse. (Stahl, 1999)

SSRI gehören keiner einheitlichen chemischen Klasse an, weshalb nicht von ihrer chemischen Struktur auf ihre molekularen Wirkung geschlossen werden kann.

1.4 Serotonin

1.4.1 Serotonin (5-HT) – Synthese und Metabolismus

Serotonin (= 5-Hydroxytryptamin (5-HT)) ist ein biogenes Amin und wirkt als Neurotransmitter und Mediators substanz im ganzen Körper.

Es wird in zwei Syntheseschritten aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan synthetisiert. (**Abb.1**)

Die Synthese beginnt zunächst mit der Aufnahme von Tryptophan aus der Nahrung, welches über einen aktiven Transporter (Carrier) ins ZNS gelangt. Dieser transportiert auch andere neutrale Aminosäuren (z. B. Tyrosin, Phenylalanin, Leucin u. a.), so dass die Plasmakonzentrationen der anderen Aminosäuren durch die Konkurrenz am Transporter auch eine Rolle spielt

(Fernstrom, 1992). Das aufgenommene Tryptophan wird durch die Tryptophan-Hydroxylase (TH) zu L-5-Hydroxy-Tryptophan hydroxyliert. TH ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym im Syntheseweg und ist nicht sättigbar, so dass die ins Gehirn aufgenommene Konzentration von Tryptophan die umsatzbestimmende Rolle in der Synthese von Serotonin spielt. L-5-Hydroxy-Tryptophan wird nun durch eine aromatische L-Aminosäuren-Decarboxylase in 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) konvertiert. Zwischen dem Endprodukt 5-HT und der TH besteht kein Feedbackmechanismus.

Der Hauptmetabolismus (**Abb. 1**) erfolgt über die Monoaminoxidase A (MAO-A) von 5-HT zu Hydroxyindol-Acetaldehyd, welches durch eine Aldehyddehydrogenase zu 5-Hydroxyindol-Essigsäure (5-HIAA) umgewandelt wird. 5-HIAA wird aktiv aus dem Gehirn ausgeschleust. Es kann aber auch über eine Aldehydreduktase zu 5-Hydroxytryptophol reduziert werden, wobei dieser Schritt von geringer Bedeutung ist.

Ein kleiner Anteil von 5-HT wird über einen zweiten Mechanismus durch die 5-HT-N-Acetylase zu N-Acetyl-5-HAT abgebaut. Aus diesem entsteht schließlich durch die Hydroxyindol-O-Methyltransferase das neurosekretorische Hormon Melatonin. (**Abb. 1**) (Hardman et al., 1998)

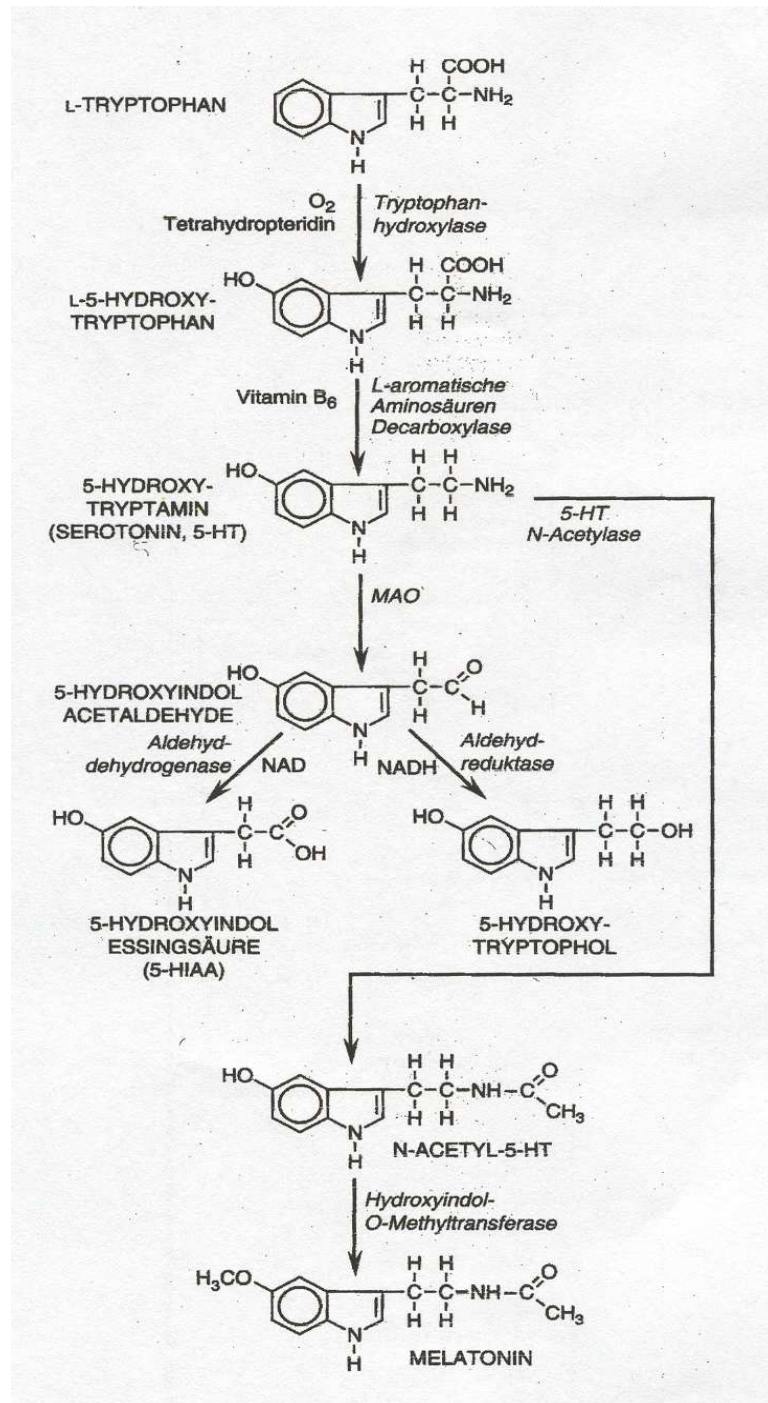


Abbildung 1: Synthese und Inaktivierung von Serotonin (Hardman et al., 1998)

1.4.2 5-HT-Rezeptoren und ihre Funktionen

Zur Zeit sind sieben Familien von 5-HT-Rezeptoren bekannt : 5-HT₁ bis 5-HT₇. Die 5-HT₁-, 5-HT₂- und die 5-HT₄₋₇ -Rezeptorfamilien gehören zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren mit folgender typischer Membrantopologie: Das N-terminalen Ende ist über sieben transmembranäre Brückensegmente mit dem intrazellulären C-Terminus verbunden. Hierüber nimmt es Einfluss auf die Aktivität der Adenylatcyclase oder der Phospholipase C.

Der 5-HT₃-Rezeptor ist ein ligandengesteuerter Ionenkanal für Na⁺ und K⁺. Vier Brückensegmente verbinden das N-terminale- mit dem C-terminalen Ende. (Hardman et al., 1998)

5-HT₁-Rezeptoren

Diese Rezeptoren üben über ein G_i-Protein einen hemmenden Einfluss auf die Adenylatcyclase aus. Sie senken dadurch die cAMP Konzentration.

Der 5-HT_{1A}-Rezeptor wurde in den Raphekernen und im Hirnstamm als somatodendritischer Autorezeptor von serotonergen Neuronen gefunden. Er liegt auf der postsynaptischen Membran und hemmt die Impulsfrequenz. Über ihn kann eine Anxiolyse und Blutdrucksenkung erreicht werden. Die 5-HT_{1B/D}-Rezeptoren liegen auf der präsynaptischen Membran von Autorezeptoren und hemmen durch einen negativen Feedbackmechanismus die weitere Serotoninausschüttung und 5-HT_{1D} an sympathischen Nervenendigungen auch die Noradrenalinfreisetzung. 5-HT_{1D}-Rezeptoren werden in großer Zahl in der Substantia nigra und in den Basalganglien gefunden und sind wahrscheinlich für die Depolarisationsfrequenz dopaminergischer Neuronen und die Dopaminfreisetzung an Axonendigungen verantwortlich. (Hardman et al., 1998) Über die Rezeptorsubtypen 5-HT_{1A-D} wird nach neuesten Erkenntnissen das Gefühl für Hunger und Sättigung reguliert (Halford und Blundell, 2000) und (Wirth, 2000). Die Regulationsmechanismen werden in Kapitel 1.4.3 erklärt.

5-HT_{1E/F} -Rezeptoren liegen im Cortex und im peripherie Nervensystem. Über ihre Funktion liegen derzeit noch keine eindeutige Erkenntnisse vor.

5-HT₂-Rezeptoren

Alle drei Subtypen aktivieren über ein G_q-Protein, das auf der postsynaptischen Membran der Neuronen liegt, die Phospholipase C, welche die IP₃-Kaskade aktiviert. Dabei wird Inositoltriphosphat (IP₃) und Diacylglycerin (DAG) gebildet. 5-HT_{2A}-Rezeptoren sind im Gehirn weit verbreitet. Eine hohe Anzahl konnte im cerebralen Cortex, aber auch in glatter Muskulatur und in Thrombozyten nachgewiesen werden. Der 5-HT_{2B}-Rezeptor konnte bis jetzt nur im Magenfundus gefunden werden. 5-HT_{2C}-Rezeptoren sind in großer Zahl im Plexus Chorioideus zu finden und beteiligen sich an der Liquorsynthese. Laut Halford und Blundell beeinflusst dieser Rezeptortyp auch die Steuerung von Sättigung (Halford und Blundell, 2000).

5-HT₃-Rezeptoren

Wie schon erwähnt, ist dies ein postsynaptischer Ionenkanal-gekoppelter Rezeptor mit nur einer Untereinheit und somit unter den monoaminen Neurotransmitter-Rezeptoren einzigartig. Seine Aktivierung führt über einen schnellen Kationeneinstrom zur Depolarisation. Vermehrt wird er im Parasympaticus des Gastrointestinaltraktes (GI-Trakt) und im ZNS in der Area postrema und den Nucleus tractus solitarii gefunden. Im GI-Trakt ist er für die Entstehung von Brechreiz verantwortlich und bietet somit den Ansatz einer Pharmakotherapie.

5-HT₄-Rezeptoren

Der 5-HT₄-Rezeptor stimuliert über ein G_s-Protein die Adenylatcyclase und erhöht die cAMP-Bildung. Er ist im ganzen Körper zu finden, wobei eine erhöhte Anzahl im Hippocampus und im Verdauungstrakt hervorzuheben ist. Im letzteren sind die Rezeptoren für die Sekretion und die Peristaltik zuständig.

5-HT_{5/6/7}-Rezeptoren

Die 5-HT_{6/7}-Rezeptoren aktivieren ebenfalls die Adenylatcyclase auf der postsynaptischen Membran von serotonergen Neuronen. Höhere Dichten befinden sich in Striatum, Hypothalamus und Darm.

1.4.3 Serotonin und seine Wirkungsorte

Wie schon bei der Darstellung der verschiedenen 5-HT-Rezeptoren angedeutet, spielt Serotonin eine entscheidende Rolle als Neurotransmitter im ZNS und für die Regulation der Peristaltik im Gastrointestinaltrakt. Die Speicherung erfolgt in Vesikeln in Axonendigungen der serotonergen Neuronen, in enterochromaffinen Zellen und in Thrombozyten. Auf Grund der ausgedehnten Wirkung im Körper werden im weiteren die zentralen, für die Depression wichtigen, Funktionen benannt und die weiteren Funktionen kurz zusammengefasst.

Zentrales Nervensystem

Dem serotonergen System unterliegen die Regulation des Schlafs, der Temperatur, des Appetits, der kognitiven Prozesse, der Sinneswahrnehmung, des Sexualverhaltens und der Hormonfreisetzung. Der größte Anteil der Neurone liegt in den Raphekernen des Hirnstammes, wobei die Axone in alle Bereiche des Gehirns reichen, zum großen Teil allerdings in den Hypothalamus.

Serotonin ist einer der wichtigsten Modulatoren des Hungergefühls und der Sättigung. Zum Einen wirken bestimmte Rezeptoren direkt auf das Hunger- oder Sättigungszentrum wie z. B. 5-HT_{1b} und 5-HT_{2c} (Halford und Blundell, 2000).

Zum anderen hemmt Serotonin über seine Rezeptoren die Ausschüttung von zahlreichen Mediatoren, u.a. von Neuropeptid Y, welches ein starker Stimulator von Hunger und Nahrungsaufnahme ist.

Auf die genauen Mechanismen und deren Auswirkungen auf das Hungergefühl, die Sättigung und die Veränderung des Bedürfnisses auf bestimmte Nahrung, wird in der Diskussion im Kapitel 4.3 eingegangen.

Auch der Schlaf-Wach-Rhythmus wird durch die 5-HT_{2A/C}-Rezeptoren beeinflusst. Dementsprechend ist bei höheren L-Tryptophan-Konzentrationen und bei 5-HT-Agonisten die Einschlafdauer verkürzt und die Schlafzeit verlängert (Mouret et al., 1967).

Der serotonergen Regulation unterliegen auch Angst und Depression. Wie schon in 1.1 mit der Serotonin-Hypothese der Depression erläutert wurde, besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Serotoninkonzentrationen und dem Auftreten depressiver Symptome. Wie Delgado et al zeigen konnten, wird der therapeutische Effekt einer AD-Gabe durch eine Minderung der Expression von 5-HT-Rezeptoren aufgehoben. Dies tritt entweder in Folge einer Tryptophan-Mangel-Diät oder bei Gabe von p-Chlorophenylalanin, ein 5-HAT-Rezeptoren-Antagonist, auf (Delgado et al.,1990). Außerdem konnte im Tierversuch bei Gabe von 5-HT_{1A}-Rezeptoragonisten ein anxiolytischer Effekt beobachtet werden.(Barrett und Vanover, 1993).

