

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

Direktor: Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. mult. Florian Holsboer

**Veränderungen der Glukosetoleranz und des Grundumsatzes  
unter dem Antidepressivum Mirtazapin bei gesunden Probanden**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sarah Heel

aus

Füssen

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ludwig Schaaf

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Cornelius Schüle

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Johannes Hennings

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 20.03.2014

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1 Depression .....	7
1.2 Glukosetoleranz.....	9
1.2.1 Pathophysiologie der gestörten Glukosetoleranz .....	9
1.2.2 Definition der gestörten Glukosetoleranz.....	12
1.3 Depression und gestörte Glukosetoleranz.....	14
1.3.1 Pathophysiologie Depression und gestörte Glukosetoleranz .....	15
1.3.2 Einfluss von Antidepressiva auf die Glukosetoleranz .....	17
1.4 Gewicht und Nahrungsaufnahme .....	18
1.4.1 Veränderungen des Gewichts und der Nahrungsaufnahme unter antidepressiver Medikation .....	18
1.4.2 Der Grundumsatz als wichtiger Baustein des Gesamtenergieumsatzes	20
1.5 Mirtazapin .....	21
1.5.1 Gewichts- und Appetitveränderungen unter Mirtazapin.....	23
1.5.2 Einfluss von Mirtazapin auf die Glukosetoleranz .....	24
1.6 Fragestellung.....	25
<b>2 Material und Methodik</b> .....	<b>26</b>
2.1 Studiendesign.....	26
2.2 Probandenkollektiv .....	29
2.3 Studienablauf .....	30
2.3.1 Standardisierte Ernährung.....	31
2.4 Modifizierter oraler Glukosetoleranztest (moGTT).....	35
2.4.1 Bestimmung von Glukose, Insulin und C- Peptid.....	36
2.5 Indirekte Kalorimetrie.....	36
2.5.1 Theoretische Grundlagen der indirekten Kalorimetrie .....	37
2.5.2 Theoretische Grundlagen des Respiratorischen Quotienten .....	41
2.6 Appetitskalen.....	41
2.7 Statistische Datenanalyse .....	43

---

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>44</b>
3.1	Ausgangswerte des Glukosestoffwechsel und Ergebnisse des modifizierten oGTT vor und nach Gabe von Mirtazapin .....	44
3.1.1	Glukose-Bestimmungen .....	44
3.1.2	Insulin-Bestimmungen .....	46
3.1.3	C-Peptid-Bestimmungen .....	48
3.1.4	HOMA-Index.....	51
3.2	Ergebnisse der indirekten Kalorimetrie.....	52
3.2.1	Grundumsatz-Bestimmung .....	52
3.2.2	Bestimmung des respiratorischen Quotienten .....	54
3.3	Ergebnisse der Gewichtsbestimmungen .....	55
3.4	Veränderungen des Appetits unter Mirtazapin .....	58
3.5	Korrelationsbestimmungen .....	64
3.5.1	Korrelation des modifizierten oGTT mit indirekter Kalorimetrie, Gewicht und Appetit .....	65
3.5.2	Korrelation der indirekten Kalorimetrie mit Gewicht und Appetit.....	68
3.5.3	Korrelation der Appetitskalen mit Gewicht .....	70
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>72</b>
4.1	Veränderungen der Glukosetoleranz unter einer kurzfristigen Gabe von Mirtazapin.....	73
4.2	Appetitveränderungen und Veränderungen der Substratoxidation unter einer kurzfristigen Gabe von Mirtazapin .....	77
4.3	Veränderungen des Grundumsatzes unter einer kurzfristigen Gabe von Mirtazapin.....	84
4.4	Limitationen des Studiensettings .....	87
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>88</b>
<b>6</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>90</b>
6.1	Einzeldarstellungen des Verlaufs der Glukose-, Insulin-, und C-Peptidkonzentration im mOGTT .....	90
6.2	Einzelverläufe des Appetits, des Sättigungsempfindens, des Hungers auf Süßes, des Hungers auf Salziges und des Hungers auf Fettiges .....	100
6.3	Korrelationsbestimmungen .....	102
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>108</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>118</b>
<b>9</b>	<b>Erklärung zur Urheberschaft</b> .....	<b>119</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A	Adaptationsnacht der Studienphase
AUC	Area under the curve = Fläche unter der Zeitverlaufskurve
B1 bzw. B2	Tag 1 bzw. 2 der Studienphase, Durchführung der Baseline-Messungen
BMI	Body mass index
C-Peptid	Connecting-Peptide
DALY	disability adjusted life years = behinderungsadjustierte Lebensjahre
D1 – D7	Tag 3 – 9 der Studienphase, Einnahme von Mirtazapin 30 mg
DM 1 bzw. 2	Diabetes mellitus Typ 1 bzw. 2
E	Tag 10 der Studienphase, Durchführung der Abschlussuntersuchungen
FFM	fettfreie Körpermasse
GU	Grundumsatz
HbA1c	Hämoglobin A1c, glykiertes Hämoglobin
HOMA-Index	homeostatic model analysis of insulin resistance-Index
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
i.v.	intravenös
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme nach WHO
m	männlich

---

min	Minute
moGTT	modifizierter oraler Glukosetoleranztest
MW	Mittelwert
NaSSA	noradrenerg, spezifisch serotonerges Antidepressivum
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PASW Version 18.0	Predictive Analysis Software, Version 18.0
RQ	Respiratorischer Quotient
SD	Standard Deviation = Standardabweichung
SEM	Standard Error of the Mean = Standardfehler
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TCA	Trizyklisches Antidepressivum
VAS	visuelle Analogskala
w	weiblich
WHO	World Health Organisation = Weltgesundheits-Organisation

# 1 Einleitung

## 1.1 Depression

Die Depression ist eine psychische Erkrankung, welche mit erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen, subjektivem Leiden sowie erhöhter Mortalität einhergeht (Fawcett 1993; Ishak et al. 2011). Zu den drei Hauptsymptomen der Depression zählen neben dem Vorhandensein einer gedrückten, depressiven Stimmung, Interessenverlust und Freudlosigkeit auch eine erhöhte Ermüdbarkeit und Antriebsarmut (S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression 2011). Um die Diagnose einer Depression zu stellen, müssen mindestens zwei der drei Hauptsymptome über mindestens zwei Wochen bei einem Patienten vorhanden sein (S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression 2011). Je nach Schwere der Ausprägung der Depression leiden die Patienten zusätzlich an mindestens zwei der folgenden Symptome: Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit, negative und pessimistische Zukunftsgedanken, Suizidgedanken und Suizidhandlungen, Schlafstörungen und vermindertem Appetit (S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression 2011). Eine schwere depressive Episode kann auch von psychotischen Symptomen, wie Wahnideen, Halluzinationen oder einem depressivem Stupor begleitet sein (S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression 2011).

Mit einer Lebenszeitprävalenz von 8-12% stellt die Depression eine häufige Erkrankung dar (Andrade et al. 2003). Die Prävalenz einer schweren Depression bei erwachsenen Amerikanern stieg im Zeitraum von 1991-1992 im Vergleich zu 2001-2002 von 3,33 auf 7,06% an (Compton et al. 2006). Die wirtschaftlichen Auswirkungen dieser Erkrankung werden deutlich, wenn die im Jahr 2004 in Europa hierdurch anfallenden Kosten betrachtet werden. Die Summe aus den direkten und indirekten Krankheitskosten belief sich auf 118 Milliarden Euro (Sobocki et al. 2006).

In Anbetracht der Häufigkeit sowie der zunehmenden Erkrankungszahl ist es wichtig, das Vorhandensein einer Depression frühzeitig zu erkennen. Schnell und orientierend ist dies mittels des sog. „2-Fragen-Tests“ möglich, welcher sich durch eine Sensitivität von 96% auszeichnet (Whooley et al. 1997). Bei dem Test werden folgende Fragen gestellt: „Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder freudlos?“ und „Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gern tun?“. Werden beide Fragen mit „ja“ beantwortet, müssen weitere diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden. Der erste Schritt hierbei ist die Erhebung aller oben aufgeführten Haupt- und Nebensymptome (S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression 2011).

Die Therapie der Depression ist von klinischen Faktoren, v.a. der Symptomschwere sowie dem Erkrankungsverlauf, abhängig. Ebenso ist der Patientenwunsch wichtig für die Therapieentscheidung. Für die Behandlung der Depression gibt es grundsätzlich vier primäre Behandlungsstrategien (S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression 2011):

- Aktiv-abwartende Begleitung (watchful-waiting)
- Medikamentöse Behandlung
- Psychotherapeutische Behandlung
- Kombinationstherapie aus medikamentöser und psychotherapeutischer Behandlung

Eine Pharmakotherapie ist die erste Wahl bei der Behandlung einer schweren Depression (S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression 2011). Zur antidepressiven Medikation stehen unterschiedliche Wirkstoffgruppen wie selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), trizyklische Antidepressiva (TCA) oder neuere Substanzen, wie noradrenerg, spezifisch serotonerg wirkende Antidepressiva (NaSSA) zur Verfügung, die ein eigenständiges pharmakodynamisches Profil besitzen. Ein Vertreter dieser Gruppe ist Mirtazapin (s.u.).

Erschwert wird die Therapie der Depression durch die häufig auftretenden, komorbiden psychischen als auch somatischen Störungen. Die Lebenszeitprävalenz



einer depressiven Störung bei somatisch Kranken liegt bei 40% (S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression 2011). Bei Patienten mit metabolischem Syndrom treten im Vergleich zu Personen ohne metabolischem Syndrom häufiger depressive Symptome auf (Petrlová et al. 2004). Das metabolische Syndrom ist definiert als das Vorhandensein von 3 oder mehr der folgenden Charakteristika: abdominelle Adipositas (Bauchumfang  $\geq 102$  cm (m),  $\geq 88$  cm (w)), Serum-Triglyceride  $\geq 150$  mg/dl, Serum-HDL-Cholesterin  $< 40$  mg/dl (m) bzw.  $< 50$  mg/dl (w), Blutdruck  $\geq 130/85$  mmHg, Nüchternblutglukosekonzentration  $\geq 100$  mg/dl oder Diabetes mellitus (DM) (Grundy et al. 2005). In einer Studie von Ariyo et al. konnte gezeigt werden, dass die Depression ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung ist (Ariyo et al. 2000). Zudem konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine gestörte Glukosetoleranz (s.u.) aufweisen (Hennings et al. 2010; Mueller et al. 1969; Winokur et al. 1988; Wright et al. 1978).

## 1.2 Glukosetoleranz

Die Blutglukosekonzentration wird durch verschiedene Mechanismen in einem engen Bereich konstant gehalten. Versagen diese, kommt es zu einem Ungleichgewicht der Glukosehomöostase mit konsekutiver Hyper- oder Hypoglykämie.

### 1.2.1 Pathophysiologie der gestörten Glukosetoleranz

Das Schlüsselhormon in der Regulation der Blutglukosekonzentration ist Insulin, das von den  $\beta$ -Zellen des Pankreas in die Blutbahn sezerniert wird (Stumvoll et al. 2005). Eine ausgeglichene Glukosehomöostase resultiert aus dem Wechselspiel der Insulinsekretion und der Insulinaktivität an peripheren Zielorganen (Stumvoll et al. 2005). Insulin ist ein Peptidhormon aus 51 Aminosäuren, welches aus zwei Polypeptidketten, der sog. A- und B-Kette, besteht, die über Disulfidbrücken verbunden sind (Koolman und Röhm 2009, S. 428). Die Biosynthese des biologisch aktiven Insulins erfolgt über die Umwandlung von Vorstufen. Aus Präproinsulin entsteht nach Abspaltung des terminalen Signalpeptids Proinsulin, woraus über eine proteolytische Abspaltung des Connecting-Peptids (C-Peptid) im Golgi-Apparat die biologisch aktive Form des Insulins entsteht (Koolman und Röhm 2009, S. 428). Da

Insulin und das C-Peptid äquimolar und zeitgleich ins Blut sezerniert werden, kann mit der Bestimmung des C-Peptids im Plasma die endogene Insulinproduktion z.B. bei Diabetikern gemessen werden, die eine zusätzliche Insulintherapie erhalten (Klinke 2011). Die C-Peptidbestimmung im Plasma hat gegenüber der Insulinbestimmung im Plasma den Vorteil, dass keine Kreuzreaktion mit Insulinantikörpern möglich ist, die C-Peptidkonzentration von einer zusätzlich exogenen Insulingabe unbeeinflusst bleibt, und durch die längere biologische Halbwertszeit des C-Peptids (25 min im Vergleich zu 5 min des Insulins) weniger von kurzfristigen Schwankungen der Insulinsynthese beeinflussbar ist (Siegenthaler und Amann-Vesti 2006, S.74). Die Wirkung von Insulin wird durch einen membranständigen, insulinspezifischen Tyrosinkinase-Rezeptor vermittelt. Die Bindung des Insulins an die Insulinbindungsregion führt zu Autophosphorylierungen spezifischer intrazellulärer Tyrosinreste des Insulin-Rezeptor-Komplexes und damit unter anderem über eine Signaltransduktionskaskade zur Translokation des Glukosetransporter-4-Moleküls in die Zellmembran mit konsekutiv vermehrter Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettzellen (Koolman und Röhm 2009, S. 428).

Die drei Hauptwirkungen von Insulin sind eine gesteigerte Glukoseaufnahme des Skelettmuskels, eine Suppression der endogenen Glukoseproduktion der Leber, sowie eine Suppression der Lipolyse im Fettgewebe (Stumvoll et al. 2005). Insulin wirkt dadurch blutzuckersenkend, anabol und lipogen und fördert die Speicherung von Glukose vor allem in der Leber (Silbernagl und Despopoulos 2012, S. 298).

In der Pathogenese der gestörten Glukosetoleranz, bzw. des Diabetes mellitus Typ 2 (DM 2) nehmen zwei Mechanismen eine zentrale Rolle ein: die Resistenz der Zielorgane für die Wirkung des Insulins (Insulinresistenz) sowie eine gestörte Funktion der Insulin-sezernierenden  $\beta$ -Zellen. Darüber hinaus spielen genetische Faktoren eine besondere Bedeutung bei der Entstehung der Erkrankung (Stumvoll et al. 2005). Eine Insulinresistenz liegt vor, wenn die Wirkung des Hormons am Skelettmuskel (i.e. Glukoseaufnahme in die Zelle) sowie die Suppression der endogenen Glukoseproduktion (vor allem in der Leber) herabgesetzt sind (Dinneen et al. 1992). Die Insulinresistenz ist somit ein Zustand verminderter Insulinsensitivität, wobei die Empfindlichkeit der Körperzellen bzw. der Insulinrezeptoren gegenüber Insulin herabgesetzt ist, sodass mehr Insulin ausgeschüttet werden muss, um eine normale Glukosetoleranz aufrecht zu erhalten (Mercurio et al. 2012).

Verschiedene Faktoren tragen zur Pathogenese einer Insulinresistenz bei (Abbildung 1). Neben Übergewicht, körperlicher Inaktivität und einer genetischen Komponente können verschiedene Moleküle, unter anderem inflammatorische Cytokine (z.B. Interleukin 6, TNF- $\alpha$ ), die Transduktion des Insulinsignals modifizieren und so die Insulinsensitivität beeinträchtigen (Stumvoll et al. 2005).

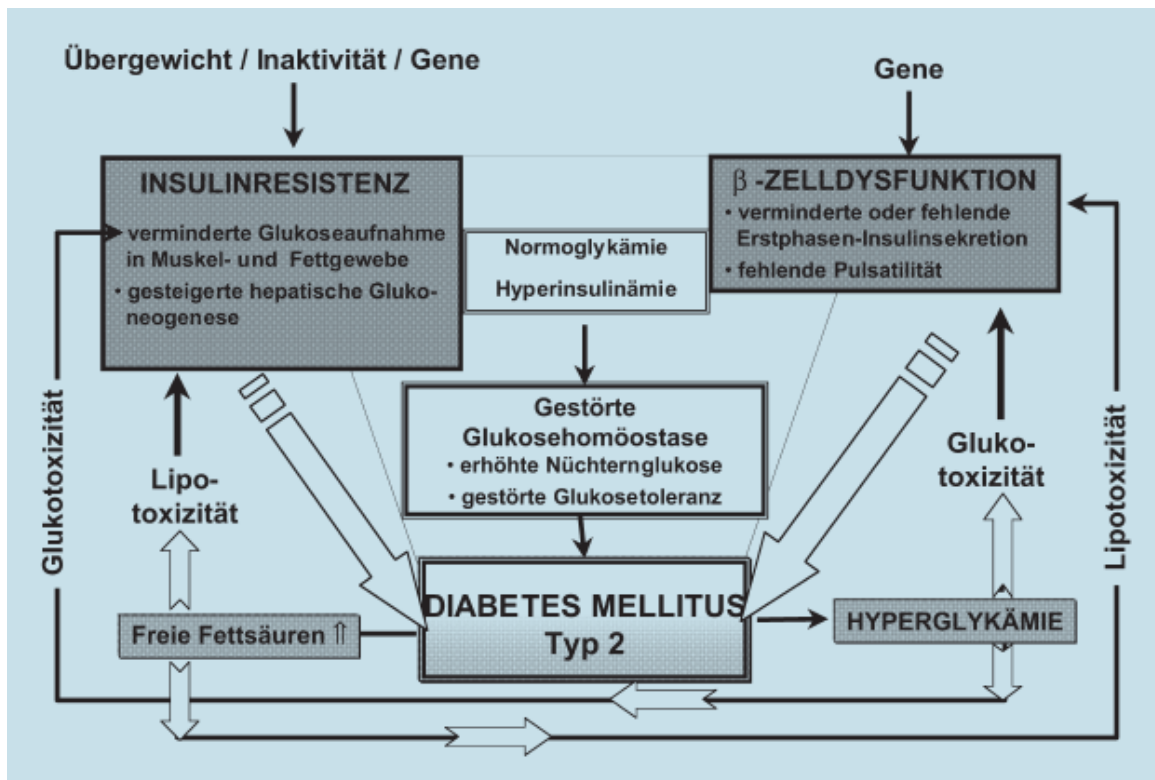


Abbildung 1: Wechselwirkung zwischen Insulinresistenz,  $\beta$ -Zelldysfunktion sowie Gluko- und Lipotoxizität in der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 (Spinass 2001, S.523, Abbildung 3)

Unter physiologischen Bedingungen können die  $\beta$ -Zellen des Pankreas einer verminderten Insulinwirkung am Zielorgan mit einer vermehrten Freisetzung von Insulin entgegenwirken. Umgekehrt wird eine gesteigerte Insulinwirkung von den  $\beta$ -Zellen mit einer verminderten Freisetzung des Hormons beantwortet.

Die Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 1 (DM 1) muss klar von der hier dargestellten Pathogenese abgegrenzt werden. Hierbei entsteht infolge der Zerstörung der  $\beta$ -Zellen durch immunologische als auch idiopathische Prozesse ein

zunehmender bis absoluter Insulinmangel (Silbernagl und Despopoulos 2012, S. 298).

### 1.2.2 Definition der gestörten Glukosetoleranz

Die Glukosetoleranz eines Patienten kann mit der Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests sowie der Bestimmung der Nüchternglukose überprüft werden. Beim oralen Glukosetoleranztest wird nach oraler Gabe von 75 g Glukose die Glukosekonzentration in bestimmten Zeitabständen, z.B. nach 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten, im venösen Plasma gemessen. Zur Diagnostik eines DM kann zusätzlich ein Gelegenheitsplasmaglukosewert und ein Hämoglobin A1c-Wert (HbA1c) herangezogen werden. Das HbA1c entsteht in Erythrozyten, wobei eine nichtenzymatische Bindung (Glykierung) der von den Erythrozyten aufgenommenen Glukose an die Betakette des Globins stattfindet (Koolman und Röhm 2009, S. 430). Der HbA1c-Wert ist ein Prozentwert, der den Anteil des glykierten HbA1c am Gesamthämoglobin angibt und bei Gesunden zwischen 4 und 6 % liegt (Koolman und Röhm 2009, S. 430).

Damit die ermittelten Werte des oralen Glukosetoleranztests vergleichbar sind, sollen von der WHO festgelegte Standardisierungen eingehalten werden (Abbildung 2).

#### Durchführung des 75 g OGTT – oraler Glukosetoleranztest nach WHO-Richtlinien

##### *Testdurchführung am Morgen*

- nach 10-16 Stunden Nahrungs- (und Alkohol-) karenz
- nach einer  $\geq 3$ -tägig kohlenhydratreichen Ernährung ( $\geq 150$  g KH pro Tag)
- im Sitzen oder Liegen (keine Muskelanstrengung): Nicht Rauchen vor oder während des Tests

*Zum Zeitpunkt 0 Trinken von 75 g Glukose (oder äquivalenter Menge hydrolysiertes Stärke) in 250-300 ml Wasser innerhalb von 5 min*

- Kinder 1,75g/kgKG (maximal 75 g)
- Blutentnahme zu den Zeitpunkten 0 und 120 Minuten
- sachgerechte Probenaufbewahrung und -verarbeitung

Abbildung 2: Durchführung des oralen Glukosetoleranztests nach WHO-Richtlinien (modifiziert nach Kerner und Brückel 2010, S.112, Tabelle 4)

Die deutsche Diabetes Gesellschaft unterteilt die Ergebnisse der Glukosetoleranz in vier Kategorien: normale Glukosetoleranz, abnorme Nüchternglukose, pathologische Glukosetoleranz und Diabetes mellitus (Tabelle 1).

	Gelegenheits- PlasmaGlukosewert	Nüchtern- PlasmaGlukosewert	oGTT- 2-h- Wert	HbA1c
Normale Glukosetoleranz		< 100 mg/dl	< 140 mg/dl	<5,7 %
Abnorme Nüchternglukose		100 -125 mg/dl		5,7-6,4%
Pathologische * Glukosetoleranz			≥ 140-199 mg/dl	5,7-6,4 %
Diabetes mellitus	≥ 200 mg/dl	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl	≥ 6,5 %

\*: bei Nüchtern-PlasmaGlukosewert < 126 mg/dl

Tabelle 1: Diagnosekriterien der abnormen Nüchternglukose, der pathologischen Glukosetoleranz und eines Diabetes mellitus (Kerner und Brückel 2010)

Eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der gestörten Glukosetoleranz spielt die Insulinsensitivität. Unter Insulinsensitivität versteht man dessen Wirkung an primären Zielorganen, hauptsächlich Muskel und Leber, klinisch wird dies oft mit der Effektivität des Insulins gleichgesetzt (Matsuda 2010).

Zur Messung der Insulinsensitivität stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Der Goldstandard zur Messung der Insulinsensitivität ist die euglykämische Insulin *clamp* (euglycemic insulin clamp) Methode. Hierbei wird nach i.v. Gabe von Insulin der Bedarf an Glukose gemessen, der zur Aufrechterhaltung einer konstanten Blutglukosekonzentration benötigt wird (Matsuda 2010). Da dies eine sehr aufwändige Methode ist, werden im klinischen Alltag praktikablere Methoden angewandt. Hierzu zählt die Bestimmung des HOMA-Index (homeostatic model analysis of insulin resistance-Index), bei dem die Insulinsensitivität im nüchternen Zustand geprüft wird. In die Berechnung fließen die Werte Nüchternglukosekonzentration und Nüchterinsulinkonzentration ein (Hosker et al. 1985):

$$\text{HOMA-Index} = \text{Nüchtern glukose [mg/dl]} * \text{Nüchterninsulin [\mu U/ml]} / 405$$

Darüber hinaus bestehen Insulinsensitivitäts-Indices, welche Messergebnisse des oGTT in die Berechnungen einbeziehen. Hierzu zählen der Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda und DeFronzo (Matsuda und DeFronzo 1999) und der Insulinsensitivitätsindex nach Stumvoll (Stumvoll et al. 2000).

### 1.3 Depression und gestörte Glukosetoleranz

Ein Zusammenhang der Erkrankungen Depression und Diabetes mellitus wurde schon Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieben (McCowen P.K. und Quastel J.H. 1931). Viele Studien haben sich seither mit diesem Thema befasst. Nach Nouwen et al. haben Patienten, die an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt sind, im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ein um 25 % erhöhtes Risiko, an einer Depression zu erkranken (Nouwen et al. 2010). Auch Ali et al. konnten eine erhöhte Prävalenz einer Depression unter an Diabetes mellitus Typ 2 Erkrankten im Vergleich zu Gesunden feststellen (Ali et al. 2006). In einer Metaanalyse von Anderson et al. konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz einer Depression, diagnostiziert mittels standardisierten diagnostischem Interview, bei Diabetikern 11 % beträgt (Anderson et al. 2001).

Andererseits gibt es Hinweise dafür, dass Patienten mit einer affektiven Störung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus haben (Himmerich et al. 2006a). In einer Studie von Weber et al. wurde bei Patienten, die an einer schweren depressiven Episode erkrankt waren, nach einer Testmahlzeit der Verlauf der Glukose- sowie der Insulinkonzentration gemessen. Im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe wurden bei den Patienten höhere Glukose- und Insulinkonzentrationen beobachtet, was mit dem Vorhandensein einer gestörten Insulinsensitivität erklärt wird (Weber et al. 2000). Nach Winokur et al. zeigen depressive Patienten bei einem oGTT, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, eine gestörte Glukosetoleranz (Winokur et al. 1988). Hennings et al. beobachteten bei depressiven Patienten, verglichen mit gesunden Kontrollen gleichen Alters und Geschlechts, ebenfalls eine gestörte Glukosetoleranz (Hennings et al. 2010). In einer prospektiven Studie von Eaton et al. konnte gezeigt werden, dass bei einer depressiven Störung das relative Risiko an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken 2,23-mal so hoch ist, wie unter nicht-depressiven (95 % Konfidenzintervall

0,90-5,55). Dieser Zusammenhang wurde auch nach Einbeziehung potentieller Störfaktoren wie Alter, Rasse, Geschlecht, sozioökonomischem Status, Bildung und Gewicht bestätigt (Eaton et al. 1996). Nach Knol et al. haben Depressive im Vergleich zu Gesunden ein 37 % erhöhtes Risiko, an einem Diabetes zu erkranken (Knol et al. 2006). Laut Musselman et al. zeigen mehrere Studien, dass die Depression ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus ist (Musselmann et al. 2003). Zudem berichtet Knol et al., dass die Depression als Risikofaktor für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2, in seiner Auswirkung vergleichbar mit körperlicher Inaktivität oder Rauchen ist (Knol et al. 2006).

### **1.3.1 Pathophysiologie Depression und gestörte Glukosetoleranz**

An der Pathophysiologie der Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz bei depressiven Patienten sind mehrere Faktoren beteiligt.

Zum einen zeigen depressive Patienten gehäuft eine gesteigerte Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse mit konsekutivem Hypercortisolismus (Rustad et al. 2011). Dies ist auf eine vorherrschende Resistenz des Glucocorticoid-Rezeptors zurückzuführen (Holsboer 2000). Hypercortisolismus wiederum führt zu gesteigerter Glycogenolyse, Gluconeogenese, Lipolyse, und vermindert den Glukoseverbrauch sowie den Glukoseabbau (Brown et al. 2004).

Andererseits führt psychischer Stress bei affektiven Erkrankungen zu einer Aktivierung des Sympathikus mit gesteigerter Freisetzung von Katecholaminen (Rustad et al. 2011). Diese wirken dem anabol wirkenden, blutzuckersenkenden Hormon Insulin entgegen. Eine erhöhte Konzentration der Gegenspieler von Insulin führt zu einem Ungleichgewicht der Glukosehomöostase (Abbildung 3).

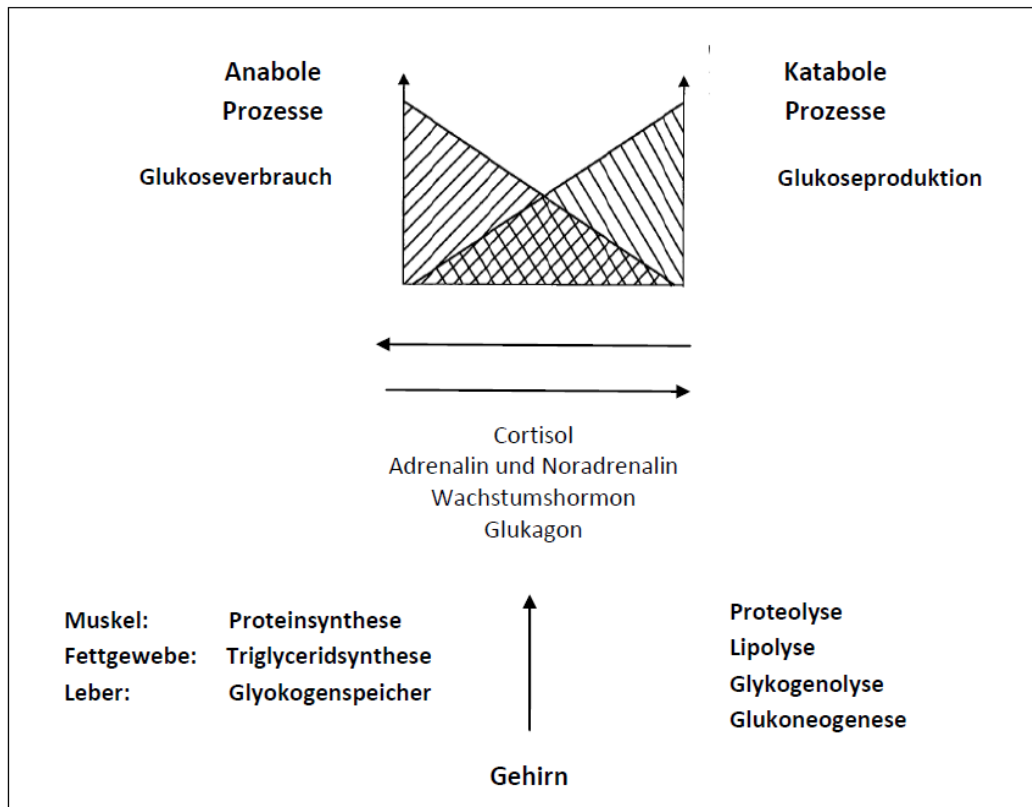


Abbildung 3: Darstellung der an der Glukosehomöostase beteiligten anabolen und katabolen Hormone. Psychischer Stress führt zu einem Anstieg von kontrainsulinären Hormonen (modifiziert nach Musselman et al. 2003, S. 320, Abbildung 1)

Neben den ungünstigen Effekten erhöhter Katecholamin- und Cortisonkonzentrationen, wie sie oft bei der Depression beobachtet werden können, gibt es Hinweise, dass weitere an der Glukosehomöostase beteiligte Hormone bei Depressiven verändert sind. Insbesondere wurde bei depressiven Patienten eine gesteigerte Produktion inflammatorischer Cytokine, z.B. IL-1, IL-6, oder TNF- $\alpha$  beobachtet (Musselman et al. 2003), die einen ungünstigen Effekt auf die Weiterleitung des Insulinsignals haben sollen (vgl. 1.2.1).

Darüber hinaus ist eine depressive Störung oft von körperlicher Inaktivität begleitet. In Kombination mit erhöhten Cortisolkonzentrationen kann dies zu Adipositas und Insulinresistenz führen (Rustad et al. 2011). Auch Veränderungen der Lebensgewohnheiten, wie sie oft bei der Depression beobachtet werden, können die Glukosetoleranz verschlechtern: Z.B. wurden veränderte Ernährungsgewohnheiten



mit vermehrter Aufnahme von Kohlenhydraten und eine Vorliebe für Süßigkeiten beobachtet (Knol et al. 2008; Himmerich et al. 2006b).

### 1.3.2 Einfluss von Antidepressiva auf die Glukosetoleranz

Die Einnahme von Antidepressiva kann die Glukosehomöostase depressiver Patienten beeinflussen (McIntyre et al. 2006). In einer Übersichtsarbeit beschreiben McIntyre et al. für einige serotonerg wirksame Antidepressiva eine Verbesserung der gestörten Glukosetoleranz sowie der gestörten Insulinsensitivität, wohingegen noradrenerge Antidepressiva negativ auf die Glukosehomöostase einzuwirken scheinen (McIntyre et al. 2006).

Noradrenalin bindet an  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -, und  $\beta$ -Adrenozeptoren, welche sich unter anderem am endokrinen Pankreas, Muskelzellen, Fettgewebe und der Leber befinden und somit an der Regulation des Glukosestoffwechsels beteiligt sind (Fagerholm et al. 2011b). Noradrenalin vermittelt über Effekte an  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -, und  $\beta$ -Adrenozeptoren einen inhibierenden Effekt auf die Insulinsekretion, eine stimulierende Wirkung auf die Glukagonsekretion des endokrinen Pankreas sowie der Gluconeogenese und der Glykogenolyse der Leber (Fagerholm et al. 2011b). Unter der Einnahme noradrenerger Antidepressiva kann vermehrt vorhandenes Noradrenalin die Glukosehomöostase negativ beeinflussen.

Effekte der serotonerg wirksamen Antidepressiva auf die Glukosehomöostase werden auf zentrale Mechanismen zurückgeführt. So führt z.B. eine Unterdrückung zentraler serotonerger Transmission zu Hyperphagie und Gewichtszunahme bei Menschen und Nagetieren (Giorgetti und Tecott 2004). Bei sogenannten „serotonin enhancers“, welche in der Behandlung der Adipositas eingesetzt werden, konnte eine Verbesserung der Glukosetoleranz beobachtet werden (Pestell et al. 1989).

Andererseits zeigen Studien, dass eine Verbesserung der Glukosetoleranz unter antidepressiver Medikation nur bei sog. *Respondern* beobachtet werden kann, also bei Patienten, die auf ein Antidepressivum ansprechen (Weber-Hamann et al. 2006; Weber-Hamann et al. 2008).

## **1.4 Gewicht und Nahrungsaufnahme**

Neben Veränderungen der Glukosetoleranz werden häufig weitere metabolische Veränderungen während einer depressiven Erkrankung und deren medikamentösen Therapie beobachtet. Von besonderer Bedeutung sind hierbei Veränderungen des Körpergewichts. Bei vielen psychiatrischen Erkrankungen kommt es bei vermindertem Appetit zu einer Gewichtsabnahme (Stunkard et al. 1990). Andererseits kommt es bei der sog. atypischen Depression zu einer Zunahme von Appetit und Nahrungsaufnahme (Zimmermann et al. 2003). Nach Kazes et al. zeigen depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine verminderte Kalorienaufnahme bei vermindertem Appetit, mit einer relativen Zunahme der Aufnahme von Kohlenhydraten und einer Vorliebe für Süßigkeiten, wobei jedoch die Freude am Essen bei Depressiven im Vergleich zu Gesunden signifikant vermindert ist (Kazes et al. 1994). Bestätigt wird dies in einer Studie von Torres et al., wobei gezeigt wurde, dass Erwachsene mit depressiven Symptomen einen verminderten Appetit im Vergleich zu Erwachsenen ohne depressive Symptome haben (Torres et al. 2010).

### **1.4.1 Veränderungen des Gewichts und der Nahrungsaufnahme unter antidepressiver Medikation**

Eine Gewichtszunahme unter antidepressiver Medikation ist in der initialen Behandlungsphase (erste Wochen bis zum Erreichen eines stabilen Rückgangs der depressiven Beschwerden) als auch in der sich anschließenden Erhaltungstherapie relativ häufig (Fava 2000). Dies hat nicht nur negative Auswirkungen auf das subjektive Wohlbefinden der Patienten, sondern es führt auch zu einer schlechteren Compliance (Fava 2000).

Die Ursache für eine Gewichtszunahme unter Antidepressiva wird kontrovers diskutiert. Zimmermann et al. beschreiben drei Mechanismen, die zu einer Gewichtszunahme bei psychiatrischen Erkrankungen führen: erkrankungsbedingte, genesungsbedingte und medikamenteninduzierte Mechanismen (siehe Abbildung 4). Da der Umfang einer Gewichtszunahme von Patient zu Patient bei gleicher

Medikation sehr verschieden sein kann, wird angenommen, dass zusätzlich genetische Faktoren eine Rolle spielen (Zimmermann et al. 2003).

