

Aus dem Institut für Immunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Quantitative Untersuchungen von Interleukin 6, Brain Derived
Neurotrophic Factor und Nachweis des Bornavirus bei onkologischen
Patienten mit Depression**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Beatrice Becker
aus Radebeul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. Scheibenbogen
 2. Prof. Dr. med. R. Hellweg
 3. Prof. Dr. med. H. Mauch

Datum der Promotion: 01.06. 2008

INHALT

1.	Einleitung	7
1.1.	Definition der Depression	7
1.1.1	Diagnostische Kriterien der Depression	9
1.2.	Epidemiologie der Depression	10
1.3.	Zur Pathogenese der Depression	12
1.3.1.	Die soziale Ebene	14
1.3.2.	Die psychische Ebene	16
1.3.2.1.	Psychoanalytische Entstehungsmodelle	17
1.3.2.2.	Kognitiv behaviorale Theorien der Depression	19
1.3.3.	Die biologische Ebene	22
1.3.3.1.	Genetische Grundlagen	22
1.3.3.2.	Dysregulation der Neurotransmitter	24
1.3.3.3.	Strukturelle und metabolische Veränderungen im ZNS	26
1.3.3.4.	Einfluss des Nervenwachstumsfaktors BDNF	28
1.3.3.4.1.	Signaltransduktion und BDNF	29
1.3.3.4.2.	BDNF-Wirkung auf Neurotransmitter im ZNS	31
1.3.3.5.	Dysfunktion in hormonellen Regelkreisen und Depression	33
1.3.3.5.1.	Sexualhormone und Depression	36
1.3.3.5.2.	Schilddrüsenfunktionsstörungen	38
1.3.3.5.3.	Störungen der Kortisolregulation	39
1.3.3.6.	Entzündungsprozesse und Depression	43
1.3.3.7.	Bornavirus und Depression	45
1.4.	Depression bei Tumorerkrankungen	47
1.4.1.	Psychische Prozesse im Krankheitsverlauf	48
1.4.2.	Immunologische Prozesse bei Tumorerkrankungen	49
2.	Fragestellungen und Ziel der vorliegenden Arbeit	51
2.1.	Hypothesenbildung	52
2.2.	Ziel der Arbeit	54

3.	Material und Methoden	55
3.1.	Ein- und Ausschlusskriterien	55
3.2.	Bestimmung des Karnofsky-Index	56
3.3.	Erfassung der Depression mit HADS	57
3.3.1.	Testbeschreibung	57
3.3.2.	Testvalidität –und Reliabilität	60
3.4.	Blutprobengewinnung	61
3.5.	Das ELISA Testverfahren	62
3.6.	Bestimmung des Interleukin	63
3.6.1.	Referenzbereiche	63
3.6.2.	Testleistungsdaten	64
3.7.	Bestimmung von BDNF im Serum	65
3.7.1.	Coating	66
3.7.2.	Blocken unspezifischer Bindungen	67
3.7.3.	Präparieren der Standardkurve	68
3.7.4.	Die Verdünnung der Proben	70
3.7.5.	Inkubation mit polyklonalen Antikörpern gegen humanes BDNF	71
3.7.6.	Inkubation mit Anti-IgY HRP Konjugat	72
3.7.7.	Enzymatische Farbreaktion	73
3.7.8.	Testleistungsdaten	75
3.8.	Untersuchung der Proben auf Bornavirus	76
3.9.	Statistik	77
4.	Ergebnisse	78
4.1.	Stichprobenbeschreibung	78
4.2.	Ermittlung des Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	79
4.3.	Korrelation von BDNF und Depression - Prüfung der Hypothese 1	82
4.4.	Korrelation von Interleukin 6 und Depression	87
4.5.	Korrelation von BDNF und IL-6 – Prüfung der Hypothese 2	90
4.6.	Bornavirusnachweis – Prüfung der Hypothese 3	92
4.7.	Korrelation von Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) und Depression (HADS-D) - Prüfung der Hypothese 4	94
4.8.	Explorative Datenanalyse	97

5.	Diskussion der Ergebnisse	98
5.1.	Probleme bei der Diagnostik der Depression bei Tumorpatienten	98
5.1.1.	Einflussgrößen auf den HADS bei stationären Tumorpatienten	99
5.1.1.1.	Einfluss des aktuellen Befindlichkeit auf das Testergebnis des HADS	100
5.1.1.2.	Die mögliche Abbildung normaler Krankheitsverarbeitungsphasen der Tumorerkrankung im HADS als Depression	102
5.1.1.3.	Fatigue bei Tumorerkrankung – hohe Symptomähnlichkeit zur Depression	104
5.1.1.4.	Somatische Symptome der Tumorerkrankung und die körperliche Dimension der Depression	106
5.1.2.	Spezifität, Sensitivität und Reliabilität des HADS bei stationären Tumorpatienten	107
5.2.	Einfluss der Chemotherapie auf die Symptomatik der Depression und den BDNF- Spiegel	109
5.3.	BDNF und Entzündung	110
5.3.1.	Chronische Entzündung als Ursache depressiver Erkrankung bei Tumorpatienten	111
5.3.2.	Depression als Ursache immunologischer Veränderungen mit daraus resultierender Tumorerkrankung	112
5.4.	Allgemeinzustand und Depression	114
5.5.	Depression und Krebs – Versuch eines pathogenetischen Modells	118
6.	Zusammenfassung	118
7.	Schlussfolgerung	119
8.	Literaturverzeichnis	120
	Erklärung zur Selbständigkeit	127
	Lebenslauf	129

Verwendete Abkürzungen

ACTH	A drenocortikotropes H ormon
BDNF	B rain D erived N eurotrophic F actor
CD4/CD8	T-Helfer-Zellen/ zytotoxische Zellen
cAMP	c yclic A denosin m onophosphat
CREB	C AMP R esponse E lement B inding Protein
CRH	C ortisol R eleasing H ormon
CRP	C -reaktives P rotein
CT	C omputertomographie
DSM-IV	D iagnostics and S tatistic M anual of M ental Disorders
ELISA	E nzyme L inked I mmuno S orbet A ssay
HADS	H ospital A nxiety and D epression S cale
HADS-A	HADS Anxiety subscale
HADS-D	HADS Depression subscale
IL 1	I nterleukin 1
IL 6	I nterleukin 6
MD	M ajor D epression
MFI	M ultidimensional F atigue I nvntary
MRT	M agnet R esonanz T omographie
m-RNA	m essenger r ibonucleic a cid (Ribonukleinsäure)
NK-Zelle	n atürliche K illerzelle
NSC	N ucleus s uprachiasmaticus
PET	P ositronen e mission s tomographie
SPECT	S ingle P hoton E mission C omputed T omography
Trk	T ropomyocin r eceptor k inase (Tyrosinkinasezeptor)

1. Einleitung

1.1. Definition der Depression

Es gehört zum Wesen des Menschen, dass er verschiedene emotionale Zustände erleben kann. Auch das Erleben von antriebsarmen Phasen trauriger Verstimmtheit ist jedem Menschen bekannt. In der Antike wurde der Begriff der Melancholie für einen solchen Zustand verwendet, ohne dabei von Krankheit zu sprechen [1]. Über viele Jahrhunderte fand dieser Begriff Verwendung.

In Abgrenzung zur traditionsreichen Melancholie hat der amerikanische Schriftsteller Andrew Solomon die Depression einmal so beschrieben: „Traurigkeit und Melancholie gehören zu den Erfahrungen eines reichen Lebens. Sie folgen auf Verlust, und Verlust ist verbunden mit den Gefühlen von Liebe. Depression ist etwas ganz anderes. Depression heißt, auf eine schmerzhaft Art abgeschnitten zu sein von allen nützlichen Erfahrungen des Menschseins, und das ist keineswegs schön.“

Im 19. Jahrhundert wurde von dem neu entstandenen Bereich der Psychiatrie der Begriff der Dysthymie eingeführt, welcher das kausale Konzept eines seelischen Ungleichgewichtes impliziert.

Henry Maudsley führte den Begriff der „affektiven Störung“ ein. Dieser Begriff hat sich bis heute in der Psychiatrie erhalten und findet sich im ICD-10 als übergeordnete Bezeichnung für Störungen der Stimmung.

Das Wort „Depression“ führte der Schweizer Psychiater Adolf Meyer in die Psychiatrie ein. Es hat sich sowohl im allgemeinen Sprachgebrauch als auch im medizinisch-wissenschaftlichen Bereich bis heute etabliert.

Emil Kraepelin begründete um 1900 ein kausal orientiertes diagnostisches System, in welchem er Depressionen nach ihrem Ursprung in exogene (als Reaktion auf Umweltereignisse eintretende), endogene (aus innerseelischen Gründen) und organische (auf Erkrankungen des Gehirns beruhende) Formen unterteilte [2]. Diese Klassifikation wurde erst 1980 mit einem Paradigmenwechsel bei der 3. Ausgabe des von der American Psychiatric Association erstellten DSM verlassen.

Parallel dazu finden sich auch in der Internationalen Diagnoseklassifikation entsprechende Veränderungen. Im gültigen ICD-10 spiegelt sich jedoch bis heute Kraepelins ätiologisches Prinzip der Krankheitsklassifikation wider.

Im DSM IV hat sich eine rein beschreibende Klassifikation der Depression durchgesetzt [3]. In einem multiaxialen System werden verschiedene Dimensionen einer Krankheit erfasst. Damit wird stärker dem bio-psycho-sozialen Krankheitsmodell der WHO entsprochen. In diesem (auch in der deutschen Psychiatrie als diagnostische Leitlinie benutzten) Manual werden der „Major Depression“ (MD) folgende Merkmale zugeordnet:

1.1.1. Diagnostische Kriterien der Major Depression

Hauptmerkmal ist ein klinischer Verlauf mit einer oder mehreren Episoden der MD und keine manischen, hypomanen oder gemischten Episoden in der Vorgeschichte.

Kriterien für eine Episode der Major Depression

Mindestens fünf der folgenden Symptome bestehen während derselben Zwei-Wochen-Periode. Mindestens eines der Symptome ist entweder Depressive Verstimmung (1.) oder der Verlust von Interesse oder Freude (2.).

1. Depressive Verstimmung
2. Verlust an Interesse oder Freude
3. Deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme
4. Vermehrter Schlaf oder Schlaflosigkeit
5. Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung
6. Übermäßige, unangemessene Schuldgefühle oder Gefühle von Wertlosigkeit an fast allen Tagen
7. Subjektive oder beobachtbare verminderte Denk- und Entscheidungsfähigkeit
8. Müdigkeit und Energieverlust
9. Suizidale Gedanken und/oder Handlungen

Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen.

Die Symptome können nicht besser durch einfache Trauer erklärt werden.

Als zugehörige Merkmale gelten:

Neigung zum Weinen, Reizbarkeit, Schwermut, zwanghaftes Grübeln, Angst, Phobien, übertriebene Besorgnis um körperliche Gesundheit, Schwierigkeiten im sozialen Umgang, sexuelle Probleme, Substanzmissbrauch, versuchter oder vollendeter Suizid.

Meist entwickeln sich die Symptome einer MD über einige Tage oder Wochen. Die Dauer einer unbehandelten Episode beträgt normalerweise 6 Monate oder länger. Bei ca. 50 - 60 % der Patienten mit einer einzelnen Episode ist mit dem Auftreten einer weiteren zu rechnen. Bei zwei abgeschlossenen Episoden steigt die Wahrscheinlichkeit auf 70 %, bei drei Episoden auf 90 %. Etwa zwei Drittel der Episoden einer MD remittieren vollständig, das restliche Drittel remittiert teilweise bis gar nicht.

1.2. Epidemiologie der Depression

„Bis zum Jahr 2020 werden Depression und koronare Herzkrankheit weltweit die führenden Ursachen vorzeitigen Todes und durch Behinderung eingeschränkter Lebensjahre sein.“

Murray und Lopez, 1996 [4]

Epidemiologische Daten in der Forschungsliteratur weisen oft erhebliche Schwankungen und Unterschiede auf. Dies liegt an variierenden Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich der Definition der Störung, des Einbezugs von Einzelphasen oder Gesamtverlauf, sämtlicher Manifestationen oder nur bestimmter Schweregrade.

Daher ergeben sich Schwankungsbereiche für die nachfolgenden Daten.

Die Prävalenz in der Bevölkerung beträgt zwischen 10,4 und 12,8 % [5], Frauen erkranken etwa doppelt so häufig an einer Depression wie Männer, die Lebenszeitprävalenz liegt für Frauen bei bis zu 26 % [6]. Diese erhöht sich deutlich bei Geschiedenen, Verwitweten und nach Kindheitstraumen [5].

Die Inzidenz der Depression liegt bei 200 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner im Laufe eines Jahres.

Das Erstmanifestationsalter liegt im Durchschnitt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, ein zweiter Erkrankungsgipfel kann als „late onset“ jenseits des 60. Lebensjahres verzeichnet werden. Grundsätzlich kann eine Depression sich in jedem Lebensalter, auch in der Kindheit, manifestieren.

Ungefähr 15 % aller Patienten mit einer unbehandelten depressiven Erkrankung begehen Suizid [6].

Die Depression ist mit verschiedenen anderen Erkrankungen wie folgt assoziiert:

- Diabetes mellitus: 10 %
- Herzinfarkt: 20 %
- M. Parkinson: 30 – 50 %
- Epilepsie: 20 – 30 %
- Dialysepatienten: 10 – 20 %
- Schlaganfall: 25 – 35 %
- Karzinompatienten: 25 – 40 %

Die Prävalenz der Depression bei Karzinompatienten wurde in einer retrospektiven Studie von M. J. Massie untersucht [7]. Im Durchschnitt wurden folgende Prävalenzen gefunden:

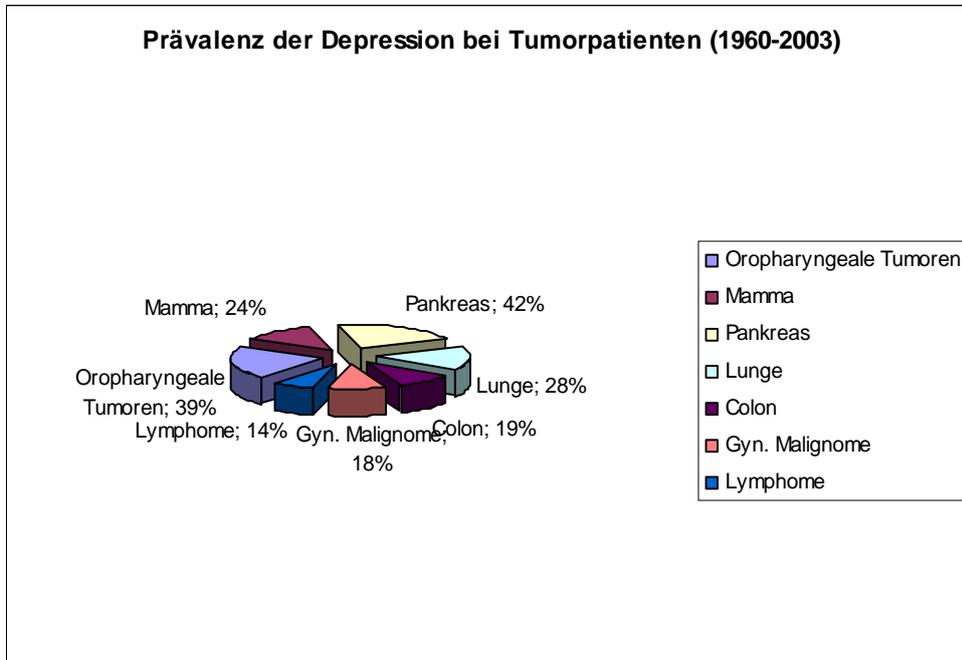


Abb.1

Es fällt auf, dass Malignome mit schneller Progression wie Pankreas- und oropharyngeale Tumoren mit einer deutlich höheren Anzahl von Depressionen verbunden sind.

1.3. Zur Pathogenese der Depression

Besonders angenehme Emotionen wie die Euphorie haben die Menschheit schon sehr früh nach verstärkenden und provozierenden Mitteln suchen lassen. Es wurden zahlreiche natürliche und synthetische Stoffe gefunden, die man im weitesten Sinne als euphorisierende Drogen zusammenfassen kann. Glücksgefühle gaben jedoch erst sehr spät Anlass zu der Frage, wie sie eigentlich in uns entstehen.

Anders dagegen verhält es sich mit tiefer Traurigkeit. Es gibt seit den frühesten Epochen menschlicher Geschichte Überlegungen und Erklärungsmodelle, wie es zu einer scheinbar unerklärlichen Traurigkeit als Phase emotionaler Gestimmtheit kommen kann.

Keines der Erklärungsmodelle kann wirklich befriedigen, vermag den Ursprung einer Depression in Gänze aufzuzeigen. Auch meine Arbeit wird dies nicht für sich beanspruchen können, dennoch reihe ich mich hiermit in die Gemeinschaft der nach Antworten Suchenden ein.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass dem Begriff der Depression nicht unbedingt in allen Zeiten gleiche Parameter zugeordnet waren und auch andere Begriffe (wie Melancholie) dafür verwandt wurden. Mit der heutigen Definition des Begriffes befasste sich das erste Kapitel der Einleitung.

Die Arbeit basiert auf verschiedenen in jüngerer Vergangenheit gewonnenen Erkenntnissen über biochemische Veränderungen im endokrinen System psychisch kranker Menschen. Es wird einzelnen Fragestellungen zur Pathophysiologie der Depression nachgegangen, ohne dabei einen monokausalen Mechanismus der Krankheitsentstehung postulieren zu wollen.

Im Wesentlichen gibt es drei Ebenen, auf denen pathophysiologische Überlegungen zu Krankheit grundsätzlich einzuordnen sind: die soziale, die psychische und die biologische Ebene einer Erkrankung. Das Entstehen einer Depression wurde im Laufe der Menschheitsgeschichte oft unter Betonung eines dieser Bereiche erklärt. Wesentliche dieser geschichtlichen Erklärungsmodelle werden in den folgenden Kapiteln kurz dargelegt. Dabei geht es nicht so sehr darum, einen historischen Abriss eines sich wandelnden Krankheitsverständnisses der Depression zu geben, sondern darum, aufzuzeigen, welche Einflüsse im kollektiven Bewusstsein der Menschheit (also auch des Arztes und der Patienten) bis heute wirksam sind. Die gesellschaftliche Akzeptanz der Erkrankung und ihrer Therapiebedürftigkeit ist geprägt von diesen historischen Erklärungsansätzen.

Im Folgenden werden die drei Grundebenen des bio-psycho-sozialen Modells der WHO zur Pathogenese dargestellt. Für die Depression trifft in besonders hohem Maße zu, dass alle drei Ebenen an ihrer Entstehung beteiligt sind und in Wechselwirkung stehen.

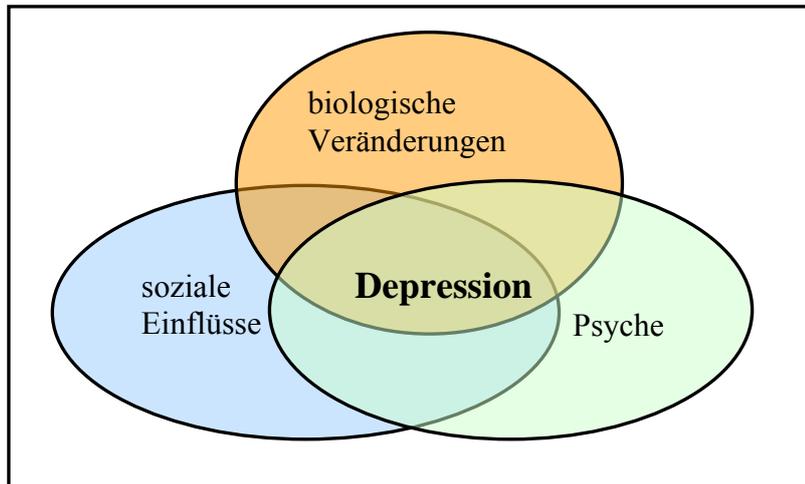


Abb. 2

Der historische Abriss der pathogenetischen Erklärungsmodelle fließt in die nachfolgende Betrachtung der Krankheitsebenen der Depression ein. Er erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, ist dennoch im Rahmen dieser Arbeit zu betrachten, da die geschichtliche Dimension selbst Teil der sozialen Krankheitsebene ist.

1.3.1. Die soziale Ebene

Die ältesten Erklärungsmodelle der Depression finden sich im religiösen Kontext. So kann man die Depression schon im Alten Testament der Bibel vor etwa 3000 Jahren als eine von Gott gegebene Last wahrnehmen, die als Prüfung verstanden und angenommen werden soll. Gestalten wie König Saul [8], der Prophet Elija [9] oder insbesondere Hiob[10] zeigen beispielhaft, dass es darum geht, die innere Leere und Trostlosigkeit auszuhalten, um letztlich an diesem Aushalten zu wachsen.

Ein weiterer Aspekt religiöser Deutung der Erscheinungen bei einer Depression darf nicht außer Acht gelassen werden: Leid als Folge von Schuld. Die Bibel ist überfüllt mit Beispielen dieser Einstellung, erwähnt sei nur der Suizid des Judas. Die Heilungen durch Jesus, von denen im Neuen Testament berichtet wird, gehen meist mit einer Schuldvergebung einher. Das impliziert letztlich, dass der Mensch krank ist, weil er gesündigt hat.

Diese Einstellung findet sich nicht nur im Christentum, welches für unseren Kulturkreis als prägend angesehen werden kann. Fast alle Religionen kommen zu einem solchen Schluss, wenn auch der Ursprung des Fehlverhaltens mitunter in vergangenen Leben zu finden ist (Hinduismus, Buddhismus).

Der Einfluss christlicher Weltansicht mag in unserer Gesellschaft als schwindend angesehen werden, die neueren esoterischen Einflüsse binden aber die Erkrankung häufig noch viel stärker an Verhaltens- und Handlungsmuster des Menschen [11].

Jeder Mensch steht in einem für ihn ganz speziellen sozialen Kontext, der auch aus tradierten Denk- und Verhaltensmustern besteht. Diese formen ihn ganz wesentlich. Erich Fromm hat die Zusammenhänge zwischen Gesellschaft und Depression in mehreren seiner Werke analysiert [12].

Verschiedene griechische Philosophen (Sokrates, Platon, Epikur) haben mit ihrer Sichtweise ebenfalls bis heute in die klassische Bildung hineingewirkt. Eine Traurigkeit, die wir heute mit dem Begriff der Depression beschreiben würden, sei ein Zustand, der letztlich einem falschen Denken entspringe und auf dem Wege des gesunden Denkens überwunden werden könne.

In der deutschen Aufklärung ging Immanuel Kant (1724-1804) sogar so weit, Gefühle mit einer Geisteskrankheit zu vergleichen. Kein Wunder, dass er das Emotionale abgrundtief verachtete [13]. Bis ins 20. Jahrhundert hinein bestimmte die von der Aufklärung geprägte **klassische Affektenlehre** die Vorstellungen über Gefühle [14]. Auf ihrer Grundlage sollte die Moral den Sieg über die Leidenschaften davontragen. Dass zu einer solchen Kontrolle von

Affekten in erster Linie Männer, und zwar solche, die der Oberschicht angehörten, in der Lage sein sollten, entsprach den Vorstellungen einer patriarchalisch organisierten bürgerlichen Gesellschaft. Lange Zeit, bis in die zweite Hälfte des 20. Jahrhunderts hinein, stellten also die Kontrolle und die Beherrschung von Gefühlen einen maßgeblichen kulturellen Leitwert dar, der erst in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts an Verbindlichkeit und Relevanz verloren hat.

Ein Mensch mit Depression kann aus dieser Tradition heraus heute noch der Einstellung bei sich selbst und der Umwelt begegnen, dass es sich bei seinem Befinden um eine „Charakterschwäche“ handelt und er sich einfach „zusammenreißen“ müsse. Beim Betroffenen entsteht ein Gefühl der Scham, sozialen Anforderungen nicht genügen zu können.

Es wurden bundesweit zahlreiche Initiativen mit dem Hauptanliegen gestartet, Aufklärungsarbeit hinsichtlich der Erkrankung Depression zu leisten, somit die Hemmschwelle der Betroffenen, einen Arzt zu konsultieren, herabzusetzen [15, 16]. Diese Aufklärungsarbeit wendet sich auch an Ärzte, da die Depression häufig von Ärzten nicht erkannt wird, weil die körperliche Symptomatik der Depression für Patienten häufig im Vordergrund steht und den Anlass der Arztkonsultation darstellt.

In einer Zwischenauswertung nach 12 Monaten konnte die Wirksamkeit der Aufklärungsaktivitäten des „Nürnberger Bündnisses gegen Depression“ durch eine signifikante Senkung der Suizidversuchsfälle und eine Reduktion der Suizide um 25 % gezeigt werden [17].

Neben der Wirkung gesellschaftlicher Wertvorstellungen wurden auch die sozio-ökonomischen Bedingungen hinsichtlich ihrer depressionsauslösenden Wirkung untersucht und deutliche Korrelationen zu niedrigem sozialem Status gefunden [18, 19]. Finanzielle Sorgen, der Verlust sozialer Anerkennung durch Arbeitslosigkeit und der hohe Leistungsdruck bei überfülltem Arbeitsmarkt stellen nur einige der gesellschaftlichen Bedingungen dar, die vermehrt zu Depressionen führen.

Mangel an sozialen Beziehungen (Isolation) und Partnerverlust disponieren ebenfalls nachweislich für die Entwicklung einer Depression [20].

1.3.2. Die psychische Ebene

Es gehört zum normalen Reaktionsmuster des Menschen, dass er emotional schwingungsfähig auf Ereignisse reagieren kann. Ein Erlöschen dieser Fähigkeit ist ebenso als pathologisch anzusehen wie eine inadäquat heftige oder verlängerte emotionale Reaktion. Obwohl die Diagnose „Depression“ (meist als „Krankhafte Melancholie“) schon früher gestellt wurde, kam die individuelle psychische Entwicklungsgeschichte des Menschen erst am Ende des 19. Jahrhunderts in den Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses.

Auf der psychischen Krankheitsebene der Depression werden zum einen psychoanalytische, zum anderen kognitiv behaviorale Entstehungsmodelle diskutiert, welche im Folgenden kurz umrissen werden.

1.3.2.1. Psychoanalytische Entstehungsmodelle

Sigmund Freud entdeckte Zusammenhänge zwischen der Individualentwicklung und seelischen Erkrankungen. Er begründete die klassische Psychoanalyse, welche die Depression als Folge einer Störung der Mutter-Kind-Beziehung mit Verlust des Selbstwertgefühls versteht. [21]

Der innere oder äußere Verlust einer wichtigen Bezugsperson oder eines lebensbestimmenden Ideals wird von ihm bereits 1916 als zentrales depressionsauslösendes Moment beschrieben. Dabei konzeptualisiert er erstmals den Unterschied zwischen der normalen Trauerreaktion und der Depression als einen Rückzug aus der Welt, verbunden mit Minderung des Selbstwertgefühls und der Wendung aggressiver Impulse gegen das eigene Selbst. Der autoaggressive und selbstbeschuldigende Zug Depressiver wird von ihm mit der Introjektion der enttäuschenden "bösen" Anteile des verlorenen Objektes in Verbindung gebracht, die dann im Selbst attackiert werden [22]. Im Rahmen seiner Triebtheorie führt Freud die Depression auf eine Entwicklungsstörung in der oralen Phase zurück.

Um 1940 modifizierte der Psychoanalytiker W. Blatz Freuds Konzept und entwickelte seine „Sicherheitstheorie“, welche die Triebtheorien Freuds weitgehend verlässt. Nach dieser Theorie muss der Mensch in der frühen Kindheit durch die Erfahrung von Sicherheit und Geborgenheit ein so genanntes „Urvertrauen“ entwickeln. Ist dieser Prozess in der Kindheit nicht gelungen, kommt es zu einer starken Vulnerabilität für Depressionen [23].

Bowlby entwickelte nach intensiven Feldstudien aus Blatz' Sicherheitstheorie seine Bindungstheorie. Er beschreibt vier verschiedene Bindungstypen zwischen dem Kleinkind und seiner ersten Bezugsperson. Die Art der Bindung prägt entscheidend die Verhaltensmuster und -spielräume des Erwachsenen. Bezüglich der Entstehung einer Depression formuliert Bowlby folgende These:

„Depressive fühlen sich primär hilflos bezüglich ihrer (Un-)Fähigkeit, stabile affektive Beziehungen herzustellen und aufrecht zu erhalten. Diese Neigung zu Beziehungsproblemen und Depressionen resultiert aus in der Kindheit erfahrenen unsicheren Bindungsmodi.“

Ambivalenter und vermeidender Bindungsstil disponieren zu nach Bowlby zu Depression.

Beim ambivalenten Bindungsstil erfährt das Kind ein unsicheres, zwischen Überfürsorglichkeit und Zurückweisung wechselndes Verhalten der Hauptbezugsperson, während sich vermeidendes Bindungsverhalten bei Kindern findet, die eher eine emotional karge bis vernachlässigende frühe Umgebung erlebt haben.“

Bowlby postuliert ein Vulnerabilität–Stress-Modell für das Entstehen von Depressionen, wobei der Bindungsstil die „Anfälligkeit“ für Depressionen darstellt, hinzutretende Lebensereignisse letztlich im Sinne einer Dekompensation zur Erkrankung führen.

Mentzos und andere Analytiker beschreiben Ende des 20. Jahrhunderts einen „depressiven Grundkonflikt“, in dessen Folge es zu einem „narzisstischen Rückzug“ kommt [24]. Der depressive Grundkonflikt ist in der Ambivalenz zweier Wünsche begründet. Einerseits will der Depressive sein Gegenüber nicht verlieren, will aber auch seine aggressiven Regungen ausleben. Letzteres muss er sich jedoch verbieten, da er dadurch den Verlust seines Gegenübers riskiert. Der damit einhergehende unbewusste Ambivalenzkonflikt führt zu einem „narzisstischen Rückzug“ und einer Wendung der Aggressionen gegen das Selbst. Verschiedene Weiterführungen und Modifizierungen führten zu dem heute von Schauenburg vertretenen „Multiple-Entry-Modell“ [25], welches in nachfolgendem Schema von ihm dargestellt wird.

