

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

DISSERTATION

Kognitive Leistungen und Brain-Derived Neurotrophic Factor:
Ein Vergleich zwischen Early und Late Onset Depression bei
gerontopsychiatrischen Patienten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sonja Dahmann

aus Mainz

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. M. Rapp
 2. Prof. Dr. med. H.-Chr. Deter
 3. Prof. Dr. med. T. Wetterling

Datum der Promotion: 09.09.2011

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Abkürzungsverzeichnis	iii
1. Einleitung	1
1.1 Fragestellung	1
1.2 Depression	2
1.2.1 Symptome	2
1.2.2 Epidemiologie	3
1.2.3 Schweregrad der Depression	3
1.2.4 Formen der Depression	3
1.2.5 Ursachen	5
1.2.6 Therapie	6
1.3 Altersdepression	15
1.3.1 Age of Onset	16
1.4 Kognition	18
1.4.1 Kognitive Leistungen des Gehirns	18
1.4.2 Neuropsychologie	21
1.4.3 Pathophysiologie der Kognition bei Depression	22
1.4.4 Depressionsspezifische Defizite – Stand der Forschung	25
1.5 BDNF	29
1.5.1 Neurotrophine	29
1.5.1.1 Signaltransduktion	29
1.5.1.2 Aufgaben der Neurotrophine	31
1.5.1.3 Genetische Erkrankungen	33
1.5.1.4 Erkrankungen mit Fehlregulationen der NTs	33
1.5.2 BDNF und Depression	33
1.5.3 BDNF und Kognition	35
1.6 Hypothesen	37

2. Material und Methoden	39
2.1 Ablauf und Probanden	39
2.2 BDNF-Bestimmung	40
2.2.1 Blutentnahme	40
2.2.2 BDNF-Messung	40
2.2.3 Interpretation	40
2.3 Neuropsychologische Testverfahren	41
2.3.1 Allgemeine Daten	41
2.3.2 Depressions-Skalen	41
2.3.3 Kognitive Testverfahren	44
2.4 Statistische Analyse	53
3. Ergebnisse	54
3.1 Deskriptive Statistik	54
3.1.1 Gruppenzusammensetzung	54
3.1.2 Neuropsychologische Tests	55
3.2 Testen auf Normalverteilung	56
3.3 Testen auf Unterschiede	57
3.3.1 Epidemiologischer Vergleich	57
3.3.2 Depressivität	57
3.3.3 BDNF	58
3.3.4 Neuropsychologie	59
3.4 Testen auf Zusammenhänge	61
3.4.1 Depressivität	61
3.4.2 BDNF	64
3.4.3 Verarbeitungsgeschwindigkeit	65
4. Diskussion	66
4.1 Ergebnisse	66
4.1.1 Allgemeine Unterschiede	66
4.1.2 Gruppenunterschiede der Depressivität	78
4.1.3 Neuropsychologische Gruppenunterschiede	78
4.1.4 BDNF-Gruppenunterschiede	71

4.1.5 Korrelationen	73
4.2 Material und Methoden	79
4.3 Zusammenfassende Diskussion	83
5. Zusammenfassung	85
6. Literaturverzeichnis	86
7. Anhang	113
8. Lebenslauf	121
9. Selbstständigkeitserklärung	122
10. Danksagung	123

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AD	Antidepressiva*
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimers' Disease
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
ELISA	Enzyme-linked immunoabsorbent Assay
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
EOD	Early Onset Depression
GDS	Geriatric Depression Scale
HDS	Hamilton Depression Scale
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
LOD	Late Onset Depression
LTD	Long-term depression = Langzeit-Depression
LTP	Long-term potentiation = Langzeitpotenzierung
MAO	Monoaminoxidase
MAP-Kinasen	Mitogen Activated Protein-Kinasen
MMST	Mini Mental Status Test
MT	Melatonin Rezeptor
MW	Mittelwert
MWT	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test
NGF	nerve growth factor
NSMRI	Nicht Selektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren
NT	Neurotrophin
NT-3	Neurotrophin-3
NT-4	Neurotrophin-4
p75NTR	p75 Neurotrophin Rezeptor
PI3-Kinase	Phosphoinositid-3-Kinase
PLC- γ 1	Phospholipase C Gamma-1
Rey-O	Rey Complex Figure Test

* Abkürzung „AD“ auch für Alzheimer Demenz gebräuchlich, in dieser Arbeit jedoch nur für Antidepressiva verwendet

SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV
SNRI	Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SRRS	Social Readjustment Rating Scale
SSNRI	Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TCA	Trizyklische Antidepressiva
TMB	Tetramethylbenzidin
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TMT	Trail Making Test
TPA	Tissue Plasminogen Activator
Trk	Tropomyosin Related Kinases Receptor

1. Einleitung

1.1 Fragestellung

Die Depression im Alter ist neben demenziellen Erkrankungen ein wichtiger Einflussfaktor für die kognitive Leistungsfähigkeit. Verschiedene Bereiche der Kognition sind differenzierbar, wie u.a. exekutive Funktionen, Gedächtnis, Sprachverarbeitung und allgemeine Verarbeitungsgeschwindigkeit.

In dieser Arbeit soll untersucht werden, welche Bedeutung das Alter der Depressionserstmanifestation und die Vollblutkonzentration des Neurotrophins „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF), einem Nervenwachstumsfaktor, für die einzelnen kognitiven Funktionen geriatrischer Depressionspatienten haben und ob ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Variablen besteht. Hierzu wurden 3 Gruppen von Erwachsenen zwischen 60 und 80 Lebensjahren untersucht und verglichen: Gesunde Probanden, Patienten mit früher Depressionserstmanifestation (Early Onset Depression = EOD) und Patienten mit Depressionsbeginn im Senium (Late Onset Depression = LOD). Alle Teilnehmer wurden von je einem der zwei hierzu ausgebildeten Doktoranden neuropsychologisch getestet. Es wurden Blutproben zur quantitativen Bestimmung des BDNF entnommen und die epidemiologischen wie auch krankheitsbezogenen Daten erhoben.

Zielsetzung der vorliegenden Studie ist, Zusammenhänge zwischen Alter der Depressionserstmanifestation (LOD vs. EOD), Vollblutlevel des BDNF und bestimmten kognitiven Funktionen aufzuzeigen und dadurch zu einer besseren Diskriminierung von LOD und EOD beizutragen. Diese beiden Krankheitsbilder sind bis heute noch unzureichend erforscht. Ein größeres Wissen über diese Depressionstypen und typspezifische kognitive Defizite kann zu einem besseren Verständnis der möglicherweise unterschiedlichen Genese führen. Diesbezügliche Erkenntnisse können eine differenzielle Therapie ermöglichen. Zudem wird in dieser Arbeit der Versuch unternommen, durch Korrelation von BDNF mit einzelnen kognitiven Leistungen und dem Alter der Erstmanifestation, das Wirkungsspektrum des Neurotrophins BDNF zu erforschen. Bislang ist BDNF noch nicht als Medikament verfügbar, einige Studien lassen jedoch seine Eignung zur Depressionstherapie vermuten. Die vorliegende Studie soll einen Beitrag dazu leisten, das therapeutische Potential von BDNF abzuwägen.

1.2 Depression

Die Depression zählt zu den Erkrankungen mit Veränderung der Stimmungslage, den so genannten affektiven Störungen. Grundstimmung und Antrieb sind bei der Depression gedrückt. Eine einzelne Phase mit negativer Gestimmtheit bezeichnet man als *depressive Episode*, bei wiederkehrenden Episoden spricht man von der Erkrankung *Depression* (Berger, 2009).

1.2.1 Symptome

Als Hauptsymptome der Depression nach ICD-10 gelten:

- Anhaltende Traurigkeit oder gedrückte Stimmung über mindestens 2 Wochen
- Interessenverlust / andauernde Freudlosigkeit
- Antriebsarmut

Mindestens 2 dieser 3 Symptome müssen zur Diagnosestellung der Depression vorliegen.

Als Nebensymptome findet man häufig Schuldgefühle, reduziertes Selbstwertgefühl, eine Empfindung der Gefühllosigkeit, Grübeln, reduziertes Konzentrationsvermögen, Appetitmangel, Libidoverlust und andere somatische Beschwerden. Das gravierendste Symptom ist der Todeswunsch mit häufig durchgeführten Suizidversuchen (Simhandl, 2007).

Tab. 1.1: Häufigkeit typischer Symptome bei Depression (nach Berger, 2009)

Symptom	%
Insomnie	100
Traurige Verstimmung	100
Weinerlichkeit	94
Konzentrationsschwäche	91
Suizidgedanken	82
Müdigkeit	76
Reizbarkeit	76
Psychomotorische Verlangsamung	76
Appetitmangel	66
Tagesschwankungen	64
Hoffnungslosigkeit	51
Gedächtnisstörungen	35
Wahnideen	33
Suizidversuche	15

1.2.2 Epidemiologie

Die Punktprävalenz der Depression liegt derzeit in Deutschland bei 4-9% (3-7% Majordepression / depressive Episode, 1-2% Dysthymie), die Lebenszeitprävalenz bei 16-18%. Frauen sind ca. doppelt so häufig betroffen wie Männer (Berger, 2009). Der Häufigkeitsgipfel der Depression liegt in der Mitte des dritten Lebensjahrzehnts. Die Hälfte der Depressionserkrankungen beginnen vor dem 45. Lebensjahr (Berger, 2004). Depressionen lassen sich u.a. nach ihrem Schweregrad (**Kapitel 1.2.3**), der Ausprägung (Form der Depression, **Kapitel 1.2.4**) und dem Alter des erstmaligen Auftretens (siehe **Kapitel 1.3.1**) unterteilen (Berger, 2004).

1.2.3 Schweregrad der Depression

Die Depression wird in die Schweregrade *leicht*, *mittel* und *schwer* eingeteilt. Hierbei spielt insbesondere die Fähigkeit zur Alltagsbewältigung eine Rolle. Zeigt der Patient nur vier bis fünf der nach ICD-10 definierten Haupt- und Nebensymptome und ist er in der Lage seinen täglichen Verpflichtungen nachzukommen, so spricht man von einer leichten Depression oder „Minordepression“. Als schwer wird die Depression bezeichnet, wenn der Patient stark beeinträchtigt ist, seinen Alltag nicht mehr allein bewältigen kann und ein Vollbild der Depression mit nahezu allen Symptomen aufweist. Hält dies für mindestens 2 Wochen an, liegt eine „Majordepression“ vor (Stephoe, 2006). Mischbilder werden als mittelschwere Depression bezeichnet (Berger, 2004).

1.2.4 Formen der Depression

Agitierte Depression

Eine innere Unruhe treibt den Patienten zu nicht zielgerichteten Handlungen wie Umherlaufen, Händeringen und vermehrtem Redefluss mit Klagen und Jammern (Herholz, 2001). Diese Depressionsform tritt in höherem Alter häufiger auf (Wolfersdorf, 2007).

Anaklitische Depression

Bei Babys und Kindern führt die Abhängigkeit von einer anderen Person (=Anaklise) bei Vernachlässigung zu Weinen und Jammern wie auch psychischem Hospitalismus (Seligman, 1999).

<i>Atypische Depression</i>	Die Stimmung ist aufhellbar, der Appetit gesteigert, vermehrt liegen somatische Symptome, Ängste und Misstrauen vor (Wittchen, 1998).
<i>Bipolare affektive Störung</i>	Wechsel zwischen Affektmangel (Depression) und -überschuss (Manie) (Herholz, 2001)
<i>Dysthymie</i>	Rezidivierende chronifizierte leichte Depression (Herholz, 2001)
<i>Endogene Depression</i>	Von innen heraus entstandene Depression ohne körperliche Erkrankung oder äußere Ursache (Pschyrembel, 2001)
<i>Larvierte Depression</i>	Körperliche Symptome wie Bauch- oder Rückenschmerzen stehen im Vordergrund (Herholz, 2001).
<i>Melancholie</i>	Antriebsarmut und Gefühllosigkeit sind vorherrschende Symptome, häufig kommt es zur Spontanremission mit Rezidiven (Tölle, 2003).
<i>Organische Depression</i>	Eine organische Ursache, z.B. eine Schilddrüsen-, Hypophysen-, Nebennieren-, oder Frontalhirnerkrankung liegt der Depression zu Grunde. Auch Hormonumstellungen (Pubertät / Schwangerschaft) können zu Depressionen führen, z.B. zur so genannten Wochenbettdepression. Durch eine cerebrale Erkrankung (z.B. Tumor oder Trauma) oder extracerebral (toxisch, postoperativ) entsteht hier eine sekundäre Depression (Emminger, 2008).
<i>Psychotische Depression</i>	Die Patienten leiden unter Sorgen und Realitätsverlust mit Wahnvorstellungen (Verarmungswahn, Schuldwahn, hypochondrischer Wahn). Existenz- und Lebensängste sind häufige Ursache für Suizidversuche (Herholz, 2001).
<i>Saisonale Depression</i>	Jahreszeitlich gebundene, regelmäßig auftretende depressive Episoden (Machleidt <i>et al.</i> , 2004)

Zusätzlich zur Einteilung der Depression in die oben genannten Formen, kann man nach dem Alter der Erstmanifestation zwei Subtypen der Depression unterscheiden. Bei Beginn der Depression vor dem Senium (65. Lebensjahr) sprechen wir von Early Onset Depression (EOD), bei erstmaliger depressiver Episode nach dem 65. Lebensjahr von Late Onset Depression (LOD) (siehe **Kapitel 1.3.1**).

1.2.5 Ursachen

Die Ursache der Depression ist noch nicht endgültig geklärt. Es existieren verschiedene biologische, genetische und psychologische Theorien zur Erklärung der Entstehung von Depressionen, von denen im Folgenden nur die gängigsten biochemischen Modelle beschrieben werden sollen:

Monoaminmangelhypothese / Dysregulationshypothese

Eines der ersten chemisch-biologischen Modelle zur Erklärung der Depression ist die Monoaminmangelhypothese. Grundlegende Annahme hierbei ist eine Veränderung des Hirnstoffwechsels mit reduzierter Konzentration von Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt. Diese Veränderung lässt sich bei depressiven Patienten nachweisen. Zudem zeigt eine Erhöhung dieser Neurotransmitter durch die Gabe von Monoaminwiederaufnahmehemmern eine Besserung der Symptomatik (Lanni *et al.*, 2009).

In jüngerer Zeit hat die *Dysregulationshypothese* die Mangelhypothese ersetzt. Hierbei wird argumentiert, dass die Wirksamkeit alternativer Therapieverfahren wie z.B. der Elektrokrampftherapie (siehe unten) und die Wirkungslatenz von Antidepressiva (AD) gegen den reinen Mangel an Monoaminen als Depressionsursache sprechen. Es wird von einer Dysregulation im Sinne einer Monoamin-Rezeptor-Zunahme (Up-Regulation) unter vorliegendem Monoaminmangel ausgegangen. Möglicherweise ist die gesteigerte Rezeptoranzahl selbst an der Depressionsgenese beteiligt. Dies könnte die Wirkungslatenz von AD, unter denen es erst nach einiger Zeit des Monoamin-Ausgleichs zur Down-Regulation der Rezeptoren und damit zur Besserung der Depressionssymptomatik kommt, erklären (Huber, 2005).

Stress-Cortisol-Hypothese

Der Ansatz dieser Hypothese ist die stressinduzierte Genese der Depression. Chronischer Stress führt über Stimulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-

Achse (HHN-Achse) zur vermehrten Ausschüttung des Glucocorticoids Cortisol aus der Nebenniere in den Blutkreislauf. Die HHN-Achse ist eine Induktionskaskade von Hormonen mit negativem Feedback-Mechanismus. Das Corticotropin Releasing Hormon (CRH) aus dem Nucleus paraventricularis des Hypothalamus stimuliert die Ausschüttung von Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) aus der Adenohypophyse, welches die Sekretion von Cortisol aus der Nebenniere anregt. Neue Studien haben ergeben, dass Glucocorticoide stressempfindlichen Regionen des Gehirns schaden können, indem sie u.a. zur Ausdünnung und Atrophie von Dendriten führen (Stockmeier *et al.*, 2004). Insbesondere ist hiervon der Hippocampus, als zentrale Schaltstelle des limbischen Systems betroffen, wodurch sich kognitive Defizite bei der Depression erklären lassen (Pittenger *et al.*, 2008). In speziellen MRT-Untersuchungen wurde analog dazu bei depressiven Patienten ein vermindertes hippocampales Volumen nachgewiesen (Macqueen *et al.*, 2003; Videbach *et al.*, 2004).

Neurotrophinhypothese

Neurotrophine (NT), als Wachstumsfaktoren des Nervensystems (siehe **Kapitel 1.5.1**) spielen eine wichtige Rolle bei der Neurogenese, Apoptose und Differenzierung von Nervenzellen, wie auch bei der synaptischen Plastizität (Dwiwedi, 2009). Sie beeinflussen hierdurch auch kognitive und emotionale Vorgänge im ZNS. Drei wesentliche Entdeckungen liegen der Hypothese zugrunde, dass Neurotrophine an der Genese der Depression beteiligt sind (Stein *et al.*, 2008; Tsai *et al.*, 2008): Zum einen wurde vielfach in Studien nachgewiesen, dass BDNF, das entscheidende Neurotrophin bei affektiven Störungen, bei depressiven Patienten sowohl im Hippocampus, als auch im Serum erniedrigt ist (Hu *et al.*, 2008). Des Weiteren steigen die BDNF-Konzentrationen unter Antidepressiva-Therapie an, was mit einer Steigerung der Stimmung einhergeht (Pittenger *et al.*, 2008; Tsai *et al.*, 2008). Drittens wirkt im Tiermodell intrahippocampal injiziertes BDNF antidepressiv (Shirayama *et al.*, 2002; Hoshaw *et al.*, 2005; Stein *et al.*, 2008).

1.2.6 Therapie

Die Therapie der Depression, basierend auf den Pfeilern Psychotherapie und Pharmakotherapie, ist in drei Phasen gegliedert. Zunächst erfolgt eine Akutbehandlung, daran schließt eine Erhaltungstherapie zur Vermeidung eines Rückfalls nach erstem

Abklingen der Symptome an. Als Letztes erfolgt die medikamentöse Prophylaxe einer erneuten depressiven Episode (Berger, 2009).

Eine Krankenhausaufnahme erfolgt bei fehlender Fähigkeit des Patienten, sich zu Hause adäquat zu versorgen, schweren familiären Konflikten und insbesondere bei langer erfolgloser ambulanter Therapie. Bei akuter Suizidalität und psychotisch-depressiven Patienten kann eine stationäre Unterbringung auch gegen den Willen des Patienten notwendig werden (Berger, 2004).

Psychotherapie:

Der Aufbau einer vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung ist bei der Depression von besonderer Bedeutung, da der depressive Patient dazu neigt, das Verhalten des Arztes verstärkt persönlich zu werten. Distanziertes und abwartendes Verhalten des Behandelnden wird häufig als Ablehnung und Desinteresse interpretiert und der Patient fühlt sich nicht ernst genommen.

Der Arzt versucht, alle Symptome genau zu erfassen und hierzu möglichst frühzeitig eine Fremdanamnese zu erheben, um sich ein umfangreiches Bild der Krankheitsausprägung machen zu können. Die direkte Frage nach Todeswunsch, Suizidgedanken und -plänen ist bei der Depression unverzichtbar. In kritischen Fällen muss jeden Tag erneut darauf eingegangen werden.

Die Vermittlung eines Krankheitsmodells der Depression, zusammen mit der Erklärung psychischer und somatischer Beschwerden, ist für den Patienten von großer Wichtigkeit. Das Wissen über die Krankheit als Ursache der Beschwerden wird häufig als Entlastung empfunden und hilft dem Patienten, die Symptome besser zu verstehen.

Die Suche nach psychischen Auslösern der Depression ist in der Akutsituation weniger sinnvoll als die medikamentöse Therapie. Daher muss der Arzt den Patienten über die Medikamente und deren Nutzen aufklären.

Es ist wichtig, den Patienten von Entscheidungen abzuhalten, die aus den Ängsten und Insuffizienzgefühlen der Depression heraus getroffen werden und sein Leben negativ einschränken würden, wie z.B. Kündigung der Arbeitsstelle oder Trennung von der Familie. Solche Entscheidungen sind möglichst auf die Zeit nach der Genesung zu verschieben. Vielfach wird eine hoffnungsvermittelnde Zuwendung durch den Arzt wie auch durch die Familie als unterstützend empfunden. Zusammen mit dem Patienten können für ihn relevante Ziele klar und erreichbar entwickelt werden (Berger, 2004).

Pharmakotherapie:

Zur medikamentösen Behandlung der Depression gibt es eine Reihe von Antidepressiva (AD), die im Wesentlichen alle die Verfügbarkeit von Neurotransmittern im synaptischen Spalt erhöhen. Sie unterscheiden sich jedoch in der Selektivität für bestimmte Transmitter (Serotonin, Noradrenalin oder Dopamin), wie auch in der Art des biochemischen Angriffspunktes. So können die Wiederaufnahme des Transmitters in die Präsynapse, der Abbau des Transmitters durch Monoaminoxidasen oder die Blockade von präsynaptischen Rezeptoren zur „Feedback“-Hemmung der Transmitterausschüttung den gewünschten Effekt erzielen. Der Therapieerfolg scheint nicht direkt auf der Erhöhung der Transmitterkonzentration zu beruhen, sondern auf den hierdurch ausgelösten biochemischen Folgereaktionen, wie z.B. Genexpressionsveränderungen. So ist die Latenzzeit zwischen Therapiebeginn und Symptombesserung von ca. 3-6 Wochen erklärbar.

Gemeinsame Wirkung der Antidepressiva ist die Stimmungsaufhellung. Hinzu kommt eine Antriebssteigerung oder -dämpfung. Antidepressiva werden nach ihrem Wirkmechanismus in 5 Gruppen eingeteilt. Dies sind *trizyklische Antidepressiva*, *Monoaminoxidasehemmer*, *Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer*, *Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer*, *Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer* und *atypische Antidepressiva* (Berger, 2009). Zusätzlich soll als Beispiel der aktuellen Forschung die neue Gruppe der *Melatoninrezeptoragonisten* erwähnt werden.

Trizyklische Antidepressiva (TCA)

TCA sind die älteste Gruppe der Antidepressiva. Ihr Name leitet sich von den chemisch zugrunde liegenden trizyklischen Phenothiazin- und Thioxanthen-Neuroleptika ab. Es handelt sich um nicht selektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI). Ihre Wirkung entfalten sie durch Bindung und Blockierung präsynaptischer Transportproteine von Monoaminen wie Noradrenalin und Serotonin, wodurch diese Transmitter nicht zurück in die Präsynapse aufgenommen werden und sich deren Konzentration im synaptischen Spalt erhöht. Zusätzlich weisen TCA Affinität zu Muscarin- und H₁-Rezeptoren wie auch zu α_1 - und α_2 -Adrenozeptoren auf. Diese Affinitäten erklären die typischen Nebenwirkungen, von denen hier einige wichtige aufgeführt sind. Als peripher vegetative Nebenwirkungen durch die Blockade von Muscarinrezeptoren können u.a. Mundtrockenheit, Obstipation und Mydriasis auftreten.

Die periphere Blockade von α_1 -Adrenozeptoren kann zu Orthostase und Tachykardie führen. Zentrale Nebenwirkungen und Gewichtszunahme können Folge der H_1 -Rezeptorblockade sein.

Vertreter der TCA sind: *Imipramin, Clomipramin, Desipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin* (Aktories, 2005).

Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer)

Diese Gruppe von Antidepressiva erhöht die Konzentration der Monoamine Noradrenalin und Serotonin in den Speichervesikeln durch Hemmung ihres Abbaus durch die Monoaminoxidase-A (MAO-A). Hierbei variiert die Selektivität der pharmakologischen Substanzen zu MAO-A. So hemmt Moclobemid selektiv die MAO-A, wobei Tranylcypromin zusätzlich die MAO-B hemmt. Selektive MAO-B-Inhibitoren wie Selegilin haben keinen antidepressiven Effekt.

Bekannte Nebenwirkungen der MAO-Hemmer sind hauptsächlich zentral, wie Schwindel, Verwirrtheit, Agitiertheit und Cephalgien. Tranylcypromin als irreversibler MAO-Hemmer kann im Gegensatz zu reversiblen MAO-Hemmern einen orthostatischen Blutdruckabfall oder hypertone Krisen auslösen.

Vertreter der MAO-Hemmer sind: *Tranylcypromin, Moclobemid* (Aktories, 2005).

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmememmer (SSRI's)

Wie aus dem Namen ersichtlich, handelt es sich bei SSRI's um eine Untergruppe der Antidepressiva, die ihren Wirkmechanismus über die selektive Blockade von Serotonin-Transportern der Präsynapse ausübt und damit insbesondere die Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt erhöht. Chemisch sind sie nicht mit den TCA verwandt. Das Nebenwirkungsspektrum ist durch fehlende Muscarin- und Adrenozeptorblockade wesentlich geringer. Zu Therapiebeginn treten häufig Übelkeit, Gastrointestinalbeschwerden und Kopfschmerzen auf.

Vertreter der SSRI's sind: *Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram* (Aktories, 2005).

Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmememmer (SSNRI's)

Ähnlich den SSRI's sind die SSNRI's selektive Rezeptorenblocker, bei denen zusätzlich zu Serotonin auch Noradrenalin durch Wiederaufnahmememmung im synaptischen Spalt erhöht wird. Als Nebenwirkungen sind Gastrointestinalbeschwerden und

Angstzustände beschrieben. Hypertonie, Appetitmangel und Erregung sind Zeichen zentraler und peripherer Aktivierung durch Noradrenalinanstieg.

Vertreter der SSNRI's sind: *Venlafaxin*, *Duloxetin* (Aktories, 2005).

Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI's)

Zu den Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren gehören auch die SNRI's, mit Selektivität für Noradrenalin. Beschriebene Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, Harnverhalt, Übelkeit, temporäre Impotenz, Appetitlosigkeit, Unruhe, Schlafstörungen und Kältegefühl.

Vertreter der SNRI's sind: *Reboxetin*, *Viloxazin* (Aktories, 2005).

Atypische Antidepressiva

Hierbei handelt sich um eine relativ neue Wirkstoffgruppe, die über eine Steigerung der Ausschüttung aus den Vesikeln die Konzentration von Serotonin und Noradrenalin erhöht. Hierzu werden präsynaptische α_2 -Rezeptoren blockiert, die eine negative Rückkopplung nach Monoaminausschüttung vermitteln. Es kommt zur Disinhibition und dadurch vermehrten Ausschüttung der Transmitter. Die tetrazyklischen Antidepressiva gehören in diese Gruppe. Ihnen liegt chemisch ein Gerüst aus vier kondensierten Kohlenstoffringen zugrunde. Trazodon weist den Vorteil der Libidosteigerung auf, da die meisten anderen Antidepressiva Libido und Erektionsvermögen negativ beeinflussen. Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem der SSNRI's, da bei beiden Gruppen die Konzentrationen sowohl von Serotonin als auch von Noradrenalin im synaptischen Spalt erhöht werden.

Vertreter der tetrazyklischen AD sind: *Mianserin*, *Maprotilin*, *Mirtazapin*

Vertreter anderer atypischen AD sind: *Alprazolam*, *Nefazodon*, *Tianeptin* und *Trazodon* (Aktories, 2005)

Melatoninrezeptoragonisten

Noch in Forschung befindlich ist ein neuer Angriffspunkt für Antidepressiva: Das zirkadiane System. In neuen Studien wurde eine Dysregulation zirkadianer Faktoren durch genetische Polymorphismen in CLOCK, BMAL1, Per3 und TIMELESS Genen mit einer stärkeren Depressivität in Zusammenhang gebracht (Mendlewicz, 2009). Eines der bekanntesten Hormone zur Steuerung der „inneren Uhr“ des Menschen ist das Melatonin, dessen Rezeptoren MT(1) und MT(2) von dem neuen Antidepressivum

Agomelatin agonisiert werden (Mendlewicz, 2009). Die Wirksamkeit wurde nachgewiesen und ist teilweise besser als herkömmliche Antidepressiva. Insbesondere werden Nebensymptome wie Schlafstörungen und Ängstlichkeit reduziert (Kennedy, 2009).

Vertreter: *Agomelatin*

Andere Therapieformen:

Die Elektrokonvulsionstherapie, transkranielle Magnetstimulation, Schlafentzugstherapie, Lichttherapie und tiefe Hirnstimulation sind alternative Therapiemethoden, die teilweise Einzug in die Depressionsbehandlung gefunden haben, jedoch nicht so häufig eingesetzt werden, wie die evidenzbasierte Pharmakotherapie.

Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Bei der EKT wird kontrolliert unter Kurznarkose und Muskelrelaxation durch uni- oder bitemporale Stromstöße ein epileptischer Anfall ausgelöst. Initial werden 6 bis 12 Behandlungen im Abstand von je 2-3 Tagen durchgeführt (Berger, 2004).

Diese Behandlung kommt bei therapierefraktären schweren Depressionen zum Einsatz, oder, wenn ein möglichst schnell einsetzender Therapieerfolg notwendig ist. Die EKT wird als Ultima Ratio angesehen, insbesondere da sie in der Bevölkerung aus historischen Gründen in Missgunst steht (Baghai, 2004).

Effektivität und Sicherheit der EKT sind bei sachgerechter Durchführung sehr hoch. Antunes *et al.* erachten sie in einem Review von 2009 sogar für effektiver als die medikamentöse Therapie. 80-90% der vorher unbehandelten Patienten sprechen positiv auf diese Behandlung an. Sogar bei medikamentös therapierefraktären Patienten liegt die Rate der Patienten mit deutlicher Besserung der Depression bis hin zur Vollremission noch bei 50-75%. Bei der psychotischen Depression erwies sich die EKT der medikamentösen Therapie als überlegen, sodass sie hier wesentlich früher im Behandlungsplan erwogen werden kann (Berger, 2004).

Die wichtigste Nebenwirkung der EKT ist eine retro- und anterograde Amnesie, mit vorübergehender kognitiver Beeinträchtigung über Tage bis zu einigen Wochen. Diese Amnesie ist oft schwer von der krankheitsbedingten kognitiven Einschränkung differenzierbar. Gelegentlich treten Muskelschmerzen, Kopfschmerzen und Übelkeit auf, die medikamentös gut beherrschbar sind. Eine strukturelle Hirnschädigung durch die EKT ist nicht bekannt. (Baghai, 2004).

Schlafentzugstherapie

Bei der Schlafentzugstherapie wird die gesamte Nacht durchwacht (totaler Schlafentzug), oder der Nachtschlaf auf die erste Hälfte des Nachtschlafes reduziert, indem der Patient um 12 Uhr nachts geweckt wird. Eine Schlafphasenvorverlegung ist ebenfalls möglich, bei der eine 7stündige Schlafzeit um 17 Uhr beginnt. Um einen normalen Schlafrhythmus wieder zu erlangen wird diese Schlafzeit in den folgenden Nächten um je 1 Stunde später begonnen, bis die Uhrzeit 23 Uhr als Schlafbeginn erreicht ist.

Die der Schlafentzugstherapie zu Grunde liegende Theorie besagt, dass der Schlaf bei der Depression seine erholsame Wirkung verloren hat und besonders in den frühen Morgenstunden (2.Nachthälfte) und am Vormittag depressiogen wirkt. Daher scheint auch eine Schlafphasenvorverlegung antidepressiv wirksam zu sein. Wu *et al.* (1992) haben gezeigt, dass 60% der depressiven Patienten von einem totalen Schlafentzug profitieren.

Die Schlafentzugstherapie eignet sich gut zur Kombination mit Antidepressiva (Berger, 2004).

Lichttherapie

Die Applikation von 10.000 Lux hellem Licht über 30 Minuten pro Tag wird als Lichttherapie bezeichnet.

Insbesondere für die Winterdepression ist eine Besserung der Depression unter Lichttherapie beschrieben. Die Anwendung dieses Verfahrens bei der allgemeinen Depression ist jedoch noch nicht abschließend evaluiert, da eine Plazebokontrolle schwierig durchführbar ist. In neuen Studien (Mendlewicz, 2009) wird eine Störung in der zirkadianen Rhythmik bei affektiven Störungen untersucht. Die Wirksamkeit der Schlafentzugstherapie, wie auch der Lichttherapie sollen auf eine Fehlregulation zirkadianer Gene Einfluss nehmen (Mendlewicz, 2009).

Mit nur selten auftretender Agitiertheit und Schlafstörungen ist die Lichttherapie sehr nebenwirkungsarm (Berger, 2004).

Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Mit Hilfe einer Magnetstimulationsspule werden nicht-invasiv kranial magnetische Impulse appliziert, die im Gehirn eine Depolarisation von Axonen und damit eine elektrische Antwort erzeugen.

Die Effektivität der TMS zeigte sich in Einzelstudien dem Placebo überlegen (Klein *et al.*, 1999), jedoch ist der therapeutische Wert dieser Behandlung bislang noch nicht eindeutig gesichert. Die TMS wird daher therapeutisch nur im Rahmen von Studien eingesetzt und nicht generell empfohlen. Diagnostisch hingegen hat sich die TMS insbesondere bei der Ableitung von u.a. motorisch evozierten Potentialen bewährt und wird großflächig eingesetzt.

Die TMS wird von den Patienten als wenig belastend empfunden und hat nur geringe Missempfindungen und leichte Kopfschmerzen während der Behandlung als häufige Nebenwirkung. Selten treten vorübergehende neuropsychologische Leistungsminderungen und epileptische Anfälle auf (Berger, 2004; Siebner, 2007). Insgesamt erholen sich die Patienten nach der Behandlung deutlich schneller als bei der EKT und zeigen weniger Verwirrtheit (Kirov *et al.*, 2008).

Tiefe Hirnstimulation

Die tiefe Hirnstimulation ist ein Verfahren bei dem operativ elektrische Sonden in bestimmte Hirnregionen eingebracht werden, welche über einen meist implantierten Schrittmacher stereotaktisch stimuliert werden (Schlaepfer *et al.*, 2008).

Bei Morbus Parkinson findet dieses Verfahren bei medikamentös austherapierten Patienten bereits klinische Anwendung, wobei der Nucleus subthalamicus oder Globus pallidus internus Ziel der elektrischen Impulse sind (Ghika *et al.*, 1998; Greenberg *et al.*, 2003; McClellang *et al.*, 2005). Die hohe Wirksamkeit dieser Therapie gegen die Kardinalsymptome des M. Parkinson, sowie gegen Dyskinesien, wie sie als Nebenwirkungen von Levodopa auftreten, wurde mittlerweile ausreichend gesichert (Andrade *et al.*, 2009 Review; Yokoshi, 2009 Review).

