

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Serum-Konzentration des „Brain-derived neurotrophic factors“
bei Depressionen im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität**

ZUR ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES
DOCTOR MEDICINAE (DR. MED.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jacqueline Andrea Jennebach
aus Kassel

Datum der Promotion: vorauss. 14.09.2018

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	6
Abstract	7
1. Einleitung	9
1.1 Depressionen	9
1.2 Neuronale Veränderungen im Zusammenhang mit Depressionen	11
1.2.1 Neuroplastizität	12
1.2.2 Hippocampusvolumen	14
1.3 Brain-derived neurotrophic factor	15
1.4 BDNF bei Depressionen	18
1.5 Depressionen, BDNF und sportliche Aktivität	20
1.6 Fragestellungen und Zielsetzung	21
1.6.1 Hypothese 1	22
1.6.2 Hypothese 2	22
1.6.3 Hypothese 3	23
1.6.4 Zielsetzung	24
2. Methodik	25
2.1 Rekrutierung der Teilnehmer	25
2.1.1. Patientengruppe	25
2.1.2 Kontrollgruppe	25
2.1.3 Ausschlusskriterien	26
2.2 Datenerhebung	26
2.3 Probengewinnung und Messung der BDNF-Konzentration	27
2.4 Erstellung und Auswertung des Aktivitätsfragebogens	28
2.5 Statistische Berechnungen	32
3. Ergebnisse	33
3.1 Demografie	33
3.1.1 Alter	35
3.1.2 Höchster Schulabschluss	35
3.1.3 Beruf	36
3.1.4 Beziehungsstatus	38
3.1.5 Intelligenzquotient	39
3.1.6 Körperliche Konstitution	39
3.2 Anamnestische Daten	40
3.3 Vergleich der BDNF-Konzentrationen (<i>Hypothese 1</i>)	42
3.4 BDNF und klinische Symptome (<i>Hypothese 2</i>)	44
3.5 Körperliche Aktivität und BDNF (<i>Hypothese 3</i>)	45
3.5.1 FKA-Scores (<i>Hypothese 3a-c</i>)	46

3.5.2 Aktuelle alltägliche und sportliche Aktivität (<i>Hypothese 3d,e</i>).....	49
3.5.3 Vorausgegangene alltägliche und körperliche Aktivität (<i>Hypothese 3f</i>)	52
3.5.4 Berufsbedingte körperliche Aktivität (<i>Hypothese 3d,e</i>)	53
4. Diskussion	56
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	56
4.2 Statistische Auswertung	57
4.3 Auswertung demografischer und anamnestischer Daten.....	58
4.3.1 Geschlecht.....	58
4.3.2 Alter	58
4.3.3 Schulabschluss	59
4.3.4 Arbeitslosigkeit	59
4.3.5 Beziehungsstatus.....	60
4.3.6 Intelligenzquotient	61
4.3.7 Körperliche Konstitution	61
4.3.8 Nikotinkonsum.....	62
4.3.9 Traumatische Lebensereignisse	63
4.4 Bedeutung der BDNF-Messung	64
4.4.1 Limitationen der BDNF-Messung	64
4.4.2 Zusammenhang zwischen BDNF und Major-Depressionen (<i>Hypothese 1</i>)	67
4.4.3 BDNF und antidepressive Medikation.....	68
4.5 BDNF und die klinische Symptomatik von Depressionen (<i>Hypothese 2</i>)	69
4.6 BDNF und körperliche Aktivität	70
4.6.1 Fragebogen zur körperlichen Aktivität als Messinstrument	70
4.6.2 Bedeutung der Messung körperlicher Aktivität	73
4.6.3 Auswertung des Fragebogens zur körperlichen Aktivität (<i>Hypothese 3</i>)	75
4.6.4 Thrombozytenaktivierung durch körperliche Aktivität	78
4.6.5 Langfristige Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf BDNF.....	79
4.7 Schlussfolgerung und Ausblick	81
Anhang	83
Literaturverzeichnis.....	86
Eidesstattliche Versicherung	100
Lebenslauf	102
Publikationsliste	103
Danksagung.....	104

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und Feedback-Mechanismen.....	14
Abb. 2: Verteilung von BDNF in verschiedenen Kompartimenten des Körpers.....	17
Abb. 3: Beispiel für Antwortmöglichkeiten auf eine Frage im FKA.....	29
Abb. 4: Berechnungen der einzelnen Fragen und Kategorien des FKA.....	30
Abb. 5: Berechnung des FKA_{ADD}	31
Abb. 6: Berechnung der normierten Kategorien am Beispiel des FKA Alltag $NORM$	31
Abb. 7: Bildung des FKA_{NORM} durch Addition der normierten Kategorien.....	31
Abb. 8: BDNF-Konzentrationen bei Gesunden (n=41) in Abhängigkeit vom Alter.....	35
Abb. 9: Anteile arbeitsloser Teilnehmer der Gruppen mit Fehlerbalken.....	36
Abb. 10: HAM-D-Score bei Depressiven abhängig von beruflicher Situation.....	37
Abb. 11: Anteil in Partnerschaft befindlicher Teilnehmer der Gruppen mit Fehlerbalken.....	38
Abb. 12: BDNF-Werte bei Depressiven abhängig vom Beziehungsstatus.....	39
Abb. 13: BDNF-Konzentration der Patienten (links) bzw. Kontrollen (rechts) abhängig vom Nikotinkonsum.....	41
Abb. 14: BDNF-Konzentrationen der depressiven und gesunden Gruppe.....	43
Abb. 15: BDNF-Konzentrationen bei jeweiligen HAM-D-Scores der Patienten (n = 80).	44
Abb. 16: Vergleich der FKA_{ADD} -Scores der Patienten- und Kontrollgruppe.....	46
Abb. 17: Vergleich der FKA_{NORM} -Scores der Patienten- und Kontrollgruppe.....	47
Abb. 18: BDI-II-Scores in Abhängigkeit des FKA_{NORM} bei Patienten (links) und Kontrollen (rechts).....	48
Abb. 19: BDI-II-Scores in Abhängigkeit des FKA_{NORM} bei allen Teilnehmern.....	48
Abb. 20: Gruppeneinteilung bei der Auswertung alltäglicher bzw. körperlicher Aktivität.....	49
Abb. 21: BDNF-Konzentrationen der Patienten abhängig von alltäglicher Aktivität.....	50
Abb. 22: BDNF-Konzentrationen der Gesunden abhängig von alltäglicher Aktivität.....	51
Abb. 23: Untergruppen zur Berechnung der Aktivität der vorausgehenden 4 Jahre.....	52
Abb. 24: Untergruppen zur Berechnung der Veränderung der Aktivität.....	52
Abb. 25: BDNF-Konzentrationen der Gesunden abhängig von beruflicher Aktivität.....	53
Abb. 26: BDNF-Konzentrationen der Patienten abhängig von beruflicher Aktivität.....	54
Abb. 27: Abhängigkeiten zwischen Depression, BMI und BDNF-Konzentration.....	62
Anhang 1: Verwendeter Fragebogen zur Erfassung der körperlichen Aktivität (FKA).....	83

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Demografische Daten der drei gebildeten Gruppen.....	34
Tab. 2: Anamnestiche Daten der Patienten- und Kontrollgruppe.....	40
Tab. 3: Übersicht der Berechnungen in 3.1 und 3.2.....	42
Tab. 4: Vergleich der in 3.3 und 3.4 verwendeten Daten der Gruppen.....	43
Tab. 5: Übersicht der Berechnungen in 3.3 und 3.4.....	45
Tab. 6: Vergleich der in 3.5 verwendeten Daten der Gruppen.....	45
Tab. 7: Übersicht der Berechnungen in 3.5.....	55
Anhang 2: MET-Werte der im FKA erfragten Tätigkeitsgruppen.....	84
Anhang 3: Überprüfung der Normalverteilung bei intervallskalierten Variablen.....	85
Anhang 4: Anzahl und prozentualer Anteil der beantworteten Fragen / Fragebögen.....	85

Abkürzungsverzeichnis

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse)

Hamilton depression rating scale (HAM-D)

Tropomyosin-abhängige Kinase B (TrkB)

Blut-Hirn-Schranke (BHS)

N-Acetyl-Aspartat (NAA)

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV)

Beck Depression Inventory II (BDI-II)

Corticotropin releasing factor (CRF)

Valin (Val)

Methionin (Met)

Major Depression (MD)

Fragebogen zur körperlichen Aktivität (FKA)

Alcohol use disorder identification test (AUDIT)

Passiver Wortschatztest (WST)

Metabolisches Äquivalent (MET)

Addierter Score des Fragebogens zur körperlichen Aktivität (FKA_{ADD})

Normierter Score des Fragebogens zur körperlichen Aktivität (FKA_{NORM})

Zusammenfassung

Das Neurotrophin „Brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) scheint eine bedeutende Rolle bei der Pathophysiologie und Therapie von Depressionen zu spielen. Es konnte bereits anhand einiger Studien gezeigt werden, dass BDNF bei Depressiven im peripheren und zentralen Nervensystem in verminderten Konzentrationen messbar ist und invers mit dem Schweregrad der Depression korreliert. In dieser Arbeit wurden diese Zusammenhänge erneut überprüft und der erweiterten Betrachtung unterzogen, ob die BDNF-Konzentration mit habitueller körperlicher Aktivität zusammenhängt. In der Literatur wurde ein positiver Einfluss von Sport auf die BDNF-Konzentration bei Gesunden sowie Depressiven bereits vielfach beschrieben und bei Letzteren wegen des ebenfalls positiven Einflusses auf die klinische Symptomatik als Therapieoption eingesetzt. Die Auswertung im Rahmen dieser Arbeit bezog sich darauf, ob die habituelle Aktivität (d.h. ohne forciertes Sportprogramm im Studienrahmen) ebenfalls Auswirkungen auf die BDNF-Konzentration und / oder depressive Symptomatik zeigt.

Des Weiteren wurden bereits identifizierte Störfaktoren erneut evaluiert sowie explorative Berechnungen bezüglich darüber hinausgehender Einflussfaktoren der BDNF-Konzentration durchgeführt.

Methodik: Es wurden 80 Depressive in die Patientengruppe sowie 41 Gesunde in die Kontrollgruppe integriert, deren BDNF-Konzentration im Serum gemessen wurde. Der klinische Schweregrad der Depression wurde anhand der Hamilton Depression Rating Scale sowie des Beck Depression Inventory II evaluiert. Der eigens für diese Studie entwickelte Fragebogen zur körperlichen Aktivität wurde zur retrospektiven Erfassung der alltäglichen, sportlichen und beruflichen Bewegung der Studienteilnehmer verwendet.

Ergebnisse: Es konnte eine signifikant verminderte BDNF-Konzentration bei Depressiven im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden gezeigt werden. Des Weiteren zeigte sich ein inverser Zusammenhang des Schweregrades der Major Depression mit der BDNF-Konzentration mit großer Nähe zum definierten Signifikanzniveau.

Ein Zusammenhang der BDNF-Konzentration mit habitueller körperlicher Aktivität konnte hier nicht belegt werden, allerdings zeigte sich tendenziell ein inverser Zusammenhang zwischen Letzterer und dem Beck Depression Inventory II.

Es konnten auch demografische und anamnestische Einflussfaktoren der BDNF-Konzentration identifiziert werden. Dabei erweitert diese Arbeit die bisherigen Kenntnisse über Störfaktoren, welche im Falle des Alters sowie Nikotinkonsums belegt werden konnten, um den Hinweis auf eine Abhängigkeit der BDNF-Konzentration von Arbeitslosigkeit und dem Beziehungsstatus.

Schlussfolgerung: Diese Arbeit stützt bisherige Forschungsergebnisse bzgl. der verminderten BDNF-Konzentration bei Major-Depressionen und ihrer inversen Korrelation mit der klinischen Symptomatik. Bei der Interpretation des negativen Ergebnisses bzgl. des Zusammenhangs von habitueller Aktivität mit BDNF müssen die Limitationen durch die Verwendung eines retrospektiven und darüber hinaus nicht validierten Fragebogens beachtet werden.

Abstract

The neurotrophine „Brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) seems to play an important role in the pathophysiology and therapy of depressions. It was shown in existing studies, that BDNF in depressive subjects is measured in lower concentrations, both in the central and peripheral nervous system, and that it correlates inversely with the severity of the depression. In this thesis, these relationships were validated, and it was tested if habitual physical activity is also correlated with the BDNF-concentration. A positive influence of sports on the BDNF-concentration in healthy and depressive subjects is already repeatedly described in the literature and in the latter case, because of the positive influence on the clinical symptomatology, deployed as a therapy-option. This thesis examined if the habitual activity (i.e. without an enforced sports program within this study) shows an additional influence on the BDNF-concentration and / or the depressive symptomatology.

Already known confounding factors were evaluated again and explorative calculations regarding further influencing factors on the BDNF-concentration were conducted.

Methodology: 80 depressive subjects were assigned to the patient group, as well as 41 healthy subjects to the control group, whose BDNF-concentration was measured in the serum. The clinical severity of the depression was evaluated with the Hamilton Depression Rating Scale as well as the Beck Depression Inventory II. The specifically for this study devised questionnaire for habitual physical activity was used for the retrospective acquisition of everyday-, sportive- and occupational exercise.

Results: A significantly reduced BDNF-concentration in depressive subjects compared to healthy ones was shown. Additionally the inverse relationship between the severity of the major depression and the BDNF-concentration showed great proximity to the defined level of significance.

A connection between the BDNF-concentration and the habitual physical activity could not be validated in this study, but tendencies of an inverse relationship between the latter and the Beck Depression Inventory II were visible.

Demographical and anamnestic influence factors on the BDNF-concentration were identified as well. Thereby, this thesis expands the preliminary findings about confounding factors, which have already been validated in the cases of age and nicotine-consumption, by indications of a correlation between BDNF-concentration and unemployment and the relationship status.

Conclusion: This thesis supports the prior research findings concerning the reduced BDNF-concentration in major depressions and its inverse correlation with the clinical symptomatology. A relation between BDNF-concentration and habitual physical activity was not confirmed. However, interpreting these results, one must keep in mind the limitations caused by the utilization of a retrospective and not validated questionnaire.

1. Einleitung

Die Depression hat als eine der häufigsten psychiatrischen Diagnosen einen hohen Stellenwert in der medizinischen und psychologischen Forschung. Jeder fünfte Deutsche erkrankt im Laufe seines Lebens an mindestens einer depressiven Episode ¹. Die damit einhergehende starke Beeinträchtigung des Alltags ² und die sozioökonomischen Folgen sowohl für das Individuum als auch für die Gesellschaft ³, bestärken die Wichtigkeit einer zügigen Intervention und zielgerichteten Prävention.

Ein Teil der klinischen Forschung zu diesem Thema widmet sich dem Zusammenhang von Depressionen mit veränderten Konzentrationen des Neurotrophins „Brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF), welcher in der sogenannten „Neurotrophin-Hypothese“ zusammengefasst wird. Gleichzeitig existieren auch Hinweise für einen Einfluss körperlicher Aktivität sowohl auf die BDNF-Konzentration als auch auf die klinische Symptomatik depressiver Erkrankungen. Aus diesem Grund sollen hier der in der Neurotrophin-Hypothese zusammengefasste Teilaspekt der Depressions-Pathogenese sowie der Einfluss körperlicher Aktivität in diesem Kontext untersucht werden. Darüber hinaus sollen weitere die BDNF-Konzentration modulierende Faktoren überprüft bzw. identifiziert werden. Ziel dieser Arbeit ist damit die Konsolidierung und Erweiterung des Wissens über die Einfluss- und Störfaktoren der BDNF-Konzentration im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen.

1.1 Depressionen

Die unipolare Depression mit ihren Hauptsymptomen Niedergeschlagenheit / Traurigkeit, Verlust von Interesse / Freude und klinisch bedeutsamer Verlust von Antrieb / Energie, ist den affektiven Störungen zugehörig ¹. Für die Diagnosestellung müssen gleichzeitig zu den mindestens zwei Wochen vorliegenden Hauptsymptomen auch einige der Zusatzsymptome wie Störungen des Schlafes, der Psychomotorik, der Konzentration, des Appetits und des Gewichts, Entscheidungsschwierigkeiten, Verlust des Selbstwertgefühls oder suizidales Verhalten vorhanden sein ¹.

Die Prävalenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung (18-65 Jahre) liegt bei ungefähr 12% pro Jahr. Dabei sind Frauen ungefähr doppelt so häufig betroffen wie Männer, bei welchen die Prävalenz außerdem mit zunehmendem Alter sinkt ^{1,4-6}. Insgesamt besteht ein inverser Zusammenhang mit dem sozioökonomischen Status. Personen bei denen dieser niedrig ist, sind fast dreimal häufiger von Depressionen betroffen ⁷.

Bezüglich der Pathogenese von Depressionen existieren verschiedene Ansätze, jeweils mit einer ausgeprägten unterstützenden Datenlage. Deshalb geht man von einer multikausalen

Genese der Erkrankung aus. Das sogenannte Vulnerabilitäts-Stress-Modell bildet einen Teil dieser Multikausalität ab und ist weit verbreitet⁸. Es beschreibt die Pathogenese als eine Wechselwirkung von Anfälligkeit (Vulnerabilität) und aktuellen Stressoren. Dabei setzt sich die Vulnerabilität aus individuellen Voraussetzungen einer Person zusammen. Diese können genetische Dispositionen, traumatische Erlebnisse, maladaptive kognitive Stile, psychische Vorbelastungen, aber auch neurobiologische Auffälligkeiten, wie beispielsweise die Verminderung der Neuroplastizität und des Hippocampusvolumens, beinhalten⁸. Es ergibt sich dann eine Wechselwirkung dieser Vulnerabilität mit akuten und chronischen Belastungen wie z. B. Stress, wodurch in Abhängigkeit von vorhandenen Ressourcen bei Überschreitung der Manifestationsschwelle eine affektive Störung ausgelöst werden kann⁸.

Andere Hypothesen, wie beispielsweise die für diese Arbeit besonders relevante Neurotrophin-Hypothese, erklären die Entstehung von Depressionen auf Grund der Veränderung neurobiologischer Faktoren. Dabei geht man davon aus, dass verminderte Konzentrationen von BDNF in die Pathophysiologie der Depression involviert sind.

Man ist sich darüber einig, dass die Manifestation von Depressionen wesentlich durch akuten und chronischen Stress getriggert oder verstärkt wird⁹⁻¹³. Gleichzeitig stellt die Erkrankung auch selbst einen Stressor für den menschlichen Körper dar.

1993 prägten McEwen et al. das Konzept einer kurzfristig funktionalen, langfristig aber schädlichen Anpassungsreaktion an hochfrequente oder chronische Stressoren („allostatische Belastung“). Darin wird beschrieben, dass eine chronische physiologische Aktivierung der Stressantwort des Körpers verschiedene Organsysteme wie das Herz-Kreislauf-System, vor allem aber das Gehirn selbst schädigen kann¹⁴. Kontrollierbarer Stress kann im Gegensatz dazu im gesunden Organismus zu einer Stabilisierung zentralnervöser Strukturen führen, während unkontrollierbarer Stress zu einer Destabilisierung, v.a. der Hippocampusfunktion, führt. Dies wird deutlich, wenn man betrachtet, dass Depressionen und die akute Stressantwort des Körpers gemeinsame Phänomene, Mediatoren und Regelkreisläufe aufweisen. Aus diesem Grund wird Stress in Tierversuchen auch häufig als Modell genutzt, um Analogien zu den im Zuge von affektiven Störungen beim Menschen entstehenden Veränderungen der Hirnstruktur und -funktion zu untersuchen.

Die Stressantwort selbst besteht aus einem Anstieg der Angst-Level, Verlust kognitiver und affektiver Flexibilität sowie (Hyper-)Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) und des autonomen Nervensystems. Stress verursacht gleichzeitig eine Inhibition vegetativer Prozesse, welche urzeitlich das Überleben in kritischen Situationen hätten beeinträchtigen können (z. B. Schlaf, sexuelle Aktivität, endokrine Vorgänge

für Wachstum und Reproduktion) ⁹. Ähnliche Vorgänge zeigen sich auch bei einer manifestierten Depression.

Um die klinische Ausprägung depressionsassoziierter körperlicher Veränderungen in Form der genannten Haupt- und Zusatzsymptome und deren Schweregrade strukturiert zu erfassen, nutzt man Diagnose-Interviews wie beispielsweise die „Hamilton depression rating scale“ (HAM-D) ¹⁵ oder auch diverse Selbstauskunfts-Fragebögen (z. B. „Beck Depression Inventory“, BDI). Anhand festgelegter Auswertungskriterien dieser oder anderer etablierter Diagnoseverfahren differenziert man leichte, mittelgradige und schwere depressive Episoden, wobei aber auch eine Dysthymie, Rezidive einer Depression oder Episoden im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung abgegrenzt werden ^{1,16}.

Die momentan empfohlenen Therapieoptionen beinhalten abhängig von Schweregrad, psychischer und somatischer Komorbidität die Pharmakotherapie, Psychotherapie und nichtmedikamentöse Verfahren wie Lichttherapie, Schlafentzugstherapie oder körperliches Training ¹⁶. Die elektrokonvulsive Therapie wird bei schwersten Ausprägungen und Medikationsresistenz depressiver Episoden angewandt ¹⁷.

Im Folgenden werden einige der bestehenden Theorien zur Ätiopathogenese der Depression vorgestellt.

1.2 Neuronale Veränderungen im Zusammenhang mit Depressionen

Der Begriff der Neuroplastizität beschreibt die Fähigkeit des Gehirns, sich auf zellulärer Ebene strukturell und funktionell an veränderte in- oder extrinsische Anforderungen anzupassen. Durch Umbauprozesse können die Eigenschaften ganzer Hirnareale adaptieren und somit beispielsweise auf durch Verletzungen oder Krankheit entstandene Schäden reagieren.

Auf Grund der im Folgenden genauer beschriebenen Datenlage geht man davon aus, dass Depressionen u.a. aus einer mangelnden Fähigkeit zur Anpassung an äußere Stimuli durch eine Veränderung der Neuroplastizität resultieren. Hier kann man eine gewisse Verbindung der bereits genannten Hypothesen zur Pathophysiologie und –genese feststellen, da Stressreaktionen, strukturelle und neurochemische Veränderungen miteinander verknüpft zu sein scheinen.

Im Falle von affektiven Störungen konnte man bisher Einschränkungen der Hirnfunktion im Bereich der Bahnen des temporal-limbischen, frontalen und Caudatus-Netzwerkes feststellen ¹⁸. Der im Temporallappen lokalisierte Hippocampus mit seinem physiologisch hohen Grad an Neuroplastizität und Stress-Sensitivität ist ein Teil dieses Netzwerkes ¹⁸. Er spielt eine zentrale Rolle für Lernprozesse und Gedächtnisfunktionen sowie bei der Regulation

der HHN-Achse, welche die Stress-Antwort des Körpers vermittelt. Zusätzlich ist er auch mit der Amygdala und dem präfrontalen Kortex eng verknüpft, welche bei Emotionen und Kognitionen involviert sind. Veränderungen in all diesen Bereichen sind Teil der Pathophysiologie der Depression und resultieren in deren klinischer Symptomkonstellation.

1.2.1 Neuroplastizität

Zu Beginn der 1960er Jahre konnte in Tierversuchen gezeigt werden, dass entgegen der bisherigen Einschätzung auch im erwachsenen Gehirn Vorgänge stattfinden können, bei denen neue Neurone entstehen¹⁹. Diese Fähigkeit zur Neurogenese scheint als Variante der Neuroplastizität einen Einfluss auf die Manifestation depressiver Symptome zu haben²⁰. Neu entstehende Zellen haben ein hohes Maß an Anpassungsfähigkeit und können somit neuronale Prozesse beeinflussen. Tierstudien implizieren, dass die Neurogenese und das Überleben der dabei entstandenen Zellen sowohl von geistiger als auch körperlicher Aktivität abhängen^{21,22}. Der Hippocampus ist eine der wenigen Hirnregionen, in denen die adulte Neurogenese nachgewiesen werden konnte^{19,23-27}. Dabei scheinen besonders die perisubventrikuläre Zone und der Gyrus dentatus²⁸ diese Fähigkeit aufzuweisen. Progenitorzellen des Hilus und der subgranulären Zone des Gyrus dentatus migrieren in die Körnerzellschicht, wo der Differenzierungsprozess zu neuen Neuronen stattfindet²⁹. Obwohl die Signifikanz der adulten Neurogenese noch diskutiert wird, geht man davon aus, dass der Hippocampus dadurch über das „normale“ Maß an Neuroplastizität (aktivitätsabhängige synaptische Modifikationen, Veränderungen postsynaptischer exzitatorischer Aktivität oder kortikale Reorganisation) hinaus in der Lage ist, Anpassungen an internale und externale Stimuli vorzunehmen. Diese Fähigkeit kann allerdings durch bestimmte Faktoren, wie z. B. ausgeprägten und chronischen Stress, beeinträchtigt werden³⁰. Eine solche Beeinträchtigung der Neurogenese kann zur Pathophysiologie einer Depression beitragen, man spricht hier von der sogenannten „Neurogenese-Theorie“.

Eine weitere Theorie zur Entstehung depressiver Erkrankungen bezieht sich auf die Dysregulation der Stressverarbeitung im Sinne der „Glukokortikoid-Rezeptor-Hypothese“. Auch hier spielt der Hippocampus eine zentrale Rolle. Er nimmt bei der Stress-Antwort durch die Beeinflussung der HHN-Achse, genauer der Ausschüttung von Corticotropin releasing factor (CRF) aus dem paraventriculären Nucleus des Hypothalamus, eine regulatorische Stellung ein. Der bei Stress sezernierte CRF bewirkt die Ausschüttung von Adrenocorticotropem Hormon aus dem Hypophysenvorderlappen. Über diesen Mechanismus wird nachfolgend die Sekretion von Glukokortikoiden, wie z. B. Cortisol, aus der

Nebennierenrinde angeregt, welche umfassende metabolische Effekte auf den gesamten Körper hat. Der Hippocampus fungiert innerhalb dieses Mechanismus durch eine hohe Expression von Glukokortikoid-Rezeptoren sowohl selbst als Zielstruktur sowie auch als Regulator. Er detektiert auf ihn wirkende Glukokortikoid-Spiegel und hemmt ab einer gewissen Höhe die Ausschüttung von CRF über einen negativen Feedback-Mechanismus. Es konnte experimentell gezeigt werden, dass durch anhaltenden Stress dauerhaft erhöhte Glukokortikoid-Spiegel eine Reduktion zerebraler Metaboliten ³¹, des hippocampalen Volumens ³²⁻³⁴, dendritischer Verzweigungen, der Überlebensfähigkeit von Neuronen ³⁵ und auch der Neurogenese-Fähigkeit ³⁶⁻³⁸ zur Folge haben (s. McEwen 2001 für eine Zusammenfassung) ³⁹. Eine verminderte Neurogenese beeinträchtigt wiederum die Normalisierung der Stress-Antwort ⁴⁰. Sowohl die direkte Cortisol-Wirkung als auch die herabgesetzte aktivitäts-induzierte Ausschüttung neurotropher Faktoren wie BDNF führen zu einer verminderten Neurogenese ¹⁸. So konnte man beispielsweise bei Ratten zeigen, dass die Stress-induzierte Glukokortikoid-Ausschüttung sowie die Verabreichung von Corticosteron (welches das hauptsächlich vorherrschende Glukokortikoid bei diesen Tieren ist) Mechanismen auszulösen scheinen, welche die Körnerzell-Neurogenese behindern ^{41,42}. Erhält man bei diesen Tieren unter Stress hingegen normale Glukokortikoid-Spiegel, z. B. durch Adrenalektomie mit niedrig dosierter Substitution von Glukokortikoiden, wird dieser inhibitorische Effekt verhindert ⁴¹ und gleichzeitig die Proliferation von Körnerzell-Vorläufern und die Produktion unreifer Körnerzellen gefördert ⁴². Der Hippocampus spielt aber auch eine Rolle beim negativen Feedback-Mechanismus der HHN-Achse. Kann er diese Funktion auf Grund seiner unter Stress beeinträchtigten Aktivität nur noch vermindert ausführen, ergibt sich eine Dysregulation der Glukokortikoid-Homöostase, welche bei depressiven Patienten häufig zu beobachten ist. Diese Dysregulation kann sowohl zu reversiblen als auch irreversiblen Zellverlust in der hippocampalen Hirnregion führen. Bezieht man die verminderte Neurogeneserate mit ein, kann mit den beschriebenen Veränderungen ein im Vergleich mit Gesunden vermindertes hippocampales Volumen und eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber depressiven Episoden assoziiert sein ¹⁸.

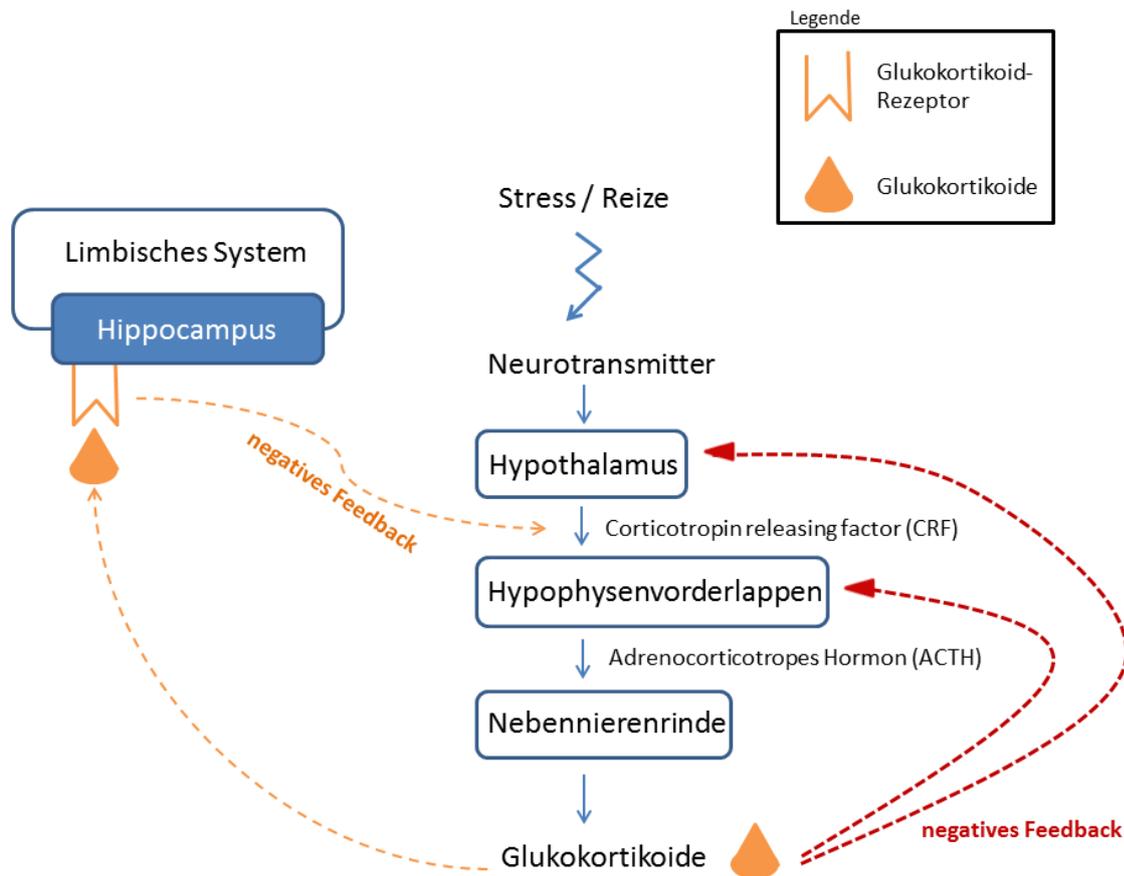


Abb. 1: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und Feedback-Mechanismen.

1.2.2 Hippocampusvolumen

Die Volumenveränderungen des Hippocampus sind umso größer, je länger der Zustand einer ausgeprägten HHN-Achsen-Aktivierung anhält^{37,43}. Es besteht außerdem eine signifikante Korrelation mit der Lebenszeit-Dauer der Depression^{44,45}. Die durchschnittliche Reduktion der grauen Substanz im Hippocampus sowie im Bereich des Gyrus parahippocampalis betrug in verschiedenen bildgebenden und postmortalen Studien 24-29% verglichen mit Gesunden bzw. 17-27% im Vergleich mit remittierten Patienten⁴⁶⁻⁴⁸. Es bestand demnach kein signifikanter Unterschied zwischen Gesunden und Remittierten⁴⁸, was auf eine Zunahme der grauen Substanz der untersuchten Bereiche unter Remission hindeutet. Unter antidepressiver Medikation konnte eine Zunahme der grauen Substanz beobachtet werden⁴⁸.

Es gibt Hinweise, dass neben dem des Hippocampus auch das Volumen des präfrontalen Kortex und der Amygdala, welche mit veränderter Stimmung, Angst und Kognition bei Depressiven in Verbindung gebracht werden, vermindert ist³². Dieses reduzierte Volumen im limbischen System weist darauf hin, dass affektive Störungen aus reduzierter trophischer Unterstützung durch Neurotrophine wie BDNF resultieren können³².

Neben diesen morphologischen konnten auch funktionale Veränderungen detektiert werden. In einer Studie von Sheline et al., 1999, wurde das verbale Gedächtnis post-depressiver Patientinnen mittels des Auditory Verbal Learning Test getestet und das Ergebnis mit dem gesunder Kontrollen verglichen ⁴⁴. Bei diesem Test, welcher ein neuropsychologisches Messverfahren für die Hippocampusfunktion ist, erzielte die post-depressive Gruppe geringere Scores als die gesunde ⁴⁴. Dies legt nahe, dass der Volumenverlust der Hippocampusregion mit einer Einschränkung der kognitiven Funktion in Zusammenhang steht. Wiederholter Stress durch wiederkehrende depressive Episoden scheint kumulativ zu Hippocampus-Veränderungen zu führen, welche sich durch einen radiologisch detektierbaren Volumenverlust darstellen. Dabei konnte bisher allerdings nicht nachgewiesen werden, dass die in der Magnetresonanztomographie volumenvermindert erscheinenden Hippocampi tatsächlich eine verminderte Zellzahl aufweisen. Vielmehr haben morphometrische Analysen der Hippocampi depressiver Patienten eine verminderte Soma-Größe von Körnerzellen gezeigt. Zusätzlich sind die betrachteten Neuronen dichter gepackt und haben ein vermindertes Neuropil ⁴⁶.

Diese strukturellen und volumetrischen Veränderungen des Hippocampus im Zuge der Stressreaktion stellen eine Grundlage für die Analyse des Zusammenhangs der Depression mit der Expression neurotropher Faktoren dar. Da BDNF bei der Regulation der hippocampalen Neuroplastizität eine zentrale Rolle spielt, gleichzeitig aber auch in dieser Region synthetisiert wird, liegt hier eine gegenseitige Beeinflussung von Stress bzw. Depression, verminderter BDNF-Konzentration und hippocampaler Neurodegeneration nahe.

1.3 Brain-derived neurotrophic factor

Das 1982 erstmalig beschriebene Protein „Brain-derived neurotrophic factor“ gehört zu den Neurotrophinen, welche vorrangig die neuronale (Um-)Strukturierung beeinflussen ^{49,50}. Die Synthese wurde bisher vor allem bei Gliazellen ⁵¹ des Hippocampus ⁵², Kortex und basalen Vorderhirns gezeigt. BDNF wird jedoch im gesamten zentralen und peripheren Nervensystem exprimiert und konnte beispielsweise auch in Herz ⁵³, Speichel ⁵⁴ und Thrombozyten ⁵⁵ nachgewiesen werden ⁴⁹. Es scheint über seine Expression in Muskel- ⁵⁶ und Fettgewebe ⁵⁷ auch bei elementaren Körperfunktionen wie dem Energiemetabolismus und der -homöostase eine Rolle zu spielen ^{58,59}.

