

PSYCHISCHE STÖRUNGEN, STRESSSYSTEM UND KÖRPERLICHE ERKRANKUNG: EIN ÜBERBLICK ÜBER DIE WISSENSCHAFTLICHE ARBEIT VON ULRICH SCHWEIGER

KAI G. KAHL¹, MICHAEL DEUSCHLE² & KAMILA JAUCH-CHARA³

¹ Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie
Medizinische Hochschule Hannover

² Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Universität Heidelberg,
Fakultät für Medizin Mannheim

³ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

ZUSAMMENFASSUNG: Ulrich Schweiger war zweifellos ein herausragender Arzt, Psychotherapeut und Wissenschaftler, dessen wissenschaftliche Beiträge von großer Bedeutung für die Medizin und Psychiatrie waren. In dieser Übersicht widmen wir uns seinen Beiträgen im Bereich der Psychosomatischen Medizin. Dazu zählen die grundlegenden Arbeiten aus seinen „frühen Jahren“ am Max-Planck-Institut für Psychiatrie und Psychotherapie, die zu einem wesentlichen pathophysiologischen Verständnis von Essstörungen beigetragen haben. Die Arbeiten aus der darauffolgenden „Lübecker Zeit“ fokussierten auf den Zusammenhang zwischen psychischen und körperlichen Erkrankungen am Beispiel der Depression. Schon früh, Anfang der 2000er Jahre, konnten hier die klinischen und methodischen Grundlagen dafür gelegt werden, den fatalen Zusammenhang zwischen Kardiometabolik und Depression zu verstehen und ein Modell der Psychokardiologie zu entwerfen.

SCHLÜSSELWÖRTER: Selfish Brain, Body Composition, Depression

MENTAL DISORDERS, STRESS SYSTEMS AND PHYSICAL ILLNESS: AN OVERVIEW OF THE SCIENTIFIC WORK OF ULRICH SCHWEIGER

SUMMARY: Ulrich Schweiger was undoubtedly an outstanding physician, psychotherapist, and scientist whose scientific contributions were of great importance to medicine and psychiatry. In this review, we are devoted to his contributions in the field of psychosomatic medicine. These include the fundamental work from his ‘early years’ at the Max Planck Institute for Psychiatry and Psychotherapy, which contributed to a substantial pathophysiological understanding of eating disorders. The work from the subsequent ‘Lübeck period’ focused on the relationship between mental and physical illnesses, using depression as an example. Early on, in the early 2000s,

it was possible here to lay the clinical and methodological foundations for understanding the fatal relationship between cardiometabolic disease and depression, and to design a model of psychocardiology.

KEYWORDS: selfish brain, body composition, depression

EINLEITUNG

Ulrich Schweigers Arbeit zeichnete sich stets durch eine konsequente Weiterentwicklung seiner Ideen aus, die er mit außergewöhnlichen klinischen Fähigkeiten und einer einzigartigen Gabe zur Entwicklung und konzeptionellen Ausarbeitung kombinierte. Sein Fokus lag immer darauf, seinen PatientInnen zu helfen, und dieser patientenzentrierte Ansatz begleitete ihn nicht nur in seiner klinischen Forschung, sondern auch in seinen theoretischen und grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten. Es ist bewundernswert, wie Ulrich Schweigers wissenschaftliche Karriere von innovativen Ideen und inspirierenden Projekten geprägt war und wie er diese Ideen systematisch weiterentwickelte. Dabei scheute er sich nicht, gegen den Mainstream zu arbeiten. Es gelang ihm, viele Kollegen und Kolleginnen für seine Forschungsfragen zu gewinnen, und letztendlich hat er das Gebiet der Verhaltensmedizin maßgeblich geprägt.

Eine seiner bemerkenswertesten Eigenschaften war seine Fähigkeit zur Zusammenarbeit. Ulrich Schweiger verstand es meisterhaft, Brücken zwischen verschiedenen wissenschaftlichen Disziplinen zu schlagen und enge Kooperationen zwischen GrundlagenforscherInnen, PsychiaterInnen, InternistInnen und PsychotherapeutInnen aufzubauen. Diese interdisziplinäre Arbeitsweise führte nicht nur zu einem tieferen Verständnis seiner Forschungsgebiete, sondern trug auch dazu bei, dass das Wissen um das Wechselspiel zwischen körperlicher und

psychischer Gesundheit heute in der Psychiatrie allgemein anerkannt ist.