In der Depressionstherapie befindet sich die tiefe Hirnstimulation noch in der experimentellen Phase und wird bislang nur im Rahmen von Studien eingesetzt (Schlaepfer *et al.*, 2008). Sie gilt damit als Ultima Ratio und wird bei therapierefraktären Patienten eingesetzt, bei denen sowohl Medikamente als auch EKT keinen gewünschten therapeutischen Effekt zeigen (Torres *et al.*, 2008; Juckel *et al.*, 2009). Schlaepfer *et al.* (2008) setzten hierzu therapierefraktären Depressionspatienten Stimulationssonden operativ in den Nucleus accumbens des ventralen Striatums ein. Überlegung war, dass dieser Hirnbereich als Belohnungssystem fungiert und bei der Depression dysreguliert ist (**Kapitel 1.4.3**), was u.a. zu Anhedonie, einem wesentlichen Symptom der Depression, führt. Sie erzielten hierdurch eine metabolische Steigerung

im Striatum sowie präfrontalen Cortex und eine Besserung der Depressivität. Hamani *et al.* (2008) zeigten einen antidepressiven Effekt der tiefen Hirnstimulation des präfrontalen Cortex im Tierversuch.

Aufgrund der geringen Studienlage sind Nebenwirkungen der tiefen Hirnstimulation in den angegebenen Hirnarealen noch unzureichend erforscht.

1.3 Altersdepression

Im Alter gehören Depressionen neben demenziellen Erkrankungen zu den häufigsten psychopathologischen Syndromen (Kanowski, 1994). Welz *et al.* (1994) fanden bei 27% der über 65 Jährigen eine Depression mit steigender Prävalenz im Alter. Sogar 30-70% der älteren Menschen mit körperlichen Beschwerden wurde von Müller-Spahn (2002) eine depressive Anpassungsstörung zugeschrieben. Dabei richtete sich die Depressionshäufigkeit nach dem Schweregrad der Erkrankung, wie in folgender Tabelle aufgeführt.

Tab.1.1: Prävalenz der Depression im Alter bei somatischen Erkrankungen

Somatische Beschwerde	Depression als Folge in %
Seh- und Hörstörungen	50-70%
Erkrankung des Bewegungsapparates	40-70%
Krebserkrankungen	40-70%
Chronisches Schmerzsyndrom	30-60%
Morbus Alzheimer	30-60%
Kardiovaskuläre Erkrankungen	30-50%

(nach Müller-Spahn, 2002)

Depressionen, die im Senium auftreten, unterscheiden sich in ihrer Genese nicht wesentlich von denen im mittleren Lebensalter, jedoch in der Ausprägung der depressiv bedingten Defizite und Symptome. Man spricht hierbei von einer psychopathologischen Akzentuierung. Auffällig ist, dass meist nicht die depressive Herabgestimmtheit, sondern körperliche Beschwerden und Klagsamkeit im Vordergrund stehen. Nach einer depressiven Episode bleibt oft eine Restsymptomatik bestehen. Häufiger als im mittleren Lebensalter tritt bei der Altersdepression ein depressiver Wahn mit paranoiden Ideen und akustischen Halluzinationen auf. Auch ist der Suizid im Alter gehäuft und wird direkt oder indirekt durch Incompliance und Nahrungsverweigerung als so genannter „stiller Suizid“ vollzogen (Wolfersdorf *et al.*, 2005).

Der Alterungsprozess ist mit vielen Veränderungen im Alltag und sozialen Leben verbunden. So ist es nicht verwunderlich, dass über 50% der depressiven Erkrankungen im höheren Lebensalter Anpassungsstörungen sind, wie in **Tab 1.2** dargestellt (Müller-Spahn, 2002).

Tab.1.2: Auslösende Faktoren einer Depression im Senium

Verlust von wichtigen Bezugspersonen
Verlust des Freundeskreises z.B. durch Todesfälle oder Umzug in ein Heim
Verlust von Gewohntem (Haushalt, Arbeit, Wohnen, Freizeit, Umfeld)
Verlust von Lebenskonzepten und –fantasien
Ende des mittleren Lebensabschnitts und Abfinden müssen mit dem Alter
Nachlassen von Körperfunktionen
Autonomieverlust und Angst vor Abhängigkeit
Objektive materielle Probleme (Wohnung, Transport)
Beziehungsprobleme durch pflegebedürftigen Partner (Rollenwechsel, Überforderung)

(Müller-Spahn, 2002)

Die Diagnose der Depression im Alter richtet sich nach den ICD-10 Kriterien der depressiven Episode. Wie oben allgemein für die Depression beschrieben, werden Haupt- und Nebensymptome definiert.

Das Behandlungskonzept der Altersdepression stützt sich, wie auch im mittleren Lebensalter, auf die Pfeiler Pharmakotherapie und Psychotherapie.

1.3.1 Age of Onset

Man kann die Altersdepression nach dem Alter der Erstmanifestation in zwei Gruppen einteilen, die „Early Onset Depression“ (EOD) vor dem Senium und die „Late Onset Depression“ (LOD) nach dem 65. Lebensjahr.

Early Onset Depression

Bei der EOD liegt die Erstmanifestation der Depression meist im mittleren Lebensalter. Typisch für den Verlauf der Erkrankung sind rezidivierende depressive Episoden, man spricht daher auch von der „Recurrent Depression“. Der Schweregrad der Depression ist meist höher als bei der LOD und die Remission unter Therapie tritt langsamer ein (Ellison, 2003). Die Ätiologie der EOD ist bislang noch nicht vollständig geklärt. Ausgegangen wird von einer genetischen Komponente, da überdurchschnittlich häufig Verwandte ersten Grades ebenfalls an Depressionen erkrankt sind (Weissman, 2001).

Late Onset Depression

Wie der Name impliziert, handelt es sich bei der LOD um eine erstmals im Senium auftretende Depression. Sie ist gekennzeichnet durch hohe somatische, jedoch geringe psychiatrische Komorbidität, meist eine leere Familienanamnese für Depressionen und stark ausgeprägte kognitive Defizite (Ballmaier *et al.*, 2008).

Es gibt drei wesentliche Modelle zur Genese der LOD:

- 1) Es wird angenommen, dass im Gehirn Alterungsprozesse wie lakunäre Ischämien und Hirnatrophie begünstigend auf die Entstehung der Depression wirken (Drevets, 1994). Es wurde von Fujikawa *et al.* (1994) eine höhere Anzahl von asymptomatischen kleinen Infarkten bei LOD gegenüber EOD Patienten nachgewiesen. Ellison *et al.* (2003) beschrieben eine Hyperintensität der subcorticalen grauen Substanz des Nucleus caudatus bei LOD Patienten im Gegensatz zu EOD Patienten.
- 2) Ebenfalls wird organisch bedingten psychiatrischen Erkrankungen des Alters – an erster Stelle Morbus Alzheimer – eine wichtige Rolle zugeschrieben.
- 3) Als Drittes sind die im Alter deutlich gehäuft auftretenden somatischen Krankheiten zu nennen, welche reaktiv zu Depressionen führen können (siehe **Tab.1.1**) (Fountoulakis, 2003).

1.4 Kognition

Neue Studien belegen, dass die Depression einen negativen Einfluss auf kognitive Hirnleistungen ausübt (Horan *et al.*, 1997; Porter *et al.*, 2003; Bearder *et al.*, 2006).

Nachfolgend soll zunächst die Kognition erläutert und im Anschluss deren Beeinträchtigung bei der Depression näher beleuchtet werden.

1.4.1 Kognitive Leistungen des Gehirns

Alle bewussten und unterbewussten Funktionen des Gehirns, die sich auf die Verarbeitung interner oder externer Informationen beziehen, können als geistige oder auch kognitive Leistungen im weitesten Sinne bezeichnet werden (Schmidt, 2006).

Diese Hirnleistungen erfolgen vorwiegend im Neo- und Paleokortex. Einige der wichtigen kognitiven Leistungen sind (Hartje, 2006):

- Gedächtnis
- Orientierung
- Exekutive Funktionen
- Sprache
- Rechnen

Gedächtnis:

Man unterscheidet zwischen Arbeits-, Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis. Das Arbeitsgedächtnis ist ein Kurzzeitspeicher, insbesondere im präfrontalen Kortex (Chamberlain *et al.*, 2006), in dem bewusste Informationen bearbeitet werden. Inhalte des Arbeitsgedächtnisses werden durch neue Informationen gelöscht. Im Langzeitgedächtnis werden Informationen gespeichert, die auch, nachdem sie einmal aus dem Bewusstsein verschwunden sind, wieder erinnert werden können. Hierbei wird nach dem Inhalt der Information ein episodisches von einem semantischen Gedächtnis unterschieden. Erinnerungen und Erlebnisse werden im episodischen Gedächtnis gespeichert, während Fakten, die gelernt werden ohne mit dem eigenen Lebenslauf in Verbindung zu stehen, im semantischen Gedächtnis abgelegt werden. Das Langzeitgedächtnis kann unabhängig vom Inhalt noch in ein explizites und ein implizites Gedächtnis unterteilt werden, wobei das explizite Gedächtnis Daten enthält, die bewusst abgerufen werden können. Das implizite Gedächtnis hingegen speichert automatische Abläufe, wie z.B. grammatikalisch korrekte Sprache bei Vorschulkindern, bei denen kein exaktes Wissen über Grammatik formuliert werden kann.

Beim Gedächtnis kann nicht nur der Inhalt geprüft werden, sondern auch die Entstehung. Man kann hierbei viele Schritte von der Entschlüsselung (=Dekodierung) einer Information, über die Gedächtnisbildung (=Konsolidierung) bis hin zur Speicherung im Langzeitgedächtnis nachvollziehen (Goldenberg, 1997). Anatomisch wird der präfrontale Kortex mit dem Kurzzeitgedächtnis und die Großhirnrinde als Ganzes mit dem Langzeitgedächtnis in Verbindung gebracht. Das Lernen im Sinne einer Überführung von Informationen aus dem Kurzzeitgedächtnis ins Langzeitgedächtnis ist eine komplexe Reaktionsschleife, die dem limbischen System zugesprochen wird. Vermutet wird, dass ein Kreisen der zu speichernden Information auf einem festgelegten Weg dazu notwendig ist, sie in der Großhirnrinde langfristig zu speichern. Bei diesem Weg handelt es sich um eine Variation des Papez-Neuronenkreises: Hippocampus – Fornix – Corpora mamillaria – Fasciculus mamillothalamicus – Thalamus – Gyrus parahippocampalis – Hippocampus (Vertes *et al.*, 2001; Trepel, 2004).

Bei der Speicherung von emotionalen Gedächtnisinhalten scheint die Amygdala eine wesentliche Rolle zu spielen (Chamberlain *et al.*, 2006) (siehe **Kapitel 1.4.3**).

Eine Störung des Gedächtnisses wird als Amnesie bezeichnet. Werden Informationen aus der Vergangenheit vergessen, spricht man von retrograder Amnesie. Liegt dieser Amnesie eine Dysfunktion des Temporallappens zugrunde, ist bei rechtsseitiger Temporallappenbeeinträchtigung vorwiegend das episodische, bei linksseitiger Dysfunktion das semantische Gedächtnis betroffen (Buccione *et al.*, 2008). Als anterograde Amnesie bezeichnet man eine Fehlfunktion der Speicherung neuer Inhalte (Goldenberg, 1997). Eines der bekanntesten Krankheitsbilder mit Störung des deklarativen Gedächtnisses und der Gedächtnisbildung (anterograde Amnesie) ist der Morbus Alzheimer, bei dem u.a. ein Hippocampusschaden für die Defizite verantwortlich gemacht wird (Laczó *et al.*, 2009).

Orientierung:

Die Orientierung ist ein Maß der Aufmerksamkeit, verbunden mit semantischem und episodischem Gedächtnis, welches dem Patienten ermöglicht, korrekte Aussagen über sich und seine Umgebung zu treffen. Hierbei werden drei Bereiche unterschieden: Die Orientierung zu Raum (genauer Aufenthaltsort), Zeit (Datum, Uhrzeit) und Person (Name, Geburtsdatum etc.) (Huber, 2005).

Patienten, die keine korrekte Orientierung haben, werden als desorientiert bezeichnet. Dies tritt besonders häufig bei geminderter Vigilanz z.B. nach einer Narkose oder bei Delirien auf.

Exekutive Funktionen:

Die kognitiven Leistungen, die der Problemlösung, wie auch dem Planen und Ausführen von Handlungen dienen, werden als Exekutivfunktionen bezeichnet. Sie dienen der übergeordneten Organisation von Einzelleistungen, wie z.B. gerichtete Aufmerksamkeit, Initiieren zielführender Handlungen und Unterdrückung unpassender Aktivitäten. Die Lokalisation exekutiver Funktionen wird dem präfrontalen Kortex zugeschrieben, jedoch sind viele weitere Hirnstrukturen (u.a. medialer Thalamus, Nucleus caudatus, Globus pallidus) daran beteiligt (Hartje, 2006).

Störungen exekutiver Funktionen werden unter dem Oberbegriff „dyssexekutives Syndrom“ zusammengefasst (Hartje, 2006).

Sprache:

Die Sprache ist eine komplexe Hirnleistung, bei der sowohl die Aufnahme sprachlicher Informationen (Hören / Sehen, Dekodieren, Verstehen, Verarbeiten) als auch die verbale Äußerung (Denken, Enkodieren, Formulieren, Sprechen / Schreiben) Einzelprozesse in verschiedenen Hirnarealen erforderlich machen (Hartje, 2006). Die wichtigsten dieser Hirnareale sind die primäre Hörrinde in den Heschl-Querwindungen des Temporallappens (Hören) oder analog die primäre Sehrinde am Occipitallappen (Sehen), das Wernicke-Zentrum des Temporallappens (Dekodieren und Verstehen), das Broca-Zentrum des Frontallappens (motorisches Sprachzentrum, Enkodieren) und der Motokortex des Frontallappens (Sprechen / Schreiben) (Trepel, 2004). Für den Sprachinhalt spielt zusätzlich das semantische Gedächtnis eine große Rolle, in dem Worte und deren Bedeutung gespeichert sind (Goldenberg, 1997).

Ist die Sprache gestört, kann eine Fehlfunktion verschiedener Bereiche zugrunde liegen. Man unterscheidet Sprachstörungen (Aphasie) von Sprechstörungen (Dysarthrie). Von einer Aphasie spricht man, wenn die Sprachzentren betroffen sind (Broca-Aphasie bzw. Wernicke-Aphasie). Eine Alexie liegt vor, wenn das Dekodieren gelesener Sprachinhalte gestört ist. Der Dysarthrie liegt eine Fehlfunktion der motorischen Lautbildung zugrunde (Sharp *et al.*, 2008).

Rechnen:

Ebenso wie bei der Verarbeitung von Sprache, sind die oben aufgeführten Hirnleistungen (Hören / Sehen, Dekodieren, Verstehen, Enkodieren, Sprechen / Schreiben) eine Grundvoraussetzung zum Rechnen (Ardila *et al.*, 2002). Zusätzlich sind semantische Gedächtnisinhalte erforderlich, wie z.B. Werte (Größenordnung) und Bedeutung von Zahlen (Ziffer versus Datum) sowie Rechenoperationen. Zur Durchführung von Rechenoperationen kommt das Arbeitsgedächtnis zum Einsatz (Hartje, 2006). Bei sehr kleinen Zahlenmengen scheint es jedoch unabhängig von den genannten Hirnleistungen einen natürlichen angeborenen Sinn für die Erfassung von Mengen und einfache Rechnungen mit ihnen im inferioren Parietallappen zu geben (Carey, 1998).

Bei Störungen des Rechnens unterscheidet man zwischen primärer und sekundärer Akalkulie. Bei der sekundären Form sind Grundvoraussetzungen des Rechnens betroffen, wie z.B. Aufmerksamkeit, Sprache oder Lesen. Findet man keine derartige Störung, so spricht man von primärer Akalkulie (Ardila *et al.*, 2002; Hartje, 2006). Häufig ist eine Rechenstörung mit anderen kognitiven Dysfunktionen assoziiert, beim Gerstmann-Syndrom treffen Akalkulie, Aphasie, Apraxie und Demenz zusammen (Ardila *et al.*, 2002).

1.4.2 Neuropsychologie

In der Neuropsychologie werden standardisierte Testverfahren angewandt um einzelne kognitive Funktionen und mögliche Funktionsbeeinträchtigungen zu untersuchen. Grundannahmen der Neuropsychologie sind hierbei (Goldenberg, 1997):

1. Das Verhalten des Menschen wird vom Gehirn gesteuert.
2. In den Verhaltensweisen des Menschen äußern sich konstante Fähigkeiten und Eigenschaften.
3. Die Fähigkeiten sind Produkte umschriebener Hirnregionen.

Folglich ist es möglich, mit Aufgaben, die bestimmte Fähigkeiten prüfen, auftretenden Defiziten einen wahrscheinlichen Ort der ursächlichen Läsion zuzuweisen (Goldberg, 1997). In der heutigen Zeit handelt es sich bei den angewandten Testaufgaben hauptsächlich um hoch normierte, vielfach an großen Stichproben kontrollierte Tests und Testbatterien (Sammlungen von Tests, die eine Gesamtheit bilden, wie z.B. die

CERAD-Testbatterie, s.u.). Die Sitzung eines Patienten beim Neuropsychologen, in der mehrere Tests durchgeführt werden, bezeichnet man als neuropsychologische Testung. Die oben genannten kognitiven Funktionen werden in Untereinheiten je nach Test einzeln oder gemeinsam abgeprüft.

Tab.1.3: Testung kognitiver Funktionen

Kognitive Funktion	Test (Beispiel aus unserer Testbatterie)
Arbeitsgedächtnis	Zeilenspanne rückwärts
Kurzzeitgedächtnis	Zeilenspanne vorwärts
Episodisches Gedächtnis	Abfragen persönlicher Daten
Semantisches Gedächtnis	Verbale Flüssigkeit „Tiere“
Kurzzeit- und mittelfristiges Gedächtnis	10 Worte lernen
Langzeitgedächtnis	10 Worte lernen verzögerter Abruf
Orientierung	Mini Mental Status Test
Exekutive Funktionen	Trail Making Test
Sprache (Dekodieren)	Boston Naming Test
Sprache (Enkodieren)	Verbale Flüssigkeit
Rechnen	Mini Mental Status Test (100 – 7 =...)

Die in dieser Studie verwendeten neuropsychologischen Tests sind in **Kapitel 2.3** ausführlich beschrieben.

1.4.3 Pathophysiologie der Kognition bei Depression

Erklärt wird die kognitive Beeinträchtigung bei Depression durch eine strukturelle und funktionelle Veränderung der neuronalen Plastizität (Duman *et al.* 2000 u. 2003; Manji *et al.* 2003; Fossati *et al.* 2004; Pittenger *et al.*, 2008). Bereits 1998 wiesen Ongur *et al.* auf eine Reduktion von Gliazellen im Hippocampus und präfrontalen Cortex depressiver Patienten hin. Folgestudien entsprechend kommt es bei der Depression zu einer Reduktion von Zellzahl, -dichte und -größe, wie auch der neuronalen und glialen Dichte im Frontalkortex und im Hippocampus (Cotter *et al.*, 2002; Miguel-Hidalgo *et al.*, 2002; Rajkowski, 2002). Dies könnte die verminderte Aktivität in den genannten Hirnarealen (Dolan *et al.*, 1993; Drevets *et al.*, 1998) erklären.

Hippocampus

Der beidseits im Temporallappen medial des Seitenventrikelunterhorns gelegene Hippocampus ist eine wesentliche Schaltstelle des limbischen Systems. Eingebunden in den Papez-Neuronenkreis (Hippocampus – Fornix – Corpora mamillaria – Thalamus – Gyrus cinguli – Hippocampus), erfüllt er Aufgaben der Gedächtnisbildung, der Emotionsverarbeitung, der Verhaltenssteuerung und vegetativer Funktionen (Trepel, 2004). Es ist bekannt, dass doppelseitige Schädigungen des Hippocampus zum Verlust der Merkfähigkeit und zur zeitlichen und räumlichen Desorientierung führen (Trepel, 2004). Die neuronale Plastizität wird durch Langzeitpotenzierung (LTP) moduliert, wodurch u.a. die Gedächtnisformation entsteht (Malenka *et al.*, 2004). Vorübergehender leichter Stress, so genannter Eustress, und geringe Glucocorticoid-Level fördern Lernen und Gedächtnis (Luine *et al.*, 1996), wobei starker und/oder lang andauernder Stress (Distress) und hohe Glucocorticoid-Konzentrationen über eine Reduktion der LTP das hippocampusabhängige Gedächtnis behindert (Kim *et al.*, 2002; Sapolsky, 2003). Der konzentrationsabhängige gegensätzliche Effekt der Glucocorticoide ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass hohe Dosen von Glucocorticoiden auch Mineralocorticoidrezeptoren aktivieren (De Kloet, 2004). So ist anzunehmen, dass bei der oben beschriebenen Stress-Cortisol Hypothese der Depression (siehe **Kapitel 1.2.5**) Defizite in der Gedächtnisbildung entstehen. Die emotionale („affektive“) Niedergeschlagenheit bzw. Affektabflachung bei der Depression passt analog zur emotionsbildenden Aufgabe des Hippocampus. Lucassen *et al.* beschrieben 2009 eine stressinduzierte Reduktion der hippocampalen Neurogenese bei Depression, die unter Antidepressiva-Therapie eine Normalisierung zeigt (Lucassen *et al.*, 2009). Der Hippocampus übt im Gesunden einen negativen Einfluss auf den Hypothalamus und die Stresshormonachse (HHN-Achse) aus. Bei Fehlregulation des Hippocampus, wie sie bei der Depression vorliegt, fehlt diese Inhibition und es resultiert eine Steigerung der Stressantwort (Pittenger *et al.*, 2008). Stress bzw. Glucocorticoide und Hippocampusdysregulation potenzieren sich somit gegenseitig, wodurch Lern- und Gedächtnisfunktionen besonders in Mitleidenschaft gezogen werden.

Nicht nur Stress, sondern auch verminderte Level von BDNF üben bei Depression einen negativen Einfluss auf den Hippocampus aus. BDNF in normaler Konzentration wirkt protektiv auf hippocampale Neurone, fördern ihre Differenzierung und Neurogenese sowie die synaptische Plastizität (Dwivedi, 2009). BDNF ist bei der Depression im Hippocampus vermindert (Hu *et al.*, 2008) und somit auch seine Wirkung

(siehe **Kapitel 1.5**). Da Lernvorgänge in großem Maße von der neuronalen Plastizität abhängen, ist es nicht verwunderlich, dass diese Hippocampusfunktion bei der Depression eingeschränkt ist (Pittenger *et al.*, 2008).

Zudem gibt es eine Assoziation zwischen vermindertem Hippocampusvolumen und einem Genotyp mit langer Variante der Promotorregion des Serotonin Transporter Gens (Taylor *et al.*, 2005). Bei Homozygotie scheint dieser Genotyp für eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber vaskulären Risikofaktoren und stressinduzierten Glucocorticoiden verantwortlich zu sein (Frodl *et al.*, 2004; Taylor *et al.*, 2005).

Präfrontaler Cortex

Eine weitere wichtige Hirnregion, der kognitive Funktionen zugeschrieben werden, ist der präfrontale Cortex. Es handelt sich um neokortikale Anteile des Frontallappens, die rostral zwischen prämotorischer Rinde und Frontalpol gelegen sind. Ihm wird eine Beteiligung am Kurzzeitgedächtnis, Rechnen, planerischen Denken und sozialen Einstellungen zugeschrieben (Trepel, 2004). Wie oben beschrieben, ist auch der präfrontale Cortex bei der Depression von funktionellen und strukturellen Veränderungen betroffen, die eine Beeinträchtigung seiner Aufgaben nahe legen (Dwivedi, 2009). Für den dorsolateralen Teil des präfrontalen Cortex (DLPFC) wurde im Speziellen die Regulation von Aufmerksamkeit und Konzentration beschrieben. DLPFC Funktionen sind bei Depression beeinträchtigt (Harvey *et al.*, 2005). Analog finden sich in post mortem Untersuchungen an Gehirnen depressiver Patienten neuropathologische Veränderungen im DLPFC (Rajkowska *et al.*, 1999 u. 2007).

Nucleus accumbens

Der ventrorostral im Striatum am Übergang von Nucleus caudatus und Putamen befindliche Nucleus accumbens bildet mit seinen intensiven Faserzügen eine Verbindungsstelle zwischen Basalganglien und limbischem System und ist u.a. für die Umsetzung von Motivation in Lokomotion verantwortlich (Trepel, 2004). Zusätzlich kommt ihm eine entscheidende Bedeutung im natürlichen Belohnungssystem zu (Pittenger *et al.*, 2008).

Eine Dysregulation von Nucleus accumbens und ventralem Striatum wurde in neuen Studien mehrfach für die Depression beschrieben (Pittenger *et al.*, 2008). Durch ein unzureichendes Belohnungssystem scheint es depressiven Patienten nicht möglich zu sein, positive Stimuli normal zu verarbeiten, wodurch Freude und Motivation geringer

entwickelt werden (Epstein *et al.*, 2006). Die bei der Depression als eines der Hauptsymptome auftretende Anhedonie ist möglicherweise auf die Funktionsminderung des Belohnungssystems zurückzuführen (Nestler *et al.*, 2006).

Die Motivation, welche ebenfalls bei erniedrigtem Belohnungsempfinden reduziert ist, stellt eine wichtige Voraussetzung für kognitive Leistungsfähigkeit dar (siehe **Kapitel 1.4.4**). Somit trägt die Dysregulation des Nucleus accumbens bei der Depression potenziell zusätzlich zu schlechteren neuropsychologischen Testwerten bei.

Amygdala

Die im Temporallappen gelegene Amygdala, auch Mandelkern oder Corpus amygdaloideum genannt, ist Teil des limbischen Systems. Ihr werden emotionale Funktionen, Initiation emotional ausgelöster motorischer Reaktionen und Speicherung insbesondere negativer emotionaler Gedächtnisinhalte zugeschrieben (Trepel, 2004; Tranel *et al.*, 2006). Eine besondere Rolle spielt die Amygdala beim Erlernen und Speichern von angst- und furchtbezogenen Gedächtnisinhalten (Tranel, *et al.*, 2006; Ehrlich *et al.*, 2009).

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Hirnstrukturen ist die Amygdala bei Depression vergrößert. Sowohl Volumen (Bremner *et al.*, 2000; Frodl *et al.*, 2002; Lange *et al.*, 2004) als auch Aktivität (Drevets, 2003) der Amygdala sind dabei gesteigert, wobei die metabolische Aktivität positiv mit der Stärke des negativen Affekts des depressiven Patienten korreliert (Abercrombie *et al.*, 1998). Es ist davon auszugehen, dass die gesteigerte Amygdalafunktion bei Depressiven einen negativen Einfluss auf die Gemütslage des Patienten ausübt (Frodl *et al.*, 2002), Ängstlichkeit (Ehrlich *et al.*, 2009) und Misstrauen fördert (Tranel *et al.*, 2006). Wie Beaudreau *et al.* 2008 in einem Review erläuterten, kann Ängstlichkeit (im Alter) unabhängig von demenziellen oder affektiven Erkrankungen selbst zu einer Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit führen. Daher werden die Amygdalaveränderungen bei Depression als ein zusätzlicher Einflussfaktor für geminderte kognitive Funktionen erachtet.

1.4.4 Depressionsspezifische Defizite – Stand der Forschung

Diverse Studien belegen, dass außer der affektiven Komponente kognitive Defizite ein entscheidendes Symptom der Depression sind (Goodwin, 1997; Austin *et al.*, 2001; Rose *et al.* 2006; Herrmann *et al.*, 2007).

Beeinträchtigung auf alle kognitiven Domänen bei der Depression scheint zunächst die Reduktion zweier wesentlicher Grundvoraussetzungen für geistige Leistungsfähigkeit zu wirken: Motivation (Weingartner *et al.*, 1981; Cohen *et al.*, 1982; Roy-Byrne *et al.*, 1986; Austin *et al.*, 2001) und Aufmerksamkeit (Ravnikilde *et al.*, 2002; Hinkelman *et al.*, 2009). Leistungsminderungen, denen ausschließlich diese beiden Depressions-symptome zu Grunde liegen, werden als Epiphenomene der Depression bezeichnet (Austin, 2001).

Des Weiteren wurden zwei kognitive Kernfunktionen („core cognitive functions“) beschrieben, deren Störung bei der Depression negative Auswirkung auf potenziell alle kognitiven Leistungen nach sich ziehen können. Es handelt sich bei diesen Kernfunktionen um Exekutivfunktionen (Austin *et al.*, 2001; Ravnikilde *et al.*, 2002; Alexopoulos, 2003; Thomas *et al.*, 2009; Withall *et al.*, 2009) und die allgemeine Verarbeitungsgeschwindigkeit von Informationen („Processing Speed“) (Ravnikilde *et al.*, 2002; Baune *et al.*, 2006; Sheline *et al.*, 2006). Es wird jedoch in der aktuellen Literatur noch kontrovers diskutiert, welche dieser Kernfunktionen für Defizite in verschiedenen neuropsychologischen Testdomänen verantwortlich sind.

Allgemein lässt sich also ableiten, dass depressive Patienten aufgrund der gestörten kognitiven Kernfunktionen (Verarbeitungsgeschwindigkeit und Exekutivfunktionen) in neuropsychologischen Tests schlechtere Ergebnisse als gesunde Kontrollprobanden erbringen. In der Literatur wird dies bestätigt. Depression wird mit der Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses sowie des verbalen und räumlichen Gedächtnisses (Austin *et al.*, 2001; Fossati *et al.*, 2004; Hickie *et al.*, 2005; Hinkelman *et al.*, 2009; Withall *et al.*, 2009), der selektiven Aufmerksamkeit (Hinkelman *et al.*, 2009; Withall *et al.*, 2009), dem Aufmerksamkeitswechsel (Withall *et al.*, 2009) und der verbalen Flüssigkeit (Ravnikilde *et al.*, 2002; Henry *et al.*, 2005) in Zusammenhang gebracht.

Die genannten Defizite werden nicht nur durch gestörte Grundfunktionen (mit-) bedingt, sondern auch zusätzlich von anderen Faktoren moduliert. So ist z.B. eine Korrelation der Defizite mit dem Schweregrad der Depression beschrieben worden (Austin *et al.*, 2001; Sheline *et al.*, 2006). Ebenfalls spielt das Alter der Patienten eine Rolle. Sheline *et al.* (2006) fanden einen Zusammenhang zwischen Patientenalter und schlechteren Testergebnissen für Verarbeitungsgeschwindigkeit, Sprachverarbeitung, Arbeitsgedächtnis, episodisches Gedächtnis und Exekutivfunktionen. Während sie zusätzlich eine Korrelation zwischen niedrigem Ausbildungsgrad und den genannten kognitiven Domänen fanden, beschrieben Bhalla *et al.* (2005) gegenteilige Studienergebnisse. Des

Weiteren zeigten sich die kognitiven Defizite abhängig von der Form der Depression. Besonders betroffen scheinen hierbei der melancholische (Withall *et al.*, 2009) und der endogene Depressionstyp (Austin *et al.*, 2001) zu sein.

Die kognitive Beeinträchtigung von depressiven Patienten scheint im Hinblick auf Gedächtnis und exekutive Funktionen auch nach Genesung fortzubestehen. Austin *et al.* (2001) folgern hieraus, dass die kognitiven Defizite kein reines Epiphenomen der Depression sind. Gedächtnisstörungen können bereits vor einer Depressionsmanifestation auftreten und möglicherweise als Prediktor für eine subklinische Depression dienen (Simons *et al.*, 2009).

Kognition bei EOD und LOD

In jüngerer Zeit wurde in ersten Studien bereits der Versuch unternommen, die kognitiven Leistungsunterschiede bei Depression nach dem Alter der Depressionserstmanifestation (EOD versus LOD) zu differenzieren (Murata *et al.*, 2001; Fossati *et al.*, 2004; Hickie *et al.*, 2005; Rapp *et al.*, 2005; Janssen *et al.*, 2006; Herrmann *et al.*, 2007; Ballmaier *et al.*, 2008;).

Die Studien erbrachten unterschiedliche, teils widersprüchliche Ergebnisse, was unter anderem wahrscheinlich auf das abweichende Studiendesign und Probandenkollektiv zurückzuführen ist. Gemeinsam ist ihnen allen, dass sie bei beiden Formen der Depression, EOD und LOD, im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine geringere kognitive Leistungsfähigkeit nachweisen.

Zusammenfassend wurde für die **LOD** eine Reduktion exekutiver Funktionen (Rapp *et al.*, 2005; Herrmann *et al.*, 2007), eine verminderte Verarbeitungsgeschwindigkeit (Herrmann *et al.*, 2007) und geringere Aufmerksamkeit (Rapp *et al.*, 2005) beschrieben. Murata *et al.* (2001) und Ballmaier *et al.* (2008) sprechen von einer generell geringeren kognitiven Leistungsfähigkeit bei LOD im Vergleich zu EOD. Das in einigen Bildgebungsstudien gezeigte, bei LOD stärker verminderte Hippocampusvolumen als bei EOD (Lloyd *et al.*, 2004; Hickie *et al.*, 2005; Ballmaier *et al.*, 2008) ist möglicherweise morphologisches Korrelat dieser Defizite. Murata *et al.* (2001) fanden Tiefenschäden in der weißen Hirnsubstanz bei Depression, die bei der LOD deutlicher ausgeprägt waren als bei EOD und stärkere Defizite in Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit bei der LOD erklären könnten.

Für die **EOD** wurden mehrfach Defizite im episodischen (Salloway *et al.*, 1995; Rapp *et al.*, 2005) bzw. verbalen Gedächtnis (Fossati *et al.*, 2004; Hickie *et al.*, 2005) nachgewiesen. Rapp *et al.* (2005) folgern, dass eine verminderte hippocampale Neurogenese Ursache dieser reduzierten Temporallappenfunktionen sei.

1.5 BDNF

1.5.1 Neurotrophine

Neurotrophine sind eine Familie von strukturverwandten Proteinen aus der Gruppe der Wachstumshormone, die im zentralen und peripheren Nervensystem (Lykissas *et al.*, 2007) Einfluss auf die Neurogenese, Neuronendifferenzierung, neuronalen Funktionen, wie auch die synaptische Formation und Plastizität nehmen. Sie spielen darüber hinaus eine entscheidende Rolle für das Zellüberleben bzw. die Apoptose von Neuronen (Dwiwedi, 2009). So reduzieren sie u.a. schädigende Einflüsse auf Nerven, wie Excitotoxin-Einwirkung, Glukosemangel und Ischämie (Lykissas *et al.*, 2007). Neurotrophine scheinen protektiv gegen neurodegenerative Erkrankungen wie M. Alzheimer, M. Parkinson, Amyotrophe Lateralsklerose und periphere Polyneuropathie zu wirken, ebenso wie gegen Ischämie, Epilepsie, Depression und Essstörungen (Dechant *et al.*, 2002).

Neuen Studien zufolge fungieren Neurotrophine zusätzlich als Mediatoren der Angiogenese, insbesondere in zentralen Arterien und ischämischen Geweben von Herz-, Muskel- und Hautgefäßen (Kermani *et al.*, 2007).