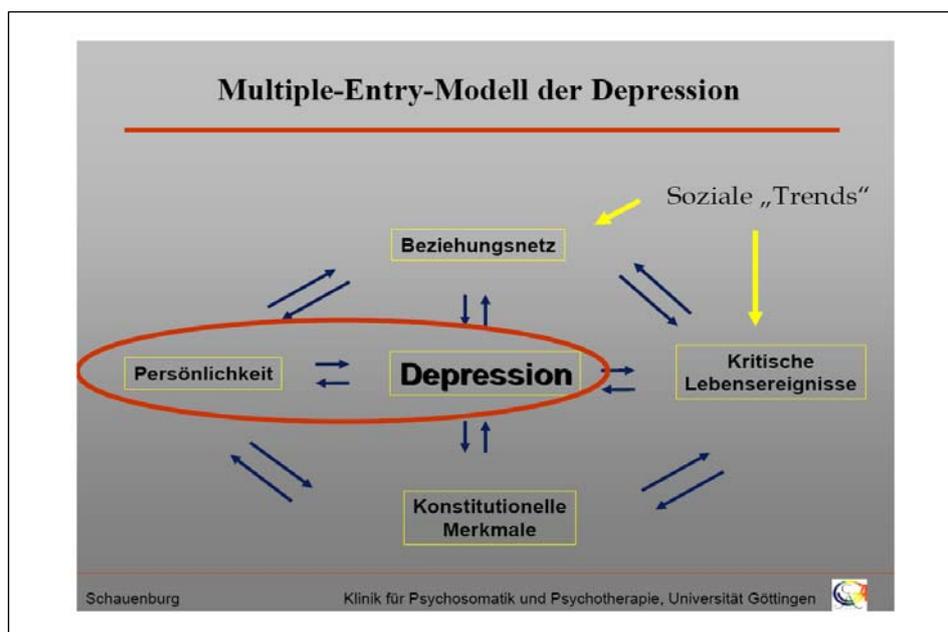


Abb. 3

Ausgehend von einer prämorbidem Persönlichkeitsstruktur führen verschiedene soziale und psychische Einflüsse zu einer Depression. Unter konstitutionellen Merkmalen ist eine genetische Prädisposition zu verstehen. Soziale „Trends“ sind im Wesentlichen die weiter oben beschriebenen internalisierten Leitbilder der Gesellschaft.

1.3.2.2. Kognitiv behaviorale Theorien der Depression

Gedanken, Verhalten und Gefühle unterliegen Lernprozessen. Dies trifft auch für depressive Gedanken, Gefühle und Verhaltensweisen zu, die weitgehend (auf dem Hintergrund einer biologischen Disposition) im Kontext einer Person-Umwelt-Interaktion erworben werden.

Im Bereich der Psychologie wird eine Depression hauptsächlich als erlerntes (Fehl-) Verhalten wahrgenommen.

Ausgehend von der klassischen Verhaltensforschung von Konrad Lorenz (1903-1989) und den Erkenntnissen seines Zeitgenossen B. F. Skinner über die Funktion des Verstärkers beim operanten Lernen, wurden verschiedene, teilweise aufeinander aufbauende Entstehungsmechanismen einer Depression beschrieben.

Das behaviorale **Verstärkerverlustmodell** von Lewinsohn (1974) sieht in der Depression ein Reaktionsmuster, welches durch einen Verlust verhaltenskontingenter positiver Verstärker („Belohnungsmangel“) ausgelöst wird. Dieser Verlust tritt meist im Bereich sozialer Interaktion auf und ist häufig mit einer hohen Rate an bestrafenden Erfahrungen gepaart. Es kommt zu aversiven Person-Umwelt-Interaktionen, welche die Depression verstärken [26]. Konsekutiv wird das erlernte Fehlverhalten mit einer Verhaltenstherapie korrigiert. Diese Therapie ist heute ein etabliertes Element des Behandlungskonzeptes der Depression.

Das Phänomen der „**gelernten Hilflosigkeit**“ wurde von Seligmann und Mayer zufällig im Rahmen von verhaltensbiologischen Tierexperimenten entdeckt und 1975 als Entstehungsmodell für Depressionen vorgestellt. Danach tritt „Gelernte Hilflosigkeit“ ein, wenn unabhängig vom eigenen Verhalten unkontrollierbare aversive Reize auftreten und weder Flucht- noch Vermeidungsverhalten gegenüber dem aversiven Reiz möglich ist.

Es resultiert eine Hilflosigkeitserwartung, die auf andere Situationen übertragen wird, selbst wenn in dieser Situation erfolgreiches Verhalten möglich wäre.

Meist gehen diese Betroffenen davon aus, dass andere Personen diese Situationen bewältigen können (bzw. es auch real tun), so dass sie neben der erlebten Hilflosigkeit zusätzlich das Gefühl entwickeln, persönlich versagt zu haben. Ihr Selbstwertgefühl nimmt ab, es entwickelt sich eine Depression [27].

Das Modell wurde 1989 von Abramson und seinem Team zur „**Hoffnungslosigkeitstheorie**“ weiterentwickelt. Die schon von Seligmann beschriebenen anfänglichen „aversiven Ereignisse“ mit ihren nachfolgenden Prozessen werden von einer depressiven Attribution begleitet. Darunter ist die Wahrnehmung zu verstehen, dass das eigene Verhalten der

Situation wiederholt nicht entspricht („Nichtkontingenz“). Die Übernahme dieser Nichtkontingenz in das Selbstbild wird als depressive Attribution bezeichnet. Dem entspricht etwa der Satz: „Ich taue ja sowieso zu gar nichts.“ Es resultiert die Hoffnungslosigkeit, das heißt, eine Erwartung, dass sehr erwünschte Ereignisse nicht eintreten werden und dass stark aversive Ereignisse eintreten werden und man nichts daran ändern kann. Dies sind bereits kognitive Strukturen der Depression, die anderen Symptome entstehen daraus.

Einen kognitiven Ansatz zur Erklärung der Entstehung einer Depression bietet Beck, ursprünglich ein Psychoanalytiker, 1976 mit dem **Modell der dysfunktionalen Kognitionen und Schemata**. Erfahrungen aus Kindheit und Jugend führen zu einem bestimmten Bild über sich selbst, die Welt und die Zukunft. Dies nennt Beck „Schema“. Das Schema ist Grundlage unseres Denkens, Fühlens, Verhaltens und der Motivation.

Im Erwachsenenalter werden unter dem Einfluss von Stressoren (z.B. Verlusterfahrung) frühere Schemata reaktiviert. Dieses führt zu einer Verzerrung der Kognition, die Gedanken sind absolutistisch („Es ist nur schlecht.“), verallgemeinernd („Es bringt ja sowieso nichts.“) und häufig automatisch („Grübeln“). Oft gehen die rigiden Schemata mit perfektionistischen Standards einher, an denen das Selbst gemessen wird.

Wird ein Schema aktiviert, sind Aufmerksamkeit und Wahrnehmung negativ verzerrt. Es werden nur jene Informationen aus der Umwelt aufgenommen, die ins gerade aktivierte Schema passen: positive Stimuli (Lob, Erfolge) werden ausgefiltert, negative dagegen werden als gravierender wahrgenommen. Dadurch wird das depressive Schema weiter stabilisiert, es kommt zur Depression mit ihren emotionalen, somatischen, kognitiven und motivationellen Symptomen [28].

Entsprechend wird in der kognitiven Therapie nach Beck mit dem Patienten auf rationaler Ebene an einer Korrektur seiner Wahrnehmung, Denkmuster und Grundannahmen gearbeitet. Albert Ellis hat das Modell Becks erweitert, indem er die entstehenden negativen Emotionen als schemaverstärkend einfließen lässt.

Schließlich sei noch die **Netzwerktheorie** Bowers (1987) erwähnt. Ausgehend von der Theorie des assoziativen Gedächtnisses (mit jedem Gedankeninhalt wird eine Gruppe anderer Gedanken und Gefühle assoziiert und aktiviert), beschreibt Bowen die Depression als ein „priming“: in der Dysphorie werden stimmungskongruente Konzepte und Erfahrungen „abgerufen“, die ihrerseits mit noch mehr negativen Emotionen und Kognitionen vernetzt

sind. Es entsteht ein Netzwerk negativer Assoziationen. Dieser führt zu einem systematischen Fehler im Gedächtnis.

Nur bei vulnerablen Personen kommt es nach dysphorischem Erleben zur Ausbildung eines solchen Netzwerkes [29].

Abschließend soll noch hinzugefügt werden, dass zu fast allen therapeutischen Ansätzen die Wirksamkeit in etlichen Studien nachgewiesen ist. Eine WHO-Studie von 1993 kommt allerdings zu dem Ergebnis, dass die kostspieligen dynamischen Psychotherapien (Psychoanalyse, tiefenpsychologisch fundierte Therapie u.a.) zumeist nicht wirksamer sind als ein Placebo.

In einer viel beachteten Psychotherapievergleichsstudie [30] konnte 1994 für die kognitiv-behaviorale Therapieformen eine klare Überlegenheit nachgewiesen werden. Den Streit zwischen Analytikern und Verhaltenstherapeuten bezüglich der Validität dieser Studie kann man in der Presse und im Internet bis heute verfolgen. Er spiegelt letztlich wider, wie weit voneinander diese beiden psychotherapeutischen Denkansätze liegen.

Trotz der Streitigkeiten gibt es heute die Tendenz, die reinen therapeutischen Schulen zu verlassen. Dem Patienten soll ein individuell auf seine Persönlichkeit zugeschnittenes therapeutisches Konzept angeboten werden, welches verschiedene psychotherapeutische Möglichkeiten integriert.

1.3.3. Die biologische Ebene

1.3.3.1. Genetische Grundlagen

Monozygote Zwillinge weisen eine höhere Konkordanzrate (46 % - 73 %) für Depression auf als dizygote Zwillinge (20 %). Verwandte ersten Grades haben ein Risiko von 7 – 31 %, im Laufe ihres Lebens ebenfalls an einer Depression zu erkranken. Es liegt jedoch kein Mendelscher Erbgang, sondern eine genetisch komplexe Störung im Sinne eines polygenen Übertragungsmodells vor.

Hinweise auf Auswirkungen eines gemeinsamen familiären Umfeldes bestehen hingegen nicht [6].

Depressionen gehen häufig mit einem Serotoninmangel einher. Zusammenhänge zwischen Depression und Variationen des 5-HTT – Gens (codiert die Wiederaufnahme von Serotonin in Nervenzellen) wurden gefunden [31].

Außerdem wurde eine Veränderung der CREB1- Genexpression bei familiär gehäuftem Auftreten von Depressionen beschrieben [32]. Das Protein CREB1 (cAMP-response-element-binding-protein) ist ein ubiquitärer Transkriptionsfaktor, welcher auch die Transkription des Nervenwachstumsfaktors BDNF induziert.

Ein Mangel an BDNF wird mit dem Auftreten einer depressiven Symptomatik in Verbindung gebracht. Möglicherweise finden sich hier Ansätze zum Verständnis genetischer Prädisposition zu psychischen Erkrankungen. So kann eine veränderte Frühentwicklung des ZNS aufgrund fehlender neurotropher Faktoren die emotional-kognitiven Fähigkeiten reduzieren und somit eine größere Empfindlichkeit gegenüber internen und externen Stressoren begründen.

Die konstitutionellen Theorien zur Prädisposition lassen sich letztlich ebenfalls auf genetischen Grundlagen zurückführen:

Die Hippokrates zugeschriebene „Viersäftelehre“, auch **Humoralpathologie** genannt, beschreibt die Melancholie als Folge eines Staus von „schwarzer Galle“. Darunter versteht er nicht den Stau einer Körperflüssigkeit. Vielmehr steht hinter dem Begriff „schwarze Galle“ ein energetisches Prinzip, welches dann von dem griechischen Arzt und Anatom Galen (129-199) in eine **Temperamentenlehre** integriert wurde. Bestimmte körperliche Konstitutionen sind nach dieser Theorie mit einer bestimmten psychischen Struktur vergesellschaftet.

Er beschreibt die unten bildhaft dargestellten Temperament-Typen:

Choleriker, Melancholiker (prädisponiert zur Depression), Phlegmatiker und Sanguiniker.



(Unbekannter Künstler, Hauswand in Frankfurt a. M.)

Abb. 4

Die Temperamentenlehre war über viele Jahrhunderte Grundlage des Verständnisses von Depression. Sie wurde von dem Persönlichkeitspsychologen Hans Eysenck (1916-1997) weiterentwickelt. Da Temperament im Wesentlichen als angeboren gilt, kann man davon ausgehen, dass ähnliche Temperamente aus einem ähnlichen Genom resultieren. Verhaltensdimensionen wie Temperamente weisen keine monogenen, sondern sehr komplexe Vererbungsmuster auf. Die zu beobachtenden Variationen werden nicht durch ein einzelnes Gen beeinflusst. Vielmehr trägt eine ganze Reihe von Genen zusammen mit Umweltfaktoren zu einem komplexen Merkmal wie der Persönlichkeitsstruktur bei. Die Bedeutung eines solchen Polymorphismus konnte beispielsweise 1998 mit dem Auffinden genetisch gekoppelter Regionen für die Expression des PAX6-Gens gezeigt werden. Dieses Gen spielt bei der Ausbildung der neuronalen Plastizität eine wichtige Rolle [33]. Dies ist ein Beispiel dafür, wie Vererbungsmuster zu hirnstrukturellen und funktionellen Unterschieden führen können. Im Sinne eines genetischen Polymorphismus ist auch eine genetische Präferenz zur Ausbildung eines Temperaments in Kopplung mit einem bestimmten physischen Phänotyp vorstellbar.

1.3.3.2. Dysregulation der Neurotransmitter

Im Gehirn ist jede Nervenzelle über Synapsen mit rund 10.000 anderen Neuronen verbunden. Auf diese Weise entsteht ein dreidimensionales Netzwerk mit Milliarden solcher Verknüpfungspunkte. Ein das Axon entlanglaufender Nervenimpuls löst an einer Nervenendigung die Freisetzung von Molekülen aus, die in der postsynaptischen Membran wieder einen Nervenimpuls entstehen lassen. So erfolgt die Kommunikation über den synaptischen Spalt hinweg auf molekularem Weg durch so genannte Neurotransmitter.

Ein Mangel an Neurotransmittern im synaptischen Spalt führt mittel- bis langfristig zu einer kompensatorischen Erhöhung der Rezeptordichte an der postsynaptischen Membran.

Die Erkenntnis, dass mit der Depression ein Ungleichgewicht im Wirken der Neurotransmitter verbunden ist, verdankt man eigentlich der zufälligen Entdeckung der antidepressiven Wirkung des Tuberkulostatikums Iproniazid (1951/52). Daraufhin wurden Studien an Tieren und Menschen (post mortem) durchgeführt, die eine deutliche Verminderung besonders des Serotoninspiegels bei Depression zeigen konnten [34]. Bis heute wird eine wesentliche Rolle des Serotonins in der Pathogenese der Depression postuliert. Dabei blieb jedoch weitgehend unklar, über welche Mechanismen es zu dem beschriebenen Serotoninmangel kommt. Die kognitive und emotionale Verarbeitung von Impressionen und Erfahrungen findet im ZNS ihre morphologische Entsprechung, am wahrscheinlichsten über eine Modifikation neuronaler Vernetzungen. Bei diesem Prozess spielen Neurotransmitter eine zentrale Rolle. Wie aber genau beispielsweise eine aversive Erfahrung zu einem erniedrigten Serotoninspiegel führt, ist letztlich noch ein theoretisches Modell. Der Idee, dass ein Mangel an Nervenwachstumsfaktoren wie BDNF die Ursache für niedrige Serotoninspiegel darstellt, wurde 2004 in einer Studie nachgegangen. Es konnten diesbezüglich keine Korrelationen gefunden werden [35].

Möglich ist auch, dass Veränderungen im Wechselspiel der Neurotransmitter eher Folge als Ursache einer Depression sind.

Außer den niedrigen Serotoninspiegeln wurde auch eine signifikant verminderte Konzentration der Neurotransmitter Noradrenalin und GABA bei an Depression erkrankten Tieren und Menschen (post mortem) im Gehirn nachgewiesen [36, 37]. All diese Nachweise konnten zunächst nur indirekt über eine vermehrte Rezeptorexpression erfolgen. Das Zusammenspiel der genannten Neurotransmitter hat weitläufige regulatorische Funktionen der Signaltransmission im Gehirn, im Zusammenhang mit affektiven Störungen sind besonders

das limbische System (Emotion), der Hypothalamus (endokrine Regulation), der Kortex (Kognition und Gedächtnis) und pontine Kerne (Schlaf-Wach-Rhythmus) von Bedeutung. Noradrenalin beeinflusst in hohem Maße Angst und Stimmung, während Serotonin modifizierend auf Schlaf, Kognition, Appetit und Libido wirkt.

Obwohl Antidepressiva innerhalb von Stunden die zelluläre Wiederaufnahme insbesondere von Serotonin blockieren, somit also sofort eine größere Menge an Neurotransmittern im synaptischen Spalt verbleibt und postsynaptisch binden kann, bessert sich die Symptomatik der Depression erst nach mehreren Therapiewochen. Dies legt nahe, dass neuroadaptive Veränderungen in Second-Messenger-Systemen, wie den G-Proteinen, sowie der Transkriptionsfaktoren im Zellkern eine noch entscheidendere Rolle als die Rezeptorveränderungen spielen.

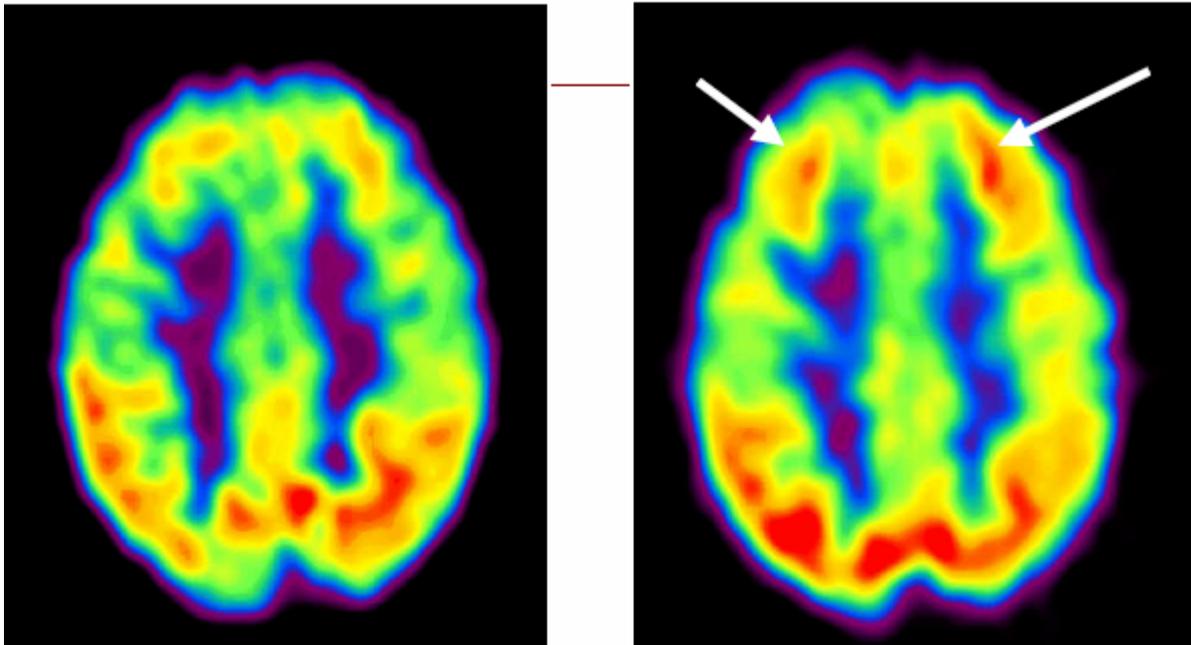
Erst in den letzten 20 Jahren ist die Entwicklung der funktionellen Bildgebung so weit vorangeschritten, dass die verminderte Neurotransmission im SPECT am lebenden Patienten mit Depressionssymptomatik dargestellt werden kann, indem vergleichende Bilder vor und nach antidepressiver Therapie die Serotoninanreicherung zeigen. Diese Anreicherung korreliert eng mit der Klinik der Patienten [38].

1.3.3.3. Strukturelle und metabolische Veränderungen im ZNS

In post mortem (nach Suizid) durchgeführten Studien wurden strukturelle Veränderungen der Gehirne gefunden. Neben einer Verkleinerung des Hippocampusvolumens wurden dort und im präfrontalen Kortex eine Verminderung der Neuroplastizität sowie eine erhöhte Apoptoserate gefunden [39]. Die Zahl der Nerven- und Gliazellen war vermindert, es wurde eine Abnahme neuronaler Vernetzungen beobachtet [40].

Bei Personen, die über längere Zeiträume psychischem Stress ausgesetzt waren (Gefängnisinsassen), konnte eine kortikale Atrophie in der CT nachgewiesen werden [41].

Im PET wurden überdies ein veränderter zerebraler Glukosemetabolismus und Blutfluss bei depressiven Patienten gefunden. Insbesondere für den präfrontalen Cortex ist ein verminderter lokaler Stoffwechsel (hoher Glukosestoffwechsel wird rot dargestellt, niedriger blau) bei Depression (links) erkennbar. Nach Therapie (rechts) ließ sich eine verstärkte Stoffwechselleistung in dieser für die Affektsteuerung wichtigen Region zeigen.



Depression vor Therapie

nach Therapie

(US National Library of Medicine)

Abb. 5

Trotz dieser Erkenntnisse bleibt die Kausalität auch dieser Veränderungen ungeklärt. So können diese metabolischen und strukturellen Veränderungen einer Depression vorausgehen, diese begleiten oder Folge einer depressiven kognitiv-behavioralen Veränderung sein. Nicht immer lassen sich die oben beschriebenen Veränderungen bei Depression nachweisen.

Insbesondere bei älteren Menschen treten Atrophien im präfrontalen Kortex und im Hippokampus auch ohne Vorliegen einer depressiven Symptomatik auf. Auf welche Weise die aufgezeigten makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen kausal mit neuronalen und metabolischen Regelkreisen in Verbindung stehen, muss in weiteren neurophysiologischen Arbeiten geklärt werden. Ebenfalls ungeklärt ist letztlich, wie sich Stimmung, Denken und Verhalten auf die neuronalen Regelkreise, Stoffwechsellistung und Strukturen auswirken [42].

Eine 2006 erschienene Übersichtsarbeit zur Neuroplastizität bei Depression entwirft das Modell der reduzierten Adaptationsfähigkeit neuronaler Strukturen und Regelkreise als Erkrankungsdisposition. Die herabgesetzte Fähigkeit, auf Stress oder aversive Reize mit einer Anpassungsreaktion in Form neuronaler Umstrukturierung (Ausbildung neuer synaptischer Verbindungen) zu reagieren, kann in Verbindung mit einem rigiden Regulationssystem der Neurotransmitter die Basis einer Depression bilden. Diese strukturellen und funktionellen Voraussetzungen könnten einem Mangel an neurotrophen Faktoren geschuldet sein [43].

1.3.3.4. Einfluss des Nervenwachstumsfaktors BDNF

Für die Entwicklung unreifer Nervenzellen, für die neuronale Plastizität und das Überleben reifer Neurone spielen neurotrophe Faktoren eine entscheidende Rolle. Zur Familie dieser Nervenwachstumsfaktoren gehören der Nerve Growth Factor (NGF), Neurotrophin-3 bis 5 (NT-3, 4, 5) und der Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF).

Während der Entwicklung des Zentralen Nervensystems gehen etwa 80 % der Neuronen zugrunde. Nervenwachstumsfaktoren regulieren dabei die Anzahl der überlebenden Zellen, um eine angemessenen Innervationsdichte zu gewährleisten. Auch BDNF erfüllt diese Aufgabe und reduziert das Ausmaß neuronalen Zelltodes.

Es handelt sich hierbei um ein 27 kDa großes Protein, welches eine hohe sequentielle Homologie mit anderen Nervenwachstumsfaktoren aufweist und teilweise über identische Bindungsstellen verfügt [44].

BDNF wird hauptsächlich von Gliazellen im gesamten Gehirn und Rückenmark gebildet, höchste Konzentrationen an BDNF-mRNA wurden im Tierversuch im Hippokampus und im Kortex gefunden [45].

Ebenso produzieren die Schwannschen Zellen, welche die peripheren Nerven ummanteln, diesen Nervenwachstumsfaktor. In geringeren Mengen wird BDNF auch in Lunge, Herz und Thrombozyten freigesetzt [46, 47].

Eine BDNF-Expression konnte außerdem in humanen Mastzellen, Neutrophilen, Eosinophilen, aktivierten Makrophagen, T- und B-Zellen sowie in NK-Zellen der Ratte nachgewiesen werden.

Neurotrophine vermitteln ihre vielfältigen Effekte über verschiedene intrazelluläre Signalwege, die in Nervenzellen ganz unterschiedliche biologische Prozesse wie die Zellproliferation, das Zellüberleben und die Differenzierung regulieren [48].

1.3.3.4.1. Signaltransduktion und BDNF

Wie auch die anderen Nervenwachstumsfaktoren interagiert BDNF mit zwei unterschiedlichen Rezeptortypen: in eher geringer Affinität mit dem ubiquitären p75-Rezeptor und mit höherer Affinität mit dem Tyrosinkinase-Rezeptor B (TrkB). Dabei sollen über p75 apoptotische, über den Trk-Rezeptor trophische Wirkungen ausgelöst werden. Bei gleichzeitiger Stimulation beider Rezeptoren wird jedoch die apoptotische Wirkung unterdrückt.

Die Trk-Familie umfaßt drei membranständige Rezeptor-Tyrosinkinasen, die von einem der Neurotrophin-Liganden NGF, BDNF, NT3 und NT4 aktiviert werden. BDNF bindet spezifisch an Trk-B und aktiviert diesen [48]. Über eine intrazelluläre Proteinkinasekaskade kommt es zur Phosphorylierung von CREB (cAMP response element binding protein), somit also zu einem cAMP-Anstieg, welches letztlich die Transkription von Überlebenssignalen in der Zelle induziert. Die Aktivität von CREB moduliert Lern- und Gedächtnisprozesse, indem es die Proteinsynthese der Neuronen moduliert [49]. Der Transkriptionsfaktor CREB wird in Neuronen unter anderem durch BDNF aktiviert und induziert wiederum die Bildung von BDNF. Eine gestörte Signaltransduktion infolge eines erniedrigten CREB kann zu neurobiologischem Ungleichgewicht sowohl der neurotrophen Faktoren (BDNF), wie auch der Neurotransmitter (Serotonin, Dopamin) führen. Patienten mit Depression weisen einen CREB-Mangel in Neuronen auf.

Außer im Tierversuch konnte dies auch bei einer Gruppe von jugendlichen Suizidopfern (N=17) post mortem gezeigt werden. Im präfrontalen Kortex wurden signifikant niedrigere CREB-Konzentrationen als in der Kontrollgruppe gefunden [50].

Eine gestörte Signaltransduktion infolge eines erniedrigten CREB kann zu neurobiologischen Ungleichgewichten sowohl der neurotrophen Faktoren (BDNF) wie auch der Neurotransmitter (Serotonin, Dopamin) führen.

Therapeutisch sind derzeit noch keine Möglichkeiten der direkten Einflussnahme auf die CREB-Aktivität bekannt. Aber es kann Einfluss auf den Abbau von cAMP in der Zelle genommen werden.

Der Abbau von cAMP zu AMP (Adenosinmonophosphat) wird durch das Enzym Phosphodiesterase katalysiert. Bekannte Inhibitoren dieses Enzyms sind beispielsweise Methylxantine wie Theophyllin und Koffein und Sildenafil (PDE5-Hemmer). In Neuronen findet sich verstärkt das Isoenzym Phosphodiesterase 4. Dieses Enzym kann durch die Gabe von PDE4-Hemmern wie Rolipram gehemmt werden. Durch den verzögerten Abbau ist

cAMP in der Zelle in größerer Menge vorhanden und wirksam. Konsekutiv steigen im präfrontalen Kortex und im Hippokampus die BDNF-Werte an. [51, 52].

Bei der Erforschung des Wirkmechanismus der trizyklischen Antidepressiva konnte im Tiermodell (erlernte Hilflosigkeit bei Ratten) gezeigt werden, dass mit dem Ansprechen auf die pharmazeutische Therapie (Imipramin und Risperidon als Kombination) ein Anstieg von CREB und BDNF verbunden ist. Jene Tiere, die nicht auf die Pharmaka ansprachen, also keine Symptomveränderung (gemessen in Fehlversuchen der Tiere) zeigten, wiesen keine Erhöhung von CREB- und BDNF-Werten in den untersuchten Hirnregionen auf [52].

Die Erhöhung der intrazellulären Konzentration von CREB führt über eine vermehrte Transkription von BDNF und anderen neurotrophen Faktoren zu regenerativen Effekten, welche sich nach etwa zwei Wochen in einer deutlichen Rückläufigkeit der Depressionssymptomatik zeigen.

Es wird postuliert, dass chronische Entzündungsprozesse hemmend auf die CREB-Aktivität wirken, indem deren Phosphorylierung gehemmt wird. Vermittelt werden diese Wirkungen vermutlich durch Zytokine und Kortisol [53]. Entsprechende Hinweise bietet die in mehreren Studien gefundene Beobachtung, dass der bei Depression häufig vorliegende Hyperkortisolismus unter Therapie rückläufig (siehe Kapitel 1.3.3.5.3.) ist und auch die Tatsache, dass Depression signifikant mit erhöhten proinflammatorischen Zytokinspiegeln einhergeht (siehe Kapitel 1.3.3.6.).

