

Aus dem
CharitéCentrum 14 für Tumormedizin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Tumorimmunologie
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Dörken

Habilitationsschrift

Untersuchungen zu Depression und kognitiven Defiziten bei Patienten mit Tumorerkrankungen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin und Hämatologie/Onkologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinische Fakultät Charité-
Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Christian Jehn

Eingereicht:	März 2016
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. Dirk Arnold
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. Volker Heinemann

	1
Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungen	2
1. Einleitung	
1.1 Definition und Epidemiologie der Depression	3-4
1.2 Depression und Tumorerkrankung	5
1.3 Die Neurobiologie der Depression	6
1.4 Inflammation und Zytokine	6-7
1.5 HPA-Achse und Dysregulation bei Depression	7-8
1.6 Morphologische Korrelate der Depression	8-9
1.7 Therapieansätze	10-11
1.8 Depression und kognitive Defizite	11-12
1.8.1 Gedächtnis und Lernen	12-13
1.8.2 Aufmerksamkeit	13
1.8.3 Exekutive Funktion	13-14
2. Eigene Arbeiten	
2.1 Diagnose Depression bei Tumorerkrankungen, Evaluation prädiktiver Biomarker der Depression	15-22
2.2 Immunologische und neuroendokrine Veränderungen bei Tumorerkrankungen mit Depression	23-29
2.3 Der Einfluss von Alter, Performance Status, Tumor- aktivität und IL-6 auf Angststörungen und Depression bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom	30-35
2.4 Neurokognitive Funktionsstörungen bei Tumor- patienten und Depression. Der Einfluss von BDNF, Hämoglobin und IL-6 auf Kognition und Depression	36-41
2.5 Verminderte Kognition bei Patientinnen mit Mammakarzinom und Depression	42-50
3. Diskussion	51-57
4. Zusammenfassung	58-59
5. Literaturverzeichnis	60-72
6. Danksagung	73
7. Erklärung	74

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
CRH	Kortikotrophin-Releasing-Hormon
DALY	Disability Adjusted Life Years
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GBD	Burden of Disease
GR	Glucokorticoid-Rezeptor
HADS	Hospital Anxiety und Depression Scale
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
IL-6	Interleukin - 6
LTM	Long-Term Memory
MAOI	Monoamine-oxidase Inhibitoren
MR	Mineralokorticoid-Rezeptor
PFC	Präfrontalen Kortex
ROC	Receiver Operating Characteristics
SCID	Structured Clinical Interview for DSM-IV
SNIR	Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitoren
SSRI	Serotonin Selektiven Reuptake Inhibitoren
STM	Short-Term Memory
TCA	Tricyclischen Antidepressiva
VLMT	Verbal Learning and Memory Test
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie der Depression

Die Depression (MDD) ist eine affektive Erkrankung, die sich durch eine niedergedrückte Stimmung manifestiert, sowie von einer Gefühlswelt aus anhaltender Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit und Leere geprägt wird. Patienten sind gezeichnet von Antriebslosigkeit und der Unfähigkeit, Freude zu empfinden (Anhedonie).

Zu einem geminderten Selbstwertgefühl, Schuldgefühlen und Suizidgedanken treten somatischen Symptome wie Erschöpfung, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, sexuelle Dysfunktion und kognitiven Defizite hinzu. Weitere entscheidende Funktionsverluste sind eine Verminderung der Gedächtnisleistung und der Konzentration, so wie Störungen des Sprachflusses und der Aufmerksamkeit. Nach den DSM-IV (V) Kriterien müssen für die Diagnosestellung einer Depression mindestens fünf Symptome über einen Zeitraum von 14 Tagen bestehen, wobei eines der Symptome entweder eine depressive Stimmung oder Anhedonie sein muss (1).

Tabelle 1. Diagnostische Kriterien für Major Depression

Depressive Verstimmung
 Reizbarkeit
 Geringes Selbstwertgefühl
 Hoffnungslosigkeit, Gefühl der Wertlosigkeit, und Schuldgefühle
 Konzentrationsstörungen
 Ab- oder Zunahme des Appetits
 Ab- oder Zunahme des Gewichts
 Insomnia oder Hypersomnia
 Fatigue
 Anhedonie
 Suizidgedanken

(Für die Diagnose Major Depression müssen mindestens fünf der 11 aufgeführten Symptome über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen vorhanden sein.)

MDD ist eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. In vielen Fällen ist sie eine chronische Erkrankung mit wiederkehrenden Episoden. Fast 20% aller Menschen erleiden eine klinisch signifikante Episode in ihrem Leben (2,3). Dabei erkranken Frauen doppelt so häufig wie Männer (4). Viele Patienten erleiden ihre erste Episode schon in der Adoleszenz (5). Mehr als 75% der Patienten durchleben mehr als eine depressive Episode, wobei Rezidive oft innerhalb der ersten 2 Jahre nach Remission eintreten (6). Die hohe Rezidivrate legt die Vermutung nahe, dass spezifische Risikofaktoren zu wiederholt depressive Episoden führen. Eine genetische Disposition an einer Depression zu erkranken kann vorliegen. Zwillings- und Familienstudien zeigen ein vererbbares Erkrankungsrisiko von 20-30% an (7). Es konnten verschiedene Mutationen identifiziert werden, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sind. Dabei sind der FKBP5, der Val66Met und der 5-HTTLPR Polymorphismus am besten charakterisiert. (8,9,10,11,12).

Nach einer WHO Studie waren 2010 ca. 300 Millionen Menschen an einer Depression erkrankt. Die Global Burden of Disease (GBD) 2010 Studie prognostiziert, dass die Depression künftig den größten Anteil an der weltweiten Krankheitsbelastung einnehmen wird. In der GBD wurde die, durch Depression verursachte globale Krankheitslast anhand der Disability Adjusted Life Years (DALY) gemessen. Der sogenannte DALY Indikator erfasst die Jahre, die ein Mensch durch Erkrankung oder einen verfrühten Tod verliert (4,13).

Die hohen Erkrankungszahlen aus den Industrieländern lassen nur erahnen, wie viele Menschen in der Dritten Welt an Depression leiden, wenn Unterernährung, Infektionen und Kriegstraumata die Anfälligkeit von psychiatrischen Erkrankungen erhöhen.

Die Diagnose Depression ist oft mit dem Stigmata des Wahnsinns oder der Willensschwäche behaftet, so dass nur ein Bruchteil der Patienten einen Arzt konsultieren (14). Aber auch ein Aufsuchen des Hausarztes führt nur in wenigen Fällen zu einer Diagnose und einer adäquaten Behandlung (15).

1.2 Depression und Tumorerkrankungen

Die Angst vor Krebs nährt die weit verbreitete Ansicht, eine Depression wäre eine angemessene und verständliche Reaktion auf diese lebensbedrohliche Situation. Hervorzuheben ist, dass ein Großteil der Patienten mit Krebs jedoch keine Depression entwickelt. Die Häufigkeit einer komorbiden Depression ist bei Tumorerkrankungen vergleichbar mit anderen chronischen Erkrankungen wie Rheumatoide Arthritis, Diabetes und Herz-Kreislaufkrankungen. Dabei zeigen Depressionserkrankungen eine gehäufte Assoziation mit somatischen Erkrankungen, die mit einer chronischen Inflammation einhergehen (16,17). Krebs ist somit ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression und nicht die Depression eine unvermeidbare Reaktion auf die Diagnose Krebs.

Die Prävalenz der Depression bei Tumorerkrankungen wird in der Literatur mit 2-55% angegeben (18,19,20). Depressionen treten bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen deutlich häufiger auf (21,22). Die heterogenen Prävalenzdaten spiegeln die Limitierungen der unterschiedlichen Screening- und Diagnosefragebögen bei dieser Patientengruppe wieder. Die DSM IV Diagnose Kriterien gelten als Goldstandard in der Diagnosestellung der Depression bei somatisch Gesunden, sind aber bei Patienten mit Tumorerkrankungen nicht immer klar anwendbar (23). Vor allem die somatischen Symptome der DSM IV Diagnosekriterien wie Appetitsverlust, Fatigue und Gewichtsverlust sind oft nicht von den Nebenwirkungen der Chemotherapien und von den intrinsischen Tumorsymptomen zu trennen. Die meisten psychiatrischen Fragebögen sind für Tumorpatienten oft ungeeignet, da sie genau diese somatischen Symptome abfragen und bewerten. Es mussten daher Fragebögen entwickelt und evaluiert werden, die somatische Diagnosekriterien minimieren und den Faktoren Depression und Anhedonie mehr Gewicht verleihen (24). Der Hospital Anxiety und Depression Scale (HADS) ist ein solcher spezieller Fragebogen, der sich nicht auf somatische Symptome bezieht und bei Patienten mit Tumorerkrankungen ausführlich evaluiert wurde (25,26). Ein Score ≥ 11 auf der Depressions-Scala ist dabei ein Indikator für das Vorliegen einer Depression (27).

1.3 Die Neurobiologie der Depression

Die Depression wird zunehmend als stress-assoziierte Störung, bei entsprechender, genetischer Prädisposition beschrieben. Erkenntnissen aus der experimentellen und klinischen Forschung bilden die Grundlagen zu einer neurobiologisch dominierten Sichtweise der Depression.

Beispiele hierfür sind prädisponierende genetische Mutationen, die neuro-endokrine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA), Interaktionen pro-inflammatorischer Zytokine und Störungen der neuronalen Plastizität und der Neurogenesis im Hippocampus.

Die gehäufte Assoziation von Depression mit Erkrankungen, die von prominenten Inflammationsreaktionen begleitet werden, impliziert inflammatorische Zytokine in die Pathogenese der Depression.

1.4 Inflammation und Zytokine

Zytokine lösen im Rahmen einer systemischen Inflammation bei gesunden Säugetieren ein Syndrom aus welches in der Verhaltensbiologie als Sickness Behavior bezeichnet wird und in vielen Symptomen den Charakteristika einer Depression beim Menschen gleicht. Unterschiede weisen diese beiden Syndrome vor allem in der Dauer und Intensität der Symptome auf (28,29). In diesem Kontext konnte eine signifikante Assoziation zwischen erhöhten pro-inflammatorischen Zytokinwerten, insbesondere IL-6, und einer Depressionserkrankung mehrfach belegt werden (30,31,32,33). Unklar bleibt, ob dieser Assoziation eine Kausalität zugrunde liegt oder sie als Begleitphänomen verstanden werden muss. Pro-inflammatorische Zytokine, wie IL-6, werden von Immunzellen wie Monozyten, Lymphozyten und Gliazellen, aber auch von Endothelzellen, Endokrinen Zellen und Tumorzellen produziert (34,35). IL-6 wird auch hormonell reguliert. Die Produktion kann durch Katecholamine stimuliert und durch Glucokorticoide supprimiert werden (36,37). In gesunden Menschen steigt die Blutkonzentration an IL-6 mit dem Alter (38). Tumorwachstum und kürzeres Gesamtüberleben sind bei Patienten mit Tumorerkrankungen mit einer Erhöhung der IL-6 Konzentration assoziiert (39,40,41).

IL-6 ist ein potenter Stimulator der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA), welche die Kortisolkonzentration im Blut mitreguliert (42,43).

