

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
am Campus Benjamin Franklin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Cerebrovaskuläre Reaktivität im Verlauf der Major Depression –
ein “missing link“ zwischen Depression und Schlaganfall?**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Harald Lemke

aus Berlin

Eckernförde 2011

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. P. Neu
 2. Prof. Dr. med. F. M. Reischies
 3. Priv.-Doz. Dr. med. A. Hartmann

Datum der Promotion: 09.09.2011

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|---|---|---|
| 1 | ABSTRACT | 2 |
| 2 | EINLEITUNG | 3 |
| 3 | ZIELSTELLUNG | 4 |
| 4 | PATIENTEN, PROBANDEN, MATERIAL UND METHODIK | 4 |
| | 4.1 Patienten | 4 |
| | 4.2 Probanden bzw. Kontrollen | 4 |
| | 4.3 Messverfahren | 5 |
| | 4.4 Dopplerprotokoll | 6 |
| 5 | ERGEBNISSE | 7 |
| | 5.1 Cerebrovaskuläre Reaktivität bei gesunden Personen im Verlauf | 7 |
| | 5.2 Cerebrovaskuläre Reaktivität bei Personen mit Depression | 7 |
| | 5.3 Cerebrovaskuläre Reaktivität bei an Depression Erkrankten im Verlauf und Vergleich zu einer Kontrollgruppe | 7 |
| 6 | DISKUSSION | 8 |

REFERENZLISTE

ERKLÄRUNG ÜBER DEN ANTEIL

DRUCKEXEMPLARE DER AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATIONEN

CURRICULUM VITAE

PUBLIKATIONSLISTE

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG (Selbständigkeitserklärung)

DANKSAGUNG

1 Abstract

Der zerebrale Insult stellt eine der häufigsten Todesursachen weltweit dar. Inzwischen sind zahlreiche Risikofaktoren für eine Schlaganfallerkrankung bekannt, deren Vermeidung bzw. Behandlung zu einer deutlichen Reduzierung der Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls beitragen kann. In den letzten Jahren konnten etliche Arbeitsgruppen nach der Auswertung großer, prospektiver epidemiologischer Studien belegen, dass depressive Erkrankungen ebenfalls einen unabhängigen Risikofaktor für zerebrovaskuläre Erkrankungen darstellen und zwar selbst dann, wenn für alle bisher bekannten Einflussfaktoren auf das Schlaganfallsrisiko kontrolliert wurde. Durch welchen pathophysiologischen Mechanismus Depression und Schlaganfall jedoch verbunden sein könnten ist nicht bekannt und daher Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen.

Bei der cerebrovaskulären Reaktivität handelt es sich um die Fähigkeit des Gehirns auf einen entsprechenden Stimulus mit kompensatorischer Gefäßdilatation der Arteriolen zu reagieren und so den Blutfluss konstant zu halten bzw. an einen veränderten Bedarf anzupassen. Die CVR stellt somit für die zerebrale Blutflussregulation einen wichtigen Mechanismus dar. Die CVR kann sehr einfach mittels Ultraschall quantifiziert werden.

Eine verminderte CVR wurde bisher bei verschiedenen pathologischen Zuständen gefunden, wie z.B. Diabetes mellitus, unbehandeltem Hypertonus und systemischem Lupus erythematodes. Eine verminderte CVR schließlich konnte - unabhängig von der Entstehungsursache - als ein unabhängiger Risikofaktor für das erstmalige Auftreten eines zerebralen Infarktes identifiziert werden. Wir hypothesierten, dass auch die Depression einen Zustand darstellen könnte, der zu einer verminderten CVR beiträgt und so das Schlaganfallsrisiko für die betroffenen Patienten erhöht.