Die Psychiatrie der 1980er Jahre war geprägt von einer Aufbruchstimmung durch moderne, deskriptive Diagnosesysteme und der sich entwickelnden, sogenannten biologischen Psychiatrie, die die Ursachen und Folgen psychischer Störungen mit modernen wissenschaftlichen Methoden klären wollte. Gleichzeitig war es eine Zeit, in der medial extreme Schlankheitsideale Essstörungen begünstigten und gleichzeitig Essstörungen, die bereits im DSM-I der 1950er Jahre Erwähnung fanden, erstmalig ernsthaft biologisch beforscht wurden. Vor diesem Hintergrund arbeiteten Prof. Karl Martin Pirke (ab 1974) und Ulrich Schweiger am Max-Planck-Institut für Psychiatrie u. a. über psychoneuroendokrinologische Fragen bei PatientInnen mit Essstörungen. Ausgangspunkt war die Idee, dass bei Essstörung ein Zustand des Nahrungsmangels vorliegt, den man bei Frauen mit Diät (Pirke, Schweiger, Lemmel & Krieg, 1985), SportlerInnen, PatientInnen mit Anorexia nervosa und Bulimie in unterschiedlichen Ausprägungen untersuchen konnte. Reproduktion braucht erheblich Energie. Daher hat die Natur reproduktive Funktionen stark an die Verfügbarkeit von Nahrung gekoppelt (Schweiger, 1991). Extremer Nahrungsmangel, wie in Kriegszeiten oder bei Anorexia nervosa, führt daher zu Amenorrhoe. Zu Amenorrhoe führen jedoch, wenngleich weniger ausgeprägt, auch Zustände wie Depression, Diäten oder Leistungssport. Ein wesentlicher Aspekt sind dabei Östrogen-

mangel und eine Lutealphasenstörung mit gestörter Folllikelentwicklung und reduzierten Progesteronkonzentrationen.

In untergewichtigem Zustand sind PatientInnen mit Anorexie amenorrhöisch und die Konzentration von Östrogenen ist sehr niedrig. Ulrich Schweiger und sein Team fanden heraus, dass die pulsatile Sekretion von Gonadotropinen in diesen Zuständen stark reduziert war, was zu den hormonellen Veränderungen führte (Pirke, Pahl, Schweiger et al., 1985). Mit Gewichtszunahme kommt es, häufig mit erheblicher Verzögerung, wieder zu Menses und pulsativer Gonadotropinsekretion, während häufig eine Lutealphasenstörung bleibt. Bei PatientInnen mit Bulimie besteht meist Normalgewicht, aber es kommt häufig zu kurzzeitiger Kalorienrestriktion. Es besteht also ein Wechsel zwischen Kalorienrestriktion und anfallsartigem Essen. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die PatientInnen, bei denen zu ca. 50 Prozent Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe vorliegt, überwiegend an einer Lutealphasenstörung leiden. Ähnlich wie bei Anorexia nervosa zeigten sich die pulsatile Gonadotropinsekretion sowie die Sexualsteroiden stark reduziert (Schweiger, Pirke, Lässle et al., 1992).

Im nächsten Schritt untersuchte die Gruppe normalgewichtige gesunde Kontrollen unter Kaloriendeprivation über drei Wochen. Dies führte bei der Mehrzahl der Frauen zum Rückgang der pulsativen Sekretion des luteinisierenden Hormons (LH) und zu Amenorrhoe. Bei weiteren Experimenten mit unterschiedlichen Diäten mit Kalorienreduktion auf ca. 1 000 kcal und unterschiedlicher Zusammensetzung bezüglich Proteingehalt fanden sich ebenfalls Lutealphasenstörung und reduzierte Sexualsteroiden (Pirke, Schweiger, Lemmel et al., 1985). In diesen Experimenten wurde auch Cortisol untersucht und erhöht gefunden.

Die Gruppe von Prof. Pirke und Ulrich Schweiger schlussfolgerte aus dieser umfassenden Serie von Experimenten, dass gestörte Nahrungszufuhr, sei es bei den o. g. Essstörungen oder bei experimentell reduzierter Kalorienzufuhr über einen offenbar hypothalamischen Mechanismus zu einer Störung der pulsativen Gonadotropinsekretion, zu reduzierten Sexualsteroiden und letztlich Zyklusstörungen sowie zu erhöhten Stresshormonen führt.

Parallel dazu untersuchte Schweiger tierexperimentell die Auswirkungen von Nahrungsrestriktion auf Neurotransmitter im Gehirn. Diese Untersuchungen zeigten, dass die Konzentration von Neurotransmittern wie Serotonin und Noradrenalin im Gehirn von der Nahrungszufuhr abhängig war. Dies führte zur Beobachtung, dass Fasten über serotonerge und noradrenerge Mechanismen zu motorischer Hyperaktivität führen kann (Schweiger, Warnhoff, Pirke, 1985a, 1985b; Broocks, Schweiger, Pirke, 1990). Diese bahnbrechenden Forschungen legten den Grundstein für das Verständnis der biologischen Grundlagen von Verhaltensänderungen bei Essstörungen. Backto-bedside erarbeitete die Gruppe zunehmend den Zusammenhang, dass Fasten bei Anorexie den Tryptophangehalt im Blut reduziert und damit u. U. die Verfügbarkeit von Serotonin reduziert (Schweiger, Laessle, Kittl et al., 1986).

Innerhalb weniger Jahre hat die Gruppe damit erstmalig die biologischen Grundlagen der Amenorrhoe, eines Diagnosekriteriums bei Essstörungen, sowie der Hyperaktivität bei Essstörungen entschlüsselt. Gemeinsam mit tierexperimenteller Arbeit konnten Zusammenhänge zwischen Nahrungszufuhr und der Konzentration von Serotonin im Gehirn festgestellt werden.