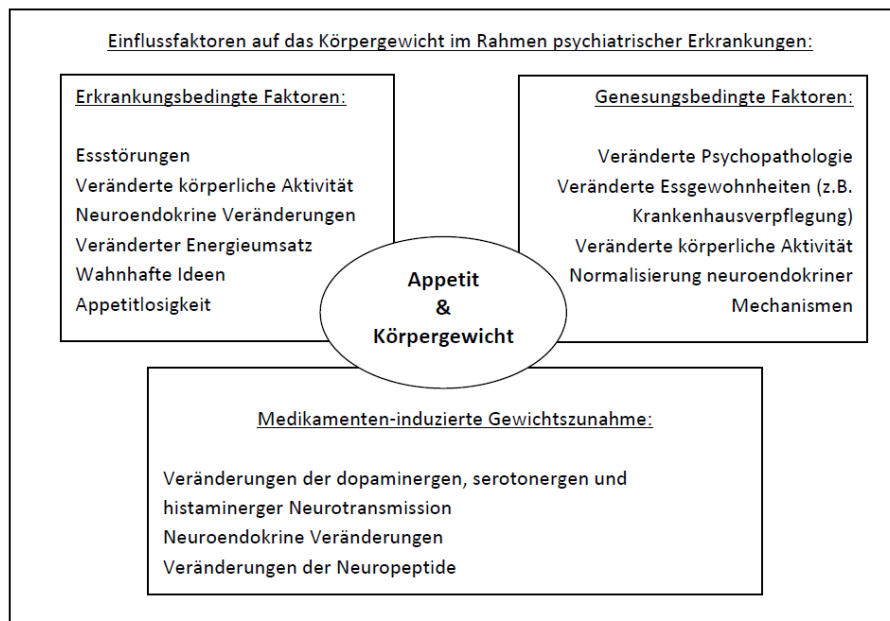


Abbildung 4: Einflussfaktoren auf das Körpergewicht bei psychiatrischen Erkrankungen (modifiziert nach Zimmermann et al. 2003, S.203, Abbildung 2)

Fava erklärt die Gewichtszunahme unter antidepressiver Medikation folgendermaßen: Bei Patienten, die vorher durch ihre Erkrankung an Gewicht verloren haben, kann die Gewichtszunahme durch eine Verbesserung der depressiven Symptomatik erklärt werden. Bei Patienten, die vorher durch ihre Erkrankung an Gewicht zugenommen haben, wird die weitere Gewichtszunahme als Symptom der nicht ausgeheilten Erkrankung betrachtet. Als Nebenwirkung eines Antidepressivums definiert er eine signifikante Zunahme des Körpergewichts während der initialen Behandlungsphase (erste Wochen bis zum Erreichen eines stabilen Rückgangs der depressiven Beschwerden) sowie eine weiterhin bestehende Gewichtszunahme trotz vollständiger Remission (kompletter Rückgang von Krankheitssymptomen) (Fava 2000).

Als weiteren Mechanismus einer medikamenteninduzierten Gewichtszunahme, wird eine Verminderung des Grundumsatzes unter der Einnahme von Antidepressiva diskutiert (Ruetsch et al. 2005). So zeigte sich in einer Studie von Fernstrom et al. eine Verringerung des Grundumsatzes um 17 – 24 % nach einer 2-4 wöchigen

Therapie mit trizyklischen Antidepressiva bei Depressiven (Fernstrom et al. 1985). Der Grundumsatz kann mittels indirekter Kalorimetrie bestimmt werden und er entspricht der Energie, die ein Mensch verbrauchen würde, wenn er 24 h regungslos und ohne Nahrungsaufnahme liegen würde (Schauder et al. 2003). Die Höhe des Grundumsatzes ist abhängig von Alter, Geschlecht, der ethnischen Herkunft, der Körpergröße, dem Körpergewicht und der Körperzusammensetzung (Cuerda et al. 2011; Filozof und Gonzalez 2000; McClave und Snider 1992). Zudem kann bei der indirekten Kalorimetrie der respiratorische Quotient (RQ) ermittelt werden, der Auskunft über das Verhältnis der zur Energiegewinnung metabolisierten Substrate Kohlenhydrate, Lipide und Proteine gibt (Takala und Meriläinen 1991). Zu den Einflussfaktoren des RQs muss unter anderem der Ernährungszustand, die Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung und genetische Faktoren genannt werden (Schutz 1995).

#### **1.4.2 Der Grundumsatz als wichtiger Baustein des Gesamtenergieumsatzes**

Der Grundumsatz umfasst die gesamte Energie, die zur Aufrechterhaltung der physiologischen Homöostase erforderlich ist (Schauder et al. 2003). Dies umfasst einerseits die mechanische Arbeit der Herz- und Atemmuskulatur, die Darmmotilität sowie der ständig durch die Muskulatur aufrechterhaltene Grundtonus. Aber auch die Funktionen der permanenten Zellerneuerung, Transportprozesse über die Zellmembran, sowie die Aufrechterhaltung der Membranpotentiale sind Bestandteile des bei der indirekten Kalorimetrie ermittelten Grundumsatzes (Schauder et al. 2003). Die Bestimmung des Grundumsatzes soll unter folgenden standardisierten Bedingungen durchgeführt werden: Am frühen Morgen nach ausreichender Nachtruhe, mehr als 12 h nach der letzten Nahrungsaufnahme, liegend, ohne körperliche Bewegung, aber wach, frei von Schmerzen oder psychischer Belastung, bei indifferenter Raumtemperatur (Schauder et al. 2003). In der Literatur taucht neben dem Begriff des Grundumsatzes auch der Begriff Ruheenergieumsatz (REE) auf. Dieser wird unter weniger streng standardisierten Bedingungen gemessen, und die erhobenen Werte des REE liegen ca. 5 % über denen des Grundumsatzes. Allerdings wird in der englischsprachigen Literatur nicht zwischen beiden Begriffen

konsequent unterschieden, sodass die beiden Ausdrücke *basal metabolic rate* und *resting energy expenditure* oft synonym verwendet werden (Schauder et al. 2003).

Die Höhe des Grundumsatzes wird in besonderem Maße von der Größe der fettfreien Körpermasse bestimmt (Cuerda et al. 2011). So konnte eine positive Korrelation des Grundumsatzes mit der Größe der fettfreien, stoffwechselaktiven Körpermasse beobachtet werden (Sharpe et al. 2005; McClave und Snider 1992). Der Einfluss eines veränderten Grundumsatzes in der Genese einer Adipositas oder einer Gewichtszunahme wird diskutiert. In mehreren Studien konnte bei ehemals adipösen Individuen ein verringerter Grundumsatz im Vergleich zu normalgewichtigen Personen festgestellt werden (Buemann et al. 1992; Larson et al. 1995). Ob Medikamente über einen Einfluss auf den Grundumsatz zu einer Gewichtszunahme beitragen, wurde unter anderem bei schizophrenen Patienten untersucht. Interessanterweise konnte bei schizophrenen Patienten mit und ohne Medikation im Vergleich zu Gesunden Kontrollen ein verringerter Grundumsatz beobachtet werden (Nilsson et al. 2006).

Vom Grundumsatz ist der Gesamtenergieumsatz abzugrenzen, der die Menge an Energie umfasst, die während eines Tages vom Körper umgesetzt wird. Diese Energie muss durch die Nahrungsaufnahme dem Körper wieder zugeführt werden, um ein Gleichgewicht aufrechtzuerhalten. Der Gesamtenergieumsatz setzt sich bei erwachsenen Personen aus vier Komponenten zusammen: Dem Grundumsatz, dem Bedarf für physikalische Aktivität, der nahrungsinduzierten Thermogenese und für weitere Aktivitäten mit geringerem Energiebedarf (Ernährungsmedizin 2004, S.33-35). Den größten Anteil von 70 % hat hierbei der Grundumsatz (Ernährungsmedizin 2004, S. 33-35).

## 1.5 Mirtazapin

Das Antidepressivum Mirtazapin gehört zur Gruppe der NaSSA und wurde in den USA im August 1996 eingeführt (Timmer et al. 2000). In mehreren Studien konnte die Wirksamkeit von Mirtazapin in der Behandlung der Depression gezeigt werden. In einem Vergleich mit dem Wirkstoff Citalopram, einem SSRI, konnte kein Unterschied bezüglich der Wirksamkeit sowie der Verträglichkeit der beiden Substanzgruppen in

der Behandlung einer schweren Depression festgestellt werden (Leinonen et al. 1999). Mirtazapin gehört zur Gruppe der neueren Antidepressiva und zeichnet sich durch ein besonderes pharmakologisches Profil aus (Abbildung 5). Es blockiert präsynaptische  $\alpha_2$ -Autorezeptoren noradrenerger Neurone, was zu einer gesteigerten Noradrenalinfreisetzung an der präsynaptischen Membran führt (Disinhibition). Noradrenalin wiederum stimuliert  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren, welche sich auf dem Zellkörper serotonerger (5-HT) Neurone befinden, wodurch diese vermehrt elektrische Impulse entladen (de Boer 1995). Darüber hinaus blockiert Mirtazapin präsynaptisch inhibierende  $\alpha_2$ -adrenerge Heterorezeptoren serotonerger Neurone, wodurch es zu einer weiteren Steigerung der Serotoninausschüttung dieser Neurone kommt (de Boer 1995). Mirtazapin hat zusätzlich eine antagonistische Wirkung an postsynaptischen 5-HT<sub>2</sub>- sowie 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren serotonerger Neurone. Dies resultiert in einer gesteigerten serotonergen Übertragung über den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor (de Boer 1995). Zudem wirkt Mirtazapin antagonistisch an histaminergen H<sub>1</sub>-Rezeptoren (de Boer 1995). Insgesamt führt Mirtazapin zu einer vermehrten neuronalen, noradrenergen Übertragung, einer selektiven Steigerung der 5-HT<sub>1A</sub> generierter Neurotransmission, sowie zu einer Blockade von H<sub>1</sub>-Rezeptoren (Schatzberg und Nemeroff 2009).

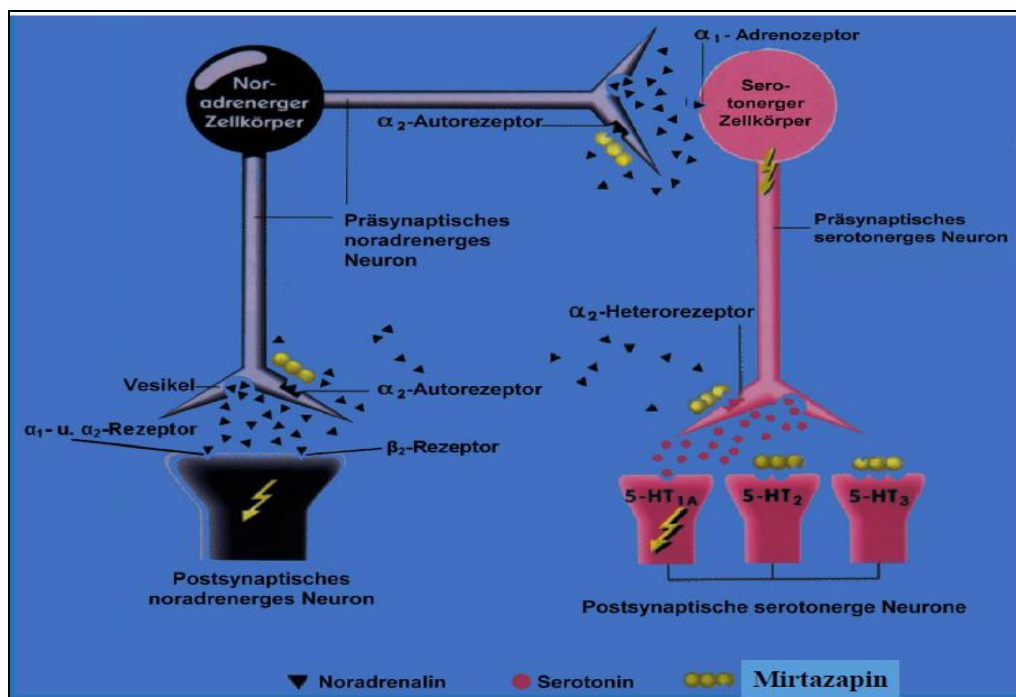


Abbildung 5: Rezeptorprofil von Mirtazapin an noradrenergen und serotonergen Neuronen (de Boer et al. 1994, S.114, Abbildung 7)

### 1.5.1 Gewichts- und Appetitveränderungen unter Mirtazapin

Unter der Einnahme von Mirtazapin ist die Gewichtszunahme, neben dem Auftreten von vermehrtem Appetit, die am häufigsten beschriebene Nebenwirkung. In einer Placebo-kontrollierten Studie bei an einer schweren Depression erkrankten Patienten zeigen 10% der mit Mirtazapin behandelten Patienten eine Gewichtszunahme im Vergleich zu nur 1% in der Placebogruppe (Burrows und Kremer 1997). Serretti et al. konnten zeigen, dass die mittlere Gewichtszunahme in der Akutbehandlung 1,74 kg (95 % Konfidenzintervall 1,28 kg – 2,20 kg) betrug ( $p < 0,0001$ ). Bei der Betrachtung des Gewichtsverlaufs nach 4-7 Monaten, sowie nach 8 Monaten Behandlungsdauer konnte ebenfalls eine statistisch signifikante Zunahme des Körpergewichts nachgewiesen werden ( $p < 0,005$ ) (Abbildung 6) (Serretti und Mandelli 2010).

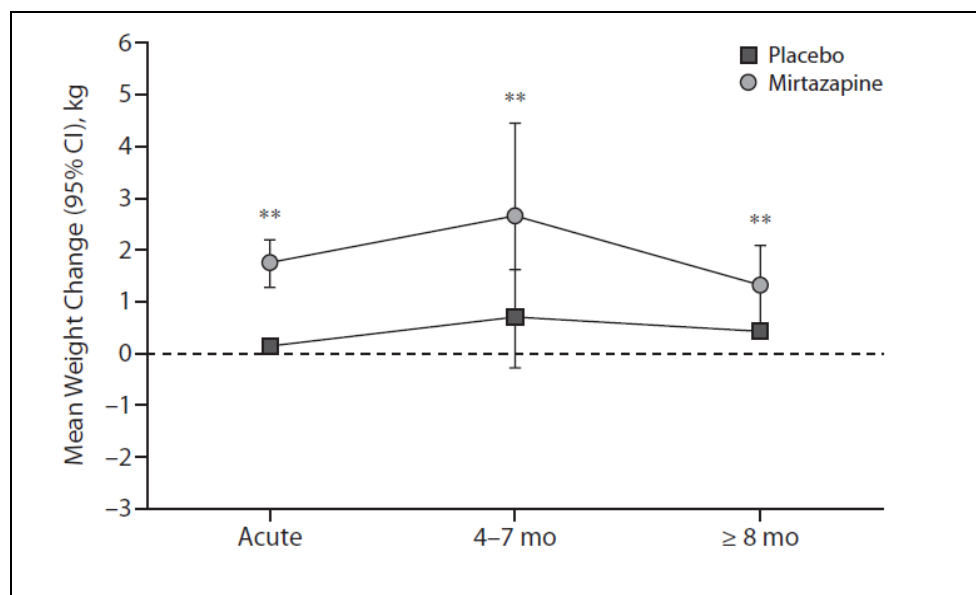


Abbildung 6: Verlauf der Gewichtszunahme unter Mirtazapin (Serretti und Mandelli 2010, S.1267, Abbildung 4J)

Für die Gewichtszunahme wird unter anderem die antagonistische Wirkung von Mirtazapin auf  $H_1$  – Rezeptoren verantwortlich gemacht (Serretti und Mandelli 2010; Fava 2000). In einer Placebo-kontrollierten Studie von Burrows et al. entwickelten 11 vs. 2 % der an einer schweren Depression erkrankten Patienten unter der Einnahme von Mirtazapin mehr Appetit (Burrows und Kremer 1997). Patienten beschreiben diese Veränderung als Heißhunger, mit starkem Verlangen nach kohlenhydratreicher Kost (Laimer et al. 2006; Weber-Hamann et al. 2008).

### 1.5.2 Einfluss von Mirtazapin auf die Glukosetoleranz

Die Effekte von Mirtazapin auf die Glukosetoleranz und die Insulinsensitivität wurden in drei Studien mit der Durchführung eines standardisierten oGTT untersucht. Es zeigte sich entweder eine Verbesserung oder ein Gleichbleiben der Glukosehomöostase (Chen et al. 2010; Himmerich et al. 2006b; Weber-Hamann et al. 2008). Chen et al. untersuchte den Effekt einer 4-wöchigen Therapie mit Mirtazapin auf die Insulinsensitivität bei 11 depressiven, normalgewichtigen Männern im Alter von 20 – 25 Jahren. Hierbei kam es nicht zu einer statistisch signifikanten Veränderung der Nüchternglukose – und Nüchterninsulinwerte, auch der 120-Min-Wert der Glukose- und Insulinkonzentration blieben unter der Therapie mit Mirtazapin stabil (Chen et al. 2010). In einer Studie von Himmerich et al. zeigte sich unter der Einnahme von Mirtazapin eine Verbesserung der Glukosetoleranz, wobei eine Abnahme der Nüchternglukosekonzentration, der ermittelten Glukosekonzentration nach 120 Minuten und eine Abnahme der Fläche unter der Zeitverlaufskurve *area under the curve* (AUC) der Glukose beobachtet werden konnte. Darüber hinaus kam es zu einer Abnahme der Insulinkonzentration nach 120 Minuten (Himmerich et al. 2006b). In einer anderen 2-armigen Studie zeigte sich eine Verbesserung der Glukosetoleranz im Sinne einer Verbesserung des Insulin-Sensitivitäts-Index (nach Stumvoll) nur bei den Patienten, welche auf die antidepressive Medikation ansprachen (Weber-Hamann et al. 2008). Das Antidepressivum Mirtazapin blockiert prädominant  $\alpha_2$ -Rezeptoren (de Boer 1995). Eine Blockade der  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren pankreatischer  $\beta$ -Zellen führt zu einer Disinhibierung der Insulinsekretion, einer verminderten Glukagonsekretion und einer Abnahme der Glukosekonzentration (Fagerholm et al. 2011a). Es wird daher der pharmakodynamische Effekt von Mirtazapin an  $\alpha_2$ -Rezeptoren für Veränderungen der Glukosehomöostase diskutiert.



## 1.6 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollen kurzzeitige Veränderungen des Stoffwechsels unter einer 7-tägigen Gabe des Antidepressivums Mirtazapin bei gesunden Probanden untersucht werden.

Es sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Kommt es unter Standardbedingungen, insbesondere einer standardisierten Ernährung, unter der Gabe von Mirtazapin bei nicht übergewichtigen, gesunden Probanden zu einer Veränderung der Glukosetoleranz?
- Mittels indirekter Kalorimetrie soll untersucht werden, ob die Einnahme von Mirtazapin zu einer Veränderung des Grundumsatzes, bzw. zu einer Veränderung des respiratorischen Quotienten führt.
- Kann ein gesteigerter Appetit auch bei gesunden Probanden unter der Einnahme von Mirtazapin beobachtet werden? Darüber hinaus soll untersucht werden, ob es unter einer Medikation zu einer Präferenz des Appetits auf Süßes, Fettiges oder Salziges kommt.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Studiendesign

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen einer monozentrischen, nicht randomisierten, offenen, nicht kontrollierten, einarmigen Studie erhoben. Die Durchführung der Studie erfolgte zur Untersuchung kurzzeitiger metabolischer Veränderungen unter der Gabe von Mirtazapin bei gesunden männlichen Probanden (short-term metabolic effects of mirtazapine on healthy subjects, SMMS; Studiencode 2008-002704-26).

Die Studie umfasste eine 21-tägige Vorbereitungsphase und eine 11-tägige sog. Intensivphase. Die Eignung der Probanden zur Studienteilnahme wurde mit der Durchführung eines Telefoninterviews sowie zwei Screening-Terminen geprüft (Abbildung 7). Jeder Teilnehmer wurde vor Studienbeginn ausführlich über den Ablauf, die Hintergründe und mögliche Risiken der Untersuchungen sowie über die Möglichkeit, die Studie ohne Angabe von Gründen zu jedem Zeitpunkt der Studie abbrechen zu können, aufgeklärt. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt.

Nach einem Telefoninterview wurden potentielle Probanden zu einem ersten Screening-Termin (S1) eingeladen. Hierbei wurden die Probanden umfassend über den Studienablauf und die Risiken der Studienteilnahme aufgeklärt, sowie mittels ausführlicher Anamnese und körperlicher Untersuchung eine Eignung zur Studienteilnahme geprüft. Wurden alle Kriterien erfüllt, und lag ein schriftliches Einverständnis vor, wurde ein zweiter Screening-Termin (S2) vereinbart, um anhand weiterer Diagnostik (s.u.) die Studieneignung sicherzustellen. Während der 21-tägigen Vorbereitungsphase wurden die Probanden angehalten, neben einem geregelten Schlaf-Wach-Rhythmus, eine standardisierte Ernährung sowie Einschränkungen ihrer körperlichen Aktivität einzuhalten (s.u.).

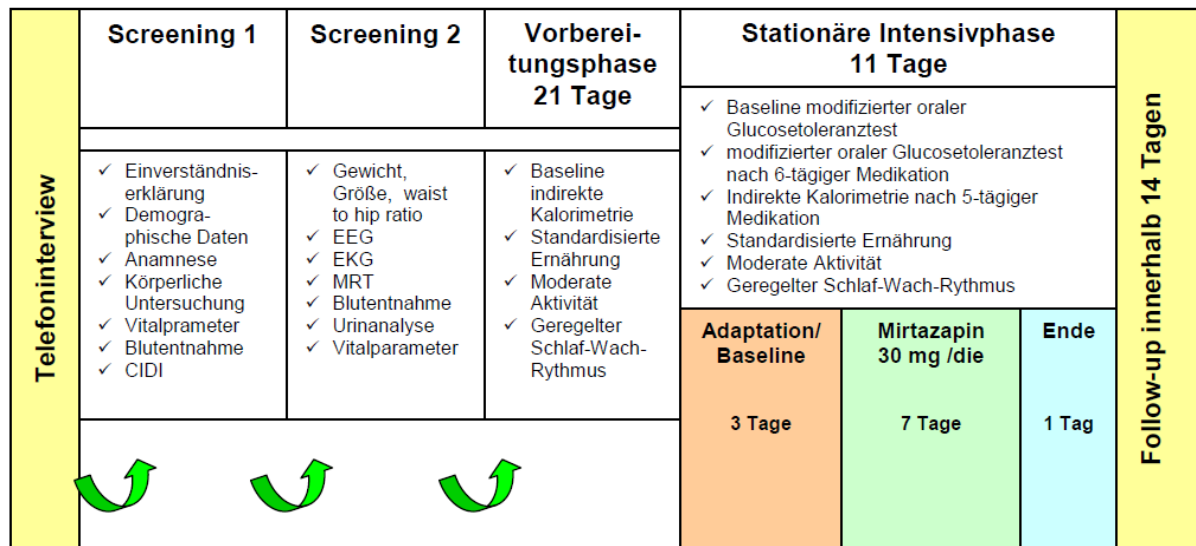


Abbildung 7: Übersichtsschema des Studienablaufs

Im Anschluss an die Vorbereitungsphase folgte die 11-tägige, stationäre Studienphase. Nach einer ersten Adaptationsnacht (A, siehe Tabelle 2) folgten Baseline-Messungen an 2 Tagen (B1/B2, siehe Tabelle 2). An den darauffolgenden Tagen (D1 – D7, siehe Tabelle 2) wurde das Prüfpräparat Mirtazapin 30 mg jeweils um 22:00 Uhr verabreicht. Am letzten Tag der Intensivphase wurden die Abschlussuntersuchungen durchgeführt (E, siehe Tabelle 2).

Tag	Sa	So	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	Mo	Di
Studientag	A	B1	B2	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	E

Tabelle 2: Bezeichnung der Studientage

Um potentielle Einflussfaktoren auf die erhobenen Daten so gering wie möglich zu halten, wurden strenge Ein- und Ausschlusskriterien der Zielpopulation festgelegt.

#### Einschlusskriterien:

- Männlich
- Alter 20 – 25 Jahre
- Körperlich und seelisch gesund (d.h. keine Erkrankungen, die einer regelmäßigen Behandlung, Beobachtung oder Nachsorge bedürfen; keine

internistischen oder neurologischen Erkrankungen. Ausgenommen waren vorübergehende Krankheitszustände, die als geheilt und abgeschlossen zu betrachten waren (z.B. Kinderkrankheiten, Appendizitis, Sportverletzungen)

- Normalgewicht (d.h. BMI 18,5 – 25)
- Mäßige Bewegung (d.h. Ausdauersport an max. 2 Tagen pro Woche, jeweils für max. 1 Stunde)
- Mäßiger Koffeinkonsum (d.h. max. 2 Tassen Kaffee/Tee pro Tag entsprechend etwa 60 mg Koffein)
- Regelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus
- Geringer Alkoholkonsum (d.h. max. 2 alkoholische Getränke pro Woche)
- kaukasische Herkunft

### **Ausschlusskriterien:**

- Raucher und Raucher bis vor weniger als 6 Monaten
- Medikamenteneinnahme in den letzten 6 Monaten vor Studienbeginn (d.h. Medikamenteneinnahme an mehr als 3 aufeinander folgenden Tagen)
- Jede aktuell oder jemals durchgemachte psychiatrische Erkrankung wurde mittels Composite International Diagnostic Interview (WHO CIDI, 1990) ausgeschlossen
- Positive Familienanamnese (erstgradige Verwandte) für Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus, hereditäre (nicht-alimentäre) Hyperlipidämie, angeborene Stoffwechselerkrankungen)
- Episodisch oder regelhaft erhöhter Alkoholkonsum
- Aktueller oder früherer Konsum illegaler Substanzen
- Aktueller oder früherer Alkoholmissbrauch oder Medikamentenmissbrauch
- Bekannte Unverträglichkeit oder frühere Einnahme des Prüfpräparats
- Schichtarbeit in den letzten 12 Monaten oder ein Zeitonenwechsel > 2h in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie und/oder zurückliegende Teilnahme an einer klinischen Studie (vor weniger als 6 Monaten vor Studienbeginn), die mit Einnahme des Prüfpräparates verbunden war
- Obdachlosigkeit
- Bekannte Epilepsie; Glaukom; Leber-, Nieren-, Herzerkrankung; Miktionsstörungen; arterielle Hypertonie; Diabetes mellitus oder jede andere Stoffwechselerkrankung
- Hämatologische Erkrankungen, insbesondere Agranulozytose und Leukopenie
- Blutspende in den letzten 6 Monaten vor Studienbeginn
- Hb-Wert <13,5 mg/dl bei der Voruntersuchung

## 2.2 Probandenkollektiv

Die Probandenrekrutierung erfolgte über Aushänge in Universitätsgebäuden der Technischen Universität, der Ludwigs-Maximilians-Universität sowie Fachhochschulen innerhalb Münchens. Anzeigen im Internet fanden sich auf folgenden Seiten: Homepage des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie ([www.mpipsykl.mpg.de](http://www.mpipsykl.mpg.de)), der Webseite der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München ([www.meditum.de](http://www.meditum.de)) sowie in einem Forum für Medizinstudenten ([www.mediboard.de](http://www.mediboard.de)).

Die Studie wurde zwischen Oktober 2008 und Mai 2010 durchgeführt. Im Rahmen der Probandenrekrutierung wurden 42 Probanden gescreent, wovon 18 die Einschlusskriterien nicht erfüllten und 12 Probanden eine weitere Studienteilnahme ablehnten.

An der Studie nahmen insgesamt 12 gesunde männliche Probanden teil. Alle Probanden erfüllten die unter 2.2.1 aufgeführten Einschlusskriterien. Zwei Probanden wurden wegen Protokollverletzung post-hoc von der Datenanalyse ausgeschlossen. Die anthropometrischen Daten des Kollektivs sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die Studienteilnehmer waren 22,2 Jahre  $\pm$  1,23 SD alt, und erreichten mit einem Gewicht von 74,4 kg  $\pm$  5,54 SD und einer Größe von 180,2 cm  $\pm$  5,87 SD einen BMI von 22,9 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  1,49 SD.

ID	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Größe [cm]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Taille [cm]	Hüfte [cm]
1	24	74,3	178,5	23,3	81,0	85,5
2	21	80,1	181,5	24,3	82,0	91,0
3	21	76,6	187,0	21,9	75,0	94,0
4	21	66,2	180,5	20,3	76,0	87,0
5	24	78,4	181,8	23,7	82,0	85,0
6	22	69,5	174,6	22,8	82,0	92,0
7	22	83,0	191,4	22,7	83,0	103,0
8	23	68,6	180,0	21,2	83,0	93,0
9	21	70,2	172,0	23,7	80,0	93,0
10	23	77,0	174,5	25,3	84,0	94,0
MW	22,2	74,4	180,2	22,9	80,8	91,8
SD	1,23	5,54	5,87	1,49	3,01	5,25

Tabelle 3: Anthropometrische Daten des Studienkollektivs

Die in Tabelle 3 aufgeführten Daten von Gewicht, Taillen- und Hüftumfang wurden beim zweiten Screening-Termin (S2) erhoben.

### 2.3 Studienablauf

Während eines ersten Screening-Termins (S1, siehe Abbildung 7) wurde eine internistische, neurologische und psychiatrische Untersuchung durchgeführt. Durch eine Blutentnahme wurden folgende Routinelaborparameter kontrolliert: Differentialblutbild, Nierenfunktion (Harnstoff, Kreatinin), Leberfunktion (GOT, GPT, gammaGT, AP), Glukose, HbA1c, Gesamteiweiß, Bilirubin, Harnsäure, Schilddrüsenhormone (TSH, fT3, fT4), Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid), Pankreasenzyme (Alpha-Amylase, Lipase), Fettstoffwechsel (Triglyceride, Cholesterin, HDL, LDL), Gerinnung (Quick, INR, PTT), BSG nach 1 und 2 Stunden, CRP, Plasmaelektrophorese, Cortisol, TPHA. Eine Urinprobe (Mittelstrahlurin) wurde auf folgende Parameter untersucht: pH-Wert, Dichte, Eiweiß, Glukose, Urobilinogen, Ketonkörper, Bilirubin, Blut, Nitrit und Leukozyten. Zusätzlich wurde der Urin auf folgende Substanzen untersucht: Amphetamine, Cocain, Benzodiazepine, Barbiturate, Cannabis, Opiate und Phenytoin.

Ergänzend zur psychiatrischen Untersuchung, wurde ein strukturiertes klinisches Interview zum Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen (MCIDI) durchgeführt.

Die Probanden wurden angehalten, ihre körperliche Aktivität und Ernährung für die nächsten Tage bis zum folgenden Untersuchungstermin zu dokumentieren, um die Zuverlässigkeit ihrer Angaben im Sinne der Ein- und Ausschlusskriterien zu überprüfen.

Bei einem zweiten Untersuchungstermin (S2) erfolgte eine Nüchternblutentnahme (max. 250 ml Wasser waren erlaubt) zur Bestimmung folgender Parameter: Differentialblutbild, Nierenfunktion (Kreatinin), Leberfunktion (GOT, GPT, gammaGT, AP), Elektrolyte (Natrium, Kalium), Pankreasenzyme (Alpha-Amylase, Lipase), Fettstoffwechsel (Triglyceride, Cholesterin, HDL, LDL), Harnsäure, Bilirubin, Glukose, CRP, Cortisol, Plasmaosmolalität, Lipidelektrophorese. Eine Urinprobe (Mittelstrahlurin) wurde auf folgende Werte untersucht: pH-Wert, Dichte, Eiweiß, Glukose, Urobilinogen, Ketonkörper, Bilirubin, Blut, Nitrit und Leukozyten.

Körpergewicht, Taillen- und Hüftumfang wurden gemessen. Zusätzlich wurde ein Wach-EEG, ein 12-Kanal EKG, sowie eine Kernspin-Tomographie des Schädels (MRT) durchgeführt.

Die eigentliche Studienphase gliederte sich in eine 3-wöchige ambulante Vorbereitungsphase und eine 11-tägige stationäre Intensivphase, in der das Prüfpräparat verabreicht wurde. Während dieser Zeit waren die Probanden im Gästehaus des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie beherbergt und die Einhaltung des Studienprotokolls wurde durch eine durchgängige Betreuung der Probanden über 24 h durch das Studienpersonal geprüft. Die Einnahme des Prüfpräparates Mirtazapin (30 mg Schmelztablette, Remergil SolTab®, Organon GmbH, Oberschleißheim) erfolgte jeweils um 22:00 Uhr (D1 –D7) unter Aufsicht des Studienpersonals.

Während der Studienphase wurden die Probanden angehalten, einem regelmäßigen Schlaf -, Ess - und Bewegungsprotokoll zu folgen. Insbesondere sollte eine Kernschlafzeit von 23:00 Uhr – 7:00 Uhr eingehalten und tagsüber nicht geschlafen werden. Im Falle einer unvermeidlichen Abweichung sollte die Kernschlafzeit in der ersten Vorbereitungswoche nicht mehr als zwei Stunden, in der zweiten Vorbereitungswoche nicht mehr als eine Stunde und in der dritten Vorbereitungswoche nicht mehr als eine halbe Stunde von der Kernschlafzeit differieren. Außerdem war es den Probanden während der Studienphase untersagt, sportliche Aktivitäten auszuüben. Die Probanden sollten sich regelmäßig bewegen, z.B. tägliches Spaziergehen für 60 Minuten.

### **2.3.1 Standardisierte Ernährung**

Um den Einfluss der Ernährung auf die Studienergebnisse zu minimieren, erhielten die Probanden während der gesamten Vorbereitungs- sowie Intensivphase eine standardisierte Kost. Zunächst wurde der individuelle Kalorienbedarf nach DGE-Richtlinien (Deutsche Gesellschaft für Ernährung) anhand des Alters, Gewichts und der Größe des Probanden ermittelt. Der Kalorienbedarf wurde durch sechs unterschiedliche Menüs, bestehend aus Mittag- und Abendessen, durch ein Frühstück um 8 Uhr sowie durch zwei Zwischenmahlzeiten abgedeckt. Das für 8 Uhr vorgesehene Frühstück bestand aus 500 g Naturjoghurt (Weihenstephan, 3,5 % Fett)

und Müsli (Schneekoppe, Schokomüsli). Die beiden Zwischenmahlzeiten, einzunehmen um 10 Uhr bzw. 17 Uhr, bestanden aus 500 ml Saft (Hohes C, Multivitaminsaft) bzw. Bananen. Den warmen Mahlzeiten wurde eine täglich konstante Menge an Olivenöl (Bertolli) zugefügt.

Nach den ersten 3 Tagen standardisierten Essens wurden die Probanden bezüglich ihres prä- und postprandialen Hunger- bzw. Sättigungsgefühls befragt, um frühzeitig eine Korrektur der Kalorienmenge zu gewährleisten. Zusätzlich wurde durch mehrmaliges Wiegen in der Vorbereitungsphase darauf geachtet, dass die Probanden hinsichtlich ihres Gewichtes stabil blieben. Eine Anpassung der Kalorienmenge erfolgte in den ersten 5 Tagen, im weiteren Studienablauf blieb die individuell festgelegte Kalorienmenge konstant.

Die Probanden wurden im Vorfeld der Vorbereitungsphase eindringlich darauf hingewiesen, in den kommenden 30 Tagen ausschließlich die ihnen zur Verfügung gestellte Studienkost zu essen. Neben Wasser durften keine anderen Getränke, insbesondere kein Kaffee, Tee oder alkoholische Getränke aufgenommen werden. Die Probanden wurden darauf hingewiesen, die ausgegebenen Lebensmittel vollständig aufzuessen.

Mithilfe einer standardisierten Ernährung konnten Unterschiede der pro Tag aufgenommenen Menge an Makronährstoffen sowie der pro Tag aufgenommenen Kalorienzahl der Probanden während der Studienphase minimiert werden. Im Mittel wurden 2792 +/- 60,36 kcal pro Tag verabreicht. Der maximale Unterschied der pro Tag von den Probanden aufgenommenen Energiemenge betrug 132 kcal (4,6 %) (Abbildung 8). Im Mittel bestand die Ernährung zu 49,3 +/- 2,76 % aus Kohlenhydraten. Die maximale Differenz der pro Tag aufgenommenen Menge an Kohlenhydraten betrug 45,3 g (12,2 %) (Abbildung 9). Der Anteil von Fett an der Nährstoffzusammensetzung war 37,0 +/- 3,18 %. Der Unterschied der pro Tag aufgenommenen Menge an Fett betrug maximal 17,2 g (13,6 %) (Abbildung 10). Die standardisierte Ernährung bestand zu 13,7 +/- 1,70% aus Protein. Der maximale Unterschied der pro Tag von den Probanden aufgenommenen Proteinmenge betrug 22,5 g (22,7 %) (Abbildung 11).