In einer Pilotstudie unserer Arbeitsgruppe fanden wir, dass die CVR bei Personen mit akuter depressiver Episode gegenüber der gesunden Kontrollgruppe signifikant vermindert war. Ob und inwieweit der festgestellten reduzierten CVR längerfristig Bedeutung im Entstehen cerebrovaskulärer Erkrankungen zukommt kann jedoch erst beurteilt werden, wenn man Kenntnisse über den längerfristigen Verlauf der CVR bei depressiven Patienten hat, denn eine verminderte CVR wird höchstwahrscheinlich erst dann für ein Schlaganfallsrisiko relevant, wenn sie über einen längeren Zeitraum vermindert bleibt. Wir untersuchten daher die CVR bei Gesunden sowie bei akut an Depression Erkrankten und im Zeitverlauf - zunächst in der akuten Phase und dann erneut nach Remission. Die CVR bei Gesunden im Verlauf blieb

unverändert. Die CVR bei akut an Depression erkrankten Personen war im Vergleich zu gesunder Kontrollgruppe signifikant reduziert - auch bei Ausschluss aller vaskulären Risikofaktoren inklusive des Rauchens. Nach Remission der Erkrankung normalisierte sich die CVR jedoch wieder und nahm Werte vergleichbar denen Gesunder an. In der von uns untersuchten Patientengruppe scheint daher die verminderte CVR keine Bedeutung für ein langfristiges Schlaganfallsrisiko zu haben. In Hinblick auf zukünftige Forschung wäre es jedoch möglich, dass unter den an einer Depression leidenden Patienten eine Subgruppe existiert, die keine Verbesserung der CVR nach Remission zeigt und somit eine Risikogruppe für Schlaganfälle darstellt. Um diese hypothetische Gruppe zu identifizieren, müssen jedoch größere Patientenzahlen untersucht werden.

2 Einleitung

Die Untersuchung eines Zusammenhanges zwischen dem ischämisch zerebralen Insult und Depression fokussierte sich anfangs auf das Auftreten depressiver Symptomatik infolge von Insulten; so wurde im Konzept der sogenannten "post-stroke depression"- und der "vascular depression"-Hypothese die Depression als eine Folgeerkrankung aufgrund ischämischer Insulte formuliert. Prospektive epidemiologische Studien des letzten Jahrzehntes aber verwiesen auf die Möglichkeit einer bidirektionalen Assoziation: Personen, die an Depression erkrankten, wiesen eine statistisch signifikant höhere Schlaganfallsprävalenz auf [1, 2, 3, 4] und zwar auch nach Kontrolle anderer möglicher beeinflussender Faktoren. Über die Gründe, wie eine solche mögliche Assoziation zwischen Depression und nachfolgendem Schlaganfall vermittelt sein könnte, gibt es jedoch nur wenig Kenntnisse. Offensichtlich muss es Mechanismen geben, die jenseits der traditionellen vaskulären Risikofaktoren wirksam werden.

Unter der sogenannten Cerebrovaskulären Reaktivität (CVR) versteht man die Fähigkeit des Gehirns auf einen entsprechenden Stimulus mit Dilatation der Arteriolen zu reagieren und so den Blutfluss konstant zu halten. Dieser Mechanismus trägt dazu bei, dass der Blutfluss unter physiologischen Bedingungen im Gehirn konstant gehalten bzw. an einen veränderten Bedarf angepasst wird. Eine eingeschränkte CVR bedeutet Minderperfusion in Fällen notwendiger Bedarfsanpassung und wurde mit einem höheren Schlaganfallsrisiko in Verbindung gebracht [5, 6].

3 Zielstellung

Wir hypothesierten, dass die CVR bei akut erkrankten depressiven Patienten signifikant niedriger ist als bei gesunden Kontrollen. Wir hypothesierten ferner, dass die CVR bei depressiven Patienten auch nach der Remission der depressiven Krankheitsphase signifikant erniedrigt bleibt. Dies könnte auf ein erhöhtes Schlaganfallsrisiko bei diesen Patienten hinweisen.

4 Patienten, Probanden, Material und Methodik

Alle an den Studien teilnehmenden Personen wurden vom Untersucher über Untersuchung sowie Untersuchungsgegenstand umfassend aufgeklärt und unterzeichneten eine Einverständniserklärung (informed consent). Die Studien waren von der örtlichen Ethikkommission genehmigt.

4.1 Patienten (Studien 2 und 3)

Stationäre Patienten unserer Universitätsklinik wurden nach folgenden Einschlusskriterien ausgewählt: akute Depressive Episode nach DSM IV (strukturiertes klinisches Interview für DSM IV, Achse 1 Störung), ein Alter zwischen 18 bis 70 Jahren sowie Rechtshändigkeit. Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft und das Vorliegen jedweder vaskulärer Risikofaktoren (in Studie 3 war Rauchen erlaubt) sowie eine Vorgeschichte vaskulärer, kardialer oder neurologischer Erkrankungen.