1.5 HPA-Achse und Dysregulation bei Depression

Die HPA-Achse ist das Bindeglied zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Hormonsystem. Dabei spielt sie eine wichtige Rolle in der Stimmungsregulation. Diese neuroendokrine Achse besteht aus dem hypothalamischen CRH (Kortikotrophin-Releasing-Hormon), dem hypophysären ACTH (Adrenokortikotrophes Hormon) und dem Nebennierenrinden Glucokorticoide Kortisol. Die übergeordnete Regulation dieses Systems wird von dem Hippocampus übernommen. Die Ausschüttung von CRH führt zur Produktion von ACTH, welches wiederum die Nebennieren zur Kortisol-ausschüttung stimuliert (44). Kortisol hemmt dann über eine negative Feedbackschleife die weitere Freisetzung von CRH und ACTH und damit seine eigene Ausschüttung. Diese autoregulatorische Hemmung der Kortisol-ausschüttung wird durch Mineralocorticoid-Rezeptoren (MR) und Glucokorticoide-Rezeptoren (GR) im Hippocampus vermittelt (45,46). Diese Stressreaktion versetzt den Körper in psychische und physische Alarmbereitschaft (47). Wie stark die Ausprägung der Stressreaktion ist, hängt von der individuellen Bewertung ab, ob die Situation als Herausforderung oder Bedrohung empfunden wird (48).

Eine Depression ist mit einer pathologischen Überaktivierung dieser HPA-Stress-Achse assoziiert. Dabei wird ein Defekt an dem Korticoidebindenden Rezeptoren (GR) vermutet, welcher die negative Feedbackschleife beeinträchtigt und zu einer unkontrollierten HPA-Achsen Hyperaktivierung führt (49,50). Infolgedessen entsteht ein Hyperkortisolismus und eine Abflachung der zirkadianen Rhythmik der Kortisolausschüttung (51,52). In vitro Untersuchungen zeigen, dass pro-inflammatorische Zytokine wie IL-6, die Glucokorticoide-Rezeptor (GR) Funktion der HPA-Achse behindern und damit den Glucokorticoide-vermittelten negativen Rückkopplungs-Mechanismus der HPA-Achse stören. Aus dieser GR-Resistenz resultiert eine chronisch pathologisch aktivierte HPA-Achse (53).

1.6 Morphologische Korrelate der Depression

Obwohl sich eine Depression klinisch als heterogenes Syndrom manifestiert, können spezielle Hirnregionen und Nervenbahnen identifiziert werden, die Emotion und Stimmung kontrollieren (54). Funktionelle Bildgebung und post mortem Studien weisen auf den präfrontalen Kortex (PFC), die Amygdala und vor allem auf den Hippocampus als Kontrollzentrum der Stimmung hin. Bei einer Depression zeigt sich eine reduzierte Aktivität im PFC und Hippocampus während die Amygdala an Aktivität zunimmt (55,56). Die veränderten Aktivitäten dieser Zentren und deren Verbindungen können mit depressivem Verhalten korreliert werden. So ist die reduzierte Aktivität des PFC und des Hippocampus mit Anhedonie und Verminderung der kognitiven Funktion assoziiert. Im Gegensatz dazu geht die Aktivitätszunahme der Amygdala mit einer ängstlichen gedrückten Stimmung und fehlender Motivation einher (57). Die Aktivitätszunahme der Amygdala ist wahrscheinlich auf die Atrophie und verminderte Funktion des PFC zurückzuführen, welcher eigentlich einen inhibitorischen Einfluss auf die Amygdala ausüben sollte und so die depressive Symptomatik mitbeeinflusst (57). Auch wenn dieses Modell sehr vereinfacht dargestellt ist, stützen viele Studien diese Hypothese.

Die verminderten Funktionen des PFC, des Hippocampus und vor allem der Verbindungen zu anderen Hirnregionen beruhen dabei auf strukturellen Veränderungen. Eine Reihe von Untersuchungen zeigen eine Volumenreduktion des PFC und des Hippocampus. Diese Volumenreduktion korreliert mit der Länge und Intensität der Depressionserkrankung (58,59). Es ist wahrscheinlich, dass diese makroskopischen Volumenminderungen mit der Vielzahl der beschriebenen atrophischen mikrostrukturellen Veränderungen zusammenhängen (60). So lassen sich bei Stress und Depression vor allem im Hippocampus und PFC Atrophie und Verlust von Neuronen und Gliazellen nachweisen (61). Insbesondere ist die Regression der synaptischen Verbindungen auffällig (62,63). Daraus hat sich das Konzept der verminderten Neuroplastizität und der daraus resultierenden neuronalen und synaptischen Atrophie entwickelt.

Einer der treibenden Mechanismen dieser verminderten Neuroplastizität ist eine Reduktion der neurotrophen Wachstumsfaktoren. Einer der

wichtigsten neuronalen Wachstums-faktoren ist der Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Dieser Faktor spielt nicht nur während der Neurogenese eine entscheidende Rolle, auch die Aktivität der synaptischen Plastizität und die neuronale Homöostase werden durch BDNF beeinflusst (54, 64). Glucokorticoide und damit Stress inhibieren die Genexpression von BDNF im Hippocampus und PFC (54). Bei einer Vielzahl von Studien konnte eine Reduktion von BDNF im ZNS und Blut bei Patienten mit einer Depression belegt werden (65). Auch Tiermodelle stützen diese Hypothese. So weisen Mäuse, bei denen das BDNF-Gen, speziell im Hippocampus durch Knockdown inaktiviert wurde, ein depressives Verhalten auf (66). Auch hier zeigen sich in der histologischen Untersuchung die vorher beschriebenen atrophischen Veränderungen der Dendriten und der synaptischen Verbindungen im Hippocampus und PFC (67). Die Mutation Val66Met vermindert den Transport und die synaptische Ausschüttung von BDNF und zeigt ähnliche neuronale atrophische Veränderungen in den mutanten Mäusen (68).

Der Val66Met Polymorphismus lässt sich in 25% der Menschen nachweisen. Die Träger dieser Mutation zeigen eine Reduktion im Volumen des Hippocampus und haben ein erhöhtes Risiko an einer Depression zu erkranken (69,70). Diese Untersuchungen zeigen, dass eine Reduktion von BDNF, ob durch Stress oder Mutation, zu einer neuronalen Atrophie mit dem funktionellen Korrelat eines depressiven Verhaltens führen können. Angesichts der beschriebenen Veränderungen, kann die Depression auch als milde neurodegenerative Erkrankungen gesehen werden. Eine solche Sichtweise ermöglicht andere Therapieansätze.

1.7 Therapieansätze

Die tricyclischen Antidepressiva (TCA) und die Monoamine-oxidase Inhibitoren (MAOI) waren die ersten Substanzgruppen die erfolgreich zur Behandlung einer Depression eingesetzt wurden. Diese sind weitgehend von einer neueren Generation Antidepressiva abgelöst worden. Die aktuell eingesetzten Serotonin Selektiven Reuptake Inhibitoren (SSRI) und Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitoren (SNIR) zeichnen sich vor allem durch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aus (71). Diese Substanzen verändern die Monoaminaktivität im synaptischen Spalt und könnten auf einen Serotoninmangel als Ursache der Depression schließen lassen. Diese Serotoninhypothese ist nun 48 Jahre alt und wirft viele Fragen auf (72). Die Tatsache, dass bei diesen Therapien Wochen bis Monate vergehen können, bis sich ein therapeutischer Effekt zeigt, weist eher auf einen adaptiven Prozess hin, als auf eine einfache Veränderung der Monoaminkonzentration. Neben der langen Latenz bis zum Wirkungseintritt zeigen diese Medikamente nur eine moderate Wirksamkeit mit einem Ansprechen von ca. 30% auf die Erstlinientherapie (73).

Neben direkten anti-inflammatorischen Effekten, zeigen in vitro und in vivo Studien, dass eine effektive antidepressive Therapie zu einer Korrektur der HPA-Achsen Dysregulation führt. Tatsächlich scheinen diese Substanzen direkt die Funktion der Glucokorticoide-Rezeptoren (GR) der HPA Achse zu verbessern, dadurch die GR Resistenz zu vermindern und die Hyperaktivierung der HPA-Achse wieder zu normalisieren (74). Damit wird auch der negative Einfluss der Glucokorticoide auf die BDNF Transskription reduziert. Bei erfolgreicher Therapie zeigt sich bei den Patienten neben einer Normalisierung der HPA-Achsen Reaktivität auch ein Anstieg der BDNF Konzentration im Blut.

Der verzögerte Wirkungseintritt der SSRI und SNIR ist vermutlich durch die adaptiven neurohormonellen Veränderungen zu erklären. Gleichzeitig verdeutlicht aber diese langwierige und limitierte Umkehr der neuronalen Atrophie die Notwendigkeit neuer Medikamente, mit schnellem Wirkungseintritt und besserer Effektivität. NMDA Antagonisten könnten diese Lücke füllen. Ketamin ist ein potenter Vertreter der NMDA Antagonisten, und zeigt innerhalb von Stunden einen schnellen und anhaltenden antidepressiven Effekt auch bei therapieresistenten Patienten (75,76). Ketamin führt dabei über einen

Glutamat-Burst zu vermehrter Transkription und Ausschüttung von BDNF. Dies führt über mTOR Signaltransduktion zu einer vermehrten Synthese von synaptischen Proteinen, notwendig für neue Synapsenverbindungen und damit für die synaptische Neuroplastizität (77,78). Mit den NMDA Antagonisten könnte erstmalig eine Wirkstoffgruppe zur Verfügung stehen welche direkt die neuronale Atrophie korrigieren (79, 80).

1.8 Depression und Kognitive Defizite

Für zielgerichtetes, adaptives Verhalten in einer sich verändernden Umgebung ist Kognition von entscheidender Bedeutung. Durch Kognition werden Informationen wahrgenommen, aufgenommen und verarbeitet. Sie umfasst Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Lernen, wie auch Sprachverständnis und Sprachproduktion. Kognition ist die Voraussetzung für eine aktive Auseinandersetzung mit der Umgebung.

MDD verändert nicht nur die Gefühlswelt der Patienten, sondern auch wie sie sich selbst und ihre Umwelt wahrnehmen. Kognitive Defizite sind bedeutende funktionelle Einschränkungen für die Patienten mit Depression und persistieren oft residuell nachdem die depressive Symptomatik erfolgreich behandelt wurde (81,82). Die kognitiven Defizite manifestieren sich als verminderte Konzentrationsfähigkeit, reduzierte Gedächtnisleistung, eingeschränkte Entscheidungsfähigkeit, sowie als fehlerhafte Problemlösungsfähigkeit und treten in ca. 20%-70% der Patienten mit Depression auf (83,84). Bemerkenswert ist dabei, dass die Ausprägungen der kognitiven Defizite mit der Dauer und der Intensität der depressiven Episode zusammenhängen (85). Die funktionellen und morphologischen Veränderungen des Hippocampus und des PFC, die sich bei der Depression nachweisen lassen, beeinflussen offensichtlich auch Strukturen, die wichtig für die genannten kognitiven Prozesse sind. Manche Autoren sehen deshalb die kognitiven Defizite als funktionelle Korrelate dieser Veränderungen, da die Regulationszentren für kognitive Prozesse (Lernen und Gedächtnis) und Depression (Stimmung) im Hippocampus nahe beieinander liegen (86, 87). BDNF wird im Hippocampus stark exprimiert und beeinflusst

dabei die synaptische Organisation und Plastizität die notwendig für Lernprozesse und Gedächtnisleistung sind (88, 89, 90).

