

# Kausalanalytische Untersuchungen zur Darstellung neuroendokriner Parameter im kombinierten Hypoglykämietest bei depressiven Subgruppen

A. Czernik und E. M. Steinmeyer

Abteilung Psychiatrie der Medizinischen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen (Vorstand: Prof. Dr. W. Klages), Pauwelstrasse, D-5100 Aachen, Bundesrepublik Deutschland

## Causal Analysis as an Approach for Evaluating Neuroendocrine Parameters in the Combined ITT in Depressive Subgroups

**Summary.** With the help of an analytical path structure model (causal analysis) the aim of the study was to elucidate further, in female patients with various depressive disorders, some correlations of causal interdependencies between changes both in basal secretion of anterior pituitary hormones and in their responses to the (combined) insulin tolerance test (ITT) with extraneous factors—such as age, deviation from ideal body weight (in percentage), severity of depression and score in the Newcastle Scale (NCS)—that may influence these abnormalities.

In various depressive subgroups the strength of influence and the different importance of deviation from ideal body weight and basal growth hormone (GH) concentration (as exclusion criteria) for their neuroendocrine reactivity in the combined ITT was shown.

The hypothesis that cortisol hypersecretion may be the primary disturbance and the other possible neuroendocrine changes such as blunted GH, cortisol and TSH responses to stimuli in some depressive patients all may be secondary to the (elevated) cortisol level could not be corroborated.

The endogenous mono- and bipolar subtypes of major depressive disorders showed intimate connections between the various neuroendocrine functional systems and the above mentioned extraneous factors resulting in a narrowed variability and a stronger coupling in the reactivity of these hormonal functional systems, a condition which can be seen as analogous to experimental results at the psychophysiological level in these nuclear groups of depressed patients, whose psychopathological state is also characterized by similar limitations in their “degree of freedom” (Heimann).

**Key words:** Combined insulin tolerance test (ITT) – Major depressive disorder – Neuroendocrine dysfunctions – Path analysis

**Zusammenfassung.** Mittels eines pfadanalytischen Strukturmodells werden bei unterschiedlichen Subgruppen depressiver Patienten mögliche kausale Zusammenhänge zwischen verschiedenen – im kombinierten Insulin-Hypoglykämie-Test überprüften – hormonellen und neuroendokrinen Funktionssystemen dargestellt unter Berücksichtigung der Kontroll-

variablen: Alter, Ernährungszustand, Depressionstiefe und Score in der Newcastle-Scale.

Die differente Bedeutung des Ernährungszustandes und der basalen Wachstumshormon-Konzentration für die neuroendokrine Reaktivität im kombinierten Insulin-Hypoglykämie-Test – und damit ihre Wertigkeit als Ausschlusskriterien – wird für die verschiedenen depressiven Subgruppen aufgezeigt. Die Hypothese, wonach alle bei bestimmten Depressiven nachweisbaren neuroendokrinen Dysfunktionen als sekundäre Phänomene der (erhöhten) Cortisol-Basalwerte aufgefaßt werden könnten, findet durch die hier vorgelegten Befunde keine genügende Bestätigung.

Die Kerngruppe der endogen mono- und bipolaren Depressionen weist eine enge Verknüpfung der überprüften neuroendokrinen Funktionssysteme – vor allem über die Cortisol-Basalwerte – untereinander und mit den überprüften Kontrollvariablen auf, so daß sich eine eingeeengte Variationsbreite der Reagibilität in den funktionell miteinander zusammenhängenden Systemen ergibt, ein analoger Befund zu Ergebnissen auf der psychophysiologischen Ebene.

**Schlüsselwörter:** Kombierter Insulin-Hypoglykämie-Test – depressive Erkrankungen – neuroendokrine Dysfunktionen – Pfadanalyse

## Einleitung

In den letzten Jahren sind zahlreiche neuroendokrinologische Dysfunktionen bei bestimmten – vor allem primär (endogen) unipolaren – depressiven Patienten von unterschiedlichen Arbeitsgruppen beschrieben worden (vgl. hierzu Übersichtsarbeiten wie Checkley 1980; Czernik 1982, 1984; Loosen and Prange 1980; Rubin und Poland 1983 u. a.).

Die bei ihnen bisher bekannten wesentlichsten Veränderungen hormoneller Parameter bzw. deren Reaktionen in bestimmten Funktionstests sind:

1. Eine phasenabhängige Cortisol-Hypersekretion sowie eine gestörte zirkadiane Rhythmik.

2. Ein phasenabhängiger pathologischer Ausfall im Dexamethason-Hemmtest im Sinne einer mangelnden bis aufgehobenen Suppressibilität bzw. eines zeitlich früheren Verschwindens der Suppression (sog. „early escape-Phänomen“).

3. Zum Teil phasenabhängige verminderte Cortisol-Stimulationsfähigkeit auf Reize wie Methylamphetamin und insulininduzierte Hypoglykämie.

4. Zum Teil phasenabhängige verminderte Wachstumshormon-Stimulationsfähigkeit auf Reize wie Amphetamin, Clonidin, insulininduzierte Hypoglykämie und Desmethyl-imipramin.

5. Eine phasenabhängige verminderte TSH-Reaktion auf TRH.

Es ist bisher nicht geklärt, ob es sich bei den beschriebenen Dysfunktionen um primäre oder sekundäre Störungen handelt, ob sie als kausal oder begleitend anzusehen sind und welche Beziehungen zwischen den einzelnen Funktionseinheiten untereinander bestehen.

Zum jetzigen Zeitpunkt werden vor allem 2 Modelle diskutiert:

1. Eine veränderte funktionelle Neurotransmitteraktivität bzw. Rezeptorsensibilität bedinge sowohl die depressive Erkrankung als auch die hormonellen und neuroendokrinen Funktionsänderungen.

2. Es wird gefragt, wie weit evtl. die verminderte Wachstumshormon-, Cortisol- und TSH-Stimulationsfähigkeit ebenso wie der pathologische Ausfall im Dexamethason-Hemmtest als sekundäre Phänomene der beobachteten Cortisol-Hypersekretion aufgefaßt werden können (Kendler und Davis 1977; Loosen et al. 1978). Das würde bedeuten, daß alle beschriebenen Dysfunktionen jeweils gleichzeitig bei einem depressiven Patienten nachweisbar sein müßten. Die wenigen bisher vorliegenden experimentellen Ergebnisse hierzu – zumindest soweit sie die Beziehung zwischen dem Dexamethason-Hemmtest und dem TRH-Test angehen – legen aber die Annahme nahe, daß es sich eher um von einander unabhängige Systeme handelt (vgl. Extein et al. 1981; Kirkegaard und Carroll 1980).

Während diese genannten, bisher noch offenen Fragen vor allem für die Grundlagenforschung und die Pathogenese depressiver Erkrankungen von Bedeutung sind, ist die Wertigkeit neuroendokriner Funktionstests als Hilfsmittel in der klinischen Differentialtypologie bzw. als Prädiktor für bestimmte therapeutische Strategien, den Verlauf und die Prognose depressiver Erkrankungen noch umstritten.

