

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Mitte

Habilitationsschrift

Der Einfluss von Depression über die Lebensspanne auf Kognition, Demenz und Mortalität im Alter

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie

Vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin
Berlin

Dr. med. Dr. phil. Michael A. Rapp

Dekan: Prof. Dr. A. Grüters-Kieslich

Gutachter: 1. Prof. Dr. Hans Förstl
2. Prof. Dr. Jens Wiltfang

eingereicht: 25.5.2009

Zusammenfassung

Anhand der vorliegenden Arbeiten konnten wir den Einfluss depressiver Erkrankungen auf Kognition im höheren Lebensalter, sowie den Einfluss solcher kognitiver Veränderungen auf alltagspraktische Fertigkeiten charakterisieren, und den Verlauf und die neuropathologischen Veränderungen von Demenzerkrankungen verdeutlichen. Wir zeigen, dass das Alter bei Ersterkrankung für die kognitive Leistungsfähigkeit bei der Altersdepression eine zentrale Rolle spielt, und dass die Anzahl depressiver Episoden über die Lebensspanne die neuropathologischen Veränderungen bei Alzheimer-Demenz verstärkt und das Risiko für Demenz erhöht. Weiterhin konnten wir zeigen, dass solche neuropsychologischen Veränderungen im höheren Lebensalter, unabhängig davon, ob sie bei einer Demenz, einer Depression, oder als Folge gesunden kognitiven Alterns auftreten, hohe Bedeutung für die Alltagsaktivitäten älterer Menschen haben. Ausgehend von diesen Befunden konnten wir in einer längsschnittlichen Studie mit post- mortem Untersuchung zeigen, dass das Vorliegen mehrerer depressiver Episoden über die Lebensspanne die neuropathologischen Prozesse der Alzheimer-Demenz verstärkt. Aus unseren Arbeiten ergeben sich im Hinblick auf Früherkennung, Prävention und Therapie neue Perspektiven.

Schlagwörter:

Depression, Demenz, Neuropsychologie, Neuropathologie, Mortalität

Abstract

Based upon the present studies, we characterize the effect of depressive disorders on cognitive performance in old age, the course and the neuropathological progression associated with dementia as a function of depression history across the lifespan, and the risk that depressive disorders in old age convey on mortality. We show that the age of onset of depression plays a key role for cognitive performance in geriatric depression, and show how such cognitive performance decrements may influence functional status and everyday activities in old age. Furthermore, we show an influence of the number of depressive episodes across the lifespan on the neuropathology of dementia in old age, and that the presence of depression at the onset of dementia can accelerate disease progression. Possible underlying neurobiological mechanisms are being discussed. We confirm an increased mortality risk conveyed by depression in young old adults, but do not find such an effect in the oldest old, suggesting that protective biological factors associated with longevity could moderate the mortality risk conveyed by depression. Our findings have great implications for early intervention, prevention and treatment of depressive disorders and dementia in old age, which are being discussed.

Keywords:

Depression, dementia, neuropsychology, neuropathology, mortality

Letzter Frühling

*Nimm die Forsythien tief in dich hinein
und wenn der Flieder kommt, vermisch auch diesen
mit deinem Blut und Glück und Elendsein,
dem dunklen Grund, auf den du angewiesen.*

*Langsame Tage. Alles überwunden.
Und fragst du nicht, ob Ende, ob Beginn,
dann tragen dich vielleicht die Stunden
noch bis zum Juni mit den Rosen hin.*

(Gottfried Benn)

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG..... 1

ABSTRACT 1

1 EINLEITUNG 4

1.1 DEPRESSIVE ERKRANKUNGEN ÜBER DIE LEBENSSPANNE..... 4

1.2 HETEROGENITÄT DER ALTERSDEPRESSION: HIRNSTRUKURELLE VERÄNDERUNGEN BEI FRÜHER VERSUS SPÄTER ERSTMANIFESTATION EINER DEPRESSIVEN ERKRANKUNG 6

1.3 NEUROPSYCHOLOGISCHE DEFIZITE UND ALLTAGSAKTIVITÄTEN IM ALTER 6

1.4 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEPRESSION UND ALZHEIMER DEMENZ 7

1.5 DEPRESSION UND MORTALITÄT IM ALTER 8

1.6 UNTERSUCHUNGSZIEL 9

2 VORSTELLUNG EIGENER ARBEITEN..... 9

2.1 NEUROPSYCHOLOGISCHE UNTERSCHIEDE ZWISCHEN FRÜHER UND SPÄTER ERSTERKRANKUNG EINER MAJOREN DEPRESSION IM ALTER 9

2.2 NEUROKOGNITIVE PERFORMANZVARIABILITÄT UND FUNKTIONELLER STATUS IM HÖHEREN LEBENSALTER 10

2.3 DER EINFLUSS DEPRESSIVER EPISODEN ÜBER DIE LEBENSSPANNE AUF DIE NEUROPATHOLOGIE DER DEMENZ VOM ALZHEIMER-TYP..... 10

2.4 DEPRESSION ALS RISIKOFAKTOR FÜR MORTALITÄT IM ALTER 12

3 DISKUSSION 12

3.1 HETEROGENITÄT DER ALTERSDEPRESSION 12

3.2 PERFORMANZVARIABILITÄT UND FUNKTIONELLER STATUS..... 13

3.3 DEPRESSION BEI DEMENZ VOM ALZHEIMER-TYP: RISIKOFAKTOR ODER PRODROMALSTADIUM? 14

3.4 DEPRESSION ALS RISIKOFAKTOR FÜR MORTALITÄT IM ALTER 16

3.5 SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK 16

LITERATURVERZEICHNIS 18

DANKSAGUNG..... 26

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG 27

1 Einleitung

1.1 Depressive Erkrankungen über die Lebensspanne

Depressive Erkrankungen machen nach Schätzungen der WHO einen Grossteil des globalen „burden of disease“ aus, und zählen weltweit zu den häufigsten Erkrankungen [1]. Epidemiologische Schätzungen gehen davon aus, dass in Deutschland bis zum 65. Lebensjahr etwa 10 Millionen Menschen mindestens einmalig an einer depressiven Episode erkranken [2]. Dabei sind depressive Erkrankungen im höheren Lebensalter nicht weniger häufig als bei jüngeren Erwachsenen [3]. So leiden etwa 1% bis 5% der über 65jährigen an einer majoren depressiven Episode [4], wobei der Anteil der syndromal subklinischen depressiven Erkrankungen im höheren Lebensalter auf bis zu 30% geschätzt wird [5, 6]. Die Prävalenz von depressiven Erkrankungen ist bei älteren Pflegeheimbewohnern hingegen erhöht; hier wurde in verschiedenen Arbeiten eine Prävalenz von 6% bis zu 44% ermittelt [7, 8, 9].

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich auf dem Hintergrund einer Psychiatrie der Lebensspanne [10] mit den Folgen depressiver Erkrankungen über die Lebensspanne im höheren Lebensalter. Hier stehen spezifisch kognitive Defizite, das erhöhte Risiko älterer an Depression erkrankter Patienten, an einer Demenz zu erkranken, sowie das mit der Depression im Alter einhergehende erhöhte Mortalitätsrisiko im Mittelpunkt der Betrachtungen. Die Untersuchung psychologischer Prozesse über die Lebensspanne geht dabei davon aus, dass für einen bestimmten Zeitpunkt im Alternsprozess unterschiedliche Antezedentien, Korrelate und Folgen biobehavioraler Interaktionen wirksam sind [11].

Bei der Betrachtung der Entwicklung depressiver Erkrankungen über die Lebensspanne kommt neben genetischen Einflussfaktoren vor allem der Interaktion zwischen lebensgeschichtlichen Ereignissen, Verhalten, sowie genetischen und neurobiologischen Risikokonstellationen eine besondere Rolle zu. Zwar belegen Zwillingsstudien einen Effekt genetischer Faktoren über Umwelteinflüsse hinaus [12], neuere Arbeiten zeigen aber darüber hinaus spezifisch eine Wechselwirkung zwischen genetischen und Umweltfaktoren, die zur Entstehung depressiver Erkrankungen beitragen können. So konnten beispielsweise Kendler und Mitarbeiter [13] zeigen, dass genetisch mitbedingtes Risikoverhalten die Auftretenswahrscheinlichkeit depressiver Erkrankungen erhöhen kann. Andere Befunde legen nahe, dass die Vulnerabilität, infolge psychosozialer Belastungen an eine Depression zu erkranken, mit einer Variation in der Promotorregion des Serotonin-Transportergens assoziiert ist. So haben Träger des kurzen Allels des Serotonin-Transportergens sowohl bei frühen Missbrauchserfahrungen [14] als auch bei wiederholten kritischen Lebensereignissen im Erwachsenenalter ein erhöhtes Risiko, an einer Depression zu erkranken [15, 16].

Diese Ansätze können mit Ergebnissen der Stressforschung in Zusammenhang gebracht werden, die depressive Erkrankungen als Folge einer Fehladaptation neurohumoraler Regelkreisläufe angesichts chronischer Stressoren vorschlagen [17, 18]. So kann chronischer Stress zu einer anhaltenden Überstimulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) mit einer Erhöhung des Stresshormons Cortisol führen. Eine

solche Hypercortisolaemie ist bei Patienten mit Depressionen oftmals nachweisbar [19] , und hat prädiktive Validität für den Therapieerfolg und den Verlauf depressiver Erkrankungen [20] .

Die Altersdepression stellt aber eine heterogene Gruppe dar, die sich nach ihrem Verlauf in Erkrankungen mit frühem Beginn, also im Alter rezidivierenden depressiven Episoden bei Ersterkrankung im jüngeren Erwachsenenalter (frühe Ersterkrankung), sowie die Ersterkrankung im höheren Lebensalter (späte Ersterkrankung) klassifizieren lässt [21] . Hier wäre einerseits denkbar, dass genetische Risikokonstellationen, chronische Stressbelastung über die Lebensspanne [18] , sowie rezidivierende Veränderungen in neurotrophen Faktoren [22, 23] bei der frühen Ersterkrankung, also bei Patienten, die im Erwachsenenalter an mehreren Episoden einer depressiven Erkrankung litten, im höheren Lebensalter durch strukturelle Veränderungen der Hippokampusformation spezifische kognitive Defizite bedingen und somit auch ein erhöhtes Risiko für Demenzerkrankungen tragen könnten. Andererseits wäre denkbar, dass bei der Erstmanifestation einer depressiven Episode im höheren Lebensalter (späte Ersterkrankung) angesichts biologischer Belastungen, insbesondere des signifikanten Anstiegs kardiovaskulärer Komorbidität [24] kognitive Defizite infolge vaskulärer Gehirnveränderungen entstehen könnten [25] .