Kognitive Defizite sind entscheidend mitverantwortlich für den psychosozialen Funktionsverlust den Patienten durch die Depression erleiden (91). Eingeschränkte Fähigkeiten zwischenmenschliche Konflikte und stressvolle Situationen zu lösen, führen zu verminderter Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz (92).

Die Angaben über Art und Ausmaß der kognitiven Defizite sind sehr unterschiedlich. Das liegt an den unterschiedlich angewandten neuropsychologischen Testverfahren und den Fokus der untersuchten kognitiven Domänen. Acht Domänen der Kognition werden mit den unterschiedlichen Testverfahren untersucht: Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Exekutive Funktionen, Sprachverständnis und Produktion, motorische Fertigkeiten, räumlich-visuelles Denkvermögen, soziales Bewusstsein.

Die Interpretation der Ergebnisse dieser Untersuchungen wird oft durch die Heterogenität der Patientengruppen bezüglich intervenierender Faktoren wie Persönlichkeitsstörungen, Alter, Geschlecht und Dauer sowie Schweregrad der Depression belastet. Die Schwierigkeit ein spezifisches Muster des kognitiven Defizits bei der Depression zu beschreiben, liegt darin, dass Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Exekutivfunktionen weder konzeptuell noch experimentell eindeutig zu trennen sind.

1.8.1 Gedächtnis und Lernen

Die aktuelle Literatur favorisiert die Vorstellung des Gedächtnisses als dreidimensionales Konstrukt, bestehend aus einer Prozessebene, einer Zeitebene und einer Inhaltsebene. Während auf der Prozessebene Informationsaufnahme, Enkodierung (Einspeicherung), Konsolidierung, Ablagerung und Recall von Informationen statt findet (93), umfasst die Zeitebene das Kurzzeitgedächtnis/Arbeitsgedächtnis und das Langzeitgedächtnis. Das Arbeitsgedächtnis kann nicht nur eingehende akute Informationen verarbeiten und an das Langzeitgedächtnis zur Speicherung weiterleiten es kann auch komplexere kognitive Prozesse bewerkstelligen unter Zuhilfenahme von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis (94). Vorangestellt ist diesem

System ein Aufmerksamkeitssystem, die zentrale Exekutive, welche die Selektion von aufzunehmenden Informationen, die Fokussierung der Aufmerksamkeit und Prozesse wie Enkodierung, Speicherung und Abruf von Informationen kontrolliert (95). Das Langzeitgedächtnis kann als hierarchischer, geordneter Speicher angesehen werden. In diesem System werden unter anderem unser Wissen, unsere motorischen Fertigkeiten und unsere persönlichen Erlebnisse abgespeichert (96). Es wurden eine Vielzahl an Untersuchungen zur Beurteilung der Gedächtnisleistung bei Patienten mit Depression durchgeführt. Die Ergebnisse waren dabei nicht einheitlich. Während Zihl et al. (97) und Fossati et al. (98) deutliche Defizite im Kurz- und Arbeitsgedächtnis von Patienten mit Depression fanden konnten andere Untersuchungen keine Gruppenunterschiede finden (99, 100).

Untersuchungen des Langzeitgedächtnisses zeigten ähnlich unterschiedliche Ergebnisse. Die Metaanalyse von Zakzanis et al. (101) kommt zu einem überraschend deutlichen Ergebnis. Darin ist die Abrufleistung des episodischen Langzeitgedächtnisses bei Patienten mit Depression deutlich vermindert.

1.8.2 Aufmerksamkeit

Die Aufmerksamkeit ist eine der Voraussetzungen des Bewusstseins, damit das ZNS auf einen Stimulus fokussieren und reagieren kann. Bei Patienten mit Depression zeigen sich typische Defizite in der Aufmerksamkeitsaktivierung (Alertness), in der Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit (Daueraufmerksamkeit), in der simultanen Aufmerksamkeit angesichts mehrerer Informationsquellen (Geteilte Aufmerksamkeit) und in der Fokussierung der Aufmerksamkeit nicht relevantes zu unterdrücken (Selektive Aufmerksamkeit) (102,103).

1.8.3 Exekutivfunktionen

Unter dem Konzept der exekutiven Funktionen werden kognitive Prozesse des strategischen Handelns, der Planung und der Problemlösung vereint. Voraussetzung dafür sind Fokussierung, kognitive Flexibilität und die Fähigkeit, ungeeignete Handlungsimpulse zu unterdrücken (104,105).

Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen können bei einer Vielzahl an Patienten mit Depression nachgewiesen werden. Sie stellen ein wichtiges Symptom der Depression dar und tragen einen großen Anteil an den Funktionseinbußen der Erkrankten bei (106).

2. Eigenarbeiten

2.1 Diagnose Depression bei Tumorerkrankungen, Evaluation prädiktiver Biomarker der Depression

(Jehn CF, Kuehnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Krebs M, Regierer AC, Schmid P, Possinger K, Flath BC: **Biomarkers of Depression in Cancer Patients.**

Cancer 2006 Dec 1;107 (11):2723-2729.)

<https://doi.org/10.1002/cncr.22294>

Die Depression gilt als stress-assoziierte affektive Störung und tritt bei Patienten mit Tumorerkrankungen gehäuft als Begleiterkrankung auf.

Tumorerkrankungen gehen mit einer erhöhten Stress- und Inflammationsreaktion einher. Der Einfluss dieser Veränderungen wurde bei Tumorpatienten mit Depression bisher wenig untersucht. Da die psychiatrischen Diagnosekriterien einer Depression somatische Symptome beinhalten, die auch den Nebenwirkungen der Chemotherapie und den Tumorsymptomen zugeschrieben werden können, ist die Erkennung dieser affektiven Störung oft erschwert. Potentielle prädiktive Biomarker könnten als Diagnosehilfe oder zur Verlaufsbeurteilung einer antidepressiven Therapie dienen.

Mit dieser Studie konnte der Einfluss von IL-6 auf die Depression bei Patienten mit Tumorerkrankungen weiter untermauert werden und erstmalig in dieser Patientengruppe die Dysregulation der zirkadianen Funktion der HPA-Achse aufgezeigt werden. Zudem wurden die Spezifität und Sensitivität von IL-6 und der zirkadianen Kortisol-Amplitude als potentieller prädiktiver Depressionsbiomarker untersucht. Diese Daten unterstützen das Verständnis der Pathogenese der Depression in dieser Patientengruppe, zugleich können sie aber auch neue Angriffspunkte für effektivere Therapien mitdefinieren.

Biomarkers of Depression in Cancer Patients

Jehn CF, Kuehnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Krebs M, Regierer AC, Schmid P, Possinger K, Flath BC: Biomarkers of Depression in Cancer Patients.

Cancer 2006 Dec 1;107 (11):2723-2729

<https://doi.org/10.1002/cncr.22294>

Biomarkers of Depression in Cancer Patients

Jehn CF, Kuehnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Krebs M, Regierer AC, Schmid P, Possinger K, Flath BC: Biomarkers of Depression in Cancer Patients.

Cancer 2006 Dec 1;107 (11):2723-2729

<https://doi.org/10.1002/cncr.22294>

Biomarkers of Depression in Cancer Patients

Jehn CF, Kuehnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Krebs M, Regierer AC, Schmid P, Possinger K, Flath BC: Biomarkers of Depression in Cancer Patients.

Cancer 2006 Dec 1;107 (11):2723-2729

<https://doi.org/10.1002/cncr.22294>

Biomarkers of Depression in Cancer Patients

Jehn CF, Kuehnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Krebs M, Regierer AC, Schmid P, Possinger K, Flath BC: Biomarkers of Depression in Cancer Patients.

Cancer 2006 Dec 1;107 (11):2723-2729

<https://doi.org/10.1002/cncr.22294>

Biomarkers of Depression in Cancer Patients

Jehn CF, Kuehnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Krebs M, Regierer AC, Schmid P, Possinger K, Flath BC: Biomarkers of Depression in Cancer Patients.

Cancer 2006 Dec 1;107 (11):2723-2729

<https://doi.org/10.1002/cncr.22294>

Biomarkers of Depression in Cancer Patients

Jehn CF, Kuehnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Krebs M, Regierer AC, Schmid P, Possinger K, Flath BC: Biomarkers of Depression in Cancer Patients.

Cancer 2006 Dec 1;107 (11):2723-2729

<https://doi.org/10.1002/cncr.22294>

Biomarkers of Depression in Cancer Patients

Jehn CF, Kuehnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Krebs M, Regierer AC, Schmid P, Possinger K, Flath BC: Biomarkers of Depression in Cancer Patients.

Cancer 2006 Dec 1;107 (11):2723-2729

<https://doi.org/10.1002/cncr.22294>

2.2 Immunologische und neuroendokrine Veränderungen bei der Depression. Assoziation von IL-6, HPA-Achsen Dysregulation und Tumorerkrankung mit Depression.

(Jehn CF, Kühnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Schmid P, Possinger K, Flath BC, Lüftner D: **Association of IL-6, hypothalamus-pituitary-adrenal axis function, and depression in patients with cancer.** Integr Cancer Ther. 2010 Sep; 9(3): 270-5. doi: 10.1177/ 1534735410370036. Epub 2010 May 11.)

Wir konnten in der letzten Publikation (Jehn et al. 2006) zeigen, dass eine Depression bei Patienten mit Tumorerkrankung mit erhöhten Inflammationsmarker IL-6 und einer HPA Dysregulation assoziiert ist und diese als Biomarker eingesetzt werden können.

In dieser Follow-up Analyse der gleichen Kohorte wurden die Zusammenhänge zwischen der Depression, der IL-6 Konzentration und der HPA-Achsen Dysregulation untersucht und versucht, diese Erkenntnisse in ein Konzept einer Pathogenese der Depression zu integrieren. Wir konnten bei Patienten mit Depression eine deutlich abgeflachte Amplitude zwischen der morgendlichen und abendlichen Kortisolkonzentration feststellen. Zudem zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der depressiven Symptomatik und dieser relativen Abflachung der zirkadianen Amplitude. Dies deutet auf einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und HPA-Achsen Dysfunktion hin. Des Weiteren belegt die Untersuchung, dass die Höhe der IL-6 Konzentration im Blut mit der Intensität der depressiven Symptomatik korreliert.

Aufgrund des Studiendesigns können direkte kausale Zusammenhänge nicht bewiesen werden. Trotzdem unterstützen zwei Beobachtungen diese Hypothese der Pathogenese der Depression. Im Tiermodell zeigt sich IL-6 als ein potenter Aktivator der HPA-Achse mit konsekutiver Zunahme der Kortisolausschüttung und mit depressivem Verhalten. In vitro Untersuchungen nachweisen, dass IL-6 die Glucokortikoid-Rezeptor (GR) Funktion der HPA-Achse behindert und damit zu einer HPA-Achsen Dysregulation führt.