Da Ulrich Schweiger bereits erkannt hatte, dass Hungern ein starker Stressor ist, der zu erhöhten Glucocorticoiden

führt, war es naheliegend sich mit Stressforschung zu beschäftigen. Seit 1989 war Prof. Florian Holsboer Direktor des Max-Planck-Instituts und fokussierte die wissenschaftliche Arbeit der Arbeitsgruppen des Instituts auf Stressphysiologie. Als stellvertretender Leiter der Arbeitsgruppe Depression, Demenz und Altern (Leitung: Isabella Heuser) widmete sich Ulrich Schweiger der humanen Stressphysiologie. Einerseits untersuchte die Gruppe die Regulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HHN)-Systems bei Altern und verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen. Dabei kamen zirkadiane Hormonuntersuchungen sowie Tests der Funktionalität des Systems, wie der kombinierte „Dexamethason-Suppressions/CRH-Stimulationstest“ (DEX/CRH-Test; Deuschle et al., 1998) und physiologische Stress-Tests (Gotthardt et al., 1994), aber auch Liquoruntersuchungen hinsichtlich der Neuropeptide Vasopressin und Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) zur Anwendung. Es zeigte sich, dass viele, aber nicht alle PatientInnen mit Depression eine Aktivierung des HHN-Systems aufweisen (Deuschle, Schweiger et al., 1997). Widersprüchlich blieben im Folgenden die Untersuchungen zur Auswirkung antidepressiver Therapie auf das HHN-System. Es kam bei verschiedenen Antidepressiva zu einer Dämpfung des HHN-Systems, die sich aber meist unabhängig vom klinischen Verlauf zeigte und eher von der Wahl des Medikaments abhing. Interessanterweise fanden sich ähnliche Veränderungen des HHN-Systems, wenngleich geringer ausgeprägt, beim gesunden Altern (Deuschle, Gotthardt et al., 1997), bei PatientInnen mit Manie, mit schizophrenen Psychosen, bei PatientInnen mit neurodegenerativen Erkrankungen und sogar bei Marathonläufern als Modell für chronischen Stress (Deuschle et al., 2017).

Wesentlicher als die stressphysiologischen Arbeiten war für die weitere Entwicklung von Ulrich Schweiger ein Forschungsfeld, das er selbst mit dem unvergesslichen Satz begründete:

„Wenn depressive Patienten wirklich hypercortisolämisch sind, wird es schon zu etwas schlecht sein“.

In der Tat führen Stressreaktionen, unabhängig von den Stressoren, recht redundant zur Aktivierung der „Stress-responsiven“ Systeme, also des sympathischen Nervensystems und des HHN-Systems. Die Idee von Ulrich Schweiger war, dass es dadurch bei Depression, ähnlich wie beim Cushing Syndrom, zu typischen Folgeerkrankungen kommt. An diesem Modell orientiert, untersuchte er Glukosestoffwechsel (Weber, Schweiger & Deuschle, 2000), Regulation von Gonadotropinen und Sexualsteroiden (Schweiger et al., 1999) sowie Knochendichte (Schweiger et al., 1994). In einer Zeit, in der die aufkommenden Methoden zerebraler Bildgebung und Untersuchungen von Neuropeptiden versprachen die Pathophysiologie psychischer Erkrankungen zu klären, führte es zu erheblichem Stirnrünzeln, dass periphere Parameter wie die Knochendichte und Sexualsteroid untersucht wurden.

Bezüglich des Einflusses von HHN-Aktivierung auf gonadale Funktionen fanden sich beeinträchtigte pulsatile Gonadotropinsekretion, wie schon bei den Essstörungen, und deutlich reduzierte Testosteronwerte bei den untersuchten schwer depressiven PatientInnen (Schweiger et al., 1999).

Bei der zirkadianen Untersuchung von Insulin und Glucose zeigte sich ein hyperinsulinämischer Zustand bei den hypercortisolämischen, depressiven PatientInnen. Offenbar nahm also die Stressregulation Einfluss auf den Glukosestoff-

wechsel und es zeigten sich Zeichen der Insulinresistenz (Weber et al., 2000).

Zudem konnte Ulrich Schweiger zeigen, dass Depression „auf die Knochen ging“. In einer größeren Kohorte depressiver PatientInnen zeigte sich eine reduzierte Knochendichte (Schweiger et al., 1994). Auch bei longitudinaler Betrachtung zeigten depressive PatientInnen einen schnelleren Verlust der Knochendichte, im Vergleich zu nicht-depressiven Kontrollen (Schweiger et al., 2000).

DER DEPRESSIVE KÖRPER: BODY COMPOSITION UND TRAUMATISIERUNG ALS WESENTLICHE FAKTOREN IN DER ENTWICKLUNG KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN

Seit 1999 war Ulrich Schweiger an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie als leitender Oberarzt tätig. Unter der Ägide von Prof. Fritz Hohagen versprach die Klinik interessante Forschungsbedingungen in der Psychotherapieforschung und der Beforschung kardiometabolischer Auswirkungen der Depression. Letzteres fußte erneut auf der Idee, dass der depressionsimmanente Hyperkortisolismus zu ähnlichen körperlichen Veränderungen führten müsste, wie dies bei PatientInnen mit Morbus Cushing beobachtet wurde.

