

**Aus dem Institut für Psychoneuroimmunologie
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg**

DISSERTATION

**Routinenachweis des Brain-derived neutrophilic factors im
Patientenserum bei Angst und Depression, eine Pilotstudie an
stationären psychosomatischen Patienten**

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

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin**

von

Francie Landen

aus Stendal

Datum der Promotion: 05.06.2016

INHALT

ABSTRAKT (Deutsch/Englisch)

VI/ VII

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	BDNF- EIN MITGLIED DER FAMILIE DER NEUROTROPHINE.....	1
1.1.1	BIOCHEMIE	2
1.1.2	DIE REZEPTOREN	2
1.1.2.1	Der Trk-Rezeptor	2
1.1.2.2	Der p75-Rezeptor.....	3
1.1.3	LOKALISATION IM NERVENSYSTEM	4
1.1.4	LOKALISATION IN NICHT NEURONALEN GEWEBEN,	
	INSBESONDERE IM BLUT	4
1.1.5	FUNKTION.....	5
1.2	DEPRESSION UND ANGST UND IHRE VERKNÜPFUNG ZU STRESS-ACHSEN	8
1.2.1	NEURONALE BDNF-EXPRESSION BEI DEPRESSION UND ANGST	11
1.2.2	VERÄNDERUNGEN DER BDNF-SPIEGEL IM BLUT	
	BEI DEPRESSION UND ANGST	12
2	ZIELSETZUNG.....	14
3	MATERIAL	15
3.1	GERÄTE.....	15
3.2	CHEMIKALIEN, PUFFER, LÖSUNGEN.....	16
3.3	ENZYME, SUBSTRATE, STIMULANTIEN	16
3.4	VERBRAUCHSMATERIALIEN	17
4	METHODEN	18
4.1	STUDIENDESIGN	18
4.1.1	REKRUTIERUNG VON PROBANDEN	18
4.2	MERKMALE, MESSGRÖßEN UND VARIABLEN	20
4.2.1	DIE FRAGEBÖGEN	20
4.2.1.1	SCL-90.....	20

4.2.1.2	HADS-D	21
4.3	DIE BLUTPROBENGEWINNUNG	21
4.3.1	DURCHFÜHRUNG DER BLUTENTNAHME	22
4.3.2	AUFBEREITUNG DER BLUTPROBEN, GEWINNUNG VON SERUM	22
4.4	BDNF ELISA	22
4.4.1	METHODE ELISA	22
4.4.2	ANSETZEN DER STANDARDREIHE.....	23
4.4.3	HERSTELLUNG DER VERDÜNNUNG	24
4.4.4	VORBEREITUNG DES ASSAY.....	24
4.4.5	ASSAY	25
4.5	STATISTIK	26
5	ERGEBNISSE.....	27
5.1	PROBANDENCHARAKTERISTIKA.....	27
5.1.1	PROBANDEN MIT EINER BLUTENTNAHME	27
5.1.2	PROBANDEN MIT ZWEI BLUTENTNAHMEN.....	27
5.2	AUSWERTUNG BDNF.....	28
5.2.1	BDNF ZUR AUFNAHME (T1) UND ENTLASSUNG (T2).....	28
5.2.2	BDNF BEI ANGST UND DEPRESSION.....	30
5.2.2.1	Ergebnisse der Depressions- und Angst-Analyse	31
5.2.2.2	HADS.....	32
5.2.2.3	SCL-90.....	32
5.2.2.4	Lineare Regressionsanalyse für BDNF und Angst- und Depressionsscores	33
5.2.2.5	Cross-Lagged-Modell	34
5.2.3	BDNF IM ZUSAMMENHANG MIT WEITEREN KLINISCHEN DATEN	37
5.2.4	BDNF UND DAS GESCHLECHT	38
5.2.4.1	Ancova-Analyse für BDNF und Geschlecht	39
5.2.5	BDNF IM ZUSAMMENHANG MIT DER MEDIKAMENTENEINNAHME.....	40
6	DISKUSSION.....	41
6.1	BDNF IM VERGLEICH MIT ANGST- UND DEPRESSIONSLEVELN	42
6.2	BDNF UND DAS GESCHLECHT.....	47