4.2 Probanden (Studie 1)

bzw. Kontrollen (Studien 2 und 3)

Die gesunden Personen in allen drei Studien wurden aus der Allgemeinbevölkerung ausgewählt und meldeten sich auf eine Zeitungsmittelung. Probanden bzw. Kontrollpersonen waren gesund, medikamentenfrei, rechtshändig und betrieben keinen Drogenkonsum. Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, das Vorliegen jedweder vaskulärer Risikofaktoren (in den Studien 1 und 3 war Rauchen erlaubt) sowie eine Vorgeschichte vaskulärer, kardialer, psychiatrischer oder neurologischer Erkrankungen.

Vor CVR-Messung wurden alle zu untersuchenden Personen vollständig neurologisch sowie kardial (einschließlich eines EKGs) untersucht und Blut abgenommen. Darüber hinaus wurde eine detaillierte Krankengeschichte erhoben. Abweichungen von Ein- bzw. Ausschlussfaktoren der jeweiligen Studie führten zum Ausschluss von der Studienteilnahme.

Aktuelles Bestehen einer depressiven Episode wurde mittels des strukturierten klinischen Interviews nach DSM-IV, Achse 1 Störung - Depression [7] und der Hamilton Depressions-Skala (HAMD) [8] von einem entsprechend geschulten Untersucher erhoben.

Das Vorliegen vaskulärer Risikofaktoren wurde auf der Basis von Standarddefinitionen bestimmt [eingeschlossen kardiale Arrhythmie, koronare Herzerkrankung, Hypertonus (systolische Blutdruckwerte >130 mmHg und/oder diastolische Werte von >90mmHg bei zwei aus sechs Messungen an drei verschiedenen Tagen oder die Verwendung antihypertensiver Medikation), Diabetes mellitus (behandelt oder Nüchtern-Glukose-Werte >5.7 mmol/L), Hypercholesterolämie (behandelt oder Cholesterolvere >5.2 mmol/L oder HDL-Cholesterol <0.9 mmol/L oder LDL-Cholesterol >3.9 mmol/L), Hypertriglyceridämie (behandelt oder Werte >1.7 mmol/L)].

Bei den entsprechenden Studien wurde das Rauchverhalten nach kalkulierten Packungsjahren bemessen. Ein Packungsjahr war definiert als die mittlere Anzahl Packungen konsumierter Zigaretten pro Tag x Jahre. Nicht-Rauchen war definiert als kontinuierlicher Verzicht auf Zigaretten in den letzten 15 Jahren.

4.3 Messverfahren

Ausgehend von der von unserer Arbeitsgruppe durchgeführten Pilotstudie "Cerebrovaskuläre Reaktivität unter Major Depression" [9] wurde in allen drei von uns durchgeführten weiterführenden Studien auf dieselbe ursprünglich gewählte Form des Messens der CVR zurückgegriffen.

Doppler-Sonographie ermöglicht direktes, nicht-invasives und reproduzierbares Messen der Blutfluss-Geschwindigkeit in den großen hirnersorgenden Arterien. Bei Patienten sowie Probanden bzw. Kontrollen wurde die zerebrale Blutfluss-Geschwindigkeit mittels transkranialem Doppler erfasst. Der Anstieg der Blutfluss-Geschwindigkeit nach Stimulation mit Acetazolamid gilt als reliable Methode zum Bestimmen der Cerebrovaskulären Reaktivität [10]. Den Empfehlungen von Dahl et al folgend [11] wurde Stimulation durch drei-minütige intravenöse Applikation von 15mg/kg Körpergewicht Acetazolamid (ACZ) erzielt und die CVR ermittelt aus der Differenz zwischen maximaler mittlerer Blutfluss-Geschwindigkeit bei Baseline (vor Stimulation/Ruhephase) sowie der maximalen mittleren Blutfluss-Geschwindigkeit nach Acetazolamidwirkung über zwei Minuten.

4.4 Dopplerprotokoll

In allen drei Studien kamen dasselbe Dopplermessgerät [TC 2-64 transkranieller Doppler (EME Medizinische Elektronik, Ueberlingen/Germany)] sowie derselbe Schallkopf für die Messungen zur Anwendung.