Es wurden bislang vier Neurotrophine identifiziert: nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Neurotrophin-3 (NT-3) und Neurotrophin-4 (NT-4) (Reichardt, 2006; Kermani *et al.*, 2007; Dwiwedi, 2009). Alle Neurotrophine werden als Vorstufen, so genannte Precursor oder Proneurotrophine synthetisiert und danach durch Proteolyse im posttranskriptionalen Processing in ihre mature Form überführt (Lee *et al.*, 2001). Hierzu dienen Prohormon-Konvertasen wie Furin (Binder, 2007). Durch die Maturation erhalten die Neurotrophine ihre Spezifität (Lee *et al.*, 2001). NGF, NT-3 und -4 lagern sich mittels nicht-kovalenter Bindungen zu Homodimeren von ca. 28kDa zusammen (Chao *et al.*, 2002), BDNF als Monomer ist mit einem NT-3 oder -4 Monomer zu einem Heterodimer assoziiert (McDonald *et al.*, 1991; Robinson *et al.*, 1995; Butte *et al.*, 1998). Die Dimerbildung scheint notwendig für die Rezeptoraffinität zu sein (Binder, 2007). Alle Neurotrophine weisen eine starke strukturelle Ähnlichkeit mit anderen Wachstumsfaktoren auf (Reichardt, 2006).

1.5.1.1 Signaltransduktion

Neurotrophine können sowohl intrazellulär nach Endozytose als auch extrazellulär über membranständige Rezeptoren Effekte auslösen (Reichardt, 2006).

Durch Endozytose können Neurotrophine in Axonenden aufgenommen und im Zytoplasma retrograd zum Zellsoma transportiert werden, wo sie ihre antiapoptotische und funktionelle Wirkung auf das Neuron entfalten (Terenghi, 1999; Reichardt, 2006). Wird ein Nerv durchtrennt, so erreichen die Neurotrophine auf diesem Weg nicht mehr das Soma und das Neuron kann sterben (Terenghi, 1999).

Ihre Wirkung entfalten Neurotrophine über zwei Klassen von Rezeptoren: den p75 Neurotrophin Rezeptor (p75NTR) und Tropomyosin Related Kinase Rezeptor (Trk).

p75NTR aus der Superfamilie der Tumor Nekrose Faktor Rezeptoren, dessen Name sich von seiner Größe von 75kDa (Fiore *et al.*, 2009) herleitet, ist ein membranständiger Rezeptor mit geringer, gleicher Affinität für alle Neurotrophine und ihre Vorläufer (proNGF, proBDNF, proNT-3, pro-NT-4) (Terenghi, 1999; Reichardt, 2006). Er entfaltet nach extrazellulärer Bindung eines dieser Liganden seine intrazelluläre Wirkung über drei Wege (Reichardt, 2006; Skaper, 2008). Mithilfe des *NF- κ B* Signalwegs werden Gene aktiviert, welche das Zellüberleben sichern. Proapoptotische Gene werden über *Jun-Kinasen* angeregt und *RhoA* reduziert die Mortalität der Wachstumskegel (Reichardt, 2006). p75NTR übt also sowohl Protektion als auch Induktion des Zelltodes aus. Bei Bindung eines NGF Homodimers an p75NTR verändert sich die Konfiguration dieses Dimers so, dass kein zweiter p75NTR andocken kann. Die Trk Bindung wird hierdurch nicht beeinflusst, sodass p75NTR und Trk gleichzeitig an dasselbe NGF Dimer binden können (Murray *et al.*, 2004).

Trk sind Tropomyosin Related Kinase Rezeptoren aus der Superfamilie der Tyrosinkinasen mit einer Transmembrandomäne und einer intrazellulären Tyrosin-Kinase-Domäne. Es sind drei Typen von Trk bekannt, TrkA, TrkB und TrkC, welche unterschiedliche Affinität zu den Neurotrophinen aufweisen. Der Ligand von TrkA ist NGF und mit geringerer Affinität NT-3. TrkB wird von BDNF und NT-4 und weniger von NT-3 aktiviert und TrkC ist Rezeptor für NT-3 (Reichardt, 2006; Dwiwedi, 2009). Bei der Bindung von Neurotrophinen dimerisieren die Trk um sich gegenseitig zu phosphorylieren und damit eine der ebenfalls 3 Signalkaskaden auszulösen. Über *Ras* werden mit Hilfe von Mitogen Activated Protein-Kinasen (MAP-Kinasen) neuronale Differenzierung und Neuritenwachstum in Gang gesetzt. Der *Phosphoinositid-3-Kinase* (PI3-Kinase) Weg sichert Überleben und Wachstum von Neuronen und anderen Zellen und die synaptische Plastizität wird durch *Phospholipase C Gamma-1* (PLC- γ 1) reguliert (Reichardt, 2006). Vom Rezeptor TrkB existieren 2 Formen, die sich in ihrer Länge unterscheiden. Die lange Form führt die Signaltransduktion in oben

beschriebener Weise durch, wobei die kurze Form, von der mehrere Isoformen existieren, keine intrazelluläre Signalkaskade auslöst (Dwivedi, 2009).

Die beiden Rezeptorgruppen p75NTR und Trk bilden ein komplexes System. Sie können sich gegenseitig fördern oder hemmen (Lykissas *et al.*, 2007).

Proneurotrophine und ihre maturen Formen scheinen gegenläufige Einflüsse auf Nervenzellen auszuüben. Die Yin-Yang Hypothese der Neurotrophine besagt, dass die Neurotrophinvorläufer die Apoptose über p75NTR, die maturen Neurotrophine das Zellüberleben über Trk-Rezeptoren fördern, wodurch der proteolytischen Maturation von Proneurotrophin zu Neurotrophin eine entscheidende Bedeutung für die Wirkungsrichtung dieser Wachstumsfaktoren zukommt (Lu *et al.*, 2005).

1.5.1.2 Aufgaben der Neurotrophine

NGF ist das erstentdeckte (1951 von R. Levi-Montalcini und V. Hamburger) und bestbeschriebene Neurotrophin (Terenghi, 1999; Binder, 2007; Skaper, 2008). Es übt seinen zellprotektiven Einfluss vor allem über Aktivierung von TrkA aus, Apoptose induziert es insbesondere über p75NTR. NGF wird in großem Maße von seinen sympathischen und sensorischen Zielgeweben gebildet, wo es lokal regulierend auf die Innervation dieser Gewebe und dortige Nervenendfunktionen wirkt (Reichardt, 2006; Fiore *et al.*, 2009). Durch retrograden Transport in die Neuronensomata sichert es zusätzlich das Überleben und die Differenzierung der Neurone und damit die Aufrechterhaltung der Innervation der Zielgewebe (Campenot, 1977; Zhang *et al.*, 2005; Fiore *et al.*, 2009). Im zentralen Nervensystem fördert NGF Überleben und Transmitterbildung cholinergischer Neurone. Es wird dort von cholinergen Zielgeweben wie Cortex, Hippocampus und Striatum gebildet. Die Ausschüttung ist aktivitätsabhängig (besondere Steigerung des NGF-Levels nach epileptischem Anfall). Den NGF-Rezeptor TrkA findet man insbesondere auf Axonen cholinergischer Neurone (Binder, 2007). Zusätzlich zum direkten Schutz der Axone wirkt NGF protektiv auf Schwannzellen und sichert damit die Myelinisierung (Terenghi, 1999).

Ausserhalb des Nervensystems moduliert NGF die funktionale Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie des endokrinen Systems (Fiore *et al.*, 2009) und triggert über Matrix Metallo Proteinase angiogenetische Prozesse (Myung-Jin Park *et al.*, 2007).

BDNF wurde als 2. Neurotrophin 1982 von Barde *et al.* beschrieben. Man findet es seinem Namen entsprechend („brain-derived“) im ZNS weit verbreitet, u.a. im Neocortex, limbischen System, Hippocampus, wie auch in Hinterwurzelganglionen und Retinaganglionen. Ebenfalls wird BDNF peripher in sensorischen Neuronen wie z.B. den Vestibularganglienzellen exprimiert (Binder, 2007) und bietet einen besonderen Schutz für Motoneurone (Terenghi, 1999). Sein zugehöriger Rezeptor ist TrkB. Aufgabe von BDNF ist die Regulation von Wachstum, Überleben und Dendritenwuchs, wie auch Synapsenbildung und -funktion. Die Neurotransmission wird von BDNF über Aktivierung glutamaterger Synapsen exzitatorisch gefördert und zusätzlich durch GABA-Suppression disinhibiert, wodurch es insgesamt zu einer gesteigerten Hirnaktivität führt. Da der Hippocampus ein wichtiges Zielorgan des BDNF ist, ist es nachvollziehbar, dass Lernen und Gedächtnis positiv durch BDNF moduliert werden und bei BDNF-Mangel negativ betroffen sind. Wahrscheinlich spielt hierfür auch die BDNF-stimulierte Synapsenbildung eine entscheidende Rolle (Binder, 2007). BDNF scheint als wichtigstes bisher bekanntes Neurotrophin Einfluss auf kognitive Funktionen und darüber hinaus auf Emotionen zu haben. Seine Verminderung bei Depression ist vielfach beschrieben worden (Hashimoto *et al.*, 2004; Filuś *et al.*, 2005; Dwivedi, 2009). Zudem ist ein Mangel an BDNF mit Adipositas assoziiert (Binder, 2007) und scheint auch bei der erektilen Dysfunktion eine Rolle zu spielen (Bella *et al.*, 2009).

NT-3 (1990 von Maisonpierre *et al.* entdeckt) bindet mit hoher Affinität an seinen Rezeptor TrkC und zusätzlich geringer an die beiden anderen Trk-Rezeptoren, TrkA und TrkB. Abgesehen von dieser Eigenheit hat NT-3 viele Gemeinsamkeiten mit BDNF. Es ist im ausgewachsenen ZNS weit verbreitet, reguliert synaptische Funktionen und stärkt synaptische Kontakte. Hierbei steigert es die Erregbarkeit und mindert GABAerge Inhibition (Binder, 2007). NT-3 ist in der Embryogenese das erste Neurotrophin, welches exprimiert wird. Zusammen mit seinem Rezeptor TrkC wurde es in der Neuralplatte und im frühen Neuralrohr nachgewiesen und scheint bereits in diesen frühen Entwicklungsschritten Einfluss auf die Entwicklung des Nervensystems auszuüben (Bernd, 2008).

NT-4/5 wurde als neuestes Neurotrophin 1991 von Hallbook *et al.* entdeckt (Hallbook *et al.*, 1991). Die höchste Affinität hat NT-4/5, wie auch BDNF, zu dem Rezeptor TrkB. NT-4/5 wirkt protektiv gegen oxidativen Stress und schützt insbesondere dopaminerge Neurone (Walz *et al.*, 2009). Die NT-4/5 Basiskonzentration im Gehirn ist gering. Bei

Steigerung von NT-4/5 schützt es hippocampale und kortikale Neurone auch vor Schädigung durch Energiemangel und vor Apoptose. Wie die beiden vorgenannten Neurotrophine fördert auch NT-4/5 exzitatorische Signale im Hippocampus (Binder, 2007).

1.5.1.3 Genetische Erkrankungen

Im Zusammenhang mit Neurotrophinen und ihren Rezeptoren wurden in jüngerer Zeit einige genetische Erkrankungen beschrieben. Indo (2001) führte eine Erkrankung mit fehlendem Schmerzempfinden und Anhidrosis auf verschiedene Mutationen im TrkA Gen zurück. Ebenso wurde für TrkB eine Mutation, welche die TrkB Kinase hemmt, entdeckt. Yeo *et al.* (2004) identifizierten sie als Ursache einer hyperphagischen Fettsucht kombiniert mit Defiziten in Nozizeption, Lernen und Gedächtnis. Ein Polymorphismus im BDNF-Gen wurde von Egan *et al.* (2003) für hippocampale Funktionsdefizite mit reduziertem episodischem Gedächtnis verantwortlich gemacht.

1.5.1.4 Erkrankungen mit Fehlregulationen der Neurotrophine

Der BDNF-Reduktion wird eine wichtige Rolle in der Genese neurodegenerativer Erkrankungen zugeschrieben (Binder, 2007). Für M. Alzheimer wurde eine verminderte Expression von BDNF-mRNA im Hippocampus beschrieben (Ferrer *et al.*, 1999). Ebenso ist BDNF in der Substantia nigra bei M. Parkinson erniedrigt (Howells *et al.*, 2000). Durch die Huntingtin-Mutation ist die Transkription von BDNF bei M. Huntington Patienten reduziert, wodurch die protektive Wirkung durch BDNF für Neurone des Striatums sinkt und diese degenerieren (Zuccato *et al.*, 2001).

In höherer Konzentration wird BDNF bei Entzündungen und Nervenverletzungen ausgeschüttet (Fukuoka *et al.*, 2001) und wirkt sensibilisierend für epileptische Anfälle und für chronische Schmerzen mit Hyperalgesie bis hin zum zentralen neuropathischen Schmerz (Pezet, *et al.*, 2002; Binder, 2007). Die kurze Formvariante der TrkB mit fehlender intrazellulärer Signaltransduktion wirkt als Gegenspieler antikonvulsiv (Binder, 2007).

1.5.2 BDNF und Depression

Die Neurotrophinhypothese der Depression (siehe **Kapitel 1.2.5**) legt einen Zusammenhang zwischen insbesondere dem Neurotrophin BDNF und der Depressionsentstehung nahe. Ausgehend davon, dass BDNF, welches im Gesunden

antiapoptotisch, proliferativ und neuroprotektiv wirkt, besonders im Hippocampus als wichtiges Zentrum der Emotionskontrolle aktiv ist (siehe **Kapitel 1.4.3**), scheint seine Dysregulation bei Depression mit einer Hippocampusatrophie und damit verbundenen Veränderung der Gemütslage in Verbindung zu stehen (Groves, 2007). Für die Depression wurde in vielen Studien eine Reduktion der BDNF-Konzentration sowohl im Serum als auch post mortem in Hirnpräparaten nachgewiesen (Dwivedi, 2009 Review). Medikamentöse antidepressive Therapie, sowie nicht-medikamentöse Depressionsbehandlungen wie EKT (Nibuya *et al.*, 1995), TMS (Dwivedi, 2009) und Lichttherapie (Binder, 2007) steigern die BDNF-Konzentration. Interessanterweise findet ein depressionsmindernder Effekt der Therapie nur dann statt, wenn diese BDNF-Steigerung möglich ist. So zeigte sich im Tiermodell trotz adäquater Therapie keine Besserung der Depressionssymptomatik wenn im Frontalhirn BDNF- oder TrkB beeinträchtigt sind (Dwivedi, 2009; Ibarquen-Vargas *et al.*, 2009). Es ist also anzunehmen, dass der therapeutische Effekt antidepressiver Behandlungen über eine Steigerung der BDNF-Konzentration wirkt (Lang *et al.*, 2004). Analog dazu wirkt eine intracerebrale Injektion von BDNF im Tiermodell antidepressiv (Shirayama *et al.*, 2002; Hoshaw *et al.*, 2005). Die Bedeutung von BDNF für die Depression wird einerseits durch diese direkt antidepressive Wirkung von BDNF unterstrichen und andererseits durch die verstärkte Depressivität durch BDNF-Knockout im Tiermodell nahe gelegt (Monteggia *et al.*, 2007). Depressives Verhalten scheint beim BDNF-Knockout jedoch nur dann einzutreten, wenn der Mangel dieses Neurotrophins im Frontalhirn und nicht selektiv im Hippocampus vorliegt (Monteggia *et al.*, 2007; Adachi *et al.*, 2008).

Neue Studien haben ergeben, dass bei der Depressionsgenese zwischen den Formen von BDNF differenziert werden kann. Der Vorläufer ProBDNF generiert eine Langzeit-Depression (Long term depression = LTD), wobei das mature BDNF zu einer Langzeitpotenzierung (Long term potentiation = LTP) cerebraler Neurone führt (Nagappan *et al.*, 2009). Diese gegensätzlichen Effekte entsprechen der Yin-Yang Hypothese der Neurotrophine (Lu *et al.*, 2005; siehe **Kapitel 1.5.1.1**). Nagappan *et al.* (2009) wiesen nach, dass eine hohe neuronale Aktivität die Sekretion von Tissue Plasminogen Activator (TPA) fördert, einer extrazellulären Protease, welche die Spaltung von ProBDNF zu maturem BDNF katalysiert. Es ergibt sich daraus, dass der Grad an neuronaler Aktivität Einfluss auf LTP oder LTD ausübt (Nagappan *et al.*, 2009). Ein weiterer Faktor, der Einfluss auf die BDNF-Ausschüttung nimmt ist Stress. Man unterscheidet milden temporären Stress (Eustress) von starkem oder chronischem

Stress (Distress). Diese Formen haben entgegengesetzte Wirkungen auf BDNF, wobei Eustress fördernd und Distress hemmend auf die BDNF-Ausschüttung wirkt (Pittenger *et al.*, 2008). Mit Stress gehen erhöhte Level von Cortisol einher, für die ebenfalls bei geringer und hoher Konzentration die beschriebenen gegenläufigen Auswirkungen auf BDNF, analog zur Stressintensität, in Studien nachgewiesen wurden (Dwivedi, 2009). Möglicherweise resultiert der konzentrationsabhängige Wirkungsunterschied von Cortisol aus der ebenfalls konzentrationsabhängigen Aktivierung zweier Rezeptorgruppen. In geringer Menge wirkt Cortisol nur auf die spezifischen Glucocorticoidrezeptoren und führt über Geninduktion zu neuronaler Stabilität. In höherer Konzentration werden jedoch auch Mineralocorticoidrezeptoren aktiviert, die eine Verhaltensanpassung initiieren, bis hin zu depressiver Resignation (De Kloet, 2004).

1.5.3 BDNF und Kognition

BDNF spielt eine wichtige Rolle im Hinblick auf neuronale Aktivität und synaptische Plastizität, beides sind Voraussetzungen für kognitive Leistung allgemein (Greenberg *et al.*, 2009) und insbesondere für Erwerb und Speicherung von Gedächtnisinhalten (Dwivedi, 2009). Der Hippocampus, eingebunden in den Papez Neuronenkreis, ist für das Lernen von großer Bedeutung (siehe **Kapitel 1.4.3**). Eine BDNF-Ver minderung in diesem Areal ist typisch für die Depression (Adachi *et al.*, 2008) und hat nicht nur Auswirkung auf Emotionen (siehe **Kapitel 1.5.2**), sondern auch auf kognitive Fähigkeiten (Kim *et al.*, 2002; Binder, 2007; Dwivedi, 2009). Linnarsson *et al.* beschrieben bereits 1997 eine Beeinträchtigung des räumlichen Gedächtnisses bei BDNF^{+/-} Knockout-Mäusen. Heldt *et al.* wiesen in jüngerer Zeit ebenfalls Defizite im räumlichen und zusätzlich im visuellen Gedächtnis bei Mäusen mit selektiver Deletion von BDNF im Hippocampus nach (Heldt *et al.*, 2007).

Zusätzlich zu strukturellen Einflüssen auf das Nervensystem führt BDNF zur funktionellen Aktivierung über Transmittersysteme. Dazu fördert es exzitatorische glutamaterge Synapsen und hemmt inhibitorische GABAerge Synapsen (Binder, 2007). Bei der Depression ist die BDNF-Konzentration reduziert, sodass diese Aktivitätsförderung entfällt. Von der geringeren hippocampalen und corticalen Aktivität sind ebenfalls hippocampusabhängige Lernvorgänge (Binder, 2007) und Langzeitgedächtnis betroffen (Lu *et al.*, 2008), sowie Aufmerksamkeit und Konzentration bei Aktivitätsminderung im DLPFC (Harvey *et al.*, 2005).

Für die Gedächtniskonsolidierung ist wahrscheinlich die Synthese von neuen Proteinen notwendig, wodurch eine LTP ermöglicht wird, die wiederum für das Übergehen von Gedächtnisinhalten ins Langzeitgedächtnis notwendig ist. BDNF induziert dabei sowohl die Proteinsynthese als auch die Umwandlung von der Frühphase von LTP zur Spätphase der LTP, einem wichtigen Schritt für die Speicherung im Langzeitgedächtnis (Lu *et al.*, 2008).

Neue Studien haben zusätzlich gezeigt, dass bei körperlicher Aktivität die Kognition gesteigert wird. BDNF scheint hierfür das entscheidende Bindeglied zu sein, welches bei sportlicher Betätigung ansteigt und zu einer Verbesserung der kognitiven Leistung führt (Gomez-Pinilla *et al.*, 2008; Griesbach *et al.*, 2009; Nichol *et al.*, 2009).

BDNF-abhängige kognitive Defizite, wie oben beschrieben, können folglich aus Fehlregulationen von BDNF resultieren.

Einige wichtige Regulationsschritte von BDNF, die hierbei betroffen sein können sind die folgenden:

- neuronale Aktivität (wodurch weniger BDNF induziert wird)
- BDNF-Transkription
- BDNF-Bindung an Dendriten
- BDNF-mRNA Transport in Dendriten
- BDNF-Sekretion
- Maturation von proBDNF zu BDNF durch Proteolyse

Diese Regulationsmechanismen wurden aktuell im Symposium für Neuroscience 2009 präsentiert (Greenberg *et al.*, 2009).

1.6 Hypothesen

Aus dem vorab beschriebenen Stand der Forschung wurden für die vorliegende Studie Arbeitshypothesen entwickelt. Ihr Zutreffen wird später anhand der Studienergebnisse überprüft und interpretiert (siehe **Kapitel 4**).

Hypothese 1:

Die Depressionsgruppen EOD und LOD unterscheiden sich in Depressivität, Neurokognition und BDNF-Konzentration von der Kontrollgruppe, wobei eine Einschränkung aller 3 Domänen bei den Depressionspatienten zu erwarten ist.

Hypothese 2:

Ein früher Beginn der Depression (early onset / recurrent) geht mit einem höheren Schweregrad der Depression einher, wie auch mit größeren Defiziten des Gedächtnisses.

Hypothese 3:

Bei der Late Onset Depression finden sich Defizite insbesondere bei der Aufmerksamkeit und den Exekutivfunktionen.

Hypothese 4:

Die Konzentration des BDNF ist bei der Late Onset Depression stärker erniedrigt als bei der Early Onset Depression.

Hypothese 5:

Der Schweregrad der Depression wirkt sich negativ auf alle kognitiven Bereiche aus.

Hypothese 6:

Eine Erniedrigung des BDNF ist mit dem Schweregrad der Depression korreliert.

Hypothese 7:

Die Konzentration des BDNF ist mit der Leistungsfähigkeit auf bestimmten kognitiven Domänen assoziiert.

Hypothese 8:

Die Depression wirkt sich über die eingeschränkte grundlegende kognitive Funktion „Processing Speed“ auf die anderen kognitiven Funktionen aus.

Hypothese 9:

Die Anzahl an Ausbildungsjahren steht mit einer besseren kognitiven Leistungsfähigkeit, besonders bzgl. des semantischen Gedächtnisses und exekutiver Funktionen, in Zusammenhang.

2. Material und Methoden

2.1 Ablauf und Probanden

Im Zeitraum vom 10.06.2008 bis zum 06.11.2009 wurden 63 (Gesamtanzahl) Personen im Rahmen der Studie am St. Hedwigs Krankenhaus, Psychiatrische Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin untersucht.

Die Probanden wurden drei Diagnosegruppen zugeordnet: Patienten mit aktueller Major Depression mit „Early Onset“, Patienten mit Major Depression mit „Late Onset“, Probanden ohne psychiatrische Erkrankung. Für alle Probanden galten dieselben Ein- und Ausschlusskriterien. Eingeschlossen wurden Personen zwischen dem 60. und dem 80. Lebensjahr mit und ohne Depression sowie Angststörung, die fließend deutsch sprechen. Als Ausschlusskriterien galten andere psychiatrische Erkrankungen, Demenz, Schlaganfälle und strukturelle cerebrale Läsionen, sowie Epilepsie, Blindheit, Taubheit und jede weitere Form von Kommunikationseinschränkung.

Die einzelnen Gruppen setzten sich wie folgt zusammen:

Tabelle 2.1: Gruppenzusammensetzung

Gruppe	männlich : weiblich	Ø Alter	Ø Bildungsjahre
Depression Early onset	3 : 17	69,05	11,700
Depression Late onset	6 : 15	72,57	11,000
Kontrollen	11 : 11	65,55	15,432

Rekrutiert wurden die Patienten über die gerontopsychiatrische Station des St. Hedwig Krankenhauses Berlin und die Kontrollpersonen durch die dortige Tagesklinik nach Ausschluss einer psychiatrischen Erkrankung sowie durch eine Zeitungsanzeige im Tagesspiegel.

Alle Probanden wurden von den behandelnden Stationsärzten über die Studie informiert und von dem sie untersuchenden Doktoranden über Inhalt, Ablauf und Umfang der Studie informiert sowie über Freiwilligkeit der Teilnahme und Anonymisierung der erhobenen Daten aufgeklärt. Jeder Teilnehmer erhielt diese Informationen auch schriftlich, hatte seine Zustimmung durch Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung

zu leisten und erhielt eine laufende Probandennummer unter welcher seine Daten anonym gespeichert wurden.

Es wurde eine neuropsychologische Testung durchgeführt die unten genau beschrieben wird. Direkt im Anschluss daran erfolgte eine venöse Blutabnahme zur Bestimmung von BDNF. Testung und Blutentnahme wurden von derselben Person durchgeführt. Insgesamt waren zwei Doktoranden an der Datenerhebung beteiligt.

2.2 BDNF-Bestimmung

2.2.1 Blutentnahme

Den Probanden und Patienten wurde zwischen 12 und 16 Uhr mit einem Standard Blutabnahme Set mit drei EDTA-Röhrchen à 10ml Blut aus einer Armvene entnommen und bei -20°Celsius eingefroren.

2.2.2 BDNF-Messung

Die Messung des brain-derived neurotrophic factor (BDNF) aus den Vollblutproben erfolgte in einem auf die Quantifizierung endogener Neurotrophine spezialisierten Labor von Prof. Dr. Rainer Hellweg (http://psy-ccm.charite.de/forschung/experimentelle_und_molekulare_psychiatrie/#c93665) mittels eines hoch-sensitiven fluorometrischen *Enzym-linked immunoabsorbent Assay (ELISA)*, der in diesem Labor aus einem kommerziellen BDNF-Kit der Firma Promega Inc. entwickelt wurde. Bezüglich der methodischen Details sei hierzu auf Hellweg *et al.* (2003 und 2006) und Ziegenhorn *et al.* (2007) verwiesen.

2.2.3 Interpretation

Der Normwert für die Serum-BDNF-Konzentration gesunder Erwachsener ist nicht einheitlich und u.a. abhängig vom jeweiligen Labor. Kobayashi *et al.* (2005) beschrieben einen BDNF-Referenzwert von 29,1ng/ml mit einer Standardabweichung von 7,1ng/ml; für Patienten mit Majordepression finden sich Werte von $13,041 \pm 3,899$ ng/ml in der Literatur (Lang *et al.*, 2006). Diese Werte beziehen sich auf die Konzentration im Serum. In der vorliegenden Studie wurde Vollblut verwendet, das laut Trajkovska *et al.* (2007) keine signifikanten BDNF-Konzentrationsunterschiede zum Serum aufweist. Aufgrund fehlender einheitlicher Referenzwerte werden unsere Studienergebnisse durch Gruppenvergleiche interpretiert.

2.3 Neuropsychologische Testverfahren

Die neuropsychologische Testung wird zwischen 10 und 16 Uhr von jeweils einem der beiden hierin geschulten Doktoranden durchgeführt und dauert 1,5 bis 2,5 Stunden. Das Testungsverfahren ist in der Reihenfolge der Tests und genauen Wortwahl des Untersuchers normiert. Während der Testung werden alle Antworten und Informationen handschriftlich in das Dossier eingetragen, wobei auf jedem Blatt die Patientenummer vermerkt wird. Die Daten werden später auf den Computer übertragen.

Der Ablauf der Sitzung mit Fragebögen und Tests gliedert sich in drei Teile:

Erhebung allgemeiner Daten, Depressionseinschätzung, kognitive Tests.

2.3.1 Allgemeine Daten

Erfasst werden hier *Alter, Geschlecht, Familienstand, Migrationshintergrund, Ausbildung, Diagnosen, behandelnde Ärzte und Medikamente.*

Die Erhebung allgemeiner Daten dient zunächst der epidemiologischen Einordnung unseres Probandenkollektivs und dem Vergleich der Zusammensetzung der einzelnen Gruppen. Des Weiteren ist der Migrationshintergrund aufgrund der weitestgehend sprachbasierten Tests von Interesse. Die Medikamentenanamnese ist für unsere Studie von großer Bedeutung, da der hier untersuchte neurotrophe Faktor BDNF laut neuen Studien z.B. von Antidepressiva beeinflusst zu werden scheint (Khundakar *et al*, 2006).

2.3.2 Depressions-Skalen

Um die Depressivität der Probanden vergleichen zu können, müssen normierte Skalen eingesetzt werden, die uns erlauben die Schwere der Depression in Zahlen auszudrücken. Verwendet werden hierzu das *Strukturierte Klinische Interview für DSM IV (SKID)*, die *Geriatrische Depressions Skala (GDS)*, die *Hamilton Depressions Skala* und die *Live Event Scale*.

Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV (SKID)

Der SKID nach Wittchen *et al.* 1996 (Hautzinger, 2000) ist ein Instrument zur Erfassung psychischer Syndrome und Störungen, wie sie in DSM-IV (4. Version des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) auf Achse I definiert sind, mit einem offenen und einem strukturierten Interviewteil. Validität und Reliabilität sind sehr hoch, die Test-Retest-Reliabilität für die Diagnose „Depression“ liegt bei $\kappa=0,7$ (Lifetime) (Backenstrass, 1998). Da der SKID sehr umfangreich ist und verschiedene Diagnosen

umfasst, können krankheitsspezifische Passagen auch getrennt voneinander genutzt werden. So verwenden wir einen *modifizierten SKID* mit neun Fragen zur Depressionsdiagnostik (**Anlage 1**). In den ersten beiden Fragepunkten (A38/A39) wird nach den Leitsymptomen *Niedergeschlagenheit* und *Antriebsarmut* und deren Auftretenszeitpunkt und Dauer gefragt. Werden beide Symptome verneint, so ist der SKID beendet und die Diagnose „Depression“ kann nicht gestellt werden. Wenn eines der Leitsymptome bei dem Befragten vorliegt, werden spezifischere Symptome erfragt. Diese sind *Gewichtsveränderungen, Schlafstörungen, Nervosität, Erschöpfung, Schuldgefühle/ Wertlosigkeitsempfindungen, Konzentrationsstörungen und Suizidalität*. Zu jedem zutreffenden Symptom werden die Zeiträume in denen es auftrat und die genaue Ausprägung dokumentiert. Hierdurch kann eine gute Vorstellung von der Beeinträchtigung des Patienten durch die Krankheit sowie von dem zeitlichen Verlauf mit möglicher Progredienz oder Regredienz gewonnen werden.

Geriatrische Depressions Skala (GDS)

Ein Verfahren zur Früherkennung von Depressionen im Alter ist die *Geriatrische Depressions Skala (GDS)* nach Yesavage, Sheikh *et al.*, die ursprünglich 30 Fragen zum Befinden umfasst, welche dichotom, mit „ja“ oder „nein“ zu beantworten sind (Sheikh *et al.*, 1983). Yesavage *et al.* entwickelten 1986 eine Kurzform mit 15 Fragen (Yesavage *et al.*, 1986; Fountoulakis *et al.*, 1999). Diese können sowohl vom Patienten selbst beantwortet werden als auch als Instrument zur Fremdeinschätzung genutzt werden. In dieser Studie werden den Probanden die Fragen vorgelesen und ihre Antworten dokumentiert (siehe **Anlage 2**).

Die Fragestellung ist so ausgerichtet, dass Tendenzen des Patienten zu „ja“- oder „nein“-Antworten das Testergebnis nicht beeinflussen, da bei einem Teil der Fragen die depressionstypische Antwort „ja“ und bei anderen „nein“ ist. Zur Auswertung wird daher eine Schablone über die Antwortspalte gelegt, welche die typischen Antworten bei Depression umkreist. Der Score ergibt sich nun durch Auszählen der Antworten, die in diesen Schablonenmarkierungen liegen. Die maximale Punktzahl ist 15, ab 6 markierten Antworten liegt eine Depression vor. Die Reliabilität der GDS liegt laut Metaanalyse von Reese *et al.* (2002) bei 0.8482 ($SD = .0870$). Die Validität wurde von Gauggel *et al.* (1999) mit $r = 0.67-0.74$ beschrieben.

Hamilton Depressions Skala

Die von Hamilton (1960, 1986) eingeführte Skala depressiver Symptome dient der Fremdeinschätzung der Depressivität. Hierbei gibt der Untersucher nach dem Patientenkontakt seine Einschätzung des Patienten an, indem er 17 Kriterien mit Punkten von Null bis maximal Vier bewertet. Bei diesen Kriterien handelt es sich um die Folgenden:

1. Depressive Stimmung, 2. Schuldgefühle, 3. Suizid, 4. Einschlafstörungen, 5. Durchschlafstörungen, 6. Schlafstörungen am Morgen, 7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten, 8. Depressive Hemmung, 9. Erregung, 10. Angst (psychisch), 11. Angst (somatisch), 12. Gastrointestinale Symptome, 13. Allgemeine körperliche Symptome, 14. Genitalsymptome, 15. Hypochondrie, 16. Gewichtsverlust, 17. Krankheitseinsicht.

Im Anschluss werden die Punkte addiert und ergeben den Score, der eine Interpretation der vorliegenden Depressivität des Patienten zulässt.

Tabelle 2.2: Auswertung der Hamilton Depressions Skala

Gesamte Punktzahl (Score)	Interpretation
8-11	Leichte Depression
12-18	Mäßige Depression
>24	Schwere Depression

Die gesamte Skala mit der genauen Vergabe der Punkte zu den einzelnen Kriterien ist in **Anlage 3** zu finden.

Diese Skala ist das am meisten benutzte Verfahren zur Fremdbeurteilung der Depression (Backenstrass, 1998). In der vorliegenden deutschen Übersetzung der Hamilton Depressions Skala sind Validität und Reliabilität hoch und erreichen ähnliche Werte wie der vorgenannte SKID. Die Originalversion weist eine Reliabilität von $r=0,83$ auf. Die Validität entspricht $r= 0.37-0.48$ (Hamilton, 1996).

Live Event Scale

Die von Holmes und Rahe 1967 entwickelte *Social Readjustment Rating Scale (SRRS)* (Rahe *et al.*, 1968) oder auch *Live Event Scale* ist ein Messinstrument für Stress auslösende Lebenssituationen und deren akkumulative Wirkung auf das Individuum (Aronson *et al.*, 2008).