## Fragestellung

In früheren Untersuchungen (Czernik 1982, 1984a, 1984b; Czernik et al. 1980) hatten wir mit Hilfe des kombinierten Insulinhypoglykämie-Testes (ITT) in einem recht hohen Prozentsatz eine Assoziation mangelhafter bis verminderter Stimulierbarkeit von Wachstumshormon (GH) und Cortisol bei relativer Insulinresistenz während der depressiven Phase mit der klinischen Diagnose einer unipolaren bzw. bipolar-(II) endogenen Depression nachweisen können. Neben der Problematik der klinischen Differentialdiagnostik depressiver Erkrankungen war der Stellenwert der differentialtypologischen Zuordnung für das unterschiedliche Reagieren in diesem neuroendokrinen Funktionstest offengeblieben. So wurde zwar versucht, mögliche intervenierende Variablen wie Alter, Körpergewicht, hormonaler Status, Depressionstiefe, Geschlecht und andere Faktoren in den unterschiedlichen diagnostischen Depressionsgruppen vergleichbar zu halten, ihr konkreter Einfluß wurde jedoch nicht untersucht.

Unsere Ergebnisse stimmten weitgehend mit Untersuchungsbefunden von Mueller et al. (1969), Sachar et al. (1971, 1973), Endo et al. (1974), Gruen et al. (1975), Casper et al. (1977) überein, aber nur zum Teil mit den experimentellen Ergebnissen von Koslow et al. (1982) und nicht mit denjenigen von Berger et al. (1982). Wenn man sich nun fragt, worauf die diskrepanten Befunde beruhen können, so scheinen vor allem Unterschiede im Patientenkollektiv, was die Zuordnung zu diagnostischen Untergruppen, Geschlecht, Alter und hormonellem Status angeht, wie auch die unterschiedlichen Ein- bzw. Ausschlusskriterien von Bedeutung zu sein. Das heißt aber, daß die Repräsentativität und damit die Generalisierbarkeit der Ergebnisse über das jeweilige Kollektiv hinaus praktisch nicht gegeben ist.

Die wesentlichen Ausschlusskriterien – vor allem hinsichtlich der GH-Reaktivität – bei einer Stimulation mit 0,1 E/Insulin/kg Körpergewicht betreffen die Abweichung vom Idealgewicht und den nach Insulin erreichten Glucoseabfall, aber auch die basale Wachstumshormon- und bei Frauen die Östrogen-Konzentration. Wie sich zeigt, hat die ungenügende insulininduzierte Hypoglykämie aufgrund der relativen Insulinresistenz der unipolar (endogen) Depressiven den größten Effekt: so schieden aus diesem Grund 44% der unipolar Depressiven und 35% der bipolar Depressiven im Vergleich zu 19% der Kontrollen aus Koslows Untersuchungskollektiv aus. Interessant ist dabei, daß gerade die unipolar Depressiven, die wegen einer ungenügenden Hypoglykämie ausgeschlossen werden mußten, signifikant – und die bipolar Depressiven tendentiell – höhere Hamilton-Depressionsscores aufwiesen. Somit mußten also mehr als 40% aller depressiven Patienten und zwar gerade diejenigen mit der ausgeprägtesten Depressionssymptomatik aus dem Untersuchungskollektiv eliminiert werden, so daß sich auch hier eine entsprechende Einschränkung der Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtgruppe aller Depressiven deutlich ergibt.

Auf diesem Hintergrund soll nun mittels eines pfadanalytischen Strukturmodells in der vorliegenden Arbeit versucht werden, den möglichen Einfluß der genannten intervenierenden Variablen auf die neuroendokrine Reaktivität im (kombinierten) ITT darzustellen. Hierbei sollen vor allem die Parameter Berücksichtigung finden, deren Bedeutung für die GH-Reaktivität im ITT bekannt sind und wie sie als Ein- bzw. Ausschlusskriterien in der Literatur diskutiert werden (vgl. Koslow et al. 1982; Rubin und Poland 1983).

Ein solches Modell bietet darüber hinaus die Möglichkeit, auch die Beziehungen zwischen den jeweiligen hormonellen und neuroendokrinen Variablen hinsichtlich der kausalen Determiniertheit zu gewichten, was auf dem Hintergrund der o. g. Hypothese der kausalen Abhängigkeit der beobachteten neuroendokrinen Dysfunktionen von der Cortisol-Basalsekretion besonders wichtig erscheint.

## Methodik

Der Grundgedanke der Pfadanalyse (s. dazu: Blalock 1971; Revenstorf 1980; Seibel und Nygreen 1972) besteht darin, daß die Varianzen von im Beziehungsgefüge enthaltenen endogenen (teils abhängigen, teils unabhängigen) Variablen als vollständig determiniert durch lineare additive Kombinationen der Systemvariablen angenommen werden. Dagegen wird die Varianz von exogenen (vollständig unabhängigen) Variablen durch im System nicht enthaltene Variablen bestimmt. Zusätzlich werden, da die Variabilität endogener Variablen nie

vollständig durch im Modell spezifizierte Variablen erklärt werden kann, sog. Residualvariablen eingeführt. Diese erklären die Varianz aller möglichen Variablen, die nicht durch im Modell enthaltene unabhängige Variablen zustande kommt. Der Residualkoeffizient ist somit ein empirischer Prüfwert für die Bedeutsamkeit der aufgrund theoretischer Überlegungen in das Strukturmodell eingeführten Parameter in bezug auf die Fragestellung.

Im Pfaddiagramm werden Beziehungen zwischen exogenen Variablen durch gebogene beidseitig gerichtete Pfeile (mit Korrelationskoeffizienten), solche zwischen endogenen Variablen durch gerade Pfeile (mit Pfadkoeffizienten) gekennzeichnet. Diese Pfadkoeffizienten, die statistisch als standardisierte Regressionskoeffizienten aufgefaßt werden können, geben die Stärke des Zusammenhangs zwischen den Variablen unter Berücksichtigung aller übrigen Variablen an.

Der Vorteil des pfadanalytischen Verfahrens liegt u. a. in der – im Gegensatz zur verbalen und tabellarischen Aussage – klaren und anschaulichen graphischen Darstellung der kausalen Interdependenzen. Die Durchführung der Pfadanalyse erfolgt im wesentlichen in folgenden Schritten:

1. Aus dem theoretischen Rahmen werden die einzelnen kausalen Beziehungen aller in das Strukturmodell eingeführten Variablen abgeleitet und in einem Pfaddiagramm dargestellt.

2. Man berechnet alle  $n \left( \frac{n-1}{2} \right)$  Korrelationskoeffizienten zwischen den Systemvariablen.

3. Die strukturellen Gleichungen des Pfadmodells werden erstellt und aus ihnen die Pfadschätzungsgleichungen abgeleitet, aus denen dann die Pfadkoeffizienten errechnet werden.

4. Anschließend berechnet man die Residualkoeffizienten.

5. Zuletzt werden die kausalen Zusammenhänge zwischen den Variablen aufgeschlüsselt und interpretiert.

Die Richtigkeit des Pfadmodells kann nicht belegt werden, nur aufgedeckte Fehler wie z. B. Verletzung der Rekursivität führen zu seiner Verwerfung.

Mit Hilfe des pfadanalytischen Strukturmodells wird die kausale Determiniertheit der systemabhängigen endogenen biologischen Depressionsvariablen: Cortisol-Basalwert ( $\times 5$ ), GH-Basalwert ( $\times 6$ ), Glucose-Stimulationsminimum ( $\times 7$ ),  $\Delta$ -GH (Stimulationsmaximum minus Basalwert) ( $\times 8$ ) und %  $\Delta$ -Cortisol (prozentualer Anstieg bezogen auf den Basalwert) ( $\times 9$ ) durch die exogenen unabhängigen Variablen: Alter ( $\times 1$ ), prozentuale Abweichung vom Idealgewicht ( $\times 2$ ) und die endogenen unabhängigen Variablen: Depressions-tiefe (Summenscore aus den Depressions-Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen: Bf-S, D-S (von Zerssen 1976a,b); BDI (Beck et al. 1961) bzw. Hamilton-Depressionsskala (Hamilton 1960) ( $\times 3$ ) und der 18-Item Score in der Newcastle-Scale (NCS) ( $\times 4$ ) für die Gesamtgruppe der monopolar Depressiven ( $N = 61$ ) bestimmt.