Auch in der Entstehung von Aggression und Impulsivität scheinen Serotonin und seine Abbauprodukte eine Rolle zu spielen. In einer genetischen Studie wurde das 5-HT_{1B}-Rezeptor kodierende Gen an Mäusen mit dem Ergebnis untersucht, dass bei diesen Mäusen ein sehr hohes Aggressivitätspotential im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen festzustellen war. Dies könnte zwei Gründe haben: Zum einen dass der 5-HT_{1B}-Rezeptor die benötigten Wege impliziert oder dass der Rezeptor selbst verhaltensmodifizierend wirkt (Sandau et al., 1994). Neben der Aggressivität konnte auch die Impulsivität mit 5-HT und dessen Abbauprodukt 5-Hydroxyindol-Essigsäure (5-HIAA) in Zusammenhang gebracht werden. Bei niedrigen Konzentrationen von 5-HIAA im Liquor wurden eine erhöhte Anzahl von gewalttätiger Suizide beobachtet, wobei hier die impulsive Tat eher im Vordergrund steht als der Suizid selbst (Brown and Linnoila, 1990) (Asberg et al., 1976).

Gastrointestinaltrakt

Serotonin beeinflusst die Regulation des vagalen Systems des GI-Traktes und die Verarbeitung der mechanischen Reize. Mehrere 5-HT-Subrezeptoren sind für die Motilität der glatten Muskulatur im Gastrointestinaltrakt, im Sinne einer verstärkenden oder inhibierenden Aktivität zuständig. (Dhasmana et al.,1993). Beim Erbrechen spielen die 5-HT₃-Rezeptoren, die auf den afferenten Neuronen des Vagus und auf enterochromaffinen Zellen liegen, eine wichtige Rolle (Grunberg und Hesketh, 1993).

Kardiovaskuläres System

Im zerebralen, renalen, pulmonalen und Splanchnikusstromgebiet reagieren die Blutgefäße auf Serotonin mit einer Vasokonstriktion. Auch die Bronchialmuskulatur zeigt eine Konstriktion. Am Herzen können über 5-HT-rezeptoren positiv inotrope und chronotrope Effekte beobachtet werden, die durch gleichzeitige Stimulation afferenter Nerven aus den Baro- und Chemorezeptoren abgeschwächt werden können (Saxena und Villalon, 1990).

Thrombozyten

Thrombozyten sind fähig, Serotonin über einen aktiven Transporter aufzunehmen, in Vesikeln zu speichern und schließlich über Endozytose auszuschießen. Dabei kann es sowohl vasokonstriktorisch als auch vasodilatatorisch wirksam sein, je nachdem ob das Endothel verletzt ist oder nicht. (Hardman et al., 1998)

Enterochromaffine Zellen

Die enterochromaffinen Zellen befinden sich vorwiegend in der gastrointestinalen Mukosa und dort hauptsächlich im Dünndarm. Nach Aufnahme von Tryptophan aus der Nahrung in die Zelle synthetisieren sie (Hardman et al., 1998) wie in Kapitel 1.4.1 beschrieben Serotonin. Bei mechanischer Wanddehnung, vagalen Reizen und Aufnahme hyperosmolarer Kochsalzlösung wird Serotonin ausgeschüttet und erhöht die Peristaltik. (Gershon, 1991).

1.5 Leptin

Leptin und dessen Gen wurde erstmals 1994 von der Forschungsgruppe um Zhang et al entdeckt. Ihnen gelang die Lokalisation des ob-Gens auf Chromosom 7 anhand von Tiermodellen (ob/ob-Mäuse, db/db-Mäuse und fa/fa-Ratten). Ein 18kDa-Protein kodiert eine 4,5 kb-mRNA, das mikrosomal

verändert als Leptin (16kDa) sezerniert wird. (Zhang et al., 1994) Es wurde festgestellt, dass die Expression der ob-m RNA vom Ernährungszustand abhängig ist. Fasten die Tiere, so nahm die Expression ab, bei Nahrungszufuhr zu (Trayhurn et al., 1995).

Da die Fettgewebsleptin-mRNA-Konzentration und die Serumleptinspiegel eng mit dem BMI und der Körperfettmasse korreliert, ist davon auszugehen, dass die Produktion von Leptin fast ausschließlich im Fettgewebe stattfindet. Wobei die Synthesemenge proportional der Fettmasse ist. So produzieren kleine (reife) Adipozyten weniger Leptin als große. (Considine et al., 1996)

Bei adipösen Mäusen (ob/ob) konnte die Adipositas auf einer Punktmutation im ob-Gen zurückgeführt werden. Dadurch kommt es zum Abbruch der Proteinbiosynthese und die Leptinsynthese kann nicht stattfinden (Zhang et al., 1994). Weitere Studien an ob/ob-Mäusen mit Leptin-Synthese-Defekt zeigten, dass eine Injektion von rekombinantem Leptin zur Gewichtsabnahme, Verminderung der Nahrungsaufnahme, zu einer Zunahme des Grundumsatzes, der Körpertemperatur und zu einem Abfall des Serum-Insulinsspiegels und der Serum-Glucose führt. Auf diese Punkte wird in der Diskussion in Kapitel 4.5 näher eingegangen.

1995 wurde der korrespondierende Leptinrezeptor durch Tartaglia entdeckt. Es bestehen strukturelle Ähnlichkeiten mit der Zytokin-Rezeptorfamilie I (Tartaglia, 1995). Verschiedene Rezeptor-Varianten übernehmen dabei unterschiedliche Funktionen. Sie dienen der Signalübertragung (ob-Rb), dem Leptin-Transport durch die Blut-Hirn-Schranke (ob-Ra, ob-Rc, ob-Rd) und in löslicher Form (ob-Re) als Transportprotein für Leptin (Lee et al., 1996). Aus verschiedenen Studien schlussfolgerten Chua et al., dass das Leptinrezeptor-Gen und das db-Gen identisch sind, da beide auf Chromosom 4 liegen. Gestützt wird diese These dadurch, dass bei db/db Mäusen eine defekte Form des Leptinrezeptors gefunden wurde, der keine Signalübertragung ermöglicht. Die zu erwartenden Effekte des Leptins blieben bei diesen Mäusen aus (Chua et al., 1996).

1.6 Hypothese und Organisation dieser Studie

Durch die Einnahme von SSRI wird die Konzentration von Serotonin u.a. im Hypothalamus über Hemmung der Wiederaufnahme erhöht. Durch die Wirkung am 5-HT_{1D}-Rezeptor wäre erstens eine Abnahme des Hungergefühls zu erwarten und zweitens eine Verschiebung der Nahrungsaufnahme zu proteinreicherer und damit energieärmerer Kost. Beides führt zu einer Gewichtsabnahme. Durch die längeren Essenspausen würde der Körper länger im Fettstoffwechsel Energie abbauen, was zu einem Abbau von Fettgewebe führt. Durch die Verringerung des Fettgewebes müssten auch die Serumleptinspiegel sinken und die Wirkung des Leptins zurückgehen.

Die genannten Faktoren bewirken eine Gewichtsabnahmen mit Abbau von Fettgewebe und durch die geringere Kohlenhydratzufuhr zu einer Normalisierung der Blutzucker-Tagesprofil-Werte zu niedrigere Werten.

Ziel dieser Arbeit ist der Nachweis der oben beschriebenen Entwicklung von Gewicht, Leptin und Blutzucker-Tagesprofil-Werten bei Einnahme von SSRI-Präparaten.

2 Studienaufbau und Methoden

2.1. Studienaufbau

2.1.1. Art der Studie

Diese Untersuchung fand an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen statt einschließlich der assoziierten Tageskliniken in der Wildermuthstraße und Wielandshöhe. Die zu bearbeitende Fragestellung betraf die prospektive Untersuchung von der Gewichtsentwicklung und der Verlaufskontrolle der Leptinspiegel bei oraler Einnahme von SSRI's. Entsprechend den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki 1964 wurde der Studienplan durch die Ethikkommission der Tübinger Ethik-Kommission am 12. November 1999 genehmigt. Alle beteiligten Patienten gaben nach einer mündlichen und schriftlichen Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis.

2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die an einer Depression, Angst- oder Zwangsstörung litten, und somit die Indikation für eine Therapie mit einem SSRI gegeben war.

Eine Altersgrenze bestand nicht, Voraussetzung war allerdings, dass den Patienten das Ausfüllen der verschiedenen Protokolle möglich war.

Zu den Ausschlusskriterien gehörten :

- Starke psychopathologische Verschlechterung mit Suizidalität
- Kombinationstherapien mit Medikamenten, bei denen ebenfalls eine Beeinflussung von Appetit und Nahrungsaufnahme denkbar sind (es sei denn, sie werden schon sehr lange eingenommen)

- Patienten mit organischen Erkrankungen mit Einfluss auf die Körpergewichtsentwicklung (Schilddrüsenfunktionsstörungen, maligne Prozesse, usw.)

2.1.3. Studienablauf

Die Studie wurde in 4 Phasen eingeteilt. Die Phase 0 betrifft den Tag vor der ersten SSRI-Einnahme. Die Phasen 1-3 umfassen jeweils eine Woche.

Phase 0:

1. Blutentnahme eines 10 ml Serumröhrchens für Leptin- und Melatoninbestimmung vor der ersten Medikamenteneinnahme des SSRIs um 8.00 Uhr, was 30 min nach dem Frühstück entspricht

Phase 1:

1. Wiegen des Körpergewichts an Tag 1
2. tägliches Ausfüllen eines Essens- und Getränkeprotokolls, in denen alle aufgenommenen Nahrungs- und Genussmittel erfasst wurden
3. tägliches Messen der Körpertemperatur (rektal) morgens vor dem Aufstehen
4. Ausfüllen eines Befindlichkeitsbogen (Bf-S) durch den Patienten selbst an Tag 1, 3 und 5
5. Ausfüllen einer Hamilton-Depressionsskala (HAMD) und Clinical Global Impressions (CGI) durch den Arzt an Tag 2 und 5
6. Blutentnahme eines 10 ml Serumröhrchens zur Leptin- und Melatoninbestimmung und für Serumspiegel des Medikaments um 8.00 Uhr oder 30 min. nach dem Frühstück an Tag 7
7. ein Blutzuckertagesprofil, wenn möglich an Tag 6

Phase 2:

1. Wiegen des Körpergewichts an Tag 1
2. Blutentnahme eines 10 ml Serumröhrchens zur Leptin- und Melatoninbestimmung und für Serumspiegel des Medikaments um 8.00 Uhr oder 30 min. nach dem Frühstück an Tag 7

Phase 3:

Ablauf der Phase 3 entspricht Phase 1

Auf den Essenprotokollen wurde den Patienten die Möglichkeit gegeben, Besonderheiten wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, usw. zu beschreiben. Das abgenommene Blut wurde nach Abkühlung zentrifugiert und das Serum in 2 Eppendorfhütchen und 1 Reagenzglas pipettiert und bis zur jeweiligen Bestimmung bei -20°C aufbewahrt.

Die Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt: die Gruppe 1 der Patienten mit Neueinstellungen, die noch nie einen SSRI erhalten haben oder länger als 6 Monate keinen SSRI eingenommen haben. Diese Gruppe hat an allen 4 Phasen teilgenommen.

Daneben die Gruppe 2 der Patienten mit Dauertherapie, die schon länger als 6 Wochen einen SSRI eingenommen haben. Sie haben nur an Phase 0 und 1 teilgenommen, da durch die längere Einnahme nicht mehr von größeren Schwankungen der zu beurteilenden Daten ausgegangen werden konnte. Hier wurde allerdings besonders auf die Frage der langfristigen Änderung von Essensgewohnheiten und Gewichtsveränderungen eingegangen.

2.2. Patienten

Im Rahmen eines stationären psychiatrischen Aufenthalts wurden 10 Patienten in die Studie aufgenommen.

2.2.1. Patienten und Diagnosen

Code	Geschl.	Alter	Diagnose	ICD-10	SSRI Dosis(mg)	Studien - gruppe
1	W	43 J.	Rez. Depression mit Panikattacken	F 32.8	Citalopram 40-0-0	1
2	M	31 J.	Depression mit Angststörungen	F 41.2	Paroxetin 30-0-0	2
3	W	62 J.	Depression	F 32.2	Sertralin 100-0-0	2
4	W	51 J.	Rez. Depression	F 33.1	Paroxetin 20-0-20	2
5	W	49 J.	Depression	F 32.2	Fluoxetin 20-0-0	1
6	M	38 J.	Depression mit Angststörungen	F 41.2	Fluoxetin 20-0-0	1
8	W	41 J.	Depression mit Zwangsstörung	F 41.	Fluoxetin 10-0-0	1
9	M	46 J.	Rez. Depression	F 33.1	Sertralin 50/100-0-0	1
10	W	38 J.	Depression mit Angststörungen	F 41.2	Citalopram 20/30/40-0-0	1

Tabelle 1: Aufführung der Studienpatienten mit Codenummer, Geschlecht, Alter, psychiatrischer Erkrankung und des ICD-10, des Medikamentes mit Dosis und er Gruppeneinteilung

2.2.2. Die Therapieabbrecher (drop-out)

Im Laufe der Studie musste bei 2 der 10 Patienten das Medikament abgesetzt werden, da keine Verbesserung des psychopathologischen Befundes eintrat.