Association of IL-6, hypothalamus-pituitary-adrenal axis function, and depression in patients with cancer

Jehn CF, Kühnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Schmid P, Possinger K, Flath BC, Lüftner D

Integr Cancer Ther. 2010 Sep; 9(3): 270-5. Epub 2010 May 11

<https://doi.org/10.1177/1534735410370036>

Association of IL-6, hypothalamus-pituitary-adrenal axis function, and depression in patients with cancer

Jehn CF, Kühnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Schmid P, Possinger K, Flath BC, Lüftner D

Integr Cancer Ther. 2010 Sep; 9(3): 270-5. Epub 2010 May 11

<https://doi.org/10.1177/1534735410370036>

Association of IL-6, hypothalamus-pituitary-adrenal axis function, and depression in patients with cancer

Jehn CF, Kühnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Schmid P, Possinger K, Flath BC, Lüftner D

Integr Cancer Ther. 2010 Sep; 9(3): 270-5. Epub 2010 May 11

<https://doi.org/10.1177/1534735410370036>

Association of IL-6, hypothalamus-pituitary-adrenal axis function, and depression in patients with cancer

Jehn CF, Kühnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Schmid P, Possinger K, Flath BC, Lüftner D

Integr Cancer Ther. 2010 Sep; 9(3): 270-5. Epub 2010 May 11

<https://doi.org/10.1177/1534735410370036>

Association of IL-6, hypothalamus-pituitary-adrenal axis function, and depression in patients with cancer

Jehn CF, Kühnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Schmid P, Possinger K, Flath BC, Lüftner D

Integr Cancer Ther. 2010 Sep; 9(3): 270-5. Epub 2010 May 11

<https://doi.org/10.1177/1534735410370036>

Association of IL-6, hypothalamus-pituitary-adrenal axis function, and depression in patients with cancer

Jehn CF, Kühnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Schmid P, Possinger K, Flath BC, Lüftner D

Integr Cancer Ther. 2010 Sep; 9(3): 270-5. Epub 2010 May 11

<https://doi.org/10.1177/1534735410370036>

2.3 Der Einfluss von Alter, Performance Status, Tumoraktivität und IL-6 auf Angststörungen und Depression bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom

(Jehn CF, Flath B, Strux A, Krebs M, Possinger K, Pezzutto A, Lüftner D: Influence of age, performance status, cancer activity, and IL-6 on anxiety and depression in patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2012 Dec;136(3):789-94. doi: 10.1007/s10549-012-2311-2.)

Palliative Chemotherapien werden oft ambulant durchgeführt. Dies hat häufig zur Folge dass Patienten mit den Tumorsymptomen und den Nebenwirkungen der Therapie oft alleine gelassen werden. Viele Ärzte unterschätzen dabei den emotionalen Stress, den die Patienten in dieser Situation zu Hause verarbeiten müssen. Der emotionale Stress äußert sich hauptsächlich in Depression und Angststörungen. Eine frühzeitige Erkennung dieser Störungen verbessert nicht nur die Lebensqualität, sondern zeigt einen positiven Einfluss auf den Therapieverlauf und die Erkrankung.

Beide affektiven Störungen wiesen eine starke Assoziation mit einer Tumorprogression auf. Dagegen beeinflusste IL-6 nur die Depression, nicht aber die Angststörung. Letztere scheint einem anderen Pathomechanismus zu folgen. Insbesondere wirkte sich ein höheres Alter positiv auf die Prävalenz und Ausprägung der Angststörungen aus. Eine Erklärung dafür könnte die höhere Lebenserfahrung sein, die mit dem Alter einhergeht. Der unterschiedliche Einfluss der untersuchten Faktoren auf die Depression und Angststörung legt die Vermutung nahe, dass diese emotionalen Stressmanifestationen trotz hoher Interkorrelation trennbar sind und unterschiedlichen Charakteristika folgen. Ein detaillierteres Verständnis dieser emotionalen Stressmanifestationen erlaubt in der Folge eine gezieltere Intervention.

Influence of age, performance status, cancer activity, and IL-6 on anxiety and depression in patients with metastatic breast cancer

Jehn CF, Flath B, Strux A, Krebs M, Possinger K, Pezzutto A, Lüftner D

Breast Cancer Res Treat. 2012 Dec;136(3):789-94.

<https://doi.org/10.1007/s10549-012-2311-2>

Influence of age, performance status, cancer activity, and IL-6 on anxiety and depression in patients with metastatic breast cancer

Jehn CF, Flath B, Strux A, Krebs M, Possinger K, Pezzutto A, Lüftner D

Breast Cancer Res Treat. 2012 Dec;136(3):789-94.

<https://doi.org/10.1007/s10549-012-2311-2>

Influence of age, performance status, cancer activity, and IL-6 on anxiety and depression in patients with metastatic breast cancer

Jehn CF, Flath B, Strux A, Krebs M, Possinger K, Pezzutto A, Lüftner D

Breast Cancer Res Treat. 2012 Dec;136(3):789-94.

<https://doi.org/10.1007/s10549-012-2311-2>

Influence of age, performance status, cancer activity, and IL-6 on anxiety and depression in patients with metastatic breast cancer

Jehn CF, Flath B, Strux A, Krebs M, Possinger K, Pezzutto A, Lüftner D

Breast Cancer Res Treat. 2012 Dec;136(3):789-94.

<https://doi.org/10.1007/s10549-012-2311-2>

Influence of age, performance status, cancer activity, and IL-6 on anxiety and depression in patients with metastatic breast cancer

Jehn CF, Flath B, Strux A, Krebs M, Possinger K, Pezzutto A, Lüftner D

Breast Cancer Res Treat. 2012 Dec;136(3):789-94.

<https://doi.org/10.1007/s10549-012-2311-2>

2.4 Neurokognitive Funktionsstörungen bei Tumorpatienten und Depression. Der Einfluss von BDNF, Hämoglobin und IL-6 auf Kognition und Depression

(Jehn CF, Becker B, Flath B, Nogai H, Vuong L, Schmid P, Lüftner D: **Neurocognitive Function, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and IL-6 in Cancer Patients with Depression.** J Neuroimmunol. 2015 Oct 15;287:88-92)

Das Konzept einer verminderten Neuroplastizität und der daraus resultierenden neuronalen und synaptischen Atrophie als möglicher Pathomechanismus der Depression hat neuronale Wachstumsfaktoren wie BDNF in den Fokus gerückt.

BDNF wird im Hippocampus stark exprimiert und beeinflusst somit die synaptische Organisation und Plastizität welche nicht nur einen Einfluss auf die Stimmung sondern auch auf Lernprozesse und das Gedächtnis hat. Die Regulationszentren für kognitive Prozesse (Lernen und Gedächtnis) und Depression (Stimmung) liegen im Hippocampus nahe bei einander.

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von BDNF und IL-6 auf die Depression und die kognitive Leistung bei 59 Patienten mit Tumorerkrankungen untersucht.

IL-6 kann erneut als unabhängiger Prognosefaktor für das Vorliegen einer Depression nachgewiesen werden. IL-6 hatte einen unabhängigen negativen Einfluss auf die BDNF-Konzentration im Blut. BDNF hingegen war nicht mit einer Depression assoziiert. Es konnte eine reduzierte Leistung im Kurzzeitgedächtnis der Patienten mit Depression nachgewiesen werden. Das Langzeitgedächtnis war von der Depression unbeeinflusst und nur vom PS abhängig. Wir konnten in unserer Untersuchung bei Patienten mit Tumorerkrankungen keinen Einfluss von BDNF auf eine Depression nachweisen. Niedrige BDNF Werte im Blut waren jedoch mit einer verminderten Leistung des Kurzzeitgedächtnisses assoziiert.

Neurocognitive Function, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and IL-6 in Cancer Patients with Depression

Jehn CF, Becker B, Flath B, Nogai H, Vuong L, Schmid P, Lüftner D

J Neuroimmunol. 2015 Oct 15;287:88-92

<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.08.012>

Neurocognitive Function, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and IL-6 in Cancer Patients with Depression

Jehn CF, Becker B, Flath B, Nogai H, Vuong L, Schmid P, Lüftner D

J Neuroimmunol. 2015 Oct 15;287:88-92

<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.08.012>

Neurocognitive Function, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and IL-6 in Cancer Patients with Depression

Jehn CF, Becker B, Flath B, Nogai H, Vuong L, Schmid P, Lüftner D

J Neuroimmunol. 2015 Oct 15;287:88-92

<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.08.012>

Neurocognitive Function, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and IL-6 in Cancer Patients with Depression

Jehn CF, Becker B, Flath B, Nogai H, Vuong L, Schmid P, Lüftner D

J Neuroimmunol. 2015 Oct 15;287:88-92

<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.08.012>

Neurocognitive Function, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and IL-6 in Cancer Patients with Depression

Jehn CF, Becker B, Flath B, Nogai H, Vuong L, Schmid P, Lüftner D

J Neuroimmunol. 2015 Oct 15;287:88-92

<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.08.012>

2.5 Verminderte Kognition bei Patientinnen mit Mammakarzinom und Depression

(Jehn CF, Flath BC, Nogai H, Vuong L, Schmid P, Lüftner D: Impaired Thinking in Patients with Breast Cancer and Depression. J Palliative Care Med 2016, 5:5)

Schwer erkrankte Menschen zeigen im klinischen Alltag oft auf den ersten Blick normale kognitive Fähigkeiten im Sprachfluss und Orientierung. Schwierigkeiten bei komplexeren Gedankenabläufen im Entscheidungsprozess bleiben dabei im Verborgenen.

Patienten mit Tumorerkrankungen werden nicht selten durch ihrer Diagnose überraschend aus dem Alltagsleben gerissen und müssen kurzfristig wichtige medizinische und finanzielle Entscheidungen treffen. Strategisches Denken, mit Analysieren und Manipulieren von Informationen, muss dabei eingesetzt werden um komplexere Probleme zu lösen. Höhere exekutive Gehirnfunktionen sind dazu erforderlich.

Zur Evaluierung der verschiedenen Domänen der Kognition werden in der Literatur mehrere neuropsychologische Testverfahren beschrieben. Keiner dieser Testverfahren ist für eine metastasierte Tumorsituation unter aktiver Chemotherapie evaluiert worden. Aufgrund der limitierten Aufmerksamkeit der Tumorpatienten haben wir den Piaget-Aufgaben-Test außerhalb seines üblichen Kontextes eingesetzt, da er entscheidende Aspekte der exekutiven Funktion, wie das Aktualisieren relevanter Informationen, das Manipulieren und Umstrukturieren von Informationen in relevante Kategorien und die Hemmung von automatisierten Reaktionen zugunsten kontextrelevanter Antwortreaktionen untersucht. Um parallel das Kurzzeitgedächtnis und Langzeitgedächtnis zu evaluieren, wurde der VLMT (Verbal Learning and Memory Test) eingesetzt. Dazu wurde der Einfluss von BDNF, IL-6 und weiterer demographischer Faktoren auf Kognition und Depression untersucht. Patientinnen mit Depression zeigten hierbei deutlich eingeschränkte Fähigkeiten, die Aufgaben des Piaget-Tests korrekt zu beantworten. Es zeigte sich zudem auch bei dieser Patientengruppe eine Reduktion des Kurzzeitgedächtnisses. Die Leistung im Piaget-Test war mit der BDNF-Konzentration im Blut assoziiert. Die Leistung des Langzeitgedächtnisses war nur abhängig vom Performance Status.

