

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Polymorphismen des Angiotensin-Converting-Enzym-Gens beeinflussen depressive Störungen und kardiovaskuläre Erkrankungen

Baghai TC, Born C, Häfner S

Eser D, Schüle C, Länger A

Leicht G, Damm J, Rupprecht R

Bondy B

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2009; 10 (4), 24-33

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Polymorphismen des Angiotensin-Converting-Enzym-Gens beeinflussen depressive Störungen und kardiovaskuläre Erkrankungen

T. C. Baghai, C. Born, S. Häfner, D. Eser, C. Schüle, A. Länger, G. Leicht, J. Damm, R. Rupprecht, B. Bondy

Kurzfassung: Depressive Störungen („Major depressive disorder“, MDD) sind sowohl mit kardiovaskulären Erkrankungen als auch mit der dadurch bedingten Mortalität assoziiert. Eine Überaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- („hypothalamic-pituitary-adrenal“, HPA) Achse und Entzündungsprozesse wurden ebenfalls bei beiden Erkrankungen gefunden. Man nimmt an, dass das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) die Aktivität des HPA-Systems beeinflusst. Das ACE-Gen, welches mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist, stellt daher ein geeignetes Kandidatengens für die Untersuchung von Assoziationen mit affektiven Erkrankungen dar.

Wir untersuchten die genetische Assoziation von Polymorphismen des ACE-Gens mit der Suszeptibilität für eine MDD in 2 unabhängigen Fall-Kontroll-Stichproben. Darüber hinaus wurde die genetische Assoziation des ACE-Insertions/Deletions-Polymorphismus und des Einzelnukleotid-polymorphismus („single nucleotide polymorphism“, SNP) rs4291 mit der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) sowie mit der Funktion der HPA-Achse untersucht. Weiters wurden somatische Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie z. B. das C-reaktive Protein (CRP) bei depressiven Patienten analysiert. Zusätzlich wurden Zusammenhänge zwischen Polymorphismen des ACE-Gens und klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, die auch in den Framingham-Index zur Risikobewertung eingehen, bei Patienten mit einer MDD, einer koronaren Herzerkrankung (KHK) und bei gesunden Kontrollpersonen untersucht.

Es gab einen signifikanten Zusammenhang zwischen SNPs des ACE-Gens und dem Vorhandensein einer MDD. Das T-Allel des SNP rs4291

war mit Depressionen, einer höheren ACE-Serumaktivität und einer HPA-Hyperaktivität assoziiert. Zudem war die basale CRP-Konzentration bei Patienten höher als bei Kontrollpersonen. Sie hing signifikant vom Schweregrad der Depression ab und zeigte eine Assoziation mit Polymorphismen des ACE-Gens. Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Varianten des ACE-Gens, z. B. der SNP rs4291, werden als Suszeptibilitätsfaktor für eine MDD angesehen. Zudem konnten wir einen Einfluss auf die ACE-Aktivität und die Überaktivität der HPA-Achse zeigen. Varianten des ACE-Gens stellen somit möglicherweise eine pathophysiologische Verbindung zwischen unipolaren Depressionen und kardiovaskulären Erkrankungen dar. Des Weiteren bestätigen unsere Ergebnisse die Hypothese, dass erhöhte CRP-Spiegel bei beiden Erkrankungen mit den gleichen genetisch determinierten pathophysiologischen Prozessen innerhalb des RAAS in Beziehung stehen.

Abstract: Polymorphisms in the Angiotensin-Converting Enzyme Gene Influence Major Depression and Cardiovascular Disorders. Major depressive disorder (MDD) has been associated with cardiovascular disorders (CVD) and mortality. Enhanced hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity and inflammatory processes have been associated with both disorders. Angiotensin-converting enzyme (ACE) is assumed to influence the activity of the HPA system. The ACE gene, which is associated with CVD, is therefore a promising candidate gene for affective disorders.

We investigated the genetic association between ACE gene polymorphisms and the susceptibility for MDD in two independent case-control samples. Moreover, the genetic association of the ACE gene insertion/deletion polymorphism and the single nucleotide polymorphism (SNP), rs4291, with the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and functional parameters of the HPA system were investigated. In addition, we evaluated somatic risk factors such as concentrations of C-reactive protein (CRP) contributing to CVD in depressed patients. We also analyzed ACE polymorphisms together with classical cardiovascular risk factors contributing to the Framingham index in MDD or CVD patients in comparison to healthy controls. SNPs within the ACE gene were significantly associated with MDD. The SNP rs4291 T-allele was associated with depression, higher ACE serum activity, and HPA axis hyperactivity. Basal CRP was significantly higher in patients than in controls, significantly correlated with the severity of depression and associated with ACE gene polymorphisms. Classical cardiovascular risk factors showed no significant differences between depressed patients and normal controls. Variants of the ACE gene, i. e. SNP rs4291, are suggested susceptibility factors for MDD. In addition, we could show an influence on ACE activity and HPA axis hyperactivity. ACE gene variants might therefore represent a common pathophysiologic link for unipolar depression and cardiovascular disease. In addition, our findings confirm the hypothesis that elevated CRP levels in MDD and CVD may be related to the same genetically determined pathophysiologic processes within the RAAS. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10 (4): 24–32.**

■ Häufigkeit depressiver Störungen und kardiovaskulärer Erkrankungen

Nach Informationen der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) sind depressive Störungen von herausragender sozio- und gesundheitsökonomischer Bedeutung. Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen zwar mit 52 % weltweit eine der häufigsten aller krankheitsbedingten Todesursachen dar [1], gleichzeitig belegt aber nach einer Statistik der WHO die unipolare Depression Platz 1 der Liste der Erkrankungen bezüglich der mit Behinderung gelebten Lebens-

jahre (YLD = years lived with disability) [1]. Depressive Störungen stellen zudem die häufigsten psychiatrischen Erkrankungen dar, die zu einer psychosozialen Behinderung führen.

■ Hypothesen zu Pathogenese und Therapie depressiver Störungen

Trotz intensiver biologisch orientierter psychiatrischer Forschung konnte die Ätiologie depressiver Störungen in den vergangenen Jahrzehnten nicht vollständig aufgeklärt und verstanden werden. Eine multifaktorielle Genese dieser Erkrankungen wird angenommen. Neben psychologischen und sozialen Faktoren spielt auch eine biologische Disposition zu diesen Erkrankungen eine wesentliche Rolle. Diese führt in ihrer Gesamtheit zu einer gestörten zentralnervösen Homöostase. Die so genannte Katecholaminmangelhypothese [2], die eine Defizienz der Monoamine Serotonin und Noradrena-

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Thomas C. Baghai, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München, D-80336 München, Nußbaumstraße 7; E-Mail: Baghai@med.uni-muenchen.de

lin im zentralen Nervensystem (ZNS) bei der Reizübertragung im synaptischen Spalt postuliert, spielt beim pathophysiologischen Verständnis depressiver Erkrankungen eine Hauptrolle. Diese Hypothese basiert jedoch auf den Wirkmechanismen der Hauptgruppen antidepressiver Pharmakotherapeutika. Trizyklische Antidepressiva (TCA), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI) und selektive Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) wirken genauso wie noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NASSA) und Monoaminoxidasehemmer (Monoaminoxidase Inhibitors, MAOI) vermutlich hauptsächlich über eine Erhöhung der Konzentrationen von Monoaminen im synaptischen Spalt [3]. Dies kann durch eine mehr oder weniger selektive Blockade der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme in die präsynaptische Nervenendigung (TCA, SSRI, NARI, SNRI), durch eine präsynaptische α_2 -Auto- und Heterorezeptorblockade (NASSA) oder durch eine Blockade des abbauenden Enzyms, der Monoaminoxidase (MAO) erreicht werden.