Es folgte eine intensive Beforschung des „depressiven Körpers“ mit Studien zur „Body Composition“ bei PatientInnen mit Depression und der Borderline-Persönlichkeitsstörung. In Kürze bezeichnet Body Composition die Zusammensetzung der Körperkompartimente, vor allem ektopes Fettgewebe (intra-abdominelles und epikardiales Fettgewebe), Knochendichte und Muskelmasse. Die genannten Kompartimente sind unter anderem kritisch von Cortisol abhängig:

Im Knochen wird das Zusammenspiel von Osteoblasten (Knochen-aufbauende Zellen) und Osteoklasten (Knochen-abbauende Zellen) u. a. über Cortisol gesteuert – Hyperkortisolismus hemmt die Osteoblastenaktivität mit der Folge eines Knochenabbaus, der längerfristig zu Osteopenie und Osteoporose führt.

Die sich anschließenden Studien bei PatientInnen mit Anorexia nervosa, Borderline-Persönlichkeitsstörung und Depression zeigten jeweils einen erheblich gestörten Knochenstoffwechsel in den genannten PatientInnengruppen. Neben einer absoluten Minderung der mit DEXA bestimmten Knochenmasse waren im Blut nachweisbare Produkte des Knochenabbaus (crosslaps) und den Knochenabbau regulierende Peptide erheblich gestört (Kahl et al., 2005a, 2005b, 2006).

Meta-analytisch wurde der Zusammenhang zwischen Depression und Knochendichteminderung bestätigt. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass der Knochenabbau *nicht* mit der Einnahme von Antidepressiva assoziiert ist, sondern auf depressionsimmanente Faktoren zurückzuführen ist (Schweiger et al., 2018, 2016).

Die bis dahin sehr erfolgreichen Arbeiten hätten zu weiteren systematischen Untersuchungen Anlass geben können, wäre nicht ein unerwartetes „Aus“ gekommen: Die Ethikkommission der Fakultät erwartete eine positive Stellungnahme der Strahlenschutzbehörde des Landes bezüglich der Unbedenklichkeit der DEXA-Untersuchung und umgekehrt. Da die DEXA-Untersuchung mit einer – wenngleich sehr geringen – Strahlenbelastung einhergeht, wollten beide Institutionen durch die jeweils andere „Rückendeckung“ bekommen. Das Ergebnis der gegenseitigen Verantwortungsüberantwortung war, dass die Studi-

en zur Knochendichte nicht weiter fortgesetzt werden konnten.

Ulis Kommentar war so trocken wie treffend:

„Bei jedem Flug nach Mallorca erhält der Körper ein Vielfaches der Gammastrahlendosis im Vergleich zu einer DEXA-Messung. Aber nicht jede Flugreise nach Mallorca muss vorher von der Ethikkommission oder der Strahlenschutzbehörde genehmigt werden“.

Das zweite Kompartiment, ektopes intra-abdominales Fettgewebe, war durch MRT bestimmbar und damit der weiteren Forschung zugänglich. Im Gegensatz zu subkutanem Fett (mesenchymaler Ursprung) stammt das intra-abdominale Fett aus dem mesodermalen Gewebe, was auch erklärt, dass es einen anderen Aufbau, Rezeptorausstattung und Funktion hat. Ektopes intra-abdominales Fettgewebe ist Kortisol-abhängig, tritt vermehrt (aber nicht ausschließlich) bei Übergewicht und Adipositas auf, „produziert“ unter anderem pro-inflammatorische Zytokine, und spielt eine wesentliche Rolle in der Entwicklung von Insulinresistenz und Diabetes Mellitus Typ 2.

Sowohl bei PatientInnen mit Depression als auch bei PatientInnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung wurde eine signifikante Vergrößerung des intra-abdominalen Fettgewebes beobachtet, im Verein mit einer relativen Insulinresistenz, und Hyperkortisolismus (Kahl et al., 2006a, 2006b; Schweiger et al., 2008). Diese frühen Studien zur Körperzusammensetzung deuteten schon zur damaligen Zeit darauf hin, dass kardio-metabolische Erkrankungen ein klinisch hochrelevantes, langfristig erwartbares Problem von PatientInnen mit affektiven Störungen und Missbrauchsvorgeschichte sind. Entsprechend konnte auch

im Vergleich zu einer deutschlandweit erhobenen Kontrollpopulation gezeigt werden, dass die Rate des Metabolischen Syndroms bei PatientInnen mit Depression und bei PatientInnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung erhöht war. Ergebnisse dieser Studien wurden in späteren Arbeiten meta-analytisch bestätigt und zählen mittlerweile zum gesicherten „psychosomatischen“ Wissensfundus (Kahl et al., 2012, 2013; Cosan et al., 2021).

Die Arbeiten zur „Body Composition“ wurden später an der Medizinischen Hochschule Hannover unter Mitwirkung von Uli Schweiger fortgesetzt, allerdings mit psychokardiologischem Schwerpunkt. Da auch das Herz über ektopes, mesodermales Fettgewebe verfügt war es naheliegend, quantitative Untersuchungen zum epikardialen Fettgewebe bei verschiedenen psychischen Störungen durchzuführen. Epikardiales Fettgewebe befindet sich zwischen Myokard und Perikard und hat physiologische und pathophysiologische Funktionen. Es ist ein wichtiger Energielieferant für die darunterliegenden Myozyten, hat endokrine und inflammatorische Funktionen und wird mit verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Arrhythmien und Myokardinfarkt) in Verbindung gebracht.