Die Untersuchung wurde in einem ruhigen Raum ohne Fenster durchgeführt. Zu untersuchende Personen lagen in komfortabler Position. Alle Patienten und Probanden bzw. Kontrollen nahmen in den letzten beiden Stunden vor Untersuchung kein Koffein in jedweder Form zu sich. Raucher ließen vom Nikotinkonsum mindestens eine Stunde vor Untersuchungsbeginn ab.

Um nach Interrater-Variabilität und diurnalen Variationen der CVR zu kontrollieren, wurden die Messungen in den jeweiligen Studien von demselben Untersucher zwischen 4 und 6 Uhr nachmittags durchgeführt.

Um intrakranielle Stenosen auszuschließen, die die Messung und Messwerte der CVR hätten beeinflussen können, wurde bei allen an der Untersuchung teilnehmenden Personen eine vollständige Untersuchung von beiden anterioren, medialen und posterioren Arterien sowie beiden inneren als auch äußeren Karotiden und von A. basilaris und Vertebralarterien mittels Doppler-Sonographie durchgeführt.

Die mittlere Fluss-Geschwindigkeit (mean flow volume - MFV) der linken A. cerebri media wurde kontinuierlich mit einem TC 2-64 transkraniellen Doppler-Ultraschallgerät gemessen. Ein an einem Kopfgestell montierter 2-Mhz Schallkopf wurde im linken temporalen Knochenfenster angeordnet, um kontinuierliche Messungen zu erhalten. Das stärkste Signal wurde in einer Tiefe von 45 bis 55mm aufgesucht. Die MFV wurde in Zentimeter je Sekunde gemessen.

Baseline-MFV (bei Ruhe und vor Stimulation) wurde bestimmt, indem die kontinuierliche maximale MFV über 2 Minuten während eines 10 Minuten Zeitraumes ermittelt wurde. Im direkten Anschluss erfolgte die intravenöse Applikation von ACZ über 3 Minuten. Im weiteren Verlauf wurde fortlaufend über einen Zeitraum von 20 Minuten die MFV jede zweite Minute dokumentiert und schließlich der maximale kontinuierliche Anstieg der MFV über 2 Minuten bestimmt. Die CVR wurde gemessen als die Differenz zwischen maximalem MFV über 2 Minuten nach Stimulation mit ACZ und maximalem Baseline-MFV über 2 Minuten.

5 Ergebnisse

Aus den drei Studien ergeben sich für die untersuchten Stichproben folgende wesentliche Ergebnisse:

5.1 Cerebrovaskuläre Reaktivität bei gesunden Personen im Verlauf [Studie 1]

Die CVR wurde bei gesunden Personen (N=33) zu zwei Zeitpunkten erhoben. Das Intervall zwischen Erst- und Nachuntersuchung lag bei $\bar{O} 21.6 \pm 10.8$. Bei der CVR zeigten sich keine signifikant differierenden Werte beim Vergleich der Erst- und Nachuntersuchung. Die Kovarianzanalyse zeigte, dass die untersuchten Variablen Geschlecht, Nikotinkonsum, Alter oder das Zeitintervall zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten ohne signifikanten Einfluss auf das Ergebnis waren.

5.2 Cerebrovaskuläre Reaktivität bei Personen mit Depression [Studie 2]:

Die CVR wurde einmalig bei akut Depressiven (N=25) sowie bei einer gesunden Kontrollgruppe (N=25) bestimmt. Alle traditionellen vaskulären Risikofaktoren einschliesslich des Rauchens waren ausgeschlossen. Die Gruppe der depressiven Patienten zeigte eine signifikant schlechtere CVR als die gesunden Kontrollen. In einer Kovarianzanalyse untersuchten wir den Einfluss von Alter, Geschlecht und der Baseline-Blutflussgeschwindigkeit vor Stimulation. Erwartungsgemäß hatte die Blutflussgeschwindigkeit vor Stimulation einen signifikanten Einfluss auf die Blutflussgeschwindigkeit nach Stimulation. Das Alter hatte einen geringen, aber signifikanten Einfluss, das Geschlecht jedoch nicht.