Da bei beiden die ersten 3 Phasen komplett aufgenommen worden waren, wurden die Daten jedoch in die Studie integriert. Der Patient mit dem Code 7 wurde frühzeitig auf ein Neuroleptikum umgestellt, so dass er die Einschlusskriterien nicht mehr erfüllte.

2.3. Beurteilungsverfahren

Anhand von standardisierten Untersuchungsmethoden kann der psychopathologische Befund objektiviert werden. Er dient vorzugsweise der Verlaufsbeurteilung der Erkrankung.

Für diese Studie haben sich die Hamilton-Depressionsskala (HAMD), der Clinical Global Impressions (CGI) und die Befindlichkeits-Skala (Bf-S) als hilfreich erwiesen.

2.3.1. Hamilton-Depressionsskala (HAMD)

Der HAMD wurde vom betreuenden Arzt im therapeutischen Gespräch ausgefüllt. Die Skala besteht aus 21 Items. Folgende Bereiche der depressiven Störung: Schuldgefühle, Suizidgedanken, die verschiedenen Schlafstörungen, gedankliche oder sprachliche Verlangsamung, Arbeit, Erregung, Angst, körperliche Symptomatik, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsveränderungen, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisierung, paranoide Symptomatik und der Zwangssymptome wurden dabei erfasst.

Die Items können mit den Skalenkriterien von 0 – 4 kategorisiert werden, wobei folgende Definition gilt :

0 = keine 1 = leicht 2 = mäßig 3 = stark 4 = extrem

Die zusammengezählten Punkte bilden den Gesamtsummenscore.

2.3.2. Clinical global impressions (CG-I)

Auch der CGI wurde vom betreuenden Arzt im therapeutischen Gespräch ausgefüllt. Er dient der Risiko-Nutzen-Bewertung bei medikamentösen Behandlung. Durch die Beurteilung soll der Schweregrad der Krankheit, der Heilungsverlauf und die therapeutische Wirksamkeit eingeschätzt werden. Die Beurteilung der Zustandsänderung besteht aus 2 Items, einmal dem Schweregrad der Erkrankung zu einem bestimmten Zeitpunkt (Item 1) und im Gesamtverlauf (Item 2) gesehen. Item 3 spiegelt die Veränderung durch die Wirkung des verabreichenden Medikaments wieder. Dieser Wirksamkeitsindex wird aus dem Verhältnis therapeutischer Effekt zu den Nebenwirkungen dargestellt.

Für die Item 1 und 2 werden jeweils 8 Skalakriterien angeboten, die von 1 = nicht beurteilbar bis 8 = extrem schwer krank, bzw. sehr viel schlechter reichen. Item 3 stehen je 5 Skalakriterien zur Verfügung, die kombiniert werden und sich somit zweistellige Score-Ergebnisse ergeben, aus denen wiederum bei mehrmaliger Anwendung ein Verlauf darstellen lässt.

Jedes Item wird getrennt ausgewertet. Ein Summenscore entfällt.

2.3.3. Befindlichkeitsskalen (Bf-S)

Die Bf-S ist eine Selbstrating-Skala mit 28 Gegensatzpaare von Eigenschaftswörtern, die verschiedene Gefühlszustände beschreiben. Es wird auch die Antwortmöglichkeit „weder noch“ angeboten. Die Skala wurde morgens nach dem Frühstück von den Patienten ausgefüllt. Mit dem morgendlichen Ausfüllen sollen der Einfluss von Tagesschwankungen vermieden werden.

Als Beispiel folgende Formulierung:

Ich fühle mich :

1. eher frisch---eher matt---weder noch
2. eher teilnahmslos---eher teilnahmsvoll---weder noch

Die Auswertung erfolgte durch eine Punkteverteilung, die folgendermaßen aussieht :

0 Punkte : Eigenschaftswort mit positiven Pol eines Begriffspaares wurde angekreuzt

1 Punkt : „weder-noch“ wurde angekreuzt

2 Punkte : Eigenschaftswort mit negativen Pol eines Begriffspaares wurde angekreuzt

Bei fehlenden Antworten werden 0 Punkte berechnet.

Die Punkte wurden zu einem Gesamt-Score für Bf-S zusammengerechnet.

2.4. Bestimmung von SSRI-Serumspiegeln und Leptin- und Melatoninwerten

2.4.1. Serumbestimmung

Die Bestimmung der SSRI-Serumspiegel erfolgte im Psychopharmakologischem Labor der Universitätsklinik Mainz unter Leitung von Prof. Dr. med. Ch. Heimke.

2.4.2. Leptin Milenia®

Das Serum für die Leptinbestimmung wurde nach einer Woche das erste Mal, dann noch weitere 3 mal in wöchentlichen Abständen abgenommen.

Leptin wird pulsatil ausgeschüttet. Es besitzt einen diuralen Rhythmus mit einem Peak zwischen Mitternacht und frühen Morgenstunden und einem Nadir zwischen Mittag und dem frühen Nachmittag. Daher wurden die Blutabnahmen für die Serumgewinnung morgens um 8.00 Uhr oder 30 Minuten nach dem Frühstück durchgeführt, um möglichen tageszeitliche Schwankungen der Leptinwerte zu vermeiden. In Fällen, bei denen diese zeitgebundene Blutabnahme nicht möglich war, wurde der Zeitpunkt des Frühstücks und der Blutentnahme dokumentiert. Die mittleren Normalwerte des Leptins liegen beim Mann bei 3,84 ng/ml +/- 1,79 ng/ml und bei der Frau bei 7,36 ng/ml +/- 3,733 ng/ml.

Der Enzym-Immunoassay

Vor der Leptinbestimmung wird das bei -20°C tiefgefrorene Serum auf Raumtemperatur gebracht und gut durchmischt. Die Patientenproben werden mit Leptinprobenpuffer in eine 1:3 Verdünnung, bei $100\mu\text{l}$ Patientenprobe zu $200\mu\text{l}$ Leptinprobenpuffer gebracht. Zusätzlich wird eine Standard- und Kontrollreihe angesetzt mit Leptinstandard- bzw. Leptinkontrollkonzentrat in gleicher Verdünnung

(1:3 bei $100\mu\text{l}$ Standard oder Kontroll-Konzentrat und $200\mu\text{l}$ Leptinprobenpuffer).

1. Vorbereitung der Mikrotiterplatte zum Ansatz der Patientenproben, der Standards und der Kontrollen mit ausreichender Anzahl von Streifen.
2. Pipettieren von $100\mu\text{l}$ der Patientenproben, Standards und Kontrollen in entsprechende Vertiefung.
3. 60 Minuten auf Mikrotiterplattenschüttler mit 350-450rpm bei Raumtemperatur ohne Klebefolien inkubieren.
4. Platte dekantieren und 4-mal mit $300\mu\text{l}$ Waschpuffer waschen.
5. Pipettieren von $100\mu\text{l}$ Enzym-markierten Anti-Leptin-Antikörper in jede Vertiefung.
6. 60 Minuten auf Mikrotiterplattenschüttler mit 350-450rpm bei Raumtemperatur inkubieren.
7. Platte dekantieren und 4-mal mit $300\mu\text{l}$ Waschpuffer waschen.
8. Pipettieren von $100\mu\text{l}$ Substratlösung in jede Vertiefung.
9. 15 Minuten im Dunkeln inkubieren.
10. $100\mu\text{l}$ Stopplösung in jede Vertiefung geben. Durch leichtes Klopfen der Platte Farblösung vermischen.
11. Innerhalb von 15 Minuten bei 450nm messen.

Auswertung

Die Ergebnisse werden in Nanogramm pro Milliliter (ng/ml) angegeben.

Aus den Absorptionswerten der Standards wird eine Eichkurve erstellt. Dies erfolgt durch Auftragen der optische Dichte auf der vertikalen(y)-Achse gegen die entsprechenden Leptinkonzentrationen auf der horizontalen (x)-Achse. Die Schnittpunkte der Absorptionswerte der unbekanntes Patientenprobe mit den Standardkurven auf der Abszisse bieten die entsprechenden Leptinkonzentrationen.

2.4.3. Melatonin-ELISA

Wie Leptin wurde auch Melatonin 4 mal in wöchentlichen Abständen gewonnen. Melatonin besitzt auch einen diuralen Rhythmus mit einem Peak um 3.00 Uhr +/- 40 Minuten. Durch die regelmäßige Blutentnahme morgens um 8.00 Uhr oder 30 Minuten nach dem Frühstück sollten vergleichbare Werte bei allen Patienten ermittelt werden. Die Peakwerte betragen 20-100 pg/ml.

Der Enzym-Immunoassay

Die bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ tiefgefrorenen Patientenseren werden auf Raumtemperatur aufgetaut und gut durchmischt.

1. Extraktion der Patientenseren
2. Vorbereitung von je 8 Mikroküvetten zum Ansatz von Blank, Standards, Kontrollen und Patientenproben
3. Pipettieren von je 100 μl Blank-Substanz, Standards, vorbehandelte Kontrollen und vorbehandelte Proben entsprechend der Plattenbelegung der Mikroküvetten
4. 50 μl Melatonin Biotin-Konjugat in jede Mikroküvette \rightarrow 60 Sekunden lang bei 800-1000 Upm schütteln
5. Mikroplatte mit Klebefolie abdecken und 3 Stunden bei $2-8^{\circ}\text{C}$ inkubieren.
6. Abdeckfolie entfernen und werfen. \rightarrow Streifen dekantieren und 4 mal mit je 350 μl Waschpuffer pro Vertiefung waschen \rightarrow dekantieren und gut auf Filterpapier abklopfen

7. Pipettieren von 100µl Melatonin-Enzym-KonjugatLösungje Mikroküvette
8. Mikroplette abkleben und 60 Minuten bei Raumtemperatur auf Mikroplattenschüttler (800-1000 UpM) inkubieren
9. Folien entfernen→Streifen dekantieren un d4 mal mit je 350µl Waschpuffer pro Vertiefung waschen→ dekantieren und gut Auf Filterpapier ausklopfen.
- 10.Hinzufügen von 100 µl TMB-Substratlösung(muß Raumtemperatur haben)
- 11.Abdecken der Mikroplatte→30 Minuten auf Mikroplattenschüttler bei Raumtemperatur inkubieren. Vor Licht schützen.
- 12.Folie entfernen und verwerfen→100µl Stop-Lösung je Mikroküvette
- 13.Messung der optischen Dichte innerhalb der nächsten 30 Minuten bei 450nm.

Auswertung

Alle Messwerte werden um den Mittelwert der optischen Dichte der Blanks berichtigt.

Die optische Dichte der Standards werden gegen die Konzentration jeder Standardlösung auf Lin-Log Papier aufgetragen. Aus der so gewonnen Standardkurve können die Konzentrationen der Patientenproben extrapoliert werden.

Aufgrund der langen Latenz zwischen Einfrierungsdatum der abgenommen Patientenblutseren und der Bearbeitung im Labor, kann man die Ergebnisse nicht mehr in einen Vergleich miteinbeziehen. Eingefrorenen Seren haben bei einer Temperatur von -20°C eine Stabilität von ca. 6 Monate. Die Bearbeitung erfolgte jedoch erst nach 18 Monaten, so dass durch den Zerfall der Bestandteile von einem falsch niedrigem Ergebnis auszugehen wäre. Daher werden bei der folgenden Auswertungen die Ergebnisse der Melatoninwerte nicht miteinbezogen.

2.5. Kontrolle des Körpergewichts und Messung der Körpertemperatur

2.5.1. Messung des Körpergewichtes

Zur Kontrolle der Gewichtsveränderungen wurden die Patienten einmal wöchentlich morgens vor dem Frühstück gewogen. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde danach mit folgender Formel: $BMI = \text{Körpermasse in Kg} / (\text{Körperlänge in m})^2$ ausgerechnet und zum Vergleich herangezogen.

2.5.2. Messung der Körpertemperatur

Um mögliche Veränderung der Körpertemperatur durch den veränderten Melatoninspiegel zu erfassen, haben die Patienten jeden morgen vor dem Aufstehen rektal die Körpertemperatur gemessen. Wenn die rektale Messung nicht möglich war oder nicht gewünscht wurde, wurde axillär gemessen und dieses speziell dokumentiert.

3 Ergebnisse

3.1 Serumkonzentrationen der Patienten

In den folgenden zwei Tabellen werden die Konzentration des jeweiligen Medikaments im Serum der Patienten dargestellt. Die erste Tabelle ist nach der alphabetischen Reihenfolge der verschiedenen Medikamenten sortiert.

In der zweiten Tabelle ist die Reihenfolge nach den Code-Nummern. Außerdem sind zu den jeweiligen erreichten Serumwerte die eingenommene Dosis des Medikaments in den verschiedenen Phasen angegeben.