Während der vergangenen Jahre wurden jedoch auch zunehmend Erkenntnisse über den möglicherweise therapieentscheidenden Einfluss von Antidepressiva auf Signaltransduktionswege, z. B. die Zyklus-Adenosinmonophosphat- (cAMP-) „cAMP-responsive element-binding protein-“ (CREB-) Kaskade und ihre Effekte auf neurotrophe Faktoren wie z. B. den Nervenzellenwachstumsfaktor („brain-derived neurotrophic factor“, BDNF) bei der Pathogenese und möglicherweise auch bei der Behandlung depressiver Erkrankungen publiziert [4]. Inzwischen wurden auch messbare morphologische Veränderungen wie z. B. die Reduktion hippocampaler Volumina beschrieben [5]. Zudem gehört eine messbare Dysregulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (hypothalamic pituitary adrenal system, HPA-System) zu den konsistentesten und am besten dokumentierten biologischen Befunden, die bei depressiven Störungen messbar sind [6]. Neueste Entwicklungen gehen sogar soweit, dass sich hieraus neue therapeutische Perspektiven ergeben, die derzeit Gegenstand klinischer Forschung sind [7].

■ Stellenwert genetischer Depressionsforschung

Obwohl es sowohl für die Pathogenese unipolarer und vor allem auch bipolarer affektiver Störungen deutliche Hinweise auf eine genetische Prädisposition und unterschiedliche genetische Einflüsse auf Entstehung und Ausprägungsgrad der Erkrankung gibt [8], ist es bislang noch nicht gelungen, diejenigen Gene klar zu identifizieren, die für die Entwicklung einer depressiven Erkrankung verantwortlich sind. Auch nach vollständiger Dekodierung des menschlichen Genoms wurden die relevanten Gene oder Genprodukte, die auf die Entstehung und möglicherweise auch auf die Behandelbarkeit depressiver Erkrankungen entscheidenden Einfluss haben, noch nicht identifiziert.

Allerdings hat aktuell die Entdeckung und Beschreibung von krankheitsassoziierten Genen sowie von Mutationen, die vermutlich in Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen stehen, bereits begonnen [9]. Da aber vermutlich aufgrund der

Komplexität der Genese affektiver Störungen ein spezifisches Muster verschiedenster Genotypen zur Krankheitsdisposition beiträgt und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung affektiver Krankheitssymptome auf keinen Fall auf eine monokausale bzw. monogene Prädisposition zurückgeführt werden kann, ist die Identifizierung der entscheidenden Informationen im menschlichen Genom, die zu dieser Risikoerhöhung beitragen können, entsprechend schwierig. Zudem ist es auch möglich, dass ein genetisches Muster an möglichen Risikofaktoren nur unter spezifischen Rahmenbedingungen und bei Vorliegen begünstigender Umweltfaktoren tatsächlich zu einer Risikoerhöhung beiträgt. Da es derzeit kaum möglich ist, die äußeren Risikobedingungen standardisiert zu untersuchen und selbst die operationalisierten psychiatrischen Diagnosesysteme ICD und DSM in ihren aktuellen Auflagen keine ausreichende Homogenität der zu untersuchenden Krankheitsentitäten garantieren, ist es derzeit weiterhin erforderlich, nach Assoziationen und Gruppenunterschieden relativ geringer Effektstärken zu suchen. Eine klare nosologisch und wenn möglich ätiologisch begründete Trennung der zu untersuchenden Gruppen kann mit den derzeit zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden noch nicht gewährleistet werden. Eine hohe Varianz der untersuchten Eigenschaften ist bislang in jedem Fall zu erwarten. Die aktuelle Konsequenz ist daher die Untersuchung von großen Kollektiven und Stichprobengrößen, um auch kleine Gruppenunterschiede trotz großer Varianzen sicher und statistisch ausreichend signifikant detektieren zu können. Allerdings könnte die Definition und Untersuchung von funktionellen Endophänotypen eine ätiologische Homogenisierung und Beschränkung auf Patientensubkollektive erlauben, die dann gegebenenfalls auch besser genetisch untersuchbar sind. Denkbar wären aber auch eine Erhöhung der diagnostischen Sicherheit der vorhandenen Diagnosesysteme sowie eine bessere Differenzierung ätiologischer Subgruppen anhand von biologischen Untersuchungen. Die Subgruppenbildung anhand endokrinologischer Untersuchungen (z. B. HPA-Achsen-Überfunktion) oder genetischer Typisierungen wären hier denkbar.

Obwohl bei affektiven Störungen wie bei allen komplexen Krankheiten, die genetischen Einflüssen unterliegen, eine einzelne Genvariante nie den komplexen Phänotyp vollständig erklären kann, ist dies möglicherweise ein erster Schritt, um zumindest eine biologisch fassbare Risikoerhöhung für die Entwicklung einer affektiven Störung messen zu können. Ein weiterer wichtiger Schritt wäre dann vor allem aber auch, den Einfluss genetischer Varianten auf die Behandelbarkeit der Erkrankungen und somit den Therapieverlauf zu untersuchen. Neben dem besseren Verständnis pathophysiologischer Mechanismen, die zur Krankheitsentstehung beitragen können, könnte diese Information auch von direktem Nutzen für einzelne Patienten sein. Es wäre beispielsweise denkbar, die Information über die Zugehörigkeit zu einer Patientengruppe mit erhöhtem Risiko für eine Pharmakotherapieresistenz direkt in einen individuellen Therapieplan zu integrieren.

Voraussetzung hierfür ist allerdings die Weiterentwicklung kostengünstigerer und leicht in die klinische Routineuntersuchung zu integrierender Untersuchungsverfahren sowie die breite Anwendbarkeit von Hochdurchsatzverfahren, um große Patienten- und Probandenkollektive kostengünstig und in relativ kurzen Zeiträumen untersuchen zu können.

■ Zusammenhang zwischen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und depressiven Störungen

Eine Dysregulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems gehört zu den in akuten Krankheitsphasen häufig messbaren biologischen Befundveränderungen bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen. Durch hypothalamisches Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Vasopressin (AVP) wird im Hypophysenvorderlappen die Ausschüttung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) angeregt. Dieses wiederum stimuliert die Sekretion von Kortisol aus der Nebennierenrinde. Für jeden stimulierenden Schritt besteht im Regelkreis auch eine negative Rückkoppelung (Abb. 1). Zusätzlich spielen andere Einflussfaktoren, wie z. B. Neurotransmitter und Immuno peptide eine regulierende Rolle.

Das HPA-System gehört zu den Stressreaktionssystemen des menschlichen Körpers und spielt vermutlich eine wichtige Rolle in der Disposition, Entstehung und Aufrechterhaltung psychiatrischer Erkrankungen [6]. Vor allem bei Patienten mit affektiven Störungen zeigte sich eine erhöhte basale Sekretion des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) und konsekutiv im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöhte Kortisol-Spiegel in Blut, Urin, Speichel und Liquor. Aufgrund der zirkadianen Rhythmik der Kortisol-Sekretion kann eine Überfunktion der HPA-Achse mittels einer einmaligen Messung des Kortisol-Spiegels nur sehr unsicher diagnostiziert werden. Besser verwendbar sind hierfür Funktionstests,

welche die Supprimierbarkeit der Kortisol-Sekretion durch Dexamethason untersuchen, da bei einigen psychiatrischen Erkrankungen eine verminderte Ansprechbarkeit des HPA-Systems auf den supprimierenden Effekt von Dexamethason, einem synthetischen Glukokortikoid (Dexamethason-Suppressionstest, DST) besteht [10, 11]. Durch Erweiterung dieses Untersuchungsdesigns um eine Stimulation durch Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) am Folgetag (kombinierter Dex/CRH-Test) konnte eine Sensitivität dieses neuroendokrinen Tests von über 70 % erreicht werden [12]. Inzwischen ist es zudem möglich, ein auf wiederholte Messungen von Kortisol im Speichel basierendes Untersuchungsdesign ohne Blutentnahmen zu verwenden, ohne die Aussagekraft der Untersuchung zu verändern [13]. Bei vielen depressiven Patienten kann hier eine überschießende und nur wenig suppressible Kortisol-Sekretion festgestellt werden.