In der ins Deutsche übersetzten Version der *Live Event Scale* von Holmes und Rahe werden 43 Lebensereignisse erfragt, denen abhängig von ihrem stressinduzierenden Potenzial unterschiedliche Punktwerte zugeordnet sind. Es sind sowohl negative als auch positive Geschehnisse aufgelistet wie eheliche Trennung, Tod eines nahen Familienangehörigen, Familienzuwachs oder außerordentlicher persönlicher Erfolg (**Anlage 4**).

Dem Probanden wird diese Liste vorgelesen und er gibt zu jedem der Punkte an, ob er sich in den letzten 24 Monaten in seinem Leben ereignet hat. Aus **Anlage 4** können die genauen Punktwerte für die einzelnen Ereignisse entnommen werden. Alle Punktwerte der zutreffenden Ereignisse werden anschließend addiert und ergeben den Score. Die Interpretation des Scores erfolgt anhand von **Tabelle 2.3**:

Tabelle 2.3: Auswertung der Life Event Scale

Gesamtpunktzahl (Score)	Interpretation
0-150	Keine bedeutenden Probleme zu erwarten.
151-199	Dieser Wert bedeutet, dass mit 33%iger Wahrscheinlichkeit mit Krankheiten wie: Kopfschmerzen, Diabetes, chronische Müdigkeit, Bluthochdruck, Brustschmerzen, Rückenschmerzen, Geschwüre, Infektionskrankheiten und anderen zu rechnen ist.
200-299	Dieser Wert bedeutet, dass mit 50%iger Wahrscheinlichkeit mit Krankheiten wie: Kopfschmerzen, Diabetes, chronische Müdigkeit, Bluthochdruck, Brustschmerzen, Rückenschmerzen, Geschwüre, Infektionskrankheiten und anderen zu rechnen ist.
>300 (1466=Maximalwert)	Dieser Wert bedeutet, dass mit 80%iger Wahrscheinlichkeit mit ernstesten körperlichen Krankheiten innerhalb der folgenden 2 Jahre zu rechnen ist.

Die Reliabilität der Life Event Scale wurde von Connor *et al.* (1987) mit $r=0.64-0.78$ beschrieben, die Validität mit $r=0.67$ (Gupta *et al.*, 2004).

2.3.3 Kognitive Testverfahren

Die in unserer Studie durchgeführten neuropsychologischen Tests dienen der Einschätzung der verschiedenen kognitiven Funktionen *Visuomotorik, visuokonstruktive Fähigkeiten, visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis, verbales Lernen, verbales Intelligenzniveau, formallexikalische Flüssigkeit, mathematisches Arbeitsgedächtnis*. Hierzu haben wir eine Testbatterie mit standardisierten, wissenschaftlich anerkannten Tests zusammengestellt. Zugrunde liegt hier die CERAD Testbatterie, welche 1986 in den USA vom *National Institute on Aging (NIA)* unter dem vollen Titel *Consortium to*

Establish a Registry for Alzheimers' Disease (CERAD) entwickelt wurde (Heymann, Fillenbaum *et al.*, 1997). Ursprünglich sind in der CERAD Testbatterie folgende Tests enthalten: Verbale Flüssigkeit Kategorie „Tiere“ (Isaacs, 1973), modifizierter Boston Naming Test (Kaplan *et al.*, 1978), Mini Mental State Examination (Folstein *et al.*, 1975), Wortliste Gedächtnis + Abruf + Wiedererkennen (Atkinson *et al.*, 1971), Konstruktive Praxis + Abruf (Rosen *et al.*, 1984). Außer der „Konstruktiven Praxis“ nutzen wir alle Tests dieser Batterie und fügen zusätzlich die Tests *Digit Symbol Test*, *Wortflüssigkeit „F“*, *„A“*, *„S“*, *Trail Making Test*, *Rey Complex Figure Test*, *Digitspan*, *Münchener Mehrfach Wahltest* und den *Figural Relations Test* hinzu. Im Gesamten besteht unsere Testbatterie damit aus den Folgenden Testverfahren:

- *Digit Symbol Test*
- *CERAD Wortliste*
- *Regensburger Wortflüssigkeitstest*
- *Trail Making Test*
- *Boston Naming Test*
- *Rey Complex Figure Test*
- *Digitspan*
- *Münchener Mehrfach Wahl Test*
- *Figural Relations Test*

Eine Übersicht der vorliegenden Testverfahren und deren Bedeutung in der Evaluation kognitiver Leistungsfähigkeiten in ihrer durchgeführten Reihenfolge liefert **Tabelle 2.4**. Nachfolgend werden die einzelnen Tests näher erläutert.

Tabelle 2.4: Übersicht kognitiver Tests

Test	Herkunft	Geprüfte kognitive Leistung
<i>Mini-Mental-Status Test</i>	Folstein <i>et al.</i> (1975)	zeitliche und räumliche Orientierung, verbales Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis
<i>Digit Symbol Test</i>	Wechsler (1955)	Arbeitsgedächtnis
<i>CERAD Wortliste</i>	Atkinson, Shiffrin (1971) Rosen <i>et al.</i> (1984)	Kurzzeitgedächtnis (auditiv), mittelfristiges Gedächtnis, Langzeitgedächtnis
<i>Regensburger Wortflüssigkeitstest</i>	Aschenbrenner <i>et al.</i> (2000)	Formallexikalische Flüssigkeit
<i>Trail Making Test</i>	Reitan (1992)	Visuomotorik und Aufmerksamkeitswechsel
<i>Boston Naming Test</i>	Kaplan, Goodglass, Weintraub (1978) Mack <i>et al.</i> (1992)	“Visual Confrontation Naming”, lexikalisches Gedächtnis
<i>Rey Complex Figure Test</i>	Rey (1941) Meyers & Meyers (1995) Savage <i>et al.</i> (1999)	Visuokonstruktive Fähigkeiten, visuell organisatorische Fähigkeiten mittelfristiger Abruf aus dem episodischen visuellen Gedächtnis
<i>Digitspan</i>	Härting <i>et al.</i> (2000)	Arbeitsgedächtnis
<i>Münchner Mehrfach Wahltest</i>	Lehrl (1987)	Kristalline Intelligenz/ prämorbidetes Intelligenzniveau
<i>Figural Relations</i>	Sturm <i>et al.</i> (1993)	Fluide Intelligenz, Arbeitsgedächtnis

Mini Mental Status Test

Der von Folstein *et al.* 1975 entwickelte Mini Mental Status Test (MMST) ist zur schnellen groben Beurteilung wichtiger kognitiver Funktionen, wie zeitliche und räumliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis, Lesen, Schreiben, Zeichnen und Rechnen geeignet. Er wird in der Praxis zum Schnell-Screening auf Demenz eingesetzt. Seine Sensitivität bei leichter kognitiver Einschränkung ist jedoch gering, da Fragen und Aufgaben einfach sind. Der positive Vorhersagewert hingegen ist wesentlich höher. Dieser Test dient zur ersten Orientierung über die kognitive Leistungsfähigkeit und Ausschluss manifester Demenz des Probanden. Die einzelnen Aufgaben des Tests sind in **Anlage 5** zu finden.

Für jede erfolgreich bewältigte Aufgabe bekommt der Patient einen Punkt. Nach Beendigung des Tests werden die erreichten Punkte aufsummiert.

Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 30. Unter 25 Punkten liegt eine Beeinträchtigung vor. Eine Punktzahl <20 weist auf eine leichte bis mittlere Demenz hin, eine schwere Form liegt bei einer Punktzahl <10 vor (Folstein *et al.*, 1975).

Digit Symbol Test

Der Digit Symbol Test ist als Subtest dem Wechsler Intelligenz Test entnommen.

Der Proband erhält ein Blatt Papier, auf dem die Ziffern 1 bis 9 unterschiedlichen einfachen Symbolen zugeordnet sind. **Abb. 2.1** zeigt die vorgegebenen Symbole der Ziffern im jeweils darunter liegenden Kästchen.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	⊥]]	└	┐	○	∧	X	=

Abb. 2.1 Digit Symbol Zuordnung

In der oberen der beiden Zeilen eines neuen Blockes befinden sich Ziffern zwischen 1 und 9 (25 pro Block) in zufälliger Reihenfolge, die untere Zeile ist leer. Der Proband wird nun aufgefordert, in Kästchen unter jeder Ziffer 1-9 das zugehörige Symbol einzuzeichnen.

Normwerte existieren für eine Durchführungsdauer von 90 Sekunden, nicht jedoch für die hier verwendeten 60 Sekunden. So erfolgt die Testbeurteilung anhand eines Gruppenvergleichs. Als Normalwert wird der Durchschnittswert unserer Kontrollgruppe angenommen.

CERAD Wortliste

Mit der CERAD Wortliste nach Atkinson und Shiffrin (1971) wird das verbale Gedächtnis getestet. Dem Probanden werden nacheinander 10 Blätter für je zwei Sekunden gezeigt, auf denen je ein Wort gedruckt ist.

Nachdem alle zehn Worte vom Probanden vorgelesen sind, soll der Proband alle Worte wiederholen, die er behalten hat. Dieser Vorgang wird insgesamt noch zweimal wiederholt, wobei die Worte jeweils in anderer Reihenfolge präsentiert werden.

Nach mehreren anderen Aufgaben, die dem Probanden gestellt werden (siehe Testbatterie), wird er erneut aufgefordert die gelernten Worte zu wiederholen.

Als Nächstes werden 20 Worte vorgelesen, in denen die 10 richtigen Worte enthalten sind, die anderen 10 sind neu. Es wird nach jedem Wort gefragt, ob es den 10

bekannten Blättern entstammt. „Ja“ und „Nein“ Antworten des Patienten werden notiert. Anschließend wird die Anzahl der Worte gezählt, die zutreffend der gelernten Liste zugeordnet wurden sowie die Anzahl derer, die korrekt als neue Worte identifiziert wurden.

Bei der CERAD Wortliste werden somit verschiedene Gedächtnisleistungen überprüft:

Tabelle 2.5: Untertests der CERAD Wortliste

Untertest	Gedächtnisleistung
Erster Durchgang	Unmittelbare Merkspanne
Drei Durchgänge	Lernvermögen
Verzögerter Abruf	Langzeitgedächtnis
Vorgabe der 20 Worte	Verzögertes Wiedererkennen

Der Grenzwert für den verzögerten Abruf liegt bei 7 Worten. Werden weniger Worte erinnert, so liegt eine leichte kognitive Einschränkung vor. Alterskorrigierte Normwerttabellen ermöglichen die Beurteilung der einzelnen Testergebnisse (1., 2. und 3. Abruf sowie Wiedererkennen).

Regensburger Wortflüssigkeitstest

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest ist ein Verfahren, das in 14 Untertests die formallexikalische und die semantische Wortflüssigkeit erfasst. Aschenbrenner *et al.* entwickelten 2000 diesen Test, bei dem der Proband gebeten wird, innerhalb von zwei Minuten möglichst viele Worte aus einer ihm vorgegebenen Kategorie zu benennen. Normierte Testwerte existieren für die erste Minute.

In unserer Studie wird eine Auswahl von 4 dieser 14 ursprünglichen Untertests verwendet. Abgefragt werden nacheinander Worte, die mit den Buchstaben „F“, „A“ und „S“ beginnen. Dem Probanden wird erklärt, dass keine Eigennamen (z.B. Personenvornamen) genannt werden sollen und keine Worte wiederholt werden dürfen. Die vierte Kategorie sind „Tiernamen“.

Für die Leistungsbeurteilung stehen Normwerte der Anzahl korrekter Nennungen zur Verfügung (t-Werte).

Trail Making Test

Der von Reitan entwickelte Trail Making Test zur Beurteilung von Visuomotorik und Aufmerksamkeitswechsel besteht aus zwei Teilen (TMT-A und TMT-B). In beiden Teilen wird dem Probanden je ein Blatt Papier vorgelegt, auf dem 25 Kreise unregelmäßig verteilt sind. In Teil A sind in den Kreisen die Ziffern 1-25 abgebildet und der Proband wird aufgefordert, diese in aufsteigender Reihenfolge mit einem Stift zu verbinden, ohne den Stift vom Blatt abzuheben. In Teil B findet man sowohl die Ziffern 1-13 als auch die Buchstaben A-L in den Kreisen. Hier sollen ebenfalls Kreise in aufsteigender Zahlen- und Buchstabenfolge verbunden werden, jedoch in abwechselnder Reihenfolge von Ziffern und Buchstaben (1-A-2-B-3-C...usw.). Die Zeit von Beginn des Tests bis zum Erreichen des letzten Kreises in Sekunden ergibt den vergleichbaren Endwert der Untersuchung (Score) (siehe **Tabelle 2.5**). Macht der Proband einen Fehler, so wird er unverzüglich vom Untersucher darauf hingewiesen und soll seine Zeichnung korrigieren. Hierdurch verliert der Proband Zeit, was sich auf seinen erreichten Score auswirkt. Eine Angabe der Fehleranzahl ist daher nicht notwendig. Hat der Patient innerhalb von fünf Minuten die Tests noch nicht beendet, so wird abgebrochen. Der Score wird nach **Tabelle 2.5** interpretiert.

Tabelle 2.6: Auswertung des Trail Making Test

	Average	Deficient	Rule of Thumb
Trail A	29 seconds	> 78 seconds	Most in 90 seconds
Trail B	75 seconds	> 273 seconds	Most in 3 minutes

Boston Naming Test

Im 1987 von Weintraub *et al.* entwickelten und von Mack *et al.* (1992) gekürzten *Boston Naming Test* wird die Fähigkeit zum Benennen von abgebildeten Gegenständen (engl: „Visual Confrontation Naming“) geprüft. Dieser Test umfasste ursprünglich 60 Abbildungen. In der hier genutzten kurzen Version (Mack *et al.* 1992), deren genügende Aussagekraft von Calero *et al.* bestätigt wurde (Calero *et al.*, 2002), werden dem Probanden 15 Abbildungen gezeigt, die nach ihrem durchschnittlichen Gebrauch in der Umgangssprache zu gleichen Teilen in folgende Kategorien eingeordnet werden:

„Häufig“: Baum, Bett, Pfeife, Blume, Haus

„Mittel“: Kanu, Zahnbürste, Vulkan, Maske, Kamel

„Selten“: Mundharmonika, Zange, Hängematte, Trichter, Dominosteine

Jedes Bild wird dem Probanden einzeln vorgelegt. Er soll den abgebildeten Gegenstand so genau wie möglich benennen („Kanu“ statt einfach „Boot“). Für jede richtige Benennung wird ein Punkt vergeben. Die Punkte werden zunächst für jede Kategorie einzeln ermittelt und dann alle zum gesamten Score aufsummiert. Maximal kann eine Punktzahl von 15 erreicht werden. Für die unterschiedlichen Schweregrade existieren Normwerte zur Beurteilung.

Rey Complex Figure Test (Rey-O)

Der nach seinem Erfinder André Rey (1941) benannte Test prüft Wahrnehmung und Gedächtnis und lässt sich zur Diskriminierung von Defiziten dieser beiden Qualitäten einsetzen.

Dem Probanden wird auf einem Blatt eine komplexe geometrische Figur präsentiert, die er genau abzeichnen soll. Später wird er gebeten, diese Figur aus dem Gedächtnis erneut zu zeichnen. Die vom Probanden angefertigten Zeichnungen werden auf 18 geometrische Elemente hin überprüft, in die Osterrieth die komplexe Figur 1944 zur einheitlichen Bewertung einteilte (Rey *et al.*, 1959). Für jedes Element werden maximal zwei Punkte vergeben: $\frac{1}{2}$ Punkt für das Vorhandensein, $\frac{1}{2}$ Punkt für Genauigkeit, 1 Punkt für die richtige Lokalisation des Elements. Alle Punkte werden anschließend addiert (Montheil, 1993). Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 36. Nach Osterrieth (1944) kann zusätzlich das Vorgehen des Probanden beim Abzeichnen in 7 Typen unterteilt werden, dies war für unsere Studie jedoch nicht notwendig. Laut Diagnostikkommission SVB (2002) zeigt dieser Test eine hohe Reliabilität und Validität und wird zur Diagnostik von neurologischen Störungen empfohlen.

Digitspan

Es werden zwei Untertests *der Wechsler Memory Scale* (Härting *et al.*, 2000) angewendet, die *Zahlenspanne vorwärts* und die *Zahlenspanne rückwärts*. Hierbei wird das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis des Probanden überprüft.

Durchgeführt wird der Test *Zahlenspanne vorwärts*, indem jeweils ein Zahlenblock deutlich vorgesprochen wird und der Proband diesen wiederholt. Die Anzahl der Ziffern in einem Block beginnt mit 3 und steigert sich um jeweils eine Ziffer bis maximal 8, wobei von jeder dieser Blocklängen zwei Versuche mit verschiedenen Ziffern durchgeführt werden. Wenn beide Versuche einer Blocklänge nicht korrekt

wiedergegeben werden, so wird der Test beendet. Für jeden richtig wiederholten Block erhält der Proband einen Punkt, maximal kann er 12 Punkte erreichen.

Beim Test *Zahlenspanne rückwärts* wird der Proband aufgefordert ebensolche Zahlenblöcke in umgekehrter Reihenfolge zu wiederholen. Begonnen wird hier mit zwei Ziffern in einem Block, die längste Zahlenspanne enthält sieben Ziffern. Durchführung und Punktvergabe entsprechen ansonsten der *Zahlenspanne vorwärts*.

Item	Trial 1	Bewertung	Trial 2	Bewertung	Score
1.	6-2-9		3-7-5		
2.	5-4-1-7		8-3-9-6		
3.	3-6-9-2-5		6-9-4-7-1		
4.	9-1-8-4-2-7		6-3-5-4-8-2		
5.	1-2-8-5-3-4-6		2-8-1-4-9-7-5		
6.	3-8-2-9-5-1-7-4		5-9-1-8-2-6-4-7		
				Total =	

Abb. 2.2: Digit Span vorwärts

Bewertet wird der erreichte Score anhand von alterskorrigierten Normwerttabellen. Die durchschnittlich in der Normalbevölkerung erreichte Punktzahl (ca. 50. Perzentile) ist aus folgender Tabelle ersichtlich.

Tabelle 2.7: Normwerte des Digit Span Tests

Alter	Zahlenspanne vorwärts	Zahlenspanne rückwärts
55 – 64	7	7
65 – 74	7	6

Münchner Mehrfach Wahltest

Der auch als *MWT* (= *Mehrfachwahl-Wortschatz-Test*) bezeichnete Test von Lehrl *et al.* (1987) prüft das prämorbid Intelligenzniveau.

Dem Probanden wird hierfür eine Liste mit 37 Zeilen und fünf Wörtern pro Zeile vorgelegt und erklärt, dass in jeder Zeile nur eines der fünf Worte (im Lexikon) existiert und die anderen vier falsch sind, z.B. „Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna“. Der Proband wird gebeten, das richtige Wort jeder Zeile zu identifizieren und mit einem Stift zu markieren.

Für jedes richtig erkannte Wort wird ein Punkt vergeben. Ist mehr als ein Wort in einer Zeile markiert erhält der Proband keinen Punkt, auch wenn das richtige Wort unter den Markierten ist. Alle Punkte werden zum endgültigen Score aufsummiert, der zwischen 0 und 37 Punkten liegt.

Dieser Rohwert kann nach der MWT-B Normentabelle in den IQ-Wert transformiert werden. So ergibt z.B. ein Rohwert zwischen 21 und 30 Punkten IQ-Werte zwischen 91 und 109, was der Intelligenzstufe „durchschnittliche Intelligenz“ entspricht (Lehrl *et al.*, 1995).

Figural Relations

Dem Probanden werden 40 Reihen von je acht Figuren präsentiert, die eine Systematik aufweisen, aus der jeweils eine dieser Figuren abweicht. Diese „falsche“ Figur ist in den folgenden Beispielen doppelt durchgestrichen:

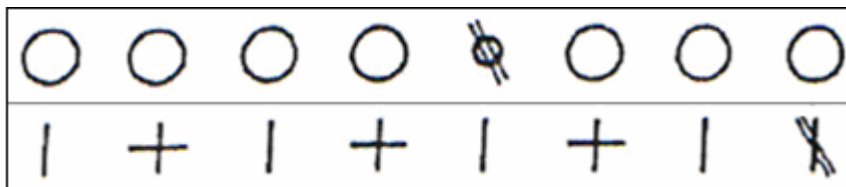


Abb.2.3: Beispielübungen des Figural Relations Test

Der Proband sieht zunächst oben abgebildete Beispiele. Er wird nun gebeten, die falsche Figur jeder der folgenden 40 Zeilen herauszufinden und mit einem Stift zu markieren.

Für jede erkannte „falsche“ Figur (sofern nur eine pro Zeile angestrichen wurde) erhält der Proband einen Punkt. Die Punkte werden addiert, maximal sind 40 Punkte zu erreichen. Die Zeit bis zum Beenden der Aufgabe wird ebenfalls notiert. Ist der Proband nach fünf Minuten noch nicht am Ende angelangt, so wird der Test abgebrochen und die erreichten Punkte bis zu diesem Zeitpunkt gewertet.

Der Mittelwert der altersentsprechenden Normalbevölkerung liegt bei 9 korrekt markierten Figuren.

2.4 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten wird das Computerprogramm *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) genutzt, welches von der 1983 an der amerikanischen Universität Stanford von Norman H. Nie, C. Hadlai Hull und Dale Bent gegründeten gleichnamigen Firma SPSS entwickelt wurde.

Wir verwenden hierbei die Rechenoperationen T-Test sowie ein- und zweifaktorielle Varianzanalyse, um Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen zu ermitteln. Für die Darstellung von Korrelationen zwischen Variablen kommen einfache und multiple Regressionsanalysen zum Einsatz.

3. Ergebnisse

Beginnend mit der deskriptiven Statistik sollen zunächst die erhobenen Daten einschließlich epidemiologischer Daten, Messwerte für BDNF wie auch die neuropsychologischen Parameter beschrieben werden. Anschließend werden mittels statistischer Tests Gruppenunterschiede ermittelt und abschließend Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen dargestellt.

3.1 Deskriptive Statistik

In der folgenden Aufstellung werden die wesentlichen erhobenen Daten für die Gesamtstichprobe und zusätzlich für die Untersuchungsgruppen einzeln (Early Onset Depression, Late Onset Depression und Kontrollgruppe) dargestellt.

3.1.1 Gruppenzusammensetzung

In der **Tabelle 3.1** sind die Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. Prozentwerte epidemiologischer Daten und der Depressivität, gemessen durch die Geriatrische Depressions Skala (GDS) und Hamilton Depressions Skala (HDS) wie auch die Blutkonzentration von BDNF aufgeführt, um einen Überblick über die Gruppenzusammensetzungen zu geben.

Tabelle 3.1 Gruppenzusammensetzung: Epidemiologie, Depressivität, BDNF

		Gesamtstichprobe	EOD	LOD	Kontrollgruppe
Alter	MW	69,00	69,05	72,57	65,55
	SD	7,189	7,163	5,946	6,871
Geschlecht	% m	31,7	15,0	28,6	50,0
	% w	68,3	85,0	71,4	50,0
Ausbildungs- jahre	MW	12,770	11,700	11,00	15,432
	SD	3,8634	2,5516	3,2825	4,0335
Studium	%	33,3	30,0	19,0	50,0
Migration	%	4,8	5,0	0,0	9,1
GDS	MW	7,04	10,25	8,85	0,75
	SD	4,921	2,863	3,689	0,931
HDS	MW	11,62	17,64	15,39	0,25
	SD	9,241	5,489	7,204	0,577
BDNF¹	MW	4,7108837	4,5781100	3,5534428	6,1125850
	SD	3,01446738	2,65748296	1,78230778	3,84245425

MW= Mittelwert, SD = Standardabweichung

¹= mean-BDNF in ng/ml

3.1.2 Neuropsychologische Tests

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der erreichten Punktzahlen als Rohwerte der neuropsychologischen Tests sind in **Tabelle 3.2** aufgeführt.

Tabelle 3.2 Neuropsychologische Testungsergebnisse

		Gesamtstichprobe	EOD	LOD	Kontrollgruppe
Minimental Status Test	MW	28,15	27,47	27,52	29,32
	SD	2,217	2,195	2,750	0,839
Digit Symbol Test	MW	25,31	21,71	22,45	30,68
	SD	8,388	7,712	6,832	7,631
Wortliste 1.Durchgang	MW	5,46	5,56	4,95	5,86
	SD	1,747	1,947	1,284	1,910
Wortliste 2.Durchgang	MW	7,20	7,17	6,48	7,91
	SD	1,72	1,790	1,569	1,571
Wortliste 3.Durchgang	MW	8,18	8,22	7,67	8,64
	SD	1,385	1,478	1,1278	1,293
Wortliste Summe	MW	20,67	20,94	19,10	21,95
	SD	3,927	4,595	2,488	4,100
Wortliste später Abruf	MW	5,48	5,13	4,20	6,91
	SD	2,830	2,705	2,783	2,389
Wortliste wiedererk. ja	MW	8,83	8,38	8,85	9,14
	SD	1,677	1,962	1,461	1,642
Wortliste wiedererk. nein	MW	9,69	9,63	9,60	9,82
	SD	0,627	0,619	0,754	0,501
Verbale Flüssigkeit Tier	MW	21,37	18,59	18,24	26,50
	SD	7,470	5,938	6,700	6,595
Verbale Flüssigkeit F	MW	11,02	9,47	9,86	13,32
	SD	4,534	3,319	5,033	4,052
Verbale Flüssigkeit A	MW	11,57	9,47	9,86	14,82
	SD	5,528	4,625	5,452	4,866
Verbale Flüssigkeit S	MW	15,28	12,71	12,95	19,50
	SD	6,510	6,162	5,064	6,022
Trail Making Test A	MW	53,40	67,80	60,38	36,91
	SD	21,778	21,428	20,643	9,65
Boston Naming Test	MW	4,63	4,56	4,50	4,88
	SD	0,627	0,629	0,761	0,342
Rey-O Copy	MW	31,00	26,950	29,974	34,750
	SD	5,8232	5,8711	6,0816	2,6708
Rey-O Delay	MW	13,078	7,150	11,579	18,563
	SD	8,1058	5,6127	7,3603	7,1037
Zahlenspanne vorwärts	MW	8,52	7,81	7,80	9,68
	SD	2,250	2,257	1,765	2,234
Zahlenspanne rückwärts	MW	6,12	5,31	4,95	7,77
	SD	2,428	1,352	1,877	2,617
Münchener Mehrfach Wahl	MW	30,83	29,38	30,40	32,27
	SD	3,930	5,303	3,393	2,729
Figural Relations	MW	19,26	16,13	18,20	22,36
	SD	4,934	4,533	4,324	4,018

MW= Mittelwert

SD= Standardabweichung

3.2 Testen auf Normalverteilung

Zur Gewährleistung der Voraussetzung des Datenpools für spätere statistische Tests, wird für Alter, Ausbildungsjahre, GDS, HDS und BDNF der Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung angewandt. Diese Variablen wurden ausgewählt, um mögliche Korrelationen mit neuropsychologischen Testergebnissen überprüfen zu können.

Tabelle 3.3 Test auf Normalverteilung in der Gesamtstichprobe

		Kolmogorov-Smirnov-Test				
		Alter des Patienten	Ausbildungsjahre	Geriatric Depression Scale	Hamilton Depression Scale	BDNF
N		63	63	56	53	46
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	69,00	12,770	7,04	11,62	4,7108837
	Standardabweichung	7,189	3,8634	4,921	9,241	3,01446738
Extremste Differenzen	Absolut	,136	,111	,165	,158	,143
	Positiv	,067	,111	,140	,158	,143
	Negativ	-,136	-,077	-,165	-,114	-,113
Kolmogorov-Smirnov-Z		1,083	,882	1,233	1,149	,972
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,191	,418	,096	,143	,302
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,174	,389	,085	,128	,275

N= Anzahl der verwerteten Fälle
BDNF in ng/ml

Aus der exakten Signifikanz des Kolmogorov-Smirnov-Tests wird ersichtlich, dass es in der Gesamtstichprobe keinen signifikanten Unterschied zwischen der angenommenen Normalverteilungskurve und den Variablenausprägungen gibt, die Stichproben also normalverteilt sind. Um für weitere Rechenoperationen zu gewährleisten, dass die o.g. Variablen auch innerhalb der Gruppen (EOD, LOD, Kontrollgruppe) normalverteilt sind, wurde der Kolmogorow-Smirnow-Test zusätzlich für die einzelnen Gruppen angewandt. Auch hier ergibt sich eine Normalverteilung aller Variablen mit Ausnahme der „Hamilton Depressions Skala“ in der Kontrollgruppe. Die Hamilton Depressions Skala wird daher aus den weiteren statistischen Berechnungen ausgeschlossen.

3.3 Testen auf Unterschiede

Um Unterschiede zwischen den drei Probandengruppen zu ermitteln, werden der T-Test und die einfaktorielle Varianzanalyse angewandt. Zusätzlich erfolgt eine zweifaktorielle Varianzanalyse, um Einflüsse auf das Ergebnis durch Alter oder Geschlecht auszuschließen.

3.3.1 Epidemiologischer Vergleich

Zunächst werden zwischen den drei Gruppen (LOD, EOD und Kontrollgruppe) T-Tests zu allgemeinen Parametern wie Alter, Geschlecht und Lebensereignisse durchgeführt. Für die Variablen Life Event Scale und Ausbildungsjahre existieren signifikante Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und LOD Patienten wie auch zwischen Kontrollgruppe und EOD Patienten. Zusätzlich finden sich signifikante Unterschiede im Alter der Kontrollprobanden und LOD Patienten. Für die hier aufgeführten Variablen existieren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen LOD und EOD.

Tabelle 3.4 Signifikante Unterschiede im epidemiologischen Vergleich

	EOD vs. LOD (p-Wert)	Kontrollen vs. EOD (p-Wert)	Kontrollen vs. LOD (p-Wert)
Alter	-	-	0,001
Ausbildungsjahre	-	0,001	0,000
Live Event Scale	-	0,012	0,007

p= Signifikanz

3.3.2 Depressivität

Als Nächstes werden ein- und zweifaktorielle Varianzanalysen für das Depressivitätsmaß GDS durchgeführt, wobei sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0005$) zwischen der Kontrollgruppe und beiden Depressionsgruppen auch nach Kontrolle für Alter und Geschlecht bestätigt. Die Depressivität ist bei EOD und LOD höher als bei den gesunden Probanden. Es findet sich zudem eine höhere Depressivität bei EOD als bei LOD, jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant. Alter und Geschlecht sind hier keine Bias-Faktoren.

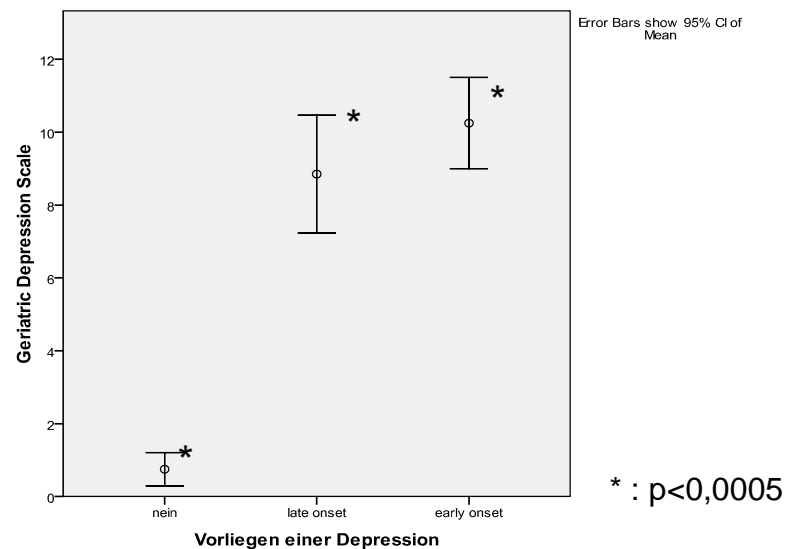


Abb. 3.1 GDS Gruppenunterschiede

3.3.3 BDNF

In den ein- und zweifaktoriellen Varianzanalysen der BDNF-Konzentrationen ergeben sich nach Kontrolle für Alter und Geschlecht folgende Ergebnisse: Die Mittelwerte aller Gruppen sind zwar verschieden, mit Kontrollen (6112,5850 pg/ml) > Early Onset Depression (4578,1100 pg/ml) > Late Onset Depression (3553,4428 pg/ml), jedoch aufgrund der hohen Standardabweichung nicht alle signifikant. Es ergeben sich auf dem 0,05-Niveau signifikante BDNF-Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Patientengruppe mit Late Onset Depression ($p=0,043$) wie auch zwischen allen Depressionspatienten (EOD+LOD) und der Kontrollgruppe ($p=0,014$).

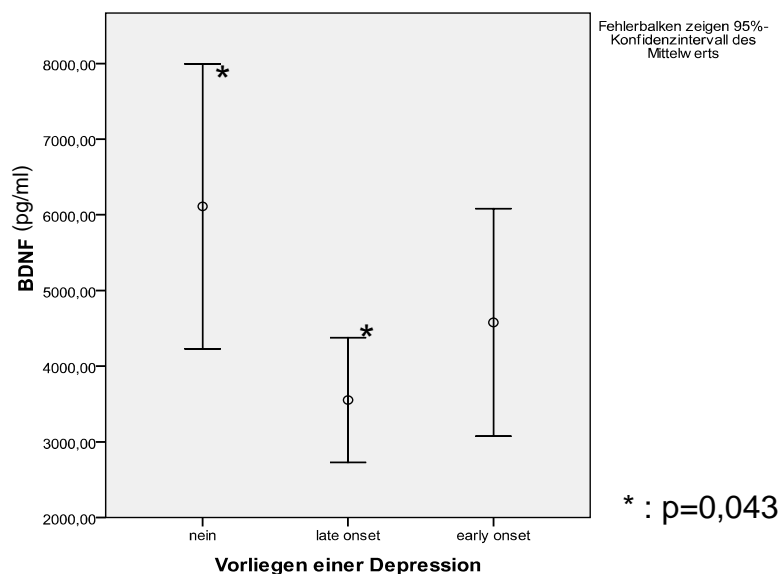


Abb. 3.2 BDNF-Gruppenunterschiede

3.3.4 Neuropsychologie

Um einen ersten Überblick über die Signifikanz von Mittelwertsunterschieden in allen durchgeführten neuropsychologischen Tests zu erhalten, wird der T-Test zwischen allen Gruppen angewandt.

Im Folgenden werden zu den einzelnen kognitiven Fähigkeiten nochmals Varianzanalysen berechnet. Zunächst wird eine Varianzanalyse zum Minimal Status Test (MMST), als grobe Einschätzung der *kognitiven Leistungsfähigkeit* gezeigt, wie auch der Münchner Mehrfach Wahltest (MMWT) zur Beurteilung des *prämorbidem Intelligenzniveaus*. Danach werden alle durchgeführten neuropsychologischen Tests, geordnet nach den zugehörigen *kognitiven Funktionen*, auf gleiche Weise überprüft.

Der MMST fällt in der Kontrollgruppe signifikant besser aus als in beiden Depressionsgruppen. Die Depressionsformen (EOD oder LOD) unterscheiden sich nicht signifikant im Testergebnis voneinander.