Man darf jedoch nicht außer Acht lassen, dass es sich hier um signifikante Korrelationen handelt, deren kausale Zusammenhänge noch weitgehend hypothetisch sind. Denn wie sich im weiteren Verlauf der Arbeit zeigen wird, gibt es auch andere theoretische Modelle, in welche die hier aufgezeigten Erscheinungen integriert werden können.

1.3.3.4.2. BDNF-Wirkung auf Neurotransmitter im ZNS

Das BDNF-Gen wurde 1991 auf Chromosom 11p13 lokalisiert [54]. Zunächst wurde am Tiermodell nach der physiologischen Funktion geforscht und herausgefunden, dass dieser neurotrophe Faktor für das Überleben und die Differenzierung insbesondere von dopaminergen und serotonergen Neuronen verantwortlich ist. Nach lokaler Infusion von BDNF in den präfrontalen Kortex kam es nach einem zuvor gesetzten lokalen neurotoxischen Schaden zu einer schnelleren Regeneration im Sinne einer Neueinsprossung serotonerger Neurone in die geschädigte Region [55].

In einer weiteren Studie [56] an Ratten konnte gezeigt werden, dass BDNF den Dopamin- und Serotoninmetabolismus intensiviert. Über zwei Wochen erhielten die Tiere BDNF-Injektion im Bereich des Striatums und der Substantia Nigra. Im Anschluss wurde ihnen einmalig 1,5 mg Amphetamin systemisch appliziert. Die bekannten Auswirkungen des Amphetamins auf das Verhalten der Ratten (Hyperaktivität mit Verhaltensstereotypien) zeigten sich deutlich abgeschwächt gegenüber einer unbehandelten Vergleichsgruppe. In dieser experimentellen Studie wurden ebenfalls Auswirkungen des BDNF auf den Tag-Nacht-Rhythmus gefunden. Ein verringerter Schlafbedarf ging mit einer Zunahme der Tagaktivität der ursprünglich nachtaktiven Tiere einher.

In weiteren experimentellen Studien konnte für Ratten eine antidepressive und analgesierende Wirkung des BDNF nach direkter Infusion ins Mittelhirn gezeigt werden [57]. Diese Wirkung wurde danach auch für andere Säugetiere gezeigt.

Bei der Erforschung der Chorea Huntington beobachteten Zuccato und Mitarbeiter (2001), dass eine Mutation im Huntington-Gen zu einer verminderten Produktion an kortikalem BDNF führte und somit zu einer mangelhaften neurotrophen Wirkung auf Neurone des Striatums, die daraufhin starben. Aus diesem Zusammenhang heraus hoffte man stark auf eine Gentherapieoption in naher Zukunft [58].

An BDNF-Knockout-Mäusen konnte gezeigt werden, dass BDNF für die regelrechte Funktion des D3-Rezeptors (Dopamintransport) wichtig ist. Eine Störung der Funktion des D3-Rezeptors wurde bei Schizophrenie, Morbus Parkinson und auch bei Drogensüchtigen gefunden [59].

In Verhaltensbeobachtungsstudien zeigte sich, dass chronischer Stress bei Ratten zu depressivem Verhalten und einer signifikanten Absenkung des BDNF-Niveaus im Hippokampus führte. Unter antidepressiver Therapie sind stiegen die BDNF-Werte an [60,

61]. Die Datenlage erlaubt die These, dass psychische Prozesse und BDNF-Niveau in Wechselwirkung stehen.

Der Zusammenhang zwischen Depression und vermindertem BDNF-Niveau wurde auch für den Menschen in Studien untersucht. Dabei ist man auf die Messung des BDNF im peripheren Blut übergegangen. Die Mehrzahl der Studien belegt eine signifikante negative Korrelation von Depression und BDNF und bestätigt damit die Ergebnisse aus der experimentellen Forschung am Tiermodell. Positiv korreliert BDNF auch mit psychotherapeutischer und pharmazeutischer Behandlung der Depression. Es wurde ebenfalls gezeigt, dass kognitive Lernprozesse mit einem BDNF-Anstieg verbunden waren [62]. An dieser Stelle ist eine Verbindung zu dem kognitiv-behavioralem Modell der erlernten Hilflosigkeit (siehe Kapitel 1.3.2.2.) zu sehen. Ein BDNF-Abfall könnte mit einer verminderten Fähigkeit zum Lernen von Coping-Strategien einhergehen und so letztlich die zur Depression führende Erfahrung der Hilflosigkeit verstärken.

BDNF wurde in einer gesunden Population Freiwilliger (118 Personen) untersucht. Bei einer Normalverteilung mit einem Mittelwert von $16,3 \pm 7,3$ ng/ml konnte ein signifikanter Anstieg des Faktors mit zunehmendem Alter gefunden werden. Ein möglicher Erklärungsansatz für diesen Befund wäre, dass eine vermehrte BDNF-Produktion der zunehmenden neuronalen Apoptose neuroprotektiv entgegen wirken kann [55].

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied physiologischer BDNF-Niveaus wurde nicht gefunden. Allerdings zeigte sich eine negative Korrelation des BDNF mit dem depressionsassoziierten Neurotizismus-Faktor, was wiederum die Hypothese untermauert, dass BDNF-Mangel in der Pathogenese der Depression eine Rolle spielt [63] und mit psychischen Prozessen in Wechselwirkung steht.

1.3.3.5. Dysfunktion in hormonellen Regelkreisen und Depression

Verschiedene hormonelle Störungen werden von einer depressiven Symptomatik begleitet. Dies ist von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse, dem prämenstruellen Syndrom und dem Morbus Cushing (Hyperkortisolismus) bekannt. Daher lag es nahe, die epidemiologische Situation bezüglich der Komorbidität von Depression und hormonellen Störungsbildern zu erfassen und eventuelle kausale Zusammenhänge zu untersuchen.

In Bezug auf affektive Störungen wurden drei hormonelle Regelkreise in großem Umfang wissenschaftlich untersucht: die Schilddrüsenhormone, die Sexualhormone und das Kortisol. Alle diese Hormone unterliegen einem physiologischen Regulationsmechanismus. Das übergeordnete Zentrum ist der Hypothalamus, eine unterhalb des Thalamus im Zwischenhirn gelegene Region. Dort befinden sich auch dem vegetativen Nervensystem übergeordnete Zentren, welche Regulationsvorgänge des Organismus, wie Wärmeregulation, Wach- und Schlafrythmus, Blutdruck- und Atmungsregulation, Hunger- und Sättigungsgefühl und eine Reihe anderer lebenswichtiger Funktionen steuern. Für die Ausschüttung der o.g. Hormone ist der Hypothalamus die oberste Steuerzentrale der Regelkreise. Die Hormonkonzentration wird über Sensoren gemessen und mit einem internen Sollwert verglichen. Im Hypothalamus werden verschiedene endokrin wirksame Substanzen, die so genannten Hypothalamushormone gebildet. Diese als „Releasinghormone“ bezeichneten Stoffe wirken auf die nahe gelegene Hypophyse. Liegt beispielsweise ein zu niedriges Niveau des in der Nebenniere produzierten Hormons Kortisol vor, wird vom Hypothalamus Cortisol-Releasing-Hormon (CRH) ausgeschüttet. Dieses bewirkt im Hypophysenvorderlappen eine vermehrte Produktion und Sekretion des adrenocortikotropen Hormons (ACTH). ACTH stimuliert die glandulären Zellen der Nebenniere zur vermehrten Produktion von Kortisol, welches in den Blutkreislauf gelangt. Durch die Sensoren des Hypothalamus wird der nunmehr erhöhte Kortisolspiegel registriert. Die CRH-Ausschüttung wird reduziert. Dieser Rückkopplungsmechanismus (engl.: feedback) geschieht im Falle des Kortisols parallel auch als kurze Schleife („short loop“) an die Hypophyse, welche daraufhin weniger ACTH ausschüttet. Die Schilddrüse ist sogar selbst in der Lage, die Konzentration der von ihr sezernierten Hormone zu messen und deren Ausschüttung zu modifizieren. Sie bleibt aber auf die Stimulation durch das Thyreoidase-stimulierende Hormon (TSH) der Hypophyse angewiesen.

Eine Reihe von vegetativen Störungen, die bei Depression auftreten können (frühmorgendliches Erwachen, Essstörungen, Antriebsarmut) lassen eine umfassende Störung

in der Funktion des gesamten Hypothalamus vermuten. Neben Störungen der hormonellen Achsen der Glukokortikoide, der Schilddrüsen- und Sexualhormone wurden auch Störungen der Vasopressin- und des Oxytozinregulation bei Depression gefunden.

Das Neuropeptid Oxytozin hat neben seinen klassischen reproduktiven Funktionen (Wehen, Milchejektion und mütterliche Fürsorge) eine verhaltensmodulierende Wirkung auf alle Säugetiere im Sinne einer Aggressionshemmung. Eine Untersuchung zur Korrelation von Oxytozinspiegel und Persönlichkeitsdimensionen zeigte eine signifikante Beziehung zur Belohnungsabhängigkeit [64]. Die in Studien mehrfach nachgewiesenen Oxytozinerhöhungen bei depressiven Patienten können ein Hinweis dafür sein, dass eine verstärkte Belohnungsabhängigkeit vorliegt und somit ein relativer Belohnungsmangel erfahren wird. Nach dem Verstärker-Verlustmodell ist dieser Mangel an Belohnung die Ausgangssituation einer Depression und unterhält diese im Sinne eines *circulus vitiosus*.

Das Neuropeptid Vasopressin wird zum einen von der Hypophyse ausgeschüttet. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung des osmotischen Drucks und des Flüssigkeitsvolumens durch seine resorptionssteigernde Wirkung an der Niere. Bei Patienten mit einem erhöhten Vasopressinspiegel wurde ein erhöhtes Suizidrisiko gefunden. Dies zeigt, dass vermutlich die gesamte hypothalamisch-hypophysäre Achse aus dem Gleichgewicht geraten ist [65].

Tagesschwankungen im Schweregrad der Symptome sowie Veränderungen der zirkadianen Rhythmik verschiedener neurochemischer und neurohumoraler Faktoren legen nahe, dass die biologischen Veränderungen möglicherweise auf einen primären Defekt in der Regulation biologischer Rhythmen zurückzuführen sind. Patienten mit einer typischen Depression zeigen konsistente Veränderungen des Rapid-Eye-Movements-Schlafes (REM-Schlaf), insbesondere der Latenz vom Einschlafen bis zur ersten REM-Phase sowie eine Erhöhung der REM-Dichte.

In einigen Studien wurde über eine Verminderung des Schlafstadiums IV (Schlaf mit langsamer Deltawellenaktivität) berichtet [6, 66].

Im Nucleus suprachiasmaticus (NSC) wird noch eine weitere Vasopressinform, das Arginin-Vasopressin, gebildet. Dieser funktionell zum Hypothalamus gehörende Kern ist Schrittmacher des zirkadianen Rhythmus und somit wahrscheinlich in die beschriebenen Schlafveränderungen bei depressiven Patienten involviert. Man hat eine deutlich verminderte

Konzentration von Arginin-Vasopressin bei Depression gefunden. Diese funktionelle Minderleistung geht mit einer kompensatorisch im Vergleich zur Durchschnittspopulation stark erhöhten Neuronenzahl in diesem Kerngebiet einher [6, 67].

1.3.3.5.1. Sexualhormone und Depression

In Bezug auf Depression wurden insbesondere das männliche Sexualhormon Testosteron und das weibliche Sexualhormon Östrogen vielfach untersucht. Eine Fülle klinischer Daten konnte Effekte von Östrogenen auf das ZNS nachweisen. Da viele Frauen Kontrazeptiva auf Östrogenbasis („Pille“) einnehmen, konnten umfangreiche Stichproben gewonnen werden. So kam es beispielsweise nach Absetzen der Östrogene (nach sechs Einnahmemonaten) innerhalb von drei Wochen bei einer signifikanten Anzahl von Frauen zu Depressionen, die nach Wiedereinnahme des Ovulationshemmers in kurzer Zeit zurückgingen. Insbesondere für Frauen, die schon einmal eine Depression hatten, stellen Unterbrechungen einer hormonellen Therapie (wozu auch die Ovulationshemmer gehören) einen hohen Risikofaktor für das Auftreten einer weiteren depressiven Episode dar [68].

Die Mehrzahl der Studien belegt: postmenopausale Frauen haben ein höheres Depressionsrisiko als Frauen vor der Menopause. Östrogene scheinen somit eine protektive Wirkung im Hinblick auf Depression zu haben.

In Kombination mit der Tatsache, dass Depression mit einem niedrigen Bildungsstand und einem niedrigem BMI korreliert, entstand die „Jolly-Fat“-Theorie (dt.: „fröhliche Dicke“), welche besagt, dass Frauen dann ein besonders hohes Risiko für Depressionen haben, wenn sie ein niedriges Bildungsniveau, einen niedrigen Östrogenspiegel und einen BMI < 24 haben. Obwohl die Effekte des Östrogens auf das ZNS (besonders auf Affekte) unbestritten sind, ist die Biologie dieser Wirkung ungeklärt. Für Depressionen in hormoninstabilen Zeiträumen (postpartal, prämenstruell oder perimenopausal) konnte ein therapeutischer Effekt durch Östrogengaben nachgewiesen werden [69].

Die Beteiligung der Östrogene bei der Entstehung von Depressionen könnte eine Erklärung für die deutlich erhöhte Prävalenz der Erkrankung beim weiblichen Geschlecht sein [65].

Studien untersuchten die Wirkung von Östrogenen auf das Verhalten von Männern und Frauen. Die Daten zeigen einen erheblichen Einfluss auf Stimmung, kognitive Leistungsfähigkeit und Sexualverhalten [70].

Die wichtigsten bekannten biologischen Funktionen des Testosterons stehen in Zusammenhang mit der Fortpflanzung. Schon länger ist die Rolle des Testosterons für die Geschlechtsdifferenzierung und die Hirnreifung des Embryos bekannt.

Weniger bekannt ist seine neuroprotektive Funktion im Erwachsenenalter. Androgene sind in der Lage, die Morphologie, das Überleben und die axonale Regeneration von Motoneuronen zu modifizieren. In vitro konnten durch Androgengabe Rückenmarkschäden reduziert werden. Es gibt auch Hinweise gegen die postulierte Neuroprotektivität: so schützte es nicht gegen Amphetamin-induzierte Neurotoxizität, wie dies etwa vom Nervenwachstumsfaktor BDNF gezeigt werden konnte.

Obwohl die Rolle des Testosterons im Gehirn noch wenig verstanden ist, sammeln sich Hinweise für eine erfolgreiche zukünftige Anwendung in der Prävention und Therapie der Depression insbesondere bei älteren Männern [71].

1.3.3.5.2. Schilddrüsenfunktionsstörungen

Bereits vor über 30 Jahren begannen intensive Forschungen hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen Funktionsstörungen der Schilddrüse und Depression.

Schilddrüsenerkrankungen treten bei Frauen mit Depression vier mal so häufig auf wie bei gesunden Frauen [72]. In vielen Studien wurde eine verminderte Konzentration der Schilddrüsenhormone T3 und T4 bei Patienten mit Depression gefunden, die sich nach antidepressiver Therapie wieder normalisierten [73]. Man glaubte, einen entscheidenden Durchbruch in der pathophysiologischen Erforschung der Depression erreicht zu haben. Die therapeutischen Studien nach der Gabe von L-Thyroxin waren aber enttäuschend, der erhoffte klinische Effekt war geringer als erwartet. Dennoch stützt die Datenlage die adjuvante Gabe von Trijodothyronin (L-Thyroxin) bei therapieresistenten Depressionen, da etwa 25 % der Patienten (insbesondere jene, die niedrige Werte innerhalb oder unterhalb des Normbereiches haben) eine Verbesserung ihrer Symptomatik erleben [74]. Als Monotherapie ist die Substitution von T3 in keinem Falle ausreichend.

Zusammenfassend können Schilddrüsenerkrankungen, insbesondere solche autoimmunologischer Genese, zumindest als ein Risikofaktor für Depression festgehalten werden. Carta und Kollegen (2004) halten es für denkbar, dass beide Erkrankungen letztlich in immunologisch-endokrinen Prozessen begründet sind [75].

In den letzten Jahren gibt es wenige Arbeiten zu den Zusammenhängen zwischen affektiven Störungen und Schilddrüsenfunktion. Die Depressionsforschung hat sich stark auf die Wirkungen des Hormons Kortisol konzentriert.

1.3.3.5.3. Störungen der Kortisolregulation

Das Steroidhormon Kortisol wird in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde produziert. Es gehört zur Gruppe der Glukokortikoide.

Kortisol besitzt ein sehr breites physiologisches Wirkungsspektrum. So fördert es die Glukoneogenese, die Lipolyse und den Proteinumsatz. Insgesamt hat es auf den Stoffwechsel somit eine katabole Wirkung. Außerdem wirkt es antidiuretisch an der Niere. Systemisch und lokal ist die antientzündliche und immunsupprimierende Wirkung des Kortisols wichtig.

Kortisol ist für den Menschen und höhere Tiere lebensnotwendig. Es ist neben den Katecholaminen ein wichtiges Stresshormon. Das Kortisolssystem reagiert aber träger als das Katecholaminsystem. In akuten und chronischen Stresssituationen kommt es durch neuronale Aktivierung zu einer vorübergehenden Sollwertverstellung für Kortisol im Hypothalamus. Dies führt über den oben beschriebenen Regelkreis zu einem Anstieg der Kortisolproduktion in der Nebennierenrinde. Diese Regulationsmechanismen werden in der Fachliteratur als HPA-Achse (engl.: **H**ypothalamic-**P**ituitary-**A**drenal axis) bezeichnet.

Schon vor über 30 Jahren wurden bei Patienten mit Depression erhöhte Kortisolwerte festgestellt. Bei Rhesusaffen induzierten Kortisolgaben eine Degeneration pyramidaler Neurone im Hippokampus. Der Hippokampus spielt eine wesentliche Rolle in der Verknüpfung von Emotion und Gedächtnis. Da die Neurone des Hippokampus eine hohe Dichte an Glukokortikoidrezeptoren haben, scheint eine stressinduzierte Kortisolerhöhung eine Funktionseinschränkung in diesem Bereich auszulösen [76].

Eine Metastudie zur Datenlage über die Rolle der Kortisolspiegel bei Depression zeigt, dass eine hochsignifikante positive Korrelation zur Symptomatik der Erkrankung besteht. Obwohl Kortisol eine lipolytische Wirkung hat, die zur Hyperlipidämie führt, scheint die Depression jedoch nicht mit einer Fettstoffwechselstörung verbunden zu sein [77].

Patienten mit Depression zeigten jedoch nicht nur erhöhte Kortisolwerte, vor allem die physiologischen Tagesprofile der Kortisolausschüttung waren gestört. Dies verweist wiederum auf die schon früher angeführte Hypothese, dass der Depression in erster Linie eine Störung des Biorhythmus zugrunde liegt [78].

Die Kortisolwerte im Blutserum liegen normal am Morgen bei 165-690 nmol/l (Kortisol total) bzw. bei 5-23 nmol/l (freies Kortisol) und weisen eine typische Schwankung im Tagesverlauf auf (zirkadiane Rhythmik). Der höchste Wert wird morgens kurz nach dem Aufwachen

erreicht (Cortisol Awakening Response, CAR). Wegen der starken zirkadianen Schwankung ist die einmalige Messung dieses Hormons nicht sinnvoll. Für die Überprüfung der Nebennierenrindenfunktion ist daher die Bestimmung eines Kortisoltagesprofils notwendig. Diese Bestimmung ergab bei depressiven Patienten ein hohes Kortisolniveau am Abend [78]. Die Rückkopplungsmechanismen der HPA-Achse lassen sich mit dem Dexamethason-Hemmtest (als Provokation einer Hemmung der ACTH-Ausschüttung durch die Hypophyse) und dem kombinierten Dexamethason-Hemm-und CRH-Stimulationstest überprüfen.

In genaueren Untersuchungen der HPA-Achse (Dexamethason-Hemmtest) fand man in vielen Studien eine gestörte Rückkopplung innerhalb dieser Hormonachse bei Depression. Eine Hypersekretion von Cortisol-Releasing-Hormon (CRH) führt über eine vermehrte ACTH-Ausschüttung der Hypophyse zu einer vermehrten Produktion von Kortisol in der Nebenniere. Die erhöhten Kortisolspiegel im Blut führen aber nicht – wie bei intaktem Regulationsmechanismus – zu einer Hemmung der CRH-Ausschüttung des Hypothalamus. Die CRH-Hypersekretion ist durch erhöhte CRH-Spiegel im Liquor belegt [79, 80].

In einer Metastudie konnte gezeigt werden, dass die CRH-Erhöhung bei Patienten mit melancholischer (auch als „typisch“ bezeichnet) Form der Depression gefunden wurde, bei atypischer Form eher eine CRH-Senkung (wie auch bei Alzheimer-Krankheit) zu beobachten war [81].

Nach Rückbildung der Depression normalisiert sich die Funktion der HPA-Achse.

Seit einigen Jahren konzentriert sich die Forschung zur Depression nun auf die Frage, welche Ursachen dieser gestörten Rückkopplung innerhalb der HPA-Achse zugrunde liegen.

Es wurden verschiedene Wirksamkeiten des CRH auch in extrahypothalamischen Hirnbereichen gefunden, namentlich in der Amygdala, dem Präfrontalen Kortex und dem Locus Coeruleus – alles Hirnstrukturen, in denen Kognition und Emotion in enger Wechselbeziehung stehen [82-84]. Dies legt die Vermutung nahe, dass erhöhte CRH- und Kortisolwerte nicht nur Begleitfaktoren einer Depression sind, sondern maßgeblich an deren Entstehung beteiligt sind [85].

Da bekannt ist, dass CRH vermehrt bei Stress ausgeschüttet wird, kann an dieser Stelle wieder an die psychologischen Modelle der Depressionsentstehung angeknüpft werden. So verursacht beispielsweise der „depressive Grundkonflikt“ erheblichen chronischen Stress, der über noradrenerge Bahnen neben anderen Regionen auch den Hypothalamus erreicht und zur

CRH-Synthese anregt. Ähnlich ließen sich psychische Stressfaktoren auch aus anderen Modellen herleiten, nicht zuletzt aus den sozialen Grundlagen.

Wie bereits in Kapitel 1.3.3.2. ausgeführt, gibt es eine gute Datenlage zum Serotoninmangel bei Depression. Die Beziehung von Serotonin- und CRH-Spiegeln im ZNS wurde untersucht, die Datenlage zu deren Wechselbeziehung ist uneinheitlich. Eine lineare Abhängigkeit des serotonergen Systems vom CRH-Niveau kann jedoch verneint werden.

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass der Neurotransmitter GABA einen regulierenden Einfluss durch beide Systeme (Serotonin und CRH) erfährt und in seiner inhibitorischen Wirkung bei Rückkopplungsstörungen auf der HPA-Achse vermindert ist und es so zu Dysbalancen insbesondere im Präfrontalen Kortex kommt [84].

Besonders intensiv wurden die Glukokortikoid-Rezeptoren untersucht. Die Ausschüttung von Kortisol wird normalerweise von zwei verschiedenen Rezeptoren kontrolliert, dem Glukokortikoid- und dem Mineralokortikoidrezeptor. Diese finden sich nicht nur im Hypothalamus, sondern in vielen Hirnstrukturen, wobei insbesondere im Hippokampus eine sehr große Anzahl sowohl von Gluko- als auch Mineralokortikoidrezeptoren exprimiert werden. Der Hippokampus spielt eine wichtige Rolle für Lern- und Gedächtnisfunktionen, die wiederum bei affektiven Erkrankungen gestört sind.

Man nahm an, dass entweder zu wenig intrazelluläre Kortisol-Rezeptoren in den Neuronen exprimiert werden oder die ausreichend vorhandenen Rezeptoren eine gestörte Signaltransduktion zum Zellkern hin haben. Es resultiert in beiden Fällen eine „Sensorenschwäche“, die dem Hypothalamus einen falschen Kortisolwert suggeriert. Durch die Bindung des Kortisols an seinen Liganden in der Zellmembran wird der intrazelluläre Rezeptor deaktiviert. Dieser regt im aktivierten Zustand den Zellkern zur Transkription jener Gene an, die für die Synthese der CRH-Nukleine benötigt werden. Untersuchungen an depressiven Patienten konnten zeigen, dass nicht die Expression, sondern die Funktion des Rezeptors reduziert ist [86, 87].

Dies führte zum Konzept der Glukokortikoid-Rezeptor-Resistenz. Diese Resistenz ist schon für eine Reihe entzündlicher Erkrankungen (Sepsis, Colitis ulcerosa, Rheumatoide Arthritis, Asthma) vorbeschrieben. Alle diese Erkrankungen zeigen eine hohe Komorbidität mit affektiven Störungen. Bei der Depression handelt es sich um eine affektive Erkrankung, eine Glukokortikoid-Rezeptor-Resistenz im Zusammenspiel mit chronischen Entzündungsprozessen ist pathogenetisch wahrscheinlich.

Wodurch aber entsteht diese Resistenz?

Eine Vielzahl von Hinweisen zeigte einen Einfluss von proinflammatorischen Zytokinen auf die Rezeptorfunktion. Möglicherweise inhibieren lokal wirksame erhöhte proinflammatorische Interleukine die Translokation des aktivierten Glukukortikoidrezeptors in den Zellkern. Die Folge davon ist eine verminderte Proteinsynthese, in Neuronen sind neuronale Wachstumsfaktoren ebenso betroffen wie Neurotransmitter, deren Balance gestört wird.

1.3.3.6. Entzündungsprozesse und Depression

In der täglichen Routine werden oft Parameter wie Leukozytenzahl, Blutsenkungsgeschwindigkeit und C-reaktives Protein (CRP) zur Einschätzung eines Entzündungsverlaufs gemessen. Als sensitivere Parameter zur Erfassung einer Entzündung haben sich jedoch die Zytokine erwiesen. Dies sind von Zellen ausgeschüttete Kommunikationsproteine (Botenstoffe), die autokrin (als Selbststimulation der Zelle), parakrin (die umgebenden Zellen stimulierend) für andere Zellen oder systemisch wirken können.

Interleukine sind von den Leukozyten sezernierte Zytokine der Immunregulation. Interleukin 1 (IL-1) und Interleukin 6 (IL-6) sind Mediatoren, die zu Beginn eines Entzündungsprozesses vermehrt von den Leukozyten sezerniert werden und eine proinflammatorische immunmodulierende Wirkung erzielen.

IL-1 wird vor allem von Makrophagen gebildet. Es stimuliert T- und B-Lymphozyten und fördert die Freisetzung von neutrophilen Granulozyten aus dem Knochenmark. Es führt zu einer Sollwertverstellung der Körpertemperatur im ZNS mit der Folge einer Erhöhung der Körperkerntemperatur (Fieber).

Überwiegend wird IL-6 in der wissenschaftlichen Literatur sehr als Parameter zum Monitoring einer Entzündungsreaktion verwendet. Es hat sich als schneller und am besten mit der Klinik korrelierender Verlaufparameter für entzündliche Erkrankungen erwiesen [88].

IL-6 wird von T-Zellen, aber auch von Monozyten und Leberzellen gebildet. Es hat mehrere proinflammatorische Funktionen. So induziert es die Bildung von Akute-Phase-Proteinen wie CRP, beeinflusst die B-Zell-Aktivierung und Blutbildung. Seine Halbwertszeit liegt im Minutenbereich, ein maximaler Anstieg im Serum ist schon 3-6 Stunden nach Auftreten der Entzündung zu verzeichnen. IL-6 gehört zu jenen im vorigen Kapitel beschriebenen Zytokinen, die eine Glukokortikoid-Rezeptor-Resistenz induzieren sollen.

Chronisch entzündliche Erkrankungen gehen häufig mit einer prolongierten IL-6-Erhöhung einher. Man fand auch eine enge Assoziation der Depression mit erhöhten IL-1 und IL-6-Spiegeln [89-91]. Dies unterstützt die Hypothese, dass die bei Depression gefundene Störung der Funktion des Glukokortikoid-Rezeptors durch erhöhte Zytokinspiegel verursacht wird. Allerdings ist dazu die Datenlage noch nicht allzu umfangreich. Ein Argument für diese Hypothese sind Studien, welche einen direkten Einfluss von Antidepressiva auf die Rezeptorfunktion aufzeigen konnten und es unter Therapie auch zu einer Normalisierung der Kortisol-Regelungsmechanismen kam [92, 93].

Zytokine können im ZNS eine wichtige Funktion in Heilungsprozessen haben, IL-6 ist beispielsweise ein essentieller Neuroprotektor im Gehirn [94]. Aber je nach Lokalisation können Zytokine auch als direkte oder indirekte (über die HPA-Achsen-Aktivierung) Zellstressoren auftreten. Durch neuroinflammatorischer Kaskaden kann es zu Gliazellschäden kommen, auch eine Reduktion von Nervenwachstumsfaktoren wie BDNF wäre denkbar. Mit der Bestimmung des BDNF und IL-6 bei onkologischen Patienten mit Depression und deren Kontrollgruppe wird dieser Frage in meiner Arbeit nachgegangen.

Es gibt jedoch auch Autoren, die chronische Entzündungsprozesse mit einer erhöhten Ausscheidung neuronaler Wachstumsfaktoren im Sinne eines intensivierten Reparaturmechanismus verstehen und in vitro erhöhte BDNF-Konzentrationen im Rahmen autoimmunologischer Entzündungsprozesse (z.B. Multiple Sklerose) beobachtet haben [95].