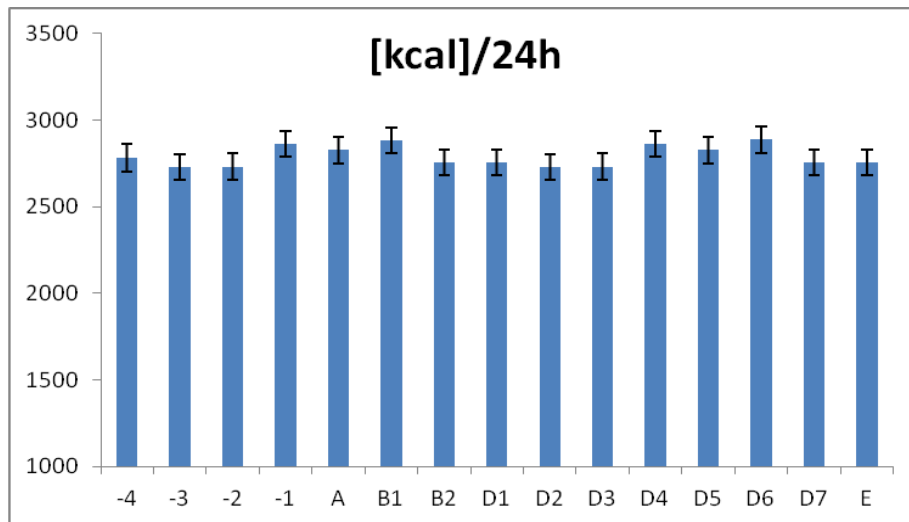


Abbildung 8: Aufgenommene Kalorienmenge pro 24 h als MW +/- SEM an den letzten 4 Tagen der Vorbereitungsphase und der stationären Phase, n=10. Der Glukosetoleranztest wurde jeweils an den Tagen B1 und D6 durchgeführt, die indirekte Kalorimetrie an den Tagen -1 und D7. A=Aufnahme; B1-B2= Baseline 1 und 2; D1-D7= Studientag unter Medikation 1-7; E=Abschlussuntersuchung

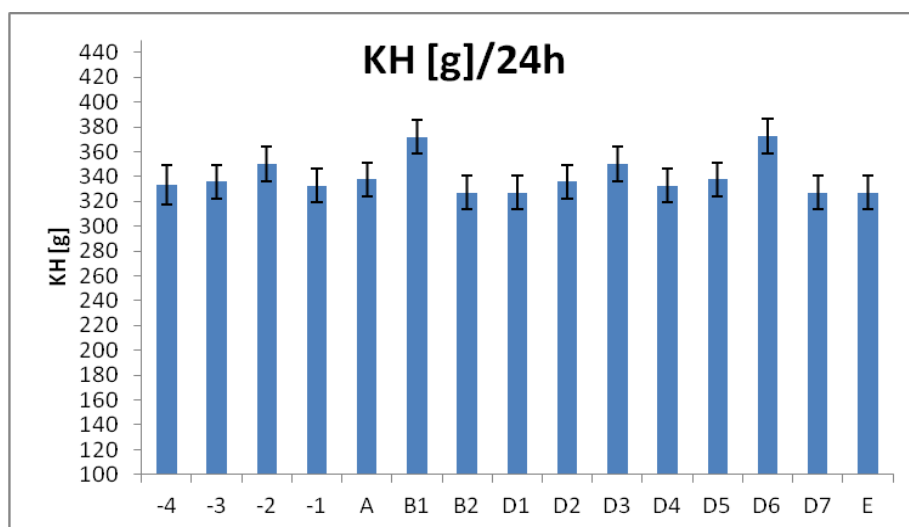


Abbildung 9: Kohlenhydrataufnahme [g]/24 h als MW +/- SEM an den letzten 4 Tagen der Vorbereitungsphase und der stationären Phase, n=10. Der Glukosetoleranztest wurde jeweils an den Tagen B1 und D6 durchgeführt, die indirekte Kalorimetrie an den Tagen -1 und D7. A=Aufnahme; B1-B2= Baseline 1 und 2; D1-D7= Studientag unter Medikation 1-7; E=Abschlussuntersuchung

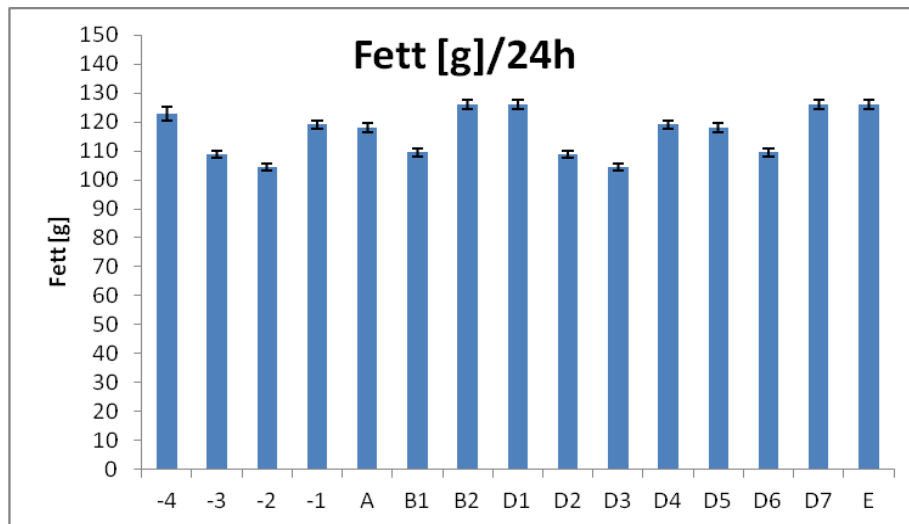


Abbildung 10: Fettaufnahme [g]/24 h als MW +/- SEM an den letzten 4 Tagen der Vorbereitungsphase und der stationären Phase, n=10. Der Glukosetoleranztest wurde jeweils an den Tagen B1 und D6 durchgeführt, die indirekte Kalorimetrie an den Tagen -1 und D7. A=Aufnahme; B1-B2= Baseline 1 und 2; D1-D7= Studientag unter Medikation 1-7; E=Abschlussuntersuchung

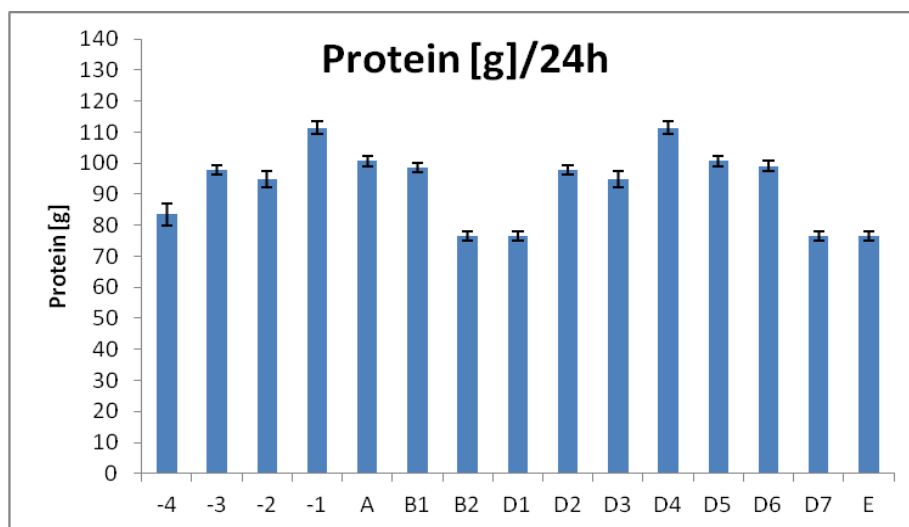


Abbildung 11: Proteinaufnahme [g] /24 h als MW +/- SEM an den letzten 4 Tagen der Vorbereitungsphase und der stationären Phase, n=10. Der Glukosetoleranztest wurde jeweils an den Tagen B1 und D6 durchgeführt, die indirekte Kalorimetrie an den Tagen -1 und D7. A=Aufnahme; B1-B2= Baseline 1 und 2; D1-D7= Studientag unter Medikation 1-7; E=Abschlussuntersuchung

## 2.4 Modifizierter oraler Glukosetoleranztest (moGTT)

Um den Einfluss einer Mirtazapineinnahme auf die Glukosetoleranz zu untersuchen, wurde vor (B1) sowie nach fünftägiger Einnahme von Mirtazapin 30 mg (D6) ein modifizierter oraler Glukosetoleranztest (moGTT) durchgeführt. Dieser zeichnet sich durch die Gabe einer physiologischen Testmahlzeit aus, wodurch eine Abweichung der standardisierten Ernährung minimiert werden konnte. Um den Einfluss der Testmahlzeit auf die Standardisierung weiter zu reduzieren, wurde die Kalorienzahl des Frühstücks um die bereits aufgenommene Kalorienmenge der Testmahlzeit verringert.

Bei dem hier angewandten Glukosetoleranztest wurde 15 Minuten (-15 min) und unmittelbar vor (0 min) der Gabe einer Testmahlzeit mit definierter Kalorien- und Nährstoffzusammensetzung (siehe Tabelle 4) eine Nüchternblutprobe entnommen. Nach Beginn der Testmahlzeit, welche innerhalb von 10 Minuten von den Probanden zu verzehren war, wurde in bestimmten Zeitabständen (nach 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 min) eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung der Glukose- Insulin und C-Peptidkonzentration durchgeführt. Die Messung begann zwischen 8 und 9 Uhr morgens und umfasste einen Zeitraum von 195 Minuten.

Nahrungsmittel	Kcal	Kohlenhydrate [g]	Fett [g]	Proteine [g]
Semmel (50 g)	124	25	1	3,7
Butter (10 g)	75	0	8	0,1
Marmelade (20g)	68	17	0	0,1
<b>Gesamt</b>	<b>267</b>	<b>42</b>	<b>9</b>	<b>3,9</b>

Tabelle 4: Zusammensetzung der Testmahlzeit

4,5 ml venösen Blutes wurden jeweils in NaCl-EDTA (1,5 g EDTA gelöst in 100 ml NaCl) und 1,5 ml jeweils in ein Natrium-Fluorid Röhrchen zur Hemmung der Glykolyse gegeben. Die Blutproben wurden nach Abnahme bis zur Zentrifugation bei 4° C gekühlt und anschließend bei 4° C und 4000 U/min für 10 Minuten zentrifugiert. Anschließend wurde das Plasma abpipettiert und bis zur weiteren Verarbeitung bei -20° C eingefroren.

### 2.4.1 Bestimmung von Glukose, Insulin und C- Peptid

Die Serum-Insulin-Konzentration wurde mittels Radioimmunassay (DPC, Los Angeles, CA) nach dem Protokoll des Herstellers ermittelt. Dieser Radioimmunassay weist weniger als 20 % Kreuzreaktivität zu Proinsulin auf (Erdmann et al. 2009). Die Serum-C-Peptid-Konzentration wurde ebenfalls per Radioimmunassay (CIS bio international, Gif-Sur.yvetteCedex, France) nach dem Protokoll des Herstellers bestimmt. Die vom Hersteller angegebenen *intraassay*-Variationskoeffizienten sind für Insulin 5,2 %, und für C-Peptid 4,5 %. Die Glukosewerte wurden mittels der Hexokinase-Methode nach Herstellerangaben ermittelt (Roche-diagnostic, Mannheim, Germany).

Die Flächen unter den Zeitverlaufskurven (*area under the curve*; AUC) der Glukose-, Insulin- und C-Peptidkonzentrationen wurden mittels trapezoidischem Model ermittelt.

## 2.5 Indirekte Kalorimetrie

Die Messung vor Mirtazapingabe erfolgte am Tag vor der stationären Phase in der Vorbereitungswoche 3 (VBW3). Die Messung nach 6-tägiger Mirtazapineinnahme wurde am Tag D7 durchgeführt. Bei drei Probanden (ID 4, ID 8, ID 9) erfolgte die zweite Messung aus organisatorischen Gründen einen Tag nach Abschluss der stationären Studienphase (i.e. zwei Tage nach D7). Bei diesen Probanden erfolgte auch am Tag E eine weitere Medikamenteneinnahme, so dass bei diesen drei Probanden die indirekte Kalorimetrie nach 8-maliger Gabe von Mirtazapin 30 mg durchgeführt wurde. Die indirekte Kalorimetrie wurde am Else Kröner-Fresenius Zentrum für Ernährungsmedizin der Technischen Universität München mit dem Gerät Deltatrac Metabolic Monitor (Datex-Ohmeda, Finnland) durchgeführt. Die Messung erfolgte jeweils am Vormittag, zwischen 8:00 und 11:30 Uhr. Am Morgen der Messung hatten die Probanden max. 250 ml Wasser zu sich genommen. Die letzte Essenaufnahme der Probanden war am Vorabend zwischen 18:20 und 19:00 Uhr. Vor Beginn der Messung ruhten die Probanden 20 - 30 Minuten auf einer Untersuchungsliege, auf der auch die anschließende 30-minütige Messung in Ruhe erfolgte.

### 2.5.1 Theoretische Grundlagen der indirekten Kalorimetrie

Bei der indirekten Kalorimetrie wird über Sensoren der Verbrauch an O<sub>2</sub> in ml/min sowie die Abgabe an CO<sub>2</sub> in ml/min bestimmt. Indirekt kann hieraus der Grundumsatz (GU) in kcal/24h sowie Menge und prozentualer Anteil der Makronährstoffe Kohlenhydrate, Lipide und Proteine am Substratumsatz ermittelt werden. Für die vollständige Endoxidation der Nährstoffe Kohlenhydrate, Lipide und Proteine wird Sauerstoff benötigt und Kohlenstoffdioxid sowie Wasser abgegeben. Der Körper verfügt nicht über Sauerstoffreserven und kann kein CO<sub>2</sub> akkumulieren. Der gesamte aufgenommene Sauerstoff aus der Umgebungsluft wird daher für die Substratoxidation genutzt und das dabei entstehende Kohlendioxid wird vollständig abgeatmet (Adolph 2010, S. 35-36).

Während der Messung wird der Kopf des Probanden mit einer transparenten Plastikhaube abgedeckt. Über den inspiratorischen Probenschlauch wird Umgebungsluft zum Probanden geleitet. Die dort herrschende CO<sub>2</sub>- und O<sub>2</sub>-Konzentration wird 4-minütlich durch das Gerät geprüft. Vor Beginn der Untersuchung wird ein konstanter Luftstrom (Flow) manuell eingestellt. Unter dem konstanten Luftstrom wird die gesamte ausgeatmete Luft gesammelt und über die Haube zum Gerät transportiert. Der eingestellte Luftstrom richtet sich nach dem Gewicht des Probanden, und wird für Erwachsene mit einem Gewicht bis zu 120 kg auf 40 l/min festgelegt. Aus dem konstanten Luftstrom und dessen Gaskonzentrationen nach der Ausatmung, können mit Hilfe folgender Formeln (1,2) der O<sub>2</sub>-Verbrauch sowie die CO<sub>2</sub>-Produktion berechnet werden (Datex Ohmeda):

$$V_{CO_2} = Q \times F_{DCO_2} \quad (1)$$

$V_{CO_2}$ = CO <sub>2</sub> -Produktion [ml/min]	$F_{DCO_2}$ = Mittelwert von $F^*_{CO_2}$ - $F_{ICO_2}$
$Q$ =konstanter Luftstrom [l/min]	$F^*_{CO_2}$ =CO <sub>2</sub> -Konzentration im konstanten Luftstrom
	$F_{ICO_2}$ =Inspiratorische CO <sub>2</sub> -Konzentration

$$V_{O_2} = Q \cdot (F_{IO_2} - F_{EO_2}) = F_{DO_2} - F_{IO_2} \times F_{DCO_2} \quad (2)$$

$V_{O_2}$ = O <sub>2</sub> -Verbrauch [ml/min]	$F_{DO_2}$ = Mittelwert von $F_{IO_2}$ - $F_{EO_2}$
$Q$ = konstanter Luftstrom [l/min]	$F_{DCO_2}$ = Mittelwert von $F^*_{CO_2}$ - $F_{ICO_2}$
$F_{EO_2}$ = Exspiratorische O <sub>2</sub> -Konzentration	$F^*_{CO_2}$ = CO <sub>2</sub> -Konzentration im konstanten Luftstrom
$F_{IO_2}$ = Inspiratorische O <sub>2</sub> -Konzentration	$F_{ICO_2}$ = Inspiratorische CO <sub>2</sub> -Konzentration

$F_{DCO_2}$  sowie  $F_{DO_2}$  sind Mittelwerte bezogen auf die letzte Minute der Messung.  $F_{DO_2}$  wird durch einen paramagnetischen O<sub>2</sub> – Differenzsensor ermittelt, der kontinuierlich den Unterschied der Sauerstoffkonzentration der ein- zur ausgeatmeten Luft misst. Ein Infrarot-Kohlendioxidensor ermittelt sowohl die CO<sub>2</sub>- Konzentrationen im konstanten Luftstrom als auch in der Umgebungsluft ( $F^*_{CO_2}/F_{ICO_2}$ ). In Tabelle 5 sind die O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> [l] Volumina aufgeführt, die pro Gramm oxidierten Substrats anfallen (Takala und Meriläinen 1991). Kohlenhydrate und Lipide werden vom Körper vollständig abgebaut. Proteine hingegen werden vom Körper nicht vollständig verstoffwechselt. Der beim Abbau der Proteine anfallende Ammoniak fließt in den Harnstoffzyklus ein und wird dort zu Harnstoff umgebaut und renal ausgeschieden. Das beim Abbau von Proteinen anfallende Gasvolumen kann somit mithilfe der Stickstoffausscheidung [g/dl] im Urin berechnet werden (Takala und Meriläinen 1991).

Substrat	Gasvolumen [l] pro Gramm Substrat	
	O <sub>2</sub> [l]	CO <sub>2</sub> [l]
Kohlenhydrat (KH)	0,829	0,829
Fett (F)	2,019	1,427
Protein (P)	0,966	0,81
Stickstoff (N)	6,04	4,89

Tabelle 5: Gasvolumina [l] pro [g] oxidierten Substrats

Durch Anwenden der in Tabelle 5 aufgeführten Parameter kann der Sauerstoffverbrauch bzw. die Kohlendioxidproduktion [l/d] mittels folgender Formeln (3,4) berechnet werden (Takala und Meriläinen 1991):

$$V_{O_2} \text{ [l/d]} = 0,829 \text{ KH [g/d]} + 2,019 \text{ F [g/d]} + 6,04 \text{ N [g/d]} \quad (3)$$

$$V_{\text{CO}_2} [\text{l/d}] = 0,829 \text{ KH} [\text{g/d}] + 1,427 \text{ F} [\text{g/d}] + 4,89 \text{ N} [\text{g/d}] \quad (4)$$

Durch Umformen der Formel (3) und (4) kann die Menge an oxidierten Kohlenhydraten (5a) sowie die Menge an oxidierten Fetten (6a) in g/d berechnet werden (Takala und Meriläinen 1991).

$$\text{KH} [\text{g/d}] = 4,12 V_{\text{CO}_2} [\text{l/d}] - 2,91 V_{\text{O}_2} [\text{l/d}] - 2,54 \text{ N} [\text{g/d}] \quad (5a)$$

$$\text{F} [\text{g/d}] = 1,69 V_{\text{O}_2} [\text{l/d}] - 1,69 V_{\text{CO}_2} [\text{l/d}] - 1,94 \text{ N} [\text{g/d}] \quad (6a)$$

Das Gerät Deltatrac (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland) misst die Gasvolumina in ml/min. Um die Einheit der Gasvolumina von [l/d] in [ml/min] zu ändern, muss diese mit dem Faktor 1,44 multipliziert werden (Takala und Meriläinen 1991).

$$\text{KH} [\text{g/d}] = 5,93 V_{\text{CO}_2} [\text{ml/min}] - 4,19 V_{\text{O}_2} [\text{ml/min}] - 2,54 \text{ N} [\text{g/d}] \quad (5b)$$

$$\text{F} [\text{g/d}] = 2,43 V_{\text{O}_2} [\text{ml/min}] - 2,43 V_{\text{CO}_2} [\text{ml/min}] - 1,94 \text{ N} [\text{g/d}] \quad (6b)$$

Die Menge an oxidierten Proteinen kann mittels der Formel (7) berechnet werden (Takala und Meriläinen 1991).

$$\text{P} [\text{g/d}] = 6,25 \text{ N} [\text{g/d}] \quad (7)$$

Neben der Menge an oxidierten Substraten kann mittels der indirekten Kalorimetrie der Grundumsatz in kcal/24 h berechnet werden. In Tabelle 6 sind die Energiemengen pro Gramm oxidierten Kohlenhydrats, Fetts und Proteins aufgeführt (Takala und Meriläinen 1991).

Substrat	Energiemenge [kcal/g]
Kohlenhydrat (KH)	4,18
Fett (F)	9,46
Protein (P)	4,32
Stickstoff (N)	27,0

Tabelle 6: Energiemenge [kcal] pro [g] Substrat

Wenn die Menge an oxidierten Substraten mit ihrer jeweiligen Energiemenge multipliziert wird, kann der Grundumsatz folgendermaßen berechnet werden:

$$\text{GU [kcal/d]} = 4,18 \text{ KH [g/d]} + 9,46 \text{ F [g/d]} + 27 \text{ N [g/d]} \quad (8)$$

Durch Einsetzen der Formeln (5a) und (6a) für die Menge an oxidierten Kohlenhydraten bzw. Fetten erhält man:

$$\text{GU [kcal/d]} = 3,82 \text{ V}_{\text{O}_2} \text{ [l/d]} + 1,22 \text{ V}_{\text{CO}_2} \text{ [l/d]} - 1,99 \text{ N [g/d]} \quad (9)$$

Um die Einheit der Gasvolumina von [l/d] in [ml/min] umzurechnen, muss diese mit dem Faktor 1,44 multipliziert werden. So ergibt sich die Formel nach Weirs (10), mithilfe derer das Gerät Delatrac den Grundumsatz berechnet (Takala und Meriläinen 1991).

$$\text{GU} = 5,50 \text{ V}_{\text{O}_2} \text{ [ml/min]} + 1,76 \text{ V}_{\text{CO}_2} \text{ [ml/min]} - 1,99 \text{ N} \quad (10)$$

GU=Grundumsatz [kcal/24h]	V <sub>CO2</sub> = CO <sub>2</sub> -Produktion [ml/min]
V <sub>O2</sub> = O <sub>2</sub> -Verbrauch [ml/min]	N=Stickstoffausscheidung im Urin [g/24h]

Über V<sub>O2</sub> und V<sub>CO2</sub> kann der sog. respiratorische Quotient (RQ) berechnet werden, der Auskunft über das Verhältnis der Substrate gibt, die zur Energiegewinnung metabolisiert werden.

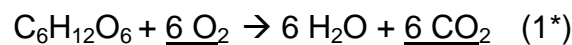
$$\text{RQ} = \text{VCO}_2 / \text{VO}_2 \quad (11)$$

RQ=Respiratorischer Quotient	V <sub>CO2</sub> = CO <sub>2</sub> -Produktion [ml/min]
	V <sub>O2</sub> = O <sub>2</sub> -Verbrauch [ml/min]

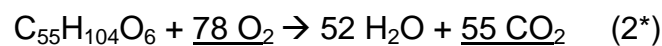


## 2.5.2 Theoretische Grundlagen des Respiratorischen Quotienten

Das Verhältnis von CO<sub>2</sub>-Produktion zu O<sub>2</sub>-Aufnahme wird als respiratorischer Quotient (RQ) bezeichnet. Unter physiologischen Bedingungen liegt der RQ im Bereich von 0,7 - 1,0 (Takala und Meriläinen 1991). Bei der Verbrennung von Kohlenhydraten ist der RQ 1, da hierbei der O<sub>2</sub> Verbrauch der CO<sub>2</sub> Produktion entspricht:



Unter der Annahme, dass Lipide zu gleichen Anteilen aus Palmitinsäure, Stearaten und Oleaten bestehen, nimmt der RQ bei der Verbrennung von Lipiden den Wert 0,71 an (Takala und Meriläinen 1991):



Proteine bestehen zu unterschiedlichen Anteilen aus verschiedenen Aminosäuren. Der sowohl in der Literatur als auch in der Klinik gebräuchliche RQ bei der Oxidation von Proteinen wird mit dem Wert 0,81 angegeben (Takala und Meriläinen 1991). Bei gemischter Ernährung, zu je 40 % aus Kohlenhydraten und Lipiden, sowie zu 20 % aus Proteinen, beträgt der RQ 0,84 (Takala und Meriläinen 1991). Größere Verschiebungen in der Substratoxidation führen zu einer Veränderung des respiratorischen Quotienten. Im Falle einer besonders kohlenhydratreichen Ernährung und konsekutiver Lipogenese steigt der RQ über den Wert 1, bis maximal 1,3 an. Der RQ nimmt Werte kleiner 0,7 bei bestehender Lipolyse oder Ketoazidose ein (Takala und Meriläinen 1991).

## 2.6 Appetitskalen

Während der 11-tägigen Intensivphase wurde anhand visueller Analogskalen das subjektive Hungergefühl der Probanden dokumentiert. Die Appetitskalen wurden um 8 Uhr morgens in nüchternem Zustand an den Tagen B1, B2, D1–D7 und E ausgefüllt. Ein senkrechter Strich sollte auf einer Skala von 0 – 100 gesetzt werden. Das linke Ende repräsentierte hierbei den Zustand „überhaupt nicht hungrig“, das rechte Ende repräsentierte den Zustand „extrem hungrig“ (siehe Abbildung 12).

Mit entsprechenden Skalen wurde der Appetit auf süße, salzige und fettige Speisen erfasst (Abbildung 13). Zur Auswertung der Skalen wurde der Abstand des gesetzten Strichs zur linken Begrenzung in mm gemessen.

**Bitte geben Sie an, wie hungrig Sie sich jetzt fühlen:**

überhaupt nicht hungrig	-----	extrem hungrig
überhaupt nicht satt satt	-----	extrem

Abbildung 12: visuelle Analogskala zur Erhebung des Appetits bzw. des Sättigungsgefühls, Länge = 100 mm

**Bitte geben Sie an, wie sehr Sie hungrig auf bestimmte Speisen sind:**

	<b>Süße Speisen</b>	
überhaupt nicht hungrig	-----	extrem hungrig
	<b>Salzige Speisen</b>	
überhaupt nicht hungrig	-----	extrem hungrig
	<b>Fettige Speisen</b>	
überhaupt nicht hungrig	-----	extrem hungrig

Abbildung 13: visuelle Analogskala zur Erhebung des Appetits auf süße, salzige und fettige Speisen, Länge = 100 mm

## 2.7 Statistische Datenanalyse

Für die Analyse quantitativer Variablen (moGTT, indirekte Kalorimetrie, Appetitskalen, HOMA-Index, Gewicht, BMI) wurden die ermittelten Werte vor und nach Medikation mittels des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben auf statistisch signifikante Veränderungen geprüft (PASW Version 18.0). Der oben genannte Test wurde verwendet, da bei einer Fallzahl von zehn Probanden nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann.

Bei den Korrelationsanalysen wurden jeweils Parameter der indirekten Kalorimetrie, des moGTT, der Appetitskalen und des Gewichts miteinander korreliert. Hierbei wurden jeweils die Differenzen der ermittelten Parameter mit Medikation minus ohne Medikation gebildet und auf vorhandene Korrelationen untersucht. Die Analysen wurden mittels des Spearman-Korrelationskoeffizienten berechnet, der für nicht normalverteilte Daten geeignet ist (PASW Version 18.0).

Die Darstellung der erhobenen Parameter erfolgt als Mittelwert (MW) +/- Standardfehler (SEM). Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von kleiner gleich 0,05 festgelegt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Ausgangswerte des Glukosestoffwechsel und Ergebnisse des modifizierten oGTT vor und nach Gabe von Mirtazapin

Eine abnorme Nüchternblutglukose und eine gestörte Glukosetoleranz wurden bei den Probanden mithilfe der Bestimmung der Nüchternblutglukose und des HbA1c-Wertes beim Screening-Termin S2 ausgeschlossen. Der Mittelwert der Nüchternblutglukose war 93,1 mg/dl +/- 5,69 SD und lag bei allen Probanden in dem vom hausinternen Labor angegebenen Referenzwert (74-106 mg/dl). Der HbA1c-Wert (S2) betrug 5,09 % +/- 0,30 SD. Alle HbA1c-Werte lagen im angegebenen Normbereich des hausinternen Labors von 4,8 – 5,9%.

Die ermittelten Glukose-, Insulin- und C-Peptid Konzentrationen des modifizierten oGTT (Basal, 15-, 30-, 60-, 90-, 120-, 150-, 180- Minuten-Werte, AUC) und der HOMA-Index zu den Zeitpunkten B1 und nach 5-tägiger Mirtazapineinnahme (D6) wurden auf signifikante Veränderungen unter Mirtazapin geprüft.

#### 3.1.1 Glukose-Bestimmungen

Im Vergleich zum Ausgangswert zeigte sich nach 5-tägiger Gabe von Mirtazapin 30 mg keine signifikante Veränderung der AUC der Glukose ( $AUC_{\text{Glukose}}$ ) im moGTT (15364 mg/dl +/- 2368 SD vs. 16511 mg/dl +/- 1725 SD;  $Z=-1,367$ ;  $p=0,169$ ; Wilcoxon) (Abbildung 14). Die Einzelverläufe der  $AUC_{\text{Glukose}}$  zeigten einen Trend zur Zunahme der  $AUC_{\text{Glukose}}$  von B1 zu D6, der individuell unterschiedlich stark ausgeprägt war: bei 7 der 10 Probanden stieg die  $AUC_{\text{Glukose}}$ , bei 3 Probanden (ID 4, ID 8, ID 10) konnte eine Verringerung der  $AUC_{\text{Glukose}}$  von B1 zu D6 beobachtet werden (Tabelle 7).

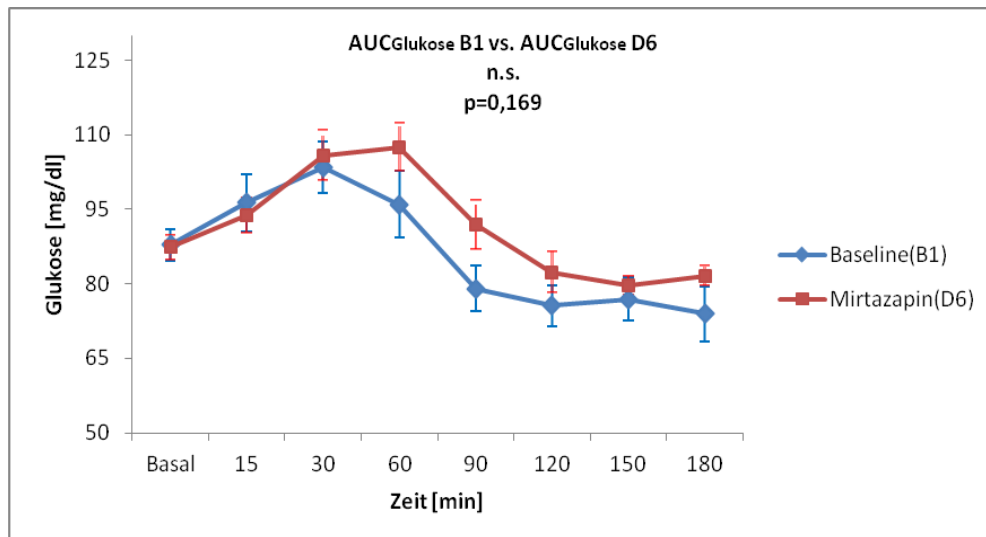


Abbildung 14: Verlauf der Glukosekonzentration [mg/dl] als MW +/- SEM im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, n=10, p=0,169

ID	AUC <sub>Glukose</sub> [mg/dl] B1	AUC <sub>Glukose</sub> [mg/dl] D6	Differenz AUC <sub>Glukose</sub> [mg/dl]
1	15893	20141	4248
2	16026	18132	2106
3	13368	13791	423
4	19135	17148	-1986
5	15516	15884	368
6	14506	15860	1354
7	12606	14997	2391
8	17980	16394	-1586
9	11652	16344	4692
10	16958	16422	-537
MW	15364	16511	1147
SD	2368	1725	2259

Tabelle 7: AUC<sub>Glukose</sub> als MW +/- SD zu den Messzeitpunkten B1(Baseline) und D6 (nach 5-maliger Gabe von Mirtazapin 30 mg), Differenz AUC<sub>Glukose</sub>=AUC<sub>Glukose</sub> zum Zeitpunkt D6 minus AUC<sub>Glukose</sub> zum Zeitpunkt B1, n=10

Die zu den Zeitpunkten B1 und D6 erhobenen Glukosekonzentrationen des mOGTT (Basal, 15 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, 150 min, 180 min) zeigten keine signifikante Veränderung (Tabelle 8).

Glukosewerte [mg/dl]	B1 (n=10) MW +/- SD	D6 (n=10) MW +/- SD	p-Wert (Wilcoxon-Test)
Basal (MW -15 / 0 min)	88 +/- 10,10	87 +/- 7,78	0,959 Z=-0,051
15 min	96 +/- 18,17	94 +/- 10,93	0,386 Z=-0,867
30 min	103 +/- 16,20	106 +/- 16,04	0,541 Z=-0,612
60 min	96 +/- 21,40	107 +/- 15,31	0,169 Z=-1,376
90 min	79 +/- 14,40	92 +/- 15,73	0,093 Z=-1,682
120 min	76 +/- 13,08	82 +/- 12,81	0,203 Z=-1,274
150 min	77 +/- 13,95	80 +/- 6,11	0,386 Z=-0,866
180 min	74 +/- 17,6	82 +/- 6,02	0,093 Z=-1,682
AUC <sub>Glukose</sub>	15364 +/- 2368	16511 +/- 1725	0,169 Z=-1,376

Tabelle 8: Glukosewerte des moGTT (Basal, 15 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, 150 min, 180 min) zu den Zeitpunkten B1 und D6 als MW +/- SD, n=10

Die Einzeldarstellungen der Verläufe der Glukosekonzentration sind graphisch im Anhang ab Seite 90 aufgeführt.

### 3.1.2 Insulin-Bestimmungen

Eine fünftägige Einnahme von Mirtazapin 30 mg führte im Vergleich zur Ausgangsmessung nicht zu einer statistisch signifikanten Veränderung der AUC des Insulins (AUC<sub>Insulin</sub>) im moGTT (778  $\mu$ U/ml +/- 357 SD vs. 1086  $\mu$ U/ml +/- 404 SD; Z=-1,784; p= 0,074; Wilcoxon) (Abbildung 15). Mit einem p-Wert von 0,074 zeigte sich ein Trend zur Zunahme der AUC<sub>Insulin</sub> unter einer Therapie mit Mirtazapin. 7 der 10 Probanden verzeichneten eine Zunahme der AUC<sub>Insulin</sub>, 3 Probanden eine Abnahme (ID 3, ID 7, ID 8) (Tabelle 9), wobei der Umfang der Zu- oder Abnahme der AUC<sub>Insulin</sub> von B1 zu D6 interindividuell stark variierte (Tabelle 9).

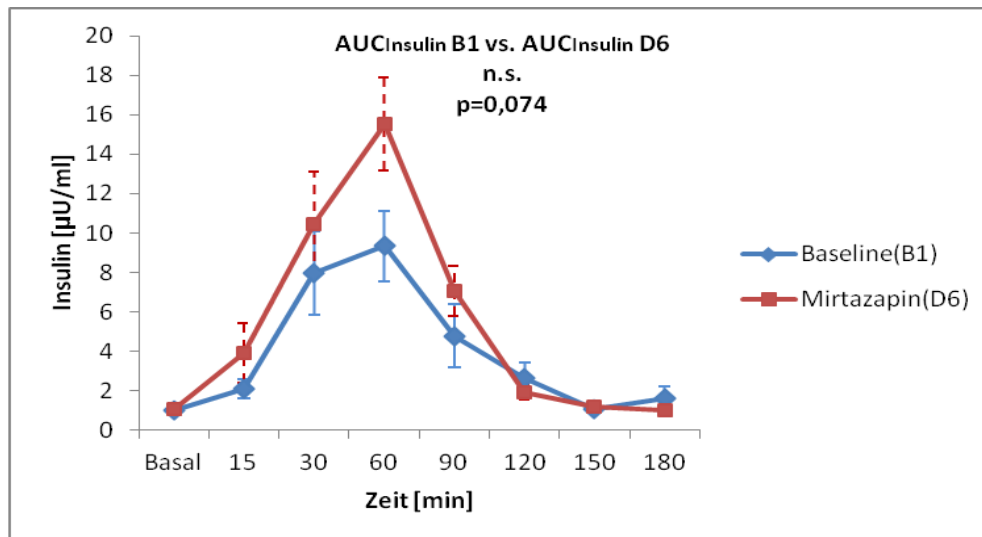


Abbildung 15: Verlauf der Insulinkonzentration [ $\mu\text{U/ml}$ ] als MW  $\pm$  SEM im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten,  $n=10$ ,  $p=0,074$

ID	AUC <sub>Insulin</sub> [ $\mu\text{U/ml}$ ] B1	AUC <sub>Insulin</sub> [ $\mu\text{U/ml}$ ] D6	Differenz AUC <sub>Insulin</sub> [ $\mu\text{U/ml}$ ]
1	728	876	148
2	397	916	519
3	1097	1015	-82
4	1076	1941	865
5	448	1011	563
6	463	470	7
7	968	728	-240
8	1436	1372	-64
9	415	1261	846
10	750	1275	526
MW	778	1086	309
SD	357	404	403

Tabelle 9: AUC<sub>Insulin</sub> [ $\mu\text{U/ml}$ ] als MW  $\pm$  SD zu den Messzeitpunkten B1(Baseline) und D6 (nach 5-maliger Gabe von Mirtazapin 30 mg), Differenz AUC<sub>Insulin</sub>=AUC<sub>Insulin</sub> zum Zeitpunkt D6 minus AUC<sub>Insulin</sub> zum Zeitpunkt B1,  $n=10$

Im Vergleich zum Ausgangswert der im moGTT zu den Messzeitpunkten Basal, 15 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, 150 min, 180 min ermittelten Insulinkonzentrationen zeigten sich nach Gabe von Mirtazapin 30 mg über 5 Tage

keine signifikanten Veränderungen (Tabelle 10). Den deutlichsten Trend zu einer Veränderung zwischen den Messzeitpunkten zeigt der Insulinwert zum Zeitpunkt 60 min ( $p=0,093$ ).