Der Wortschatztest für das *prämorbidem Intelligenzniveau* (MMWT) fällt nur zwischen EOD und Kontrollgruppe signifikant verschieden aus (T-Test).

Für die hier untersuchten kognitiven Funktionen lässt sich zusammenfassen, dass es mit Ausnahme des *Sprachdekodierens* im Boston Naming Test für alle getesteten kognitiven Funktionen signifikante Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und einer oder beiden Depressionsgruppen gibt. Beide Depressionsgruppen unterscheiden sich signifikant von der Kontrollgruppe bezüglich *Arbeitsgedächtnis*, *Kurzzeitgedächtnis*, *verbaler Flüssigkeit* und *Exekutivfunktionen* wie auch den kognitiven Grundvoraussetzungen *Processing Speed* und *Konzentration*. Die LOD Gruppe weist darüber hinaus auch ein signifikant schlechteres Ergebnis des *mittelfristigen Gedächtnisses* und des verbalen *Langzeitgedächtnisses* auf als die Kontrollgruppe. Zwischen den beiden Depressionsgruppen zeigt sich ein signifikanter Unterschied der *Exekutivfunktionen*, wobei LOD Patienten stärker eingeschränkt sind.

Tabelle 3.4 Signifikante Unterschiede in kognitiven Funktionen

Kognitive Funktion Test	EOD vs. LOD (p-Wert)	Kontrollen vs. EOD (p-Wert)	Kontrollen vs. LOD (p-Wert)
Prämorbid IQ Münchener Mehrfachwahl Test	-	0,034	-
Überblick Kognition Minimental Status Test	-	0,023	0,023
Arbeitsgedächtnis Zahlenspanne rückwärts Digit Symbol Test	- -	0,003 0,001	0,000 0,001
Kurzzeitgedächtnis Zahlenspanne vorwärts	-	0,031	0,019
Verbale Flüssigkeit Verbale Flüssigkeit „Tiere“1 Verbale Flüssigkeit „Tiere“2 Verbale Flüssigkeit „Tiere“3 Verbale Flüssigkeit „Tiere“4 Verbale Flüssigkeit „Tiere“gesamt	- - - - -	0,010 0,000 0,044 0,008 0,000	0,000 0,017 - 0,018 0,000
Mittelfristiges Gedächtnis Wortliste 2.Durchgang Wortliste 3.Durchgang Summe Wortlisten	- - -	- - -	0,005 0,018 0,009
Langzeitgedächtnis Rey-O Delay (visuell) Wortliste verzögerter Abruf (verbal)	- -	0,000 -	0,008 0,006
Processing Speed Trail Making A Verbale Flüssigkeit F 1 Verbale Flüssigkeit F 2 Verbale Flüssigkeit F gesamt Verbale Flüssigkeit A 1 Verbale Flüssigkeit A 2 Verbale Flüssigkeit A 4 Verbale Flüssigkeit A gesamt Verbale Flüssigkeit S 1 Verbale Flüssigkeit S 2 Verbale Flüssigkeit S 3 Verbale Flüssigkeit S 4 Verbale Flüssigkeit S gesamt	- - - - - - - - - - - - - -	0,000 0,012 0,008 0,003 0,001 0,021 0,011 0,001 0,005 0,004 0,050 0,013 0,001	0,000 0,014 0,007 0,017 0,002 0,011 - 0,003 0,001 0,008 0,017 0,022 0,000
Exekutive Funktionen Trail Making Test B Figural Relations	0,024 -	0,000 -	0,012 0,002
Sprache (Dekodieren) Boston Naming Test	-	-	-
Konzentration Rey-O Copy	-	0,002	0,005

3.4 Testen auf Zusammenhänge

Als Nächstes werden Korrelationsanalysen durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen Variablen darzustellen. Verwendet werden hierzu einfache und multiple Regressionsanalysen. Der gesamte Datensatz wird genutzt, um allgemeine Zusammenhänge zwischen Parametern zu erkennen. Zusätzlich werden alle Zusammenhänge auch innerhalb jeder einzelnen Gruppe (EOD, LOD, Kontrollgruppe) überprüft. Aufgrund der Anzahl der untersuchten Fälle ist zu erwarten, dass Korrelationen eher in der Gesamtstichprobe (N=63) Signifikanz erreichen als innerhalb der Untergruppen. Korrelationen und potenzielle Biasfaktoren Alter und Ausbildungsjahre werden für alle statistischen Tests berechnet. Nachfolgend sind nur die statistisch signifikanten Zusammenhänge beschrieben.

3.4.1 Depressivität

Im Folgenden wird das Depressivitätsmaß GDS genutzt, um darzustellen, welche der erhobenen Parameter, BDNF und neuropsychologische Testergebnisse, mit der Depressivität korrelieren.

In multiplen Regressionsanalysen der Gesamtstichprobe zeigt sich auf einem 0,045 Signifikanzniveau eine Korrelation der Depressivität mit niedrigen *BDNF*-Werten.

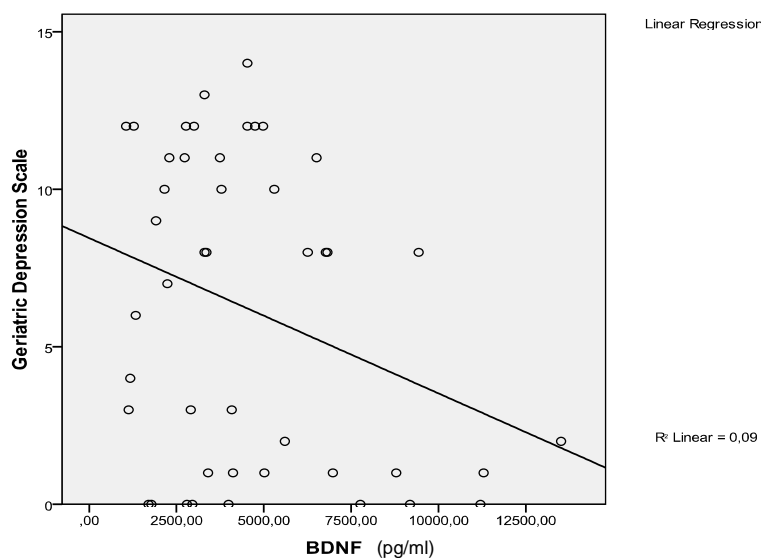


Abb. 3.3 Korrelation GDS - BDNF

Der Minimental Status Test als Maß der *Orientierung* weist einen statistisch signifikant negativen Zusammenhang ($p=0,013$) zur Depressivität in der Gesamtstichprobe auf.

Als weiterer Test der *Orientierung* zeigt der Rey-O Copy Test in der Gesamtstichprobe ebenfalls eine negative Korrelation mit der Depressivität ($p=0,002$).

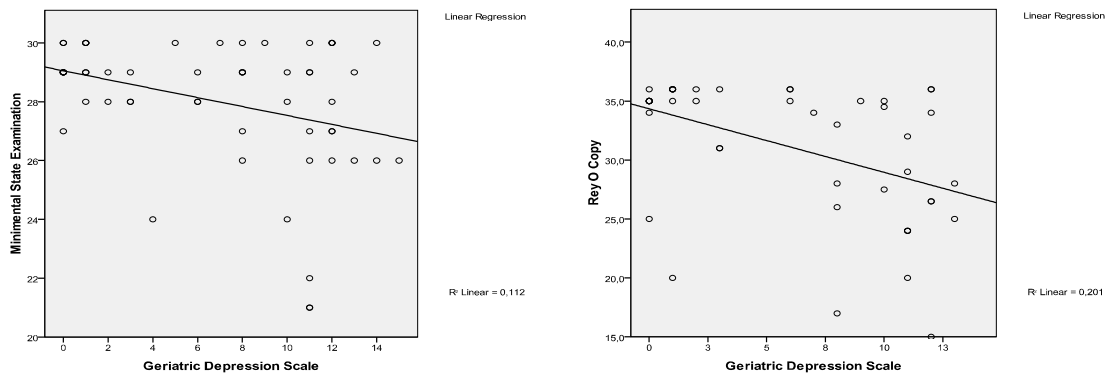


Abb. 3.4 Korrelation Orientierung - Depressivität

Bei der Regressionsanalyse zum *Arbeitsgedächtnis* konnte in der Gesamtstichprobe der negative Einfluss der Depressivität ($p=0,002$) und zusätzlich die positive Auswirkung des Biasfaktors Ausbildungsjahre signifikant nachgewiesen werden.

Für die *verbale Flüssigkeit* zeigt sich in der Gesamtstichprobe ($p=0,018$) und innerhalb der EOD Gruppe ($p=0,040$) eine signifikante Abnahme bei steigender Depressivität.

Die Summe der Wortlisten, stellvertretend für die kognitive Funktion *mittelfristiges Gedächtnis*, korreliert in der Gesamtstichprobe signifikant negativ mit der Depressivität ($p=0,049$). Das Alter ist hierbei Biasfaktor ($p=0,037$). Für den Wert mittelfristiges Gedächtnis „Wortliste 3. Durchgang“ ergibt sich ein ähnliches Ergebnis wie zuvor (Gesamtstichprobe: $p=0,024$, EOD: $p=0,034$).

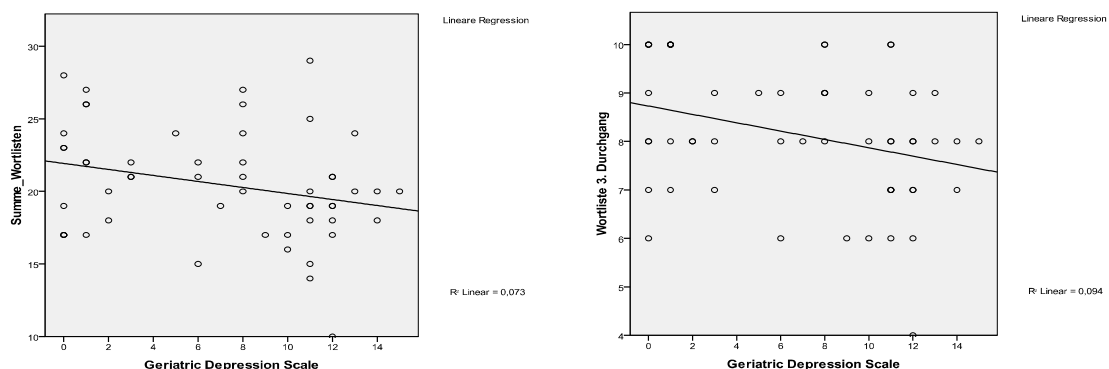


Abb. 3.5 Korrelation mittelfristiges Gedächtnis – Depressivität

Für das *Langzeitgedächtnis* findet sich in der Gesamtstichprobe ein negativer, signifikanter Zusammenhang mit der Depressivität ($p=0,001$). In der EOD Gruppe ist dieser Zusammenhang ebenfalls signifikant ($p=0,006$). Als zweiter Test des Langzeitgedächtnisses wird der Rey-O Delay genutzt. Hier wird analog eine signifikant

negative Korrelation ($p=0,026$) des Langzeitgedächtnisses mit der Depressivität in der Gesamtstichprobe deutlich.

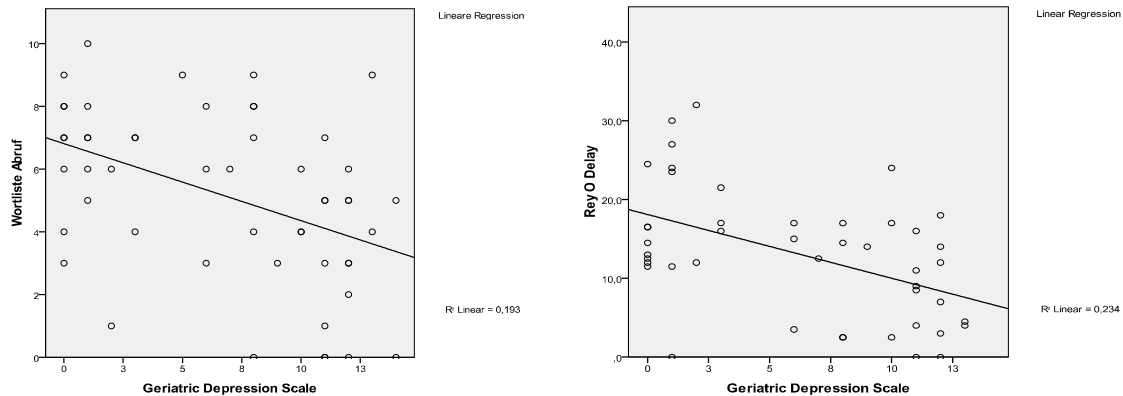


Abb. 3.6 Korrelation Langzeitgedächtnis – Depressivität

Es gibt in der Gesamtstichprobe einen signifikanten Zusammenhang zwischen Depressivität und der *Exekutivfunktion*, gemessen in der Dauer des Trail Making Tests ($p=0,003$). Im Figural Relations Test zeigt sich ebenfalls der hierbei negative Zusammenhang mit der GDS ($p=0,011$). Je stärker die Depressivität, desto langsamer erfüllt der Patient die Aufgabe und desto schlechter ist seine Exekutivfunktion.

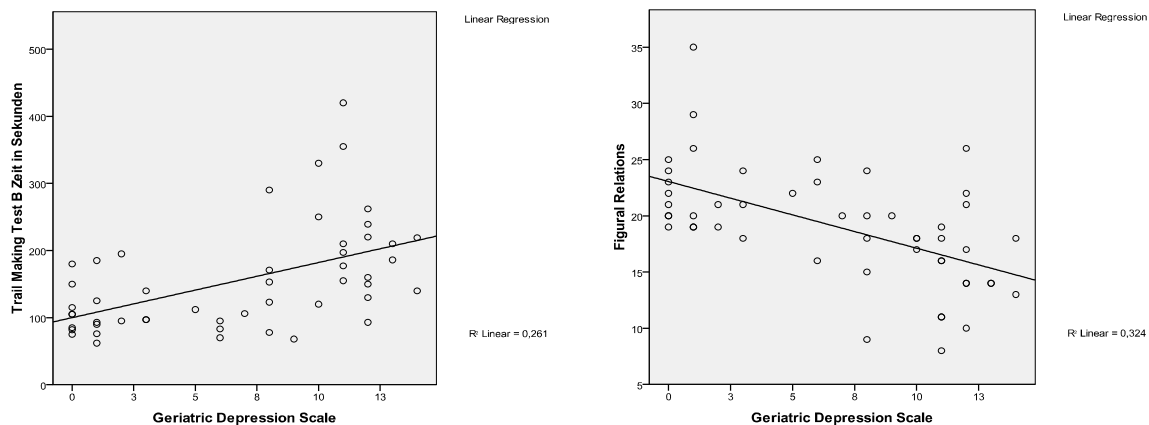


Abb.3.7 Korrelation Exekutivfunktionen – Depressivität

Bei dem *Dekodieren der Sprache*, gemessen im Boston Naming Test, zeigt sich in der Gesamtstichprobe ($p=0,044$), wie auch in der Kontrollgruppe ($p=0,030$) ein signifikanter Zusammenhang mit der Depressivität.

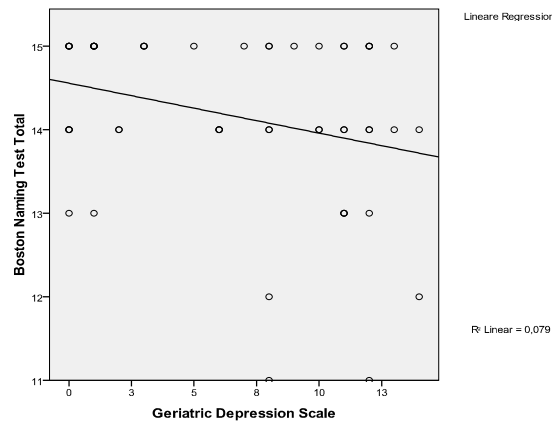


Abb.3.7 Korrelation Dekodieren der Sprache – Depressivität

Für das *Kurzzeitgedächtnis* fand sich keine signifikante Korrelation mit der Depressivität. Es ergibt sich lediglich der signifikante Einfluss des Biasfaktors Ausbildungsjahre.

3.4.2 BDNF

Der Rey-O Copy Test zur *Orientierung* und *Konzentration* zeigt einen Zusammenhang mit BDNF in der LOD Gruppe ($p=0,018$).

Innerhalb der Untergruppe LOD findet sich ebenfalls ein signifikant positiver Zusammenhang ($p=0,011$) zwischen dem *Arbeitsgedächtnis* und der Höhe des BDNF.

In der Gesamtstichprobe ($p=0,027$) und innerhalb der Gruppe EOD ($p=0,038$) lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen BDNF und dem *mittelfristigen Gedächtnis* feststellen. Der zweite Gedächtniswert (Wortliste 3.Durchgang) weist ebenfalls in der Gesamtstichprobe ($p=0,017$), wie auch innerhalb der EOD Gruppe ($p=0,012$) eine signifikante Korrelationen mit BDNF auf.

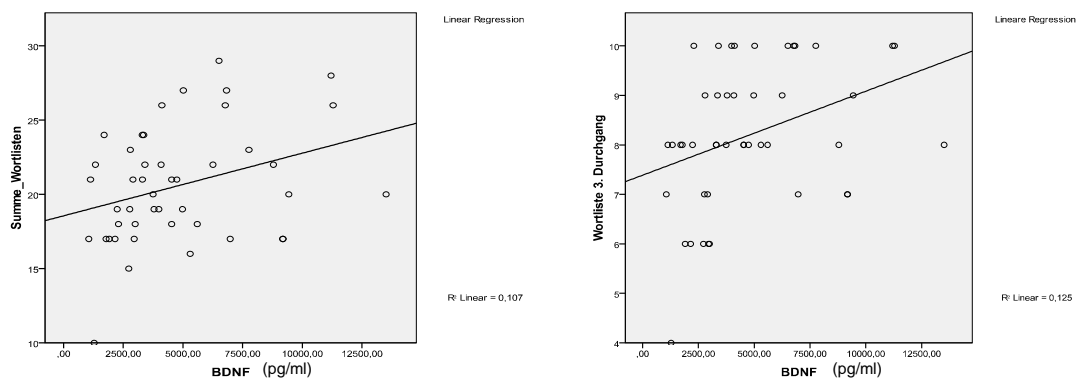


Abb. 3.8 Korrelation mittelfristiges Gedächtnis - BDNF

In der EOD Gruppe zeigt sich eine signifikante Korrelation des BDNF zum *Langzeitgedächtnis* im verzögerten Abruf der Wortliste ($p=0,020$). In der LOD Gruppe ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,031$) zwischen BDNF und dem Rey-O Delay Test des Langzeitgedächtnisses. Es wird zusätzlich der Bias von Ausbildungsjahren innerhalb der LOD Gruppe ersichtlich.

Eine signifikante Korrelation ($p=0,012$) von BDNF und *Exekutivfunktionen* findet sich in der LOD Gruppe.

In der Kontrollgruppe findet man einen signifikanten Zusammenhang des *Dekodierens der Sprache* mit BDNF ($p=0,028$). Hier ist auch der Biasfaktor Ausbildungsjahre signifikant.

In der **Tabelle 3.5** werden die signifikanten Zusammenhänge der kognitiven Funktionen mit der Depressivität und mit BDNF zusammengefasst.

Tabelle 3.5 Signifikanz (p) der Zusammenhänge kognitiver Funktionen

Kognitive Funktion	Gesamt (p-Wert)		Kontrollen (p-Wert)		EOD (p-Wert)		LOD (p-Wert)	
	BDNF	GDS	BDNF	GDS	BDNF	GDS	BDNF	GDS
Orientierung								
MMST	-	0,013	-	-	-	-	-	-
Rey-O Copy	-	0,002	-	-	-	-	0,018	-
Arbeitsgedächtnis								
Zahlenspanne rückwärts	-	0,002	-	-	-	-	0,011	-
Kurzzeitgedächtnis								
Zahlenspanne vorwärts	-	-	-	-	-	-	-	-
Verbale Flüssigkeit								
Verbale Flüss. Tiere	-	0,018	-	-	-	0,04	-	-
Mittelfrist. Gedächtnis								
Summe Wortliste	0,027	0,049	-	-	0,038	-	-	-
WL 3.Durchgang	0,017	0,024	-	-	0,012	0,034	-	-
Langzeitgedächtnis								
WL verzög. Abruf	-	0,001	-	-	0,020	0,006	-	-
Rey-O Delay	-	0,026	-	-	-	-	0,031	-
Exekutive Funktionen								
Trail Making B	-	0,003	-	-	-	-	0,012	-
Figural Relations	-	0,011	-	-	-	-	-	-
Sprache (Dekodieren)								
Boston Naming Test	-	0,044	0,028	0,03	-	-	-	-

3.4.3 Verarbeitungsgeschwindigkeit

Für die Verarbeitungsgeschwindigkeit, gemessen im Trail Making Test, stellen sich Korrelationen mit den o.g. kognitiven Domänen sämtlich als signifikant dar.

4. Diskussion

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse sowie die verwendete Methodik der vorliegenden Arbeit diskutiert. Dabei soll zunächst auf die Ergebnisse im Kontext der aktuellen Studienlage eingegangen werden, gefolgt von einer Beurteilung des allgemeinen Studiendesigns.

4.1 Ergebnisse

Im Folgenden werden anhand der Hypothesen dieser Studie (**Kapitel 1.6**) die Ergebnisse zusammengefasst und es wird dargestellt, welche Schlussfolgerungen daraus gezogen werden können. Die Hypothesen wurden aus dem bisherigen Stand der Wissenschaft entwickelt, welcher in **Kapitel 1** ausführlich dargestellt ist. Nach einem Überblick über die untersuchten Gebiete wird auf Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen eingegangen, gefolgt von Korrelationen und Abhängigkeiten von Variablen.

4.1.1 Allgemeine Unterschiede

In der vorliegenden Studie werden drei wesentliche Gebiete überprüft: Depressivität, Kognition und BDNF-Vollblutkonzentration. Wir gehen davon aus, dass sich depressive Patienten von den Kontrollprobanden in allen drei Merkmalen unterscheiden. Vorausgesetzt wird eine höhere Depressivität der Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Außerdem wird im Patientenkollektiv eine geringere kognitive Leistungsfähigkeit und erniedrigte BDNF-Konzentration erwartet (**Hypothese 1**).

Hypothese 1 als Grundannahme dieser Studie konnte vollständig bewiesen werden. In der vorliegenden Arbeit zeigen sich in allen drei o.g. Gebieten signifikante Unterschiede zwischen einer oder beiden Depressionsgruppen und der Kontrollgruppe. Wie aus **Abb.3.1** ersichtlich, weisen EOD und auch LOD Patienten eine signifikant höhere Depressivität auf. Dies bestätigt, dass unsere Patienten korrekt diagnostiziert und die Depression der Patienten ausreichend schwer war, um sie mithilfe der GDS deutlich von den gesunden Kontrollprobanden abzugrenzen. Der Depressivitätsvergleich ist grundlegend, da sich die Patienten ausschließlich durch ihre Depression von den Kontrollprobanden unterscheiden sollen, um kognitive oder serologische Unterschiede auf die Depression zurückführen zu können.

Zur neurokognitiven Leistung zeigt **Tabelle 3.4** in der Übersicht für alle gemessenen kognitiven Funktionen in einer oder beiden der Depressionsgruppen signifikant schlechtere Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollgruppe. So fällt bereits der kognitive Übersichtstest MMST für depressive Patienten (LOD und EOD zusammengefasst) signifikant schlechter aus. Auch in den meisten spezifischen Kognitionstests, mit Ausnahme des Dekodierens der Sprache (**Tabelle 3.2** und **3.4**), zeigt sich für beide Depressionsgruppen eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit. Gemeinsames Ergebnis vieler Veröffentlichungen zur Depression (Goodwin, 1997; Austin *et al.*, 2001; Rose *et al.*, 2006; Herrmann *et al.*, 2007) ist ebenfalls eine allgemeine Einschränkung der Kognition bei Depression, sodass unsere Ergebnisse mit dem Stand der Forschung gut vereinbar sind. Wilkins *et al.* (2009) wiesen darauf hin, dass bei geriatrischen Patienten die häufigere Ursache einer Kognitionseinschränkung jedoch nicht die Depression sondern die Demenz ist, bei der ebenfalls depressive Symptome auftreten können. Typischerweise gehen bei der Demenz die kognitiven Defizite der depressiven Verstimmung voraus, bei der Depression verhält sich dies in umgekehrter Reihenfolge (Wilkins *et al.*, 2009). In unsere Studie gelten demenzielle Erkrankungen jedoch als Ausschlusskriterium, welches mithilfe eines MMST cut off Wertes zusätzlich zur Anamnese gesichert wurde. Wir führen daher die gemessenen kognitiven Einschränkungen auf die Depression und nicht auf eine zugrunde liegende Demenz zurück (siehe „Biasfaktoren und Kognition“).

Auch für BDNF stellen sich divergierende Blutkonzentrationen dar. Fasst man die depressiven Patienten (LOD und EOD) zusammen, so ist die BDNF-Konzentration der depressiven Patienten signifikant geringer als die der Kontrollgruppe. Die in dieser Arbeit nachgewiesene Verminderung der BDNF-Konzentration bei Depressionspatienten ist kongruent mit der aktuellen Studienlage (Hashimoto *et al.*, 2004; Dwiwedi, 2009 Review). Dies stützt die Neurotrophinhypothese zur Depressiogenese und lässt damit eine Veränderung der eng mit BDNF verknüpften neuronalen und synaptischen Plastizität bei depressiven Patienten vermuten. Da zusätzlich zur Neurotrophinhypothese auch andere verbreitete Theorien, wie z.B. die Stress Cortisol Hypothese wissenschaftlichen Zuspruch durch Studienergebnisse finden (Stockmeier *et al.*, 2004; Pittenger *et al.*, 2008), sehen wir die BDNF-Alteration als einen Faktor in einer multifaktoriellen Genese der Depression.

4.1.2 Gruppenunterschiede der Depressivität

Aufgrund des längeren Bestehens der Depression bei EOD wird in dieser Gruppe ein höherer Schweregrad der Depression angenommen (**Hypothese 2**).

Es bestätigt sich in der vorliegenden Studie eine im Mittel stärkere Depressivität bei der EOD im Vergleich zur LOD, wenn auch nicht signifikant (siehe **Abb. 3.1**). Die fehlende Signifikanz lässt sich im Wesentlichen auf die kleine, wenn auch repräsentative Gruppengröße zurückführen. Eine höhere Depressivität in der EOD Gruppe, kann dadurch erklärt werden, dass die EOD Patienten über einen längeren Zeitraum an Depressionen leiden als die LOD Patienten. Bei einem längeren Krankheitsverlauf ist anzunehmen, dass Gefühle der Hoffnungslosigkeit wie auch Selbstzweifel zunehmen, da der Patient „gelernt“ hat, dass er immer wieder oder immer noch Phasen der Erkrankung erlebt. Das Gefühl der Gefühllosigkeit als typisches Symptom der Depression lässt den Patienten, wenn er positive Lebensereignisse hat, diese nicht als solche wahrnehmen. Dies erklärten Nestler *et al.* (2006) mit einer Reduktion des Belohnungssystems als Minderfunktion des Nucleus accumbens. Antriebsminderung, Defizite in sozialer Interaktion (Segrin, 2000) und die häufig daraus resultierende soziale Isolation (Seidel *et al.*, 2010) können zu negativen Life Events führen, wie z.B. Scheidung, Verlust des Arbeitsplatzes oder Verkleinerung des Freundeskreises. Bei längerem Bestehen der Depression ist daher eine höhere Anzahl von negativen Life Events zu erwarten, welche wiederum zur Aggravation oder neuem Auftreten von Phasen der Depression führen kann (Wong *et al.*, 2006; Melchior *et al.*, 2010). Zusätzlich wiesen Sicotte *et al.* (2008) an einem großen Studienkollektiv (n=1905) die signifikante Assoziation zwischen geringem sozialen Netzwerk und Depression nach. Die Reaktion der Umgebung auf das Verhalten des depressiven Patienten kann also wie ein negatives Feedback zur Verstärkung der Depressivität führen.

4.1.3 Neuropsychologische Gruppenunterschiede

Nachdem für die Depression im Allgemeinen geringere kognitive Leistungen bestätigt wurden (s.o.), soll nun auf die spezifischen neuropsychologischen Unterschiede der Depressionsgruppen EOD und LOD eingegangen werden. Erwartet werden ausgeprägtere Gedächtnisdefizite in der EOD Gruppe (**Hypothese 2**), in der LOD hingegen Defizite in Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen (**Hypothese 3**).

Leistungseinbußen im Gedächtnis können bei der EOD nachgewiesen werden, jedoch finden sich insbesondere für das mittelfristige Gedächtnis bei der LOD stärkere

signifikante Abweichungen von der Kontrollgruppe, welche bei der EOD keine Signifikanz erlangen. Stärkere Gedächtnisdefizite sind demnach nicht typisch für EOD, sodass sich **Hypothese 2** in diesem Punkt nicht bestätigt. Rapp *et al.* (2005) wiesen stärkere episodische Gedächtnisdefizite für die EOD nach. Da in der vorliegenden Studie jedoch nur semantisches Gedächtnis, mittelfristiges und Langzeitgedächtnis überprüft wurden und diese Funktionen anderen Hirnregionen zugeschrieben werden, sind unsere Ergebnisse nicht vergleichbar und dadurch auch nicht als kontrovers zu deuten. Die für EOD beschriebene Einschränkung des verbalen Gedächtnisses (Fossati *et al.*, 2004; Hickie *et al.*, 2005) können wir nicht als spezifisch bestätigen. Es findet sich in unserer Studie konträr hierzu keine signifikante Beeinträchtigung des verbalen Lernens der CERAD Wortliste in der EOD im Gegensatz zur LOD. Die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit beiden zitierten Studien ist hierbei eingeschränkt, da sich die Gruppendifinition EOD / LOD bei Fossati *et al.* (2004) nicht nach dem Alter der Erstmanifestation richtet, sondern nach der Anzahl depressiver Episoden (Wiederkehrende Depression vs. erstmalige depressive Episode). Durch die breit gefächerte Altersgruppe vom 19. bis zum 72. Lebensjahr ist die Stichprobe nicht spezifisch auf die geriatrische Depression ausgerichtet. Zusammen mit den verschiedenen Gruppendifinitionen wurden demnach nicht die gleichen Krankheitsbilder untersucht, wodurch ein Vergleich mit unserer Studie kaum zulässig ist. Des Weiteren wurden von Fossati *et al.* die Depressionsgruppen nicht direkt miteinander, sondern lediglich mit der Kontrollgruppe verglichen, so dass feine Unterschiede zwischen den Patientengruppen nicht erfasst werden konnten. Hickie *et al.* (2005) schlossen Patienten und Kontrollprobanden ab dem 28. Lebensjahr in ihre Studie ein und definierten Depressionen ab dem 50. Lebensjahr als LOD. Unsere Patienten wurden jedoch in einem engeren Altersfenster rekrutiert, welches im 60. Lebensjahr beginnt. Somit wurde das Alterskollektiv, welches von Hickie *et al.* als EOD klassifiziert wurde, in unserer Studie nicht eingeschlossen. Zudem waren innerhalb der genannten Studie die LOD Patienten deutlich älter als die EOD Patienten (Mittelwertsdifferenz: 13 Jahre). Hierbei ist zu bedenken, dass das Alter einen eigenständigen Biasfaktor für die geistige Leistungsfähigkeit darstellt (siehe „Biasfaktoren und Kognition“, S. 79), wodurch die Altersübereinstimmung der Untersuchungsgruppen zu einem Gütekriterium einer neuropsychologischen Studie wird. In unserer Studie wird dies erfüllt.

Interessanterweise zeigte sich in unserer Studie eine signifikante Beeinträchtigung des prämorbidem Intelligenzniveaus der EOD im Vergleich zur Kontrollgruppe, die sich in der LOD nicht darstellte. Es ist vorstellbar, dass Patienten mit EOD, die definitionsgemäß schon länger an Depressionen leiden, noch während lernintensiver Lebensphasen wie z.B. der Schul- oder Studienzzeit bereits antriebsgemindert waren und dadurch weniger Wissen und Wortschatz angesammelt oder weniger Fertigkeiten erlernt haben. Möglicherweise erreicht die EOD Gruppe daher im Mittel weniger Punkte im durchgeführten Wortschatztest als die LOD Gruppe.

Die aktuelle Studienlage schreibt der LOD eine Reduktion der Exekutivfunktionen (Alexopoulos *et al.*, 2003; Rapp *et al.*, 2005; Herrmann *et al.*, 2007), der Verarbeitungsgeschwindigkeit (Herrmann *et al.*, 2007) und der Aufmerksamkeit (Rapp *et al.*, 2005) zu. In unserer Studie können wir die Einschränkung der LOD Patienten auf allen vorgenannten Gebieten bestätigen, wobei sich Verarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit bei der EOD in gleicher Weise beeinträchtigt darstellten, damit also nicht spezifisch für LOD sind. Hingegen zeigt sich in der LOD für die Exekutivfunktionen ein signifikant schlechteres Ergebnis als bei EOD. Zusätzlich findet sich in unserer Studie für die LOD eine signifikante Einschränkung des mittelfristigen Gedächtnisses und des Langzeitgedächtnisses im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieser Unterschied ist für die EOD hingegen nicht signifikant. Eine Reduktion der Exekutivfunktionen und des mittelfristigen und Langzeitgedächtnisses ist folglich ein besonderes Merkmal der LOD. Bereits 2005 wurde die Exekutivfunktion von Rapp *et al.* als potenzielles Differenzierungsmerkmal der LOD von der EOD beschrieben. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen diese Hypothese. Die exekutiven Funktionen dienen der übergeordneten Koordination kognitiver Einzelleistungen und werden insbesondere dem präfrontalen Kortex zugeschrieben (Hartje, 2006). Pu *et al.* (2008) und Matsuo *et al.* (2005) wiesen einen reduzierten Blutfluss im präfrontalen Kortex während der neuropsychologischen Testung von Exekutivfunktionen bei LOD nach. Zusätzlich zeigten Bildgebungsstudien eine Häufung vaskulärer Läsionen in der weißen Substanz des präfrontalen Cortex bei LOD (MacFall *et al.*, 2001). Dies kann als pathophysiologisches Korrelat der Defizite interpretiert werden. In den genannten Studien fehlte jedoch der Vergleich zur EOD. Die strukturellen Läsionen, in Verbindung mit einem verminderten Blutfluss und funktionellen Einschränkungen des präfrontalen Cortex bei der LOD, falls sie sich in der EOD in Folgestudien nicht darstellen, lassen eine unterschiedliche Genese der Depressionsformen vermuten. In diesem Fall ist eine

vaskuläre Genese der LOD mit den bildgebenden Studien vereinbar, passend zum von Rapp *et al.* (2005) beschriebenen Terminus der „vaskulären“ Depression.