BDNF wird wie viele andere Proteine über mehrere Vorstufen gebildet, die im endoplasmatischen Retikulum und Golgi-Apparat der Zelle, sowie z.T. auch durch extrazelluläre Proteasen ⁶⁰, letztendlich zum fertigen Protein mBDNF prozessiert werden ⁶¹. Es entfaltet seine Wirkung vor allem über die Bindung an die Tropomyosin-abhängige Kinase B

(TrkB) mit darauffolgender Signaltransduktion durch die Dimerisierung und Autophosphorylierung des Rezeptors^{62,63}, wobei auch eine Bindung an p75^{NTR} beschrieben wurde⁶⁴. Als körpereigener Botenstoff ist BDNF für die Synaptogenese (v.a. im Hippocampus), das Dendritenwachstum und das Remodelling der neuronalen Konnektivität notwendig. Im Zuge dessen wurde beispielsweise eine Verstärkung der synaptischen Übertragung, sowohl über eine Langzeitpotenzierung an exzitatorischen als auch durch Hemmung an inhibitorischen Synapsen berichtet^{62,65}. Auch die Ausschüttung von Neurotransmittern des serotonergen⁶⁶, dopaminergen⁶⁷ und glutamatergen⁶⁸ Systems wird durch BDNF moduliert. Des Weiteren beeinflusst BDNF die Proliferation und Differenzierung von Neuronen sowie die Steuerung des Überlebens neuronaler und nicht-neuronaler Zellen positiv⁶⁹. Es besitzt auch eine gewisse neuroprotektive Wirkung und kann verschiedene Neurone vor ischämischen, traumatischen und toxischen Schädigungen schützen⁷⁰⁻⁷³. Almeida et al. konnten zeigen, dass Zellen trotz einwirkender Exzitotoxizität, welche normalerweise den Vorgang der Apoptose auslöst, durch die Wirkung von BDNF überleben können³⁵. Das Protein scheint vor Stress-induzierten neuronalen Schäden zu schützen und somit die Funktionen des Hippocampus wie räumliches Lernvermögen, Gedächtnis und Langzeit-Potenzierung positiv zu beeinflussen⁷⁴. In Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, dass die Genexpression von BDNF durch Lernprozesse, welche starke Neuroplastizität erfordern, in hohem Maße gesteigert wird⁷⁵ und hohe BDNF-Konzentrationen wiederum das Lernen erleichtern⁷⁶. Auch soziale Interaktion kann die BDNF-Konzentration positiv beeinflussen⁷⁷. Dagegen wird im Tierversuch die BDNF-mRNA bei Stress oder Corticosteron-Verabreichung im Gyrus dentatus, der CA1- und CA3-Region des Hippocampus vermindert exprimiert⁷⁸⁻⁸⁰. Auch in Humanstudien konnte dieses Ergebnis reproduziert werden⁸¹. Eine Beeinflussung der BDNF-Konzentration durch Stress ist für den Hippocampus und Kortex belegt, welche den Regionen mit hoher BDNF-Aktivität entsprechen.

Die zentrale BDNF-Expression wird auch durch demografische Parameter beeinflusst. So scheint BDNF bei weiblichem Geschlecht sowie Übergewicht geringere Konzentrationen aufzuweisen⁸² und darüber hinaus auch altersabhängig exprimiert zu werden. Es wurde ein starker Anstieg im jungen Erwachsenenalter mit darauffolgender Stagnation⁸³ bzw. sogar einem Absinken der Konzentration im Alter beobachtet⁸². Damit einhergehend scheint experimentell bei erwachsenen Tieren bereits milder Stress zu genügen, um eine Reduktion der Expression zu bewirken, wohingegen bei jungen Tieren eine Steigerung der BDNF-Konzentration bei moderatem Stress provoziert werden konnte⁸⁰. Andererseits führen früh im Leben einwirkende starke Stressoren bei erwachsenen Ratten zu dauerhafter Verminderung der

BDNF-Expression im präfrontalen Kortex, was durch langanhaltende epigenetische Veränderungen der BDNF-DNA verursacht wird ⁸⁴.

Lernen und Stress haben damit einen gegensätzlichen Effekt auf die BDNF-Expression im Hippocampus, wobei der steigernde Effekt von Lernvorgängen bei gleichzeitiger Stress-Exposition zu überwiegen scheint ⁸⁵. Zusammenfassend ist BDNF für die zerebrale Plastizität und Gesundheit von großer Bedeutung ⁵².

Eine direkte in-vivo Untersuchung der zentralen BDNF-Expression ist allerdings nur im Rahmen von Tierversuchen möglich. In Humanstudien wird BDNF meist peripher im Serum / Plasma gemessen und aus diesen Werten werden Rückschlüsse auf die zentrale Konzentration gezogen. Dieses Verfahren beruht auf der Grundannahme, dass BDNF die Blut-Hirn-Schranke (BHS) passieren kann. Wie bereits erwähnt konnte BDNF nicht nur frei im Blut, sondern auch in Zellen wie z. B. Thrombozyten nachgewiesen werden ⁵⁵. Diese binden das zirkulierende Neurotrophin, speichern es in Granula und setzen es bei Aktivierung an der Stelle einer traumatischen Verletzung oder als Antwort auf Koagulations-Stimuli frei ⁸⁶. Dadurch wird die Reparatur peripherer Nerven oder anderer Gewebe, welche TrkB exprimieren, erleichtert ⁸⁶.

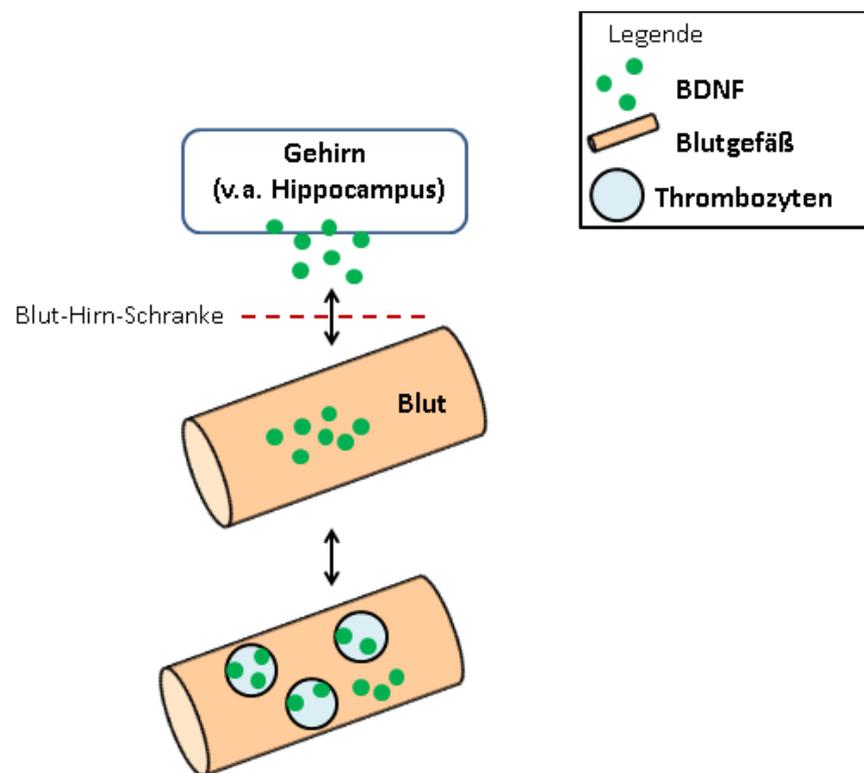


Abb. 2: Verteilung von BDNF in verschiedenen Kompartimenten des Körpers.

Es existiert darüber hinaus auch ein in-vivo messbares zentrales Korrelat der peripher gemessenen BDNF-Konzentration. Letztere scheint mit per funktioneller Magnetresonanztomographie gemessenen N-Acetyl-Aspartat(NAA)-Leveln assoziiert zu sein

^{87,88}. Das ausschließlich zentral gebildete NAA ist ein Schlüssel-Molekül für den zentralen Energiemetabolismus und spielt zusammen mit BDNF eine wichtige Rolle im anterioren cingulären Kortex. Es kann als Biomarker für bestimmte Aspekte neuronaler Plastizität und Überlebensfähigkeit genutzt werden ⁸⁹.

1.4 BDNF bei Depressionen

Die weitreichende Rolle von BDNF innerhalb des menschlichen Organismus wird umso deutlicher, wenn man die große Anzahl heterogener Erkrankungen betrachtet, bei denen Veränderungen der BDNF-Konzentration festgestellt werden konnten. Im psychiatrischen Bereich sind dies u.a. Depressionen ⁹⁰, Anorexia nervosa ⁹¹, Schizophrenie ⁹². Auch bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-⁹³ sowie Parkinson-Krankheit ⁹⁴ konnten BDNF-Alterationen festgestellt werden. Jedoch sind nicht nur Erkrankungen des Nervensystems im weitesten Sinne mit BDNF-Veränderungen in Verbindung zu bringen. Sogar bei pulmonalen Erkrankungen wie z. B. Asthma bronchiale scheint BDNF involviert zu sein (s. Prakash und Martin, 2014, für einen Überblick) ⁹⁵.

Viele Studien konnten bei Depressiven eine signifikante Verminderung der im Serum gemessenen BDNF-Konzentration feststellen, welche mit der Schwere der Depression invers korreliert ⁹⁶⁻¹⁰⁰. Die daraus abgeleitete Reduktion der zentralen BDNF-Expression stellt den Grundpfeiler der „Neurotrophin-Hypothese“ zur Pathophysiologie von Depressionen dar ¹⁰¹. Die Wiederherstellung der Ausgangskonzentration von BDNF ist nach dieser Theorie ein kritischer Punkt des Wirksamkeitsmechanismus antidepressiver Therapien ¹⁰². Die Neurotrophin-Hypothese nimmt an, dass die medikamentöse Behandlung von Depressionen ihre Wirkung über BDNF, genauer über eine Steigerung der Protein-Expression sowie der aktivierenden Phosphorylierung des Rezeptors TrkB, entfaltet (s. Castrén et al., 2008, für eine Zusammenfassung) ¹⁰³. Unter antidepressiver Therapie, seien es Medikamente, elektrokonvulsive Therapie, Schlafentzug o.ä., konnten bei klinisch respondierenden Patienten tatsächlich steigende BDNF-Konzentrationen bis hin zur Normalisierung beobachtet werden ^{97,98,104}. Dieser Effekt kann sowohl schnell, z. B. nach akutem Schlafentzug ¹⁰⁵, als auch über Wochen und Monate, wie bei einigen Antidepressiva, beobachtet werden ¹⁰⁶. Eine postmortale Analyse der Hippocampi von mit Antidepressiva behandelten Patienten zeigt damit einhergehende Ergebnisse einer morphologischen Normalisierung ^{107,108}. Des Weiteren können Antidepressiva durch die Förderung der Neurogenese auch zu einer Normalisierung der Stress-Antwort beitragen ¹⁰⁹.

Es existieren allerdings auch Studien, in denen der Neurotrophin-Hypothese entgegengesetzte Ergebnisse in Bezug auf die Zusammenhänge zwischen BDNF, Antidepressiva und klinischem Ansprechen gefunden wurden ¹¹⁰.

Eine Signal- (z. B. auf Ebene der MAP-Kinase) oder Expressions-Blockade von BDNF führt dazu, dass kein medikamentöser antidepressiver Effekt mehr erreicht werden kann ¹¹¹⁻¹¹³. Die Blockade des MAP-Kinase-Signalweges führt im Tierversuch außerdem zu einem depressionsähnlichen Phänotyp ¹¹³. Diese Mechanismen können durch einige Studienergebnisse gestützt werden, z. B. konnten im Tiermodell Hinweise dafür gesammelt werden, dass BDNF-Infusionen in das Mittelhirn eine mit antidepressiver Medikation vergleichbare Verhaltensänderung bewirken ¹¹⁴⁻¹¹⁶ und Stress im Sinne von überlebensrelevanter körperlicher Aktivität (Schwimmen beim „forced swimming test“) die Konzentration von BDNF-mRNA reduziert ¹¹⁷.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen BDNF und Depressionen auf genetischer Ebene konnte man in den letzten Jahren einen relevanten Einzelnukleotid-Polymorphismus identifizieren, bei dem der Ersatz der Aminosäure Valin durch Methionin zwei Varianten des BDNF-Gens (Val66Val und Val66Met) hervorbringt. Das Met-Allel führt letztendlich zu einer veränderten Regulation der BDNF-Sekretion, wobei gesunde Menschen mit dieser Variante höhere BDNF-Basiskonzentrationen zu besitzen scheinen. Es scheint allerdings auch mit abnormer BDNF-Sekretion, Hippocampus-Struktur und -funktion einherzugehen ¹¹⁸, wodurch die aktivitätsabhängige Sekretion vermindert zu sein scheint ^{119,120}. Aus dieser Beobachtung entwickelte sich die Hypothese, dass Träger des Val66Val-Gens auf Grund ihrer geringeren BDNF-Basiskonzentration zwar konstitutionell vulnerabler für die Entwicklung depressiver Symptome, dafür aber empfänglicher für antidepressive Behandlungen sind, da ihre aktivitätsabhängige BDNF-Produktion im Gegensatz zu der von Met-Allel-Trägern intakt ist (s. Kimpton et al., 2012, für eine Zusammenfassung) ¹²¹. Die Auswirkung dieses Polymorphismus unterstreicht die Komplexität der Faktoren, welche die BDNF-Konzentration im Zusammenhang mit affektiven Erkrankungen beeinflussen. Auch der Krankheitsverlauf spielt dabei eine wichtige Rolle. Die BDNF-Konzentration scheint bei wiederholten depressiven Episoden geringer zu sein, als bei einer Erstmanifestation ¹²². Hingegen scheint zwischen suizidalen und nicht-suizidalen Patienten kein Unterschied der BDNF-Konzentrationen feststellbar zu sein ¹²². Neben Stress wurden auch weitere externe Faktoren auf ihre Beeinflussung von BDNF untersucht. Beispielsweise können auch Nikotin-Konsum ^{123,124} und körperliche Aktivität mit Alterationen der BDNF-Konzentrationen in Zusammenhang gebracht werden ¹²⁵.

1.5 Depressionen, BDNF und sportliche Aktivität

Regelmäßige körperliche Aktivität ist im Allgemeinen mit einer Reihe positiver gesundheitlicher Effekte assoziiert, wie z. B. einer Reduktion von Stress, Angst, Ärger, zynischem Misstrauen und depressiven Symptomen bei gleichzeitig verbessertem psychischen Wohlbefinden ¹²⁶. Damit einhergehend wurde in Regressionsanalysen nachgewiesen, dass zwischen regelmäßiger körperlicher Aktivität und Depressionen eine negative Korrelation besteht ¹²⁷. Freiwillige sportliche Aktivität zeigte sowohl in Tierversuchen (beim forcierten Schwimmtest) als auch Humanstudien einen antidepressiven Effekt ^{113,128-130}. Der zugrundeliegende Mechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, allerdings belegen Studien, dass körperliche Aktivität die Funktionalität von Neurotransmittern beeinflusst und im Gegensatz zu Stress positive Auswirkungen auf die neuronale Funktion des Hippocampus hat ¹³¹. Dies konnte v.a. in Bezug auf Hippocampus-abhängiges Lernen, Neuroprotektion und Neuroplastizität beobachtet werden ¹³². Neben einer Steigerung der Expression von neurotrophen Faktoren zeigt sich auch eine aktivitäts-induzierte Neurogenese in der Körnerzellschicht des erwachsenen Hippocampus ^{10,132-135}. Diese Normalisierung der Neurogeneserate scheint zu dem antidepressiven Effekt körperlicher Aktivität beizutragen ¹³¹. Im Mausversuch konnte sogar gezeigt werden, dass im Vergleich mit Antidepressiva die durch Sport hervorgerufenen neuronalen Veränderungen wesentlich stärker sind ¹³⁶. Auch die durch moderate körperliche Aktivität ausgelöste Aktivierung serotonerger Neurone in den dorsalen Raphekernen wird mit antidepressiver Wirkung in Verbindung gebracht ¹³⁷.

Kesslak et al. zeigten 1998 in einem Tierversuch zum Anstieg der BDNF-Expression durch Lernprozesse, dass sich die BDNF-Konzentration auch durch körperliche Aktivität verändert ⁷⁵. Das Neurotrophin wurde daraufhin in experimentellen Tierversuchen als einer der entscheidenden Mediatoren der positiven Effekte von Bewegung auf das Gehirn identifiziert. Besonders im Hippocampus ist bewegungsinduziert innerhalb von Tagen eine erhöhte Menge der BDNF-mRNA und letztendlich auch des BDNF-Proteins zu finden ^{138,139}. Diese Steigerung kann bis zu einigen Wochen ¹⁴⁰ und damit im Vergleich zu anderen Nervenwachstumsfaktoren am längsten bestehen bleiben (s. Cotman und Berchtold, 2002, für eine Zusammenfassung) ¹⁴¹. Obwohl der Hippocampus normalerweise eher mit höheren kognitiven Funktionen statt mit motorischer Aktivität assoziiert ist, scheint er auch bei Letzterer eine Rolle zu spielen.

Auch bei Menschen konnte ein BDNF-Anstieg durch körperliches Training reproduziert werden ¹⁴²⁻¹⁴⁶. Dabei existieren Hinweise, dass sowohl dieser Anstieg als auch die Verbesserung klinischer Symptome von der Intensität der Betätigung abhängt ¹⁴⁷. In einer Studie von Singh et al., 2005, zeigte sich bei 61% der Patienten mit intensivem und 29% der Patienten mit

leichtem Krafttrainingsprogramm über 8 Wochen eine fünfzigprozentige Reduktion des HAM-D-Scores¹⁴⁸. Im Gegensatz zeigte sich diese Reduktion nur bei 21% der Patienten, die statt Sport eine hausärztliche Versorgung in Anspruch nahmen¹⁴⁸. Damit scheint intensives Training einen deutlich stärkeren antidepressiven Effekt als kein oder moderates Training aufzuweisen¹⁴⁹. Obwohl Antidepressiva das therapeutische Ansprechen schneller als körperliche Aktivität herbeiführen können, bewirkt Letztere nach 16 Wochen eine ähnliche klinische Verbesserung bei depressiven Patienten¹⁵⁰.

Sowohl die medikamentöse Therapie, als auch die BDNF-Steigerung durch Bewegung wirken über Mechanismen im gleichen Hirnareal^{151,152}. Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass freiwillige körperliche Aktivität, d.h. Aktivität, die beispielsweise nicht dem reinen Überleben in einer Stresssituation dient, den BDNF-steigernden Effekt einer medikamentösen Behandlung im Hippocampus verstärkt¹¹⁷. Auch das Ausmaß der Beeinflussung der BDNF-Konzentration durch körperliche Aktivität scheint von deren Intensität abzuhängen^{153,154}.

In vielen Studien konnte man einen positiven Effekt körperlicher Aktivität auf die Remissions- und Rezidivrate der MD feststellen^{153,155}. Babyak et al., 2000, zeigten bei remittierten Patienten nach 10 Monaten eine signifikant geringere Rückfallrate, wenn diese die therapeutische sportliche Aktivität fortgeführt hatten¹⁵⁶. Es existieren zwar auch einige Studien, die sportlicher Aktivität keine signifikante Wirkung verglichen mit bisher etablierten Behandlungsmethoden zusprechen – allerdings zeigten diese Studien auch keinerlei Nachteile einer Sporttherapie (s. Barreto Schuch, 2013, für einen Kommentar)¹⁵⁷.

Auf Grund dessen wurde körperliche Aktivität in viele Richtlinien zur Behandlung von Depressionen, wie z. B. bei NICE^a, übernommen und wird auch bereits als Interventionsmethode eingesetzt.

1.6 Fragestellungen und Zielsetzung

Anhand der erhobenen demografischen Daten soll zunächst die Vergleichbarkeit der im Zuge dieser Studie untersuchten Gruppen dargestellt werden. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, scheinen verschiedene Faktoren, wie z. B. Alter oder Nikotinkonsum, die BDNF-Expression modulieren zu können. Aus diesem Grund sollen hier zusätzlich explorative Berechnungen von Zusammenhängen der BDNF-Serumkonzentration mit demografischen bzw. anamnestischen Faktoren durchgeführt und anhand dessen mögliche Einflussfaktoren

^a National Institute for Health and Clinical Excellence. (2009). *Depression: the Treatment and Management of Depression in Adults (Update)*. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG90>

identifiziert werden. Auf Basis der in der Einleitung genannten Informationen sollen folgende Aussagen überprüft werden:

- a) *Die BDNF-Konzentration ist bei weiblichem Geschlecht vermindert.*
- b) *Die BDNF-Konzentration sinkt mit steigendem Teilnehmeralter.*
- c) *Die BDNF-Konzentration ist bei sozialer Interaktion in Form einer Partnerschaft erhöht.*
- d) *Die BDNF-Konzentration sinkt mit steigendem BMI.*
- e) *Die BDNF-Konzentration ist bei Rauchen bzw. Nikotinkonsum erhöht.*
- f) *Die BDNF-Konzentration ist bei Angabe negativer Lebensereignisse vermindert.*

Auf Grund der Überlegung, dass Arbeitslosigkeit sowohl als auslösender Faktor oder als Folge einer Depression negative Auswirkungen auf die Symptomatik und damit laut o.g. Zusammenhängen auch auf die BDNF-Konzentration zeigen müsste, soll auch folgende Aussage überprüft werden:

- g) *Bei Arbeitslosigkeit zeigen sich eine verminderte BDNF-Konzentration sowie im Falle der Patientengruppe ein erhöhter HAM-D-Score.*

1.6.1 Hypothese 1

Wie bereits beschrieben existiert die Theorie, dass ein BDNF-Mangel die Adaptationsfähigkeit und Funktion bestimmter Hirnareale beeinträchtigt und somit an der Pathophysiologie der Major Depression (MD) beteiligt sein könnte. Die bisherige Studienlage deutet im Sinne dieser Theorie auf eine Alteration von BDNF bei Depressionen hin, obwohl zu diesem Thema auch gegensätzliche Ergebnisse publiziert wurden. Aus diesem Grund soll im Rahmen der von mir ausgewerteten Daten erneut untersucht werden, ob die im Serum gemessenen BDNF-Konzentrationen Depressiver gegenüber denen gesunder Vergleichsprobanden vermindert sind.

Hypothese 1: Depressive weisen im Vergleich mit Gesunden eine verminderte BDNF-Serumkonzentration auf.

1.6.2 Hypothese 2

Der Zusammenhang von BDNF und klinischer Symptomatik soll auf Grund der z.T. widersprüchlichen bisherigen Datenlage erneut untersucht werden. Im Rahmen dieser

Auswertung soll zunächst mittels des HAM-D untersucht werden, ob eine inverse Korrelation zwischen der klinischen Ausprägung der Depression und der BDNF-Konzentration besteht. Darüber hinaus soll auch mittels des Beck Depression Inventory II (BDI-II) überprüft werden, ob ein solcher Zusammenhang anhand eines anderen Untersuchungsinstrumentes reproduzierbar ist.

Hypothese 2: Es besteht eine inverse Korrelation zwischen der BDNF-Konzentration und dem Schweregrad von Depressionen.

- a) *Der HAM-D-Score korreliert bei Depressiven invers mit der BDNF-Konzentration.*
- b) *Der BDI-II-Score korreliert bei Depressiven invers mit der BDNF-Konzentration*

1.6.3 Hypothese 3

Die aktuelle Datenlage weist auf eine Steigerung der BDNF-Konzentration durch sportliche Aktivität bei Gesunden sowie auf eine klinische Besserung der depressiven Symptomatik durch Sporttherapie hin. Daraus resultierend könnte physische Aktivität einen Störfaktor für die von uns durchgeführten Messungen der BDNF-Konzentrationen darstellen. Beispielsweise könnten überdurchschnittlich aktive Depressive eine in Bezug zu ihrer Gruppe erhöhte BDNF-Konzentration aufweisen.

Es stellt sich die Frage, ob neben den in den meisten Studien zu diesem Thema durchgeführten Sportprogrammen auch die habituelle körperliche Belastung im Sinne eines aktiveren Lebensstils einen Einfluss auf die BDNF-Konzentration und die klinische Symptomatik zeigt. Zu diesem Zweck wurde der „Fragebogen zur körperlichen Aktivität“ (FKA) für diese Studie entwickelt, welcher die drei Kategorien alltäglicher, sportlicher und berufsbedingter Aktivität erfasst.

Da im Zuge einer depressiven Symptomatik von einem verminderten Antrieb auszugehen ist, soll auch überprüft werden, ob die Patientengruppe durchschnittlich einen geringeren Level habitueller körperlicher Aktivität aufweist.

Es soll hier auch eruiert werden, ob lediglich aktuelle oder auch länger zurückliegende körperliche Betätigung Auswirkungen auf die aktuelle BDNF-Konzentration zeigt. Dabei wird auf Grund der bisherigen Studienlage, welche eine kurze Dauer der BDNF-Erhöhung nach sportlicher Aktivität impliziert, kein Zusammenhang angenommen.

Hypothese 3: Körperliche Aktivität steht im Zusammenhang mit der Ausprägung depressiver Symptomatik und der BDNF-Konzentration im Serum.

- a) *Die habituelle Aktivität ist bei Depressiven im Vergleich mit Gesunden reduziert.*
- b) *Die habituelle Aktivität korreliert positiv mit der BDNF-Konzentration.*
- c) *Die habituelle Aktivität korreliert invers mit dem Schweregrad von Depressionen [HAM-D-, BDI-II-Score].*
- d) *Eine überdurchschnittliche alltägliche / sportliche / berufliche Aktivität geht mit höheren BDNF-Konzentrationen einher.*
- e) *Eine überdurchschnittliche alltägliche / sportliche / berufliche Aktivität geht mit einem geringeren Schweregrad von Depressionen [HAM-D-, BDI-II-Score] einher.*
- f) *Zeitlich länger als ein Jahr zurückliegende Aktivität zeigt keine Auswirkung auf die BDNF-Konzentration.*

1.6.4 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der im Zuge der vorliegenden Studie ausgewerteten Daten bisherige Studienergebnisse bzgl. des Zusammenhangs von BDNF und depressiven Symptomen erneut zu überprüfen, da diese eine Grundlage für die weiteren Fragestellungen dieser Arbeit darstellen. Weitergehend soll die Frage untersucht werden, ob habituelle körperliche Aktivität die BDNF-Konzentration beeinflusst. Daraus soll abgeleitet werden, ob es bei zukünftigen Studien zu diesem Thema notwendig ist, die körperliche Aktivität der Teilnehmer zu erfassen.

Des Weiteren sollen anhand der erhobenen anamnestischen und demografischen Daten weitere mögliche Einflussfaktoren auf die BDNF-Konzentration identifiziert bzw. bereits in anderen Studien identifizierte Störfaktoren erneut evaluiert werden.

2. Methodik

Der Studienaufbau wurde von der lokalen Ethikkommission vor Beginn der Studie geprüft und genehmigt.

Vor Beginn der Interviews und Blutprobengewinnung wurden alle Interessenten sowohl mündlich als auch schriftlich über den Ablauf und die Risiken der mit der Studienteilnahme verbundenen Untersuchungen informiert und gaben ihre schriftliche Zustimmung. Die Studienteilnahme konnte durch Patienten oder Kontrollprobanden jederzeit ohne Angabe von Gründen beendet werden. Kontrollprobanden erhielten eine Aufwandsentschädigung.

Im Sinne des Datenschutzes wurden die erhobenen Daten durch eine Zuteilung von Nummern anonymisiert.

2.1 Rekrutierung der Teilnehmer

Im Zeitraum von 2011 bis 2013 wurden Patienten und Vergleichsprobanden im Alter von mindestens 18 bis maximal 70 Jahren rekrutiert.

Kontrollprobanden wurden über Anzeigen im Internet rekrutiert. Ambulante und stationäre Patienten, welche sich in einer Depressionstherapie befanden, wurden von Ärzten aus den psychiatrischen Kliniken der Charité Berlin und zugehörigen Lehrkrankenhäusern, sowie von Hausärzten vermittelt.

2.1.1. Patientengruppe

Es wurden im genannten Zeitraum 80 stationäre und ambulante Patienten (53 weiblich und 27 männlich) in einer Altersspanne von 21 bis 67 Jahren mit der Diagnose einer Depression rekrutiert. Dabei mussten die Patienten in der hier verwendeten 17-Item-Version des HAM-D einen Score von ≥ 9 Punkten aufweisen (S3-Leitlinie/ NVL "Unipolare Depression")^{16,158}.

Die demografischen, anamnestischen und klinischen Daten wurden im Interview von erfahrenen Psychologen und Medizinstudierenden erhoben.

2.1.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus 41 psychisch gesunden Freiwilligen (25 Frauen, 16 Männer) im Alter von 20 bis 65 Jahren, welche über Anzeigen im Internet rekrutiert wurden. Nach einem kurzen persönlichen bzw. telefonischen Screening zwecks Evaluation von Ausschlusskriterien wurden die Probanden zur Aufklärung in die Psychiatrische Institutsambulanz der Charité Campus Mitte eingeladen.

Vor der Teilnahme an der Studie wurden die Kontrollprobanden mündlich sowie schriftlich über den Ablauf informiert und gaben ihre schriftliche Zustimmung. Psychiatrische Erkrankungen wurden mittels Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), welches durch einen Forschungs-Psychologen durchgeführt wurde, ausgeschlossen. Bei dieser Gruppe wurden zwecks der Vergleichbarkeit mit der Patientengruppe auch BDI-II-Scores erhoben. Des Weiteren wurden Blutproben zur Analyse der BDNF-Konzentration im Serum gewonnen.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Bezüglich des Alters wurden bei der Rekrutierung eine untere Grenze von 18 und eine obere Grenze von 70 Jahren festgelegt. Daneben war es eine Vorgabe, dass die Patienten zum Messzeitpunkt seit mindestens 2 Wochen keine verschreibungspflichtige antidepressive Medikation einnahmen (n = 68) oder auf ihr momentanes Medikament nicht ansprachen und deshalb eine Indikation zur Umstellung bzw. Augmentation der Medikation bestand (n = 12). Neben Alter und Medikation wurden weitere Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie formuliert: Drogen- / Alkoholabhängigkeit bzw. -Missbrauch mit Konsum innerhalb der letzten 12 Monate, psychotische Symptome, manische Episoden, Borderline-Erkrankung, neurologische Erkrankungen, schwere somatische Erkrankungen und bestehende Schwangerschaft.

Eine Alkoholabhängigkeit bzw. ein aktueller Missbrauch wurden mittels des persönlichen Interviews sowie dem „alcohol use disorder identification test“ (AUDIT) ausgeschlossen, wobei der Verdacht auf eine alkoholbezogene Störung ab einem Score von 8 Punkten definiert wurde (s. NICE^b). Ein im Sinne der AWMF-Leitlinie an die deutsche Bevölkerung adaptierter Cut-Off von 5 Punkten bei Männern und 4 Punkten bei Frauen ¹⁵⁹ war hier nicht praktikabel. Als kritischer Wert für eine Abhängigkeit wurden 15 Punkte definiert (NICE). Trotz Überschreitung dieses Wertes wurden zwei Patienten sowie ein Kontrollproband nach einem persönlichen Gespräch in die Studie eingeschlossen, da sich der Verdacht einer Alkoholabhängigkeit bzw. eines aktuellen Missbrauchs im Zuge dessen nicht erhärtete.

2.2 Datenerhebung

Informationen bezüglich der depressiven Erkrankung wurden per Interview mittels der 17-Items umfassenden Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) erhoben, welche

^b National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence (CG 115). National Institute for Health and Clinical Excellence 2011.

multidimensional eine große Bandbreite depressiver Symptome abfragt ¹⁶⁰. Gleichzeitig wurde als Selbstfragebogen das Beck's Depression Inventory II (BDI-II) verwendet, wobei die Einordnung des Ergebnisses anhand der Nationalen Versorgungsleitlinie zur unipolaren Depression vorgenommen wurde ¹⁶. Dabei wurden bisher aufgetretene manische Episoden mittels des klinischen Interviews sowie eines Manie-Selbstfragebogens ausgeschlossen. Der Zigarettenkonsum der Patienten wurde anhand des Fagerström-Tests für Nikotinabhängigkeit, der Alkoholkonsum anhand des AUDIT ¹⁶¹ erfasst und ein eventueller Drogenkonsum im letzten Jahr erfragt. Der passive Wortschatztest (WST) wurde zur Einschätzung des Intelligenz-Quotienten (IQ) verwendet.

2.3 Probengewinnung und Messung der BDNF-Konzentration

Die Blutproben der depressiven Studienpatienten wurden am Tag des klinischen Interviews vor Beginn bzw. Umstellung einer medikamentösen antidepressiven Therapie in 8ml BD-Vacutainern gewonnen und zwecks Gerinnung 20 Minuten bei Raumtemperatur aufbewahrt. Auf die gleiche Art wurden die Proben der gesunden Vergleichsprobanden unmittelbar nach dem Ausfüllen der Fragebögen gewonnen. Daraufhin wurden die Proben für 10 Minuten mit 2500 Umdrehungen pro Minute bei 4 °C zentrifugiert. Das Blutserum wurde in Eppendorf-Röhrchen abpipettiert und bei -80 °C aufbewahrt, bis die Proben zur Messung der BDNF-Konzentration in das Labor verschickt wurden.

Die Serum-BDNF-Konzentration wurde per enzyme linked immunoabsorbant assay (ELISA)-Kit (Promega BDNF Emax®, Madison, Wis., United States) entsprechend der Anleitung des Herstellers bestimmt. Dieses Verfahren detektiert das totale freie BDNF, wobei eine Kreuzreaktivität von weniger als 3% mit anderen neurotrophen Faktoren, welche eine hohe Sequenz-Homologie aufweisen, möglich ist (bei 100 ng/ml). Die Sensitivität des Tests wird vom Hersteller mit der Detektion von BDNF ab einer Konzentration von 15,6pg/ml angegeben ¹⁶². Die gewonnenen Proben wurden durch das mit der Analyse beauftragte Labor zur Verwendung des ELISA-Kits verdünnt (zwischen 1:100 und 1:150) und das totale lösliche BDNF wurde in einem Antikörper-Sandwich-Verfahren bestimmt. Bei diesem Verfahren wird die Serum-Probe zunächst angesäuert (ca. pH 2,6) und danach wieder durch Natronlauge neutralisiert (ca. pH 7,6). Durch diese Vorbehandlung der Probe, deren Mechanismus noch unbekannt ist, kann später eine höhere BDNF-Konzentration detektiert werden. Daraufhin wird die Probe auf eine 96-Well-Platte mit Flachboden gegeben, welche einen zuvor aufgetragenen monoklonalen BDNF-Antikörper sowie einen Blockade-Puffer zur Verhinderung unspezifischer Bindungen trägt. Das in der Probe vorhandene lösliche BDNF wird dabei von

den auf der Platte fixierten spezifischen Antikörpern gebunden. Im Folgenden gibt man einen zweiten spezifischen (polyklonalen) Antikörper auf die Platte, welcher wiederum an das bereits gebundene BDNF bindet. Daraufhin erfolgt eine Waschung, bei der ungebundenes Material entfernt wird. Im nächsten Schritt wird ein Spezies-spezifischer anti-IgY-Antikörper, der mit Meerrettichperoxidase konjugiert wurde, zugegeben und überschüssige, nicht an polyklonale Antikörper gebundene anti-IgY-Antikörper werden in einer erneuten Waschung entfernt. Während der folgenden 10-minütigen Inkubation bei Raumtemperatur mit einem chromogenen Substrat läuft eine Oxidationsreduktions-Reaktion mit der Meerrettichperoxidase ab, welche zu einer messbaren Färbung führt. Die Absorption wurde durch das Labor wie vom Hersteller empfohlen innerhalb von 30 Minuten in einem "microplate reader set" bei 450nm (mit einer Korrektur-Wellenlänge von 690nm) gemessen und die BDNF-Konzentration anhand des Lambert-Beer-Gesetzes mittels einer Standardkurve zugeordnet. Der Hersteller gibt an, dass Absorptions-Werte außerhalb der Standardkurve nicht valide sind. Alle Analysen wurden zweifach ausgeführt und die Mittelwerte bestimmt. Die Ausgabe der gemessenen BDNF-Konzentrationen durch das Labor erfolgte in ng/ml.

Im Rahmen des ursprünglichen Forschungsprojektes fand in der Kontrollgruppe eine initiale Blutabnahme inkl. Datenerhebung statt. Zwecks Vergleichbarkeit mit den über 8 Wochen beobachteten Patienten wurde 6 Wochen nach dem Initialtermin eine weitere Blutabnahme und Datenerhebung bei Kontrollprobanden durchgeführt. Bei einem der Vergleichsprobanden wurde für diese Arbeit die BDNF-Konzentration sowie der zugehörige BDI-II-Score des zweiten Termins verwendet, da die Messung der BDNF-Konzentration in der Probe des Initialtermins nicht möglich war.

2.4 Erstellung und Auswertung des Aktivitätsfragebogens

Der zur Erhebung der körperlichen Aktivität der Patienten und Kontrollprobanden verwendete Aktivitätsfragebogen (FKA) wurde in Anlehnung an Inhalte der Kurzform des Freiburger Fragebogens zur körperlichen Aktivität ¹⁶³ und des International Physical Activity Questionnaire ¹⁶⁴ erstellt.

Die Patienten und Kontrollprobanden beantworteten Fragen aus drei Kategorien. Die erste Kategorie erfragt die Häufigkeit der Ausübung verschiedener alltäglicher Tätigkeiten, die zweite bezieht sich mit gleichen Häufigkeitsintervallen auf sportliche Aktivitäten und die dritte Kategorie erfragt die Art des Berufs (s. Anhang 1 für den vollständigen FKA).

Die Fragen der ersten beiden Kategorien beziehen sich auf vorgegebene Aktivitäten, beispielsweise das Verrichten von Gartenarbeit für mehr als 10 Minuten am Stück. Das Antwort-Schema ist eine zeitliche Unterteilung in sechs Spalten, welche die Häufigkeit der Ausübung in Tagen beinhalten, die von links nach rechts abnimmt (s. Abb. 3).