Der Zusammenhang von Depression und Entzündung wurde in einer Reihe von Studien detaillierter untersucht. Fasst man diese Studien zusammen, kommt man zu dem Ergebnis, dass Depression mit einer Leukozytose, einer erhöhten CD4/CD8 Ratio, einer verminderten Ansprechrate der immunkompetenten Zellen auf deren Wachstumsstimulatoren (CSF) und einer reduzierten NK-Zellen-Zytotoxizität einhergeht. Signifikant niedrige EBV-Antikörpertiter (im Vergleich zur gesunden Bevölkerung) sind in Studien gefunden worden. [96]. Dies kann insgesamt als eine reduzierte Immunkompetenz interpretiert werden in deren Folge es auch zum erhöhten Auftreten von Infektionen mit opportunistischen Erregern kommen kann. So wurden bei depressiven kardiovaskulär erkrankten Patienten erhöhte Cytomegalie-Virus-Antikörpertiter gefunden [97].

Es konnte gezeigt werden, dass nicht nur eine Erhöhung proinflammatorischer Zytokine vorliegt, sondern auch eine Verminderung jener Zytokine, die antientzündlich wirken (IL-10 und IL-13). Es wurde eine verstärkte Proliferation von T- und B-Zellen beobachtet und erhöhte antinukleäre und gegen Phospholipide gerichtete Autoimmunantikörper-Titer bei Depression gemessen [98].

Die Zusammenschau dieser Daten kann in einem Modell der „immunologischen Überreaktion“ bei Depression diskutiert werden. Ähnlich wie bei der Sepsis wechseln dabei Phasen der immunologischen Überreaktion mit immunologischen Erschöpfungszuständen ab. Hier zeigen sich auch Parallelen zu den pathogenetischen Modellen des Chronic Fatigue Syndroms. Möglicherweise finden die auf der psychischen Ebene beschriebenen intrapsychischen Prozesse im Rahmen einer Depression eine immunologische Entsprechung über noch zu klärende Mechanismen.

1.3.3.7. Bornavirus und Depression

Als letzter Aspekt der biologischen Ebene der Pathogenese soll das Bornavirus vorgestellt werden.

Als neuer Erklärungsansatz für die Ätiologie von affektiven neuropsychiatrischen Störungen wird seit den 1990er Jahren eine virale Genese diskutiert. Seit den ersten Berichten im Jahr 1976, die zeigten, dass psychiatrische Patienten eine höhere Prävalenz von Antikörpern gegen Bornavirus aufweisen, konnte durch verschiedenste Untersuchungen dieser Zusammenhang in den letzten Jahren weiter erhärtet werden. Die heutigen Möglichkeiten der molekularbiologischen Diagnostik der Borna-Virusinfektion sowie empirische Beobachtungen über die Wirksamkeit einer antiviralen Therapie bei Patienten mit Depression erhärten das Konzept einer viralen Genese der Depression und anderer psychiatrischer Erkrankungen.

Das Borna-Virus gehört zu den RNA-Viren und ist zugleich einziger Vertreter der Bornaviridae. Das Virusgenom besteht aus einer nicht-segmentierten, einzelsträngigen RNA. Da das Virus behüllt ist, kann es durch Desinfektionsmittel problemlos inaktiviert werden. Namensgebend für das Virus war die Stadt Borna (nahe Leipzig), in der es um das Jahr 1900 zu einer größeren Epidemie bei Pferden gekommen war.

Zahlreiche sero-epidemiologischen Studien fanden eine Bornavirus-Antikörper-Prävalenz von 1 von 2 % in der gesunden Bevölkerung (Blutspender). Bei Patienten aus verschiedenen Ländern mit unterschiedlichen neuropsychiatrischen Erkrankungen zeigte sich eine Prävalenz zwischen 2 und 30 % [99].

Da das Virus auch bei verschiedenen Tierspezies, insbesondere Pferden, Schafen und Katzen, nachgewiesen werden kann, dürfte es sich bei dieser Infektion vermutlich um eine Zoonose handeln. Bei Tieren erfolgt die Ansteckung durch direkten Kontakt sowie über Speichel und nasale Sekrete.

Ob dieser Übertragungsweg auch für den Menschen gilt, ist derzeit nicht bekannt. Aufgrund tierexperimenteller Befunde geht man davon aus, dass das Virus die Axone der peripheren Nerven sowie auch den Bulbus olfactorius befällt und von dort aufsteigend ins zentrale Nervensystem gelangt. Das Virus findet sich dann im limbischen System sowie im Hypothalamus, wo es zu Störungen der dopaminergen Neurotransmission führt.

Dieser Effekt auf die Neurotransmitterfunktion könnte durchaus affektive Störungen erklären. In Japan gelang es vor kurzem erstmals, Borna-Virus aus dem Gehirn eines an Schizophrenie erkrankten Patienten zu isolieren [100]. Auch konnte wiederholt bei psychiatrischen Patienten

Borna-Virus-Antigene sowie virale RNA in peripheren mononukleären Zellen nachgewiesen werden. Bemerkenswert ist die Korrelation der Schwere der affektiven Störungen sowie akuter depressiver Episoden mit dem Nachweis von zirkulierenden Bornavirus-Immunkomplexen in Verbindung mit einem hohen Antigentiter im Plasma.

Weitere Hinweise für eine mögliche Assoziation sind ein gutes therapeutisches Ansprechen von Patienten mit Depression bei der Behandlung mit Amantadin [101]. Diese seit vielen Jahren bekannte Substanz hat sowohl eine antivirale (Influenza) als auch dopaminerge (Parkinson) Wirkung. Eine vor kurzem durchgeführte offene Studie an Patienten mit Depression ergab eine Ansprechrate der Amantadin-Therapie

Von ungefähr 70 % [101].

Ob Borna-Virus in der Pathogenese von affektiven Störungen eine monokausale Bedeutung hat oder als Kofaktor fungiert, wird in den nächsten Jahren zu klären sein. Der Therapieansatz mit Amantadin oder eventuell anderer antiviraler Substanzen bedarf verstärkter Beachtung.

1.4. Depression bei Tumorerkrankungen

„ Liegt ein Grund für eine Depression vor, so ist dies noch kein Grund, die Diagnose einer Depression nicht zu stellen.“

J. Fawcett [102]

Jährlich erkranken in Deutschland knapp 400.000 Menschen an Krebs. Immer ist mit der Einstufung des Tumors als „maligne“ die Möglichkeit impliziert, an dieser Diagnose zu versterben. Die Konfrontation mit dem eigenen Tod ist eine außergewöhnlich große psychische Belastung. Überdies findet sich ein hohes Maß an Unsicherheit über den Verlauf der Erkrankung und das Maß zu erwartender Störungen des Befindens.

Die Therapie verlangt den Betroffenen nicht nur körperlich, sondern auch seelisch oft viel Kraft ab.

Daher halten viele Menschen (auch Ärzte) eine Depression für eine angemessene Reaktion auf die gefürchtete Diagnose „Krebs“. Die Mehrzahl der Tumorpatienten entwickelt aber gar keine Depression nach den DSM-IV-Kriterien, sondern durchläuft einen psychischen Prozess, der in seinen einzelnen Phasen manchmal als „depressiv“ imponieren wird.

1.4.1. Psychische Prozesse im Krankheitsverlauf

Mit der Diagnosestellung eines malignen Tumors beginnt für die meisten Patienten ein Prozess, der verschiedene Stufen durchläuft, die ähnlich den Trauerphasen sind, die Kübler-Ross beschrieben hat [103]. Dabei kommt es nach einer ersten inneren Verleugnung der Diagnose zu einer Phase des Aufbrechens chaotischer Emotionen (Angst, Zorn, Wut, Schuldgefühle...). Schließlich positioniert sich der Patient zu seiner Diagnose, was häufig im Rahmen von Therapieentscheidungen geschieht. Eine solche Positionierung kann dann beispielsweise „ich kämpfe“ heißen, aber auch ein „ich habe keine Chance“.

In der letzten Phase kann der Übergang zu Sterbeprozessen liegen, im Allgemeinen handelt es sich aber um eine Phase des neuen Selbst- und Weltbezuges. In dieser letzten Phase kommt es oft zur Annahme der Diagnose und zum „inneren Einverständnis“.

Diese Prozesse brauchen individuell unterschiedlich viel Zeit, können sich auch wiederholen. Meist braucht es viele Wochen bis Monate. Das Auftreten einer depressiven Symptomatik zwei Wochen nach Diagnosestellung dürfte meist als Trauerreaktion im Ablauf der beschriebenen Phasen zu verstehen sein und nicht als Depression im Sinne der Diagnosekriterien des DSM IV. Ist das Tumorleiden schnell progredient, verbleibt dem Patienten unter Umständen aber zu wenig Zeit, um einen inneren Prozess der Akzeptanz in Adaptation an die rasche Veränderung der Symptomatik zu leisten und es kommt vermehrt zur stressinduzierten Major Depressionen.

Dies wird durch die Tatsache unterstrichen, dass Tumorentitäten mit nur kurzer Überlebenszeit am stärksten mit Depression assoziiert sind (siehe Kapitel 1.2).

Dies kann überdies auch als Wechselbeziehung verstanden werden, da die Depression selbst einen negativen Einfluss auf den Verlauf der Tumorerkrankung hat [104]. Letalität und Progredienz der Tumorerkrankung sind bei gleichzeitig auftretender Depression erhöht.

Die in Studien beschriebene Veränderung der CD4/CD8-Ratio zu Ungunsten der zytotoxischen Zellen und eine verminderte zytotoxische Aktivität der NK-Zellen bei Depression (ohne Tumorerkrankung) [96] scheint diesen Zusammenhang zu untermauern.

1.4.2. Immunologische Prozesse bei Tumorerkrankungen

Alle Tumorpatienten haben ein verändertes Immunsystem – zum Einen, weil das Immunsystem sich mit den maligne veränderten Zellen auseinandersetzt. Zum Anderen, weil invasives Wachstum und Metastasierung zu entzündlichen lokalen Prozessen führen. Das Immunsystem des Menschen erkennt insbesondere über die zytotoxischen CD8-Lymphozyten und die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) die neoplastisch veränderten Zellen und ist bestrebt, diese zu eliminieren. Es kommt zur Auslösung einer insbesondere durch Lymphozyten vermittelten humoralen Immunreaktion. Es werden im Rahmen dieser Immunreaktion eine Reihe proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-6 ausgeschüttet (siehe Kapitel 1.3.3.6.).

Erhöhte IL-6-Spiegel sind bei Tumorpatienten inzwischen häufig nachgewiesen worden [105].

Diese Entzündungsmediatoren führen auch zu der katabolen Stoffwechsellage bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren.

Für das Pankreas- und Bronchialkarzinom wird darüber hinaus eine autoimmunologische Kreuzreaktion der Tumorzellen mit zentralen Serotoninrezeptoren diskutiert. Bei diesen Tumorentitäten wurde öfter eine dem Tumornachweis vorausgehende Depression beobachtet [106].

Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass erhöhte proinflammatorische Zytokinspiegel zu einer Dysfunktion der HPA-Achse führen, welche konsekutiv mit erhöhten Kortisolspiegeln einher geht [107]. Diese Dysregulation ist nach Gabe von rekombinantem IL-6 reproduzierbar.

Ein prolongierter Hyperkortisolismus scheint Neurone im Hippokampus zu schädigen.

Wie bereits im Kapitel „Entzündung und Depression“ diskutiert wurde, führt der zytokinvermittelte Hyperkortisolismus letztlich zu den biochemischen und strukturellen Veränderungen im ZNS und unter Betonung der Strukturen des limbischen Systems zur Symptomatik der Depression. Die Rolle des BDNF in diesem Prozess wurde bereits weiter oben diskutiert.

Obwohl Tumorerkrankungen immer mit einer immunologischen Entzündungsreaktion verbunden sind, haben nicht alle Patienten erhöhte IL-6-Werte. Dies dürfte in starkem Zusammenhang mit dem individuellen Ansprechen auf immunsuppressive Therapien stehen.

Somit haben Tumorpatienten dann ein besonders hohes Risiko für das Auftreten einer Depression, wenn sie erhöhte proinflammatorische Zytokinspiegel und (konsekutiv) erhöhte Kortisolspiegel haben.

In ihren 2005 veröffentlichten umfangreichen Untersuchungen zum Zusammenhang von Depression, Immunsystem und Entwicklung und Progression von Tumorerkrankungen konnten Reiche et al. aufzeigen, dass es sehr enge Wechselwirkungen gibt: bei chronischem psychischen Stress oder Depression wurden im Vergleich zu anderen Tumorpatienten sowohl hohe IL-1-, IL-6- und TNF α - Serumspiegel gefunden als auch eine reduzierte Aktivität der zytotoxischen und NK- Zellen. Diese verminderte Aktivität ging mit vermehrten DNA-Brüchen, Wachstums- und Angiogenesefaktoren in den Tumorzellen einher und förderte damit die Entstehung und Progression neoplastischer Erkrankungen.

Verhaltens- und Gesprächstherapeutische und psychopharmazeutische Interventionen zeigten alle positive Effekte auf sowohl auf die HPA-Achse als auch auf das Immunsystem, vor allem aber auf das Befinden der Patienten [108].

2. Fragestellungen und Ziel der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit möchte einen Beitrag zum Verständnis der Pathogenese der Depression bei Tumorpatienten leisten. Ausgangspunkt dieser Arbeit ist eine Studie, die unter der Leitung von C. F. Jehn an der Charite durchgeführt wird [109]. In dieser Studie werden stationäre Patienten mit einem metastasierten Krebsleiden hinsichtlich des Auftretens einer Depression untersucht.

Dabei stehen die Untersuchung der HPA-Achse und des Entzündungsparameters IL-6 im Fokus. Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt.

Aus der Patientenstichprobe C. F. Jehns wurden meine Stichproben rekrutiert. In der vorliegenden Arbeit geht es darum, die BDNF-Spiegel im Serum jener Patienten zu bestimmen und in einen pathogenetischen Kontext zu bestehenden Untersuchungsergebnissen zu stellen.

Außerdem wurden die Seren über Frau Dr. Bode (Robert-Koch-Institut) auf Borna-Virus und dessen Aktivität getestet.

2.1. Hypothesenbildung

Die Hypothesen bauen auf bereits vorliegenden Ergebnissen und daraus entstandenen weiterführenden Fragen aus den Untersuchungen von Dr. med. C.F. Jehn auf [109].

Folgende Ergebnisse konnte er in seiner Studie an einem Kollektiv von 100 Tumorpatienten zeigen:

1. Die Prävalenz der Depression betrug 39 % (8 Männer, 31 Frauen).
2. Stark positive Korrelation von Plasma IL-6-Konzentration und Depression ($p < 0.001$)
3. Erhöhte Plasmakonzentration von Kortisol bei Patienten mit Depression ($p < 0,001$)
4. Bei der Depressionsgruppe ist eine verminderte Tagesschwankung (Berechnung als prozentuale Varianz) in der Kortisolausscheidung mit einem unphysiologischen Maximum am Abend gefunden worden.
5. Die erhöhten IL-6-Werte der Depressionsgruppe korrelierten mit einer verminderten Varianz der Kortisolausscheidung ($p < 0,001$)

Aus der von C. F. Jehn untersuchten Population von Tumorpatienten wurde eine Stichprobe von 55 Patienten rekrutiert, darunter 29 Patienten mit Depression. Mit dieser Stichprobe soll weiteren Fragestellungen nachgegangen werden, welche in den nachfolgenden Hypothesen formuliert werden.

Hypothese 1: Patienten mit Depression haben einen niedrigeren BDNF-Spiegel im Serum

Ausgehend von der Theorie, dass ein Mangel an BDNF zu verminderter neuronaler Adaptationsfähigkeit auf Stressoren führt (siehe Kapitel 1.3.3.4.), wird für die Gruppe der depressiven Patienten ein Mangel dieses Nervenwachstumsfaktors im Serum erwartet.

Hypothese 2: Hohe IL-6 Werte gehen mit niedrigem Serum- BDNF-Spiegel einher

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, gibt es nachhaltige Hinweise darauf, dass die im Rahmen chronischer Entzündungsprozesse gebildeten Zytokine (IL-6) die CREB-Phosphorylierung hemmen und über eine verminderte cAMP-Aktivität zu einer verminderten Ausschüttung neuroprotektiver Faktoren wie BDNF und einem Neurotransmittergleichgewicht führen.

Daher wird die Hypothese aufgestellt, dass sich eine systemische Entzündungsreaktion (IL-6 > 5 pg/ml) hemmend auf die BDNF-Synthese auswirkt, bei hohen Entzündungsaktivitäten folglich niedrige BDNF-Werte im Serum zu finden sind.

Hypothese 3: Bornavirus-Antigen, Bornavirus-Antikörper und spezifische zirkulierende Immunkomplexe lassen sich bei Depression häufiger nachweisen als in der Vergleichsgruppe ohne Depression

Entsprechend den in Kapitel 1.3.3.7. (Bornavirus und Depression) dargelegten Überlegungen einer kausalen Rolle des Bornavirus bei der Entstehung affektiver Erkrankungen soll jede der 55 Proben direkt (Antigen) und indirekt (Antikörper) auf Bornaviren untersucht und ein Aktivitätsnachweis (zirkulierende Immunkomplexe) geführt werden.

Ein signifikant erhöhter Nachweis des Virus in der Depressionsgruppe würde für seine immer wieder postulierte Involvierung in die Pathogenese affektiver Erkrankungen sprechen.

Bedingt durch eine geschwächte Immunlage ist davon auszugehen, dass bei Tumorpatienten insgesamt häufiger das Borna-Virus nachweisbar ist als in der Allgemeinbevölkerung.

Hypothese 4: Ein schlechter Allgemeinzustand (niedriger Karnofsky-Index) korreliert positiv mit Depression

Die Untersuchung möchte evaluieren, ob eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes und das verstärkte Angewiesensein auf fremde Hilfe verstärkt mit einer Depression (HADS-D-score) assoziiert sind.

Neben den psychischen Belastungen ist dabei auch eine veränderte Stoffwechsellage (katabol) als Ursache in Betracht zu ziehen.

Außerdem wird erwartet, dass ein schlechter Allgemeinzustand mit zunehmendem HADS-A Wert als Ausdruck verstärkter Angst korreliert.

2.2. Ziel der Arbeit

Die Arbeit versteht sich nicht nur als Teil einer umfangreichen Studie zur Pathogenese der Depression bei Tumorpatienten. Darüber hinaus wird in dieser Arbeit der Versuch gewagt, die überaus umfangreichen pathogenetischen Modelle aller Krankheitsebenen der Depression zu erfassen und systematisch darzustellen.

Möglicherweise gelingt in der Zusammenschau aller eingeflossenen Erkenntnisse ein umfassendes Modell zur Entstehung einer Depression, welches die Spezifik der onkologischen Patienten berücksichtigt.

3. Material und Methoden

3.1. Ein-und Ausschlusskriterien

Um eine homogene Studienpopulation zu erhalten, wurden folgende Kriterien aufgestellt, welche zum Einschluss der Patienten in die zu untersuchende Gruppe führen:

1. Die Patienten müssen über 18 Jahre alt sein.
2. Eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten zur Datenverwertung und Blutentnahme muss vorliegen.
3. Es muss ein solider metastasierter Tumor oder eine floride hämatoonkologische Systemerkrankung vorliegen.

Zum Ausschluss führen Kriterien, welche eine depressive Symptomatik aus anderen als den zu untersuchenden Gründen auslösen können. Außerdem werden Patienten mit schweren Infektionen ausgeschlossen, da die Entzündungsparameter in allen Fällen als tumorinduziert angenommen und verglichen werden.

Zum Ausschluss des Patienten führen somit:

1. Hirnmetastasen
2. Meningeosis leucaemica sive carcinomatosa
3. Delirien jeder Genese
4. bekannte Schizophrenie
5. Demenz
6. vor der Tumorerkrankung schon bestehende Depression
7. schwere Infektion (z.B. Sepsis, Pneumonie), welche eine mehr als drei Tage dauernde antimikrobielle Therapie in den zurückliegenden 14 Tagen erforderlich machte
8. Operation innerhalb der letzten 14 Tage (Postaggressionssyndrom)

3.2. Bestimmung des Karnofsky Indexes

Für die Beurteilung des Allgemeinzustandes von Tumorpatienten hat sich international der Karnofsky-Index bewährt. Die Beurteilung erfolgt nach klinischen Gesichtspunkten zum Zeitpunkt der Depressionsdiagnostik und erlaubt im Verlauf der Untersuchung die Beantwortung der Frage, ob der Allgemeinzustand eines Patienten mit der Depressionssymptomatik korreliert.

Karnofsky-Index

Normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden	100 %
Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit	90 %
Deutlich verminderte Aktivität und Belastbarkeit	80 %
Unfähig zu normaler Aktivität, Patient versorgt sich selbstständig	70 %
Gelegentliche Hilfe erforderlich	60 %
Ständige Pflege und häufige ärztliche Hilfe erforderlich	50 %
Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	40 %
Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig	30 %
Schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie	20 %
Moribund	10 %

3.3. Erfassung der Depression mit HADS

3.3.1. Testbeschreibung

Die Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsch (HADS-D) ist eine deutschsprachige Version der Originalversion von Zigmond und Snaith [12]. Der Test zur Selbsteinschätzung wurde zur Bestimmung des Ausmaßes von Angst und Depression bei erwachsenen Patienten mit körperlichen Erkrankungen konstruiert. Auf die Erfassung körperlicher Indikatoren psychischen Befindens wird verzichtet, da diese in der Zielklientel häufig Ausdruck körperlicher Krankheit und nicht einer psychischen Störung sind.

Die Testdauer beträgt für den Patienten circa 10 Minuten, die Auswertungszeit beträgt 10-15 Minuten pro Test. Bezugszeitraum der Fragen ist die letzte Woche vor dem Test.

Der Patient beantwortet insgesamt 14 Items mit jeweils vier Abstufungen (Likert-Skala), welche mit 0 bis 3 Punkten bewertet werden. Daraus werden zwei Subskalenscores je 7 Items (Bereich 0 bis 21 Punkte) gebildet. Aus den beiden Subskalen ergeben sich ein Punktwert für Depression und eine weiterer für Angst mit einem jeweiligen Maximum von 21 Punkten.

Depressions- und Angstscore werden getrennt erfasst.

Die Punktwerte skalieren sich auf jeder Subskala im Bereich von 0 bis 21. Werte bis 7 Punkte gelten als unauffällig, Werte zwischen 8 und 10 Punkten als grenzwertig und darüber liegende Punktwerte als klinisch auffällig.

Eine 2006 veröffentlichte Studie konnte nachweisen, dass ein Cutoff von 8 Punkten im Vergleich zur Diagnostik mittels eines an den DSM-III-Kriterien orientierten, strukturierten Interviews (Goldstandard zur Erfassung einer Depression) eine Sensitivität von 100 % aufweist. Die korrelierende Spezifität liegt jedoch nur bei 79 %. Ein Anheben des Cutoff auf 10 Punkte erbringt zwar eine höhere Spezifität, geht aber zu Lasten der Sensitivität. [110] Der HADS eignet sich somit sehr gut als Screeninginstrument [110].

Insgesamt wird HADS-D von verschiedenen Autoren als brauchbare [111], verlässliche [112] bis sehr gute [[113] Screeningmethode für Depressionen und Angsterkrankungen auch bei Tumorpatienten [114] bewertet.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Patienten wurden den oben zitierten Studien entsprechend mit einem Cutoff von 8 Punkten in beiden Subskalen bewertet, das heißt, dass ab einem Punktwert von 9 der Patient als depressiv bzw. angstvoll zugeordnet wurde.

Die Testbögen und die Auswertung werden in den Patientenakten aufbewahrt.

Im Folgenden ist der verwendete Testbogen abgebildet. Die grau unterlegten Fragen rechnen zum Subscore Angst, die restlichen 7 Items gehören zur Depressionssubskala.

Patienten, bei denen ein Punktwert über 8 auf einer der Subskalen erhoben wurde, erhalten weitere Diagnostik und Therapie (siehe Einleitung).

Name, Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Code-Nummer: _____

Datum: _____

HADS - D

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben **Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!**

Man weiß heute, dass körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen.

Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung.

Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutraf. Machen Sie nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Ich fühle mich angespannt oder überreizt

- meistens
- oft
- von Zeit zu Zeit/gelegentlich
- überhaupt nicht

Ich kann mich heute noch so freuen wie früher

- ganz genau so
- nicht ganz so sehr
- nur noch ein wenig
- kaum oder gar nicht

Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte

- ja, sehr stark
- ja, aber nicht allzu stark
- etwas, aber es macht mir keine Sorgen
- überhaupt nicht

Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen

- ja, so viel wie immer
- nicht mehr ganz so viel
- inzwischen viel weniger
- überhaupt nicht

Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf

- einen Großteil der Zeit
- verhältnismäßig oft
- von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
- nur gelegentlich/ nie

Ich fühle mich glücklich

- überhaupt nicht
- selten
- manchmal
- meistens

Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen

- ja, natürlich
- gewöhnlich schon
- nicht oft
- überhaupt nicht

Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gehemmt

- fast immer
- sehr oft
- manchmal
- überhaupt nicht

Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend

- überhaupt nicht
- gelegentlich
- ziemlich oft
- sehr oft

Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren

- ja, stimmt genau
- ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte
- möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
- ich kümmere mich darum so viel wie immer

Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein

- ja, tatsächlich sehr
- ziemlich
- nicht sehr
- überhaupt nicht

Ich blicke mit Freude in die Zukunft

- ja, sehr
- eher weniger als früher
- viel weniger als früher
- kaum bis gar nicht

Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand

- ja, tatsächlich sehr oft
- ziemlich oft
- nicht sehr oft
- überhaupt nicht

Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung erfreuen

- oft
- manchmal
- eher selten
- sehr selten

Das Testinstrument identifiziert Patienten mit Depression (Arztrating nach DSM bzw. ICD) mit einer Sensitivität von 0,82 [115, 116] bis 1,00 [110] bei einer Spezifität von 0,62 [115, 116] bis 0,88 [116] (bei einem Cutoff von 8 Punkten auf der Depressionssubskala).

Die Reliabilität (Zuverlässigkeit) wurde mit einem Intratest in Intervall von einer Woche (Stabilitätstest) geprüft und weist hohe Übereinstimmungen auf. [12]

Der Alpha-Koeffizient (nach Cronbach) von 0,88-0,91 spiegelt eine zufriedenstellende interne Konsistenz der HADS wider [117].

3.4. Blutprobengewinnung

Nach schriftlicher Einverständniserklärung durch den Patienten wurde peripher venöses Blut entnommen (Serum- und EDTA-Röhrchen der Firma Sarstedt aus Kunststoff). Aus dem EDTA-Blut erfolgte die automatische Bestimmung des IL-6 im Blutplasma im Institut für Immunologie der Charite.

Für die Bestimmung des BDNF wurde das Blut nach Abschluss der Blutgerinnung 60 Sekunden zentrifugiert und aus dem gewonnenen Serum wurden drei Proben je Patient gewonnen. Diese wurden beschriftet (Name, Vorname, Geburtsjahr) und bei -80 °C eingefroren.

Die Bestimmung von IL 6 und BDNF erfolgten im Zeitraum von 5 Monaten, um die Lagerungshöchstfrist der Proben (6 Monate) nicht zu überschreiten.

Beide Blutparameter wurden nach dem Prinzip des ELISA-Tests bestimmt.

3.5. Das ELISA Testverfahren

Das Verfahren des Enzyme Linked Immuno Sorbet Assay (ELISA) ist nach folgendem Grundprinzip aufgebaut:

1. Ein Träger (Mikrotitrierplatte oder Kugel) wird mit einem Antikörper der zu untersuchenden Substanz in einer definierten Menge beschichtet (Coating).
 2. Eine definierte Menge der zu messenden Substanz (z.B. Patientenserum) und eine standardisierte Kontrolllösung werden hinzugefügt. Es kommt zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion in einem vorher definierten Zeitraum.
 3. Nach Ablauf dieses Zeitraums wird entweder ein Enzym oder ein weiterer Antikörper, welcher an einem anderen Epitop des zu untersuchenden Antigens bindet, hinzu gegeben. Im letzteren Fall spricht man von einer „Doppelsandwich-Technik“. Auch bei dieser Technik wird danach ein Enzym als Konjugat hinzugefügt.
 4. Nach diesem Schritt wird ein Substrat zugegeben, welches von dem gebundenen Enzym in ein Farbprodukt umgewandelt wird. Die Umwandlungsreaktion wird nach einer festgelegten Zeit gestoppt. In einem vom Hersteller angegebenen Wellenbereich wird die Farbdichte mit einem Plattenlesegerät gemessen und anhand einer erstellten Standardkurve in Messwerte umgerechnet.
- Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Schritte ist bei der BDNF-Bestimmung nachzulesen.

3.6. Bestimmung des Interleukin 6

3.6.1. Referenzbereiche

Die quantitative Bestimmung des IL 6 aus Plasma erfolgte im Laufe kurzer Zeit nach Blutentnahme mit dem Immulite 1000® System im Institut für Immunologie der Charité. Es handelt sich dabei um einen sequentiellen immunometrischen Festphasen-Chemiluminiszenz-Assay nach dem ELISA-Prinzip. Die Inkubationszyklen betragen 2 x 30 Minuten.

Jedes Labor muss nach Kalibrierung eigene Referenzbereiche erstellen.

An der Charite gelten als Referenz IL 6 – Werte unter 5 pg/ml als nicht pathologisch.

Werte bis einschließlich 2pg/ml werden bei der Datenerfassung als Wert „0“ (unter Berücksichtigung der analytischen Sensitivität) ausgewiesen.

3.6.2. Testleistungsdaten

Messbereich: 2 bis 1000 pg/ml

IU/ml = 0,07 pg/ml

Analytische Sensitivität: 2 pg/ml

Spezifität: hochspezifischer monoklonaler Anti-IL6-Mausantikörper ohne Kreuzreaktion mit anderen Interleukinen Kreuzreaktion mit TNF- α in 0,053 %, mit Interferon- γ in 0,065 %

High-Dose-Hook-Effekt: bis 60.000 pg/ml keiner

Bilirubin in Konzentrationen unter 200 mg/dl, Hämoglobin unter 550 mg/dl und Triglyceride unter 3000 mg/dl haben keinen Einfluss auf die Messergebnisse.