Die bisherige Studienlage zu kognitiven Unterschieden zwischen LOD und EOD ist insgesamt uneinheitlich und teilweise kontrovers (Herrmann *et al.*, 2007) (siehe **Kapitel 1.4.4**). Das unterschiedliche Studiendesign bzgl. Altersgrenzen, Ein- und Ausschlusskriterien und Auswahl neuropsychologischer Testverfahren kann einige Differenzen erklären (Herrmann *et al.*, 2007). In unserer Studie wurde ein neues Studiendesign gewählt, mit dem Anspruch eines umfassenden neuropsychologischen Assessments gut selektierter Patientengruppen und einer eigenen, nach Studienansprüchen selektierten Kontrollgruppe. Nicht nur die Auswahlkriterien für Patienten variieren in anderen Studien, sondern auch die Definition von EOD und LOD (Fossati *et al.*, 2004; Hickie *et al.*, 2005). In aktuellen Artikeln variiert die untere Altersgrenze einer Late Onset Depression zwischen dem 21. (Benazzi, 2009), dem 50. (Murata *et al.*, 2001; Hickie *et al.*, 2005) und dem 65. Lebensjahr (Herrmann *et al.*, 2007). Es ist vorstellbar, dass diese maximal 44 Jahre Differenz, in denen ein Patient unter Depressionen leidet, zu einem Unterschied in den Auswirkungen auf Kognition, Hirnstoffwechsel wie auch Copingstrategien führen. Insgesamt ist der validierte Wissensstand über die Krankheitsbilder EOD und LOD bislang sehr gering und bietet noch keine Ansätze einer differenziellen Therapie dieser Depressionsformen. Die vorliegende Studie trägt durch die Bestätigung einer präfrontalen Dysfunktion als spezifisches Symptom der LOD zur weiteren Aufklärung dieses Krankheitsbildes bei.

4.1.4 BDNF-Gruppenunterschiede

Eine reduzierte BDNF-Vollblutkonzentration wurde bereits für die Depression im Vergleich zu Kontrollprobanden nachgewiesen. Innerhalb der Untergruppen werden in **Hypothese 4** für die LOD niedrigere Werte als für die EOD erwartet.

Im Gruppenvergleich der BDNF-Konzentration zeigt sich ein signifikanter BDNF-Unterschied zwischen LOD und Kontrollgruppe. Bei der EOD ist möglicherweise die hohe Standardabweichung Grund für die fehlende Signifikanz. Diese breite Streuung der Werte in der EOD Gruppe lässt sich durch ihre Heterogenität in der Dauer und Schwere der Depression erklären, wie auch durch die uneinheitliche Dauer der Therapie mit Antidepressiva, welche nur unzureichend eruiert werden konnte (**Kapitel 4.3**). In der LOD Gruppe liegt die Erstmanifestation der Depression nach dem 65. Lebensjahr der höchstens 80 jährigen Patienten, wodurch die Streuung innerhalb dieser

Gruppe wesentlich geringer ist. Sieht man von der Standardabweichung ab, so wird eine Staffelung der BDNF-Konzentration deutlich, mit den niedrigsten Werten in der LOD, es folgt die EOD und die höchsten Konzentrationen finden sich in der gesunden Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis lässt eine stärkere Assoziation des BDNF mit der Depressiogenese in der LOD vermuten. Hypothese 4 wird demnach bestätigt. Möglicherweise trägt eine verminderte BDNF-Konzentration zur Entstehung der Depression im höheren Lebensalter bei, während vor dem Senium vielmehr genetische Komponenten im Vordergrund stehen. Um den Kausalzusammenhang zu eruieren wäre es sinnvoll in einer Longitudinalstudie die BDNF-Messungen eines Probandenkollektivs über viele Jahre zu verfolgen und das Auftreten von Depressionen zu beobachten. Interessant wäre hierbei, ob niedrige BDNF-Werte bereits lange vor Depressionsbeginn vorliegen und erst im Senium zu Depressionen führen, oder ob fallende BDNF-Werte erst im Alter auftreten.

Nach ausführlichen Recherchen gibt es bislang keine Studien, die sich mit BDNF-Konzentrationsunterschieden bei EOD und LOD befassen. Es fanden sich jedoch Untersuchungen zur BDNF-Genetik. Hwang *et al.* (2006) und Taylor *et al.* (2007) untersuchten den BDNF-Val66Met-Polymorphismus als mögliche Ursache einer BDNF-Reduktion, wobei sich kein Zusammenhang dieser Mutation zum Alter der Depressionserstmanifestation zeigte. Lediglich You *et al.* (2010) beschrieben eine mögliche Anfälligkeit für LOD bei Patienten mit BDNF-Haplotypen, dabei wurden die LOD Patienten jedoch nur mit gesunden Probanden und nicht mit EOD Patienten verglichen. Es ergibt sich daher keine Relevanz dieser Studie für Aussagen über eine Differenzierung zwischen EOD und LOD. In allen drei genannten Studien (Hwang *et al.*, 2006; Taylor *et al.*, 2007; You *et al.*, 2010) wurden die BDNF-Konzentrationen nicht bestimmt. Der genetische Val66Met Polymorphismus wird damit als Ursache einer BDNF-Differenz in EOD und LOD unwahrscheinlich. Es ist daher auch nicht davon auszugehen, dass eine verschiedene Depressiogenese von EOD und LOD von der genannten Mutation abhängt.

Die in dieser Studie erstmalig dargestellte stärkere Reduktion der BDNF-Blutkonzentration in der LOD liefert einen weiteren Baustein zum Verständnis dieser Depressionsform. Obwohl die EOD eine höhere Depressivität aufweist, welche mit BDNF signifikant korreliert ist (s.u.), zeigt sich für die EOD keine niedrigere BDNF-Konzentration als in der LOD. Im Gegensatz dazu ist BDNF in der LOD stärker erniedrigt. Daraus kann gefolgert werden, dass sich der BDNF-Unterschied zwischen

den beiden Gruppen nicht einfach durch Korrelation der BDNF-Konzentration mit der Depressivität ergibt, sondern ein eigenständiges Merkmal der LOD darstellt, welches sich sogar über die Korrelation zur Depressivität erheben zeigt. Von Interesse wäre nun die Distribution von BDNF im LOD Gehirn. Es ist vorstellbar, dass BDNF hier insbesondere präfrontal erniedrigt ist, wodurch sich die spezifische präfrontale Dysfunktion der LOD erklären ließe. Eine Studie hierzu würde eine aufwendige postmortem Histologie notwendig machen. Könnte man BDNF in vivo z.B. durch eine Radiomarkierung darstellen, würden genauere Aussagen über den Zusammenhang zwischen BDNF und Hirnarealen differenziert nach Depressionsgruppen ermöglicht.

4.1.5 Korrelationen

Von besonderem Interesse sind neben den Gruppenunterschieden auch die Korrelationen zwischen Depressivität, Kognition und BDNF. Auf Basis der durchgeführten Literaturrecherche fand sich in der bisherigen Studienlage noch keine ähnlich umfangreiche Korrelationsanalyse vergleichbarer Daten.

Zwischen den Domänen Depressivität, Kognition und BDNF gelang es signifikante Zusammenhänge aufzuzeigen:

Depressivität und Kognition

Es wird ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und allen kognitiven Leistungen angenommen (**Hypothese 5**).

Ein solcher Zusammenhang kann für nahezu alle kognitiven Leistungen zur Depressivität, gemessen mithilfe der Geriatrischen Depressions Skala (GDS), signifikant nachgewiesen werden. So fallen mit steigender Depressivität die Leistungen von Arbeitsgedächtnis, semantischem Gedächtnis, Langzeitgedächtnis, Gedächtniskonsolidierung, Exekutivfunktionen und Sprache deutlich ab. Depressivität führt damit zu umfangreichen kognitiven Einbußen, die sich auch innerhalb der untergeordneten kognitiven Domänen widerspiegeln. Ein Zusammenhang von Depressivität und Exekutivfunktionen wurde ebenfalls von Sheline *et al.* (2006) beschrieben, Ravnkilde *et al.* (2002) zeigten eine breit gefächerte kognitive Einschränkung depressiver Patienten, wobei sich kein spezifisches Muster der Defizite darstellte. Einen spezifischen Zusammenhang kognitiver Leistungen wiesen Baune *et al.* (2006) in einem größeren Patientenkollektiv für die einzelnen Symptome der Depression nach, mit Aufmerksamkeitsdefiziten und eingeschränkter

Verarbeitungsgeschwindigkeit bei depressiver Verstimmung sowie Defiziten in Gedächtnis und motorischen Funktionen bei somatischen Beschwerden. Eine differenzierte Betrachtung der Depression ist demnach sinnvoll, um spezifische kognitive Zusammenhänge zu ermitteln. In unserer Studie werden hierzu Untergruppen EOD und LOD der Depression betrachtet.

Eine Reduktion der Kognition lässt sich zum einen durch die Antriebsminderung depressiver Patienten erklären, welchen die Motivation fehlt, gute Ergebnisse in der neuropsychologischen Testung zu erzielen. Dieser unspezifische, als „Epiphenomen“ bezeichnete Effekt, ist nicht als echte Minderung der kognitiven Leistungsfähigkeit zu deuten, da diese, durch fehlende Compliance des Patienten die maximale Leistung zu zeigen, in den Tests nicht richtig abgebildet wird. Unten wird dies ausführlich diskutiert. Spezifische Defizite der Untersuchungsgruppen LOD und EOD widerlegen jedoch ein reines Epiphenomen in unserer Studie. In **Kapitel 1.4.3** wird ausführlich der aktuelle Stand der Forschung zum pathophysiologischen Zusammenhang von Depression und Kognition erläutert. Dabei ist in erster Linie der Hippocampus von Bedeutung, welcher durch Reduktion der neuronalen Plastizität bei depressiven Patienten in seiner gedächtnisbildenden Aufgabe (Trepel, 2004) eingeschränkt ist (Kim *et al.*, 2002; Sapolsky, 2003). Daneben ist u.a. auch der präfrontale Kortex, der maßgeblichen Einfluss auf Exekutivfunktionen ausübt, bei depressiven Patienten von funktionellen und strukturellen Veränderungen betroffen (Dwivedi, 2009).

BDNF und Depressivität

Kongruent mit der aktuellen Studienlage (Dwivedi, 2009 Review) ist die BDNF-Konzentration unserer Hypothese entsprechend (**Hypothese 6**) bei den depressiven Patienten erniedrigt. Es stellt sich eine signifikante, umgekehrt proportionale Beziehung zwischen BDNF und Depressivität dar, mit steigender Depressivität bei Abnahme der BDNF-Konzentration. Bunoni *et al.* (2008) beschrieben entsprechend eine Steigerung der BDNF-Konzentration bei Abnahme der Depressivität. Die Richtung des Kausalzusammenhangs lässt sich jedoch erst aus dem Kontext der aktuellen Forschung schließen. Die Neurotrophinhypothese der Depression (siehe **Kapitel 1.2.5**) besagt, dass eine Reduktion von BDNF zur Depression führt (Duman, 2002). Klinische und experimentelle Studien belegen die Theorie, indem sie eine veränderte synaptische und strukturelle Plastizität durch BDNF-Mangel nachweisen (Duman *et al.*, 2000; Duman, 2002; Manji *et al.*, 2003; Fossati *et al.*, 2004). Dwivedi (2009) folgert, dass die

reduzierte Plastizität eine adaptive Interaktion mit der Umgebung erschwert, woraus eine Depression resultiert. Für eine ursächliche Reduktion des BDNF als Depressionsauslöser sprechen auch tierexperimentelle Studien. Monteggia *et al.* (2007) wiesen nach, dass ein Knockout-induzierter BDNF-Mangel im Frontalhirn einen Risikofaktor für Depressionsentwicklung darstellt. Hoshaw *et al.* (2005) und Shirayama *et al.* (2002) erreichten durch die zentrale Infusion von BDNF im Tiermodell einen antidepressiven Effekt. Lang *et al.* (2004) zeigten eine BDNF-Erniedrigung bei Gesunden mit depressiven Persönlichkeitsmerkmalen und folgerten, dass die BDNF-Reduktion ein Risikofaktor für das Auftreten einer Depression ist.

Es finden sich jedoch auch Indikatoren in der Forschung, die eine BDNF-Reduktion als Folge der Depression plausibel machen. Hierbei wäre die BDNF-Erniedrigung als Reaktion auf die reduzierte neuronale Aktivität bei Depression zu deuten, wie von Greenberg *et al.* (2009) beschrieben. Die mangelnde neuronale Aktivität führt über fehlende Stimulation des Tissue Plasminogen Activator (TPA) zu einer unzureichenden Katalyse von proBDNF zu maturem BDNF (Naggapan *et al.*, 2009). Es ist denkbar, dass der BDNF-steigernde Effekt antidepressiver Therapien mit Antidepressiva, TMS (Dwiwedi 2009) und EKT (Nibuya *et al.* 1995) primär aus der geringeren Depressivität resultiert. Dagegen spricht jedoch eindeutig, dass die Antidepressiva-Therapie nicht wirkt, wenn eine BDNF-Steigerung nicht möglich ist (Monteggia *et al.*, 2007; Adachi *et al.*, 2008).

In Zusammenschau des Forschungsstandes ist anzunehmen, dass eine primär erniedrigte BDNF-Konzentration kausal zur Depression führt. Wahrscheinlich üben jedoch Depressionssymptome, insbesondere die verminderte neuronale Aktivität, Einfluss auf BDNF aus. Daraus ergibt sich ein Circulus Vitiosus, der bei einem untherapierten depressiven Patienten eine progrediente BDNF-Reduktion zur Folge hat.

BDNF und Kognition

Im Folgenden wird ein Zusammenhang zwischen kognitiven Leistungen und der BDNF-Konzentration überprüft (**Hypothese 7**).

Es konnte nachgewiesen werden, dass niedrige Vollblutwerte dieses Neurotrophins mit der Einschränkung von Arbeitsgedächtnis, mittelfristigem Gedächtnis, Langzeitgedächtnis, Exekutivfunktionen und Sprachdekodieren einhergehen.

Dies sind dieselben kognitiven Leistungen, mit denen auch die Depression in Zusammenhang steht. Es ist vorstellbar, dass der Kausalzusammenhang zwischen

Depression und Kognition besteht und BDNF allein durch seine signifikante Korrelation mit der Depressivität einen Scheinzusammenhang zu diesen kognitiven Werten erhält. Jedoch ist ein direkter Einfluss von BDNF auf die kognitive Leistung auch in Betracht der Studienlage sehr wahrscheinlich. So beschrieben Lu *et al.* (2008) eine BDNF-modulierte Transformation von früher zu später Langzeitpotenzierung als Voraussetzung für eine Proteinsynthese, welche eine Notwendigkeit für Langzeitgedächtnisleistungen sei. Greenberg *et al.* (2009) fassten in einem Review zusammen, dass BDNF in der aktuellen neuronalen Forschung ein positiver Einfluss auf die synaptische Plastizität zugeschrieben wird, aus welchem eine kognitive Leistungssteigerung resultiert. In weiteren Studien von u. a. Linnarsson *et al.* (1997), Tsai (2003), Heldt *et al.* (2007) und Jacobsen *et al.* (2009) wird BDNF ein wesentlicher Einfluss auf kognitive Leistungen beigemessen. Dias *et al.* (2009) fanden dagegen keinen Zusammenhang zwischen BDNF und Kognition. Die Untersuchung wurde hierbei jedoch an Patienten mit bipolarer Störung durchgeführt, im Gegensatz zur Major Depression, welche in den vorgenannten Studien zu Grunde liegt. Die Studie von Dias *et al.* ist mit den anderen Studien nicht vergleichbar, da die Patienten keine signifikant niedrigeren BDNF-Konzentrationen aufwiesen und teils mit BDNF-reduzierenden Antipsychotika, teils mit BDNF-steigernden AD behandelt waren.

Die Auswirkung des Val66Met Polymorphismus des BDNF-Gens auf die Kognition wird uneinheitlich bewertet. So beschreiben Schofield *et al.* (2009) eine Reduktion des verbalen Gedächtnisses wie auch der Informationsverarbeitung im funktionellen MRT. Benjamin *et al.* (2010) widerlegen jedoch einen solchen Zusammenhang. Die Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit wird durch eine Gen Mutation somit nicht ausreichend erklärt.

Epiphenomenen der Depression

Die Mitbedingung der kognitiven Leistungsminderung durch eine Reduktion der Grundvoraussetzungen für geistige Leistung (Motivation und Aufmerksamkeit), wie auch der kognitiven Kernfunktionen (Exekutivfunktionen und Processing Speed) in unserem Patientenkollektiv soll im Folgenden diskutiert werden (**Hypothese 8**).

Wie erwartet zeigen sich zusammenhängend mit erniedrigtem „Processing Speed“ auch schlechtere Ergebnisse für alle getesteten kognitiven Bereiche. Die Antriebs- oder Motivationsminderung ist Hauptsymptom der Depression und wurde durch die GDS und HDS bei allen Depressionspatienten nachgewiesen. Der Rey-O Copy Test eignet sich

gut, um die Aufmerksamkeit und Konzentration zu überprüfen. Er fällt im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl für LOD als auch für EOD signifikant schlechter aus, die Konzentration ist demnach herabgesetzt. Für Exekutivfunktionen und Processing Speed werden ebenfalls neuropsychologische Tests durchgeführt, die zeigen, dass sowohl Exekutivfunktionen (Trail Making Test B, Figural Relations), als auch Processing Speed (verbale Flüssigkeitstests, Trail Making Test A) bei der Depression signifikant beeinträchtigt sind. Zusätzlich wurden Korrelationen des Processing Speed mit allen getesteten kognitiven Domänen überprüft, für die sich sämtlich ein signifikanter Zusammenhang ergab. Wir interpretieren diese Korrelation als negativen Einfluss der reduzierten Verarbeitungsgeschwindigkeit auf die anderen Leistungsgebiete. Somit sind alle vier genannten Voraussetzungen für kognitive Leistungsfähigkeit (Motivation, Konzentration, Processing Speed und Exekutivfunktionen) bei der Depression betroffen, wodurch eine generelle Einschränkung, wie beobachtet, erklärt wird. Dies wird als Epiphenomen der Depression bezeichnet und ist mehrfach wissenschaftlich beschrieben worden (Ravnikilde *et al.*, 2002; Baune *et al.*, 2006; Sheline *et al.*, 2006). Sheline *et al.* (2006) zeigten bei 155 Patienten mit Major Depression eine Korrelation zwischen Processing Speed und den getesteten Variablen: episodisches Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Sprache und Exekutivfunktionen. Unsere Ergebnisse sind demnach kongruent mit dem Stand der Forschung. Betrachtet man die oben beschriebenen spezifischen Defizite, so wird klar, dass die kognitive Beeinträchtigung depressiver Patienten nicht allein durch dieses Epiphenomen zu erklären sind. Dies bestätigen auch Austin *et al.* (2001), da sie eine nach Genesung fortbestehende kognitive Einschränkung bei Depressiven beobachteten.

Biasfaktoren und Kognition

Da jede klinische Studie äußeren Einflüssen ausgesetzt ist, betrachten wir als Nächstes die potenziellen Biasfaktoren der kognitiven Leistungsfähigkeit: Ausbildungsjahre und Alter. Bei längerer Ausbildungsdauer erwarten wir eine bessere Leistungsfähigkeit in semantischem Gedächtnis und Exekutivfunktionen (**Hypothese 9**).

Es bestätigt sich, dass mit steigender Anzahl an Ausbildungsjahren bessere Ergebnisse für das semantische Gedächtnis, gemessen in der Punktsomme verbale Flüssigkeit und Exekutivfunktionen erreicht werden. In der längeren Ausbildungszeit wurden die Patienten potenziell in beiden Fähigkeiten geschult. Durch das Aneignen von Lernstrategien für sachliche Inhalte wird die semantische Gedächtnisleistung gesteigert.

Übungen zum Kombinieren, Strukturieren und Verarbeiten von Informationen in einem Gesamtkontext schulen die Exekutivfunktionen. Die anderen kognitiven Leistungen korrelieren jedoch nicht signifikant mit der Anzahl an Ausbildungsjahren. Vergleichbar mit unserem Ergebnis fanden Bhalla *et al.* (2005) eine Abhängigkeit des semantischen Wissens vom Ausbildungsgrad bei geriatrischen Patienten, Exekutivfunktionen standen in der zitierten Studie jedoch nicht mit Ausbildungsjahren in Zusammenhang. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden von Bhalla *et al.* die Patienten nach hoher oder niedriger Ausbildung dichotomisiert und verglichen. Wir führten jedoch keinen einfachen Vergleich zweier Subgruppen durch, sondern nutzten Regressionsanalysen um eine Korrelation zwischen einer steigenden Anzahl an Ausbildungsjahren und kognitiven Leistungen zu ermitteln. Unsere Ergebnisse geben daher ein genaueres Bild über die Beziehung der Variablen.

Mit steigendem Lebensalter sinken die Testergebnisse für mittelfristiges und Langzeitgedächtnis. Einen Zusammenhang zwischen Alter und Gedächtnis wiesen auch Sheline *et al.* (2006) nach, die zusätzlich eine Korrelation des Alters zur Verarbeitungsgeschwindigkeit darstellten. Die Verarbeitungsgeschwindigkeit zeigt sich in unserer Studie unabhängig vom Alter. Da die Verarbeitungsgeschwindigkeit signifikant mit allen kognitiven Funktionen korreliert, würde ein solcher Zusammenhang mit dem Alter einen deutlichen Störfaktor für die Interpretation der Ergebnisse darstellen. In unserer Studie kann somit das Alter als Bias der Kognition ausgeschlossen werden.

Es ist dabei zu bedenken, dass im Senium die Inzidenz von Demenzen ansteigt, welche in dieser Altersgruppe den wahrscheinlich stärksten Einfluss auf die geistige Leistungsfähigkeit ausüben. In unserer Studie war Demenz ein Ausschlusskriterium für Probanden. Dennoch ist denkbar, dass Frühstadien von Demenz oder „Mild cognitive impairment“ unerkant blieben und ggf. zu Leistungsdifferenzen führten. Caraci *et al.* (2010) beschrieben Gemeinsamkeiten in der Genese von Demenz und Depression, wodurch sie Komorbiditäten erklärten. In der Literatur wird insbesondere die LOD als Vorstufe einer Demenz diskutiert (Butters *et al.*, 2000; Salloway *et al.*, 2002; Elderkin-Thompson *et al.*, 2007), deren vaskuläre Genese mit Marklagerveränderungen eher zur demenziellen Entwicklung prädestiniert als die EOD ohne morphologisches Korrelat. Im Falle einer Bestätigung dieser Hypothese durch weiterführende Studien wäre dies ein möglicher Bias Faktor für die kognitive Differenzierung von LOD und EOD.

4.2 Material und Methoden

Grundlegend für eine valide Studie ist die Homogenität des Probandenkollektivs, geeignete standardisierte Testverfahren und eine objektive statistische Auswertung. Zur Gewährleistung dieser Kriterien wurden daher folgende Vorkehrungen getroffen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien waren auf das Studiendesign ausgerichtet und für Patienten wie auch für Kontrollprobanden identisch, abgesehen von der gruppendifinierenden Depression. Da die geriatrische Depression Fokus der Untersuchung war, wurde der Altersrahmen entsprechend auf 60-80 Jahre festgelegt. Probanden und Patienten wurden jedoch auch ab dem 50. Lebensjahr zugelassen, insofern ein gleichaltriger Proband in den anderen Gruppen eingeschlossen werden konnte. Alle Konditionen außerhalb der Depression, welche sich auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirken können, wurden ausgeschlossen. Hierzu zählten u.a. Demenz, zerebrale Erkrankungen wie z.B. stattgehabte zerebrale Ischämien, Epilepsie oder strukturelle Hirnläsionen. Um sicherzustellen, dass die objektive Messbarkeit der Kognition nicht beeinflusst ist, wurden Probanden mit Blindheit, Taubheit, Sprachstörung und jeder weiteren Form der Kommunikationsbeeinträchtigung aus der Studie ausgeschlossen. Patienten mit Migrationshintergrund, welche die deutsche Sprache sicher beherrschen mussten, wurden für die Untersuchungsgruppen gematcht. Hierdurch sollte verhindert werden, dass sprachliche Nachteile wie z.B. ein geringerer Wortschatz zu keiner Gruppendifferenz führen. Die drei Untersuchungsgruppen unterschieden sich formal nur in der Depressionsform (EOD, LOD oder keine Depression). Insgesamt war damit eine weitgehende Homogenität des Probandenkollektivs gegeben. Dies ist Voraussetzung dafür, auftretende Gruppenunterschiede der Depressionsform zuzuschreiben.

Die angewandten Testverfahren der Neuropsychologie wie auch der labormedizinischen BDNF-Bestimmung waren sämtlich standardisiert, an großen Kollektiven getestet, normiert und gängig. Validität und Reliabilität der Tests (siehe **Kapitel 2.3**) entsprachen wissenschaftlichen Voraussetzungen. Die Auswahl der neuropsychologischen Tests erfolgte nach den kognitiven Leistungen, welche durch die Tests gemessen werden. Grundlage war die anerkannte Testbatterie CERAD, welche vom *National Institute on Aging* in den USA entwickelt wurde. Diese Testbatterie wurde modifiziert und um weitere Tests ergänzt, um für die in unserer Studie wichtigen kognitiven Domänen mindestens je ein Ergebnis zu erhalten. Damit ist die kognitive

Leistungsmessung sehr breit gefächert und erlaubt detailliertere Aussagen, als viele Studien (Murata *et al.*, 2001; Fossati *et al.*, 2004; Bhalla *et al.*, 2005) zuvor.

Die Vollblut-BDNF-Bestimmung erfolgte ebenfalls internationalen Standards gerecht mithilfe eines ELISA-Kits der Firma Millipore, welches bereits in zahlreichen BDNF-Studien Anwendung fand. Die valide Aussagekraft dieses Verfahrens wurde von Trajkovska *et al.* in einer umfangreichen Studie überprüft und bestätigt (Trajkovska *et al.*, 2007). Viele Studiengruppen arbeiten jedoch mit Serumkonzentrationen von BDNF (Kobayashi *et al.* 2005; Lang *et al.*, 2006). Die Vergleichbarkeit von Vollblut- und Serum-BDNF ist gegeben, insofern die Blutproben für die Serumbestimmung vor der Messung nicht länger als 12 Monate bei -20°C gelagert werden. Im Serum, nicht jedoch im Vollblut, setzt nach dieser Zeit ein Abbau von BDNF ein, mit dem Resultat falsch niedriger Werte (Trajkovska *et al.*, 2007). Aufgrund mangelnder Lagerungsangaben der Vergleichsstudien ist ein solcher Mess- oder Interpretationsfehler bei diesen nicht auszuschließen. Für die Verwendung von Vollblut spricht außer der Lagerungsstabilität auch die von Trajkovska *et al.* nachgewiesene signifikant geringere Varianz der BDNF-Konzentrationen im Vollblut verglichen mit Serum. Die BDNF-Produktion in Blutzellen konnte von Lee *et al.* (2010) als Einfluss auf die BDNF-Konzentration in Vollblutmessungen ausgeschlossen werden. Einheitliche Normwerte für die BDNF-Vollblutkonzentration sind nicht erhältlich. Da in unserer Studie Untersuchungsgruppen differenziert werden und eine Kontrollgruppe zum Vergleich dient, kann auf Referenzwerte verzichtet werden.

Von Interesse ist die BDNF-Konzentration im Blut, um auf die Konzentration im Gehirn rückzuschließen. In diversen Studien wurde die Korrelation von Blut- und Gehirn-BDNF nachgewiesen (Dwivedi, 2009 Review; Sartorius *et al.*, 2009). Klein *et al.* zeigten 2010, dass dieser proportionale Zusammenhang sowohl für Serum als auch für Vollblutproben gilt. Eine Hirnbiopsie zur Konzentrationsbestimmung ist somit überflüssig, wäre mit einem inadäquaten Risiko verbunden und ethisch nicht zu rechtfertigen.

Die statistische Auswertung mithilfe von SPSS erfolgte am gesamten Datensatz der eingeschlossenen Personen. Um einer Ergebnisverzerrung vorzubeugen, wurden keine unerwarteten Werte ausgeschlossen und Alter und Ausbildungsjahre als potenzielle Biasfaktoren getestet. Die Grundvariablen, welche später als „unabhängige Variable“ genutzt wurden (Alter, Ausbildungsjahre, Depressivität und BDNF) wurden sämtlich auf Normalverteilung getestet, da das Vorliegen einer Normalverteilung Voraussetzung für die weiterführenden statistischen Tests ist. Das Depressivitätsmaß Hamilton

Depressions Skala zeigte als einziges keine Normalverteilung und wurde daher von weiteren Berechnungen ausgeschlossen. Die statistischen Tests wurden sämtlich für alle neuropsychologischen Domänen, alle Untergruppen und möglichen Kombinationen durchgeführt. Damit ist sichergestellt, dass alle Ergebnisse für den Gesamtkontext gültig sind. Wenn gruppenspezifische Eigenheiten beschrieben werden, so wurde in jedem Fall berechnet, dass diese in den anderen Gruppen in gleicher Form nicht vorliegen. Zur statistischen Auswertung der Neuropsychologie wurden hier Rohwerte (und keine Z-Werte) der Testergebnisse genutzt. Dies bot sich an, da eine gesunde Kontrollgruppe zum Vergleich getestet wurde. Bei Z-Werten hingegen wäre bereits ein Vergleich zur Normalbevölkerung integriert, welche nicht nach den hier verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert ist. Die Verwendung der Rohwerte trägt damit in unserer Studie zur reliablen Gegenüberstellung von EOD und LOD Patienten und Kontrollprobanden bei.

Neben der theoretischen Planung der Studie ist der Untersucher auch auf die Compliance der Patienten und Probanden angewiesen. Da das Patientenkollektiv durchweg an Depressionen litt und dadurch antriebsgemindert war, stellte sich die Kooperation teilweise erschwert dar. Ca. 30% von 60 potentiell in Frage kommenden Patienten lehnten eine Studienteilnahme ab oder brachen die Untersuchung während der neuropsychologischen Testung ab (8%). Da dies besonders Patienten mit hohem Schweregrad der Depression betraf, lässt sich eine Verzerrung der Stichprobe hin zur etwas leichteren Depression nicht völlig ausschließen. Aufgrund der Freiwilligkeit der Studienteilnahme und der Zustimmungspflicht war es uns nicht möglich, das genannte Problem zu umgehen.

Ein weiterer Einflussfaktor auf die Datenerhebung zeigte sich neben der Neuropsychologie auch für BDNF. Wie beschrieben haben Antidepressiva einen steigernden Effekt auf BDNF (Piccinni *et al.*, 2008). Alle hier untersuchten depressiven Patienten nahmen Antidepressiva der Klassen SSRI und TCA ein, wodurch sich eine relative Homogenität der Vorbehandlung ergab. Die Dauer der Einnahme war jedoch in den meisten Fällen nicht genau eruierbar, da die Patienten nur unzureichende Angaben darüber machen konnten und aus den Akten oft nur die aktuelle Medikation erhoben werden konnte. Insgesamt ist also eine höhere BDNF-Konzentration im Patientenkollektiv zu erwarten, als bei unbehandelten Depressiven. Die Auswirkung der

Vormedikation auf unsere Studie führt daher zu keinen falsch positiven Ergebnissen, sondern vielmehr zu einer Verkleinerung des BDNF-Messunterschiedes zwischen Gesunden und Depressiven. Es wäre wünschenswert, eine unbehandelte Depressionsgruppe zu untersuchen, jedoch ist der Vorenthalt der antidepressiven Medikation zu diesem Zwecke ethisch bedenklich. Zudem sind die meisten der Patienten zum Hospitalisierungszeitpunkt bereits medikamentös vorbehandelt.

Ein Effekt der AD-Therapie auf kognitive Leistungen ist ebenfalls denkbar, jedoch ist mehrfach ein signifikanter Zusammenhang zwischen antidepressiver Therapie und Kognition widerlegt worden (Ravnkilde *et al.*, 2002; Baune *et al.*, 2006).

4.3 Zusammenfassende Diskussion

In der vorliegenden kontrollierten Studie wurden mithilfe eines Vergleichs homogener, gut selektierter Untersuchungsgruppen, standardisierter Testverfahren und objektiver statistischer Analyse valide Ergebnisse für Depressivität, Kognition und BDNF-Konzentration der Depressionsuntergruppen LOD und EOD erhalten. Durch Interpretation dieser Ergebnisse im Kontext des aktuellen Forschungsstandes können für die Depressionsgruppen differenzierte theoretische Krankheitskonzepte entwickelt werden:

Organische, präfrontale Dysfunktionshypothese der LOD

Bei der im geriatrischen Lebensalter erstmals auftretenden Late Onset Depression handelt es sich möglicherweise vorwiegend um eine, durch Krankheitsdisposition organisch getriggerte, vaskuläre Degeneration, die über eine präfrontal betonte BDNF-Reduktion zur präfrontalen Dysfunktion mit Einschränkung der Exekutivfunktionen und damit zur generellen Kognitionseinschränkung führt. Die nachgewiesene geringere Depressivität resultiert aus der stärker organischen als psychischen Komponente der Erkrankung, wie auch der präfrontalen Akzentuierung. Die stärker in die Emotionsbildung eingebundenen Hirnregionen Hippocampus und Amygdala sind in ihren kognitiven Aufgaben nicht spezifisch betroffen.

Selbstverstärkungshypothese der EOD

Für die Early Onset Depression entwickelten wir die Selbstverstärkungshypothese der Depression. Hierbei führt eine genetische Disposition z.B. zusammen mit einer auslösenden Lebenssituation zu einer ersten depressiven Episode, die durch negatives Feedback der Umgebung auf depressive Symptome verstärkt oder rekurrent wird. Ein zweiter Selbstverstärkungsmechanismus wird über eine depressionsinduzierte BDNF-Reduktion vermittelt.

Die große Überlappung dieser Depressionsformen bezüglich u.a. Symptomatik und Therapie werden hierbei nicht abgebildet, da diese Hypothesen zur Differenzierung der Krankheitsbilder gedacht sind.

Es handelt sich bislang noch um Theorien der Pathogenese. Für die Verifikation sind größere Folgestudien notwendig, um Kausalzusammenhänge abzubilden. So wären z.B. Longitudinalstudien zum BDNF-Konzentrationsverlauf sinnvoll, die Aufschluss über

den zeitlichen Zusammenhang von BDNF-Reduktion und Depressionsmanifestation geben könnten. Des Weiteren wären Messungen der BDNF-Distribution im EOD und LOD Gehirn von Interesse, um eine möglicherweise spezifische präfrontale BDNF-Reduktion in der LOD nachzuweisen. Nicht zuletzt sollte die therapeutische Nutzbarkeit von BDNF als Medikament im Menschen näher eruiert werden, da in Tierversuchen hiermit bereits Erfolge erzielt werden konnten.