Frühere Untersuchungsergebnisse (Czernik 1982; Czernik et al. 1980) legten nahe, daß sich klinisch zu differenzierende depressive Erkrankungen in der kausalen Determiniertheit endogen abhängiger biologischer Depressionsvariablen unterscheiden könnten. Gemäß den Befunden von Carney et al. (1965), wonach ein NCS-Score  $\geq 6$  als Indikator für endogene Depressionen, ein solcher  $< 6$  für neurotische Depressionen angesehen werden kann, wurde die Gesamtgruppe der monopolar Depressiven bei diesem cut off-Score von NCS 6 in 2 Gruppen unterteilt: NCS  $\geq 6$ :  $N = 30$ ; NCS  $< 6$ :  $N = 31$ . Bei

der erneuten pfadanalytischen Berechnung ergaben sich als exogen unabhängige Variablen: Alter ( $\times 1$ ), Abweichung vom Idealgewicht ( $\times 2$ ), als endogen unabhängige Variablen die Depressionstiefe ( $\times 3$ ) und als endogen abhängige Variablen: Cortisol-Basalwert ( $\times 4$ ), GH-Basalwert ( $\times 5$ ), Glucose-Stimulationsminimum ( $\times 6$ ),  $\Delta$ -GH ( $\times 7$ ) und %  $\Delta$ -Cortisol ( $\times 8$ ) (vgl. oben).

In gleicher Weise wurden auch die kausalen Zusammenhänge zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen für die Gruppe der bipolar depressiven Patientinnen berechnet.

Einschränkend muß im Hinblick auf die mit der Methode der Pfadanalyse gewonnenen Ergebnisse gesagt werden, daß das verwandte Kausalmodell selbst nichts über die kausale Abfolge des Variablengefüges aussagt und auch kein Kriterium für die Richtigkeit der gesetzten funktionellen Abhängigkeiten angibt. So wird hier nur ein theoretisch mögliches Pfadmodell des Gesamtsystems untersucht, wobei eine eventuelle Veränderung der Reihenfolge der Variablen und somit der Hierarchie der kausalen Abhängigkeiten zwar zu einer unterschiedlichen Gewichtung der Pfadkoeffizienten führen, die erklärte Varianz als Indikator der Parameterrelevanz für den Untersuchungsgegenstand hierdurch jedoch nicht verändert würde.

## Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 85 körperlich gesunde, nicht schwangere Frauen mit einer depressiven Erkrankung (ICD-9 296,1, 296,3, 296,6, 296,8, 298,0, 300,4, 309,1), die in einer geschlossenen psychiatrischen Abteilung hospitalisiert waren und deren Score in der Hamilton-Depressionsskala  $> 18$  betrug, untersucht. Die Verteilung der depressiven Patienten auf die einzelnen Altersdekaden unter Berücksichtigung der diagnostischen Zuordnung, der Depressionstiefe und des NCS-Scores geht aus Tabelle 1 hervor.

Die Einschätzung auf der NCS in der 18-Item-Version (Carney et al. 1965) geschah ebenso wie die diagnostische Klassifikation gemäß ICD-9 von zwei voneinander unabhängigen erfahrenen Psychiatern.

In die Untersuchungsreihe wurden nur die Patienten aufgenommen, die in den letzten 3 Monaten keine Neuroleptika oder Hormone eingenommen hatten. Mit Ausnahme von Herzglykosiden wurden alle eventuellen Medikamente abgesetzt; lediglich Chloralhydrat war zum Schlafen erlaubt. Die Datenerhebung erfolgte am 7. medikamentenfreien Tag mit dem Einverständnis der Patienten und nach entsprechender Aufklärung über Art und Fragestellung der Untersuchung.

Es wurde der (kombinierte) ITT durchgeführt: jeweils morgens um 8.30 Uhr wurde den liegenden Patienten Blut aus einer zuvor gelegten und offengehaltenen Kanüle entnommen zur Bestimmung von GH, Glucose, Cortisol, Thyrotropin (TSH) und Prolactin (PRL). Neben den Nüchternwerten wurden nach entsprechender Stimulation mit 0,1 E Insulin/kg Körpergewicht und 200  $\mu$ g TRH und 50  $\mu$ g LHRH die Konzentrationen nach 20, 30, 45, 60, 90 und 120 min bestimmt.

In die Untersuchung wurden nur die Patienten einbezogen, die einen genügenden Blutzuckerabfall nach Insulin-Stimulation aufwiesen, das heißt einen Abfall um mehr als die Hälfte des Ausgangswertes oder unter 50 mg Prozent.

Die Bestimmung der Hormone GH, TSH und PRL erfolgte mit radioimmunologischen Methoden, die Bestimmung

**Tabelle 1.** Verteilung der untersuchten depressiven Patientinnen unter Berücksichtigung der diagnostischen Zuordnung (ICD-9), des Alters, des NCS-Scores und der Depressionstiefe

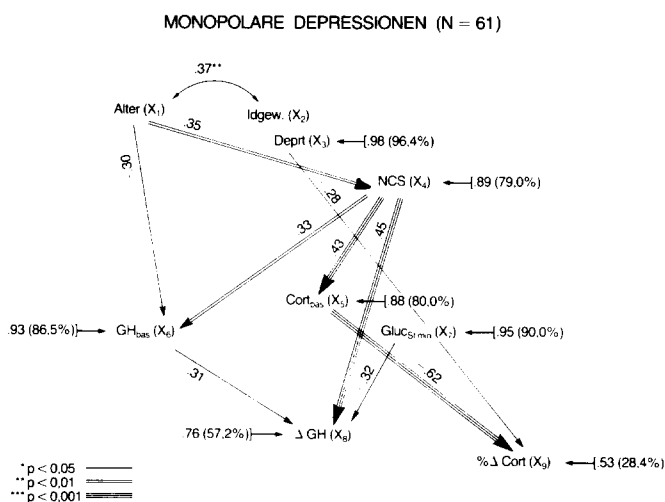
Diagnose	Gesamt-N	NCS-Score	N	Alters-Dekade	$\bar{x}$ NCS	$\bar{x}$ Depr.-Tiefe
Monopolare Depression			3	30–39	8,0	151
		NCS $\geq 6$	6	40–49	8,0	137
ICD 296,1	61 <sup>a</sup>	N = 30	11	50–59	7,9	167
296,8			10	> 60	7,2	161
298,0		NCS < 6	8	30–39	2,0	133
300,4			9	40–49	2,6	156
309,1			10	50–59	2,9	155
			4	> 60	4,1	137
Bipolare (I u. II) Depression			4	< 30	9,3	180
			5	30–39	8,3	163
ICD 296,3	24 <sup>a</sup>		6	40–49	7,6	179
296,6			5	50–59	8,8	175
			4	> 60	8,8	154

<sup>a</sup> Enthält das Untersuchungskollektiv von Czernik 1982, 1984a,b; Czernik et al. 1980; Czernik und Steinmeyer 1984

des Cortisols mit einer Protein-Bindungsanalyse; die Glucose-Konzentration wurde vollmechanisiert (autoanalyzer II) bestimmt. Sämtliche klinisch-chemischen Untersuchungen wurden von Dr. K. Kleesiek, Abteilung für Klinische Chemie und Pathobiochemie der RWTH Aachen (Vorstand: Prof. Dr. Dr. A. Greiling) durchgeführt mit den dort entwickelten Methoden.