3.7. Bestimmung von BDNF im Serum

Die Bestimmung des Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) erfolgte mittels des BDNF Emax®-Immunoassay-System der Firma Promega. Der Test ist nur für Forschungszwecke zugelassen. Für die Routinediagnostik existieren noch keine Tests.

Die Testbestandteile wurden zunächst drei Monate original verpackt bei -20 °C gelagert, dann noch einige Tage bei 4°C im Kühlraum. Die Verfallszeit wurde somit nicht erreicht.

Der Test umfasst folgende Arbeitsschritte:

3.7.1. Coating

Gemäß der Herstellerempfehlung wurde eine Mikrotitrierplatte Nunc MaxiSorp™ mit 96 Vertiefungen für den Test verwendet und zunächst leer im Plattenlesegerät zum Ausschluss von Verunreinigungen getestet.

Ein Carbonat-coating-Puffer (pH 9,7) wurde hergestellt (0.025M Natriumbikarbonat und 0.025M Natriumkarbonat).

In 9,99 ml dieser Pufferlösung wurden 10µl Anti-BDNF-Mausantikörper gelöst. Von dieser Lösung wurden 100µl mit einer Mehrkanalpipette in jede Vertiefung der Platte gegeben.

Mit einer Folie bedeckt erfolgte eine Inkubation ohne Schütteln bei 4°C über Nacht.

Danach wird der Coating-Puffer von der Platte entfernt und die Platte wird mit einer Waschlösung ein Mal gespült.

Folgende Waschlösung wurde den Herstellervorgaben entsprechend frisch angefertigt und für alle Waschgänge im Testverlauf verwendet:

Waschpuffer:

20 mM	Tris-HCL (pH7,6)
150 mM	NaCl
0,05 %	Tween® 20

3.7.2. Blocken unspezifischer Bindungen

Der an der Platte haftende BDNF-Mausantikörper wurde nun mit einem speziellen, vom Hersteller als Konzentrat mitgelieferten Blocker in Kontakt gebracht. Von der Blockerlösung wurden 200µl/Vertiefung zugegeben und die Platte ohne Schütteln eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert.

Es folgte eine Waschung.

3.7.3. Präparieren der Standardkurve

BDNF-Standard (1µg/ml) wurde 1:2000 mit oben beschriebener Pufferlösung in zwei Teilschritten (1:40 und 1:50) verdünnt. Aus dieser Verdünnung resultiert eine BDNF-Standardlösung von 500 pg/ml, welche den höchsten Wert der Standardkurve bildet.

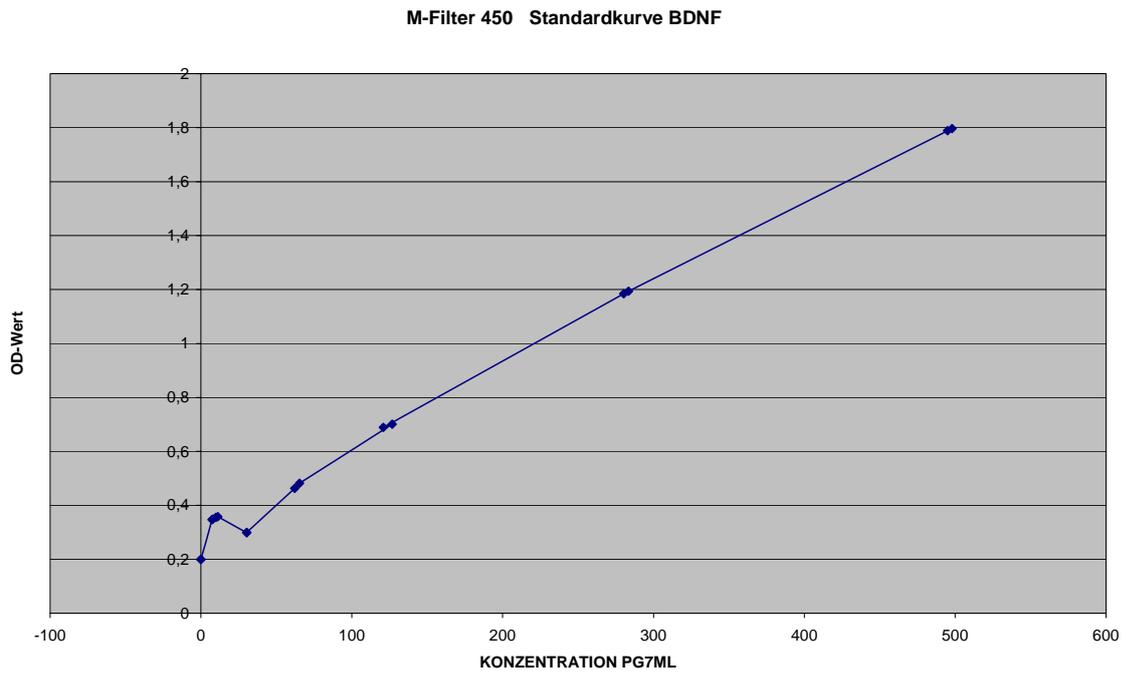
Eine Serienverdünnung (mit Pufferlösung) von 1:2 ergab die restlichen Standardwerte.

Mit 100µl von jedem Standardwert wurden jeweils zwei Verlieferungen der Mikrotitrierplatte inkubiert. Es ergibt sich folgende Verteilung der Standardwerte in pg/ml:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	500	500										
B	250	250										
C	125	125										
D	62,5	62,5										
E	31,3	31,3										
F	15,6	15,6										
G	7,8	7,8										
H	0	0										

Aus den tatsächlich gemessenen Werten, welche Varianzen unterliegen wird dann eine Standardkurve generiert. Je stärker die gemessenen Werte mit den oben dargestellten Ideal-Standardwerten korrelieren, umso valider werden auch die Messergebnisse der Proben sein können.

Folgende Standardkurve wurde generiert:



3.7.4. Die Verdünnung der Proben

Die Proben wurden über Nacht bei 4°C aufgetaut. Jede Probe wurde auf einem Schüttler homogenisiert, bevor Serum für den Test entnommen wurde. Testungen ergaben die Notwendigkeit einer 1:1000fachen Verdünnung der Proben, um Werte im Bereich der Standardkurve zu erhalten. In der Literatur wurden beim Menschen Durchschnittswerte im Bereich zwischen 4,22 +/- 0,64 ng/ml [118] und 33,7 +/- 7,5 ng/ml [119] publiziert.

Das vorliegende Test-Kit misst BDNF-Werte jedoch im Pikogrammbereich. Um also im Pikogramm-Bereich (1ng = 1000 pg) messen zu können, müssen die Seren 1:1000 verdünnt werden.

Es ist wichtig, dass die Ergebnisse (in pg/ml vorliegend) aus einer 1000fachen Verdünnung stammen, also der gemessene Wert mit 1000 multipliziert bzw. in ng/ml angegeben werden muss.

Die Verdünnung erfolgte in drei Schritten (1:5:10:20) mit der gleichen Pufferlösung wie bei den Standardwertverdünnungen. Je zwei Wells (Probe und Kontrolle) wurden mit 100 µl des verdünnten Serums inkubiert.

Jede Probe hat eine Nummer, daraus ergibt sich für die ersten Proben folgende Plattenverteilung:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A			1	1	9	9	17	17	25	25	33	33
B			2	2	10	10	18	18	26	26	34	34
C			3	3	11	11	19	19	27	27	35	35
D			4	4	12	12	20	20	28	28	36	36
E			5	5	13	13	21	21	29	29	37	37
F			6	6	14	14	22	22	30	30	38	38
G			7	7	15	15	23	23	31	31	39	39
H			8	8	16	16	24	24	32	32	40	40

Die Platte wurde unter Schütteln (400 +/- 100/min) zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Das humane BDNF hat in dieser Zeit in seiner gesamten Menge an den überzählig vorhandenen Mausantikörper gebunden.

Es folgten fünf Waschgänge.

3.7.5. Inkubation mit polyklonalen Antikörpern gegen humanes BDNF

An einem anderen Epitop des BDNF kommt es durch Zugabe polyklonaler Antikörper (gewonnen aus Hühnerserum) zu einer weiteren Bindung. Das vom Hersteller gelieferte Anti-Human-BDNF pAb wurde in Pufferlösung 1:5000 verdünnt und von dieser Lösung 100 µl in jedes Well gegeben. Unter Schütteln wurde die Platte zwei Stunden inkubiert, anschließend folgten fünf Waschungen.

3.7.6. Inkubation mit Anti-IgY HRP Konjugat

Als tertiärer Antikörper diente ein Meerrettichperoxidase-konjugierter Anti-IgY Antikörper aus Kaninchen. Dieser wurde ebenfalls in der Pufferlösung 1:5000 verdünnt und 100 µl/well auf die Platte gegeben. Während die Platte eine Stunde bei Raumtemperatur und unter Schütteln inkubierte, wurde die TMB-Lösung (Tetramethylbenzidin zum Peroxidasenachweis) von 4°C auf Raumtemperatur erwärmt.

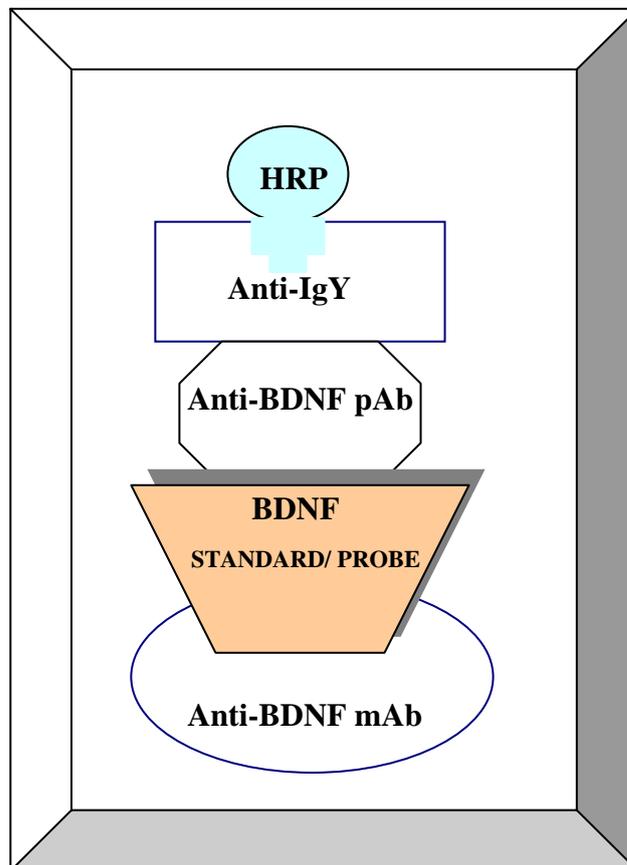
Im Anschluss erfolgten fünf Waschgänge.

3.7.7. Enzymatische Farbreaktion

Im letzten Schritt des Sandwich-ELISA's wurde die TMB-Lösung (100 µl/Vertiefung) zugegeben.

Dabei kommt es zu einer enzymatischen Farbreaktion dieser Lösung mit dem Konjugat zum Anti-IgY Antikörper (Meerrettichperoxidase), welcher im vorangegangenen Arbeitsschritt gebunden wurde.

Der gesamte ELISA-Sandwich ist nachfolgend schematisch dargestellt.



Nach 10 Minuten Inkubation unter Schütteln bei Raumtemperatur (unter Abdunklung) wurde die Farbreaktion unter Zugabe von 100µl 1N Salzsäure gestoppt. Die Mikrotitrierplatte wurde direkt im Anschluss im Plattenlesegerät eingelesen. Es wurde eine Standardkurve generiert sowie eine Messwerttabelle erstellt. Die Ausgabe der Testwerte erfolgt in pg/ml – es ist zu

beachten, dass die 1000fache Verdünnung der Proben eine Multiplikation des ausgegebenen Wertes mit 1000 erfordert, dass die Werte also in ng/ml übernommen werden können (da $1000\text{pg} = 1\text{ ng}$).

Die restlichen Proben wurden in einem weiteren Testdurchlauf nach dem gleichen Prinzip bearbeitet und BDNF-Werte ermittelt.

3.7.8. Testleistungsdaten

Die Herstellerfirma Promega gibt folgende Testdaten an:

Spezifität: unter 3 % Kreuzreaktivität mit anderen neurotrophen Faktoren (NGF, NT-3 und NT-4)

Sensitivität: Nachweisgrenze 15,6 pg/ml (=0,0156 ng/ml)

3.8. Untersuchung der Proben auf Bornavirus

Die Aliquots aller Patientenserum wurden ins Institut für Virologie an der FU Berlin (Arbeitsgruppe Professor Ludwig) geschickt. Dort wurden drei Parameter mit dem in Kapitel 3.5. beschriebenen ELISA-Testverfahren ermittelt.

Es wurden die Virusproteine (pAG) und die spezifischen Antikörper bestimmt. Am wichtigsten sind die als drittes bestimmten Immunkomplexe (CIC), die komplexierte Virusantigene darstellen und damit Aktivierungsschübe sichtbar machen.

3.9. Statistik

Die deskriptive Statistik umfasst absolute und relative Häufigkeiten für kategoriell und metrisch skalierte Daten und deren Anwendung zur Hypothesenprüfung. Liegt eine Normalverteilung der Daten in den Stichproben vor, werden diese mit dem statistischen t-Test geprüft, liegt keine Normalverteilung vor, werden die Daten mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht.

Die erhobenen Daten werden mit statistisch mittels SPSS in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie an der Charité ausgewertet und dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1. Stichprobenbeschreibung

Von den insgesamt 58 gemessenen Proben erwiesen sich drei Proben als versehentliche Dopplungen (von jedem Patienten standen mehrere Probenröhrchen zur Verfügung). So wurden 58 Proben von insgesamt nur 55 Patienten gemessen. Die drei Doppelungen wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Es verblieb eine Stichprobe von 55 Patienten, davon 38 Frauen und 17 Männer. Das durchschnittliche Lebensalter aller Patienten liegt bei 59,9 Jahren.

4.2. Ermittlung des Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Nach erfolgter Aufklärung und Zustimmung zur Verwendung ihrer Daten für Studienzwecke wurde der in Kapitel 3.3. vorgestellte HADS- Bogen von den Patienten ausgefüllt.

Patienten, die eine Depression zeigten, wurden im Laufe ihres stationären Aufenthaltes nach Aufklärung und Einverständnis mit einem SSRI (selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) behandelt. Dabei wurde Escitalopram (Ciprallex®) 10 mg/d oder bei ängstlich agitierter Depression Mirtazepin (Remergil®) eingesetzt. Die Entnahme der Blutproben, die in dieser Arbeit untersucht wurden, erfolgte vor der antidepressiven Therapie.

Die Auswertung ergab folgende Punktwerte für Angst (HADS-A) – und Depressionsscore (HADS-D):

Proben- Nr.	sex.	Alter	HADS-D score	HADS-A score
22	w	66	11	13
2	w	61	3	4
48	w	52	11	13
45	m	67	18	11
54	w	60	7	7
16	w	57	3	5
3	w	80	2	1
33	w	65	13	15
32	m	67	13	8
4	w	70	0	5
31	w	59	11	10
47	w	62	13	7
15/58	w	47	3	15
18	w	64	8	6
43	m	58	14	10
38	w	53	12	8
36	w	50	14	9
52	w	44	12	17
11	w	60	3	1
30	w	65	14	12
21	m	83	11	11
29	w	54	15	13
37	w	61	13	7
9	w	49	3	14
42	m	63	6	5
51	w	44	13	9
14	w	57	7	14
24	w	85	15	11
8	w	63	6	2
19	w	40	5	17
56	m	71	3	4
41	m	59	11	7
10	w	55	6	9
26	w	46	17	11
1	m	70	6	5

5	m	62	6	9
17	w	64	6	5
23	w	73	11	6
20	m	53	2	2
7	m	60	5	3
12/57	m	54	4	1
35	w	57	11	4
39	w	59	17	21
53	m	60	3	8
49	m	65	13	10
50	m	37	0	2
27	w	54	17	15
55	m	68	6	0
34	w	52	21	21
28/46	w	83	14	8
13	w	49	8	7
40	w	68	12	13
6	w	59	5	5
25	w	48	19	14
44	m	63	11	12

Für die Beantwortung der Fragestellungen dieser Arbeit ist der Depressionsscore der Patienten relevant.

Zunächst erfolgte eine Dichotomisierung der Werte des Depressionsscores mit einem Cutoff von 8 Punkten, um daraus die zu vergleichenden Gruppen von Patienten mit Depression und deren Kontrollgruppe ohne Depression zu ermitteln.

Aus der gesamten Gruppe der untersuchten Tumorpatienten (N=55) wurden eine Stichprobe mit Depression (N=29) und eine Vergleichsgruppe ohne Depression (N=26) ermittelt.

Depression ja/nein

	Häufig- keit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig Depression nein	26	47,3	47,3	47,3
Depression ja	29	52,7	52,7	100,0
Gesamt	55	100,0	100,0	

Der im Vergleich zur durchschnittlich beobachteten Prävalenz der Depression (von maximal 40 %) hohe Anteil von 52,7 % resultiert aus einem bewussten Einschluss einer hohen Zahl von depressiven Tumorpatienten und hat keine epidemiologische Relevanz.

Für beide Gruppen wurden die quasimetrischen Daten des HADS-D-scores auf Normalverteilung geprüft. Da keine Normalverteilung vorliegt, kommt für die vergleichende

statistische Analyse der Daten beider Gruppen der für unverbundene Stichproben ohne Normalverteilung gültige Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung.

Der Anteil weiblicher Patienten liegt in der Depressionsgruppe bei 75,8 % gegenüber einer Repräsentanz der Frauen von 69,1 % in der Gesamtstichprobe. Diese erhöhte Prävalenz der Erkrankung bei Frauen deckt sich mit der epidemiologischen Bevölkerungssituation (siehe 1.2. Epidemiologie der Depression, S.9) und kann nicht spezifisch der onkologischen Grunderkrankung zugeordnet werden.

In unserer Gesellschaft ist häufig auf die Einstellung zu treffen, dass eine Krebserkrankung besonders dann zu Depressionen führt, wenn der Patient noch jünger ist. Solche gesellschaftlichen Prägungen können sich auf das Individuum auswirken und es besteht demnach die Theorie, dass ältere Patienten weniger oft eine Depression bei einer Tumorerkrankung entwickeln, etwa weil „ihre Zeit zu sterben, gekommen sei“.

Es wurde das Durchschnittsalter beider Gruppen ermittelt und verglichen.

Das Durchschnittsalter in der Depressionsgruppe liegt sogar um 1,8 Jahre höher als bei der Gruppe der Tumorpatienten ohne Depression und zeigt damit eine 1,5%ige Abweichung zur Gesamtpopulation der untersuchten Patienten. Es lässt sich also deutlich die Annahme widerlegen, dass jüngere Patienten eher eine begleitende Depression bei einer onkologischen Erkrankung entwickeln als ältere Menschen.

4.3. Korrelation von BDNF und Depression - Prüfung der Hypothese 1

Von jedem Patienten wurden zwei BDNF-Werte aus der gleichen Probe bestimmt. Die durchschnittliche Varianz des BDNF-Wertes zum Kontrollwert beträgt 1,9 ng/ml und weist damit eine hohe analytische Sensitivität auf, die im Bereich etablierter diagnostischer ELISA-Tests liegt.

Der Mittelwert der Proben A und B wird im Verlauf dieser Arbeit als BDNF-Wert verwendet. Da den gemessenen BDNF-Werte eine 1000-fache Verdünnung der Seren vorausging, wird der in Pikogramm gemessene Wert mit 1000 multipliziert und liegt damit im Nanogrammbereich. Die ermittelten Daten werden daher in ng/ml angegeben. Sie kommen in der folgenden Tabelle 1 zur Darstellung.

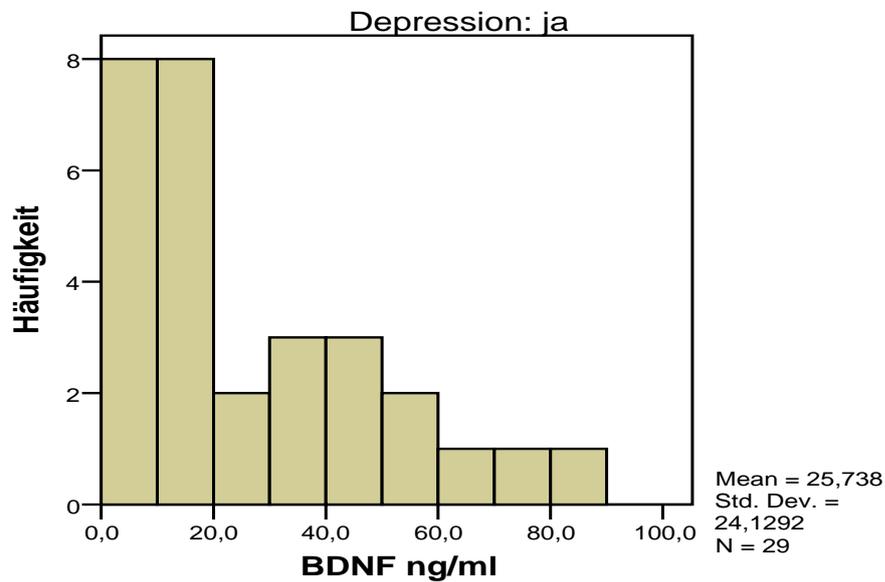
Proben- Nr.	sex.	Alter	HADS-D score	BDNF ng/ml	Probe A BDNF in ng/ml	Probe B BDNF in ng/ml
22	w	66	11	36,8	34,2	39,4
2	w	61	3	15,4	12,8	18
48	w	52	11	22,2	20,1	24,3
45	m	67	18	43,7	43,2	44,2
54	w	60	7	35,1	39,3	30,9
16	w	57	3	4,7	3,9	5,5
3	w	80	2	29,3	28,6	30
33	w	65	13	4,8	4,6	5
32	m	67	13	0	0	0
4	w	70	0	82,5	82,5	82,5
31	w	59	11	15,5	14,8	16,2
47	w	62	13	20,5	20,5	20,5
15/58	w	47	3	21,2	22	20,4
18	w	64	8	0	0	0
43	m	58	14	16	15,9	16,1
38	w	53	12	47,1	51,5	42,7
36	w	50	14	15,3	15,3	15,3

52	w	44	12	33,7	32,8	34,6
11	w	60	3	25,6	25,8	25,4
30	w	65	14	15,4	15,4	15,4
21	m	83	11	0	0	0
29	w	54	15	13,6	13,9	13,3
37	w	61	13	74,7	77,3	72,1
9	w	49	3	18,3	18,5	18,1
42	m	63	6	29,8	29,1	30,5
51	w	44	13	50,4	52,1	48,7
14	w	57	7	27,3	27,3	27,3
24	w	85	15	40,7	40,9	40,5
8	w	63	6	60,2	64,2	56,2
19	w	40	5	42,4	42,4	42,4
56	m	71	3	59,8	54,7	64,9
41	m	59	11	30,3	30,5	30,1
10	w	55	6	0	0	0
26	w	46	17	14,9	14,9	14,9
1	m	70	6	66,7	62,9	70,5
5	m	62	6	8,3	8	8,6
17	w	64	6	36,3	38	34,6
23	w	73	11	89,5	88,1	90,9
20	m	53	2	23,9	23,7	24,1
7	m	60	5	19,1	19,1	19,1
12/57	m	54	4	51,4	50,7	52,1
35	w	57	11	4	4,3	3,7
39	w	59	17	0	0	0
53	m	60	3	36,5	30,9	42,1
49	m	65	13	16,3	17,3	15,3
50	m	37	0	82,8	83,2	82,4

27	w	54	17	66,3	66,3	66,3
55	m	68	6	3,9	3,1	4,7
34	w	52	21	54,6	54,6	54,6
28/46	w	83	14	0	0	0
13	w	49	8	16,6	16,6	16,6
40	w	68	12	7	6,8	7,2
6	w	59	5	64,5	68	61
25	w	48	19	0	0	0
44	m	63	11	13,1	13,1	13,1

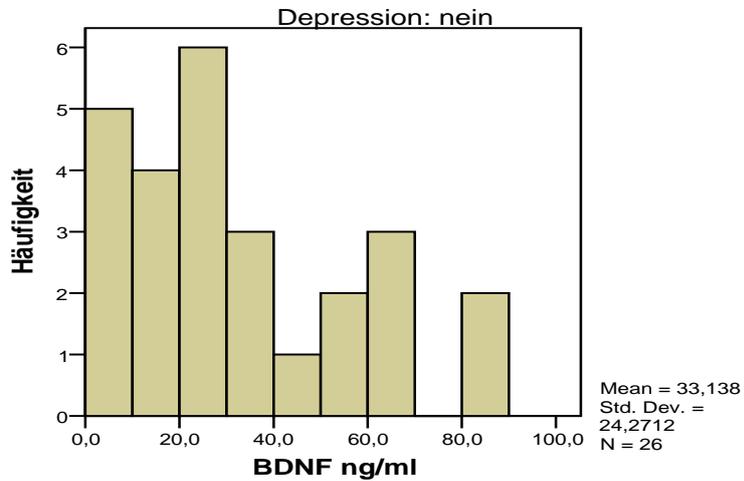
Die BDNF-Werte waren in den Gruppen wie folgt verteilt:

Verteilung BDNF in Gruppe mit Depression



Der Mittelwert liegt in der Depressionsgruppe bei einem BDNF von 25,7 ng/ml.

Verteilung BDNF in Gruppe ohne Depression



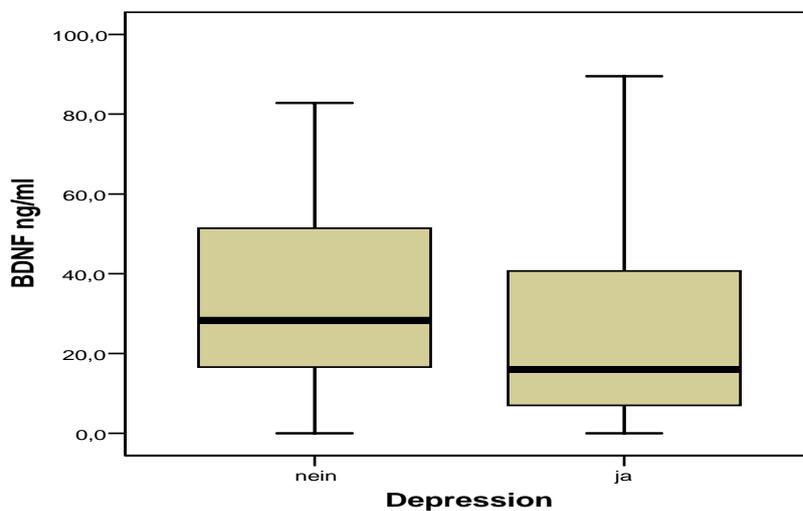
Die Gruppe ohne Depression weist einen Mittelwert von 33,1 ng/ml auf.

Die Verteilung zeigt eine Tendenz zu erniedrigten BDNF-Werten bei Patienten mit Depression.

Im angewandten Mann-Whitney-U-Test wurde eine exakte zweiseitige Signifikanz von $p=0,166$ errechnet.

Obwohl sich im nachfolgenden Boxplot eine Tendenz zu niedrigen BDNF-Werten in der Depressionsgruppe zeigen lässt, ist dieser Unterschied zur Kontrollgruppe nicht signifikant.

Der mittlere Rang des Serum BDNF liegt in der Gruppe ohne Depression bei 31,17 ng/ml, in der Gruppe mit Depression bei 25,16 ng/ml.



Es ergibt sich für die aufgestellte Hypothese, dass ein niedriger BDNF mit Depression korreliert, eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 16,6 %.

Die Hypothese 1 ist damit abzulehnen. Ein Mangel an BDNF steht für diese Gruppe onkologischer Patienten in keinem sicheren Zusammenhang zu deren depressiver Symptomatik.

Die deutliche Tendenz lässt jedoch die Annahme zu, dass bei Untersuchungen in einer größeren Population ein signifikantes Ergebnis erreicht werden könnte.

Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass es sich bei dem in dieser Arbeit untersuchtem Patientenkollektiv um eine Gruppe von onkologisch erkrankten und therapierten Patienten handelt. Sowohl für die Tumorerkrankung selbst als auch für die Therapie derselben kann eine stark modifizierende Wirkung auf die BDNF-Ausscheidung angenommen werden, beispielsweise durch zytostatisch-zytotoxische Wirkungen der Chemotherapie und der Radiatio.

Sowohl auf der biologischen Ebene wie auch im psycho-sozialen Bereich entstehen spezifisch durch die Tumorerkrankung bedingte Einflüsse auf die Entstehung und Ausprägung einer Depression, so dass sich ein Zusammenhang zwischen HADS-D-score und BDNF sich nicht so eindeutig aufzeigen lässt wie in Studien, die depressive Patienten ohne Tumorerkrankung untersuchen.

Im Diskussionsteil dieser Arbeit werden diese Aspekte aufgegriffen und in Zusammenhang zu den anderen Ergebnissen gestellt.

4.4. Korrelation von Interleukin 6 und Depression

Beide Gruppen wurden auch daraufhin geprüft, ob sich die von C.F. Jehn für seine Stichprobe beschriebene signifikante Korrelation von erhöhtem IL-6 und Depressionsscore [109] bestätigen lässt.