Epidemiologische Befunde weisen darauf hin, dass depressive Erkrankungen im Alter das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, erhöhen [26, 27, 28] . Dabei ist das relative Risiko, an einer Demenz zu erkranken, bei Patienten mit depressiven Symptomen je nach Studienlage zwischen 1,5-fach und 3-fach erhöht [26, 27, 28] . Bereits 1898, noch vor der Erstbeschreibung der später nach ihm benannten Demenz konstatierte Alzheimer, dass es vor Beginn der dementiellen Entwicklung bei älteren Patienten zu einer „eigenthümlichen Melancholie“ komme, die dem eigentlichen Beginn der Demenz einige Jahre vorangehe [29] . Unklar ist jedoch, in wieweit das Auftreten einer depressiven Erkrankung bei der Entwicklung einer Demenz ein Epiphänomen im Sinne einer depressiven Symptomatik im Prodromalstadium der Alzheimer-Demenz darstellt, oder ob es sich dabei um einen eigenständigen Risikofaktor handelt, der von der eigentlichen Neuropathologie der Alzheimer-Demenz unabhängig ist.

Darüber hinaus liegen für die Depression am Ende der Lebensspanne Daten vor, die ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten mit Depressionen im höheren Lebensalter belegen (zur Übersicht, siehe [30]). Hier stellt sich einerseits die Frage nach differentiellen Einflüssen kardiovaskulärer Komorbidität bei der Altersdepression auf die Mortalität [31] . Andererseits könnten aber insbesondere bei den Hochaltrigen auch protektive biologische Faktoren, die mit der Langlebigkeit selbst assoziiert sind, das Sterblichkeitsrisiko durch depressive Erkrankungen modifizieren [32] .

Die Heterogenität der Altersdepression, ihre Konsequenzen für kognitive Funktionen und Alltagsaktivitäten, sowie der Zusammenhang zwischen Depression und Demenz, und Depression und Mortalität, sollen im Folgenden im Einzelnen eingeführt werden.

1.2 Heterogenität der Altersdepression: Hirnstrukturelle Veränderungen bei früher versus später Erstmanifestation einer depressiven Erkrankung

Studien von älteren Patienten mit früher Ersterkrankung einer Depression zeigen eine Assoziation zwischen dem Alter beim erstmaligen Auftreten einer Depression und Volumenverlusten der Hippokampusformation. Spezifisch konnte gezeigt werden, dass sowohl die Dauer als auch die Anzahl früherer Episoden einer depressiven Erkrankung mit Verlusten im Volumen der Hippokampusformation bei älteren Patienten einhergehen [33, 34]. So konnten Sheline und Mitarbeiter eine Assoziation zwischen der Dauer unbehandelter depressiver Episoden über die Lebensspanne und Verminderungen im hippocampalen Volumen, gemessen mittels struktureller Magnetresonanztomographie, bei älteren Patienten mit Depression zeigen [34]. Bell-McGinty und Mitarbeiter berichteten eine negative Korrelation zwischen der Zeit seit Beginn der Ersterkrankung und dem hippocampalen Volumen in einer Stichprobe rezidivierend an Depression erkrankter älterer Patienten [33]. Diese Befunde legen nahe, dass es bei Rezidiven depressiver Episoden im Alter zu neurobiologischen Veränderungen, spezifisch im Sinne neuronaler Verluste im Hippokampus, kommt, die wiederum mit Verminderungen der Gedächtnisleistung assoziiert sind.

Bei der späten Ersterkrankung werden hingegen in erster Linie vaskuläre Risikofaktoren diskutiert [35]. So konnten Taylor und Mitarbeiter zeigen, dass bei älteren Depressionspatienten mit vaskulären Veränderungen in der tiefen frontalen weißen Substanz besonders häufig therapierefraktäre depressive Symptome vorliegen [36]. Salloway und Mitarbeiter konnten zeigen, dass diese vaskulären Veränderungen altersassoziiert zunehmen, also insbesondere bei Patienten, die im höheren Lebensalter erstmalig an einer depressiven Episode erkranken, mit depressiven Symptomen assoziiert sind [37].

Ausgehend von diesen Befunden ergibt die Frage, ob Patienten mit majorer Depression im Alter in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter unterschiedliche neuropsychologische Defizite aufweisen. Spezifisch wäre denkbar, dass bei der frühen Ersterkrankung aufgrund struktureller Läsionen in der Hippokampusformation Defizite im episodischen Gedächtnis vorliegen. Bei der späten Ersterkrankung wäre hingegen denkbar, dass vaskuläre Läsionen in der tiefen weißen Substanz vor allem durch Störungen frontostriataler Regelkreise [38] die kognitive Leistungsfähigkeit beeinträchtigen. Solche Veränderungen sollten sich in erster Linie als Störung der exekutiven Kontrollfunktionen und der Handlungsplanung manifestieren [38].

1.3 Neuropsychologische Defizite und Alltagsaktivitäten im Alter

Neuropsychologische Veränderungen haben im höheren Lebensalter, unabhängig davon, ob sie bei einer Demenz, einer Depression, oder als Folge des gesunden kognitiven Alterns auftreten, Bedeutung für die Alltagsaktivitäten älterer Menschen. Dabei sollte jedoch nicht nur das Niveau der kognitiven Leistungen, sondern ebenso auch das Profil der neuropsychologischen Leistungen eine Rolle spielen. Unter Profil werden hier neuropsychologisch die Unterschiede im Leistungsniveau zwischen einzelnen Domänen neuropsychologischer Funktionen (also etwa Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Handlungskontrolle) verstanden. Mathematisch lassen sich diese relati-

ven Unterschiede im Leistungsniveau zwischen Domänen als Variabilität ausdrücken, bei der der Mittelwert der Leistungen einer Person über alle Domänen hinweg den Ankerpunkt darstellt, um den herum die Tests der einzelnen Domänen variieren können. Ist diese Variabilität sehr hoch, kann davon ausgegangen werden, dass ein eher ungleichmäßiges Profil mit ausgeprägten Defiziten in einzelnen Domänen vorliegt, ist sie niedrig, dass die Leistung in verschiedenen Domänen in der Regel gleich gut oder schlecht ist. Diese intraindividuelle Variabilität gilt als ein Marker des Alterns und spezifischer neuropsychiatrischer Syndrome. So konnten beispielsweise Stuss und Kollegen zeigen, dass die intraindividuelle Variabilität bei Patienten mit Frontalläsionen erhöht ist [39]. MacDonald und Kollegen belegten, dass intraindividuelle Variabilität im Alter kognitive Verluste vorhersagen kann [40]. Zusammen mit anderen konnten wir zeigen, dass diese Performanzvariabilität auch im Prodromalstadium der Schizophrenie erhöht ist [41].

Interessanterweise postulieren auch Theorien des kognitiven Alterns in erster Linie Veränderungen frontostriatarer Funktionskreisläufe als Prädiktor von Einbußen in den Alltagsfertigkeiten [42]. So konnten Hänninen und Mitarbeiter zeigen, dass Defizite in neuropsychologischen Tests frontaler Funktionen Funktionsverluste in den Alltagsfertigkeiten bei gesunden älteren Probanden vorhersagen können [43]. Dieser Befund und weiterführende Studien bei Patienten mit Morbus Parkinson [44] und Alzheimer Demenz [45] legen nahe, dass neben einer allgemeinen Veränderung kognitiver Leistungsprofile im Alter spezifische Einbußen im Bereich der exekutiven Kontrollfunktionen Defizite in den Alltagsaktivitäten nach sich ziehen können.

Ausgehend von diesen Befunden stellt sich die Frage, inwieweit die Performanzvariabilität auch bei gesunden älteren Probanden zu Schwierigkeiten in der Bewältigung der Alltagsaktivitäten führen kann. Insbesondere bei älteren Patienten mit vaskulärer Komorbidität konnte gezeigt werden, dass das Profil neuropsychologischer Leistungsbereiche bei einzelnen Patienten stark unterschiedlich beeinträchtigt sein kann [46, 47]. Solche Fluktuationen sollten sich spezifisch als erhöhte intraindividuelle Variabilität über kognitive Domänen hinweg manifestieren. Andererseits wäre es denkbar, dass sich kognitive Leistungsverluste in Abhängigkeit von den Alltagsaktivitäten spezifisch als Störung der exekutiven Kontrollfunktionen und der Handlungsplanung darstellen.

1.4 Zusammenhang zwischen Depression und Alzheimer Demenz

Das epidemiologische Risiko, an einer Demenz zu erkranken, ist bei Patienten mit depressiven Symptomen erhöht [26, 27, 28]. Offen ist jedoch, ob das Auftreten einer depressiven Erkrankung bei der Entwicklung einer Demenz lediglich ein Epiphänomen im Sinne einer depressiven Symptomatik im Prodromalstadium der Alzheimer-Demenz darstellt, oder ob es sich dabei um einen eigenständigen Risikofaktor handelt, der von der eigentlichen Neuropathologie der Alzheimer-Demenz unabhängig ist. Ergebnisse der Cook County Studie, einer längsschnittlichen prospektiven Altersstudie, beschrieben die zeitliche Dynamik zwischen dem Vorhandensein depressiver Symptome und dem Auftreten einer Demenzerkrankung [26]: Chen und Kollegen konnten hier zeigen, dass das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, insbesondere dann erhöht ist, wenn die depressive Symptomatik sich in einem Zeitraum von weniger als drei Jahren vor Diagnosestellung manifestiert. Methodenkritisch ist hier anzumerken, dass auch eine zeitliche Verbindung letztlich nicht klärt, in wieweit das Auftreten

depressiver Symptome vor Beginn der Alzheimer-Demenz ein eigenständiger Risikofaktor ist, oder ob hier ein gemeinsamer neurobiologischer Prozess vorliegen könnte, bei dem sich die depressive Symptomatik als behaviorales Korrelat einer beginnenden Demenz darstellt.