## Ergebnisse

**1.1. Gesamtgruppe der monopolar Depressiven ( $N = 61$ ;** Abb. 1). Das Zielkriterium Cortisol-Stimulierbarkeit ( $\times 9$ ) ist mit gut 70% erklärter Varianz durch die aufgrund theoretischer Vorannahmen in das Strukturmodell aufgenommenen



**Abb. 1.** Pfadanalytisches Strukturmodell für die Gesamtgruppe der monopolar depressiven Frauen ( $N = 61$ ) im kombinierten ITT unter der Voraussetzung: Glucoseabfall  $\geq 50\%$  oder unter  $50 \text{ mg\%}$ . Abkürzungen: *Idegew.* = Idealgewicht, *Deprt* = Depressionstiefe, *Cort<sub>bas</sub>* = Cortisol-Basalwert, *GH<sub>bas</sub>* = Wachstumshormon-Basalwert, *Gluc<sub>St/min</sub>* = Glucosestimulationsminima; übrige Abkürzungen s. Text

Bedingungsvariablen determiniert. Dabei geht der Hauptanteil der Varianzaufklärung auf die Cortisol-Basalkonzentration ( $\times 5$ ) zurück. Die Cortisol-Stimulierbarkeit ist umso geringer, je höhere Cortisol-Basalwerte nachweisbar sind ( $P < 0,001$ ), die wiederum eine Folge des positiven Einflusses steigender Werte auf der NCS sind ( $P < 0,001$ ). Darüber hinaus determiniert aber auch als wesentliche Komponente eine größere Depressionstiefe niedrigere Cortisol-Anstiege ( $P < 0,05$ ).

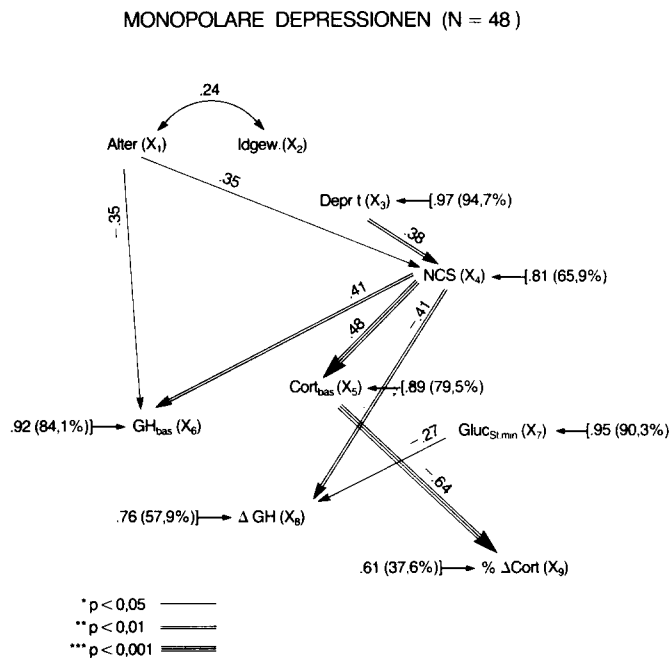
Auf die GH-Stimulierbarkeit wirkt sich die Zuordnung auf der NCS direkt negativ ( $P < 0,001$ ) aus. Darüber hinaus besteht aber auch noch eine negative Abhängigkeit ( $P < 0,05$ ) von der Höhe der Glucose-Stimulationsminima. Demgegenüber determiniert die basale GH-Konzentration die GH-Stimulationsfähigkeit positiv ( $P < 0,05$ ). Die GH-Basalwerte selbst werden durch Alter bzw. die Zuordnung auf der NCS gegensätzlich beeinflusst: So determiniert das Alter die GH-Werte negativ ( $P < 0,05$ ), höhere NCS-Werte diese jedoch positiv ( $P < 0,01$ ). Hierbei zeigt sich eine hochsignifikant positive Abhängigkeit der Zuordnung auf der NCS vom Alter.

Während der NCS-Score direkt die GH-Stimulierbarkeit negativ beeinflusst ( $P < 0,001$ ), zeigt sie somit entgegengesetzte Wirkungen über die GH-Basalwerte, was möglicherweise durch die Bimodalität der NCS bedingt sein dürfte (vgl. 2.2.).

Während die erklärte Varianz für die GH-Reaktivität immerhin noch gut 40% beträgt, lassen sich bei den monopolar Depressiven die Glucose-Stimulationsminima durch die überprüften Variablen praktisch kaum erklären, auch nicht durch die Cortisol-Basalwerte, wie andernorts diskutiert (Nathan et al. 1981 u. a.).

Auch die Cortisol-Basalwerte werden nur mit 20% erklärter Varianz – vorwiegend durch die Bewertung auf der NCS ( $P < 0,001$ ) – bestimmt. Ein ähnlich niedriger Prozentsatz der erklärten Varianz ergibt sich für den NCS-Score selbst.

**1.2. Die Frage, welchen Einfluß Ausschlußkriterien, die bei der Durchführung des ITT inzwischen international berücksichtigt werden, auf die kausale Determiniertheit der Glucose-, GH- und Cortisol-Reaktivität haben können, wurde zusätzlich dadurch überprüft, daß aus dem Gesamtkollektiv der**

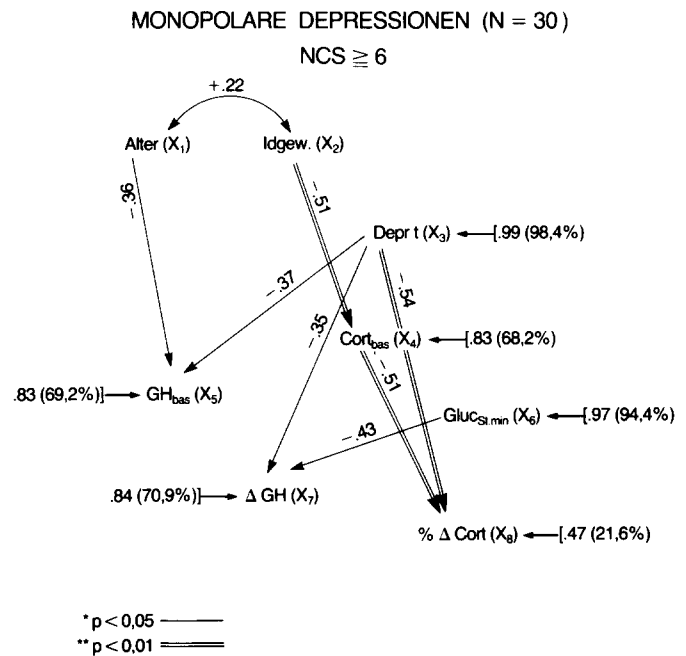


**Abb. 2.** Pfadanalytisches Strukturmodell für die monopolar depressiven Frauen im kombinierten ITT ( $N = 48$ ) unter den Voraussetzungen: Glucoseabfall  $\geq 50\%$  oder unter  $50\text{ mg}\%$ , Abweichung vom Idealgewicht  $\pm 25\%$ ,  $\text{GH}_{\text{bas}} < 5\text{ ng/ml}$ . Abkürzungen s. Abb. 1

monopolar Depressiven diejenigen eliminiert wurden, deren Abweichung vom Idealgewicht  $> 25\%$  betrug und deren  $\text{GH}$ -Basalwerte höher als  $5\text{ ng/ml}$  lagen (vgl. Czernik 1984b; Koslow et al. 1982).