Insulinwerte [ $\mu\text{U/ml}$ ]	B1 (n=10) MW +/- SD	D6 (n=10) MW +/- SD	p-Wert (Wilcoxon-Test)
Basal (MW -15 min / 0 min)	1,00 +/- 0,01	1,05 +/- 0,16	0,317 Z=-1,000
15 min	2,11 +/- 1,55	3,92 +/- 4,77	0,173 Z=-1,363
30 min	7,98 +/- 6,67	10,42 +/- 8,44	0,169 Z=-1,376
60 min	9,34 +/- 5,60	15,52 +/- 7,50	0,093 Z=-1,682
90 min	4,79 +/- 5,14	7,05 +/- 3,98	0,139 Z=-1,478
120 min	2,64 +/- 2,55	1,91 +/- 1,23	0,499 Z=-0,676
150 min	1,05 +/- 0,16	1,19 +/- 0,56	0,180 Z=-1,342
180 min	1,62 +/- 1,97	1,00 +/- 0,00	0,137 Z=-1,000
AUCInsulin	778 +/- 357	1086 +/- 404	0,074 Z=-1,784

Tabelle 10: Insulinwerte des moGTT (Basal, 15 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, 150 min, 180 min) zu den Zeitpunkten B1 und D6 als MW +/- SD, n=10

Die Einzeldarstellungen der Verläufe der Insulinkonzentration sind graphisch im Anhang ab Seite 93 aufgeführt.

### 3.1.3 C-Peptid-Bestimmungen

Im Vergleich zum Ausgangswert zeigte sich nach fünftägiger Gabe von Mirtazapin 30 mg eine signifikante Zunahme der AUC des C-Peptids ( $\text{AUC}_{\text{C-Peptid}}$ ) im moGTT (169 nmol/l +/- 37 SD vs. 197 nmol/l +/- 35 SD; Z=-2,091;  $p=0,037$ ; Wilcoxon) (Abbildung 16).



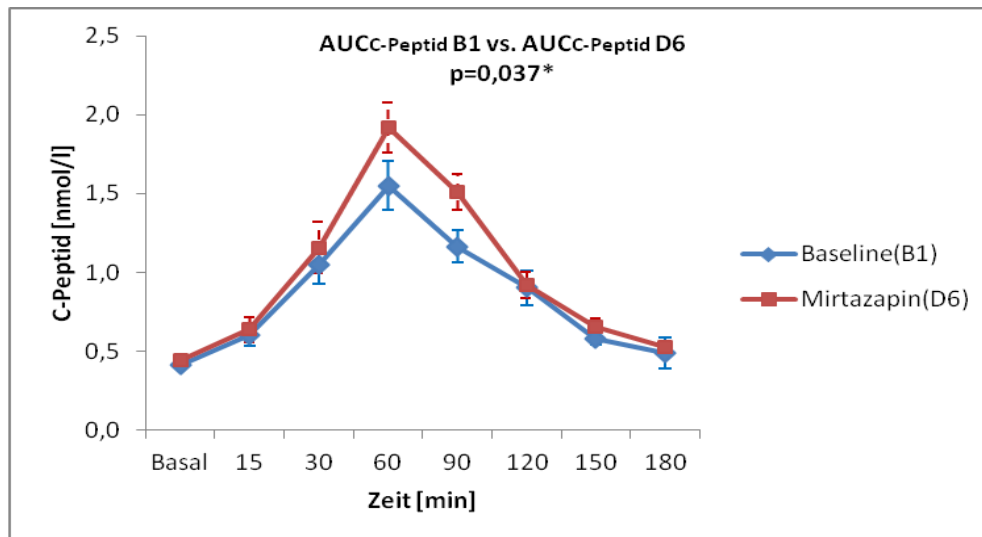


Abbildung 16: Verlauf der C-Peptidkonzentration [nmol/l] als MW +/- SEM im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, n=10, p=0,037\* (statistisch signifikant)

ID	AUC <sub>C-Peptid</sub> B1 [nmol/l]	AUC <sub>C-Peptid</sub> D6 [nmol/l]	Differenz AUC <sub>C-Peptid</sub> [nmol/l]
1	139	206	67
2	208	206	-2
3	147	170	23
4	230	270	40
5	157	209	52
6	125	134	9
7	194	186	-8
8	203	188	-15
9	133	209	76
10	151	191	40
MW	169	197	28
SD	37	35	32

Tabelle 11: AUC<sub>C-Peptid</sub> [nmol/l] als MW +/- SD zu den Messzeitpunkten B1(Baseline) und D6 (nach 5-maliger Gabe von Mirtazapin 30 mg), Differenz AUC<sub>C-Peptid</sub>=AUC<sub>C-Peptid</sub> zum Zeitpunkt D6 minus AUC<sub>C-Peptid</sub> zum Zeitpunkt B1, n=10

Nach 5-tägiger Einnahme von Mirtazapin waren die C-Peptid-Konzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten nicht signifikant verändert (Tabelle 12). Ein nicht signifikanter Trend für eine Zunahme des C-Peptidwertes zeigte sich bei 90 min im Vergleich zur Ausgangsmessung bei B1 ( $p=0,059$ ).

C-Peptidwerte [nmol/l]	B1 (n=10) MW +/- SD	D6 (n=10) MW +/- SD	p-Wert (Wilcoxon-Test)
Basal (MW -15 min / 0 min)	0,42 +/- 0,06	0,44 +/- 0,05	0,139 Z=-1,479
15 min	0,60 +/- 0,20	0,64 +/- 0,26	0,333 Z=-0,968
30 min	1,05 +/- 0,38	1,16 +/- 0,51	0,241 Z=-1,72
60 min	1,55 +/- 0,50	1,92 +/- 0,50	0,083 Z=-1,734
90 min	1,16 +/- 0,32	1,51 +/- 0,36	0,059 Z=-1,866
120 min	0,90 +/- 0,34	0,92 +/- 0,25	0,722 Z=-0,356
150 min	0,58 +/- 0,11	0,66 +/- 0,17	0,262 Z=-1,122
180 min	0,49 +/- 0,30	0,53 +/- 0,09	0,161 Z=-1,400
AUC <sub>C-Peptid</sub>	169 +/- 37	197 +/- 35	0,037 Z=-2,091

Tabelle 12: C-Peptidwerte des mOGTT (Basal, 15 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, 150 min, 180 min) zu den Zeitpunkten B1 und D6 als MW +/- SD, n=10

Die Einzeldarstellungen der Verläufe der C-Peptidkonzentration sind graphisch im Anhang ab Seite 97 aufgeführt.

### 3.1.4 HOMA-Index

Es zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung des HOMA-Index des Ausgangswertes im Vergleich zu dem Wert nach 5-maliger Einnahme von Mirtazapin 30 mg (0,22 +/- 0,026 (SD) vs. 0,23 +/- 0,046 (SD);  $Z=-0,459$ ;  $p=0,646$ ; Wilcoxon) (Abbildung 17).

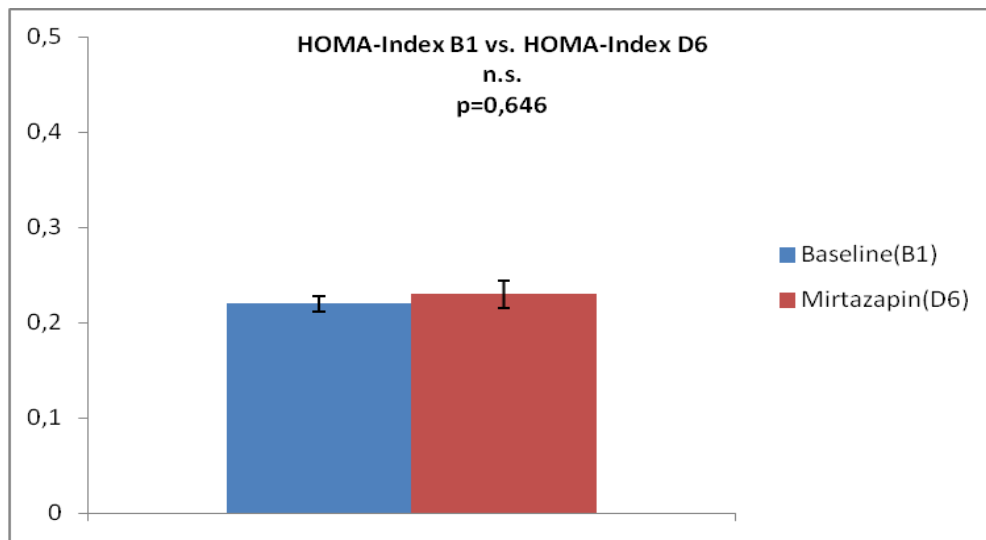


Abbildung 17: HOMA-Index als MW +/- SEM ohne Medikation (blauer Balken) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (roter Balken),  $p=0,646$ ,  $n=10$

In der Einzelfallbetrachtung blieb der HOMA-Index zum Zeitpunkt B1 im Vergleich zum Zeitpunkt D6 bei vier Probanden unverändert, vier Probanden zeigten eine Zunahme, 2 Probanden zeigten eine Abnahme des HOMA-Index (Tabelle 13).

ID	HOMA-Index (B1)	HOMA-Index (D6)	Differenz HOMA-Index
1	0,21	0,21	0,00
2	0,24	0,35	0,11
3	0,19	0,18	-0,01
4	0,26	0,23	-0,03
5	0,21	0,21	0,00
6	0,20	0,21	0,01
7	0,18	0,20	0,02
8	0,23	0,23	0,00
9	0,22	0,21	-0,01
10	0,23	0,25	0,02
MW	0,22	0,23	0,01
SD	0,03	0,05	0,04

Tabelle 13: HOMA-Index als MW +/- SD zu den Messzeitpunkten B1(Baseline 1) und D6 (nach 5-maliger Gabe von Mirtazapin 30 mg) mit Differenz HOMA-Index= HOMA-Index zum Zeitpunkt D6 minus HOMA-Index zum Zeitpunkt B1, n=10

## 3.2 Ergebnisse der indirekten Kalorimetrie

### 3.2.1 Grundumsatz-Bestimmung

Nach Einnahme von Mirtazapin zeigte sich keine signifikante Veränderung des Grundumsatzes (1558 kcal/24 h +/- 188 SD vs. 1615 kcal/24 h +/- 180 SD; Z=-1,122; p= 0,262; Wilcoxon) (Abbildung 18).

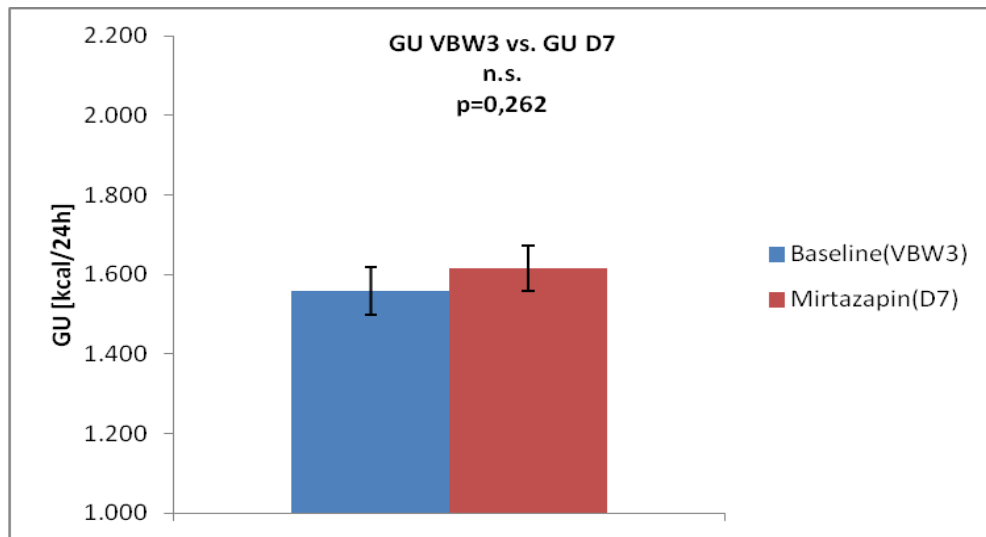


Abbildung 18: Grundumsatz [kcal/24h] zu den Zeitpunkten Baseline, sowie nach 6-tägiger Mirtazapineinnahme als MW +/- SEM, n=10, p=0,262

Eine Zunahme des Grundumsatzes im Vergleich zum Ausgangswert konnte bei sieben Probanden, eine Abnahme bei drei Probanden (ID 3, 7, 10) beobachtet werden (Abbildung 19).

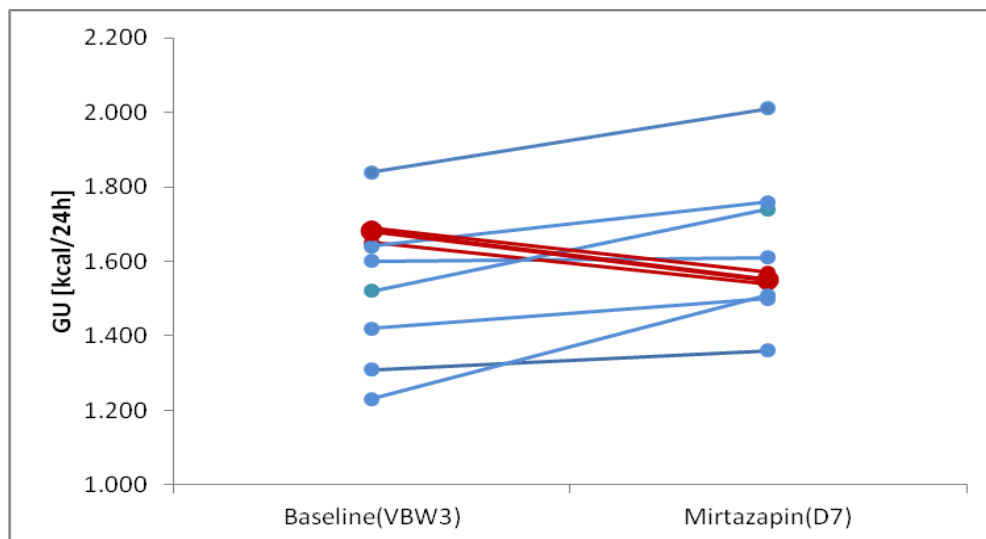


Abbildung 19: Grundumsatz [kcal/24 h] zu den Zeitpunkten Baseline (VBW3) und nach 6-tägiger Mirtazapineinnahme (D7), Zunahme des Grundumsatzes bei 7 (blaue Linien), Abnahme bei 3 Probanden (rote Linien), n=10

### 3.2.2 Bestimmung des respiratorischen Quotienten

Im Vergleich zum Ausgangswert zeigte sich nach Gabe von Mirtazapin keine signifikante Veränderung des respiratorischen Quotienten ( $0,83 \pm 0,10$  (SD) vs.  $0,87 \pm 0,08$  (SD);  $Z=-1,275$ ;  $p=0,202$ ; Wilcoxon) (Abbildung 20).

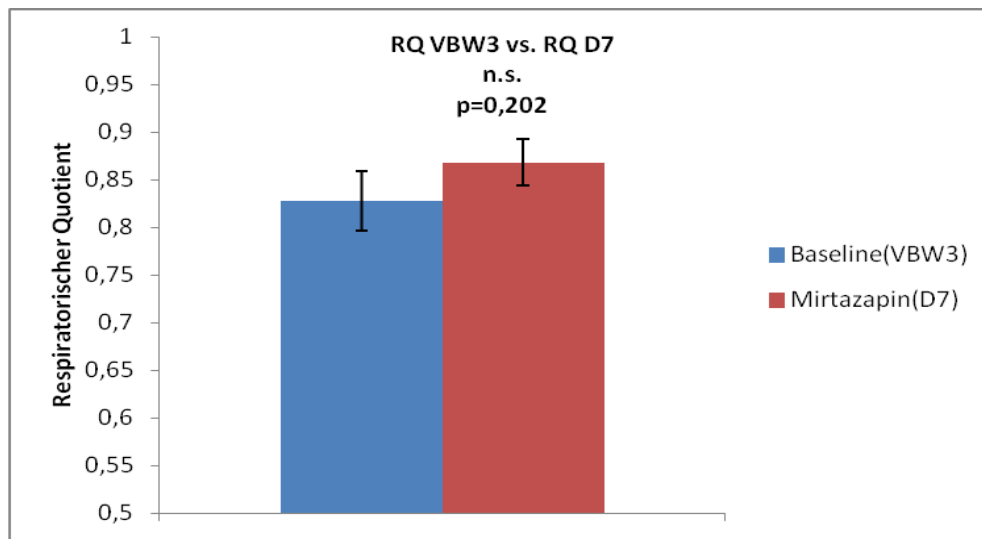


Abbildung 20: Respiratorischer Quotient zu den Zeitpunkten Baseline (VBW3), sowie nach 6-tägiger Mirtazapineinnahme (D7) als MW  $\pm$  SEM,  $n=10$ ,  $p=0,202$

Die individuellen Verläufe des RQs zeigte bei sieben von zehn Probanden eine Zunahme und bei drei Probanden (ID 8, 9, 10) eine Abnahme des RQs (Abbildung 21).

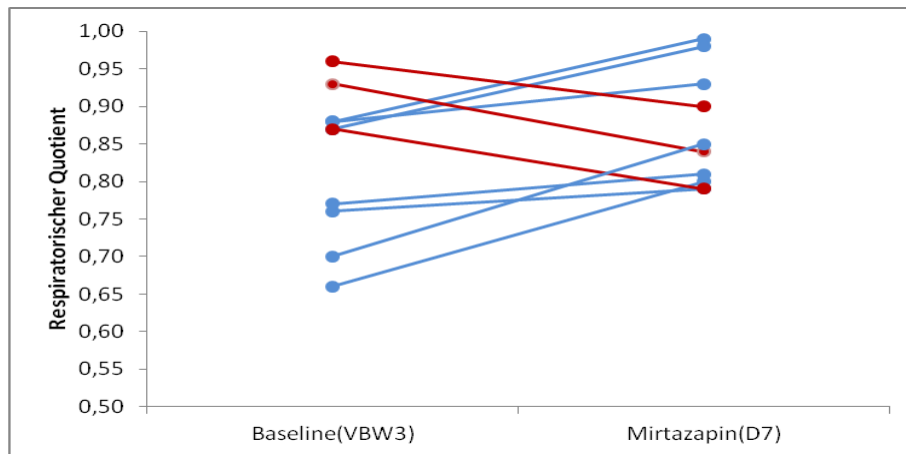


Abbildung 21: Respiratorischer Quotient zu den Zeitpunkten Baseline (VBW3), sowie nach 6-tägiger Mirtazapineinnahme (D7), Zunahme des RQs bei 7 (blaue Linien), Abnahme bei 3 Probanden (rote Linien), n=10

### 3.3 Ergebnisse der Gewichtsbestimmungen

Das Gewicht wurde vor (B1) und nach fünftägiger Medikamenteneinnahme (D6) miteinander verglichen. Im Mittel kam es zwischen den Messzeitpunkten zu einer Gewichtsabnahme von 0,6 kg (72,6 kg +/- 4,09 SD vs. 72,0 kg +/- 4,31 SD,  $Z=-2,706$ ;  $p=0,007$ ; Wilcoxon) (Abbildung 22).

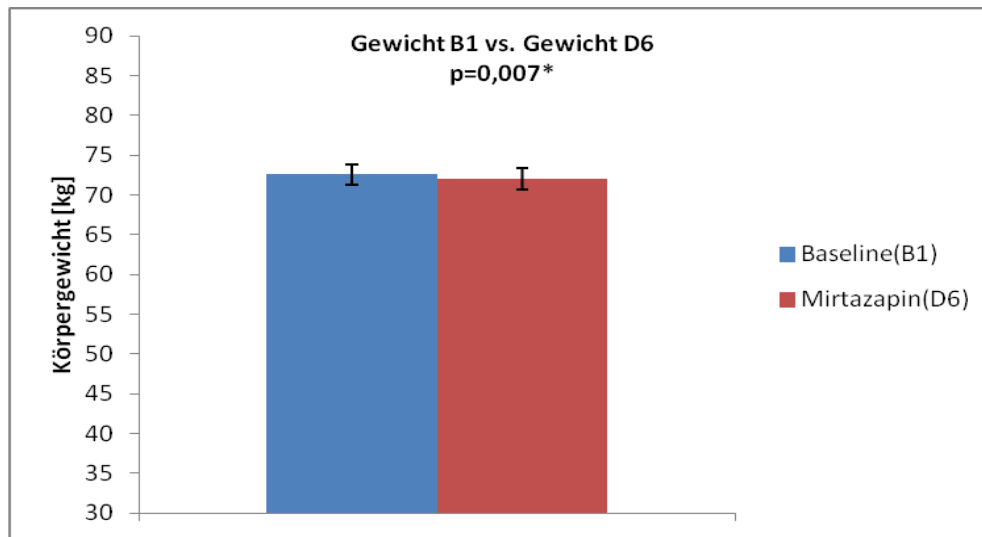


Abbildung 22: Körpergewicht zu den Zeitpunkten Baseline (B1), sowie nach 5-tägiger Mirtazapineinnahme (D6) als MW +/- SEM, n=10, p=0,007\* (statistisch signifikant)

9 von 10 Probanden zeigten im Verlauf eine Gewichtsabnahme, bei einem Proband (ID 2) konnte eine Gewichtszunahme beobachtet werden (Abbildung 23).

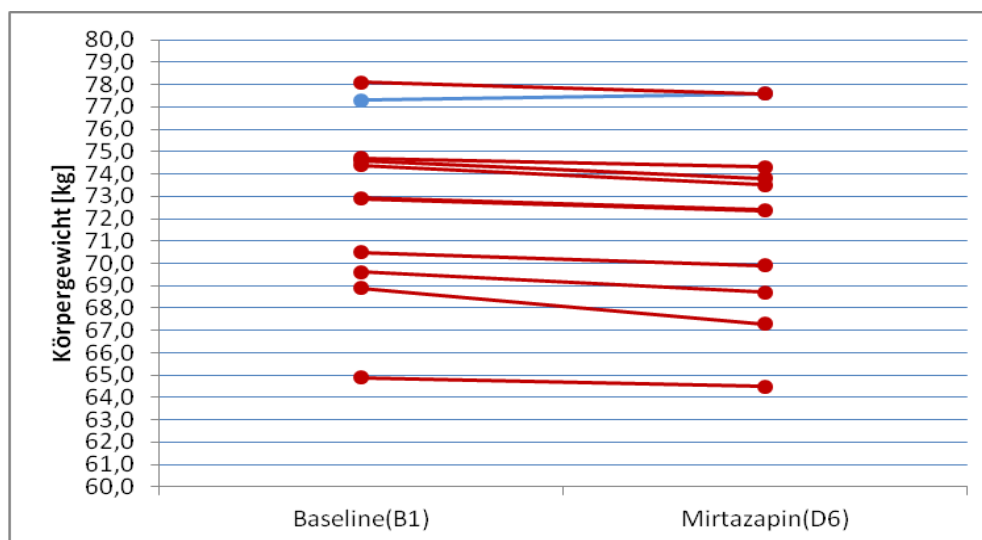


Abbildung 23: Körpergewicht [kg] zu den Zeitpunkten Baseline (B1), sowie nach 5-tägiger Mirtazapineinnahme (D6), Zunahme des Körpergewichts bei 9 (blaue Linien), Abnahme bei 1 Probanden (rote Linien), n=10

Der Vergleich des Body Mass Index (BMI) der Ausgangswerte mit dem nach 5-maliger Gabe von Mirtazapin, zeigt eine signifikante Abnahme des BMI um  $0,2 \text{ kg/m}^2$



(22,34 kg/m<sup>2</sup> +/- 1,39 SD vs. 22,14 kg/m<sup>2</sup> +/- 1,39 SD; Z= -2,701; p= 0,007; Wilcoxon) (Abbildung 24).

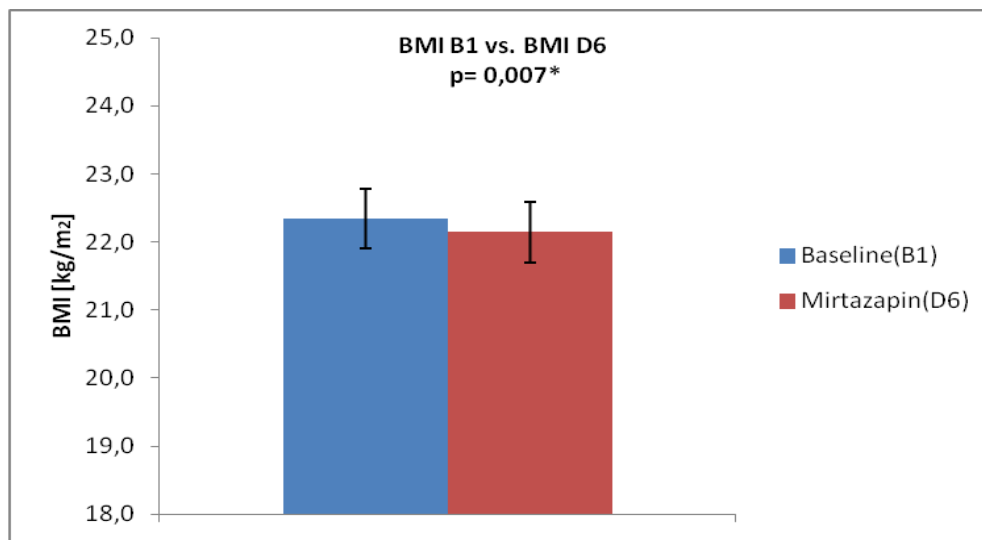


Abbildung 24: BMI zu den Zeitpunkten Baseline (B1), sowie nach 5-tägiger Mirtazapineinnahme (D6) als MW +/- SEM, n=10, p=0,007\* (statistisch signifikant)

Die individuelle Betrachtung der Werte des BMI vor und nach Medikation zeigt, dass der BMI bei einem Probanden ansteigt (ID 2), bei 9 Probanden konnte eine Abnahme des BMI beobachtet werden (Abbildung 25).

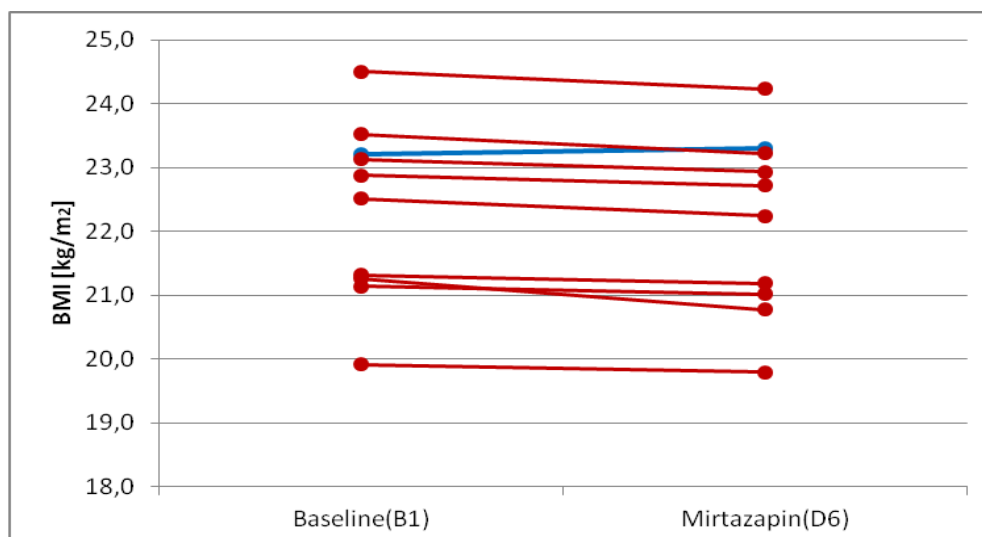


Abbildung 25: BMI [kg/m<sup>2</sup>] zu den Zeitpunkten Baseline (B1), sowie nach 5-tägiger Mirtazapineinnahme (D6), Zunahme des BMIs bei 1 (blaue Linie), Abnahme bei 9 Probanden (rote Linien), n=10

### 3.4 Veränderungen des Appetits unter Mirtazapin

Die signifikante Abnahme des Körpergewichts unter Mirtazapin soll mit den Daten der Appetitskalen näher beleuchtet werden. Es soll die Frage beantwortet werden, ob es zu einer Veränderung des Appetits unter einer Therapie mit Mirtazapin während einer standardisierten Ernährung kommt. Die visuellen Analogskalen (VAS) der Tage D2 bis E wurden mit dem Ausgangswert verglichen. Als Ausgangswert wurde der Mittelwert der Skalen der medikamentenfreien Tage B1, B2 und D1 gebildet.

Das Hungergefühl blieb an den Tagen D2 und D3 im Vergleich zum Ausgangswert unverändert (71,8 mm +/- 12,08 SD vs. 75,3 mm +/- 16,97 SD (D2);  $Z=-1,376$ ;  $p=0,169$ ; 71,8 mm +/- 12,08 SD vs. 77,7 mm +/- 9,50 SD (D3);  $Z=-1,784$ ;  $p=0,074$ ; Wilcoxon) (Abbildung 26). Am Tag D4 kam es zu einer signifikanten Zunahme des Hungergefühls im Vergleich zum Ausgangswert (71,8 mm +/- 12,08 SD vs. 82,3 mm +/- 10,56 SD;  $Z=-2,499$ ;  $p=0,012$ ; Wilcoxon) (Abbildung 26). Am Tag D5 und D6 war das Hungergefühl, verglichen mit dem Ausgangswert, weiterhin statistisch signifikant erhöht (71,8 mm +/- 12,08 SD vs. 80,5 mm +/- 13,82 SD (D5);  $Z=-1,990$ ;  $p=0,047$ ; 71,8 mm +/- 12,08 SD vs. 79,0 mm +/- 10,23 SD (D6);  $Z=-2,299$ ;  $p=0,021$ ; Wilcoxon) (Abbildung 26). An den Tagen D7 und E konnte keine Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert mehr gesehen werden (71,8 mm +/- 12,08 SD vs. 69,9 mm +/- 21,97 SD (D7);  $Z=-0,153$ ;  $p=0,878$ ; 71,8 mm +/- 12,08 SD vs. 72,2 +/- 12,77 SD (E);  $Z=-0,153$ ;  $p=0,878$ ; Wilcoxon) (Abbildung 26).

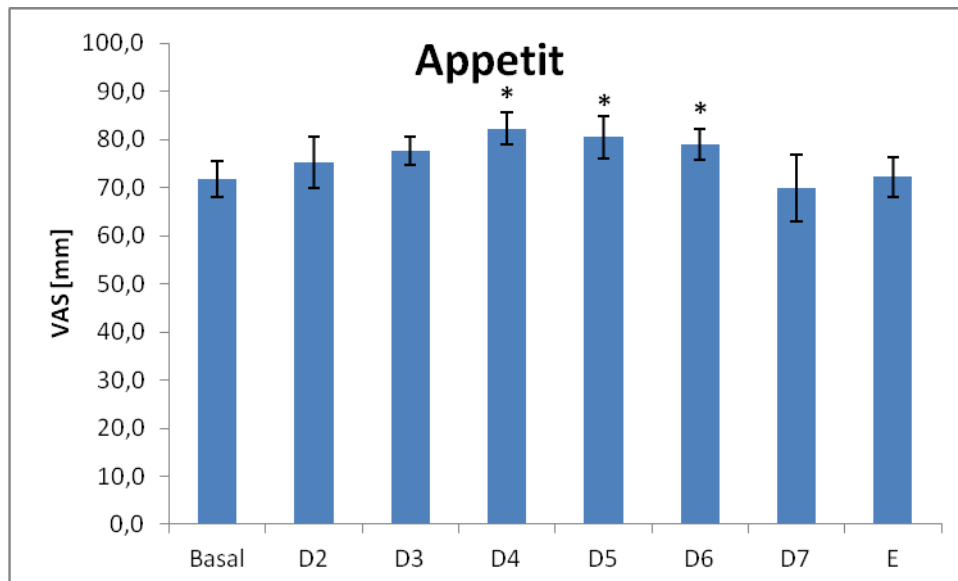


Abbildung 26: Appetitempfinden auf einer VAS von 0-100 mm in Abhängigkeit von Studienzeitpunkt als MW +/- SEM, n=10, \* = statistisch signifikant

Insgesamt zeigten sich große interindividuelle Unterschiede der Appetitveränderung, wobei bei allen Probanden eine zumindest transiente Zunahme des Appetits unter der Mirtazapingabe beobachtet werden konnte (siehe Anhang, Abbildung 70).

Unter der Einnahme von Mirtazapin verringerte sich an den Tage D2-D7 das präprandiale Sättigungsgefühl im Vergleich zum Ausgangswert (18,4 mm +/- 12,51 SD vs. 12,3 mm +/- 9,71 SD (D2);  $Z=-2,497$ ;  $p=0,13$ ; 18,4 mm +/- 12,51 SD vs. 10,0 mm +/- 8,38 SD (D3);  $Z=-2,090$ ;  $p=0,037$ ; 18,4 mm +/- 12,51 SD vs. 9,9 mm +/- 7,92 SD (D4);  $Z=-2,499$ ;  $p=0,12$ ; 18,4 mm +/- 12,51 SD vs. 9,8 mm +/- 14,35 SD (D5);  $Z=-2,497$ ;  $p=0,13$ ; 18,4 mm +/- 12,51 SD vs. 11,7 mm +/- 14,33 SD (D6);  $Z=-1,988$ ;  $p=0,47$ ; 18,4 mm +/- 12,51 SD vs. 11,8 mm +/- 12,58 SD (D7);  $Z=-2,094$ ;  $p=0,036$ ; Wilcoxon) (Abbildung 27). Am Tag E konnte keine Veränderung zum Ausgangswert festgestellt werden (18,4 mm +/- 12,51 SD vs. 16 mm +/- 14,94 SD;  $Z=-0,918$ ,  $p=0,359$ ; Wilcoxon) (Abbildung 27).

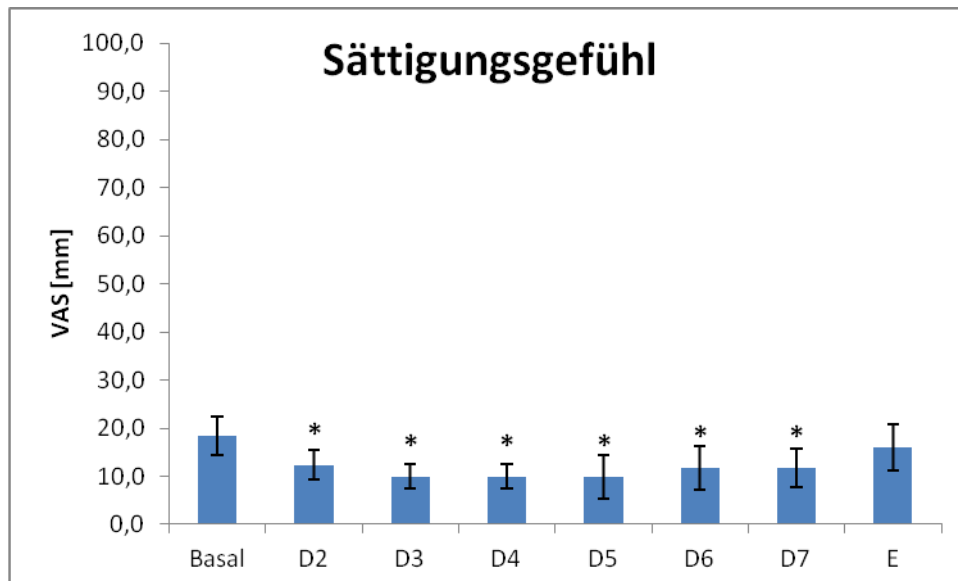


Abbildung 27: Sättigungsempfinden auf einer VAS von 0-100 mm in Abhängigkeit von Studienzeitpunkt als MW +/- SEM, n=10, \* = statistisch signifikant

Die Einzelverläufe des Sättigungsempfindens im Verlauf der Studienphase zeigen interindividuelle Unterschiede (siehe Anhang, Abbildung 71).

Es wurde neben der Veränderung des allgemeinen Appetit- und Sättigungsempfindens auch eine Veränderung des Appetits auf Süßes, Salziges und Fettiges unter einer Medikation mit Mirtazapin 30 mg untersucht:

Im Vergleich zum Ausgangswert kam es zu keiner Veränderung des Hungers auf süße Speisen am Tag D2 (66,2 mm +/- 16,17 SD vs. 70,6 mm +/- 20,41 SD;  $Z=-1,275$ ;  $p=0,202$ ; Wilcoxon) (Abbildung 28). Am Tag D3 konnte eine Zunahme des Hungers auf süße Speisen im Vergleich zum Basalwert beobachtet werden (66,2 mm +/- 16,17 SD vs. 75,1 mm +/- 19,93 SD;  $Z=-2,703$ ;  $p=0,007$ ; Wilcoxon) (Abbildung 28). An den Tagen D4 bis E kam es zu keiner Veränderung des Appetits auf süße Speisen im Vergleich zum Ausgangswert (Tabelle 14).