Ausgehend von den Befunden zu rezidivierenden depressiven Erkrankungen ist angesichts des erhöhten epidemiologischen Risikos bzw. der möglichen Rolle der Depression im Prodromalstadium der Alzheimer-Demenz zu klären, in wie weit depressive Erkrankungen über die Lebensspanne tatsächlich einen Effekt auf die neurobiologischen Veränderungen der Demenz vom Alzheimer-Typ haben könnten. So wäre theoretisch denkbar, dass neurobiologische Mechanismen einer Depression, etwa die Verminderung neurotropher Faktoren [22, 23] oder eine vermehrte Neurodegeneration auf dem Boden einer veränderten Stressreaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse [17] letztlich neurobiologische Risikofaktoren darstellen, die die Bildung der bei der Alzheimer-Demenz kausalpathologischen neuritischen Plaques und neurofibrillären Bündel beschleunigt. Alternativ wäre denkbar, dass die depressive Symptomatik tatsächlich auch im eigentlichen neurobiologischen Sinne ein Prodrom darstellt, insofern, als ein allgemeiner Mechanismus, der bei der beginnenden Alzheimer Demenz vorliegt und eine depressive Symptomatik mitbedingt, hier einen multiplikativen Effekt zeigt. Ein Beispiel für einen solchen Mechanismus wäre eine spezifische neurobiologische Veränderung bei Patienten mit Alzheimer-Demenz mit Depression, wie sie etwa von Förstl und Kollegen für das noradrenerge System im locus coeruleus gezeigt werden konnte [48].

Ausgehend von diesen Überlegungen stellt sich die Frage, ob bei Patienten, die rezidivierende depressive Episoden über die Lebensspanne aufweisen, wenn sie im hohen Alter an einer Alzheimer Demenz erkranken die neuropathologischen Veränderung bei der Alzheimer Demenz verstärkt sind. Spezifisch ist hier von Interesse, inwieweit neuropathologische Veränderungen im Hippokampus auftreten.

1.5 Depression und Mortalität im Alter

Neben negativen Einflüssen depressiver Erkrankungen im höheren Lebensalter auf kognitive Funktionen und Demenzerkrankungen zeigen verschieden Studien auch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten mit Depressionen im höheren Lebensalter, das sich sowohl bei der majoren Depression, als auch bei subsyndromalen depressiven Störungen manifestiert [49, 50, 51]. Andererseits liegen eine Reihe von Befunden im höheren Lebensalter vor, bei denen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten mit Depressionen nicht gezeigt werden konnte. Unklar ist somit, inwieweit diese Befunde auch für Hochaltrige gelten, also Personen, die älter als 85 Jahre sind [52]. Übersichtsarbeiten zum Mortalitätsrisiko bei Depressionen im höheren Lebensalter [30, 31] machen hierbei deutlich, dass die Mehrzahl der Studien, bei denen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit von der Depression gefunden wurde, sich auf ältere Menschen bis einschließlich zur siebten Lebensdekade beschränken (z. B. [50, 51]), während bei Einschluss von Hochaltrigen, also Personen über 85 Jahren, die Mehrzahl der Studien kein signifikant erhöhtes Risiko fanden [30].

Als ursächlicher Faktor für die bei Depression im Alter erhöhte Mortalität ist neben allgemeiner Multimorbidität [53] spezifisch die bei Depression erhöhte kardiovaskuläre Komorbidität [54, 55, 56] zu nennen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass bei Hochaltrigen die Vorhersagekraft solcher klassischer Mortalitätsprädiktoren ab-

nimmt. Möglich wäre, dass bei Personen in der achten und neunten Lebensdekade Selektionseffekte eine Rolle spielen. So scheint es plausibel, dass diese Hochaltrigen aufgrund ihrer Langlebigkeit protektive Faktoren aufweisen, während insbesondere Personen, die an kardiovaskulären und anderen chronischen somatischen Erkrankungen leiden, früher versterben [57, 58, 59]. Alternativ wäre denkbar, dass das geringere Sterblichkeitsrisiko bei Hochaltrigen dadurch zustande kommt, dass depressive Symptome bei Hochaltrigen seltener und weniger stark ausgeprägt vorliegen [28].

Ausgehend von diesen Überlegungen stellt sich die Frage, ob depressive Erkrankungen im hohen (bis 85 Jahre) und höchsten (85 Jahre und älter) Lebensalter mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen, und ob dieses Risiko durch somatische Multimorbidität getrieben wird.

1.6 Untersuchungsziel

Das Ziel der vorliegenden Arbeiten war es, den Einfluss depressiver Erkrankungen auf Kognition im höheren Lebensalter zu untersuchen, den Einfluss solcher kognitiver Veränderungen auf alltagspraktische Fertigkeiten zu charakterisieren, und den Verlauf und die neuropathologischen Veränderungen von Demenzerkrankungen in Abhängigkeit von depressiven Erkrankungen über die Lebensspanne zu untersuchen. Schließlich wurde der Einfluss depressiver Erkrankungen auf die Mortalität im höheren Lebensalter untersucht.

2 Vorstellung eigener Arbeiten

2.1 Neuropsychologische Unterschiede zwischen früher und später Ersterkrankung einer majoren Depression im Alter

Rapp, M.A., Dahlman, K., Sano, M., Grossman, H.T., Haroutunian, V., & Gorman, J.M. (2005a). Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression. *American Journal of Psychiatry*, 162(4), 691-698.

Anhand dieser Untersuchung konnten wir zeigen, dass Patienten mit majorer Depression im Alter in Abhängigkeit vom Ersterkrankungsalter unterschiedliche neuropsychologische Defizite aufweisen. So wurde in unserer Studie das neuropsychologische Profil, spezifisch die Leistungen im Bereich des episodischen Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der Exekutivfunktionen (wie z.B. der Handlungsplanung und -kontrolle) bei insgesamt 117 älteren Probanden untersucht. Bei Patienten, die im höheren Lebensalter erstmals an einer majoren Depression erkrankten (späte Ersterkrankung), zeigten sich vermehrt Defizite in der Handlungsplanung und der Aufmerksamkeit. Darüber hinaus waren bei diesen Patienten kardiovaskuläre Begleiterkrankungen häufiger als bei Patienten mit wiederkehrenden depressiven Episoden. Bei Patienten mit Rezidiven einer majoren Depression mit Ersterkrankung im jüngeren Erwachsenenalter (frühe Ersterkrankung) konnten hingegen keine signifikanten Störungen im Bereich der Aufmerksamkeit und der Exekutivfunktionen gefunden werden; hier zeigten sich

vielmehr deutliche Leistungsverluste im Bereich des Gedächtnisses, die sich auch von gegenwärtig nicht depressiven Patienten mit einer positiven Depressionsanamnese signifikant unterschieden. Es liegt somit bei Rezidiven einer frühen Ersterkrankung der majoren Depression im Alter ein spezifisches Defizit im Bereich des episodischen Gedächtnisses vor, welches mit Veränderungen in der Struktur der Hippokampusformation einhergehen könnte.

2.2 Neurokognitive Performanzvariabilität und funktioneller Status im höheren Lebensalter

Rapp, M.A., Schnaider-Beeri, M., Schmeidler, J., Sano, M., Silverman, J.M., & Haroutunian, V. (2005b). Relationship of neuropsychological performance to functional status in nursing home residents and community-dwelling older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry, 13(6)*, 450-459.

Rapp, M. A., Schnaider-Beeri, M., Sano, M., Silverman, J.M., & Haroutunian, V. (2005c). Cross-domain variability of cognitive performance in very old nursing home residents and community dwellers: relationship to functional status. *Gerontology, 51(3)*, 206-212.

In diesen Studien untersuchten wir 96 Bewohner eines Pflegeheimes und 192 Kontrollpersonen, die noch in der eigenen Wohnung lebten, in den neuropsychologischen Bereichen des Gedächtnisses und der Exekutivfunktionen (also der Aufmerksamkeit, der Handlungsplanung und -kontrolle) und maßen ihre Alltagsfähigkeiten. Hier ergab sich ein signifikanter (negativer) Zusammenhang zwischen den exekutiven Kontrollfunktionen und den Alltagsfertigkeiten.

In einer Folgeuntersuchung an der gleichen Stichprobe gingen wir der Frage nach, inwieweit die Performanzvariabilität bei gesunden älteren Probanden zu Schwierigkeiten in der Bewältigung der Alltagsaktivitäten führen kann, die über Störungen der Exekutivfunktionen hinaus gehen. So konnten wir feststellen, dass mit dem Alter die Performanzvariabilität bei älteren Menschen, die aufgrund von Multimorbidität im Pflegeheimen untergebracht wurden, ansteigt, während sie querschnittlich bei gesunden älteren Probanden, die noch zu hause leben, vermindert ist. Darüber hinaus wurde aber eine signifikante (negative) Korrelation zwischen Performanzvariabilität in neuropsychologischen Tests und Alltagsfertigkeiten beobachtet: Probanden mit niedriger Performanzvariabilität zeigten hier deutliche bessere Alltagsfertigkeiten als Patienten mit hoher Performanzvariabilität.

2.3 Der Einfluss depressiver Episoden über die Lebensspanne auf die Neuropathologie der Demenz vom Alzheimer-Typ

Rapp, M.A., Schnaider-Beeri, M., Grossman, H.T., Sano, M., Perl, D.P., Purohit, D.P., Gorman, J.M., & Haroutunian, V. (2006). Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Archives of General Psychiatry*, 63(2), 161-167.

Rapp, M.A., Schnaider-Beeri, M., Purohit, D.P., Perl, D.P., Haroutunian, V., & Sano, M. (2008a). Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer disease with comorbid depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(2), 168-174.