Während des letzten Jahres bin / habe ich durchschnittlich...	täglich	mehrmals pro Woche	mehrmals im Monat	1x im Monat	weniger als 1x im Monat	keinmal
...in normalem Tempo zu Fuß gegangen (z.B. zu Fuß einkaufen, spazieren, etc.) >100m						

Abb. 3: Beispiel für Antwortmöglichkeiten auf eine Frage im FKA

Bei der Auswertung wurden diesen Spalten Zahlenwerte zugeordnet, die ihr Häufigkeitsverhältnis in Tagen bezogen auf einen Monat (30 Tage) widerspiegeln. Somit entspricht eine tägliche Ausübung einem Zahlenwert von 30 (30 Tage pro Monat), analog dazu entspricht die Antwort „mehrmals pro Woche“ einem Wert von 15, „mehrmals im Monat“ = 5, „1x im Monat“ = 1, „weniger als 1x im Monat“ = 0.5, „keinmal“ = 0).

Den einzelnen abgefragten Aktivitäten wurde des Weiteren ein Intensitätsmultiplikator zugeordnet, um deren unterschiedliche durchschnittliche Anstrengung für den menschlichen Körper einzukalkulieren. Als Multiplikator wurde das metabolische Äquivalent (MET, metabolic equivalent of task) der jeweiligen Aktivität anhand des „2011 Compendium of Physical Activities“ verwendet ¹⁶⁵.

Die Fragen des FKA beziehen sich z.T. auf eine gruppierte Art von Tätigkeiten, welche mehr oder minder homogene Aktivitäten bzgl. der körperlichen Anstrengung umfasst. Es wurde der durchschnittliche MET-Wert der in den Beispielen der jeweiligen Frage genannten Tätigkeiten oder, falls vorhanden, der MET-Wert der Tätigkeitsgruppe verwendet. Gartenarbeit kommt so beispielsweise ein MET-Wert und damit ein Multiplikator von 4 zu, während Fahrradfahren einen MET-Wert von 5,7 erhält (s. Anhang 2 für eine tabellarische Übersicht). Eine Ausnahme stellt hierbei die Frage nach der Ausübung von über die genannten Sportartgruppen hinausgehenden Sportarten dar. Bei Nennung einer solchen zusätzlichen Sportart wurde deren genauer MET für den jeweiligen Patienten bzw. Kontrollprobanden verwendet (s. Anhang 2).

Der Wert einer im Fragebogen gegebenen Antwort der ersten beiden Kategorien entspricht dem Produkt aus dem MET-Wert dieser Aktivität und dem dazugehörigen Häufigkeitswert in Tagen. So ergibt beispielsweise die Antwort, täglich (Häufigkeit = 30) Fahrrad zu fahren (MET-Wert

= 6) einen Wert der Antwort von $30 \times 6 = 180$. Die Punktwerte der einzelnen Fragen wurden innerhalb der Kategorien addiert.

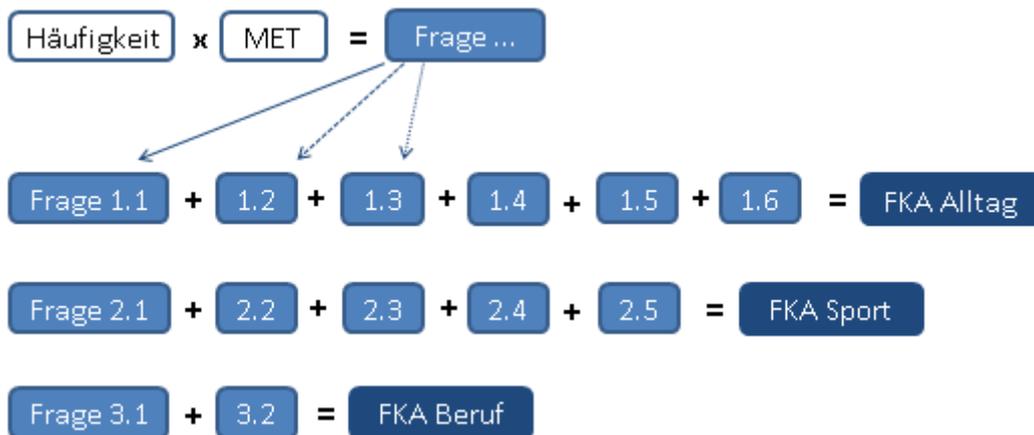


Abb. 4: Berechnungen der einzelnen Fragen und Kategorien des FKA

In beiden Kategorien wurde erfragt, wie das eigene Verhalten bzgl. der genannten Tätigkeiten in den vorausgegangenen 4 Jahren eingeschätzt wird (aktiver / genauso / weniger aktiv).

Bei der sportlichen Aktivität wurden die Patienten bzw. Kontrollprobanden zusätzlich noch gebeten einzuschätzen, wie viel Prozent der körperlichen Auslastung bei den genannten Sportarten durchschnittlich beansprucht wurden.

In der dritten Kategorie, welche den Beruf erfragt, wurde eine einfache Skalierung für die Intensität der verrichteten Arbeit angewandt. Der ggf. ausgeübte Beruf wurde von den Patienten und Kontrollprobanden in eine der vier Kategorien „arbeitslos“, „sitzend“, „mäßig bewegt“ oder „intensiv bewegt“ eingeordnet. Für diese Kategorien wurde jeweils ein durchschnittlicher MET-Wert aus den einordbaren Berufen des „2011 Compendium of Physical Activities“ errechnet. Dabei erhielt Arbeitslosigkeit einen Wert von 0, sitzende Tätigkeiten = 1,5, mäßige Bewegung = 3,8, intensive Bewegung = 5). Dieser Wert wurde mit der durchschnittlichen Anzahl monatlicher Arbeitstage von 18,5 multipliziert. Der Multiplikator ergab sich aus durchschnittlich 252 Arbeitstagen unter Berücksichtigung deutscher Feiertage, abzüglich 30 Urlaubstagen. Mittels einer anschließenden Division dieses Ergebnisses durch die Zahl 12 wurde diese Kategorie letztendlich auf einen Monatswert adaptiert, da die beiden anderen Kategorien des FKA sich ebenfalls auf die Häufigkeiten innerhalb eines Monats bezogen.

Es wurden daraufhin drei verschiedene Auswertungen vorgenommen. Zwecks der Einschätzung des Lebensstils der Teilnehmer bzgl. physischer Aktivität wurden Scores aus den drei erfragten Kategorien gebildet. Die Kategorien wurden auch einzeln ausgewertet, um den

Grad ihres Einflusses besser identifizieren zu können und Verzerrungen durch die Gewichtung innerhalb eines Scores zu vermeiden.

- a) FKA_{ADD} : Es wurde ein Gesamtscore des FKA durch Addition der jeweiligen Punktzahlen der drei Kategorien generiert.

$$FKA \text{ Alltag} + FKA \text{ Sport} + FKA \text{ Beruf} = FKA \text{ ADD}$$

Abb. 5: Berechnung des FKA_{ADD}

- b) FKA_{NORM} : Es wurde ein Gesamtscore des FKA aus den anhand aller Studienteilnehmer normierten Punktzahlen der drei Kategorien errechnet. Dabei wurden die Kategorien jeweils auf einen Mittelwert von 100 und eine Standardabweichung von 15 skaliert. Daraufhin wurden diese drei normierten Punktzahlen addiert.

$$FKA \text{ Alltag} \text{ NORM} = 100x \frac{(FKA \text{ Alltag} - M) x 15}{SD}$$

Abb. 6: Berechnung der normierten Kategorien am Beispiel des $FKA \text{ Alltag} \text{ NORM}$.
M = Mittelwert ($FKA \text{ Alltag}$), SD = Standardabweichung ($FKA \text{ Alltag}$).

$$FKA \text{ Alltag} \text{ NORM} + FKA \text{ Sport} \text{ NORM} + FKA \text{ Beruf} \text{ NORM} = FKA \text{ NORM}$$

Abb. 7: Bildung des FKA_{NORM} durch Addition der normierten Kategorien.

- c) Die drei Kategorien wurden getrennt voneinander ausgewertet.

Der FKA wurde erst ab Herbst 2012 im Zuge der Studie erhoben, weshalb die bis zu diesem Zeitpunkt bereits eingeschlossenen Patienten diesen Fragebogen nicht beantwortet haben. Der Fragebogen wurde zwecks einer größeren und repräsentativeren Fallzahl bei 5 Patienten bis zu 2 Monate nach der Blutentnahme bzw. dem klinischen Interview nacherhoben. Die entsprechenden Patienten wurden gebeten, sich ihrer Aktivität zum Zeitpunkt der Blutentnahme bzw. im vorausgegangenen Jahr möglichst genau zu erinnern.

Es wurden nur zu mindestens 90% beantwortete FKA-Fragebögen in die Berechnungen miteinbezogen. Die Frage nach der prozentualen Auslastung bei sportlicher Aktivität wurde von 7 Patienten und 2 Kontrollprobanden nicht beantwortet. Die Frage nach der Aktivität der vorausgegangenen 4 Jahre derselben Kategorie blieb bei 2 Patienten unbeantwortet.

2.5 Statistische Berechnungen

Im Rahmen des gesamten klinischen Projektes wurde a priori eine Power-Analyse ausgeführt, welche sich jedoch primär auf in dieser Arbeit nicht ausgewertete Parameter der Studie bezog und hier somit keine Verwendung findet.

Zunächst wurde für alle intervallskalierten Variablen in den jeweiligen Gruppen ein Kolmogorov-Smirnov-Test zur Untersuchung auf Normalverteilung durchgeführt. Zur Überprüfung der aufgestellten Hypothesen sowie zur Identifikation möglicher Störfaktoren wurden Korrelationen nach Pearson (bei parametrischen Variablen) bzw. Spearman (bei non-parametrischen Variablen) ausgeführt. Es wurden t-Tests (bei parametrischen Variablen) bzw. Mann-Whitney-U-Tests (bei non-parametrischen Variablen) für unabhängige Stichproben angewandt, um Unterschiede zwischen den Gruppen und deren Signifikanz zu detektieren.

Die Effektstärke d wurde im Falle eines signifikanten t-Tests nach Cohen, 1992, berechnet¹⁶⁶. Im Falle eines signifikanten Mann-Whitney-U-Tests wurde die Effektgröße r berechnet.

Der t-Test wurde nur dann einseitig durchgeführt, wenn zuvor eine klare Vermutung bzgl. der Richtung des Zusammenhanges im Sinne einer zu überprüfenden Hypothese vorlag. Bei allen Berechnungen ohne vorliegende Hypothese wurde der Test zweiseitig durchgeführt.

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde als Verteilungstest angewandt, um zu unterscheiden, wie sich bestimmte demografische Merkmale in den beiden Gruppen verteilen. Dabei wurden Phi bzw. Cramers V bei signifikanten Ergebnissen berechnet.

Ein Jonckheere-Terpstra-Test wurde für den direkten Vergleich von mehr als zwei unabhängigen, ordinalskalierten Untergruppen angewendet, wenn die betreffenden Daten nicht normalverteilt waren oder Ausreißer enthielten.

Ein p -Wert von 0,05 wurde als Signifikanzniveau definiert bzw. ein Konfidenzintervall von 95% gewählt. Zusätzlich wird in dieser Arbeit ab einem $p < 0,2$ von einer Tendenz und ab einem $p < 0,1$ von einem marginal signifikanten Ergebnis gesprochen.

Bei allen Mittelwertberechnungen dieser Arbeit wurde das arithmetische Mittel verwendet.

Alle Berechnungen wurden mittels Statistical Package of the Social Sciences (SPSS Version 21) und Microsoft Excel 2010 durchgeführt. Abbildungen wurden größtenteils mittels Python Version 2.7.1 unter Nutzung der Seaborn-Bibliothek Version 0.7.1 erstellt. Dabei wurden die Daten der depressiven Gruppe in Rot- und die der Kontrollprobanden in Blautönen dargestellt.

3. Ergebnisse

Die Teilnehmer der Studie wurden zunächst entsprechend der Rekrutierung in Patienten (depressiv) und Kontrollprobanden (gesund) unterteilt.

Für alle Berechnungen unter 3.1 bis 3.4 wurde die vollständige Patientengruppe (n = 80) genutzt.

Im Verlauf der Studie haben die meisten Kontrollprobanden (n = 38) und ein Teil der Patientengruppe (n = 22) den Aktivitätsfragebogen FKA ausgefüllt. Für Berechnungen im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität (3.5) wurde nur der Teil der Patientengruppe mit ausgefülltem FKA mit den Kontrollprobanden verglichen.

Die meisten intervallskalierten Variablen waren normalverteilt. Lediglich der FKA Beruf beider Gruppen sowie Alter und BDI-II-Score der Kontrollprobanden waren nicht normalverteilt (s. Anhang 3 für eine tabellarische Übersicht).

3.1 Demografie

Die demografischen Eigenschaften der Patientengruppe waren, wie in Tabelle 1 gezeigt, mit denen der gesunden Kontrollen weitestgehend vergleichbar. Lediglich bezüglich des höchsten Schulabschlusses, der Berufstätigkeit und des Beziehungsstatus zeigten sich signifikante Unterschiede. Die in dieser Studie abgebildete Geschlechterverteilung in der Patientengruppe entspricht ungefähr der Inzidenz der Major-Depression in der Gesamtbevölkerung ¹.

Tab. 1: Demografische Daten der drei gebildeten Gruppen.

	Patienten (n = 80) für 3.1 - 3.4	Untergruppe der Patienten (mit FKA) (n = 22) ab 3.5	Kontrollprobanden (n = 41)	statistische Werte (anhand Patienten und Kontrollprobanden)
Geschlecht	53 Frauen (66,3%)	14 Frauen (63,6%)	25 Frauen (61%)	$\chi^2(1, N=121) = 0,329$ $p = 0,566$ (Chi ² -Test)
Alters- durchschnitt	39,7 Jahre	39,8 Jahre	36,6 Jahre	$z = -1,712$ $p = 0,087$ (zweiseitig, Mann-Whitney-U)
höchster Schul- abschluss	< MR 10% MR 26,3% > MR 53,8%	< MR 13,6% MR 31,8% > MR 54,5%	< MR 4,9% MR 12,2% > MR 82,9%	$\chi^2(2, N=113) = 6,481$ $p = 0,039^*$; $V = 0,24$ (zweiseitig, Chi ² -Test)
Ausbildungs- stand	keine Ausbildung 16,3% Lehre 40% > Lehre 32,5%	keine Ausbildung 27,3% Lehre 45,5% > Lehre 22,7%	keine Ausbildung 22% Lehre 29,3% > Lehre 48,8%	$\chi^2(2, N=112) = 2,763$ $p = 0,251$ (zweiseitig, Chi ² -Test)
Beruf	nicht arbeitend 35% in Ausbildung 13,8% berufstätig 38,8%	nicht arbeitend 54,5% in Ausbildung 13,6% berufstätig 31,8%	nicht arbeitend 12,2% in Ausbildung 43,9% berufstätig 43,9%	$\chi^2(2, N=111) = 14,588$ $p = 0,001^*$; $V = 0,36$ (zweiseitig, Chi ² -Test)
Beziehungs- status	Partnerschaft 35% alleinstehend 56,3%	Partnerschaft 18,2% alleinstehend 77,3%	Partnerschaft 63,4% alleinstehend 31,7%	$\chi^2(1; N=112) = 8,16$ $p = 0,004^*$; $\Phi = 0,27$ (zweiseitig, Chi ² -Test)
Einkommen (Euro/Monat)	< 500€ 10% 500-2000€ 66,3% > 2000€ 11,3%	< 500€ 22,7% 500-2000€ 72,7% > 2000€ 4,5%	< 500€ 22% 500-2000€ 56,1% > 2000€ 19,5%	$\chi^2(2, N=110) = 4,082$ $p = 0,130$ (zweiseitig, Chi ² -Test)
Intelligenz- quotient (IQ)	106,55 (SD 12,43)	108,58 (SD 12,08)	110,79 (SD 10,02)	$t(65) = -1,545$ $p = 0,127$ (zweiseitig)
Körpergröße [cm]	171 (SD 7,24)	171,4 (SD 7,76)	174,4 (SD 11,11)	$t(64) = -1,502$ $p = 0,138$ (zweiseitig)
Körpergewicht [kg]	75,2 (SD 22,74)	73,5 (SD 18,69)	75,2 (SD 16,43)	$t(79) = 0,006$ $p = 0,995$ (zweiseitig)
BMI	26,15 (SD 8,28)	25,05 (SD 5,45)	24,81 (SD 5,31)	$t(66) = 0,809$ $p = 0,421$ (zweiseitig)

Daten präsentiert in Anzahl und /oder Prozent der Teilnehmer bzw. durchschnittlichen Werten; * $p < 0,05$;
„MR“ = mittlere Reife; „> Lehre“ = Meister / Studium / Promotion; Differenz zu 100 Prozentpunkten pro Feld
ergibt sich aus unbeantworteten Fragen bzw. Fragebögen.

Unterschiede zwischen der Patientengruppe und den Kontrollprobanden wurden auf Signifikanz geprüft (s. Tab. 1, „Statistische Werte“). Es wurden allerdings nicht alle Fragen bzw. Fragebögen von jedem Teilnehmer beantwortet (s. Anhang 4).

Im Folgenden werden die Aussagen b-g sowie weitere Zusammenhänge demografischer Daten mit BDNF-Konzentrationen und HAM-D-Scores überprüft. Aussage a wird im Rahmen von Hypothese 1 untersucht.

3.1.1 Alter

Bei der Überprüfung einer Korrelation der BDNF-Konzentration mit dem Alter der Teilnehmer innerhalb der beiden Gruppen zeigte sich im Falle der Kontrollgruppe eine signifikant positiver Zusammenhang (Spearman $r(39) = 0,318$; $p = 0,021^*$, einseitig, s. Abb. 8).

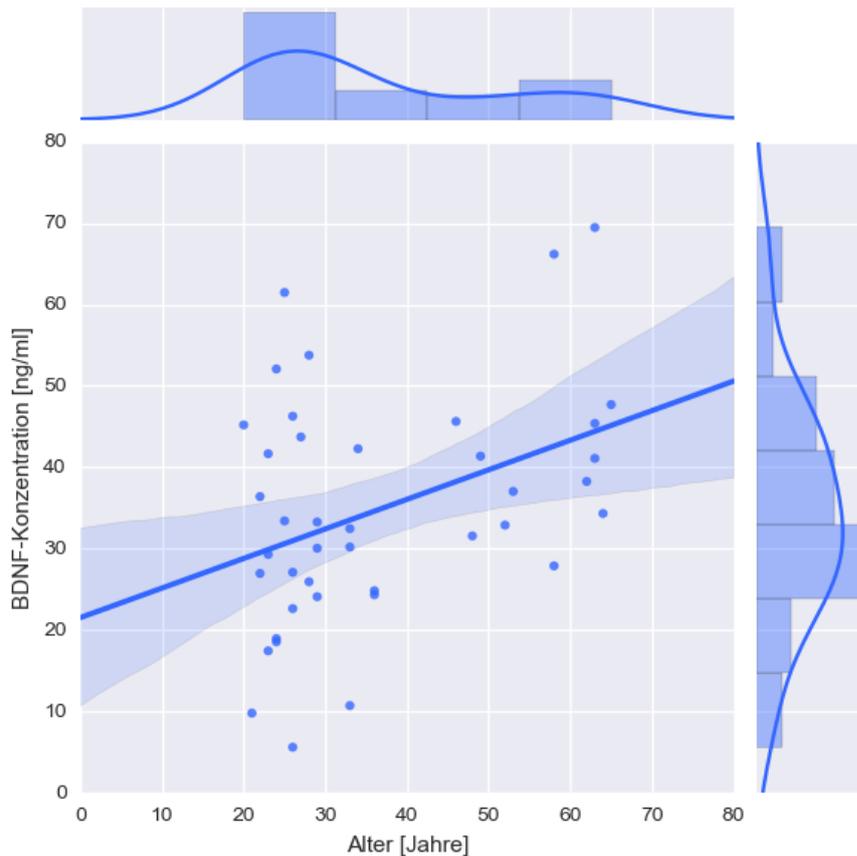


Abb. 8: BDNF-Konzentrationen bei Gesunden ($n=41$) in Abhängigkeit vom Alter.

Diese Rechnung wurde für die anderen erhobenen Variablen kontrolliert, woraufhin sich im Falle des BMI als Kontrollparameter noch eine marginale Signifikanz zeigte (Spearman $r(32) = 0,259$; $p = 0,061$, einseitig). Dem lag eine signifikante Korrelation von Alter und BMI in der Kontrollgruppe zugrunde (Spearman $r(36) = 0,564$; $p < 0,001^*$, zweiseitig).

3.1.2 Höchster Schulabschluss

Die Kontrollprobanden wiesen signifikant häufiger einen höheren Schulabschluss als die Patientengruppe auf ($\chi^2(2, N=113) = 6,481$; $p = 0,039^*$; zweiseitig, Chi²-Test nach Pearson; Cramers $V = 0,24$). Die Höhe des Schulabschlusses zeigte weder einen Zusammenhang mit der BDNF-Konzentration in einer der beiden Gruppen noch mit dem HAM-D-Score der Patientengruppe.

3.1.3 Beruf

Arbeitende und in Ausbildung befindliche Teilnehmer wurden hier innerhalb der jeweiligen Gruppen zusammengefasst und mit entsprechenden arbeitslosen Teilnehmern verglichen.

In der depressiven Gruppe waren signifikant mehr Teilnehmer arbeitslos, als in der Kontrollgruppe ($\chi^2(2, N=111) = 14,588$; $p = 0,001^*$; zweiseitig, Chi²-Test nach Pearson; Cramers V = 0,36; s. Abb. 9).

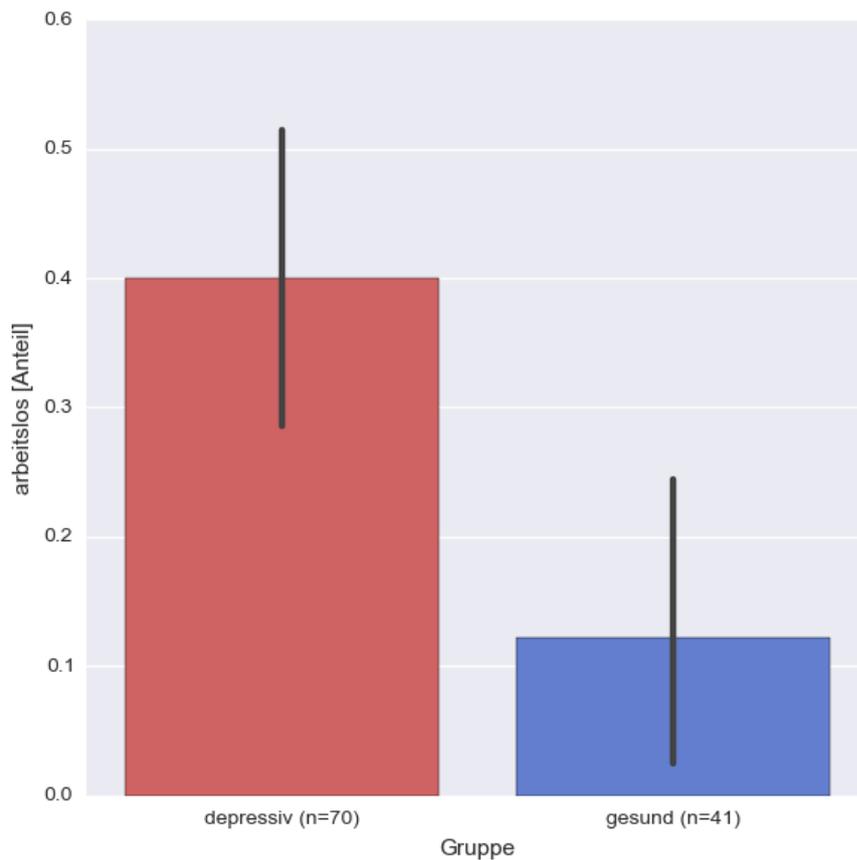


Abb. 9: Anteile arbeitsloser Teilnehmer der Gruppen mit Fehlerbalken.

In der Kontrollgruppe wiesen arbeitende Teilnehmer eher niedrigere BDNF-Konzentrationen als Arbeitslose auf ($t(39) = -0,544$; $p = 0,295$; einseitig).

In der Patientengruppe zeigten die vorliegenden Daten hingegen eine Tendenz zu einer niedrigeren BDNF-Konzentration ($t(68) = 1,145$; $p = 0,128$; einseitig) und einem erhöhten HAM-D-Scores bei Arbeitslosigkeit. Arbeitslose Patienten wiesen durchschnittlich einen HAM-D-Score von 21,32 Punkten (SD 5,88) gegenüber 20,12 Punkten (SD 4,04) bei Arbeitenden auf ($t(44) = -0,944$; $p = 0,175$; einseitig; s. Abb. 10).

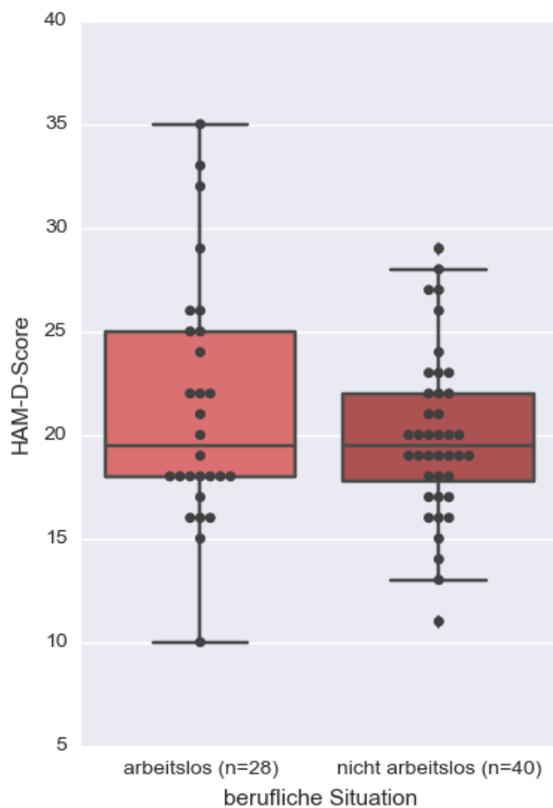


Abb. 10: HAM-D-Score bei Depressiven abhängig von beruflicher Situation.

3.1.4 Beziehungsstatus

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der beiden Hauptgruppen bzgl. des Beziehungsstatus, gesunde Teilnehmer waren häufiger in einer Partnerschaft als Depressive ($\chi^2(1; N=112) = 8,16; p = 0,004^*$; zweiseitig, χ^2 -Test nach Pearson; $\Phi = 0,27$; s. Abb. 11).

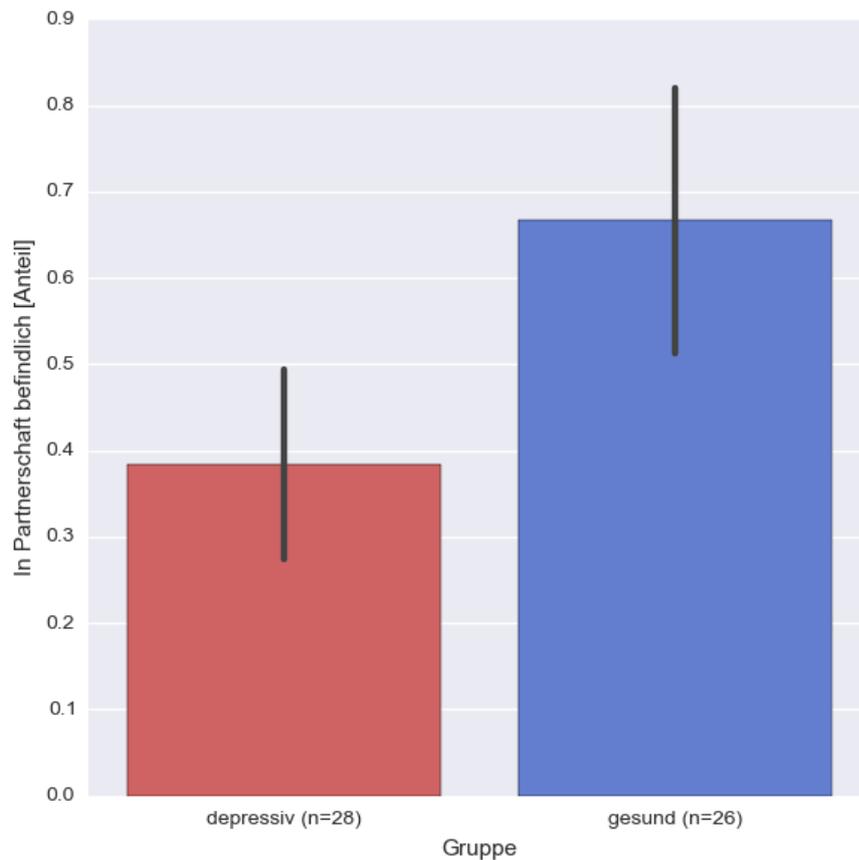


Abb. 11: Anteil in Partnerschaft befindlicher Teilnehmer der Gruppen mit Fehlerbalken.

In der Kontrollgruppe konnte abhängig vom Beziehungsstatus kein Unterschied bzgl. der BDNF-Konzentration festgestellt werden.

Innerhalb der depressiven Gruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied der BDNF-Konzentration: Alleinstehende wiesen niedrigere Werte als in Partnerschaft befindliche Patienten auf ($t(41) = -2,66$; $p = 0,006^*$, einseitig; $d_{\text{Cohen}} = 0,88$; s. Abb. 12).

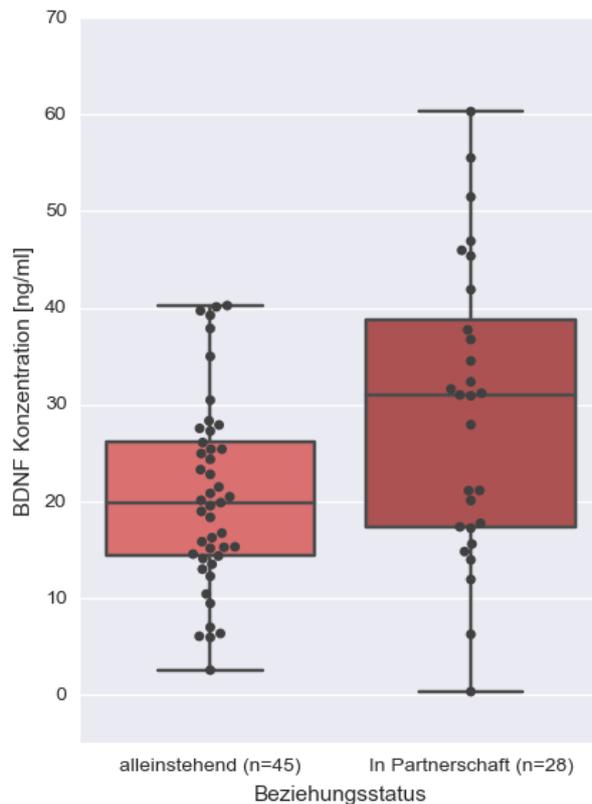


Abb. 12: BDNF-Werte bei Depressiven abhängig vom Beziehungsstatus.

Die HAM-D-Scores alleinstehender und in Partnerschaft befindlicher Depressiver unterschieden sich nicht signifikant.

3.1.5 Intelligenzquotient

Es zeigte sich eine Tendenz zu einem höheren IQ der Kontrollgruppe im Vergleich zur depressiven Gruppe ($t(65) = -1,545$; $p = 0,127$, zweiseitig).

3.1.6 Körperliche Konstitution

Die körperlichen Voraussetzungen der beiden untersuchten Gruppen anhand des Body-Mass-Index (BMI) waren ähnlich: Depressive hatten im Mittel einen BMI von 26,15 (SD 8,28), während Gesunde einen BMI von 24,81 (SD 5,31) aufwiesen. Auch innerhalb der beiden Gruppen existierten keine signifikanten Unterschiede bzgl. des BMI zwischen weiblichen und

männlichen Teilnehmern (Patienten: $t(28) = 0,069$ mit $p = 0,945$; Kontrollen: $t(36) = -0,684$ mit $p = 0,498$).

Innerhalb der Kontrollgruppe zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen dem BMI und der BDNF-Serum-Konzentration (Pearson $r(36) = 0,385$; $p = 0,009^*$; einseitig), welche nach Kontrolle für das Alter (Spearman $r(32) = 0,256$; $p = 0,063$; einseitig) noch marginal signifikant blieb. Bei einzelner Auswertung der Korrelation von Gewicht und Körpergröße mit BDNF zeigte sich in der Kontrollgruppe eine Tendenz zu höherer BDNF-Konzentration bei steigendem Gewicht (Pearson $r(39) = 0,231$; $p = 0,145$; zweiseitig). Im Falle der Patientengruppe zeigte sich ebenfalls eine Tendenz zu höheren BDNF-Konzentrationen bei höherem BMI (Pearson $r(28) = 0,281$; $p = 0,066$; einseitig) und Körpergewicht (Pearson $r(38) = 0,244$; $p = 0,13$; zweiseitig).

3.2 Anamnestische Daten

Anamnestisch wurden Nikotin- und Alkoholkonsum aller Studienteilnehmer sowie belastende Lebensereignisse der Patientengruppe erfasst.

Tab. 2: Anamnestische Daten der Patienten- und Kontrollgruppe.

	Patienten (n = 80)	Kontrollprobanden (n = 41)	statistische Werte
Nikotinkonsum	Raucher 27,5% Nichtraucher 28,8%	Raucher 17,1% Nichtraucher 82,9%	$\chi^2(1, N=86) = 9,716$ $p = 0,002^*$; $\Phi = -0,34$ (zweiseitig, χ^2 -Test)
Fagerström-Score (nur bei Rauchern)	6,4 (SD 1,97)	6,14 (SD 2,27)	$t(27) = 0,301$ $p = 0,766$ (zweiseitig)
AUDIT-Score	5,09 (SD 5,27)	3,6 (SD 3,9)	$z = -0,792$ $p = 0,429$ (zweiseitig, Mann-Whitney-U)
frühe belastende Lebensereignisse	eines oder mehr 62,5% keines 37,5%	eines oder mehr 29,3% keines 70,7%	$\chi^2(1, N=121) = 11,982$ $p = 0,001^*$; $\Phi = -0,32$ (zweiseitig, χ^2 -Test)

Differenz zu 100 Prozentpunkten pro Feld ergibt sich aus unbeantworteten Fragen bzw. Fragebögen.

Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant bzgl. des Nikotinkonsums ($\chi^2(1, N=86) = 9,716$; $p = 0,002^*$; zweiseitig, χ^2 -Test nach Pearson; $\Phi = -0,34$), jedoch nicht bezogen auf Nikotinabhängigkeit (Fagerström-Score) der rauchenden Teilnehmer. Der Nikotinkonsum zeigte in der Patientengruppe einen signifikanten Einfluss auf die BDNF-Konzentration, wobei rauchende Teilnehmer im Vergleich mit Nichtrauchern höhere Konzentrationen aufwiesen ($t(43) = -1,716$; $p = 0,046^*$; einseitig; $d_{\text{Cohen}} = 0,47$). Depressive Nichtraucher hatten im Mittel eine BDNF-Serumkonzentration von 16,90 ng/ml (SD = 9,68), Raucher dagegen 21,46 ng/ml (SD = 7,99) (s. Abb. 13).

Dieser Zusammenhang konnte auch in der Kontrollgruppe marginal signifikant gezeigt werden. Gesunde Nichtraucher wiesen BDNF-Werte von 33,45 ng/ml (SD = 13,95) auf, wohingegen Raucher einen etwas höheren Mittelwert von 41,47 ng/ml (SD = 15,19) zeigten ($t(39) = -1,366$; $p = 0,09$; einseitig; s. Abb. 13).

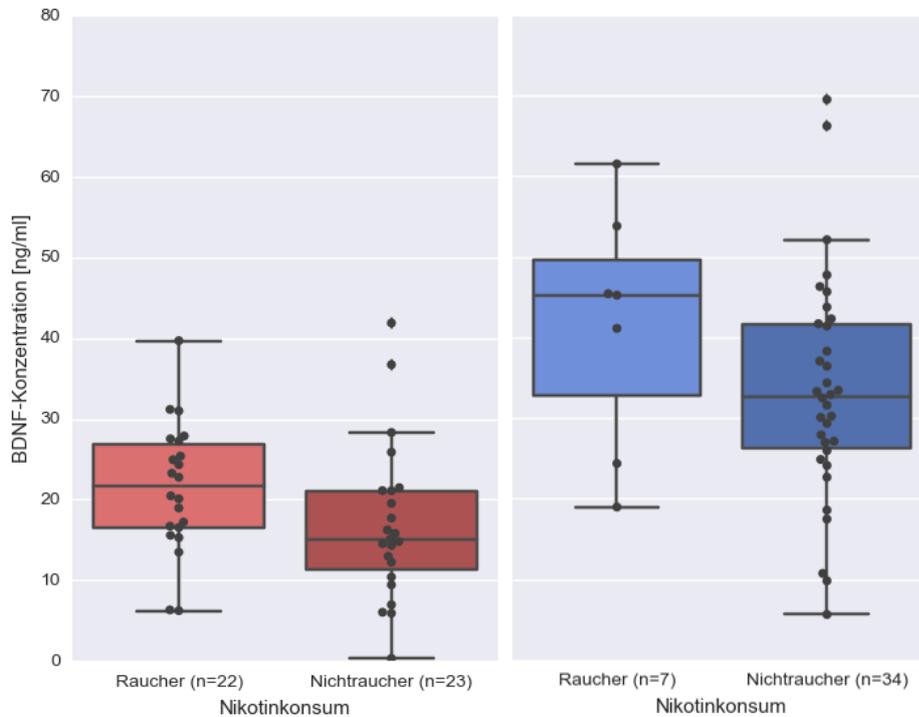


Abb. 13: BDNF-Konzentration der Patienten (links) bzw. Kontrollen (rechts) abhängig vom Nikotinkonsum.