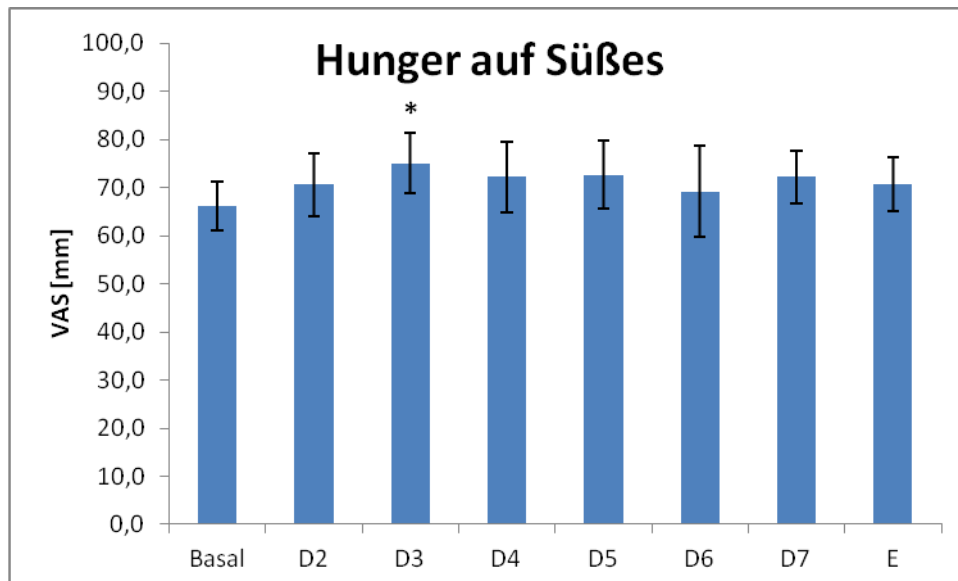


Abbildung 28: Hunger auf Süßes auf einer VAS von 0-100 mm in Abhängigkeit von Studienzeitpunkt als MW +/- SEM, n=10, \* = statistisch signifikant

Studienzeitpunkt	MW	SD	p-Wert (Wilcoxon-Test)
D4	72,2	23,47	0,093 Z=-1,682
D5	72,7	22,43	0,169 Z=-1,379
D6	69,2	30,20	0,445 Z=-0,764
D7	72,2	17,57	0,093 Z=-1,682
E	70,8	17,89	0,203 Z=-1,274

Tabelle 14: Appetitempfinden auf Süßes auf einer VAS von 0 – 100 mm an den Tagen D4, D5, D6, D7 und E als MW +/- SD im Vergleich zum Ausgangswert, n=10

Die Einzelverläufe des Appetits auf Süßes sind interindividuell verschieden (siehe Anhang, Abbildung 72).

Unter der Einnahme des Prüfpräparates zeigte sich eine Zunahme des Appetits auf Salziges am Tag D2 im Vergleich zum Ausgangswert (40,8 mm +/- 25,85 SD vs. 51,5 mm +/- 30,23 SD; Z=-2,803; p=0,005; Wilcoxon) (Abbildung 29). Im Zeitraum D3 bis E konnte keine Veränderung des Appetits auf salzige Speisen im Vergleich zum Basalwert beobachtet werden (Tabelle 15).

Studienzeitpunkt	MW	SD	p-Wert (Wilcoxon-Test)
D3	42,2	27,67	0,285 Z= -1,070
D4	44,2	32,09	0,721 Z=-0,357
D5	55,4	29,33	0,066 Z=-1,836
D6	51,2	31,77	0,059 Z=-1,886
D7	42,0	29,72	0,721 Z=-0,357
E	49,5	32,94	0,508 Z=-0,663

Tabelle 15: Appetitempfinden auf Salziges auf einer VAS von 0 – 100 mm an den Tagen D3, D4, D5, D6, D7 und E als MW +/- SD im Vergleich zum Ausgangswert, n=10

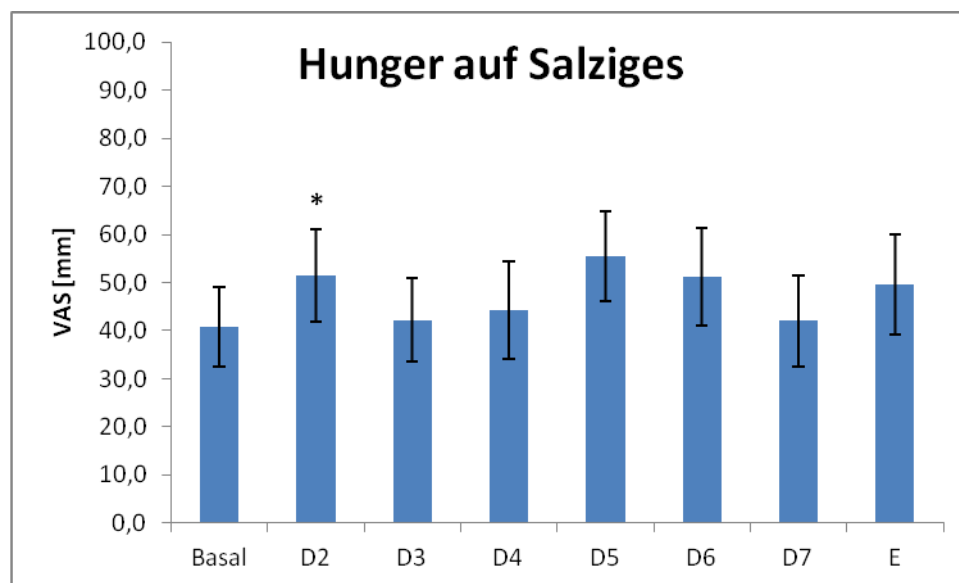


Abbildung 29: Hunger auf Salziges auf einer VAS von 0-100 mm in Abhängigkeit von Studienzeitpunkt als MW +/- SEM, n=10, \* = statistisch signifikant

Die individuellen Verläufe des Appetits auf salzige Speisen unter der Einnahme von Mirtazapin zeigen ausgeprägte Unterschiede (siehe Anhang, Abbildung 73).

Im Vergleich zum Ausgangswert konnte an den Tagen D2 bis E unter einer Medikation mit Mirtazapin 30 mg keine Veränderung hinsichtlich des Hungers auf fettige Speisen beobachtet werden (Abbildung 30) (Tabelle 16).

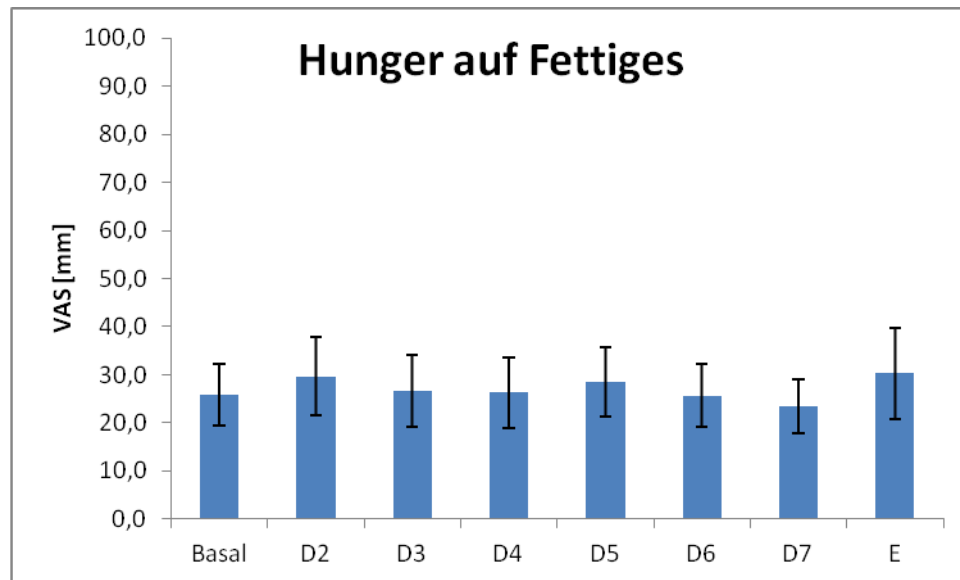


Abbildung 30: Hunger auf Fettiges auf einer VAS von 0-100 mm in Abhängigkeit von Studienzeitpunkt als MW +/- SEM, n=10

Studienzeitpunkt	MW	SD	p-Wert (Wilcoxon-Test)
Basalwert	25,8	20,38	
D2	29,7	25,47	0,542 Z=-0,612
D3	26,6	23,44	0,721 Z=-0,357
D4	26,3	23,24	1 Z=0,000
D5	28,6	22,74	0,241 Z=-1,172
D6	25,7	20,67	1 Z=0,000
D7	23,5	17,82	0,767 Z=-0,296
E	30,3	29,98	0,799 Z=-0,255

Tabelle 16: Appetitempfinden auf Fettiges auf einer VAS von 0 – 100 mm an den Tagen D3, D4, D5, D6, D7 und E als MW +/- SD im Vergleich zum Ausgangswert, n=10

Insgesamt zeigten sich ausgeprägte interindividuelle Unterschiede des Appetitverlaufs auf fettige Speisen im Zeitraum von D2 bis E (siehe Anhang, Abbildung 74).

Darüber hinaus wurden die Ausgangswerte (VASBaseline) der Appetitskalen mit den jeweiligen Maximalwerten (VASMAX) verglichen. Hierbei konnte eine signifikante Zunahme des Hungergefühls, des Hunger aufs süße, salzige sowie fettige Speisen beobachtet werden (Tabelle 17).

	Ausgangswert (VASBaseline)	Maximalwert (VASMAX)	p-Wert (Wilcoxon-Test)
Appetit	71,8 +/- 12,08	86,5 +/- 9,30	p=0,005, Z=-2,805
Sättigungsgefühl	18,4 +/- 12,51	20,0 +/- 12,6	p=0,760, Z=-0,306
Hunger auf Süßes	66,2 +/- 16,17	82,1 +/- 12,61	p=0,005, Z=-2,803
Hunger auf Salziges	40,8 +/- 25,9	67,4 +/- 29,80	p=0,005, Z=-2,803
Hunger auf Fettiges	25,8 +/- 20,38	42,1 +/- 24,83	p=0,022, Z=-2,293

Tabelle 17: Vergleich des Ausgangswertes des Appetits, des Sättigungsgefühls, des Hungers auf Süßes, Salziges und Fettiges auf einer VAS von 0 – 100 mm als MW +/- SD mit dem Maximalwert, n=10

### 3.5 Korrelationsbestimmungen

Um mögliche Zusammenhänge einzelner Stoffwechselfparameter mit dem Grundumsatz und Veränderungen des Appetits und des Sättigungsgefühls aufzudecken, wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Hierfür wurden die Parameter des modifizierten oGTT, der indirekten Kalorimetrie, des Gewichtsverlaufs sowie der Appetitskalen miteinander korreliert.

Es wurden jeweils die Differenzen der erhobenen Parameter, d.h. der Wert nach Medikation minus dem Wert vor Medikation untersucht. Für die Appetitskalen wurde die Differenz aus der AUC für den Zeitraum D2 bis D7 (Mirtazapin) und der AUC für den Zeitraum B1 bis D1 (Baseline) gebildet. Darüber hinaus wurde der Maximalwert der jeweiligen Appetitskala (VASMAX) in der Korrelationsanalyse berücksichtigt.



### 3.5.1 Korrelation des modifizierten oGTT mit indirekter Kalorimetrie, Gewicht und Appetit

Bei der Korrelationsanalyse der beim moGTT erhobenen Parameter zeigte sich eine signifikante Korrelation der Zunahme der Glukosekonzentration zum Zeitpunkt 30 min mit einer Zunahme des Grundumsatzes ( $p=0,048$ ; Korrelationskoeffizient= $0,636$ ,  $n=10$ ) (Abbildung 31).

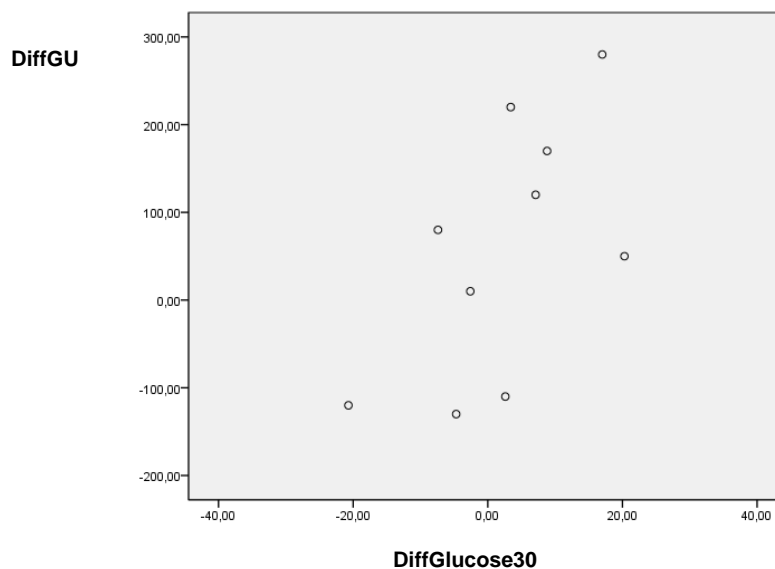


Abbildung 31: Korrelation der DiffGlucose30 (Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation der Glukosekonzentration zum Zeitpunkt 30 min) mit DiffGU (Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation des Grundumsatzes),  $p=0,048$ , Korrelationskoeffizient= $0,636$ ,  $n=10$

Neben der oben dargestellten Korrelation fanden sich keine weiteren statistisch signifikanten Korrelationen des moGTT mit den Parametern der indirekten Kalorimetrie (siehe Anhang, Tabelle 18). Die Korrelationsanalyse der Parameter des moGTT und des Gewichts bzw. des BMIs zeigte keine statistisch signifikante Korrelation (siehe Anhang, Tabelle 19).

Eine Zunahme des Sättigungsgefühls unter Medikation korrelierte signifikant mit einer Zunahme des Glukosewertes nach 120 Minuten ( $p=0,009$ ; Korrelationskoeffizient= $0,770$ ;  $n=10$ ) (Abbildung 32).

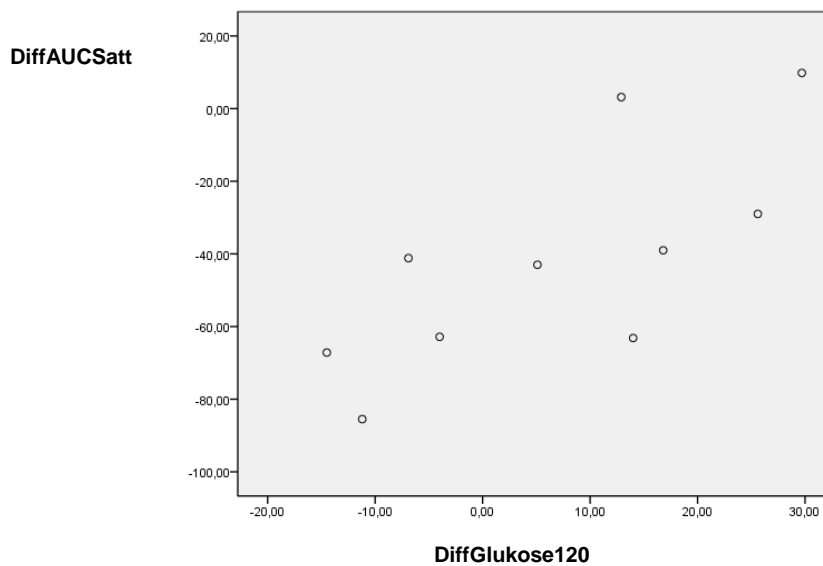


Abbildung 32: Korrelation der DiffGlukose nach 120 Minuten (Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation der Glukosekonzentration nach 120 Minuten) mit DiffAUC<sub>Satt</sub> (Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation der AUC<sub>Satt</sub>), Korrelationskoeffizient=0,770,  $p=0,009$ ,  $n=10$

Zudem zeigte sich eine signifikante Korrelation der Zunahme des Hungers mit einer Zunahme der AUC von Insulin ( $p=0,033$ ; Korrelationskoeffizient=0,673;  $n=10$ ) (Abbildung 33), sowie eine positive Korrelation der Zunahme des Hungers auf fettige Speisen mit einer Zunahme des C-Peptidwertes nach 120 Minuten ( $p=0,002$ ; Korrelationskoeffizient=0,842;  $n=10$ ) (Abbildung 34). Die Korrelationsanalyse der Parameter des moGTT mit dem jeweiligen Maximalwert der Appetitskala zeigte keine statistisch signifikante Korrelation (siehe Anhang, Tabelle 21)

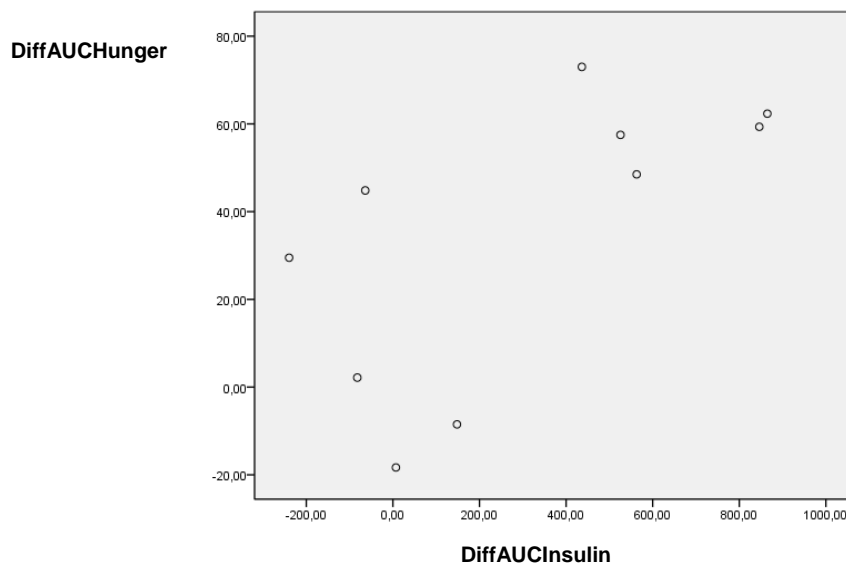


Abbildung 33: Korrelation der  $\text{DiffAUC}_{\text{Insulin}}$  (Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation der  $\text{AUC}_{\text{Insulin}}$ ) mit  $\text{DiffAUC}_{\text{Hunger}}$  (Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation der  $\text{AUC}_{\text{Hunger}}$ ), Korrelationskoeffizient=0,673,  $p=0,033$ ,  $n=10$

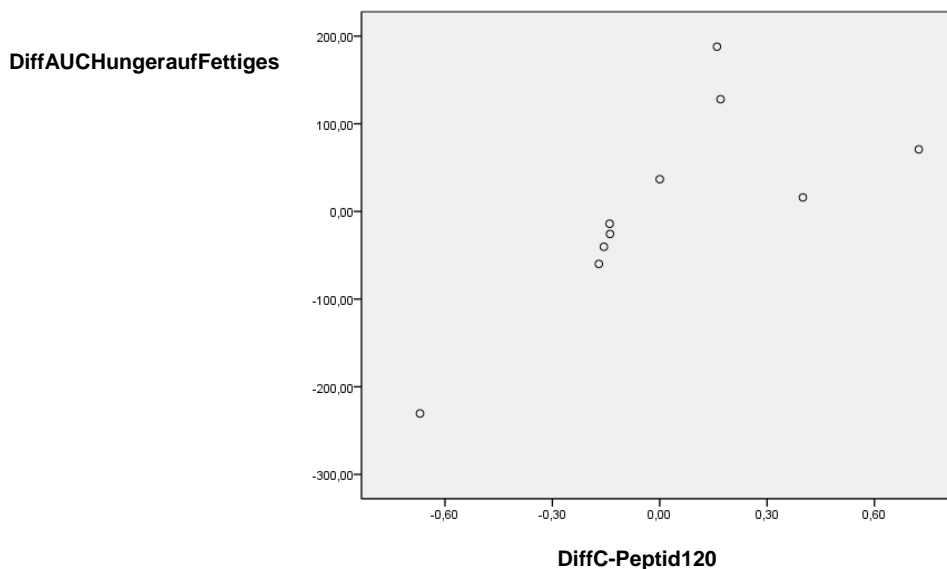


Abbildung 34: Korrelation der  $\text{DiffC-Peptid}$  nach 120 Minuten (Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation der C-Peptidkonzentration nach 120 Minuten) mit  $\text{DiffAUC}_{\text{HungeraufFettiges}}$  (Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation der  $\text{AUC}_{\text{HungeraufFettiges}}$ ), Korrelationskoeffizient=0,842,  $p=0,002$ ,  $n=10$

### 3.5.2 Korrelation der indirekten Kalorimetrie mit Gewicht und Appetit

Die Parameter der indirekten Kalorimetrie korrelierten nicht mit Veränderungen des Gewichts und des BMIs (siehe Anhang, Tabelle 22).

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation der Zunahme des Hungers auf Salziges mit einer Zunahme des respiratorischen Quotienten ( $p=0,017$ ; Korrelationskoeffizient=0,729;  $n=10$ ) (Abbildung 35). Darüber hinaus korrelierte der Maximalwert der VAS für Hunger auf süßes als auch auf fettiges mit einer Zunahme des respiratorischen Quotienten ( $p=0,001$  bzw.  $0,037$ ; Korrelationskoeffizient=0,862 bzw.  $0,663$ ;  $n=10$ ) (Abbildung 36/37).

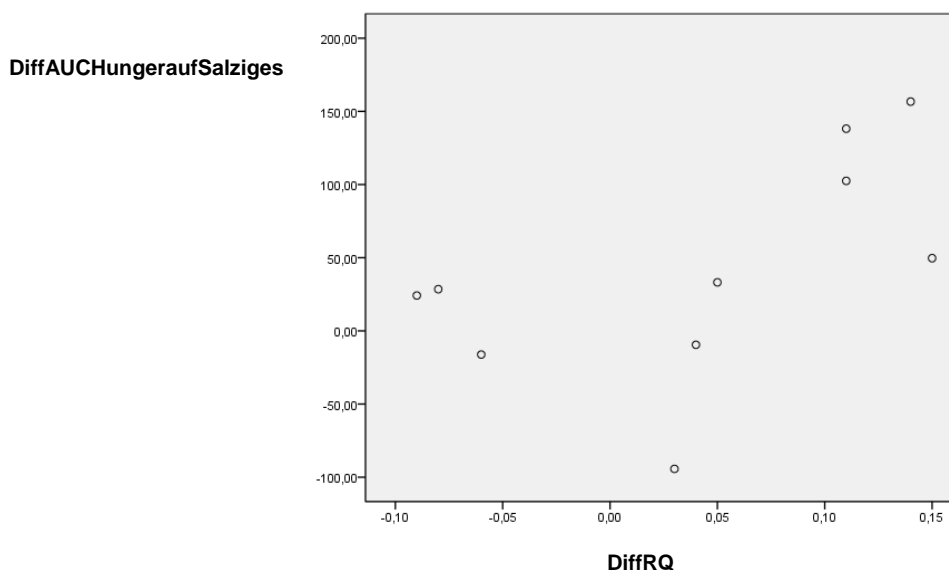


Abbildung 35: Korrelation der DiffRQ (Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation des respiratorischen Quotienten) mit DiffAUC<sub>HungeraufSalziges</sub> (Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation der AUC<sub>HungeraufSalziges</sub>), Korrelationskoeffizient=0,729,  $p=0,017$ ,  $n=10$

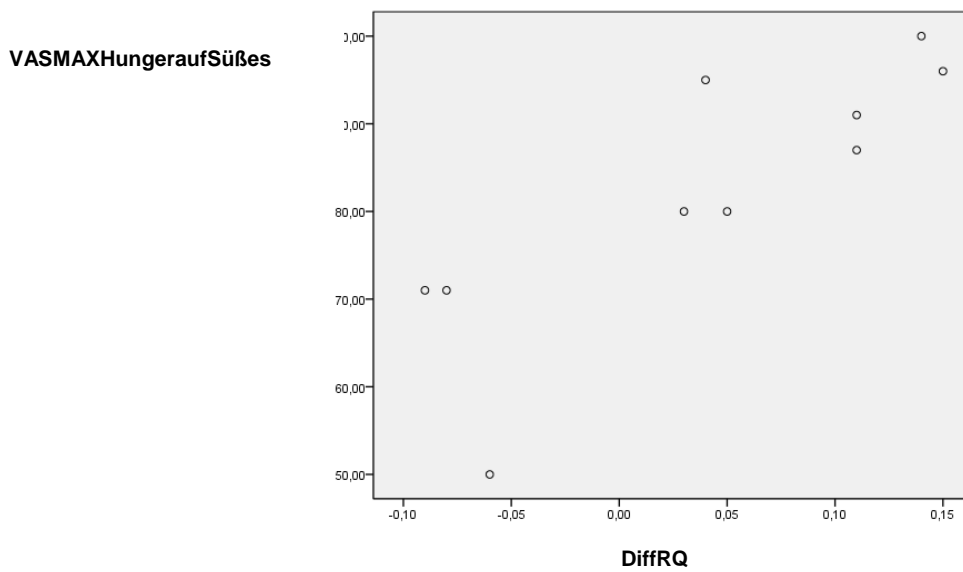


Abbildung 36: Korrelation der DiffRQ (Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation des respiratorischen Quotienten) mit  $VASMAX_{\text{HungeraufSüßes}}$ , Korrelationskoeffizient=0,862,  $p=0,001$ ,  $n=10$

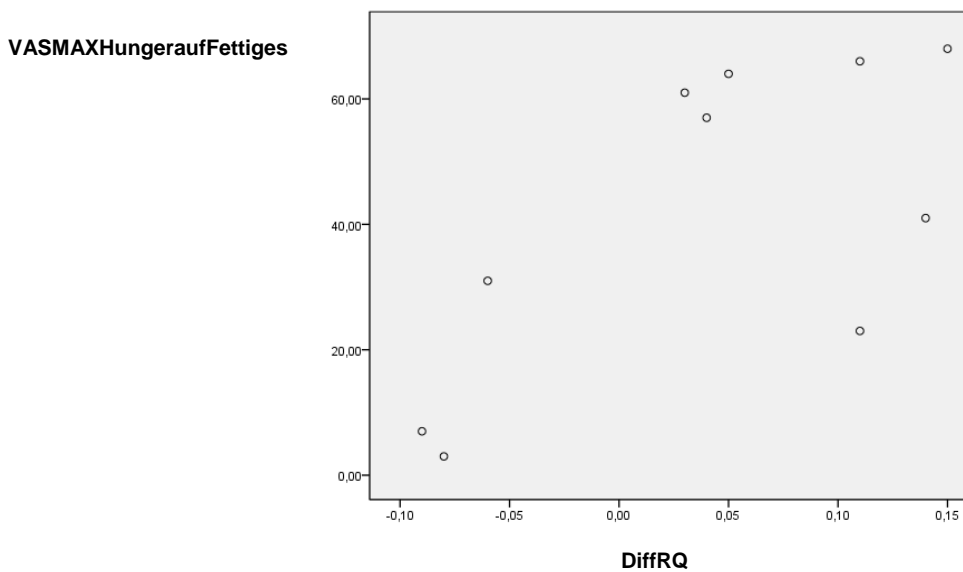


Abbildung 37: Korrelation der DiffRQ (Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation des respiratorischen Quotienten) mit  $VASMAX_{\text{HungeraufFettiges}}$ , Korrelationskoeffizient=0,663,  $p=0,037$ ,  $n=10$

### 3.5.3 Korrelation der Appetitskalen mit Gewicht

Die Korrelationsanalyse der AUC der Appetitskalen zeigte keine statistisch signifikante Korrelation (siehe Anhang, Tabelle 25).

Die Korrelationsanalyse der einzelnen Maximalwerte der Appetitskalen zeigte eine statistisch signifikante Korrelation des Hungers auf Süßes mit Appetit allgemein ( $p=0,012$ , Korrelationskoeffizient= $0,752$ ,  $n=10$ ) (Abbildung 38), sowie des Hungers auf Süßes mit Hunger auf Salziges ( $p=0,039$ , Korrelationskoeffizient= $0,657$ ,  $n=10$ ) (Abbildung 39).

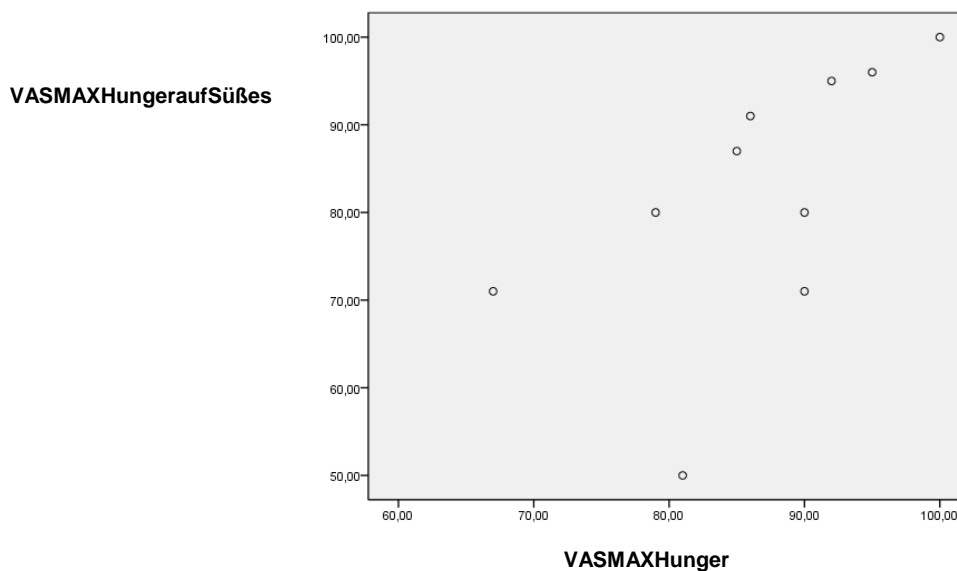


Abbildung 38: Korrelation von  $VASMAX_{Hunger}$  mit  $VASMAX_{HungeraufSüßes}$ , Korrelationskoeffizient= $0,752$ ,  $p=0,012$ ,  $n=10$

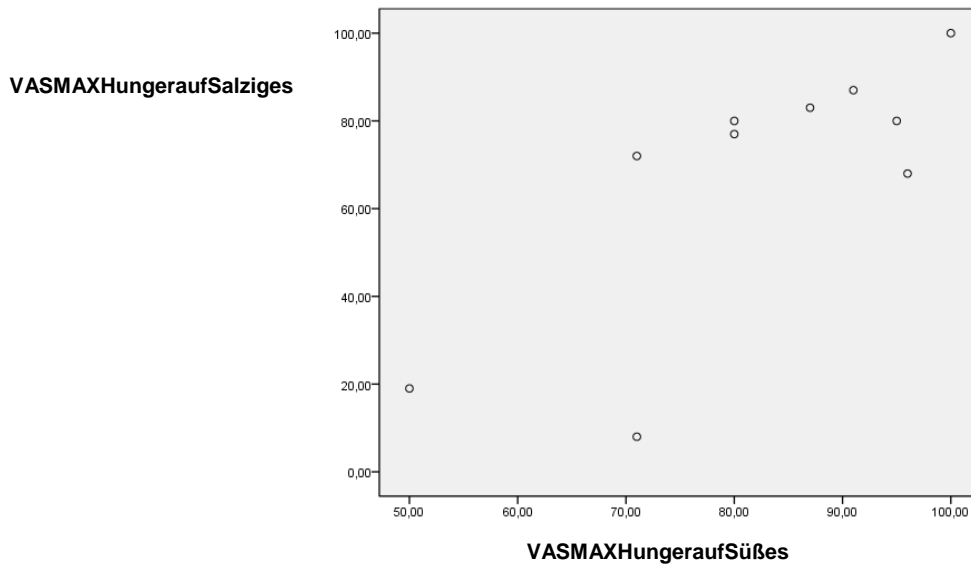


Abbildung 39: Korrelation von  $VASMAX_{HungeraufSüßes}$  mit  $VASMAX_{HungeraufSalziges}$ ,  
Korrelationskoeffizient=0,657,  $p=0,039$ ,  $n=10$

Eine Korrelationsanalyse der Appetitskalen mit den Parametern des Gewichts zeigte keine statistisch signifikanten Zusammenhang (siehe Anhang, Tabelle 27/28).

## 4 Diskussion

Der Stellenwert einer optimalen Behandlung depressiver Erkrankungen wird bei der Betrachtung der Rangliste der Erkrankungen nach Krankheitsbelastung anhand *disability-adjusted life years* (DALYs) der WHO deutlich. Im Jahr 2004 war dabei die unipolare Depression auf Rang 3 und wird laut WHO im Jahr 2030 den ersten Platz einnehmen (Mathers et al. 2008). Neben nicht-medikamentösen Behandlungsstrategien stehen medikamentöse Therapien, unter anderem mit Antidepressiva, zur Behandlung der Depression zur Verfügung. Viele Patienten stehen aber einer antidepressiven Medikation skeptisch gegenüber, nicht zuletzt aus Furcht vor Nebenwirkungen.

Der Zusammenhang von antidepressiver Medikation und metabolischen Veränderungen, wie z.B. Gewichtszunahme oder Veränderungen der Glukosetoleranz, ist noch weitgehend unverstanden (Chen et al. 2010; Zimmermann et al. 2003). Insbesondere ist unklar, in wieweit die beobachteten Stoffwechseleffekte im engeren Sinne Medikamenten-induziert sind (z.B. durch direkte pharmakodynamische Einflussnahme) oder mit der Pathophysiologie der zu Grunde liegenden Erkrankung in Zusammenhang stehen. Letztere wiederum können in Form überdauernder (*trait-dependent*) oder in Zusammenhang mit dem akuten Krankheitszustand (*state-dependent*) stehen. Unter diesem Aspekt wurden metabolische Veränderungen bei gesunden Probanden untersucht, die das häufig zur Depressionsbehandlung verordnete Antidepressivum Mirtazapin erhalten haben.



## 4.1 Veränderungen der Glukosetoleranz unter einer kurzfristigen Gabe von Mirtazapin

Es wird angenommen, dass eine wechselseitige Beeinflussung affektiver Störungen mit stressempfindlichen metabolischen Erkrankungen, z.B. einem Diabetes mellitus, besteht (Lustman et al. 2000). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine gestörte Glukosetoleranz aufweisen (Hennings et al. 2010; Mueller et al. 1969; Winokur et al. 1988; Wright et al. 1978). Interessanterweise kann eine antidepressive Therapie die Glukosehomöostase sowohl bei Depressiven (McIntyre et al. 2006) als auch bei Diabetikern günstig beeinflussen (Knol et al. 2008). McIntyre et al. beschreiben für einige serotonerg wirksame Antidepressiva eine Verbesserung der gestörten Glukosetoleranz sowie der gestörten Insulinsensitivität bei depressiven Patienten (McIntyre et al. 2006). Andererseits können Antidepressiva auch zu unerwünschten Stoffwechselwirkungen führen, insbesondere auch zu einer gestörten Glukosetoleranz. Diese Effekte sind für einige noradrenerge Antidepressiva, z.B. Desipramine, gezeigt worden (McIntyre et al. 2006).

In dieser Arbeit wurde in einer prospektiven Studie an 10 gesunden Probanden die Veränderung des Glukosestoffwechsels unter einer kurzzeitigen Therapie mit Mirtazapin untersucht. Nach aktuellem Kenntnisstand ist dies die erste Studie, welche sich mit Glukosetoleranzveränderungen bei gesunden Probanden unter der Gabe von Mirtazapin beschäftigt. Um andere studienbezogene Untersuchungen (insbesondere die indirekte Kalorimetrie) nicht durch die unphysiologische Gabe von 75 g Glukose zu beeinflussen, wurde ein modifizierter oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Dieser zeichnet sich durch die Gabe einer physiologischen Testmahlzeit mit 267 kcal aus. Die Validität dieses Tests ist geprüft (Erdmann et al. 2009).

Unter der Gabe von Mirtazapin zeigte sich eine signifikante Zunahme der  $AUC_{C\text{-Peptid}}$ , zudem war ein nicht signifikanter Trend der Zunahme der  $AUC_{\text{Insulin}}$  zu beobachten. Die  $AUC_{\text{Glukose}}$  und der Verlauf der Hormonkonzentrationen der einzelnen Messzeitpunkte zeigten keine Veränderung. Ebenso wenig kam es nicht zu einer Veränderung des HOMA-Index. Die Ergebnisse des moGTT innerhalb des

Probandenkollektivs zeigten interindividuell sehr verschiedene Verläufe, ein Zusammenhang mit Gewichts- und BMI-Veränderungen konnte in der Korrelationsanalyse nicht gefunden werden.