Code	SSRI-Präparat	Phase 0		Phase 1		Phase 2		Phase 3	
		x-Wert	D- x-Wert	x-Wert	D- x-Wert	x-Wert	D- x-Wert	x-Wert	D- x-Wert
1	Citalopram			27	111			44	139
10	Citalopram			23	43	34	91	82	145
5	Fluoxetin			/	/			60	21
6	Fluoxetin			139	<10				
8	Fluoxetin			116	<10	<10	<10		
2	Paroxetin	21		Langzeiteinnahme					
4	Paroxetin	186							
3	Sertralin	57	62						
9	Sertralin			22	13	29	30	10	28

Tabelle 2: Medikamenten-Serumkonzentration in ng / ml nach Medikamenten geordnet

Code (St.-Gr.)	SSRI	Phase 0		Phase 1		Phase 2		Phase 3	
		Dosis(mg/d)	x-Wert	Dosis(mg/d)	x-Wert	Dosis(mg/d)	x-Wert	Dosis(mg/d)	x-Wert
1 (1)	Citalopram	0	0	40	27	40		40	44
2 (2)	Paroxetin	30	21	Langzeiteinnahme					
3 (2)	Sertralin	100	57						
4 (2)	Paroxetin	40	186						
5 (1)	Fluoxetin	0	0	20	/	20		20	60
6 (1)	Fluoxetin	0	0	20	139				
8 (1)	Fluoxetin	0	0	10	116	10	<10		
9 (1)	Sertralin	0	0	50	22	50	29	50	10
10 (1)	Citalopram	0	0	20	23	30	34	40	82

Tabelle 3: Medikamenten-Serumkonzentration (x-Werte) der Patienten in ng/ml im Verlauf

Neueinstellung auf ein SSRI (Gruppe 1)

Bei Code 1, 5, 6 und 10 ist ein kontinuierlicher Anstieg der Serumkonzentration des jeweiligen Medikaments zu beobachten. Es ist von einer regelmäßigen Einnahme der Medikamente auszugehen.

Bei Code 8 ist in Phase 1 ein Konzentrationsanstieg zu vermerken, in Phase 2 folgt jedoch ein Abfall der Serumkonzentration. Code 9 zeigt einen ähnlichen Verlauf. Hier steigen die Werte bis in Phase 2, wobei sie in Phase 3 auf 1/3 zurückfallen.

Langzeiteinnahme von SSRI (Gruppe 2)

In dieser Gruppe sind schon in Phase 0 Serumkonzentrationen zu messen, da diese Patienten seit mindestens 6 Wochen SSRI-Präparate einnehmen.

3.2 Die Entwicklung der Beurteilungsverfahren

3.2.1 Die Befindlichkeits-Skala

Im Verlauf ergeben sich folgende Werte der Befindlichkeits-Skala, die von den Patienten morgens ausgefüllt wurden. Zur besseren Darstellung werden die Mittelwerte der jeweiligen Phasen ermittelt und in der Tabelle aufgeführt. Die Mittelwerte errechnen sich aus 3 Protokollen, die die Patienten im Abstand von je zwei Tagen evaluiert haben.

Code (St.-Gr.)	Phase 0	Phase 1	Phase 2	Phase 3
1 (1)	21	21	21	27
2 (2)	44	Langzeiteinnahme		
3 (2)	27			
4 (2)	28			
5 (1)	32	40,5	40	41,3
6 (1)	30	27,5	28	
8 (1)	29	29,5	29	
9 (1)	29	30	30	31,3
10 (1)	44	29	40	41

Tabelle 4: Bf-S Mittelwerte (von Patient ausgefüllt)

Eine Verbesserung der persönlichen Einschätzung des Gemütszustandes zeigt sich bei Code 6 und 10. Code 8 bleibt konstant.

Bei Code 1, 5 und 9 ist eine Verschlechterung der persönlichen Einschätzung zu beobachten. In Fall 5 sogar um 8,7 Punkte.

Bei den Langzeiteinnahme-Patienten fällt diese Beurteilung weg, da durch die schon bestehende Einnahme keine auf das Medikament zurückzuführende kurzfristige Veränderung der Stimmung zu ermitteln ist.

3.2.2 Die Hamilton-Depressionsskala

Im Folgenden sind die Werte der Hamilton-Depressionsskala (HAMD) aufgelistet,

die von den jeweiligen Stationsärzten in der bekannten Umgebung evaluiert wurden. Das Vorhandensein dieser Werte ist von dem jeweiligen Stationsarzt des Patienten abhängig. Auch hier wird der Mittelwert von zwei Protokollen, die an Tag 2 und 5 jeder Phase ausgefüllt wurden, ausgeführt.

Code (St.-Gr.)	Phase 0	Phase 1	Phase 2	Phase 3
1 (1)		9	12	12
2 (2)	15	Langzeiteinnahme		
3 (2)	8			
4 (2)	5			
5 (1)	nicht vorhanden			
6 (1)	8	8		
8 (1)	nicht vorhanden			
9 (1)	19	13	13	12,5
10 (1)	9	9	9	8,5

Tabelle 5: HAMD - Mittelwerte (von Stationsärzten ausgefüllt)

Auch bei den HAMD ist nicht eindeutig eine Verbesserung des psychologischen Befindens des Patienten zu beobachten. Hier zeigt Code 10 einen minimalen Punkteanstieg, zusammen mit Code 9, der sich von seinem persönlichen Bogen jedoch eher schlechter als besser fühlt.

Bei Code 1 ist ein geringer Anstieg zu sehen.

Code 8 bleibt auch hier konstant.

3.3 Die Entwicklung der Gewichtsverläufe

Die folgende Tabelle gibt Auskunft über die Gewichtsveränderungen während der 4 Phasen. Neben dem Gewicht sind auch die Differenzen der BMI-Ergebnisse der Patienten in Klammern beigefügt. In der letzten Spalte ist die Differenz zwischen dem Gewicht von Phase 0 (= ersten Tag der Studie) und Phase 3. Zwischen diesen beiden Phasen liegen 3 Wochen.

Code (St.-Gr.)	Phase 0 (BMI (kg/m ²))	Phase 1 (BMI (kg/m ²))	Phase 2 (BMI (kg/m ²))	Phase 3 (BMI (kg/m ²))	Differenz zw. Phase 0 und 3 in kg (BMI (kg/m ²))	
1 (1)	71 (25,1)	71 (25,1)	72,4 (25,6)	73 (25,8)	+2 (+0,7)	
2 (2)	99 (31,9)	Langzeiteinnahme				
3 (2)	58,5 (23,1)					
4 (2)	54 (20,3)					
5 (1)	60 (23,7)	58 (22,9)	58 (22,9)	58 (22,9)	-2 (-0,8)	
6 (1)	90 (22,9)	89,3 (22,7)	88 (22,4)		-2(-0,5)	
8 (1)	61 (21,8)	56,6 (20,2)			-4,4 (-1,6)	
9 (1)	73,5 (22,1)	73,1 (22,0)	71,8 (21,6)	71,5 (21,5)	-2 (-0,6)	
10 (1)	46 (16,3)	45,6 (16,1)	43,8 (15,5)	44,7 (15,8)	-1,3 (-0,5)	
Mittelwerte von Code1,5,9 u.10	62,6	61,9	61,5	61,8	-0,8	

Tabelle 6: Gewichtsverläufe aller Patienten in kg KG und BMI in Klammern

Der BMI ist zwischen den Werten 20 kg/m² und 24,9 kg/m² normal. Werte darunter sprechen für ein Untergewicht. Werte von 25 kg/m² bis 29,9 kg/m² zählen zum Übergewicht oder Adipositas Grad I. Werte von 30 kg/m² bis 39,9 kg/m² werden in Adipositas Grad II eingestuft. Patienten mit BMI-Werten über 40 kg/m² haben Extrem-Adipositas oder Adipositas Grad III.

Zu Beginn der Studie sind Code 3, 4, 5, 6, 8 und 9 normalgewichtig. Code 1 ist leicht übergewichtig. Code 2 ist adipös und Code 10 ist untergewichtig.

Neueinstellung auf SSRI-Präparat

Durch die wöchentlichen Messungen der Patienten ergeben sich im Rahmen der Studie Gewichtsveränderungen, die außer Code 1, eine Reduzierung des Gewichtes zeigen. Die Gewichtsabnahmen sind unterschiedlich hoch.

Sie lagen im Bereich von 1,3 bis 4,4 kg.

Code 5 = 2 kg,

Code 6 = 2 kg,

Code 8 = 4,4 kg,

Code 9 = 2 kg und

Code 10 = 1,3 kg. In Abb. 2 sind die Ergebnisse nochmals verdeutlicht.

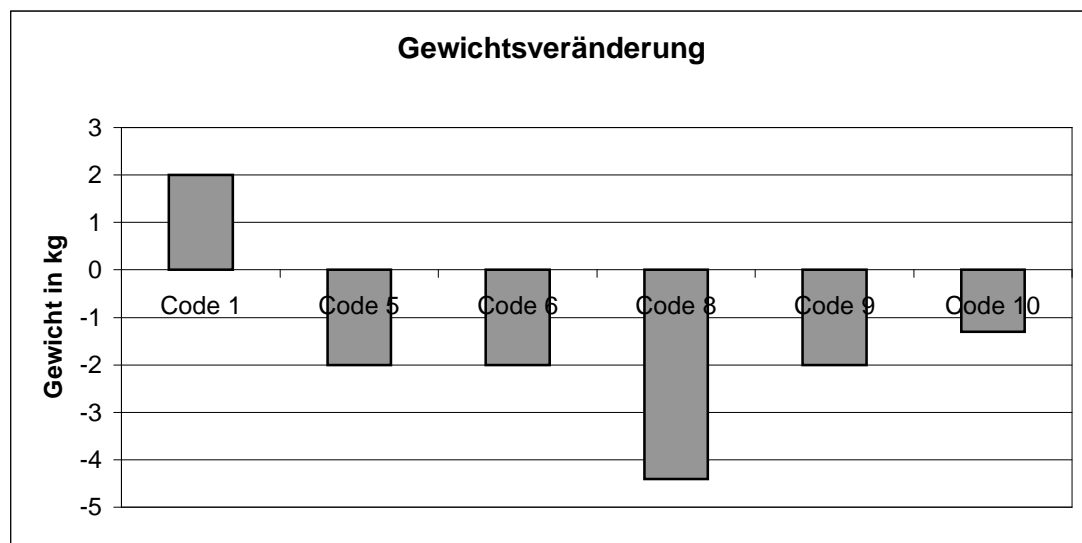


Abbildung 2: Gewichtsab- oder –zunahmen zw. Phase 0 und 3 der Gruppe 1

Das Ausmaß der Gewichtsabnahme konnte nicht in Zusammenhang mit den verschiedenen Präparaten gebracht werden.

Keiner der Patienten berichtete während der 3 Phasen über Übelkeit, Erbrechen oder Durchfälle. Das Essen hat dem Geschmack der Patienten entsprochen, in den Essensprotokollen wurde eine geregelte Nahrungsaufnahme dokumentiert.

Lediglich Code 10 gibt an 2 Tagen der letzten Phase geringe Magenschmerzen an, die aber eine Nahrungsaufnahme trotzdem ermöglichten.

Bei Code 1 wurde ein geringe Gewichtszunahme festgestellt.

Die BMI-Werte sind trotz der Gewichtsveränderungen bei allen Patienten in den jeweiligen Einstufungen geblieben.

Langzeit-Einnahme

Bei den Codes 2, 3, und 4 , der Gruppe 2 der Studie, werden durch die schon länger bestehende Einnahme die Gewichtsverläufe nicht protokolliert. Im vorangehenden Erstgespräch wird jedoch von Code 2 und Code 4 von Gewichtsreduktion in den ersten Wochen berichtet.

Bei Code 2 bestand schon im Vorfeld eine Adipositas-Problematik. Der Patient berichtet aber über größeren Verzehr von v.a. Süßigkeiten ohne eine Gewichtszunahme.

Code 4 berichtet über anfängliche Übelkeit, die sich bis zu 1 Wochen gehalten hat. Der Gewichtsverlust betrug in dieser Zeit 3 kg. Zusätzlich berichtet der Patient von einer weiteren Gewichtsabnahme von 1,5 kg in den folgenden 4 Wochen.

Code 3 berichtet von keinen Gewichtsveränderungen.

3.4 Blutzuckernüchternwerte

Der Blutzuckernüchterwert ist ein sensibler Parameter für den Glucosehaushalt. Er wird vor der ersten Tagesmahlzeit abgenommen. Im Rahmen dieser Studie ca. 7.30 Uhr.

Die Tabelle zeigt die morgendlichen Blutzuckerwerte in den 4 Phasen. Code 4 verweigert die Messung und bei Code 5 kann diese Messung nicht durchgeführt werden, da der Patient in der Tagesklinik behandelt wird. Hier ist es üblich, dass die Patienten zu Hause frühstücken und erst dann in die Klinik kommen.

Die Blutzuckerwerte der 9.00 Uhr, 11.00 Uhr und 13.00 Uhr Messung sind in der Tabelle nicht mit aufgeführt, da sie dem Einfluss der individuellen Nahrungsaufnahme des einzelnen Patienten an dem Tag der BZ-Messung unterliegen und daher nicht verglichen werden können.

Code (St.-Gr.)	Phase 0	Phase 1	Phase 3
1 (1)	85	65	73
2 (2)	70		
3 (2)	82		
4 (2)	verweigert		
5 (1)	Tagesklinik		
6 (1)	74	71	
8 (1)	83	80	
9 (1)	80	73	73
10 (1)	77	77	67

Tabelle 7: BZ-Nüchternwerte in mg/dl in Phase 0, 1 und 3

Neueinstellung auf SSRI

Wie der Tabelle 7 zu entnehmen, ist bei einigen Patienten der Gruppe 1 ein erheblicher Abfall zu sehen.

Bei Code 1 ist eine Senkung um 12 mg/dl von 85 mg/dl auf 73 mg/dl zu messen. Der Patient mit dem Code 10 geht um 10 mg/dl zurück und Code 9 hat eine Reduktion um 7 mg/dl, bei Code 6 und 8 jeweils um 3 mg/dl.