Bisher konnte ein pathologischer Dex/CRH-Test, d. h. eine überschießende CRH-induzierte Kortisol-Stimulation trotz DEX-Prämedikation, in erster Linie bei psychiatrischen Patienten mit depressiven Störungen, aber auch weniger deutlich ausgeprägt bei Vorliegen einer Manie, Schizophrenie, Alzheimer-Demenz sowie teilweise auch für Patienten mit einer Panikstörung nachgewiesen werden. Zumindest für depressive Patienten konnte gezeigt werden, dass sich ein pathologischer Dex/CRH-Test im Behandlungsverlauf nach Remission bei Patienten mit geringerem Rückfallrisiko normalisiert und somit als „state-marker“ Verwendung finden kann [11]. Patienten, die im weiteren Behandlungsverlauf ein erhöhtes Rückfallrisiko zeigten, wiesen auch nach erfolgreicher antidepressiver Behandlung ein fortbestehend pathologisches Profil im Dex/CRH-Test auf [14].

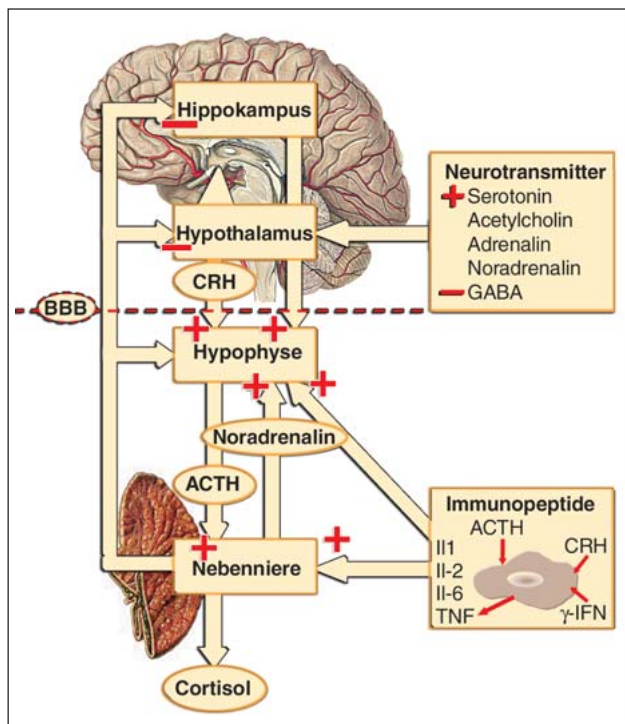


Abbildung 1: Schematisierte Regelkreise der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

+: stimulierende Wirkung; -: hemmende Wirkung; CRH: Corticotropin-Releasing-Hormon; GABA: γ -amino-butyric-acid (γ -Amino-Buttersäure); BBB: blood-brain-barrier (Blut-Hirn-Schranke); ACTH: Adrenokortikotropes Hormon; IFN: Interferon; IL: Interleukine; TNF: Tumornekrosefaktor

■ Zusammenhang zwischen dem Renin-Angiotensin-System und depressiven Störungen

Eines der wichtigsten Enzyme im Renin-Angiotensin-(Aldosteron)-System (RA[AS]) stellt das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) dar.

ACE ist ein Chloridionen-abhängiges Glykoprotein, das generell membrangebunden vorkommt und bei neutralem pH-Wert aktiv ist. Zu den möglichen Substraten von ACE gehört nicht nur Angiotensin-I, sondern eine Vielzahl weiterer Stoffe. So wird z. B. auch Bradkinin, ein potenter Vasodilatator, abgebaut. Ebenso gehören auch Substanz P, das Releasing-Hormon für das luteinisierende Hormon (LH-RH) und andere Peptide zu den Substraten des ACE. Die DNA-Sequenz des in Spermatozoen vorkommenden testikulären ACE wurde 1989 erstmals publiziert [15]. Das hierbei vorhergesagte Protein mit einem Molekulargewicht von 80.073 kD entspricht in weiten Teilen dem endothelialen ACE. ACE gehört zu den Metallopeptidasen, da es eine Molekülstruktur aufweist, die Zink enthält [16, 17] (Abb. 2).

Es ist seit Langem bekannt, dass das Angiotensin-I-Converting-Enzym (ACE) eine sehr wichtige Rolle bei der Blutdruckregulation und der Aufrechterhaltung der Elektrolyt-balance spielt.

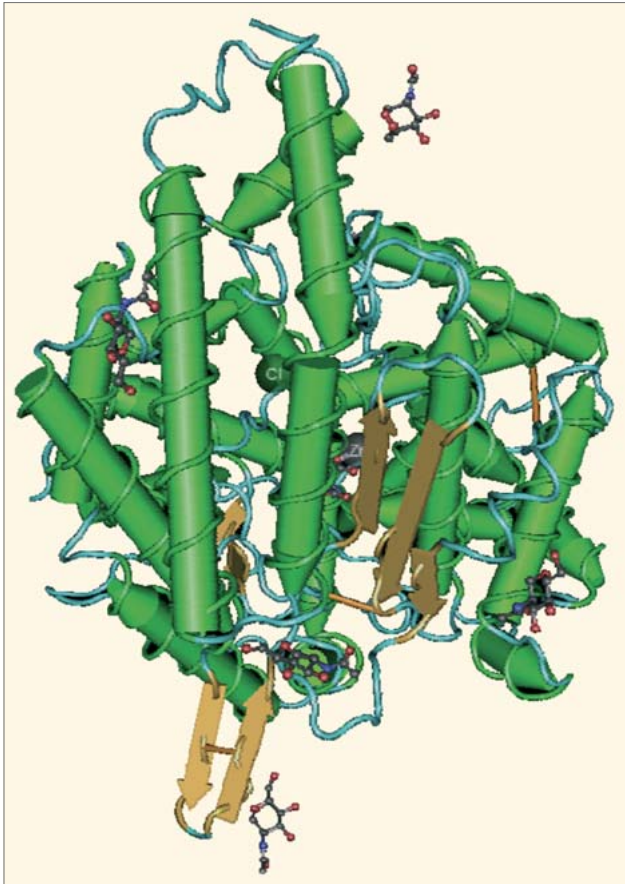


Abbildung 2: Dreidimensionale Molekülstruktur des Angiotensin-Converting-Enzyms. Darstellung mithilfe der Cn3D-Software (Version 4.1), siehe auch [18].

Im Rahmen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) (Abb. 3) besteht seine wichtige Rolle in der Katalyse der Hydrolyse von Angiotensin-I in Angiotensin-II (AT-II). Das RAAS gehört wie auch die HPA-Achse zu den Stressregulationssystemen. Es spielt eine wesentliche Rolle bei der mittel- bis langfristigen Blutdruckregulation und bewahrt den Organismus vor Natriumverlusten. Sowohl ein zu niedriger Blutdruck als auch eine zu hohe Natriumkonzentration in renalen Tubuli als auch ein erhöhter Sympathikotonus, wie er beispielsweise in Stresssituationen auftritt, stimulieren das System. Diese Stimulation führt zu einer vermehrten Produktion und Ausschüttung von Renin, das von den juxtaglomerulären Zellen in der Wand des Vas afferens gebildet und in das periphere Blut abgegeben wird. Renin ist eine Protease, die Angiotensinogen, das in der Leber gebildet wird, zu Angiotensin-I spaltet. Angiotensin-I wird dann durch ACE, das vorwiegend in der Lunge produziert wird, zu Angiotensin-II hydrolysiert. Dieses ist ein vasopressorisch/vasokonstriktorisch wirkendes Peptid, das auch Aldosteron-stimulierende Eigenschaften hat. Es bewirkt es eine vermehrte Produktion und Ausschüttung des Steroidhormons Aldosteron in der Nebennierenrinde, das dann über den Blutkreislauf zu den Tubuluszellen gelangt und dort vor allem in distalen Abschnitten seine Wirkung entfaltet. Aldosteron, ein Steroid, kann eine Zellmembran einfach passieren, auch in den Zellkern gelangen und dort Einfluss auf die Proteinbiosynthese einer Zelle nehmen. Auf diese Weise bewirkt Aldosteron vor allem in den Zellen des distalen Konvoluts eine vermehrte

