

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

DISSERTATION

Zur Auswirkung eines singulären Fahrradergometertests auf
die Blutserumkonzentration von Brain-derived neurotrophic
Factor (sBDNF) im Kontext sporttherapeutischer Behand-
lungsstrategien bei depressiven Störungen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dipl. Spowiss./Arzt Gunnar Kallies

aus Strausberg

Datum der Promotion: 18.12.2020

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Zusammenfassung..... | 5 |
| 1.1.1 Abstract (Deutsch) | 5 |
| 1.1.2 Abstract (Englisch)..... | 6 |
| 1.2 Einleitung..... | 7 |
| 1.2.1 Die Therapie der unipolaren Depression als (gesellschaftliche) Herausforderung | 7 |
| 1.2.2 Zur Bedeutung von BDNF in der aktuellen Depressionsforschung | 8 |
| 1.2.3 Evidenz für die Beziehung zwischen körperlicher Belastung, BDNF und depressiver Symptomatik | 10 |
| 1.2.4 Relevante Einflussfaktoren auf die Analyse peripherer BDNF-Veränderungen infolge eines singulären Belastungstests | 12 |
| 1.2.5 Zielstellung der Promotionsarbeit | 13 |
| 1.3 Methoden | 14 |
| 1.3.1 Methodische Vorbemerkung | 14 |
| 1.3.2 Probanden..... | 14 |
| 1.3.3 Ein- und Ausschlusskriterien..... | 15 |
| 1.3.4 Ausdauerbelastungstest | 16 |
| 1.3.5 Probenentnahme und Analyse | 17 |
| 1.3.6 Berechnungen..... | 18 |
| 1.3.7 Statistische Auswertung..... | 18 |
| 1.4 Ergebnisse | 19 |
| 1.4.1 Ergebnisse des Belastungstests..... | 19 |
| 1.4.2 Korrelationsanalysen | 19 |
| 1.4.3 ANCOVA..... | 20 |
| 1.4.4 Medikamente der Stichprobe | 20 |
| 1.5 Diskussion | 22 |
| 1.5.1 Diskussion der aktuellen Ergebnisse..... | 22 |
| 1.5.2 Limitationen..... | 23 |
| 1.5.3 Bedeutung der aktuellen Ergebnisse für die Therapie depressiver Störungen | 24 |
| 1.5.4 Ausblick..... | 26 |
| 1.5.5 Fazit | 28 |
| 1.6 Literaturverzeichnis | 29 |
| 2 Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation | 35 |
| 3 Eidesstattliche Versicherung | 37 |
| 4 Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge) | 38 |
| 5 Druckexemplar der Publikation | 39 |
| 6 Lebenslauf..... | 43 |
| 7 Komplette Publikationsliste | 44 |
| 8 Danksagung | 45 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------|---|
| ANCOVA | Analysis of Covariance = Kovarianzanalyse |
| BDI | Beck Depression Inventar II |
| BDNF | Brain-derived neurotrophic Factor |
| BDNF-mRNA | BDNF-messenger Ribonukleinsäure |
| BMI | Body Mass Index |
| bPC | basal platelet concentration (Thrombozytenkonzentration vor Belastung) |
| bzw. | beziehungsweise |
| DSM-IV | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4. Überarbeitung |
| EDTA | Ethylendiamintetraessigsäure |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ELISA | Enzyme-Linked Immunosorbent Assays |
| ICD-10 | International statistical classification of diseases and related health problems – 10 th edition |
| IGF-1 | Insulin like Growth Factor-1 |
| M | Mittelwert |
| MDD | Major depressive disorders |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| fMRT | funktionelle Magnetresonanztomographie |
| NGF | Nerve Growth Factor |
| NT-3 | Neurotrophin-3 |
| P _{max} | maximale Leistungsfähigkeit |
| PVS | Plasma Volume Shift = Blutplasmavolumenverschiebung |
| rP _{max} | relative maximale Leistungsfähigkeit |
| sBDNF | Blutserumkonzentration von Brain-derived neurotrophic factor |
| SD | Standard Deviation = Standardabweichung |
| SSRI | selektive Serotoninwiederaufnahmeinhibitoren |
| u.a. | unter anderem |
| v.a. | vor allem |
| W | Watt |
| WHO | World Health Organization |
| z.B. | zum Beispiel |

1 Zusammenfassung

1.1.1 Abstract (Deutsch)

Die weltweit steigende Prävalenz von Depressionserkrankungen ist sowohl therapeutisch als auch gesundheitsökonomisch eine wachsende Herausforderung. Körperliches Training ist ein vielversprechender und nachweislich wirksamer Ansatz zur Optimierung der Behandlung. Der antidepressive Effekt von Sport vermittelt sich unter anderem wahrscheinlich über die gesteigerte Verfügbarkeit neuronaler Wachstumsfaktoren, v.a. von Brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Anstiege der peripheren BDNF-Konzentration, hervorgerufen durch singuläre Belastungstests, konnten bereits mehrfach nachgewiesen werden. Keine der früheren Arbeiten berücksichtigte dabei die mögliche Beeinflussung der Ergebnisse durch physiologische Belastungsreaktionen des Körpers. Ohne die entsprechenden Korrekturen besteht die Gefahr, dass Konzentrationen des Wachstumsfaktors ausschließlich im Verhältnis zu den vorübergehend veränderten Umgebungsbedingungen erhöht erscheinen, die tatsächliche Menge jedoch unverändert bleibt.

Die vorliegende Arbeit dient der zusammenfassenden Darstellung einer publikationsbasierten Promotion. Der dazugehörige Artikel wurde unter dem Titel „Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) at rest and after acute aerobic exercise in major depressive disorder“ (Kallies et al. 2019) veröffentlicht. Die Studie untersucht die Auswirkungen eines singulären, stufenförmigen Ausdauerbelastungstests auf die BDNF-Serumkonzentration von 30 leicht- bis mittelgradig depressiven Patienten. Erstmals werden die belastungsinduzierte Plasmavolumenverschiebung (PVS) und die basale Thrombozytenkonzentration (bPC) als potentielle Einflussfaktoren in die Analyse integriert. Die Ergebnisse der Studie zeigen einen belastungstestinduzierten Anstieg von sBDNF, der auch nach Korrektur für PVS und bPC signifikant bleibt ($p < 0,001$). Darüber hinaus offenbart sich eine ebenfalls signifikante Interaktion zwischen der ermittelten sBDNF-Veränderung und der bPC ($p = 0,001$). Die genannte Interaktion ist hinweisend auf ein inverses Verhältnis zwischen dem belastungsbedingten sBDNF-Anstieg und der bPC.

Auf Grundlage der aktuellen Ergebnisse wird vermutet, dass am belastungsabhängigen sBDNF-Anstieg periphere Anpassungsprozesse in relevanter Weise beteiligt sind, darüber hinaus aber weitere, mutmaßlich zentrale BDNF-Ressourcen rekrutiert werden. Zum Abschluss dieser Arbeit werden die zuvor präsentierten Ergebnisse im Kontext der übergeordneten SPeED-Studie (Heinzel et al. 2018) diskutiert.

1.1.2 Abstract (Englisch)

Because of its worldwide growing prevalence, major depressive disorder (MDD) will become an increasing therapeutic and socio-economic challenge. Physical training is a promising and evidenced approach for treatment optimization. The anti-depressive effect of sports seems to be among others mediated by an increased availability of neuronal growth factors, especially brain-derived neurotrophic factor (BDNF). A transient increase of peripheral BDNF-concentrations, due to a single bout of exercise, has been repeatedly proven. However, none of the previous studies considered physiological reactions to exercise, which potentially affect the results. Without these corresponding adjustments it is possible that, in relation to the transient altered conditions, concentrations of the growth factor seem to be increased, whereas the real amount remains unchanged.

The study presented here summarizes a doctoral thesis based on a scientific article entitled “Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) at rest and after acute aerobic exercise in major depressive disorder” (Kallies et al. 2019). The study investigates changes of serum BDNF (sBDNF) due to a single bout of graded aerobic exercise in a sample of 30 mildly to moderately depressed outpatients. For the first time, plasma volume shift (PVS) and basal platelet concentration (bPC) will be taken into account as potential influencing factors. Results show an exercise induced increase of sBDNF which remains significant ($p < .001$) even when adjusted for PVS and controlled for bPC. The interaction of exercise-induced sBDNF change and bPC ($p=.001$) proved significant as well, indicating an inverse relationship between sBDNF-increase and bPC.

Based on the current findings it will be suggested that exercise-induced changes of sBDNF are substantially mediated by peripheral reactions but also by the recruitment of additional – probably brain derived – resources of the growth factor. To complete this work, previously presented results will be discussed in context of the superior SPeED-Study (Heinzel et al. 2018).

1.2 Einleitung

1.2.1 Die Therapie der unipolaren Depression als (gesellschaftliche) Herausforderung

Depressionserkrankungen oder englisch major depressive disorders (MDD) verursachen gravierende Einschnitte in die Lebensqualität von Betroffenen, sind assoziiert mit einer deutlich erhöhten Gesamtmortalität (Joukamaa et al. 2001) und darüber hinaus eine wachsende gesundheitsökonomische Herausforderung. Für die Bevölkerung führender Industrienationen wird eine mittlere Lebenszeitprävalenz von derzeit 14,6% berichtet (Kessler und Bromet 2013). Bis zum Jahr 2020 erwächst MDD vermutlich zur weltweit zweithäufigsten Ursache einer prolongierten Erwerbsunfähigkeit (Murray 1996).

Zur Behandlung der unipolaren Depression sind gegenwärtig sowohl pharmakologische als auch psychotherapeutische Interventionen etabliert und zugelassen (Härter et al. 2017). Jedoch sind die Erfolgsaussichten dieser Standardtherapie nach wie vor nicht zufriedenstellend. Laut einer aktuellen Metaanalyse liegt die durchschnittliche Remissionsrate gegenwärtig bei etwa 33% (Kolovos et al. 2017). Das geringe Ansprechen auf die Standardbehandlung und die wachsende soziale Relevanz nötigen zur intensivierten Erforschung und Entwicklung effizienterer Behandlungsstrategien. Sportliches Training, bislang zugelassen als unterstützende Maßnahme der Standardbehandlung, ist diesbezüglich ein aktuell viel diskutierter und nachweislich wirksamer Ansatz (Heinzel et al. 2015; Cooney et al. 2013; Ströhle 2009).

Die Mechanismen, die dem therapeutischen Effekt des körperlichen Trainings zugrunde liegen, sind noch immer nicht vollständig aufgeklärt. Vermutet werden Einflüsse auf Neurotransmitter, wie z.B. Serotonin (Strüder und Weicker 2001), auf die hormonelle Stressregulation (Droste et al. 2007) oder das Immunsystem (Stewart et al. 2007). Vermutlich können auch soziale Interaktions- bzw. Gruppeneffekte nicht ausgeschlossen werden.

In den letzten Jahren rücken vermehrt Untersuchungen zum Einfluss neuronaler Wachstumsfaktoren, speziell von Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF), in den Fokus der wissenschaftlichen Diskussion.

1.2.2 Zur Bedeutung von BDNF in der aktuellen Depressionsforschung

Wie alle Organe unterliegt auch das Nervensystem fortwährenden Anpassungs- und Umbauprozessen. In spezifischer Weise regulieren körpereigene Proteine Wachstum, Überleben und Vernetzung von Nervenzellen. Die wichtigsten bislang bekannten Vertreter dieser neurotrophen Wachstumsfaktoren sind neben BDNF Neurotrophin -3 (NT-3), Nerve Growth Factor (NGF) und Insulin like Growth Factor-1 (IGF-1). In klinischen Studien mit Depressionspatienten wird, wahrscheinlich stellvertretend für alle anderen Wachstumsfaktoren, mehrheitlich der Einfluss von BDNF analysiert. Das wissenschaftliche Interesse basiert auf der sogenannten Neurotrophinhypothese zur pathophysiologischen Erklärung depressiver Störungen (Duman und Monteggia 2006). Der Hypothese folgend supprimiert chronischer Stress, vermittelt über das Stresshormon Cortisol, die Proteinbiosynthese von BDNF im zentralen Nervensystem. In der Konsequenz führt der Stress zu reduzierten Konzentrationen des Wachstumsfaktors, wodurch sowohl die Proliferation als auch das Überleben von Neuronen stark beeinträchtigt werden. Im besonderen Fokus des genannten Erklärungsmodells depressiver Störungen steht die Hippocampusregion. Diese exprimiere in deutlich erhöhtem Maße Glukokortikoidrezeptoren und sei deshalb besonders vulnerabel für stressbedingte, neuronale Um- und Abbauprozesse. In Zusammenfassung zahlreicher tierexperimenteller Studien, darunter Smith et al. (1995), beschreiben Duman und Monteggia (2006) hauptsächlich hippocampal reduzierte BDNF-mRNA-Konzentrationen infolge von akutem oder auch chronisch appliziertem Stress. Anhaltender Stress und damit einhergehend der progrediente Mangel immanenter Wachstumsfaktoren führe schließlich zur Atrophie neuronalen Gewebes, ganz besonders im Bereich des Hippocampus. Diese Annahme belegen die Autoren mit Ergebnissen einer weiteren, in diesem Fall klinischen Studie (Sheline et al. 2003). Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen konnten darin reduzierte Hippocampusvolumina bei depressiven Frauen nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigte sich ein inverses Verhältnis zwischen Hippocampusvolumen und der Dauer einer pharmakologisch nicht-therapierten Depression (Sheline et al. 2003).