6.3	BDNF UND DER EINFLUSS EINER EINNAHME VON PSYCHOTROPEN SUBSTANZEN	49
6.4	ANDERE EINFLUSSPARAMETER AUF DIE BDNF-SERUM-SPIEGEL.....	51
7	ZUSAMMENFASSUNG.....	54
8	LITERATURVERZEICHNIS	56
9	ANHANG	68
9.1	ABKÜRZUNGEN	68
10	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	71
11	TABELLENVERZEICHNIS	71
12	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	73
13	LEBENS LAUF.....	74
14	DANKSAGUNG	75

ABSTRAKT

Routinenachweis des Brain-derived neurotrophic factors im Patientenserum bei Angst und Depression, eine Pilotstudie an stationären psychosomatischen Patienten

Einleitung: BDNF wird als einer der Hauptmediatoren der Neurotrophine ein wichtiger Einfluss auf psychische Störungen, insbesondere der Depression, zugeschrieben. Es wurden Veränderungen von BDNF-Spiegeln im Serum bei psychisch Kranken festgestellt. Ziel unserer Untersuchung war die Evaluation der BDNF-Serum-Werte in einem heterogenen Patientenspektrum im Vergleich mit Depressions- und Angstscores vor und nach einer psychosomatischen stationären Therapie.

Methoden: Zu Beginn der Therapie wurden von 85 Probanden Serum-Proben zur BDNF-Bestimmung mittels ELISA gewonnen. Bei 74 Probanden erfolgte eine zweite Blutentnahme zum Abschluss der stationären Behandlung. Zeitgleich wurden Depressions- und Angstscores mittels SCL-90 und HADS und weitere Parameter wie Geschlecht, Medikamenteneinnahme, Alter, BMI etc. miterfasst.

Ergebnisse: Frauen zeigten bei Entlassung signifikant höhere BDNF-Serum-Werte im Vergleich zu Männern. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Werten von BDNF zum Zeitpunkt der Entlassung und der erfolgten Einnahme von Antidepressiva. Es zeigte sich keine relevante Veränderung der BDNF-Spiegel in einem heterogenen Patientengut und bei Betrachtung der Patienten mit einer Depression vor und nach Abschluss der stationären Therapie. Es wurde keine Korrelation zwischen BDNF mit Angst- und Depressionsscores ermittelt.

Zusammenfassung: BDNF ist ein stark variabler Parameter, der für den klinischen Alltag als Biomarker höchstwahrscheinlich keine Bedeutung erlangen wird. Allerdings scheint die differenziertere Überprüfung des Effektes einer medikamentösen Behandlung und psychotherapeutischen Intervention, die Beeinflussung durch andere Parameter - wie unter anderem das Geschlecht, die Hormonlage, die Dauer und Häufigkeit von depressiven Episoden - auf die BDNF-Werte notwendig. Hierdurch wird gegebenenfalls eine Evaluierung einer psychotherapeutischen Komplexbehandlung möglich.

ABSTRACT

Routine analysis of brain-derived neurotrophic factor in blood serum of patients with anxiety and depression, a pilot study on patients with psychosomatic hospital treatment

Introduction: BDNF is ascribed to be one of the main mediators of the neurotrophin family having an important impact on mental disorders, especially on depression. Changes of BDNF-levels in serum of depressed subjects have been found. Our analysis aimed to evaluate the BDNF serum-levels in a spectrum of heterogeneous patients in comparison to depression and fear scores before and after a psychosomatic hospital treatment.

Methods: At the beginning of the therapy serum samples of 85 subjects were taken in order to determine BDNF by using ELISA. 74 subjects had to undergo a second taking of blood samples at the end of the hospital treatment. At the same time depression and fear scores were acquired by SCL-90 and HADS and more parameter such as gender, taking drugs, age or body mass index.

Results: When being discharged from hospital women in comparison to men showed significant higher BDNF serum levels. There was a significant correlation of the level of BDNF and the taking of antidepressants at the time of being discharged. There wasn't any relevant change of BDNF levels in a group of heterogeneous patients and when analysing depressed patients before and after the psychosomatic hospital treatment. A correlation of BDNF and fear and depression scores was not found.

Conclusion: BDNF is a strongly variable parameter probably not gaining any importance of clinical workaday life. But it seems to be necessary to examine the impact on BDNF levels produced by a medical treatment and a psychotherapeutic intervention, the influence by more parameter such as the gender, the hormonal balance, the period and frequency of episodes of depression in a more differentiated way. As a result an evaluation of a psychotherapeutic complex treatment could be possible.