Wie aus Abb. 2 ersichtlich, zeigen auch die verbliebenen 48 monopolar Depressiven mit den genannten Ausschlusskriterien vergleichbare strukturelle kausale Abhängigkeiten wie die Gesamtgruppe der monopolar Depressiven. Durch die Elimination der Versuchspersonen (Vpn) mit erhöhten  $\text{GH}$ -Basalwerten entfällt – im Vergleich zur Gesamtgruppe der monopolar Depressiven – die positive Determiniertheit der  $\text{GH}$ -Stimulationswerte durch die  $\text{GH}$ -Basalwerte. Nach wie vor spielt die Abweichung vom Idealgewicht keine signifikante kausal determinierende Rolle für die neuroendokrine Reaktivität bzw. die überprüften Basalwerte. In der reduzierten Gruppe der depressiven Vpn ist auch die zuvor höchst signifikante Korrelation zwischen Alter und Abweichung vom Idealgewicht nicht mehr nachweisbar. Dagegen besteht in diesem Kollektiv eine hochsignifikante Beziehung zwischen Depressionstiefe und Score in der NCS (die in der Gesamtgruppe der monopolar Depressiven nur tendenziell nachweisbar ist). Die bei der Gesamtgruppe der monopolar Depressiven gefundene direkte (negative) Determiniertheit der Cortisol-Reaktivität durch die Depressionstiefe läßt sich bei der an die o. g. Ausschlusskriterien angepaßten reduzierten Gruppe monopolar depressiver Vpn nicht mehr nachweisen, sondern nur indirekt über die Zuordnung in der NCS und über erhöhte Cortisol-Basalwerte.

2.1. Wegen der ausreichenden Invarianz der kausalen Abhängigkeiten gegenüber den genannten Ausschlusskriterien erscheint es uns gerechtfertigt, am Gesamtkollektiv der 61 depressiven Vpn der Frage nachzugehen, ob sich differentialtypologische Unterschiede hinsichtlich der kausalen Determiniertheit der überprüften abhängigen Variablen nachweisen



**Abb. 3.** Pfadanalytisches Strukturmodell für die monopolar depressiven Frauen im kombinierten ITT ( $N = 30$ ) mit NCS-Score  $\geq 6$  (Teilgruppe aus  $N = 61$ , vgl. Abb. 1). Einschlusskriterien wie in Abb. 1. Abkürzungen s. Abb. 1

lassen. Dieser Fragestellung wurde durch die Untergliederung des gesamten Kollektives monopolar Depressiver in 2 Gruppen  $\text{NCS} \geq 6$ :  $N = 30$  (vgl. Abb. 3) versus  $\text{NCS} < 6$ :  $N = 31$  (vgl. Abb. 4) nachgegangen.

2.2. Für die Gruppe der Depressiven mit einem NCS-Score  $\geq 6$ , die klinisch alle den endogenen Depressionen zuzuordnen waren, ergibt sich wie bei der Gesamtgruppe der monopolar Depressiven die negative Determiniertheit der Cortisol-Stimulationswerte durch die Cortisol-Basalwerte ( $P < 0,01$ ) und die Depressionstiefe ( $P < 0,01$ ) mit einem Hauptanteil an der erklärten Varianz von 78%.

Auch die  $\text{GH}$ -Reaktivität ist wiederum negativ abhängig von den erreichten Glucose-Stimulationsminima ( $P < 0,05$ ). Die erklärte Varianz beträgt hier nur noch knapp 30%. Auf die minimalen Glucose-Stimulationswerte kann durch die überprüften Variablen praktisch kein Einfluß nachgewiesen werden.

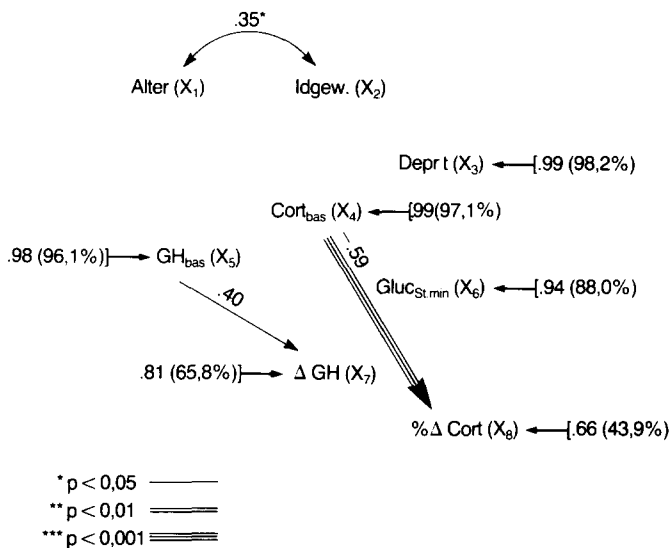
Die  $\text{GH}$ -Basalwerte weisen – analog zur Gesamtgruppe – eine negative Abhängigkeit vom Alter ( $P < 0,05$ ) aber auch von der Depressionstiefe auf.

Obwohl bei der Gesamtstichprobe der Abweichung vom Idealgewicht keine wesentliche Bedeutung zukam, ergibt sich hier eine hochsignifikante negative Beeinflussung der Cortisol-Basalwerte durch die Abweichung vom Idealgewicht.

2.3. Die depressiven Patienten mit einem NCS-Score  $< 6$ , die klinisch vor allem den nicht endogenen Depressiven entsprechen, zeigen im Vergleich zur Gesamtgruppe und der Gruppe mit einem NCS-Score  $\geq 6$  nur geringe kausale Abhängigkeiten zwischen den überprüften Variablen. So ist auch bei ihnen – wie in den anderen Kollektiven – die (negative) Abhängigkeit der Cortisol-Stimulationsfähigkeit von den Cortisol-Basalwerten nachweisbar ( $P < 0,001$ ); darüber hinaus zeigt diese Gruppe nur die bei dem Gesamtkollektiv ( $N = 61$ ) ge-

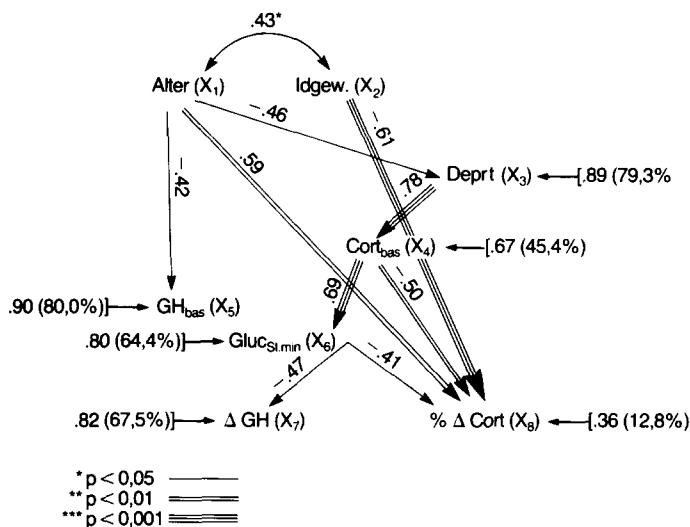
# MONOPOLARE DEPRESSIONEN (N = 31)

NCS < 6



**Abb. 4.** Pfadanalytisches Strukturmodell für die monopolar depressiven Frauen im kombinierten ITT (N = 31) mit NCS-Score < 6 (Teilgruppe aus N = 61, vgl. Abb. 1). Einschlußkriterien wie in Abb. 1. Abkürzungen s. Abb. 1

# BIPOLARE DEPRESSIONEN (N = 24)



**Abb. 5.** Pfadanalytisches Strukturmodell für die bipolar (I u. II) Depressiven (N = 24) im kombinierten ITT. Einschlußkriterien wie in Abb. 1. Abkürzungen s. Abb. 1

fundene positive Abhängigkeit der GH-Reaktivität von den GH-Basalwerten ( $P < 0,05$ ). Diese Beziehung ließ sich bei den Depressiven mit einem NCS-Score  $\geq 6$  nicht finden.