Die Tatsache, dass sich Patienten in der klinischen Praxis oft mit einer Flut von Informationen konfrontiert sehen und Entscheidungen fällen müssen, die sie anhand der momentanen Einschränkung ihrer kognitiven Fähigkeiten nicht korrekt ausführen können, bleibt problematisch. Ein frühzeitiges Erkennen solcher kognitiver Defizite ist die Voraussetzung dafür, dass unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden können.

Impaired Thinking in Patients with Breast Cancer and Depression

Jehn CF, Flath BC, Nogai H, Vuong L, Schmid P, Lüftner D

J Palliative Care Med 2016, 5:5

<https://doi.org/10.4172/2165-7386.1000248>

Impaired Thinking in Patients with Breast Cancer and Depression

Jehn CF, Flath BC, Nogai H, Vuong L, Schmid P, Lüftner D

J Palliative Care Med 2016, 5:5

<https://doi.org/10.4172/2165-7386.1000248>

Impaired Thinking in Patients with Breast Cancer and Depression

Jehn CF, Flath BC, Nogai H, Vuong L, Schmid P, Lüftner D

J Palliative Care Med 2016, 5:5

<https://doi.org/10.4172/2165-7386.1000248>

Impaired Thinking in Patients with Breast Cancer and Depression

Jehn CF, Flath BC, Nogai H, Vuong L, Schmid P, Lüftner D

J Palliative Care Med 2016, 5:5

<https://doi.org/10.4172/2165-7386.1000248>

Impaired Thinking in Patients with Breast Cancer and Depression

Jehn CF, Flath BC, Nogai H, Vuong L, Schmid P, Lüftner D

J Palliative Care Med 2016, 5:5

<https://doi.org/10.4172/2165-7386.1000248>

Impaired Thinking in Patients with Breast Cancer and Depression

Jehn CF, Flath BC, Nogai H, Vuong L, Schmid P, Lüftner D

J Palliative Care Med 2016, 5:5

<https://doi.org/10.4172/2165-7386.1000248>

Impaired Thinking in Patients with Breast Cancer and Depression

Jehn CF, Flath BC, Nogai H, Vuong L, Schmid P, Lüftner D

J Palliative Care Med 2016, 5:5

<https://doi.org/10.4172/2165-7386.1000248>

3. Diskussion

Depression und kognitive Defizite schränken die psychosozialen Fähigkeiten der Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen erheblich ein. Sie führen neben einer Verschlechterung der Lebensqualität zu einer Verminderung der Therapie-Compliance (107, 108). Einige Studien assoziieren die Koinzidenz einer Depression und einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung mit einem verkürzten Gesamtüberleben (109). Eine unglückliche Symbiose aus Unbehagen und Hemmung seitens der Patienten sich medizinischem Personal in dieser Situation anzuvertrauen und einem ungenügenden Bewusstsein dieses, eine klinisch relevante Depression zu erkennen, führt dazu dass zu wenig Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung eine adäquaten antidepressive Therapie erhalten (110).

Die Gründe hierfür sind vielfältig. Oft wird das Gefühl von Traurigkeit und Hilflosigkeit im Rahmen der Tumordiagnose nicht von einer Depression unterschieden da solch eine Stimmung als der Situation angemessen gesehen wird. Zum anderen ist die Diagnostik einer klinischen Depression nach den DSM-IV Kriterien nicht immer eindeutig anwendbar. Die psychiatrischen Diagnose-kriterien beinhalten eine Reihe von somatischen Symptomen, die oft kaum von den Tumorsymptomen und den Nebenwirkungen der Chemotherapie oder Radiatio zu trennen sind. Um den psychiatrischen Goldstandard der Diagnostik, das SCID Interview (23), in dieser Tumorsituation zu unterstützen wurden Fragebögen wie der HADS (25) entwickelt. Der HADS-Fragebogen evaluiert depressive Symptome ohne somatische Symptome in den Vordergrund zu stellen. Wir haben diesen Bogen für alle unsere Untersuchungen an Tumorpatienten eingesetzt. Eine Punktzahl von ≥ 11 auf der Depressions-Skala ist dabei indikativ für das Vorliegen einer Depression (27). Alle Patienten die diesen Skalenwert mindestens erreicht haben, erfüllten auch die DSM-IV Diagnose Kriterien für eine Depression anhand des SCID-Interviews in unseren Untersuchungen. Der HADS- Fragebogen besteht aus 14 Fragenkomplexen und kann ohne großen Zeitaufwand auch im ambulanten Setting ausgefüllt werden. Er wurde ausgiebig bei Patienten mit Tumorerkrankungen evaluiert (25).

Diese psychometrischen Testverfahren könnten durch prädiktive Biomarker im klinischen Alltag ergänzt werden. Biomarker könnten die diagnostische

Sicherheit erhöhen und als Verlaufsmarker während der Therapie eingesetzt werden. Auf der Suche nach geeigneter Biomarker haben wir vorbeschriebene neuroimmunologische und neuroendokrinologische Veränderungen bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und Depression untersucht.

Es besteht eine enge Assoziation zwischen Depression und Stress. Eine metastasierte Tumorerkrankung geht sowohl mit psychosozialen Stress als auch mit zellulärem Stress im Sinne einer Inflammation einher. Wir konnten in allen Untersuchungen eine Depression mit erhöhten IL-6 Werten im Blut assoziieren. Sowohl die depressive Symptomatik korrelierte mit der IL-6 Konzentration als auch zeigte sich IL-6 als unabhängiger prädiktiver Marker für das Vorliegen einer Depression. Die Assoziation von Inflammation und Depression konnte schon mehrfach gezeigt werden (111, 112). Der Status der Tumorerkrankung (i.e. PR, SD, PD) und die Präsenz einer Depression waren nicht unabhängig mit einander assoziiert, so dass eine Depression von einer progredienten Tumorerkrankung abhängig war. Der Status der Tumorerkrankung und IL-6 waren jedoch unabhängig von einander mit einer Depression assoziiert. Eine Erklärung hierfür könnte, die Zunahme der IL-6 Produktion im Rahmen der Tumorprogression und der beteiligten Inflammation sein (113, 114, 115).

Wir fanden weiterhin eine pathologisch aktivierte HPA-Achse mit sowohl erhöhten Kortisolkonzentrationen im Blut der Patienten mit Depression als auch eine zirkadiane Abflachung der Amplitude. Dies war im Unterschied zu somatisch gesunden Patienten bei Tumorpatienten mit Depression noch nicht gezeigt worden (50,51). Anhand von Receiver Operating Characteristics (ROC) Analysen untersuchten wir die Wertigkeit von IL-6 und der HPA-Dysfunktion (gemessen an der Abflachung der zirkadianen Kortisolamplitude: cortisol VAR) als prädiktive Biomarker einer Depression. Wir konnten für beide Marker eine Sensitivität und Spezifität von über 80% ermitteln. Dies ist als alleiniges Diagnosekriterium natürlich zu niedrig und ungenau und kann nur im Kontext der psychiatrischen Evaluation mit einbezogen werden. Interessanter erscheint dabei die Konstanz der erhobenen Befunde der Immunaktivierung und HPA-

Dysregulation in Bezug auf eine mögliche Rolle in der Pathogenese der Depression bei Tumorpatienten. In unserer Analyse, beeinflussen die IL-6 Konzentration und die Abflachung der zirkadianen Kortisol-Amplitude (cortisol VAR) unabhängig von einander die Depression. Zudem zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der depressiven Symptomatik und dieser relativen Abflachung der zirkadianen Kortisol-Amplitude. Dies deutet auf einen kausalen Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und HPA-Achsen Dysfunktion hin.

IL-6 ist ein potenter Stimulator der HPA-Achse (42). Der Mechanismus ist nicht abschließend geklärt, jedoch scheinen proinflammatorische Zytokine wie IL-6 die Translokation und Funktion des Glucokorticoide Rezeptors zu inhibieren, dabei die regulatorische Feedbackschleife der HPA-Achse außer Kraft zu setzen und zu einer chronisch pathologischen Aktivierung der HPA-Achsen zu führen (116, 117).

Neben Depression gehören Angststörungen zu den häufigsten affektiven Störungen (118). Angst erscheint als eine verständliche Reaktion auf eine solch lebensbedrohliche Situation wie die Diagnose Krebs. Angst kann jedoch ein pathologisches Niveau nach DSM-IV Kriterien erreichen, so dass nicht nur die Lebensqualität stark eingeschränkt ist, sondern der Therapieerfolg durch non-Compliance gefährdet wird (119, 120). Die Prävalenzangaben zu Angststörungen bei Tumorpatienten sind deshalb sehr heterogen von 1-71%. Symptome der Angst können teil einer Depression sein, oder sich als eigenständige Angststörung manifestieren. Es existiert eine hohe Korrelation zwischen Depression und Angststörung bei Patienten mit Tumoren (121). Ein Grund könnte eine ähnliche Pathogenese sein, bei der Zytokine wie IL-6 auch eine Rolle spielen könnten. In unsere Studie zeigte eine Korrelation zwischen Depression und Angst. Jedoch scheinen Angststörungen nicht den gleichen neuro-immunologischen Veränderungen zu folgen wie eine Depression. So war eine progrediente Tumorerkrankung auch mit einer Angststörung assoziiert, jedoch hatte IL-6 keinen Einfluss auf eine Angststörung. Nur das Alter der Patienten war ein weiterer unabhängiger Einflussfaktor assoziiert mit Angst. Jüngere Patienten mit Tumorerkrankung erleiden häufiger Angststörungen als

ältere. Dies liegt sicherlich an der unterschiedlichen Lebensplanung und Erfahrung (122). Interessanter Weise hatte der Performance Status weder auf eine Depression noch auf eine Angststörung einen Einfluss. Ein limitierender Faktor unserer Studie war die fehlende Schmerzbeurteilung. Obwohl keiner der Patienten akute Schmerzen bei der Untersuchung hatte, wurden viele Patienten in dieser fortgeschrittenen Tumorsituation mit einer chronischen Schmerztherapie behandelt, die neben nicht-steroidalen Antiphlogistika auch Opiate beinhaltete. Andere mögliche Einflussfaktoren wie Adipositas, Bildung und Rauchen wurden nicht berücksichtigt. Die Datenlage über den Einfluss dieser Faktoren auf Depression und Angststörungen ist unklar (123, 124, 125). Das Verhältnis zwischen Depression und Angst ist bei Patienten mit Tumorerkrankung schwierig zu definieren. Die hohe Korrelation zwischen den Beiden scheint durch ein tieferliegendes gemeinsames Konstrukt bedingt zu sein. Unsere Untersuchungen deuten, trotz möglicher Überlappung, auf zwei getrennte Störungen bei den untersuchten Tumorpatienten hin, mit unterschiedlichen charakteristischen Einflussfaktoren. Dies sollte bei möglichen therapeutischen Interventionen berücksichtigt werden.