In fünf Studien wurden die Effekte einer Mirtazapineinnahme auf den Glukosestoffwechsel bei depressiven Patienten untersucht. Studien, welche zur Untersuchung der Glukosetoleranz einen oGTT und Messungen der Insulinsensitivität durchgeführt haben, zeigten entweder eine Verbesserung (Himmerich et al. 2006b; Weber-Hamann et al. 2008) oder ein Gleichbleiben der Glukosehomöostase (Chen et al. 2010). Zusammenfassend hatte eine Therapie mit Mirtazapin von 2 – 12 Wochen bei depressiven Patienten keinen Effekt auf den HOMA-Index (Laimer et al. 2006; Chen et al. 2010; Himmerich et al. 2006b). Die Nüchternglukosekonzentration blieb in 4 der 5 Studien konstant (Laimer et al. 2006; Chen et al. 2010; Alderman et al. 2009; Weber-Hamann et al. 2008), in einer Studie konnte eine Abnahme der Nüchternglukosekonzentration trotz signifikanter Zunahme des Körpergewichts festgestellt werden (Himmerich et al. 2006b). Die Nüchterninsulinkonzentration blieb in vier Studien unverändert (Laimer et al. 2006; Chen et al. 2010; Himmerich et al. 2006b; Weber-Hamann et al. 2008). In einer Untergruppe einer Studienpopulation, die nicht auf die antidepressive Medikation ansprach, kam es bei konstantem Gewicht zu einer Zunahme der Nüchterninsulinkonzentration (Weber-Hamann et al. 2008).

Bisherige Studien konnten keine einheitliche Wirkung von Mirtazapin auf die Glukosehomöostase zeigen. Dies könnte unter anderem dadurch bedingt sein, dass große Unterschiede im Studienaufbau der oben genannten Studien bestehen. So unterscheiden sich die Probanden hinsichtlich Geschlecht, Alter und Gewicht. Darüber hinaus zeigen sich deutliche Unterschiede in der Ernährung sowie der zusätzlich zum Studienpräparat eingesetzten Medikamente (Chen et al. 2010). Die verabreichte Dosis des Prüfpräparates ist in den genannten Studien nicht einheitlich. Zusätzlich unterscheiden sich die Studien hinsichtlich ihres Beobachtungszeitraumes, sowie in der Anwendung unterschiedlicher Messverfahren zur Prüfung der Glukosetoleranz.

In der Zusammenschau der aktuellen Studie mit bisherigen Studien spielen möglicherweise vielschichtige pharmakodynamische Effekte von Mirtazapin auf die

Glukosetoleranz eine Rolle. Zunächst ist vorstellbar, dass eine Veränderung der Glukosetoleranz unter Mirtazapin aus einer Veränderung der Psychopathologie und einem veränderten Krankheitsprozess resultiert. Studien, welche eine Unterscheidung der Studienergebnisse auf die Glukosehomöostase in Bezug auf Remission/ Non-Remission vornehmen, können an der Klärung maßgeblich beteiligt sein. In einer Studie von Weber-Hamann et al. konnte nur unter Respondern eine Verbesserung der Insulinsensitivität beobachtet werden, was darauf hindeutet, dass der Rückgang der depressiven Symptomatik, neben eigentlichen pharmakodynamischen Effekten von Mirtazapin (s.u.), eine Wirkung auf die Glukosehomöostase haben kann (Weber-Hamann et al. 2008).

Über welche Mechanismen kann ein modifizierter Krankheitsprozess bzw. eine Änderung der Psychopathologie zu einer veränderten Glukosehomöostase führen? Oftmals wird eine Depression von verminderter körperlicher Aktivität begleitet (Himmerich et al. 2006b). Zunächst ist vorstellbar, dass ein Rückgang depressiver Symptomatik unter einer erfolgreichen antidepressiven Therapie mit Mirtazapin mit vermehrter Aktivität einhergeht (Weber-Hamann et al. 2006), welche die Insulinsensitivität steigert sowie die Blutglukosekonzentration senkt (Zisser et al. 2011). Zudem konnte gezeigt werden, dass bei depressiven Patienten unter einer Therapie mit Mirtazapin die Cortisol-Serum-Konzentration sinkt (Scharnholtz et al. 2010; Schüle et al. 2006). Eine Überaktivität der HPA-Achse konnte wiederholt bei Depressiven gezeigt werden und spielt in der Pathophysiologie der Depression eine Rolle (Holsboer 2000). Somit ist anzunehmen, dass die positiven Effekte auf die Glukosetoleranz unter der Gabe von Mirtazapin unter anderem durch eine Drosselung der Überaktivität der HPA-Achse zustande kommen. Zudem wird bei Depressiven ein Anstieg von inflammatorischen Cytokinen beobachtet, insbesondere IL-1, IL-6, und TNF- $\alpha$  (McIntyre et al. 2006; Musselman et al. 2003). Diese wiederum üben negative Effekte auf die Insulinsensitivität und  $\beta$ -Zell Funktion aus, weshalb ihnen eine Rolle in der Pathophysiologie des DM 2 zugeschrieben wird (McIntyre et al. 2006). De Berardis et al. vermuten, dass Mirtazapin die Cytokin-Sekretion beeinflussen kann, und unter anderem über das Wiederherstellen einer physiologischen Cytokin-Aktivität zu einer Besserung depressiver Beschwerden führt (de Berardis et al. 2010). Es ist vorstellbar, dass dieser Einfluss von Mirtazapin auf inflammatorische Cytokine zu einer Verbesserung der Glukosehomöostase führt.

Darüber hinaus ist eine Schlafstörung ein häufiges Symptom depressiver Patienten (Berk 2009). In Studien konnte gezeigt werden, dass Mirtazapin bei depressiven Patienten einen schlaffördernden Effekt hat und zu einer Verlängerung der Gesamtschlafzeit, einer Verringerung nächtlicher Wachzeit und einer Zunahme der Schlafeffizienz führt (Schittecatte et al. 2002; Schmid et al. 2006; Winokur et al. 2003). Einige Autoren diskutieren einen günstigen Effekt auf die Glukosehomöostase durch die Normalisierung der zirkadianen Rhythmik und Verbesserung des Schlafes (McIntyre et al. 2006), was beim Einsatz von Mirtazapin eine Rolle spielen mag.

Da in der vorliegenden Studie bei einem gesunden, nicht depressiven Probandenkollektiv ohne Schlafstörungen ebenfalls eine Verbesserung der Glukosetoleranz zu beobachten war, ist anzunehmen, dass weitere pharmakodynamische Effekte von Mirtazapin auf die Glukosehomöostase bestehen: Mirtazapin ist ein potenter  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Blocker, wodurch positive Effekte auf die Glukosehomöostase berichtet werden können: Eine Blockade pankreatischer  $\beta$ -Zell-Adrenozeptoren steigert die Insulinsekretion und reduziert die Glukagonsekretion, was zu einer Abnahme der Blutglukose führt (Fagerholm et al. 2011). So konnte unter der Gabe von  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Antagonisten, wie MK-19 oder Midaglizol ein verbesserter Glukosestoffwechsel bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern beobachtet werden (Kawazu et al. 1987a; Kawazu et al. 1987b; Ortiz-Alonso et al. 1991). Andererseits konnte in drei Studien keine verbesserte Glukosehomöostase unter der Gabe von Mirtazapin beobachtet werden (Alderman et al. 2009; Chen et al. 2010; Laimer et al. 2006). Dementsprechend ist es vorstellbar, dass das metabolische Nebenwirkungsprofil von Mirtazapin die positiven Effekte auf die Glukosehomöostase bei längerfristiger Einnahme außer Kraft setzt (Hennings et al. 2012). Eine der am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen von Mirtazapin ist eine Gewichtszunahme (Kraus et al. 2002), die wiederum eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Insulinresistenz spielt (Erdmann et al. 2009). Zudem konnten unter der Einnahme von Mirtazapin Hyperlipidämien beobachtet werden (Nicholas et al. 2003), welche in der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 durch gesteigerte Lipotoxizität, und hierdurch induzierter Zunahme der Insulinresistenz sowie der  $\beta$ -Zelldysfunktion, von Bedeutung sind (Spinas 2001). Weiterhin ist unklar, ob sich die Stimulation der Insulinsekretion durch eine  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Blockade auf Dauer negativ auf die Insulinsensitivität auswirkt (Hennings et al. 2012). Es ist daher nicht

auszuschließen, dass potentiell günstige Effekte von Mirtazapin auf den Glukosemetabolismus insbesondere unter einer längerfristigen Einnahme durch diese ungünstigen Stoffwechseleffekte aufgehoben werden (Hennings et al. 2012). Leider hat bisher keine Studie die Langzeiteffekte einer Mirtazapineinnahme auf die Glukosetoleranz untersucht.

## **4.2 Appetitveränderungen und Veränderungen der Substratoxidation unter einer kurzfristigen Gabe von Mirtazapin**

Eine antidepressive Medikation führt häufig zu einer Körpergewichtszunahme, was mit negativen psychosozialen Konsequenzen wie körperlichem Unwohlsein und Stigmatisierung assoziiert ist (Ruetsch et al. 2005). Eine ungewollte Gewichtszunahme unter einem Antidepressivum kann zu unregelmäßiger Medikamenteneinnahme oder dem selbstständigen Abbruch der Medikation führen, obwohl der Patient auf die Medikation angesprochen hat (Ruetsch et al. 2005). Darüber hinaus ist eine Gewichtszunahme selbst mit dem Auftreten weiterer Komorbiditäten, wie z.B. arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 und einer koronaren Herzerkrankung assoziiert. Auch unter dem Antidepressivum Mirtazapin ist eine Gewichtszunahme eine häufige Nebenwirkung (Kraus et al. 2002).

Viele Studien haben deshalb seit der Markteinführung des Medikamentes diese metabolische Veränderung untersucht. In einer Studie von Kraus et al. kam es bei 11 (7w/ 4m) depressiven Patienten zu einer signifikanten Zunahme des Körpergewichts und des BMIs unter der Medikation mit Mirtazapin bereits innerhalb der ersten Behandlungswochen. Die mittlere Gewichtszunahme nach 4 Wochen betrug 2,4 kg +/- 2,5 SD, die mittlere Zunahme des BMI war 0,8 kg/m<sup>2</sup> +/- 0,9 SD. Die verabreichte Dosis erreichte einen mittleren Wert von 28,6 mg +/- 8,1 SD in der 1. Behandlungswoche, in der 4. Behandlungswoche einen Wert von 45,0 mg +/- 6,7 SD (Kraus et al. 2002). Laut Himmerich et al. führte eine 4-wöchige Mirtazapineinnahme bei 11 (7w/ 4m) depressiven Patienten zu einer signifikanten Gewichtszunahme um durchschnittlich 2,17 kg +/- 1,97 im Vergleich zum Ausgangswert. Die verabreichte Medikamentendosis orientierte sich an den klinischen Bedürfnissen der einzelnen Patienten (Himmerich et al. 2006b). In einer Studie von Laimer et al. zeigte sich

nach 6 wöchiger Therapie mit Mirtazapin (30 – 45 mg) eine Zunahme des mittleren Körpergewichts um 3,3 kg bei 7 depressiven Frauen. Im gleichen Zeitraum blieb das Körpergewicht der gesunden Kontrollgruppe stabil (Laimer et al. 2006). In einer Studie von Nicholas et al. wurde bei gesunden Probanden in einer Placebo-kontrollierten, doppelblind randomisierten Studie metabolische Effekte einer vierwöchigen Mirtazapineinnahme untersucht (Nicholas et al. 2003). 22 (12w/10m) Probanden wurden in die Placebo-Gruppe eingeschlossen, 28 (18w/10m) Probanden erhielten Mirtazapin (15 mg Behandlungswoche 1, 30 mg Behandlungswoche 2-4). Die Ergebnisse zeigen eine geringe, aber signifikante Gewichtszunahme um weniger als 1,5 % des mittleren Ausgangsgewichts nach einer Woche Therapie in der Mirtazapin-Gruppe (Nicholas et al. 2003). Nach 4-wöchiger Mirtazapinmedikation sah man eine Gewichtszunahme um 2,5 % des mittleren Ausgangsgewichts, was im Mittel einer Gewichtszunahme von 1,64 kg entsprach (Nicholas et al. 2003). In der Placebogruppe blieb das Gewicht innerhalb des Untersuchungszeitraums unverändert (Nicholas et al. 2003). In einem Review von Serretti et al. werden die Wirkungen verschiedener antidepressiver Wirkstoffgruppen auf das Körpergewicht untersucht. Die mittlere Gewichtszunahme unter Mirtazapin in der Akutphase der Behandlung (4-12 Wochen) beträgt 1,74 kg (95 % KI: 1,28 -2,29 kg) (Serretti und Mandelli 2010). Mirtazapin wird hier, neben Amitriptylin, als potentester Promoter einer Gewichtszunahme bezeichnet (Serretti und Mandelli 2010).

In der vorliegenden Arbeit wurde eine geringe, aber statistisch signifikante Gewichtsabnahme von 72,6 kg +/- 4,09 SD auf 72,0 kg +/- 4,31 SD nach fünftägiger Medikamenteneinnahme beobachtet, die am ehesten durch die speziellen Untersuchungs- und Studienbedingungen bedingt ist (festgesetzte Kalorienzufuhr ohne die Möglichkeit zusätzlicher Nahrungsaufnahme). Entsprechend sank der BMI von 22,34 +/- 1,39 kg/m<sup>2</sup> auf 22,14 +/- 1,39 kg/m<sup>2</sup>.

Neben Veränderungen des Körpergewichts wurden in der vorliegenden Arbeit auch Veränderungen des Appetits untersucht, um mögliche Zusammenhänge dieser Parameter aufzuzeigen. Der Appetit nahm am 3. und 4. Tag nach der Mirtazapineinnahme signifikant gegenüber dem medikamentenfreien Ausgangswert zu (VAS). Korrespondierend war das Sättigungsgefühl ab dem ersten Tag der Medikation bis zum sechsten Tag gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt, am Tag

D 7 der Medikamenteneinnahme zeigte sich keine Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert mehr.

Patienten, die an einer schweren Depression erkrankt sind und mit Mirtazapin behandelt werden, klagen zu 11% im Vergleich zu 2% der Placebokontrolle über vermehrten Appetit (Montgomery 1995). In einer doppelblind-randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurde die Wirkung und die Verträglichkeit von Mirtazapin im Vergleich zu Trazodon bei älteren Patienten (> 55 Jahre) mit einer Depression untersucht (Halikas 1995). 24 % der Patienten unter der Therapie mit Mirtazapin berichteten über vermehrten Appetit im Vergleich zu 4 % der Patienten in der Placebo-Gruppe Die Zunahme des Appetits unter der Einnahme von Mirtazapin wird als transienter Effekt beschrieben (Anttila und Leinonen 2001). Eine Placebo-kontrollierte, doppelblind randomisierte Langzeitstudie bei depressiven Patienten von Thase et al. zeigte, dass sich unter Mirtazapin ein initial gesteigerter Appetit nach 8 bis 12 Wochen wieder normalisiert. Nach weiteren 4 Wochen konnte kein signifikanter Unterschied in der Mirtazapin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe mehr festgestellt werden (Thase et al. 2001).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind im Einklang mit den in der Literatur beschriebenen Veränderungen des Appetits unter Mirtazapin bei depressiven Patienten. Darüber hinaus deuten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, in der eine hohe zeitliche Auflösung der Messerhebung vorgenommen wurde, darauf hin, dass der Appetit-induzierende Effekt unter Mirtazapin bereits nach den ersten Behandlungstagen rückläufig ist.

Im Rahmen der Korrelationsanalyse zeigte sich eine positive Korrelation von Appetit und Appetit auf Süßes, was darauf hindeutet, dass die Veränderung des Appetits unter Mirtazapin im Wesentlichen durch vermehrten Appetit auf Süßes hervorgerufen wird. In der differentiellen Betrachtung des Appetits für die einzelnen Geschmacks-kategorien konnte beobachtet werden, dass insbesondere der Hunger auf süße Speisen am 2. Tag der Einnahme des Prüfpräparates gegenüber dem Ausgangswert erhöht war. Der Hunger auf Salziges erreichte eine statistisch signifikante Zunahme nach der ersten Mirtazapineinnahme im Vergleich zum Ausgangswert. Der Hunger auf Fettiges veränderte sich zu keinem Messzeitpunkt im Vergleich zum Ausgangswert. Zudem konnte beim Vergleich des Ausgangswertes

zum Maximalwert eine signifikante Zunahme des Hungergefühls allgemein, als auch des Hunger aufs süße, salzige sowie fettige Speisen beobachtet werden. Dies ist die erste Studie, welche Veränderungen des Hungers auf süße, salzige und fettige Speisen unter einer Medikation mit Mirtazapin bei gesunden Probanden untersucht hat.

Patienten entwickeln unter einer Therapie mit Mirtazapin häufig Heißhunger, mit einer Präferenz für kohlenhydratreiche Kost („*carbohydrate craving*“) (Laimer et al. 2006; Weber-Hamann et al. 2006). Kazes beschreibt, dass eine Gewichtszunahme unter der Einnahme von Antidepressiva häufig mit einem Anstieg des Appetits, vor allem auf süße und fettige Speisen, verbunden ist (Kazes et al. 1994). Diese Veränderung wurde erstmals von Paykel 1973 beschrieben, der einen gesteigerten Appetit auf süße Speisen unter der Therapie mit Amitriptylin, einem trizyklischen Antidepressivum, beobachtet hat (Paykel et al. 1973). In einer Studie von Garland et al. führte eine kurzfristige Einnahme von trizyklischen Antidepressiva bei gesunden Probanden ebenfalls zu einem gesteigertem Appetit und Heißhunger (*food craving*) (Garland et al. 1988).

Bisherige Studien an depressiven Patienten ohne kontrollierte Nahrungsaufnahme konnten nicht ausschließen, dass die unter der Einnahme von Mirtazapin zu beobachtende Veränderungen der Nahrungsaufnahme nicht auch durch eine Einflussnahme der Therapie auf die Psychopathologie (i.e. den Genesungsprozess) mit bedingt sind. Die vorliegende Arbeit zeigt entsprechende Appetitveränderungen bei gesunden Probanden, was darauf hindeutet, dass direkte pharmakodynamische Effekte von Mirtazapin für Änderungen des Appetits und des Gewichts verantwortlich sind. Mirtazapin wirkt als Antagonist an H<sub>1</sub>-Rezeptoren und nimmt hierdurch Einfluss auf die Appetitregulation, was in der Pathogenese einer Gewichtszunahme unter Mirtazapin diskutiert wird (Serretti und Mandelli 2010). Sezerniertes Histamin neuronaler Zellen agiert als Neurotransmitter an 3 Subklassen von Histaminrezeptoren: H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> und H<sub>3</sub> Rezeptoren (Jørgensen et al. 2007). H<sub>1</sub>-Rezeptoren sind in vielen Teilen des Gehirns vorzufinden, besonders dicht im Hypothalamus (Palacios et al. 1981). Es wird diskutiert, dass Histamin als anorexigener Neurotransmitter agiert, und dass antihistaminerge Wirkstoffe zu vermehrtem Appetit und einer Gewichtszunahme führen (Meister 2007). In mehreren Studien an Tieren konnte durch eine intrazerebrale Injektion von Histamin sowohl der



anorexigene Effekt von Histamin, als auch der appetitsteigernde Effekt der Injektion eines H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten gezeigt werden (Itowi et al. 1988; Lecklin et al. 1998; Fukagawa et al. 1989; Ookuma et al. 1989).

Möglicherweise führt zudem die Wirkung von Mirtazapin an serotonergen Rezeptoren zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme und einer Gewichtszunahme. Mirtazapin wirkt antagonistisch an postsynaptischen 5-HT<sub>2</sub>- sowie 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren serotonerger Neurone (de Boer 1995). Dies resultiert in einer gesteigerten serotonergen Übertragung über den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor (de Boer 1995). Serotonin spielt in der komplexen Appetitregulation und der Gewichtskontrolle eine wichtige Rolle (Lam et al. 2010). Eine Zunahme des Neurotransmitters Serotonin im Gehirn vermindert die Nahrungsaufnahme, eine Abnahme ist mit einer Hyperphagie und einer Gewichtszunahme vergesellschaftet (Lam et al. 2010). Serotonin agiert an einer Vielzahl von Serotoninrezeptoren, die in 7 Gruppen, teils mit Subgruppen, unterteilt werden (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub>, 5-HT<sub>1F</sub>; 5-HT<sub>2A</sub> - 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3A</sub> - 5-HT<sub>3E</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5A</sub>, 5-HT<sub>5B</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>) (Nichols und Nichols 2008). Da eine genetische Alteration (i.e. *Knock-out*) nur im Falle des 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptors zu einer Hyperphagie und Gewichtszunahme führt, ist anzunehmen, dass dieser Rezeptor eine entscheidende Rolle in der Appetitregulation hat (Lam et al. 2010): 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor-Knockout-Mäuse zeigen eine Hyperphagie mit konsekutiver Adipositas (Nonogaki et al. 1998; Meister 2007). 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren sind im gesamten Gehirn verteilt, mit einer vergrößerten Anzahl im Plexus choroideus (Pandey et al. 2006). Die Bedeutung der 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren in der Kontrolle der Nahrungsaufnahme konnte auch in pharmakologischen Studien bestätigt werden, wobei 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor-Agonisten die Nahrungsaufnahme reduzierten, und 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor-Antagonisten jene steigerten (Kennett und Curzon 1988; Schreiber und de Vry 2002). Zudem sind 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoren an der Appetitregulation beteiligt, welche als Autorezeptoren agieren und über einen negativen Rückkopplungs-Mechanismus einen inhibierenden Effekt auf die Serotoninfreisetzung haben (Lam et al. 2010). In Übereinstimmung mit der inversen Beziehung von Serotonin und Nahrungsaufnahme führt die Einnahme von 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Agonisten über einen autoinhibierenden Effekt zu einer Abnahme der Serotoninausschüttung und somit zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme (Dourish et al. 1985). Zudem scheinen auch 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren an der Regulierung der Nahrungsaufnahme beteiligt zu sein (Lam et al. 2010). So

beobachtete man bei Ratten unter der Einnahme von Ondansetron, einem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist, eine gesteigerte Nahrungsaufnahme (Hayes und Covasa 2006).

Nach aktuellem Kenntnisstand ist es unklar, ob die unter Mirtazapin zu beobachtenden metabolischen Veränderungen durch eine Veränderung der Nahrungsaufnahme, insbesondere der durch Mirtazapin induzierten Präferenz für kohlenhydratreiche Nährstoffe, hervorgerufen werden, oder ob molekulare Veränderungen im Energiestoffwechsel eine Veränderung der Substratpräferenz bzw. der Nahrungsaufnahme nach sich ziehen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine indirekte Kalorimetrie durchgeführt, welche neben dem Grundumsatz auch den respiratorischen Quotienten ermittelt, der eine Aussage über die Substratoxidation liefert.

In der vorliegenden Studie zeigte sich keine Veränderung des RQs beim Vergleich der medikamentenfreien Werte und der Werte nach 6-maliger Gabe von Mirtazapin bei gesunden Probanden. Es zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation der Zunahme des RQs mit dem Maximalwert des Hungers auf süße Speisen, als auch eine signifikante Korrelation der Zunahme des RQs mit dem Maximalwert des Hungers auf fettige Speisen. Im Studienablauf wurden ergänzende Untersuchungen des Lipidstoffwechsels durchgeführt, auf die jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden soll (Lechner 2013).

Eine gesteigerte Oxidation von Kohlenhydraten bei verringertem Abbau von Fettsäuren führt zu einer Zunahme des RQs (Graham et al. 2005; Schutz 1995). Die Metabolisierung der Substrate Fett und KH unterliegt Regulationsmechanismen, welche mit multiplen endogenen und exogenen Faktoren interagieren (Schutz 1995). Hier müssen der Ernährungszustand im Sinne einer positiven oder negativen Energiebilanz, die Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung im Sinne von KH-reicher oder KH-ärmer Ernährung, die Größe der Glykogenvorräte, der Umfang von vorhandenem Fettgewebe und genetische Faktoren genannt werden (Schutz 1995). Eine KH-reiche Ernährung, vor allem bei exzessiv gesteigerter Kalorienaufnahme, führt zur Lipogenese und einem Anstieg des RQs (Guentz und Nelson 1994). Der RQ kann bei vermehrter Nahrungsaufnahme mit induzierter Lipogenese auf Werte über 1 ansteigen, bei einer unzureichenden

Nahrungsaufnahme mit induzierter Lipolyse kann der gemessene RQ unter 0,85 fallen (McClave et al. 2003). Auch der Habitus beeinflusst den RQ, sodass eine zunehmende Adipositas mit einer Abnahme des RQ assoziiert ist (McClave et al. 1991).

Eine Zunahme des RQs unter einer antidepressiven Medikation zeigte sich unter anderem in einer Studie von Graham et al., in der eine Zunahme des RQs um 14 % nach 12 Wochen Therapie mit Olanzapin bei 9 schizophrenen Patienten beobachtet wurde. Zudem konnte eine signifikante Korrelation der Zunahme des RQs mit der Zunahme des Körpergewichts festgestellt werden (Graham et al. 2005). Bestätigt wird dieses Ergebnis durch eine Studie von Fontaine et al., wobei sich nach einer 2-wöchigen Gabe von Olanzapin eine signifikante Zunahme des RQs von 0,874 auf 0,912 bei gesunden männlichen Probanden zeigte (Fontaine et al. 2010). Auch unter einer Therapie mit trizyklischen Antidepressiva konnte nach 2 – 4 wöchiger Therapie bei depressiven Patienten eine Zunahme des RQs festgestellt werden (Fernstrom et al. 1985).

Einerseits weisen die dargestellten Ergebnisse darauf hin, dass eine Medikation mit den o.g. Wirkstoffen zu einer Beeinflussung der Regulationsmechanismen mit konsekutiver Steigerung des KH-Abbaus und einer Verringerung des Fettsäureabbaus führt. Es ist aber auch vorstellbar, dass die Zunahme des RQs nur Folge einer allgemein vermehrten Nahrungsmittelaufnahme oder Folge einer Zunahme des Verzehrs KH-reicher Kost unter der Gabe dieser Wirkstoffe ist (Fontaine et al. 2010; Fernstrom et al. 1985). So zeigte sich in allen 3 Studien eine signifikante Zunahme des Körpergewichts (Fontaine et al. 2010; Fernstrom et al. 1985; Graham et al. 2005), in einer Studie konnte auch eine signifikante Korrelation des RQs zur Gewichtszunahme beobachtet werden (Graham et al. 2005). Leider werden nur in der Studie von Fountain et al. Angaben zum Essverhalten gemacht, wobei sich eine vermehrte Nahrungsmittelaufnahme unter der Gabe von Olanzapin bei den Studienteilnehmern zeigte (Fontaine et al. 2010).

Die in der vorliegenden Arbeit gesehene Veränderung des RQs kann nicht durch Veränderungen des Substratangebots erklärt werden, da im Rahmen der standardisierten Ernährung konstante Substratverhältnisse mit geringen Schwankungen gewährleistet waren. Daher kommt es unter der Einnahme von

Mirtazapin zu einer Veränderung der Substratoxidation (=RQ), welche eine Veränderung des Appetits bewirkt. Die Bestätigung dieser Beobachtung sollte Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

### **4.3 Veränderungen des Grundumsatzes unter einer kurzfristigen Gabe von Mirtazapin**

Neben pharmadynamischen Effekten von Mirtazapin auf die Appetitregulation wird auch eine Verringerung des Grundumsatzes in der Literatur als Ursache der Gewichtsveränderungen unter einer antidepressiven Medikation diskutiert (Ruetsch et al. 2005). Bei normaler körperlicher Aktivität ist der Grundumsatz mit mindestens 70 % am Gesamtenergieumsatz beteiligt (Fernstrom et al. 1985). Größenänderungen des Grundumsatzes können somit über ein Ungleichgewicht der aufgenommenen zur benötigten Kalorienmenge zu einer Gewichtszu- oder Gewichtsabnahme führen (Zimmermann et al. 2003).

Nach aktuellem Kenntnisstand hat bisher keine andere Studie die Effekte von Mirtazapin auf den Grund- oder Ruheenergieumsatz bei Gesunden oder Erkrankten untersucht. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich keine Veränderung des Grundumsatzes unter der Einnahme von Mirtazapin, zudem korrelierte der Grundumsatz weder mit dem Körpergewicht noch dem BMI.

Die Höhe des Grundumsatzes ist im Wesentlichen von der fettfreien Körpermasse (FFM) abhängig (Stiegler und Cunliffe 2006). So besteht auch eine strikte positive Korrelation dieser beiden Parameter bei Männern und Frauen (Ferraro et al. 1992). Als weitere Einflussfaktoren des Grundumsatzes gelten das Alter, das Geschlecht und die Genetik (Cuerda et al. 2011). Eine Gewichtsabnahme unter einer Diät führt zu einer Abnahme des Grundumsatzes, was maßgeblich über eine Abnahme der FFM vermittelt wird (Stiegler und Cunliffe 2006). Dementsprechend kann eine vermehrte Nahrungsmittelaufnahme durch gesteigerten Appetit über eine Gewichtszunahme zu einem gesteigerten Ruheenergieumsatz führen (Bandini et al. 1989; Garrow 1987). Auch eine Medikamenteneinnahme kann zu einer Veränderung des Grundumsatzes führen. Eine Abnahme des Grundumsatzes konnte sowohl unter Propranolol, einem  $\beta$ -Blocker, als auch unter Clonidin, einem  $\alpha_2$ -Rezeptor-Agonisten,

beobachtet werden (Jung et al. 1980; Schwartz et al. 1988). In einer Fall-Kontroll-Studie von Nilsson et al. zeigte sich ein signifikant verminderter Ruheenergieumsatz bei schizophrenen Patienten mit und ohne Medikation im Vergleich zu Gesunden (Nilsson et al. 2006). Zudem kam eine Studie von Soreca et al. zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer schweren seelischen Erkrankung und einer langjährigen psychopharmakologischen Medikation einen reduzierten Grundumsatz haben, der als Ursache einer Gewichtszunahme in Frage kommt (Soreca et al. 2007).

In mehreren Studien wurde der Effekt der Einnahme eines Antidepressivums auf den Grundumsatz untersucht. Bisher ist jedoch unklar, ob eine Änderung des Grundumsatzes unter der Einnahme eines Antidepressivums durch eine Gewichtszunahme bzw. Veränderungen der Nahrungsaufnahme oder pharmakodynamische Effekte verursacht wurde. Da bisher nach aktuellem Kenntnisstand keine weitere Studie die Effekte von Mirtazapin auf den Grundumsatz untersucht hat, werden im Folgenden die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit Effekten anderer Wirkstoffgruppen auf den Grundumsatz diskutiert.

In einer Studie von Fernstrom et al. kam es nach einer 2-4 wöchigen Therapie mit trizyklischen Antidepressiva bei Depressiven zu einer Verringerung des Grundumsatzes um 17 – 24 % und einer Gewichtszunahme von 0,5 bis 2 kg (Fernstrom et al. 1985). Andererseits konnte unter dem SSRI Fluvoxamin eine Zunahme des Grundumsatzes unter einer 2-4 wöchigen Therapie um 24 – 40% und eine Gewichtsabnahme von 0,5 bis 2 kg beobachtet werden (Fernstrom 1995). Auch für die Wirkstoffgruppe der atypischen Neuroleptika wird ein pharmakologischer Effekt auf den Grund- bzw. Ruheenergieumsatz, welcher zu einer Zunahme des Körpergewichts führt, angenommen (Cuerda et al. 2011). Es konnte gezeigt werden, dass die Einnahme bestimmter atypischer Neuroleptika zu einer Gewichtszunahme führen kann, wobei diese unter Clozapin und Olanzapin am ausgeprägtesten ist (Allison et al. 1999). Olanzapin wirkt wie Mirtazapin antagonistisch an  $H_1$ -Rezeptoren, an  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren sowie an 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren (5-HT<sub>2A</sub>/5-HT<sub>2C</sub>). Zusätzlich hat Olanzapin antagonistische Effekte an Dopamin-Rezeptoren (D<sub>1</sub>-D<sub>4</sub>),  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren, Muscarin-Rezeptoren (M<sub>1</sub>), 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoren (5-HT<sub>1A</sub>/5-HT<sub>1B</sub>/5-HT<sub>1C</sub>) 5-HT<sub>6</sub>-Rezeptoren und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren (Schmidt et al. 2001). In zwei Studien wurden die Effekte von Olanzapin auf den Ruheenergieumsatz bei gesunden Probanden untersucht. Roerig et al. konnten keine Veränderung des

Ruheenergieumsatzes trotz signifikanter Zunahme des Körpergewichts nach 2-wöchiger Therapie mit Olanzapin bei gesunden männlichen Probanden feststellen (Roerig et al. 2005). Fontaine et al. hingegen zeigten eine Zunahme des Ruheenergieumsatzes und des Körpergewichts bei gesunden Probanden unter der Einnahme von Olanzapin (Fontaine et al. 2010). In zwei Studien mit schizophrenen Patienten konnte unter einer Therapie mit Olanzapin nach 4 bzw. nach 12 Wochen keine Veränderung des Ruheenergieumsatzes, trotz signifikanter Gewichtszunahme, festgestellt werden (Gothelf et al. 2002; Graham et al. 2005). Dies bestätigte sich in einer Langzeitstudie über 12 Monate, in der kein Effekt von Olanzapin, Quetiapin und Risperidon auf den Ruheenergieumsatz beobachtet werden konnte (Cuerda et al. 2011). Dem widerspricht eine Fallstudie, wobei bei einem Patienten nach 1 Monat Therapie mit Olanzapin eine Abnahme des Ruheenergieumsatzes bei signifikanter Zunahme des Körpergewichts beobachtet wurde (Virkkunen et al. 2002).

In der Zusammenschau der genannten Studien zeigen sich gegensätzliche Ergebnisse. In der vorliegenden Studie wurde eine größtmögliche Standardisierung im Sinne der Einflussfaktoren des Grundumsatzes, vor allem der Ernährung, eingehalten, wobei sich unter einer kurzfristigen Einnahme von Mirtazapin keine Änderung des Grundumsatzes zeigte. Dies ist im Konsensus mit den Ergebnissen der Studie von Roerig et al. 2005, Gothelf et al. 2002, Graham et al. 2005 und Cuerda et al. 2011, die ebenfalls keine Veränderung der Grundumsatzes gesehen haben. Dem steht ein Ergebnis einer Kasuistik unter Olanzapin von Virkkunen et al. 2002 entgegen, welche jedoch bei niedrigem Evidenzgrad nachrangig zu werten ist. Auch die Ergebnisse der Studie von Fontaine et al. 2010 zeigten eine Veränderung des Grundumsatzes unter einer Medikation mit Olanzapin. Diese muss, auch nach Aussage des Autors, jedoch als sekundäre Veränderung über Effekte auf den Appetit bzw. Nahrungsaufnahme unter der Einnahme von Olanzapin, und nicht als direkter pharmakodynamischer Effekt gewertet werden. Auch Leibel et al. zeigten, dass unter einer vermehrten Nahrungsaufnahme mit konsekutiver Gewichtszunahme ein gesteigerter Gesamtenergieumsatz bei gesunden Probanden beobachtet werden kann (Leibel et al. 1995).

Einschränkend muss jedoch angefügt werden, dass der Grundumsatz von vielen Einflüssen abhängig ist, was die Beantwortung der Frage, wodurch eine Veränderung hervorgerufen wird, erschwert. Zudem ist der Vergleich der

vorliegenden Arbeit mit den oben genannten Studien durch Unterschiede im Studiensetting nur begrenzt möglich. So ist unter anderem unser Prüfpräparat Mirtazapin durch Unterschiede im Rezeptorprofil nur begrenzt mit Olanzapin, SSRIs oder TCAs vergleichbar.

#### **4.4 Limitationen des Studiensettings**

Zunächst soll auf die Limitation der Evidenz der Studienergebnisse aufgrund der kleinen Fallzahl hingewiesen werden. Die statistische Auswertung einer Studie mit einer kleinen Fallzahl birgt ein relativ hohes Risiko eines Fehlers 1. Art, wobei die Nullhypothese trotz Bestehens abgelehnt wird. Darüber hinaus wird die Aussagekraft unserer Studie durch das Fehlen einer randomisierten Placebo-Gruppe vermindert. Mit dem komplexen Studiendesign konnten mögliche Effekte von Mirtazapin auf die Glukosetoleranz, den Grundumsatz sowie den Appetit unter größtmöglicher Minimierung möglicher Störfaktoren detektiert werden. Die dargestellten Ergebnisse wurden unter dem Aspekt einer höchststandardisierten Studie interpretiert. Trotz intensiver Bemühungen kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass es im Laufe der Studie zu einer Missachtung der Verhaltensregeln durch die Probanden gekommen ist. Auch ist nicht klar, ob die untersuchten kurzfristigen metabolischen Auswirkungen unter der Gabe von Mirtazapin bei gesunden Probanden im Langzeitverlauf vergleichbare Ergebnisse liefern. Darüber hinaus sind die vorliegenden Ergebnisse mit Studienergebnissen unter ad libitum Bedingungen nur eingeschränkt vergleichbar.