1 Einleitung

„Jedes Jahr sind etwa 33,3% der Bevölkerung von mindestens einer Störung betroffen.“ (Müters 2013). Die Rede ist von einer der größten Erkrankungsgruppen in Deutschland den psychischen Störungen. Die Erkenntnis der enormen volkswirtschaftlichen Bedeutung und die Zunahme der sozialmedizinischen Akzeptanz führen zum steigenden wissenschaftlichen Interesse an diesen Erkrankungsgruppen. Depressionen und Angststörungen machen gemeinsam rund ein Viertel aller psychischen Störungen aus (Jacobi 2014). Bis heute konnten ihre Entstehungsmechanismen noch nicht vollständig geklärt werden. In einem wichtigen Zusammenhang mit ihrer Entstehung stehen das Nervensystem und seine Mediatoren. Die Neurotrophine haben hierbei eine zentrale Stellung, da sie eine Führungsrolle in den neuronalen Strukturveränderungen einnehmen, die mit Angst und Depression assoziiert sind (Sandler 2001). Neurotrophine stehen dabei in zahlreichen Wechselwirkungen mit den verschiedenen Neurotransmittersystemen, deren Einfluss auf Depression und Angst nachgewiesen werden konnte. Der Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) stellt sich in Bezug auf Depressionen und Angststörungen als einer der Hauptmediatoren der Neurotrophine dar (Hashimoto 2004). Seine Bedeutung für die Entstehung und den Verlauf von psychischen Störungen, sein möglicher Einfluss auf Schweregrade dieser Erkrankungsbilder und sein eventueller Nutzen für die Evaluation und Optimierung von Therapien sollen im Folgenden dargestellt werden.

1.1 BDNF- Ein Mitglied der Familie der Neurotrophine

Im Jahr 1954 konnte zum ersten Mal der nerve growth factor (NGF) aus der Speicheldrüse einer Maus extrahiert werden (Cohen et al. 1954). Dies kann als die eigentliche Geburtsstunde der Familie der Neurotrophine bezeichnet werden. Es folgte die Entdeckung von vier weiteren in Säugetieren nachweisbaren und mit NGF struktur- und funktionsverwandten Neurotrophinen, die auch als sogenannte „NGF-Superfamilie bezeichnet werden (Lang et al. 2004). Der brain-derived neurotrophic factor (BDNF) wurde 1982 aus dem Schweinegehirn isoliert (Barde et al. 1982). Die Beteiligung der Neurotrophine an der Entwicklung des vertebraten Nervensystems sowie an neuronaler Aktivität und Plastizität im ausgewachsenen Organismus (Schwab und Thoenen 1985)

ist für die Entstehung von zahlreichen neuronalen und psychiatrischen Erkrankungen, wie beispielsweise Depression, Alzheimer, Epilepsie und Parkinson, relevant (Hörtnagl 1997). Dies führte in den letzten Jahrzehnten zu einem enormen Interesse an der Erforschung dieser Mediatoren.

1.1.1 Biochemie

Die Sequenzierung von BDNF bewies die Strukturverwandtheit mit dem Hauptvertreter der Neurotrophin-Familie NGF (Hohn 1990).¹ Der isoelektrische Punkt des basischen Peptids BDNF liegt bei ca. 10,1. Es hat eine spezifische Aktivität von 0,4ng/ml pro Unit (entspricht $3 \times 10^{-11} \text{M}$) (Barde 1982). Durch Modifizierung entsteht über die Zwischenstufen Präpropeptid und Propeptid² im Endoplasmatischen Reticulum und trans-Golgi-Netzwerk ein matures BDNF-Peptid von 118-AS-Länge. Das monomere BDNF-Peptid hat ein Molekulargewicht von ca. 14kD, das Dimer demzufolge ca. 28kD. In seiner aktiven Form bildet BDNF größtenteils Dimere (Mowla 2001). BDNF kann sowohl auf dem konstitutiven Weg als auch über eine regulierte Sekretion freigesetzt werden.³ Dies lässt auf verschiedene Funktionen von BDNF, vor allem im Zusammenhang mit der Ausbildung der synaptischen Plastizität, schließen (Mowla 1999; Lu 2003; Lessmann 2003).