5.3 Cerebrovaskuläre Reaktivität bei an Depression Erkrankten im Verlauf und Vergleich zu einer Kontrollgruppe [Studie 3]:

Die CVR wurde in einer Gruppe von Patienten (N=29) in akuter Phase einer Depression sowie nach weiteren 21 Monaten bei Bestehen voller Remission gemessen ($\bar{O} 21.62 \pm 8.62$). Eine Kontrollgruppe mit gesunden Personen (N=33) wurde ebenfalls zu zwei verschiedenen Zeitpunkten mit vergleichbarem Intervall dazwischen untersucht ($\bar{O} 20.95 \pm 11.38$). Patienten und Kontrollen waren frei von traditionellen vaskulären Risikofaktoren bis auf das Rauchen. Die CVR unterschied sich in der gesunden Kontrollgruppe im Vergleich beider Untersuchungszeitpunkte nicht signifikant. Die CVR in der Patientengruppe jedoch verbesserte sich von der Erst (akuten Erkrankungsphase)- zur Nachuntersuchung (Remission) signifikant. In beiden Gruppen zeigten konfundierende Variablen wie Alter und Packungsjahre keinen Einfluss.

Zusammenfassend fanden wir:

1. Die CVR bei Personen mit akuter depressiver Episode zeigte sich gegenüber Gesunden statistisch signifikant eingeschränkt [Studien 2 und 3], selbst bei Ausschluss aller bekannten vaskulären Risikofaktoren einschließlich des Rauchens [Studie 2].
2. Die CVR bei Gesunden im Zeitverlauf veränderte sich nicht signifikant [Studien 1 und 3].
3. Die CVR zeigte in einer Verlaufsuntersuchung bei akut Depressiven signifikant schlechtere Werte im Vergleich zu Gesunden, nahm aber nach Remission der Krankheitsepisode Werte an, die sich von denen der Kontrollen nicht mehr unterschieden [Studie 3].

6 Diskussion

Die CVR bei Gesunden zeigte im Verlauf keine signifikanten Änderungen. In der akuten Phase einer Depression erwies sich die CVR - auch bei Ausschluss aller vaskulären Risikofaktoren, einschließlich des Rauchens - gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe als reduziert. Nach Remission der depressiven Episode regulierte sich die CVR auf Werte, die den Werten Gesunder entsprachen.

Wie eingangs benannt, stehen Zerebraler Insult und Depression mutmaßlich in wechselseitiger Beziehung zueinander. Unabhängig von zugrundeliegenden pathophysiologischen Entstehungsmechanismen wird eine verminderte CVR von verschiedenen Autoren als unabhängiger Risikofaktor für das erstmalige Auftreten eines Insults eingeschätzt [12, 13]. Sie ist bei verschiedenen Erkrankungen, bei denen auch eine Assoziation zum Insult bekannt ist, u.a. dem Diabetes Mellitus oder bei Hypertonie eingeschränkt.

Die Annahme, dass eine reduzierte CVR auch bei an Depression erkrankten Personen ohne anderen vaskulären Risikofaktor zu finden sein kann, konnten wir mit unseren Studien überprüfen und zeigen.

Unsere Hypothese, dass die CVR bei Personen mit Depression auch nach erfolgter Remission reduziert bleibt, war durch unsere Untersuchung nicht zu bestätigen. Bei an Depression Erkrankten hingegen ergab die Nachuntersuchung nach erfolgter Remission eine Annäherung der Werte an die Gesunder.

Auch bei anderen Erkrankungen, unter denen die CVR beeinträchtigt ist, scheint es nach erfolgter erfolgreicher Behandlung zu ähnlich positiven Veränderungen zu kommen. So ergab eine CVR-Messung bei an Hypertonus leidenden Personen (N=42; Durchschnittsalter: 34 Jahre) ein Normalisieren der CVR nach 60 Tagen antihypertensiver Behandlung verglichen zum Messzeitpunkt vor Behandlung und im Vergleich mit gesunder Kontrollgruppe [14]. Ähnlich verhielt es sich in einer Untersuchung bei Personen mit subkortikaler Mikroangiopathie (N=16; Durchschnittsalter: 68), die über 2 Monate mit Pravastatin-Natrium behandelt wurden. Die CVR besserte sich mit der Behandlung [15].

Über welchen Zeitraum eine reduzierte CVR bestehen muss, damit ein höheres Risiko für den Schlaganfall gegeben ist, fehlt derzeit jede Kenntnis. Ein proportionales Abhängigkeitsverhältnis scheint wahrscheinlich: je länger das Bestehen reduzierter CVR, desto höher ist der mögliche Beitrag zum Risiko. Soweit dies zutrifft, wäre davon auszugehen, dass das CVR-vermittelte Schlaganfallrisiko in unserer Stichprobe entsprechend klein war.