Die Hippocampusregion, neuronal eng vernetzt mit Amygdala und präfrontalem Cortex, ist von zentraler Bedeutung für die physiologische Regulation von Emotionen. Strukturell-morphologische Veränderungen, konkret die Degeneration der neuronalen Plastizität in diesen Arealen sind, gemäß der Hypothese von Duman und

Monteggia (2006), Ursache einer funktionell gestörten Emotionsregulation und damit wesentlich beteiligt an der Entstehung der depressiven Symptomatik.

Nach Auswertung von insgesamt 41 neurokranialen Bildgebungsstudien kommen Rive et al. (2013) zu einer mit dem zuvor dargestellten Modell übereinstimmenden Schlussfolgerung. Bezugnehmend auf das „Neuronale Modell der Emotionsregulation“ (Phillips et al. 2008) erkennen die Autoren differierende neuronale Aktivierungsmuster zwischen depressiven und nicht depressiven Probanden. Während Abweichungen der impliziten (automatischen) Emotionsregulation durch Rekrutierung zusätzlicher Ressourcen aus anderen Hirnarealen meist noch kompensiert werden können, zeigen sich die Prozesse der expliziten (willentlich gesteuerten) Emotionsregulation bei depressiven Probanden deutlich dysfunktional. Beispielhaft wird dabei auf die Arbeit von Gotlib und Joormann (2010) verwiesen. Dieser zufolge sind depressive Personen besonders in ihrer Fähigkeit eingeschränkt, die anhaltende Bearbeitung negativer Emotionen zu inhibieren. Bildgebend soll sich das Defizit vor allen in abnormal reduzierten Aktivitätsmustern der lateral-präfrontalen Cortices wieder spiegeln (Rive et al. 2013).

Im zweiten Teil der Neurotrophinhypothese belegen Duman und Monteggia (2006) das Vermögen antidepressiver Therapiemethoden, im Besonderen antidepressiver Pharmaka, stressinduzierte Umbauprozesse zu inhibieren, indem sie die Proteinbiosynthese relevanter Wachstumsfaktoren stimulieren. Nach Ansicht der Autoren vermitteln sich die therapeutischen Effekte einer antidepressiven Behandlung über die zunächst strukturelle und schließlich auch funktionelle Regeneration der neuronalen Plastizität. Mit Hilfe dieses Modells begründen sie sowohl die Notwendigkeit einer längerfristigen Anwendung antidepressiver Pharmaka sowie deren Wirklatenz von bekanntermaßen mehreren Wochen.

Innerhalb der letzten beiden Dekaden kam es zur Veröffentlichung einer Vielzahl klinischer Studien, in denen die Auswirkungen antidepressiver Therapiemethoden auf den Wachstumsfaktor BDNF analysiert wurden. Die Proben zur Bestimmung der jeweiligen BDNF-Konzentration stammten dabei jedoch nicht aus zentralnervösen Kompartimenten, sondern wurden ausschließlich peripher, überwiegend aus Blutserum und vereinzelt auch Blutplasma, gewonnen. In der klinischen Praxis sind zentralnervöse BDNF-Messungen mit heutigen Methoden ethisch betrachtet nicht durchführbar. Entsprechend üblich ist die Analyse peripherer BDNF-Konzentrationen in der Annahme, dass diese zentrale Verhältnisse des Wachstumsfaktors in adäquater

Weise widerspiegeln. Die Verfahrensweise basiert auf verschiedenen Erkenntnissen. Zum einen ist bekannt, dass BDNF die Blut-Hirnschranke bidirektional passieren kann (Pan et al. 1998), und zum anderen, dass zentralnervöse mit peripheren BDNF-Konzentrationen in direkter Weise korrelieren (Klein et al. 2011; Sartorius et al. 2009).

Nach Auswertung zahlreicher Daten zur peripheren BDNF-Ruhekonzentration berichten diverse Metaanalysen, passend zur Neurotrophinhypothese, erniedrigte Werte bei depressiven, nicht aber gesunden Probanden, sowie einen Wiederanstieg der Konzentration in Reaktion auf die antidepressive Pharmakotherapie (Teche et al. 2013; Bocchio-Chiavetto et al. 2010; Brunoni et al. 2008; Sen et al. 2008). Auf der Grundlage der zuvor geschilderten Zusammenhänge entstand eine noch immer anhaltende Diskussion um die Bedeutung bzw. Aussagekraft peripherer BDNF-Konzentrationen als Biomarker der depressiven Symptomatik (Molendijk et al. 2014) oder als Prädiktor einer späteren Therapieansprache (Tadić et al. 2011).

1.2.3 Evidenz für die Beziehung zwischen körperlicher Belastung, BDNF und depressiver Symptomatik

Bereits frühe Versuche an Nagetieren zeigen eine direkte Beziehung zwischen dem Ausmaß der freiwilligen, nächtlichen Aktivität und der hippocampalen mRNA-Konzentration von BDNF (Oliff et al. 1998; Neeper et al. 1995). Ausschließlich eigenmotivierte Belastungen, wie z.B. der freie Zugang und Gebrauch des sogenannten Hamsterrades oder eine mit Beschäftigungsmöglichkeiten angereicherte Umgebung, führten bei adulten Mäusen zu einer gesteigerten Proliferation neuronaler Zellen (van Praag et al. 1999). In derselben Arbeit konnte ein solcher Effekt infolge erzwungener Bewegungen, beispielsweise induziert durch einen forcierten Schwimmtest, hingegen nicht nachgewiesen werden.

In ihrer Übersichtsarbeit vereinen Ernst et al. (2006) diverse Studienergebnisse zum Modell der bewegungsinduzierten adulten Neurogenese als grundlegenden Mechanismus des antidepressiven Effekts körperlichen Trainings. Nach Einschätzung der Autoren steigert körperliche Bewegung die zentralnervöse BDNF-Synthese, wodurch Proliferation und Überleben von Neuronen, v.a. in der Hippocampusregion, verbessert werden. Vergleichbar mit den in Punkt 1.2.2 geschilderten Effekten der antidepressiven Pharmakotherapie würde die zunächst strukturelle, dann funktionelle Regeneration neuronaler Netzwerke zum Rückgang depressiver Symptome beitragen

(Ernst et al. 2006). In einer Studie mit insgesamt 120 älteren, nicht depressiven Probanden führte ein einjähriges Ausdauertraining mit drei Einheiten in der Woche zu einem signifikanten Anstieg des Hippocampusvolumens. Außerdem zeigten sich die zunehmenden Hippocampusvolumina in direkter Weise assoziiert mit ebenfalls erhöhten Serum-BDNF-Konzentrationen (Erickson et al. 2011). Neben neurotrophen Effekten scheint körperliches Training weitere Funktionsbereiche des zentralen Nervensystems günstig zu beeinflussen. So wird vermutet, dass sowohl metabolische als auch vaskuläre Adaptationsmechanismen Hirnaktivität und klinische Symptomatik verbessern können (Cotman et al. 2007).

Periphere BDNF-Konzentrationen können durch eine sportliche Belastung signifikant gesteigert werden. Diese Aussage wird inzwischen mehrfach durch Metaanalysen belegt (Dinoff et al. 2016; Szuhany et al. 2015). Dabei stammen die in den genannten Analysen ausgewerteten Daten überwiegend von gesunden Studienteilnehmern. Zusammenfassend konnten vor allem signifikante Anstiege der peripheren BDNF-Konzentration infolge singulärer Belastungstests nachgewiesen werden, aber auch, wenn auch mit deutlich geringerer Effektstärke, im Anschluss an mehrwöchige Trainingsprogramme (Szuhany et al. 2015; Knaepen et al. 2010). Ausdauerbelastungen scheinen diesbezüglich anderen Trainingsformen, wie z.B. dem reinen Krafttraining, geringfügig überlegen zu sein (Knaepen et al. 2010).

Explizit mit depressiven Patienten durchgeführte Untersuchungen zeigen vergleichbare Ergebnisse. So führten singuläre Ausdauerbelastungstests sowohl zu einem transienten Anstieg der peripheren BDNF-Konzentration (Meyer et al. 2016; Laske et al. 2010; Gustafsson et al. 2009) als auch zu einer zeitweisen Verbesserung von Stimmung und Aufmerksamkeit (Brand et al. 2018). Studienergebnisse zu veränderten BDNF-Ruhekonzentrationen infolge einer mehrwöchigen Sporttherapie sind übereinstimmend mit der allgemeinen Datenlage auch im speziellen Gebiet der Depressionsforschung weitaus weniger eindeutig. In bisher nur drei Studien gelang der Nachweis signifikant höherer BDNF-Ruhekonzentrationen im Anschluss an eine antidepressiv intendierte, mehrwöchige Trainingstherapie (Gourgouvelis et al. 2018; Kerling et al. 2017; Salehi et al. 2016).

1.2.4 Relevante Einflussfaktoren auf die Analyse peripherer BDNF-Veränderungen infolge eines singulären Belastungstests

Wie aus den vorangegangenen Ausführungen hervorgeht, ist die transiente Steigerung peripherer BDNF-Konzentrationen, ausgelöst durch akute körperliche Belastung, mehrfach durch Metaanalysen belegt (Dinoff et al. 2016; Szuhany et al. 2015; Knaepen et al. 2010). Der Ursprung des zusätzlichen BDNFs ist hingegen nach wie vor ungeklärt. Den Ergebnissen von Sartorius et al. (2009) zufolge könnte es sich hierbei um ein Korrelat zentralnervös erhöhter Verhältnisse handeln. Mit Blick auf den Faktor Zeit dürften in diesem Fall jedoch eher Mechanismen der vermehrten Freisetzung und weniger die akut gesteigerte Synthese des Wachstumsfaktors ursächlich sein. Unabhängig davon sprechen die Ergebnisse von Seifert et al. (2010) für die Hypothese eines zentralnervösen Ursprungs peripherer BDNF-Konzentrationen. Darin berichten die Autoren höhere BDNF-Plasmakonzentrationen im Blut der hirndrainierenden Jugularvene verglichen mit Werten aus peripher-arteriell entnommenen Proben.

Die Mehrzahl aller zum Thema veröffentlichten Arbeiten berichtet einen Anstieg der peripheren BDNF-Konzentration in Reaktion auf einen singulären Belastungstest. In keiner dieser Arbeiten, einschließlich der drei Studien mit Depressionsbezug (Meyer et al. 2016; Laske et al. 2010; Gustafsson et al. 2009), erfolgte jedoch eine kritische Auseinandersetzung mit physiologischen Belastungsreaktionen des Körpers und der damit verbundenen potentiellen Beeinflussung von Messwerten. Somit bleibt nach wie vor offen, ob es sich bei den peripheren BDNF-Veränderungen lediglich um eine transiente Verschiebung der ursprünglichen Ruhekonzentration und damit um ein ausschließlich peripheres Phänomen handelt, oder tatsächlich die Rekrutierung zusätzlicher, mutmaßlich zentralnervöser Ressourcen realistisch ist.