Um die Werte zu verdeutlichen sind sie in der Abbildung 3 für die Patienten der Gruppe 1 nochmals dargestellt.

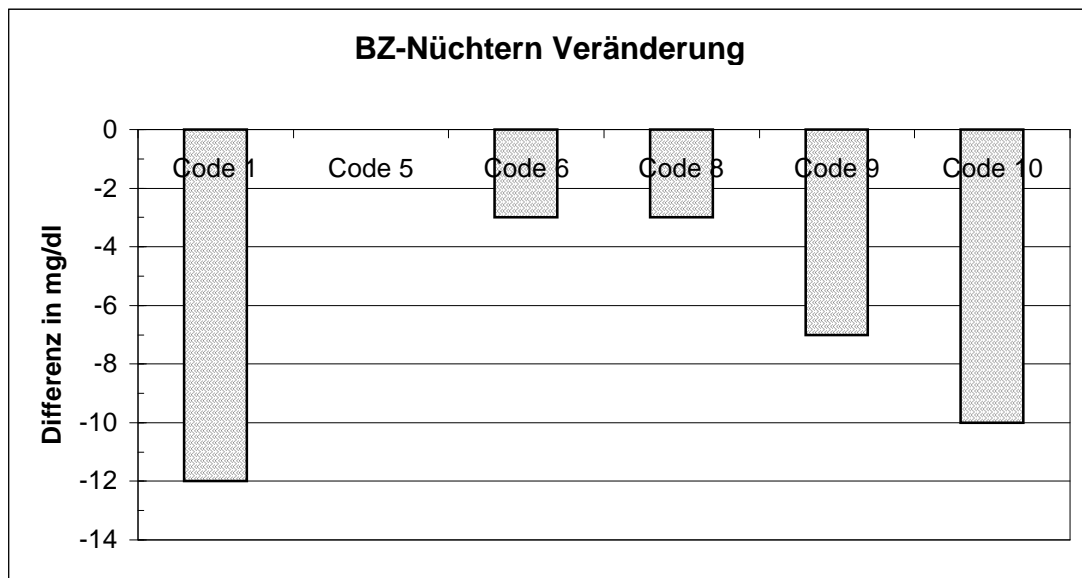


Abbildung 3: Differenz der BZ-Nüchternwerte zw. Phase 0 und Phase 3 der Gruppe 1

Langzeiteinnahme von SSRI

Für die Gruppe 2 gibt es keinen Verlauf, da durch die schon bestehende Einnahme während mindestens 6 Wochen keine wesentlichen Veränderungen des Nüchternblutzuckers zu erwarten sind. Zwei Patienten haben einen normalen Blutzuckerspiegel. Code 4 hat die Messung der BZ-Profile verweigert.

Vergleich von BZ-Tagesprofil

An den folgenden zwei Diagrammen sollen die Veränderungen im Blutzucker-Tages-Verlauf dargestellt werden. Als Beispiel werden die Kurven von Code 1 und 9 herangezogen. Bei beiden ist eine Abflachung des Kurvenverlaufs zu sehen und eine deutliche Senkung des postprandialen 9.00 Uhr-Wert in der Phase 3.

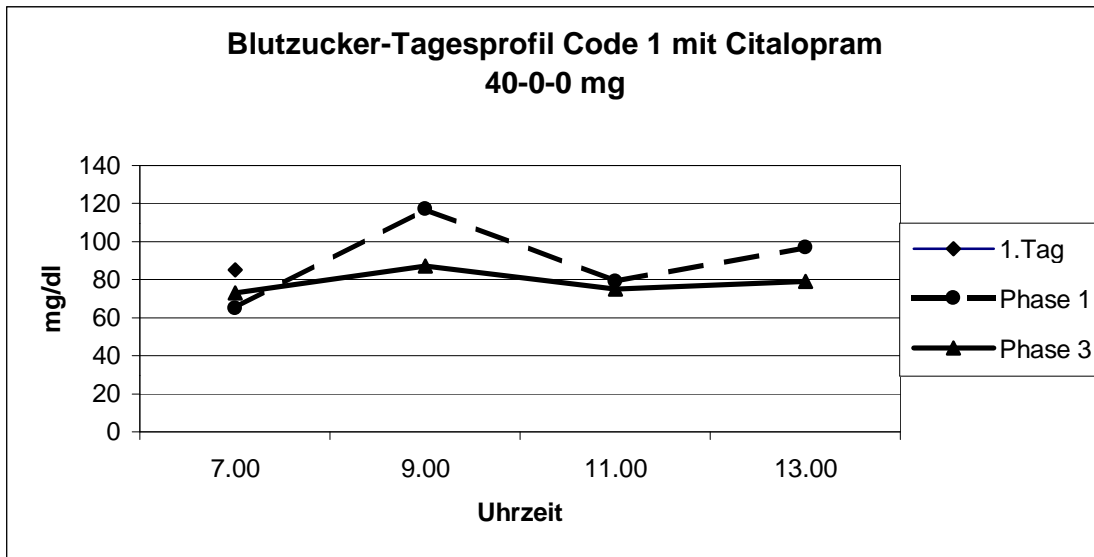


Abbildung 4: Vergleich des Blutzucker-Tagesprofil von Code 1 in Phase 1 und Phase 3

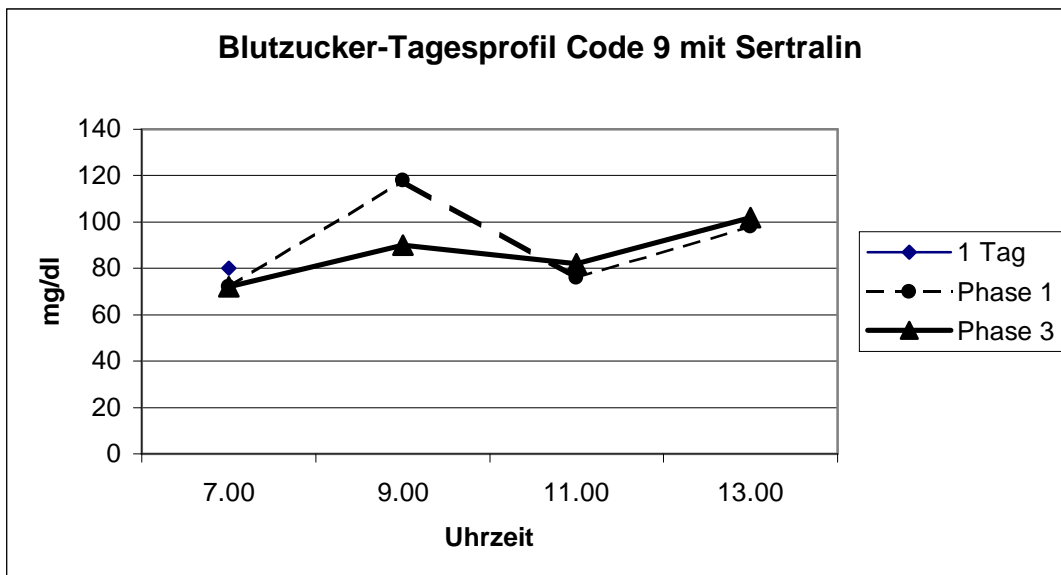


Abbildung 5: Vergleich des Blutzucker-Tagesprofil von Code 1 in Phase 1 und Phase 3

3.5 Serumleptinwerte

In der Tabelle 8 sind die einzelnen Leptinwerte der Patienten im Verlauf aufgelistet: In den Spalten 2-5 sind die Werte der Phasen 0 - 3 angegeben in den folgenden 4 Spalten sind die Differenzen zwischen den Phasen und die Gesamtdifferenz zwischen Phase 0 und Phase 3 dargestellt.

Code (St.-Gr.)	Phase 0	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Differenz zw.Ph. 0 u. 1	Differenz zw. Ph. 1 u.2	Differenz zw. Ph. 2 u. 3	Gesamt- differenz
1 (1)	2,867	3,003		2,932	+0,136			+ 0,065
2 (2)	1,047	Langzeiteinnahme						
3 (2)	0,455							
4 (2)	2,126							
5 (1)	1,002	0,678		1,104	- 0,324			+ 0,102
6 (1)	0,708	0,674			- 0,034			- 0,034
8 (1)	1,644	2,237	0,707		+ 0,593	- 1,530		- 0,937
9 (1)	0,178	0,134	0,109	0,125	- 0,044	- 0,025	+ 0,016	- 0,053
10 (1)	0,046	0,042	0,04	0,069	- 0,004	- 0 002	+ 0,029	+ 0,023

Tabelle 8: Leptinwerte in ng/ml von Phase 0-3 aller Patienten

Anhand der Tabelle 8 kann man erkennen, dass die Werte bei den Patienten, die neu auf das Medikament eingestellt wurden, sehr unterschiedlich ausgefallen sind.

Bei Code 1, 5 und 10 sind die Leptinwerte leicht gestiegen.

Bei Code 6, 8 und 9 sind Senkungen des Leptinspiegels zu beobachten. Diese jedoch nicht kontinuierlich. Der Spiegel von Code 8 steigt zunächst an und fällt dann stark ab; Code 9 fällt auf ein Minimum in Phase 2 und steigt dann wiederum an. Beide übersteigen jedoch nicht ihren Ausgangswert.

Das Gesamtergebnis ist in Abb. 6 anhand eines Balkendiagramms dargestellt.

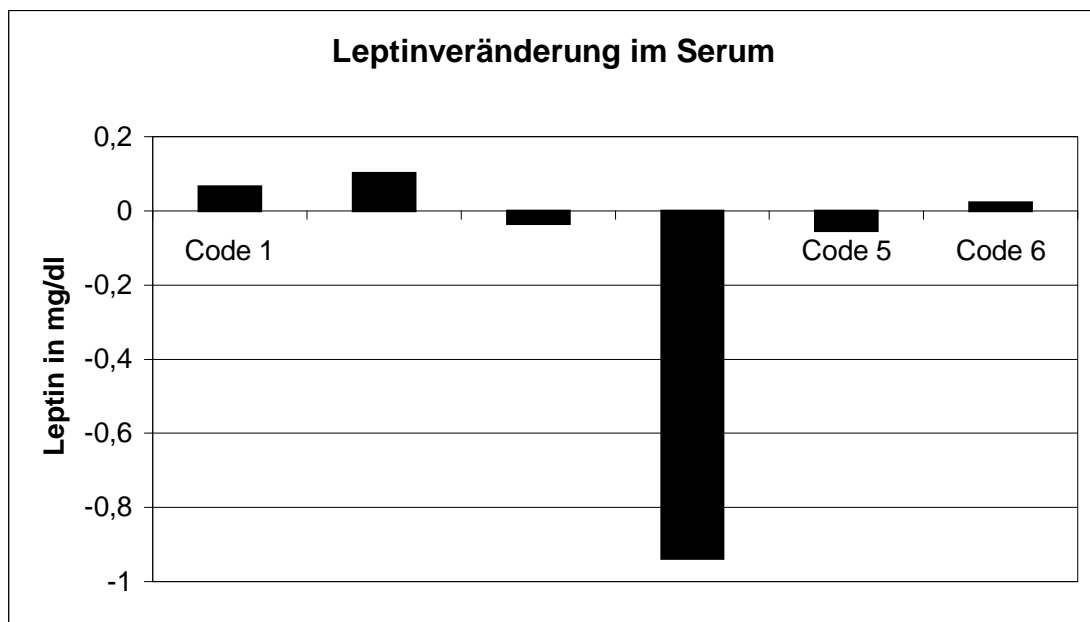


Abbildung 6: Differenz der Leptinwerte zw. Phase 0 und 3 der Gruppe 1

Die festgestellten Schwankungen zeigen keinen systematischen Trend der Serum-Leptin-Werte im Verlauf der 4-wöchigen Therapie.

3.6 Vergleich von Gewichtsveränderung und BZ-Nüchternwerten

Stellt man die Ergebnisse der Gewichtsveränderungen und der Blutzuckeränderungen gegenüber, so erkennt man, dass beim Großteil der Patienten die Gewichtsabnahme mit einer Senkung des BZ-Nüchternwertes korreliert.

Aus dem Rahmen fällt Code 1, der eine leichte Gewichtszunahme und einen deutlichen Blutzuckerabfall zeigt.