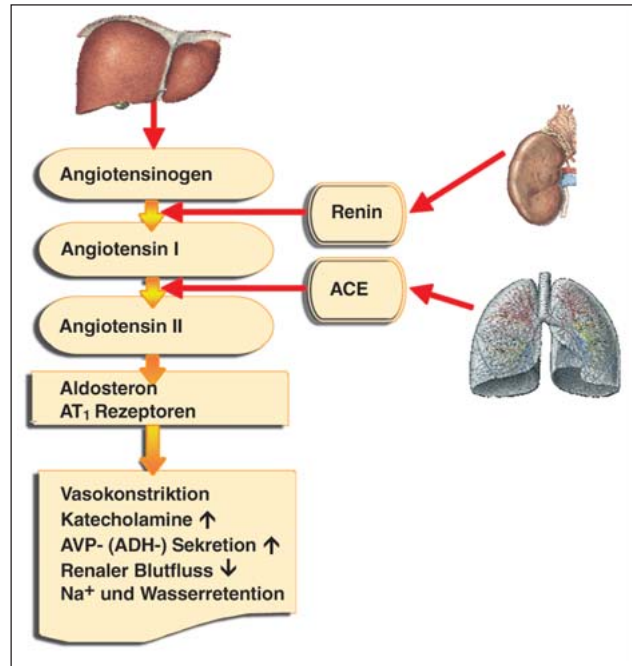


Abbildung 3: Renin-Angiotensin-Kaskade

Synthese von aldosteronabhängigen Natriumkanälen. Dies führt zu einer erhöhten Natriumresorption, was einem zu hohen Natriumverlust entgegenwirkt. Zusätzlich wird mit dem Natrium auch Wasser im Organismus zurückgehalten, dies wirkt ebenfalls blutdrucksteigernd.

Ein Zusammenhang zwischen der Funktion des RAAS und affektiven Störungen wurde vermutet, da in Einzelfallberichten eine Veränderung der Stimmungslage nach Einnahme von ACE-Hemmern als antihypertensive Behandlung festgestellt wurde: Nach Captopril-Gabe konnte bei depressiven Patienten eine gehobene Stimmungslage beobachtet werden [19]. Daraufhin wurde in einer offenen Studie der Einfluss von Captopril auf die Stimmung bei pharmakotherapie-resistenten Depressionen untersucht [20]. Auch hierbei zeigte sich ein positiver Effekt, der jedoch nie in einer kontrollierten doppelblinden Studie bestätigt wurde. Ebenso gelang es nicht, antidepressive Effekte von Captopril in verschiedenen Tiermodellen zu bestätigen [21]. Bei einer statistischen Untersuchung der zeitlichen Verschreibungssymmetrie von Antihypertonika und Antidepressiva an über 11.000 registrierten Verschreibungen, in der ursprünglich Hinweise für eine depressiogene Wirkung von Betablockern untersucht werden sollten, fanden sich sogar Hinweise dafür, dass sowohl Kalziumantagonisten als auch ACE-Hemmer möglicherweise ein depressiogenes Potenzial besitzen.

Zusätzliche Hinweise für einen Zusammenhang zwischen dem RAAS und depressiven Erkrankungen lieferte eine Fall-Kontroll-Studie an einer Stichprobe von 65 affektiv erkrankten japanischen Patienten sowie eine *Post-mortem*-Untersuchung [22]. Hierbei zeigte sich, dass ACE in Hirnregionen nachweisbar ist, in denen es keine spezifischen AT-II-Rezeptoren gibt und dass die hypothalamischen ACE-Konzentrationen in Basalganglien vom Genotyp des ACE-I/D-Polymorphismus abhängen.

■ Zusammenhang zwischen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und dem Renin-Angiotensin-System

Zu einer physiologischen Stressreaktion des menschlichen Körpers gehört die Aktivierung des RAAS, das zu einer Aktivierung des Herz-Kreislauf-Systems mit erhöhter Leistungsbereitschaft durch Blutdrucksteigerung führt. Gleichzeitig wird die HPA-Achse aktiviert, die unter anderem durch die Ausschüttung des Stresshormons Kortisol zu einer Erhöhung der Leistungsfähigkeit durch metabolische Einflüsse beispielsweise auf die verbesserte Glukoseutilisation führt. Dass bei einer Störung der Regulationsfähigkeit solcher Reaktionskaskaden, wie sie beispielsweise bei depressiven Erkrankungen vorliegt, nicht nur die HPA-Achse, sondern möglicherweise auch das RAAS betroffen sein können, liegt daher nahe.

Tierexperimentelle Studien konnten zwar den Zusammenhang beider Systeme im menschlichen Organismus letztendlich nicht beweisen, liefern jedoch, wie in Abbildung 4 gezeigt, viele Hinweise auf einen engen Zusammenhang zwischen beiden Stressregulationssystemen. AT-II wirkt sowohl direkt [24] als auch indirekt über Katecholamine vermittelt [23], stimulierend auf die CRH-Sekretion. Ebenso kann AT-II auf Ebene des ACTH stimulierend wirken [25, 26]. Auf Ebene der Kortisol-Sekretion wurden hingegen hemmende Wirkungen von AT-II gezeigt [29]. In der Gegenrichtung wurde eine stimulierende Wirkung von ACTH auf die Aldosteron-Sekretion nach akuter Gabe, hingegen eine hemmende Wirkung nach chronischer Verabreichung publiziert [27, 28].

Ebenso könnte ein indirekter Zusammenhang beider Systeme über Konzentrationsveränderungen der Substanz P (SP) bestehen: SP kann vom Hauptenzym des RAAS, dem ACE, abgebaut werden und kann meist stimulierend, jedoch auch hemmend auf allen Ebenen der HPA-Achse wirken [30–34].

■ Aktuelle Studienergebnisse

Genetische Risikofaktoren für die Entstehung unipolarer Depressionen: Polymorphismen des Angiotensin-Converting-Enzym-Gens

Da das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) neben der Blutdruckregulation sowohl den zentralnervösen Substanz P-Abbau als auch die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- (HPA-) Achse beeinflusst, ist das ACE-Gen nicht nur ein Kandidatengens für die Suszeptibilität für kardiovaskuläre Erkrankungen, sondern auch für die affektiver Störungen. Hinsichtlich der möglichen Assoziation von Varianten des ACE-Gens mit depressiven Erkrankungen erbrachten die bisherigen fünf Untersuchungen des Insertions-/Deletions- (I/D-) Polymorphismus des ACE-Gens keine konsistenten Ergebnisse.

Es wurde daher untersucht, ob Varianten von 35 Einzelnukleotidpolymorphismen („single nucleotide polymorphisms“, SNPs) und der I/D-Polymorphismus des ACE-Gens zur Suszeptibilität für eine unipolare Major Depression beitragen und funktionelle Parameter, wie die ACE-Serumaktivität und die HPA-Achse, beeinflusst werden. Zwei unabhängige Fall-Kontroll-Stichproben mit einer Gesamtzahl von 843 Patienten mit unipolarer Depression sowie 853 gesunde Kontrollpersonen (Tab. 1) wurden untersucht, um mögliche Assoziationen zu detektieren und gegebenenfalls zu bestätigen. Zusätzlich wurde bei der Replikationsstichprobe die Aktivität des ACE im Serum und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse untersucht.