## 5 Zusammenfassung

Mirtazapin ist ein häufig zur Depressionsbehandlung eingesetztes Antidepressivum. Viele Patienten stehen einer antidepressiven Medikation skeptisch gegenüber, nicht zuletzt aus Furcht vor ihren Nebenwirkungen, unter anderem einer Gewichtszunahme. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit war es von Interesse in einer Studie, welche sich durch eine größtmögliche Standardisierung hinsichtlich der körperlichen Aktivität, der Ernährung sowie des Schlaf-Wach-Rhythmus auszeichnete, mögliche Veränderungen der Glukosetoleranz bei gesunden Probanden (n=10) unter einer kurzfristigen Einnahme von Mirtazapin aufzuzeigen. Darüber hinaus wurden Veränderungen des Appetits bei gleichzeitiger Betrachtung der Effekte von Mirtazapin auf die Substratoxidation untersucht. Zudem wurde geprüft, ob unter der kurzfristigen Einnahme von Mirtazapin eine Veränderung des Grundumsatzes beobachtet werden kann.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten Hinweise auf eine verstärkte Insulin- und C-Peptid-Ausschüttung nach Gabe einer physiologischen Testmahlzeit unter der Einnahme von Mirtazapin bei gesunden Probanden. Nach aktuellem Kenntnisstand spielen hierfür vielschichtige pharmakodynamische Effekte von Mirtazapin eine Rolle. Unter anderem wird seine Wirkung als  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Blocker diskutiert, da eine Blockade pankreatischer  $\beta$ -Zell Adrenozeptoren die Insulinsekretion steigert, hingegen die Glukagonsekretion reduziert, was zu einer Abnahme der Blutglukose führt. Weiterhin ist unklar, ob sich die Stimulation der Insulinsekretion durch eine  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Blockade auf Dauer negativ auf die Insulinsensitivität bzw. die Glucosetoleranz auswirkt.

Beobachtete metabolische Nebenwirkungen, im Besonderen eine Gewichtszunahme, wurde in Zusammenhang mit einem veränderten Grundumsatz unter Mirtazapin gebracht. In der vorliegenden Studie zeigte sich jedoch eine Stabilität des Grundumsatzes unter der Einnahme des Prüfpräparates, sodass in der Pathogenese der Gewichtszunahme unter Mirtazapin eine Änderung des Grundumsatzes eher unwahrscheinlich erscheint.



Desweiteren konnte unter der kurzfristigen Einnahme von Mirtazapin bei gesunden Probanden eine Zunahme des Appetits, v.a. eine Zunahme des Appetits auf süße Speisen, beobachtet werden. Darüber hinaus deuten die hier vorgelegten Ergebnisse darauf hin, dass der Appetit-induzierende Effekt von Mirtazapin bereits nach den ersten Behandlungstagen rückläufig war. Für die appetitsteigernde Wirkung von Mirtazapin wird die Wirkung an serotonergen (insbesondere 5-HT<sub>2</sub>- sowie 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren) sowie an histaminergen (H<sub>1</sub>-Rezeptor) Rezeptoren verantwortlich gemacht. Darüber hinaus konnte in der vorliegenden Studie beobachtet werden, dass unter der Einnahme von Mirtazapin bei gesunden Probanden molekulare Veränderungen im Energiestoffwechsel zu einer veränderten Substratpräferenz bzw. veränderter Nahrungsaufnahme führen. Unter Mirtazapin wurde in der vorliegenden Untersuchung eine Veränderung der Substratoxidation (= respiratorischer Quotient) mit gesteigerter Oxidation von Kohlenhydraten bei verringertem Abbau von Fettsäuren beobachtet, die mit einer Zunahme des Hungers auf süße Speisen korrelierte. Zukünftige klinische und präklinische Studien sollen den ursächlichen Zusammenhang dieser Beobachtung weiter untersuchen. Insbesondere ist zum aktuellen Zeitpunkt noch unklar, ob eine veränderte Substratpräferenz des Energiemetabolismus unter Mirtazapin einen vermehrten Appetit auf Süßes nach sich zieht oder umgekehrt.

## 6 Anhang

### 6.1 Einzeldarstellungen des Verlaufs der Glukose-, Insulin-, und C-Peptidkonzentration im mOGTT

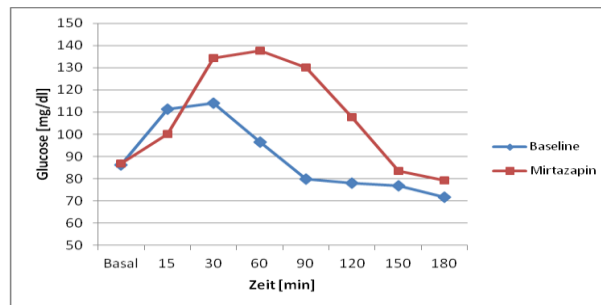


Abbildung 40: Verlauf der Glukosekonzentration [mg/dl] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 1

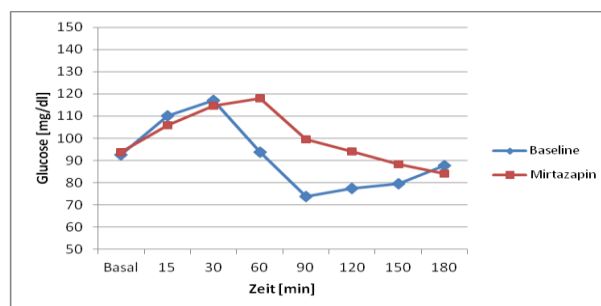


Abbildung 41: Verlauf der Glukosekonzentration [mg/dl] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 2

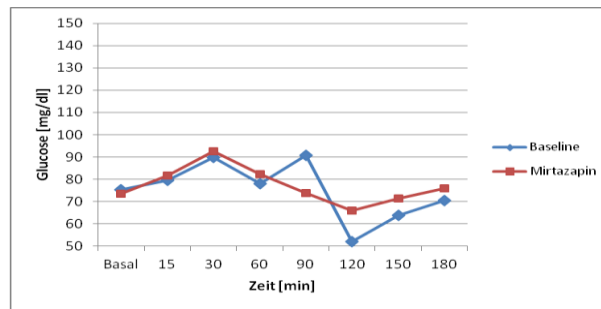


Abbildung 42: Verlauf der Glukosekonzentration [mg/dl] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 3

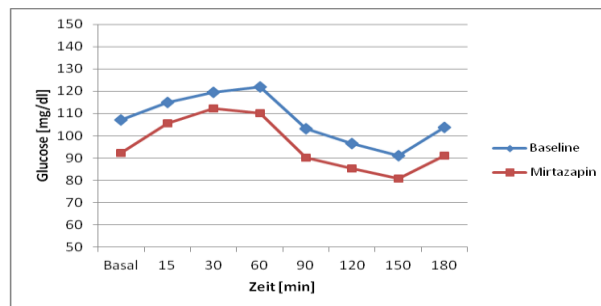


Abbildung 43: Verlauf der Glukosekonzentration [mg/dl] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 4

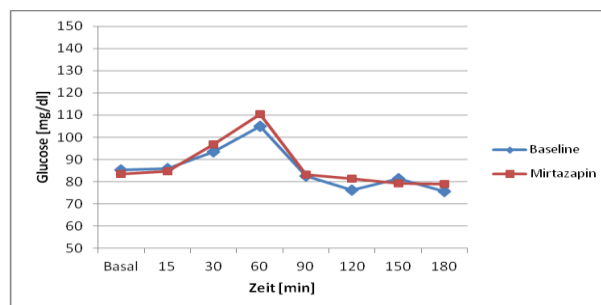


Abbildung 44: Verlauf der Glukosekonzentration [mg/dl] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 5

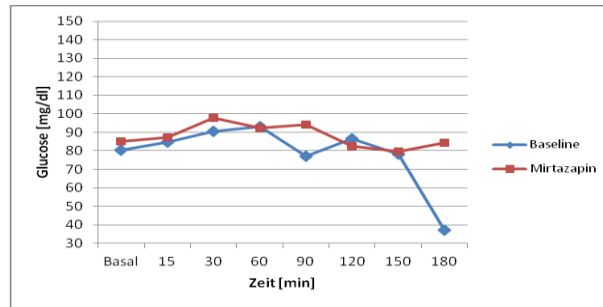


Abbildung 45: Verlauf der Glukosekonzentration [mg/dl] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 6

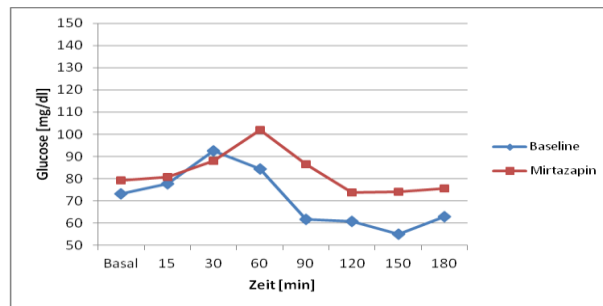


Abbildung 46: Verlauf der Glukosekonzentration [mg/dl] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 7

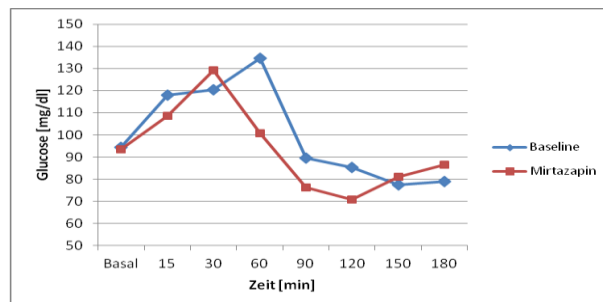


Abbildung 47: Verlauf der Glukosekonzentration [mg/dl] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 8

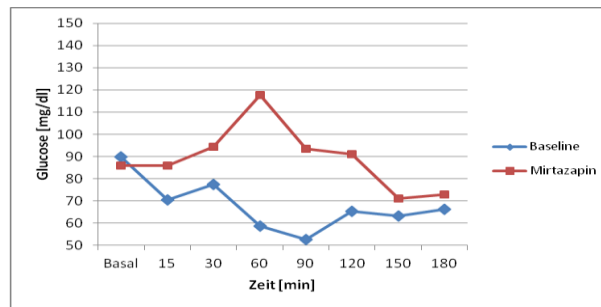


Abbildung 48: Verlauf der Glukosekonzentration [mg/dl] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 9

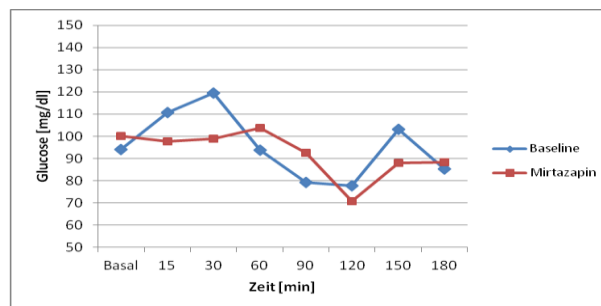


Abbildung 49: Verlauf der Glukosekonzentration [mg/dl] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 10

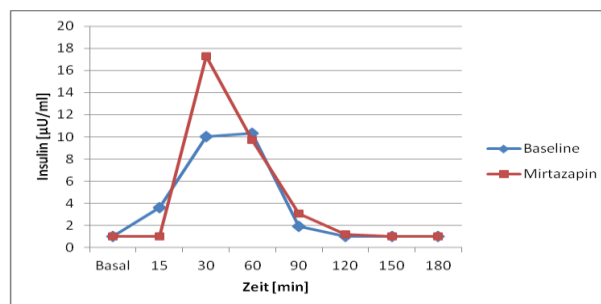


Abbildung 50: Verlauf der Insulinkonzentration [µU/ml] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 1

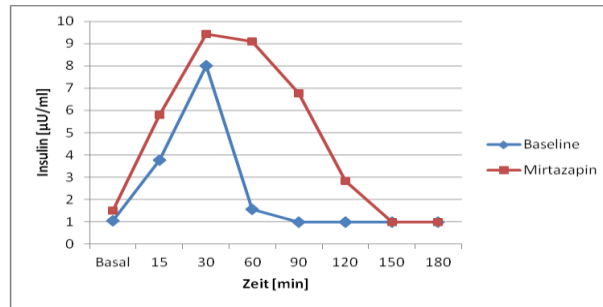


Abbildung 51: Verlauf der Insulinkonzentration [µU/ml] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 2

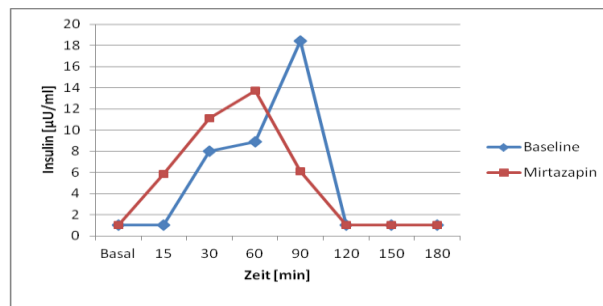


Abbildung 52: Verlauf der Insulinkonzentration [µU/ml] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 3

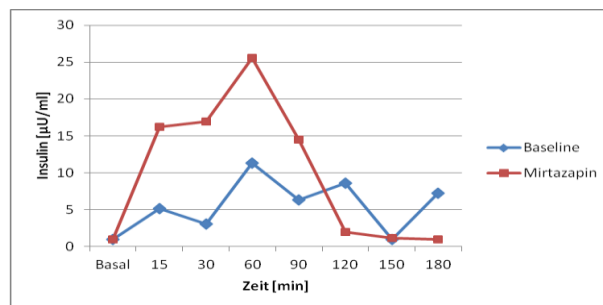


Abbildung 53: Verlauf der Insulinkonzentration [µU/ml] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 4

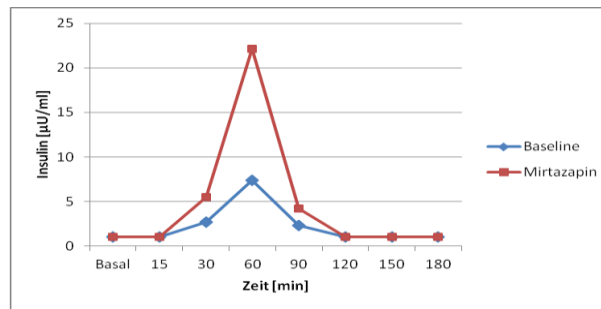


Abbildung 54: Verlauf der Insulinkonzentration [µU/ml] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 5

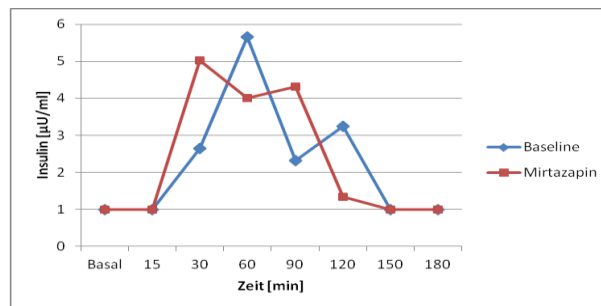


Abbildung 55: Verlauf der Insulinkonzentration [µU/ml] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 6

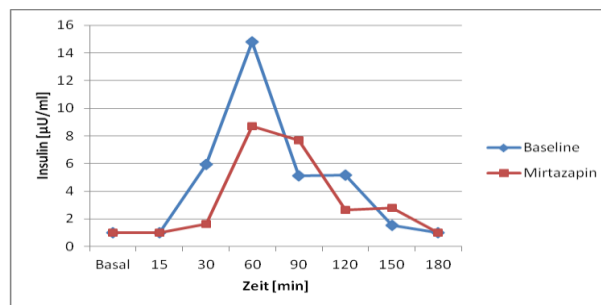


Abbildung 56: Verlauf der Insulinkonzentration [µU/ml] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 7

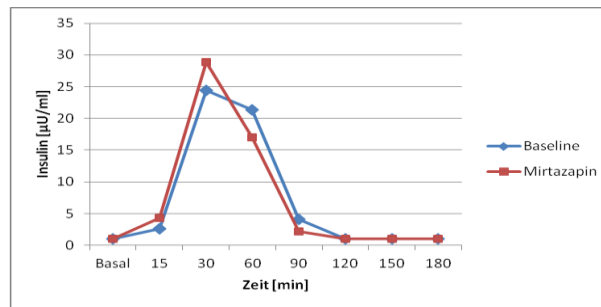


Abbildung 57: Verlauf der Insulinkonzentration [ $\mu\text{U/ml}$ ] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 8

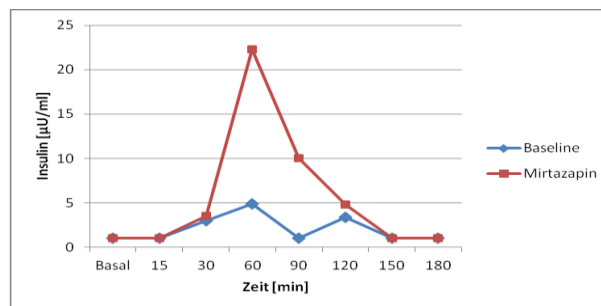


Abbildung 58: Verlauf der Insulinkonzentration [ $\mu\text{U/ml}$ ] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 9

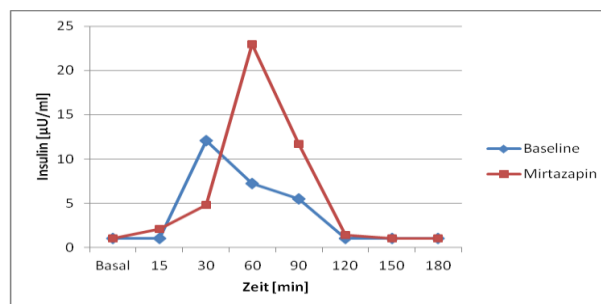


Abbildung 59: Verlauf der Insulinkonzentration [ $\mu\text{U/ml}$ ] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 10



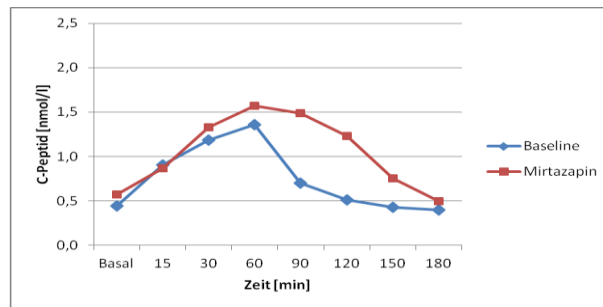


Abbildung 60: Verlauf der C-Peptidkonzentration [nmol/l] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 1

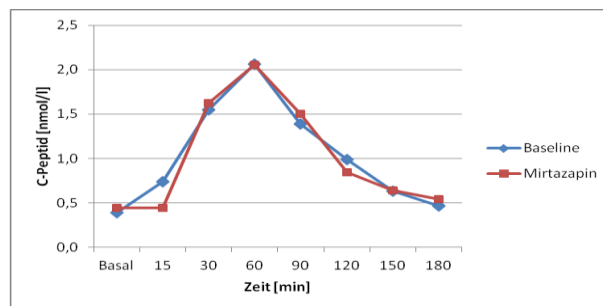


Abbildung 61: Verlauf der C-Peptidkonzentration [nmol/l] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 2

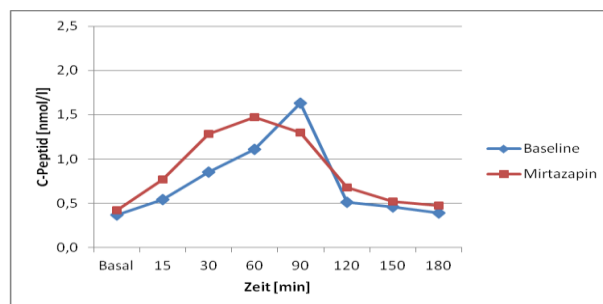


Abbildung 62: Verlauf der C-Peptidkonzentration [nmol/l] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 3

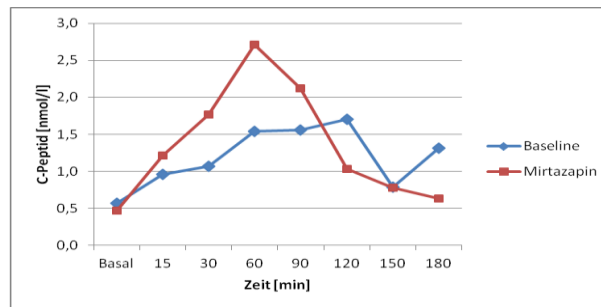


Abbildung 63: Verlauf der C-Peptidkonzentration [nmol/l] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 4

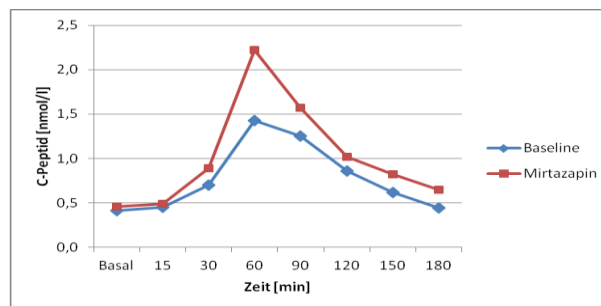


Abbildung 64: Verlauf der C-Peptidkonzentration [nmol/l] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 5

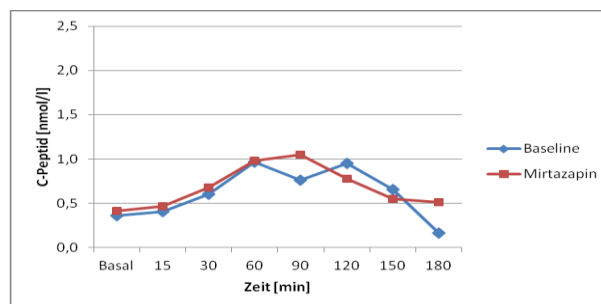


Abbildung 65: Verlauf der C-Peptidkonzentration [nmol/l] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 6

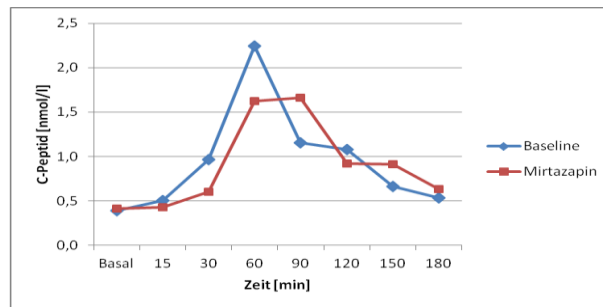


Abbildung 66: Verlauf der C-Peptidkonzentration [nmol/l] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 7

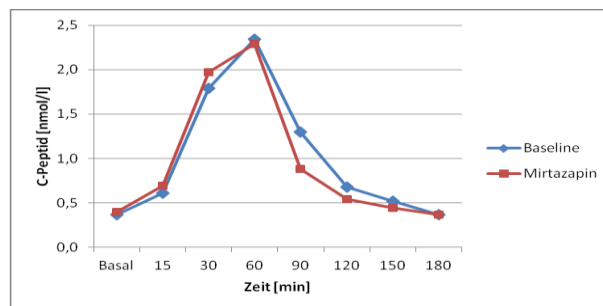


Abbildung 67: Verlauf der C-Peptidkonzentration [nmol/l] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 8

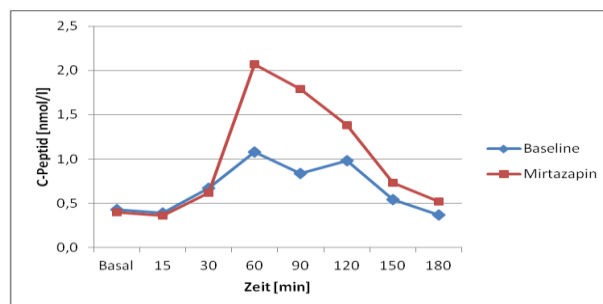


Abbildung 68: Verlauf der C-Peptidkonzentration [nmol/l] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 9

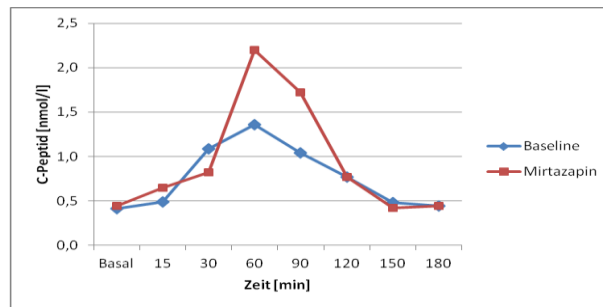


Abbildung 69: Verlauf der C-Peptidkonzentration [nmol/l] im venösen Plasma ohne Medikation (blaue Linie) sowie nach fünftägiger Mirtazapineinnahme (rote Linie) zu den Zeitpunkten Basal, 15, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten, ID 10

## 6.2 Einzelverläufe des Appetits, des Sättigungsempfindens, des Hungers auf Süßes, des Hungers auf Salziges und des Hungers auf Fettiges

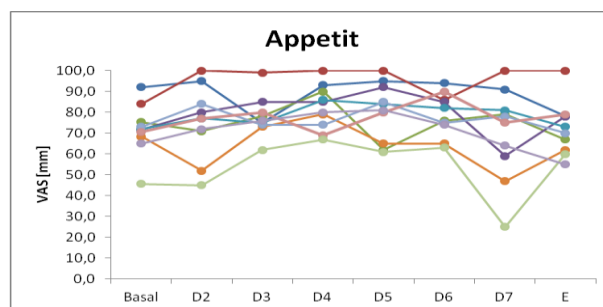


Abbildung 70: Einzelverläufe des Appetits auf einer VAS von 0-100 mm in Abhängigkeit von Studienzeitpunkt, n=10

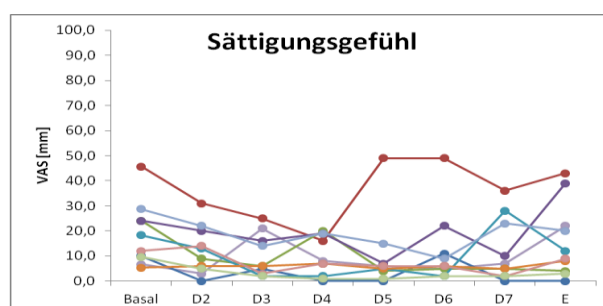


Abbildung 71: Einzelverläufe des Sättigungsempfindens auf einer VAS von 0-100 mm in Abhängigkeit von Studienzeitpunkt, n=10

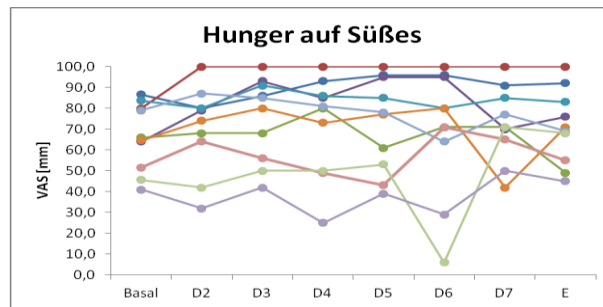


Abbildung 72: Einzelverläufe des Appetits auf Süßes auf einer VAS von 0-100 mm in Abhängigkeit von Studienzeitpunkt, n=10

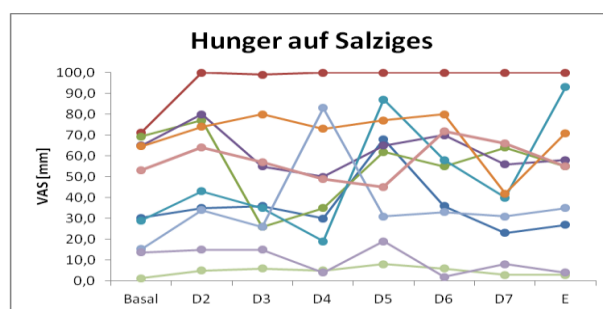


Abbildung 73: Einzelverläufe des Appetits auf Salziges auf einer VAS von 0-100 mm in Abhängigkeit von Studienzeitpunkt, n=10

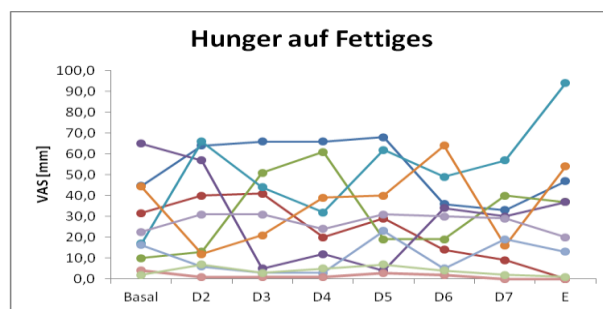


Abbildung 74: Einzelverläufe des Appetits auf Fettiges auf einer VAS von 0-100 mm in Abhängigkeit von Studienzeitpunkt, n=10

### 6.3 Korrelationsbestimmungen

	Differenz GU	Differenz RQ
Differenz Glukose basal	-0,588	0,304
Differenz Insulin basal	-0,174	0,407
Differenz C-Peptid basal	-0,188	0,604
Differenz Glukose 15	0,225	-0,140
Differenz Insulin 15	-0,200	-0,320
Differenz C-Peptid 15	0,055	-0,571
Differenz Glukose 30	<b>0,636*</b>	0,012
Differenz Insulin 30	0,321	0,164
Differenz C-Peptid 30	0,345	0,000
Differenz Glukose 60	-0,103	0,286
Differenz Insulin 60	0,322	-0,328
Differenz C-Peptid 60	0,321	-0,371
Differenz Glukose 90	0,018	0,426
Differenz Insulin 90	0,079	-0,231
Differenz C-Peptid 90	0,067	0,000
Differenz Glukose 120	-0,055	0,413
Differenz Insulin 120	0,092	-0,049
Differenz C-Peptid 120	0,139	0,018
Differenz Glukose 150	-0,200	0,231
Differenz Insulin 150	-0,389	0,152
Differenz C-Peptid 150	-0,127	0,486
Differenz Glukose 180	0,042	0,085
Differenz Insulin 180	-0,058	0,058
Differenz C-Peptid 180	0,367	0,279
Differenz AUC <sub>Glukose</sub>	-0,006	0,298
Differenz AUC <sub>Insulin</sub>	0,503	-0,158
Differenz AUC <sub>C-Peptid</sub>	0,383	-0,030
Differenz HOMA-Index	-0,564	0,432

Tabelle 18: Korrelationskoeffizienten der Korrelationsanalyse der Parameter des moGTT mit Parametern der indirekten Kalorimetrie, Differenz= Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation, \*=statistisch signifikant bei p=0,05, n=10

	Differenz Gewicht	Differenz BMI
Differenz Glukose basal	0,453	0,442
Differenz Insulin basal	0,527	0,522
Differenz C-Peptid basal	0,426	0,450
Differenz Glukose 15	0,144	0,128
Differenz Insulin 15	0,073	0,144
Differenz C-Peptid 15	-0,391	-0,309
Differenz Glukose 30	-0,241	-0,224
Differenz Insulin 30	-0,141	-0,103
Differenz C-Peptid 30	-0,281	-0,212
Differenz Glukose 60	0,165	0,055
Differenz Insulin 60	-0,502	-0,527
Differenz C-Peptid 60	-0,541	-0,527
Differenz Glukose 90	0,318	0,212
Differenz Insulin 90	-0,024	-0,091
Differenz C-Peptid 90	-0,202	-0,309
Differenz Glukose 120	0,306	0,224
Differenz Insulin 120	-0,062	-0,092
Differenz C-Peptid 120	-0,300	-0,345
Differenz Glukose 150	0,495	0,442
Differenz Insulin 150	0,249	0,199
Differenz C-Peptid 150	-0,012	-0,155
Differenz Glukose 180	0,208	0,200
Differenz Insulin 180	0,059	0,058
Differenz C-Peptid 180	0,056	0,031
Differenz AUC <sub>Glukose</sub>	0,349	0,261
Differenz AUC <sub>Insulin</sub>	-0,471	-0,503
Differenz AUC <sub>C-Peptid</sub>	-0,448	-0,511
Differenz HOMA-Index	0,563	0,552

Tabelle 19: Korrelationskoeffizienten der Korrelationsanalyse der Parameter des moGTT mit Parametern des Gewichts bzw. des BMIs, Differenz= Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation, \*=statistisch signifikant bei  $p=0,05$ ;  $n=10$

	Differenz AUC <sub>Hunger</sub>	Differenz AUC <sub>Satt</sub>	DifferenzAUC HungeraufSüßes	DifferenzAUC HungeraufSalziges	DifferenzAUC HungeraufFettiges
Differenz Glucosebasal	-0,285	0,430	-0,515	0,358	-0,103
Differenz Insulinbasal	0,522	0,174	0,406	0,522	-0,174
Differenz C- Peptidbasal	-0,419	0,274	-0,073	0,304	0,432
Differenz Glucose120	-0,091	<b>0,770*</b>	-0,055	0,309	0,370
Differenz Insulin120	0,362	0,742	-0,067	0,092	0,448
Differenz C- Peptid120	-0,115	0,527	-0,382	-0,103	<b>0,842*</b>
Differenz AUC <sub>Glucose</sub>	0,127	0,624	0,224	0,321	0,055
Differenz AUC <sub>Insulin</sub>	<b>0,673*</b>	-0,115	0,333	-0,164	-0,018
Differenz AUC <sub>C-Peptid</sub>	0,224	0,079	0,030	-0,358	0,236
Differenz HOMA-Index	-0,067	0,455	-0,321	0,515	-0,103

Tabelle 20: Korrelationskoeffizienten der Korrelationsanalyse der Parameter des moGTT mit AUC der Appetitskalen, Differenz= Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation, \*=statistisch signifikant bei p=0,05, n=10



	VASMAX Hunger	VASMAX Satt	VASMAX HungeraufSüßes	VASMAX HungeraufSalziges	VASMAX HungeraufFettiges
Differenz Glucosebasal	-0,176	-0,418	-0,140	0,109	-0,055
Differenz Insulinbasal	0,524	-0,290	0,525	0,524	-0,058
Differenz C- Peptidbasal	0,466	0,353	0,413	0,201	0,608
Differenz Glucose120	0,128	-0,103	0,390	-0,079	0,297
Differenz Insulin120	0,068	-0,313	-0,068	-0,302	-0,141
Differenz C- Peptid120	0,018	0,055	-0,049	-0,474	0,224
Differenz AUC <sub>Glucose</sub>	0,213	-0,164	0,488	-0,018	0,079
Differenz AUC <sub>Insulin</sub>	-0,036	-0,285	0,104	-0,140	0,091
Differenz AUC <sub>C-Peptid</sub>	-0,249	-0,091	0,006	-0,365	0,297
Differenz HOMA-Index	0,079	-0,455	0,085	0,274	-0,055

Tabelle 21: Korrelationskoeffizienten der Korrelationsanalyse der Parameter des moGTT mit VASMAX der Appetitskalen, Differenz= Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation, \*=statistisch signifikant bei  $p=0,05$ ,  $n=10$

	Differenz GU	Differenz RQ
Differenz Gewicht	-0,681	0,555
Differenz BMI	-0,600	0,511

Tabelle 22: Korrelationskoeffizienten der Korrelationsanalyse der Parameter der indirekten Kalorimetrie mit Gewicht und BMI, Differenz= Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation, \*=statistisch signifikant bei  $p=0,05$ ,  $n=10$

	Differenz RQ	Differenz GU
Differenz AUC <sub>Hunger</sub>	0,188	0,115
Differenz AUC <sub>Satt</sub>	0,444	-0,236
Differenz AUC <sub>HungeraufSüßes</sub>	-0,049	0,406
Differenz AUC <sub>HungeraufSalziges</sub>	<b>0,729*</b>	0,006
Differenz AUC <sub>HungeraufFettiges</sub>	0,012	0,091

Tabelle 23: Korrelationskoeffizienten der Korrelationsanalyse der Parameter der indirekten Kalorimetrie mit AUC der Appetitskalen, Differenz= Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation, \*=statistisch signifikant bei p=0,05, n=10

	Differenz RQ	Differenz GU
Differenz VASMAX <sub>Hunger</sub>	0,561	-0,231
Differenz VASMAX <sub>Satt</sub>	-0,073	0,406
Differenz VASMAX <sub>HungeraufSüßes</sub>	<b>0,862*</b>	-0,104
Differenz VASMAX <sub>HungeraufSalziges</sub>	0,628	-0,158
Differenz VASMAX <sub>HungeraufFettiges</sub>	<b>0,663*</b>	0,006

Tabelle 24: Korrelationskoeffizienten der Korrelationsanalyse der Parameter der indirekten Kalorimetrie mit VASMAX der Appetitskalen, Differenz= Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation, \*=statistisch signifikant bei p=0,05, n=10

	Differenz AUC <sub>Hunger</sub>	Differenz AUC <sub>Satt</sub>	Differenz AUC <sub>HungeraufSüßes</sub>	Differenz AUC <sub>HungeraufSalziges</sub>	Differenz AUC <sub>HungeraufFettiges</sub>
Differenz AUC <sub>Hunger</sub>	1,000	-0,103	0,333	0,030	-0,176
Differenz AUC <sub>Satt</sub>	-0,103	1,000	-0,43	0,515	0,224
Differenz AUC <sub>HungeraufSüßes</sub>	0,333	-0,430	1,000	0,006	-0,588
Differenz AUC <sub>HungeraufSalziges</sub>	0,030	0,515	0,006	1,000	-0,152
Differenz AUC <sub>HungeraufFettiges</sub>	-0,176	0,224	-0,588	-0,152	1,000

Tabelle 25: Korrelationskoeffizienten der Korrelationsanalyse der Parameter der AUC der Appetitskalen miteinander, Differenz= Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation, \*=statistisch signifikant bei p=0,05, n=10

	VASMAX Hunger	VASMAX Satt	VASMAX HungeraufSüßes	VASMAX HungeraufSalziges	VASMAX HungeraufFettiges
VASMAX <sub>Hunger</sub>	1,000	0,079	<b>0,752*</b>	0,390	0,298
VASMAX <sub>Satt</sub>	0,079	1,000	-0,012	0,043	0,406
VASMAX <sub>HungeraufSüßes</sub>	<b>0,752*</b>	-0,012	1,000	<b>0,657*</b>	0,555
VASMAX <sub>HungeraufSalziges</sub>	0,390	0,043	<b>0,657*</b>	1,000	0,274
VASMAX <sub>HungeraufFettiges</sub>	0,298	0,406	0,555	0,274	1,000

Tabelle 26: Korrelationskoeffizienten der Korrelationsanalyse der Parameter der VASMAX der Appetitskalen miteinander, Differenz= Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation, \*=statistisch signifikant bei  $p=0,05$ ,  $n=10$

	Differenz AUC <sub>Hunger</sub>	Differenz AUC <sub>Satt</sub>	Differenz AUC <sub>HungeraufSüßes</sub>	Differenz AUC <sub>HungeraufSalziges</sub>	Differenz AUC <sub>HungeraufFettiges</sub>
Differenz Gewicht	-0,177	0,299	0,256	0,366	-0,470

Tabelle 27: Korrelationskoeffizienten der Korrelationsanalyse der Parameter der AUC der Appetitskalen mit Gewicht, Differenz= Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation, \*=statistisch signifikant bei  $p=0,05$ ,  $n=10$

	VASMAX Hunger	VASMAX Satt	VASMAX HungeraufSüßes	VASMAX HungeraufSalziges	VASMAX HungeraufFettiges
Differenz Gewicht	0,272	-0,134	0,466	0,407	0,177

Tabelle 28: Korrelationskoeffizienten der Korrelationsanalyse der Parameter der VASMAX der Appetitskalen mit Gewicht, Differenz= Wert nach Medikation minus Wert vor Medikation, \*=statistisch signifikant bei  $p=0,05$ ,  $n=10$

## 7 Literaturverzeichnis

- Adolph, M. (2010): Ernährungsmedizin. Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer ; 276 Tabellen. 4., vollst. überarb. und erw. Auflage, Hg. v. Hans-Konrad Biesalski. Thieme-Verlag, Stuttgart. S. 35-36.
- Alderman, C. P.; Condon, J. T.; Gilbert, A. L. (2009): An open-label study of mirtazapine as treatment for combat-related PTSD. In: *Annals of Pharmacotherapy* 43 (7), S. 1220–1226.
- Ali, S.; Stone, M. A.; Peters, J. L.; Davies, M. J.; Khunti, K. (2006): The prevalence of co-morbid depression in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. In: *Diabet. Med* 23 (11), S. 1165–1173.
- Allison, D. B.; Mentore, J. L.; Heo, M.; Chandler, L. P.; Cappelleri, J. C.; Infante, M. C.; Weiden, P. J. (1999): Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. In: *Am J Psychiatry* 156 (11), S. 1686–1696.
- Andersohn, Frank; Schade, René; Suissa, Samy; Garbe, Edeltraut (2009): Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. In: *Am J Psychiatry* 166 (5), S. 591–598.
- Anderson, R. J.; Freedland, K. E.; Clouse, R. E.; Lustman, P. J. (2001): The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A meta-analysis. In: *Diabetes Care* 24 (6), S. 1069–1078.
- Andrade, Laura; Caraveo-Anduaga, Jorge J.; Berglund, Patricia; Bijl, Rob V.; Graaf, Ron de; Vollebergh, Wilma et al. (2003): The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. In: *Int J Methods Psychiatr Res* 12 (1), S. 3–21.
- Anttila, S. A.; Leinonen, E. V. (2001): A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. In: *CNS Drug Rev* 7 (3), S. 249–264.
- Ariyo, A. A.; Haan, M.; Tangen, C. M.; Rutledge, J. C.; Cushman, M.; Dobs, A.; Furberg, C. D. (2000): Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. In: *Circulation* 102 (15), S. 1773–1779.
- Bandini, L. G.; Schoeller, D. A.; Edwards, J.; Young, V. R.; Oh, S. H.; Dietz, W. H. (1989): Energy expenditure during carbohydrate overfeeding in obese and nonobese adolescents. In: *Am. J. Physiol* 256 (3 Pt 1), S. E357-67.
- Berardis, D. de; Conti, C. M. V.; Serroni, N.; Moschetta, F. S.; Olivieri, L.; Carano, A. et al. (2010): The effect of newer serotonin-noradrenalin antidepressants on cytokine production: A review of the current literature. In: *Int J Immunopathol Pharmacol* 23 (2), S. 417–422.
- Berk, Michael (2009): Sleep and depression - theory and practice. In: *Aust Fam Physician* 38 (5), S. 302–304.
- Boer, T. de (1995): The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. In: *Int Clin Psychopharmacol* 10 Suppl 4, S. 19–23.