Es zeigte sich in der Patientengruppe eine Tendenz zu niedrigeren BDNF-Konzentrationen mit steigender Nikotinabhängigkeit, gemessen anhand des Fagerström-Scores (Pearson $r(20) = -0,314$; $p = 0,155$; zweiseitig). Der HAM-D-Score depressiver Teilnehmer wies keinen Zusammenhang mit dem Nikotinkonsum oder der Nikotinabhängigkeit auf.

Innerhalb der depressiven Gruppe gaben 62,5% der Patienten anamnestisch mindestens ein belastendes Lebensereignis vor dem 16. Lebensjahr an, 37,5% der Patienten hatten nach eigener Einschätzung keine solche frühe Traumatisierung erfahren. Dabei wurden Tod und Trennung der Eltern, Heim- oder Pflegefamilienaufenthalte sowie körperliche und sexuelle Gewalt erfragt. Innerhalb der Kontrollgruppe gaben signifikant weniger Teilnehmer ein solches Lebensereignis an ($\chi^2(1, N=121) = 11,982$; $p = 0,001^*$; zweiseitig, Chi²-Test nach Pearson; Phi = -0,32). Es ließen sich bzgl. früher Traumatisierung keine Unterschiede der BDNF-Konzentration innerhalb der beiden Gruppen feststellen. Auch zeigte sich kein Unterschied des HAM-D-Scores der Patientengruppe in Abhängigkeit von der Angabe einer solchen Traumatisierung.

Tab. 3: Übersicht der Berechnungen in 3.1 und 3.2.

überprüfte Korrelation bzw. Mittelwertvergleich	Patientengruppe (n = 80)	Kontrollgruppe (n = 41)
Alter - BDNF	Pearson $r(78) = -0,33$ $p = 0,384$ (einseitig)	Spearman $r(39) = 0,318$ $p = 0,021^*$ (einseitig)
Alter - BDNF (kontrolliert für BMI)	/	Spearman $r(32) = 0,259$ $p = 0,061$ (einseitig)
Alter - BMI	Pearson $r(28) = 0,121$ $p = 0,524$ (zweiseitig)	Spearman $r(36) = 0,564$ $p < 0,001^*$ (zweiseitig)
Schulabschluss - BDNF	TJT = 614; $z = -1,045$ $p = 0,296$ (zweiseitig, Jonckheere-Terpstra)	TJT = 113; $z = -0,38$ $p = 0,704$ (zweiseitig, Jonckheere-Terpstra)
Schulabschluss - HAM-D-Score	TJT = 650; $z = -0,645$ $p = 0,519$ (zweiseitig, Jonckheere-Terpstra)	/
berufliche Situation - BDNF (<i>arbeitslos vs. nicht arbeitslos</i>)	$t(68) = 1,145$ $p = 0,128$ (einseitig)	$t(39) = -0,544$ $p = 0,295$ (einseitig)
berufliche Situation - HAM-D-Score (<i>arbeitslos vs. nicht arbeitslos</i>)	$t(44) = -0,944$ $p = 0,175$ (einseitig)	/
Beziehungsstatus - BDNF (<i>alleinstehend vs. Partnerschaft</i>)	$t(41) = -2,66$ $p = 0,006^*$ (einseitig) $d_{\text{Cohen}} = 0,88$	$t(16) = 0,821$ $p = 0,212$ (einseitig)
Beziehungsstatus - HAM-D-Score (<i>alleinstehend vs. Partnerschaft</i>)	$t(71) = 0,905$ $p = 0,369$ (zweiseitig)	/
BMI - BDNF	Pearson $r(28) = 0,281$ $p = 0,066$ (einseitig)	Pearson $r(36) = 0,385$ $p = 0,009^*$ (einseitig)
BMI - BDNF (kontrolliert für Alter)	/	Spearman $r(32) = 0,256$ $p = 0,127$ (einseitig)
Körpergewicht - BDNF	Pearson $r(38) = 0,244$ $p = 0,13$ (zweiseitig)	Pearson $r(39) = 0,231$ $p = 0,145$ (zweiseitig)
Körpergröße - BDNF	Pearson $r(28) = 0,198$ $p = 0,295$ (zweiseitig)	Pearson $r(36) = -0,175$ $p = 0,292$ (zweiseitig)
Nikotinkonsum - BDNF (<i>Raucher vs. Nichtraucher</i>)	$t(43) = -1,716$ $p = 0,046^*$ (einseitig) $d_{\text{Cohen}} = 0,47$	$t(39) = -1,366$ $p = 0,09$ (einseitig)
Nikotinkonsum - HAM-D-Score (<i>Raucher vs. Nichtraucher</i>)	$t(43) = -0,473$ $p = 0,639$ (zweiseitig)	/
Fagerström - BDNF	Pearson $r(20) = -0,314$ $p = 0,155$ (zweiseitig)	Pearson $r(5) = -0,109$ $p = 0,816$ (zweiseitig)
Fagerström - HAM-D-Score	Pearson $r(20) = -0,181$ $p = 0,42$ (zweiseitig)	/
Lebensereignisse - BDNF (<i>mind. eines vs. keines</i>)	$t(78) = -0,189$ $p = 0,426$ (einseitig)	$t(39) = -0,047$ $p = 0,481$ (einseitig)
Lebensereignisse - HAM-D-Score (<i>mind. eines vs. keines</i>)	$t(78) = -0,138$ $p = 0,891$ (zweiseitig)	/

3.3 Vergleich der BDNF-Konzentrationen (*Hypothese 1*)

Im Folgenden (3.3 und 3.4) wurde im Sinne der *Hypothesen 1* und *2* untersucht, ob sich die BDNF-Konzentrationen zwischen depressiven und gesunden Teilnehmern signifikant unterscheiden und inwiefern die klinische Symptomatik einen Zusammenhang mit diesen Konzentrationen zeigt.

Tab. 4: Vergleich der in 3.3 und 3.4 verwendeten Daten der Gruppen.

	Patienten (n = 80)	Kontrollprobanden (n = 41)	statistische Werte
BDNF-Konzentration	24,61 (SD 12,94)	34,82 (SD 14,3)	t(119) = - 3,962 p < 0,001* (einseitig) d _{Cohen} = 0,79
HAM-D-Score	20,56 (SD 4,79)	/	/
BDI-II-Score	31,44 (SD 10,54)	2,56 (SD 3,38)	z = - 8,8 p < 0,001*; r = 0,83 (zweiseitig, Mann- Whitney-U)

Bei der Betrachtung der BDNF-Serumwerte der Patienten und Kontrollprobanden zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte. In der depressiven Gruppe lag der Mittelwert bei 24,61 ng/ml (SD 12,94), während Gesunde im Mittel eine BDNF-Konzentration von 34,82 ng/ml (SD 14,3) aufwiesen (t(119) = -3,962; p < 0,001*, einseitig; d_{Cohen} = 0,79; Abb. 14).

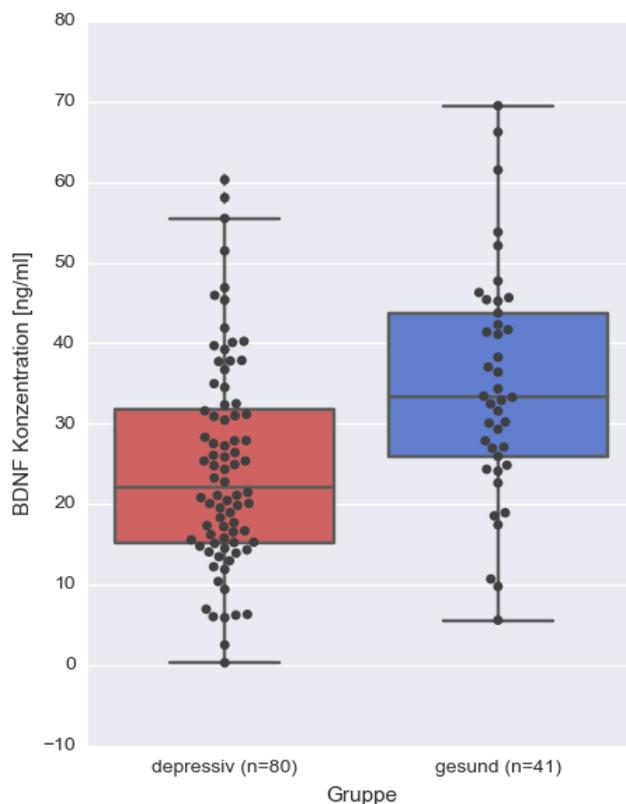


Abb. 14: BDNF-Konzentrationen der depressiven und gesunden Gruppe.

Es waren bezogen auf das Geschlecht der Teilnehmer in keiner der beiden Gruppen signifikante Unterschiede der BDNF-Konzentration nachweisbar.

3.4 BDNF und klinische Symptome (*Hypothese 2*)

Im Durchschnitt wies die Patientengruppe einen HAM-D-Score von 20,56 (SD 4,79) und einen BDI-II-Score von 31,44 (SD 10,54) auf. Eine Korrelation der BDNF-Konzentration mit den HAM-D-Scores der Patienten zeigte ein marginal signifikantes Ergebnis, bei dem eine stärkere klinische Manifestationen einer Depression mit niedrigeren BDNF-Konzentrationen einhergeht (Pearson $r(78) = -0,156$; $p = 0,084$, einseitig; Abb. 15).

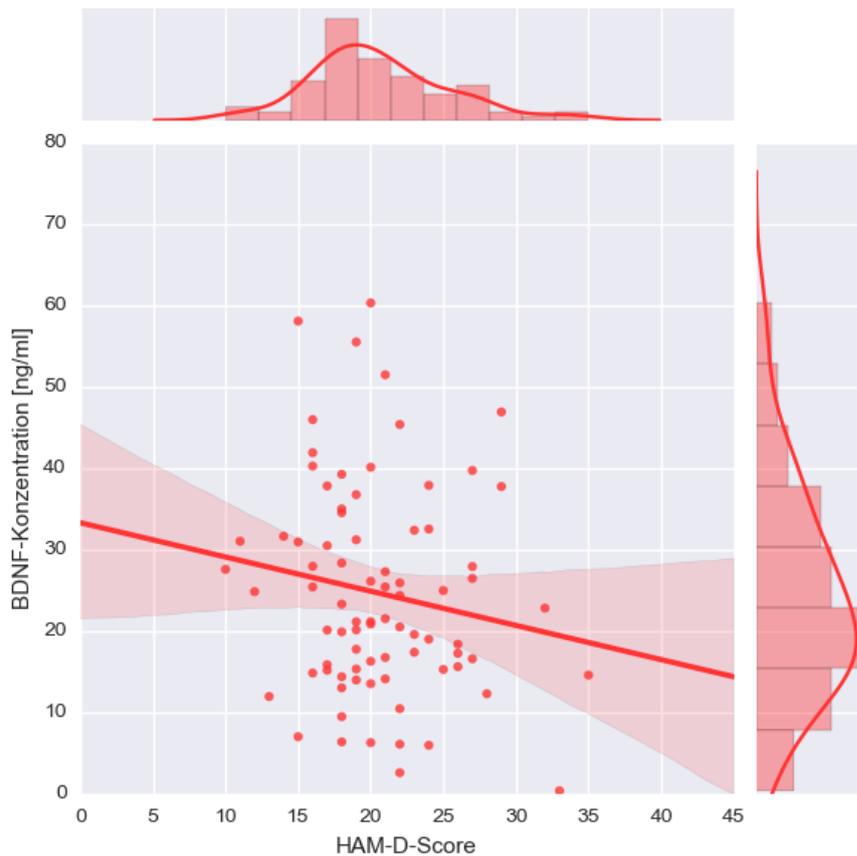


Abb. 15: BDNF-Konzentrationen bei jeweiligen HAM-D-Scores der Patienten ($n = 80$).

Es bestand in der Patientengruppe eine signifikante Korrelation zwischen HAM-D- und BDI-II-Scores (Pearson $r(70) = 0,394$; $p < 0,001^*$; einseitig). Allerdings zeigte der BDI-II-Score in keiner Gruppe eine Korrelation mit der BDNF-Konzentration.

Gesunde Kontrollprobanden zeigten im Vergleich zur Patientengruppe keine kritischen Scores im BDI-II (Mittelwert 2,56; SD 3,38), weshalb sich der BDI-II-Score zwischen den Gruppen signifikant unterschied ($z = -8,8$; $p < 0,001^*$; zweiseitig, Mann-Whitney-U; $r = 0,83$).

Tab. 5: Übersicht der Berechnungen in 3.3 und 3.4.

überprüfte Korrelation bzw. Mittelwertvergleich	Patientengruppe (n = 80)	Kontrollgruppe (n = 41)
BDNF - Geschlecht	t(78) = 0,732 p = 0,467 (zweiseitig)	t(39) = - 0,061 p = 0,952 (zweiseitig)
BDNF - HAM-D-Score	Pearson r(78) = - 0,156 p = 0,084 (einseitig)	/
HAM-D-Score - BDI-II-Score	Pearson r(70) = 0,394 p < 0,001* (einseitig)	/
BDNF - BDI-II-Score	Pearson r(70) = - 0,056 p = 0,32 (einseitig)	Pearson (39) = 0,121 p = 0,226 (einseitig)

3.5 Körperliche Aktivität und BDNF (*Hypothese 3*)

Für die folgenden Berechnungen wurden nur Patienten mit ausgefülltem FKA einbezogen (n = 22) und mit den Kontrollprobanden, welche ebenfalls den FKA ausgefüllt hatten (n = 38), verglichen.

Tab. 6: Vergleich der in 3.5 verwendeten Daten der Gruppen.

	Patienten mit FKA (n = 22)	Kontrollprobanden mit FKA (n = 38)	statistische Werte
FKA ADD-Score [Punkte]	349,36 (SD 211,3)	402,72 (SD 144,64)	t(33) = - 1,05 p = 0,15 (einseitig)
FKA NORM-Score [Punkte]	289,07 (SD 33,43)	306,33 (SD 23,5)	t(33) = - 2,135 p = 0,02* (einseitig) d _{Cohen} = 0,52
FKA Alltag	246,79 (SD 138,56)	259,49 (SD 95,79)	t(58) = - 0,419 p = 0,339 (einseitig)
FKA Sport	86,85 (SD 109,42)	108,48 (SD 94,11)	t(58) = - 0,808 p = 0,211 (einseitig)
FKA Beruf	15,73 (SD 20,04)	34,74 (SD 22,2)	z = - 3,5; p < 0,001* r = 0,45 (einseitig, Mann-Whitney-U)
FKA Alltag vorausgegangene 4J	früher aktiver 59,1% genauso 31,8% inaktiver 9,1%	früher aktiver 18,4% genauso 73,7% inaktiver 7,9%	c ² (2, N=60) = 11,124 p = 0,004*; V = 0,43 (zweiseitig)
FKA Sport vorausgegangene 4J	früher aktiver 50% genauso 20% inaktiver 30%	früher aktiver 36,8% genauso 47,4% inaktiver 15,8%	c ² (2, N=58) = 4,415 p = 0,11 (zweiseitig)

Differenz zu 100 Prozentpunkten pro Feld ergibt sich aus unbeantworteten Fragen bzw. Fragebögen.

3.5.1 FKA-Scores (*Hypothese 3a-c*)

Im Falle des FKA_{ADD} zeigten Gesunde (402,72 Punkte; SD 144,64) eine Tendenz zu einem etwas höheren Mittelwert als Depressive (349,36 Punkte; SD 211,3) ($t(33) = -1,05$; $p = 0,15$; einseitig; s. Abb. 16).

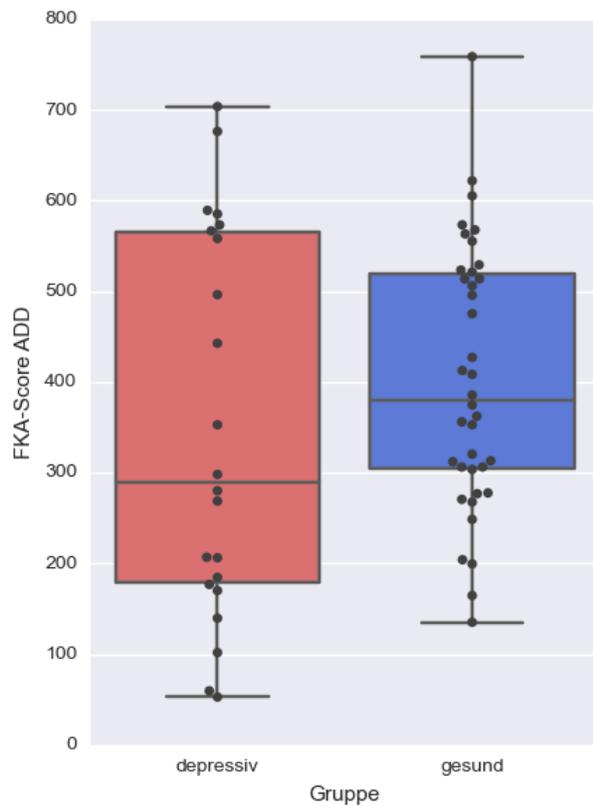


Abb. 16: Vergleich der FKA_{ADD} -Scores der Patienten- und Kontrollgruppe.

Bei dem normierten Score FKA_{NORM} konnte ein signifikant höherer Mittelwert ($t(33) = -2,135$; $p = 0,02^*$; einseitig; $d_{Cohen} = 0,52$) der Kontrollprobanden (306,33 Punkte; SD 23,5) gegenüber dem der Patientengruppe (289,07 Punkte, SD 33,43) festgestellt werden (s. Abb. 17).

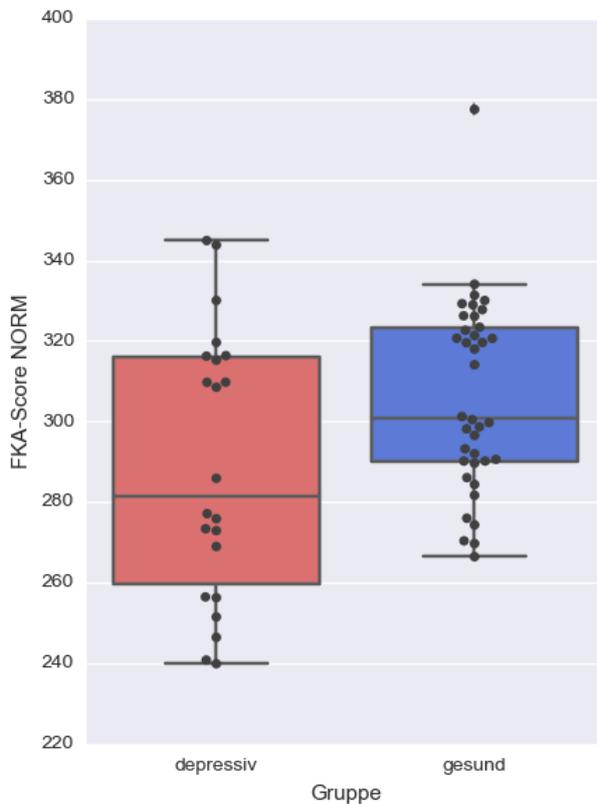


Abb. 17: Vergleich der FKA_{NORM} -Scores der Patienten- und Kontrollgruppe.

Weder der FKA_{ADD} , noch der FKA_{NORM} zeigten eine Korrelation mit den BDNF-Serumkonzentrationen innerhalb einer der beiden Gruppen oder dem HAM-D-Score bei Depressiven.

Bei einer Korrelation des BDI-II-Scores der Kontrollgruppe zeigte sich sowohl im Falle des FKA_{ADD} (Spearman $r(36) = -0,265$; $p = 0,054$; einseitig) als auch des FKA_{NORM} (Spearman $r(36) = -0,207$; $p = 0,106$; einseitig; s. Abb. 18) ein marginal signifikantes Ergebnis bzw. eine Tendenz zu niedrigeren BDI-II-Scores bei verstärkter Aktivität.

Auch in der Patientengruppe konnte die Richtung dieses Zusammenhangs sowohl bzgl. des FKA_{ADD} als auch des FKA_{NORM} (s. Abb. 18) beobachtet werden.

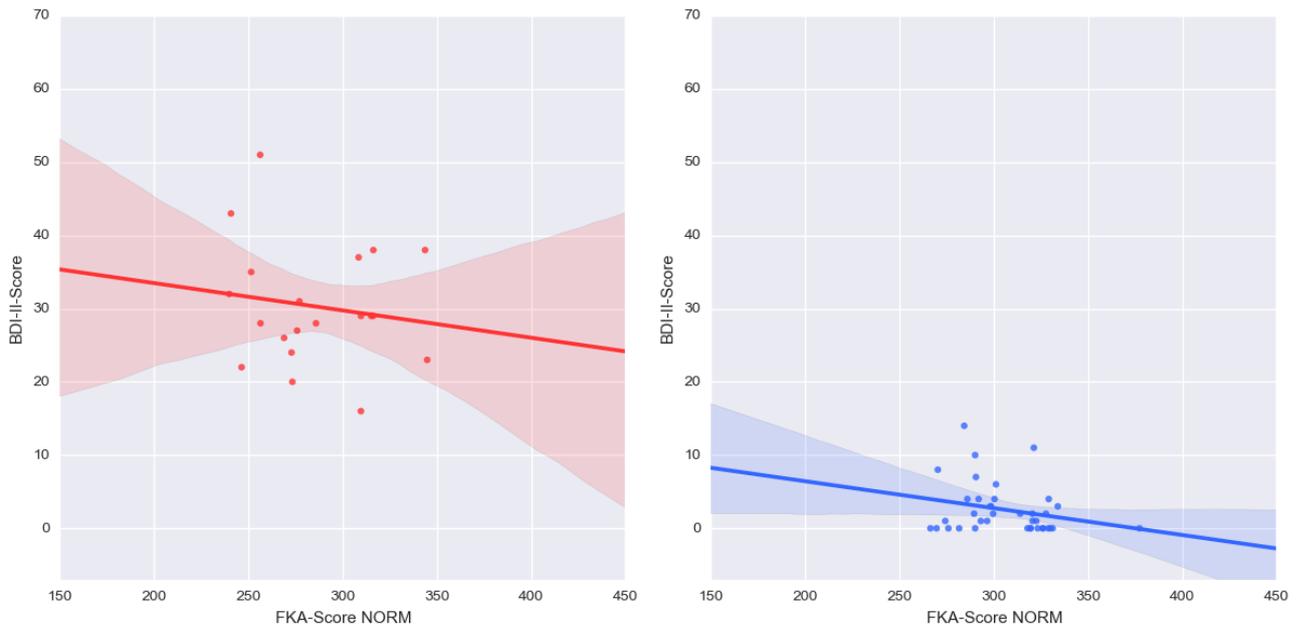


Abb. 18: BDI-II-Scores in Abhängigkeit des FKA_{NORM} bei Patienten (links) und Kontrollen (rechts).

Bei der Durchführung dieser Korrelation von FKA_{NORM} und BDI-II-Score für alle Studienteilnehmer unbeachtet ihrer Gruppenzugehörigkeit zeigte sich ein signifikantes Ergebnis (Spearman $r(56) = -0,369$; $p = 0,002^*$; einseitig; s. Abb. 19).

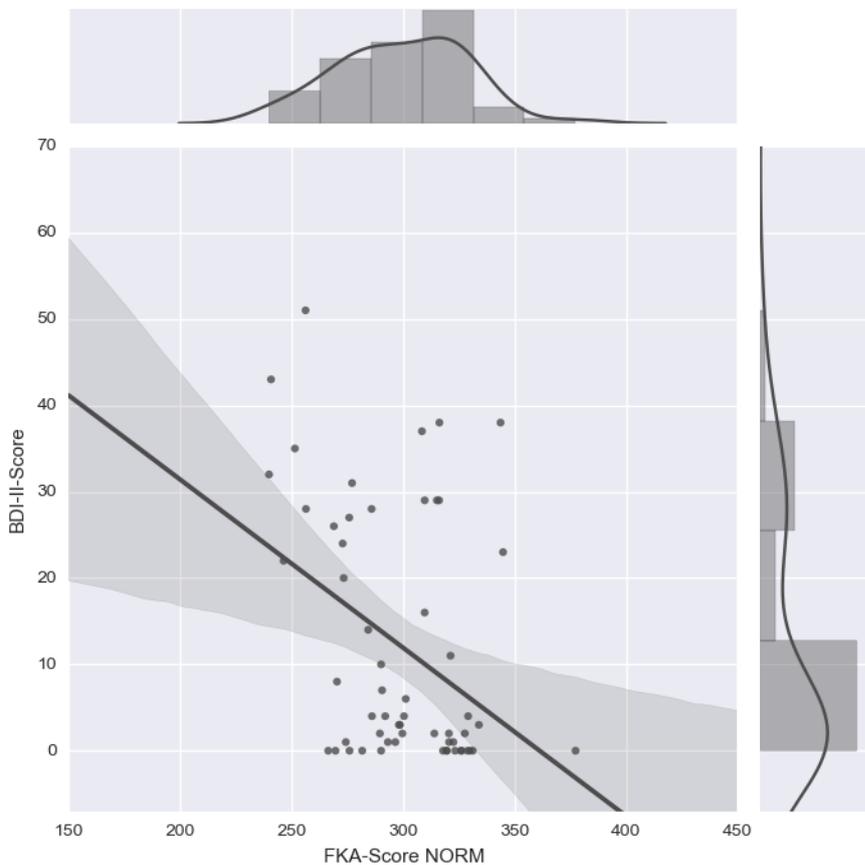


Abb. 19: BDI-II-Scores in Abhängigkeit des FKA_{NORM} bei allen Teilnehmern.

3.5.2 Aktuelle alltägliche und sportliche Aktivität (*Hypothese 3d,e*)

Die alltägliche, sportliche und berufliche (s. 3.5.4) Aktivität der Teilnehmer wurde auch jeweils einzeln ausgewertet.

Zwischen den untersuchten Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied bzgl. der alltäglichen oder sportlichen Aktivität. Die sportbedingte Auslastung wurde von beiden Gruppen ähnlich eingeschätzt, sie gaben im Mittel einen Wert von 60-70% ihrer maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit an.

Es zeigte sich mit einer marginalen Signifikanz, dass bei Depressiven ein aktiverer Alltag mit einer erhöhten sportlichen Betätigung korreliert (Pearson $r(20) = 0,398$; $p = 0,066$; zweiseitig). Bei Gesunden ließ sich ebenfalls die Richtung dieses Zusammenhanges erkennen (Pearson $r(36) = 0,188$; $p = 0,259$; zweiseitig).

Bei der Überprüfung von *Hypothese 3d* und *3e* wurden beide Gruppen anhand ihres jeweiligen Mittelwertes der Kategorie in je eine inaktivere und aktivere Untergruppe getrennt. Daraus ergaben sich je eine unter- und eine überdurchschnittlich aktive Untergruppe (s. Abb. 20).

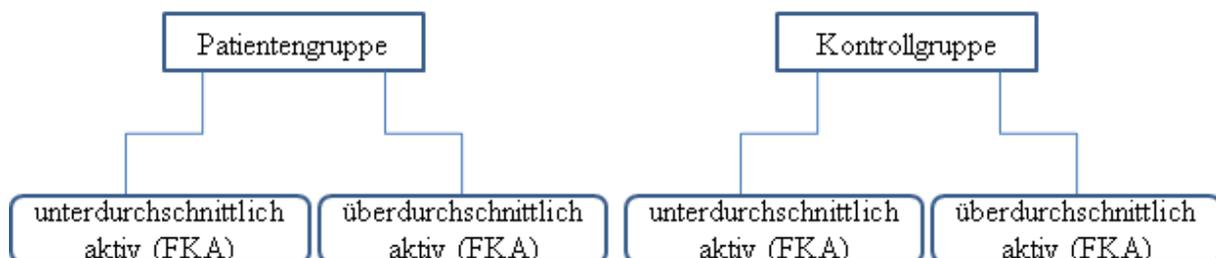


Abb. 20: Gruppeneinteilung bei der Auswertung alltäglicher bzw. körperlicher Aktivität.

Bei der Untersuchung der Auswirkungen alltäglicher Aktivität auf die BDNF-Konzentration deutete das Ergebnis der Patientengruppe in Richtung einer leicht erhöhten Konzentration bei vermehrter Bewegung ($t(20) = 0,292$; $p = 0,387$; einseitig; s. Abb. 21).

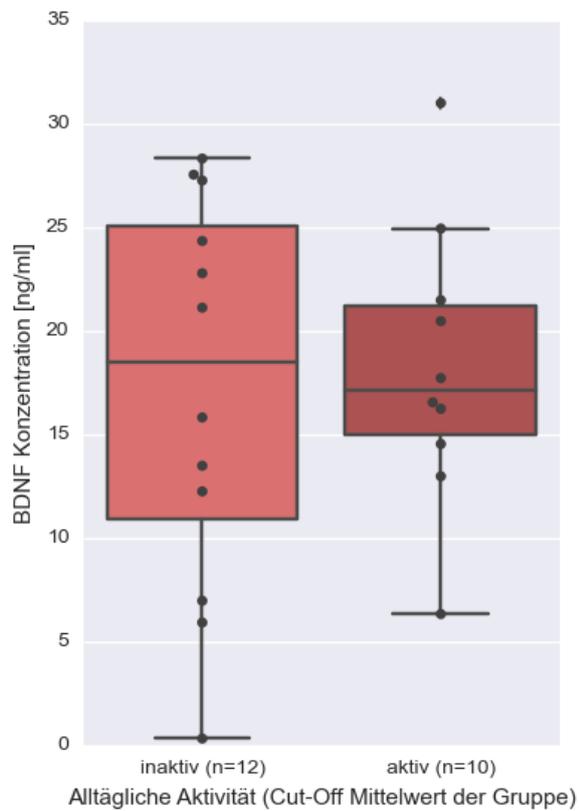


Abb. 21: BDNF-Konzentrationen der Patienten abhängig von alltäglicher Aktivität.

In der Kontrollgruppe war ein marginal signifikantes Ergebnis im Sinne höherer BDNF-Konzentrationen bei stärkerer alltäglicher Aktivität zu sehen ($t(36) = 1,502$; $p = 0,071$; einseitig; Abb. 22).

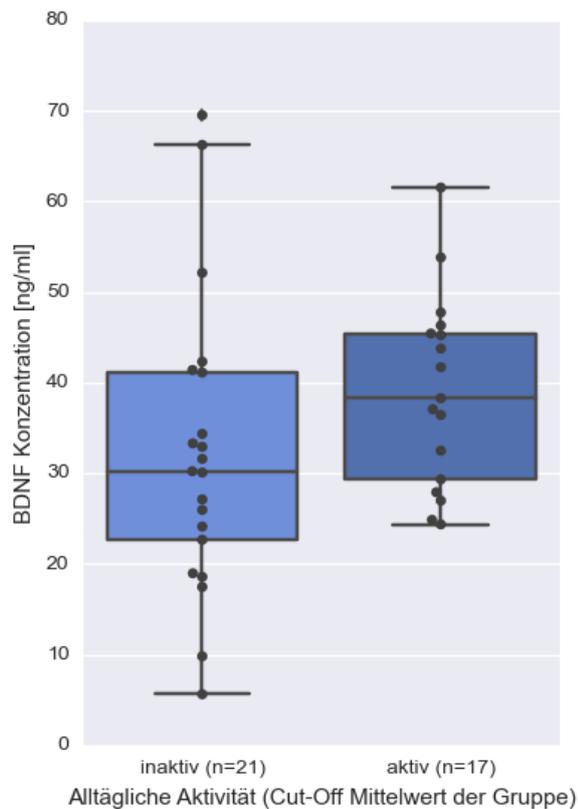


Abb. 22: BDNF-Konzentrationen der Gesunden abhängig von alltäglicher Aktivität.

Beim Vergleich der BDNF-Werte der aktiven und inaktiven Untergruppen bzgl. sportlicher Aktivität zeigten sich weder bei der Patienten-, noch bei der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede.

In der Patientengruppe zeigte sich kein Zusammenhang zwischen alltäglicher Aktivität und dem HAM-D-Score. Im Falle des BDI-II-Scores zeigte sich in der Patientengruppe eine Tendenz ($t(18) = -0,973$; $p = 0,172$; einseitig) zu niedrigeren Scores bei vermehrter alltäglicher Aktivität, wobei sich die Richtung dieses Zusammenhanges auch bzgl. sportlicher Aktivität zeigte. Auch in der Kontrollgruppe wiesen sportlich aktivere Teilnehmer marginal signifikant geringere BDI-Scores auf ($z = -1,489$; $p = 0,076$; einseitig; Mann-Whitney-U) und dieser Zusammenhang zeigte bzgl. alltäglicher Aktivität in die gleiche Richtung.

3.5.3 Vorausgegangene alltägliche und körperliche Aktivität (*Hypothese 3f*)

Im Folgenden sollte mittels eines Jonckheere-Terpstra-Tests die Auswertung des Aktivitätsverlaufs der letzten 4 Jahre im Bezug zum Aktivitätsstatus des aktuellen Jahres durchgeführt werden. Die Gruppen wurden dazu analog zu den bisherigen Untersuchungen anhand des Mittelwertes der Gruppe in der jeweiligen Kategorie (Alltag bzw. Sport) in unter- und überdurchschnittlich aktiv unterteilt. Diese Gruppen wurden dann wiederum in zuvor (in den vorausgehenden 4 Jahren) aktiver / genauso / inaktiver unterteilt (s. Abb. 23).

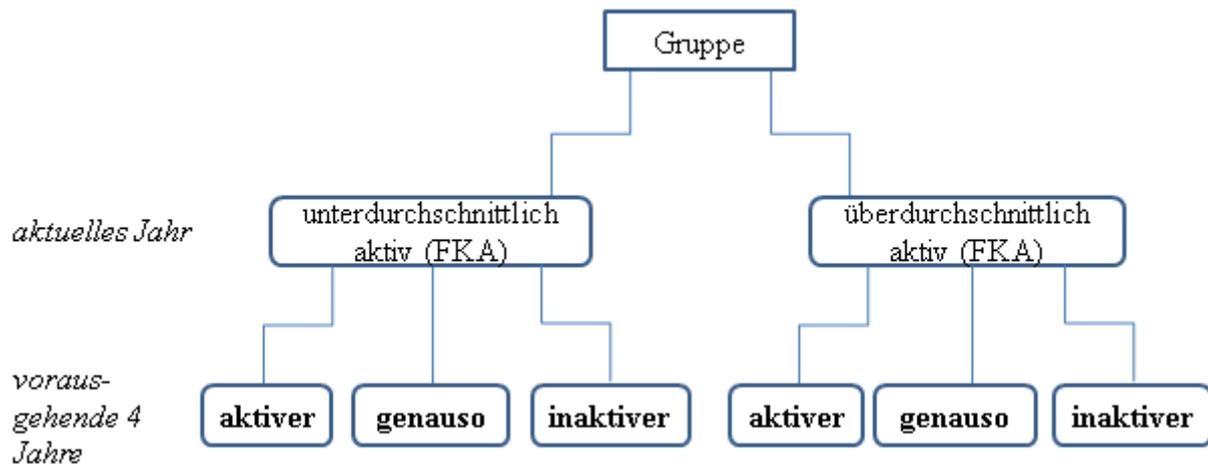


Abb. 23: Untergruppen zur Berechnung der Aktivität der vorausgehenden 4 Jahre.

Analog dazu Untergruppenbildung der Patienten- und Kontrollgruppe, jeweils für alltägliche und sportliche Aktivität.

Durch diese Aufteilung wurde die Anzahl der Teilnehmer in den jeweiligen Gruppen allerdings so gering, dass keine statistisch verwertbaren Ergebnisse mittels des Jonckheere-Terpstra-Tests gewonnen werden konnten.

Auf Grund der geringen Gruppengröße wurde eine weitere Variante der Auswertung überprüft. Dabei wurde die alltägliche bzw. sportliche Aktivität der vorausgegangenen 4 Jahre ohne konkrete Bezugnahme zum aktuellen Status mit den BDNF-Konzentrationen verglichen.

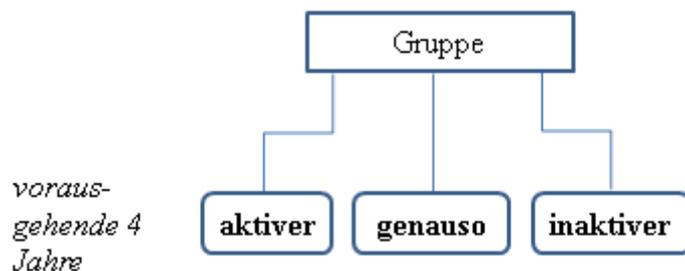


Abb. 24: Untergruppen zur Berechnung der Veränderung der Aktivität.

Analog dazu Untergruppenbildung der Patienten- und Kontrollgruppe, jeweils für alltägliche und sportliche Aktivität.