Anhand unserer Ergebnisse ist nicht zu sagen, dass das höhere Schlaganfallrisiko, das sich in den eingangs benannten epidemiologischen Studien bei depressiven Personen fand, CVR-vermittelt ist. Es wäre im Hinblick auf zukünftige Studien jedoch zu untersuchen, ob es eine Untergruppe an Patienten gibt, bei der es zu keiner Normalisierung der CVR auch nach Remission kommt oder aber sich das Risiko auf Personen beschränkt, die keine vollständige Remission der Depression erreichen und deshalb weiterhin eine verminderte CVR aufweisen. Im Hinblick auf diese potentiellen Gruppen bedarf es jedoch der Untersuchung größerer Stichproben und erweiterter intraindividuelle Verlaufsbeobachtungen. Zu fragen sind u.a., inwieweit die Dauer einer depressiven Episode, die Anzahl der Episoden und der Behandlungserfolg gegenüber unbehandelter bzw. nicht erfolgreich behandelter Erkrankung Einfluss nehmen.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Frage, ob eine verminderte CVR bei Depressiven das Schlaganfallrisiko erhöhen könnte, nicht abschließend beantwortet werden konnte. Auch zu den Einflussgrößen, die potentiell Ausmaß und Verlauf einer verminderten CVR bestimmen, wie z.B. Medikamenteneinfluss, Schwere und Dauer der Erkrankung, kann noch nicht ausreichend Stellung bezogen werden. Dass die CVR bei akuter Depression vermindert ist, konnte gezeigt werden, über die Bedeutung für den weiteren Prognoseverlauf bedarf es jedoch noch eingehender Studien.

REFERENZLISTE

- 1 Jonas BS, Mussolino ME. Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosomatic Medicine* 2000;62(4):463-71.
- 2 Larson SL, Owens PL, Ford D, Eaton W. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. *Stroke* 2001;32(9):1979-83.
- 3 Ohira T, Iso H, Satoh S, Sankai T, Tanigawa T, Ogawa Y, Imano H, Sato S, Kitamura A, Shimamoto T. Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese. *Stroke* 2001;32(4):903-8.
- 4 Salaycik KJ, Kelly-Hayes M, Beiser A, Nguyen A-H, Brady SM, Kase CS, Wolf PA. Depressive symptoms and risk of stroke: the Framingham Study. *Stroke* 2007;38(1):16-21.
- 5 Yonas H, Smith HA, Durham SR, Pentheny SL, Johnson DW. Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *Journal of Neurosurgery* 1993;79:483-9.
- 6 Silvestrini M, Troisi E, Matteis M, Cupini LM, Caltagirone C. Transcranial doppler assessment of cerebrovascular reactivity in symptomatic and asymptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 1996;27:1970-3.
- 7 First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders (SCID I). Administration Booklet, American Press, Washington, DC 1997.
- 8 Hamilton M. Rating depressive patients. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1980; 41(12Pt2):21-4.
- 9 Neu P, Schlattmann P, Schilling A, Hartmann A. Cerebrovascular reactivity in major depression: a pilot study. *Psychosomatic Medicine* 2004;66:6-8.
- 10 Dahl A, Lindegaard K-F, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Nornes H. A comparison of transcranial Doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity. *Stroke* 1992;23:15-9.
- 11 Dahl A, Russell D, Rootwelt K, Nyberg-Hansen R, Kerty E. Cerebral vasoreactivity assessed with transcranial Doppler and regional cerebral blood flow measurements. *Stroke* 1995;26(12):2302-6.
- 12 Molina C, Sabín JA, Montaner J, Rovira A, Abilleirra S, Codina A. Impaired cerebrovascular reactivity as a risk marker for first-ever lacunar infarction: a case-control study. *Stroke* 1999;30(11):2296-301

- 13 Yonas H, Smith HA, Durham SR, Pentheny SL, Johnson DW. Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *Journal of Neurosurgery* 1993;79:483-9.
- 14 Troisi E, Attanasio A, Matteis M, Bragoni M, Monaldo BC, Caltagirone C, Silvestrini M. Cerebral hemodynamics in young hypertensive subjects and effects of atenolol treatment. *Journal of the Neurological Sciences* 1998;159(1):115-9.
- 15 Sterzer P, Meintzschel F, Rösler A, Lanfermann H, Steinmetz H, Sitzer M. Pravastatin improves cerebral vasomotor reactivity in patients with subcortical small-vessel disease. *Stroke* 2001;32(12):2817-20.