Im Rahmen einer prospektiven längsschnittlichen Studie untersuchten wir die Ausprägung neuropathologischer Veränderungen der Demenz vom Alzheimer-Typ. Dabei wurden 102 Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ, deren Gehirne für eine post-mortem Untersuchung zur Verfügung standen, untersucht. Vor dem Tod der Patienten waren diese über mehrere Jahre längsschnittlich charakterisiert worden. Zu der Charakterisierung zählte neben der Verlaufsuntersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit eine regelmäßige psychiatrische und psychodiagnostische Untersuchung, die es ermöglichte, sowohl das Vorliegen einer depressiven Erkrankung, als auch den exakten Zeitpunkt des Beginns einer Demenz vom Alzheimer-Typ, im Verlauf zu sichern. Dabei war es möglich, neben der Diagnose einer Depression zu einem gegebenen Zeitpunkt der Längsschnittuntersuchung über Informanten und Krankenblattarchive das Vorliegen rezidivierender depressiver Erkrankungen über die Lebensspanne zu dokumentieren. So konnten von den 102 Patienten mit einer neuropathologisch gesicherten Diagnose einer Alzheimer-Demenz 52 identifiziert werden, bei denen es im Verlauf des Lebens mehr als zwei mindestens mittelschwere depressive Episoden gegeben hatte, und weitere 50 Patienten mit einer neuropathologisch gesicherten Diagnose einer Alzheimer-Demenz, bei denen sich kein Anhalt für eine depressive Erkrankung über die Lebensspanne ergab. Wir konnten hier zeigen, dass bei Patienten mit einer positiven Anamnese für rezidivierende depressive Episoden über die Lebensspanne sowohl das Ausmaß als auch die Anzahl der neurofibrillären Bündel und der neuritischen Plaques im Vergleich zu Patienten ohne Depressionsanamnese vermehrt waren. Dieses Ergebnis zeigte dabei eine hohe regionale Spezifität insofern, als dass es nur in der Hippokampusformation zu einer Vermehrung der Alzheimer-typischen Neuropathologie bei Patienten mit Depression kam, während in acht anderen untersuchten Gehirnregionen (mediofrontaler Kortex, dorsolateraler präfrontaler Kortex, Gyrus cinguli, Amygdala, Parietalkortex und Okzipitalkortex) eine solche Veränderung nicht feststellbar war. Die Analyse der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten über vier Jahre vor ihrem Tod zeigte darüber hinaus, dass Patienten mit einer Depressionsanamnese über die Lebensspanne im Verlauf ihrer Demenz einen rascheren kognitiven Abbau aufwiesen. In einer Serie von post-hoc Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass dieser Effekt bei Patienten, die zu Beginn ihrer Demenzerkrankung an einer aktuellen depressiven Episode litten, stärker ausgeprägt war.

Eine Folgestudie an 7516 Patienten des Nationalen Alzheimer Zentren- Koordinationszentrum der USA, für die ebenfalls eine Depressionsanamnese für den Zeitpunkt des Beginns einer dementiellen Erkrankung vorlag, replizierte diesen Befund insofern, als dass das relative Risiko, zum Todeszeitpunkt fortgeschrittene neuropathologische Veränderungen der Demenz vom Alzheimer-Typ (Braak-Stadien V und VI) aufzuweisen, bei Patienten mit Depressionsanamnese signifikant erhöht war. Insgesamt legen diese Befunde nahe, dass depressive Erkrankun-

gen in der Prodromalphase und zu Beginn einer Demenzerkrankung in der Tat die neuropathologischen Veränderungen der Demenz vom Alzheimer-Typ verstärken können.

2.4 Depression als Risikofaktor für Mortalität im Alter

Rapp, M.A., Gerstorf, D., Helmchen, H., & Smith, J. (2008b). Depression predicts mortality in the young old, but not in the oldest old: results from the Berlin Aging Study. *American Journal of Geriatric Psychiatry, 16(10), 844-852.*

Wir untersuchten das Mortalitätsrisiko bei 516 Teilnehmern der Berliner Altersstudie (mittleres Alter = 84.92 Jahre; Range 70-103 Jahre), einer populationsbasierten, altersstratifizierten Längsschnittstudie des Alterns. Wir verwendeten Mortalitätsinformationen aus dem Register des Landeseinwohneramtes Berlin und verfolgten die Studienteilnehmer über bis zu 15 Jahre. Proportionale Risikoregressionsmodelle ergaben ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit des Depressionsstatus zu Untersuchungsbeginn bei den jüngeren alten Studienteilnehmern (70 – 84 Jahre; N = 243; 68 % verstorben). Das relative Risiko lag hier bei 1.60 (95% CI = 1.34 – 2.26) und hielt der Kontrolle für andere Mortalitätsprädiktoren, wie Alter, Geschlecht, Bildungsgrad, Demenz, schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, sowie andere somatische Erkrankungen, stand (RR = 1.56, 95% CI = 1.09 – 2.22). Im Gegensatz zu diesem Befund bei jüngeren alten Studienteilnehmern ergab sich bei den Hochaltrigen (85 Jahre und älter) jedoch kein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit von der Depression.

3 Diskussion

Die vorliegenden Befunde legen nahe, dass depressive Erkrankungen im höheren Lebensalter selbst eine heterogene Gruppe darstellen, die wiederum differentielle Risikokonstellationen für strukturelle Gehirnveränderungen, neurokognitive Defizite, das Auftreten und den Verlauf der Alzheimer Demenz, sowie auf eine erhöhte Sterblichkeit nahe legen.

3.1 Heterogenität der Altersdepression

In unserer Studie des neuropsychologischen Profils der Altersdepression [60] konnten wir bei Patienten mit später depressiver Ersterkrankung vermehrt Defizite in den Exekutivfunktionen, bei Patienten mit früher Ersterkrankung hingegen Leistungsverluste im Gedächtnis zeigen. Die Altersdepression ist also in Abhängigkeit vom Ersterkrankungsalter heterogen, und unsere und nachfolgende Untersuchungen legen hier spezifische neurobiologische Mechanismen nahe.

Der Befund einer spezifischen Störung der Exekutivfunktionen bei der späten Ersterkrankung spricht für die Hypothese, dass kognitive Defizite bei der späten Ersterkrankung in der Tat auf dem Boden vaskulärer Gehirnveränderungen entstehen [21, 36]. Bildgebungsstudien belegen, dass bei der späten Ersterkrankung vermehrt

vaskuläre Läsionen tiefer Hirnstrukturen, in erster Linie der frontalen weißen Substanz, vorliegen [36, 61]. Insbesondere angesichts eines signifikanten Anstiegs kardiovaskulärer Komorbidität im Alter [24] sind hier kognitive Defizite infolge vaskulärer Gehirnveränderungen wahrscheinlich [25]. Solche Veränderungen in den Exekutivfunktionen sind mittlerweile in einer Reihe von neuropsychologischen Untersuchungen der späten Ersterkrankungsform einer Altersdepression belegt worden (zur Übersicht, vergleiche Herman [62]). Auch wir konnten in unserer Studie zeigen, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie kardiovaskuläre Komorbidität bei Patienten mit einer späten Ersterkrankung vermehrt sind [60].

Der Befund spezifischer Gedächtnisdefizite bei der frühen Ersterkrankung hingegen korrespondiert mit einer Reihe von strukturell bildgebenden Untersuchungen der Altersdepression, die gezeigt haben, dass sowohl die Dauer als auch die Anzahl früherer Episoden einer depressiven Erkrankung mit Verlusten im Volumen der Hippokampusformation bei älteren Patienten einhergehen [33, 34]. Diese Befunde legen nahe, dass es bei Rezidiven depressiver Episoden im Alter zu neurobiologischen Veränderungen, spezifisch im Sinne neuronaler Verluste im Hippokampus, kommt, die wiederum mit Verminderungen der Gedächtnisleistung assoziiert sind. Dabei ist jedoch festzuhalten, dass diese Gedächtnisveränderungen nicht das Ausmaß einer dementiellen Erkrankung erreichen [33, 34, 60].

Während für die späte Ersterkrankung vaskuläre Faktoren als Auslöser wahrscheinlich sind, sind die Ursachen der Gedächtnisdefizite bei Patienten mit früher Ersterkrankung nicht hinreichend geklärt. Denkbar wäre, dass rezidivierende depressive Episoden über die Lebensspanne zu einer Fehladaptation neurohumoraler Regelkreisläufe angesichts chronischer Stressoren führen [17, 18]. So könnte der durch wiederkehrende depressive Episoden perpetuierte chronische Stress zu einer Überstimulation der HHN-Achse mit einer Erhöhung des Stresshormons Cortisol führen. Eine solche Hypercortisolaemie ist bei Patienten mit Depressionen oftmals nachweisbar [19], und beeinflusst den Therapieerfolg und den Verlauf depressiver Erkrankungen [20]. Andererseits wäre aber auch plausibel, dass durch die Verminderung neurotropher Faktoren in einer depressiven Episode [22, 23] über mehrere Episoden einer depressiven Erkrankung kumulativ strukturelle Veränderungen der Hippokampusformation entstehen könnten. Auch hier liegen pharmakologische Befunde vor, die zeigen, dass durch die Gabe antidepressiver Medikamente Veränderungen neurotropher Faktoren [22, 63] und ihrer Rezeptoren induziert werden können [64], die mit einem positiven Therapieausgang korrelieren. Eine abschließende Klärung der relativen Einflussgrößen dieser Faktoren steht aus; wahrscheinlich ist aber eine multikausale Entstehung von Gedächtnisdefiziten bei rezidivierenden depressiven Episoden über die Lebensspanne.

3.2 Performanzvariabilität und funktioneller Status

Weiterhin konnten wir zeigen, dass Veränderungen im höheren Lebensalter, unabhängig davon, ob sie bei einer Demenz, einer Depression, oder als Folge gesunden kognitiven Alterns auftreten, hohe Bedeutung für die Alltagsaktivitäten älterer Menschen haben [65]. Dabei konnten wir zeigen, dass Störungen der Exekutivfunktionen über Defizite in den Gedächtnisleitungen hinaus Varianz in den Alltagsfertigkeiten erklären. Folgestudien belegen, dass die Varianz in alltagspraktischen Fähigkeiten im Alter nicht primär von den Gedächtnisleistungen, sondern in erster Linie von Störungen in den Exekutivfunktionen abhängen [66, 67]. Johnson und Kollegen

konnten hier neben einem Einfluss auf die alltagspraktischen Fertigkeiten auch ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko für Patienten mit Störungen in den Exekutivfunktionen nachweisen [66] .

Pu und Kollegen konnten mittlerweile auch zeigen, dass nicht nur die alltagspraktischen Fertigkeiten, sondern auch die sozialen Fähigkeiten bei Patienten mit Altersdepression mit kognitiven Einbußen in den Exekutivfunktionen assoziiert sind [68] . Es fand sich hier zusätzlich eine Assoziation mit der Gehirnaktivität in Antwort auf eine Wortflüssigkeitsaufgabe im frontalen Kortex, die wiederum eine Beteiligung frontaler vaskulärer Veränderungen nahe legt [68] .