Es gelang erstmals der Nachweis eines – je nach Chronifizierungsgrad – signifikant vergrößerten epi- und perikardialen Fettgewebes bei Depression, das eine eindeutige Abhängigkeit von der Nebennierengröße hatte. Damit konnte erstmals der Zusammenhang zwischen Depression, HHN-Aktivierung, Hyperkortisolismus und morphologischen kardialen Veränderungen gezeigt werden, und eine pathophysiologische Erklärung des Zusammenhangs zwischen Depression und kardialer Morbidität gegeben werden (Kahl et al., 2014, 2015, 2017).

Weitere Arbeiten beschäftigten sich mit dem Muskelkompartiment bei PatientInnen mit Depression: Hypothesengerecht wurde eine relative Muskelmasseminderung bei Depression gefunden, die auch dann Bestand hatte, wenn für weitere Faktoren (Alter, Geschlecht, Ausmaß sportlicher Aktivität) kontrolliert wurde (Kahl et al., 2017).

DIE SELFISH BRAIN-THEORIE

Zwei weitere Forschungsfragen ergaben sich aus den gesammelten Daten: Weshalb haben PatientInnen mit Depression einen Hyperkortisolismus? Und welche Intervention ist hilfreich, um das gesteigerte kardiometabolische Risiko der PatientInnen zu verringern?

Eine erste Hypothese zur Herkunft des Hyperkortisolismus bei Depression wurde durch die „Selfish Brain-Theorie“ nahegelegt. Diese wurde erstmals von dem Diabetes- und Adipositas-Spezialisten Prof. Achim Peters, Uli Schweiger und Kollegen veröffentlicht (Peters et al., 2004). Die Selfish Brain-Theorie basiert auf der Annahme, dass das Gehirn eine Sonderstellung bezüglich der Energieversorgung im Körper einnimmt. Das Gehirn hat einen vergleichsweise hohen Energieverbrauch. Es macht nur ungefähr zwei Prozent der Körpermasse aus, verbraucht aber etwa 20 Prozent der täglich zugeführten Kohlehydrate. Gleichermäßen hat das Gehirn nur geringe Möglichkeiten, Energie zu speichern, und ist daher auf einen konstanten Energiefluss/Glukosefluss angewiesen. In Krisensituationen, beispielsweise im Kontext von Unterernährung oder Anorexie, „lenkt“ das Gehirn die vorhandene Glukose/Energie primär zu sich selbst und hemmt den peripheren Energieverbrauch. Die Selfish Brain-Theorie bietet einen neuen Erklä-

rungsansatz für die Entstehung von Adipositas und daraus folgend für den Typ-2-Diabetes Mellitus.

Es ist Uli Schweiger zuzurechnen, dass er die Erklärungskraft der Selfish Brain-Theorie auch auf psychische Erkrankungen angewendet hat. Seine Hypothese war, dass Depression möglicherweise ein Zustand ungenügender zentraler Glukoseversorgung ist und zu einer relativen zentralen Energieverarmung führt, infolgedessen das „brain pull system“ aktiviert wird. Schweiger konnte zeigen, dass die Glukoseverwertung bei Depression im gesamten Körper reduziert ist. Die beobachteten neuroendokrinen Reaktionen deuteten auf ein hyperaktives Allokationssystem bei typischer Depression und ein hypoaktives Allokationssystem bei atypischer Depression hin (Schweiger et al., 2008).

Die Hypothese war auch im Einklang mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, die einen Glukose-Hypometabolismus bei Depression beschrieben hatten, der nach erfolgreicher antidepressiver Therapie wieder ausgeglichen werden konnte (Kimbrell et al., 2002; Su et al., 2014; Lajoie et al., 2013). Basierend auf diesen Arbeiten verfolgten wir einerseits die Idee, dass möglicherweise epigenetische Veränderungen am Glukose-Transporter-1 (GLUT-1), der maßgeblich die Glukoseaufnahme in das Gehirn steuert, eine Rolle spielen könnten. Eine Arbeit an peripheren Leukozyten schien diese Hypothese (in der Peripherie) zu bestätigen: wir fanden bei PatientInnen mit Depression ein verändertes Methylierungsmuster am GLUT-1, das nach erfolgreicher antidepressiver Therapie wieder auf das Niveau gesunder Kontrollen absank. Im Gegensatz dazu persistierte das veränderte Methylierungsmuster bei den PatientInnen, die keine Remission zeigten und weiterhin depressiv waren (Kahl et al., 2016). In einem anderen experimen-