Es zeigte sich, dass Depressive im aktuellen Jahr sowohl bzgl. alltäglicher ($\chi^2(2, N=60) = 11,124; p = 0,004^*$; zweiseitig, Chi²-Test nach Pearson; Cramers V = 0,43) als

auch sportlicher Aktivität ($\chi^2(2, N=58) = 4,415$; $p = 0,11$; zweiseitig, Chi²-Test nach Pearson) häufiger inaktiver geworden waren als Gesunde.

In keiner der beiden Gruppen war eine signifikante Korrelation der BDNF-Konzentration mit dieser Veränderung alltäglicher bzw. sportlicher Aktivität zu sehen.

3.5.4 Berufsbedingte körperliche Aktivität (*Hypothese 3d,e*)

Wie bereits in 3.1.3. beschrieben, befanden sich in der depressiven Gruppe signifikant mehr arbeitslose Teilnehmer. Auch der Vergleich der berufsbedingten körperlichen Aktivität unter Einbezug der MET-Werte zeigte eine signifikant niedrigere Aktivität der depressiven Gruppe ($z = -3,5$; $p < 0,001^*$; einseitig; Mann-Whitney-U; $r = 0,45$).

Bei der Überprüfung des Zusammenhanges des beruflichen Aktivitätsgrades mit der BDNF-Serumkonzentration zeigte sich bei Gesunden ein marginal signifikantes Ergebnis im Sinne niedrigerer Konzentrationen bei stärkerer berufsbedingter Bewegung ($T_{JT} = 115$; $z = -1,292$; $p = 0,098$; einseitig, Jonckheere-Terpstra; s. Abb. 25).

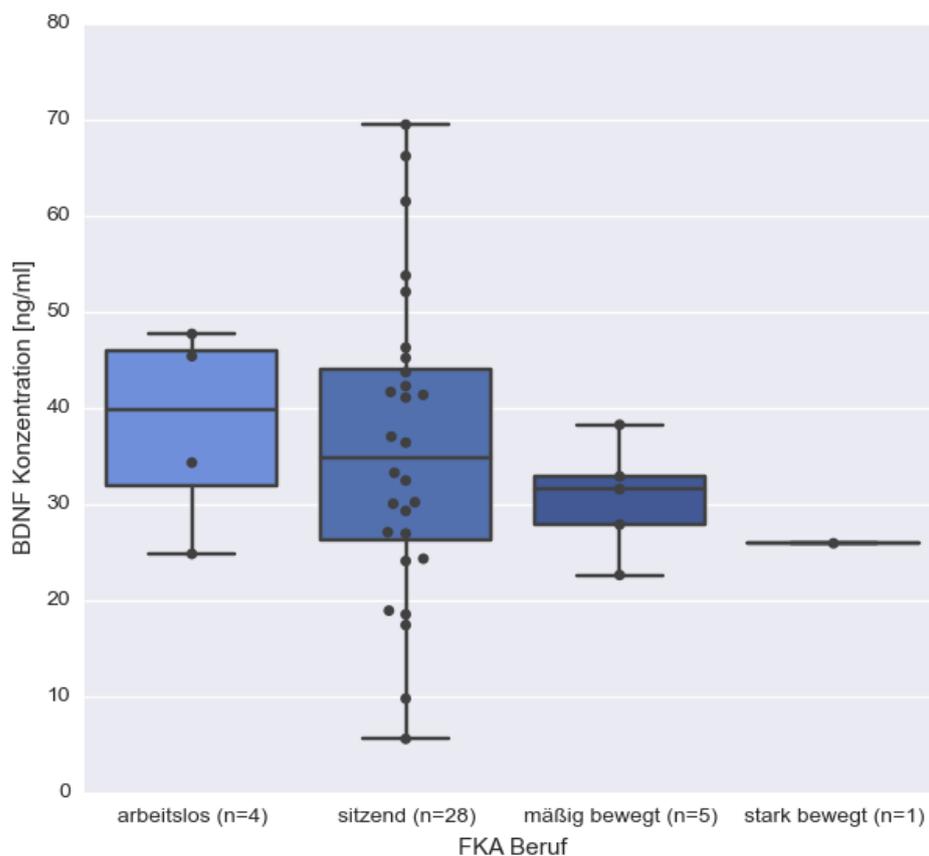


Abb. 25: BDNF-Konzentrationen der Gesunden abhängig von beruflicher Aktivität.

In der Patientengruppe deutete der Zusammenhang ebenfalls in Richtung sinkender BDNF-Konzentrationen bei vermehrter beruflicher Bewegung (s. Abb. 26).

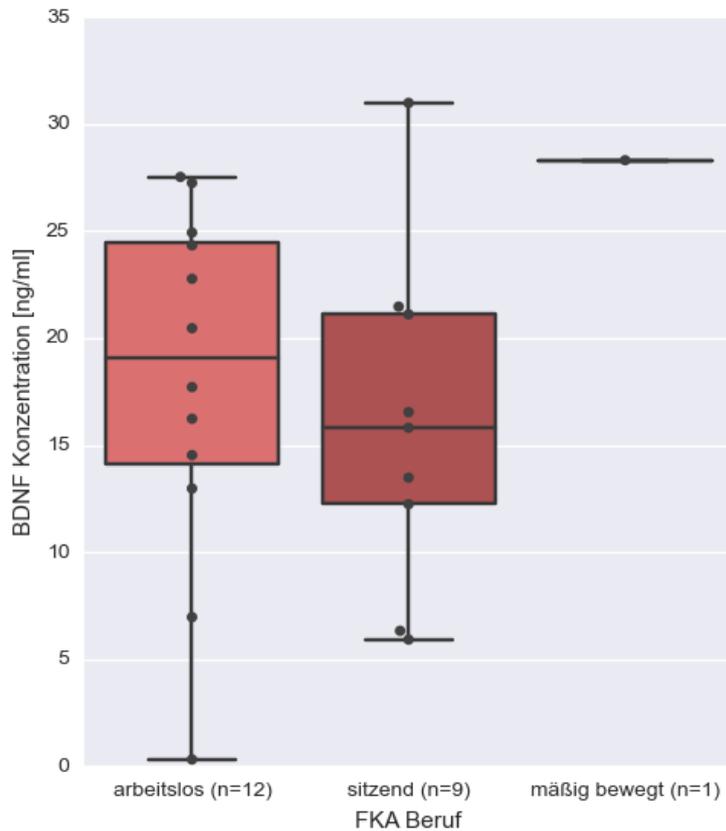


Abb. 26: BDNF-Konzentrationen der Patienten abhängig von beruflicher Aktivität.

Bei der Überprüfung von *Hypothese 3e* konnte bei Depressiven sowohl bzgl. des HAM-D- ($T_{JT} = 51$; $z = -0,877$; $p = 0,19$; einseitig; Jonckheere-Terpstra) als auch des BDI-II-Scores ($T_{JT} = 37,5$; $z = -0,812$; $p = 0,209$; einseitig; Jonckheere-Terpstra) eine Tendenz in Richtung geringerer Symptomatik bei verstärkter beruflicher Aktivität festgestellt werden.

Tab. 7: Übersicht der Berechnungen in 3.5.

überprüfte Korrelation bzw. Mittelwertvergleich	Patientengruppe (n = 22)	Kontrollgruppe (n = 38)
FKA ADD-Score - BDNF	Pearson $r(20) = -0,125$ $p = 0,29$ (einseitig)	Pearson $r(36) = -0,01$ $p = 0,488$ (einseitig)
FKA ADD-Score - HAM-D-Score	Pearson $r(20) = -0,056$ $p = 0,402$ (einseitig)	/
FKA ADD-Score - BDI-II-Score	Pearson $r(18) = -0,109$ $p = 0,323$ (einseitig)	Spearman $r(36) = -0,265$ $p = 0,054$ (einseitig)
FKA NORM-Score - BDNF	Pearson $r(20) = -0,082$ $p = 0,359$ (einseitig)	Pearson $r(36) = -0,103$ $p = 0,270$ (einseitig)
FKA NORM-Score - HAM-D-Score	Pearson $r(20) = -0,101$ $p = 0,327$ (einseitig)	/
FKA NORM-Score - BDI-II-Score	Pearson $r(18) = -0,149$ $p = 0,266$ (einseitig)	Spearman $r(36) = -0,207$ $p = 0,106$ (einseitig)
FKA NORM-Score - BDI-II-Score (für alle Teilnehmer)		Spearman $r(56) = -0,369$ $p = 0,002^*$ (einseitig)
FKA Alltag - FKA Sport	Pearson $r(20) = 0,398$ $p = 0,066$ (zweiseitig)	Pearson $r(36) = 0,188$ $p = 0,259$ (zweiseitig)
FKA Alltag - BDNF [aktiv vs. inaktiv bei jeweiligem Cut-Off Mittelwert]	$t(20) = 0,292$ $p = 0,387$ (einseitig)	$t(36) = 1,502$ $p = 0,071$ (einseitig)
FKA Alltag - HAM-D-Score [aktiv vs. inaktiv bei jeweiligem Cut-Off Mittelwert]	$t(20) = -0,024$ $p = 0,49$ (einseitig)	/
FKA Alltag - BDI-II-Score [aktiv vs. inaktiv bei jeweiligem Cut-Off Mittelwert]	$t(18) = -0,973$ $p = 0,172$ (einseitig)	$z = -0,775$ $p = 0,233$ (einseitig, Mann-Whitney-U)
FKA Sport - BDNF [aktiv vs. inaktiv bei jeweiligem Cut-Off Mittelwert]	$t(20) = 0,196$ $p = 0,423$ (einseitig)	$t(36) = -0,464$ $p = 0,323$ (einseitig)
FKA Sport - HAM-D-Score [aktiv vs. inaktiv bei jeweiligem Cut-Off Mittelwert]	$t(20) = 0,169$ $p = 0,424$ (einseitig)	/
FKA Sport - BDI-II-Score [aktiv vs. inaktiv bei jeweiligem Cut-Off Mittelwert]	$t(18) = -0,563$ $p = 0,29$ (einseitig)	$z = -1,489$ $p = 0,076$ (einseitig, Mann-Whitney-U)
FKA Beruf - BDNF	TJT = 62; $z = -0,162$ $p = 0,436$ (einseitig, Jonckheere-Terpstra)	TJT = 115; $z = -1,292$ $p = 0,098$ (einseitig, Jonckheere-Terpstra)
FKA Beruf - HAM-D-Score	TJT = 51; $z = -0,877$ $p = 0,19$ (einseitig, Jonckheere-Terpstra)	/
FKA Beruf - BDI-II-Score	TJT = 37,5; $z = -0,812$ $p = 0,209$ (einseitig, Jonckheere-Terpstra)	TJT = 147; $z = -0,254$ $p = 0,4$ (einseitig, Jonckheere-Terpstra)
Vorausgegangene alltägliche Aktivität - BDNF	TJT = 69; $z = 0,228$ $p = 0,41$ (einseitig, Jonckheere-Terpstra)	TJT = 130; $z = -0,672$ $p = 0,251$ (einseitig, Jonckheere-Terpstra)
Vorausgegangene sportliche Aktivität - BDNF	TJT = 63; $z = 0,071$ $p = 0,472$ (einseitig, Jonckheere-Terpstra)	TJT = 217; $z = -0,138$ $p = 0,45$ (einseitig, Jonckheere-Terpstra)

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In dieser Studie wurde untersucht, ob sich BDNF-Serumkonzentrationen bei Depressiven und Gesunden unterscheiden, inwiefern ein Zusammengang mit der Symptomatik von Depressionen besteht und welchen Einfluss körperliche Aktivität in diesem Kontext hat. Dabei konnte festgestellt werden, dass die BDNF-Konzentration in der Patientengruppe im Sinne der „Neurotrophin-Hypothese“ signifikant vermindert war. *Hypothese 1* dieser Arbeit wurde durch dieses Ergebnis bestätigt.

Die klinische Symptomatik zeigte lediglich anhand des HAM-D eine marginal signifikante, inverse Korrelation mit der BDNF-Konzentration. Wegen der Nähe dieses Ergebnisses zur Signifikanz wird *Hypothese 2a* zunächst beibehalten und unter 4.5 weitergehend diskutiert. *Hypothese 2b* wurde hingegen nicht bestätigt.

Die dritte Hypothese dieser Arbeit betreffend konnte *Hypothese 3a* hier belegt werden, da Depressive signifikant niedrigere Werte des normierten FKA-Scores als Gesunde aufwiesen und sich eine Tendenz in diese Richtung auch bzgl. des FKA_{ADD} zeigte. Die Ergebnisse bzgl. der *Hypothesen 3b* bis *3f* sind nicht eindeutig und werden deshalb unter 4.6 diskutiert.

Im Hinblick auf Störfaktoren der BDNF-Messung wurden demografische und anamnestische Daten im Zusammenhang mit der BDNF-Konzentration und Symptomausprägung von Depressionen untersucht. Hier zeigte sich zunächst eine unterschiedliche Verteilung in Bezug auf Schulabschluss, Arbeitslosigkeit und Beziehungsstatus zwischen den Gruppen. Die BDNF-Konzentration wies bei Gesunden entgegen der *Aussagen b* und *d* positive Korrelationen mit dem Alter und BMI auf. In der Patientengruppe konnte im Sinne der *Aussage c* eine niedrigere BDNF-Konzentration bei Alleinstehenden festgestellt werden. Darüber hinaus konnte *Aussage e* bestätigt werden, da Nikotinkonsum in beiden Gruppen positiv mit der BDNF-Konzentration korrelierte. *Aussage g* wird durch die tendenziell verringerten BDNF-Konzentrationen und erhöhten HAM-D-Scores der Patientengruppe gestützt. Für die *Aussagen a* und *f* ließen sich hier keine Hinweise sammeln.

Im Folgenden soll eine ausführliche Auswertung der Ergebnisse der *Hypothesen 1-3* stattfinden. Die einzelnen Ergebnisse der demografischen und anamnestischen Daten sollen in Kürze betrachtet und ihr Einfluss als Störfaktoren für zukünftige Studien und / oder mögliche klinische Anwendungsgebiete der BDNF-Messung evaluiert werden.

4.2 Statistische Auswertung

Die Berechnungen dieser Arbeit wurden ohne eine vorherige Power-Analyse ausgeführt. Da die hier bearbeiteten Fragestellungen bezüglich körperlicher Aktivität erst im Verlauf des Projektes entwickelt wurden, war eine Anpassung der Power-Analyse nicht mehr möglich. Nach der Einführung des FKA für alle Studienteilnehmer wurde deshalb im Rahmen des verbleibenden Studienzeitraums die größtmögliche Anzahl von Patienten und Kontrollprobanden rekrutiert.

Die geringe Teilnehmeranzahl stellt eine Limitation der hier ausgeführten statistischen Berechnungen dar, insbesondere da es ohne vorherige Power-Analyse fraglich ist, ob bei den durchgeführten Berechnungen ein signifikantes Ergebnis wahrscheinlich war.

Die Berechnungen bzgl. Körpergröße, BMI, IQ und Alkoholkonsum sind in der Patientengruppe zusätzlich unter Vorbehalt zu interpretieren, da diese Daten bei weniger als 50% der Depressiven vorlagen.

Bei der Überprüfung von Korrelationen, wie sie hier vorgenommen wurde, muss generell beachtet werden, dass auch ein von einer linearen Korrelation abweichender Zusammenhang bestehen könnte. Dieser wäre durch die hier ausgeführten Berechnungen unter Umständen nur schwer erfassbar und entginge somit einer Detektion im Rahmen dieser Studie.

Die meisten Teilnehmer der Patientengruppe wiesen eine mittelgradige Depression auf (63,75%). Lediglich 17,5% der eingeschlossenen Patienten hatten eine milde Ausprägung der Depression, da sich nur eine geringe Anzahl von Patienten mit diesem Merkmal in Behandlung bei denen von uns zwecks Rekrutierung kontaktierten Institutionen bzw. Ärzten befand. Auch Patienten mit schwerer Depression (18,75%) waren im Vergleich mit mittelgradig Depressiven unterrepräsentiert. Bei dieser Gruppe war es erschwert, an der Studienteilnahme interessierte Patienten zu finden.

Ausreißer bzgl. der Punktzahlen des FKA wurden nicht aussortiert, da dieser Fragebogen vor seiner Anwendung in der Studie nicht validiert und nur eine sehr kleine Stichprobe ausgewertet wurde. Aus diesem Grund war nicht einschätzbar, ob ein von der jeweiligen Gruppe stark abweichender Wert eine Störung der Datenerhebung kennzeichnete oder einen Teil der Gesellschaft sinnvoll repräsentierte.

Bei allen Ergebnissen muss die Auswahl der Studienteilnehmer als mögliche Fehlerquelle in Betracht gezogen werden, da diese für ihre jeweilige Gruppe alle in der selben Stadt auf ähnliche Weise rekrutiert wurden.

4.3 Auswertung demografischer und anamnestischer Daten

Anhand der in dieser Studie erhobenen demografischen Daten zeigten sich wenige signifikante Unterschiede zwischen depressiven und gesunden Studienteilnehmern (s. Tab. 1). Die ansonsten ähnliche Demografie deutet auf eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen hin.

4.3.1 Geschlecht

Die in anderen Studien gezeigten geschlechtsbezogenen Unterschiede bzgl. der BDNF-Konzentration konnten hier nicht reproduziert und *Aussage a* somit nicht belegt werden^{82,100,124}. Lommatzsch et al., 2005, konnten nach einer Kontrolle für das Körpergewicht bzw. den BMI signifikant niedrigere BDNF-Konzentrationen in Thrombozyten weiblicher Studienteilnehmer nachweisen⁸². Im Gegensatz zur genannten Studie zeigten die hier vorliegenden Daten allerdings keine geschlechtsabhängigen signifikanten Unterschiede bzgl. des BMI als Grundlage für die Durchführung einer solchen Kontrolle. Obwohl hier kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die BDNF-Konzentration nachweisbar war, scheint dieser Faktor anhand der bisherigen Datenlage einen gewissen Einfluss zu haben. Auch konnten bei durch Suizid verstorbenen Männern und Frauen in unterschiedlichen Hirnregionen signifikante BDNF-Reduktionen festgestellt werden¹⁶⁷. Deshalb sollte der Zusammenhang von BDNF und Geschlecht weitergehend untersucht werden, da ihm eine gewisse Komplexität in Bezug auf verschiedene Kompartimente des Körpers zugrunde zu liegen scheint.

4.3.2 Alter

Die Altersverteilung war in beiden Gruppen vergleichbar. Es zeigte sich in der Kontrollgruppe eine mit dem Alter ansteigende BDNF-Konzentration, was *Aussage b* widerspricht. Allerdings deutet der Korrelationskoeffizient dieses Ergebnisses nur auf einen schwach linearen Zusammenhang hin. Nach einer Kontrolle für den BMI konnte noch eine marginale Signifikanz für dieses Ergebnis festgestellt werden. Die bisherige Datenlage deutet allerdings eher auf einen entgegengesetzten Zusammenhang hin, bei dem eine sinkende Konzentration^{82,168} mit steigendem Alter vorliegt. Webster et al., 2002, konnten hingegen keine Korrelation mit dem Alter feststellen⁸³ und Ninan et al., 2014, fanden eine ab ca. 50 Jahren abflachende bzw. sinkende BDNF-Expression¹⁶⁹. Da diese Ergebnisse insgesamt sehr heterogen sind, gleichzeitig aber häufig ein signifikantes Ausmaß erreichen, sollte der Zusammenhang der BDNF-Konzentration mit dem Alter bei zukünftigen Studien weiterhin untersucht werden.

4.3.3 Schulabschluss

Ein weiterer signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich bzgl. des höchsten bisher erreichten Schulabschlusses. Dabei wiesen Depressive signifikant niedrigere Schulabschlüsse als Gesunde auf. Um dieses Ergebnis im Kontext einer Depression einordnen zu können, bedarf es ausführlicher Auswertungen des Zeitpunktes der Erstmanifestation, des Verlaufs einer depressiven Erkrankung über die bisherige Lebensspanne hinweg, etc. Eine solche Auswertung würde über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen. Generell scheint ein geringerer Bildungsstand mit einer erhöhten Prävalenz der Major Depression einherzugehen, wobei diese Beobachtung wahrscheinlich auf damit zusammenhängende sozioökonomische Faktoren zurückzuführen ist¹⁷⁰. Da sich in dieser Studie allerdings keine Zusammenhänge mit BDNF-Konzentrationen zeigen ließen, ist an dieser Stelle davon auszugehen, dass der Schulabschluss keinen relevanten Störfaktor für die BDNF-Messung darstellt.

4.3.4 Arbeitslosigkeit

In der Patientengruppe waren signifikant mehr Teilnehmer arbeitslos, als in der Kontrollgruppe. Gleichzeitig befanden sich in beiden Gruppen prozentual mehr arbeitslose Teilnehmer als in der deutschen Bevölkerung (6,84% im Durchschnitt der Jahre 2011-2013¹⁷¹). Im Falle der Kontrollprobanden könnte diese vermehrte Teilnahme von Arbeitslosen durch den Zeitaufwand sowie den finanziellen Anreiz der Studienteilnahme erklärbar sein.

Naheliegende Überlegungen bzgl. der hohen Anzahl arbeitsloser Depressiver wären hier beispielsweise ein Verlust des Berufs durch Beeinträchtigungen im Zusammenhang mit einer Depression oder die Entwicklung bzw. Exazerbation einer depressiven Erkrankung auf Grund des Berufs-Verlustes. Jefferis et al., 2011, haben in einer prospektiven Studie festgestellt, dass Arbeitslose eine niedrigere mentale Gesundheit aufweisen und konnten Zusammenhänge mit beiden o.g. Dynamiken herstellen¹⁷². In einer anderen Studie zeigte sich in Assoziation mit einem Arbeitsplatzverlust eine erhöhte depressionsbedingte Hospitalisierungsrate¹⁷³. Auch der dauerhafte Zustand der Arbeitslosigkeit scheint mit einer höheren Depressions-Prävalenz einherzugehen¹⁷⁴. Letzteres passt zu der in dieser Studie im Sinne der *Aussage g* gezeigten Tendenz eines höheren HAM-D-Scores bei Arbeitslosen, welche auf eine schwerere Ausprägung der Depression hindeutet. Es ist jedoch anhand der hier erhobenen Daten nicht möglich, dem Umstand der Arbeitslosigkeit eine Kausalität im Bezug zur depressiven Erkrankung zuzuordnen.

Die hier ausgewerteten Daten der Patientengruppe implizieren eine Tendenz zu geringeren BDNF-Konzentrationen bei Arbeitslosigkeit im Sinne der *Aussage g*. Auch hier ist eine

Kausalitätszuordnung nicht direkt möglich. Es könnte dem sowohl eine Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit im Zuge einer aus verminderten BDNF-Konzentrationen resultierenden Depression, als auch eine dem Berufsverlust reaktiv folgende Reduktion der BDNF-Expression zugrunde liegen.

Da es bisher auch keine anderen Studien zum Zusammenhang von BDNF-Konzentrationen und beruflicher Situation zu geben scheint, sollte Arbeitslosigkeit in zukünftigen Studien als Einflussfaktor der BDNF-Messung erneut überprüft werden.

4.3.5 Beziehungsstatus

Es zeigte sich des Weiteren ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen im Hinblick auf den Beziehungsstatus: Depressive waren zum Messzeitpunkt seltener in einer Partnerschaft. Hier lässt sich vermuten, dass partnerschaftliche Unterstützung einen positiven Effekt auf die depressive Symptomatik und BDNF-Konzentration haben kann. Die Ergebnisse einer Studie von Thomas, 2016, bestätigen dies und erbringen zudem einen Hinweis dafür, dass Spannungen oder deren Erwartung innerhalb der Partnerschaft einen negativen Einfluss auf die klinische Ausprägung einer Depression haben können¹⁷⁵. Auch die Beziehungsparameter der Stabilität und Zufriedenheit spielen in diesem Zusammenhang eine Rolle¹⁷⁶. In der hier vorliegenden Studie zeigte sich kein Unterschied der HAM-D-Scores zwischen alleinstehenden und in Partnerschaft befindlichen Patienten, allerdings wiesen alleinstehende Depressive signifikant niedrigere BDNF-Konzentrationen im Sinne der *Aussage c* auf. Dabei bestand eine geringe Effektstärke, wobei auch hier der Kausalitätszusammenhang im Sinne einer vorausgegangenen oder reaktiven BDNF-Verminderung unbekannt ist. Letzteres könnte mit einer Partnerschaftsbeendigung oder auch längerfristigem Alleinstehen assoziiert sein.

Zum aktuellen Zeitpunkt scheinen keine anderen Humanstudien zu den Auswirkungen einer Partnerschaft auf die BDNF-Konzentration vorzuliegen. Eine Tierstudie zur Rehabilitation nach einem Schlaganfall konnte jedoch zeigen, dass soziale Interaktion sowohl die BDNF-Konzentration, als auch die Zellproliferationsrate steigert und somit den Genesungsprozess fördert⁷⁷. Um zu eruieren, inwiefern die positiven bzw. negativen Effekte einer Partnerschaft auf die depressive Symptomatik durch BDNF-Alterationen vermittelt werden, bedarf es weiterer Forschung. Zusammenfassend scheint es vor dem Hintergrund der in dieser Arbeit ausgewerteten Daten sinnvoll, den Beziehungsstatus als Einflussfaktor der BDNF-Konzentration zu berücksichtigen.

4.3.6 Intelligenzquotient

Der leicht verminderte Mittelwert des IQ der Patientengruppe gegenüber dem der Kontrollgruppe könnte auf die sich bei der Major-Depression häufig präsentierenden kognitiven Einschränkungen zurückzuführen sein (s. McIntyre et al., 2013, für einen Überblick)¹⁷⁷. Allerdings liegen die Mittelwerte beider Gruppen im Bereich der durchschnittlichen Intelligenz der deutschen Bevölkerung von 100 +/- 15 Punkten und sind somit trotz leichter Reduktion in der Patientengruppe nicht als pathologisch einzustufen. An dieser Stelle könnte man beispielsweise einen Abgleich zwischen explorierten Informationen bzgl. kognitiver Einschränkungen und den Ergebnissen des WST vornehmen. Auf diese Weise wäre eine differenziertere Einschätzung der Frage möglich, ob das mittlere Ergebnis des WST in der depressiven Gruppe tatsächlich durch eine höhere Prävalenz von Patienten mit kognitiven Einschränkungen oder eher durch die Auswahl dieser speziellen Kohorte bedingt ist.

4.3.7 Körperliche Konstitution

Die bisherige Datenlage impliziert, dass BDNF auch Auswirkungen auf den Energiemetabolismus und die –homöostase hat, sowie v.a. im Hippocampus den positiven kognitiven und neuroprotektiven Effekt von Sport und diätetischer Energierestriktion vermittelt (s. Rothman et al., 2012, für eine Zusammenfassung)¹⁷⁸.

Die körperliche Konstitution der Teilnehmer ist im Rahmen dieser Studie durchaus relevant. Es existieren zum einen Hinweise auf Veränderungen der grauen und weißen Substanz des Gehirns bei Übergewicht¹⁷⁹ und zum anderen auf niedrigere BDNF-Plasma-Konzentrationen mit steigendem BMI⁸². Letzteres scheint dabei eher auf ein dementsprechend höheres Gewicht als auf den Einfluss der Körpergröße zurückzuführen zu sein⁸². In den hier ausgewerteten Gruppen zeigt sich entgegen der *Aussage d* ein (marginal) signifikanter, positiver Zusammenhang von BMI und BDNF-Konzentration. Eine Auswertung von Größe und Gewicht zeigt, dass diese beiden Parameter einzeln nicht mit der BDNF-Konzentration korrelieren. Vielmehr scheint BDNF hier positiv mit dem Verhältnis von Körpergröße und Gewicht zu korrelieren. Das Körpergewicht kann direkt auf typische (Gewichtsverlust bzw. Appetitverlust) sowie atypische (Gewichtszunahme bzw. Appetitsteigerung) Weise durch eine depressive Erkrankung beeinflusst werden. Gleichzeitig hängen auch BDNF und Depressionen direkt im Sinne der Neurotrophinhypothese voneinander ab. Sowohl im Falle des Zusammenhangs von BDNF und BMI als auch von Depressionen und BMI sind anscheinend zwei Richtungen möglich.

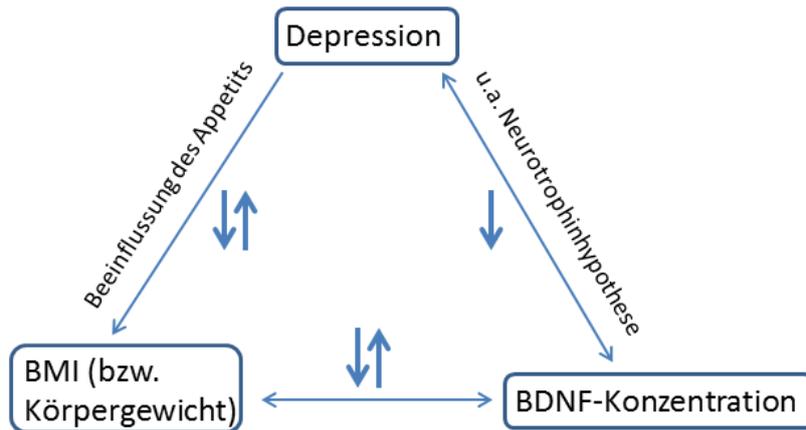


Abb. 27: Abhängigkeiten zwischen Depression, BMI und BDNF-Konzentration.

Aus diesen Gründen ist das hier festgestellte Ergebnis bzgl. des Zusammenhangs von BDNF und BMI in der Patientengruppe schwer interpretierbar. Da sich dieser Zusammenhang allerdings auch in der Kontrollgruppe zeigte, kann davon ausgegangen werden, dass tatsächlich eine Interaktion zwischen der BDNF-Konzentration und körperlicher Konstitution besteht.

Der BMI sollte auf Grund der bisherigen Datenlage und der hier gezeigten Ergebnisse weiterhin als Einflussfaktor der BDNF-Messung erfasst werden. Die genaue Richtung dieses Einflusses bedarf allerdings einer erneuten Überprüfung.

4.3.8 Nikotinkonsum

Im Zusammenhang mit dem Nikotinkonsum konnte hier eine (marginal) signifikante Erhöhung der BDNF-Konzentration bei Rauchern innerhalb der beiden Gruppen nachgewiesen werden, welche auch mit den Ergebnissen anderer Studien einhergeht^{124,180,181}. *Aussage e* kann somit bestätigt werden. Bei der zugrundeliegenden Physiologie dieser Beobachtung spielt wahrscheinlich die Beeinflussung der Glukokortikoidsynthese durch Nikotin eine Rolle¹²³. Dieses kann an cholinerge Rezeptoren bestimmter Hirnregionen (Locus coeruleus, Hypothalamus) binden, was zu einer vermehrten CRF-Freisetzung und damit einer gesteigerten Aktivität der HHN-Achse führt¹²³.

Cortisol wird mit einer zirkadianen Rhythmik freigesetzt, der auch die Expression der BDNF-mRNA antiproportional und mit zeitlicher Verzögerung zu folgen scheint¹⁸².

Die morgendlich maximale Cortisol-Konzentration fällt über den Tag hin ab und erreicht während der ersten Hälfte des Nachtschlafes ein Minimum, woraufhin eine erneute Steigerung der Cortisol-Expression beginnt (s. Tsigos et al., 2002, für eine Zusammenfassung)¹⁸³. Nach dem Erwachen findet die sog. Cortisol awakening response (CAR) statt, bei der die ohnehin schon hohe Cortisol-Konzentration innerhalb von 30 Minuten noch einmal um bis zu 75%

gesteigert wird ¹⁸⁴. Die Messung von Cortisol zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb dieser Rhythmik ermöglicht differenzierte Rückschlüsse auf den Zustand der HHN-Achse: Die Messung der CAR gibt Hinweise auf die Dynamik, abendliche Cortisol-Messungen zeigen die Fähigkeit zur Normalisierung der Konzentrationen. Diese Grundlagen spielen bei der Untersuchung der Pathophysiologie von Erkrankungen, bei denen ein Zusammenhang mit der Glukokortikoid-Homöostase vermutet wird, eine Rolle. Es konnte beispielweise gezeigt werden, dass eine gesteigerte CAR mit dem Risiko einer rekurrenden Depression nach Remission assoziiert ist. ¹⁸⁵

Da die Glukokortikoid-Konzentration einen Einfluss auf die BDNF-Expression haben kann, sind die HHN-Achse beeinflussende Faktoren ggf. auch für die BDNF-Messung von Bedeutung und müssen dahingehend untersucht werden. In einer Studie von Vreeburg et al., 2009, hatte der Nikotinkonsum einen bedeutenden Einfluss auf die Cortisol-Konzentration im Sinne einer morgendlichen und abendlichen Erhöhung sowie einer verminderten Suppressions-Reaktion. Diese Suppressions-Reaktion bezieht sich auf den Dexamethason-Test, bei welchem durch die Verabreichung einer hohen Dosis synthetischer Glukokortikoide die endogene Produktion unterdrückt und dementsprechend die Stärke des Konzentrationsabfalls gemessen wird. Eine solche verminderte Suppressions-Reaktion deutet auf eine Dysregulation des negativen Feedbackmechanismus der HHN-Achse hin ¹⁸⁶, was wiederum eine Hyperaktivität dieser Achse vermuten lässt ¹²³. Auf Grund dessen wäre es entgegen den hier ausgewerteten Daten denkbar, dass die Effekte des Nikotins auf die Cortisol-Konzentration sowie die HHN-Achse eine negative Beeinflussung der BDNF-Expression nach sich ziehen. Tatsächlich scheint akute Nikotinzufuhr bei Tieren entsprechend dieser Überlegung eine Reduktion von BDNF-mRNA im Hippocampus zu bewirken, wohingegen jedoch eine chronische Zufuhr die BDNF-Expression steigert ¹⁸⁷. Der dieser Beobachtung zugrundeliegende Mechanismus ist allerdings noch nicht hinreichend geklärt. Obwohl sich in dieser Studie lediglich Tendenzen in Richtung einer höheren BDNF-Konzentration bei Nikotinkonsum zeigten, sollte dieser Parameter auf Grund der Datenlage in zukünftigen Studien weiterhin als möglicher Störfaktor der BDNF-Messung erfasst werden.

4.3.9 Traumatische Lebensereignisse

Kindheitstraumata stellen einen bedeutenden Umweltstressor für Betroffene dar und werden bzgl. ihres fördernden Einflusses auf die Entwicklung von Depressionen intensiv untersucht (s. Mandelli et al., 2015, für einen aktuellen Überblick) ¹⁸⁸. Dabei scheinen Veränderungen auf epigenetischer Ebene eine Rolle zu spielen ⁸⁴. Jeon et al., 2012, konnten eine Korrelation

zwischen der Schwere des Kindheitstraumas und der BDNF-Konzentration in Thrombozyten zeigen¹⁸⁹. In dieser Studie konnte ein Einfluss früher traumatischer Lebensereignisse, welche sowohl die BDNF-Konzentration¹⁹⁰ als auch den Schweregrad der Depression zu beeinflussen scheinen¹⁹¹, nicht reproduziert werden. Da die in anderen Studien festgestellten Einflüsse allerdings z.T. in Abhängigkeit des BDNF-Genotyps betrachtet wurden, sollte nach einer Auswertung der im Rahmen dieses Forschungsprojektes ebenfalls erhobenen genetischen Daten eine erneute Überprüfung dieser Zusammenhänge stattfinden.

4.4 Bedeutung der BDNF-Messung

Ausgangspunkt dieser Arbeit ist zum einen das bereits in der Einleitung beschriebene Wissen darum, dass Depressionen mit neuronalen Veränderungen einhergehen. Zum anderen besteht eine Evidenzlage für die positive Korrelation der Krankheitsdauer bzw. Episodenanzahl mit diesen v.a. hippocampalen Veränderungen¹⁹². Letztere lassen sich mit einer stressbedingten Hypersekretion von Cortisol in Verbindung bringen. Stress in Form einer depressiven Erkrankung führt zu einer vermehrten Aktivierung der HHN-Achse, wodurch über direkte Wirkung des erhöhten Cortisols¹⁹³ sowie eine reduzierte Expression von BDNF die Neurogenese im Gyrus dentatus gehemmt wird. Gleichzeitig findet auch ein vermehrter Zelltod statt, wodurch beide zellulären Prozesse zu einer messbaren Atrophie der betreffenden Hirnregion beitragen können. Wenn also der Hippocampus im Zuge einer depressiven Erkrankung atrophiert, sei es eine tatsächliche Verringerung der Neuronenanzahl oder eine Dichte-Verminderung derer Verbindungen, so liegt die Vermutung nahe, dass auch das in dieser Region exprimierte BDNF im Zuge dessen beeinflusst wird. Diese Beeinflussung könnte direkt durch den Verlust neuronaler Plastizität und verminderter synaptischer Interaktion¹⁹⁴ hervorgerufen werden. Damit gehen wiederum ein vermindertes Zell-Überleben und eine verminderte synaptische Effizienz einher, sodass eine Art „Circulus vitiosus“ entsteht (Neurogenesetheorie der Depression).