1.1.2 Die Rezeptoren

1.1.2.1 Der Trk-Rezeptor

Neurotrophine wirken über zwei unterschiedliche Rezeptorklassen. Eine dieser beiden ist die Klasse der Tyrosinkinase-Rezeptoren. Diese haben eine hohe Bindungsspezifität. So wirkt NGF vor allem über den TrkA Rezeptor, BDNF und NT4/5 über den TrkB Rezeptor (Teng und Hempstead 2004).⁴ Die Signalkaskaden dienen der Erhaltung des neuronalen Überlebens von sympathischen und peripheren Neuronen (Kaplan und Miller 2000).

¹ Genetik BDNF (Maisonpierre 1991, Tapia-Arancibia Lucia 2004)

² Bedeutung BDNF-Propeptid: (Greenberg 2009, Lee 2001)

³ Details Sekretionswege (Lou 2005)

⁴ NT3-TrkC-Rezeptor (Teng und Hempstead 2004)

Der Wirkung von BDNF auf die zahlreichen Signalkaskaden des TrkB-Rezeptors wird ein starker Einfluss auf die synaptische Plastizität und die Langzeitpotenzierung (LTP) beigemessen. -/-TrkB-knockout-Mäuse werden anatomisch normal geboren. Sie zeigen jedoch ein erhebliches Neuronendefizit im Ganglion trigeminale und im Ncl. motorius nervi facialis von bis zu 60%, einen Motoneuronenverlust im Rückenmark sowie in den sensorischen Hinterwurzelganglien von bis zu 34%. Sie sind unfähig, Nahrung aufzunehmen, versterben daher binnen 48 Stunden (Klein 1994).

1.1.2.2 Der p75-Rezeptor

Neben der Familie der Trk-Rezeptoren, die NT spezifisch binden, existiert der p75-Rezeptor aus der Tumornekrosefaktor-Familie. Dieser besitzt wesentliche Funktion für den Ablauf des regulierten Zelltodes- der Apoptose (Rassow 2012). Der Rezeptor scheint seine Wirkung hauptsächlich in bestimmten Untergruppen von sympathischen und sensorischen Neuronen des peripheren Nervensystems zu entfalten (Klein 1994). Die Rezeptoraktivierung erfolgt ligandenabhängig. Die dadurch eingeleitete Apoptose wurde unter anderem nachgewiesen für neonatale sensorische und sympathische Neurone (Bamji 1998), Motoneurone, Oligodendrocyten (Casaccia-Bonnet 1996) und Schwann-Zellen. Dieser Mechanismus ist am stärksten im sich entwickelnden Nervensystem und bei Verletzungen von Neuronen ausgeprägt (Kaplan und Miller 2000).

Die meisten neuronalen Zellen exprimieren sowohl p75- als auch Trk-Rezeptoren auf ihrer Membran, die sich in ihrer Funktion gegenseitig beeinflussen. Diese Tatsache hat starke Konsequenzen für das Überleben und das Wachstum von Neuronen. Je nach Stärke der Aktivierung der unterschiedlichen Rezeptoren überwiegen die Apoptose oder die neuronalen Überlebenssignale (Davey und Davies 1998). In p75 tragenden sympathischen Neuronen, die keinen trkB-Rezeptor enthielten, führte eine BDNF Gabe beispielsweise zur verstärkten Apoptoseeinleitung. Eine gleichzeitige Expression von TrkB-Rezeptoren hatte eine antagonistische Wirkung (Friedman 1999).

1.1.3 Lokalisation im Nervensystem

BDNF ist im gesamten Nervensystem unterschiedlich verteilt. So tritt es gehäuft im Hippocampus auf. Diese Tatsache ist Ansatzpunkt zahlreicher Studien zum Thema synaptische Plastizität. Die Lokalisation im Hippocampus betrifft vor allem die Pyramidenzellschichten von CA2 und 3 sowie den Gyrus dentatus. In geringerer Ausprägung ist auch im Stratum granulosum BDNF-Aktivität zu verzeichnen (Wetmore 1990; Friedman 1998). BDNF ist insbesondere in Regionen des Vorderhirns, im Rückenmark und anderen Gebieten des limbischen Systems wie dem Thalamus, dem Hypothalamus, der Amygdala und den Corpora mammillaria lokalisiert. Weiterhin tritt er vereinzelt in den Purkinje-Zellen des Cerebellums, in der Hypophyse, den Basalganglien und auch in Bereichen des Hirnstammes (Locus coeruleus, Ncl. Olivaris inferior) auf (Conner 1997).