Proben- Nr.	HADS-D score	IL 6 in pg/ml
22	11	2,5
2	3	0
48	11	81,5
45	18	14,9
54	7	2,4
16	3	0
3	2	3,2
33	13	118,4
32	13	54,5
4	0	0
31	11	7,5
47	13	18,6
15/58	3	12,3
18	8	9,6
43	14	51,5
38	12	8
36	14	82,3
52	12	13,7
11	3	0
30	14	12,9
21	11	22,9
29	15	14,6
37	13	3,6
9	3	0
42	6	5,1
51	13	19
14	7	7,9
24	15	27
8	6	4,1
19	5	0
56	3	0
41	11	0
10	6	43,7
26	17	10,7
1	6	0
5	6	3,4
17	6	0
23	11	14,4
20	2	4
7	5	4,8
12/57	4	28,1
35	11	29,6
39	17	91,9
53	3	2,7
49	13	44,7
50	0	3,3

27	17	5,2
55	6	29,6
34	21	0
28/46	14	19,9
13	8	14,6
40	12	19,4
6	5	7,7
25	19	38,2
44	11	24,6

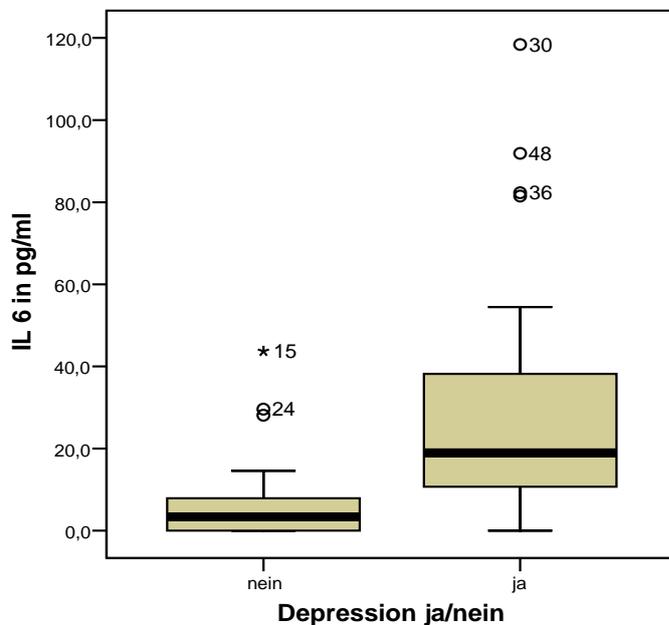
Statistik für Test

	IL6 in pg/ml	HADS-D score	HADS-A score
Mann-Whitney-U	140,000	,000	138,500
Wilcoxon-W	491,000	351,000	489,500
Z	-4,011	-6,385	-4,030
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000

a Gruppenvariable: Depression ja/nein

Es bestätigt sich eine hohe Signifikanz auf dem 0,01-Niveau.

Die deutliche Erhöhung der IL-6 Werte in der Patientengruppe mit Depression ist im folgenden Boxplot dargestellt.



Somit kann die Aussage, dass Depression mit erhöhten IL-6 Werten einhergeht, für die in dieser Arbeit untersuchte Teilpopulation aus der von C.F. Jehn untersuchten Gruppe bestätigt werden. Es lässt sich zeigen, dass entzündliche Prozesse mit Depression deutlich im Zusammenhang stehen.

Die gefundenen Zusammenhänge zwischen Depression und Entzündung lassen mehrere Interpretationsmöglichkeiten zu.

Hierzu sei auf den Diskussionsteil dieser Arbeit verwiesen.

4.5. Korrelation von BDNF und IL-6 – Prüfung der Hypothese 2

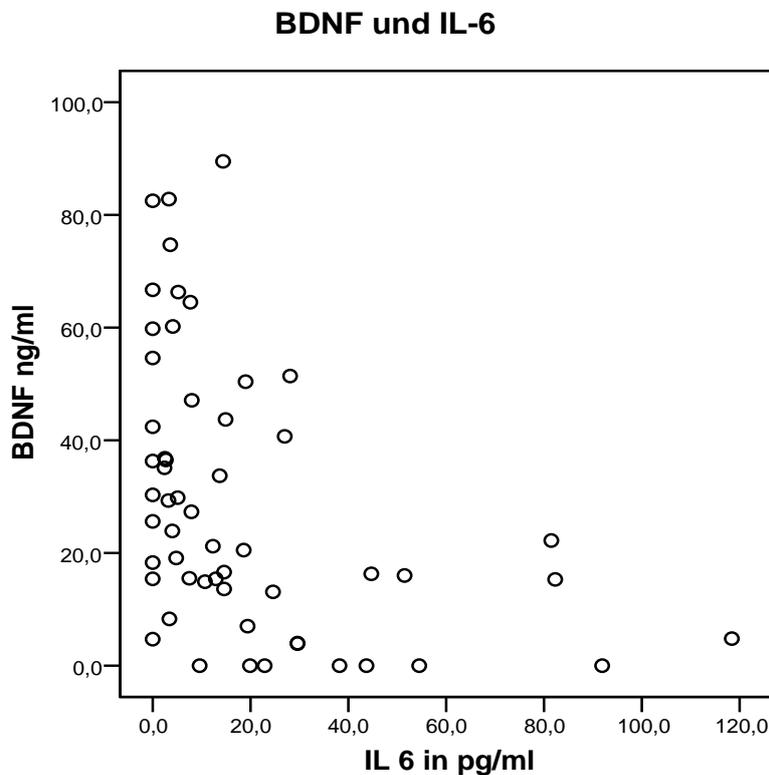
Wenn chronische Entzündung tatsächlich zu einer Verringerung der Synthese neuroprotektiver Faktoren führt, so würde eine stärkere Entzündungsaktivität (also hohe IL-6-Werte) mit einem niedrigen BDNF einhergehen. Deshalb wurde untersucht, wie die erhobenen BDNF-Werte mit dem Entzündungsmarker IL-6 korrelieren.

Korrelationen

	IL6inpgml IL 6 in pg/ml	BDNFngml BDNF ng/ml
Spearman-Rt IL6inpgml IL 6 in pg/	1,000	-,516**
Korrelationskoeffiz		
Sig. (2-seitig)	.	,000
N	55	55
BDNFpgml BDNF pg/ml	-,516**	1,000
Korrelationskoeffiz		
Sig. (2-seitig)	,000	.
N	55	55

**Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Es zeigte sich ein hochsignifikanter zweiseitiger Zusammenhang, welcher in nachfolgendem Streudiagramm gut sichtbar ist. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau hochsignifikant ($p < 0,001$).



Die Hypothese 2, welche formuliert, dass niedrige Serum-BDNF-Spiegel mit hohen IL-6-Werten korrelieren, kann somit als gültige Aussage angenommen werden.

Die bereits beschriebenen Zusammenhänge zwischen erhöhten Entzündungsparametern und dem Auftreten einer Depression lassen die Interpretation zu, dass die hier beobachteten niedrigen BDNF-Werte bei erhöhter Entzündungsaktivität in kausaler Beziehung zur Entstehung einer Depression stehen. Chronische Entzündungen korrelieren offensichtlich mit einem verringerten BDNF im Serum. Dies kann durch eine BDNF-Syntheseverringering – wie sie im Kapitel 1.3.3.4.1. als Folge chronischer Entzündungsprozesse gezeigt wird – geschehen. Der Mangel an BDNF führt schließlich zu einer Verringerung neuronaler Leistungsfähigkeit (vermehrte Apoptosen, verringerte neuronale Plastizität).

Die eingeschränkte neuronale Leistungsfähigkeit führt zu einem verminderten Vermögen, den äußeren psychischen Belastungssituationen (z.B. Diagnose des Tumors, Krankenhausaufenthalt) eine Copingstrategie entgegen zu setzen. Das Unvermögen, diese Belastungssituationen psychisch zu kompensieren, führt zu erlebter Hilflosigkeit (siehe auch „Modell der erlernten Hilflosigkeit“ in Kapitel 1.3.2.2.) und zu Hoffnungslosigkeit als kognitiver Basisstruktur der Depression. Durch die unbewältigte Situation („depressiver Grundkonflikt“ siehe Kapitel 1.1.2.1.) kommt es zu Dauerstress, welcher über eine chronisch vermehrte Cortisolausschüttung in einem Circulus vitiosus zu einer weiteren Erhöhung der Entzündungsaktivität und einem BDNF-Mangel führt.

Denkbar wäre aber auch, dass die beobachteten niedrigen BDNF-Werte bei hohen IL-6-Werten ihre Ursache nicht in einer verminderten Synthese, sondern in einem beschleunigten BDNF-Abbau haben. Im Anschluss an den Ergebnisteil wird diese Frage aufgenommen. Ebenso bleibt zu diskutieren, warum die enge Korrelation von Depression und Entzündung, von Entzündung und BDNF gefunden wurde, nicht aber von BDNF und Depression.

Zusätzliche Faktoren müssen bei der Ausprägung der Symptomatik der Depression eine Rolle spielen.

4.6. Bornavirusnachweis – Prüfung der Hypothese 3

Die Extinktionswerte der gewonnenen Daten beziehen sich auf Serumverdünnungen von 1:100 für Antikörper (AK), 1:20 für zirkulierende Immunkomplexe (CIC) und 1:2 für partielle Antigene (pAG). Der cut-off-Wert ist 0,1. Kein Virusnachweis liegt also bei einem Wert $\leq 0,1$ vor. Fraglicher Nachweis $>0,1$ bis 0,12. Schwach positiv $>0,12$ bis 0,15. Einfach positiv + $>0,15$ bis 0,3. Zweifach positiv ++ = $>0,3$ bis 0,6. Dreifach positiv +++ = $>0,6$ bis 1,0. Vierfach positiv ++++ = $> 1,0$. Bis ++ handelt es sich um mittelgradig positive Reaktionen, ab +++ um stark positive Reaktionen.

Die Aktivierungslevels sind individuell sehr unterschiedlich. Bei langer Krankheit findet man oft niedrigere CIC-Werte, weil die Empfindlichkeit gegenüber den Antigenschüben mit der Zeit steigt (also weniger Antigen ausreicht) [120].

Folgende Daten wurden gewonnen:

Probe Nr.		AK		pAG		CIC
1	0.0985	-	0.0585	-	0.072	-
2	0.0875	-	0.0505	-	0.084	-
3	0.1485	(+)	0.0575	-	0.102	-
4	0.3295	++	0.0765	-	0.418	++
5	0.2765	+	0.2355	+	0.467	++
6	0.1545	(+)	0.0645	-	0.174	+
7	0.1865	+	0.0625	-	0.119	-
8	0.1175	-	0.0585	-	0.063	-
9	0.0705	-	0.0675	-	0.066	-
10	0.0975	-	0.0635	-	0.055	-
11	0.1785	+	0.0625	-	0.129	?
12	0.1395	(+)	0.0705	-	0.096	-
13	0.0825	-	0.0705	-	0.062	-
14	0.1605	+	0.0735	-	0.214	+
15	0.1425	(+)	0.0605	-	0.106	-
16	0.1205	?	0.0635	-	0.087	-
17	0.1025	-	0.0695	-	0.05	-
18	0.0115	-	0.0675	-	0.009	-
19	0.0935	-	0.0505	-	0.093	-
20	0.1135	-	0.0435	-	0.132	(+)
21	0.1195	-	0.0515	-	0.17	+
22	0.0785	-	0.0525	-	0.106	-
23	0.1395	(+)	0.0575	-	0.144	(+)
24	0.0685	-	0.0545	-	0.244	+
25	0.1015	-	0.0475	-	0.098	-
26	0.0685	-	0.0465	-	0.091	-
27	0.1245	?	0.0415	-	0.051	-
28	0.0905	-	0.0585	-	0.085	-

29	0.9525	+++	0.4995	++	0.448	++
30	0.0695	-	0.0685	-	0.072	-
31	0.0715	-	0.0635	-	0.105	-
32	0.0645	-	0.0545	-	0.052	-
33	0.0685	-	0.0615	-	0.082	-
34	0.0605	-	0.0615	-	0.05	-
35	0.0615	-	0.0445	-	0.118	-
36	0.1965	+	0.0525	-	0.095	-
37	0.0915	-	0.0435	-	0.082	-
38	0.0795	-	0.0535	-	0.111	-
39	0.0645	-	0.0605	-	0.103	-
40	0.0945	-	0.0455	-	0,084	-
41	0.1255	?	0.0485	-	0.103	-
42	0.1065	-	0.0475	-	0.174	+
43	0.1985	+	0.0535	-	0.331	++
44	0.7465	+++	0.3955	++	0.519	++
45	0.0925	-	0.0535	-	0.099	-
46	0.0825	-	0.0565	-	0.116	-
47	0.2175	+	0.0605	-	0.256	+
48	0.0805	-	0.0545	-	0.089	-
49	0.0755	-	0.0635	-	0.142	(+)
50	0.1175	-	0.0535	-	0.087	-
51	0.0965	-	0.0585	-	0.142	(+)
52	0.0685	-	0.0425	-	0.072	-
53	0.0675	-	0.0505	-	0.047	-
54	0.0715	-	0.0505	-	0.114	-
55	0.0955	-	0.0525	-	0.101	-
56	0.1355	(+)	0.0555	-	0.262	+
57	0.0905	-	0.0445	-	0.146	(+)
58	0.0905	-	0.0475	-	0.211	+

In der Gesamtpopulation aller untersuchten Tumorpatienten (n = 55) liegt die Prävalenz des positiven Bornavirusnachweises (n =13) bei 23,6 % und liegt damit um über 20 % über der Virusprävalenz bei Gesunden.

In der statistischen Auswertung der Daten zeigte sich für keinen der gemessenen Parameter eine Korrelation mit dem zugehörigen HADS-D-Wert. Es besteht also für die in dieser Arbeit untersuchte Population kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem direkten und indirekten Nachweis des Bornavirus und der psychischen Erkrankung der Depressionsgruppe. Dies gilt auch für die Untersuchung der zirkulierenden Immunkomplexe (CIC) – eine hohe Aktivität in der Auseinandersetzung des Körpers mit dem Virus zeigt keine Korrelation zum Vorhandensein einer Depression, auch nicht zu deren Ausprägung im HADS-D- Wert.

Die Hypothese 3, dass Bornavirus sich in der Depressionsgruppe häufiger nachweisen lässt als in der Vergleichsgruppe, hat sich in der Untersuchung nicht bestätigt.

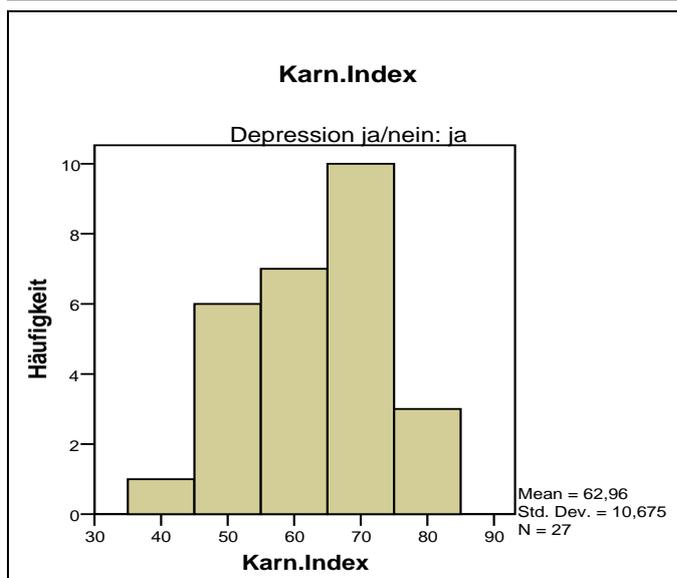
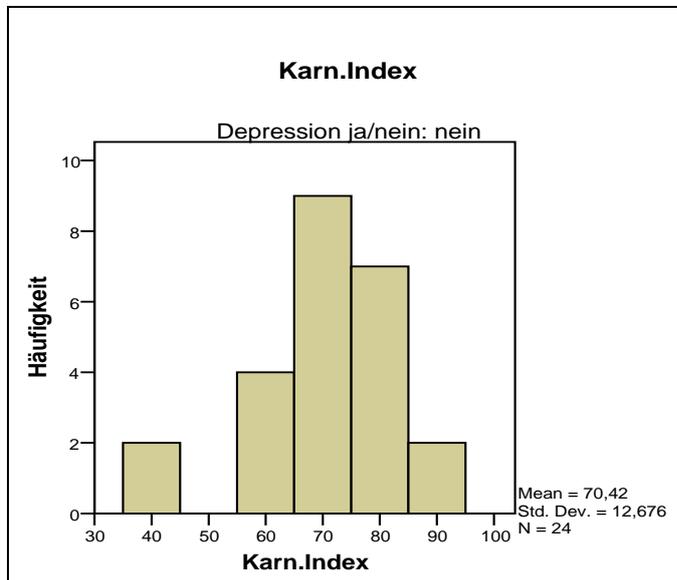
4.7. Korrelation von Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) und Depression (HADS-D) **– Prüfung der Hypothese 4**

Die Erfassung des Allgemeinzustandes aller Patienten erfolgte über die Klassifizierung nach Karnofsky (siehe Kapitel 3.2.). Folgende Indicies wurden erhoben:

Proben- Nr.	sex.	Alter	Karnofsky-Index	HADS-D score	HADS-A score
22	w	66	50	11	13
2	w	61	70	3	4
48	w	52	70	11	13
45	m	67	50	18	11
54	w	60	70	7	7
16	w	57	60	3	5
3	w	80	80	2	1
33	w	65	60	13	15
32	m	67	60	13	8
4	w	70	70	0	5
31	w	59	40	11	10
47	w	62	70	13	7
15/58	w	47	70	3	15
18	w	64	60	8	6
43	m	58	60	14	10
38	w	53	70	12	8
36	w	50	80	14	9
52	w	44	60	12	17
11	w	60	80	3	1
30	w	65	80	14	12
21	m	83		11	11
29	w	54	70	15	13
37	w	61	50	13	7
9	w	49		3	14
42	m	63	70	6	5
51	w	44	70	13	9
14	w	57	80	7	14
24	w	85	70	15	11
8	w	63	40	6	2
19	w	40	70	5	17
56	m	71		3	4
41	m	59	80	11	7
10	w	55	60	6	9
26	w	46	50	17	11
1	m	70	70	6	5
5	m	62	80	6	9
17	w	64	70	6	5
23	w	73	60	11	6
20	m	53	80	2	2
7	m	60	80	5	3
12/57	m	54	80	4	1
35	w	57		11	4
39	w	59	70	17	21
53	m	60	90	3	8
49	m	65	70	13	10

50	m	37	90	0	2
27	w	54	70	17	15
55	m	68	40	6	0
34	w	52	70	21	21
28/46	w	83	60	14	8
13	w	49	70	8	7
40	w	68	60	12	13
6	w	59	60	5	5
25	w	48	50	19	14
44	m	63	50	11	12

Vier Werte waren fehlend (Karnofsky-Index nicht erhoben). Daraus folgen eine Gruppe von 24 Patienten ohne Depression und eine Gruppe von 27 Patienten mit Depression. Die Verteilung des Karnofsky-Index stellt sich wie folgt in den Stichproben dar:



Die Korrelation des Allgemeinzustandes mit Depressions- und Angstscore wurde als nonparametrischer Korrelationskoeffizient ρ nach Spearman ermittelt. Depressions- und Angstscore haben erwartungsgemäß eine hochsignifikante Korrelation.

Korrelationen

			Karn.Index	HADSDscore HADS-D score	HADSAscore HADS-A score
Spearman-Rho	Karn.Index	Korrelationskoeffizient	1,000	-,353*	-,193
		Sig. (2-seitig)	.	,011	,176
		N	51	51	51
HADSDscore HADS-D score	Korrelationskoeffizient	Korrelationskoeffizient	-,353*	1,000	,601**
		Sig. (2-seitig)	,011	.	,000
		N	51	55	55
HADSAscore HADS-A score	Korrelationskoeffizient	Korrelationskoeffizient	-,193	,601**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,176	,000	.
		N	51	55	55

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

** Die Korrelation ist auf dem 0.01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Es zeigt sich in der untersuchten Patientengruppe eine signifikante negative Korrelation ($P < 0,05$) von Karnofsky-Index und HADS-D-score. Das bedeutet, dass ein niedriger Karnofsky-Index (schlechter Allgemeinzustand) mit einer Depression ($HADS-D > 8$) korreliert. **Dies bestätigt die zu prüfende Hypothese 4.**

Die erfahrene sozio-psychische Komponente zunehmender Hilflosigkeit moduliert also nachweislich die Ausprägung einer Depression. Aber sie scheint nicht im selben Maße Angst auslösend zu sein. Es gibt zwar eine Tendenz, dass bei abnehmendem Karnofsky-Index der Angst-score (HADS-A) zunimmt, sie ist aber mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 17,6 % nicht signifikant.

Es ist prinzipiell zu überlegen und nachfolgend zu diskutieren, in wie weit die Depression zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes führt und die gefundene Korrelation eine Folge und nicht die Ursache einer Depression ist.

4.8. Explorative Datenanalyse

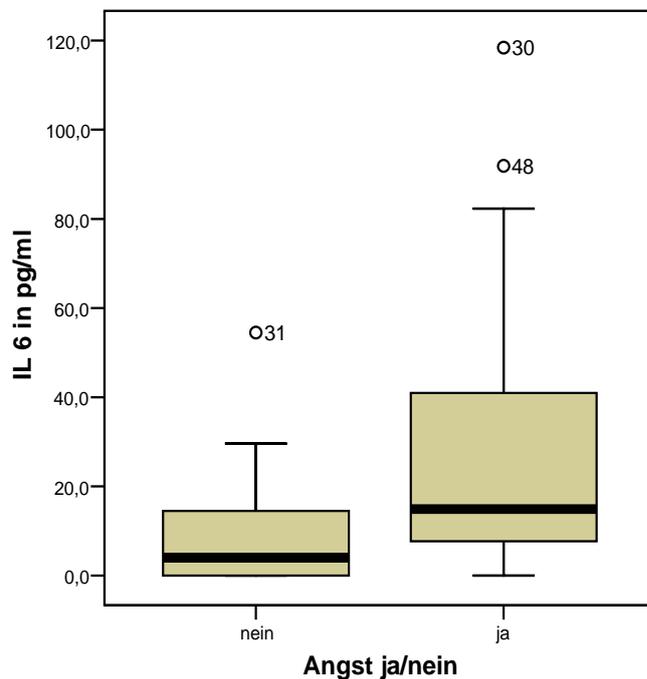
Nach Überprüfung der Hypothesen erfolgte eine explorative Datenanalyse.

Es wurde die Frage geprüft, wie BDNF-Spiegel und IL-6- Werte mit HADS-A-score in Beziehung stehen.

Statistik für Test(a)

	IL6 in pg/ml	BDNF in ng/ml
Mann-Whitney-U	209,500	264,500
Wilcoxon-W	615,500	642,500
Z	-2,848	-1,913
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,004	,056
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,004	,056
Exakte Signifikanz (1-seitig)	,002	,028
Punkt-Wahrscheinlichkeit	,000	,001

a Gruppenvariable: angst Angst ja/nein



Während für den Entzündungsparameter IL-6 eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$) zu Angst gefunden werden konnte, liegt die Korrelation von BDNF mit Angst ($p = 0,056$ → $\alpha = 5,6\%$) knapp außerhalb des Konfidenzintervalls $\alpha < 5\%$.

Ein niedriger BDNF scheint aber stärker mit Angst als mit Depression ($\alpha = 16,6$) assoziiert zu sein.

5. Diskussion der Ergebnisse

5.1. Probleme bei der Diagnostik der Depression bei Tumorpatienten

In der vorliegenden Untersuchung konnte keine signifikante Korrelation von Depressionsscore im HADS und BDNF-Wert im Serum gefunden werden. Die sich abzeichnende Tendenz zu geringeren Serum-BDNF-Werten bei Depression lässt vermuten, dass in einer umfangreicheren Stichprobe eine Signifikanz zu erreichen wäre.

Es stellt sich jedoch zusätzlich die Frage, ob es spezifische Gründe in der untersuchten Patientengruppe gibt, welche die beiden untersuchten Parameter BDNF und Depressionsscore beeinflussen. Die durchgeführte Erhebung des Depressionsscores im HADS gilt in der Literatur als valides Mittel zur Erfassung der Symptomatik einer Depression [110, 113] und wird auch für Tumorpatienten [114] angegeben. In der genannten Studie wurden allerdings nur ambulante Tumorpatienten (Kolonkarzinom) erfasst. Die Aussagen hinsichtlich der Validität des HADS können nicht einfach für stationäre Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten übernommen werden, da verschiedene Einflussgrößen wirksam werden.

5.1.1. Einflussgrößen auf den HADS bei stationären Tumorpatienten

Als mögliche Einflussgrößen auf die Validität des HADS werden im Folgenden die Chemotherapie, die individuelle Phase der Krankheitsbewältigung, Fatigue bei Tumorerkrankungen und die aktuelle körperliche Befindlichkeit zum Testzeitpunkt diskutiert. Zu diesen Fragestellungen liegen bisher keine Studien vor.

5.1.1.1. Einfluss des aktuellen Befindlichkeit auf das Testergebnis des HADS

Der HADS ist eine Momentaufnahme der psychischen Selbstwahrnehmung. Wie stark die aktuelle körperliche Befindlichkeit des Patienten zum Testzeitpunkt das Testergebnis verändert, wie groß also tatsächlich die Reliabilität des HADS für stationäre Tumorkranken ist, ist bisher nicht umfassend geklärt.

Die Aussage „Ich fühle mich in meinen Aktivitäten fast immer gehemmt“ erbringt 3 Punkte auf der Depressionssubskala, den gleichen Punktwert erzielen die Aussagen „Ich kann mich heute kaum oder gar nicht mehr so freuen wie früher“ und „Ich blicke überhaupt nicht mit Freude in die Zukunft“ oder auch der Verlust des Interesses an der äußeren Erscheinung.

Beispielhaft sei ein Patient auf einer onkologischen Station angeführt, der gerade am Ende eines nebenwirkungsreichen Chemotherapie- Zyklusses steht und von weiteren Metastasen erfahren hat. Er hat seine Haare verloren, sein physischer und psychischer Zustand ist deutlich reduziert. Der Patient muss in diesem Zustand zusätzlich die Information des Fortschreitens seiner Erkrankung und die schlechte Prognose derselben verarbeiten. Wird ihm der Testbogen an diesem Tag zum Ausfüllen gegeben, wird er mindestens drei der obigen Aussagen ankreuzen und so einen Punktwert über 8 erreichen. Er gilt damit in der Auswertung des HADS als an Depression erkrankt.

Aber es kann auch eine durch den akut verschlechterten Allgemeinzustand kurzfristige Störung der retrospektiven Selbstwahrnehmung vorliegen. Dann wäre die Zurechnung des Patienten zur Depressionsgruppe ein Fehler. Denn wenn der oben angeführte fiktive Patient den Test nur eine Woche später machen würde, könnte die Situation für ihn eine andere sein (z.B. ein gebesserter Allgemeinzustand, ein Voranschreiten im Prozess der psychischen Krankheitsbewältigung) und er würde die sieben vergangenen Tage positiver einschätzen können. Der Punktwert im HADS läge entsprechend unterhalb des cutoff von 8 und der Patient würde als nicht an Depression erkrankt der Kontrollgruppe zugeordnet.

Die Selbstwahrnehmung hinsichtlich des im HADS erfragten Befindens in der letzten Woche wird durch die aktuelle Befindlichkeit im Moment des Ausfüllens wahrscheinlich wesentlich beeinflusst. Eine Erfassung der aktuellen Befindlichkeit ist aber nur indirekt (z.B. über die Erfassung von Chemotherapien, Schmerzen, Erbrechen ect.) möglich.

Ob ein Patient Chemotherapie erhalten hat oder nicht, ob er sie gut vertragen hat oder nicht, wird in der vorliegenden Untersuchung nicht erfasst. Als Confounder sollte die Chemotherapie jedoch auch im Hinblick auf die später noch zu diskutierende Aspekte bezüglich der Entzündungsreaktionen in Betracht gezogen werden.

Während im HADS nur die Befindlichkeit während der vorangegangenen Woche erfragt wird, wird in den diagnostischen DSM IV-Kriterien der Major Depression eine Depressionssymptomatik über mindestens zwei Wochen verlangt. Es fehlt also eine Woche zur diagnostischen Beurteilung. Fehldiagnosen können so leichter möglich werden.

5.1.1.2. Die mögliche Abbildung normaler Krankheitsverarbeitungsphasen der Tumorerkrankung im HADS als Depression

Der HADS erfasst folgende Symptome einer Depression: Freudlosigkeit, Antriebslosigkeit, Interessenverlust und Hoffnungslosigkeit. All diese Symptome treten auch in der Trauerphase der in Kapitel 1.4.1. beschriebenen psychischen Prozesse bei onkologischen Patienten auf und können klinisch als Depression imponieren. In neueren Arbeiten wird eine Phase der Depression ausdrücklich als Bestandteil der Krankheitsverarbeitung beschrieben [121].

Die Abgrenzung zu den Kriterien einer nach DSM IV definierten depressiven Episode (siehe Kapitel 1.1.1.) kann erhebliche Probleme bereiten. In den Phasen der Auseinandersetzung des onkologischen Patienten mit seiner Krankheit, seinen Lebensperspektiven und den zu treffenden Entscheidungen befindet er sich in emotionalen Zuständen, die häufig die qualitativen Kriterien einer Depression erfüllen, aber doch kürzer und weniger kontinuierlich sind. Wollte man die physiologischen Reaktionen im Prozess der Krankheitsbewältigung bei Tumorkranken psychiatrisch klassifizieren, würde man am ehesten von akuten Belastungsreaktionen oder Anpassungsstörungen sprechen. Die Übergänge von einer „adäquaten Reaktion“ auf eine Existenzbedrohung zur Depression als behandlungsbedürftiges Krankheitsbild sind fließend, sowohl qualitativ (in Art und Stärke), als auch die Dauer der Symptome betreffend.

Um eine klare Abgrenzung einer Depression von einer Phase der Krankheitsbewältigung treffen zu können, bräuchte man ein valides Test-Instrument hinsichtlich der Phasen der Krankheitsbewältigung. Diese Phasen verlaufen aber oft nicht chronologisch aufeinander folgend, sondern können sich abwechseln, wiederholen, auch übersprungen werden. Es können auch Phasen parallel zueinander verlaufen. Es existiert kein Testinstrument zur Erfassung der einzelnen Phasen.

Eine Verzerrung des HADS-Punktwertes durch individuell unterschiedliche Phasen des Prozesses der Krankheitsbewältigung ist somit nicht auszuschließen.