Studienergebnisse in diesem Bereich können jeweils nur eine Momentaufnahme dieses komplexen Mechanismus liefern, weshalb es schwierig ist, die gegenseitigen Beeinflussungen und Wirkungen der unterschiedlichen Ebenen genau zu detektieren. In diesem Sinne sind auch die Ergebnisse dieser Studie zu interpretieren.

4.4.1 Limitationen der BDNF-Messung

Eine Hauptlimitation dieser und anderer Studien, in denen aus der BDNF-Konzentration im Serum auf die Konzentration im zentralen Nervensystem geschlossen wird, ist, dass die

Bedeutung von BDNF außerhalb des Gehirns für Rückschlüsse auf die zentralen Konzentrationen fraglich ist (s. Sen et al., 2008, für eine Zusammenfassung)¹⁹⁵. Es existieren bereits Hinweise, dass andere periphere Wachstumsfaktoren wie „Insulin-like growth factor 1“ in der Lage sind, die BHS zu passieren^{134,135,196}. Studien an Tieren, welche durch elektrokonvulsive Schocks analog zur elektrokonvulsiven Therapie bei Menschen behandelt wurden, bestärken die Annahme, dass dies auch für BDNF gilt. Bei diesen Versuchen konnte eine Erhöhung der zentralen BDNF-Konzentration gemessen werden, wobei die periphere Konzentration im Serum mit zeitlicher Latenz ebenfalls anstieg^{101,197}. Auch Karege et al., 2002, konnten in einer Tierstudie zeigen, dass Serum- und kortikale BDNF-Konzentrationen miteinander korrelieren¹⁹⁸. Einen weiteren Hinweis für die Annahme der Fähigkeit zur Passage der BHS liefern Versuche mit radiomarkiertem BDNF. Dieses wurde peripher appliziert und daraufhin zentral detektiert, was auch hier den Schluss zulässt, dass BDNF zumindest teilweise die BHS überwinden kann^{196,199}. Der genaue Mechanismus der Passage dieses vergleichsweise großen Moleküls ist jedoch noch nicht bekannt. Es konnte bisher gezeigt werden, dass periphere Neurotrophine das zentrale Nervensystem über retrograden axonalen Transport²⁰⁰ und Hochkapazitäts-Transport erreichen. Gleichzeitig wurde auch ein Efflux vom Gehirn ins Blut berichtet, was die Beteiligung spezifischer Carrier-Systeme impliziert¹⁹⁶.

Des Weiteren zeigt die bereits beschriebene Assoziation von NAA-Leveln mit peripheren BDNF-Konzentrationen, dass ein gewisser Zusammenhang mit zentralen Kompartimenten besteht⁸⁷. Zusammenfassend geht man deshalb anhand der bisherigen Datenlage aus Tier- und Humanstudien davon aus, dass auch BDNF die BHS in einem gewissen Maß passieren kann¹⁹⁶ und somit in das zirkulierende Blutplasma gelangt. Allerdings können auch Gefäßendothelzellen²⁰¹, glatte Muskelzellen⁵⁶, aktivierte Makrophagen²⁰² und Lymphozyten²⁰³ selbst BDNF produzieren und damit zu dessen peripheren Konzentrationen beitragen. Das im Serum gemessene BDNF stammt hingegen zu einem großen Teil aus den Speichern von Thrombozyten, welche das Protein mangels eigener Synthese aus der zirkulierenden Plasmakonzentration aufgenommen haben müssen^{86,99,100}. Fujimura et al., 2002, konnten zeigen, dass die BDNF-Konzentration im Serum mit der in gewaschenem Thrombozyten-Lysat gemessenen nahezu identisch ist⁸⁶. Zusätzlich existieren Hinweise, dass die im Serum gemessene BDNF-Konzentration mit der Thrombozytenanzahl korreliert^{82,169}. Dies bedeutet, dass auch der Thrombozytenanzahl bei der Messung in Interpretation von BDNF-Werten eine gewisse Relevanz als Störfaktor zukommt¹²⁴, da eine zum Messzeitpunkt bestehende Thrombozytopenie oder Thrombozytose die BDNF-Konzentration beeinflussen könnte. In der vorliegenden Studie wurde die Thrombozytenanzahl nicht bestimmt, was einen

möglichen Fehler bei der Auswertung der BDNF-Konzentrationen darstellt. Auch könnte eine veränderte Freisetzungsrates von BDNF aus den Granula in Abhängigkeit von der Thrombozytenfunktionalität zu den Alterationen der BDNF-Konzentration beitragen und Rückschlüsse auf zentrale Syntheserates verfälschen. Trotz der bereits genannten Einflussfaktoren und alternativen Expressionsorte scheinen Rückschlüsse von peripheren auf zentrale Konzentrationen in den hier bedeutsamen Hirnregionen dennoch möglich zu sein (s. Krishnan und Nestler, 2008, für eine Zusammenfassung)²⁰⁴.

Es existiert eine ausgeprägte Datenlage zu den messbar positiven Effekten einer peripheren und zentralen Erhöhung der BDNF-Konzentration. Beispielsweise konnten eine Reduktion der depressiven Symptomatik oder eine Steigerung gedächtnisassoziierter Fähigkeiten gezeigt werden¹⁴⁰. Trotzdem sollten bei der Einschätzung des neuronalen Zustandes der verschiedenen Hirnareale auf Basis der BDNF-Konzentration weitere Forschungsergebnisse beachtet werden. Es existieren beispielsweise Hinweise auf die biologische Aktivität des Vorläuferproteins proBDNF⁶⁰. Dieses kann mit niedriger Affinität an TrkB binden⁶¹ sowie auch höheraffin neuronale Apoptose über p75^{NTR} auslösen, welcher zur Familie der Tumornekrosefaktor-Rezeptoren gehört⁶⁴. Damit scheint proBDNF komplementäre Effekte zu denen des reifen Proteins auslösen zu können. Wenn sich im Zuge einer gesteigerten BDNF-Expression auch die Konzentrationen der Zwischenstufe proBDNF erhöht, kann ebendieses von neuroendokrinen Zellen ausgeschüttet werden²⁰⁵. Allerdings kann das Vorläuferprotein auch extrazellulär durch Plasmin und Metalloproteasen zu reifem BDNF prozessiert werden²⁰⁵. In Anbetracht der bisherigen Datenlage scheint bei einer messbaren Steigerung von BDNF zwar die Wirkung des reifen Proteins zu überwiegen. Da das genaue Zusammenspiel dieser beiden Synthesestufen bisher jedoch nicht geklärt ist, sollten zumindest die Existenz dieses Vorläuferproteins und seine mögliche Wirkung bei der Auswertung von Studienergebnissen bedacht werden. Abhängig von bestimmten Variablen wäre es möglich, dass ein nicht zu vernachlässigender Effekt von proBDNF eintritt und so beispielsweise zu heterogenen Studienergebnissen beiträgt. Es wäre für die zukünftige Erforschung von BDNF ggf. interessant, simultane proBDNF-Messungen durchzuführen, um den Effekt dieses Vorläuferproteins besser einschätzen zu können.

Am Beispiel von proBDNF wird deutlich, dass viele Mechanismen im Zusammenhang mit BDNF noch nicht hinreichend untersucht wurden und man davon ausgehen muss, dass viele Einflussfaktoren noch nicht bekannt sind. Daher könnten negative oder widersprüchliche Studienergebnisse ggf. durch solche noch nicht ausreichend bekannte Einflüsse bedingt sein.

Mögliche methodische Fehlerquellen der Probengewinnung sind bspw. die Uhrzeit der Blutabnahme, da BDNF tageszeitlichen Schwankungen unterliegt²⁰⁶. Auch die Dauer der Aufbewahrung scheint eine Rolle zu spielen, wobei sich diese Erkenntnis auf eine Lagerung bei -20°C bezieht²⁰⁷. Es sind zum jetzigen Zeitpunkt keine Informationen dazu bekannt, ob die Lagerungsdauer auch bei -80°C, wie in dieser Studie ausgeführt, eine Rolle spielt. Die Tageszeit der Probengewinnung und die Lagerungsdauer konnten im Rahmen dieser Studie aus organisatorischen Gründen nicht standardisiert werden und könnten somit die gemessenen BDNF-Konzentrationen beeinflussen.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Beurteilung von BDNF-Studien ist, dass die untersuchten gesunden Kohorten bisher oft relativ klein und zwischen den Studien schwer vergleichbar waren. Statistisch relevante Aussagen über Referenzbereiche, Geschlechts- und Alterseinflüsse sowie andere Störfaktoren konnten daher nur erschwert reproduziert werden. Dementsprechend heterogen ist die Datenlage zu diesem Thema. Aus diesem Grund ist die Einordnung der Ergebnisse bei Gesunden ohnehin schwierig und bei der Untersuchung ggf. pathologischer BDNF-Konzentrationen und deren Störfaktoren umso unsicherer. Des Weiteren existieren bisher keine Grenzwerte zur Einschätzung einer solch pathologischen Konzentration, da die gemessenen BDNF-Konzentrationen zwischen den Studien oft stark variieren und in unterschiedlichen Blutkompartimenten gemessen werden. BDNF wird meist ausschließlich im Plasma, Serum, in Thrombozyten oder seltener im Vollblut gemessen, sodass die Ergebnisse auch untereinander nur bedingt vergleichbar sind. Die im Plasma gemessene BDNF-Konzentration wird im Gegensatz zu der Messung im Serum nur minimal von der BDNF-Freisetzung aus Thrombozytenspeichern beeinflusst⁸². Allerdings gibt es bisher keine deutlichen Hinweise, welche Messung insgesamt weniger störanfällig oder repräsentativer für zentrale Konzentrationen ist.

4.4.2 Zusammenhang zwischen BDNF und Major-Depressionen (*Hypothese 1*)

Der in dieser Studie festgestellte signifikante Unterschied der BDNF-Konzentrationen von Depressiven und Kontrollprobanden bestätigen die Ergebnisse vieler bisheriger Studien und damit auch *Hypothese 1*. Nach Cohen, 1992, liegt die Effektstärke dabei im hohen Bereich¹⁶⁶. Um anhand dessen einordnen zu können, ob BDNF schon vor der klinischen Ausprägung einer MD erniedrigt ist, oder erst durch die Erkrankung absinkt, ist allerdings die Betrachtung im Kontext mit anderen Studien nötig. Einige Studien zeigen, dass Gesunde in Abhängigkeit von

Persönlichkeitsmerkmalen wie Neurotizismus konstitutionell niedrigere BDNF-Konzentrationen aufweisen^{208,209}. Da Neurotizismus auch mit der Vulnerabilität für Depressionen in Verbindung gebracht wird, spricht dieses Ergebnis für eine frühe BDNF-Senkung im Zuge der Erkrankung. Dieser Einfluss von Persönlichkeitsmerkmalen scheint auch während einer MD eine Rolle zu spielen. Nomoto et al., 2015, konnten zeigen, dass die Ausprägung der Selbstlenkungsfähigkeit bei Depressiven invers mit der BDNF-Konzentration korreliert²¹⁰. Entsprechende Patienten zeigten im Zuge ihrer Erkrankung geringer reduzierte BDNF-Konzentrationen²¹⁰.

Das Absinken von BDNF könnte bei Gesunden auch durch äußere Triggerfaktoren wie Stress ausgelöst werden und letztendlich darüber eine erhöhte Vulnerabilität für Depressionen mit sich bringen. Adachi et al., 2008, konnten jedoch Hinweise dafür liefern, dass bei Tieren der alleinige Verlust von BDNF im Gyrus dentatus oder der CA1-Region des Hippocampus nicht unmittelbar depressives Verhalten auslöst²¹¹. Es scheinen hier auch kompensatorische Prozesse zu existieren, bei denen gleichzeitig zu der bei chronischem Stress herabgesetzten Expression von BDNF-mRNA die TrkB-mRNA und damit der BDNF-Rezeptor in der CA1- und CA3-Region des Hippocampus vermehrt exprimiert wird^{85,212}. Deutlicher wird depressionsähnliches Verhalten im Tierversuch nach direkter Behinderung der Neurogenese ausgeprägt, was jedoch erst mit einer Verzögerung von einigen Wochen beobachtet werden konnte²⁰. Hier zeigt sich eine weitere Limitation der bisherigen Studienlage: es ist nicht bekannt, nach welcher Zeitspanne Effekte durch erniedrigte BDNF-Konzentrationen überhaupt klinisch relevant werden. Wenn depressionsähnliches Verhalten bei Nagern erst einige Wochen nach vollständiger Blockade der Neurogenese im Hippocampus beobachtet werden kann²⁰, könnte es umso länger dauern, bis ein sukzessives Absinken von BDNF im Sinne der Pathophysiologie der Depression einen Einfluss auf das Verhalten zeigt.

Es existieren bisher nur wenige prospektive Studien, welche die Entwicklung von BDNF und damit assoziierte Veränderungen der Affektivität untersucht haben. Vinberg et al., 2014, fanden in einer prospektiven Zwillingsstudie über 7 Jahre keinen Zusammenhang zwischen BDNF-Basis-Konzentrationen im Vollblut und der späteren Entwicklung affektiver Störungen²¹³. Vielmehr schienen familiäre Risikofaktoren eine Rolle zu spielen²¹³.

4.4.3 BDNF und antidepressive Medikation

Es existieren einige prospektive Studien zur medikamentösen Therapie von Depressionen, welche zeigen, dass eine Normalisierung der BDNF-Konzentration mit einer klinischen Besserung und einer Zunahme der grauen Substanz des Hippocampus einhergeht⁴⁸. Durch

Knockout-Tierversuchen existieren Hinweise darauf, dass BDNF tatsächlich den antidepressiven Effekt beeinflusst und beispielsweise auch die Apoptose hippocampaler Neurone verhindert^{211,214}. BDNF-Knockout-Tiere profitieren dabei im Gegensatz zu ihren Artgenossen nicht von Wirkung antidepressiver Medikamente²¹¹. Darüber hinaus konnten einige Tierstudien durch direkte BDNF-Infusion in das Gehirn zeigen, dass dieses Neurotrophin kausal einen antidepressiven Effekt vermittelt^{114-116,215}. Ein ähnliches Ergebnis konnte auch bei peripherer Administration von BDNF und Überprüfung des Erfolges anhand von Verhaltensmodellen festgestellt werden²¹⁶. Der positive Effekt von Antidepressiva auf die Neuroplastizität¹⁰⁹ weist dabei auf einen zur klinischen Verbesserung beitragenden Wirkmechanismus hin²¹⁷.

Vor dem Hintergrund dieser Datenlage unterstreicht das hier reproduzierte Ergebnis einer reduzierten BDNF-Konzentration bei depressiven Teilnehmern die zentrale Rolle von BDNF bei der Pathophysiologie und Therapie von Depressionen.

Allerdings muss bei dieser Arbeit auch die bestehende Medikation bei 15% der Patienten zum Zeitpunkt ihres Einschlusses in die Studie als möglicher Störfaktor beachtet werden. Bei diesen Patienten lag zwar nahe, dass sie nicht auf die bisherige Medikation bzw. deren Dosis ansprachen, allerdings können trotzdem bestehende Interaktionen der Medikation mit der BDNF-Konzentration nicht ausgeschlossen werden.

4.5 BDNF und die klinische Symptomatik von Depressionen (*Hypothese 2*)

Die Scores der beiden im Zuge dieser Studie verwendeten Untersuchungsinstrumente HAM-D und BDI-II korrelieren miteinander, was auch in anderen Studien festgestellt werden konnte (s. Bukumiric et al., 2016, für eine Meta-Analyse)²¹⁸. Dies weist darauf hin, dass der Schweregrad der Depression hier anhand der beiden Messinstrumente ähnlich eingeschätzt wurde. Zwar kann man aus der positiven Korrelation nicht direkt schließen, dass beide Scores sich bzgl. des genauen Schweregrades gleichen, sondern nur, dass sich die Intervalle der Scores sowie die Reihenfolge der Schweregrade zwischen den einzelnen Patienten ähnlich darstellten. Da jedoch alle Scores des BDI-II sowie des HAM-D bei den eingeschlossenen Patienten oberhalb der jeweiligen Cut-Offs zur Diagnose einer depressiven Erkrankung lagen, kann man hier davon ausgehen, dass jeweils ähnliche Scores der beiden Instrumente in Bezug auf milde, mittelgradige und schwere Depressionen miteinander korrelieren.

Ein Untersucher-Bias im Falle des HAM-D sowie ein Selbstauskunfts-Bias im Falle des BDI-II sind mit einzukalkulieren²¹⁹.

Eine inverse Korrelation der BDNF-Konzentration mit dem Schweregrad einer MD konnte bisher in vielen Studien anhand unterschiedlicher Untersuchungsinstrumente gezeigt werden. Es wurden dabei sowohl klinische Interviews wie der HAM-D^{90,220-223}, die Montgomery–Asberg Depression Ration Scale⁹⁹ oder das Structured Clinical Interview for DSM-IV²²⁴, aber auch Selbstfragebögen wie der BDI-II¹⁰⁰ oder die Self-Rating Depression Scale²²⁵ verwendet. Es existieren zwar auch Studien, in welchen keine inverse Korrelation der klinischen Symptomatik mit der BDNF-Konzentration festgestellt werden konnte^{169,226}, allerdings liefern diese auch keine Evidenzen für einen gegensätzlichen Zusammenhang der beiden Parameter. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bzgl. der inversen Korrelation des HAM-D mit der BDNF-Konzentration können wegen ihrer Nähe zur Signifikanz eher als Hinweis für die Richtigkeit von *Hypothese 2* angesehen werden. Im Falle des BDI-II deutete der Zusammenhang zwar in die gleiche Richtung, allerdings mit einem sehr geringen Korrelationskoeffizienten und weiter Entfernung vom definierten Signifikanzniveau. Aus diesem Grund kann *Hypothese 2* hier nur bzgl. des HAM-D aufrechterhalten werden.

4.6 BDNF und körperliche Aktivität

Mittels der Erfassung der körperlichen Aktivität sollte im Rahmen der vorliegenden Studie zunächst festgestellt werden, ob diese einen Einflussfaktor für die Messung von BDNF im Serum darstellt.

Die momentane Datenlage weist darauf hin, dass Sport protektive und auch antidepressive Wirkungen haben kann. Sportler scheinen jedoch keineswegs durch ihre ausgeprägte körperliche Aktivität vor Depressionen geschützt zu sein, was die Multikausalität der Depressions-Entstehung unterstreicht (s. Wolanin et al., 2015, für eine Zusammenfassung)²²⁷. Aus diesem Grund wurde hier überprüft, inwiefern die längerfristige und regelmäßige körperliche Aktivität die depressive Erkrankung sowie die BDNF-Konzentration beeinflusst.

4.6.1 Fragebogen zur körperlichen Aktivität als Messinstrument

Bezüglich des Aufbaus des hier verwendeten Fragebogens zur Messung der körperlichen Aktivität lassen sich einige Limitationen und mögliche Fehlerquellen feststellen. Zwar ähneln die Fragen des FKA sowie das Prinzip der Auswertung mittels MET als Multiplikator bereits geläufigen und validierten Messinstrumenten. Beispielsweise haben Yang et al., 2015, einen ähnlichen Fragebogen genutzt, um die körperliche Aktivität der schwedischen Bevölkerung zu messen²²⁸. Jedoch stellt diese Ähnlichkeit nicht sicher, dass der hier verwendete Fragebogen die gewünschten Parameter valide abbildet.

Das verwendete MET stellt ein Instrument zur Einschätzung des Energieaufwands einer Tätigkeit dar und ist auf einen 40-jährigen Mann mit 70kg Körpergewicht genormt. Die hier rekrutierte Studiengruppe weicht allerdings hinsichtlich ihrer geschlechtsbezogenen Zusammensetzung und körperlichen Voraussetzungen von diesen Parametern ab. Im Zusammenhang mit dem FKA wird das MET zwar nicht zur exakten Einschätzung der körperlichen Belastung, sondern lediglich zur Einstufung der Tätigkeiten untereinander verwendet. Allerdings kann neben Geschlecht und körperlicher Konstitution auch die individuelle Ausübung von Tätigkeiten vom MET abweichende Resultate körperlicher Anstrengung hervorrufen, wenn eine Person beispielsweise versucht, diese gezielt zu vermeiden. Somit kann das MET lediglich einen Anhaltspunkt, jedoch keine Einschätzung der tatsächlichen Anstrengung eines Studienteilnehmers liefern.

Des Weiteren liegt eine mögliche Fehlerquelle des FKA in der Interpretation und Beantwortung der Fragen durch die Studienteilnehmer. Es ist bei einem nicht validierten Instrument möglich, dass einzelne Fragen von einem gewissen Prozentsatz der Teilnehmer anders als intendiert verstanden werden. Dies kann besonders bei einer kleinen Kohorte Auswirkungen auf die Ergebnisse haben.

Auch der Einfluss einer akut depressiven Stimmungslage auf die Antworten des FKA sollte nicht vernachlässigt werden. Einerseits könnten kognitive Einschränkungen bei Patienten die konkrete Erinnerungsfähigkeit beeinträchtigen, andererseits könnten auch Antworten durch die niedergeschlagene Stimmung verzerrt werden.

Generell muss man davon ausgehen, dass bei einer retrospektiv erhobenen Selbstauskunft eine gewisse Divergenz zwischen den Angaben und der Realität vorhanden ist. Craig et al., 2003, stellen in ihrer Studie zur Reliabilität und Validität des „International Physical Activity Questionnaire“ fest, dass auch etablierte Aktivitätsfragebögen keine bessere Validität als ca. 0,3 erreichen und somit per Selbstauskunft keine exakten Daten zur körperlichen Aktivität erhoben werden können ¹⁶⁴. Im Falle der statistischen Erhebungen in dieser Studie könnte diese mangelnde Validität von Sportfragebögen eine Rolle spielen.

Bei der Auswertung des FKA zeigten sich ebenfalls einige Schwierigkeiten, beispielsweise bei der Gewichtung der einzelnen Komponenten zur Berechnung des FKA-Scores. Alltägliche Aktivitäten könnten körperlich weniger auslastend gewesen sein, dafür aber auf der zeitlichen Ebene (Dauer pro Ausführung) sportliche Aktivitäten bedeutend überragen. Da jedoch nur die Häufigkeit, jedoch nicht die zeitliche Dauer der Ausübung verschiedener Aktivitäten im FKA

erfragt wurde, konnte diese Überlegung bei der Berechnung der Punktzahlen nicht berücksichtigt werden.

Einige Studien deuten auch darauf hin, dass die positiven Effekte von körperlicher Aktivität intensitätsabhängig sind ^{147,148}, was gegen einen möglichen Einfluss der im FKA erfassten alltäglichen oder beruflichen Aktivität spricht, da die in diesen Studien implizierten Intensitätsgrenzen bei alltäglicher und beruflicher Bewegung nur selten überschritten werden.

Der FKA_{ADD}, bei welchem keine adaptive Gewichtung vorgenommen wurde, sondern anhand der Anzahl der Fragen einer Kategorie eine entsprechend hohe Punktzahl erreichbar war, berücksichtigt lediglich die Häufigkeit der Aktivitätsausübung sowie das MET. Hier überwiegt konsequent die Punktzahl der alltäglichen Aktivität, da diese Kategorie am meisten Fragen und daraus resultierend mehr Tätigkeiten enthielt, die auch realistisch betrachtet alle von einer Person hätten ausgeführt werden könnten. Die sportliche Aktivität enthielt zwar auch mehrere Fragen, allerdings wäre hier eine Beantwortung vieler Fragen mit einer großen Häufigkeit eher unrealistisch. Damit kommt der sportlichen im Verhältnis zur alltäglichen Aktivität im FKA_{ADD} ein geringerer Einfluss zu.

Aus diesem Grund wurde der FKA_{NORM} entwickelt, um bei gleichem Einfluss aller drei Kategorien zu überprüfen, ob sich ein Einfluss der habituellen körperlichen Aktivität auf BDNF zeigen lässt. Dazu wurden die erreichten Punktzahlen der drei Kategorien jeweils auf einen Mittelwert von 100 und eine Standardabweichung von 15 skaliert.

Jedoch scheint bei der Korrelation der habituellen körperlichen Aktivität mit der BDNF-Konzentration die letztendliche Gewichtung der Kategorien im konkreten Fall dieser Studie keine große Relevanz für die Signifikanz des Ergebnisses zu haben. Selbst wenn man mittels einer Regressionsanalyse die rein theoretische, mathematisch beste Gewichtung der drei Kategorien berechnet, um die BDNF-Konzentration möglichst genau vorhersagen zu können, so zeigt der durch eine solche Methode berechnete Gesamtscore trotzdem keine signifikante Korrelation mit der Konzentration. Dies bedeutet, dass mittels der hier erhobenen Daten des FKA definitiv keine Gewichtung der drei Kategorien in der Lage gewesen wäre, einen signifikanten Zusammenhang mit BDNF zu zeigen.

Die Frage nach der prozentualen körperlichen Auslastung bei sportlicher Aktivität wurde bei der Punkteverteilung des Fragebogens nicht miteinbezogen. Die mit dieser Frage ursprünglich intendierte Auskunft über die individuelle Intensität der betriebenen Sportarten, von der das Maß des Einflusses auf die BDNF-Konzentration abhängt ¹⁴⁷, konnte nicht eindeutig erhoben

werden. Die möglichen Schlussfolgerungen aus den Antworten der Teilnehmer sind heterogen. Es könnte beispielsweise sein, dass eine Person, welche eine geringe Auslastung angibt, sehr sportlich ist, sodass sie auch vergleichsweise auslastende Sportarten wenig anstrengen. Auf der anderen Seite könnte diese Antwort eines Studienteilnehmers auch bedeuten, dass sich die entsprechende Person bei sportlicher Aktivität mehr oder weniger absichtlich nicht stark belastet. Da jedoch nicht auszuschließen ist, dass beide Umstände unterschiedliche Auswirkungen auf die BDNF-Konzentration haben, ist die Frage nicht eindeutig auszuwerten.

Bei der Auswertung des FKA fiel des Weiteren auf, dass zusätzlich zu den bestehenden Optionen auch die Erfragung einer Teilzeitbeschäftigung sinnvoll gewesen wäre. Bisher wurde grundsätzlich von einer Vollzeitbeschäftigung ausgegangen. Da es bei diesem Fragebogen aber um die mit der beruflichen Tätigkeit assoziierte Bewegung geht und z.T. auch die Anzahl der Arbeitstage miteinberechnet wurde, wäre eine Reduktion der Arbeitszeit um bspw. 30% oder 50% unter Umständen relevant für das Bewegungsausmaß. Dementsprechend müsste einer Teilzeitbeschäftigung in der beruflichen Kategorie des FKA eine geringere Punktzahl zugeordnet werden.

Die retrospektive Befragung einiger Patienten bzgl. des FKA könnte eine weitere Fehlerquelle darstellen, da insgesamt fast 20% der ausgewerteten Fragebögen zur körperlichen Aktivität der depressiven Gruppe auf diese Weise ausgefüllt wurden. Allerdings bezog sich der Fragebogen auf die durchschnittliche Aktivität im Zeitraum des letzten Jahres, sodass der damit zusammenhängende Bias gering sein sollte, da die Patienten innerhalb von 2 Monaten nach dem eigentlichen Teilnahmedatum befragt wurden. Eine Verfälschung der dabei angegebenen Daten durch zwischenzeitliche Veränderungen der Erkrankung (Besserung der Symptomatik, Medikation, etc.) ist möglich.

4.6.2 Bedeutung der Messung körperlicher Aktivität

Es existieren bereits einige Studien, welche den positiven Effekt von regelmäßiger sportlicher Betätigung auf die Stimmung¹²⁶ und Lebensqualität²²⁹ sowie eine inverse Korrelation mit der Prävalenz von MD zeigen¹²⁷. Daher wird Sport bereits als eine alternative und augmentierende Therapieform bei Depressionen empfohlen und erfolgreich angewandt, was das Interesse am zugrundeliegenden Mechanismus positiver Therapieergebnisse weckt. Es besteht auch hier die Annahme, dass BDNF in diesen Wirkmechanismus eingebunden sein könnte. Nach akuter sportlicher Betätigung kann man einen BDNF-Anstieg im Serum registrieren¹⁴⁵, dabei scheint

dieser Effekt des Sportes den Auswirkungen von Stress auch präventiv entgegen zu wirken¹¹⁷. Bei Depressiven konnte eine klinische Verbesserung im Hinblick auf den HAM-D-Score im Zuge vorgegebener Trainingsprogramme beobachtet werden^{148,149}. Gleichzeitig scheint eine Blockade von BDNF den positiven Effekt von Sport im Tiermodell zu verhindern²³⁰.

Um den bereits beschriebenen Einfluss der Glukokotrikoid-Homöostase auf BDNF mit einzubeziehen, sollte man auch die bisherige Datenlage zum Zusammenhang von Cortisol und Sport beachten. Die Entwicklung der peripheren und zentralen Cortisol-Konzentrationen durch sportliche Aktivität scheint abhängig von Intensität, Dauer und Trainingsstatus (s. Viru, 1992, für eine Zusammenfassung)²³¹ sowie den Umständen (z. B. Freiwilligkeit) der Aktivität zu sein²³². Zusätzlich führt regelmäßige körperliche Aktivität zu einer Adaptation des Gewebes. Bei dieser findet nach sportlicher Betätigung eine Desensitivierung des Gewebes zum Schutz vor reaktiv erhöhten Glukokortikoid-Leveln statt²³³. Cameron und McKay, 1999, konnten zeigen, dass eine Reduktion der Cortisol-Spiegel die Neurogenese der Körnerzellen im Hippocampus fördert²³⁴. Eine somit bei trainierten Individuen reduzierte Cortisol-Wirkung, sei es durch geringere Konzentrationen oder Sensitivität, könnte gemeinsam mit anderen sportinduzierten Veränderungen endogener Botenstoffe, wie z. B. Serotonin und BDNF, die Stimmung positiv beeinflussen. Eine Desensitivierung gegenüber Cortisol bei regelmäßiger sportlicher Aktivität könnte zusätzlich zu einer geringeren Hemmung der BDNF-Synthese und damit zu höheren Konzentrationen führen.

Der FKA wurde anhand der Frage entwickelt, ob die BDNF-Konzentration auch durch einen generell aktiveren Lebensstil positiv beeinflusst wird. Dabei soll das Augenmerk nicht auf eine sportliche Betätigung im Sinne eines Therapieplans gelegt werden, sondern auf den durchschnittlichen Alltag der entsprechenden Patienten.

Eine Sporttherapie ist nicht für jeden Patienten geeignet, z. B. könnte die Ausübung bei Verletzungen oder der Effekt bei mangelnder Freiwilligkeit eingeschränkt sein. Könnte man positive Ergebnisse auch schon mit einem aktiveren Lebensstil erreichen, wäre dies, respektive der mit Depressionen verbundenen Antriebsminderung, unter Umständen ebenfalls eine augmentierende therapeutische Option. Gleichzeitig müsste die habituelle körperliche Aktivität dann auch als Störfaktor für die BDNF-Messung beachtet werden. Dieser Aspekt wurde bisher noch nicht untersucht.

Verfolgt man den Gedanken der aktivitätsabhängigen BDNF-Synthese weiter, könnte mangelnde körperliche Aktivität unterhalb einer gewissen Grenze auch zum Absinken von BDNF und somit ggf. zu einer erhöhten Vulnerabilität führen^{235,236}. Eine weitere

Bewegungseinschränkung im Rahmen einer depressiven Erkrankung würde somit eine Art Teufelskreis hervorrufen.

4.6.3 Auswertung des Fragebogens zur körperlichen Aktivität (*Hypothese 3*)

Die Patientengruppe zeigte im Sinne der *Hypothese 3a* bei allen Auswertungen des FKA eine reduzierte körperliche Aktivität gegenüber der Kontrollgruppe, was im Falle des FKA Beruf sowie des FKA_{NORM} ein signifikantes Ausmaß mit jeweils mittlerer Effektstärke erreichte.

Die signifikant höhere Anzahl von Arbeitslosen innerhalb der Patientengruppe trägt wahrscheinlich zu dem anhand des FKA Beruf beobachteten Aktivitätsunterschied zwischen den Gruppen bei, da Arbeitslose einen Punktwert von 0 erhielten und den Mittelwert der jeweiligen Gruppe somit verringerten. Gleichzeitig gab es in der Kontrollgruppe allerdings auch mehr Teilnehmer mit aktiveren Berufen.

Bei der Berechnung des FKA_{ADD}, welcher ebenfalls eine Tendenz zu verminderter habitueller Aktivität in der Patientengruppe zeigte, hatten die alltägliche (67%), sportliche (26%) und berufliche (7%) Bewegung einen ungleichmäßigeren Einfluss, als im Falle des FKA_{NORM} (33% / 33% / 33%)^c. Bei der Berechnung des FKA_{NORM} hatte die berufliche Kategorie somit einen größeren Einfluss als im Falle des FKA_{ADD}. Da diese Kategorie die einzige war, welche einen signifikanten Unterschied des Aktivitätsausmaßes der beiden Gruppen zeigte, war der signifikant erniedrigte Mittelwert des FKA_{NORM} bei Depressiven wahrscheinlich durch diese Aufwertung der beruflichen Kategorie bedingt.

Die verminderte habituelle Bewegung der depressiven Gruppe könnte einerseits aus der Erkrankung selbst resultieren, da Depressionen im Allgemeinen einen antriebsverminderten und weniger motivierten Lebensstil in Bezug auf gesundes Verhalten bedingen¹⁵⁵. Ein anderer möglicher Zusammenhang könnte durch eine nicht beachtete oder unbekannt Variable bedingt sein. Beispielsweise könnte eine Verletzung vorliegen, die einerseits die Möglichkeit der körperlichen Aktivität einschränkt und andererseits auch die Stimmungslage beeinträchtigen.

Eine Studie von Trivedi et al., 2006, für deren Teilnehmer individuelle Sportprogramme entwickelt wurden, zeigt, dass körperliche Aktivität eine starke Verbesserung der depressiven Symptomatik bewirken kann (in diesem Fall als Ergänzung zur gewohnten Dauermedikation)²³⁷. Die Überprüfung der Frage, ob auch eine stärkere habituelle Aktivität eine positive Auswirkung auf die depressive Symptomatik zeigt, ergab im Falle des BDI-II

^c Prozentualer Einfluss der Kategorien, berechnet durch das Verhältnis ihrer mittleren erreichten Punktzahlen.

einen Zusammenhang in Richtung der *Hypothese 3c*. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses ist zu beachten, dass in dieser Arbeit neben den BDI-II-Scores der Patienten auch die der Kontrollgruppe für Berechnungen im Zusammenhang mit der BDNF-Konzentration sowie der habituellen körperlichen Aktivität verwendet wurden. Der BDI-II ist ein weit verbreitetes Instrument zur Untersuchung der Präsenz und des Schweregrades von Depressionen bei Jugendlichen ab 13 Jahren und Erwachsenen in den letzten 2 Wochen anhand der Kriterien des DSM-IV. Dabei werden Punktzahlen von ≤ 13 Punkten als klinisch unauffällig bzgl. einer depressiven Erkrankung eingestuft¹⁶. Die Nutzung des BDI-II für gesunde Probanden ist daher lediglich im Sinne des Ausschlusses einer depressiven Erkrankung, nicht aber zur Diskriminierung derer Punktzahlen sinnvoll. Aus diesem Grund sind Berechnungen des Zusammenhangs zwischen körperlicher Aktivität und dem BDI-II in der Kontrollgruppe mit äußerster Vorsicht zu interpretieren.

Es zeigte sich hier in beiden Gruppen sowohl bzgl. der FKA-Scores als auch der einzelnen Kategorien ein Ergebnis in Richtung eines geringeren BDI-II-Scores bei stärkerer Aktivität. Die Korrelation des FKA_{NORM} mit den BDI-II-Scores aller Studienteilnehmer, ungeachtet ihrer Gruppenzugehörigkeit, war sogar signifikant. Diese Ergebnisse könnten sowohl eine Reduktion depressiver Symptomatik durch vermehrte habituelle Aktivität implizieren, als auch eine verstärkte Aktivitätsneigung bei milderer Ausprägung einer Depression. Es könnten auch beide Kausalitäten gleichzeitig vorliegen.

Im Falle der Kontrollgruppe erscheint allerdings nur eine Richtung der Kausalität logisch. Man muss davon ausgehen, dass der BDI-II-Score bei Gesunden lediglich eine momentane Befindlichkeitslage, bei Depressiven jedoch auf Grund der Dauer einer depressiven Erkrankung eher eine langfristig beeinträchtigte Stimmungslage widerspiegelt. Der FKA erfragt den Zeitraum eines Jahres, der BDI-II hingegen nur die letzten 2 Wochen. Somit kann im Falle der Kontrollprobanden eine momentane Befindlichkeitslage keinen rückwirkenden Einfluss auf die sportliche Aktivität des letzten Jahres ausüben. Die tendenzielle Korrelation lässt sich also nur mit einer Beeinflussung der Befindlichkeit durch vorausgegangene sportliche Aktivität erklären.