Die intrazelluläre Lokalisation von BDNF konnte mittels Fluoreszenzmethoden und immunhistochemischen Experimenten wie der in-situ-Hybridisierung dargestellt werden. So ist eine diffuse Verteilung im Cytoplasma der Perikaryen von Neuronen nachweisbar und eine geringfügige Ausdehnung bis in die proximalen Fortsätze unter Aussparung des Nucleus. Weiterhin ist eine bevorzugte somatodendritische Lage der Vesikelcluster des aktivitätsabhängigen Transportes zu verzeichnen. Ebenfalls ist ein Nachweis in Axonen möglich. Da nicht immer eine Korrelation zwischen mRNA und Protein nachzuweisen ist, kann man auf einen anterograden Transport von BDNF schließen (Goodman 1996; Haubensak 1998). Ein gehäuftes Auftreten ist vor allem an den Synapsen des Hippocampus ersichtlich und geht mit einer Co-Lokalisation von Glutamatrezeptoren einher (Swanwick 2004).

1.1.4 Lokalisation in nicht neuronalen Geweben, insbesondere im Blut

Der Nachweis von BDNF gelingt auch in nicht-neuronalen Organ- und Gewebesystemen. Bestätigt wurde dies unter anderem für Milz, Herz (Yamamoto 1996), Lunge (Ricci 2004), Haarwurzeln (Peters 2011), Lymphozyten (Kerschensteiner 1999), glatte Muskelzellen (Donovan 1995) und Gefäßendothelzellen (Nakahashi 2000).

Dies führte im Zusammenhang mit veränderter BDNF-Expression im Gehirn bei psychiatrischen Erkrankungen zu der Frage, ob ebenfalls auch eine Veränderung im Blut nachweisbar ist und ob diese zum Monitoring von psychischen Belastungen beziehungsweise Stress herangezogen werden kann.

Der Nachweis im Blut gelingt im Serum und Plasma (Radka 1996). Die Speicherung von BDNF im Blut erfolgt hauptsächlich in Thrombozyten. Man vermutet, dass sie die Hauptquelle von BDNF darstellen (Karege 2002).⁵ Darin liegt die Ursache für die im Serum wesentlich höher liegenden Level von BDNF im Vergleich zum Plasma, da BDNF beim Koagulationsprozess aus den Thrombozyten ins Serum freigesetzt wird. Es konnte gezeigt werden, dass damit die Menge von BDNF im Serum mit der Menge in lysierten gewaschenen Thrombozyten vergleichbar ist (Fujimura 2002). Spiegel im Plasma repräsentieren damit den frei zirkulierenden Teil, liegen damit wesentlich niedriger und sind stark variabel (Lommatsch 2005).

Es kann ein Transport von BDNF über die Blut-Hirn-Schranke in beide Richtungen erfolgen (Pan 1998). Ein Anstieg des Serum-BDNF-Spiegels wirkt steigernd auf die Phosphorylierung von CREB, erzielt antidepressive und anxiolytische Effekte im Verhalten bei Tierversuchen und fördert weiterhin die Neurogenese im Hippocampus (Schmidt und Duman 2010). Ermittelte Korrelationen zwischen der Konzentration von BDNF im Serum und neuronalen Markern wie dem N-acetylaspartat geben ebenfalls Hinweise, dass direkte oder indirekte Zusammenhänge zwischen den Spiegeln von BDNF im Blut und jener im Gehirn existieren (Lang 2007).

1.1.5 Funktion

BDNF ist ein Nervenwachstumsfaktor. So zeigte McAllister et al. die Bedeutung von BDNF für das Dendritenwachstum im sich entwickelnden visuellen Cortex einer Maus. Sie stellten fest, dass die Neurotrophine in den einzelnen Nervenfaserschichten unterschiedliche Wirkungen erzielen. Eine wesentliche Bedeutung genießt dabei BDNF für das Wachstum, die Differenzierung und das Überleben von Neuronen. BDNF kann jedoch auch hemmend auf das Wachstum von Neuronen wirken (McAllister 1995).