Falls die o.g. Krankheitskonzepthypothesen für EOD und LOD durch weitere Studien bestätigt werden, ergeben sich folgende differentialtherapeutische Konsequenzen:

Bei den LOD Patienten ist eine optimierte Einstellung vaskulärer Risikofaktoren wie u.a. Hypertonie und Hyperlipoproteinämie anzustreben. Die EOD Patienten würden stärker von einer sehr frühen psychotherapeutischen Intervention mit Verhaltenstherapie und Antidepressiva-Gabe profitieren, um einen Circulus Vitiosus der Depression zu vermeiden. Wenn BDNF als wirksames Medikament verfügbar gemacht werden könnte, so wäre der Einsatz bei beiden Depressionsuntergruppen sinnvoll.

5. Zusammenfassung

Im geriatrischen Alter ist die Depression neben demenziellen Erkrankungen einer der wichtigsten Einflussfaktoren für die kognitive Leistungsfähigkeit, die unabdingbar für die Lebensqualität und Selbstständigkeit der Patienten ist.

Zur Therapieoptimierung trägt die Erforschung der geriatrischen Depression bei. Zielsetzung der vorliegenden Studie ist die neuropsychologische Differenzierung der Krankheitsbilder „Early Onset Depression“ (EOD) mit Erstmanifestation vor dem 65. Lebensjahr und „Late Onset Depression“ (LOD), welche nach dem 65. Lebensjahr beginnt. Hierbei wird auch die Rolle des nervenstimulierenden Neurotrophins BDNF (brain-derived neurotrophic factor) in der geriatrischen Depression eruiert.

Hierzu wurden 63 Personen zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr in 3 Gruppen eingeteilt: EOD (N=20), LOD (N=21) und Kontrollprobanden (N=22). Diese wurden einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie sowie einer BDNF-Vollblutbestimmung unterzogen und gegenübergestellt.

Es zeigten sich für die depressiven Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden reduzierte Leistungen in nahezu allen kognitiven Funktionen, wie auch niedrigere BDNF-Konzentrationen. Die LOD unterschied sich signifikant durch stärker reduzierte Exekutivfunktionen von der EOD. Korrelationen konnten für Depressivität und Kognition, für Depressivität und BDNF wie auch für Kognition und BDNF nachgewiesen werden.

Mithilfe dieser Ergebnisse lassen sich bestehende Theorien zur Pathogenese von EOD und LOD weiterentwickeln. Der EOD wird hierbei eine genetische Disposition zugeschrieben, bei der es im frühen Erwachsenenalter zu einer BDNF-unabhängigen depressiven Episode kommt, welche durch Selbstverstärkungsmechanismen wie negatives Umweltfeedback und depressionsinduzierter BDNF-Reduktion persistiert oder rekurrent wird. Der LOD hingegen liegt eher eine organisch bedingte, präfrontale vaskuläre Degeneration zugrunde, die zusätzlich über eine BDNF-Reduktion zur präfrontalen Dysfunktion mit dysexekutivem Syndrom führt.

Die Hypothesen der Krankheitsgenesen bedürfen weiterer Longitudinal- und BDNF-Studien, die im Falle einer Verifikation zur Entwicklung von Differentialtherapien führen könnten. Bei diesen könnte es sich um frühe Verhaltenstherapie bei EOD und Blutdruck- sowie Cholesterinsenkung in der LOD handeln. Falls durch Studien bestätigt, könnte eine BDNF-Substitution als neuer Therapieansatz genutzt werden.

6. Literaturverzeichnis

Abercrombie, H.C., Schaefer, S.M., Larson, C.L., Oakes, T.R., Lindgren, K.A., Holden, J.E., Perlman, S.B., Turski, P.A., Krahn, D.D., Benca, R.M., Davidson, R.J. (1998). Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport*. 1998 Oct 5;9(14):3301-7.

Adachi, M., Barrot, M., Autry, A.E., Theobald, D., Monteggia, L.M. (2008). Selective loss of brain-derived neurotrophic factor in the dentate gyrus attenuates antidepressant efficacy. *Biol Psychiatry*. 2008 Apr 1;63(7):642-9.

Alexopoulos, G.S. (2003). Role of executive function in late-life depression. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(14):18-23.

Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F., Starke, K. (2005). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Elsevier (Urban & Fischer). S 723.

Andrade, P., Carrillo-Ruiz, J.D., Jiménez, F. (2009). A systematic review of the efficacy of globus pallidus stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2009 Jul;16(7):877-81.

Antunes, B.P., Rosa, M.A., Belmonte-de-Abreu, P.S., Lobato, M.I., Fleck, M.P. (2009). Electroconvulsive therapy in major depression: current aspects. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009 May;31(1):26-33.

Ardila, A., Rosselli, M. (2002) Acalculia and dyscalculia. *Neuropsych Rev*. 2002 Dec;12(4): 179-231.

Aronson, E., Wilson, D.T., Akert, R.M. (2008) Sozialpsychologie, 6. aktualisierte Ausgabe. Prentice Hall. S.490.

Aschenbrenner, S., Lange, K., Tucha, O. (2000). Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT). Hogrefe Verlag, Göttingen.

Atkinson, R.C., Shiffrin, R.M. (1971). The control of short-term memory. *Sci Am.* 1971 Aug;225(2):82-90.

Austin, M.P., Mitchell, P., Goodwin, G.M. (2001). Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *British journal of Psychiatry*, 178, 200-206.

Backenstrass, M. (1998). Depression und partnerschaftliche Interaktion. Waxmann Verlag. S. 73-78.

Baghai, T., Frey, R., Kasper, S. (2004). elektrokonvulsionstherapie: klinische und wissenschaftliche aspekte. Springer-Verlag Wien New York. S.3-51.

Ballmaier, M., Narr, K.L., Toga, A.W., Elderkin-Thompson, V., Thompson, P.M., Hamilton, L., Haroon, E., Pham. D., Heinz, A., Kumar, A. (2008). Hippocampal Morphology and Distinguishing Late-Onset From Early-Onset Elderly Depression. *Am J Psychiatry*. 2008 Feb;165(2):229-37.

Beaudreau, S.A., O'Hara, R. (2008). Late-life anxiety and cognitive impairment: a review. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008 Oct;16(10):790-803.

Barde, Y.A., Edgar, D., Thoenen, H. (1982). Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J.*,1: 549-553.

Baune, B.T., Suslow, T., Engeli, A., Arolt, V., Berger, K. (2006). The association between depressive mood and cognitive performance in an elderly general population – the MEMO Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(2): 142-9.

Bearden, C.E., Glahn, D.C., Monkul, E.S., Barrett, J., Najt, P., Villarreal, V., Soares, J.C. (2006). Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar depression. *Psychiatry Res*. 2006;142:139–150.

Bella, A.J., Lin, G., Lin, C.S., Hickling, D.R., Morash, C., Lue, T.F. (2009). Nerve growth factor modulation of the cavernous nerve response to injury. *J Sex Med.* 2009 Mar;6 Suppl 3:347-52.

Benazzi, F. (2009). Classifying mood disorders by age-at-onset instead of polarity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009 Feb 1;33(1):86-93.

Benjamin, S., McQuoid, D.R., Potter, G.G., Payne, M.E., MacFall, J.R., Steffens, D.C., Taylor, W.D. (2010). The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism, hippocampal volume, and cognitive function in geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010 Apr;18(4):323-31.

Berger, M. (2004). *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie.* 2. Auflage. München: Urban und Fischer S.303ff., 542f.

Berger, M. (2009). *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie.* 2. Auflage. München: Urban und Fischer S.491ff.

Bernd, P. (2008). The role of neurotrophins during early development. *Gene Expr.* 2008;14(4):241-50.

Bhalla, R.K., Butters, M.A., Zmuda, M.D., Seligman, K., Mulsant B.H., Pollock, B.G., Reynolds, C.F. (2005). Does education moderate neuropsychological impairment in late-life depression? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005 May;20(5): 413-7.

Binder, D.K. (2007). Neurotrophins in the dentate gyrus. *Progress in Brain Research;* 163: 371-97.

Bremner, J.D., Narayan, M., Anderson, E.R., Staib, L.H., Miller, H.L., Charney, D.S. (2000). Hippocampal Volume Reduction in Major Depression. *Am J Psychiatry* 2000 Jan;157:115-118,

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. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008 Dec;11(8):1169-80.

Buccione, I., Fadda, L., Serra, L., Caltagirone, C., Carlesimo, G.A. (2008). Retrograde episodic and semantic memory impairment correlates with side of temporal lobe damage. *J Int Neuropsychol Soc.* 2008 Nov;14(6): 1083-94.

Butte, M.J., Hwang, P.K., Mobley, W.C., Fletterick, R.J. (1998). Crystal structure of neurotrophin-3 homodimer shows distinct regions are used to bind its receptors. *Biochemistry.* 1998;37: 16 847-16 852.

Butters, M.A., Becker, J.T., Nebes, R.D., Zmunda, M.D., Mulsant, B.H., Pollock, B.G., Reynolds, C.F. (2000). Changes in Cognitive Functioning Following Treatment of Late-Life Depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1949-1954.

Calero, D., Arnedo, L., Navarro, E., Ruiz-Pedrosa, M., Carnero, C. (2002). Usefulness of a 15-Item Version of the Boston Naming Test in Neuropsychological Assessment of Low-Educational Elders With Dementia. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences* 2002 57:187-191.

Campenot, R.B. (1977). Local control of neurite development by nerve growth factor. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 74, 4516-4519.

Caraci, F., Copani, A., Nicoletti, F., Drago, F. (2010). Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. *Eur J Pharmacol.* 2010 Jan 10;626(1):64-71.

Carey, S. (1998). Knowledge of number: Its evolution and ontogeny. *Science* 282 (1998) 641-642.

Chamberlain, S.R., Müller, U., Blackwell, A.D., Robbins, T.W., Sahakian, B.J. (2006). Noradrenergic modulation of working memory and emotional memory in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 2006 Nov;188(4): 397-407.

Chao, M.V., Bothwell, M. (2002). Neurotrophins: to cleave or not to cleave. *Neuron*, 33: 9-12.

Cohen, R.M., Weingartner, H., Smallberg, S.A., Pickar, D., Murphy, D.L. (1982). Effort and cognition in depression. *Archives of General Psychiatry*, 39, 593-598.

Connor, R. (1987). Measurement of Denial in the Terminally Ill. *The Hospice Journal* 2 (4), 51-68.

Cotter, D., Mackay, D., Chana, G., Beasley, C., Landau, S., Everall, I.P. (2002). Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex*. 2002;12:386–394.

De Kloet, E.R. (2004). Hormones and the stressed brain. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Jun;1018:1-15.

Dechant, G., Neumann, H. (2002). Neurotrophins. *Adv Exp Med Biol*. 2002;513:303-34.

Dias, V.V., Brissos, S., Frey, B.N., Andreazza, A.C., Cardoso, C., Kapczinski, F. (2009). Cognitive function and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009 Sep;11(6):663-71.

Dolan, R.J., Bench, C.J., Liddle, P.F., Friston, K.J, Frith, C.D., Grasby, P.M., Frackowiak, R.S. (1993). Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses; symptom or disease specificity?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:1290–1294.

Drevets, W.C. (2003). Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Apr;985:420-44.

Drevets, W. (1994). Geriatric Depression: Brain Imaging Correlates and Pharmacologic Considerations. *Journal of Clinical Psychiatry* 1994, 55:71-81.

Drevets, W.C., Ongür, D., Price, J.L. (1998). Reduced glucose metabolism in the subgenual prefrontal cortex in unipolar depression. *Mol Psychiatry*. 1998;3:190–191.

Duman, R.S., Malberg, J., Nakagawa, S., D'Sa, C. (2000). Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2000;48:732–739.

Duman, R.S. (2002). Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiatry*. 2002;3:306–310.

Dwivedi, Y. (2009). Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009; 5: 433-449.

Egan, M.F., Kojima, M., Callicott, J.H., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., Weinberger, D.R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112:257–269.

Ehrlich, I., Humeau, Y., Grenier, F., Ciocchi, S., Herry, C., Lüthi, A. (2009). Amygdala inhibitory circuits and the control of fear memory. *Neuron*. 2009 Jun 25;62(6):757-71.

Elderkin-Thompson, V., Mintz, J., Haroon, E., Lavretsky, H., Kumar, A. (2007). Executive dysfunction and memory in older patients with major and minor depression. *Arch Clin Neuropsychol*. 2007 Feb;22(2):261-70.

Ellison, J., Verma, S. (2003). *Depression in Later Life: A Multidisciplinary Psychiatric Approach*. Marcel Dekker. S.159/160; S.311/312.

Emminger, H., Kia, T. (2008). *Exaplan: Das Kompendium für klinische Medizin Band 2*, Elsevier GmbH, Urban&Fischer Verlag. S. 2100-2106.

Epstein, J., Pan, H., Kocsis, J.H., Yang, Y., Butler, T., Chusid, J., Hochberg, H., Murrough, J., Strohmayer, E., Stern, E., Silbersweig, D.A. (2006). Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. *Am J Psychiatry*. 2006 Oct;163(10):1784-90.

Ferrer, I., Marín, C., Rey, M.J., Ribalta, T., Goutan, E., Blanco, R., Tolosa, E., Martí, E. (1999). BDNF and full-length and truncated TrkB expression in Alzheimer disease. Implications in therapeutic strategies. *J neuropathol Exp Neurol*. 1999 Jul;58(7):729-39.

Filuś, J.F., Rybakowski, J. (2005). Neurotrophic factors and their role in the pathogenesis of affective disorders. *Psychiatr Pol*. 2005 Sep-Oct;39(5):883-97.

Fiore, M., Chaldakov, G.N., Aloe, L. (2009). Nerve growth factor as a signalling molecule for nerve cells and also for the neuroendocrine-immune systems. *Rev Neurosci*. 2009;20(2):133-45.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. (1975). Mini-Mental State (a practical method for grading the state of patients for the clinician). *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.

Fossati, P., Harvey, P.O., Le Bastard, G., Ergis, A.M., Jouvent, R., Allilaire, J.F. (2004). Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *J Psychiatr Res*. 2004 Mar-Apr;38(2): 137-44.

Fossati, P., Radtchenko, A., Boyer, P. (2004). Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;5:S503–S510.

Fountoulakis, K.N., Tsolaki, M., Iacovides, A., Yesavage, J., O'Hara, R., Kazis, A., Ierodiakonou, C. (1999). The validation of the short form of the Geriatric Depression Scale (GDS) in Greece. *Aging (Milano)*. 1999 Dec;11(6):367-72.

Fountoulakis, K., O'Hara, R., Iacovides, A., Camilleri, C.P., Kaprinis, S., Kaprinis, G., Yesavage, J. (2003). Unipolar late-onset depression: A comprehensive review. *Annals of General Hospital Psychiatry* 2003, 2:11: 10.1186/1475-2832-2-11.

Frodl, T., Meisenzahl, E., Zetzsche, T., Bottlender, R., Born, C., Groll, C., Jäger, M., Leinsinger, G., Hahn, K., Möller, H.J. (2002). Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biol Psychiatry*. 2002 May 1;51(9):708-14.

Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Zill, P., Baghai, T., Rujescu, D., Leinsinger, G., Bottlender, R., Schule, C., Zwanzger, P., Engel, R.R., Ruprecht, R., Body, B., Reiser, M., Moller, H.J. (2004). Reduced hippocampal volume associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61: 177-183.

Fujikawa, T., Yamawaki, S. (1994). Magnetic resonance in patients with affective illness -relationship with silent cerebral infarction. *Nippon Rinsho*. 1994 May;52(5):1175-9.

Fukuoka, T., Kondo, E., Dai, Y., Hashimoto, N., Noguchi, K. (2001). Brain-derived neurotrophic factor increases in the uninjured dorsal root ganglion neurons in selective spinal nerve ligation model. *J Neurosci*. 2001 Jul 1;21(13):4891-900.

Gauggel, S. & Birkner, B. (1999). Validität und Reliabilität einer deutschen Version der Geriatrischen Depressionsskala. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 28, 18-27.

Ghika, J., Villemure, J.G., Fankhauser, H., Favre, J., Assal, G., Ghika-Schmid, F. (1998). Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a 2-year follow-up review. *J Neurosurg*. 1998 Nov;89(5):713-8.

Goldenberg, G. (1997). *Neuropsychologie: Grundlagen, Klinik, Rehabilitation*. Fischer Verlag. S1-211.

Gomez-Pinilla, F., Vaynman, S., Ying, Z. (2008). Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. *Eur J Neurosci.* 2008 Dec;28(11):2278-87.

Goodwin, G.M. (1997). Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobe in depression. *Journal of Psychopharmacology*, 11, 115-122.

Greenberg, B.D., Price, L.H., Rauch, S.L., Friehs, G., Noren, G., Malone, D., Carpenter, L.L., Rezai, A.R., Rasmussen, S.A. (2003). Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues. *Neurosurg Clin N Am.* 2003 Apr;14(2):199-212.

Greenberg, B.D., Rezai, A.R. (2003). Mechanisms and the current state of deep brain stimulation in neuropsychiatry. *CNS Spectr.* 2003 Jul;8(7):522-6.

Greenberg, M.E., Xu, B., Lu, B., Hempstead, B.L. (2009). New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. *J Neurosci.* 2009 Oct 14;29(41):12764-7.

Griesbach, G.S., Hovda, D.A., Gomez-Pinilla, F. (2009). Exercise-induced improvement in cognitive performance after traumatic brain injury in rats is dependent on BDNF activation. *Brain Res.* 2009 Sep 8;1288:105-15.

Groves, J.O. (2007). Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Mol Psychiatry.* 2007 Dec;12(12):1079-88.

Gupta, M.A., Gupta, A.K. (2004). Stressful major life events are associated with a higher frequency of cutaneous sensory symptoms: an empirical study of non-clinical subjects. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004 Sep;18(5):560-5.

Hamani, C., Diwan, M., Macedo, C.E., Brandão, M.L., Shumake, J., Gonzalez-Lima, F., Raymond, R., Lozano, A.M., Fletcher, P.J., Nobrega, J.N. (2009). Antidepressant-Like Effects of Medial Prefrontal Cortex Deep Brain Stimulation in Rats. *Biol Psychiatry*. 2009 Oct 9.

Hamilton, M. (1996). *Internationale Skalen für Psychiatrie* (4. Auflage). CIPS (Hrsg.) Göttingen: Beltz Test GmbH.

Hallbook, F., Ibanez, C.F., Persson, H. (1991). Evolutionary studies of the nerve growth factor family reveal a novel member abundantly expressed in *Xenopus* ovary. *Neuron*, 6: 845-858.

Härting, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K. & Kessler, J. (2000). *Wechsler Gedächtnistest – Revidierte Fassung*. Göttingen: Huber.

Hartje, W., Poeck, K. (2006). *Klinische Neuropsychologie*. Thieme Verlag. S.28/29.

Harvey, P.O., Fossati, P., Pochon, J.B., Levy, R., Lebastard, G., Lehericy, S., Allilaire, J.F., Dubois, B. (2005). Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *Neuroimage*. 2005 Jul 1;26(3):860-9.

Hashimoto, K., Shimizu, E., Iyo, M. (2004). Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Rev*. 2004 May;45(2):104-14.

Hautzinger, M. (2000). *Kognitive Verhaltenstherapie bei psychischen Störungen*. Beltz. S.350.

Heldt, S.A., Stanek, L., Chhatwal, J.P., Ressler, K.J. (2007). Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol Psychiatry*. 2007 Jul;12(7):656-70.

Hellweg, R., von Arnim, C.A.F., Büchner, M., Huber, R., Riepe, M.W. (2003). Neuroprotection and neuronal dysfunction upon repetitive inhibition of oxidative phosphorylation. *Exp Neurol*. 2003 Oct;183(2):346-54.

Hellweg, R., Lohmann, P., Huber, R., Kühl, A., Riepe, MW. (2006). Spatial navigation in complex and radial mazes in APP23 animals and neurotrophin signaling as a biological marker of early impairment. *Learn Mem.* 2006 Jan-Feb;13(1):63-71. Epub 2006 Jan 17.

Henry, J., Crawford, J.R. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in depression. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2005 Jan;27(1): 78-101.

Herholz, S. (2001). Die Depression aus Sicht der Humanbiologie, Psychologie und Soziologie. GRIN Verlag. S. 13-15.

Herrmann, L.L., Goodwin, G.M., Ebmeier, K.P. (2007). The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychological Medicine*, 2007, 37, 1693-1702.

Heymann, A., Fillenbaum, G.G. (1997). Overview: Clinical sites, case material and special studies. *Neurology* 49, (Suppl.3), 2-6.

Hickie, I., Naismith, S., Ward, P.B., Turner, K., Scott, E., Mitchell, P., Wilhelm, K., Parker, G. (2005). Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. *Br J Psychiatry.* 2005 Mar;186: 197-202.

Hinkelmann, K., Moritz, S., Botzenhardt, J., Riedelel, K., Wiedemann, K., Kellner, M., Otte.C. (2009). Cognitive Impairment in Major Depression: Association with Salivary Cortisol. *Biol Psychiatry.* 2009 Aug, 25.

Horan, W.P., Pogge, D.L., Borgaro, S.R., Stokes, J.M., Harvey, P.D. (1997). Learning and memory in adolescent psychiatric inpatients with depression: a normative study of the California Verbal Learning Test. *Arch Clin Neuropsychol.* 1997;12:575–584.

Hoshaw, B.A., Malberg, J.E., Lucki, I. (2005). Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res.* 2005 Mar 10;1037(1-2):204-8.

Howells, D.W., Porritt, M.J., Wong, J.Y., Batchelor, P.E., Kalnins, R., Hughes, A.J., Donnan, G.A. (2000). Reduced BDNF mRNA expression in Parkinson's disease substantia nigra. *Exp Neurol.* 2000 Nov;166(1):127-35.

Hu, Y., Russek, S.J. (2008). BDNF and the diseased nervous system: a delicate balance between adaptive and pathological processes of gene regulation. *J Neurochem.* 2008 Apr ;105(1) :1-17.

Huber, G. (2005). *Psychiatrie: Lehrbuch für Studium und Weiterbildung*, Schattauer, S. 47ff., S.206.

Hwang, J.P., Tsai, S.J., Hong, C.J., Yang, C.H., Lirng, J.F., Yang, Y.M. (2006). The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic-factor gene is associated with geriatric depression. *Neurobiol Aging.* 2006 Dec;27(12):1834-7. Epub 2005 Dec 15.

Ibarguen-Vargas, Y., Surget, A., Vourc'h, P., Leman, S., Andres, C.R., Gardier, A.M., Belzung, C. (2009). Deficit in BDNF does not increase vulnerability to stress but dampens antidepressant-like effects in the unpredictable chronic mild stress. *Behav Brain Res.* 2009 Sep 14;202(2):245-51.

Indo, Y. (2001). Molecular basis of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): mutations and polymorphisms in TRKA (NTRK1) gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Hum. Mutat.* 2001;18:462–471.

Isaacs, B., Kennie, A. T. (1973). The set test as an aid to the detection of dementia in old people. *British Journal of Psychiatry*, 122(575), 467-470.

Jacobsen, J.P., Redrobe, J.P., Hansen, H.H., Petersen, S., Bond, C.T., Adelman, J.P., Mikkelsen, J.D., Mirza, N.R. (2009). Selective cognitive deficits and reduced hippocampal brain-derived neurotrophic factor mRNA expression in small-conductance calcium-activated K⁺ channel deficient mice. *Neuroscience.* 2009 Sep 29;163(1):73-81.

Janssen, J., Beekman, A.T., Comijs, H.C., Deeg, D.J., Heeren, T.J. (2006). Late-life depression: the differences between early- and late-onset illness in a community-based sample. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006, Jan;21(1):86-93.

Juckel, G., Uhl, I., Padberg, F., Brüne, M., Winter, C. (2009). Psychosurgery and deep brain stimulation as ultima ratio treatment for refractory depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Feb;259(1):1-7.

Kanowski, S. (1994). Age-dependent epidemiology of depression. *Gerontology* 40(1): 1-4.

Kaplan, E.F., Goodglass, H., Weintraub, S. (1978). *The Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea & Febiger.

Kennedy, S.H. (2009). Agomelatine: efficacy at each phase of antidepressant treatment. *CNS Drugs*. 2009;23 Suppl 2:41-7.

Kermani, P., Hempstead, B. (2007). Brain-derived neurotrophic factor: a newly described mediator of angiogenesis. *Trends Cardiovasc Med*. 2007 May;17(4):140-3.

Khundakar, A.A., Zetterström, T.S. (2006). Biphasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment explained by differential transcript regulation. *Brain Res*. 2006 Aug 23;1106(1):12-20.

Kim, J.J., Diamond, D.M. (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci*. 2002 Jun;3(6):453-62.

Kirov, G., Ebmeier, K.P., Scott, A.I., Atkins, M., Khalid N., Carrick, L., Stanfield, A., O'Carroll, R.E., Husain, M.M., Lisanby, S.H. (2008). Quick recovery of orientation after magnetic seizure therapy for major depressive disorder. *Br J Psychiatry*, 2008 Aug;193(2):152-5.

Klein, A.B., Williamson, R., Santini, M.A., Clemmensen, C., Ettrup, A., Rios, M., Knudsen, G.M., Aznar, S. (2010). Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Jul 7:1-7.

Klein, E., Kreinin, I., Chistyakov, A., Koren, D., Mecz, L., Marmur, S., Ben-Shachar, D., Feinsod, M. (1999). Therapeutic Efficacy of Right Prefrontal Slow Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depression: A Double-blind Controlled Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(4):315-320.

Kobayashi, K., Shimizu, E., Hashimoto, K., Mitsumori, M., Koike, K., Okamura, N., Koizumi, H., Ohgake, S., Matsuzawa, D., Zhang, L., Nakazato, M., Iyo, M. (2005). Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with panic disorder: As a biological predictor of response to group cognitive behavioral therapy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* Volume 29, Issue 5, June 2005, Pages 658-663.

Laczó, J., Vlcek, K., Vyhnálek, M. Vajnerová, O., Ort, M., Holmerová, I., Tolar, M., Andel, R., Bojar, M., Hort, J. (2009). Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behav Brain Res*. 2009 Sep 14;202(2): 252-9.

Lang, U., Bajbouj, M., Gallinat, J., Hellweg, R. (2006). Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in depressive patients during vagus nerve stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology* (2006) 187: 56–59.

Lang, U.E., Hellweg, R., Gallinat, J. (2004). BDNF Serum Concentrations in Healthy Volunteers are Associated with Depression-Related Personality Traits. *Neuropsychopharmacology*. 2004. 29: 795-798.

Lange, C., Irle, E. (2004). Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. *Psychol Med*. 2004 Aug;34(6):1059-64.

Lanni, C., Govoni, S., Lucchelli, A., Boselli, C. (2009). Depression and antidepressants: molecular and cellular aspects. *Cell Mol Life Sci*. 2009 Sep;66(18):2985-3008.

Lee, B.H., Myint, A.M., Kim, Y.K. (2010). Psychotropic drugs on in vitro brain-derived neurotrophic factor production in whole blood cell cultures from healthy subjects. *J Clin Psychopharmacol*. 2010 Oct;30(5):623-7.

Lee, R., Kermani, P., Teng, K.K., Hempstead, B.L. (2001). Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science*. 2001;294:1945–1948.

Lehrl, S., Triebig, G., Fischer, B. (1995). Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand*. 1995 May;91(5):335-45.

Linnarsson, S., Björklund, A., Ernfors, P. (1997). Learning deficit in BDNF mutant mice. *Eur J Neurosci*. 1997 Dec;9(12):2581-7.

Lloyd, A.J., Ferrier, I.N., Barber, R., Gholkar, A., Young, A.H., O'Brian, J.T. (2004). Hippocampal volume change in depression: late- and early-onset illness compared. *Br J Psychiatry*. 2004 Jun; 184: 488-95.

Lu, B., Pang, P.T., Woo, N.H. (2005). The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Aug;6(8):603-14.

Lu, Y., Christian, K., Lu, B. (2008). BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem*. 2008 Mar;89(3):312-23.

Lucassen, P.J., Meerlo, P., Naylor, A.S., van Dam, A.M., Dayer, A.G., Fuchs, E., Oomen, C.A., Czéh, B. (2009). Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009 Sep 10.

Luine, V., Martinez, C., Villegas, M., Magariños, A.M., McEwen, B.S. (1996). Restraint stress reversibly enhances spatial memory performance. *Physiol Behav*. 1996 Jan;59(1):27-32.

Lykissas, M.G., Batistatou, A.K., Charalabopoulos, K.A., Beris, A.E. (2007). The role of neurotrophins in axonal growth, guidance and regeneration. *Curr Neurovasc Res*. 2007 May;4(2):143-51.

Machleidt, W., Bauer, M., Lamprecht, F., Rose, H.K., Rohde-Dachser, C. (2004). Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. Georg Thieme Verlag. 7. Auflage, S. 283.

Mack, W.J., Freed, D.M., Williams, B.W., & Henderson, V.W. (1992). Boston Naming Test: Shortened versions for use in Alzheimer's disease. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 47, P154–P158.

MacFall, J.R., Payne, M.E., Provenzale, J.E., Krishnan, K.R. (2001). Medial orbital frontal lesions in late-onset depression. *Biol Psychiatry*. 2001 May 1;49(9):803-6.

MacQueen, G., Campbell, S., McEwen, B.S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R.T., Nahmias, C., Young, L.T. (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Feb 4;100(3): 1387–1392.

Maisonpierre, P.C., Belluscio, L., Squinto, S., Ip, N.Y., Furth, M.E., Lindsay, R.M., Yancopoulos, G.D. (1990). Neurotrophin-3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science*, 247: 1446-1451.

Malenka, R.C., Bear, M.F. (2004). LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*. 2004 Sep 30;44(1):5-21.

Manji, H.K., Quiroz, J.A., Sporn, J., Payne J.L, Denicoff, K., A Gray, N., Zarate, C.A. Jr, Charney, D.S. (2003). Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry*. 2003;53:707–742.

Matsuo, K., Onodera, Y., Hamamoto, T., Muraki, K., Kato, N., Kato, T. (2005). Hypofrontality and microvascular dysregulation in remitted late-onset depression assessed by functional near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*. 2005 May 15;26(1):234-42.

McClelland, S. 3rd, Ford, B., Senatus, P.B., Winfield, L.M., Du, Y.E., Pullman, S.L., Yu, Q., Frucht, S.J., McKhann, G.M. 2nd, Goodman, R.R. (2005). Subthalamic stimulation for Parkinson disease: determination of electrode location necessary for clinical efficacy. *Neurosurg Focus*. 2005 Nov 15;19(5):E12.

McDonald, N.Q., Lapatto, R., Murray-Rust, J., Gunning, J., Wlodawer, A., Blundell, T.L. (1991). New protein fold revealed by a 2.3-Å resolution crystal structure of nerve growth factor. *Nature*. 1991;354:411–414.

Melchior, M., Chastang, J.F., Leclerc, A., Ribet, C., Rouillon, F. (2010). Low socioeconomic position and depression persistence: longitudinal results from the GAZEL cohort study. *Psychiatry Res*. 2010 May 15;177(1-2):92-6.

Mendlewicz, J. (2009). Disruption of the circadian timing systems: molecular mechanisms in mood disorders. *CNS Drugs*. 2009;23 Suppl 2: 15-26.

Miguel-Hidalgo, J.J., Rajkowska, G. (2002). Morphological brain changes in depression. Can antidepressants reverse them?. *CNS Drugs*. 2002;16:361–372.

Monteggia, L.M., Luikart, B., Barrot, M., Theobald, D., Malkovska, I., Nef, S., Parada, L.F., Nestler, E.J. (2007). Brain-derived neurotrophic factor conditional knockouts show gender differences in depression-related behaviors. *Biol Psychiatry*. 2007 Jan 15;61(2):187-97.

Montheil, M. (1993). Manuel de la feuille de dépouillement de la figure complexe de Rey. Paris: Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée. S. 5 – 6.

Müller-Spahn, F. (2002). Depressionen im höheren Lebensalter. In: Gaebel, W., Müller-Spahn, F. (Hg) Diagnostik und Therapie psychischer Störungen. Stuttgart (Kohlhammer).

Murata, T., Kumura, H., Omori, M., Kado, H., Kosaka, H., Iidaka, T., Itoh, H., Wada, Y. (2001). MRI white matter hyperintensities, H-MR spectroscopy and cognitive function in geriatric depression : a comparison of early- and late-onset cases. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2001, 16: 1129-1135.

Murray, S.S., Perez, P., Lee, R., Hempstead, B.L., Chao, M.V. (2004). A novel p75 neurotrophin receptor-related protein, NRH2, regulates nerve growth factor binding to the TrkA receptor. *J. Neurosci.* 2004;24:2742–2749.

Park, M.-J., Kwak, H.-J., Lee, H.-C., Yoo, D.-H, Park, I.-C., Kim, M.-S., Lee, S.-H., Rhee, C.H., Hong, S.-I. (2007). Nerve Growth Factor Induces Endothelial Cell Invasion and Cord Formation by Promoting Matrix Metalloproteinase-2 Expression through the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Signaling Pathway and AP-2 Transcription Factor. *The Journal of Biological Chemistry*, Vol.282, No.42. pp 30485-30496 October 19, 2007.

Nagappan, G., Zaitsev, E., Senatorov, V.V. Jr., Yang, J., Hempstead, B.L., Lu, B. (2009). Control of extracellular cleavage of ProBDNF by high frequency neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Jan 27;106(4):1267-72.

Nestler, E.J., Carlezon, W.A. Jr. (2006). The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry.* 2006 Jun 15;59(12):1151-9.

Nibuya, M., Morinobu, S., Duman, R.S. (1995). Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci.* 1995 Nov;15(11):7539-47.

Nichol, K., Deeny, S.P., Seif, J., Camaclang, K., Cotman, C.W. (2009). Exercise improves cognition and hippocampal plasticity in APOE epsilon4 mice. *Alzheimers Dement.* 2009 Jul;5(4):287-94.

Ongür, D., Drevets, W.C., Price, J.L. (1998). Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:13290–13295.

Osterrieth, P.A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe. Neuchâtel: Delachaux & Niestlé. S. 13 – 14.

Pezet, S., Malcangio, M., Lever, I.J., Perkinson, M.S., Thompson, S.W., Williams, R.J., McMahon, S.B. (2002). Noxious stimulation induces Trk receptor and downstream ERK phosphorylation in spinal dorsal horn. *Mol Cell Neurosci*. 2002 Dec;21(4):684-95.

Piccinni, A., Marazziti, D., Catena, M., Domenici, L., Del Debbio, A., Bianchi, C., Mannari, C., Martini, C., Da Pozzo, E., Schiavi, E., Mariotti, A., Roncaglia, I., Palla, A., Consoli, G., Giovannini, L., Massimetti, G., Dell'Osso, L. (2008). Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *Journal of Affective Disorders* 105 (2008) 279–283.

Pittenger, C., Duman, R.S. (2008). Stress, Depression, and Neuroplasticity: A Convergence of Mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jan;33(1):88-109.

Porter, R.J., Gallagher, P., Thompson, J.M., Young, A.H. (2003). Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *Br J Psychiatry*. 2003;182:214–220.