Die in dieser Studie überwiegend festgestellten negativen Ergebnisse bzgl. eines Zusammenhangs von habitueller körperlicher Aktivität und der BDNF-Konzentration könnten durch die Heterogenität der erfragten Bewegungsarten bedingt sein. In Studien mit positiven Ergebnissen wurde häufig eine bestimmte Sportart und/oder Herzfrequenz vorgegeben, um die Betätigung der Probanden vergleichen zu können^{143,145}. In dieser Studie waren die erfragten

Aktivitäten hingegen sehr unterschiedlich und die MET-Werte konnten hier nur einen groben Anhaltspunkt für die tatsächliche Belastung und deren Vergleichbarkeit geben. Gleichzeitig wurde hier im Gegensatz zu vielen anderen Studien eine retrospektive Befragung durchgeführt. Der Zusammenhang zwischen dem FKA Beruf und der BDNF-Konzentration zeigte bei Gesunden ein marginal signifikantes Ergebnis in die der *Hypothese 3d* entgegengesetzte Richtung. Mit steigender beruflicher Aktivität konnte eine niedrigere BDNF-Konzentration bei den Kontrollprobanden beobachtet werden. Dieses Ergebnis ähnelt dem bereits diskutierten Zusammenhang von Arbeitslosigkeit als demografischem Faktor und BDNF. Im Falle des FKA Beruf wurde die arbeitende Gruppe anhand des beruflichen Aktivitätsausmaßes in weitere Untergruppen differenziert. Dabei ist allerdings zu beachten, dass bei dieser Auswertung mittels des Jonckheere-Terpstra-Tests lediglich die Reihenfolge der Gruppen, nicht aber der exakte Wert der zugeordneten beruflichen FKA-Punktzahl beachtet wurde. Zusätzlich waren die Untergruppen innerhalb des FKA Beruf sehr klein, sowohl in der Patienten- als auch der Kontrollgruppe bildete lediglich ein einzelner Teilnehmer die jeweils aktivste Gruppe. Aus diesem Grund sind Ergebnisse im Zusammenhang mit dem FKA Beruf mit Vorsicht zu interpretieren.

Das Ergebnis der Kontrollgruppe könnte darauf zurückzuführen sein, dass die berufsbedingte körperliche Aktivität ggf. keine freiwillige körperliche Betätigung darstellt. Somit könnten die zuvor beschriebenen positiven Effekte von Bewegung auf die BDNF-Konzentration, welche von der Freiwilligkeit der Ausübung abzuhängen scheinen ¹¹⁷, ausbleiben. Vielmehr könnte hier die körperliche Anstrengung als im Sinne des Lebensunterhalts überlebensnotwendige Belastung empfunden werden und sich damit negativ auf die BDNF-Konzentration auswirken. In der Patientengruppe zeigte sich dagegen kein statistisch verwertbares Ergebnis bzgl. dieses Zusammenhangs, wobei sie allerdings auch weniger Teilnehmer in aktiven Berufen aufwies. In der depressiven Gruppe wurde bei der Auswertung demografischer Daten bereits eine Tendenz zu erniedrigten BDNF-Konzentrationen bei Arbeitslosigkeit beschrieben, welche nach der Aufspaltung der arbeitenden Gruppe im Sinne des FKA Beruf weniger deutlich zu sehen ist. Hier könnten zwei Dynamiken miteinander vermischt sein: einerseits scheint der Umstand der Arbeitslosigkeit die BDNF-Konzentration zu beeinträchtigen, andererseits könnte die berufsbedingte Bewegung wie soeben bei Gesunden beschrieben eher als Belastung empfunden werden und sich ebenfalls negativ auf die BDNF-Konzentration auswirken.

Es sind allerdings auch andere Faktoren denkbar, welche den Einfluss körperlicher Aktivität auf BDNF modulieren könnten.

Beispielsweise kamen Schiffer et al., 2009, in einer Studie mit Sportstudenten zu dem Ergebnis, dass die BDNF-Plasma-Konzentration sich nach 12 Wochen vorgegebener sportlicher Aktivität im Vergleich mit inaktiven Kontrollprobanden nicht signifikant unterschied²³⁸. Dabei betrieb die aktive Gruppe dreimal wöchentlich 45 Minuten Ausdauersport mit vorgegebener Herzfrequenz²³⁸. Hier wäre denkbar, dass das negative Ergebnis der Studie auf die im Zuge des Sportstudiums ohnehin hohe körperliche Aktivität zurückzuführen ist. Falls die BDNF-Konzentration beispielsweise durch körperliche Aktivität nur in gewissen Grenzen beeinflussbar ist, wäre durch das im Rahmen der genannten Studie zusätzlich vorgegebene Training bei dieser ohnehin sportlichen Kohorte ggf. keine weitere BDNF-Steigerung messbar. Im Zuge dieser Überlegung könnte der Trainingsstand einer Person als modulierender Faktor der Auswirkung körperlicher Aktivität auf BDNF interessant sein. Des Weiteren scheinen auch die Intensität der körperlichen Belastung^{147,239} sowie der Genotyp einer Person in Bezug auf den Met-Val-Polymorphismus den Einfluss von Bewegung auf BDNF zu modulieren²⁴⁰. Die Belastungsintensität konnte im Rahmen dieser retrospektiven Befragung wie in 4.6.1 beschrieben nicht genau erfasst und somit auch nicht in die Auswertung miteinbezogen werden. Jedoch sollte der MET unter Beachtung der bereits genannten Limitationen als grober Anhaltspunkt dienen.

Es konnte allerdings im Falle des FKA Alltag bei Gesunden ein marginal signifikantes Ergebnis in Richtung höherer BDNF-Konzentrationen bei vermehrter körperlicher Aktivität gezeigt werden. Das Ergebnis der Patientengruppe deutet zumindest in die gleiche Richtung im Sinne der *Hypothese 3d*, wenn auch mit großer Entfernung vom definierten Signifikanzniveau. Diese Ergebnisse implizieren jedoch, dass es neben der Intensität auch noch andere Aspekte körperlicher Aktivität gibt, die sich auf die BDNF-Konzentration auswirken, da alltägliche Tätigkeiten eher mit moderaten MET-Werten assoziiert waren.

Bei zukünftigen Studien bzgl. des Zusammenhangs von BDNF und körperlicher Aktivität sollten deshalb, wenn möglich, differenziertere Daten bzgl. des Trainingstandes und der Belastungsintensität erhoben und auch der genetische Met-Val-Polymorphismus in die Auswertung miteinbezogen werden. Darüber hinaus sollten aber auch weitere mögliche Modulatoren dieses Zusammenhanges in Betracht gezogen werden.

4.6.4 Thrombozytenaktivierung durch körperliche Aktivität

Eine weitere Überlegung bzgl. der Erklärung von Studienergebnissen, bei welchen ein BDNF-Anstieg im Zuge körperlicher Aktivität messbar war, ist die belastungsbedingte Aktivierung von Thrombozyten. Es existieren einige Studien, die auf einen solchen Zusammenhang in

Abhängigkeit von einer akuten oder chronischen Belastung, der Intensität sportlicher Betätigung ²⁴¹ sowie dem Trainingsstatus ²⁴² hindeuten. Dabei wirkt eine hohe Trainingsintensität steigernd auf die Thrombozytenaktivierung ²⁴¹. Mit einer Aktivierung der Thrombozyten einhergehend könnte auch gespeichertes BDNF freigesetzt werden, wodurch ein messbarer Konzentrationsanstieg bei körperlicher Aktivität zumindest teilweise bedingt sein könnte. Somit könnte diesem Anstieg auch eine periphere statt / zusätzlich zu einer zentralen BDNF-Quelle zugrunde liegen.

Im Gegensatz dazu hemmen moderates Training sowie ein höherer Trainingsstatus die Thrombozytenaktivierung ^{241,242}. Dieser Mechanismus stellt eine mögliche Erklärung für die bereits beschriebene Theorie des Einflusses des Trainingsstandes im Rahmen der *Hypothese 3b* dar.

In der vorliegenden Studie gab es nur wenig Teilnehmer, die ihre sportliche Belastung als sehr hohe Auslastung einschätzten. Somit ist es möglich, dass bei den ausgewerteten Kohorten nur wenige Thrombozyten bei sportlicher Betätigung aktiviert wurden, im Gegensatz zu BDNF-Studien mit sehr hoher sportlicher Belastung. Des Weiteren scheint der Effekt von Sport auf die Thrombozytenaktivität auch nur für wenige Stunden anzuhalten ²⁴², weshalb eine genaue Auswertung dieses Effekts im Rahmen der hier durchgeführten BDNF-Messung nicht möglich war. Es wurden hier langfristige retrospektive Daten über die sportliche Aktivität gesammelt, sodass sich kein Zusammenhang mit kürzlich vor der Blutabnahme durchgeführter körperlicher Aktivität nachvollziehen lässt.

Auch die durch sportliche Aktivität entstehenden Muskelkontraktionen führen zu einer BDNF-Produktion in Skelettmuskelzellen (s. Sakuma und Yamaguchi, 2011, für eine Zusammenfassung) ²⁴³. Durch hochintensive Auslastung ggf. generierte Mikrotraumata der Muskulatur könnten ebenfalls eine vermehrte BDNF-Expression bewirken, wie sie beispielsweise bei Gefäßverletzungen nachgewiesen wurde ⁵⁶.

Zusammenfassend sollten also neben der in 4.4.1 bereits erwähnten Thrombozytenanzahl auch Funktionsparameter der Thrombozytenaktivierung bei zukünftigen Studien erfasst werden.

4.6.5 Langfristige Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf BDNF

Nach den Abschnitten des FKA zur alltäglichen und sportlichen Aktivität im letzten Jahr wurde jeweils zusätzlich erfragt, wie die Aktivität in diesen Bereichen verhältnismäßig in den vorausgegangenen 4 Jahren individuell eingeschätzt wird. Diese Frage hatte die Intention, das langfristig durchschnittliche Maß der körperlichen Aktivität und dessen eventuelle Veränderungen zu skizzieren. Aus diesen Informationen sollten Hinweise darauf gewonnen

werden, ob eine längerfristig vergleichsweise hohe körperliche Aktivität - trotz einer ggf. durch die aktuelle Episode und die damit einhergehenden Einschränkungen reduzierten Aktivität - einen messbaren Einfluss auf die BDNF-Konzentration hat.

Anhand der bisherigen Datenlage konnten bereits eine signifikante BDNF-Erhöhung nach akutem Sport (s. Szuhany et al., 2015, für eine aktuelle Metaanalyse ²⁴⁴) sowie eine Steigerung dieses Effektes durch regelmäßige Ausübung gezeigt werden. Hier stellt sich jedoch die Frage, ob dieser Effekt auch langfristige Auswirkungen hat und somit bei BDNF-Messungen einkalkuliert werden muss. Auch in Ruhe scheint die BDNF-Konzentration nach einem langfristigeren Sport-Programm eine zumindest vorübergehende Steigerung zu erfahren. Im Tiermodell hielt diese Steigerung der BDNF-Ruhekonzentration nach einem vierwöchigen Training zwar nur kurzzeitig an (maximal einige Wochen lang) ¹⁴⁰, jedoch könnte die Ruhekonzentration bei einem aktiven Sportler durch wiederholte, regelmäßige Trainingseinheiten erhöht bleiben. Falls beispielsweise im Studienrahmen ein sportlich aktiver Patient zu einem frühen Zeitpunkt der depressiven Erkrankung erfasst wird, könnte in diesem Fall eine aktivitätsbedingt höhere BDNF-Konzentration gemessen werden, welche die Auswertung der Ergebnisse beeinflussen könnte.

Im Tierexperiment konnte auch gezeigt werden, dass einem Stressor vorausgehende körperliche Aktivität dem stressbedingten Absinken der BDNF-mRNA unter die Ausgangskonzentration entgegenwirken kann ¹¹⁷, höchstwahrscheinlich durch eine zuvor stattfindende aktivitätsbedingte Steigerung. Aus diesem Experiment wird jedoch nicht ersichtlich, wie lange dieser protektive Effekt durch vorherige BDNF-Steigerung anhält. Respektive der auch im Vergleich mit anderen Nervenwachstumsfaktoren kurzen Plasma-Halbwertszeit von BDNF von 0,92 Minuten ¹⁹⁹, könnte ein langfristiger Effekt hier allerdings nur über eine dauerhafte Erhöhung der Expressionsrate von BDNF vermittelt werden.

Die Frage nach der Aktivität der vorausgegangenen 4 Jahre ist wegen der Grundhypothese, dass habituelle körperliche Aktivität die BDNF-Konzentration beeinflusst, relativ im Bezug zu den vorherigen Antworten der jeweiligen FKA-Kategorie gestellt worden. Auf Grund der nach der Aufteilung in 6 Untergruppen sehr geringen Probandenanzahl war diese Berechnung jedoch statistisch nicht verwertbar.

Eine Untersuchung der Angaben zur zeitlichen relativen Aktivitätsänderung ohne Beachtung des genauen aktuellen Aktivitätsstatus führte zu keinem signifikanten Ergebnis. Betrachtet man die generell schwache Präzision von Sport-Selbstfragebögen und dazu die einer

Selbsteinschätzung über einen Zeitraum von mehreren Jahren inhärente Ungenauigkeit, so sind die negativen Ergebnisse dieser Auswertung nicht überraschend. Eine genauere Betrachtung der Auswirkung längerfristiger Aktivität auf die BDNF-Konzentration könnte zukünftig in Form einer Längsschnittstudie durchgeführt werden.

4.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten auf eine reduzierte BDNF-Konzentration bei Depressionen sowie ein inverser Zusammenhang dieser mit der klinischen Symptomatik (anhand des HAM-D) hin.

Es scheinen respektive der bisherigen Datenlage auch gewisse Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität und BDNF zu bestehen, wenngleich dies bzgl. habitueller Aktivität bei der hier untersuchten Kohorte nur anhand der alltäglichen Aktivität impliziert wurde. Der Zusammenhang mit habitueller Aktivität sollte erneut, bestenfalls in einem prospektiven Studienaufbau, überprüft werden.

Weitere Einflussfaktoren der BDNF-Konzentration scheinen Alter, Beziehungsstatus, Arbeitslosigkeit, körperliche Konstitution und Nikotinkonsum zu sein, welche dementsprechend bei zukünftigen Studien beachtet werden sollten. Um den genauen Einfluss dieser Faktoren besser zu verstehen, ist weitere Forschung notwendig.

Darüber hinaus ist zwecks besserer Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien ein einheitlicheres Vorgehen bzgl. der BDNF-Messung ratsam. Die Probengewinnung und -lagerung sollte in einem gewissen Rahmen standardisiert werden und die Bestimmung der BDNF-Konzentration möglichst in den drei gängigen Kompartimenten (Serum, Plasma, Thrombozyten) vorgenommen werden.

Die MD ist bisher eine rein klinische Diagnose, bei der auch weiterhin die Symptomatik der Patienten im Vordergrund stehen sollte. Die BDNF-Messung könnte jedoch bei weiterer Erforschung hilfreiche Daten zur Unterstützung des therapeutischen Vorgehens liefern.

Einige Studien skizzieren mögliche zukünftige klinische Anwendungsmöglichkeiten für BDNF, so z. B. Li et al. (2014)²⁴⁵, welche in einer prospektiven Studie eine Kombination von Markern (Plasma-BDNF und BDNF-mRNA) zu entwickeln versuchten, aus der sich vorhersagen lässt, ob eine erste depressive Episode sich im Verlauf eher in eine MD oder eine bipolare Störung differenziert.

BDNF könnte zukünftig bei verschiedenen Fragestellungen klinische Bedeutung erlangen. Es gibt beispielsweise Studien die nahelegen, dass man aus dem Ausbleiben des zu Beginn einer pharmakologischen Depressions-Therapie oft beobachteten Anstiegs von BDNF im Serum (innerhalb von 14 Tagen) mit hoher Wahrscheinlichkeit ein klinisches Nicht-Ansprechen und damit eine Non-Remission unter dem entsprechenden Medikament ableiten kann ²⁴⁶. Die Spezifität dieser Vorhersage erreichte bis zu 100% bei Kombination mit der Erfassung des Ausbleibens einer mindestens zwanzigprozentigen Besserung des HAM-D-Scores ^{246,247}. Somit wäre eine schnelle Umstellung bereits nach 2 Wochen auf ein anderes Medikament möglich, ohne in einer akuten Situation die klinische Besserung durch ein individuell ungeeignetes Medikament zu verzögern. Dagegen wird in der deutschen S3-Leitlinie ¹⁶ bisher eine Umstellung der Medikation bei Nicht-Ansprechen frühestens nach 3 bis 4, in der US-Guideline sogar erst nach 4 bis 8 Wochen empfohlen ²⁴⁸. In extremen Fällen könnte eine mittels der BDNF-Messung schnellere Umstellung und damit klinische Verbesserung die Folgen der Erkrankung (z. B. bzgl. akuter Suizidalität) vermindern. Dabei müssten allerdings die in dieser Arbeit genannten Einflussfaktoren beachtet werden, um die BDNF-Konzentration adäquat beurteilen zu können.

In einer über diese Arbeit hinausgehenden Auswertung der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass eine niedrigere BDNF-Basiskonzentration bei Depressiven vor Beginn einer medikamentösen Therapie eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Ansprechen indiziert ²⁴⁹. In diesem Sinne existieren auch bereits klinische Angebote zur Messung von BDNF als individuellen Verlaufsparemeter bei der Behandlung depressiver Erkrankungen ²⁵⁰, wobei eine Inanspruchnahme anhand der aktuellen Datenlage ausführlich evaluiert werden sollte. Hier besteht die Gefahr, dass der momentan ohnehin noch schwer interpretierbare Laborparameter BDNF gegenüber den bei der Depression eigentlich im Vordergrund stehenden klinischen Parametern überschätzt wird.

Anhang

Anhang 1: Verwendeter Fragebogen zur Erfassung der körperlichen Aktivität (FKA).

1. Alltägliche Aktivität							
Während des letzten Jahres bin / habe ich durchschnittlich...		täglich	mehrmals pro Woche	mehrmals im Monat	1x im Monat	seltener als 1x im Monat	Keinmal
1.1	...in normalem Tempo zu Fuß gegangen (z. B. zu Fuß einkaufen, spazieren, etc.) >100m						
1.2	...zu Fuß gegangen (zügig, z. B. bergauf oder mit schwerem Gepäck bzw. Treppensteigen)						
1.3	...anstrengende Hausarbeiten verrichtet (z. B. Fensterputz, Bodenwischen, Staubsaugen) >10min						
1.4	...Gartenarbeiten verrichtet (z. B. Rasenmähen, Unkraut jäten) >10min						
1.5	...handwerkliche Arbeiten verrichtet (z. B. Reparaturarbeiten, Malern, Schreinern) >10min						
1.6	...Fahrrad gefahren (normales Tempo) >1km						
1.7	In den davor liegenden 4 Jahren war mein Verhalten bezüglich der oben genannten Aktivitäten...	wesentlich aktiver	etwas aktiver	genauso aktiv		weniger aktiv	
2. Sportliche Aktivitäten							
Während des letzten Jahres bin / habe ich durchschnittlich...		täglich	mehrmals pro Woche	mehrmals im Monat	1x im Monat	< 1x im Monat	Keinmal
2.1	...Ausdauersport (z. B. Schwimmen, Joggen, schnelles Radfahren, etc.) betrieben						
2.2	...Kraftsport (z. B. Muskelaufbau an Geräten, Turnen, etc.) ausgeführt						
2.3	...Rückschlagsportarten (Sport mit Schläger und Ball, z. B. Tennis, etc.) ausgeführt						
2.4	...Mannschaftssportarten (z. B. Fußball / Handball / Basketball / Volleyball) betrieben						
2.5	...andere Sportarten betrieben:						
2.6	Wie viel Prozent Ihrer maximalen Leistungsfähigkeit wurden bei dieser(n) sportlichen Tätigkeit(en) beansprucht?	weniger als 50%	50-60%	60-70%	70-80%	80-90%	90-100%
2.7	In den davor liegenden 4 Jahren war mein Verhalten bezüglich der oben genannten Aktivitäten...	wesentlich aktiver	etwas aktiver	genauso aktiv		weniger aktiv	
3. Berufliche Aktivität							
3.1	Sind Sie berufstätig?	JA			NEIN		
3.2	Wenn JA, beinhaltet Ihre Berufstätigkeit hauptsächlich...	sitzende Tätigkeiten (z. B. Büro, Student, etc.)		mäßige Bewegung (z. B. Handwerker, Hausmeister, Hausfrau, etc.)		intensive Bewegung (z. B. Postzusteller, Wald- und Bauarbeiter, etc.)	

Anhang 2: MET-Werte der im FKA erfragten Tätigkeitsgruppen.

Frage	MET-Wert
...in normalem Tempo zu Fuß gegangen (z. B. zu Fuß einkaufen, spazieren, etc.) >100m	3
...zu Fuß gegangen (zügig, z. B. bergauf oder mit schwerem Gepäck bzw. Treppensteigen)	4,3
...anstrengende Hausarbeiten verrichtet (z. B. Fensterputz, Bodenwischen, Staubsaugen) >10min	3,3
...Gartenarbeiten verrichtet (z. B. Rasenmähen, Unkraut jäten) >10min	4
...handwerkliche Arbeiten verrichtet (z. B. Reparaturarbeiten, Malern, Schreinern) >10min	3,5
...Fahrrad gefahren (normales Tempo) >1km	5,7
...Ausdauersport (z. B. Schwimmen, Joggen, schnelles Radfahren, etc.) betrieben	8,5
...Kraftsport (z. B. Muskelaufbau an Geräten, Turnen, etc.) ausgeführt	6
...Rückschlagsportarten (Sport mit Schläger und Ball, z. B. Tennis, etc.) ausgeführt	6
...Mannschaftssportarten (z. B. Fußball / Handball / Basketball / Volleyball) betrieben	6,1
...andere Sportarten betrieben	individuell
beruflich sitzende Tätigkeiten (z. B. Büro, Student, etc.)	1,5
beruflich mäßige Bewegung (z. B. Handwerker, Hausmeister, Hausfrau, etc.)	3,8
beruflich intensive Bewegung (z. B. Postzusteller, Wald- und Bauarbeiter, etc.)	5

Anhang 3: Überprüfung der Normalverteilung bei intervallskalierten Variablen.

überprüfte Variable [Kolmogorov- Smirnov-Test]	Patienten	Kontrollprobanden
Alter	z = 0,748; p = 0,631; n = 80	z = 1,454; p = 0,029*; n = 41
IQ	z = 0,542; p = 0,931; n = 29	z = 0,908; p = 0,382; n = 38
Körpergröße	z = 0,405; p = 0,997; n = 30	z = 0,629; p = 0,824; n = 38
Gewicht	z = 0,779; p = 0,579; n = 40	z = 0,730; p = 0,661; n = 41
BMI	z = 1,283; p = 0,074; n = 30	z = 1,011; p = 0,259; n = 38
BDNF	z = 0,858; p = 0,435; n = 80	z = 0,484; p = 0,973; n = 41
HAMD	z = 0,977; p = 0,295; n = 80	/
BDI-II	z = 0,644; p = 0,801; n = 72	z = 1,438; p = 0,032*; n = 41
FKA All	z = 0,655; p = 0,785; n = 22	z = 0,738; p = 0,648; n = 38
FKA Sport	z = 1,165; p = 0,133; n = 22	z = 1,143; p = 0,147; n = 38
FKA Beruf	z = 1,544; p = 0,017*; n = 22	z = 2,63; p < 0,001*; n = 38
FKA-ADD	z = 0,747; p = 0,632; n = 22	z = 0,68; p = 0,744; n = 38
FKA-NORM	z = 0,816; p = 0,518; n = 22	z = 0,846; p = 0,472; n = 38
AUDIT	z = 1,18; p = 0,123; n = 33	z = 1,485; p = 0,024*; n = 40
Fagerström	z = 0,685; p = 0,736; n = 22	z = 1,335; p = 0,057; n = 7

Anhang 4: Anzahl und prozentualer Anteil der beantworteten Fragen / Fragebögen.

	Patienten	FKA- Patienten	Kontrollprobanden
Geschlecht	80 (100%)	22 (100%)	41 (100%)
Alter	80 (100%)	22 (100%)	41 (100%)
Schulabschluss	72 (90%)	22 (100%)	41 (100%)
Ausbildungs- stand	71 (88,8%)	21 (95,5%)	41 (100%)
Berufstätigkeit	70 (87,5%)	22 (100%)	41 (100%)
Beziehungs- status	73 (91,3%)	21 (95,5%)	39 (95,1%)
Einkommen	70 (87,5%)	22 (100%)	40 (97,6%)
WST (IQ)	29 (36,3%)	19 (86,4%)	38 (92,7%)
Größe	30 (37,5%)	21 (95,5%)	38 (92,7%)
Gewicht	40 (50%)	22 (100%)	41 (100%)
BMI	30 (37,5%)	21 (95,5%)	38 (92,7%)
AUDIT	33 (41,3%)	20 (90,9%)	40 (97,6%)
Nikotinkonsum	45 (56,3%)	22 (100%)	41 (100%)
Fagerström	22 (100% der Raucher)	10 (100% der Raucher)	7 (100% der Raucher)
frühe belastende Lebensereignisse	80 (100%)	22 (100%)	41 (100%)
HAM-D	80 (100%)	22 (100%)	/
BDI-II	72 (90%)	22 (100%)	41 (100%)
FKA	22 (27,5%)	22 (100%)	38 (92,7%)

Literaturverzeichnis

1. Depressive Erkrankungen. Robert-Koch-Institut, 2010. (Accessed 17.06.2013, at http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Themenhefte/Depression_inhalt.html.)
2. Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: An historical overview and future directions. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2010;64:341–57.
3. Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *The Journal of Mental Health Policy and Economics* 2006;9:87-98.
4. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: Results from the national epidemiologic survey on alcoholism and related conditions. *Archives of General Psychiatry* 2005;62:1097-106.
5. Kessler R, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas K, Rush A, Walters E, Wang P. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the national comorbidity survey replication (ncs-r). *JAMA* 2003;289:3095-105.
6. Jacobi F, Höfler M, Siegert J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Hapke U, Maske U, Seiffert I, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen H-U. Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 2014;23:304-19.
7. Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl* 2013;56:733-9.
8. Wittchen H-U, J H. *Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006.
9. Gold P, Chrousos G. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry* 2002;7:254-75.
10. Brown J, Cooper-Kuhn CM, Kempermann G, Van Praag H, Winkler J, Gage FH, Kuhn HG. Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *European Journal of Neuroscience* 2003;17:2042-6.
11. Cohidon C, Santin G, Imbernon E, Goldberg M. Working conditions and depressive symptoms in the 2003 decennial health survey: the role of the occupational category. *Soc Psychiat Epidemiol* 2010;45:1135-47.
12. Kendler K, Karkowski L, Prescott C. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *American Journal of Psychiatry* 1999;156:837-41.
13. Spatz Widom C, DuMont K, Czaja SJ. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Archives of General Psychiatry* 2007;64:49-56.
14. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual: Mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine* 1993;153:2093-101.
15. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1960;23:56–62.
16. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung. 2. Auflage. Version 3. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BptK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression, 2015. (Accessed 01.07.2016, at <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-005.html>.)
17. Fink M, Taylor M. Electroconvulsive therapy: Evidence and challenges. *JAMA* 2007;298:330-2.
18. Campbell S, MacQueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2003;29(6):417-26.
19. Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science* 1962;135:1127-8.

20. Mateus-Pinheiro A, Pinto L, Bessa JM, Morais M, Alves ND, Monteiro S, Patrício P, Almeida OFX, Sousa N. Sustained remission from depressive-like behavior depends on hippocampal neurogenesis. *Translational Psychiatry* 2013;3:e210.
21. DiFeo G, Curlik li DM, Shors TJ. The motirod: a novel physical skill task that enhances motivation to learn and thereby increases neurogenesis especially in the female hippocampus. *Brain Research* 2015;1621:187-96.
22. Curlik DM, DiFeo G, Shors TJ. Preparing for adulthood: thousands upon thousands of new cells are born in the hippocampus during puberty, and most survive with effortful learning. *Frontiers in Neuroscience* 2014;8:70.
23. van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002;415:1030-4.
24. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn A-M, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4:1313-7.
25. Gould E, Tanapat P. Lesion-induced proliferation of neuronal progenitors in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience* 1997;80:427-36.
26. Kornack DR, Rakic P. Cell Proliferation Without Neurogenesis in Adult Primate Neocortex. *Science* 2001;294:2127-30.
27. Gould E, Reeves AJ, Graziano MSA, Gross CG. Neurogenesis in the Neocortex of Adult Primates. *Science* 1999;286:548-52.
28. Kornack DR, Rakic P. Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999;96:5768-73.
29. Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the Dentate Gyrus of the Adult Rat: Age-Related Decrease of Neuronal Progenitor Proliferation *The Journal of Neuroscience* 1996;16:2027-33
30. Morais M, Santos PA, Mateus-Pinheiro A, Patrício P, Pinto L, Sousa N, Pedrosa P, Almeida S, Filipe A, Bessa JM. The effects of chronic stress on hippocampal adult neurogenesis and dendritic plasticity are reversed by selective MAO-A inhibition. *Journal of Psychopharmacology* 2014;28:1178-83.
31. Czéh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, Bartolomucci A, Fuchs E. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001;98:12796-801.
32. Sheline YI, Gado MH, HC K. Untreated depression and hippocampal volume loss. *American Journal of Psychiatry* 2003;160:1516-8.
33. Saylam C, Üçerler H, Kitis Ö, Ozand E, Gönül A. Reduced hippocampal volume in drugfree depressed patients. *Surgical and radiologic anatomy* 2006;28:82-7.
34. MacQueen G, Frodl T. The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research. *Molecular Psychiatry* 2011;16:252-64.
35. Almeida R, Manadas B, Melo C, Gomes J, Mendes C, Graos M, Carvalho R, Carvalho A, Duarte C. Neuroprotection by BDNF against glutamate-induced apoptotic cell death is mediated by ERK and PI3-kinase pathways. *Cell Death and Differentiation* 2005;12:1329–43.
36. Gould E, McEwen BS, Tanapat P, Galea LAM, Fuchs E. Neurogenesis in the Dentate Gyrus of the Adult Tree Shrew Is Regulated by Psychosocial Stress and NMDA Receptor Activation. *The Journal of Neuroscience* 1997;17:2492-8.
37. Colla M, Kronenberg G, Deuschle M, Meichel K, Hagen T, Bohrer M, Heuser I. Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. *Journal of Psychiatric Research* 2007;41:553-60.
38. Magariños AMa, McEwen BS, Flügge G, Fuchs E. Chronic Psychosocial Stress Causes Apical Dendritic Atrophy of Hippocampal CA3 Pyramidal Neurons in Subordinate Tree Shrews. *The Journal of Neuroscience* 1996;16:3534-40.

39. McEwen BS. Plasticity of the Hippocampus: Adaptation to Chronic Stress and Allostatic Load. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001;933:265-77.
40. Snyder JS, Soumier A, Brewer M, Pickel J, Cameron HA. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behavior. *Nature* 2011;476:458-61.
41. Tanapat P, Hastings N, Rydel T, Galea L, Gould E. Exposure to Fox Odor Inhibits Cell Proliferation in the Hippocampus of Adult Rats via an Adrenal Hormone Dependent Mechanism. *Journal of Comparative Neurology* 2001;437:496-504.
42. Cameron HA, Gould E. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience* 1994;61:203-9.
43. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, Nahmias C, Young LT. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003;100:1387-92.
44. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression Duration But Not Age Predicts Hippocampal Volume Loss in Medically Healthy Women with Recurrent Major Depression. *The Journal of Neuroscience* 1999;19:5034-43.
45. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996;93:3908-13.
46. Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, Overholser JC, Jurjus GJ, Meltzer HY, Uylings HBM, Friedman L, Rajkowska G. Cellular Changes in the Postmortem Hippocampus in Major Depression. *Biological Psychiatry* 2004;56:640-50.
47. Bremner J, Narayan M, Anderson E, Staib L, Miller H, Charney D. Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:115-8.
48. Arnone D, McKie S, Elliott R, Juhasz G, Thomas EJ, Downey D, Williams S, Deakin JFW, Anderson IM. State-dependent changes in hippocampal grey matter in depression. *Mol Psychiatry* 2013;18:1265-72.
49. Barde Y-A, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *The EMBO Journal* 1982;1:549 - 53.
50. Reichardt L. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* 2006;361:1545-64.
51. Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A, Hofer M, Hengerer B, Masiakowski P, Thoenen H, Barde Y-A. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature* 1989;341:149-52.
52. Okuno H, Tokuyama W, Li YX, Hashimoto T, Miyashita Y. Quantitative evaluation of neurotrophin and trk mRNA expression in visual and limbic areas along the occipito-temporo-hippocampal pathway in adult macaque monkeys. *The Journal of Comparative Neurology* 1999;408:378-98.
53. Rosenthal A, Goeddel DV, Nguyen T, Martin E, Burton LE, Shih A, Laramée GR, Wurm F, Mason A, Nikolics K, Winslow JW. Primary Structure and Biological Activity of Human Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Endocrinology* 1991;129:1289-94.
54. Mandel AL, Ozdener H, Utermohlen V. Identification of pro- and mature brain-derived neurotrophic factor in human saliva. *Archives of Oral Biology* 2009;54:689-95.
55. Yamamoto H, Gurney ME. Human Platelets Contain Brain-Derived Neurotrophic Factor *The Journal of Neuroscience* 1990;10:3469-78.
56. Donovan MJ, Miranda RC, Kraemer R, McCaffrey TA, Tessarollo L, Mahadeo D, Sharif S, Kaplan DR, Tsoulfas P, Parada L, Toran-Allerand CD, Hajjar DP, Hempstead BL. Neurotrophin and Neurotrophin Receptors in Vascular Smooth Muscle Cells: Regulation of Expression in Response to Injury. *The American Journal of Pathology* 1995;147:309-24.
57. Sornelli F, Fiore M, Chaldakov G, Aloe L. Adipose tissue-derived nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: results from experimental stress and diabetes. *General Physiology and Biophysics* 2009;28:179-83.
58. Tsuchida A, Nonomura T, Ono-Kishino M, Nakagawa T, Taiji M, Noguchi H. Acute effects of brain-derived neurotrophic factor on energy expenditure in obese diabetic mice. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1286-93.

59. Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, Tecott LH, Reichardt LF. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci* 2003;6:736-42.
60. Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, Woo NT, Sakata K, Zhen S, Teng KK, Yung W-H, Hempstead BL, Lu B. Cleavage of proBDNF by tPA/Plasmin Is Essential for Long-Term Hippocampal Plasticity. *Science* 2004;306:487-91.
61. Mowla SJ, Farhadi HF, Pareek S, Atwal JK, Morris SJ, Seidah NG, Murphy RA. Biosynthesis and Post-translational Processing of the Precursor to Brain-derived Neurotrophic Factor. *Journal of Biological Chemistry* 2001;276:12660-6.
62. Goggi J, Pullar IA, Carney SL, Bradford HF. Modulation of neurotransmitter release induced by brain-derived neurotrophic factor in rat brain striatal slices in vitro. *Brain Research* 2002;941:34-42.
63. Jing S, Tapley P, Barbacid M. Nerve growth factor mediates signal transduction through trk homodimer receptors. *Neuron* 1992;9:1067-79.
64. Teng HK, Teng KK, Lee R, Wright S, Tevar S, Almeida RD, Kermani P, Torkin R, Chen Z-Y, Lee FS, Kraemer RT, Nykjaer A, Hempstead BL. ProBDNF Induces Neuronal Apoptosis via Activation of a Receptor Complex of p75NTR and Sortilin. *The Journal of Neuroscience* 2005;25:5455-63.
65. Kang H, Schuman EM. Long-Lasting Neurotrophin-Induced Enhancement of Synaptic Transmission in the Adult Hippocampus. *Science* 1995;267:1658-62.
66. Mössner R, Daniel S, Albert D, Heils A, Okladnova O, Schmitt A, Lesch K-P. Serotonin transporter function is modulated by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) but not nerve growth factor (NGF). *Neurochemistry International* 2000;36:197-202.
67. Hyman C, Hofer M, Barde Y-A, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP, Lindsay RM. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature* 1991;350:230-2.
68. Paredes D, Granholm AC, Bickford PC. Effects of NGF and BDNF on baseline glutamate and dopamine release in the hippocampal formation of the adult rat. *Brain Research* 2007;1141:56-64.
69. Alsina B, Vu T, Cohen-Cory S. Visualizing synapse formation in arborizing optic axons in vivo: dynamics and modulation by BDNF. *Nat Neurosci* 2001;4:1093-101.
70. Beck T, Lindholm D, Castren E, Wree A. Brain-Derived Neurotrophic Factor Protects Against Ischemic Cell Damage in Rat Hippocampus. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:689-92.
71. Schäbitz W-R, Schwab S, Spranger M, Hacke W. Intraventricular Brain-Derived Neurotrophic Factor Size After Focal Cerebral Ischemia in Rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:500-6.
72. Wu D, Pardridge WM. Neuroprotection with noninvasive neurotrophin delivery to the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999;96:254-9.
73. Schäbitz W-R, Sommer C, Zoder W, Kiessling M, Schwaninger M, Schwab S. Intravenous Brain-Derived Neurotrophic Factor Reduces Infarct Size and Counterregulates Bax and Bcl-2 Expression After Temporary Focal Cerebral Ischemia. *Stroke* 2000;31:2212-7.
74. Radecki DT, Brown LM, Martinez J, Teyler TJ. BDNF protects against stress-induced impairments in spatial learning and memory and LTP. *Hippocampus* 2005;15:246-53.
75. Kesslak J, So V, Choi J, Cotman C, Gomez-Pinilla F. Learning upregulates brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid: a mechanism to facilitate encoding and circuit maintenance? *Behavioral Neuroscience* 1998;112:1012-19.
76. Tokuyama W, Okuno H, Hashimoto T, Xin Li Y, Miyashita Y. BDNF upregulation during declarative memory formation in monkey inferior temporal cortex. *Nature Neuroscience* 2000;3:1134-42.
77. Venna VR, Xu Y, Doran SJ, Patrizz A, McCullough LD. Social interaction plays a critical role in neurogenesis and recovery after stroke. *Transl Psychiatry* 2014;4:e351.