⁵ Thrombozyten als Bildungsort oder Speicher von BDNF (Karege 2002)

In zahlreichen Versuchsreihen wurde getestet, welche Auswirkung die Hemmung von BDNF während der Entwicklung des Gehirns und postnatal zur Folge hat. So zeigen *-/-*-BDNF-homozygote-knockout-Mäuse eine Wachstumsretardierung, abnorme Veränderungen im Limbus und einen den *-/-*-TrkB-knockout-Mäusen vergleichbaren Neuronenverlust in den sensorischen Hinterwurzelganglien von bis zu 34%. Sie versterben zwei bis vier Wochen nach der Geburt (Greenwood 2007). Bei Abwesenheit von BDNF kommt es folglich zum selektiven Neuronenverlust, belegt weiterhin für die Ganglien des cochleären und gustatorischen Systems (Agerman 2003). Für heterozygote Mäuse treffen diese Aussagen jedoch nicht zu, was auf eine spezifische Grenze des BDNF-Bedarfes schließen lässt (Korte 1996).⁶

BDNF steht in Wechselwirkung mit zahlreichen Neurotransmittersystemen. So wird die Expression von BDNF-mRNA und die Sekretion des Proteins positiv durch den NMDA-Rezeptor des glutamatergen Systems verstärkt (Zafra 1991) und durch das GABAerge System gehemmt (Marmigère 2003).⁷

Es besteht weiterhin eine Interaktion von BDNF mit dem cholinergen System. Die Durchtrennung cholinergischer Fasern des Fornix führte zur Runterregulierung der mRNA Expression von BDNF im Hippocampus. Die Gabe von Pilocarpin, einem Agonisten von muskarinergen Rezeptoren, hatte einen fünffachen Anstieg der BDNF-mRNA im Hippocampus zur Folge (da Penha Berzaghi 1993).

BDNF wirkt positiv auf die nervale Aussprossung von 5HT-Neuronen des serotonergen Systems (Altar 1999; Lang 2005). Serotonin ist ebenfalls ein wichtiger Neurotransmitter des zentralen Nervensystems. Er nimmt unter anderem Einfluss auf das Angst- und Schmerzverhalten von Menschen und spielt damit eine Rolle für Depressionen und Angststörungen (Lucki 1998).⁸

Die gegenseitige Beeinflussung wurde auch für dopaminerge Neurone erforscht, beispielsweise für die Dopamin-positiven Zellen des Mittelhirns (Berg-von der Emde 1995; Baquet 2005) und des Hippocampus (Paredes 2007).⁹

⁶ Steigerung der Anzahl der basalen Dendriten und axonalen Aussprossungen durch Transfektion von BDNF in die Granularzellen des Gyrus dentatus im Hippocampus von Ratten (Steve C. 2002)

BDNF beeinflusst auch das Wachstum im peripheren Nervensystem (Am Davies 1986)

⁷ Experimente zu BDNF-NMDA-Rezeptor-Interaktion zeigen synaptische Transmissionsverstärkung durch BDNF-Gabe (Levine 1995)

⁸ Serotonin und das Immunsystem (Mössner 2000)

⁹ BDNF und Parkinson (Baydyuk 2011)

Durch die oben beschriebenen Interaktionen übernimmt BDNF eine bedeutende Rolle im Zusammenhang mit der neuronalen Plastizität. Diese Fähigkeit des Gehirns, die Stärke der synaptischen Transmissionen zu beeinflussen, eine Struktur- oder Funktionsänderung von Synapsen zu bewirken, ist ein unabdingbarer Teil für die Speicherung von Informationen und damit für den Gedächtnis- und Lernprozess. Eine besondere Form der synaptischen Plastizität stellt die LTP dar, das sogenannte Langzeitgedächtnis (Minichiello 2002).¹⁰ Besondere Bedeutung für die synaptische Plastizität und die LTP trägt der Hippocampus. Hier spielen vor allem die CA1- und die CA3- Region der Schaffer-Kollateralen eine bedeutende Rolle. Als Schaffer-Kollateralen werden die axonalen Verbindungen zwischen den Pyramidenzellen aus diesen beiden Regionen bezeichnet. BDNF-defiziente Mäuse zeigen eine enorme Reduktion der LTP in den Schaffer-Kollateralen des Hippocampus (Korte 1996). Der durch BDNF-knockout induzierte LTP-Verlust kann durch Gabe von rekombinantem BDNF wieder vollständig hergestellt werden (Patterson 1996).¹¹ Der Mechanismus der Induktion der synaptischen Transmission über BDNF ist ein aktivitätsabhängiger Vorgang. Das heißt, die Neurone beeinflussen über ihre Aktivität die Transkription und Sekretion von Neurotrophinen (Lu 2003).¹²