Eine dieser physiologischen Belastungsreaktionen des Körpers ist die Aktivierung und vermehrte Mobilisation von Thrombozyten (Chamberlain et al. 1990). Etwa 90% des peripher existenten BDNFs ist in Thrombozyten gespeichert und wird durch deren Aktivierung freigesetzt (Fujimura et al. 2002). Andernfalls wird im Rahmen der Thrombozytenaktivierung auch die vermehrte Internalisierung des Wachstumsfaktors für möglich gehalten (Chacón-Fernández et al. 2016). Die konkreten Mechanismen der BDNF-Aufnahme und Freisetzung sind noch immer nicht ausreichend geklärt. Die Beeinflussung peripherer BDNF-Konzentrationen durch Thrombozyten, ganz besonders im Zusammenhang mit körperlicher Belastung, ist jedoch sehr wahrschein-

lich. Die basale Thrombozytenkonzentration (bPC) sollte deshalb in entsprechenden Analysen berücksichtigt werden (Naegelin et al. 2018; Ziegenhorn et al. 2007). Ein weiterer potentiell bedeutsamer Einflussfaktor auf im Blut bestimmbare Konzentrationen, ganz besonders im Zusammenhang mit körperlicher Belastung, ist das Plasmavolumen. Abhängig v.a. von Intensität und eingesetzter Muskelmasse erhöht sich durch körperliche Belastung das Herz-Zeitvolumen zugunsten der peripheren Durchblutung. Sowohl Gefäßdilatation als auch die Zunahme des kapillären Perfusionsdrucks führen zu einer Abnahme der endothelialen Barrierefunktion. Dies wiederum hat eine vermehrte Ultrafiltration des Blutplasmas von intravasalen in extravasale Kompartimente zur Folge (Kargotich et al. 1998). Bedingt durch die temporäre Verschiebung von Blutplasma (engl. Plasma Volume Shift, PVS), gleichbedeutend mit der Reduktion des Lösungsmittels, erscheinen Nachbelastungskonzentrationen erhöht. Ohne Korrektur besteht die Gefahr, dass ausschließlich relative, nicht aber absolute Erhöhungen der zu bestimmenden Konzentration ermittelt werden. In Zusammenfassung diverser Vorarbeiten konnten intensitätsabhängig transiente Plasmareduktionen zwischen fünf und 19,9% nachgewiesen werden (Kargotich et al. 1998). In den wenigen depressionsbezogenen Studien zur akuten Reaktion auf körperliche Belastung (Meyer et al. 2016; Seifert et al. 2010; Gustafsson et al. 2009), liegen die ermittelten BDNF-Veränderungen in einer vergleichbaren Größenordnung. Wie bisher üblich wurden Plasmaverschiebungen auch in diesen Analysen nicht berücksichtigt.

1.2.5 Zielstellung der Promotionsarbeit

In der vorliegenden Arbeit werden Veränderungen der BDNF-Serumkonzentration, hervorgerufen durch einen singulären Ausbelastungstest, in einer Stichprobe von $n = 30$ depressiven Frauen und Männern untersucht. Durch a) Korrektur der Ergebnisse für PVS und b) Berücksichtigung der bPC werden erstmals zwei potentiell bedeutsame Determinanten der peripheren BDNF-Konzentration in die Analyse integriert. In welchem Umfang darüber hinausgehend die Rekrutierung bislang unbekannter, mutmaßlich zentraler BDNF-Ressourcen wahrscheinlich ist, soll dadurch aufgeklärt werden.

Aus der Zielstellung abgeleitet wird folgende Hypothese formuliert: Belastungsinduzierte Veränderungen der BDNF-Serumkonzentration werden prädominant durch die basale Thrombozytenkonzentration sowie durch eine transiente, belastungsinduzier-

te Verschiebung des Blutplasmavolumens determiniert. Im Speziellen wird vermutet, dass eine höhere Thrombozytenkonzentration vor Belastung sowie die vermehrte intravasale Blutplasmavolumenreduktion infolge der Belastung mit einem größeren Anstieg der BDNF-Serumkonzentration assoziiert ist.

Die Ergebnisse der aktuellen Querschnittsanalyse sind von erheblicher Relevanz für die Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der sich anschließenden, prospektiv randomisierten Trainingstherapiestudie, der SPeED-Studie (Heinzel et al. 2018).

1.3 Methoden

1.3.1 Methodische Vorbemerkung

Die vorliegende Arbeit ist die zusammenfassende Darstellung einer Publikationspromotion. Sie basiert inhaltlich auf der Veröffentlichung von Kallies et al. (2019). Einzelne Anteile der Arbeit wurden dementsprechend bereits veröffentlicht. Inhaltliche Übereinstimmungen finden sich v.a. bei der Beschreibung von Ein- und Ausschlusskriterien, Abschnitt 1.3.3 (Heinzel et al. 2018), der Darstellung von Methoden und Ergebnissen, Abschnitte 1.3.2 bis 1.4.4, sowie der Diskussion der aktuellen Ergebnisse, Abschnitt 1.5.1 (Kallies et al. 2019). Die Arbeiten am übergeordneten Projekt dieser Studie, einer klinischen Interventionsstudie bekannt unter dem Akronym „SPeED-Studie“ (Sport/Exercise Therapy and Psychotherapie – evaluating treatment Effects in Depressive patients; (Heinzel et al. 2018)), sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht beendet.

1.3.2 Probanden

Die ersten 30 in die SPeED-Studie eingeschlossenen Patienten bildeten die Stichprobe der hier präsentierten Querschnittsanalyse. Die Teilnehmerzahl basiert auf einer Poweranalyse (G*Power 3.1.9, (Faul et al. 2007)) und soll, wie in einer vorausgehenden Studie berichtet (Meyer et al. 2016), den Nachweis mittlerer Effektstärken eines Ausdauersportbelastungstests auf sBDNF-Veränderungen ermöglichen.

Die wesentlichen charakteristischen Merkmale der Stichprobe werden präsentiert in **Tabelle 1**.

Tabelle 1*Charakteristik der Stichprobe bestehend aus n=30 depressiven Patienten.*

| Variable | Messwerte |
|---------------------------|-------------|
| weiblich/männlich (n) | 17 / 13 |
| Alter (M ± SD) | 39,2 ± 11,4 |
| Gewicht (M ± SD) | 74,3 ± 19,5 |
| BMI (M ± SD) | 24,8 ± 5,0 |
| BDI (M ± SD) | 29,4 ± 7,0 |
| ICD-10 F32/ICD-10 F33 (n) | 7 / 23 |
| ICD-10 F40/ICD-10 F41 (n) | 5 / 0 |
| Psy.-Med. (n) | 9 |

Anmerkungen. n = jeweilige Anzahl an Probanden; Alter = Alter in Jahren; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Gewicht = Gewicht in Kilogramm; BMI = Body-Mass-Index in kg/m²; BDI = erreichte Summe an Punkten im Beck Depression Inventar II; ICD-10 = International statistical classification of diseases and related health problems. - 10th revision (WHO 2011); F32 = Diagnose: depressive Störung; F33 = Diagnose: akute Episode einer rezidivierenden depressiven Störung; F40 = Diagnose: Phobische Störungen; F41 = Diagnose: sonstige Angststörungen; Psy.-Med. = zum Messzeitpunkt psychopharmakologisch behandelte Probanden.

1.3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Rekrutierung und Einschluss der Studienteilnehmer erfolgte unter Verwendung der Ein- und Ausschlusskriterien des übergeordneten Projekts, der SPeED-Studie (Heinzel et al. 2018).

Insgesamt werden 105 ambulante Depressionspatienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren in die Hauptstudie eingeschlossen. Für den Einschluss vorausgesetzt wird die Vergabe der klinischen Diagnose einer einzelnen depressiven Episode F32.0 oder F32.1 nach ICD-10 oder die erneute Manifestation einer rezidivierenden depressiven Störung F33.0 oder F33.1 nach ICD-10 (WHO 2011). Die Diagnosevergabe erfolgt nach Anwendung des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV (First et al. 1995) durch spezifisch dafür geschulte klinische Psychologen. Die durchschnittliche Ausprägung der depressiven Symptomatik wird ermittelt unter Verwendung des Beck Depression Inventar II (BDI, (Beck et al. 1996)). Weiterhin werden die MRT-Tauglichkeit und eine ausreichende sportliche Belastbarkeit vorausgesetzt. Letztere wird attestiert im Rahmen der sportmedizinischen Eingangsuntersuchung.

Zum Studienausschluss führen die Diagnose einer schweren depressiven Störung, akute Suizidalität, komorbid psychiatrische Erkrankungen mit Ausnahme von

Angsterkrankungen (F40/F41 nach ICD-10 (WHO 2011)), schwerer Missbrauch von Alkohol oder illegalen Drogen, schwere neurologische oder belastbarkeitseinschränkende Grunderkrankungen inkl. einem Body-Mass-Index (BMI) über 35 oder kleiner 18 kg/m². Ebenfalls nicht eingeschlossen werden Interessierte, wenn pharmakologische Therapien kürzlich umgestellt oder belastbarkeitslimitierende Substanzen wie Benzodiazepine, Betablocker, Digitalisglykoside regelmäßig und/oder innerhalb der letzten sieben Tage eingenommen wurden. Hingegen werden psychopharmakologische Medikamente wie z.B. selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) uneingeschränkt und Trizyklika wie auch Neuroleptika in einer Tageshöchstdosis von bis zu 40% der allgemein zulässigen Tageshöchstdosis akzeptiert. Zur Gewährleistung relevanter Trainingseffekte im Rahmen der Therapie werden Interessierte, die sich wöchentlich mehr als 90 Minuten sportlich betätigen, nicht in die Studie eingeschlossen.

Planung und Durchführung der Studie erfolgen übereinstimmend mit der Deklaration von Helsinki. Die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme wurde ausnahmslos durch alle Probanden im Anschluss an eine ausführliche Projektbeschreibung und Aufklärung erteilt. Eine zustimmende Entscheidung der Ethikkommission liegt vor (Ethikvotum: EA1/113/15 – Charité Universitätsmedizin Berlin).

1.3.4 Ausdauerbelastungstest

Im Rahmen der sportmedizinischen Eingangsuntersuchung erfolgte ein stufenförmiger, permanent EKG-überwachter Ausbelastungstest auf dem Fahrradergometer (Ergoselect 100; Ergoline GmbH, Bitz, Deutschland). Nach Leitlinienempfehlungen für untrainierte Erwachsene der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Trappe und Löllgen 2000) wurden alle Patienten nach dem sogenannten WHO-Schema belastet. Dabei beträgt die initiale Belastung 25 Watt. Stufenweise wird jeweils nach 120 Sekunden um 25 Watt gesteigert. Der Test wird beendet, sobald die Testperson physisch nicht mehr in der Lage ist, die Belastung aufrecht zu erhalten oder kritische Belastungszeichen gemäß den Empfehlungen der American Heart Association (Fletcher et al. 2013) auftreten. Als häufigste Beispiele werden diesbezüglich relevante ST-Streckenveränderungen im EKG oder hypertensive Entgleisungen genannt. Alle mit dem Ergometertest assoziierten Messwerte wurden mit Hilfe der speziellen Belastungstestsoftware (CardiSoft 6.7; GE Healthcare GmbH, Solingen, Deutschland) dokumentiert und berechnet. Aus absolvierter Zeit und Höhe der zuletzt möglichen Be-

lastungsstufe wurde so u.a. die maximale Leistungsfähigkeit (P_{\max}) in Watt (W) ermittelt. Um eine interindividuelle Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen, wurde P_{\max} ins Verhältnis zum individuellen Körpergewicht gesetzt und als relative maximale Leistungsfähigkeit (rP_{\max}) in $W/kg_{(\text{Körpergewicht})}$ definiert (Rost und Hollmann 1982). Post hoc wurde rP_{\max} mit alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten verglichen. Die empfohlenen Referenzwerte der maximalen Leistungsfähigkeit liegen für untrainierte Männer bei ca. $3W/kg - 1\%$ pro Lebensjahr über 30 sowie bei $2,5 W/kg - 0,8\%$ pro Lebensjahr über 30 für untrainierte Frauen (Rost und Hollmann 1982). Zur weiteren Objektivierung und Überwachung der Belastung erfolgte zum Ende jeder Belastungsstufe, unmittelbar nach Testabbruch sowie 3 und 5 Minuten nach Belastungsende, die Bestimmung von Blutdruck, Herzfrequenz und Laktat. Die Messungen wurden ergänzt durch individuelle Angaben zum subjektiven Belastungsempfinden. Dafür wurde die Borg-Skala (Borg 1982), ebenfalls zum Ende jeder Belastungsstufe und zum Zeitpunkt des Testabbruchs, verwendet. Zur Bestimmung des BMI wurden die Probanden, ausgenommen Schuhe und Jacke, komplett bekleidet gemessen.