Pschyrembel, W. (2001). *Klinisches Wörterbuch*. De Gruyter Verlag, 259. Auflage. S. 349.

Pu, S., Matsumura, H., Yamada, T., Ikezawa, S., Mitani, H., Adachi, A., Nakagome, K. (2008). Reduced frontopolar activation during verbal fluency task associated with poor social functioning in late-onset major depression: Multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 Dec;62(6):728-37.

Rahe, R.H. , Arthur, R.J. (1968). Life change patterns surrounding illness experience. *Journal of Psychosomatic Research*, 11:341-345.

Rajkowska, G. (2002). Cell pathology in mood disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2002;7:281–292.

Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J.J., Wei, J., Dilley, G., Pittman, S.D., Meltzer, H.Y., Overholser, J.C., Roth, B.L., Stockmeier, C.A. (1999). Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*. 1999 May 1;45(9):1085-98.

Rajkowska, G., O'Dwyer, G., Teleki, Z., Stockmeier, C.A., Miguel-Hidalgo, J.J. (2007). GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Feb;32(2):471-82.

Rapp, M.A., Dahmann, K., Sano, M., Grossmann, H.T., Haroutunian, V., Gorman, J.M. (2005). Neuropsychological Differences Between Late-Onset and Recurrent Geriatric Major Depression. *Am J Psychiatry* 2005;162: 691-698.

Ravnikilde, B., Videbecht, P., Clemmensen, K., Egander, A., Rasmussen, N.A., Rosenberg, R. (2002). Cognitive deficits in major depression. *Scandinavian Journal of Psychology*, 2002, 43, 239-251.

Reese, R., Kieffer, K. (2002) A Reliability Generalization Study of the Geriatric Depression Scale. *Educational and Psychological Measurement*, Vol. 62, No. 6, 969-994.

Reichardt, L.F. (2006). Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006 September 29; 361(1473): 1545–1564.

Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. In A. Rey (1969). *Psychologie clinique et neurologie*. Neuchâtel. Delachaux et Niestlé. S. 9 – 11.

Rey, A. (1959). *Manuel du test de copie d'une figure complexe de A. Rey*. Paris: Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

Robinson, R.C., Radziejewski, C., Stuart, D.I., Jones, E.Y. (1995). Structure of the brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin 3 heterodimer. *Biochemistry*. 1995;34:4139–4146.

Rose, E., Ebmeier, K.P. (2006). Pattern of impaired working memory during major depression. *Journal of Affective Disorders*, 90, 149-161.

Rosen, W.G., Mohs, R.C., Davis, K.L. (1984). A New Rating Scale for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 141:1356-1364.

Roy-Byrne, P.P., Weingartner, H., Bierer, L.M., Thompson, K., Post, R.M. (1986). Effortful and automatic cognitive processes in depression. *Archives of General Psychiatry*, 43, 265-267.

Salloway, S., Correia, S., Boyle, P., Malloy, P., Schneider, L., Lavretsky, H., Sackheim, H., Roose, S., Krishnan, K.R. (2002). MRI subcortical hyperintensities in old and very old depressed outpatients: the important role of age in late-life depression. *J Neurol Sci*. 2002 Nov 15;203-204:227-33.

Salloway, S., Molloy, P., Kohn, R., Gillard, E., Duffy, J., Rogg, J., Tung, G., Richardson, E., Thomas, C., Westlake, R. (1995). MRI and neuropsychological differences in early- and late-life-onset geriatric depression. *Neurology* 46, 1567-1574.

Sapolsky, R.M. (2003). Stress and plasticity in the limbic system. *Neurochem Res*. 2003 Nov;28(11):1735-42.

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. *Pharmacopsychiatry*. 2009 Nov;42(6):270-6.

Schlaepfer, T.E., Cohen, M.X., Frick, C., Kosel, M., Brodesser, D., Axmacher, N., Joe, A.Y., Kreft, M., Lenartz, D., Sturm, V. (2008). Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jan;33(2):368-77.

Schmidt, F., Schaible, H. (2006). *Neuro- und Sinnesphysiologie*. 5.Auflage. Springer Verlag Berlin Heidelberg. S.449.

Schofield, P.R., Williams, L.M., Paul, R.H., Gatt, J.M., Brown, K., Luty, A., Cooper, N., Grieve, S., Dobson-Stone, C., Morris, C., Kuan, S.A., Gordon, E. (2009). Disturbances in selective information processing associated with the BDNF Val66Met polymorphism: evidence from cognition, the P300 and fronto-hippocampal systems. *Biol Psychol*. 2009 Feb;80(2):176-88.

Segrin, C. (2000). Social skills deficits associated with depression. *Clinical Psychology Review* 20, 379–403.

Seidel, E.M., Habel, U., Finkelmeyer, A., Schneider, F., Gur, R.C., Derntl, B. (2010). Implicit and explicit behavioral tendencies in male and female depression. *Psychiatry Res*. 2010 May 15;177(1-2):124-30.

Seligman, M. (1999). *Erlernte Hilflosigkeit*. Beltz Verlag. S.177/178.

Sharp, H.M., Hillebrand, K. (2008). Speech and language development and disorders in children. *Pediatr Clin North Am*. 2008 Oct;55(5):1159-73.

Sheikh, J.I., Yesavage, J.A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. In: Brink TL, ed. *Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention*. Binghamton, NY: Haworth Press Inc; 1986:165-173.

Sheline, Y.I., Barch, D.M., Garcia, K., Gersing, K., Pieper, C., Welsh-Bohmer, K., Steffens, D.C., Doraiswamy, P.M. (2006). Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biol Psychiatry*. 2006 Jul 1;60(1):58-65.

Shirayama, Y., Chen, A.C., Nakagawa, S., Russell, D.S., Duman, R.S. (2002). Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci*. 2002 Apr 15;22(8):3251-61.

Sicotte, M., Alvarado, B.E., León, E.M., Zunzunegui, M.V. (2008). Social networks and depressive symptoms among elderly women and men in Havana, Cuba. *Aging Ment Health*. 2008 Mar;12(2):193-201.

Siebner, H., Ziemann, U. (2007). *Das TMS-Buch: Transkranielle Magnetstimulation*. Springer Medizin Verlag Heidelberg. S1-637.

Simhandl, C., Mitterwachauer, K. (2007). *Depression und Manie*. Springer Verlag Wien. S.16-18.

Simons, C.J., Jacobs, N., Derom, C., Thiery, E., Jolles, J., van Os, J., Krabbendam, L. (2009). Cognition as predictor of current and follow-up depressive symptoms in the general population. *Acta Psychiatr Scand*. 2009 Jul;120(1): 45-52.

Skaper, S.D. (2008). The biology of neurotrophins, signalling pathways, and functional peptide mimetics of neurotrophins and their receptors. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2008 Feb;7(1):46-62.

Stein, D.J., Daniels, W.M.U., Savitz, J., Harvey, B.H. (2008). Brain-Derived Neurotrophic Factor: The Neurotrophin Hypothesis of Psychopathology. *CNS Spectr*. 2008 Nov;13(11):945-9.

Stephoe, A. (2006). *Depression and physical illness*. Cambridge University Press 2006. S. 109-110.

Stockmeier, C.A., Mahajan, G.J., Konick, L.C., Overholser, J.C., Jurjus, G.J., Meltzer, H.Y., Uylings, H.B., Friedman, L., Rajkowska, G. (2004). Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry*. 2004 Nov 1;56(9):640-50.

Sturm, W., Willmes, K., Horn, W. (1993). Leistungsprüfungssystem für 50-90-Jährige (LPS 50+). Hogrefe Verlag, Göttingen.

Taylor, W.D., Steffens, D.C., Payne, M.E., MacFall, J.R., Marchuk, D.A., Svenson, I.K., Krishnan, R.R. (2005). Influence of serotonin transporter promotor region polymorphisms on hippocampal volumes in late life depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 537-544.

Taylor, W.D., Züchner, S., McQuoid, D.R., Steffens, D.C., Speer, M.C., Krishnan, K.R. (2007). Allelic differences in the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2007 Oct;15(10):850-7.

Terenghi, G. (1999). Review: Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *J. Anat.* (1999) 194. pp 1-14. United Kingdom.

Thomas, P., Hazif Thomas, C., Billon, R., Peix, R., Faugeron, P., Clément, J.P. (2009). Depression and frontal dysfunction : Risk for the elderly ? *Encephale*. 2009 Sep ;35(4): 361-9.

Tölle, R. (2003). Depressionen: Erkennen und Behandeln. Verlag C.H. Beck oHG, München, 2. Auflage, S. 41-43.

Torres, C.V., Lozano, A.M. (2008). Deep brain stimulation in the treatment of therapy-refractory depression. *Rev Neurol*. 2008 Nov 1-15;47(9):477-82.

Trajkovska, V., Marcussen, A.B., Vinberg, M., Hartvig, P., Aznar, S., Knudsen, G.M. (2007). Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. *Brain Res Bull*. 2007 Jun 15;73(1-3):143-9. Epub 2007 Apr 9.

Tranel, D., Gullickson, G., Koch, M., Adolphs, R. (2006). Altered experience of emotion following bilateral amygdala damage. *Cogn Neuropsychiatry*. 2006 May;11(3):219-32.

Trepel, M. (2004). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 3. Auflage. Elsevier GmbH München, Urban&Fischer Verlag. S.188-246.

Tsai, S.J., Hong, C.J., Liou, Y.J. (2008). Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant action: another piece of evidence from pharmacogenetics. *Pharmacogenomics*. 2008 Sep;9(9):1353-8.

Tsai, S.J. (2003). Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between major depression and Alzheimer's disease? *Med Hypotheses*. 2003 Jul;61(1):110-3.

Vertes, R.P., Albo, Z., Viana Di Prisco, G. (2001). Theta-rhythmically firing neurons in the anterior thalamus: implications for mnemonic functions of Papez's circuit. *Neuroscience*. 2001;104(3):619-25.

Videbech, P., Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal Volume and Depression: A Meta-Analysis of MRI Studies. *Am J Psychiatry* November 2004,161:1957–1966.

Walz, J.C., Magalhães, P.V., Giglio, L.M., Cunha, A.B., Stertz, L., Fries, G.R., Andreazza, A.C., Kapczinski, F. (2009). Increased serum neurotrophin-4/5 levels in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2009 Apr;43(7):721-3.

Weingartner, H., Cohen, R.M., Murphy, D.L., Martello, J., Gerdt, C. (1981). Cognitive processes in depression. *Archives of General Psychiatry*, 38, 42-47.

Weissman, M. (2001). *Treatment of depression: Bridging the 21st Century*. American Psychopathological Association. American Psychiatric Press. S.180.

Welz, R. (1994). *Epidemiologie psychischer Störungen im Alter*. Regensburg (Roderer).

Wilkins, C.H., Mathews, J., Sheline, Y.I. (2009). Late life depression with cognitive impairment: Evaluation and Treatment. *Clinical Interventions in Aging* 2009;4 51–57.

Withall, A., Harris, L.M., Cumming, S.R., (2009). A longitudinal study of cognitive function in melancholic and non-melancholic subtypes of Major Depressive Disorder. *J Affect Disord.* 2009 Aug 19.

Wittchen, H.-U. (1998). *Handbuch Psychische Störungen.* Beltz Psychologie Verlagsunion. S.124 ff.

Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S., Zaudig, M. (1996). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID).* Göttingen: Beltz-Test.

Wolfersdorf, M., Kipp, J. (2007). *Psychotherapie im Alter: Depressionen.* Psychosozial-Verlag, 4.Jahrgang, Nr.16, 2007, Heft 4.

Wolfersdorf, M., Schüler, M. (2005). *Depressionen im Alter.* Stuttgart (Kohlhammer).

Wong, S.Y., Chan, D., Leung, P.C. (2006). Depressive symptoms in middle-aged men: results from a household survey in Hong Kong. *J Affect Disord.* 2006 Jun;92(2-3):215–20.

Wu, J.C., Gillin, J.C., Buchsbaum, M.S., Hershey, T., Johnson, J.C., Bunney, W.E. Jr. (1992). Effect of sleep deprivation on brain metabolism of depressed patients. *Am J Psychiatry.* 1992 Apr;149(4):538-43.

Yeo, G.S., Connie Hung C.C., Rochford, J., Keogh, J., Gray, J., Sivaramakrishnan, S., O'Rahilly, S., Farooqi, I.S. (2004). A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat. Neurosci.* 2004;7:1187–1189.

Yokochi, F. (2009). Deep brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia. *Brain Nerve.* 2009 Apr;61(4):473-83.

Yesevage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., Leirer, V.O. (1983). Development and validation of a Geriatric Depression Screening Scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17, 37-49.

You, J., Yuan, Y., Zhang, Z., Zhang, X., Li, H., Qian, Y. (2010). A preliminary association study between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) haplotype and late-onset depression in mainland Chinese. *J Affect Disord.* 2010 Jan;120(1-3):165-9.

Zhang, X., Huang, J., McNaughton, P.A. (2005). NGF rapidly increases membrane expression of TRPV1 heat-gated ion channels. *EMBO J.* 24, 4211-4223.

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. *Neurobiol Aging.* 2007 Sep;28(9):1436-45.

Zuccato, C., Ciammola, A., Rigamonti, D., Leavitt, B.R., Goffredo, D., Conti, L., MacDonald, M.E., Friedlander, R.M., Silani, V., Hayden, M.R., Timmusk, T., Sipione, S., Cattaneo, E. (2001). Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science.* 2001 Jul 20;293(5529):493-8.

7. Anhang

Anlage 1 modifizierter SKID

<p>A38</p> <p>Hatten Sie jemals, d.h. irgendwann in ihrem Leben, eine Phase, in der Sie sich fast jeden Tag durchgängig depressiv oder niedergeschlagen fühlten? (Können Sie das genauer beschreiben? (Items A40 bis A54)</p> <p>Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Ja <input type="checkbox"/></p>	<p>(Zeit bzw. Alter) (Dauer)</p>
<p>A39</p> <p>Wenn A38 verneint:</p> <p>Gab es schon einmal eine Zeitspanne, in der Sie das Interesse oder die Freunde an fast allen Aktivitäten verloren haben, die Ihnen gewöhnlich Freude machten?</p> <p>Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Ja <input type="checkbox"/></p>	<p>(Zeit bzw. Alter) (Dauer)</p>
<p>Wird bei A 38 und A 39 [nein] angegeben, ist der SKID hier beendet, andernfalls wird mit den folgenden Items für jede einzelne Episode die Symptomatik erfragt.</p>	
<p>A40 - Gewicht</p> <p>Während dieser Zeit...</p> <p>.. haben Sie ab- oder zugenommen? (Wieviel? Haben Sie versucht abzunehmen?)</p> <p>Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Ja <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn nein: Wie war Ihr Appetit? (Im Vergleich zu sonst? Mussten Sie sich zum Essen zwingen? Haben Sie mehr/weniger als sonst gegessen?)</p> <p>Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Ja <input type="checkbox"/></p>	<p>(Episode) (Symptomatik)</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>5</p> <p>6</p> <p>7</p> <p>8</p>

<p>A41 – Schlaf</p> <p>Hatten Sie irgendwelche Schlafprobleme (Ein- oder Durchschlafprobleme, häufiges oder zu frühes Erwachen, vermehrter Schlaf)? Wieviele Stunden im Vergleich zu sonst? War dies fast täglich der Fall?</p> <p>Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Ja <input type="checkbox"/></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>(Episode)</th> <th>(Symptomatik)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td></td></tr> <tr><td>2</td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td></td></tr> <tr><td>4</td><td></td></tr> <tr><td>5</td><td></td></tr> <tr><td>6</td><td></td></tr> <tr><td>7</td><td></td></tr> <tr><td>8</td><td></td></tr> </tbody> </table>	(Episode)	(Symptomatik)	1		2		3		4		5		6		7		8	
(Episode)	(Symptomatik)																		
1																			
2																			
3																			
4																			
5																			
6																			
7																			
8																			
<p>A42 – Psychomotorik</p> <p>Waren Sie so nervös oder unruhig, dass Sie nicht stillsitzen konnten?</p> <p>Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Ja <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn nein: Sprachen oder bewegten Sie sich langsamer als sonst? (Wurde das auch von anderen bemerkt? Was bemerkten diese? War das an fast jedem Tag der Fall?)</p> <p>Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Ja <input type="checkbox"/></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>(Episode)</th> <th>(Symptomatik)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td></td></tr> <tr><td>2</td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td></td></tr> <tr><td>4</td><td></td></tr> <tr><td>5</td><td></td></tr> <tr><td>6</td><td></td></tr> <tr><td>7</td><td></td></tr> <tr><td>8</td><td></td></tr> </tbody> </table>	(Episode)	(Symptomatik)	1		2		3		4		5		6		7		8	
(Episode)	(Symptomatik)																		
1																			
2																			
3																			
4																			
5																			
6																			
7																			
8																			
<p>A43 – Erschöpfung</p> <p>Haben Sie zu dieser Zeit Ihre Energie verloren, fühlten Sie sich ständig müde und abgeschlagen? (Nahezu täglich?)</p> <p>Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Ja <input type="checkbox"/></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>(Episode)</th> <th>(Symptomatik)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td></td></tr> <tr><td>2</td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td></td></tr> <tr><td>4</td><td></td></tr> <tr><td>5</td><td></td></tr> <tr><td>6</td><td></td></tr> <tr><td>7</td><td></td></tr> <tr><td>8</td><td></td></tr> </tbody> </table>	(Episode)	(Symptomatik)	1		2		3		4		5		6		7		8	
(Episode)	(Symptomatik)																		
1																			
2																			
3																			
4																			
5																			
6																			
7																			
8																			

<p>A44 – Selbstwert / Schuld</p> <p>... wie sah es mit Ihrem Selbstwertgefühl aus? (Fühlten Sie sich wertlos? Nahezu täglich?)</p> <p>Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Ja <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn nein: Fühlten Sie sich schuldig für Dinge, die Sie getan oder auch nicht getan hatten? (Fast jeden Tag?)</p> <p>Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Ja <input type="checkbox"/></p>	<p>(Episode) (Symptomatik)</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>5</p> <p>6</p> <p>7</p> <p>8</p>
<p>A45 – Denken, Konzentrat.</p> <p>... hatten Sie Schwierigkeiten beim Denken und Konzentrieren? (In welchen Situationen fiel Ihnen das auf? Fast jeden Tag?)</p> <p>Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Ja <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn nein: Fiel es Ihnen schwer, alltägliche Dinge zu entscheiden? (Fast jeden Tag?)</p> <p>Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Ja <input type="checkbox"/></p>	<p>(Episode) (Symptomatik)</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>5</p> <p>6</p> <p>7</p> <p>8</p>
<p>A46 – Suizid</p> <p>... war es so schlimm, dass Sie oft über den Tod nachdachten, oder daran, dass es besser wäre, tot zu sein? Dachten Sie daran, sich etwas anzutun?</p> <p>Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Ja <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja: Haben Sie versucht, sich etwas anzutun?</p> <p>Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Ja <input type="checkbox"/></p>	<p>(Episode) (Symptomatik)</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>5</p> <p>6</p> <p>7</p> <p>8</p>

A48 – Beeinträchtigung Fiel Ihnen in dieser Zeit die Arbeit, Hausarbeit oder der Umgang mit anderen Menschen besonders schwer? Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	(Episode)	(Symptomatik)	
	1		
	2		
	3		
	4		
	5		
	6		
	7		
	8		
A49 – Erkrankungen Stand Ihre niedergeschlagene Stimmung Ihrer Meinung nach in Beziehung zu: - einer körperlichen Krankheit - der Einnahme von Medikamenten bzw. einer Dosisveränderung oder dem - Konsum von Drogen oder Alkohol? Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Wenn ja: Was hat Ihr Arzt dazu gesagt? A51 – Trauerreaktion Haben Ihre Beschwerden begonnen, nachdem eine Ihnen nahe stehende Person gestorben war? Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	(Episode)	(Symptomatik)	
	1		
	2		
	3		
	4		
	5		
	6		
	7		
	8		
Für A49: Ätiologisch relevante allgemeine medizinische Krankheitsfaktoren (GMC) oder fragliche Substanzen (SI)			
A	Degenerative neurologische Störungen (z.B. Parkinson, Huntington)	H Alkohol	Q Antihypertensiva
B	Cerebrovaskuläre Störungen (z.B. Stroke)	I Amphetamine	R Orale Kontrazeptiva
C	Stoffwechselerkrankungen (z.B. Vit. B12-Mangel)	J Kokain	S Kortikosteroide
D	endokrine Störungen (z.B. Hyper- und Hypothyreose, Hyper- und Hypoadrenokortikoidismus)	K Inhalantien	T Anabolische Steroide
E	Autoimmunerkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematoses)	L Opiate	U Medikamente gegen Krebs
F	virale und andere Infektionen (z.B. Hepatitis, Mononukleose, HIV)	M Phencyclidine (Angel Dust)	V Analgetika
G	bestimmte Krebsarten (z.B. Pankreaskarzinom)	N Sedativa	W Anticholinergika
		O Hypnotika	X Medikamente gegen Herzerkrankungen
		P Anxiolytika	

Anlage 2 Geriatrische Depressions Skala (GDS)

01	Sind Sie grundsätzlich mit Ihrem Leben zufrieden?	JA	NEIN
02	Haben Sie viele Ihrer Aktivitäten und Interessen aufgegeben?	JA	NEIN
03	Haben Sie das Gefühl, Ihr Leben sei unausgefüllt?	JA	NEIN
04	Ist Ihnen oft langweilig?	JA	NEIN
05	Sind Sie die meiste Zeit guter Laune?	JA	NEIN
06	Haben Sie Angst, daß Ihnen etwas Schlimmes zustoßen wird?	JA	NEIN
07	Fühlen Sie sich die meiste Zeit glücklich?	JA	NEIN
08	Fühlen Sie sich oft hilflos?	JA	NEIN
09	Bleiben Sie lieber zu Hause, anstatt auszugehen und Neues zu unternehmen?	JA	NEIN
10	Glauben Sie, mehr Probleme mit dem Gedächtnis zu haben als die meisten anderen?	JA	NEIN
11	Finden Sie, es sei schön, jetzt zu leben?	JA	NEIN
12	Kommen Sie sich in Ihrem jetzigen Zustand ziemlich wertlos vor?	JA	NEIN
13	Fühlen Sie sich voller Energie?	JA	NEIN
14	Finden Sie, daß Ihre Situation hoffnungslos ist?	JA	NEIN
15	Glauben Sie, daß es den meisten Leuten besser geht als Ihnen?	JA	NEIN

Anlage 3 Hamilton Depressions Skala

<p>1. Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)</p> <p>0: Keine</p> <p>1: Nur auf Befragen geäußert</p> <p>2: Vom Patienten spontan geäußert</p> <p>3: Aus dem Verhalten zu erkennen (z.B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen)</p> <p>4: Patient drückt fast ausschließlich diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nonverbalen Kommunikation aus.</p>	<p>9. Erregung</p> <p>0: Keine</p> <p>1: Zappeligkeit</p> <p>2: Spielen mit den Fingern, Haaren, usw.</p> <p>3: Hin- und Herlaufen, nicht still sitzen können</p> <p>4: Händeringen, Nagelbeißen, Haareräufen, Lippenbeißen, usw.</p>
<p>2. Schuldgefühle</p> <p>0: Keine</p> <p>1: Selbstvorwürfe, glaubt, Mitmenschen enttäuscht zu haben</p> <p>2: Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“</p> <p>3: Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn</p> <p>4: Anklagende oder bedrohende akustische/ optische Halluzinationen</p>	<p>10. Angst – psychisch</p> <p>0: Keine Schwierigkeiten</p> <p>1: Subjektive Spannung und Reizbarkeit</p> <p>2: Sorgt sich um Nichtigkeiten</p> <p>3: Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert</p> <p>4: Ängste werden spontan vorgebracht</p>
<p>3. Suizid</p> <p>0: Keiner</p> <p>1: Lebensüberdruß</p> <p>2: Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod</p> <p>3: Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten</p> <p>4: Suizidversuche (jeder ernste Versuch = 4 Punkte)</p>	<p>11. Angst – somatisch (Körperliche Begleiterscheinungen der Angst, z.B. kardiovaskuläre, Herzklopfen, gastrointestinale, Mundtrockenheit, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, respiratorische, Hyperventilation, Schwitzen, usw.)</p> <p>0: Keine</p> <p>1: Geringe</p> <p>2: Mäßige</p> <p>3: Starke</p> <p>4: Extreme (Patient ist handlungsunfähig)</p>
<p>4. Einschlafstörung</p> <p>0: Keine</p> <p>1: Gelegentliche Einschlafstörungen (mehr als ½ Stunde)</p> <p>2: Regelmäßige Einschlafstörungen</p>	<p>12. Körperliche Symptome – gastrointestinale</p> <p>0: Keine</p> <p>1: Appetitmangel. Isst aber ohne Zuspruch</p> <p>2: Muss zum Essen angehalten werden. Verlang oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darm-Präparate</p>
<p>5. Durchschlafstörung</p> <p>0: Keine</p> <p>1: Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf</p> <p>2: Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht nur zur Harn- oder Stuhlentleerung)</p>	<p>13. Körperliche Symptome – allgemeine</p> <p>0: Keine</p> <p>1: Schweregefühl in den Gliedern, Rücken oder Kopf. Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit</p> <p>2: Bei jeder deutlichen Ausprägung des Symptoms „2“ ankreuzen!</p>
<p>6. Schlafstörung am Morgen</p> <p>0: Keine</p> <p>1: Vorzeitiges Erwachen, aber normales Einschlafen</p> <p>2: Vorzeitiges Erwachen ohne normales Einschlafen</p>	<p>14. Genitalsymptome (z.B. Libidoverlust, Menstruationsstörungen)</p> <p>0: Keine</p> <p>1: Geringe</p> <p>2: Starke</p>
<p>7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten</p> <p>0: Keine Beeinträchtigung</p> <p>1: Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten oder fühlt sich entsprechend</p> <p>2: Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten, muss sich dazu zwingen, sagt das selbst oder lässt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit oder sprunghafte Entschluslosigkeit erkennen.</p> <p>3: Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung „3“ ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station.</p> <p>4: Hat wegen der Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist „4“ anzukreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann</p>	<p>15. Hypochondrie</p> <p>0: Keine</p> <p>1: Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen)</p> <p>2: Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit</p> <p>3: Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe usw.</p> <p>4: Hypochondrische Wahnvorstellungen</p>
<p>8. Depressive Hemmung (Verlangsamung von Denken und Sprache, Konzentrationschwäche, reduzierte Motorik)</p> <p>0: Sprache und Denken normal</p> <p>1: Geringfügige Verlangsamung bei der Exploration</p> <p>2: Deutliche Verlangsamung bei der Exploration</p> <p>3: Exploration schwierig</p> <p>4: Ausgeprägter Stupor</p>	<p>16. Gewichtsverlust (entweder A oder B ankreuzen)</p> <p><i>A. aus Anamnese</i></p> <p>0: Kein Gewichtsverlust</p> <p>1: Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit</p> <p>2: Sicherer Gewichtsverlust laut Patient</p> <p><i>B. Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust</i></p> <p>0: weniger als 0,5 kg/ Woche</p> <p>1: mehr als 0,5 kg/ Woche</p> <p>2: mehr als 1 kg/ Woche</p> <p>17. Krankheitseinsicht</p> <p>0: Patient erkennt, dass er depressiv und krank ist</p> <p>1: Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis usw. zurück</p> <p>2: Leugnet Krankheit ab</p>

Anlage 4 Life Event Scale (Holmes und Rahe)

01	Tod des Partners	<input type="checkbox"/>
02	Scheidung	<input type="checkbox"/>
03	Eheliche Trennung	<input type="checkbox"/>
04	Gefängnisaufenthalt	<input type="checkbox"/>
05	Tod eines nahen Familienangehörigen	<input type="checkbox"/>
06	Persönliche Verletzung oder Krankheit	<input type="checkbox"/>
07	Heirat	<input type="checkbox"/>
08	Verlust der Arbeit (Entlassung)	<input type="checkbox"/>
09	Eheliche Versöhnung	<input type="checkbox"/>
10	Pensionierung/Ruhestand	<input type="checkbox"/>
11	Gesundheitliche Veränderung eines Familienmitglieds	<input type="checkbox"/>
12	Schwangerschaft	<input type="checkbox"/>
13	Sexuelle Schwierigkeiten / Probleme	<input type="checkbox"/>
14	Familienzuwachs	<input type="checkbox"/>
15	Veränderungen im Geschäft	<input type="checkbox"/>
16	Finanzielle Veränderungen	<input type="checkbox"/>
17	Tod eines nahen Freundes	<input type="checkbox"/>
18	Wechsel der Arbeitsstelle	<input type="checkbox"/>
19	Zunehmende Auseinandersetzungen mit dem Partner	<input type="checkbox"/>
20	Schulden über 70.000 €	<input type="checkbox"/>
21	Kündigung einer Hypothek oder eines Darlehens	<input type="checkbox"/>

22	Änderung der Verantwortung im Beruf	<input type="checkbox"/>
23	Sohn oder Tochter verlassen das Haus	<input type="checkbox"/>
24	Schwierigkeiten mit Schwiegereltern	<input type="checkbox"/>
25	Außerordentlicher persönlicher Erfolg	<input type="checkbox"/>
26	Der Partner beginnt/verlässt eine Arbeit	<input type="checkbox"/>
27	Beginnen oder beenden der Schule	<input type="checkbox"/>
28	Veränderung der Wohnsituation	<input type="checkbox"/>
29	Änderung der eigenen Gewohnheiten	<input type="checkbox"/>
30	Probleme mit dem Vorgesetzten	<input type="checkbox"/>
31	Veränderungen der Arbeitszeiten/Arbeitskonditionen	<input type="checkbox"/>
32	Wohnortwechsel	<input type="checkbox"/>
33	Schulwechsel	<input type="checkbox"/>
34	Änderung der Freizeit	<input type="checkbox"/>
35	Veränderungen in der Gemeinde(Kirche)tätigkeit	<input type="checkbox"/>
36	Veränderungen der sozialen Aktivitäten	<input type="checkbox"/>
37	Schulden unter 20.000 €	<input type="checkbox"/>
38	Veränderungen der Schlafgewohnheiten	<input type="checkbox"/>
39	Veränderung der Anzahl der Familientreffen	<input type="checkbox"/>
40	Veränderung der Essgewohnheiten	<input type="checkbox"/>
41	Urlaub/Ferien	<input type="checkbox"/>
42	Weihnachten allein verbringen	<input type="checkbox"/>
43	Geringe Gesetzesverstöße	<input type="checkbox"/>

Anlage 5 Mini Mental Status Test

Orientierung Punktzahl: / 10	Aktuelles Jahr <input type="checkbox"/> Jahreszeit <input type="checkbox"/> Datum <input type="checkbox"/> Wochentag <input type="checkbox"/> Monat <input type="checkbox"/> Bundesland <input type="checkbox"/> Land <input type="checkbox"/> Stadt <input type="checkbox"/> Genauer Ort (Klinik etc) <input type="checkbox"/> Etage <input type="checkbox"/>
Merkfähigkeit Punktzahl: / 3	Auto <input type="checkbox"/> Blume <input type="checkbox"/> Kerze <input type="checkbox"/>
Aufmerksamkeit Punktzahl: / 5 (gewertet wird der höhere Score)	Bei 100 beginnend 5malig 7 subtrahieren: 93 <input type="checkbox"/> 86 <input type="checkbox"/> 79 <input type="checkbox"/> 72 <input type="checkbox"/> 65 <input type="checkbox"/> Das Wort „Radio“ rückwärts buchstabieren: o <input type="checkbox"/> i <input type="checkbox"/> d <input type="checkbox"/> a <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/>
Erinnerungsfähigkeit Punktzahl: / 3	Auto <input type="checkbox"/> Blume <input type="checkbox"/> Kerze <input type="checkbox"/>
Benennen Punktzahl: / 2	Armbanduhr <input type="checkbox"/> Bleistift <input type="checkbox"/>
Wiederholen Punktzahl: / 1	Nachsprechen des Satzes: „Sie leiht mir kein Geld mehr.“ <input type="checkbox"/>
Dreiteiliger Befehl Punktzahl: / 3	<u>Folgende Anweisungen befolgen:</u> Nehmen Sie bitte ein Blatt Papier in die rechte Hand <input type="checkbox"/> Falten Sie es in der Mitte <input type="checkbox"/> Legen Sie es auf den Boden <input type="checkbox"/>
Reagieren Punktzahl: / 1	„Schließen Sie die Augen“ von separatem Blatt ablesen und befolgen <input type="checkbox"/>
Schreiben Punktzahl: / 1	Spontan einen vollständigen Satz (mit Subjekt und Verb) aufschreiben <input type="checkbox"/>
Abzeichnen Punktzahl: / 1	Figur nachzeichnen (MUSS: 10 Ecken und 2 Überschneidungen) <input type="checkbox"/>

8. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

9. Selbstständigkeitserklärung

Erklärung

„Ich, Sonja Dahmann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

‚Kognitive Leistungen und Brain-Derived Neurotrophic Factor: Ein Vergleich zwischen Early und Late onset Depression bei gerontopsychiatrischen Patienten‘

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

10. Danksagung

Bei der Erstellung meiner Dissertation haben mich viele Menschen unterstützt und wohlwollend begleitet. Hiermit möchte ich mich herzlich bedanken.

„Es gibt auf der Welt kaum ein schöneres Übermaß als das der Dankbarkeit“

von Jean de la Bruyère

Für die Bereitstellung des Dissertationsthemas, die vielen wertvollen Anregungen sowie die sehr gute Betreuung gilt mein herzlicher Dank meinem Doktorvater PD Dr. Dr. Michael Rapp.

Herrn Professor Dr. Hellweg und seinem Team möchte ich für die aufwendige Bearbeitung der Blutproben mit dem Ziel der besonders genauen BDNF-Quantifizierung meinen größten Dank aussprechen.

Meiner Arbeitsgruppe, insbesondere Thomas Schulze, Stefanie Schulte, Dr. Jan Kalbitzer, Dr. Thomas Mell, Dr. Tomislav Majic und Sandra Dick möchte ich sehr für die Einarbeitung wie auch für die Hilfe bei der Patientenauswahl und Datenerhebung danken. Hervorzuheben ist zudem die anspruchsvolle Mitarbeit der Probanden, die diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Frau Gisela Dahmann und Herrn Dr. Gerd Dahmann, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und mir während des gesamten Studiums und der Arbeit an meiner Dissertation mit Hilfe, Liebe und Zuversicht zur Seite gestanden haben.

Meine Mutter hat mich dabei durch viele konstruktive Diskussionsanregungen zur selbstkritischen Überarbeitung angeregt, mein Vater gab mir durch stetige hoffnungsvolle Zuwendung Halt.

Meiner Großmutter, Frau Eva Klein bin ich für die vielen liebevollen Worte dankbar. Für zahlreiche Tips und die Übersetzungshilfe bei englischsprachigen Artikeln danke ich Peter Hartl.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei meinem Freund für seine wunderbare fachliche und moralische Unterstützung bedanken.