BDNF kann nach aktivitätsabhängiger postsynaptischer Sekretion als retrograder Transmitter der LTP an glutamatergen Synapsen von hippocampalen Neuronen wirken (Hartmann 2001). Hier erlangt das Zusammenspiel von NMDA-Rezeptoren und BDNF unter TrkB-abhängiger Modulierung enorme Bedeutung für die synaptische Plastizität. Levin et al. beschreiben eine Erhöhung der synaptischen Aktivität inklusive verstärkter Aktionspotentiale und Frequenzerhöhung der exzitatorischen postsynaptischen Ereignisse in hippocampalen Zellen durch BDNF (Levine 1995). Während des Entwicklungsprozesses der Neurone ist die gesteigerte Expression von BDNF und seines TrkB-Rezeptors also ausschlaggebend für die Fähigkeit von Synapsen,

¹⁰ LTP ist definiert als andauernder Anstieg der synaptischen Stärke bzw. Transmission durch aktivitätsabhängige Stimulation von prä- und postsynaptischen Neuronen. Wir unterscheiden zwischen der frühen - gentranskriptionsunabhängigen - und der späten LTP, die eine Gentranskription in der frühen Phase voraussetzt (Minichiello 2002)

¹¹ Weitere Experimente zu BDNF und LTP (Korte 1996)

¹² Beispiele BDNF-Glutamat-Rezeptor-Interaktion (Zafra 1991); elektrische Stimulation von Neuronen; BDNF-Calcium-Ionen-Kanal-Interaktion (Hartmann 2001)

sich den Prozess der LTP anzueignen und hat eine enorme Bedeutung für die Modulation synaptischer Transmissionen (Figurov 1996; Lamb 2014).¹³

Die Wirkungsintensität von BDNF auf die Neuronenfunktion im Hippocampus zu verschiedenen Zeitpunkten der Gehirnentwicklung ist unterschiedlich. So führt ein Mangel an BDNF im Stadium der embryonalen Gehirnentwicklung bei Mäusen zu verstärkter Hyperaktivität und einem drastischeren Defizit des hippocampus-abhängigen Lernens. Der gleiche Mangel kann bei adulten Mäusen mit geringerer Ausprägung beobachtet werden (Monteggia 2004).

BDNF wird nicht nur von Neuronen, sondern auch von nicht-neuronalen Zelllinien des Immunsystems wie aktiven B- und T-Zellen und Monocyten in vitro und in inflammatorischen Läsionen des Nervensystems gebildet (Kerschensteiner 1999).¹⁴ BDNF erlangt so Bedeutung für non-neuronale Funktionen wie die Ausrichtung der Immunantwort auf Stressreize.

1.2 Depression und Angst und ihre Verknüpfung zu Stress-Achsen

Die Depression gehört nach der Einteilung der DSM IV der American Psychiatric Association zu den sogenannten „Mood Disorders“, den affektiven Störungen, die aufgeteilt werden in die „Major Depressive Disorder“ (MDD; depressive Episode), „Dysthymic Disorder“ (Dysthymia), „Bipolar I Disorder“ (bipolare affektive Störung) (American Psychiatric Association 2013). Dabei stellt die eigentlich reine depressive Störung die MDD dar, auf die ich mich im Folgenden auch hauptsächlich beziehen werde.¹⁵ Die MDD muss bestimmte Kriterien für die Zuordnung zur DSM IV erfüllen. Eine depressive Episode muss mindestens seit zwei Wochen bestehen und ist immer mit einem überproportional traurigen Gemütszustand und der Unfähigkeit, Freude zu empfinden (=Anhedonie), verbunden sowie einem starken Verlust von Interesse an allgemeinen Aktivitäten. Diese Hauptsymptomatik muss durch vier weitere Kriterien untermauert werden. Dazu gehören beispielsweise psychovegetative Veränderungen, wie Störungen im Schlaf-Wach-Rhythmus oder Appetitverlust,