1.3.5 Probenentnahme und Analyse

Die sportmedizinische Untersuchung einschließlich Belastungstest und Blutabnahme erfolgte jeweils Wochentags zwischen 15:00 und 17:00 Uhr. Die Studienteilnehmer wurden in Vorgesprächen darauf hingewiesen, möglichst in den Tagen vor der Untersuchung auf außergewöhnliche körperliche Belastungen zu verzichten. Ferner wurde auf eine mindestens 20- minütige Ruhephase vor der ersten Blutabnahme geachtet. Die Zeit wurde u.a. zur nochmaligen Aufklärung über Studieninhalte, Beantwortung offener Fragen und zur Erhebung der aktuellen Anamnese genutzt. Zur Blutabnahme befanden sich die Probanden in einer liegenden Position. Punktiert wurde nach Möglichkeit eine Vene im Bereich der Ellenbeuge, sowohl einmal vor und unmittelbar nach dem Belastungstest. Um einen ausreichenden Gerinnungsprozess zu gewährleisten, wurden die Serumröhrchen nach der Blutabnahme für 60 Minuten bei Raumtemperatur gelagert. Anschließend wurden die Proben für 10 Minuten bei 20°C und $1300 \times g$ zentrifugiert und letztlich bei -30°C bis zur abschließenden Analyse gelagert. Eine auf diesem Gebiet sehr erfahrene Mitarbeiterin des spezialisierten Labors für Neurotrophine und Neurobiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin analysierte die Proben unter Verwendung hoch sensitiver und spezifischer Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISA). Die Analyse erfolgte gemäß der Herstellerinformati-

on (Promega GmbH, Mannheim, Deutschland), optimiert durch ein verbessertes Fluorometrierverfahren, näher beschrieben von (Ziegenhorn et al. 2007). Wegen einer deutlich geringeren Intraassay- als Interassayvarianz wurden alle Proben mit dem identischen BDNF-ELISA-Kit analysiert. Die sBDNF-Konzentration wurde in jeder Probe dreimalig bestimmt. Der Mittelwert aus allen drei Messungen ergab den endgültigen Analysewert.

Zur Quantifizierung von Thrombozytenkonzentration, Haemoglobingehalt und Hämatokrit erfolgte die Abnahme einer weiteren Blutprobe unter Verwendung von Ethylen-diamintetraessigsäure (EDTA)-Röhrchen. Die Proben wurden bis zur Auswertung am selben Abend bei Raumtemperatur gelagert. Die Analyse übernahm ein unabhängiges Labor unter Verwendung eines automatisierten Analysegerätes (Sysmex XE-2100; Sysmex Corp. Kobe, Japan).

Für die Laktatmessung wurde Kapillarblut aus den Ohrläppchen der Probanden entnommen. Die Kapillargefäße wurden umgehend nach der Entnahme in Natrium-Heparin-Lösung gelagert und die Proben unmittelbar im Anschluss an den Belastungstest mit dem (BIOSEN S_Line Lab+ glucose/lactat analysers; EKF-diagnostic GmbH, Barleben, Deutschland) automatisch analysiert.

1.3.6 Berechnungen

Die Ermittlung des belastungsinduzierten PVS erfolgte unter Verwendung der Formel von (van Beaumont et al. 1981). Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit dienten dabei als Grundlage der Berechnung. Als Referenzwert der initialen Ruhekonzentration von sBDNF- und Thrombozytenzahl vor Belastung wurde ein Plasmavolumen von 100% angenommen. Durch Multiplikation mit dem errechneten Nachbelastungsplasmavolumen geteilt durch 100 wurden die zugeordneten Nachbelastungswerte für PVS korrigiert.

1.3.7 Statistische Auswertung

Sämtliche Daten wurden mit Hilfe der Statistiksoftware (SPSS 24; IBM Corp., Armonk NY, USA) ausgewertet. Korrelationsanalysen wurden unter Verwendung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Der Vergleich von Messwerten vor und nach dem Belastungstest erfolgte durch Verwendung des T-Tests für abhängige Variablen. Die Analyse belastungstestinduzierter sBDNF-Veränderungen unter Berücksichtigung von PVS und bPC erfolgte mit Hilfe einer ANCOVA mit Messwiederholung. Dabei bildeten die sBDNF-Werte vor Belastung und die PVS-korrigierten

sBDNF-Werte nach Belastung die abhängigen Variablen, der Belastungstest den Innersubjektfaktor (within-subject) und die bPC die Kovariate. Effektstärken wurden mittels Cohen's d (Cohen 1992) berechnet. Alle p-Werte wurden als zweiseitig berechnet, wobei das Signifikanzniveau generell mit $p < 0,05$ definiert wurde. Falls nicht explizit anders bezeichnet, erfolgt die Angabe folgender Daten als Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD).

1.4 Ergebnisse

1.4.1 Ergebnisse des Belastungstests

Die mittlere Dauer der körperlichen Belastung lag bei $12,3 \pm 3,7$ Minuten. Dabei erreichten Frauen eine durchschnittliche rP_{max} von $2,04 \pm 0,49$ W/kg und Männer von $2,16 \pm 0,71$ W/kg. Die Werte entsprechen etwa $88,2 \pm 18,2\%$ bzw. $81,1 \pm 23,5\%$ der alters- und geschlechtsadaptierten Referenzwerte für untrainierte Erwachsene. Nur in einem einzigen Fall musste der Belastungstest wegen einer hypertensiven Entgleisung vorzeitig beendet werden. Die zum Zeitpunkt des Abbruchs ermittelten Messwerte wurden als Maximalwerte in die folgenden Analysen integriert. Eine konkrete Darstellung der Messwerte vor und nach dem Belastungstest wird in **Tabelle 2** präsentiert.

Der Belastungstest führte zu einem signifikanten sBDNF-Anstieg sowohl im nicht PVS-korrigierten Vergleich ($T(29)$ unkorrigiert = 3,88; $p = 0,001$; $d = 0,52$) als auch im PVS-korrigierten Vergleich ($T(29)$ korrigiert für PVS = 2,24; $p = 0,026$; $d = 0,30$). Dabei waren korrigierte Nachbelastungs-sBDNF-Werte signifikant niedriger als die nicht korrigierten ($T(29) = 8,12$; $p < 0,001$; $d = 0,20$).

1.4.2 Korrelationsanalysen

In der zweiseitigen Korrelationsanalyse zeigte sich ein inverser Zusammenhang zwischen PVS-korrigierten prä-post-sBDNF-Veränderungen und der bPC ($r = -0,588$; $p = 0,001$). Dieser weist auf einen höheren belastungsinduzierten sBDNF-Anstieg bei Probanden mit niedrigerer bPC hin. Korrelationen zwischen PVS-korrigierten prä-post-sBDNF-Veränderungen und BDI-Werten der Probanden ($r = -0,320$; $p = 0,085$) oder deren sBDNF Ruhekonzentrationen ($r = -0,328$; $p = 0,077$) deuten auf einen nicht signifikanten, lediglich trendweisen Zusammenhang hin.

Tabelle 2*Effekte eines stufenförmigen Ausdauerbelastungstests mit depressiven Probanden.*

| Variable | vor Belastung | nach Belastung | $\Delta\%$ |
|-------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | M \pm SD | M \pm SD | M \pm SD |
| Herzfrequenz (bpm) | 84,3 \pm 13,0 | 172,1 \pm 11,9* | 108,3 \pm 32,1 |
| Laktat (mmol/l) | 1,05 \pm 0,4 | 7,9 \pm 2,3* | 760,0 \pm 387,2 |
| Thrombozyten (x10 ⁶ /ml) | 266,9 \pm 53,3 | 300,6 \pm 60,7* | 12,9 \pm 10,2 |
| Plasmavolumen (%) | 100 \pm 0,0 | 92,9 \pm 3,5* | -7,1 \pm 3,5 |
| sBDNF (ng/ml) | 4,7 \pm 1,6 | 5,6 \pm 1,8* | 23,3 \pm 32,5 |
| sBDNF _{adj.PVS} (ng/ml) | 4,7 \pm 1,6 | 5,2 \pm 1,6* | 14,1 \pm 28,3 |
| RPE | 6 \pm 0,0 | 19,4 \pm 1,1* | 223,9 \pm 17,9 |

Anmerkungen. * = Signifikanzniveau $p < 0,05$; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; $\Delta\%$ = mittlere Vor-/Nachbelastungsdifferenz prozentual zum Vorbelastungswert; bpm = Herzschläge/Minute; Thrombozyten = Thrombozytenanzahl x 10⁶/ml; Plasmavolumen (%) = prozentualer Anteil des Blutplasmavolumens gemessen am prozentualen Vorbelastungswert, sBDNF = Blutserumkonzentration von Brain-derived neurotrophic factor; sBDNF_{adj.PVS} = sBDNF korrigiert für Änderungen des Blutplasmavolumens; RPE = rating scale of perceived exertion = Borgskala (möglicher Bereich zwischen 6 und 20 Punkten (Borg 1982)).

1.4.3 ANCOVA

Die ANCOVA mit Messwiederholung und dem Innersubjektfaktor Belastungstest sowie der bPC als Kovariate zeigte einen signifikanten Effekt der sportlichen Belastung ($F(1,28) = 18,70$; $p < 0,001$; partielles $\eta^2 = 0,400$). Das Ergebnis spricht für einen akuten, belastungstestinduzierten, bPC- und PVS-bereinigten sBDNF-Anstieg. Darüber hinaus lässt ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen dem Belastungstest und der bPC ($F(1,28) = 14,81$; $p = 0,001$; partielles $\eta^2 = 0,346$) vermuten, dass der Belastungstesteffekt in relevantem Ausmaß von der bPC beeinflusst wird. Es scheint, als würde die belastungsinduzierte Erhöhung der sBDNF-Konzentration deutlicher ausfallen, wenn die bPC niedriger ist. Wird alternativ dazu dieselbe ANCOVA ohne Berücksichtigung der bPC als Kovariate berechnet, reduziert sich die durch das Modell aufgeklärte Varianz erheblich ($F(1,29) = 5,48$; $p = 0,026$; partielles $\eta^2 = 0,159$).

1.4.4 Medikamente der Stichprobe

In **Tabelle 3** werden alle von den Probanden zum Untersuchungszeitpunkt eingenommenen Medikamente sowie deren potentielle Wechselwirkung mit Thrombozyten dargestellt.

Tabelle 3

Vollständige Liste der von den Probanden zum Messzeitpunkt eingenommenen Medikation, mit Darstellung der potentiellen Medikamentenwirkung auf Thrombozyten.

| Medikamente | Potentielle Wechselwirkung (www.uptodate.com , Stand 11.11.2018) |
|-----------------------------------|--|
| <i>Psychopharmaka</i> | |
| Duloxetin (n=2) | keine |
| Mirtazapin (n=1) | keine |
| Johanneskrautextrakt (n=1) | keine |
| Quetiapin (n=1) | Agranulozytose*/Thrombozytopenie* |
| Bupropion (n=1) | Thrombozytopenie* |
| Opipramol (n=1) | Thrombozytopenie* |
| Citalopram (n=2) | Thrombozytopenie*/Thrombose* |
| <i>Andere Medikamente</i> | |
| Estradiol/Noresthisteron (n=1) | keine |
| Ethinylesteradiol/Dienogest (n=2) | keine |
| Insulin (n=1) | keine |
| Levothyroxin (n=4) | keine |
| Salmeterol/Fluticason (n=1) | keine |
| Fenoterol (n=1) | keine |
| Metformin (n=1) | keine |
| Irbesartan (n=1) | Thrombozytopenie* |
| Pantoprazol (n=1) | Thrombozytopenie ** |
| Etoricoxib (n=1) | Thrombozytopenie* |
| Ramipril (n=1) | Thrombozytopenie* |

Anmerkungen. n = jeweilige Anzahl an Probanden; * = in weniger als 1% der Fälle; ** = in weniger als 2% der Fälle. Die Überprüfung möglicher Arzneimittelinteraktionen erfolgte mit Hilfe der unabhängigen Onlinedatenbank (<https://www.uptodate.com> 2018) von Wolters Kluwer am 11.11.2018.