tellen Design untersuchten wir die Auswirkungen eines akuten Fastenstressors bei Gesunden und PatientInnen mit Depression. Die dahinterstehende Idee war, durch eine experimentell herbeigeführte Energieverknappung den Verlauf depressiver Symptome und gleichermaßen die gegenregulatorischen biologischen Mechanismen (HHN-Aktivierung) beobachten zu können. Wir suchten lange nach einem geeigneten Paradigma und entwarfen ein experimentelles Design, in dem die Probanden eine 72-stündige Fastenintervention durchliefen. Dabei erhoben wir Daten auf unterschiedlichen Ebenen: Wir beobachteten das Verhalten (Bewegungs-Tracking), psychologische Veränderungen (Stimmung, subjektiver Appetit), physiologische Veränderungen (Hormone, Zytokine) und den zentralen Energiestoffwechsel, Letzteres mit der hochmodernen „whole brain spectroscopy“. Dieses Verfahren ermöglicht die Sicht auf das gesamte Gehirn, ohne sich auf einzelne „regions of interest (ROI)“ beschränken zu müssen. In der FAST*BRAIN genannten Studie fanden wir – hypothesengerecht – eine relevante Stimmungsveränderung bei Gesunden im Verein mit einer Abnahme zentraler Energieträger (gesamtes zentrales Creatin) und einer Stresssystemaktivierung (Ding et al., 2018). Ähnliche Effekte wurden in der Folge für PatientInnen mit Depression gefunden (Stapel et al., 2021). Interessanterweise hatte die Fastenintervention bei PatientInnen mit Depression sogar den Effekt, dass PatientInnen mit bislang unzureichender Response eine Symptomverbesserung erfuhren (Stapel et al., 2022). Dieser spannende Befund könnte zu der Überlegung führen, alternative Wege in der Therapie der refraktären („difficult to treat“) Depression einzuschlagen.

Weitere Studien, die wir mit Uli diskutierten, befassten sich mit der Frage, ob die ungünstigen kardiometabolischen

Effekte bei PatientInnen mit Depression durch eine gezielte Sportintervention verbessert werden können. Eine randomisiert-kontrollierte Pilotstudie zeigte in der Tat, dass PatientInnen in einer strukturierten und monitorierten Sportintervention

- a) ihre körperliche Fitness verbessern,
- b) Muskelmasse aufbauen,
- c) epikardiales Fettgewebe abbauen, und
- d) ein besseres antidepressives Therapieergebnis erzielen (Kahl et al., 2016; Kerling et al., 2015, 2016, 2018).

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen führten letztlich zur Veröffentlichung eines Positionspapiers in Zusammenarbeit mit der European Psychiatric Association, in der die Effekte von Sportinterventionen bei verschiedenen psychiatrischen Störungen beschrieben und konkrete Handlungsanleitungen für „Sport als dritte Säule“ der antidepressiven Therapie gegeben wurden (Stubbs et al., 2018).

ZUSAMMENGEFASST

Zusammengefasst hat Professor Ulrich Schweiger wichtige klinisch relevante Beiträge zu der Frage geleistet, wie Depression, Stresssystem und körperliche Erkrankungen zusammenhängen. Es wird sein bleibendes Verdienst sein, die psychosomatische Theoriebildung weiterentwickelt und zu einer empirisch überprüfbaren Theorie beigetragen zu haben. Auf der klinischen Seite sind seine Überlegungen eine Bereicherung, um den Zusammenhang zwischen Depression und kardiometabolischen Erkrankungen zu verstehen. Praktische Konsequenzen sind in einem Europäischen Positionspapier niedergeschrieben und etablierten Sport als „dritte Säule“ in der Therapie depressiver Störungen.

LITERATUR

- Broocks, A., Schweiger, U. & Pirke, K. M. (1990). Hyperactivity aggravates semistarvation-induced changes in corticosterone and triiodothyronine concentrations in plasma but not luteinizing hormone and testosterone levels. *Physiol Behav*, *48*(4), 567–569.
- Cosan, A. S., Schweiger, J. U., Kahl, K. G., Hamann, B., Deuschle, M., Schweiger, U. & Westermair, A. (2021). Fat compartments in patients with depression: A meta-analysis. *Brain Behav*, *11*, e01912.
- Deuschle, M., Gotthardt, U., Schweiger, U., Dettling, M., Holsboer, F. & Heuser, I. (2017). Hypothalamic-pituitary-adrenocortical dysfunction in elderly, male marathon runners: feedback sensitivity, stress response, and effects on verbal memory. *Neuroendocrinology*, *105*(2), 150–156. <https://doi.org/10.1159/000450856>
- Deuschle, M., Gotthardt, U., Schweiger, U., Weber, B., Körner, A., Schmider, J. et al. (1997). With aging in humans the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system increases and its diurnal amplitude flattens. *Life Sciences*, *61*(22), 2239–2246. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(97\)00926-0](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(97)00926-0)
- Deuschle, M., Schweiger, U., Gotthardt, U., Weber, B., Körner, A., Schmider, J. et al. (1998). The combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone stimulation test is more closely associated with features of diurnal activity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system than the dexamethasone suppression test. *Biological Psychiatry*, *43*(10), 762–766. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00276-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00276-X)
- Deuschle, M., Schweiger, U., Weber, B., Gotthardt, U., Körner, A., Schmider, J. et al. (1997). Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *82*(1), 234–238. <https://doi.org/10.1210/jc.82.1.234>
- Ding, X.-Q., Maudsley, A. A., Schweiger, U., Schmitz, B., Lichtinghagen, R., Bleich, S., Lanfermann, H. & Kahl, K. G. (2018). Effects of a 72 hours fasting on brain metabolism in healthy women studied in vivo with magnetic resonance spectroscopic imaging. *J Cereb Blood Flow Metab*, *38*, 469–478.
- Gotthardt, U., Schweiger, U., Fahrenberg, J., Lauer, C., Holsboer, F. & Heuser, I. (1994). Cortisol, ACTH, and cardiovascular response to a cognitive challenge paradigm in aging and depression. *Am J Physiol*, *268*, R865–R873.
- Kahl, K. G., Bens, S., Ziegler, K., Rudolf, S., Dibbelt, L., Kordon, A. & Schweiger, U. (2006a). Cortisol, the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio, and pro-inflammatory cytokines in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*, *59*, 667–671.
- Kahl, K. G., Bester, M., Greggersen, W., Rudolf, S., Dibbelt, L., ... & Schweiger, U. (2005). Visceral fat deposition and insulin sensitivity in depressed women with and without comorbid borderline personality disorder. *Psychosom Med*, *67*, 407–412.
- Kahl, K. G., Georgi, K., Bleich, S., Muschler, M., Hillemacher, T., Hilfiker-Kleinert, D., Schweiger, U. et al. (2018). Altered DNA methylation of glucose transporter 1 and glucose transporter 4 on patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, *76*, 66–73.
- Kahl, K. G., Greggersen, W., Rudolf, S., Stoeckelhuber, B. M., Bergmann-Koester, C. U., Dibbelt, L., Schweiger, U. (2006b). Bone mineral density, bone turnover, and osteoprotegerin in depressed women with and without borderline personality disorder. *Psychosom Med*, *68*, 669–6874.
- Kahl, K. G., Greggersen, W., Schweiger, U., Corders, J., Balijepalli, C., Löscher, C. & Moebus, S. (2012). Prevalence of the meta-