Da die Depression im Rahmen der Trauerphase auch nicht unbedingt einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen umfasst, wären nach DSM-IV die Kriterien für eine Depression nicht zwingend erfüllt. Ob eine Abgrenzung von „gesunder“ Krankheitsbewältigung zu therapiebedürftiger Depression nötig ist, kann verschieden diskutiert werden. Eine medikamentöse antidepressive Therapie braucht einen je nach Präparat variierenden, meist jedoch ca. zweiwöchigen Zeitraum, bis die erwünschte Wirkung erreicht wird. Kürzere

depressive Verstimmungen im Rahmen der Krankheitsbewältigung sind in diesem Zeitraum auch ohne Therapie abgeklungen.

Ein anderer Aspekt der medikamentösen antidepressiven Therapie ist, dass sie die Prozesse der natürlichen Krankheitsbewältigung durchaus hemmen kann, es somit für den Patienten noch schwieriger wird, sich auf die neue Lebenssituation unter Nutzung seiner persönlichen Copingstrategien einzustellen. Hier wäre eine ressourcenorientierte Psychotherapie hilfreicher.

Eine Abgrenzung echter Depression von natürlichen (und wichtigen) Phasen der Krankheitsbewältigung scheint also in therapeutischer Hinsicht sinnvoll zu sein.

Forschungsarbeiten zur Pathogenese der Depression bei Tumorpatienten sollten diese Abgrenzung von gesunden und pathologischen Reaktionsweisen vornehmen. Als Testinstrument wäre eine Modifizierung der Trierer Skalen zur Krankheitsbewältigung denkbar. Dieser Selbsttest erfasst das Bewältigungsverhalten im speziellen Belastungskontext, erlaubt in der bestehenden Form aber keine sichere Aussage hinsichtlich einer Abgrenzung von Depression zu Trauerphase. Wenn ein Patient jedoch deutlich verringerte Copingmöglichkeiten in den Trierer Skalen aufzeigt, ist die erlebte Hilflosigkeit behavioral-kognitives Spiegelbild einer Depression (siehe dazu Kapitel 1.3.2.2.). So könnte man mit der zusätzlichen Anwendung der Trierer Skalen zur Krankheitsbewältigung einen Filter einsetzen, der jene Patienten, die gute Copingstrategien haben, aus den im HADS erfassten depressiven Patienten ausschließt. Die verbleibende Gruppe depressiver Patienten wäre nicht mehr vom Confounder Krankheitsbewältigungsphase gestört.

5.1.1.3. Fatigue bei Tumorerkrankung – hohe Symptomähnlichkeit zur Depression

Schließlich kommt noch ein dritter Faktor als Einfluss auf die Erfassung der Depressions symptomatik hinzu: die Tumorerkrankung selbst. Das mit Abstand häufigste Symptom neoplastischer Erkrankungen ist die Fatigue (Prävalenz bis 91 %). Im angloamerikanischen Raum hat sich der Begriff der Cancer related fatigue (CRF) für das Syndrom der krebsbezogenen Fatigue eingebürgert. Das National Comprehensive Cancer Network definiert diese Form der Fatigue als „anhaltende und subjektive Empfindung von Erschöpfung in Zusammenhang mit der Krebserkrankung und/oder deren Behandlung, die das übliche Funktionsniveau im Alltag beeinträchtigt“. Im Gegensatz zur normalen Erschöpfung, die sich im Alltag durch Ruhe, ausreichende Ernährung und Schlaf zurückbildet, persistiert die krebsbezogene Fatigue, ist von größerer Ausprägung und verliert sich nicht durch Ruhe und einen adäquaten Nachtschlaf. Es ist das tumorassoziierte Syndrom, welches subjektiv von den Patienten am belastendsten empfunden wird und am stärksten mit dem Alltagsleben interferiert (Richardson, 1995). Mindestens 6 der folgenden 11 Symptome müssen zutreffen, um die Diagnose einer Fatigue stellen zu können.

1. Gefühl der generalisierten Schwäche
- 2. Müdigkeit, Energiemangel, inadäquat gesteigertes Ruhebedürfnis**
- 3. Konzentrationsstörungen**
- 4. Mangel an Motivation oder Interessen**
- 5. Gestörtes Schlafmuster (Schlaflosigkeit/erhöhtes Schlafbedürfnis)**
6. Erleben des Schlafes als wenig erholsam
- 7. Gefühl, sich zu jeder Aktivität zwingen zu müssen (Antriebsmangel)**
- 8. Ausgeprägte emotionale Reaktion auf die empfundene Erschöpfung (z.B. Niedergeschlagenheit, Frustration, Reizbarkeit)**
9. Schwierigkeiten bei der Bewältigung des Alltags
10. Nach körperlicher Anstrengung mehrere Stunden andauerndes Unwohlsein
- 11. Störung des Kurzzeitgedächtnisses**

Alle grau unterlegten Symptome sind zugleich Elemente der Kriterien einer Depression nach DSM-IV. Somit ergibt sich, dass über 2/3 der Symptome der tumorassoziierten Fatigue sich mit der Symptomatik einer Depression überschneiden.

Die Überschneidung der Krankheitsbilder macht eine differentialdiagnostische Abgrenzung schwierig. Da für die Erfassung eines tumorassoziierten Fatiguesyndroms jedoch mit dem Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) nach Smets ein erprobtes Testinstrument zur Verfügung steht, ist eine solche Abgrenzung prinzipiell möglich. Ein Patient, der im HADS einen Punktwert von 8 überschreitet, könnte mit dem MFI getestet werden. Ein Nachweis von Fatigue sollte dann zum Ausschluss des Patienten aus der Stichprobe führen. Da die Prävalenz tumorassoziiertes Fatigue aber je nach Tumorentität bis 91 % beträgt, würde man die eigene Stichprobe um 90 % reduzieren, damit die Untersuchung unmöglich machen. So bleibt der HADS doch das beste Screeningverfahren zur Erfassung einer Depression bei Tumorpatienten, auch bei gleichzeitigem Bestehen einer Fatigue. Zu diesem Ergebnis gelangten auch Carroll et al. in einer Studie an 930 Tumorpatienten, wobei ein cutoff im HADS von 11 (statt 8) Punkten die beste Korrelation mit den DSM-IV-Kriterien erzielt [122]. Die eigentliche Frage ist jedoch, ob die diagnostizierte Depression tatsächlich eine Depression ist. Sie würde sich beantworten lassen, wenn die Patienten unter antidepressiver Therapie eine Besserung ihrer Symptomatik erfahren. In der genannten Studie wurden die Patienten zwar bei einem HADS-Punktwert über 11 therapiert (SSRI), eine nachfolgende Therapiekontrolle fand jedoch nicht statt. So merken die Autoren auch an, dass sie keine Aussage darüber treffen können, welche Gruppe der Tumorpatienten einen Benefit von der antidepressiven Therapie zu verzeichnen hatte. Letztendlich bleibt die tumorassoziierte Fatigue als ein dritter Faktor bestehen, welcher den HADS möglicherweise verzerrt.

Falls ein Tumorpatient Schmerzen hat oder andere somatische Einschränkungen seiner Vitalität erlebt (z.B. Nausea, Anämie, Bewegungsstörungen) kann auch dies zu einer deutlich modifizierenden Größe werden – ohne dass eine Fatigue oder eine Depression vorliegt.

Auch hier gilt: wird der Patient gerade dann gebeten, den HADS-D auszufüllen, wenn er stark durch Schmerzen und Nausea beeinträchtigt ist, so wird seine Selbstwahrnehmung deutlich verändert sein gegenüber einem Moment guten körperlichen Befindens drei Tage später (z.B. durch den Einsatz potenter Medikamente). Wie stark tatsächlich die Varianz des HADS-D-Testergebnisses von der aktuellen Befindlichkeit des Tumorpatienten abhängig ist, ist noch nicht untersucht worden.

5.1.1.4. Somatische Symptome der Tumorerkrankung und die körperliche Dimension der Depression

Somatische Symptome wie Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Antriebsarmut und Konzentrationsstörungen können sowohl der Depression als auch der Tumorerkrankung geschuldet sein. Für die klinische Diagnose einer Depression ergeben sich auch hier mitunter Probleme, auf die auch Noyes et al. in ihrer Übersichtsarbeit „Depression und Krebs“ hinweisen [20].

Die körperliche Dimension der Depression wird jedoch nur in schwacher Form im HADS abgebildet. Die somatischen Symptome der Tumorkranken haben somit auf die korrekte Erfassung einer Depression im HADS keinen unmittelbaren Einfluss und werden in dieser Untersuchung nicht als Confounder angenommen.

Indirekt modulieren körperliche Symptome natürlich erheblich das emotionale Befinden und können eine Depression verursachen. Dies ist dann aber eben eine „echte Depression“, welche als solche auch erfasst und gewertet wird.

Nach wie vor bleibt der in Abschnitt 5.1.1.1. diskutierte Fall einer durch aktuelle somatische Beschwerden verzerrten Wahrnehmung der eigenen psychischen Befindlichkeit im Hinblick auf einen zurückliegenden Zeitraum abzugrenzen.

5.1.2. Spezifität, Sensitivität und Reliabilität des HADS bei stationären Tumorpatienten

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es durchaus spezifisch der Tumorerkrankung geschuldete Einflussgrößen auf den HADS gibt. Onkologische Patienten stellen hinsichtlich der Diagnostik einer Depression allein durch ihre Tumorerkrankung und deren Therapie eine besondere Patientengruppe dar, deren existenziell bedrohliche Erkrankung selbst als Confounder bei der Diagnosestellung nicht unerheblich wirksam wird. Erst sehr große onkologische Patientenkollektive minimieren diesen Störfaktor.

Konkret wurden als relevante Einflussgrößen auf den HADS folgende Parameter gefunden:

1. Chemotherapie und deren zeitlicher Bezug zur Erhebung des Depressionsscores
2. individuelle Phase der Krankheitsverarbeitung
3. tumorassoziiertes Fatiguesyndrom
4. aktuelle Befindlichkeit des Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung des Depressionsscores

All diese Parameter können sich auch gegenseitig modulieren, beispielsweise kann die Chemotherapie die aktuelle Befindlichkeit beeinträchtigen, oder zu einer Fatigue führen.

Der HADS-D kann somit als ein Test mit hoher Sensitivität gesehen werden, der aber im Falle von onkologischen Patienten eine geringere Spezifität (für die Depression) aufweist als in der Durchschnittsbevölkerung.

Es wird eine verringerte Reliabilität des HADS angenommen, da Tumorpatienten therapiebedingt größeren Befindlichkeitsschwankungen unterliegen als die Durchschnittsbevölkerung.

Die diskutierte erhöhte Zahl falsch positiver Testergebnisse bei Tumorpatienten kann dazu beitragen, dass in den Ergebnissen kein signifikanter Nachweis erniedrigter BDNF-Level bei Depression gezeigt werden konnte.

5.2. Einfluss der Chemotherapie auf die Symptomatik der Depression und den BDNF-Level

Ein weiterer interessanter Aspekt ist der direkte Einfluss einer Chemotherapie auf das Gehirn, vom so genannten „Chemo-Brain“ ist vielfach die Rede. Wie wirkt die Chemotherapie auf die Neuronen des ZNS?

Bei Mäusen wurden die Auswirkungen von drei Chemotherapeutika (Cisplatin, Carmustin und Zytarabin) auf das Gehirn untersucht. Nach der Applikation von Mengen, die den in der Krebstherapie verwendeten Dosierungen entsprechen, wurde ein vermehrter Untergang von Hirnzellen im Gyrus dentatus des Hippokampus beobachtet – einer Region also, die als zentrale Schaltstelle des limbischen Systems mit Emotionen und Depression eng im Zusammenhang steht [123].

Eine vergleichende Studie [124] bei Brustkrebspatientinnen konnte den Einfluss einer Cisplatin-basierten Chemotherapie auf das Gehirn im hochauflösenden MRT zeigen. In der Gruppe der Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten hatten, wurde eine Volumenreduktion im präfrontalen Cortex, den parahippokampischen Gyri und im Cingulum gefunden. Dies sind ebenfalls Bestandteile des limbischen Systems. Es sind die gleichen Bereiche, die auch bei Depression morphologische Veränderungen (wie eine Volumenreduktion) zeigen. Die Neurotoxizität von Zytostatika führt über Endothelschäden zu Symptomen, die denen der Depression gleichen können. Diese Symptome treten im Rahmen der Chemotherapie auf und klingen jedoch danach wieder ab, da sich das Gefäßsystem regeneriert. Der Prozess des zytostatikainduzierten Zelluntergangs und der Regeneration des geschädigten neuronalen Gewebes wird sicherlich von lokalen BDNF-Modulationen begleitet. Man hat diese Modulation bisher nicht untersucht, sie auch bei der Erhebung von BDNF-Werten bei chemotherapierten Patienten bisher nicht berücksichtigt.

Ob, wie stark und zu welchem Zeitpunkt die Patienten in der hier vorliegenden Arbeit neurotoxischen Einflüssen wie Zytostatika oder kranialer Radiatio ausgesetzt waren, ist nicht in die Untersuchung eingeflossen, eine deutliche Unterscheidung zwischen Therapienebenwirkungen und endogener Depression ist somit nicht möglich.

Für die meisten der Patienten wird zutreffen, dass sie eine zytostatische Therapie im Laufe ihres stationären Aufenthaltes erhalten haben, da die gesamte Patientengruppe auf einer internistischen onkologischen Station rekrutiert wurde. In welcher Beziehung der Zeitpunkt der Blutentnahme zur Bestimmung der hier untersuchten Parameter liegt, ist nicht erfasst und findet somit keine Berücksichtigung.

Somit kann man annehmen, dass eine verschieden wirksam gewordene zytostatikainduzierte Neurotoxizität sowohl die BDNF-Werte der Patienten beeinflusst, als auch deren klinische Depressionssymptomatik.

Nicht bei jedem Patienten wirkt die gleiche Dosis eines Zytostatikums in gleichem Umfang schädigend – daraus leitet sich die Schwierigkeit ab, dass allein das Erfassen der Chemotherapie (Substanz, Zeitpunkt und Dosis) letztlich auch keine verlässliche Aussage über die erfahrene neuronale Vorschädigung zulässt.

Es zeigt sich, dass onkologische Patienten - viel stärker als andere Patientengruppen – modifizierende Faktoren aufweisen, die sowohl die Zuordnung der Symptomatik zum Bild der Major Depression erschweren, als auch die Interpretation gemessener Serumparameter sehr schwierig erscheinen lassen.

Obwohl in einigen Studien [51, 54, 55, 56, 61] ein signifikanter Zusammenhang zwischen psychiatrischen Erkrankungen und einem erniedrigten BDNF gezeigt werden konnte, überwiegt die Zahl der Arbeiten, die diese Korrelation nur im Tierversuch aufgezeigt haben. Studien, die einen Zusammenhang von BDNF im menschlichen Serum und Depression untersuchen [125], sind zumeist therapeutische Studien. Sie weisen einen Anstieg des BDNF nach Behandlung depressiver Patienten mit einem antidepressiv wirkenden Pharmakon nach, beschreiben oft auch einen signifikant niedrigeren Serum-BDNF bei Depression im Vergleich zur selben Gruppe vor der Therapie.

Besonders jüngste Veröffentlichungen aus 2007 [126-129] kommen (wie auch die hier vorliegende Arbeit) zu keinen signifikanten Korrelationen von BDNF im Serum und Depression. Auch nach transkranieller Magnetstimulation des präfrontalen Cortex konnte keine Veränderung der BDNF-Werte im Serum gefunden werden [128].

Die These, dass BDNF eine Rolle in der Pathogenese der Depression spielt, wird wieder stärker hinterfragt. Fasst man die Studienergebnisse zusammen, so lässt sich feststellen, dass die Involvierung von BDNF in die Pathogenese der Depression möglich, aber nicht bewiesen ist.

Unklar bleibt überdies, ob die teilweise gefundenen erniedrigten BDNF-Spiegel Ursache, Begleiterscheinung oder Folge der Erkrankung Depression sind [130].

5.3. BDNF und Entzündung

Die Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen hochsignifikant, dass in der untersuchten Population von Tumorpatienten niedrige BDNF-Werte mit erhöhten proinflammatorischen Zytokinspiegeln (IL-6) korrelieren.

Jede chronisch-entzündliche Erkrankung (wie beispielsweise Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises) weist eine erhöhte Depressionsprävalenz gegenüber der Durchschnittsbevölkerung auf.

Es ist bisher nicht geklärt, in welcher kausalen Beziehung Entzündungsprozesse, Depression und Tumorerkrankung stehen.

Zwei verschiedene Ansätze sollen hier zur Diskussion stehen. Zum einen werden Entzündungsprozesse einer metastasierten Tumorerkrankung als Ursache für die Entstehung einer Depression gesehen.

Ein anderer Ansatz sieht die Depression als Ausgangspunkt einer herabgesetzten zellulären Immunität, welche sich in chronischen Entzündungsprozessen widerspiegelt und eine Rolle bei der Entstehung und Progression von Tumorerkrankungen spielt.

In jedem Falle scheint das Immunsystem nicht nur mit der Tumorerkrankung, sondern auch mit den affektiven Erkrankungen von Krebspatienten in Zusammenhang zu stehen.

5.3.1. Chronische Entzündung als Ursache depressiver Erkrankung bei Tumorpatienten

Der Zusammenhang zwischen chronischen Entzündungsprozessen bei fortgeschrittener Tumorerkrankung und der Entwicklung einer Depression wurde bereits in Kapitel 1.3.3.4.1. dargestellt und in der Arbeit von C. F. Jehn beschrieben [131]. Die Tumorerkrankung wird als Ausgangspunkt chronischer Entzündungsprozesse angenommen. Diese Entzündungsprozesse führen nachweislich zu einer Dysfunktion der HPA-Achse mit prolongiertem Hyperkortisolismus. Durch beide Einflüsse kommt es in den Zellen des limbischen Systems zu einer Verringerung der Phosphorylierung des intrazellulären Transkriptionsfaktors CREB. Dadurch kommt es zu einer verminderten Biosynthese von BDNF in neuronalen Zellen. Die antiapoptotische Wirkung des BDNF fehlt, es kommt zu vermehrtem Zelluntergang insbesondere im limbischen System. Dieser Zelluntergang ist mehrfach bei Depression beschrieben worden (siehe Kapitel 1.3.3.3.). Die so entstandenen funktionellen und strukturellen Veränderungen werden für das Entstehen einer Depression verantwortlich gemacht.

Diese Theorie wird durch die Tatsache gestützt, dass es unter therapeutischer Intervention (Psychotherapie, Antidepressiva) nicht nur zu einem Rückgang der Depressionssymptomatik kommt, sondern auch eine Normalisierung der HPA-Achse und eine Rückbildung der beschriebenen Veränderungen im Gehirn zu beobachten ist.

In diesem Sinne fügt sich die in der vorliegenden Arbeit gefundene Korrelation hoher Entzündungsparameter mit erniedrigten BDNF-Spiegeln in diesen pathogenetischen Erklärungsansatz. Mögliche Gründe, warum der Zusammenhang erniedrigter BDNF-Werte mit der Depressionssymptomatik keine Signifikanz erreichte, wurden bereits erörtert. Zusätzlich sollte noch bedacht werden, dass Patienten über unterschiedlich gute Copingstrategien verfügen, mit denen auch ein unter BDNF-Mangel vorliegendes neuronales Defizit so weit kompensiert werden kann, dass es nicht zu einer Depression kommt.

5.3.2. Depression als Ursache immunologischer Veränderungen mit daraus resultierender Tumorerkrankung

Der in dieser Arbeit aufgezeigte Zusammenhang zwischen erhöhten Entzündungsparametern und niedrigen BDNF-Werten im Zusammenhang mit Depression lässt nicht nur einen einzigen pathogenetischen Erklärungsansatz zu. Die Depression könnte auch als möglicher Ausgangspunkt der immunologischen Veränderungen gesehen werden. Die daraus resultierenden chronischen Entzündungsprozesse und Infektionen werden zunehmend in Zusammenhang mit der Entstehung und Progression von Tumorerkrankungen gesehen.

Entzündungsprozesse wurden bereits 1863 von Rudolph Virchow als Ausgangspunkt von Neoplasien beschrieben[132].

Die Psyche als Ausgangspunkt von chronisch-entzündlichen Prozessen und malignen Gewebstransformationen wurde aber erst in den letzten 15 bis 20 Jahren mit den neuen Erkenntnissen auf dem Gebiet der Psychoneuroimmunologie stärker in den Fokus der Krebsforschung gerückt.

Die Immunologen Dittmar und Zänker fassen diese Thematik, die elementar für zukünftige Krebsstrategien sein wird, in ihrem kürzlich erschienenen Buch „Wunden, die nicht heilen: Krebsforschung“ zusammen. Alle kanzerogenen Risikofaktoren verursachen Gewebeschädigungen oder anders gesagt, es kommt zu lokalen Entzündungsprozessen. So bewirken z.B. die Inhaltsstoffe des Tabakrauchs lokale Entzündungen in der Lunge, wohingegen Abbauprodukte des Alkohols lokale Entzündungen in der Leber hervorrufen. Ähnliches gilt für Erreger, die an der Entstehung von Tumorerkrankungen beteiligt sind wie z.B. Helicobacter pylori, Hepatitis B- und C-Viren oder das Epstein-Barr-Virus. Das Problem sind nicht kurzfristige, akute entzündliche Prozesse, sondern jene Prozesse, die langfristig und somit chronisch geworden sind und die für die eigentliche Krebsentstehung mittlerweile verantwortlich gemacht werden.

Eine Studie [108] zum Einfluss von Stress und Depression auf Entstehung und Progression von Krebserkrankungen zeigt auf, dass anhaltender Stress ebenso wie Depression (hier oft Hilflosigkeit als Stressor) eine sympathiko-adrenerge Daueraktivierung bewirken, die nachfolgend zu einer chronischen HPA-Dysfunktion führt. Der dadurch entstehende Hyperkortisolismus bewirkt eine erhöhte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine (IL-1, IL-6, TNF α). Außerdem wurde ein Mangel an TH1-Lymphozyten beobachtet. Dies bedeutet eine Abnahme der zytotoxischen T-Zellen und der natürlichen Killerzellen, jener Zellen also, die Krebszellen identifizieren und zerstören können. In der Studie konnte sowohl für

chronischen Stress als auch für Depression eine erhöhte Inzidenz von Tumorerkrankungen gezeigt werden, als auch eine größere Progredienz derselben.

Therapeutische Interventionen (Psychotherapie, Antidepressiva) hatten einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei Tumorpatienten.

Es ist also eine Interpretation der gewonnenen Daten auch im Rahmen dieses pathogenetischen Modells möglich.

Zusammenfassend zeigt Abbildung 6 die einzelnen Elemente beider diskutierter Modelle der Krankheitsentstehung. Egal, ob Tumorerkrankung oder Depression als Ausgangspunkt genommen werden, es finden sich die gleichen Komponenten in den scheinbar konträren Ausgangspunkten.

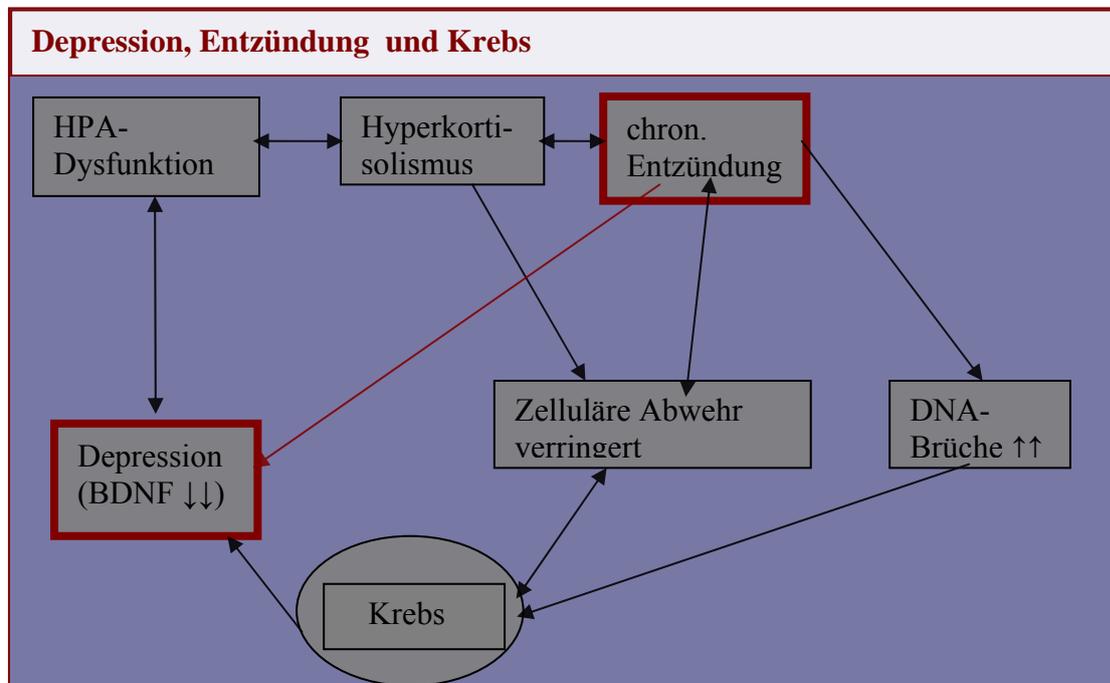


Abb. 6

Man kann die Entzündung als zentrales Element zweier pathogenetischer Modelle erkennen. Der Zusammenhang von Entzündung und erniedrigten BDNF-Spiegeln wird (ohne eine Zuweisung von Ursache und Wirkung vornehmen zu wollen) auch in der hier vorliegenden Arbeit gefunden und somit die Rolle der Entzündung als Kofaktor in der Pathogenese der Depression bestätigt.

5.4. Allgemeinzustand und Depression

Eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes korreliert signifikant mit dem Auftreten einer Depression bei Tumorpatienten. Die häufig angeführte Überlegung, dass hauptsächlich die Angst vor Leiden und Sterben diese Depression bedingen, scheint nicht ganz richtig zu sein. Denn die erhobenen Parameter für Angst steigen bei einer Verschlechterung des Befindens nicht in dem Maße wie die Depression (siehe Kapitel 4.7.).

Eher kann die erlebte Hilflosigkeit im Sinne kognitiv-behavioraler Depressionstheorien zu einer Depression führen, insbesondere dann, wenn das Allgemeinbefinden sich rapide verschlechtert, so dass der Patient kaum Copingstrategien entwickeln kann. Dies wird durch die Tatsache unterstrichen, dass bei rasch progredienten Tumoren wie Pankreaskarzinom und oropharyngealen Tumoren die Prävalenz der Depression etwa doppelt so hoch ist wie bei anderen malignen Tumorerkrankungen.

Es gilt aber auch bei dieser gefundenen Korrelation von niedrigem Karnofski-Index mit Depression, nicht voreilig die Kausalität in einer Richtung zu suchen.

Möglich ist auch die Sichtweise, dass die Depression zu einem niedrigerem Karnofski-Index führt als die Tumorerkrankung allein es tut.

Eine Depression wirkt sich nachhaltig auf das Allgemeinbefinden aus. Wie bereits Reiche et al. aufgezeigt haben, führt eine Depression zu einem schlechteren outcome der Tumorpatienten [108]. Antidepressive Therapie verbessert dies, würde also auch den Karnofski-Index heben.

Es mag zunächst wenig bedeutungsvoll sein, auf welche Weise man die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung interpretiert. Aber es resultieren unterschiedliche therapeutische Konsequenzen aus den verschiedenen Interpretationen. Aus der letztgenannten Sichtweise resultiert, dass eine antidepressive Therapie auch in palliativer Situation eine sinnvolle und das Allgemeinbefinden verbessernde Maßnahme ist. Da die Progredienz der Tumorerkrankung positiv mit dem Auftreten einer Depression korreliert, kann eine antidepressive Therapie letztlich auch lebensverlängernd sein.

5.5. Depression und Krebs – Versuch eines pathogenetischen Modells

Bereits die Einleitung dieser Arbeit zeigt die Vielschichtigkeit der Erkrankung Depression. Eine Tumorerkrankung wird neben den lokalen Prozessen zunehmend auch als immunologische Systemerkrankung verstanden und ist somit selbst von vielen Komponenten abhängig. Man kann mit Sicherheit sagen, dass es keinen monokausalen Erklärungsansatz für das Auftreten von Depression bei Tumorpatienten gibt. Ein 2007 veröffentlichtes Consensuspapier [133] der World Federation of Societies of Biological Psychiatry kommt unter Berücksichtigung der bestehenden Forschungsergebnisse zu dem Schluss, dass keiner der bisher gefundenen Biomarker, keine der bisher entwickelten bildgebenden Verfahren genügend spezifisch sind, um in die diagnostischen Kriterien der Major Depression aufgenommen zu werden.

Es ist ein Ziel dieser Arbeit, die vielen Dimensionen und Einflussgrößen beim Entstehen von Depressionen bewusst werden zu lassen, ohne alle Modelle und Einflussgrößen erschöpfend darstellen zu können.

Das Wechselspiel von Krebs und Depression lässt sich nicht durch einzelne Parameter wie Kortisol, BDNF oder Entzündungswerte beschreiben. Für die von mir untersuchte Patientengruppe lässt sich jedoch formulieren, dass das Bornavirus keine Rolle in der Pathogenese der Depression spielt. Es gibt signifikante Hinweise, dass chronische Entzündungsprozesse und prolongierter Hyperkortisolismus in der Pathogenese der Depression, möglicherweise auch in der Pathogenese der Tumorerkrankung eine wichtige Rolle spielen. Ob ein Mangel an BDNF zu einer Depression führt, könnte von vorhandenen Copingstrategien abhängen.

Eingangs wurden die drei Krankheitsebenen der Depression beschrieben und deren Komponenten erörtert. Für die Entstehung einer Depression bei Tumorpatienten wäre ein Modell denkbar, welches in der Abbildung 7 (S. 116) die in dieser Arbeit vorgestellten Einflussgrößen zusammenfasst.