1.5 Diskussion

1.5.1 Diskussion der aktuellen Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit zeigt einen Anstieg der BDNF-Serumkonzentration in Folge eines singulären Ausdauerbelastungstests in einer Stichprobe von 30 depressiven Probanden. In Relation zum Ausgangswert sind die ermittelten sBDNF-Veränderungen umfangreich vergleichbar mit denen aus vorbekannten Studien (Meyer et al. 2016; Laske et al. 2010). Im Gegensatz zu diesen Arbeiten wurden erstmals neben Frauen auch depressive Männer in die Untersuchung eingeschlossen. Darüber hinaus wurden ebenfalls erstmalig die belastungsinduzierte PVS sowie die bPC in die Analyse integriert. Durch Korrektur der Ergebnisse für PVS reduziert sich der nachweisliche Einfluss der Belastungsintervention von einer vormals mittleren auf eine geringe Effektstärke. Der nachgewiesene Anstieg der sBDNF-Konzentration bleibt von der Korrektur unabhängig signifikant. Die Korrelationsanalyse zeigt eine deutlichere Zunahme der sBDNF-Konzentration bei niedrigerer bPC. Durch das ANCOVA Modell kann die Signifikanz des belastungsinduzierten sBDNF-Anstiegs auch unter Berücksichtigung der als Kovariate eingesetzten bPC bestätigt werden. Die ebenfalls signifikante Interaktion von Belastungstest und bPC ist hinweisend auf einen deutlicheren, belastungsinduzierten sBDNF-Anstieg bei gleichzeitig niedriger bPC.

Entgegen der initial formulierten Hypothese ist der akut-belastungsinduzierte sBDNF-Anstieg nicht vollständig durch transiente PVS und die bPC erklärbar. Es wird jedoch gezeigt, dass diese Faktoren die Analysen in relevanter Weise beeinflussen und deshalb in zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollten. Die durch körperliche Belastung induzierte Rekrutierung bislang unbekannter, mutmaßlich zentraler BDNF-Ressourcen ist entsprechend weiterhin plausibel.

Während sich die vermutete Beeinflussung durch PVS bestätigt, zeigen die vorliegenden Ergebnisse ein inverses Verhältnis zwischen der bPC und den belastungsinduzierten sBDNF-Veränderungen. Der als Hypothese formulierte höhere sBDNF-Anstieg durch erhöhte Thrombozytenpräsenz konnte demzufolge nicht nachgewiesen werden.

Wie bereits aus der Einleitung hervorgeht, existieren nicht nur Hinweise für eine aktivierungsinduzierte Freisetzung von BDNF aus den Thrombozyten (Fujimura et al. 2002), sondern auch für die gesteigerte Aufnahme und Speicherung (Serra-Millàs 2016). Die hier präsentierten Ergebnisse lassen vermuten, dass ein deutlicherer

sBDNF-Anstieg zum einen durch eine erhöhte Thrombozytenkonzentration und zum anderen durch die gesteigerte Thrombozytenaktivierung inhibiert wurde (Naegelin et al. 2018; Serra-Millàs 2016). Eine erhöhte Thrombozytenaktivität, assoziiert mit einer veränderten serotonergen und adrenergen Signalweiterleitung, konnte bereits in einer früheren Arbeit depressionsassoziiert nachgewiesen werden (Ziegelstein et al. 2009). Erwartungsgemäß erreichten die Probanden im Belastungstest eine rPmax leicht unterhalb der alters- und geschlechtsadaptierten Referenzwerte für untrainierte Erwachsene (Rost und Hollmann 1982). Dies zeigt zum einen die erfolgreiche Anwendung der entsprechenden Ein- bzw. Ausschlusskriterien und zum anderen, wie beabsichtigt, physisch trainierbare Reserven mit potentiell positiven Effekten auf BDNF, Stoffwechsel, Durchblutung und letztlich die depressive Symptomatik. Der gewählte Ausbelastungstest nach dem sogenannten WHO-Schema (Trappe und Löllgen 2000) erwies sich hinsichtlich der Zielgruppe als optimal geeignet. Zum einen ermöglicht er eine gute Differenzierung der physischen Leistungsfähigkeit, wegen seiner niedrigen Anfangsbelastung v.a. auch im unteren Leistungsniveau. Zum anderen konnte eine optimale Belastungsdauer, vereinbar mit den Empfehlungen der American Heart Association (Fletcher et al. 2013), realisiert werden.

1.5.2 Limitationen

Wie bereits in Kapitel 1.5.1 erläutert, sind die hier berichteten, belastungsinduzierten sBDNF-Veränderungen prozentual zum Ausgangswert vergleichbar mit denen bekannter Vorarbeiten (Meyer et al. 2016; Laske et al. 2010). Im absoluten Vergleich sind die aktuellen Messwerte deutlich niedriger und entsprechen in Ruhe eher dem gemittelten sBDNF-Niveau einer großen Vergleichsarbeit (Bus et al. 2011). Abweichende Angaben zu ermittelten sBDNF-Konzentrationen zwischen einzelnen Studien sind bekannt und ergeben sich in erster Linie durch die Verwendung unterschiedlicher ELISA-Kits (Polacchini et al. 2015) und nach wie vor inhomogener Präanalysemethoden (Maffioletti et al. 2014). Geringere Differenzen können sich darüber hinaus durch diverse, potentiell die BDNF-Analyse beeinflussende Subjektfaktoren ergeben. Dazu zählen z.B. präanalytische Nüchternheit und Nikotinabusus (Bus et al. 2011), genetische Varianten (Lemos et al. 2016) oder ein variierender Hormonstatus (Pluchino et al. 2013). Für die Beantwortung der aktuellen Fragestellung sind diese Faktoren eher von nachrangiger Bedeutung und werden demzufolge nicht berücksichtigt.

Die Beeinflussung der hier präsentierten Ergebnisse durch die individuelle Medikation einiger Probanden ist hingegen möglich, wenn auch, wie dargestellt in **Tabelle 2**, wenig wahrscheinlich. Eventuelle Medikamenteninteraktionen stehen jedoch nicht im Fokus dieser Arbeit, außerdem wären die aktuellen Fallzahlen für eine aussagekräftige Analyse viel zu klein.

Die hier präsentierten Daten zeigen unkorrigiert für PVS einen belastungstestinduzierten sBDNF-Anstieg von etwa 23%. Davon sind ca. 7% durch die intravasale Blutplasmareduktion erklärbar. Durch Veränderung von Intensität, Dauer und Art der Belastung werden zukünftige Studien möglicherweise davon abweichende Verhältnisse berichten. Wie in Abschnitt 1.2.4 erwähnt, sind Plasmavolumenverschiebungen zwischen 5% und 19,9% bereits bekannt (Kargotich et al. 1998). Die Gefahr der Missinterpretation von Messergebnissen ist in einem vergleichbaren Ausmaß möglich.

Ein wesentlicher Aspekt in der Analyse und Interpretation peripherer BDNF-Konzentrationen wird im überwiegenden Teil der zugrundeliegenden Literatur bisher nur unzureichend diskutiert. Einzelne Arbeitsschritte der sBDNF-Probenaufbereitung erfolgen unter gänzlich unphysiologischen in-vitro Bedingungen. Sie sind notwendig, um auswertbare Resultate zu erhalten, mit in-vivo Verhältnissen aber nicht vereinbar. So ist beispielsweise die enorme Bedeutung eines möglichst vollständig abgeschlossenen Gerinnungsprozesses bekannt (Amadio et al. 2017; Maffioletti et al. 2014; Katoh-Semba et al. 2007). Ohne diesen ist BDNF im Serum mit herkömmlichen ELISA-Kits nicht präzise nachweisbar. Es bleibt somit offen, inwieweit die physiologische BDNF-Regulation mit den aktuell verwendeten Methoden optimal abgebildet werden kann.

1.5.3 Bedeutung der aktuellen Ergebnisse für die Therapie depressiver Störungen

Einmalige sportliche Belastungen induzieren einen transienten Anstieg der BDNF-Serumkonzentration (Kallies et al. 2019; Meyer et al. 2016; Laske et al. 2010). Sie können darüber hinaus, für einen kurzen Moment, Stimmung und Aufmerksamkeit verbessern (Brand et al. 2018; Meyer et al. 2016). Infolge einer singulären elektrokonvulsiven Intervention wurden im Hippocampus von Mäusen flüchtig erhöhte Konzentrationen von BDNF-m-RNA nachgewiesen (Sartorius et al. 2009). Derartige Analysen einer Akutreaktion auf den jeweils untersuchten Reiz dienen ausschließlich der Verifizierung zuvor vermuteter physiologischer Zusammenhänge. Gemäß der in Punkt 1.2.2 skizzierten Neurotrophinhypothese (Duman und Monteggia 2006) ist für

den Erfolg einer antidepressiven Therapie die nachhaltige Regeneration neuronaler Strukturen und Funktionen notwendig. Es handelt sich also um einen Prozess, der, wie auch im klinischen Alltag deutlich wird, einen längeren Zeitraum in Anspruch nimmt. Die aus den Studien zur Akutreaktion gewonnenen Erkenntnisse und daraus abgeleiteten Hypothesen müssen demzufolge im Rahmen mehrwöchiger Therapie-Interventionsstudien überprüft werden.

Wie bereits in Abschnitt 1.2.3 erwähnt, konnten bei Senioren einer mehrmals wöchentlich trainierenden Interventionsgruppe, nicht aber bei der passiven Kontrollgruppe, vergrößerte Hippocampusvolumina nach einem Jahr Ausdauertraining nachgewiesen werden (Erickson et al. 2011). Diesen Effekt bringen die Autoren mit einer zentral gesteigerten Synthese und Freisetzung von BDNF in Verbindung. Andere Autoren (Meyer et al. 2016) vermuten hingegen, dass auch repetitiv durch Training erhöhte, periphere BDNF-Konzentrationen, im Sinne eines Summationseffekts, zentralnervöse Anpassungsprozesse induzieren. Mit Verweis auf die Erkenntnis, dass BDNF die Blut-Hirnschranke bidirektional passieren kann (Pan et al. 1998), ist dies ebenfalls ein prinzipiell möglicher Mechanismus. Studien zur genaueren Untersuchung dieser Hypothesen sind bisher noch nicht bekannt.

Neben generellen Zweifeln an einem bestehenden Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und peripher ermittelten BDNF-Konzentrationen (Molendijk et al. 2014) mehren sich auch Zweifel an einer sich durch regelmäßiges Training steigbaren Ruhekonzentration peripherer BDNF-Werte. Eine jüngst veröffentlichte Metaanalyse konnte diesbezüglich keinen signifikanten Effekt nachweisen (Dinoff et al. 2018). Vor diesem Hintergrund erscheinen Analysen der peripheren BDNF-Ruhekonzentration weder als potentiell Korrelat zentraler Verhältnisse, noch als Biomarker depressiver Störungen sinnvoll. Basierend auf der aktuell überaus spärlichen Datenlage zum Thema wäre ein abschließendes Urteil jedoch verfrüht. Differenziert betrachtet, berichten drei der sechs in die letztgenannte Metaanalyse eingeschlossenen Studien sehr wohl einen signifikanten, trainingsbedingten Anstieg der peripheren BDNF-Ruhekonzentration (Gourgouvelis et al. 2018; Kerling et al. 2017; Salehi et al. 2016). Verglichen mit diesen Arbeiten sind in den drei übrigen Studien mit nicht signifikanten Ergebnissen vor allem optimierbare Trainingsinterventionen auffällig. Vermutlich führten Faktoren wie ein monotones Ergometertraining mit letztlich geringer Trainingsadhärenz (Krogh et al. 2014), eine zu kurze Interventionsdauer (Schuch et al. 2014) oder fehlende Intensitätsvorgaben (Schuch et al. 2014; Toups et al. 2011)

zum Ausbleiben des erwarteten Effekts. Andererseits unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Vermutung, dass körperliche Aktivität nicht nur die vermehrte BDNF-Freisetzung, sondern auch die BDNF-Speicherung, v.a. in Thrombozyten, induzieren kann (Naegelin et al. 2018; Serra-Millàs 2016). Die gesteigerte Synthese des Wachstumsfaktors könnte folglich durch eine ebenfalls vermehrte Internalisierung maskiert werden und sich erst durch die ausreichende Reaktivierung, beispielsweise im Rahmen eines erneuten Belastungstests, nachweisen lassen.

Aktuell fehlen Studien, die sowohl akut belastungsinduzierte als auch langfristig, durch den Trainingsprozess hervorgerufene BDNF-Veränderungen innerhalb der gleichen Stichprobe analysieren. Nach Abschluss der dieser Promotionsarbeit übergeordneten SPeED-Studie (Heinzel et al. 2018), werden erstmals derartige Daten zur Verfügung stehen.