Ein weiterer potentieller Biomarker für Depression ist BDNF. Dieser neurotrophische Faktor beeinflusst die Neuroplastizität wichtiger Gehirnbahnen des Gedächtnisses und der Stimmung im Hippocampus (126). Bei einer Vielzahl an klinischen Studien bei Patienten ohne somatische Erkrankungen war eine reduzierte Konzentration an BDNF im Blut mit einer Depression und depressiven Symptomen assoziiert. Weiterhin kommt es während und durch eine Therapie mit Antidepressiver zu einem Anstieg der BDNF-Konzentrationen (127, 128). Wir konnten keine Assoziation von BDNF und einer Depression bei Tumorpatienten nachweisen. Dies scheint erst mal überraschend, da in dieser besondere Tumorsituation, welche eine außerordentliche zelluläre als auch emotionale Stress-Situation darstellt, eine deutlich erniedrigte BDNF Konzentration bei Patienten mit Depression erwartet worden wäre. Multivariat Analysen zeigen einen gemischten Einfluss von Faktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, physische Aktivität auf die gemessene periphere BDNF-Konzentration (129, 130). Ein weiterer Einflussfaktor auf die periphere BDNF-Konzentration

können die in Thrombozyten gespeicherten BDNF-Mengen als auch die von stimulierten mononukleären Zellen freigesetzten Mengen sein (131, 132). Alle unsere Patienten erhielten eine Chemotherapie während des Untersuchungszeitraums, so dass es zu starken Schwankungen sowohl der Thrombozyten, als auch der Leukozyten kam, welche wir nicht erfasst und in den Analysen Rechnung getragen haben. Trotz den besagten Einschränkungen, scheint es doch eine hohe positive Korrelation zwischen den BDNF-Konzentrationen im Blut und im ZNS zu geben (133). Änderungen der Konzentration im Blut könnten somit Veränderungen im ZNS widerspiegeln (134, 135).

Unter Berücksichtigung der genannten Limitationen konnten wir in unseren Analysen erstmalig eine negative Assoziation von IL-6 mit BDNF Konzentrationen im Blut von Tumorpatienten zeigen. Auch wenn eine Assoziation zur Depression nicht vollständig gezeigt werden konnte unterstützt die Analyse die Hypothese dass die Produktion von BDNF als Surrogat-Marker der Neuroplastizität durch Inflammation gehemmt wird (136).

BDNF wird insbesondere im Hippocampus exprimiert und ist neben Regulation der Stimmung auch ein wichtiger neurotropher Faktor in der Kognition bei Lernprozessen und Gedächtnis (137).

Kognitive Defizite im Rahmen einer Depressionserkrankung wurden in der Vergangenheit als unspezifische globale Funktionseinschränkungen des Denkvermögens gesehen, deren Ursache in fehlender Motivation, Antriebslosigkeit oder psychomotorischer Verlangsamung zu finden ist (138, 139). Neuere Untersuchungen deuten auf hin, dass speziell die Aufmerksamkeit, das Gedächtnis und die Exekutive Funktion durch eine Depression negativ beeinflusst werden (140). Diese Domänen der Kognition sind stark mit dem PFC und Hippocampus assoziiert (141).

Das Kurzzeitgedächtnis mit seiner Aufgabe der Akquise und Verarbeitung der Information und das Abrufen gespeicherter Informationen aus dem Langzeitgedächtnis korrelieren miteinander, sind jedoch eigenständige Kognitive Prozesse, die von unterschiedlichen Regionen reguliert werden (142).

Das Vorliegen einer Depression beeinflusste in unseren Studien nur das Kurzzeitgedächtnis, nicht das Langzeitgedächtnis. Dies konnte bei somatisch

gesunden mit Depression bereits gezeigt werden (143). Die Funktion des Langzeitgedächtnisses hingegen war nur mit dem Performance Status des Patienten assoziiert.

Auch die exekutiven Funktionen sind im Rahmen einer Depression vermindert. Wichtige Domänen der exekutiven Funktion sind das Aktualisieren relevanter Informationen, das Manipulieren und Umverteilen von Informationen in relevante Kategorien und das Unterdrücken von automatisierten Antwortreaktionen zugunsten kontextrelevanter Antwortreaktionen (144, 145).

Unsere Untersuchung zeigte eine Einschränkung der exekutiven Funktionen bei Tumorpatienten mit Depression. Limitierend muss gesagt werden, dass obwohl viele der genannten Domänen der exekutiven Funktionen in den Piaget Aufgaben untersucht werden und die Defizite deutlich machen, diese eine neuropsychologisch formal nicht validierten Testmethode darstellt. Allerdings muss auch angemerkt werden, dass keiner der kognitiven neuropsychologischen Testmethoden für fortgeschrittene Tumorpatienten mit aktiver Chemotherapie validiert sind.

Der Wachstumsfaktor BDNF war positiv mit dem Kurzzeitgedächtnis und der Exekutiv Funktion assoziiert. Warum kein Einfluss von BDNF auf das Langzeitgedächtnis nachweisbar war, kann an dem Einfluss verschiedener Störfaktoren in dieser Tumorsituation liegen oder ist unklar.

Schon vor Jahrzehnten wurde von neurotoxischen Effekten der Chemotherapie auf die kognitive Funktion berichtet (146). Der Begriff „Chemo Brain“ beschreibt einen signifikanten Abfall der kognitiven Leistung während der Chemotherapie. Dieser betrifft vor allem die kognitiven Domänen exekutive Funktion, verbales Gedächtnis, insbesondere das Kurzzeitgedächtnis, das räumlich-visuelle Denkvermögen und das Sprachverständnis (147, 148, 149). Studien belegen, dass 50-75% der Patienten während einer aktiven Chemotherapiebehandlung unter diesen Einschränkungen leiden (150). In Tiermodellen zeigten Chemotherapien wie Cisplatin, 5-FU und Anthrazyklinen einen hemmenden Einfluss auf die Neurogenese in Teilen des Hippocampus (151, 152, 153).

Es lassen sich aber auch Jahre nach der Chemotherapie diese kognitiven Defizite nachweisen, vor allem in den Domänen räumlich-visuellen Denkvermögen und

Sprachverständnis (154). Die meisten Studien und Meta-Analysen zu diesem Thema sind innerhalb von adjuvanten Brustkrebsstudien durchgeführt worden, so dass der Einfluss von Radiatio, Operation und antihormoneller Therapie unklar bleibt. Die Studienpatienten waren meist jüngere Frauen ohne signifikante Komorbiditäten und in einem guten Allgemeinzustand. Patienten mit entscheidenden Einflussfaktoren auf die Vulnerabilität von kognitiven Defiziten wurden dabei ausgeschlossen. Zu den Einflussfaktoren gehören affektive Erkrankungen wie Depression oder Angststörungen, fortgeschrittenes Alter und reduzierter Performance Status, Schmerzen, Komorbiditäten und die dazugehörigen Komedikationen und eine metastasierte Tumorerkrankung. Die Ergebnisse lassen sich deshalb nur begrenzt auf die Mehrzahl der Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung und Depression übertragen. Es war unser Anliegen diese Patientengruppe näher zu untersuchen, in der Hoffnung Mechanismen zu erkennen die in der palliativen Situation als Ansatzpunkte für gezielte Interventionen erlauben.

4. Zusammenfassung

Depression und kognitive Defizite sind häufige Begleiterkrankungen bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen. Sie schränken die psychosozialen Fähigkeiten dieser Patienten erheblich ein und führen neben einer Verschlechterung der Lebensqualität zu einer Verminderung der Therapie-Compliance.

Das Gefühl von Traurigkeit und Hilflosigkeit im Rahmen der Tumordiagnose wird oft nicht von einer Depression unterschieden da solch eine Stimmung der Situation als angemessen gesehen wird. Eine unglückliche Symbiose aus Unbehagen und Hemmung seitens der Patienten sich medizinischem Personal in dieser Situation anzuvertrauen und einem ungenügenden Bewusstsein dieses, eine klinisch relevante Depression zu erkennen, führt dazu dass zu wenig Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung eine adäquaten anti-depressive Therapie erhalten. Die psychiatrischen Diagnosekriterien (DSM-IV) beinhalten eine Reihe von somatischen Symptomen, die sich häufig mit Tumorsymptomen und den Nebenwirkungen der Chemotherapie überlappen. Tumorpatienten zeigen neuroimmunologische und neuroendokrine Veränderungen die als prädiktive Biomarker das Screening und die Verlaufsbeurteilung unterstützen können. In der konzeptuellen Hypothese der Pathogenese einer Depression spielen inflammatorische Zytokine wie IL-6, die neuroendokrine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA), Interaktionen pro-inflammatorischer Zytokine und Störungen der neuronalen Plastizität und der Neurogenese im Hippocampus eine entscheidende Rolle.

Die funktionellen und morphologischen Veränderungen des Hippocampus und des präfrontalen Kortex (PFC), die sich bei der Depression nachweisen lassen, beeinflussen auch die Kognition, da die Regulationszentren für kognitive Prozesse und Stimmung im Hippocampus nahe beieinander liegen. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) wird im Hippocampus und PFC stark exprimiert und beeinflusst dabei die synaptische Organisation und Plastizität die notwendig für Gedächtnisleistungen und Stimmung sind. Verminderte BDNF-Konzentrationen wurden mit einer Depression wiederholt assoziiert. Wir

konnten bei Tumorpatienten keine Korrelation zwischen BDNF und Depression finden.

Kognitive Defizite sind entscheidend mitverantwortlich für den psychosozialen Funktionsverlust den Patienten durch die Depression erleiden. Von den verschiedenen Domänen der Kognition scheinen Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Exekutive Funktionen, und räumlich-visuelles Denkvermögen am häufigsten bei Patienten mit Depression vermindert zu sein. Wir konnten in der Domäne Gedächtnis vor allem eine Verminderung des Kurzzeitgedächtnisses feststellen. Tumorpatienten mit Depression unter aktiver Chemotherapie zeigten auch Einschränkungen der exekutiven Funktionen im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Depression. Beide Domänen der Kognition zeigten eine Korrelation mit den gemessenen BDNF-Werten. Das Ziel der Untersuchungen war ein besseres Verständnis für diese Zusammenhänge der Stimmung und Kognition in der palliativen Tumorsituation zu erlangen. Diese können als Ansatzpunkte für gezielte Interventionsstudien dienen.