78. Smith M, Makino S, Kvetnansky R, Post R. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *The Journal of Neuroscience* 1995;15:1768-77.
79. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci* 2006;9:519-25.
80. Toth E, Gersner R, Wilf-Yarkoni A, Raizel H, Dar DE, Richter-Levin G, Levit O, Zangen A. Age-dependent effects of chronic stress on brain plasticity and depressive behavior. *Journal of Neurochemistry* 2008;107:522-32.
81. Mitoma M, Yoshimura R, Sugita A, Umene W, Hori H, Nakano H, Ueda N, Nakamura J. Stress at work alters serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels in healthy volunteers: BDNF and MHPG as possible biological markers of mental stress? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008;32:679-85.
82. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of Aging* 2005;26:115-23.
83. Webster MJ, Weickert CS, Herman MM, Kleinman JE. BDNF mRNA expression during postnatal development, maturation and aging of the human prefrontal cortex. *Developmental Brain Research* 2002;139:139-50.
84. Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD. Lasting Epigenetic Influence of Early-Life Adversity on the BDNF Gene. *Biological Psychiatry* 2009;65:760-9.
85. Scaccianoce S, Del Bianco P, Caricasole A, Nicoletti F, Catalani A. Relationship between learning, stress and hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience* 2003;121:825-8.
86. Fujimura H, Altar C, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, Sun B, Tandon N. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thrombosis and haemostasis* 2002;87:728-34.
87. Lang UE, Hellweg R, Seifert F, Schubert F, Gallinat J. Correlation Between Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Level and An In Vivo Marker of Cortical Integrity. *Biological Psychiatry* 2007;62:530-5.
88. Gallinat J, Schubert F, Brühl R, Hellweg R, Klär AA, Kehrer C, Wirth C, Sander T, Lang UE. Met carriers of BDNF Val66Met genotype show increased N-acetylaspartate concentration in the anterior cingulate cortex. *NeuroImage* 2010;49:767-71.
89. Aydin K, Ciftci K, Terzibasoglu E, Ozkan M, Demirtas A, Sencer S, Minareci O. Quantitative Proton MR Spectroscopic Findings of Cortical Reorganization in the Auditory Cortex of Musicians. *American Journal of Neuroradiology* 2005;26:128-36.
90. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry* 2003;54:70-5.
91. Mercader JM, Fernández-Aranda F, Gratacòs M, Ribasés M, Badía A, Villarejo C, Solano R, González JR, Vallejo J, Estivill X. Blood Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Correlate with Several Psychopathological Symptoms in Anorexia Nervosa Patients. *Neuropsychobiology* 2007;56:185-90.
92. Xiu MH, Hui L, Dang YF, De Hou T, Zhang CX, Zheng YL, Chen DC, Kosten TR, Zhang XY. Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2009;33:1508-12.
93. Phillips HS, Hains JM, Armanini M, Laramée GR, Johnson SA, Winslow JW. BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron* 1991;7:695-702.
94. Parain K, Murer MG, Yan Q, Faucheux B, Agid Y, Hirsch E, Raisman-Vozari R. Reduced expression of brain-derived neurotrophic factor protein in Parkinson's disease substantia nigra. *Neuroreport* 1999;10:557-61.

95. Prakash YS, Martin RJ. Brain-derived neurotrophic factor in the airways. *Pharmacology & Therapeutics* 2014;143:74-86.
96. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry J-M, Bertschy G. Low Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biological Psychiatry* 2005;57:1068-72.
97. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker Ç, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:381-6.
98. Gervasoni N, Aubry JM, Bondolfi G, Osiek C, Schwald M, Bertschy G, Karege F. Partial Normalization of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Remitted Patients after a Major Depressive Episode. *Neuropsychobiology* 2005;51:234-8.
99. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry J-M. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Research* 2002;109:143-8.
100. Pallavi P, Sagar R, Mehta M, Sharma S, Subramaniam A, Shamshi F, Sengupta U, Qadri R, Pandey R, Mukhopadhyay A. Serum neurotrophic factors in adolescent depression: Gender difference and correlation with clinical severity. *Journal of Affective Disorders* 2013;150:415-23.
101. Angelucci F, Aloe L, Jiménez-Vasquez P, Mathé AA. Electroconvulsive Stimuli Alter the Regional Concentrations of Nerve Growth Factor, Brain-Derived Neurotrophic Factor, and Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in Adult Rat Brain. *The Journal of ECT* 2002;18:138-43.
102. Altar CA, Whitehead RE, Chen R, Wörtwein G, Madsen TM. Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biological Psychiatry* 2003;54:703-9.
103. Castrén E, Rantamäki T. Neurotrophins in depression and antidepressant effects. *Novartis Foundation symposium* 2008;289:43-52.
104. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2005;29:261-5.
105. Gorgulu Y, Caliyurt O. Rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy correlates with serum BDNF changes in major depression. *Brain Research Bulletin* 2009;80:158-62.
106. Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Wang L, Ruberto A, Tatarelli R, Nicoletti F, Girardi P, Shelton RC. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *Journal of Psychiatric Research* 2009;43:247-54.
107. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang J-F, Young LT. Increased hippocampal bdnf immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biological Psychiatry* 2001;50:260-5.
108. Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Molecular Brain Research* 2005;136:29-37.
109. Surget A, Tanti A, Leonardo ED, Laugeray A, Rainer Q, Touma C, Palme R, Griebel G, Ibarguen-Vargas Y, Hen R, Belzung C. Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation. *Molecular Psychiatry* 2011;16:1177-88.
110. Brunoni AR, Machado-Vieira R, Zarate Jr CA, Vieira ELM, Vanderhasselt M-A, Nitsche MA, Valiengo L, Benseñor IM, Lotufo PA, Gattaz WF, Teixeira AL. BDNF plasma levels after antidepressant treatment with sertraline and transcranial direct current stimulation: Results from a factorial, randomized, sham-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology* 2014;24:1144-51.
111. Monteggia LM, Barrot M, Powell CM, Berton O, Galanis V, Gemelli T, Meuth S, Nagy A, Greene RW, Nestler EJ. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult

- hippocampal function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004;101:10827-32.
112. Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, Koponen E, Sairanen M, MacDonald E, Agerman K, Haapasalo A, Nawa H, Aloyz R, Ernfors P, Castrén E. Activation of the TrkB Neurotrophin Receptor Is Induced by Antidepressant Drugs and Is Required for Antidepressant-Induced Behavioral Effects. *The Journal of Neuroscience* 2003;23:349-57.
113. Duman CH, Schlesinger L, Kodama M, Russell DS, Duman RS. A Role for MAP Kinase Signaling in Behavioral Models of Depression and Antidepressant Treatment. *Biological Psychiatry* 2007;61:661-70.
114. Siuciak J, Lewis D, Wiegand S, Lindsay R. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1997;56:131-7.
115. Shirayama Y, Chen AC-H, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-Derived Neurotrophic Factor Produces Antidepressant Effects in Behavioral Models of Depression. *The Journal of Neuroscience* 2002;22:3251-61.
116. Hoshaw BA, Malberg JE, Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Research* 2005;1037:204-8.
117. Russo-Neustadt A, Ha T, Ramirez R, Kessler J. Physical activity-antidepressant treatment combinations: Impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model. *Behavioural Brain Research* 2001;120:87-95.
118. Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, Weinberger DR. Brain-Derived Neurotrophic Factor val66met Polymorphism Affects Human Memory-Related Hippocampal Activity and Predicts Memory Performance. *The Journal of Neuroscience* 2003;23:6690-4.
119. Tramontina J, Frey BN, Andreatza AC, Zandona M, Santin A, Kapczinski F. Val66met polymorphism and serum brain-derived neurotrophic factor levels in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 0000;12:230-1.
120. Lang UE, Hellweg R, Sander T, Gallinat J. The Met allele of the BDNF Val66Met polymorphism is associated with increased BDNF serum concentrations. *Mol Psychiatry* 2009;14:120-2.
121. Kimpton J. The brain derived neurotrophic factor and influences of stress in depression. *Psychiatria Danubina* 2012;24:169-71.
122. Lee B, Kim H, Park S, Kim Y. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *Journal of Affective Disorders* 2007;101:239-44.
123. Rosecrans JA, Karin LD. Effects of nicotine on the hypothalamic-pituitary-axis (HPA) and immune function: Introduction to the sixth Nicotine Round Table Satellite, American Society of Addiction Medicine Nicotine Dependence Meeting, November 15, 1997. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:95-102.
124. Nettiksimmons J, Simonsick EM, Harris T, Satterfield S, Rosano C, Yaffe K, for the Health ABCS. The Associations between Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Potential Confounders, and Cognitive Decline: A Longitudinal Study. *PLoS ONE* 2014;9:e91339.
125. Bus BAA, Molendijk ML, Penninx BJWH, Buitelaar JK, Kenis G, Prickaerts J, Elzinga BM, Voshhaar RCO. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:228-39.
126. Hassmén P, Koivula N, Uutela A. Physical Exercise and Psychological Well-Being: A Population Study in Finland. *Preventive Medicine* 2000;30:17-25.
127. Goodwin RC. Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Preventive Medicine* 2003;36:698-703.
128. Duman CH, Schlesinger L, Russell DS, Duman RS. Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice. *Brain Research* 2008;1199:148-58.
129. Greenwood BN, Foley TE, Day HEW, Campisi J, Hammack SH, Campeau S, Maier SF, Fleshner M. Freewheel Running Prevents Learned Helplessness/Behavioral Depression: Role of Dorsal Raphe Serotonergic Neurons. *The Journal of Neuroscience* 2003;23:2889-98.

130. Knubben K, Reischies F, Adli M, Schlattmann P, Bauer M, Dimeo F. A randomised controlled study on the effects of a short-term endurance training programme in patients with major depression. *British Journal of Sports Medicine* 2007;41:29-33.
131. Lucassen PJ, Meerlo P, Naylor AS, van Dam AM, Dayer AG, Fuchs E, al. e. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: implications for depression and antidepressant action. *European Neuropsychopharmacology* 2010;20:1-17.
132. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999;2:266-70.
133. Anderson BJ, Rapp DN, Baek DH, McCloskey DP, Coburn-Litvak PS, Robinson JK. Exercise influences spatial learning in the radial arm maze. *Physiology & Behavior* 2000;70:425-9.
134. Trejo JL, Carro E, Torres-Alemán I. Circulating Insulin-Like Growth Factor I Mediates Exercise-Induced Increases in the Number of New Neurons in the Adult Hippocampus. *The Journal of Neuroscience* 2001;21:1628-34.
135. Fabel K, Fabel K, Tam B, Kaufer D, Baiker A, Simmons N, Kuo CJ, Palmer TD. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *European Journal of Neuroscience* 2003;18:2803-12.
136. Marlatt MW, Lucassen PJ, van Praag H. Comparison of neurogenic effects of fluoxetine, duloxetine and running in mice. *Brain Research* 2010;1341:93-9.
137. Otsuka T, Nishii A, Amemiya S, Kubota N, Nishijima T, Kita I. Effects of acute treadmill running at different intensities on activities of serotonin and corticotropin-releasing factor neurons, and anxiety- and depressive-like behaviors in rats. *Behavioural Brain Research* 2016;298, Part B:44-51.
138. Berchtold NC, Kessler JP, Pike CJ, Adlard PA, Cotman CW. Estrogen and exercise interact to regulate brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the hippocampus. *European Journal of Neuroscience* 2001;14:1992-2002.
139. Adlard PA, Perreau VM, Engesser-Cesar C, Cotman CW. The timecourse of induction of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus following voluntary exercise. *Neuroscience Letters* 2004;363:43-8.
140. Hopkins ME, Nitecki R, Bucci DJ. Physical exercise during adolescence versus adulthood: differential effects on object recognition memory and brain-derived neurotrophic factor levels. *Neuroscience* 2011;194:84-94.
141. Cotman C, Berchtold N. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neuroscience* 2002;25:295-301.
142. Coelho F, Pereira D, Lustosa L, al. e. Physical therapy intervention (PTI) increases plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in non-frail and pre-frail elderly women. *Archives of gerontology and geriatrics* 2012;54:415-20.
143. Bos I, Jacobs L, Nawrot T, al. e. No exercise-induced increase in serum BDNF after cycling near a major traffic road. *Neuroscience Letters* 2011;500:129-32.
144. Tang S, Chu E, Hui T, Helmetste D, Law C. Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects. *Neuroscience Letters* 2008;431:62-5.
145. Erickson K, Voss M, Prakash R, al. e. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011;108:3017-22.
146. Araya AV, Orellana X, Godoy D, Soto L, Fiedler J. Effect of Exercise on Circulating Levels of Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Overweight and Obese Subjects. *Horm Metab Res* 2013;45:541-4.
147. Ferris L, Williams J, Shen C. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Medicine and science in sports and exercise* 2007;39:728-34.
148. Singh NA, Stavrinou TM, Scarbek Y, Galambos G, Liber C, Fiatarone Singh MA. A Randomized Controlled Trial of High Versus Low Intensity Weight Training Versus General

Practitioner Care for Clinical Depression in Older Adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2005;60:768-76.

149. Dunn A, Trivedi M, Kampert J, Clark C, Chambliss H. Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *American Journal of Preventive Medicine* 2005;28:1-8.

150. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead W, Herman S, Khatri P, Waugh R, Napolitano M, Forman L, Appelbaum M, Doraiswamy P, Krishnan K. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Archives of Internal Medicine* 1999;159:2349-56.

151. Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Research* 1996;726:49-56.

152. Russo-Neustadt AA, Alejandre H, Garcia C, Ivy AS, Chen MJ. Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression Following Treatment with Reboxetine, Citalopram, and Physical Exercise. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:2189-99.

153. Blumenthal J, Babyak M, Doraiswamy P, et al. Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosomatic Medicine* 2007;69:587-96.

154. Gómez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, Molteni R, Edgerton VR. Voluntary Exercise Induces a BDNF-Mediated Mechanism That Promotes Neuroplasticity. *Journal of Neurophysiology* 2002;88:2187-95.

155. Blake H. Physical activity and exercise in the treatment of depression. *Frontiers in Psychiatry* 2012;3:106.

156. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatri P, Doraiswamy M, Moore K, Edward Craighead W, Baldewicz TT, Ranga Krishnan K. Exercise Treatment for Major Depression: Maintenance of Therapeutic Benefit at 10 Months. *Psychosomatic Medicine* 2000;62:633-8.

157. Barreto Schuch F, de Almeida Fleck MP. Is exercise an efficacious treatment for depression? A comment upon recent negative findings. *Frontiers in Psychiatry* 2013;4:20.

158. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton depression rating scale. *Journal of Affective Disorders* 2013;150:384-8.

159. S3-Leitlinie "Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen". Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-SUCHT), 2016. (Accessed 28.06.2016, at http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-001l_S3-Leitlinie_Alkohol_2016-02.pdf.)

160. Bech P, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Rush AJ. Factor structure and dimensionality of the two depression scales in STAR*D using level 1 datasets. *Journal of Affective Disorders* 2011;132:396-400.

161. Babor T, de la Fuente J, Saunders J, Grant M. The alcohol use disorders identification test: guidelines for use in primary health care. Geneva: World Health Organization; 1992.

162. Promega Hersteller-Website für BDNF Emax® ImmunoAssay System Technical Bulletin. (Accessed 21.02.2016, at <https://www.promega.de/resources/protocols/technical-bulletins/0/bdnf-emax-immunoassay-system-protocol/>.)

163. Frey I, Berg A, Grathwohl D, Keul J. Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität-Entwicklung, Prüfung und Anwendung. *Soz Präventivmed* 1999;44:55-64.

164. Craig C, Marshall A, Sjöström M, Bauman A, Booth M, Ainsworth B, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis J, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2003;35:1381-95.

165. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett Jr. DR, Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, Leon AS. 2011 Compendium of Physical Activities: A Second Update of Codes and MET Values. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2011;43:1575-81.

166. Cohen J. A power primer. *Psychological Bulletin* 1992;112:155-9.

167. Hayley S, Du L, Litteljohn D, Palkovits M, Faludi G, Merali Z, Poulter MO, Anisman H. Gender and brain regions specific differences in brain derived neurotrophic factor protein levels of depressed individuals who died through suicide. *Neuroscience Letters* 2015;600:12-6.
168. Pal R, Singh SN, Chatterjee A, Saha M. Age-related changes in cardiovascular system, autonomic functions, and levels of BDNF of healthy active males: role of yogic practice. *Age* 2014;36:9683.
169. Ninan PT, Shelton RC, Bao W, Guico-Pabia CJ. BDNF, interleukin-6, and salivary cortisol levels in depressed patients treated with desvenlafaxine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2014;48:86-91.
170. Peyrot WJ, Lee SH, Milaneschi Y, Abdellaoui A, Byrne EM, Esko T, de Geus EJC, Hemani G, Hottenga JJ, Kloiber S, Levinson DF, Lucae S, Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GC, Martin NG, Medland SE, Metspalu A, Milani L, Noethen MM, Potash JB, Rietschel M, Rietveld CA, Ripke S, Shi J, Social Science Genetic Association C, Willemsen G, Zhu Z, Boomsma DI, Wray NR, Penninx BWJH. The association between lower educational attainment and depression owing to shared genetic effects? Results in ~25000 subjects. *Mol Psychiatry* 2015;20:735-43.
171. Arbeitslosenquote Deutschland. Statistisches Bundesamt, 2016. (Accessed 01.06.2016, at <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Indikatoren/Konjunkturindikatoren/Arbeitsmarkt/arb210.html>.)
172. Jefferis BJ, Nazareth I, Marston L, Moreno-Kustner B, Bellón JÁ, Svab I, Rotar D, Geerlings MI, Xavier M, Goncalves-Pereira M, Vicente B, Saldivia S, Aluoja A, Kalda R, King M. Associations between unemployment and major depressive disorder: Evidence from an international, prospective study (the predict cohort). *Social Science & Medicine* 2011;73:1627-34.
173. Hollander A-C, Bruce D, Ekberg J, Burström B, Ekblad S. Hospitalisation for depressive disorder following unemployment—differentials by gender and immigrant status: a population-based cohort study in Sweden. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2013;67:875-81.
174. McGee RE, Thompson NJ. Unemployment and Depression Among Emerging Adults in 12 States, Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2010. *Preventing Chronic Disease* 2015;12:E38.
175. Thomas PA. The Impact of Relationship-Specific Support and Strain on Depressive Symptoms Across the Life Course. *Journal of Aging and Health* 2016;28:363-82.
176. Henry KL, Thornberry TP, Lee RD. The Protective Effects of Intimate Partner Relationships on Depressive Symptomatology Among Adult Parents Maltreated as Children. *Journal of Adolescent Health* 2015;57:150-6.
177. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallaugh LA, Kudlow P, Alsuwaidan M, Baskaran A. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depression and Anxiety* 2013;30:515-27.
178. Rothman SM, Griffioen KJ, Wan R, Mattson MP. Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2012;1264:49-63.
179. Mueller K, Möller HE, Horstmann A, Busse F, Lepsien J, Blüher M, Stumvoll M, Villringer A, Pleger B. Physical exercise in overweight to obese individuals induces metabolic- and neurotrophic-related structural brain plasticity. *Frontiers in Human Neuroscience* 2015;9:372.
180. Zhang XY, Xiu MH, Chen DC, Yang F, Wu GY, Lu L, Kosten TA, Kosten TR. Nicotine dependence and serum BDNF levels in male patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 2010;212:301-7.
181. Jamal M, Van der Does W, Elzinga BM, Molendijk ML, Penninx BWJH. Association Between Smoking, Nicotine Dependence, and BDNF Val66Met Polymorphism with BDNF Concentrations in Serum. *Nicotine & Tobacco Research* 2015;17:323-9.

182. Schaaf MJM, Duurland R, de Kloet ER, Vreugdenhil E. Circadian variation in BDNF mRNA expression in the rat hippocampus. *Molecular Brain Research* 2000;75:342-4.
183. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research* 2002;53:865-71.
184. Wust S, Wolf J, Hellhammer D, Federenko I, Schommer N, Kirschbaum C. The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise and Health* 2000;2:79-88.
185. Hardeveld F, Spijker J, Vreeburg SA, Graaf RD, Hendriks SM, Licht CMM, Nolen WA, Penninx BWJH, Beekman ATF. Increased cortisol awakening response was associated with time to recurrence of major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2014;50:62-71.
186. Vreeburg SA, Kruijtzter BP, van Pelt J, van Dyck R, DeRijk RH, Hoogendijk WJG, Smit JH, Zitman FG, Penninx BWJH. Associations between sociodemographic, sampling and health factors and various salivary cortisol indicators in a large sample without psychopathology. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:1109-20.
187. Kenny PJ, File SE, Rattray M. Acute nicotine decreases, and chronic nicotine increases the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus1. *Molecular Brain Research* 2000;85:234-8.
188. Mandelli L, Petrelli C, Serretti A. The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. *Childhood trauma and adult depression. European Psychiatry* 2015;30:665-80.
189. Jeon HJ, Kang E-S, Lee EH, Jeong E-G, Jeon J-R, Mischoulon D, Lee D. Childhood trauma and platelet brain-derived neurotrophic factor (BDNF) after a three month follow-up in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2012;46:966-72.
190. Buchmann AF, Hellweg R, Rietschel M, Treutlein J, Witt SH, Zimmermann US, Schmidt MH, Esser G, Banaschewski T, Laucht M, Deuschle M. BDNF Val 66 Met and 5-HTTLPR genotype moderate the impact of early psychosocial adversity on plasma brain-derived neurotrophic factor and depressive symptoms: A prospective study. *European Neuropsychopharmacology* 2013;23:902-9.
191. Harkness KL, Strauss J, Michael Bagby R, Stewart JG, Larocque C, Mazurka R, Ravindran A, Wynne-Edwards KE, Rector NA, Kennedy J. Interactions between childhood maltreatment and brain-derived neurotrophic factor and serotonin transporter polymorphisms on depression symptoms. *Psychiatry Research* 2015;229:609-12.
192. Tae WS, Kim SS, Lee KU, Nam EC, Choi JW, Park JI. Hippocampal Shape Deformation in Female Patients with Unremitting Major Depressive Disorder. *American Journal of Neuroradiology* 2011;32:671-6.
193. Abdanipour A, Sagha M, Noori-Zadeh A, Pakzad I, Tiraihi T. In vitro study of the long-term cortisol treatment effects on the growth rate and proliferation of the neural stem/precursor cells. *Neurological Research* 2015;37:117-24.
194. Medina A, Watson SJ, Bunney Jr W, Myers RM, Schatzberg A, Barchas J, Akil H, Thompson RC. Evidence for alterations of the glial syncytial function in major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2016;72:15-21.
195. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Antidepressant Medications: Meta-Analyses and Implications. *Biological Psychiatry* 2008;64:527-32.
196. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. *Neuropharmacology* 1998;37:1553-61.
197. Sartorius A, Hellweg R, Litzke J, Vogt M, Dormann C, Vollmayr B, Danker-Hopfe H, Gass P. Correlations and Discrepancies between Serum and Brain Tissue Levels of Neurotrophins after Electroconvulsive Treatment in Rats. *Pharmacopsychiatry* 2009;42:270-6.
198. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neuroscience Letters* 2002;328:261-4.
199. Poduslo JF, Curran GL. Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. *Molecular Brain Research* 1996;36:280-6.

200. DiStefano PS, Friedman B, Radziejewski C, Alexander C, Boland P, Schick CM, Lindsay RM, Wiegand SJ. The neurotrophins BDNF, NT-3, and NGF display distinct patterns of retrograde axonal transport in peripheral and central neurons. *Neuron* 1992;8:983-93.
201. Nakahashi T, Fujimura H, Altar CA, Li J, Kambayashi J-i, Tandon NN, Sun B. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. *FEBS Letters* 2000;470:113-7.
202. Gielen A, Khademi M, Muhallab S, Olsson T, Piehl F. Increased Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression in White Blood Cells of Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis Patients. *Scandinavian Journal of Immunology* 2003;57:493-7.
203. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, Leal VV, Misgeld T, Klinkert WEF, Kolbeck R, Hoppe E, Oropeza-Wekerle R-L, Bartke I, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H, Hohlfeld R. Activated Human T Cells, B Cells, and Monocytes Produce Brain-derived Neurotrophic Factor In Vitro and in Inflammatory Brain Lesions: A Neuroprotective Role of Inflammation? *The Journal of Experimental Medicine* 1999;189:865-70.
204. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008;455:894-902.
205. Chen Z-Y, Patel PD, Sant G, Meng C-X, Teng KK, Hempstead BL, Lee FS. Variant Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (Met66) Alters the Intracellular Trafficking and Activity-Dependent Secretion of Wild-Type BDNF in Neurosecretory Cells and Cortical Neurons. *The Journal of Neuroscience* 2004;24:4401-11.
206. Begliuomini S, Lenzi E, Ninni F, Casarosa E, Merlini S, Pluchino N, Valentino V, Luisi S, Luisi M, Genazzani AR. Plasma brain-derived neurotrophic factor daily variations in men: correlation with cortisol circadian rhythm. *Journal of Endocrinology* 2008;197:429-35.
207. Trajkovska V, Marcussen AB, Vinberg M, Hartvig P, Aznar S, Knudsen GM. Measurements of brain-derived neurotrophic factor: Methodological aspects and demographical data. *Brain Research Bulletin* 2007;73:143-9.
208. Terracciano A, Lobina M, Piras MG, Mulas A, Cannas A, Meirelles O, Sutin AR, Zonderman AB, Uda M, Crisponi L, Schlessinger D. Neuroticism, depressive symptoms, and serum BDNF. *Psychosomatic medicine* 2011;73:638-42.
209. Lang UE, Hellweg R, Gallinat J. BDNF Serum Concentrations in Healthy Volunteers are Associated with Depression-Related Personality Traits. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:795-8.
210. Nomoto H, Baba H, Satomura E, Maeshima H, Takebayashi N, Namekawa Y, Suzuki T, Arai H. Serum brain-derived neurotrophic factor levels and personality traits in patients with major depression. *BMC Psychiatry* 2015;15:33.
211. Adachi M, Barrot M, Autry AE, Theobald D, Monteggia LM. Selective Loss of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Dentate Gyrus Attenuates Antidepressant Efficacy. *Biological Psychiatry* 2008;63:642-9.
212. Nibuya M, Takahashi M, Russell DS, Duman RS. Repeated stress increases catalytic TrkB mRNA in rat hippocampus. *Neuroscience Letters* 1999;267:81-4.
213. Vinberg M, Miskowiak K, Kessing LV. Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels as a possible predictor of psychopathology in healthy twins at high and low risk for affective disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2014;39:179-83.
214. Huang X, Mao Y-S, Li C, Wang H, Ji J-L. Venlafaxine inhibits apoptosis of hippocampal neurons by up-regulating brain-derived neurotrophic factor in a rat depression model. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2014;7:4577-86.
215. Molendijk M, Bus B, Spinhoven P, al. e. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Molecular Psychiatry* 2011;16:1088-95.
216. Schmidt HD, Duman RS. Peripheral BDNF Produces Antidepressant-Like Effects in Cellular and Behavioral Models. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2378-91.
217. Castrén E, Hen R. Neuronal plasticity and antidepressant actions. *Trends in neurosciences* 2013;36:259-67.
218. Bukumiric Z, Starcevic V, Stanisavljevic D, Marinkovic J, Milic N, Djukic-Dejanovic S, Janjic V, Corac A, Ilic A, Kostic M, Nikolic I, Trajkovic G. Meta-analysis of the changes in

- correlations between depression instruments used in longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders* 2016;190:733-43.
219. Lin C-H, Lu M-J, Wong J, Chen C-C. Comparison of Physician-Rating and Self-Rating Scales for Patients With Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2014;34:716-21.
220. Satomura E, Baba H, Nakano Y, Maeshima H, Suzuki T, Arai H. Correlations between brain-derived neurotrophic factor and clinical symptoms in medicated patients with major depression. *Journal of Affective Disorders* 2011;135:332-5.
221. Dell'Osso L, Del Debbio A, Veltri A, Bianchi C, Roncaglia I, Carlini M, Massimetti G, Catena Dell'Osso M, Vizzaccaro C, Marazziti D, Piccinni A. Associations between Brain-Derived Neurotrophic Factor Plasma Levels and Severity of the Illness, Recurrence and Symptoms in Depressed Patients. *Neuropsychobiology* 2010;62:207-12.
222. Kheirouri S, Noorazar S, Alizadeh M, L D-A. Elevated Brain-Derived Neurotrophic Factor Correlates Negatively with Severity and Duration of Major Depressive Episodes. *Cognitive & Behavioral Neurology* 2016;29:24-31.
223. Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A, Hori H, Okamoto T, Umene W, Ueda N, Nakamura J. Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2007;31:1034-7.
224. Hashizume M, Hachisu M, Yoshida H, Kim M, Kim HK, Amano Y, Hasegawa C, Suzuki T, Ihara K. Serum brain-derived neurotrophic factor level in elderly women depression: A community-based study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2015;56:109-16.
225. Zung WWK. Depression in the Normal Aged. *Psychosomatics* 1967;8:287-92.
226. Wolkowitz OM, Wolf J, Shelly W, Rosser R, Burke HM, Lerner GK, Reus VI, Nelson JC, Epel ES, Mellon SH. Serum BDNF levels before treatment predict SSRI response in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2011;35:1623-30.
227. Wolanin A, Gross M, Hong E. Depression in athletes: prevalence and risk factors. *Current sports medicine reports* 2015;14:56-60.
228. Yang F, Trolle Lagerros Y, Belloc R, Adami H-O, Fang F, Pedersen NL, Wirdefeldt K. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain* 2015;138:269-75.
229. Schmitz N, Kruse J, Kugler J. The association between physical exercises and health-related quality of life in subjects with mental disorders: results from a cross-sectional survey. *Preventive Medicine* 2004;39:1200-7.
230. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *European Journal of Neuroscience* 2004;20:2580-90.
231. Viru A. Plasma Hormones and Physical Exercise. *Int J Sports Med* 1992;13:201-9.
232. Radahmadi M, Alaei H, Sharifi M, Hosseini N. Effect of forced exercise and exercise withdrawal on memory, serum and hippocampal corticosterone levels in rats. *Experimental Brain Research* 2015;233:2789-99.
233. Duclos M, Gouarne C, Bonnemaïson D. Acute and chronic effects of exercise on tissue sensitivity to glucocorticoids. *Journal of applied physiology* 2003;94:869-75.
234. Cameron HA, McKay RDG. Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nat Neurosci* 1999;2:894-7.
235. Paffenbarger RS, Lee IM, Leung R. Physical activity and personal characteristics associated with depression and suicide in American college men. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1994;89:16-22.
236. Farmer ME, Locke BZ, Moscicki EK, Dannenberg AL, Larson DB, Radloff LS. Physical activity and depressive symptoms: The NHANES I epidemiologic follow-up study. *American Journal of Epidemiology* 1988;128:1340-51.

237. Trivedi MH, Greer TL, Grannemann BD, Chambliss HO, Jordan AN. Exercise as an Augmentation Strategy for Treatment of Major Depression. *Journal of Psychiatric Practice* 2006;12:205-13.
238. Schiffer T, Schulte S, Hollmann W, Bloch W, Struder H. Effects of strength and endurance training on brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor 1 in humans. *Hormone and Metabolic Research* 2009;41:250-54.
239. Ogonovszky H, Berkes I, Kumagai S, Kaneko T, Tahara S, Goto S, Radák Z. The effects of moderate-, strenuous- and over-training on oxidative stress markers, DNA repair, and memory, in rat brain. *Neurochemistry International* 2005;46:635-40.
240. Mata J, Thompson RJ, Gotlib IH. BDNF Genotype Moderates the Relation Between Physical Activity and Depressive Symptoms. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 2010;29:130-3.
241. Wang JS, Jen CJ, Kung HC, Lin LJ, Hsiue TR, Chen HI. Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men. *Circulation* 1994;90:2877-85.
242. Creighton B, Kupchak B, Aristizabal J, Flanagan S, Dunn-Lewis C, Volk B, Comstock B, Volek J, Hooper D, Szivak T, Maresh C, Kraemer W. Influence of training on markers of platelet activation in response to a bout of heavy resistance exercise. *European journal of applied physiology* 2013;113:2203-9.
243. Sakuma K, Yamaguchi A. The Recent Understanding of the Neurotrophin's Role in Skeletal Muscle Adaptation. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2011;2011:201696.
244. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research* 2015;60:56-64.
245. Li Z, Zhang C, Fan J, Yuan C, Huang J, Chen J, Yi Z, Wang Z, Hong W, Wang Y, Lu W, Guan Y, Wu Z, Su Y, Cao L, Hu Y, Hao Y, Liu M, Yu S, Cui D, Xu L, Song Y, Fang Y. Brain-derived neurotrophic factor levels and bipolar disorder in patients in their first depressive episode: 3-year prospective longitudinal study. *The British Journal of Psychiatry* 2014;205:29-35.
246. Dreimüller N, Schlicht KF, Wagner S, Peetz D, Borysenko L, Hiemke C, Lieb K, Tadić A. Early reactions of brain-derived neurotrophic factor in plasma (pBDNF) and outcome to acute antidepressant treatment in patients with Major Depression. *Neuropharmacology* 2012;62:264-9.
247. Tadić A, Wagner S, Schlicht KF, Peetz D, Borysenko L, Dreimüller N, Hiemke C, Lieb K. The early non-increase of serum BDNF predicts failure of antidepressant treatment in patients with major depression: A pilot study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2011;35:415-20.
248. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. Third edition. American Psychiatric Association, 2010. (Accessed 05.11.2015, at http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf.)
249. Nase S, Köhler S, Jennebach J, Eckert A, Schweinfurth N, Gallinat J, Lang UE, Kühn S. Role of Serum Brain Derived Neurotrophic Factor and Central N-Acetylaspartate for Clinical Response under Antidepressive Pharmacotherapy. *Neurosignals* 2016;24:1-14.
250. BDNF – ein Serum-Marker bei Depression und Burnout. Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam MVZ GbR. (Accessed 19.03.2016, at <http://www.imd-berlin.de/fachinformationen/diagnostikinformationen/bdnf-ein-serum-marker-bei-depression-und-burnout-zur-objektivierung-des-behandlungserfolges.html>.)

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Jacqueline Andrea Jennebach, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema *Serum-Konzentration des „Brain-derived neurotrophic factors“ bei Depressionen im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten entsprechen den „Uniform Requirements for Manuscripts“ (URM) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Jacqueline Andrea Jennebach hatte folgenden Anteil an der Publikation:

Nase S, Köhler S, Jennebach J, Eckert A, Schweinfurth N, Gallinat J, Lang UE, Kühn S. Role of Serum Brain Derived Neurotrophic Factor and Central N-Acetylaspartate for Clinical Response under Antidepressive Pharmacotherapy. Neurosignals 2016;24:1-14.

Beitrag im Einzelnen: Patientenrekrutierung; eigenständige Durchführung von Blutprobengewinnung und Patienteninterviews inkl. Erhebung der Hamilton Depression Rating Scale; Mitwirkung an der statistischen Auswertung der Primärdaten und Literaturrecherche; Teilhabe am Verfassen des Manuskriptes.

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Nase S, Köhler S, Jennebach J, Eckert A, Schweinfurth N, Gallinat J, Lang UE, Kühn S. Role of Serum Brain Derived Neurotrophic Factor and Central N-Acetylaspartate for Clinical Response under Antidepressive Pharmacotherapy. *Neurosignals* 2016;24:1-14.

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Jürgen Gallinat für die Überlassung des Themas sowie die Unterstützung während der Datenerhebung und Erstellung dieser Dissertation.

Des Weiteren möchte ich mich bei dem Team der psychiatrischen Institutsambulanz sowie der Stationen 152a und 155 des Campus Charité Mitte bedanken, die bei der Rekrutierung der Patienten behilflich waren und mich bei schwierigen Blutabnahmen mit einer ruhigen Hand unterstützten.

Ein weiterer Dank richtet sich an alle Studienteilnehmer, die sich Zeit für dieses Forschungsprojekt und die umfangreiche Datenerhebung nahmen.

Ich möchte auch meiner Familie und meinen Freunden danken, die viel Verständnis gezeigt und mich immer wieder motiviert haben.

Ich danke Sarah Nase und Marc Fischer für ihre hilfreichen Anmerkungen, das Korrekturlesen und die Beantwortung meiner Fragen.

Zum Schluss möchte ich mich bei Bertram Sändig bedanken, dessen Geduld und Zeit mir die Umsetzung dieser Arbeit ermöglicht haben und der mir mit starken Nerven zur Seite stand.