Zwei SNPs innerhalb des ACE-Gens waren in der ersten Stichprobe hochsignifikant mit unipolarer Major Depression assoziiert. Die Assoziation eines SNP (rs4291) innerhalb der Promoter-Region des ACE-Gens mit unipolarer Depression konnte in einer zweiten Replikationsstichprobe bestätigt werden (Abb. 5). Auf der X-Achse in Abbildung 5 ist die Position der kodierenden Bereiche des ACE-Gens für 3 verschiedene

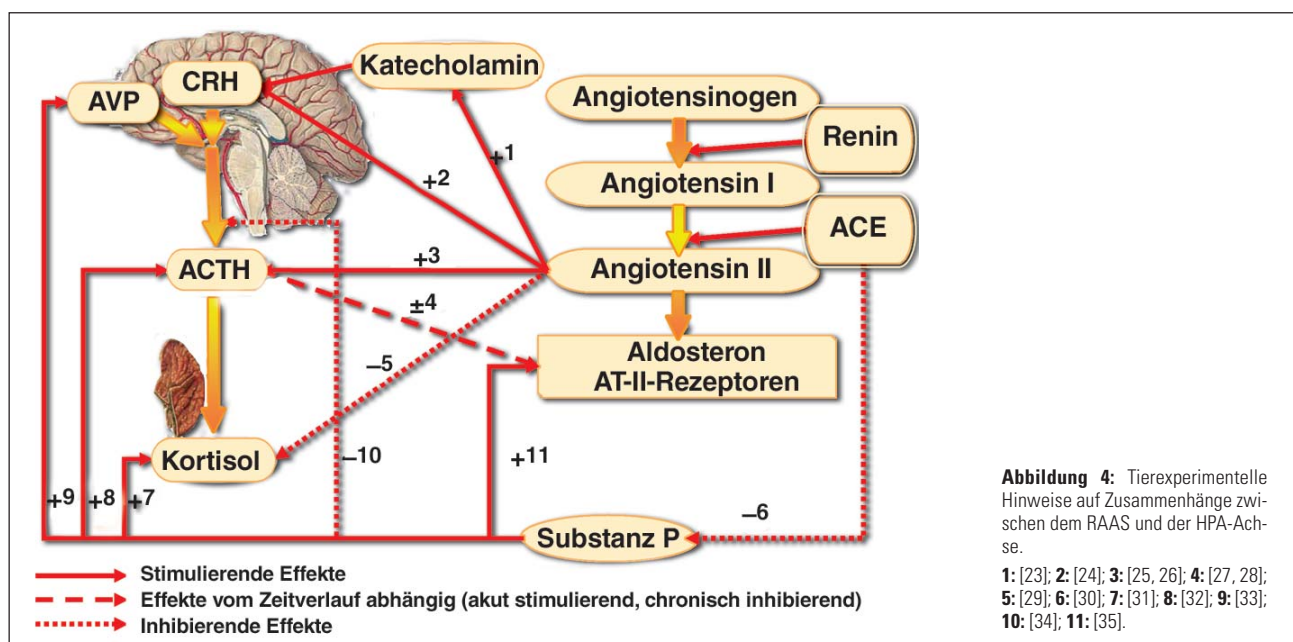


Tabelle 1: Demographische Daten und medizinische (internistische) Vorgeschichte der Patienten- und Kontrollstichproben

	Stichprobe 1		t-Test, χ^2		Stichprobe 2		t-Test, χ^2	
	Kontroll- personen	MDD	T, χ^2	p =	Kontroll- personen	MDD	T, χ^2	p =
n	608	642			245	201		
Alter (Mittelwert $\pm$ SD)	50,2 $\pm$ 14,4	51,5 $\pm$ 14,3	-1,619	0,106	44,5 $\pm$ 14,5	46,3 $\pm$ 13,4	-1,39	0,17
Geschlecht (männlich/weiblich)	35,2 % / 64,8 %	33,8 % / 66,2 %	0,28	0,63	45,7 % / 54,3 %	52,2 % / 47,8 %	1,88	0,17
HAM-D17- Summenscore (Mittelwert $\pm$ SD)	n. a.	n. a.			n. a.	25,8 $\pm$ 6,2		
Internistische Komorbidität								
Herzinfarkt/AP	3,5 %	3,5 %	0,005	0,94	n. a. *	n. a. *		
Schlaganfall	1,0 %	2,3 %	3,49	0,059	n. a.	n. a.		
Hypercholesterinämie	17,3 %	19,8 %	1,46	0,22	n. a.	n. a.		
Hypertonie	19,1 %	27,5 %	14,46	0,0002	n. a.	n. a.		

MD: Unipolare Major Depression (DSM-IV); SD: Standardabweichung (standard deviation); HAM-D17: Hamilton-Depressionsskala („Hamilton Rating Scale for Depression“, 17-Item-Version); n. a.: keine Angaben erhältlich; AP: Angina pectoris. * Internistische Komorbidität war bei Stichprobe 2 ein Ausschlusskriterium

ACE-Isoformen (Splice-Varianten) durch farbige Linien gekennzeichnet. Der Genbereich für die im ZNS vorkommende Isoform 1 ist durch die rote Linie markiert.

Das T-Allel dieses SNP war nicht nur mit Depressionen, sondern auch mit höherer ACE-Serumaktivität und einer HPA-Achsen-Überaktivität im kombinierten Dexamethason/Corticotropin-Releasing-Hormontest assoziiert (Abb. 6).

Die Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei depressiven Patienten wurde in einer anderen Untersuchung ebenfalls durch den Insertions/Deletions-Polymorphismus im Angiotensin-I-Converting-Enzym-Gen beeinflusst [37].

Varianten des ACE-Gens wie der SNP rs4291 stellen somit einen Suszeptibilitätsfaktor für unipolare Depressionen dar.

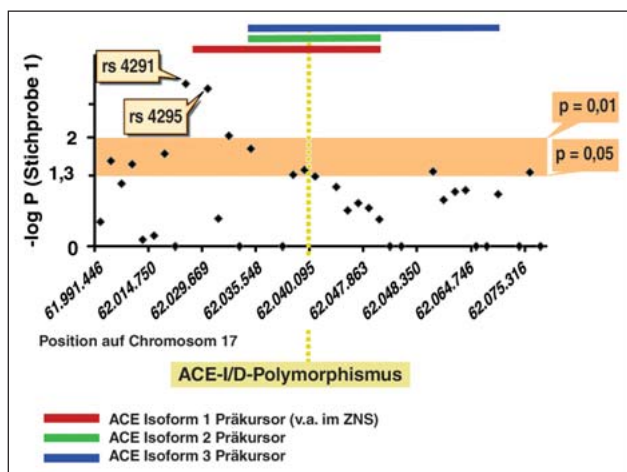


Abbildung 5: Assoziation von SNPs in der Region des ACE-Gens mit unipolarer Depression. Die $-\log p$ -Werte der Assoziation wurden auf der Y-Achse gegen die Lokalisation der SNPs auf Chromosom 17 (nach Version hg16 der „UCSC genome draft“) auf der X-Achse aufgetragen. Die Position des ACE-I/D-Polymorphismus (gelbe gestrichelte Linie), die Lokalisation der kodierenden Genbereiche für die drei ACE-Isoformen (rote, grüne und blaue Linie) innerhalb des ACE-Gens und die Signifikanzniveaus wurden hervorgehoben. Aus [36].

Der SNP rs4291 beeinflusst zudem die ACE-Serumaktivität sowie die HPA-Achse und könnte daher eine pathophysiologische Verbindung beider Systeme darstellen [36].

Der Insertions/Deletions- (I/D-) Polymorphismus des Angiotensin-I-Converting-Enzym-Gens beeinflusst das Ansprechen auf antidepressive Therapieverfahren bei unipolaren Depressionen

Es gibt Hinweise darauf, dass das Angiotensin-I-Converting-Enzym (ACE) in den Abbau zentralnervöser Neuropeptide einschließlich des Substanz P-Abbaus involviert ist. Es konnte gezeigt werden, dass der Insertions/Deletions-Polymorphismus des ACE-Gens für ca. 50 % der interindividuellen

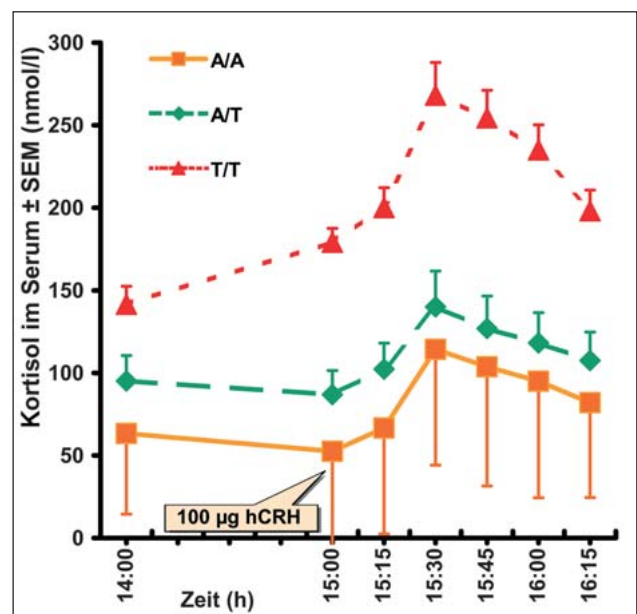


Abbildung 6: Signifikanter Einfluss von SNP rs4291 auf die Kortisol-Stimulierbarkeit im kombinierten Dex/CRH-Test in Stichprobe 2 (n = 76): Patienten mit einem homozygoten T-Allel zeigten eine deutliche Hyperaktivität des HPA Systems, während die Kortisol-Sekretion der A-Allel-Träger deutlich erniedrigt war. Aus [36].