- Boer, T. de; Nefkens, F.; van Helvoirt, A. (1994): The alpha 2-adrenoceptor antagonist Org 3770 enhances serotonin transmission in vivo. In: *Eur. J. Pharmacol* 253 (1-2), S. R5-6.
- Brown, E. Sherwood; Varghese, Femina P.; McEwen, Bruce S. (2004): Association of depression with medical illness: Does cortisol play a role? In: *Biol. Psychiatry* 55 (1), S. 1–9.
- Buemann, B.; Astrup, A.; Christensen, N. J.; Madsen, J. (1992): Effect of moderate cold exposure on 24-h energy expenditure: Similar response in postobese and nonobese women. In: *Am. J. Physiol* 263 (6 Pt 1), S. E1040-5.
- Burrows, G. D.; Kremer, C. M. (1997): Mirtazapine: Clinical advantages in the treatment of depression. In: *J Clin Psychopharmacol* 17 Suppl 1, S. 34S-39S.
- Chen, Yi-Chyan; Lin, Wei-Win; Chen, Yu-Jung; Mao, Wei-Chung; Hung, Yi-Jen (2010): Antidepressant effects on insulin sensitivity and proinflammatory cytokines in the depressed males. In: *Mediators of Inflammation* 2010, S. 1–7.
- Compton, Wilson M.; Conway, Kevin P.; Stinson, Frederick S.; Grant, Bridget F. (2006): Changes in the prevalence of major depression and comorbid substance use disorders in the United States between 1991-1992 and 2001-2002. In: *Am J Psychiatry* 163 (12), S. 2141–2147.
- Cuerda, Cristina; Merchan-Naranjo, Jessica; Velasco, Cristina; Gutierrez, Alberto; Leiva, Marta; Castro, Maria J. de et al. (2011): Influence of resting energy expenditure on weight gain in adolescents taking second-generation antipsychotics. In: *Clin Nutr* 30 (5), S. 616–623.
- Datex Ohmeda. Deltatrac MBM 200. Gebrauchsanweisung.
- Dimitriadis, G.; Leighton, B.; Parry-Billings, M.; Sasson, S.; Young, M.; Krause, U. et al. (1997): Effects of glucocorticoid excess on the sensitivity of glucose transport and metabolism to insulin in rat skeletal muscle. In: *Biochem. J* 321 (Pt 3), S. 707–712.
- Dinneen, S.; Gerich, J.; Rizza, R. (1992): Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: *N. Engl. J. Med* 327 (10), S. 707–713.
- Dourish, C. T.; Hutson, P. H.; Curzon, G. (1985): Low doses of the putative serotonin agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) elicit feeding in the rat. In: *Psychopharmacology (Berl.)* 86 (1-2), S. 197–204.
- Eaton, W. W.; Armenian, H.; Gallo, J.; Pratt, L.; Ford, D. E. (1996): Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. In: *Diabetes Care* 19 (10), S. 1097–1102.
- Erdmann, J.; Mayr, M.; Oppel, U.; Sypchenko, O.; Wagenpfeil, S.; Schusdiarra, V. (2009): Weight-dependent differential contribution of insulin secretion and clearance to hyperinsulinemia of obesity. In: *Regulatory Peptides* 152 (1-3), S. 1–7.
- Ernährungsmedizin. Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer (2004). 3., erw. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart. S. 33-35.
- Fagerholm, Veronica; Haaparanta, Merja; Scheinin, Mika (2011):  $\alpha$ 2-adrenoceptor regulation of blood glucose homeostasis. In: *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol* 108 (6), S. 365–370.

- Fava, M. (2000): Weight gain and antidepressants. In: *J Clin Psychiatry* 61 Suppl 11, S. 37–41.
- Fawcett, J. (1993): The morbidity and mortality of clinical depression. In: *Int Clin Psychopharmacol* 8 (4), S. 217–220.
- Fernstrom, M. H. (1995): Drugs that cause weight gain. In: *Obes. Res* 3 Suppl 4, S. 435S-439S.
- Fernstrom, M. H.; Epstein, L. H.; Spiker, D. G.; Kupfer, D. J. (1985): Resting metabolic rate is reduced in patients treated with antidepressants. In: *Biol. Psychiatry* 20 (6), S. 692–695.
- Ferraro, R.; Lillioja, S.; Fontvieille, A. M.; Rising, R.; Bogardus, C.; Ravussin, E. (1992): Lower sedentary metabolic rate in women compared with men. In: *J. Clin. Invest* 90 (3), S. 780–784.
- Filozof, C. M.; Murúa, C.; Sanchez, M. P.; Brailovsky, C.; Perman, M.; Gonzalez, C. D.; Ravussin, E. (2000): Low plasma leptin concentration and low rates of fat oxidation in weight-stable post-obese subjects. In: *Obes. Res* 8 (3), S. 205–210.
- Filozof, C.; Gonzalez, C. (2000): Predictors of weight gain: The biological-behavioural debate. In: *Obes Rev* 1 (1), S. 21–26.
- Fontaine, Robert J.; Taylor, Ann E.; Mancuso, James P.; Greenway, Frank L.; Byerley, Lauri O.; Smith, Steven R. et al. (2010): Increased food intake and energy expenditure following administration of olanzapine to healthy men. In: *Obesity (Silver Spring)* 18 (8), S. 1646–1651.
- Fukagawa, K.; Sakata, T.; Shiraishi, T.; Yoshimatsu, H.; Fujimoto, K.; Ookuma, K.; Wada, H. (1989): Neuronal histamine modulates feeding behavior through H1-receptor in rat hypothalamus. In: *Am. J. Physiol* 256 (3 Pt 2), S. R605-11.
- Garland, E. J.; Remick, R. A.; Zis, A. P. (1988): Weight gain with antidepressants and lithium. In: *J Clin Psychopharmacol* 8 (5), S. 323–330.
- Garrow, J. S. (1987): Energy balance in man--an overview. In: *Am. J. Clin. Nutr* 45 (5 Suppl), S. 1114–1119.
- Giordano, M.; Matsuda, M.; Sanders, L.; Canessa, M. L.; DeFronzo, R. A. (1995): Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca<sup>2+</sup> channel antagonists, and alpha-adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension. In: *Diabetes* 44 (6), S. 665–671.
- Giorgetti, Marco; Tecott, Laurence H. (2004): Contributions of 5-HT<sub>2C</sub> receptors to multiple actions of central serotonin systems. In: *Eur. J. Pharmacol* 488 (1-3), S. 1–9.
- Gothelf, Doron; Falk, Bareket; Singer, Pierre; Kairi, Michal; Phillip, Moshe; Zigel, Levana et al. (2002): Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. In: *Am J Psychiatry* 159 (6), S. 1055–1057.
- Graham, Karen A.; Perkins, Diana O.; Edwards, Lloyd J.; Barrier, Robert C.; Lieberman, Jeffrey A.; Harp, Joyce B. (2005): Effect of olanzapine on body composition and energy expenditure in adults with first-episode psychosis. In: *Am J Psychiatry* 162 (1), S. 118–123.
- Grundy, Scott M.; Cleeman, James I.; Daniels, Stephen R.; Donato, Karen A.; Eckel, Robert H.; Franklin, Barry A. et al. (2005): Diagnosis and management of the

- metabolic syndrome: An american heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement. In: *Circulation* 112 (17), S. 2735–2752.
- Guenst, J. M.; Nelson, L. D. (1994): Predictors of total parenteral nutrition-induced lipogenesis. In: *Chest* 105 (2), S. 553–559.
- Halikas, J. A. (1995): Org 3770 (Mirtazapine) versus Trazodone: A placebo controlled trial in depressed elderly patients. In: *Human Psychopharmacology* (10), S. 125–133.
- Hayes, Matthew R.; Covasa, Mihai (2006): Dorsal hindbrain 5-HT<sub>3</sub> receptors participate in control of meal size and mediate CCK-induced satiation. In: *Brain Res* 1103 (1), S. 99–107.
- Hennings, J. M.; Ising, M.; Grautoff, S.; Himmerich, H.; Pollmächer, T.; Schaaf, L. (2010): Glucose tolerance in depressed inpatients, under treatment with mirtazapine and in healthy controls. In: *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 118 (2), S. 98–100.
- Hennings, Johannes M.; Schaaf, Ludwig; Fulda, Stephany (2012): Glucose metabolism and antidepressant medication. In: *Curr. Pharm. Des* 18 (36), S. 5900–5919.
- Himmerich, H.; Pollmächer, T.; Schaaf, L. (2006a): Affektive Störungen bei Diabetes: Bessern Antidepressiva die Blutzuckereinstellung? In: *MMW Fortschr Med* 148 (26), S. 37–40.
- Himmerich, Hubertus; Fulda, Stephany; Schaaf, Ludwig; Beitinger, Pierre A.; Schuld, Andreas; Pollmächer, Thomas (2006b): Changes in weight and glucose tolerance during treatment with mirtazapine. In: *Diabetes Care* 29 (1), S. 170.
- Holsboer, F. (2000): The corticosteroid receptor hypothesis of depression. In: *Neuropsychopharmacology* 23 (5), S. 477–501.
- Hosker, J. P.; Matthews, D. R.; Rudenski, A. S.; Burnett, M. A.; Darling, P.; Bown, E. G.; Turner, R. C. (1985): Continuous infusion of glucose with model assessment: Measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. In: *Diabetologia* 28 (7), S. 401–411.
- IsHak, Waguih William; Greenberg, Jared Matt; Balayan, Konstantin; Kapitanski, Nina; Jeffrey, Jessica; Fathy, Hassan et al. (2011): Quality of life: The ultimate outcome measure of interventions in major depressive disorder. In: *Harv Rev Psychiatry* 19 (5), S. 229–239.
- Itowi, N.; Nagai, K.; Nakagawa, H.; Watanabe, T.; Wada, H. (1988): Changes in the feeding behavior of rats elicited by histamine infusion. In: *Physiol. Behav* 44 (2), S. 221–226.
- Jørgensen, E.; Knigge, U.; Warberg, J.; Kjaer, A. (2007): Histamine and the regulation of body weight. In: *Neuroendocrinology* 86 (3), S. 210–214.
- Jezová, Daniela; Duncko, Roman (2002): Enhancement of stress-induced pituitary hormone release and cardiovascular activation by antidepressant treatment in healthy men. In: *J. Psychopharmacol. (Oxford)* 16 (3), S. 235–240.
- Jung, R. T.; Shetty, P. S.; James, W. P. (1980): The effect of beta-adrenergic blockade on metabolic rate and peripheral thyroid metabolism in obesity. In: *Eur. J. Clin. Invest* 10 (3), S. 179–182.

- Kauffman, Robert P.; Castracane, V. Daniel; White, Debie L.; Baldock, Sandra D.; Owens, Ron (2005): Impact of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram on insulin sensitivity, leptin and basal cortisol secretion in depressed and non-depressed euglycemic women of reproductive age. In: *Gynecol. Endocrinol* 21 (3), S. 129–137.
- Kawazu, S.; Suzuki, M.; Negishi, K.; Ishii, J.; Sando, H.; Katagiri, H. et al. (1987a): Initial phase II clinical studies on midaglizole (DG-5128). A new hypoglycemic agent. In: *Diabetes* 36 (2), S. 221–226.
- Kawazu, S.; Suzuki, M.; Negishi, K.; Watanabe, T.; Ishii, J. (1987b): Studies of midaglizole (DG-5128). A new type of oral hypoglycemic drug in healthy subjects. In: *Diabetes* 36 (2), S. 216–220.
- Kazes, M.; Danion, J. M.; Grangé, D.; Pradignac, A.; Simon, C.; Burrus-Mehl, F. et al. (1994): Eating behaviour and depression before and after antidepressant treatment: A prospective, naturalistic study. In: *J Affect Disord* 30 (3), S. 193–207.
- Kennett, G. A.; Curzon, G. (1988): Evidence that hypophagia induced by mCPP and TFMPD requires 5-HT<sub>1C</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptors; hypophagia induced by RU 24969 only requires 5-HT<sub>1B</sub> receptors. In: *Psychopharmacology (Berl.)* 96 (1), S. 93–100.
- Kerner, W.; Brückel, J. (2010): Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: *Diabetologie und Stoffwechsel* 5 (S 02), S. 109-112.
- Klinke, David J. (2011): Age-corrected beta cell mass following onset of type 1 diabetes mellitus correlates with plasma C-peptide in humans. In: *PLOS ONE* 6 (11), S. e26873.
- Knol, M. J.; Derijks, H. J.; Geerlings, M. I.; Heerdink, E. R.; Souverein, P. C.; Gorter, K. J. et al. (2008): Influence of antidepressants on glycaemic control in patients with diabetes mellitus. In: *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 17 (6), S. 577–586.
- Knol, M. J.; Twisk, J. W.R.; Beekman, A. T.F.; Heine, R. J.; Snoek, F. J.; Pouwer, F. (2006): Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. In: *Diabetologia* 49 (5), S. 837–845.
- Koolman, Jan; Röhm, Klaus-Heinrich (2009): Taschenatlas Biochemie des Menschen. 4., vollst. überarb. und erw. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart. S. 428-430.
- Kraus, T.; Haack, M.; Schuld, A.; Hinze-Selch, D.; Koethe, D.; Pollmächer, T. (2002): Body weight, the tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. In: *Pharmacopsychiatry* 35 (6), S. 220–225.
- Laimer, Markus; Kramer-Reinstadler, Karin; Rauchenzauner, Markus; Lechner-Schoner, Theresia; Strauss, Robert; Engl, Julia et al. (2006): Effect of mirtazapine treatment on body composition and metabolism. In: *J Clin Psychiatry* 67 (3), S. 421–424.
- Lam, Daniel D.; Garfield, Alastair S.; Marston, Oliver J.; Shaw, Jill; Heisler, Lora K. (2010): Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. In: *Pharmacol. Biochem. Behav* 97 (1), S. 84–91.



- Larson, D. E.; Ferraro, R. T.; Robertson, D. S.; Ravussin, E. (1995): Energy metabolism in weight-stable postobese individuals. In: *Am. J. Clin. Nutr* 62 (4), S. 735–739.
- Lechner, Katharina (2013): Veränderungen des Lipoproteinprofils unter kurzzeitiger Mirtazapineinnahme bei gesunden Probanden, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München.
- Lecklin, A.; Etu-Seppälä, P.; Stark, H.; Tuomisto, L. (1998): Effects of intracerebroventricularly infused histamine and selective H1, H2 and H3 agonists on food and water intake and urine flow in wistar rats. In: *Brain Res* 793 (1-2), S. 279–288.
- Leibel, R. L.; Rosenbaum, M.; Hirsch, J. (1995): Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. In: *N. Engl. J. Med* 332 (10), S. 621–628.
- Leinonen, E.; Skarstein, J.; Behnke, K.; Agren, H.; Helsdingen, J. T. (1999): Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group. In: *Int Clin Psychopharmacol* 14 (6), S. 329–337.
- Lustman, P. J.; Anderson, R. J.; Freedland, K. E.; Groot, M. de; Carney, R. M.; Clouse, R. E. (2000): Depression and poor glycemic control: A meta-analytic review of the literature. In: *Diabetes Care* 23 (7), S. 934–942.
- Lustman, P. J.; Griffith, L. S.; Freedland, K. E.; Kissel, S. S.; Clouse, R. E. (1998): Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. In: *Ann. Intern. Med* 129 (8), S. 613–621.
- Malkani, Samir; Mordes, John P. (2011): Implications of using hemoglobin A1C for diagnosing diabetes mellitus. In: *Am. J. Med* 124 (5), S. 395–401.
- Mathers, Colin; Fat, Doris Ma; Boerma, J. T. (2008): The global burden of disease. 2004 update. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- Matsuda, M. (2010): Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. In: *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20 (2), S. 79–86.
- Matsuda, M.; DeFronzo, R. A. (1999): Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: Comparison with the euglycemic insulin clamp. In: *Diabetes Care* 22 (9), S. 1462–1470.
- McClave, S. A.; Snider, H. L. (1992): Use of indirect calorimetry in clinical nutrition. In: *Nutr Clin Pract* 7 (5), S. 207–221.
- McClave, S.; Short, A.; How, N.; et, al (1991): Effect of increasing degrees of obesity on energy expenditure and endogenous substrate utilization. In: *Gastroenterology* (100), S. A536.
- McClave, Stephen A.; Lowen, Cynthia C.; Kleber, Melissa J.; McConnell, J. Wesley; Jung, Laura Y.; Goldsmith, Linda J. (2003): Clinical use of the respiratory quotient obtained from indirect calorimetry. In: *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 27 (1), S. 21–26.
- McCowen P.K.; Quastel J.H. (1931): Blood-sugar studies in abnormal mental status. In: *Br J Psychiatry* (77), S. 525–548.
- McIntyre, Roger S.; Soczynska, Joanna K.; Konarski, Jakub Z.; Kennedy, Sidney H. (2006): The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin

- sensitivity: synthesis and mechanisms. In: *Expert Opin Drug Saf* 5 (1), S. 157–168.
- Meister, Björn (2007): Neurotransmitters in key neurons of the hypothalamus that regulate feeding behavior and body weight. In: *Physiol. Behav* 92 (1-2), S. 263–271.
- Mercurio, Valentina; Carlomagno, Guido; Fazio, Valeria; Fazio, Serafino (2012): Insulin resistance: Is it time for primary prevention? In: *World J Cardiol* 4 (1), S. 1–7.
- Montgomery, S. A. (1995): Safety of mirtazapine: a review. In: *Int Clin Psychopharmacol* 10 Suppl 4, S. 37–45.
- Mueller, P. S.; Heninger, G. R.; McDonald, R. K. (1969): Intravenous glucose tolerance test in depression. In: *Arch. Gen. Psychiatry* 21 (4), S. 470–477.
- Musselman, Dominique L.; Betan, Ephi; Larsen, Hannah; Phillips, Lawrence S. (2003): Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: Epidemiology, biology and treatment. In: *Biol. Psychiatry* 54 (3), S. 317–329.
- Nakra, B. R.; Rutland, P.; Verma, S.; Gaiind, R. (1977): Amitriptyline and weight gain: A biochemical and endocrinological study. In: *Curr Med Res Opin* 4 (8), S. 602–606.
- Nichols, David E.; Nichols, Charles D. (2008): Serotonin receptors. In: *Chem. Rev* 108 (5), S. 1614–1641.
- Nicholas, Linda M.; Ford, Amy L.; Esposito, Sharon M.; Ekstrom, R. David; Golden, Robert N. (2003): The effects of mirtazapine on plasma lipid profiles in healthy subjects. In: *J Clin Psychiatry* 64 (8), S. 883–889.
- Nilsson, B. M.; Forslund, A. H.; Olsson, R. M.; Hambræus, L.; Wiesel, F-A (2006): Differences in resting energy expenditure and body composition between patients with schizophrenia and healthy controls. In: *Acta Psychiatr Scand* 114 (1), S. 27–35.
- Nonogaki, K.; Strack, A. M.; Dallman, M. F.; Tecott, L. H. (1998): Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene. In: *Nat. Med* 4 (10), S. 1152–1156.
- Nouwen, A.; Winkley, K.; Twisk, J.; Lloyd, C. E.; Peyrot, M.; Ismail, K.; Pouver, F. (2010): Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: A systematic review and meta-analysis. In: *Diabetologia* 53 (12), S. 2480–2486.
- Ookuma, K.; Yoshimatsu, H.; Sakata, T.; Fujimoto, K.; Fukagawa, F. (1989): Hypothalamic sites of neuronal histamine action on food intake by rats. In: *Brain Res* 490 (2), S. 268–275.
- Ortiz-Alonso, F. J.; Herman, W. H.; Gertz, B. J.; Williams, V. C.; Smith, M. J.; Halter, J. B. (1991): Effect of an oral alpha 2-adrenergic blocker (MK-912) on pancreatic islet function in non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: *Metab. Clin. Exp* 40 (11), S. 1160–1167.
- Palacios, J. M.; Wamsley, J. K.; Kuhar, M. J. (1981): The distribution of histamine H<sub>1</sub>-receptors in the rat brain: An autoradiographic study. In: *Neuroscience* 6 (1), S. 15–37.
- Pandey, Ghanshyam N.; Dwivedi, Yogesh; Ren, Xinguo; Rizavi, Hooriyah S.; Faludi, Gabor; Sarosi, Andrea; Palkovits, Miklos (2006): Regional distribution and

- relative abundance of serotonin(2c) receptors in human brain: Effect of suicide. In: *Neurochem. Res* 31 (2), S. 167–176.
- Paykel, E. S.; Mueller, P. S.; La Vergne, P. M. de (1973): Amitriptyline, weight gain and carbohydrate craving: A side effect. In: *Br J Psychiatry* 123 (576), S. 501–507.
- Pestell, R. G.; Crock, P. A.; Ward, G. M.; Alford, F. P.; Best, J. D. (1989): Fenfluramine increases insulin action in patients with NIDDM. In: *Diabetes Care* 12 (4), S. 252–258.
- Petrová, Barbora; Rosolova, Hana; Hess, Zdenek; Podlipný, Jirí; Simon, Jaroslav (2004): Depressive disorders and the metabolic syndrome of insulin resistance. In: *Semin Vasc Med* 4 (2), S. 161–165.
- Roerig, James L.; Mitchell, James E.; Zwaan, Martina de; Crosby, Ross D.; Gosnell, Blake A.; Steffen, Kristine J.; Wonderlich, Stephen A. (2005): A comparison of the effects of olanzapine and risperidone versus placebo on eating behaviors. In: *J Clin Psychopharmacol* 25 (5), S. 413–418.
- Ruetsch, O.; Viala, A.; Bardou, H.; Martin, P.; Vacheron, M. N. (2005): Prise de poids pharmaco-induite par les psychotropes et sa prise en charge: Revue des données de la littérature. In: *Encephale* 31 (4 Pt 1), S. 507–516.
- Rustad, James K.; Musselman, Dominique L.; Nemeroff, Charles B. (2011): The relationship of depression and diabetes: Pathophysiological and treatment implications. In: *Psychoneuroendocrinology* 36 (9), S. 1276–1286.
- S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Version 1.2 (2011).
- Scharnholtz, Barbara; Weber-Hamann, Bettina; Lederbogen, Florian; Schilling, Claudia; Gilles, Maria; Onken, Vera et al. (2010): Antidepressant treatment with mirtazapine, but not venlafaxine, lowers cortisol concentrations in saliva: A randomised open trial. In: *Psychiatry Res* 177 (1-2), S. 109–113.
- Schatzberg, Alan F.; Nemeroff, Charles B. (2009): The american psychiatric publishing textbook of psychopharmacology. 4. Aufl. Washington, D.C: American Psychiatric Pub.
- Schauder, Peter; Ollenschläger, Günther; Adam, Olaf (2003): Ernährungsmedizin. Prävention und Therapie. 2., [aktualisierte und erheblich erw.] Aufl. Urban & Fischer, München. S. 394-408.
- Schittecatte, Michel; Dumont, Françoise; Machowski, Robert; Cornil, Catherine; Lavergne, Francis; Wilmotte, Jean (2002): Effects of mirtazapine on sleep polygraphic variables in major depression. In: *Neuropsychobiology* 46 (4), S. 197–201.
- Schmid, Dagmar A.; Wichniak, Adam; Uhr, Manfred; Ising, Marcus; Brunner, Hans; Held, Katja et al. (2006): Changes of sleep architecture, spectral composition of sleep EEG, the nocturnal secretion of cortisol, ACTH, GH, prolactin, melatonin, ghrelin, and leptin, and the DEX-CRH test in depressed patients during treatment with mirtazapine. In: *Neuropsychopharmacology* 31 (4), S. 832–844.
- Schmidt, A. W.; Lebel, L. A.; Howard, H. R.; Zorn, S. H. (2001): Ziprasidone: A novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile. In: *Eur. J. Pharmacol* 425 (3), S. 197–201.

- Schreiber, Rudy; Vry, Jean de (2002): Role of 5-hT2C receptors in the hypophagic effect of m-CPP, ORG 37684 and CP-94,253 in the rat. In: *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 26 (3), S. 441–449.
- Schüle, Cornelius; Baghai, Thomas C.; Eser, Daniela; Zwanzger, Peter; Jordan, Martina; Buechs, Renate; Rupprecht, Rainer (2006): Time course of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity during treatment with reboxetine and mirtazapine in depressed patients. In: *Psychopharmacology (Berl.)* 186 (4), S. 601–611.
- Schutz, Y. (1995): Abnormalities of fuel utilization as predisposing to the development of obesity in humans. In: *Obes. Res* 3 Suppl 2, S. 173S-178S.
- Schwartz, R. S.; Jaeger, L. F.; Veith, R. C. (1988): Effect of clonidine on the thermic effect of feeding in humans. In: *Am. J. Physiol* 254 (1 Pt 2), S. R90-4.
- Serretti, Alessandro; Mandelli, Laura (2010): Antidepressants and body weight: A comprehensive review and meta-analysis. In: *J Clin Psychiatry* 71 (10), S. 1259–1272.
- Sharpe, Jenny-Kay; Byrne, Nuala M.; Stedman, Terry J.; Hills, Andrew P. (2005): Resting energy expenditure is lower than predicted in people taking atypical antipsychotic medication. In: *J Am Diet Assoc* 105 (4), S. 612–615.
- Siegenthaler, Walter; Amann-Vesti, Beatrice R. (2006): *Klinische Pathophysiologie. 239 Tabellen. 9., völlig neu bearb. Auflage.* Thieme-Verlag, Stuttgart. S. 74.
- Silbernagl, Stefan; Despopoulos, Agamemnon (2012): *Taschenatlas Physiologie. 8., überarb. u. erw. Auflage.* Thieme-Verlag, Stuttgart. S. 298.
- Sobocki, Patrik; Jönsson, Bengt; Angst, Jules; Rehnberg, Clas (2006): Cost of depression in Europe. In: *J Ment Health Policy Econ* 9 (2), S. 87–98.
- Soreca, Isabella; Mauri, Mauro; Castrogiovanni, Silvia; Simoncini, Marly; Cassano, Giovanni B. (2007): Measured and expected resting energy expenditure in patients with bipolar disorder on maintenance treatment. In: *Bipolar Disord* 9 (7), S. 784–788.
- Spinas G.A.; Lehmann R. (2001): Der Diabetes mellitus: Diagnose, Klassifikation und Pathogenese. In: *Schweizerische Medizin-Forum* (20), S. 519–525.
- Stiegler, Petra; Cunliffe, Adam (2006): The role of diet and exercise for the maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. In: *Sports Med* 36 (3), S. 239–262.
- Stumvoll, M.; Mitrakou, A.; Pimenta, W.; Jenssen, T.; Yki-Järvinen, H.; van Haeften, T. et al. (2000): Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. In: *Diabetes Care* 23 (3), S. 295–301.
- Stumvoll, Michael; Goldstein, Barry J.; van Haeften, Timon W. (2005): Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. In: *Lancet* 365 (9467), S. 1333–1346.
- Stunkard, A. J.; Fernstrom, M. H.; Price, A.; Frank, E.; Kupfer, D. J. (1990): Direction of weight change in recurrent depression. Consistency across episodes. In: *Arch. Gen. Psychiatry* 47 (9), S. 857–860.
- Takala, J.; Meriläinen, P. (Hrsg.) (1991): *Handbook of gas exchange and indirect calorimetry. Document No. 876710-1.* Datex Division Instrumentarium Corp. (Helsinki).

- Thase, M. E.; Nierenberg, A. A.; Keller, M. B.; Panagides, J. (2001): Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: A placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. In: *J Clin Psychiatry* 62 (10), S. 782–788.
- Timmer, C. J.; Sitsen, J. M.; Delbressine, L. P. (2000): Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. In: *Clin Pharmacokinet* 38 (6), S. 461–474.
- Torres, S. J.; McCabe, M.; Nowson, C. A. (2010): Depression, nutritional risk and eating behaviour in older caregivers. In: *J Nutr Health Aging* 14 (6), S. 442–448.
- Virkkunen, M.; Wahlbeck, K.; Rissanen, A.; Naukkarinen, H.; Franssila-Kallunki, A. (2002): Decrease of energy expenditure causes weight increase in olanzapine treatment - a case study. In: *Pharmacopsychiatry* 35 (3), S. 124–126.
- Weber, B.; Schweiger, U.; Deuschle, M.; Heuser, I. (2000): Major depression and impaired glucose tolerance. In: *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 108 (3), S. 187–190.
- Weber-Hamann, Bettina; Gilles, Maria; Lederbogen, Florian; Heuser, Isabella; Deuschle, Michael (2006): Improved insulin sensitivity in 80 nondiabetic patients with MDD after clinical remission in a double-blind, randomized trial of amitriptyline and paroxetine. In: *J Clin Psychiatry* 67 (12), S. 1856–1861.
- Weber-Hamann, Bettina; Gilles, Maria; Schilling, Claudia; Onken, Vera; Frankhauser, Pascal; Kopf, Daniel et al. (2008): Improved insulin sensitivity in 51 nondiabetic depressed inpatients remitting during antidepressive treatment with mirtazapine and venlafaxine. In: *J Clin Psychopharmacol* 28 (5), S. 581–584.
- Weber-Hamann, Bettina; Kopf, Daniel; Lederbogen, Florian; Gilles, Maria; Heuser, Isabella; Colla, Michael; Deuschle, Michael (2005): Activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system and oral glucose tolerance in depressed patients. In: *Neuroendocrinology* 81 (3), S. 200–204.
- Whooley, M. A.; Avins, A. L.; Miranda, J.; Browner, W. S. (1997): Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. In: *J Gen Intern Med* 12 (7), S. 439–445.
- Winokur, A.; Maislin, G.; Phillips, J. L.; Amsterdam, J. D. (1988): Insulin resistance after oral glucose tolerance testing in patients with major depression. In: *Am J Psychiatry* 145 (3), S. 325–330.
- Winokur, Andrew; DeMartinis, Nicholas A.; McNally, Daniel P.; Gary, Ellen M.; Cormier, Jennifer L.; Gary, Keith A. (2003): Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. In: *J Clin Psychiatry* 64 (10), S. 1224–1229.
- Wright, J. H.; Jacisin, J. J.; Radin, N. S.; Bell, R. A. (1978): Glucose metabolism in unipolar depression. In: *Br J Psychiatry* 132, S. 386–393.
- Zimmermann, Ulrich; Kraus, Thomas; Himmerich, Hubertus; Schuld, Andreas; Pollmächer, Thomas (2003): Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. In: *J Psychiatr Res* 37 (3), S. 193–220.
- Zisser, H.; Gong, P.; Kelley, C. M.; Seidman, J. S.; Riddell, M. C. (2011): Exercise and diabetes. In: *Int J Clin Pract Suppl* (170), S. 71–75.

## 8 Danksagung

Ich bedanke mich zunächst bei Herrn Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. mult. Florian Holsboer, dass ich diese Arbeit am Max-Planck-Institut für Psychiatrie durchführen konnte. Ebenso gilt Herrn Prof. Dr. Volker Schusdziarra mein Dank, für die Möglichkeit, einen Teil der Datenerhebung an der Klinik für Ernährungsmedizin am Klinikum rechts der Isar der TU München durchzuführen.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ludwig Schaaf danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die engagierte wissenschaftliche Betreuung.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Johannes Hennings für seine fachlich hervorragende und überaus engagierte Begleitung bei der Ausarbeitung der Promotion.

Frau Dr. Stephanie Fulda danke ich für die ausgezeichnete Unterstützung bei statistischen Fragen. Ein Dank gilt auch Herrn Dr. Stefan Kloiber und Frau Dr. Tatjana Dose, die durch ihre hilfsbereite und aufgeschlossene Art die Arbeit am Institut vielfältig erleichterten.

Ich danke den Studienteilnehmern für Ihre geduldige Teilnahme an dieser komplexen Studie und ihren Beitrag an der medizinischen Forschung.

Für die freundliche Aufnahme und tatkräftige Unterstützung bei der Datengewinnung danke ich den Mitarbeitern des Instituts, insbesondere Gabi Kohl, Katharina Mahler und Christine Zitzmann. Ebenso gilt mein Dank den Mitarbeitern der Klinik für Ernährungsmedizin am Klinikum rechts der Isar der TU München, insbesondere Herrn Prof. Dr. Johannes Erdmann, Frau Sylvia Tholl und Frau Margit Hausmann.

## 9 Erklärung zur Urheberschaft

Hiermit versichere ich, dass ich diese Dissertation ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt und die den benutzen Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Diese Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegen.

Ort, Datum \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Sarah Heel)