5. Literaturverzeichnis

1. American Psychiatric Association (1994). *Diagnostical and statistical manual of mental disorders*. American Psychiatric Association, Washington
2. Jacobi, F., Wittchen, H. U., Holting, C., Hofler, M., Pfister, H., Muller, N., & Lieb, R. (2004). Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol. Med*, 34(4), pp. 597-611.
3. Kessler RC, Wang PS (2009). The epidemiology of depression. In: Gotlib IH, Hammen CL, editors. *Handbook of Depression*. 2 New York: Guilford; 2009. pp. 5-22
4. World Health Organization (2004) *The Global Burden of Disease: 2004 update*. Switzerland. Available: www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en
5. Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A.J., Walters, E. E., & Wang, P. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289(23), 3095-3105.
6. Boland RJ, Keller MB (2009). Course and outcome of depression. In: Gotlib IH, Hammen CL, editors. *Handbook of Depression*. 2 New York: Guilford; 2009. pp. 23-43
7. Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 157(10), 1552-1562.
8. Clarke, H., Flint, J., Attwood, A. S., & Munafo, M. R. (2010). Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: a meta-analysis. *Psychol Med*, 1-12.
9. Kiyohara, C., & Yoshimasu, K. (2010). Association between major depressive disorder and a functional polymorphism of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) transporter gene: a meta-analysis. *Psychiatr Genet*, 20(2), 49-58.
10. Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, Wochnik GM, et al (2004). Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat. Genet*. 2004; 36:1319-1325.

11. Lavebratt C, Aberg E, Sjöholm LK, Forsell Y (2010): Variations in FKBP5 and BDNF genes are suggestively associated with depression in a Swedish population-based cohort. *J Affect Disord* 2010, 125:249-255.
12. Vinberg M, Trajkovska V, Bennike B, Knorr U, Knudsen GM, Kessing LV (2009): The BDNF Val66Met polymorphism: relation to familiar risk of affective disorder, BDNF levels and salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34:1380-1389
13. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, Vos T, Whiteford HA (2010). Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med.* 2013 Nov; 10(11):e1001547.
14. Jacobi, F., Wittchen, H. U., Holting, C., Hofler, M., Pfister, H., Muller, N., & Lieb, R. (2004). Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med*, 34(4), 597-611.
15. Wittchen, H. U., Holsboer, F., & Jacobi, F. (2001). Met and unmet needs in the management of depressive disorder in the community and primary care: the size and breadth of the problem. *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl 26, 23-28.
16. Lesperance F, Frasere-Smith N (2000). Depression in patients with cardiac disease: a practical review. *Journal of Psychosomatic Research* 48, 379-391. Endicott J: Measurement of depression in patients with cancer. *Cancer* 2000; 53:2243-2248.
17. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F (2002). Depression in rheumatoid arthritis: a systemic review of the literature with meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* 64, 52-60.
18. Massie MJ (1989). Depression. In: Holland JC, Rowland JH, editors. *Handbook of psychooncology: psychological care of the patient with cancer*. New York (NY): Oxford University Press; 1989. p.283-90.
19. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J (1983). The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983;249:751-7.
20. Bukberg J, Penman D, Holland JC (1977). Depression in hospitalized cancer patients. *Psychosom Med* 1977;39:264-76.
21. Cassileth BR et al (1984). Psychosocial status in chronic illness: a comparative analysis of six diagnostic groups. *N Engl J Med*.1984;311:506-511
22. Noyes R et al (1986). Depression in the medically ill: an overview. *Am J Psychiatry*. 1986;143:696-705

23. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams, JBW (1999). Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders. Research version, patient ed. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute;
24. Endicott J (1984). Measurement of depression in patients with cancer. *Cancer*. 1984; 53:2243-2248
25. Zigmond AS, Snaith RP (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*;67:361-70
26. Bisson JI, Chubb HL, Bennet S, et al (2002): The prevalence and predictors of psychological distress in patients with early localized prostate cancer. *BJU International* 90:56-61.
27. Moorey S, Greer S, Watson M, et al (1991): The factor structure and factor stability of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with cancer. *Br. J Psychiatry* 158:255-259
28. Miller AH (2003). Cytokines and sickness behaviour: implications for cancer care and control. *Brain Behav Immun* 2003; 17 (Suppl 1):S132e4
29. Dantzer R, O'Conner JC, Freund GG, et al (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:46-56
30. Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, et al. (1996), Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res*. 1996;64:161-167.
31. Musselman DL, Miller AH, Porter MR, et al. (2001). Higher than normal plasma IL-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1252-1257.
32. Valkanova V, Ebmeier K, Allan CL (2013). CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders*, Volume 150, Issue 3, 25 September 2013, Pages 736–744
33. Howren M, Bryant MA; Lamkin D, et al. (2009). Associations of Depression With C- Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine*: 2009 - Volume 71 - Issue 2 - pp 171-186
34. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP (1998): The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med*; 128:127-137

35. Vuoristo MS, Kellokumpu-Lehtinen P, Laine S et al. (2000). The value of serum S-100beta and interleukins as tumor markers in advanced melanoma Res. Jun;10(3):237-41
36. Breuninger LM, Dempsey WL, Uhl J et al. (1993): Hydrocortisone regulation of interleukin-6 protein production by a purified population of human peripheral blood monocytes. Clin Immunol Immunopathol; 69:205-214
37. Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C et al. (1996): Exercise stimulates interleukin-6 secretion: Inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. Am J Physiol; 271:601-605
38. Wilkinson CW, Peskind ER, Raskind MA (1997). Decreased hypothalamic-pituitary-adrenal axis sensitivity to cortisol feedback inhibition in human aging. Neuroendocrinology. 1997; 65: 79-90
39. Smith PC, Hobisch A, Lin DI, Culig Z, Keller ET (2001). Interleukin-6 and prostate cancer progression. Cytokine Growth Factor Rev. 2001; 12: 33-40.
40. Zhang GJ, Adachi I et al (1999) Serum interleukin-6 levels correlate to tumor progression and prognosis in metastatic breast carcinoma. Anticancer Res 19:1427-1432
41. Pierce BL, Ballard-Barbash R, Berstein L et al (2009) Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients. J Clin Oncol 27:3437-3444
42. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS (1993). Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. J Clin Endocrinol Metab. 1993;77:1690-1694.
43. Besedovsky HO, Del Rey A (1996). Immune-neuro-endocrine interaction: facts and hypotheses. Endocr Rev. 1996;17:64-102.
44. Truman, J. W. (1992). Hormonal regulation of behaviour: insights from invertebrate systems. In Becker, J. B., Breedlove, J. M., Crews, D. (Hrsg.) Behavioral endocrinology. Cambridge: MIT Press.
45. De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joels, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. Endocr Rev, 19(3), 269-301.
46. Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. Neuropsychopharmacology, 23(5), 477-501.

47. Burke, H. M., Davis, M. C., Otte, C., & Mohr, D. C. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 30(9), 846-856.
48. Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. New York:Springer Verlag.
49. Holsboer F, von Bardeleben U, Wiedemann K, Muller OA, Stalla GK (1987). Serial assessment of corticotropin-releasing hormone response after dexamethasone in depression. Implications for pathophysiology of DST nonsuppression. *Biol Psychiatry*. 1987; 22: 228-234.
50. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F (1994). The combined dexamethason/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorder. *J Psychiatr Res*. 1994; 28: 341-356.
51. Nemeroff C, Widerlöv E, Bissette G (1984). Elevated cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in major depression. *Science*. 1984;226: 1342-1344.
52. Deuschle M, Schweiger U, Weber B, et al (1997). Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:234-238
53. Pace TW, Hu F, Miller AH (2007). Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun* 2007;21:9-19
54. Krishnan V, Nestler EJ (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008;455:894-902.
55. Mayberg HS (2009). Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. *J Clin Invest*. 2009 Apr; 119(4):717-25
56. Savitz J, Drevets WC et al (2009). Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009 May; 33(5):699-771.
57. Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:423-433
58. Drevets W, Price JL, Furey ML (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*. 2008;213:93-118.
59. MacQueen G, Frodl T (2011). The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Mol Psychiatry*. 2011;16:252-264

60. Kang H, Voleti B, Hajszan T, et al (2012). Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nat Med.* 2012;18:1413–1417.
61. McEwen B (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007;87:873–904
62. Shansky R, Morrison JH (2009). Stress-induced dendritic remodeling in the medial prefrontal cortex: effects of circuit, hormones and rest. *Brain Res.* 2009;1293:108–113
63. McEwen B (2012). The ever-changing brain: cellular and molecular mechanisms for the effects of stressful experiences. *Dev Neurobiol.* 2012;72:878–890.
64. Duman R, Voleti B (2012). Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends Neurosci.* 2012;35:47–56
65. Schmidt H, Shelton RC, Duman RS (2011). Functional markers of depression: diagnosis, treatment and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36:2375–2394
66. Taliáz D, Stall N, Dar DE, Zangen A (2010). Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. *Mol Psychiatry.* 2010;15:80–92.
67. Magarihos A, Li CJ, Gal Toth J, et al (2011). Effect of brain-derived neurotrophic factor haploinsufficiency on stress-induced remodeling of hippocampal neurons. *Hippocampus.* 2011;21:253–264.
68. Liu R, Lee FS, Li XY, Bambico F, Duman RS, Aghajanian GK (2012). Brain-derived neurotrophic factor val66met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex. *Biol Psychiatry.* 2012;71:996–1005.
69. Chiaruttini C, Vicario A, Li Z, et al (2009) Dendritic trafficking of BDNF mRNA is mediated by translin and blocked by the G196A (Val66Met) mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:16481–16486.
70. Gatt J, Nemeroff CB, Dobson-Stone C, et al (2009) Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Mol Psychiatry.* 2009;14:681–695.

71. MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, & Crombie I (2003). Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 326(7397), 1014.
72. Coppen A, (1967). The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry*, 113(504), 1237-1264.
73. Trivedi M, Rush AJ, Wisniewski SR, et al (2006). STAR*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psych* 2006;163(1):28-40.
74. Anacker C, Zunszain PA, Cattano A, et al (2011). Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. *Mol Psychiatry* 2011;16:738-750.
75. Aan Het Rot M, Zarate CA Jr, Charney DS, Mathew SJ (2012). Ketamine for depression: where do we go from here? *Biol Psych* 2012;72(7):537-547.
76. Krystal J, Sanacora G, Duman RS (2013). Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond. *Biol Psych* 2013;73(12):1133-1141.
77. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D (1997). Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 1997;17(8):2912-2917.
78. Homayoun H, Moghaddam B (2007). NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci* 2007;27(43):11496-11500.
79. Cornwell B, Salvatore G, Furey M, et al (2012). Synaptic potentiation is critical for rapid antidepressant response to ketamine in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. 2012;72:55-61
80. Duman R, Aghajanian GK (2012). Synaptic dysfunction in depression: novel therapeutic targets. *Science* 2012;338(6103):68-72.
81. Nierenberg AA, Husain MM, trivedi MH, et al (2010). Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse:a STAR*D report. *Psychol Med* 2010;40(1):41-50
82. Stotland NL (2012). Recovery from depression. *Psychiatr Clin N Am* 2012;35(1):37-49