Variabilität der ACE-Plasmakonzentrationen verantwortlich ist. Zudem weisen Studienergebnisse trotz einiger Widersprüche darauf hin, dass SP in der Pathogenese und möglicherweise auch bei der Behandlung depressiver Erkrankungen eine Rolle spielen könnte. Daher könnten sowohl ein SP-Antagonismus als auch eine verstärkte SP-Abbauleistung antidepressive Effekte unterstützen. Um die Rolle des ACE-Gens bei unipolaren Depressionen weiter zu klären, wurde daher eine mögliche Assoziation des ACE-I/D-Polymorphismus mit dem Behandlungserfolg verschiedener antidepressiver Therapieverfahren untersucht.

102 nicht verwandte depressive Patienten, die stationär behandelt wurden, sowie 129 gesunde Kontrollpersonen wurden untersucht. Während des stationären Aufenthalts wurden die Patienten unter Zuhilfenahme von psychiatrischen Rating-skalen (HAM-D17, CGI) klinisch beurteilt. Diese Untersuchungsergebnisse wurden zu den ACE-Genotypen in Beziehung gesetzt. Die Patienten erhielten verschiedene pharmakologische und nicht-pharmakologische antidepressive Behandlungen wie z. B. trizyklische Antidepressiva und auch eine Elektrokonvulsionstherapie.

Das klinische Behandlungsergebnis unterschied sich hinsichtlich des Vorhandenseins verschiedener Genotypen des ACE-I/D-Polymorphismus. Nach 4 Behandlungswochen konnte bei Patienten mit dem homozygoten D/D-Genotyp (Mittelwert $\pm$ Standardfehler [SEM]: $14,3 \pm 2,1$; $p = 0,017$) sowie bei heterozygoten Patienten mit dem I/D-Genotyp (Mittelwert $\pm$ SEM: $15,9 \pm 1,3$; $p = 0,035$) im Vergleich zu homozygoten I-Allel-Trägern (Mittelwert $\pm$ SEM: $21,9 \pm 2,1$) ein signifikant niedrigerer Score in der HAM-D17-Skala gemessen werden. Weitere Variablen wie der klinische Gesamteindruck (CGI-Skala) oder die Zeitdauer der Hospitalisierung zeigten die gleichen signifikanten Unterschiede.

Das D-Allel stellt anscheinend einen Prädiktor für ein besseres und schnelleres Ansprechen auf verschiedene antidepressive Therapieverfahren dar. Diese Ergebnisse erbrachten den ersten Hinweis darauf, dass ACE-I/D-Genotypen eine wichtige prospektive Indikatorfunktion bei der Therapieresistenz gegenüber antidepressiven Therapieverfahren darstellen könnten. Weitere Untersuchungen müssen jedoch noch klären, ob die Abhängigkeit des therapeutischen Ansprechens von ACE-Genotypen von der Art der durchgeführten antidepressiven Therapie unabhängig ist oder von spezifischen Eigenschaften einiger Antidepressiva und deren Wirkmechanismen abhängt [38, 39].

Erhöhte Spiegel des C-reaktiven Proteins bei depressiven Patienten sind mit Polymorphismen des ACE-Gens assoziiert

Um Einflüsse des Vorliegens einer MDD auf ein möglicherweise erhöhtes kardiovaskuläres Risiko einschätzen zu können, wurden die Konzentration eines etablierten Risikomarkers, des C-reaktiven Proteins (CRP), bei gesunden Probanden und depressiven Patienten im Vergleich analysiert. Zusätzlich wurde der Einfluss von Varianten des ACE-Gens auf CRP-Spiegel untersucht. Unsere Untersuchung zeigte, dass bei depressiven Patienten erhöhte CRP-Spiegel vorlagen. Im

Verlauf einer erfolgreichen antidepressiven Behandlung kam es zu keiner Normalisierung der CRP-Spiegel. Zudem waren diese von Varianten des ACE-Gens abhängig.

Es wird seit Längerem diskutiert, dass Entzündungsprozesse möglicherweise einen gemeinsamen Pathomechanismus zwischen depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen darstellen. Zudem ist ein erhöhter CRP-Spiegel ein anerkannter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Über eine signifikante Korrelation zwischen erhöhten CRP-Spiegeln und dem Ausmaß des kardiovaskulären Risikos wurde berichtet [40]. Zudem wurden bei depressiven Patienten erhöhte CRP-Spiegel gemessen, die sich im Behandlungsverlauf normalisierten [41].

Bei 70 Patienten, die an einer akuten MDD nach DSM-IV litten, wurden die CRP-Konzentrationen vor antidepressiver Anbehandlung gemessen und mit den Werten von 68 internistisch und psychiatrisch gesunden Probanden verglichen. In einer kleineren Stichprobe von 45 Patienten wurden CRP-Verlaufskontrollen nach 2- und 4-wöchiger Behandlung sowie vor Entlassung durchgeführt. Die untersuchten Stichproben unterschieden sich hinsichtlich ihres mittleren Alters, jedoch konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem Alter und den CRP-Werten detektieren. Die DNA aller Patienten und Kontrollpersonen wurde hinsichtlich dreier Polymorphismen des ACE-Gens (I/D-Polymorphismus, SNPs rs4291 und rs4295) genotypisiert, hs- (high sensitivity-) CRP-Werte wurden mit einem kommerziellen ELISA-Kit (DRG Instruments, Deutschland) bestimmt. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik wiesen depressive Patienten im Vergleich zu den Probanden signifikant höhere CRP-Werte auf. Wenn man erhöhte CRP-Spiegel $> 2,0$ mg/l als Indikatoren für subklinische inflammatorische Prozesse betrachtet [42], zeigten 48,6 % der Patienten, aber nur 26,9 % der Probanden erhöhte Werte. Dieser Unterschied erwies sich im χ^2 -Test als statistisch signifikant ($p = 0,008$). Zudem waren die initialen CRP-Werte signifikant positiv mit dem Schweregrad der Depression (HAM-D17) assoziiert (Spearman'sche Korrelation $\chi = 0,283$; $p = 0,030$). Weitere CRP-Kontrollen im Verlauf zeigen jedoch trotz Remission der depressiven Symptomatik einen signifikanten Anstieg ($Z = -2,404$; $p = 0,016$), der Anteil von Patienten mit erhöhten CRP-Werten stieg auf 62,5 % an.

Dies steht in klarem Kontrast zu bisherigen Befunden, die zwar ebenfalls erhöhte CRP-Werte bei depressiven Patienten gezeigt hatten [43], bei denen es jedoch zu einem Abfall der zuvor erhöhten CRP-Werte im Verlauf einer effektiven antidepressiven Behandlung kam [41].