1.5.4 Ausblick

Im Rahmen der SPeED-Studie werden Effekte einer kombinierten Sport- und Psychotherapie mit denen der Standardbehandlung, im aktuellen Fall der kognitiven Verhaltenstherapie an n=105 depressiven Patienten, untersucht. Zu Beginn der Studie werden die Ausgangswerte depressiver Patienten mit denen von 35 gesunden Kontrollprobanden verglichen. Durch Implementierung sowohl einer aktiven als auch einer passiven Kontrollgruppe soll die Differenzierung zwischen spezifischen Trainings- und sozialen Interaktionseffekten ermöglicht werden. Zum Zwecke einer bestmöglichen Verblindung wurden die Trainingseinheiten beider Sportgruppen mit inhaltlich vergleichbaren Abläufen konzipiert. Hinsichtlich der geplanten Trainingsintensität werden sich beide Gruppen jedoch deutlich voneinander unterscheiden. Während in der Trainingsgruppe Intensitäten bis zu 85% der maximalen Belastbarkeit angestrebt werden, bewegt sich die aktive Kontrollgruppe bewusst unterhalb einer trainingswirksamen Intensitätsschwelle. Durch psychometrische Tests zum einen und die bildgebende Darstellung morphologischer wie auch funktioneller Veränderungen in relevanten Hirnarealen zum anderen sollen Therapieeffekte objektiviert werden. Eine detailliertere Darstellung des Studiendesigns wird in **Abbildung 1** präsentiert.

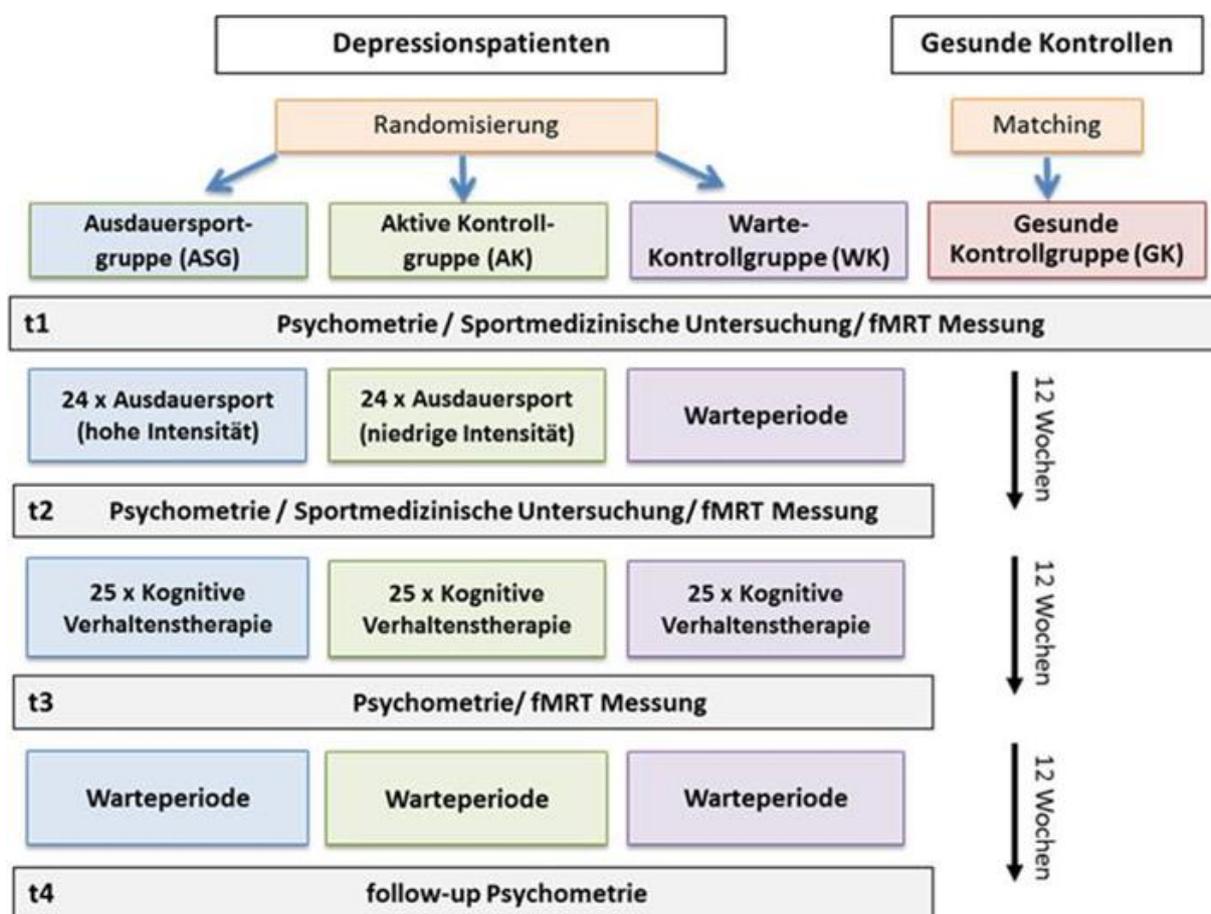


Abbildung 1 Studiendesign „SPeED-Studie“ adaptiert aus (Heinzel et al. 2018).

In Fortsetzung der vorliegenden Arbeit sollen die Ergebnisse der SPeED-Studie idealerweise zur weiteren Differenzierung zwischen potentiell zentralnervösen und peripher vermittelten BDNF-Effekten einer antidepressiv intendierten Sporttherapie beitragen. Folgende Fragen sollten nach Abschluss der Datenerhebung zu beantworten sein:

- a) Lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen sBDNF und depressiver Symptomatik herstellen?
- b) Sind trainingspezifische Effekte bezüglich sBDNF und depressiver Symptomatik nachweisbar?
- c) Vermittelt sich der antidepressive Effekt des Trainings über die Steigerung der sBDNF-Ruhekonzentration, mutmaßlich zu verstehen als Hinweis einer gesteigerten Proteinsynthese?

- d) Sind im Rahmen des erneuten Belastungstests nach 12-wöchigem Training höhere sBDNF-Akutanstiege messbar als vor der Intervention, hinweisend auf eine vermehrte Synthese, aber auch erhöhte Speicherung des Wachstumsfaktors?
- e) Oder aber ist, hinweisend auf die Bedeutung v.a. peripherer Prozesse, das Ausmaß des initialen, akut-belastungsinduzierten sBDNF-Anstiegs entscheidend für den Therapieerfolg und damit prognostisch relevant?

1.5.5 Fazit

Ein Ausbelastungstest auf dem Fahrradergometer führt zu einem signifikanten Anstieg der sBDNF-Konzentration. Diese Erhöhung lässt sich nur anteilig durch transiente, rein periphere Konzentrationsverschiebungen erklären. Die Rekrutierung zusätzlicher, bislang unbekannter, mutmaßlich zentraler BDNF-Ressourcen ist entsprechend durchaus plausibel. Eine höhere Thrombozytenkonzentration in Ruhe ist assoziiert mit einem geringeren belastungsinduzierten sBDNF-Anstieg. Ursächlich für diese Einflussnahme ist möglicherweise die vermehrte Aufnahme des Wachstumsfaktors in die ebenfalls durch körperliche Belastung aktivierten Thrombozyten. Weitere Studien zur Aufklärung der zugrundeliegenden, potentiell BDNF-vermittelten Mechanismen einer Sporttherapie bei Depression sind notwendig und sinnvoll.

1.6 Literaturverzeichnis

- Amadio, P.; Sandrini, L.; Leraci, A.; Tremoli, E.; Barbieri, S.S. (2017): Effect of Clotting Duration and Temperature on BDNF Measurement in Human Serum. In: *International journal of molecular sciences* 18 (9).
- Beck, A.T.; Steer, R.A.; Brown, G.K. (1996): Manual for the Beck Depression Inventory-II. In: *San Antonio, TX: Psychological Corporation*.
- Bocchio-Chiavetto, L.; Bagnardi, V.; Zanardini, R.; Molteni, R.; Nielsen, M.G.; Placentino, A.; Giovannini, C.; Rilloso, L.; Ventriglia, M.; Riva, M.A.; Gennarelli, M. (2010): Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. In: *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 11 (6), S. 763–773.
- Borg, G.A. (1982): Psychophysical bases of perceived exertion. In: *Medicine and science in sports and exercise* 14 (5), S. 377–381.
- Brand, S.; Colledge, F.; Ludyga, S.; Emmenegger, R.; Kalak, N.; Sadeghi Bahmani, D.; Holsboer-Trachsler, E.; Pühse, U.; Gerber, M. (2018): Acute Bouts of Exercising Improved Mood, Rumination and Social Interaction in Inpatients With Mental Disorders. In: *Frontiers in psychology* 9, S. 249.
- Brunoni, A.R.; Lopes, M.; Fregni, F. (2008): A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 11 (8), S. 1169–1180.
- Bus, B.A.A.; Molendijk, M.L.; Penninx, B. J. W. H.; Buitelaar, J.K.; Kenis, G.; Prickaerts, J.; Elzinga, B.M.; Oude Voshaar, R.C. (2011): Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. In: *Psychoneuroendocrinology* 36 (2), S. 228–239.
- Chacón-Fernández, P.; Säuberli, K.; Colzani, M.; Moreau, T.; Ghevaert, C.; Barde, Y.-A. (2016): Brain-derived Neurotrophic Factor in Megakaryocytes. In: *The Journal of biological chemistry* 291 (19), S. 9872–9881.
- Chamberlain, K.G.; Tong, M.; Penington, D.G. (1990): Properties of the exchangeable splenic platelets released into the circulation during exercise-induced thrombocytosis. In: *Am. J. Hematol.* 34 (3), S. 161–168.
- Cohen, J. (1992): A power primer. In: *Psychological Bulletin* 112 (1), S. 155–159.
- Cooney, G.M.; Dwan, K.; Greig, C.A.; Lawlor, D.A.; Rimer, J.; Waugh, F.R.; McMurdo, M.; Mead, G.E. (2013): Exercise for depression. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (9), CD004366.
- Cotman, C.W.; Berchtold, N.C.; Christie, L.-A. (2007): Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. In: *Trends in neurosciences* 30 (9), S. 464–472.
- Dinoff, A.; Herrmann, N.; Swardfager, W.; Gallagher, D.; Lanctôt, K.L. (2018): The effect of exercise on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in major depressive disorder: A meta-analysis. In: *Journal of psychiatric research* 105, S. 123–131.

- Dinoff, A.; Herrmann, N.; Swardfager, W.; Liu, C.S.; Sherman, C.; Chan, S.; Lanctôt, K.L. (2016): The Effect of Exercise Training on Resting Concentrations of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Meta-Analysis. In: *PloS one* 11 (9), e0163037.
- Droste, S.K.; Chandramohan, Y.; Hill, L.E.; Linthorst, A.C.E.; Reul, J.M.H.M. (2007): Voluntary exercise impacts on the rat hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis mainly at the adrenal level. In: *Neuroendocrinology* 86 (1), S. 26–37.
- Duman, R.S.; Monteggia, L.M. (2006): A neurotrophic model for stress-related mood disorders. In: *Biological psychiatry* 59 (12), S. 1116–1127.
- Erickson, K.I.; Voss, M.W.; Prakash, R.S.; Basak, C.; Szabo, A.; Chaddock, L.; Kim, J.S.; Heo, S.; Alves, H.; White, S.M.; Wojcicki, T.R.; Mailey, E.; Vieira, V.J.; Martin, S.A.; Pence, B.D.; Woods, J.A.; McAuley, E.; Kramer, A.F. (2011): Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (7), S. 3017–3022.
- Ernst, C.; Olson, A.K.; Pinel, J.P.J.; Lam, R.W.; Christie, B.R. (2006): Antidepressant effects of exercise: evidence for an adult-neurogenesis hypothesis? In: *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 31 (2), S. 84–92.
- Faul, F.; Erdfelder, E.; Lang, A.-G.; Buchner, A. (2007): G*Power 3. A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. In: *Behavior Research Methods* 39 (2), S. 175–191.
- First, M.B.; Spitzer, R.L.; Gibbon, M.; Williams, J.B.W. (1995): Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders-patients edition. In: *New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute.*
- Fletcher, G.F.; Ades, P.A.; Kligfield, P.; Arena, R.; Balady, G.J.; Bittner, V.A.; Coke, L.A.; Fleg, J.L.; Forman, D.E.; Gerber, T.C.; Gulati, M.; Madan, K.; Rhodes, J.; Thompson, P.D.; Williams, M.A. (2013): Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. In: *Circulation* 128 (8), S. 873–934.
- Fujimura, H.; Altar, C.A.; Chen, R.; Nakamura, T.; Nakahashi, T.; Kambayashi, J.-i.; Sun, B.; Tandon, N.N. (2002): Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. In: *Thrombosis and haemostasis* 87 (4), S. 728–734.
- Gotlib, I.H.; Joormann, J. (2010): Cognition and depression: current status and future directions. In: *Annual review of clinical psychology* 6, S. 285–312.
- Gourgouvelis, J.; Yelder, P.; Clarke, S.T.; Behbahani, H.; Murphy, B.A. (2018): Exercise Leads to Better Clinical Outcomes in Those Receiving Medication Plus Cognitive Behavioral Therapy for Major Depressive Disorder. In: *Frontiers in psychiatry* 9, S. 37.
- Gustafsson, G.; Lira, C.M.; Johansson, J.; Wisén, A.; Wohlfart, B.; Ekman, R.; Westrin, A. (2009): The acute response of plasma brain-derived neurotrophic factor as a result of exercise in major depressive disorder. In: *Psychiatry research* 169 (3), S. 244–248.