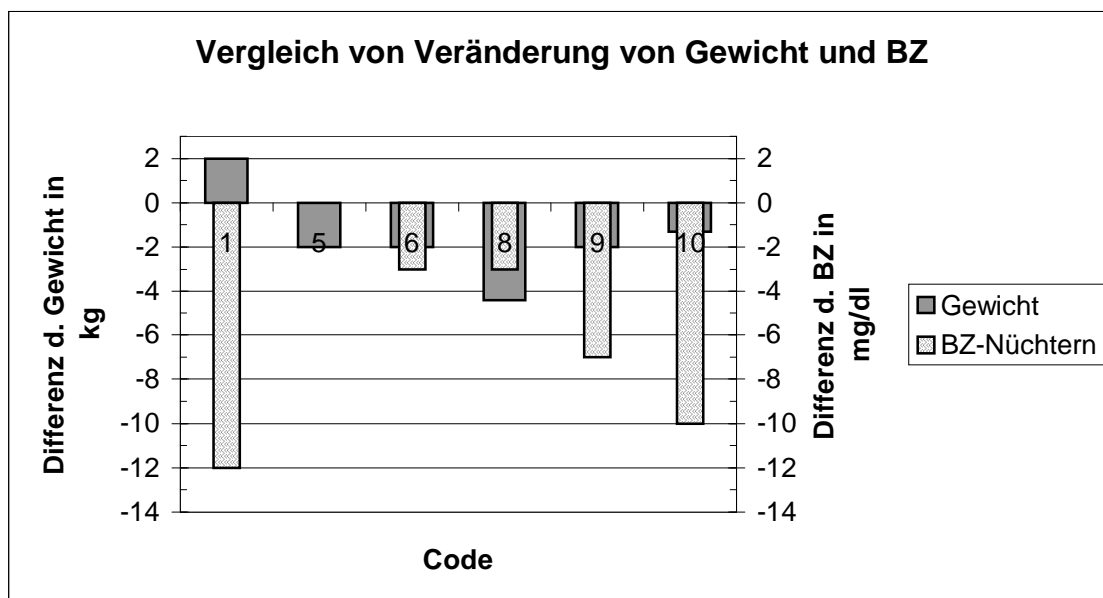


Abbildung 7: Vergleich von Veränderung des Gewichtes und der BZ-Morgenspiegel zw. Phase 0 und 3 der Gruppe 1

Mittelt man in Gruppe 1, mit Ausnahme von Code 6, der frühzeitig die Studie beenden musste, die Werte der Gewichtsänderungen und BZ-Spiegel-Differenzen zwischen Phase 0 und Phase 3, so erhält man folgende Kurve, die den abfallenden Verlauf der Werte verdeutlicht.

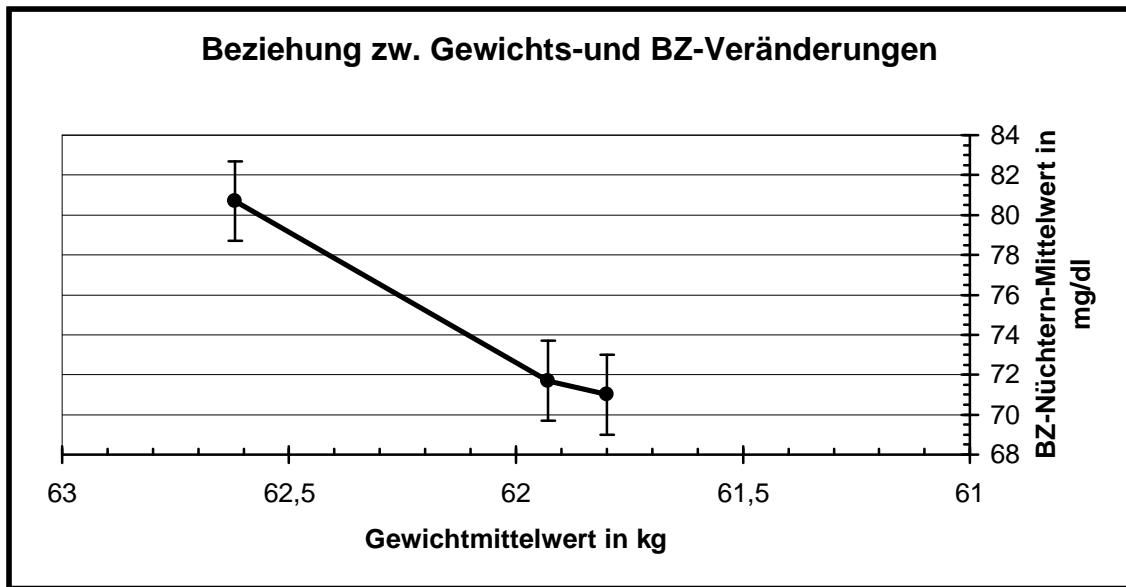


Abbildung 8: Darstellung des Gewichtsverlaufs in Beziehung zum BZ-Nüchternwert in Mittelwerten von Phase 0 bis 3

Anhand der Kurve kann man sehen, dass die Abnahme des Gewichtes von im Mittel 62,6 kg auf 61,7 kg mit einer Reduzierung des Blutzuckerspiegel im Mittel von 80,7 mg/dl auf 71 mg/dl einhergeht.

3.7 Vergleich von Gewichts- und Leptinveränderungen

Im folgenden werden die Werte der Gewichtsveränderungen mit denen der Leptinveränderung verglichen. Bei der Mehrheit der Gruppe 1 kann ein Zusammenhang zwischen Gewichtsveränderung und Leptinspiegelveränderung gezeigt werden. Zwei Ausnahmen (Code 5 und 10) zeigen gegensätzliche Entwicklung. Bei Code 10 steigt der Leptinwert der Phase 3 an (siehe Tab.8), so dass die Gesamtdifferenz des Leptins in diesem Fall leicht positiv ausfällt.

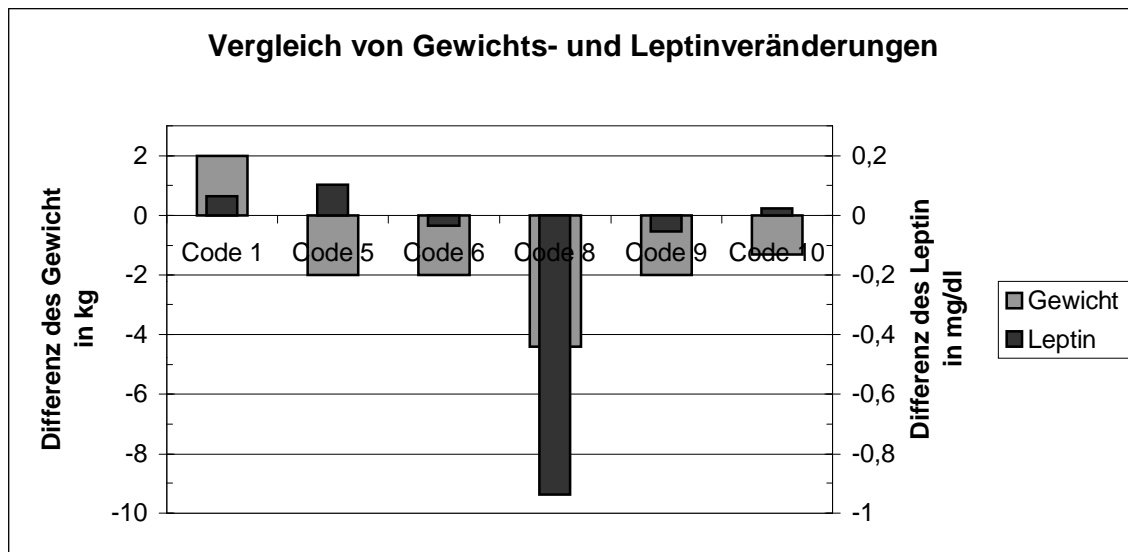


Abbildung 9: Veränderung des Gewichts und der Leptinwerte zw. Phase 0 und 3 der Gruppe 1

4 Diskussion

4.1 Die Medikamenten-Serumkonzentrationen

Die Ermittlung der Serumkonzentrationen der eingenommenen Medikamente ist wichtig, um einen Medikamentenspiegel mit nachweisbarer therapeutischer Wirksamkeit zu erreichen und darüber hinaus eine regelrechte und regelmäßige Einnahme zu überprüfen.

Bei den in die Studie aufgenommenen Patienten der Gruppe 1 ist ein konstanter Medikamentenspiegelanstieg zu beobachten. Bei Code 8 fällt der Spiegel von 116 auf < 10 mg / dl , so dass man hier von einer mangelnden Aufnahme des Medikaments in den Blutkreislauf infolge verminderter Resorption bei Magen-Darm-Beschwerden (Erbrechen, Diarrhö, Lebererkrankung, etc.) oder von Nicht-Einnahme des Medikamentes ausgehen muss. Da in den Protokollen keine gastrointestinalen Beschwerden dokumentiert sind, ist von einer unregelmäßige Medikamenteneinnahme auszugehen.

Der unterschiedliche Wert bei den Langzeiteinnehmern Code 2 und 4, trotz des gleichen Präparates (Paroxetin), kommen wahrscheinlich durch die unterschiedliche Länge der Einnahme und der sehr großen Gewichtsunterschiede zustande. So ist Code 2 adipös und nimmt das Präparat erst seit ca 6 Wochen ein, Code 4 dagegen ist normalgewichtig und wird seit 8 Wochen damit therapiert. Beide Patienten berichten von einer regelmäßigen Einnahme

4.2 Die Entwicklung der Beurteilungsverfahren

Sowohl bei dem Bf-S, als auch bei den HAMD sind die Punktdifferenzen sehr gering, so dass keine Rückschlüsse auf klinisch relevante Veränderungen des psychopathologischen Zustandes gemacht werden können.

4.3 Serotonin und der Einfluss auf das Körpergewicht

In den 40er wurde erkannt, dass die zentralnervöse Regulation von Hunger und Sättigung in den hypothalamischen Kerngebieten gelegen ist. So gilt die Vorstellung von dualen Zentren, wobei im Nucleus ventromedialis hypothalami (VMH) das Sättigungszentrum liegt und im lateralen Hypothalamus (LH) das Hunger-Ess-Zentrum (Rohner-Jeanrenaud 1995). Zwischenzeitlich sind auch die laterale Medulla oblongata, die mediale Pons und die Amygdala für die Regulation der Nahrungsaufnahme in den Blickpunkt geraten.

Über verschiedene Neurotransmitter, wie etwa Serotonin, Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin, kommt es zur Regulation des Hungers und der Sättigung im Hypothalamus. Die Wirkung der Neurotransmitter kann dabei in verschiedenen Hirnarealen unterschiedlich, ja sogar gegensätzlich sein. (Siehe Tabelle 9)

	Ventromedialer Hypothalamus (VMH)	Lateraler Hypothalamus (LH)	Nucleus paraventricularis (PVN)	Nahrungspräferenz
<i>Beeinflussung der Sättigung</i>				
Serotonin	↓	↓	↓	↓ Kohlenhydrate, Fett
Dopamin	-	↓	-	↓ Eiweiß und Fett
Cholezystokin (CCK)	-	↓	↓	
Bombesin	↓	↓	↓	
„Corticotropin releasing factor“ (CRF),	-	-	↓	
„Glukagon-like Peptid-1“,	↓	↓	-	
Aldosteron	↑	?	-	
Vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP)	↓	↓	?	
<i>Beeinflussung des Hungers</i>				
Neuropeptid Y (NPY),	↑	↑	↑	↑ Vorwiegend Kohlenhydrate
Galanin	↑	↑	↑	↑ Vorwiegend Fett
β-Endorphin	↑	↑	↑	
Noradrenalin	↑	↓	↑	↑ Vorwiegend Kohlenhydrate

Tabelle 9: Beeinflussung der Nahrungsaufnahme durch Neurotransmitter Hormone in verschiedenen Regionen des Hypothalamus und Auswirkungen auf die Nahrungspräferenz (Wirths, 2000)

Serotonin hat einen inhibitorischen Effekt sowohl auf das Bedürfnis als auch auf den Akts der Nahrungsaufnahme in allen drei Hypothalamuskernen. Diese Wirkung wird über 5-HT₁-Rezeptoren folgenderweise vermittelt: 5-HT_{1A} wirkt bei Stimulation durch Serotonin hemmend auf die Nahrungsaufnahme, 5-HT_{1B} und C haben bei Aktivierung einen anorektischen Effekt und 5-HT_{1D}-Rezeptoren bewirken eine relative Minderung der Nahrungsaufnahme (Garattini et al.1986). Des weiteren konnten Halford und Blundell beweisen, dass 5-HT_{2c}-Rezeptoren die Sättigung fördern. Alle Unterformen von 5-HT-Rezeptoren hemmen im Hypothalamus das Neuropeptid Y, welches ein starker Stimulator von Hunger und Nahrungsaufnahme ist (Halford und Blundell 2000). Es wird diskutiert, dass Serotonin im weißen Fettgewebe auch Leptin in seiner Funktion beeinflussen kann, und somit die Hemmung auf Hunger und Nahrungsaufnahme nochmals verstärkt wird (Dryden et al. 1999).

Die oben beschriebenen Mechanismen spielen bei der Einnahme von Selektiven-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren die ausschlaggebende Rolle in der Gewichtsabnahme, da durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin in die Zelle die Serotoninkonzentration im ZNS steigt und die oben beschriebenen Mechanismen verstärkt werden.

Bei Aufnahmen von Nahrung sinkt physiologischerweise die Konzentration von Serotonin im Hirngewebe ab, vor allem bei der Aufnahme von Proteinen. Dagegen wird bei Kohlenhydratzufuhr die Aufnahme und Synthese von Hirntryptophan als Vorstufe des Serotonins gesteigert. Diese gegensätzlichen Auswirkungen beruhen auf dem Prinzip des Carriers für Tryptophan, um den verschiedene Aminosäuren konkurrieren (Siehe 1.4.1). Dabei führen hohe Konzentrationen von Serotonin im Gehirn zu einem erhöhten Bedarf an Proteinen, niedrige Spiegel eher zum Verlangen nach Kohlenhydraten und Fetten (Leibowitz et al. 1988).

Doch nicht nur das Hungergefühl wird über Serotonin gesteuert, sondern auch das Gefühl der Sättigung. Zum einen funktioniert dieses über eine verzögerte Magenentleerung, was durch die Gabe des 5-HT-Agonisten Fenfluramine an Ratten festgestellt werden konnte (Leibowitz et al. 1988). Zum anderen wird

über 5-HT_{1c} und 5-HT_{2c} die Sättigung zentral reguliert (Halford und Blundell, 2000).