3. Wenn auch die Gruppe der bisher untersuchten bipolar (I u. II) depressiven Patienten noch klein ist (und aus methodischen Gründen die Pfadkoeffizienten hier nur sehr ungenau abgeschätzt werden können), so sollen doch – der Konsistenz der Befunde, aber auch einiger Besonderheiten wegen – die strukturellen Beziehungen der überprüften Variablen auch für dieses Kollektiv kurz dargestellt werden (vgl. Abb. 5).

Die Cortisol-Stimulationsfähigkeit wird durch die Abweichung vom Idealgewicht ( $P < 0,001$ ), die Cortisol-Basalwerte ( $P < 0,01$ ) und die Glucose-Stimulationsminima ( $P < 0,05$ ) direkt negativ, vom Alter ( $P < 0,01$ ) jedoch positiv determiniert. Insgesamt können so unter Einbeziehung aller Systemvariablen 87% der Gesamtvarianz erklärt werden. Das hier verwendete Strukturmodell mit seinen beobachteten Variablen und den theoretisch abgeleiteten Kausalhierarchien dieser Parameter hat hiernach speziell für dieses Kollektiv der bipolar Depressiven die bei weitem höchste empirische Bedeutsamkeit.

Die GH-Reaktivität weist wiederum die erwartete negative Abhängigkeit ( $P < 0,05$ ) von den erreichten Glucose-Stimulationsminima auf. Hier wird circa  $\frac{1}{3}$  der Gesamtvarianz aufgeklärt. Erstmals ergibt sich bei den Glucose-Stimulationswerten eine höchst signifikante positive Abhängigkeit von den Cortisol-Basalwerten. Die GH-Basalwerte werden hingegen wiederum negativ durch das Alter determiniert.

Allein bei der Gruppe der bipolar Depressiven zeigt sich darüber hinaus eine höchst bedeutsame Abhängigkeit der Cortisol-Basalwerte von der Depressionstiefe ( $P < 0,001$ ), einem Parameter, der den größten Anteil an der erklärten Varianz von 55% ausmacht.

## Diskussion

Der wesentlichste Befund dieser Untersuchung scheint uns in der Tatsache begründet, daß die (zum Teil erwarteten) kausalen Interdependenzen zwischen den überprüften biologischen Depressionsvariablen bei den monopolaren Depressionen mit einem NCS-Score  $\geq 6$ , die klinisch in jedem Fall (wiederkehrenden) endogenen Depressionen entsprachen, vor allem aber bei den bipolaren Depressionen in statistisch bedeutsamer Weise nachweisbar sind. Die aufgrund theoretischer Überlegungen eingeführten biologischen Parameter besitzen demnach im ätiologischen Gesamtgefüge der depressiven Erkrankungen zumindest für diese Kollektive auch eine große empirische Relevanz.

Das bedeutet – pointiert formuliert –: je mehr man sich der klassischen Kerngruppe im Rahmen der Cyclothymien, vor allem den mehrphasischen mono- und bipolaren Formen nähert, umso stärker sind die überprüften biochemischen, hormonellen und neuroendokrinen Funktionssysteme – insbesondere über die Cortisol-Basalwerte – untereinander und mit den überprüften unabhängigen Variablen verzahnt. Oder anders ausgedrückt: je typischer und stilreiner die uni- bzw. bipolaren Depressionen und damit auch je beschränkter die Variationsbreite der klinischen Manifestationsmöglichkeit sind, umso eingengter erscheint auch die Variationsbreite der Reagibilität in den funktionell miteinander zusammenhängenden Systemen im (kombinierten) ITT. Hier zeigen sich auf der biochemisch-neuroendokrinologischen Ebene Zusammenhänge mit Befunden, wie sie auf psychophysiologischer Ebene – syndromspezifisch – als „Einschränkung der Freiheitsgrade“ (Heimann 1978, 1979, 1980) bzw. „Einschränkung der Variationsbreite“ in der Reaktion auf bestimmte Reize bei Depressiven (Czernik 1982) beschrieben worden sind.

Neben der Zuordnung auf der NCS (bzw. der Bipolarität) und der Depressionstiefe tritt die zentrale Stellung der Cortisol-Basalwerte bei den bipolaren Depressiven besonders deutlich hervor, indem nicht nur die Cortisol-Reaktivität – wie bei

den anderen Gruppen auch – direkt und über die Beeinflussung der Glucose-Stimulationsminima auch indirekt determiniert wird, sondern letzteres auch für die GH-Reaktivität gilt. In keiner der anderen hier untersuchten Gruppen depressiver Patienten läßt sich dieser zentrale Stellenwert der basalen Cortisolkonzentration nachweisen, was möglicherweise auch damit zusammenhängen kann, daß – wie aus Tabelle 1 hervorgeht – die bipolar Depressiven die größte Depressions-tiefe aufweisen, die ihrerseits hochsignifikant die Cortisol-Basalwerte determiniert. Solche Beziehungen zwischen Schweregrad der depressiven Erkrankung und Cortisol-Basalwert (bzw. mangelnder Supprimierbarkeit im Dexamethason-Hemmtest) finden sich wiederholt in der Literatur. Hierin könnte auch ein Grund für die diskrepanten Befunde zwischen unserem Untersuchungskollektiv depressiver Patienten und dem von Berger et al. (1982) liegen, da deren untersuchte Depressive keine erhöhten Cortisolexkretionsraten aufwiesen und auch nicht die relative Insulinresistenz zeigten, wie sie von anderen Untersuchungsgruppen beschrieben wurden. Vor allem unterschieden Berger et al. (1982) nicht zwischen unipolar und bipolar Depressiven, wobei es bedeutsam erscheint, daß bipolar Depressive in der Multicenterstudie von Koslow et al. (1982) – in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungsergebnissen – im ITT eine differente Reaktivität im Vergleich mit unipolar Depressiven aufwiesen (vgl. Czernik 1984b,c). In ähnlicher Weise ist nur bei den bipolar Depressiven ein bedeutsamer Zusammenhang zwischen Cortisol-Basalwerten und Glucose-Stimulationsminima nachweisbar, obwohl er theoretisch in diesem Stimulationstest allgemein hätte erwartet werden können (vgl. Krieger und Glick 1972).

Bei den hier überprüften Kollektiven depressiver Patienten ergeben sich keine genügenden Hinweise für die Annahme, daß alle beobachteten neuroendokrinen Dysfunktionen als sekundäre Phänomene der (erhöhten) Cortisol-Basalwerte aufgefaßt werden könnten (Kendler und Davis 1977).