ERKLÄRUNG

ÜBER DEN ANTEIL AN DEN FOLGENDEN DREI PUBLIKATIONEN

- [1] Schwertfeger N, Neu P, Schlattmann P, Lemke H, Heuser I, Bajbouj M. Cerebrovascular reactivity over time course in healthy subjects.
Journal of the Neurological Sciences 2006; 249(2):135-139.
- [2] Gómez-Carrillo de Castro A, Bajbouj M, Schlattmann P, Lemke H, Heuser I, Neu P. Cerebrovascular reactivity in depressed patients without vascular risk factors.
Journal of Psychiatric Research 2008;42(1):78-82.
- [3] Lemke H, Gómez-Carrillo de Castro A, Schlattmann P, Heuser I, Neu P. Cerebrovascular reactivity over time-course - From major depressive episode to remission.
Journal of Psychiatric Research 2010;44(3):132-136.

Hiermit bestätigen die Unterzeichnenden, dass Herr Harald Lemke folgende Anteile an den drei Publikationen erbracht hat:

- 1 40% Beitrag im Einzelnen: Untersuchung, Screening und Rekrutierung der Probanden/Patienten, Literaturrecherche, Mitarbeit beim Verfassen des Artikels.
- 2 25% Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit bei Untersuchung, Screening und Rekrutierung der Probanden/Patienten, Literaturrecherche, Mitarbeit beim Verfassen des Artikels.
- 3 60% Beitrag im Einzelnen: Durchführung aller Doppleruntersuchungen unter Anleitung, Screening und Rekrutierung, Literaturrecherche, Verfassen des Artikels.

PD Dr. med. Peter Neu
(Doktorvater)

Harald Lemke
(Doktorand)

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

PUBLIKATIONSLISTE

- [1] Schwertfeger N, Neu P, Schlattmann P, Lemke H, Heuser I, Bajbouj M. Cerebrovascular reactivity over time course in healthy subjects. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 249(2):135-139. **IP 2,36**
- [2] Gómez-Carrillo de Castro A, Bajbouj M, Schlattmann P, Lemke H, Heuser I, Neu P. Cerebrovascular reactivity in depressed patients without vascular risk factors. *Journal of Psychiatric Research* 2008;42(1):78-82. **IP 3,30**
- [3] Lemke H, Gómez-Carrillo de Castro A, Schlattmann P, Heuser I, Neu P. Cerebrovascular reactivity over time-course - From major depressive episode to remission. *Journal of Psychiatric Research* 2010;44(3):132-136. **IP 3,30**

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich, Harald Lemke, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

**Cerebrovaskuläre Reaktivität im Verlauf der Major Depression –
ein “missing link“ zwischen Depression und Schlaganfall?**

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.

Eckernförde, den

Harald Lemke

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt dem Betreuer meiner Promotionsarbeit, Herrn Privatdozent Dr. med. Peter Neu. Er gab mir nicht nur die Möglichkeit, an dieser Studie mitzuarbeiten, sondern erwies sich als *Doktorvater* im besten aller Sinne: Ich erfuhr durch ihn beständige Unterstützung und Anregung. Von seiner Ruhe, Umsicht und seinem Wissen konnte ich stets profitieren – letztlich ist es seinem Bemühen um mich über die eigentlichen Studien hinaus zu verdanken, dass ich die vorliegende Arbeit in dieser Form zu vollenden vermochte.

Mein Dank gilt des Weiteren meiner Arbeitsgruppe, allen Coautorinnen und Coautoren sowie den teilnehmenden Patientinnen, Patienten und Kontrollpersonen der wissenschaftlichen Studien. Frau Hagenbruch und Frau Hirche aus dem Promotionsbüro danke ich für ihr großes Engagement.

Ich danke meiner Familie für ihre Unterstützung in den unterschiedlichen Phasen meiner Entwicklung, den Freunden, auf die ich mich immer verlassen konnte, und allen Begegnungen, die mich lehrten und lehren, dass „fast alles“ von mehreren Blickwinkeln aus betrachtet werden kann und verstanden sein will.