Hohe Konzentrationen von Serotonin führen also neben dem geringeren Hungergefühl zu einer Umverlagerung der Ernährungsgewohnheiten in Richtung eiweißreicher sowie kohlenhydrat- und fettarmer Kost und zu einer schnelleren Sättigung (Leibowitz und Shor-Posner 1986). Dies wurde in einer späteren Studie von Leibowitz mit der Aussage verstärkt, dass in verschiedenen Hypothalamuskernen Serotonin das Bedürfnis nach Kohlenhydraten stärker inhibiert als das Bedürfnis nach Proteinen oder Fett. Um das Zusammenspiel zwischen Hunger und Sättigung zu optimieren, hat der Körper eine negative Rückkoppelung zwischen Nahrungskonsum und 5-HT-Ausschüttung als Kontrollfunktion eingerichtet (Leibowitz und Alexander, 1998). Die oben beschriebenen Mechanismen führen nun zu einer geringeren Zufuhr von Nahrung, was sich in einer niedrigeren Tages-Kalorienbilanz darstellt. Der Körper stellt sich auf die neue Situation ein und reagiert mit einer Gewichtsabnahme (Leibowitz 1988).

Dryden und Brown injizierten 1999 Mäusen das SSRI Fluoxetin. Schon nach wenigen Stunden konnte eine signifikant reduzierte Aufnahme von Nahrung beobachtet werden (Dryden et al., 1999).

Im Rahmen dieser Studie konnten die oben beschriebenen Wirkungen des Serotonins bestätigt werden, denn wie im Ergebnisteil zu sehen, ist eine Gewichtsabnahme bis auf Code 1 bei allen Teilnehmern dieser Studie zu beobachten.

Die Gewichtsabnahmen belaufen sich auf Werte zwischen 1,3 und 4,4 kg. Bezogen auf 3 Wochen, die die Studie umfasst, sind das Werte, die außerhalb des physiologischen Schwankungsbereiches liegen. Weil bei allen Patienten (außer Code 1) das Gewicht gesunken ist, kann hier von einem gemeinsamen Ereignis, nämlich die Neueinnahme von serotoninabhängiger Antidepressiva, schließen.

Der stationäre Aufenthalt in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Tübingen könnte auch ein gemeinsamer Nenner sein, jedoch

ist davon auszugehen, dass in diesem Fall die Stressbewältigungsstrategien unterschiedlich ausfallen, d.h. manche Patienten würden zunehmen und manche abnehmen, je nachdem, ob der einzelne auf den Stress mit Hunger reagiert. Somit wäre das Bild bunter, was die Veränderung der Gewichtsentwicklung betrifft.

Interessant wäre eine Beobachtungsphase, die über vier Wochen hinaus geht, um noch deutlichere Verläufe evaluieren zu können. In der Studie war eine noch längere Dauer nicht möglich, da die stationäre Aufenthaltsdauer der Patienten häufig begrenzt war und die ambulante Evaluation sich als schwierig erwiesen hat. Schon bei der drei Wochen Studienphase mussten mehrere Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden, da sie entlassen wurden.

Bei der Gruppe der Langzeiteinsteiger, Gruppe 2, wurde von einer wöchentlichen Gewichtskontrolle abgesehen, da die Patienten dieser Gruppe teilweise schon vor 8 Wochen mit der Therapie mit serotoninabhängigen Antidepressiva begonnen hatten. Ziel der Beobachtung dieser Patienten war vielmehr zu überprüfen, ob die Patienten nach mehrwöchiger Einnahme in den Verlauf der Studie passen würden. Außerdem gaben die Befragten auch persönliche Verlaufswerte an, die für die Studie wichtig sind.

So berichteten sie über anfängliche Gewichtsabnahmen, die in den ersten 3 Wochen stärker waren als in den folgenden, jedoch immer noch anhalten. Ein Patient berichtet zudem von der Einnahme größerer Essensmengen, die, jedoch im Gegensatz zu sonstiger übermäßiger Nahrungszufuhr, nicht zu einer Gewichtszunahme führte. Beide Punkte belegen die Theorien der Wirkung des Serotonins auf die Nahrungsmittelverwertung.

4.4 Die Blutzuckernüchternwerte

Bei den Ergebnissen der Nüchternblutzuckerwerte ist im Rahmen dieser Studie ein deutlicher Abwärtstrend der Werte zu beobachten. Alle Patienten haben im Verlauf niedrigere Morgenwerte.

Der BZ-Nüchternwert ist ein sensibler Parameter, der schnell auf Änderungen der Nahrungszufuhr reagiert.

So kann es durch die Einnahme der Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer über ein erhöhtes Serotonin-Angebot zu einem Blutzuckerabfall kommen. Dies ist folgendermaßen zu erklären:

Durch die erhöhte Serotoninkonzentration wird das Hungergefühl gehemmt und der Appetit in Richtung komplexer Kohlehydrate und proteinreicherer Nahrung verlagert (Leibowitz und Alexander, 1998).

Beides führt zu niedrigeren BZ-Werten. Durch die Verschiebung der Nahrungsaufnahme zu komplexen Kohlenhydraten und proteinreicher Kost, wird die Nahrung langsamer resorbiert. So steigen Blutzucker und daher auch Insulin nur langsam an. Das Ergebnis sind niedrigere Blutzuckerwerte. Auch postprandial ist diese Senkung festzustellen. Siehe Abbildung 4 und 5.

So bestätigt sich auch das Diagramm 6, in dem die Gewichtsunterschiede und BZ-Unterschiede in einem Balkendiagramm dargestellt sind: Serotonin verringert das Hungergefühl und beeinflusst die Sättigung. Es führt zu einer Verschiebung zur Aufnahme komplexer Kohlenhydrate. Dies resultiert mit einer Gewichtsabnahme und Blutzuckersenkung (Wirth, 2000).

Neben den höheren Serotoninspiegeln ist auch Leptin am Abfall des Nüchtern-Blutzuckerwerts beteiligt.

Es konnte festgestellt werden, dass in Beta-Zellen des Pankreas auch Leptinrezeptoren liegen. Bei in-vivo-Versuchen wurde auch Injektion von Leptin mit messbarem Anstieg des Leptinspiegels ein dosisabhängiger, abrupter Abfall des Plasma-Insulins beobachtet. (Cases et al., 2001).

4.5 Bedeutung des Leptins

Leptin ist ein hydrophiles, globulär strukturiertes Protein mit vier bis fünf helikalen Segmenten. Es gehört zur Zytokinfamilie (TNF-Gruppe), dessen Synthese fast ausschließlich im Fettgewebe stattfindet (Madej et al., 1995) und kommt beim Menschen sowohl in freier Form, als auch an verschiedene Proteine gebunden, vor (Hale et al., 1996).

Die Sekretion von Leptin hat einen diuralen Rhythmus mit den höchsten Plasmakonzentrationen zwischen Mitternacht und den Morgenstunden sowie den niedrigsten Spiegeln zwischen Mittag und Nachmittag. Frauen können bis zu dreifach höhere Werte als Männer haben. Die Ausschüttung kann durch Insulin, Glukokortikoide, Östrogene, STH und Zytokine stimuliert oder durch Androgene und Katecholamine gehemmt werden (Wabisch et al., 1996).

Nach der Synthese und Sekretion wird es über Trägerproteine ins Gehirn transportiert und an hypothalamischen Rezeptoren gebunden.

Dort bewirkt es einen Anstieg des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) und inhibiert das Neuropeptid Y (NPY), einem starken „Hungermelder“. Dies führt zu einer Verringerung des Nahrungsmiteleinlasses und einer Erhöhung des Energieverbrauches und somit zu einer Abnahme des Adipozytenvolumens und der Fettmasse .

Deutlich wurde dies in einer Studie von Friedman und Halaas 1998, bei der übergewichtige ob-Mäuse nach mehreren Leptininjektionen bereits nach wenigen Tagen 60% weniger Nahrung verbrauchten und Fettgewebe abbauten. Zum Vergleich wurden einer Gruppe unbehandelter ob-Mäuse eine entsprechende Diät als Futter gegeben, die den verbleibenden ca. 40 % der Nahrung der ob-Mäuse entsprach. Die behandelten ob-Mäuse nahmen trotzdem mehr an Gewicht ab, so dass man zusätzlich von einer höheren Nahrungsverwertungsenergie ausgeht, die die Gewichtsabnahme verstärkt (Friedman und Halaas, 1998). Wie schon in der Einleitung erwähnt, wird die Hauptwirkung des Leptin an den Rezeptoren im Hypothalamus angenommen, da bei Läsionen im Hypothalamus erhöhte Spiegel im Blut der Mäuse zu

messen sind (Maffei et al. 1995), und es bei Gabe von Leptin zu keiner Gewichtsabnahme kommt (Friedman und Halaas, 1998).

Nach neuesten Erkenntnissen weiß man, dass Leptin in serotonergen Raphekernen gespeichert werden kann und über Bahnen im Mittelhirn mit dem Hypothalamus in Verbindung steht. So ist das serotonerge System ein wichtiger Mediator der Effekte von Leptin auf zentraler Ebenen (Fernandez-Galaz et al., 2002).

Die Ergebnisse dieser Studie fallen sehr unterschiedlich aus. Dies ist folgendermaßen zu erklären: Leptin ist ein Produkt der Adipozyten und die Leptinhöhe im Serum korreliert mit der Menge der Fettmasse, also der Menge der Adipozyten. Lipolyse, d.h. Abbau von Fett kann jedoch nur stattfinden, wenn der Körper länger als etwa drei Stunden keine Nahrung zu sich genommen hat. Bei Nahrungsaufnahme wird Insulin ausgeschüttet, welches ein starker Hemmer der Lipolyse ist. Die Mahlzeiten wurden von den Patienten in der Universitätsklinik Tübingen um 8.00 Uhr, 12.00 Uhr und 17.30 Uhr verteilt. Würden die Patienten zwischen diesen Mahlzeiten keine andere Nahrung zu sich nehmen, dann könnten deutlichere Leptinveränderungen zu sehen sein (Wirth, 2000). Allerdings haben alle Patienten wie in ihren täglichen Ernährungsprotokollen aufgeführt Zwischenmahlzeiten zu sich genommen, an manchen Tagen mehr, an manchen weniger, so dass durch den dabei ansteigenden Insulinspiegel kein Fettabbau erfolgen konnte.

Um konkretere Leptinverläufe ermitteln zu können, wäre das Studienkriterium, zwischen den Hauptmahlzeiten keine Nahrung zu sich zu nehmen, notwendig. Bei der ungewohnten Situation des stationären Aufenthaltes wäre dieses sehr einschränkend und wohl nicht durchsetzbar.

Aus dem letzten Abschnitt können die unterschiedlichen Leptinwerte erklärt werden. Sie sind beeinflusst durch die Nahrung, die jeder Patient während dieser Studie zu sich genommen hat.

4.6 Auswirkung von Gewichtsveränderung auf das Leptin

Betrachtet man die Daten der einzelnen Patienten in Abbildung 10, so kann man feststellen, dass bei allen Teilnehmern der Gruppe 1 mit Ausnahme von Code 10 die Gewichtsabnahme mit der Abnahme der Leptinkonzentration korreliert. Hierbei spielt auch die Höhe der Differenz eine Rolle: Patienten, die eine höhere Gewichtsabnahme haben, zeigen auch eine höhere Leptinveränderung im Serum als Patienten mit niedrigerem Gewicht. Bei Code 1, der während der Studie zugenommen hat, ist auch eine entsprechende Zunahme des Leptinspiegels zu erkennen und zwar im ähnlichen Mass wie zum Beispiel Code 9, der 2 kg abgenommen hat und dessen Leptinspiegel gesunken ist.

Unterstützt wird dieses Ergebnis von einer Studie von Halaas und Friedman. Sie zeigte, dass einem Gewichtsverlust, d.h. einer Senkung des BMI und des Anteils an Körperfett, die Reduktion des Gewichtes mit der Erniedrigung des Leptinspiegels im Serum korreliert (Halaas und Friedman, 1997).

4.7 Besteht ein Zusammenhang zwischen Serotonin und Leptin ?

Hier gehen die Meinungen der Forschung auseinander. So schließen Halford und Blundell in ihrer Studie von 2000 ein Zusammenhang zwischen den Mechanismen von Serotonin und Leptin aus. Sie argumentieren, dass Serotonin ein Transmitter ist, der kurzzeitig auf das Hungergefühl und die Sättigung wirkt. Leptin dagegen ist ein Hormon, das auf Veränderung der Fettmasse reagiert und somit einen Langzeitparameter darstellt (Halford und Blundell; 2000).

Die Studie von Fernandez-Galaz konnte dagegen in serotonergen Neuronen des Hirnstammes und des Mittelhirns Ansammlungen von Leptin finden, was

wiederum für ein Zusammenwirken des serotonergen und Leptin-Systems spricht (Fernandez-Galaz et al., 2002).

Auch Dryden diskutiert in seiner Studie das Zusammenspiel von Serotonin und Leptin auf nicht zentraler Ebene. Er konnte eine Hemmung von Leptin im weißen Fettgewebe durch Serotonin beobachten (Dryden et al., 1999).

Demnach sind Zusammenhänge zwischen diesen beiden Systemen möglich, sowohl auf zentraler, als auch auf nicht zentraler Ebene.

4.8 *Schlußfolgerung*

Die Frage dieser Studie ist, ob bei Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern es zu einer Reduktion des Körpergewichtes und der Leptinwerte kommen würde. Nebenparameter, die dazu beitragen, dies zu untermauern, sind die Blutzuckernüchternwerte.