So ließ sich keine bedeutsame kausale Determiniertheit der TSH-Reaktivität von den basalen Cortisol-Konzentrationen (vgl. Loosen und Prange 1982) nachweisen (Czernik und Steinmeyer 1984). Ebenso wenig ergibt sich in den hier überprüften Depressionsgruppen eine direkte kausale Abhängigkeit der basalen GH-Konzentrationen bzw. der GH-Reaktivität von den basalen Cortisol-Werten (vgl. Lantigua et al. 1980). Die früher von uns bei endogen Depressiven nachgewiesene relative Insulinresistenz im (kombinierten) ITT (Czernik 1982, 1984a–c; Czernik und Kleesiek 1980; Czernik et al. 1980; vgl. auch Koslow et al. 1982; Nathan et al. 1981; Sachar et al. 1973) findet durch die hier überprüften Variablen – unter der Voraussetzung, daß ein Abfall von mehr als 50% der Glucose-Basalwerte bzw. Glucose-Stimulationsminima unter 50 mg% erreicht werden – für die Gruppe der monopolar (endogen) Depressiven keine Erklärung. Insbesondere ergibt sich – ähnlich wie bei Carroll (1969) und Mueller et al. (1969) – kein Zusammenhang zwischen den Glucose-Stimulationsminima und den (morgentlichen) Cortisolplasma-Konzentrationen. Lediglich die Gruppe der bipolar Depressiven zeigt eine deutliche Abhängigkeit zwischen diesen beiden Parametern. Nathan et al. (1981) hatten bei einer Untergruppe endogen depressiver Patienten signifikante Beziehungen zwischen der Cortisol-Hypersekretion und den Glucose-Stimulationsminima im Sinne einer relativen Insulinresistenz gefunden, ohne entscheiden zu können, ob die Insulinresistenz durch die Cortisol-Hypersekretion bedingt war oder ob beide Befunde auf gemeinsame andere Ursachen z.B. im Sinne

einer Rezeptorsensibilitätsveränderung zurückführbar seien. Kahn et al. (1978) beschrieben eine verminderte Insulinsensibilität sowohl unter erhöhten Glucocorticoid- als auch erhöhten Wachstumshormon-Konzentrationen, wobei sie annahmen, daß die Insulin-Resistenz unter den verschiedenen Bedingungen auf unterschiedliche zugrundeliegende Mechanismen zurückgeführt werden könne.

Abhängigkeiten der Glucose-Stimulationsminima bei depressiven Patienten vom Alter, dem Ernährungszustand oder den basalen GH-Werten konnten wir ebenso wenig nachweisen wie Mueller et al. (1969).

Insgesamt muß festgestellt werden, daß die hier eingeführten und überprüften Parameter nur wenig zur Frage beitragen können, welche Faktoren letztlich die Insulinreaktivität bzw. die erreichten Glucose-Stimulations-Minima bedingen – wenn man von den Cortisol-Basalwerten (und der Depressionstiefe) der Bipolaren absieht –, so daß sich hier ein Feld der weiteren Forschung auftut.

Wenn auch die Abweichung vom Idealgewicht weder bei der Gesamtgruppe der monopolar Depressiven noch bei den depressiven Patienten mit einem NCS-Score < 6 eine determinierende Rolle für die überprüften biochemischen und neuroendokrinen Parameter spielte, so wirkt dieser Parameter sich doch direkt bzw. indirekt auf die Cortisol-Basalkonzentration bzw. -Stimulationsfähigkeit bei der Gruppe der monopolar (NCS  $\geq$  6) bzw. bipolar endogen Depressiven aus, jedoch nicht auf die Stimulationsreaktivität von Glucose oder GH, wie zunächst vermutet werden konnte. Somit spielt die Kontrollvariable „Abweichung vom Idealgewicht“ gerade bei den depressiven Subgruppen eine determinierende Rolle, bei denen in verschiedenen Funktionstests (phasenabhängige) neuroendokrine Dysfunktionen beschrieben worden sind, so daß die Kontrolle dieses Parameters bei der Durchführung des (kombinierten) ITTs weiterhin zu fordern ist. Allerdings wird hierdurch die Repräsentativität der Befunde für das mögliche Gesamtkollektiv depressiver Patienten eingeschränkt (vgl. Czernik 1984b; Koslow et al. 1982). Möglicherweise spielt aber die Gewichtsabnahme/Zeit eine noch wichtigere Rolle für die hier überprüften Zusammenhänge, wie Befunde von v. Zerssen et al. (1984) vermuten lassen.

Neben der Kontrolle des Ernährungszustandes ist immer wieder gefordert worden (vgl. z.B. Koslow et al. 1982 u. a.), depressive Patienten mit GH-Basalkonzentrationen über 5 ng/ml im ITT auszuschließen, um negative Feed-Back-Effekte durch höhere GH-Ausgangswerte zu vermeiden (Brown et al. 1978), wobei gerade bei Frauen in der postovulatorischen Phase mit gesteigerten Östrogen-Konzentrationen erhöhte basale GH-Werte nachgewiesen werden können (Frantz und Rabkin 1975; Merimee und Fineberg 1971), weswegen nur Frauen in der Postmenopause mit dem ITT untersucht werden sollten.

Die Bedeutung dieses Ausschlußkriteriums wird auf dem Hintergrund der hier mitgeteilten Befunde eingeschränkt. So findet sich zwar die (erwartete) negative Abhängigkeit der GH-Basalkonzentration vom Alter der untersuchten depressiven Frauen und eine positive Determiniertheit der GH-Basalwerte durch steigende NCS-Scores; negative Feed-Back-Effekte auf die GH-Reaktivität lassen sich aber weder bei der Gesamtgruppe der monopolar Depressiven noch bei den übrigen hier untersuchten Subgruppen nachweisen.

Wie weit sich die hier dargestellten kausalen Abhängigkeiten der überprüften hormonellen und neuroendokrinen Funktionssysteme untereinander und mit den Kontrollvariablen

bei den verschiedenen Subgruppen depressiver Patienten, wie sie für den kombinierten Provokationstest (Insulin + TRH + LHRH) dargestellt wurden, auch für den alleinigen ITT aufzeigen lassen, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Mögliche Interaktionen zwischen den verschiedenen neuroendokrinen Funktionssystemen sollten jedenfalls bedacht werden (vgl. Literatur hierzu bei Czernik 1982).

Einschränkend muß für unsere Ergebnisse noch gesagt werden, daß – wie oben bereits angedeutet – mit der Methode der Pfadanalyse keine absolut gültigen kausalen Verknüpfungen im Netzwerk der beobachteten Parameter gewichtet werden können, daß die hierarchische Strukturierung der Variablen immer aufgrund bestimmter theoretischer Vorannahmen vorgenommen wird, so daß hier nur von einer relativen Kausalität im Rahmen selektiver hypothetischer Blickwinkel gesprochen werden kann. Hat man sich aber einmal für ein Modell entschieden, so ist es – wie in dieser Arbeit gezeigt – durchaus möglich, die Bedeutsamkeit der theoretischen Vorannahmen sowie der eingeführten Parameter für unterschiedliche Untersuchungskollektive zu gewichten und empirisch zu belegen.

Wir haben mit der Methode der Pfadanalyse bei der Auswertung und Darstellung der Ergebnisse einen Weg beschritten, wie er etwa (z. B. auf der letzten Dahlem-Konferenz von Ågren oder Katschnig et al. 1983) als suffiziente statistische Methode zur Erfassung von Interaktionseffekten biochemischer und neuroendokriner Variablen gefordert wird.