- bolic syndrome in unipolar major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 262, 313–320.
- Kahl, K. G., Greggersen, W., Schweiger, U., Cordes, J., Correll, C. U., Frieling, H. et al. (2013). Prevalence of the metabolic syndrome in patients with borderline personality disorder: results from a cross-sectional study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 263, 205–213.
- Kahl, K. G., Herrmann, J., Stubbs, B., Krüger, T. H. C., Cordes, J., Deuschle, M., Schweiger, U. et al. (2017). Pericardial adipose tissue and the metabolic syndrome is increased in patients with chronic major depressive disorder compared to acute depression and controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 72, 30–35.
- Kahl, K. G., Hueper, K., Schweiger, U., Gutberlet, M., Detlef, A.-M., Weiss, C. et al. (2014). Pericardial, intra-abdominal and subcutaneous tissue in patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 130, 137–143.
- Kahl, K. G., Kerling, A., Tegtbur, U., Gützlaff, E., Herrmann, J., Borchert, L. et al. (2016). Effects of additional exercise training on epicardial, intra-abdominal and subcutaneous adipose tissue in major depressive disorder: A randomized pilot study. *J Affect Disord*, 192, 91–97.
- Kahl, K. G., Rudolf, S., Dibbelt, L., Stoeckelhuber, B. M., Gehl, H. B., Hohagen, F., Schweiger, U. (2005a). Decreased osteoprotegerin and increased bone turnover in young female patients with major depressive disorder and a lifetime history of anorexia nervosa. *Osteoporosis Int*, 16, 424–429.
- Kahl, K. G., Rudolf, S., Stoeckelhuber, B.M., Dibbelt, L., Gehl, H.-B., Markhof, K., Hohagen F., Schweiger, U. (2005b). Bone mineral density, markers of bone turnover, and cytokines in young women with borderline personality disorder with and without comorbid major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 162, 168–174.
- Kahl, K. G., Schweiger, U., Pars, K., Kunikowska, A., Deuschle, M., Gutberlet, M. et al. (2015). Adrenal gland volume, intra-abdominal and pericardial adipose tissue in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 58, 1–8.
- Kahl, K. G., Utanir, F., Schweiger, U., Krüger, T. H. C., Frieling, H., Bleich, S. et al. (2017). Reduced muscle mass in middle-aged depressed patient is associated with male gender and chronicity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 76, 58–64.
- Kerling, A., Hartung, D., Stubbs, B., Kück, M., Tegtbur, U., Grams, L. et al. (2018). Impact of aerobic exercise on muscle mass in patients with major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 14, 1969–1974.
- Kerling, A., Tegtbur, U., Gützlaff, E., Kück, M., Borchert, L., ..., Schweiger, U. & Kahl, K. G. (2015). Effects of adjunctive exercise on physiological and psychological parameters in depression: a randomized pilot trial. *J Affect Disord*, 177, 1–6.
- Kerling, A., von Bohlen, A., Kück, M., Tegtbur, U., Grams, L., Haufe, S. et al. (2016). Exercise therapy improves aerobic capacity of inpatients with major depressive disorder. *Brain Behav*, 6, e00469.
- Kimbrell, T. A., Ketter, T. A., George, M. S., Little, J. T., Benson, B. E., Willis, M. W. et al. (2002). Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol Psychiatry*, 51, 237–252.
- Lajoie, C., Levasseur, M.-A. & Paquet, N. (2013). Complete normalization of severe brain 18F-FDG hypometabolism following electroconvulsive therapy in a major depressive episode. *Clin Nucl Med*, 38, 735–736.
- Peters, A., Schweiger, U., Pellerin, L., Hubold, C., Oltmanns, K. M., Conrad, M. et al. (2004). The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev*, 28, 143–180.