- Härter, Martin; Schorr, Susanne; Schneider, Frank (2017): S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Heinzel, S.; Lawrence, J.B.; Kallies, G.; Rapp, M.A.; Heissel, A. (2015): Using Exercise to Fight Depression in Older Adults. In: *GeroPsych* 28 (4), S. 149–162.
- Heinzel, S.; Rapp, M.A.; Fydrich, T.; Ströhle, A.; Terán, C.; Kallies, G.; Schwefel, M.; Heissel, A. (2018): Neurobiological mechanisms of exercise and psychotherapy in depression: The SPeED study-Rationale, design, and methodological issues. In: *Clinical trials (London, England)* 15 (1), S. 53–64.
<https://www.uptodate.com> (2018). *Zuletzt geprüft am 11.11.2018.*
- Joukamaa, M.; Heliövaara, M.; Knekt, P.; Aromaa, A.; Raitasalo, R.; Lehtinen, V. (2001): Mental disorders and cause-specific mortality. In: *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 179, S. 498–502.
- Kallies, G.; Rapp, M.A.; Fydrich, T.; Fehm, L.; Tschorn, M.; Terán, C.; Schwefel, M.; Pietrek, A.; Henze, R.; Hellweg, R.; Ströhle, A.; Heinzel, S.; Heissel, A. (2019): Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) at rest and after acute aerobic exercise in major depressive disorder. In: *Psychoneuroendocrinology* 102, S. 212–215.
- Kargotich, S.; Goodman, C.; Keast, D.; Morton, A.R. (1998): The influence of exercise-induced plasma volume changes on the interpretation of biochemical parameters used for monitoring exercise, training and sport. In: *Sports medicine (Auckland, N.Z.)* 26 (2), S. 101–117.
- Katoh-Semba, R.; Wakako, R.; Komori, T.; Shigemi, H.; Miyazaki, N.; Ito, H.; Kumagai, T.; Tsuzuki, M.; Shigemi, K.; Yoshida, F.; Nakayama, A. (2007): Age-related changes in BDNF protein levels in human serum: differences between autism cases and normal controls. In: *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience* 25 (6), S. 367–372.
- Kerling, A.; Kück, M.; Tegtbur, U.; Grams, L.; Weber-Spickschen, S.; Hanke, A.; Stubbs, B.; Kahl, K.G. (2017): Exercise increases serum brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. In: *Journal of affective disorders* 215, S. 152–155.
- Kessler, R.C.; Bromet, E.J. (2013): The epidemiology of depression across cultures. In: *Annual review of public health* 34, S. 119–138.
- Klein, A.B.; Williamson, R.; Santini, M.A.; Clemmensen, C.; Ettrup, A.; Rios, M.; Knudsen, G.M.; Aznar, S. (2011): Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 14 (3), S. 347–353.
- Knaepen, K.; Goekint, M.; Heyman, E.M.; Meeusen, R. (2010): Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. In: *Sports medicine (Auckland, N.Z.)* 40 (9), S. 765–801.
- Kolovos, S.; van Tulder, M.W.; Cuijpers, P.; Prigent, A.; Chevreur, K.; Riper, H.; Bosmans, J.E. (2017): The effect of treatment as usual on major depressive disorder: A meta-analysis. In: *Journal of affective disorders* 210, S. 72–81.

- Krogh, J.; Rostrup, E.; Thomsen, C.; Elfving, B.; Videbech, P.; Nordentoft, M. (2014): The effect of exercise on hippocampal volume and neurotrophins in patients with major depression--a randomized clinical trial. In: *Journal of affective disorders* 165, S. 24–30.
- Laske, C.; Banschbach, S.; Stransky, E.; Bosch, S.; Straten, G.; Machann, J.; Fritsche, A.; Hipp, A.; Niess, A.; Eschweiler, G.W. (2010): Exercise-induced normalization of decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 13 (5), S. 595–602.
- Lemos, J.R.; Alves, C.R.; Souza, S.B.C. de; Marsiglia, J.D.C.; Silva, M.S.M.; Pereira, A.C.; Teixeira, A.L.; Vieira, E.L.M.; Krieger, J.E.; Negrão, C.E.; Alves, G.B.; Oliveira, E.M. de; Bolani, W.; Dias, R.G.; Trombetta, I.C. (2016): Peripheral vascular reactivity and serum BDNF responses to aerobic training are impaired by the BDNF Val66Met polymorphism. In: *Physiological genomics* 48 (2), S. 116–123.
- Maffioletti, E.; Zanardini, R.; Gennarelli, M.; Bocchio-Chiavetto, L. (2014): Influence of clotting duration on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) dosage in serum. In: *BioTechniques* 57 (3), S. 111–114.
- Meyer, J.D.; Koltyn, K.F.; Stegner, A.J.; Kim, J.-S.; Cook, D.B. (2016): Relationships between serum BDNF and the antidepressant effect of acute exercise in depressed women. In: *Psychoneuroendocrinology* 74, S. 286–294.
- Molendijk, M.L.; Spinhoven, P.; Polak, M.; Bus, B.A.A.; Penninx, B.W.J.H.; Elzinga, B.M. (2014): Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). In: *Molecular psychiatry* 19 (7), S. 791–800.
- Murray, Christopher J. L. (Hg.) (1996): The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 ; summary. Cambridge: Harvard School of Public Health (Global burden of disease and injury series, 1).
- Naegelin, Y.; Dingsdale, H.; Säuberli, K.; Schädelin, S.; Kappos, L.; Barde, Y.-A. (2018): Measuring and Validating the Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Human Serum. In: *eNeuro* 5 (2).
- Neeper, S.A.; Gómez-Pinilla, F.; Choi, J.; Cotman, C. (1995): Exercise and brain neurotrophins. In: *Nature* 373 (6510), S. 109.
- Oliff, H.S.; Berchtold, N.C.; Isackson, P.; Cotman, C.W. (1998): Exercise-induced regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) transcripts in the rat hippocampus. In: *Brain research. Molecular brain research* 61 (1-2), S. 147–153.
- Pan, W.; Banks, W.A.; Fasold, M.B.; Bluth, J.; Kastin, A.J. (1998): Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. In: *Neuropharmacology* 37 (12), S. 1553–1561.
- Phillips, M.L.; Ladouceur, C.D.; Drevets, W.C. (2008): A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. In: *Molecular psychiatry* 13 (9), S. 829–857.
- Pluchino, N.; Russo, M.; Santoro, A.N.; Litta, P.; Cela, V.; Genazzani, A.R. (2013): Steroid hormones and BDNF. In: *Neuroscience* 239, S. 271–279.

- Polacchini, A.; Metelli, G.; Francavilla, R.; Baj, G.; Florean, M.; Mascaretti, L.G.; Tongiorgi, E. (2015): A method for reproducible measurements of serum BDNF: comparison of the performance of six commercial assays. In: *Scientific reports* 5, S. 17989.
- Rive, M.M.; van Rooijen, G.; Veltman, D.J.; Phillips, M.L.; Schene, A.H.; Ruhé, H.G. (2013): Neural correlates of dysfunctional emotion regulation in major depressive disorder. A systematic review of neuroimaging studies. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 37 (10 Pt 2), S. 2529–2553.
- Rost, Richard; Hollmann, Wildor (1982): Belastungsuntersuchungen in der Praxis. Grundlagen, Technik und Interpretation ergometrischer Untersuchungsverfahren ; 16 Tabellen. Stuttgart: Thieme.
- Salehi, I.; Hosseini, S.M.; Haghighi, M.; Jahangard, L.; Bajoghli, H.; Gerber, M.; Pühse, U.; Holsboer-Trachsler, E.; Brand, S. (2016): Electroconvulsive therapy (ECT) and aerobic exercise training (AET) increased plasma BDNF and ameliorated depressive symptoms in patients suffering from major depressive disorder. In: *Journal of psychiatric research* 76, S. 1–8.
- Sartorius, A.; Hellweg, R.; Litzke, J.; Vogt, M.; Dormann, C.; Vollmayr, B.; Danker-Hopfe, H.; Gass, P. (2009): Correlations and discrepancies between serum and brain tissue levels of neurotrophins after electroconvulsive treatment in rats. In: *Pharmacopsychiatry* 42 (6), S. 270–276.
- Schuch, F.B.; Vasconcelos-Moreno, M.P.; Borowsky, C.; Zimmermann, A.B.; Wollenhaupt-Aguiar, B.; Ferrari, P.; Almeida Fleck, M.P. de (2014): The effects of exercise on oxidative stress (TBARS) and BDNF in severely depressed inpatients. In: *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 264 (7), S. 605–613.
- Seifert, T.; Brassard, P.; Wissenberg, M.; Rasmussen, P.; Nordby, P.; Stallknecht, B.; Adser, H.; Jakobsen, A.H.; Pilegaard, H.; Nielsen, H.B.; Secher, N.H. (2010): Endurance training enhances BDNF release from the human brain. In: *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 298 (2), R372-7.
- Sen, S.; Duman, R.; Sanacora, G. (2008): Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. In: *Biological psychiatry* 64 (6), S. 527–532.
- Serra-Millàs, M. (2016): Are the changes in the peripheral brain-derived neurotrophic factor levels due to platelet activation? In: *World journal of psychiatry* 6 (1), S. 84–101.
- Sheline, Y.I.; Gado, M.H.; Kraemer, H.C. (2003): Untreated depression and hippocampal volume loss. In: *The American journal of psychiatry* 160 (8), S. 1516–1518.
- Smith, M.A.; Makino, S.; Kvetnansky, R.; Post, R.M. (1995): Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15 (3 Pt 1), S. 1768–1777.
- Stewart, L.K.; Flynn, M.G.; Campbell, W.W.; Craig, B.A.; Robinson, J.P.; Timmerman, K.L.; McFarlin, B.K.; Coen, P.M.; Talbert, E. (2007): The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. In: *Medicine and science in sports and exercise* 39 (10), S. 1714–1719.