## Literatur

- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh JH (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 53–63
- Berger M, Doerr P, Lund R, Bronisch T, Zerssen D von (1982) Neuroendocrinological and neurophysiological studies in major depressive disorders: Are there biological markers for the endogenous subtype? *Biol Psychiatr* 17: 1217–1242
- Blalock HM (1971) Causal models in the social sciences. Illinois Press, Chicago
- Brown GM, Seggie JA, Chambers JW, Ettigi PG (1978) Psychoneuroendocrinology and growth hormone: A review. *Psychoneuroendocrinology* 3: 131–153
- Carney MWP, Roth M, Garside RF (1965) The diagnosis of depressive syndromes and the prediction of E.C.T. response. *Br J Psychiatry* 111: 659–674
- Carroll BJ (1969) Hypothalamic-pituitary function in depressive illness: Insensitivity to hypoglycaemia. *Br Med J* 3: 27–28
- Casper RC, Davis JM, Pandey GN, Garver DL, Dekirmenjian H (1971) Neuroendocrine and amine studies in affective illness. *Psychoneuroendocrinology* 2: 105–113
- Checkley SA (1980) Neuroendocrine tests of monoamine function in man: Review of basic theory and its application to the study of depressive illness. *Psychol Med* 10: 35–53
- Czernik A (1982) Zur Psychophysiologie und Neuroendokrinologie von Depressionen. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Czernik A (1984a) Neuroendokrinologie. In: Battegay R, Glatzel J, Pöldinger W, Rauchfleisch U (Hrsg) Handwörterbuch der Psychiatrie. Enke, Stuttgart, S 299–304
- Czernik A (1984b) Problematik des Insulin-Hypoglykämietestes als Hilfsmittel in der Depressionsdiagnostik. In: Hopf A, Beckmann H (Hrsg) Forschungen zur Biologischen Psychiatrie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 183–191
- Czernik A (1984c) Möglichkeiten und Grenzen neuroendokriner Funktionsdiagnostik. In: Wolfersdorf M, Straube R, Hole G (Hrsg) Depressiv Kranke in der psychiatrischen Klinik. Roderer, Regensburg, S 270–281
- Czernik A, Kleesiek K (1980) Insulin sensibility and pituitary-hormone secretion in the course of depressive syndromes. *Prog Neuropsychopharmacol [Suppl]* 120
- Czernik A, Steinmeyer EM (1984) Path analysis as a causal model for evaluating the importance of biological parameters in depression. 14th CINP Congress, June 19–23, Florence, Italy
- Czernik A, Kleesiek K, Steinmeyer EM (1980) Änderungen neuroendokrinologischer Parameter im Verlauf von Depressionen. *Nervenarzt* 51: 662–667
- Dahlem Konferenzen (1983) Angst J (ed) The origins of depression: Current concepts and approaches. Springer, Berlin Heidelberg New York, p 300 and p 398
- Endo M, Endo J, Nishikubo M, Yamaguchi T, Hatotani N (1974) Endocrine studies in depression. In: Hatotani N (ed) Psychoneuroendocrinology, Micken 1973. Karger, Basel, pp 22–31
- Extein I, Pottash ALC, Gold MS (1981) Relationship of thyrotropin-releasing hormone test and dexamethasone suppression test abnormalities in unipolar depression. *Psychiatr Res* 4: 49–53
- Frantz AG, Rabkin MT (1975) Effects of estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 25: 1470–1480
- Gruen PH, Sachar EJ, Altman N, Sassini J (1975) Growth hormone responses to hypoglycaemia in postmenopausal depressed women. *Arch Gen Psychiatry* 32: 31–33
- Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56–62
- Heimann H (1978) Changes of psychophysiological reactivity in affective disorders. *Arch Psychiatr Nervenkr* 225: 223–231
- Heimann H (1979) Auf dem Wege zu einer einheitlichen psychophysiologischen Theorie depressiver Syndrome. *Prax Psychother Psychosom* 24: 281–297
- Heimann H (1980) Psychophysiologische Aspekte in der Depressionsforschung. In: Heimann H, Giedke H (Hrsg) Neue Perspektiven in der Depressionsforschung. Huber, Bern Stuttgart Wien, S 85–87
- ICD und Glossar psychiatrischer Krankheiten (1975) Degkwitz R, Helmchen H, Kockott G, Mombour W (Hrsg) Springer, Berlin Heidelberg New York
- Kahn CR, Goldfine ID, Neville DM, Meyers P de (1978) Alterations in insulin binding induced by changes in vivo in the levels of glucocorticoids and growth hormone. *Endocrinology* 103: 1054–1066
- Kendler KS, Davis KL (1977) Elevated corticosteroids as a possible cause of abnormal neuroendocrine function in depressive illness. *Commun Psychopharmacol* 1: 183–194
- Kirkegaard C, Carroll BJ (1980) Dissociation of TSH and adrenocortical disturbances in endogenous depression. *Psychiatr Res* 3: 253–264
- Koslow SH, Stokes PE, Mendels J, Ramsey A, Casper R (1982) Insulin tolerance test: Human growth hormone response and insulin resistance in primary unipolar depressed, bipolar depressed and control subjects. *Psychol Med* 12: 45–55
- Krieger DT, Glick SM (1972) Growth hormone and cortisol responsiveness in Cushing's syndrome. *Am J Med* 52: 25–40
- Lantigua RA, Streck NF, Lockwood DH, Jacobs LS (1980) Glucocorticoid suppression of pancreatic and pituitary hormones: Pancreatic polypeptide, growth hormone, and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 50: 298–303
- Loosen PT, Prange AJ (1980) Thyrotropin releasing hormone (TRH): A useful tool for psychoneuroendocrine investigation. *Psychoneuroendocrinology* 5: 63–80
- Loosen PT, Prange AJ (1982) Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients: A review. *Am J Psychiatry* 139: 405–416
- Loosen PT, Prange AJ, Wilson TC (1978) Influence of cortisol on TRH-induced TSH response in depression. *Am J Psychiatry* 135: 244–246
- Merimee TF, Fineberg SE (1971) Studies of the sex-based variation of human growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 33: 896–902
- Mueller PS, Heninger GR, McDonald RK (1969) Insulin tolerance test in depression. *Arch Gen Psychiatry* 21: 587–594



- Nathan RS, Sachar EJ, Asnis GM, Halbreich U, Halpern FS (1981) Relative insulin insensitivity and cortisol secretion in depressed patients. *Psychiatr Res* 4:291–300
- Revenstorf D (1980) Faktorenanalyse. Kohlhammer, Stuttgart
- Rubin RT, Poland RE (1983) Neuroendocrine function in depression. In: Angst J (ed) *The origins of depression: Current concepts and approaches*. Dahlem Konferenzen 1983. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 205–220
- Sachar EJ, Finkelstein J, Hellman L (1971) Growth hormone responses in depressive illness. I. Response to insulin tolerance test. *Arch Gen Psychiatr* 25:263–269
- Sachar EJ, Frantz AG, Altman N, Sassin J (1973) Growth hormone and prolactin in unipolar depressed patients: Responses to hypoglycaemia and L-dopa. *Am J Psychiatry* 130:1362–1367
- Seibel HD, Nygreen GT (1972) Pfadanalyse. Ein statistisches Verfahren zur Untersuchung linearer Kausalmodelle. *Z Sozialpsychol* 3:5–12
- Zerssen D von (1976a) *Depressivitätsskala*. Manual. Beltz, Weinheim
- Zerssen D von (1976b) *Die Befindlichkeitsskala*. Manual. Beltz, Weinheim
- Zerssen D von, Berger M, Doerr P (1984) Neuroendocrine dysfunction in subtypes of depression. In: Shah NS, Donald AG (eds) *Psychoneuroendocrine dysfunction*. Plenum Publishing Corporation, New York, pp 357–382

Eingegangen am 26. April 1985