- Pirke, K. M., Pahl, J., Schweiger, U. & Warnhoff, M. (1985). Metabolic and endocrine indices of starvation in bulimia: a comparison with anorexia nervosa. *Psychiatry Res*, 15(1), 33–39.
- Pirke, K. M., Schweiger, U., Lemmel, W., Krieg, J. C. & Berger M. (1985a). The influence of dieting on the menstrual cycle of healthy young women. *J Clin Endocrinol Metab*, 60(6), 1174–1179.
- Schweiger, J. U., Schweiger, U., Hüppe, M., Kahl, K. G., Greggersen, W. & Fassbinder, E. (2016). Bone density and depressive disorder: a meta-analysis. *Brain Behav*, 6, 00489.
- Schweiger, J. U., Schweiger, U., Hüppe, M., Kahl, K. G., Greggersen, W., Jauch-Chara, K. & Fassbinder, E. (2018). The use of anti-depressive agents and bone mineral density in women: a meta-analysis. *Int J Environ Public Health*, 15, 1373.
- Schweiger U. (1991). Menstrual function and luteal-phase deficiency in relation to weight changes and dieting. *Obstet Gynecol*, 34(1), 191–197.
- Schweiger, U., Deuschle, M., Körner, A., Lammers, C.-H., Schmider, J., Gotthardt, U. et al. (1994). Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *American Journal of Psychiatry*, 151(11), 1691–1693.
- Schweiger, U., Deuschle, M., Weber, B., Körner, A., Lammers, C.-H., Schmider, J. et al (1999). Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression. *Psychosomatic Medicine*, 61(3), 292–296.
- Schweiger, U., Greggersen, W., Rudolf, S., Pusch, M., Menzel, T., Winn, S. et al. (2008). Disturbed glucose disposal in patients with major depression: application of the glucose clamp technique. *Psychosom Med*, 70, 170–176.
- Schweiger, U., Laessle, R., Kittl, S., Dickhaut, B., Schweiger, M. & Pirke, K. M. (1986). Macronutrient intake, plasma large neutral amino acids and mood during weight-reducing diets. *J Neural Transm*, 67(1-2), 77–86
- Schweiger, U., Pirke, K. M., Laessle, R. G & Fichter, M. M. (1992). Gonadotropin secretion in bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 74(5), 1122–1127.
- Schweiger, U., Warnhoff, M. & Pirke, K. M. (1985a). Brain tyrosine availability and the depression of central nervous norepinephrine turnover in acute and chronic starvation in adult male rats. *Brain Res*, 335(2), 207–212.
- Schweiger, U., Warnhoff, M. & Pirke, K. M. (1985b). Norepinephrine turnover in the hypothalamus of adult male rats: alteration of circadian patterns by semistarvation. *J Neurochem*, 45(3), 706–709
- Schweiger, U., Weber, B., Deuschle, M. & Heuser, I. (2000). Lumbar bone mineral density in patients with major depression: Evidence of increased bone loss at follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 118–120. <https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.118>
- Stapel, B., Fraccarollo, D., Westhoff-Bleck, M., Bauersachs, J., Lichtinghagen, R., Jahn, K. et al. (2022). Impact of fasting on stress systems and depressive symptoms in patients with major depressive disorder: a cross-sectional study. *Sci Rep*, 12, 7642.
- Stapel, B., Nösel, P., Heitland, I., Mahmoudi, N., Lanfermann, H., Kahl, K. G. & Ding, X.-Q. (2021). In vivo magnetic resonance spectroscopy imaging demonstrates comparable adaptation of brain energy metabolism to metabolic stress induced by 72 h of fasting in depressed patients and healthy volunteers. *J Psychiatr Res*, 143, 422–428.
- Stubbs, B., Vancampfort, D., Hallgren, M., Firth, J., Veronese, N., Solmi, M., et al. (2018). EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the Inter-

national Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry*, 54, 124–144.

Su, L., Cai, Y., Xu, Y., Dutt, A., Shi, S. & Bra-
mon, E. (2014). Cerebral metabolism in
major depressive disorder: a voxel-based

meta-analysis of positron emission tomog-
raphy studies. *BMC Psychiatry*, 14, 321.

Weber, B., Schweiger, U., Deuschle, M. &
Heuser, I. (2000). Major depression and
impaired glucose tolerance. *Exp Clin En-
doocrinol Diabetes*, 108(3), 187–190.



PROF. DR. KAI G. KAHL

KLINIK FÜR PSYCHIATRIE, SOZIALPSYCHIATRIE
UND PSYCHOTHERAPIE
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE HANNOVER
CARL-NEUBERG-STRASSE 1
D-30625 HANNOVER
E-MAIL: kahl.kai@mh-hannover.de



PROF. DR. MICHAEL DEUSCHLE

ZENTRALINSTITUT FÜR SEELISCHE GESUNDHEIT
UNIVERSITÄT HEIDELBERG,
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN MANNHEIM
J5
D-68159 MANNHEIM
E-MAIL:
michael.deuschle@zi-mannheim.de



PROF. DR. KAMILA JAUCH-CHARA

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
SCHLESWIG-HOLSTEIN, CAMPUS KIEL
KLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND
PSYCHOTHERAPIE
NIEMANNSWEG 147
D-24105 KIEL