- Ströhle, A. (2009): Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 116 (6), S. 777–784.
- Strüder, H.K.; Weicker, H. (2001): Physiology and pathophysiology of the serotonergic system and its implications on mental and physical performance. Part II. In: *International journal of sports medicine* 22 (7), S. 482–497.
- Szuhany, K.L.; Bugatti, M.; Otto, M.W. (2015): A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. In: *Journal of psychiatric research* 60, S. 56–64.
- Tadić, A.; Wagner, S.; Schlicht, K.F.; Peetz, D.; Borysenko, L.; Dreimüller, N.; Hiemke, C.; Lieb, K. (2011): The early non-increase of serum BDNF predicts failure of antidepressant treatment in patients with major depression: a pilot study. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 35 (2), S. 415–420.
- Teche, S.P.; Nuernberg, G.L.; Sordi, A.O.; Souza, L.H. de; Remy, L.; Ceresér, K.M.M.; Rocha, N.S. (2013): Measurement methods of BDNF levels in major depression: a qualitative systematic review of clinical trials. In: *The Psychiatric quarterly* 84 (4), S. 485–497.
- Toups, M.S.P.; Greer, T.L.; Kurian, B.T.; Grannemann, B.D.; Carmody, T.J.; Huebinger, R.; Rethorst, C.; Trivedi, M.H. (2011): Effects of serum Brain Derived Neurotrophic Factor on exercise augmentation treatment of depression. In: *Journal of psychiatric research* 45 (10), S. 1301–1306.
- Trappe, H.J.; Löllgen, H. (2000): Leitlinien zur Ergometrie. In: *Zeitschrift für Kardiologie* 89 (9), S. 821–831.
- van Beaumont, W.; Underkofler, S.; van Beaumont, S. (1981): Erythrocyte volume, plasma volume, and acid-base changes in exercise and heat dehydration. In: *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology* 50 (6), S. 1255–1262.
- van Praag, H.; Kempermann, G.; Gage, F.H. (1999): Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. In: *Nature neuroscience* 2 (3), S. 266–270.
- WHO (2011): International statistical classification of diseases and related health problems. - 10th revision, edition 2010. In: *World Health Organization*, zuletzt geprüft am 31.01.2017.
- Ziegelstein, R.C.; Parakh, K.; Sakhuja, A.; Bhat, U. (2009): Platelet function in patients with major depression. In: *Internal medicine journal* 39 (1), S. 38–43.
- Ziegenhorn, A.A.; Schulte-Herbrüggen, O.; Danker-Hopfe, H.; Malbranc, M.; Hartung, H.-D.; Anders, D.; Lang, U.E.; Steinhagen-Thiessen, E.; Schaub, R.T.; Hellweg, R. (2007): Serum neurotrophins--a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. In: *Neurobiology of aging* 28 (9), S. 1436–1445.

2 Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: Kallies, G.; Rapp, M.A.; Fydrich, T.; Fehm, L.; Tschorn, M.; Terán, C.; Schwefel, M.; Pietrek, A.; Henze, R.; Hellweg, R.; Ströhle, A.*; Heinzl, S.*; Heissel, A.* (2019): Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) at rest and after acute aerobic exercise in major depressive disorder. In: Psychoneuroendocrinology 102, S. 212-215. *equal contribution.

Beitrag des Doktoranden im Einzelnen:

Persönlicher Beitrag zur übergeordneten SPeED-Studie (Heinzl et al.2018)

Vorbereitung der Studie (anteilig)

- Literaturrecherche (anteilig)
- Konzeption der Sportintervention (gemeinsam mit Dr. Andreas Heißel und Christina Terán)
- Hypothesengenerierung für den Bereich BDNF (in Abstimmung mit Dr. Andreas Heißel und Prof. Dr. Stephan Heinzl)
- Mitarbeit am Ethik- und DFG-Antrag, speziell für die Bereiche BDNF und Sportintervention
- Planung und methodische Beschreibung der sportmedizinischen Eingangsuntersuchung (gemeinsam mit Dr. Andreas Heißel)
- Planung, methodische Beschreibung und Organisation der präanalytischen BDNF-Probenaufbereitung (hauptverantwortlich)
- Ausstattung und Einrichtung des Labors für die BDNF-Probenaufbereitung (hauptverantwortlich)

Rekrutierung der Probanden und Datenerhebung

- Mitwirkung an der Probandenrekrutierung durch Vorträge und Kontaktierung von niedergelassenen Psychotherapeuten
- Mitwirkung an den sportmedizinischen Untersuchungen: Probandenbetreuung, biometrische Messungen, Datenerfassung (hauptverantwortlich im ersten Jahr der Studie)
- Blutabnahmen und BDNF-Probenaufbereitung (hauptverantwortlich vor allem im ersten Jahr der Studie)
- Eingabe, Kontrolle und Verwaltung der sportmedizinischen Daten (hauptverantwortlich vor allem im ersten Jahr der Studie)
- Vertretungsweise Anleitung der sporttherapeutischen Interventionen

Persönlicher Beitrag zur Studie (Kallies et al. 2019)

Vorbereitung der Studie (vollständig)

- Literaturrecherche
- Konzeption, Planung und Organisation der sportmedizinischen Untersuchung sowie der gesamten präanalytischen BDNF-Probengewinnung
- Erarbeitung der Fragestellung, Formulierung der Hypothesen

Datenerhebung (überwiegend)

- Blutabnahmen und BDNF-Probenaufbereitung
- Betreuung der Probanden während der sportmedizinischen Untersuchung
- Durchführung der sportmedizinischen Tests mit Unterstützung durch die Medizinisch-Technischen Assistentinnen des Zentrums für Sportmedizin
- Kommunikation mit den Analyselaboren, logistische Organisation der Proben-transfers
- Dokumentation der sportmedizinischen Daten
- Dateneingabe

Datenauswertung (überwiegend)

- Statistische Auswertung der sportmedizinischen und BDNF-Daten
- Finalisierung der statistischen Auswertung mit Unterstützung durch Prof. Dr. Stephan Heinzl
- Erstellen der Tabellen für die Publikation mit Unterstützung von Prof. Dr. Stephan Heinzl

Erstellung des Manuskripts und Publikation (überwiegend)

- Literaturrecherche, Selektion der für die Publikation relevanten Studien (vollständig)
- Einordnung der aktuellen Studienergebnisse in den Kontext der bereits vorhandenen wissenschaftlichen Erkenntnisse (vollständig)
- Verfassen des Artikels „Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) at rest and after acute aerobic exercise in major depressive disorder“. Abstract, Einleitung, Methoden, Ergebnisse und Diskussion, als ersten vollständigen Entwurf (vollständig).
- Überarbeitung und Finalisierung des Artikels mit Unterstützung von Prof. Dr. Stephan Heinzl
- Submission des Artikels im peer-reviewed Fachjournal „Psychoneuroendocrinology“ mit Unterstützung von Prof. Dr. Stephan Heinzl
- Reviewprozess, Überarbeitung und Re-Submission des Artikels mit Unterstützung von Prof. Dr. Stephan Heinzl
- Kommunikation mit dem Fachjournal „Psychoneuroendocrinology“ als „Corresponding author“

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/
der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

3 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Gunnar Kallies, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Zur Auswirkung eines singulären Fahrradergometertests auf die Blutserumkonzentration von Brain-derived neurotrophic Factor (sBDNF) im Kontext sporttherapeutischer Behandlungsstrategien bei depressiven Störungen“ 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 (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) 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. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

4 Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,
Selected Categories: **"PSYCHIATRY"** Selected Category
Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 142 Journale

| Rank | Full Journal Title | Total Cites | Journal Impact Factor | Eigenfactor Score |
|------|--|-------------|-----------------------|-------------------|
| 1 | World Psychiatry | 4,055 | 30.000 | 0.010540 |
| 2 | JAMA Psychiatry | 8,414 | 16.642 | 0.044550 |
| 3 | Lancet Psychiatry | 3,223 | 15.233 | 0.015210 |
| 4 | AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY | 42,369 | 13.391 | 0.037870 |
| 5 | PSYCHOTHERAPY AND PSYCHOSOMATICS | 3,597 | 13.122 | 0.005520 |
| 6 | BIOLOGICAL PSYCHIATRY | 42,494 | 11.982 | 0.056910 |
| 7 | MOLECULAR PSYCHIATRY | 18,460 | 11.640 | 0.047200 |
| 8 | JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY | 29,695 | 7.144 | 0.032980 |
| 9 | SCHIZOPHRENIA BULLETIN | 15,697 | 6.944 | 0.027700 |
| 10 | NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY | 24,537 | 6.544 | 0.042870 |
| 11 | JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY | 18,604 | 6.486 | 0.023410 |
| 12 | JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY | 19,482 | 6.250 | 0.019260 |
| 13 | ADDICTION | 18,607 | 5.953 | 0.028990 |
| 14 | BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY | 24,481 | 5.867 | 0.022960 |
| 15 | Epidemiology and Psychiatric Sciences | 950 | 5.684 | 0.003550 |
| 16 | PSYCHOLOGICAL MEDICINE | 23,080 | 5.475 | 0.039400 |
| 17 | JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE | 2,989 | 5.182 | 0.004700 |
| 18 | AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY | 6,624 | 5.084 | 0.008440 |
| 19 | DEPRESSION AND ANXIETY | 7,923 | 5.043 | 0.015870 |
| 20 | ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA | 12,498 | 4.984 | 0.010890 |
| 21 | JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY | 5,808 | 4.738 | 0.010900 |
| 22 | PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY | 16,507 | 4.731 | 0.030420 |
| 23 | Translational Psychiatry | 5,384 | 4.691 | 0.021220 |
| 24 | BIPOLAR DISORDERS | 5,070 | 4.490 | 0.007870 |
| 25 | CURRENT OPINION IN PSYCHIATRY | 3,675 | 4.266 | 0.006830 |
| 26 | JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY | 18,677 | 4.247 | 0.020820 |
| 27 | CNS DRUGS | 4,364 | 4.206 | 0.007540 |
| 28 | PROGRESS IN NEURO- PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY | 9,823 | 4.185 | 0.013170 |
| 29 | EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY | 6,920 | 4.129 | 0.015110 |
| 29 | EUROPEAN PSYCHIATRY | 4,876 | 4.129 | 0.007890 |
| 31 | JOURNAL OF PSYCHIATRIC RESEARCH | 14,397 | 4.000 | 0.022480 |

5 Druckexemplar der Publikation

Kallies, G.; Rapp, M.A.; Fydrich, T.; Fehm, L.; Tschorn, M.; Terán, C.; Schwefel, M.; Pietrek, A.; Henze, R.; Hellweg, R.; Ströhle, A.*; Heinzl, S.*; Heissel, A.* (2019): Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) at rest and after acute aerobic exercise in major depressive disorder. In: Psychoneuroendocrinology 102, S. 212–215. *equal contribution.

Psychoneuroendocrinology. 2019 Apr;102:212-215.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.12.015>

6 Lebenslauf

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

Unterschrift des Doktoranden

7 Komplette Publikationsliste

- **Kallies, G.**; Rapp, M.A.; Fydrich, T.; Fehm, L.; Tschorn, M.; Terán, C.; Schwefel, M.; Pietrek, A.; Henze, R.; Hellweg, R.; Ströhle, A.*; Heinzl, S.*; Heissel, A.* (2019): Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) at rest and after acute aerobic exercise in major depressive disorder. In: Psychoneuroendocrinology 102, S. 212–215. *equal contribution.
- Heinzl, S.; Rapp, M.A.; Fydrich, T.; Ströhle, A.; Terán, C.; **Kallies, G.**; Schwefel, M.; Heissel, A. (2018): Neurobiological mechanisms of exercise and psychotherapy in depression: The SPeED study-Rationale, design, and methodological issues. In: Clinical trials (London, England) 15 (1), S. 53–64.
- Heinzl, S.; Lawrence, J.B.; **Kallies, G.**; Rapp, M.A.; Heissel, A. (2015): Using Exercise to Fight Depression in Older Adults. In: GeroPsych 28 (4), S. 149–162.
- Heissel, A.; Vesterling, A.; White, S.A.; **Kallies, G.**; Behr, D.; Arafat, A.M.; Reichies, F.M.; Heinzl, S.; Budde, H. (2015): Feasibility of an Exercise Program for Older Depressive Inpatients. In: GeroPsych 28 (4), S. 163–171.

8 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas Ströhle für das mir entgegengebrachte Vertrauen, den bestärkenden Optimismus und die mir gegebene Möglichkeit, diese Arbeit zu vollenden.

Darüber hinaus bedanke ich mich ebenso herzlich bei den beiden Studienleitern Dr. Andreas Heißel und meinem Mentor und tatkräftigen Unterstützer in Zeiten der Verzweiflung Prof. Dr. Stephan Heinzl. Vielen Dank, dass ich Teil Eures Teams sein durfte.

Außerdem bedanke ich mich bei allen Co-Autoren und allen Mitwirkenden der SPeED-Studie. Vielen Dank für die ausnahmslos freundschaftliche, stets inspirierende und zuverlässige Zusammenarbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen lieben Eltern, den nachsichtigsten und wichtigsten Lehrern meines Lebens.

Ich danke meinen beiden Jungs, Tilman und Fridar und freue mich auf etwas mehr gemeinsame Zeit mit Euch.

Mein abschließender und innigster Dank geht an meine Frau Kirsten. Ich danke Dir für Deine Liebe, Dein Verständnis, Deine aufopferungsvolle Unterstützung und nicht zuletzt, für das häufige Verbergen einer, mit Dauer dieser Arbeit wachsenden Frustration.