83. Hasselbalch BJ, Knorr U, Kessing LV (2011). Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *J Affect Disord* 2011; 134(1-3):20-31
84. Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, et al. Major depression symptoms in primary care and psychiatric care setting: a cross-sectional analysis. *Ann Fam Med* 2007;5(2):126-134.
85. Gorwood P, Corruble E, Falissard B, Goodwin GM (2008). Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *Am J Psychiatry* 2008; 165(6):731-9
86. Kheirbek M, Hen R, (2011). Dorsal vs. ventral hippocampus neurogenesis: implications for cognition and mood. *Neuropsychopharmacol.*; 36:373-374
87. Fanselow M, Dong HW (2010). Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*:65:7-19
88. Yamada k, Mizuno M, Nabeshima T (2002) Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life Sciences* 2002: 70:735-44.
89. Deng W, Aimone JB, Gage FH (2010). New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci.* 2010: 11:339-350.
90. Eisch A, Petrik D (2012). Depression and hippocampal neurogenesis: a road to remission? *Science.* 2012: 338:72-75
91. Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF, et al (1998). The treatment of chronic depression, part 3: psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(11):08-19
92. Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, et al (2003). The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry* 2003; 64(12):1465-75.
93. Markowitsch H.J. (2000). The anatomical bases of memory. In *The new cognitive Neurosciences*, Gazzaniga M.S., ed. (Cambridge: MIT Press), 781-795.
94. Baddeley A (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences* 4, 417-423.
95. Norman, D.A. & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. In *Consciousness and self-regulation*,

- Davidson R.J., Schwartz G.E., and Shapiro D., eds. (New York: Plenum Press), 1-18.
96. Markowitsch, H.J. (2003). The functional anatomy of learning and memory. In *The Oxford handbook of memory*, Tulving, E. & Craik, F., eds., 465-484.
 97. Zihl J, Gron G. & Brunner A. (1998). Cognitive deficits in schizophrenia and affective disorders: evidence for a final common pathway disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 97(5), 351-357.
 98. Fossati P., Amar G., Raoux N., Ergis A. M. & Allilaire, J. F. (1999). Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 89(3), 171-187.
 99. Austin M. P., Mitchell P., Wilhelm K., Parker G., Hickie I., Brodaty H., et al. (1999). Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychological Medicine*, 29(1), 73-85.
 100. Harvey P. O., Le Bastard G., Pochon J. B., Levy R., Allilaire J. F., Dubois B., et al. (2004). Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *Journal of Psychiatry Research*, 38(6), 567-576.
 101. Zakzanis K.K., Leach L. & Kaplan E. (1998). On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 11, 111-119.
 102. Majer M., Ising M., Kunzel H., Binder E. B., Holsboer F., Modell S., et al. (2004). Impaired divided attention predicts delayed response and risk to relapse in subjects with depressive disorders. *Psychological Medicine*, 34(8), 1453-1463.
 103. Gualtieri C. T., Johnson L. G. & Benedict K. B. (2006). Neurocognition in depression: patients on and off medication versus healthy comparison subjects. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 18(2), 217-225.
 104. Lezak M. (1995). *Neuropsychological Assessment* (New York: Oxford University Press).
 105. Karnath H.O. & Sturm W. (2002). Störungen von Planungs- und Kontrollfunktionen. In *Klinische Neuropsychologie*, Hartje W. & Poeck K. (Stuttgart: Thieme).
 106. Veiel H. O. (1997). A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(4), 587-603.

107. Costa D, Mogos I, Toma T (1985). Efficacy and safety of mianserin in the treatment of depression of women with cancer. *Acta Psychiatr Scand (1985) Suppl* 1985; 320:85-92.
108. Stoudemire A, Thompson TL (1983). Medication noncompliance: systematic approaches to evaluation and intervention. *Gen Hosp Psychiatry* 1983; 5(4):233-9.
109. Koenig HG, Shelp F, Goli V, Cohen HJ, Blazer DG (1989). Survival and health care utilization in elderly medical inpatients with major depression. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37(7):599-606.
110. Fisch M (2004) Treatment of depression in cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 32:105-111
111. Lutgendorf SK, Weinrib AZ, Penedo F, Russell D, DeGeest K, et al. Interleukin-6, cortisol, and depressive symptoms in ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 2008 Oct 10;26(29):48020-7
112. Howren BG, Lamkin DM, Suls J (2009). Association of Depression with C-Reactive Protein, IL-1, and il-6: A Meta-Analysis. *Psychosom Med.* 2009 Feb;71(2):171-86
113. Pierce BL, Ballard-Barbash R, Berstein L, et al (2009): Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients. *J Clin Oncol* 27:3437-3444, 2009
114. Salgado R, Junius S, Benoy I, et al (2003): Circulating interleukin-6 predicts survival in patients with metastatic breast cancer. *Int J Cancer* 103:642-646, 2003
115. Zhang GJ, Adachi I, et al (1999): Serum interleukin-6 levels correlate to tumor progression and prognosis in metastatic breast carcinoma. *Anticancer Res* 19:1427-1432, 1999
116. Silverman MN, Sternberg EM (2012). Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Jul;1261:55-63. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06633.x.
117. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho LA, Pariante CM (2010). Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011 Apr 29;35(3):722-9. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.04.011. 2010 Apr 18.
118. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H et al (2011). Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 12:160-174

119. Andrykowski MA (1990) The role of anxiety in the development of anticipatory nausea in cancer chemotherapy: A review and synthesis. *Psychosom Med* 52:458–475.
120. Latini DM, Hart SL, Knight SJ, et al. (2007) The relationship between anxiety and time to treatment for patients with prostate cancer on surveillance. *J Urol* 178:826–831.
121. Brown LF, Kroenke K, Theobald DE, et al. (2010) The association of depression and anxiety with health-related quality of life in cancer patients with depression and/or pain. *Psychooncology* 19:734-741.
122. Noyes R, Kathol RG, Debelius-Enemark P, et al (1990): Distress associated with cancer as measured by illness Distress Scale. *Psychosomatics* 31:321-330, 1990
123. Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM et al (2005): C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: Mendelian randomisation study. *Lancet* 366:1954-1959. 2005
124. Ford DE, Erlinger TP, et al (2004): Depression and C-reactive protein in US adult: Data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch intern Med* 164:1010-1014, 2004.
125. Banks J, Marmot M, Oldfield Z, et al (2006): Disease and disadvantage in the United States and in England. *JAMA* 295:2037-2045, 2006
126. Castren E, Rantamki T, (2012). The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Dev. Neurobiol.* 70 (5), 289-297.
127. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK (2007) Decreased plasma BDNF level in depressed patients. *J Affect Disord* 101:239-244
128. Lee BH, Kim YK (2010). The roles of BDNF, in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investig* 7:231-235
129. Bus, BA, Tendolkar I, Franke B et al. (2012). Serum brain-derived neurotrophic factor: determinants and relationship with depressive symptoms in a community population of middle-aged and elderly people. *World J. Biol Psychiatry* 13, 39-47.
130. Nettiksimmons J, Simonsick EM, Harris T, et al. (2014) The Association between Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Potential Confounders, and Cognitive Decline: A Longitudinal Study. *Plos ONE* 9(3):e91339.doi:10.1371

131. Schulte-Herbruggen O, Nassenstein C, Lommatzsch M, et al. (2005). Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 regulate secretion of brain-derived neurotrophic factor in human monocytes. *J. Neuroimmunol.* 160(1-2), 204-209.
132. Karge F, Bondolfi G, Gervasoni N, et al. (2005). 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* 57, 1068-1072.
133. Pan W, Banks WA, Fasold MB, et al. (1998) Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998; 37:1553-61.
134. Karege F, Schwald M, Cisse M (2002b). Postnatal development profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neuroscience Letters* 328, 261-264.
135. Lang UE, Hellweg R, Seifert F, et al. 2007. Correlation between serum brain-derived neurotrophic factor level and an in vivo marker of cortical integrity. *Biol. Psychiatry* 62(5), 530-535.
136. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. (2009). Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late- stage bipolar disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 12(4), 447-458.
137. Cunha C, Brambilla R, Thomas KL(2010). A Simple Role for BDNF in Learning and Memory? *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 2010; 3(1);1-14
138. Weingartner H, Cohen RM, Murphy DL, Martello J, Gerdt C (1981). Cognitive processes in depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1981 Jan; 38(1):42- 7.
139. Mathews A, MacLeod C (1994). Cognitive approaches to emotion and emotional disorders. *Annu Rev Psychol.* 1994; 45:25-50.
140. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM (2001). Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry* 2001; 178:200-206.
141. Levin RL, Heller W, Mohanty A, Herrington JD, Miller GA (2007). Cognitive deficits in depression and functional specificity of regional brain activity. *Cognitive Therapy and Research.* 2007;31:211-233. doi:10.1007/s10608-007-9128-z.

142. Mitchell, KJ, Johnson MK, (2009). Source monitoring 15 years later: what have we learned from fMRI about the neural mechanisms of source memory? *Psychol. Bull* 135, 638-677
143. Storbeck J, Clore GL, (2011). Affect influences false memories at encoding: evidence from recognition data. *Emotion* 11, 981-989
144. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol.* 2000 Aug; 41(1):49-100.
145. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. Oxford University Press; Oxford: 2006.
146. Silberfarb PM (1983):Chemotherapy and cognitive defects in cancer patients. *Annu Rev Med* 34:35-46, 1983.
147. Anderson-Hanley C, Sherman ML, Riggs R, et al (2003). Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: A meta-analysis and review of the literature. *J Int Neuropsychol Soc.* 2003;9:967-982.
148. Jansen CE, Miaskowski C, Dodd M, et al (2005). A metaanalysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer.* 2005; 104:2222-2233.
149. Stewart A, Bielajew C, Collins B, et al (2006). A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *Clin Neuropsychol.* 2006;20:76-89.
150. Brezden CB, Phillips KA, Abdolell M, et al (2000). Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:2695-2701.
151. Nokia M, Anderson ML, Shors TJ (2012). Chemotherapy disrupts learning, neurogenesis and theta activity in the adult brain. *Euro J Neurosci.* 2012; 36:3521-3530.
152. Christie L, Acharya MM, Parihar VK, et al. (2012). Impaired cognitive function and hippocampal neurogenesis following cancer chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2012; 18:1954-1965.
153. Rangel L, Quinn LK, Chiba AA, et al (2013). A hypothesis for temporal coding of young and mature granule cells. *Front Neurosci.* 2013;7:75.
154. Janelins MC, Kohli S, Mohile SG, et al (2011). An update on cancer and chemotherapy related cognitive dysfunction: Current status. *Semin Oncol.* 2011;38:431-438.

6. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Diana Lüftner und Frau Professor Renate Arnold. Frau Professor Lüftner stand viele Jahre an meiner Seite und hat mich unterstützt und motiviert, diese Habilitation fertig zu schreiben. Gemeinsam haben wir erfolgreich zahlreiche Projekte konzipiert und durchgeführt. Frau Professor Arnold verdanke ich, die Knochenmarktransplantation kennengelernt zu haben, darüberhinaus bemüht sie sich täglich einen besseren Arzt aus mir zu machen.

Für die hervorragende klinische Ausbildung die ich an der Charité genießen durfte sowie für die exzellenten Rahmenbedingungen welche die Realisierung wissenschaftlicher Projekte bedingen möchte ich Herrn Professor Dörken danken.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden für den unermüdlichen Rückhalt und Zuspruch. Bei meiner Frau Christine bedanke ich mich von ganzem Herzen für Ihre Liebe und ihre bedingungslose Unterstützung.

7. Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Hiermit erkläre ich, dass

1. weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
2. die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern / Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
3. mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Hiermit erkläre ich, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und die Habilitationsschrift unter Beachtung der dort enthaltenen Grundsätze erstellt wurde.

.....

Datum

Unterschrift