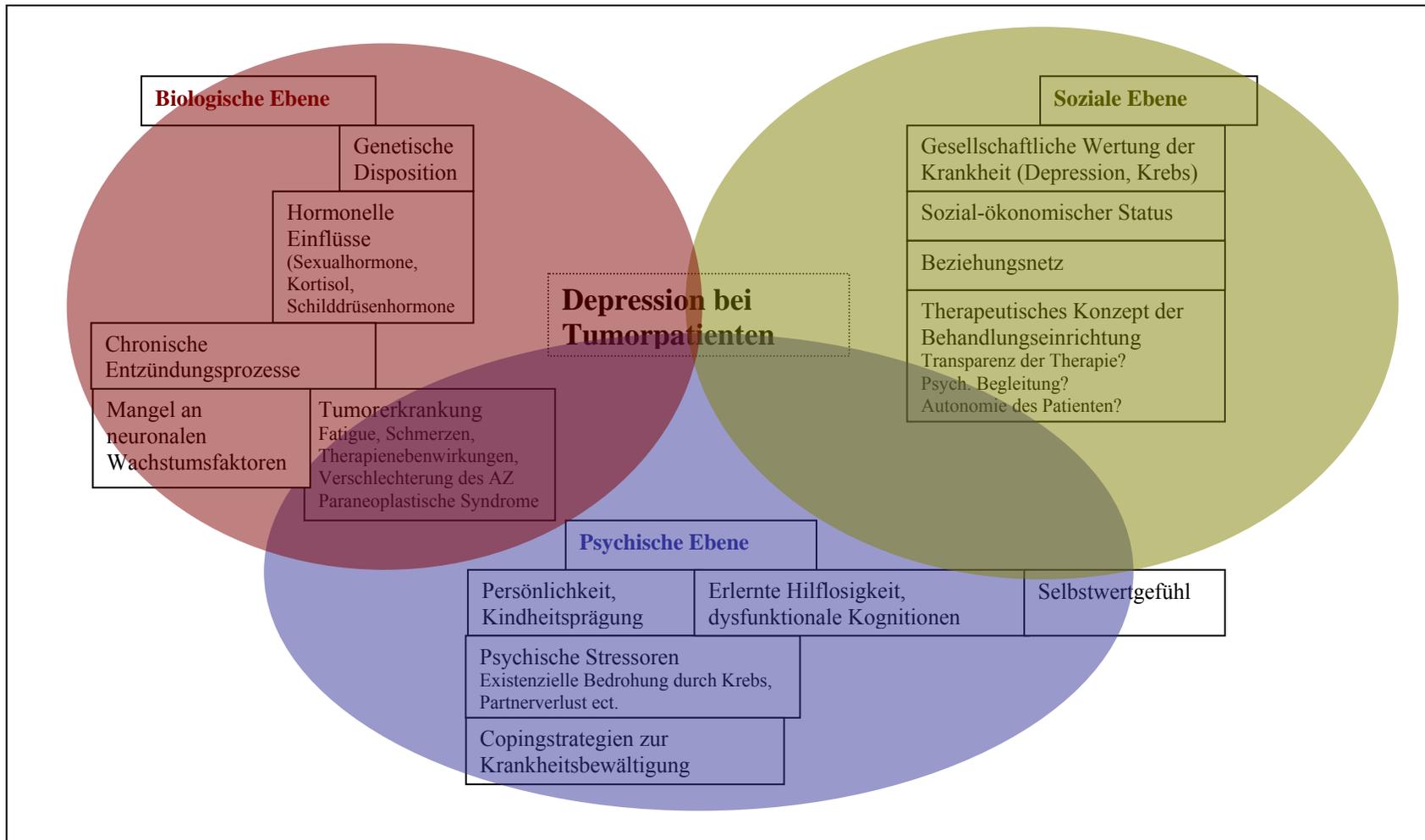


Abb. 7

Dabei sei von einer bereits vor dem Auftreten der Krebserkrankung bestehenden Vulnerabilität für affektive Störungen ausgegangen. Diese Vulnerabilität ergibt sich aus der persönlichen (auch frühkindlichen) Entwicklungsgeschichte des Patienten, aus dessen genetischer Prädisposition und den somatischen Strukturen (endokrine Einflüsse, chronische Erkrankungen). So ergibt sich für jeden Menschen eine bestimmte Anfälligkeit dafür, unter Einwirkung eines Stressors (Lebensereignisse, Zurückweisungen, Krebserkrankung ect.) eine Depression zu entwickeln. Im Laufe seines Lebens erwirbt jeder Mensch Copingstrategien, welche er einsetzt, um Stressorwirkung kompensieren zu können. Menschen mit einer hohen Vulnerabilität für das Auftreten einer Depression können durch den Erwerb potenter Copingstrategien ein hohes Maß an Stressoren verkraften, ohne an einer Depression zu erkranken. Umgekehrt kann auch ein Patient mit einer eigentlich geringen Vulnerabilität für Depressionen unter Einfluss eines Stressors psychisch dekompensieren und eine Depression entwickeln, weil er nur über sehr schwache Copingstrategien verfügt.

Das Vermitteln von Copingstrategien ist somit einer der wichtigsten therapeutischen Ansätze der langfristigen Depressionsbehandlung. In diesem Vulnerabilität-Stress-Modell stellt die Tumorerkrankung einen starken Stressor dar, der sowohl auf psychischer Ebene (Existenzbedrohung) als auch auf körperlicher Ebene (Schmerzen, Schwäche ect.) wirksam wird. Den Stressor durch eine suffiziente Therapie somatischer Beschwerden (z.B. Schmerzen) zu verringern, stellt eine weitere ärztliche Herausforderung dar.

Aus der aufgezeigten Multidimensionalität der Depression im Rahmen neoplastischer Erkrankungen folgt die Notwendigkeit eines therapeutischen Konzeptes, welches alle drei Grundebenen der Erkrankung einbezieht. Neben der eigentlichen Tumorbehandlung sind adjuvante, auf Reduktion der Stressoren gerichtete Therapien bedeutsam. Auch auf sozialer Ebene können Hilfestellungen, wie etwa die Empfehlung von Selbsthilfegruppen stabilisierende Wirkung haben.

Die größte Bedeutung kommt dabei der psychotherapeutisch geführten Verbesserung von Copingstrategien zu. Auf diese Weise können bisher noch zu wenig genutzte Ressourcen für den Patienten erschlossen werden und zu einer besseren Lebensqualität beitragen.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 55 stationäre Patienten mit metastasierten Tumorerkrankungen auf das Vorliegen einer Depression unter Anwendung des HADS (cutoff 8 Punkte in der Depressionssubskala) untersucht und daraus eine an Depression erkrankte Gruppe (N=29) und eine Kontrollgruppe (N=26) gebildet. Ausgehend von Forschungsergebnissen, die eine Verringerung des neuronalen Wachstumsfaktors Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) im Serum beim Auftreten von Depression zeigen konnten, wird der Frage nachgegangen, ob sich dies auch für Tumorpatienten zeigen lässt. Die BDNF-Bestimmung erfolgte mit einem ELISA-Test-Kit.

Auch die Rolle chronisch-entzündlicher Prozesse als Ursache einer Depression wurde untersucht (Bestimmung von IL-6 im Plasma mit ELISA). Außerdem wurde der Karnofsky-Index als Ausdruck des Allgemeinzustandes erfasst und alle Patientenserum auf eine Bornavirusinfektion und deren Virulenz getestet.

Ergebnisse: Es konnte keine signifikante Korrelation von BDNF und Depression gezeigt werden, eine deutliche Tendenz zu niedrigen BDNF-Werten in der Depressionsgruppe war zu verzeichnen.

Hohe IL-6 Werte korrelieren stark mit niedrigen BDNF-Leveln ($p < 0,001$).

Ein niedriger Karnofski-Index korreliert signifikant mit Depression ($p < 0,05$).

Ein Zusammenhang von Bornavirus und Depression konnte bei der untersuchten Patientengruppe nicht gefunden werden.

7. Schlussfolgerungen

Für Depressionen im Rahmen von Tumorerkrankungen ist ein multimodales Vulnerabilität-Stress-Modell anzunehmen, dessen biologische, soziale und psychische Ebene in starker Wechselbeziehung stehen.

Chronische Entzündungsprozesse scheinen in der Pathogenese der Depression bei Tumorerkrankungen eine maßgebliche Rolle zu spielen. Der kausale Zusammenhang zwischen Entzündungsreaktion, Krebs und Depression bleibt jedoch offen interpretierbar und sollte Gegenstand weiterer Forschungsarbeiten sein.

Für Tumorpatienten sollte neben der eventuell notwendigen antidepressiven Therapie verstärkt eine ressourcenorientierte therapeutische Begleitung angeboten werden. Damit können eine bessere Verfügbarkeit von Copingstrategien zur Krankheitsbewältigung und somit eine Erhöhung der Lebensqualität erreicht werden.

8. Literatur

1. Hippokrates, *Ausgewählte Schriften*. 1994, Ditzingen: Reclam.
2. Kraepelin, E., *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Vol. 1. Band. 1900, Leipzig. S. 189.
3. Association, A., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 2000, Washington,DC.
4. Murray, C.J. and A.D. Lopez, *WHO-Studie - Weltweite Belastung durch Krankheiten*. 1997.
5. Slone, L.B., et al., *Epidemiology of major depression in four cities in Mexico*. *Depress Anxiety*, 2006.
6. Dietel, M.e.a., *Harrisons Innere Medizin*. 2003, ABW Wissenschaftsverlag: Berlin, Leiden. p. S. 2775.
7. Massie, M., *Prevalence of Depression in Patients with Cancer*. *Journal of the National Cancer Istitut*, 2004. **32**: p. 57-71.
8. *Die Bibel*.
9. *Die Bibel*.
10. *Die Bibel*. Vol. Buch Hiob.
11. Dahlke, R., *Krankheit als Weg*. 1990, München: Goldmann Verlag. 321-323.
12. Zigmond, A.S. and R.P. Snaith, *The hospital anxiety and depression scale*. *Acta Psychiatr Scand*, 1983. **67**(6): p. 361-70.
13. Ulich, D.u.M., P., *Psychologie der Emotionen*. 1992, Stuttgart, Berlin, Köln. S. 18 f.
14. Heidegger, M.e.a., *Phänomenologische Interpretation zu Aristoteles*. 2003, Ditzingen: Reclam.
15. *Berliner Bündnis gegen Depression*. 2005.
16. Bildung, B.f.F.u., *Kompetenznetz Depression*.
17. Althaus, D., *Das "Nürnberger Bündnis gegen Depression": Zwischenauswertung eines depressions- und suizidpräventiven Programms nach 12 Monaten Laufzeit*. 2004.
18. Singh-Manoux, A., et al., *The role of cognitive ability (intelligence) in explaining the association between socioeconomic position and health: evidence from the Whitehall II prospective cohort study*. *Am J Epidemiol*, 2005. **161**(9): p. 831-9.
19. Mathers, C.D., et al., *Healthy life expectancy in 191 countries, 1999*. *Lancet*, 2001. **357**(9269): p. 1685-91.
20. Noyes, R. and R.G. Kathol, *Depression and cancer*. *Psychiatr Dev*, 1986. **4**(2): p. 77-100.
21. Jurk, C., *Der niedergeschlagene Mensch. Depression. Sozialwissenschaftliche Studie zur Geschichte und gesellschaftlichen Bedeutung einer Diagnose*. Dissertation, Gießen, 2005: p. 54-60.
22. Freud, S., *Trauer und Melancholie*. 1917. **Studienausgabe Band III**.
23. Grossmann, K.E., *Bindung und menschliche Entwicklung. John Bowlby, Mary Ainsworth und die Grundlagen der Bindungstheorie*. 2003, Stuttgart: Klett Cotta Verlag.
24. Mentzos, S., *Neurotische Konfliktverarbeitung*. 1997, Frankfurt am Main: Fischer Taschenbuch.
25. Schauenburg, H., *Psychotherapie der Depression*. 2000, Stuttgart: Thieme Verlag.
26. Margraf, J., *Lehrbuch der Verhaltenstherapie 1. Grundlagen, Diagnostik, Verfahren, Rahmenbedingungen*. 2006: p. S. 151f.
27. Seligmann, M., *Erlernte Hilflosigkeit*. Taschenbuch ed. 2000, Beltz: Ehrenwirth Verlag.

28. Beck, A.T., *Kognitive Therapie der Depression*. 1999, Weinheim: Beltz-Verlag.
29. Teasdale, J., *Affect Cognition and Change: Re-Modelling Depressive Thought*. 1995: p. S. 29.
30. Grawe, K., *Psychotherapie im Wandel*. 1994, Göttingen: Hogrefe Verlag.
31. Kendler, K.S., et al., *The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication*. Arch Gen Psychiatry, 2005. **62**(5): p. 529-35.
32. Zubenko, G.S., et al., *Genome-wide linkage survey for genetic loci that influence the development of depressive disorders in families with recurrent, early-onset, major depression*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2003. **123**(1): p. 1-18.
33. Okladnova, O., et al., *A promoter-associated polymorphic repeat modulates PAX-6 expression in human brain*. Biochem Biophys Res Commun, 1998. **248**(2): p. 402-5.
34. Watanabe, A., et al., *Chronic buspirone treatment normalizes regional serotonin synthesis in the olfactory bulbectomized rat brain: An autoradiographic study*. Brain Res Bull, 2006. **69**(2): p. 101-8.
35. Szapacs, M.E., et al., *Exploring the relationship between serotonin and brain-derived neurotrophic factor: analysis of BDNF protein and extraneuronal 5-HT in mice with reduced serotonin transporter or BDNF expression*. J Neurosci Methods, 2004. **140**(1-2): p. 81-92.
36. Korpi, E.R., J.E. Kleinman, and R.J. Wyatt, *GABA concentrations in forebrain areas of suicide victims*. Biol Psychiatry, 1988. **23**(2): p. 109-14.
37. Petty, F., et al., *Benzodiazepines as antidepressants: does GABA play a role in depression?* Biol Psychiatry, 1995. **38**(9): p. 578-91.
38. Zanardi, R., et al., *Increased 5-hydroxytryptamine-2 receptor binding in the frontal cortex of depressed patients responding to paroxetine treatment: a positron emission tomography scan study*. J Clin Psychopharmacol, 2001. **21**(1): p. 53-8.
39. MacMaster, F.P. and V. Kusumakar, *Hippocampal volume in early onset depression*. BMC Med, 2004. **2**: p. 2.
40. Rajkowska, G., *Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells*. Biol Psychiatry, 2000. **48**(8): p. 766-77.
41. Jensen, T.S., et al., *Cerebral atrophy in young torture victims*. N Engl J Med, 1982. **307**(21): p. 1341.
42. Harrison, P.J., *The neuropathology of primary mood disorder*. Brain, 2002. **125**(Pt 7): p. 1428-49.
43. Czeh, B. and M. Simon, *[Neuroplasticity and depression]*. Psychiatr Hung, 2005. **20**(1): p. 4-17.
44. Robinson, R.C., et al., *The structures of the neurotrophin 4 homodimer and the brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin 4 heterodimer reveal a common Trk-binding site*. Protein Sci, 1999. **8**(12): p. 2589-97.
45. Hofer, M., et al., *Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain*. EMBO J, 1990. **9**(8): p. 2459-64.
46. Rosenthal, A., et al., *Primary structure and biological activity of human brain-derived neurotrophic factor*. Endocrinology, 1991. **129**(3): p. 1289-94.
47. Yamamoto, H. and M.E. Gurney, *Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor*. J Neurosci, 1990. **10**(11): p. 3469-78.
48. Klein, R., et al., *The trkB tyrosine protein kinase is a receptor for brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3*. Cell, 1991. **66**(2): p. 395-403.
49. Carlezon, W.A., R.S. Duman, and E.J. Nestler, *The many faces of CREB*. Trends Neurosci, 2005. **28**(8): p. 436-45.

50. Pandey, G.N., et al., *Cyclic AMP response element-binding protein in post-mortem brain of teenage suicide victims: specific decrease in the prefrontal cortex but not the hippocampus*. Int J Neuropsychopharmacol, 2006: p. 1-9.
51. Itoh, T., et al., *Different regulation of adenylyl cyclase and rolipram-sensitive phosphodiesterase activity on the frontal cortex and hippocampus in learned helplessness rats*. Brain Res, 2003. **991**(1-2): p. 142-9.
52. Itoh, T., M. Tokumura, and K. Abe, *Effects of rolipram, a phosphodiesterase 4 inhibitor, in combination with imipramine on depressive behavior, CRE-binding activity and BDNF level in learned helplessness rats*. Eur J Pharmacol, 2004. **498**(1-3): p. 135-42.
53. Pez, X., L. Hernandez, and T. Baptista, [*Advances in the molecular treatment of depression*]. Rev Neurol. **37**(5): p. 459-70.
54. Maisonpierre, P.C., et al., *Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations*. Genomics, 1991. **10**(3): p. 558-68.
55. Grider, M.H., et al., *In situ expression of brain-derived neurotrophic factor or neurotrophin-3 promotes sprouting of cortical serotonergic axons following a neurotoxic lesion*. J Neurosci Res, 2005. **82**(3): p. 404-12.
56. Martin-Iverson, M.T., K.G. Todd, and C.A. Altar, *Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 activate striatal dopamine and serotonin metabolism and related behaviors: interactions with amphetamine*. J Neurosci, 1994. **14**(3 Pt 1): p. 1262-70.
57. Siuciak, J.A., et al., *Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF)*. Pharmacol Biochem Behav, 1997. **56**(1): p. 131-7.
58. Zuccato, C., et al., *Progressive loss of BDNF in a mouse model of Huntington's disease and rescue by BDNF delivery*. Pharmacol Res, 2005. **52**(2): p. 133-9.
59. Guillin, O., et al., *BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization*. Nature, 2001. **411**(6833): p. 86-9.
60. Zheng, H., et al., *Beneficial effects of exercise and its molecular mechanisms on depression in rats*. Behav Brain Res, 2006. **168**(1): p. 47-55.
61. Song, L., et al., *Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress*. Pharmacol Biochem Behav, 2006.
62. Laske, C. and G.W. Eschweiler, [*Brain-derived neurotrophic factor From nerve growth factor to modulator of brain plasticity in cognitive processes and psychiatric diseases*]. Nervenarzt, 2005.
63. Lang, U.E., R. Hellweg, and J. Gallinat, *BDNF serum concentrations in healthy volunteers are associated with depression-related personality traits*. Neuropsychopharmacology, 2004. **29**(4): p. 795-8.
64. Bell, C.J., et al., *Plasma oxytocin levels in depression and their correlation with the temperament dimension of reward dependence*. J Psychopharmacol, 2006.
65. Swaab, D.F., A.M. Bao, and P.J. Lucassen, *The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration*. Ageing Res Rev, 2005. **4**(2): p. 141-94.
66. Tsuno, N., A. Besset, and K. Ritchie, *Sleep and depression*. J Clin Psychiatry, 2005. **66**(10): p. 1254-69.
67. Zhou, J.N., et al., *Alterations in arginine vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus in depression*. Arch Gen Psychiatry, 2001. **58**(7): p. 655-62.
68. Stewart, D.E., D.E. Rolfe, and E. Robertson, *Depression, estrogen, and the Women's Health Initiative*. Psychosomatics. **45**(5): p. 445-7.
69. Studd, J. and N. Panay, *Hormones and depression in women*. Climacteric, 2004. **7**(4): p. 338-46.
70. Babichev, V.N., [*The influence of estrogens on the central nervous system*]. Vestn Ross Akad Med Nauk, 2005(6): p. 45-54.

71. Bialek, M., et al., *Neuroprotective role of testosterone in the nervous system*. Pol J Pharmacol. **56**(5): p. 509-18.
72. Muoz-Cruzado Poce, M.J., et al., [*Prevalence of thyroid disorders in patients diagnosed with depression*]. Aten Primaria. **26**(3): p. 176-9.
73. Dorn, L.D., et al., *Thyroid hormone concentrations in depressed and nondepressed adolescents: group differences and behavioral relations*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996. **35**(3): p. 299-306.
74. Jackson, I.M., *The thyroid axis and depression*. Thyroid, 1998. **8**(10): p. 951-6.
75. Carta, M.G., et al., *The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future*. BMC Psychiatry, 2004. **4**: p. 25.
76. Uno, H., et al., *Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain*. Horm Behav, 1994. **28**(4): p. 336-48.
77. Brown, E.S., F.P. Varghese, and B.S. McEwen, *Association of depression with medical illness: does cortisol play a role?* Biol Psychiatry, 2004. **55**(1): p. 1-9.
78. Keller, J., et al., *Cortisol Circadian Rhythm Alterations in Psychotic Major Depression*. Biol Psychiatry, 2006.
79. Nemeroff, C.B., et al., *Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients*. Science, 1984. **226**(4680): p. 1342-4.
80. Wong, M.L., et al., *Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(1): p. 325-30.
81. Kasckow, J.W., D. Baker, and T.D. Geraciotti, *Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder*. Peptides, 2001. **22**(5): p. 845-51.
82. Yao, M., N.J. Westphal, and R.J. Denver, *Distribution and acute stressor-induced activation of corticotrophin-releasing hormone neurones in the central nervous system of Xenopus laevis*. J Neuroendocrinol, 2004. **16**(11): p. 880-93.
83. Jedema, H.P. and A.A. Grace, *Corticotropin-releasing hormone directly activates noradrenergic neurons of the locus ceruleus recorded in vitro*. J Neurosci, 2004. **24**(43): p. 9703-13.
84. Tan, H., P. Zhong, and Z. Yan, *Corticotropin-releasing factor and acute stress prolongs serotonergic regulation of GABA transmission in prefrontal cortical pyramidal neurons*. J Neurosci, 2004. **24**(21): p. 5000-8.
85. Hayley, S., et al., *The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity*. Neuroscience, 2005. **135**(3): p. 659-78.
86. Miller, A.H., C.M. Pariante, and B.D. Pearce, *Effects of cytokines on glucocorticoid receptor expression and function. Glucocorticoid resistance and relevance to depression*. Adv Exp Med Biol, 1999. **461**: p. 107-16.
87. Matsubara, T., et al., *Reduced Glucocorticoid Receptor alpha Expression in Mood Disorder Patients and First-Degree Relatives*. Biol Psychiatry, 2006.
88. Kolsuz, M., et al., *Acute phase reactants and cytokine levels in unilateral community-acquired pneumonia*. Respiration. **70**(6): p. 615-22.
89. Seidel, A., et al., *Cytokine production and serum proteins in depression*. Scand J Immunol, 1995. **41**(6): p. 534-8.
90. Allen-Mersh, T.G., et al., *Relation between depression and circulating immune products in patients with advanced colorectal cancer*. J R Soc Med, 1998. **91**(8): p. 408-13.
91. Kagaya, A., et al., *Plasma concentrations of interleukin-1beta, interleukin-6, soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor alpha of depressed patients in Japan*. Neuropsychobiology, 2001. **43**(2): p. 59-62.

92. Weizman, R., et al., *Cytokine production in major depressed patients before and after clomipramine treatment*. Biol Psychiatry, 1994. **35**(1): p. 42-7.
93. Maes, M., *The immunoregulatory effects of antidepressants*. Hum Psychopharmacol, 2001. **16**(1): p. 95-103.
94. Obara, Y. and N. Nakahata, *The Signaling Pathway of Neurotrophic Factor Biosynthesis*. Drug News Perspect, 2002. **15**(5): p. 290-298.
95. Hohlfeld, R., et al., *The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis*. Neurol Sci, 2006. **27 Suppl 1**: p. S1-7.
96. Zorrilla, E.P., et al., *The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review*. Brain Behav Immun, 2001. **15**(3): p. 199-226.
97. Appels, A., et al., *Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease*. Psychosom Med. **62**(5): p. 601-5.
98. Maes, M., *Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1995. **19**(1): p. 11-38.
99. Sauder, C., et al., *Detection of Borna disease virus (BDV) antibodies and BDV RNA in psychiatric patients: evidence for high sequence conservation of human blood-derived BDV RNA*. J Virol, 1996. **70**(11): p. 7713-24.
100. Nakamura, Y., *[Isolation of Borna disease virus from the autopsy brain of a schizophrenia patient]*. Hokkaido Igaku Zasshi, 1998. **73**(3): p. 287-97.
101. Dietrich, D.E., et al., *Amantadine in depressive patients with Borna disease virus (BDV) infection: an open trial*. Bipolar Disord, 2000. **2**(1): p. 65-70.
102. Fawcett, *Suicidal Depression and Physical Illness*. J Amer Med ASS 1972, 1972. **219**: p. 1303-1306.
103. Kübler-Ross, *Interviews mit Sterbenden*. 1974, Stuttgart: Kreuz-Verlag.
104. Antoni, M.H., et al., *The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms*. Nat Rev Cancer, 2006. **6**(3): p. 240-8.
105. Musselman, D.L., et al., *Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings*. Am J Psychiatry, 2001. **158**(8): p. 1252-7.
106. Bakheit, A.M., P.G. Kennedy, and P.O. Behan, *Paraneoplastic limbic encephalitis: clinico-pathological correlations*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1990. **53**(12): p. 1084-8.
107. Mastorakos, G., G.P. Chrousos, and J.S. Weber, *Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 1993. **77**(6): p. 1690-4.
108. Reiche, E.M., H.K. Morimoto, and S.M. Nunes, *Stress and depression-induced immune dysfunction: implications for the development and progression of cancer*. Int Rev Psychiatry, 2005. **17**(6): p. 515-27.
109. Jehn, C.F., Kuehnhardt, D., Bartholomae, A. et alii, *Association of IL-6, Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) axis Function and Depression in Cancer Patients*. 2006, Department of Oncology and Hematology, Universal Hospital Charite, Berlin.
110. Poole, N.A. and J.F. Morgan, *Validity and reliability of the Hospital Anxiety and Depression Scale in a hypertrophic cardiomyopathy clinic: the HADS in a cardiomyopathy population*. Gen Hosp Psychiatry, 2006. **28**(1): p. 55-8.
111. Smith, A.B., et al., *Rasch analysis of the dimensional structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale*. Psychooncology, 2005.
112. Roberts, S.B., et al., *Psychometric evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) among female cardiac patients*. Br J Health Psychol, 2001. **6**(Part 4): p. 373-383.

113. Spinhoven, P., et al., *A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects*. Psychol Med, 1997. **27**(2): p. 363-70.
114. Tsunoda, A., et al., *Anxiety, depression and quality of life in colorectal cancer patients*. Int J Clin Oncol, 2005. **10**(6): p. 411-7.
115. Aylard, P.R., et al., *A validation study of three anxiety and depression self-assessment scales*. J Psychosom Res, 1987. **31**(2): p. 261-8.
116. Olsson, I., A. Mykletun, and A.A. Dahl, *The hospital anxiety and depression rating scale: A cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice*. BMC Psychiatry, 2005. **5**(1): p. 46.
117. Noguchi, W., et al., [*Reliability and validity of the functional assessment of chronic illness therapy-spiritual (FACIT-Sp) Japanese version in cancer patients--a preliminary study*]. Gan To Kagaku Ryoho, 2004. **31**(3): p. 387-91.
118. Hu, Y., et al., [*Study on the high expression of brain-derived neurotrophic factor in multiple myeloma patients and its possible mechanism*]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2005. **13**(1): p. 104-9.
119. Kobayashi, K., et al., *Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with panic disorder: as a biological predictor of response to group cognitive behavioral therapy*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005. **29**(5): p. 658-63.
120. Bode, L., et al., *Borna disease virus-specific circulating immune complexes, antigenemia, and free antibodies--the key marker triplet determining infection and prevailing in severe mood disorders*. Mol Psychiatry, 2001. **6**(4): p. 481-91.
121. Bärlocher, I. *Daseinsanalytische Traumstudie bei Burnout PatientInnen*. Diplomarbeit, S. 15 2005 [cited].
122. Carroll, B.T., et al., *Screening for depression and anxiety in cancer patients using the Hospital Anxiety and Depression Scale*. Gen Hosp Psychiatry, 1993. **15**(2): p. 69-74.
123. Dietrich, J., et al., *CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo*. J Biol, 2006. **5**(7): p. 22.
124. Inagaki, M., et al., *Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy*. Cancer, 2007. **109**(1): p. 146-56.
125. Huang, T.L., C.T. Lee, and Y.L. Liu, *Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: Effects of antidepressants*. J Psychiatr Res, 2007.
126. Groves, J.O., *Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression?* Mol Psychiatry, 2007.
127. Martinowich, K., H. Manji, and B. Lu, *New insights into BDNF function in depression and anxiety*. Nat Neurosci, 2007. **10**(9): p. 1089-1093.
128. Lang, U.E., et al., *Acute prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers: No effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentrations in serum*. J Affect Disord, 2007.
129. Oswald, P., et al., *No implication of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in unipolar affective disorder: evidence from Belgian first and replication patient-control studies*. Eur Neuropsychopharmacol, 2005. **15**(5): p. 491-5.
130. Shimizu, E., K. Hashimoto, and M. Iyo, [*Major depressive disorders and BDNF (brain-derived neurotrophic factor)*]. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi, 2004. **24**(3): p. 147-50.
131. Jehn, C.F., et al., *Biomarkers of depression in cancer patients*. Cancer, 2006. **107**(11): p. 2723-9.
132. Virchow, R., *Die krankhaften Geschwülste*. Werke, Gesamtausgabe. Vol. Bd. 27. 1863: Verlag Oms.

133. Maessner, R., et al., *Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: biological markers in depression*. World J Biol Psychiatry, 2007. **8**(3): p. 141-74.

Erklärung

„Ich, Beatrice Becker, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Quantitative Untersuchungen von Interleukin 6, Brain Derived Neurotrophic Factor und Nachweis des Bornavirus bei onkologischen Patienten mit Depression. Arbeit zur Pathophysiologie der Depression“ 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.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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