Die Performanzvariabilität ist dabei mit zunehmenden Einschränkungen in den Alltagsfertigkeiten erhöht [69] . Dieser Befund legt nahe, dass nicht nur das Niveau der kognitiven Leistungen, sondern ebenso auch das Profil der neuropsychologischen Leistungen im Sinne einer erhöhten intraindividuellen Performanzvariabilität für die alltagspraktischen Fähigkeiten von Bedeutung sind. Eine Reihe von Studien legt hier nahe, dass eine vermehrte Performanzvariabilität einen allgemeinen Marker zerebraler Leistungsminderung darstellen könnte [39, 70, 71] , und dass eine erhöhte Performanzvariabilität spezifisch sowohl das Auftreten dementieller Erkrankungen [72] als auch eine erhöhte Mortalität [73] vorhersagen kann. Längsschnittliche Untersuchungen, die neuropsychologische Maße der Performanzvariabilität mit strukturellen Gehirnveränderungen über die Zeit korrelieren, sollten hier einen genaueren Aufschluss über mögliche neurobiologische Mechanismen liefern können.

3.3 Depression bei Demenz vom Alzheimer-Typ: Risikofaktor oder Prodromalstadium?

Ausgehend von Befunden zum bei Depression erhöhten Risiko, an einer Demenz zu erkranken (zur Übersicht, vergleiche [26]), gingen wir der Frage nach, inwieweit depressive Episoden über die Lebensspanne mit Veränderungen in der Neuropathologie und der Progression der Alzheimer-Demenz einhergehen. So konnten beispielsweise Wilson und Kollegen trotz eines durch Depression vermittelten erhöhten Risikos für eine Alzheimer Demenz keinen Zusammenhang zwischen komorbider depressiver Symptomatik und vermehrten neuropathologischen Veränderungen bei der Alzheimer Demenz zeigen [74] . In unserer prospektiven Studie mit post- mortem Untersuchung konnten wir hingegen zeigen, dass das Vorliegen mehrerer depressiver Episoden über die Lebensspanne die neuropathologischen Prozesse der Alzheimer-Demenz verstärkt [75] . Auch war die Progression kognitiver Verluste im Verlauf der Alzheimer Demenz bei Patienten mit Depressionsanamnese signifikant beschleunigt. Anhand einer Folgestudie von 7516 Patienten konnten wir zeigen, dass das relative Risiko, zum Todeszeitpunkt fortgeschrittene neuropathologische Veränderungen der Demenz vom Alzheimer-Typ aufzuweisen, bei Patienten mit Depressionsanamnese signifikant erhöht war [76] . Post-hoc Analysen zeigten hier jedoch, dass die Progression der neuropathologischen Veränderungen bei Patienten mit Alzheimer Demenz besonders dann beschleunigt und vermehrt war, wenn neben mehreren depressiven Episoden über die Lebensspanne zu Beginn der Demenzerkrankung ebenfalls eine majore depressive Episode vorlag [75] . Diese Befundkonstellation legt nahe, dass neben einem Einfluss rezidivierender depressiver Episoden über die Lebensspanne eine depressive Symptomatik zu Beginn der Alzheimer Demenz durch einen spezifischen neurobiologische Mechanismus vermittelt wird. Diese Hypothese wird auch durch neuere Befunde gestützt, die zeigen, dass Patienten, die an einer leichten kognitiven Störung, also einem möglichen Prodromalstadium der Alzheimer Demenz leiden, dann

rascher an einer Alzheimer Demenz erkranken, wenn zusätzlich affektive Symptome wie Angst [77] und Apathie [78, 79] vorliegen. Hier ergibt sich die Frage, inwieweit spezifische neuropathologische Veränderungen und neurobiologische Mechanismen identifiziert werden können.

In neuropathologischen Untersuchungen konnten Förstl und Kollegen bereits 1992 zeigen, dass bei Patienten mit Alzheimer-Demenz mit Depression vermehrt neuronale Verluste im noradrenergen System, spezifisch im locus coeruleus vorliegen [48]. Zusammen mit unseren Befunden liesse sich schlussfolgern, dass die Alzheimer-Demenz mit Depression in der Tat eine spezifische Neurobiologie aufweisen könnte. Diese Vermutung wurde in einer Folgestudie jetzt bestätigt: Sun und Kollegen untersuchten anhand einer Längsschnitt-Studie des Alterns in Boston Patienten mit einer depressiven Symptomatik auf periphere Marker der Neuropathologie der Alzheimer-Demenz hin [80]. Es konnte hier gezeigt werden, dass das Verhältnis des Amyloid-Beta-42 zum Amyloid-Beta-40, das als moderates peripheres Korrelat der neuropathologischen Veränderungen der Demenz vom Alzheimer-Typ gelten kann, bei Patienten, die in der Folge ein erhöhtes Demenzrisiko aufwiesen, erhöht war. Diese Erhöhung von Markern der Amyloidpathologie der Alzheimer-Demenz bei Patienten mit einer depressiven Episode im Alter war im Rahmen einer Pilotstudie bereits 2004 [81] anhand einer neuropathologischen post-mortem Untersuchung depressiver Patienten gezeigt worden. Daten der Arbeitsgruppe aus Pittsburgh erhärten diesen Befund weiter. Butters und Kollegen konnten jetzt zeigen, dass bei Patienten mit depressiven Episoden im höheren Lebensalter, im Vergleich zu Kontrollen, tatsächlich die Amyloidlast im Hippokampus, gemessen mittels dem Pittsburgh Compound B im Rahmen einer positronenemissionstomographischen Studie erhöht war [82]. Diese neueren Befunde lassen den Schluss zu, dass Alzheimers Bemerkung aus dem Jahre 1898 in der Tat ein neuropathologisches Korrelat hat, insofern, als Patienten mit Depressionen bei beginnender Alzheimer-Demenz eine vermehrte Aktivität der Amyloidpathologie aufweisen.

Unklar ist jedoch, welche Mechanismen diesen Prozess auf neurobiologischer Ebene treiben. Die bei einer Alzheimer-Demenz beobachteten neurofibrillären Bündel und neuritischen Plaques lagern sich bereits im jüngeren Erwachsenenalter im Gehirn ab [83]. Diese Veränderungen zeigen jedoch erst bei einem gewissen Schweregrad ein behaviorales Korrelat, das mit Gedächtnisstörungen einhergeht [83]. Im Zusammenhang mit diesen Befunden werden in erster Linie zwei neurobiologische Mechanismen diskutiert. Zum einen konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten, die an rezidivierenden depressiven Episoden leiden, zu einer Verminderung der Aktivität neurotropher Faktoren (z.B. Brain Derived Neurotrophic Factor BDNF; [22]) kommen kann. Tierexperimentelle Befunde deuten darauf hin, dass eine Verminderung dieser neurotrophen Faktoren über die Zeit in der Tat mit volumetrischen Verlusten und Funktionsverlusten im Hippokampus einhergehen [84, 85]. Eine Alternativhypothese lautet, dass chronische Depressionen über eine Veränderung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse eine chronische Stressreaktion auslösen könnte, die ihrerseits negative Effekte auf die Neurogenese entwickeln könnten [17]. Beide Hypothesen erscheinen plausibel, eine abschließende Klärung steht jedoch aus.

Der Nachweis eines neuropathologischen Zusammenhangs zwischen Depression und Alzheimer Demenz [75] hat für die Alterspsychiatrie insofern eine zentrale Bedeutung, als dass die jetzt vorliegenden Befunde und Folgeuntersuchungen nahe legen, dass eine beginnende Alzheimer-Demenz mit Depression in ihren neuropathologischen Veränderungen und ihrem Verlauf von der Alzheimer Demenz ohne Depression verschieden ist. Aus unseren Arbeiten ergeben sich im Hinblick auf Früherkennung, Prävention und Therapie neue Perspektiven. So sind klinische Studien erforderlich, die es ermöglichen, die Wirksamkeit einer Therapie mit antidepressiven Medika-

menten hinsichtlich kognitiver Leistungen bei beginnender Demenz vom Alzheimer-Typ mit komorbider Depression zu untersuchen. Weiterhin gilt es, Patienten mit einer Depression, die gleichzeitig an kognitiven und affektiven Symptomen im Alter leiden, systematisch einer Demenzfrüherkennung zu unterziehen, um so bei dieser Risikogruppe eine Frühintervention zu ermöglichen.

3.4 Depression als Risikofaktor für Mortalität im Alter

Neben negativen Einflüssen depressiver Erkrankungen im höheren Lebensalter auf kognitive Funktionen und Demenzerkrankungen untersuchten wir das erhöhte Mortalitätsrisiko für Patienten mit Depressionen im höheren Lebensalter bei Teilnehmern der Berliner Altersstudie und konnten zeigen, dass das Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit des Depressionsstatus bei den jüngeren alten Studienteilnehmern (70 – 84 Jahre) erhöht war, bei den Hochaltrigen (über 85 Jahre) jedoch nicht [86].

Bei den jüngeren alten Studienteilnehmern zeigte sich hier, dass das Sterblichkeitsrisiko durch Depression über die Effekte von Alter, Geschlecht, Bildungsstand, kardiovaskulärer Morbidität und Demenz hinaus signifikant blieb. Dabei zeigte aber kardiovaskuläre Morbidität einen deutlichen Effekt auf die Sterblichkeit, so dass davon ausgegangen werden kann, dass auch hier eine Interaktion zwischen kardiovaskulärer Morbidität und Depression in Bezug auf das Sterblichkeitsrisiko vorliegt, wie sie auch für andere Altersgruppen beschrieben wurde [87].

Eine Erklärungsmöglichkeit für die Abwesenheit des Mortalitätsrisikos bei Hochaltrigen stellen Selektionseffekte dar. So wäre es denkbar, dass viele depressive Ältere das hohe Alter gar nicht erst erreichen, da sie früher versterben [28]. Dagegen sprach in der Berliner Altersstudie, dass die Depressionsprävalenz bei den Hochaltrigen aber nicht ab, sondern zunahm. Auch die kardiovaskuläre Mortalität unterschied sich nicht signifikant zwischen den jungen Alten und den Hochaltrigen. Eine Alternativerklärung ist, dass die Abwesenheit des Mortalitätsrisikos bei Hochaltrigen durch biologische Faktoren mediiert wird, die mit Langlebigkeit selbst assoziiert sind. Studien von Hundertjährigen etwa belegen, dass klassische somatische Risikofaktoren [88] bei Hochaltrigen (und ebenso bei ihren Kindern; [32]) seltener auftreten. Solche biologischen Prozesse könnten also im Sinne eines biologischen Selektionseffektes auch protektiv wirksam sein.