Wie in dieser Arbeit dargestellt, kann auf die Frage der Gewichtsabnahme bei Einnahme mit einem positiven Ergebnis geantwortet werden, die Patienten der Gruppe 1 zeigen zum Teil deutliche Gewichtsabnahmen und auch die nicht direkt ermittelbaren Informationen der Gruppe 2 bestätigen dieses Ergebnisse: Serotonin wirkt auf das Hungerzentrum, die Patienten haben weniger Hunger, verwerten ihre Nahrung anders und nehmen ab. Untermuert wird dies durch den gleichzeitigen Abfall der Blut-Glukose-Konzentrationen.

Um die Ergebnisse der Leptinwerte deutlicher darstellen zu können, sollten die Blutabnahmen zur Messung der Leptinwerte über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden. Denn bis der Körper sich auf den neuen Stoffwechsel umgestellt hat, und es zu einer repräsentativen Reduktion der Körperfettmasse durch den alleinigen Effekt der SSRI kommt, bedarf es mehr Zeit als drei Wochen.

Ausgeschlossen ist dieser Effekt allerdings nicht. Im Gegenteil, denn es ist der neue Ansatzpunkt für die Problematik der Adipositas, die mit einem Appetitzügler Sibutramin (Reductil®) auf dem Markt ist.

Zusammenfassung

Bei der Behandlung der Depression mit Antidepressiva der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wurden im Gegensatz zu den bisherigen klassischen trizyklischen Antidepressiva Gewichtsabnahmen beobachtet. Diese Körpergewichtsreduktion unter SSRI-Therapie war Ausgangspunkt dieser Studie. Ziel war, die durch den serotonergen Einfluss verursachte Gewichtsreduktion mit ggf. Leptinsenkung prospektiv im Verlauf festzuhalten. Hierfür wurden neun Patienten in die Studie aufgenommen, wobei sechs die Gruppe 1 (bei Studienanfang keine SSRI-Einnahme) und drei die Gruppe 2 (bei Studienanfang mindestens 8-wöchige Einnahme von SSRI) bildeten. Bei Gruppe 2 wurde einmalig Leptin- und Melatonin im Blut, Blutzuckertagesprofil und Körpergewicht bestimmt. In Gruppe 1 wurde die Studie in vier Phasen über drei Wochen eingeteilt. Täglich wurden Essensprotokolle erfasst, wöchentlich wurden Leptin- und Melatoninspiegel im Blut, das Gewicht und das Blutzuckertagesprofil bestimmt. Sämtliche Parameter wurden mit den Basalwerten vor der Therapie verglichen. Man beobachtete bei fünf Patienten eine Reduktion bis maximal 7,2 % des Ausgangsgewichtes, ein Patient wies eine Zunahme von 2,8 % des Ausgangsgewichtes auf. Alle Patienten zeigten eine Senkung des Blutzuckerspiegels. Die Leptinwerte sind im beobachteten Zeitraum mit einer Gesamtdifferenz zwischen $-0,937$ und $+0,102$ als konstant zu betrachten.

Diese prospektive Untersuchung konnte an einer kleinen Patientenstichprobe die im klinischen Alltag beobachtete Gewichtsabnahme unter Einnahme von SSRI bestätigen. Die im Tierexperimenten beschriebene Leptinsenkung bei Gewichtsabnahme (z.B. Friedman und Halaas, 1998), konnte in dieser Patientenpopulation in einer 3-wöchigen Beobachtungsphase unter SSRI-Einnahme für den Mensch nicht gezeigt werden. Eine Senkung der Leptinausschüttung ist in einer längeren Beobachtungsphase nicht auszuschließen.

Literaturverzeichnis

- Asberg, M.; Traskman, L. ; Thoren, P. (1976)
5-HIAA in CSF: A biochemical suicide predictor.
Arch Gen Psychiatrie 33: 1193-1197
- Barrett, J. und Vanover, K.E. (1993)
Receptors as targets for the development of novel anxiolytic drugs:
models, mechanism and futur directions.
Psychopharmacology 112: 1-12
- Benkert, O. und Hippus, H. (1996)
Antidepressiva, 11-70
In: Psychiatrische Pharmakologie
6. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
- Berken, G.H., Weinstein, D.O., Stern, W.C. (1984)
Weight gain: a side effect of tricyclic antidepressants
J. Affective Disord 7: 133-137
- Brown, G.L. und Linnoila, M.I. (1990)
CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity und
violence.
J. Clin. Psychiatry 51 (4): 31-41
- Cases, J.A.; Gabriely, I.; Yang, X.M.; Michaeli, T.; Fleischner, N.; Rossetti, L.;
Barzilai, N. (2001)
Diabetes research and training center and the devision of endocrinology
Diabetes 2001; 50 (2): 348-352
- Chua, S.C.; Charlat, O.; Targaglia, L.A.; Woolf, E.A.; Wenig, X.; Ellis, S.J.;
Lakey, N.D.; Culpepper, J.; Moore, K.J.; Breitbart, R.E.; Duyk, G.M.; Trepper, R.I.;
Morgenstern, J.P. (1996)
Phenotypes of mouse diabetes and rats fatty due to mutation in the ob
(leptin) receptor
Science 271:994-996
- Condierine, R.V., Shinha, M.K., Heimann, M.L. et al (1996)
Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese
humans.
N engl. J. Med 334: 292-295
- Dhasmana, K.M., Zhu, Y.N., Cruz, S.L. and Villalon, C.M. (1953)
Gastrointestinal effects of 5-Hydroxytryptamin and related drugs.
Life Sciences 53: 1651-1661

Delgado, P.L., Charney, D.S., Price, L.H., Aghajanian, G.K., Landis, H. und Heninger, G.R. (1990)

Serotonin functions and the mechanism of antidepressant action, Reserval of antidepressant-induced remission by rapid depletion of tryptophan

Arch. Gen. Psychiatry 47 : 411-418

Dryden S., Brown M., King P. und Williams G. (1999)

Decreased plasma leptin levels in lean and obese sugar rats after treatment with the serotonin reuptake inhibitor fluoxetine

Horm Metab Res 31 (6): 363-6

Fernstrom, J.D., (1992)

Brain serotonin, food intake regulation and obesity.

Obesity. Lippincott, Philadelphia 411-423

Friedman, J.L. (1999)

Leptin and the regulation of bodyweight

Havey Lect. 95: 107-136

Friedman, J.L. und Halaas J.L. (1998)

Leptin and the regulation of bodyweight in mammals

Natur 395 (6704): 763-770

Garattini, S., Mennini, T., Bendotti, C., Invernizzi, R. und Samanin, R. (1986)

Neurochemical mechanism of action of drugs which modify feedings via the

serotonergic system.

Appetite 7 (1): 15-38

Gershon, M.D. (1991)

Serotonin, its role and receptors in enteric neurotransmission. In kynurenine and serotonergic pathways. (Schwarcs, R., ed.)

Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 294. Plenum Press, New York, 1991, 221-230

Halaas J.L. und Friedman J.M. (1997)

Leptin and its receptor

Journal of Endocrinology 155, 215-216

Hale, L.; Becker, G.W.; Broshner, R.R.; Stephens, T.W.; Caro, J.F. (1996)

Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during shortterm fasting

J.Cin.Invest. 98:1277-1282

Halford J.C. und Blundell J.E. (2000)

Separate systems for serotonin and leptin in appetite control

Ann Med 32 (3): 222-232

- Hardman J.G. ; Limbird, L.E. ; Molinoff, P.B.; Ruddon, R.W. (1998)
Agonisten und Antagonisten am 5-Hydroxytryptamin (Serotonin)-
Rezeptor, 259-273
In: Goodman & Gilman – Pharmakologische Grundlagen der
Arzneimitteltherapie
9.Auflage, McGraw-Hill International (UK) Ltd.
- Hardman J.G. ; Limbird, L.E. ; Molinoff, P.B.; Ruddon, R.W. (1998)
Neurotransmission und das zentrale Nervensystem, 277-305
In: Goodman & Gilman – Pharmakologische Grundlagen der
Arzneimitteltherapie
9.Auflage, McGraw-Hill International (UK) Ltd.
- Grunberg, S.M. und Hesketh, P.J. (1993)
Control of chemotherapy-induced emesis.
N. Engl. J. Med. 329: 1790-1796
- Kuhn, R. (1957)
Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminobenzyl-Deriv
Schweizer medizinische Wochenschrift (G22 355) 87: 1135-1140
- Lee, G.H.; Proenca, R.; Montez, J.M.; Carroll, K.M.; Darvishzadeh, J.G.; Lee, J.I.;
Friedman, J.M. (1996)
Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice
Nature 379: 632-671
- Leibowitz, S. F.; Weiss, G. F.; Shor-Posner G. (1988)
Hypothalamic Serotonin: pharmacological, biochemical and behavioral
analyses of its feeding-suppressive action
Neuropharmacologie (1), 51-71
- Leibowitz, S. F.; Shor-Posner G. (1986)
Brain Serotonin and eating behavior
Appetite 7: 1-14
- Loomer, H.P., Saunders, I.C. and Kline, N.S. (1957)
A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic
energizer.
Psychiatr. Res. Publ. Am. Psychiatric Assoc 8: 129
- Madej, T. ; Boguski, M.S. ; Bryant, S.H. (1995)
Threading analysis suggest that the obese gene product may be a
helical cytokine
FEBS Lett. 373:13-18

- Maffei M.; Halaas J., Ravussin E., Pratley R.E., Lee G.H., Zhang Y., Fei H., Kim S., Lallone R., Ranganathan S., Kern P.A., Friedman J.M. (1995)
Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects.
Nat Med 1:1155–1161,
- Mouret,J., Froment,J.L., Bobillier,P. und Joûve,M. (1967)
Etude neuropharmacologique et biochimique des insomnies provoquées par la p-chlorophénylalanine.
J. Physiol. (Paris),1967, 59 : 463-464
- Rohner-Jeanrenaud, F., (1995)
A neuroendocrine reappraisal of the dual-centre hypothesis: its implication for obesity and insulin resistance.
Int. J.Obes. 19: 517-534
- Saxena,P.R. und Villalon,C.M. (1990)
Cardiovascular effects of Serotonin agonists and antagonists.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 15 (7): 17-34
- Stahl, S.M. (1999)
Neurobiologische Grundlagen der Wirkungsweise von Antidepressiva (3-9)
Psychopharmakologie der Antidepressiva
Universität von Kalifornien, San Diego
- Tartaglia,L.A.; Dembski,M.; Weng, X.; Deng,N.; Culpepper,J.; Devos,R.; Richards,G.J.; Campfield,L.A.; Clark,F.T.; Deeds,J.; Muir,C.; Snaker,S.; Moriarty,A.; Moore,K.J.; Smutko,J.S.; Mays,G.G.; Woolf,E.A.; Monroe,C.A.; Trepper,R.I. (1995)
Identifikation and expression cloning of a leptin receptor,
Cell 83: 1263- 1271
- Trayhurn,P.; Thomas,M.E.A.; Ducan, J.S.; Rayner,D.V. (1995)
Effect of fasting und refeeding on ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese (ob/ob) mice
FEBS Lett. 368: 488-490
- Wabitsch,M., Jensen,P.B., Blum W.F. et al (1996)
Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells.
Diabetes 45: 1435-1438
- Wirth,A. (2000)
Ätiologie, Fettgewebe und Assoziierte Krankheiten (57-216)
Adipositas
2.Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. (1994)
Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue.
Nature 372: 425-432

Anhang: Abkürzungsverzeichnis

5-HIAA	Hydroxyvindol-Acetaldehyd
5-HT	Serotonin
Abb.	Abbildung
AD	Antidepressivum
Bf-S	Befindlichkeitsskala
BMI	Body-Mass-Index
BZ-TP	Blutzucker-Tagesprofil
bzw	beziehungsweise
cAMP	cyklisches Aminomonophosphat
CG-I	Clinical global impressions
DAG	Diazylglyzerin
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
HAMD	Hamilton-Depressionsskala
IP ₃	Inositoltriphosphat
J	Jahre
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
m	männlich
MAO-A	Monoaminoxidase A
mg	Milligramm
ml	Milliliter
ng	Nanogramm
ob	obese
Pat.	Patient
S	Seite
SSRI	selektiver-Serotonin-Reuptake-Inhibitor (Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer)
Tab.	Tabelle
TH	Tryptophan-Hydroxylase
TZA	trizyklische Antidepressiva

u.a.	unter anderem
usw.	und so weiter
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

Lebenslauf

Name : Alexandra Sträter
Geburtsdatum : 04.11.73
Geburtsort : Freiburg i.Br.
Familienstand : ledig
Staatsangehörigkeit : deutsch
Adresse : Fronsbbergstr.27, 72070 Tübingen, 07071/440527

Schulbildung :

1980 – 1984 Grundschule Gundelfingen
1984 – 1991 Naturwissenschaftliches Kreisgymnasium Gundelfingen
1991 – 1994 Ernährungswissenschaftliches Gymnasium St.Ursula

Studium :

WS 1995/95 - WS`97/`98 Albert- Ludwigs-Universität Freiburg
SS 1998 – WS2002/03 Eberhard-Karls-Universität Tübingen
13.11.2002 Abschluss des Medizinstudiums

Beruf :

Seit 01.03.2003 AIP in der anästhesiologischen Abteilung mit
Intensivmedizin in der Klinik am Steinenberg in Reutlingen

Ehrenamtliche Tätigkeiten :

1991 und 1992 Schülersprecherin
1992 Hilfstransport nach Rumänien
1994 Freiwilliges soziales Jahr im Diakoniekrankenhaus
Freiburg