Zudem konnten wir bei depressiven Patienten zeigen, dass die erhöhten CRP-Werte mit genetischen Polymorphismen des ACE-Gens assoziiert waren: Beide untersuchten SNPs rs4291 (ANOVA: $F = 3,7$; $p = 0,030$) und rs4295 ($F = 3,7$; $p = 0,028$) zeigten einen statistisch signifikanten Einfluss auf die gemessenen CRP-Werte bei Aufnahme, während kein Einfluss des ACE-I/D-Polymorphismus nachweisbar war. Bei Betrachtung aller CRP-Werte im Behandlungsverlauf bestätigte sich diese Abhängigkeit. Eine ANOVA für Messwiederholungen bestätigte, dass die höchsten CRP-Werte bei homozygoten Trägern des SNP rs4291 T-Allels ($F = 3,2$; $p = 0,047$),

SNP rs4295 G-Allels ($F = 3,8$; $p = 0,030$) und bei D-Allel-Trägern des I/D-Polymorphismus ($F = 3,7$; $p = 0,032$) zu finden waren [44].

Da bekannt ist, dass das RAAS eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung vaskulärer inflammatorischer Prozesse spielt [45], weisen diese Ergebnisse möglicherweise darauf hin, dass erhöhte CRP-Spiegel bei depressiven Störungen und kardiovaskulären Erkrankungen durch den gleichen pathophysiologischen Prozess innerhalb des RAAS verursacht werden.

Bei der Untersuchung klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren, die auch zur Risikoabschätzung mithilfe des Framingham-Index (Alter, Blutdruck, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie) beitragen, zeigten im Gegensatz dazu depressive Patienten im Vergleich zu psychiatrisch und kardiovaskulär gesunden Kontrollpersonen keine signifikanten Unterschiede.

■ Ausblick

Die beschriebenen Forschungsergebnisse bestätigen, dass Polymorphismen des ACE-Gens, die bislang nur mit vielfältigen internistischen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht wurden, auch mit dem Risiko assoziiert sind, an einer unipolaren Depression zu erkranken. Zudem beeinflussen sie gerade bei depressiven Patienten zusätzlich das kardiovaskuläre Risiko. Da durch Studien in der Inneren Medizin seit Langem bekannt ist, dass der homozygote D/D-Genotyp des ACE-I/D-Polymorphismus ein potenter Risikofaktor für eine koronare Herzkrankung (KHK) und damit für einen möglichen Herzinfarkt zu sein scheint [46], könnte diese Assoziation möglicherweise ein pathophysiologisches Bindeglied zwischen depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen sein. Da depressive Erkrankungen als Risikofaktor für eine KHK [47], für die Inzidenz eines Herzinfarkts [48, 49] sowie für die kardiale Mortalität [50–53] gelten, erscheint ein solcher Zusammenhang möglich. Ob hierfür die Regelkreise des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems oder der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse die pathophysiologische Verbindung schaffen oder welche anderen potenziellen Wirkmechanismen eine wesentliche Rolle in dieser Verbindung spielen, ist jedoch derzeit noch nicht ausreichend geklärt und bedarf weiterer Erforschung. Dies könnte dazu führen, die Erkrankungsrisiken für beide „Volkskrankheiten“ [1], Depressionen und kardiovaskuläre Erkrankungen, besser einschätzen zu können und in Zukunft durch geeignete präventive und therapeutische Maßnahmen effizienter vorbeugen und behandeln zu können.

Zudem könnte möglicherweise die Therapie depressiver Erkrankungen durch den zukünftigen Einsatz biologischer Krankheits- und Behandlungsprädiktoren auf genetischer Ebene verbessert werden, indem differenzialtherapeutische Überlegungen vor Behandlungsbeginn auf der Basis aller Informationen zum bisherigen Krankheits- und Behandlungsverlauf sowie unter Hinzuziehung biologischer Informationen, wie z. B. dem Aktivitätszustand der HPA-Achse und der Genotypen verschiedener Polymorphismen des ACE-Gens, zur Festlegung einer optimierten Behandlungsstrategie durchgeführt werden.

Es muss allerdings in Zukunft noch geklärt werden, welche anderen einer Vielzahl an möglichen genetischen Varianten, welche die Suszeptibilität für depressive Erkrankungen beeinflussen, neben dem Angiotensin-Converting-Enzym-Gen die entscheidenden und klinisch relevanten Einflussparameter darstellen. Der Einsatz moderner molekulargenetischer Hochdurchsatzverfahren bietet sich hierfür als geeignetes Screeninginstrument zur Detektion von Assoziationen auch kleinerer Effektstärken an großen Populationen an [9, 54].

Ein verbessertes Verständnis der Krankheitsentstehung und der Vorgänge bei therapeutischen Maßnahmen sowie eine verbesserte Krankheitsprävention und im Falle der Erkrankung eine verbesserte und schnellere Wiederherstellung der Gesundheit der Patienten sind daher erklärtes Ziel der Fortsetzung dieser Forschungsrichtung.

■ Relevanz für die Praxis

Dass depressive Erkrankungen das Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken oder daran zu versterben, erhöhen können, ist durch epidemiologische Untersuchungen seit Langem bekannt. Unbekannt ist bislang jedoch die pathophysiologische Grundlage dieser Risikorerhöhung.

Nachdem primär erhöhte kardiovaskuläre Risiken für depressive Patienten durch krankheitsbedingtes Risikoverhalten wie z. B. Bewegungsarmut, Fehlernährung oder erhöhter Nikotinkonsum verantwortlich gemacht wurden, muss nun erstmals postuliert werden, dass die biologischen Zusammenhänge beider Erkrankungen möglicherweise schon auf genetischer Ebene anzusiedeln sind. Die während der vergangenen Jahre gefundenen Assoziationen beider Erkrankungen mit verschiedenen Varianten des ACE-Gens sprechen dafür. Die genetischen Varianten sowie das Vorhandensein einer depressiven Störung können wiederum über eine Überaktivierung der Stress-Hormon-Achse Einfluss auf kardiovaskuläre Parameter und Risiken (z. B. Blutdruck, Körperfett, Entzündungsfaktoren) nehmen.

In Zukunft wird es daher wichtig sein, kardiovaskuläre Risiken depressiver Patienten möglichst genau und umfassend zu erfassen, um zu einer klinisch aussagekräftigen Risikoabschätzung gelangen zu können. Neben den klassischen Risikofaktoren (z. B. Framingham-Index) ist die Routineerfassung von Entzündungsmarkern (z. B. hsCRP) von Bedeutung, um rechtzeitig mit Präventivmaßnahmen beginnen zu können.

Literatur:

1. Mathers CD, Stein C, Ma Fat D, Rao C, Inoue M, Tomijima N, Bernard C, Lopez AD, Murray CJL. Global Burden of Disease 2000: Version 2 methods and results. In: World Health Organization (ed). Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper, 2002. <http://www.who.int/healthinfo/paper50.pdf> [gesehen 6.7.2009].
2. Burke MJ, Preskorn SH. Short term treatment of mood disorders with standard anti-

depressants. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). Psychopharmacology: The fourth generation of progress. Raven Press, New York, 1995; 1053–65.

3. Stahl SM. Selecting an antidepressant by using mechanism of action to enhance efficacy and avoid side effects. J Clin Psychiatry 1998; 59: 23–9.

4. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 597–606.

5. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Born C, Groll C, Jäger M, Leinsinger G, Bottlender R, Hahn K, Möller HJ. Hippocampal changes in patients with first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1112–8.
6. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 477–501.
7. Rupprecht R, Baghai TC, Möller HJ. Neuentwicklungen in der Pharmakotherapie der Depression. *Nervenarzt* 2004; 75: 273–80.
8. Cvjetkovic-Bosnjak M. [Clinical characteristics of unipolar and bipolar depression]. *Med Pregl* 1998; 51: 329–32.
9. Nöthen MM, Rietschel M, Propping P, Maier W. Psychiatrische Genetik – Fortschritte in der Ursachenforschung affektiver und schizophrener Störungen. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: 3343–7.
10. Carroll BJ. The dexamethasone suppression test for melancholia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 292–304.
11. Holsboer F, Liebl R, Hofschuster E. Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness. Normalisation of test result compared with clinical improvement. *J Affect Disord* 1982; 4: 93–101.
12. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 1994; 28: 341–56.
13. Baghai TC, Schüle C, Zwanzer P, Minov C, Holme C, Padberg F, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Rupprecht R. Evaluation of a salivary based combined dexamethasone/CRH test in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27: 385–99.
14. Zobel AW, Yassouridis A, Frieboes RM, Holsboer F. Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 949–51.
15. Ehlers MR, Fox EA, Strydom DJ, Riordan JF. Molecular cloning of human testicular angiotensin-converting enzyme: the testis isozyme is identical to the C-terminal half of endothelial angiotensin-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7741–5.
16. Spyroulias GA, Galanis AS, Pairs G, Manessi-Zoupa E, Cordopatis P. Structural features of angiotensin-I converting enzyme catalytic sites: conformational studies in solution, homology models and comparison with other zinc metalloproteinases. *Curr Top Med Chem* 2004; 4: 403–29.
17. Sturrock ED, Natesh R, van Rooyen JM, Acharya KR. Structure of angiotensin I-converting enzyme. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2677–86.
18. Internet Communication; Website: www.ncbi.nlm.nih.gov/structure/CN3D/cn3d.shtml. 2004. [gesehen 1.12.2004].
19. Zubenko GS, Nixon RA. Mood-elevating effect of captopril in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 110–1.
20. Vuckovic A, Cohen BM, Zubenko GS. The use of captopril in treatment-resistant depression: an open trial. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 395–6.
21. Baran L, Siwanowicz J, Nowak G, Przegalski E. Captopril lacks the antidepressant-like activity in animal models. *Pol J Pharmacol Pharm* 1991; 43: 265–70.
22. Arinami T, Li L, Mitsushio H, Itokawa M, Hamaguchi H, Toru M. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is associated with both brain substance P contents and affective disorders. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 1122–7.
23. Veltmar A, Qadri F, Culman J, Rascher W, Unger T. Catecholaminergic pathway involved in angiotensin II-induced vasopressin release. *J Hypertens Suppl* 1991; 9: S56–S57.
24. Aguilera G, Young WS, Kiss A, Bathia A. Direct regulation of hypothalamic corticotropin-releasing-hormone neurons by angiotensin II. *Neuroendocrinology* 1995; 61: 437–44.
25. Ganong WF, Murakami K. The role of angiotensin II in the regulation of ACTH secretion. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 512: 176–86.
26. Coiro V, Volpi R, Capretti L, Caffarri G, Colla R, Giuliani N, Chiodera P. Stimulation of ACTH and GH release by angiotensin II in normal men is mediated by the AT1 receptor subtype. *Regul Pept* 1998; 74: 27–30.
27. Aguilera G. Factors controlling steroid biosynthesis in the zona glomerulosa of the adrenal. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 147–51.
28. Nussdorfer GG, Neri G, Belloni AS, Mazzocchi G, Rebuffat P, Robba C. Effects of ACTH on the zona glomerulosa of sodium-loaded timolol maleate-treated rats: stereology and plasma hormone concentrations. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 99: 256–62.
29. Morganti A, Ambrosi B, Sala C, Cianci L, Boichicchio D, Turolo L, Zanchetti A. Effects of angiotensin II blockade on the responses of the pituitary-adrenal axis to corticotropin-releasing factor in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Suppl 7): S167–S169.
30. Skidgel RA, Erdos EG. The broad substrate specificity of human angiotensin I converting enzyme. *Clin Exp Hypertens A* 1987; 9: 243–59.
31. Nussdorfer GG, Malendowicz LK. Role of tachykinins in the regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Peptides* 1998; 19: 949–68.
32. Coiro V, Capretti L, Volpi R, Davoli C, Marcato A, Cavazzini U, Caffarri G, Rossi G, Chiodera P. Stimulation of ACTH/cortisol by intravenously infused substance P in normal men: inhibition by sodium valproate. *Neuroendocrinology* 1992; 56: 459–63.
33. Veltmar A, Culman J, Qadri F, Rascher W, Unger T. Involvement of adrenergic and angiotensinergic receptors in the paraventricular nucleus in the angiotensin II-induced vasopressin release. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 1253–60.
34. Jessop DS, Renshaw D, Larsen PJ, Chowdrey HS, Harbuz MS. Substance P is involved in terminating the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response to acute stress through centrally located neurokinin-1 receptors. *Stress* 2000; 3: 209–20.
35. Neri G, Andreis PG, Nussdorfer GG. Effects of neuropeptide-Y and substance-P on the secretory activity of dispersed zona-glomerulosa cells of rat adrenal gland. *Neuropeptides* 1990; 17: 121–5.
36. Baghai TC, Binder EB, Schüle C, Salyakina D, Eser D, Lucae S, Zwanzer P, Habeger C, Zill P, Ising M, Deiml T, Uhr M, Illig T, Wichmann HE, Modell S, Nothdurfter C, Holsboer F, Müller-Mysok B, Möller HJ, Rupprecht R, Bondy B. Polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene are associated with unipolar depression, ACE activity and hypercortisolism. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 1003–15.
37. Baghai TC, Schüle C, Zwanzer P, Minov C, Zill P, Ella R, Eser D, Oezer S, Bondy B, Rupprecht R. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in patients with major depression is influenced by the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene. *Neurosci Lett* 2002; 328: 299–303.
38. Baghai TC, Schüle C, Zwanzer P, Minov C, Schwarz MJ, de Jonge S, Rupprecht R, Bondy B. Possible influence of the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene on therapeutic outcome in affective disorders. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 258–9.
39. Baghai TC, Schüle C, Zill P, Deiml T, Eser D, Zwanzer P, Ella R, Rupprecht R, Bondy B. The angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphism influences therapeutic outcome in major depressed women, but not in men. *Neurosci Lett* 2004; 363: 38–42.
40. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836–43.
41. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Antidepressant therapy and c-reactive protein levels. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 449–52.
42. Danner M, Kasl SV, Abramson JL, Vaccarino V. Association between depression and elevated c-reactive protein. *Psychosom Med* 2003; 65: 347–56.
43. Liukkonen T, Silvennoinen-Kassinen S, Jokelainen J, Räsänen P, Leinonen M, Meyer-Rochow VB, Timonen M. The association between c-reactive protein levels and depression: results from the Northern Finland 1966 birth cohort study. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 825–30.
44. Häfner S, Baghai TC, Eser D, Schüle C, Rupprecht R, Bondy B, Bedarida G, von Schack C. C-reactive protein is associated with polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme gene in major depressed patients. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 163–5.
45. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 121–8.
46. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, Tiret L, Amouyel P, Alhenc-Gelas F, Soubrier F. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641–4.
47. Nemeroff CB, Musselman DL, Evans DL. Depression and cardiac disease. *Depress Anxiety* 1998; 8 (Suppl 1): 71–9.
48. Coelho R, Ramos E, Prata J, Maciel MJ, Barros H. Acute myocardial infarction: psychosocial and cardiovascular risk factors in men. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6: 157–62.
49. Coelho R, Ramos E, Prata J, Barros H. Psychosocial indexes and cardiovascular risk factors in a community sample. *Psychother Psychosom* 2000; 69: 261–74.
50. Frasure-Smith N, Lespérance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, Bourassa MG. Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 1919–24.
51. Irvine J, Basinski A, Baker B, Jandciu S, Paquette M, Cairns J, Connolly S, Roberts R, Gent M, Dorian P. Depression and risk of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: testing for the confounding effects of fatigue. *Psychosom Med* 1999; 61: 729–37.
52. Kaufmann MW, Fitzgibbons JP, Sussman EJ, Reed JF 3rd, Einfalt JM, Rodgers JK, Fricchione GL. Relation between myocardial infarction, depression, hostility, and death. *Am Heart J* 1999; 138: 549–54.
53. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 580–92.
54. Oswald P, Souery D, Mendlewicz J. Molecular genetics of affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 865–77.

PD Dr. med. Thomas C. Baghai

Geboren 1963. 1984–1991 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, 1992 Approbation. 2001 Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, 2006 Habilitation für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie und Ernennung zum Privatdozent. Seit 2008 Oberarzt und Leiter des Konsiliardienstes Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum Innenstadt der LMU München.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)