Die spezifischen neurobiologischen Grundlagen des Zusammenhangs zwischen Depression und erhöhter Mortalität bleiben jedoch ungeklärt; auch hier ist von einem multikausalen Geschehen auszugehen, bei dem immunologische, neurodegenerative, kardiovaskuläre und genetische Prädiktoren eine Rolle spielen sollten [32].

3.5 Schlussfolgerungen und Ausblick

Anhand der vorliegenden Arbeiten haben wir den Einfluss depressiver Erkrankungen über die Lebensspanne auf die kognitive Leistungsfähigkeit im höheren Lebensalter, auf den Verlauf und die neuropathologischen Veränderungen von Demenzerkrankungen, sowie auf das Sterblichkeitsrisiko charakterisiert und spezifiziert.

Wir konnten zeigen, dass das Alter bei Ersterkrankung für die kognitive Leistungsfähigkeit bei der Altersdepression eine zentrale Rolle spielt, und dass hier eine heterogene Erkrankung vorliegt, deren klinische Manifestation

und Verlauf sich in Abhängigkeit vom Ersterkrankungsalter unterscheiden [60]. Spezifische Folgeuntersuchungen haben hier strukturelle Gehirnveränderungen belegen können, die mit den kognitiven Verlusten einhergehen [21, 33, 36]. Mit dieser Kenntnis sollten spezifische Präventions- und Interventionsstudien möglich sein.

Weiterhin haben wir gezeigt, wie solche neuropsychologischen Veränderungen zu signifikanten Einschränkungen in den Alltagsfertigkeiten führen können [65, 69]. Die Vorhersage des Verlaufs kognitiver Funktionen und Alltagsfertigkeiten ist für die Alterspsychiatrie von zentraler Bedeutung, da sich aus diesen Ergebnissen Behandlungsbedarf, Interventionsbedarf und Präventionsmöglichkeiten erst ableiten lassen.

Der von uns gezeigte Zusammenhang zwischen Depression und Alzheimer Demenz [75] legt nahe, dass Alois Alzheimers Bemerkung aus dem Jahre 1898 zur ‚eigenthümlichen Melancholie‘ in der Prodromalphase der Demenz [29] in der Tat ein neuropathologisches Korrelat hat, insofern, als Patienten mit Depressionen im höheren Lebensalter eine vermehrte Aktivität der Amyloidpathologie aufweisen. Die Replikation der veränderten Amyloidpathologie bei beginnender Alzheimer Demenz mit Depression [80] lässt die Hoffnung zu, in Kürze Interventionsstudien beginnen zu können, die dieser Zielgruppe eine spezifische Pharmakotherapie ermöglichen könnten. Weiter Untersuchungen sind jedoch erforderlich, um die zugrundeliegenden neurobiologischen Mechanismen der Alzheimer-Demenz mit Depression zu charakterisieren.

Depression ist zudem mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko assoziiert [30, 31]. Das bei Depression erhöhte Sterblichkeitsrisiko bestätigte sich in der Berliner Altersstudie jedoch nur für junge ältere Personen [86]. Im höchsten Lebensalter findet sich dieses Risiko nicht mehr, was auf protektive biologische Faktoren, die mit Langlebigkeit assoziiert sind, hinweisen könnte, und somit verdeutlicht, dass protektive Faktoren im höheren Lebensalter ebenso bedeutsam sein können wie Risikofaktoren [32].

Literaturverzeichnis

- [1] Murray, C. J. und Lopez, A. D. (1997): Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study, *Lancet* (Band 349), Nr. 9063, Seite 1436-42. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9164317
- [2] Andrade, L.; Caraveo-Anduaga, J. J.; Berglund, P.; Bijl, R. V.; De Graaf, R.; Vollebergh, W.; Dragomircea, E.; Kohn, R.; Keller, M.; Kessler, R. C.; Kawakami, N.; Kilic, C.; Offord, D.; Ustun, T. B. und Wittchen, H. U. (2003): The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys, *Int J Methods Psychiatr Res* (Band 12), Nr. 1, Seite 3-21. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12830306
- [3] Blazer, D. G. (2003): Depression in late life: review and commentary, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (Band 58), Nr. 3, Seite 249-65. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12634292
- [4] Kessler, R. C.; McGonagle, K. A.; Nelson, C. B.; Hughes, M.; Swartz, M. und Blazer, D. G. (1994): Sex and depression in the National Comorbidity Survey. II: Cohort effects, *J Affect Disord* (Band 30), Nr. 1, Seite 15-26. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8151045
- [5] Helmchen, H.; Baltes, M.M.; Geiselman, B.; Kanowski, S.; Linden, M.; Reischies, F.M.; Wagner, M.; Wernicke, T. und Wilms, H.U. (1999): Psychiatric Illnesses in Old Age, Baltes, P.B. und Mayer, K.U., *The Berlin Aging Study: Aging from 70 to 100* Seite 167-196, Cambridge University Press, New York.
- [6] Judd, L. L.; Akiskal, H. S. und Paulus, M. P. (1997): The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder, *J Affect Disord* (Band 45), Nr. 1-2, Seite 5-17; discussion 17-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9268771
- [7] Cohen, C. I.; Hyland, K. und Kimhy, D. (2003): The utility of mandatory depression screening of dementia patients in nursing homes, *Am J Psychiatry* (Band 160), Nr. 11, Seite 2012-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14594749
- [8] Masand, P. S. (1995): Depression in long-term care facilities, *Geriatrics* (Band 50 Suppl 1), Seite S16-24. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7493745
- [9] Parmelee, P. A.; Katz, I. R. und Lawton, M. P. (1992): Incidence of depression in long-term care settings, *J Gerontol* (Band 47), Nr. 6, Seite M189-96. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1430853
- [10] Rutter, M. (2002): The interplay of nature, nurture, and developmental influences: the challenge ahead for mental health, *Arch Gen Psychiatry* (Band 59), Nr. 11, Seite 996-1000. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12418932
- [11] Baltes, P. B. (1997): On the incomplete architecture of human ontogeny. Selection, optimization, and compensation as foundation of developmental theory, *Am Psychol* (Band 52), Nr. 4, Seite 366-80. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9109347
- [12] Roy, M. A.; Neale, M. C.; Pedersen, N. L.; Mathe, A. A. und Kendler, K. S. (1995): A twin study of generalized anxiety disorder and major depression, *Psychol Med* (Band 25), Nr. 5, Seite 1037-49. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8588001
- [13] Kendler, K. S.; Gatz, M.; Gardner, C. O. und Pedersen, N. L. (2006): Personality and major depression: a Swedish longitudinal, population-based twin study, *Arch Gen Psychiatry* (Band 63), Nr. 10, Seite

- 1113-20. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17015813
- [14] Carpenter, L. L.; Carvalho, J. P.; Tyrka, A. R.; Wier, L. M.; Mello, A. F.; Mello, M. F.; Anderson, G. M.; Wilkinson, C. W. und Price, L. H. (2007): Decreased adrenocorticotropic hormone and cortisol responses to stress in healthy adults reporting significant childhood maltreatment, *Biol Psychiatry* (Band 62), Nr. 10, Seite 1080-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17662255
- [15] Caspi, A.; Sugden, K.; Moffitt, T. E.; Taylor, A.; Craig, I. W.; Harrington, H.; McClay, J.; Mill, J.; Martin, J.; Braithwaite, A. und Poulton, R. (2003): Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene, *Science* (Band 301), Nr. 5631, Seite 386-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12869766
- [16] Kendler, K. S.; Kuhn, J. W.; Vittum, J.; Prescott, C. A. und Riley, B. (2005): The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication, *Arch Gen Psychiatry* (Band 62), Nr. 5, Seite 529-35. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15867106
- [17] Holsboer, F. (2000): The corticosteroid receptor hypothesis of depression, *Neuropsychopharmacology* (Band 23), Nr. 5, Seite 477-501. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11027914
- [18] McEwen, B. S. (2007): Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain, *Physiol Rev* (Band 87), Nr. 3, Seite 873-904. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17615391
- [19] Gillespie, C. F. und Nemeroff, C. B. (2005): Hypercortisolemia and depression, *Psychosom Med* (Band 67 Suppl 1), Seite S26-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15953796
- [20] Kunzel, H. E.; Binder, E. B.; Nickel, T.; Ising, M.; Fuchs, B.; Majer, M.; Pfennig, A.; Ernst, G.; Kern, N.; Schmid, D. A.; Uhr, M.; Holsboer, F. und Modell, S. (2003): Pharmacological and nonpharmacological factors influencing hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric in-patients, measured by the Dex-CRH test, *Neuropsychopharmacology* (Band 28), Nr. 12, Seite 2169-78. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12931142
- [21] Alexopoulos, G. S. (2006): The vascular depression hypothesis: 10 years later, *Biol Psychiatry* (Band 60), Nr. 12, Seite 1304-5. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17157096
- [22] Duman, R. S. und Monteggia, L. M. (2006): A neurotrophic model for stress-related mood disorders, *Biol Psychiatry* (Band 59), Nr. 12, Seite 1116-27. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16631126
- [23] Hellweg, R.; Ziegenhorn, A.; Heuser, I. und Deuschle, M. (2008): Serum concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in depressed patients before and after antidepressant treatment, *Pharmacopsychiatry* (Band 41), Nr. 2, Seite 66-71. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18311687
- [24] Hillen, T.; Nieczaj, R.; Munzberg, H.; Schaub, R.; Borchelt, M. und Steinhagen-Thiessen, E. (2000): Carotid atherosclerosis, vascular risk profile and mortality in a population-based sample of functionally healthy elderly subjects: the Berlin ageing study, *J Intern Med* (Band 247), Nr. 6, Seite 679-88. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10886490
- [25] Supprian, T.; Kessler, H.; Retz, W.; Rosler, M.; Grunwald, I.; Reith, W. und Falkai, P. (2003): [White matter alterations in neurodegenerative and vascular dementia], *Radiologe* (Band 43), Nr. 7, Seite 543-

51. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12955217
- [26] Chen, P.; Ganguli, M.; Mulsant, B. H. und DeKosky, S. T. (1999): The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study, *Arch Gen Psychiatry* (Band 56), Nr. 3, Seite 261-6. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10078504
- [27] Green, R. C.; Cupples, L. A.; Kurz, A.; Auerbach, S.; Go, R.; Sadovnick, D.; Duara, R.; Kukull, W. A.; Chui, H.; Edeki, T.; Griffith, P. A.; Friedland, R. P.; Bachman, D. und Farrer, L. (2003): Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study, *Arch Neurol* (Band 60), Nr. 5, Seite 753-9. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12756140
- [28] Jorm, A. F. (2000): Does old age reduce the risk of anxiety and depression? A review of epidemiological studies across the adult life span, *Psychol Med* (Band 30), Nr. 1, Seite 11-22. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10722172
- [29] Alzheimer, A. (1898): Neuere Arbeiten über die Dementia senilis, *Monatsschrift Psychiatrie und Neurologie* (Band 3), Seite 101-115.
- [30] Schulz, R.; Drayer, R. A. und Rollman, B. L. (2002): Depression as a risk factor for non-suicide mortality in the elderly, *Biol Psychiatry* (Band 52), Nr. 3, Seite 205-25. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12182927
- [31] Wulsin, L. R.; Vaillant, G. E. und Wells, V. E. (1999): A systematic review of the mortality of depression, *Psychosom Med* (Band 61), Nr. 1, Seite 6-17. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10024062
- [32] Terry, D. F.; Evans, J. C.; Pencina, M. J.; Murabito, J. M.; Vasan, R. S.; Wolf, P. A.; Kelly-Hayes, M.; Levy, D.; D'Agostino, R. B., Sr. und Benjamin, E. J. (2007): Characteristics of Framingham offspring participants with long-lived parents, *Arch Intern Med* (Band 167), Nr. 5, Seite 438-44. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17353490
- [33] Bell-McGinty, S.; Butters, M. A.; Meltzer, C. C.; Greer, P. J.; Reynolds, C. F., 3rd und Becker, J. T. (2002): Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long-term neurobiological effects of illness duration, *Am J Psychiatry* (Band 159), Nr. 8, Seite 1424-7. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12153839
- [34] Sheline, Y. I.; Gado, M. H. und Kraemer, H. C. (2003): Untreated depression and hippocampal volume loss, *Am J Psychiatry* (Band 160), Nr. 8, Seite 1516-8. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12900317
- [35] Taylor, W. D.; Steffens, D. C. und Krishnan, K. R. (2006): Psychiatric disease in the twenty-first century: The case for subcortical ischemic depression, *Biol Psychiatry* (Band 60), Nr. 12, Seite 1299-303. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17014829
- [36] Taylor, W. D.; Steffens, D. C.; MacFall, J. R.; McQuoid, D. R.; Payne, M. E.; Provenzale, J. M. und Krishnan, K. R. (2003): White matter hyperintensity progression and late-life depression outcomes, *Arch Gen Psychiatry* (Band 60), Nr. 11, Seite 1090-6. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14609884
- [37] Salloway, S.; Correia, S.; Boyle, P.; Malloy, P.; Schneider, L.; Lavretsky, H.; Sackheim, H.; Roose, S. und Krishnan, K. R. (2002): MRI subcortical hyperintensities in old and very old depressed outpatients: the important role of age in late-life depression, *J Neurol Sci* (Band 203-204), Seite 227-33. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12417389

- [38] Mayberg, H. S. (2007): Defining the neural circuitry of depression: toward a new nosology with therapeutic implications, *Biol Psychiatry* (Band 61), Nr. 6, Seite 729-30. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17338903
- [39] Stuss, D. T.; Murphy, K. J.; Binns, M. A. und Alexander, M. P. (2003): Staying on the job: the frontal lobes control individual performance variability, *Brain* (Band 126), Nr. Pt 11, Seite 2363-80. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12876148
- [40] MacDonald, S. W.; Hulstsch, D. F. und Dixon, R. A. (2003): Performance variability is related to change in cognition: evidence from the Victoria Longitudinal Study, *Psychol Aging* (Band 18), Nr. 3, Seite 510-23. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14518812
- [41] Reichenberg, A.; Weiser, M.; Rapp, M. A.; Rabinowitz, J.; Caspi, A.; Schmeidler, J.; Knobler, H. Y.; Lubin, G.; Nahon, D.; Harvey, P. D. und Davidson, M. (2005): Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: premorbid intellectual decline and risk for schizophrenia, *Arch Gen Psychiatry* (Band 62), Nr. 12, Seite 1297-304. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16330717
- [42] West, R. L. (1996): An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging, *Psychol Bull* (Band 120), Nr. 2, Seite 272-92. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8831298
- [43] Hanninen, T.; Hallikainen, M.; Koivisto, K.; Partanen, K.; Laakso, M. P.; Riekkinen, P. J., Sr. und Soininen, H. (1997): Decline of frontal lobe functions in subjects with age-associated memory impairment, *Neurology* (Band 48), Nr. 1, Seite 148-53. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9008510
- [44] Cahn, D. A.; Sullivan, E. V.; Shear, P. K.; Pfefferbaum, A.; Heit, G. und Silverberg, G. (1998): Differential contributions of cognitive and motor component processes to physical and instrumental activities of daily living in Parkinson's disease, *Arch Clin Neuropsychol* (Band 13), Nr. 7, Seite 575-83. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14590618
- [45] Boyle, P. A.; Malloy, P. F.; Salloway, S.; Cahn-Weiner, D. A.; Cohen, R. und Cummings, J. L. (2003): Executive dysfunction and apathy predict functional impairment in Alzheimer disease, *Am J Geriatr Psychiatry* (Band 11), Nr. 2, Seite 214-21. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12611751
- [46] Cosway, R.; Strachan, M. W.; Dougall, A.; Frier, B. M. und Deary, I. J. (2001): Cognitive function and information processing in type 2 diabetes, *Diabet Med* (Band 18), Nr. 10, Seite 803-10. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11678970
- [47] O'Brien, J. T.; Erkinjuntti, T.; Reisberg, B.; Roman, G.; Sawada, T.; Pantoni, L.; Bowler, J. V.; Ballard, C.; DeCarli, C.; Gorelick, P. B.; Rockwood, K.; Burns, A.; Gauthier, S. und DeKosky, S. T. (2003): Vascular cognitive impairment, *Lancet Neurol* (Band 2), Nr. 2, Seite 89-98. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12849265
- [48] Forstl, H.; Burns, A.; Luthert, P.; Cairns, N.; Lantos, P. und Levy, R. (1992): Clinical and neuropathological correlates of depression in Alzheimer's disease, *Psychol Med* (Band 22), Nr. 4, Seite 877-84. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1488485
- [49] Ganguli, M.; Dodge, H. H. und Mulsant, B. H. (2002): Rates and predictors of mortality in an aging, rural, community-based cohort: the role of depression, *Arch Gen Psychiatry* (Band 59), Nr. 11, Seite 1046-52. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12418938

- [50] Penninx, B. W.; Geerlings, S. W.; Deeg, D. J.; van Eijk, J. T.; van Tilburg, W. und Beekman, A. T. (1999): Minor and major depression and the risk of death in older persons, *Arch Gen Psychiatry* (Band 56), Nr. 10, Seite 889-95. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10530630
- [51] Schoevers, R. A.; Geerlings, M. I.; Beekman, A. T.; Penninx, B. W.; Deeg, D. J.; Jonker, C. und Van Tilburg, W. (2000): Association of depression and gender with mortality in old age. Results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL), *Br J Psychiatry* (Band 177), Seite 336-42. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11116775
- [52] Stek, M. L.; Vinkers, D. J.; Gussekloo, J.; Beekman, A. T.; van der Mast, R. C. und Westendorp, R. G. (2005): Is depression in old age fatal only when people feel lonely?, *Am J Psychiatry* (Band 162), Nr. 1, Seite 178-80. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15625218
- [53] Yaffe, K.; Edwards, E. R.; Covinsky, K. E.; Lui, L. Y. und Eng, C. (2003): Depressive symptoms and risk of mortality in frail, community-living elderly persons, *Am J Geriatr Psychiatry* (Band 11), Nr. 5, Seite 561-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14506090
- [54] Glassman, A.H. und Giardina, E.G.V. (2000): An examination of the linkage between ischemic heart disease and depression, Henn, F.A.; Sartorius, N. und Helmchen, H., *Contemporary Psychiatry* (Band 2/II), Springer, New York.
- [55] Penninx, B. W.; Beekman, A. T.; Honig, A.; Deeg, D. J.; Schoevers, R. A.; van Eijk, J. T. und van Tilburg, W. (2001): Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study, *Arch Gen Psychiatry* (Band 58), Nr. 3, Seite 221-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11231827
- [56] Sherwood, A.; Blumenthal, J. A.; Trivedi, R.; Johnson, K. S.; O'Connor, C. M.; Adams, K. F., Jr.; Dupree, C. S.; Waugh, R. A.; Bensimhon, D. R.; Gaulden, L.; Christenson, R. H.; Koch, G. G. und Hinderliter, A. L. (2007): Relationship of depression to death or hospitalization in patients with heart failure, *Arch Intern Med* (Band 167), Nr. 4, Seite 367-73. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17325298
- [57] Ben-Ezra, M. und Shmotkin, D. (2006): Predictors of mortality in the old-old in Israel: the Cross-sectional and Longitudinal Aging Study, *J Am Geriatr Soc* (Band 54), Nr. 6, Seite 906-11. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16776784
- [58] Kaplan, G. A.; Haan, M. N. und Wallace, R. B. (1999): Understanding changing risk factor associations with increasing age in adults, *Annu Rev Public Health* (Band 20), Seite 89-108. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10352851
- [59] Rowe, J. W. und Kahn, R. L. (1997): Successful aging, *Gerontologist* (Band 37), Nr. 4, Seite 433-40. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9279031
- [60] Rapp, M. A.; Dahlman, K.; Sano, M.; Grossman, H. T.; Haroutunian, V. und Gorman, J. M. (2005): Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression, *Am J Psychiatry* (Band 162), Nr. 4, Seite 691-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15800140
- [61] Steffens, D. C.; Taylor, W. D. und Krishnan, K. R. (2003): Progression of subcortical ischemic disease from vascular depression to vascular dementia, *Am J Psychiatry* (Band 160), Nr. 10, Seite 1751-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14514484
- [62] Herrmann, L. L.; Goodwin, G. M. und Ebmeier, K. P. (2007): The cognitive neuropsychology of depression in the elderly, *Psychol Med* (Band 37), Nr. 12, Seite 1693-702. URL:

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17610767
- [63] Wang, J. W.; Dranovsky, A. und Hen, R. (2008): The when and where of BDNF and the antidepressant response, *Biol Psychiatry* (Band 63), Nr. 7, Seite 640-1. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18329441
- [64] Bayer, T. A.; Schramm, M.; Feldmann, N.; Knable, M. B. und Falkai, P. (2000): Antidepressant drug exposure is associated with mRNA levels of tyrosine receptor kinase B in major depressive disorder, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (Band 24), Nr. 6, Seite 881-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11041531
- [65] Rapp, M. A.; Schnaider Beeri, M.; Schmeidler, J.; Sano, M.; Silverman, J. M. und Haroutunian, V. (2005): Relationship of neuropsychological performance to functional status in nursing home residents and community-dwelling older adults, *Am J Geriatr Psychiatry* (Band 13), Nr. 6, Seite 450-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15956264
- [66] Johnson, J. K.; Lui, L. Y. und Yaffe, K. (2007): Executive function, more than global cognition, predicts functional decline and mortality in elderly women, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (Band 62), Nr. 10, Seite 1134-41. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17921427
- [67] Razani, J.; Casas, R.; Wong, J. T.; Lu, P.; Alessi, C. und Josephson, K. (2007): Relationship between executive functioning and activities of daily living in patients with relatively mild dementia, *Appl Neuropsychol* (Band 14), Nr. 3, Seite 208-14. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17848131
- [68] Pu, S.; Matsumura, H.; Yamada, T.; Ikezawa, S.; Mitani, H.; Adachi, A. und Nakagome, K. (2008): Reduced frontopolar activation during verbal fluency task associated with poor social functioning in late-onset major depression: Multi-channel near-infrared spectroscopy study, *Psychiatry Clin Neurosci* (Band 62), Nr. 6, Seite 728-37. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19068011
- [69] Rapp, M. A.; Schnaider-Beeri, M.; Sano, M.; Silverman, J. M. und Haroutunian, V. (2005): Cross-domain variability of cognitive performance in very old nursing home residents and community dwellers: relationship to functional status, *Gerontology* (Band 51), Nr. 3, Seite 206-12. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15832049
- [70] Hultsch, D. F.; MacDonald, S. W.; Hunter, M. A.; Levy-Bencheton, J. und Strauss, E. (2000): Intraindividual variability in cognitive performance in older adults: comparison of adults with mild dementia, adults with arthritis, and healthy adults, *Neuropsychology* (Band 14), Nr. 4, Seite 588-98. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11055261
- [71] Lindenberger, U. und Baltes, P. B. (1997): Intellectual functioning in old and very old age: cross-sectional results from the Berlin Aging Study, *Psychol Aging* (Band 12), Nr. 3, Seite 410-32. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9308090
- [72] Burton, C. L.; Strauss, E.; Hultsch, D. F.; Moll, A. und Hunter, M. A. (2006): Intraindividual variability as a marker of neurological dysfunction: a comparison of Alzheimer's disease and Parkinson's disease, *J Clin Exp Neuropsychol* (Band 28), Nr. 1, Seite 67-83. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16448976
- [73] Macdonald, S. W.; Hultsch, D. F. und Dixon, R. A. (2008): Predicting impending death: inconsistency in speed is a selective and early marker, *Psychol Aging* (Band 23), Nr. 3, Seite 595-607. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18808249
- [74] Wilson, R. S.; Barnes, L. L.; Mendes de Leon, C. F.; Aggarwal, N. T.; Schneider, J. S.; Bach, J.; Pilat, J.; Beckett, L. A.; Arnold, S. E.; Evans, D. A. und Bennett, D. A. (2002): Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons, *Neurology* (Band 59), Nr. 3, Seite 364-70. URL:

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12177369
- [75] Rapp, M. A.; Schnaider-Beeri, M.; Grossman, H. T.; Sano, M.; Perl, D. P.; Purohit, D. P.; Gorman, J. M. und Haroutunian, V. (2006): Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression, *Arch Gen Psychiatry* (Band 63), Nr. 2, Seite 161-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16461859
- [76] Rapp, M. A.; Schnaider-Beeri, M.; Purohit, D. P.; Perl, D. P.; Haroutunian, V. und Sano, M. (2008): Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer disease with comorbid depression, *Am J Geriatr Psychiatry* (Band 16), Nr. 2, Seite 168-74. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18239198
- [77] Palmer, K.; Berger, A. K.; Monastero, R.; Winblad, B.; Backman, L. und Fratiglioni, L. (2007): Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease, *Neurology* (Band 68), Nr. 19, Seite 1596-602. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17485646
- [78] Robert, P. H.; Berr, C.; Volteau, M.; Bertogliati, C.; Benoit, M.; Sarazin, M.; Legrain, S. und Dubois, B. (2006): Apathy in patients with mild cognitive impairment and the risk of developing dementia of Alzheimer's disease: a one-year follow-up study, *Clin Neurol Neurosurg* (Band 108), Nr. 8, Seite 733-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16567037
- [79] Vicini Chilovi, B.; Conti, M.; Zanetti, M.; Mazzu, I.; Rozzini, L. und Padovani, A. (2009): Differential impact of apathy and depression in the development of dementia in mild cognitive impairment patients, *Dement Geriatr Cogn Disord* (Band 27), Nr. 4, Seite 390-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19339777
- [80] Sun, X.; Steffens, D. C.; Au, R.; Folstein, M.; Summergrad, P.; Yee, J.; Rosenberg, I.; Mwamburi, D. M. und Qiu, W. Q. (2008): Amyloid-associated depression: a prodromal depression of Alzheimer disease?, *Arch Gen Psychiatry* (Band 65), Nr. 5, Seite 542-50. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18458206
- [81] Sweet, R. A.; Hamilton, R. L.; Butters, M. A.; Mulsant, B. H.; Pollock, B. G.; Lewis, D. A.; Lopez, O. L.; DeKosky, S. T. und Reynolds, C. F., 3rd (2004): Neuropathologic correlates of late-onset major depression, *Neuropsychopharmacology* (Band 29), Nr. 12, Seite 2242-50. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15354182
- [82] Butters, M. A.; Klunk, W. E.; Mathis, C. A.; Price, J. C.; Ziolkowski, S. K.; Hoge, J. A.; Tsopelas, N. D.; Lopresti, B. J.; Reynolds, C. F., 3rd; DeKosky, S. T. und Meltzer, C. C. (2008): Imaging Alzheimer pathology in late-life depression with PET and Pittsburgh Compound-B, *Alzheimer Dis Assoc Disord* (Band 22), Nr. 3, Seite 261-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18580591
- [83] Small, G. W. (1998): The pathogenesis of Alzheimer's disease, *J Clin Psychiatry* (Band 59 Suppl 9), Seite 7-14. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9720481
- [84] Dwivedi, Y.; Rizavi, H. S.; Conley, R. R.; Roberts, R. C.; Tamminga, C. A. und Pandey, G. N. (2003): Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects, *Arch Gen Psychiatry* (Band 60), Nr. 8, Seite 804-15. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12912764
- [85] Jin, K.; Galvan, V.; Xie, L.; Mao, X. O.; Gorostiza, O. F.; Bredesen, D. E. und Greenberg, D. A. (2004): Enhanced neurogenesis in Alzheimer's disease transgenic (PDGF-APP^{Sw,Ind}) mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* (Band 101), Nr. 36, Seite 13363-7. URL:

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15340159
- [86] Rapp, M. A.; Gerstorf, D.; Helmchen, H. und Smith, J. (2008): Depression predicts mortality in the young old, but not in the oldest old: results from the Berlin Aging Study, *Am J Geriatr Psychiatry* (Band 16), Nr. 10, Seite 844-52. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18827231
- [87] Davidson, K. W.; Kupfer, D. J.; Bigger, J. T.; Califf, R. M.; Carney, R. M.; Coyne, J. C.; Czajkowski, S. M.; Frank, E.; Frasure-Smith, N.; Freedland, K. E.; Froelicher, E. S.; Glassman, A. H.; Katon, W. J.; Kaufmann, P. G.; Kessler, R. C.; Kraemer, H. C.; Krishnan, K. R.; Lesperance, F.; Rieckmann, N.; Sheps, D. S. und Suls, J. M. (2006): Assessment and treatment of depression in patients with cardiovascular disease: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Report, *Psychosom Med* (Band 68), Nr. 5, Seite 645-50. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17012516
- [88] Caruso, C.; Lio, D.; Cavallone, L. und Franceschi, C. (2004): Aging, longevity, inflammation, and cancer, *Ann N Y Acad Sci* (Band 1028), Seite 1-13. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15915584

Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie den Patienten und ihren Angehörigen, die an den vorliegenden Studien teilgenommen haben. Ich hoffe, dass die gewonnenen Erkenntnisse einen kleinen Teil dazu beitragen mögen, die Versorgung psychisch kranker Älterer zu verbessern. Ich danke meinen klinischen und wissenschaftlichen Lehrern, die mich in den letzten 11 Jahren begleitet haben, insbesondere Herrn Prof. Dr. Andreas Heinz für seine kontinuierliche Unterstützung und für die freundschaftliche Wiederaufnahme nach langen Jahren in den USA. Herrn Prof. Vahram Haroutounian, Herrn Prof. Jack Gorman und Frau Prof. Mary Sano danke ich für ihr mentorship und ihre kritische und konstruktive Begleitung meiner Arbeit in New York. Herrn Prof. Friedel Reischies, Herrn Prof. Hillel Grossmann, Herrn Prof. Hans Gutzmann und Herrn Prof. Marshall Folstein danke ich für ihre langjährige Unterstützung und eine kritische Begleitung, die mich nie hat vergessen lassen, dass sinnvolle Forschung klinische Kompetenz und Engagement voraussetzt. Herrn Prof. Paul Baltes und Herrn Prof. Ralf Krampe gilt mein Dank für eine wissenschaftliche Ausbildung, die meine Neugier hilfreich kanalisierte und es mir mit Ihrer weiterführenden Unterstützung erst ermöglichte, als Wissenschaftler international tätig zu werden. Nina und meiner Familie danke ich für ihre Liebe, Zeit und Unterstützung.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

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

Berlin, den 25.05.2009

Dr. med. Dr. phil. Michael A. Rapp