¹³ Übersicht Vorgänge an Synapsen bei BDNF-TrkB-Interaktion (Nagappan und Lu 2005)

¹⁴ Regenerative Effekte bei Encephalitis und Multipler Sklerose (Kerschensteiner 1999)

¹⁵ Erläuterungen Dysthymia, bipolare Störung (Rupperecht 2006)

Somatisierungsstörungen, Suizidalität, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen oder Pessimismus, vor allem in Bezug auf die Zukunft. Die Erkrankung kann sowohl phasenhaft als auch schubförmig verlaufen. Meistens jedoch ist die MDD durch eine vollständige Remission gekennzeichnet und hat daher eher einen phasenhaften Verlauf, wobei die einzelnen Phasen von variabler Dauer sein können. Sie schwanken in der Regel zwischen 4 und 12 Monaten, wobei Rezidive sehr häufig sind (Hegerl & Rupprecht 2006; American Psychiatric Association 2013). Die MDD stellt weltweit eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen mit immenser Bedeutung für unser Gesundheitssystem dar. Die World Mental Health Survey Initiative der WHO ergab eine Lebenszeitprävalenz für affektive Störungen zwischen 17,1% in Deutschland und beispielsweise 19,4% in den USA (WHO 2000).

Angst ist eine vom Organismus als Reaktion auf Gefahrensituationen in der Umwelt benötigte Funktion. Angst wird jedoch pathologisch, wenn sie die Realangst¹⁶ unverhältnismäßig übersteigt oder gar außerhalb von wahren Gefahrensituationen auftritt. Man unterteilt nach der DSM-IV die resultierenden Angsterkrankungen in „Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie“, „Agoraphobie ohne eine Panikstörung“, „spezifische Phobien“, „soziale Phobie“, „Zwangserkrankungen“, „Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS)“, „akutes Stresssyndrom“, „generalisierte Angststörung“, „Angststörung in Folge von Erkrankungen“, „Substanz-induzierte Angststörungen und sonstige Angststörungen“ (American Psychiatric Association 2013). Angstreaktionen sind häufig begleitet von körperlichen Symptomen wie beispielsweise Herzrasen, Schwindel und Hyperventilation. Eine Erklärung für den typischen Verlauf einer Angststörung liefert das „Teufelskreismodell“. In diesem Modell wird ein Stressor, beispielsweise ein angstbehafteter Gedanke oder eine bestimmte Situation, vom Patienten wahrgenommen und als Gefahr identifiziert. Dies löst Angst aus und führt zur Veränderung der körperlichen Wahrnehmung und zu vegetativen Symptomen. Diese Körpersignale werden wiederum als Gefahr eingestuft und potenzieren die Wahrnehmung des Stressors als Gefahr (Margraf und Schneider 1990). In der Folge entstehen Erwartungsängste und Vermeidungsverhalten, die zum sozialen Rückzug des Betroffenen führen können. Angsterkrankungen stellen einen nicht unerheblichen Teil der psychiatrischen Störungen dar. Die Lebenszeitprävalenz jeglicher Angststörungen

¹⁶ Angst vor einer äußeren wirklichen Gefahr, die zu einem Fluchtreflex führt (Wirtz 2014)

(nicht enthalten PTBS und das akute Stresssyndrom) wird mit 24,9% angegeben (Kessler 1994).

Angst und Depression sind eng verknüpfte Erkrankungen (Mineka 1998). Man vermutet einen gemeinsamen genetischen Ursprung (Kendler 2007). Fakt ist, dass beiden Störungen multifaktorielle Ursachen zu Grund liegen. Verschiedene Stressoren sind wichtige Elemente in der Entstehung. Die Aktivierung der verschiedenen Stressachsen ist dabei komplex. Ihre Wirkung entsteht durch das Zusammenspiel zahlreicher Systeme und Hormone.

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPAA) ist die bekannteste Stressachse. Ihre Verknüpfung mit Gehirnstrukturen wie dem Hippocampus, der Amygdala und dem präfrontalen Cortex ist Grundlage der Entwicklung von Angst und Depression (Richard 2002). Die Funktion des Hippocampus dient dem Lernen und der Erinnerung und bildet dabei mit der HPAA das eigentliche Stresssystem. Auf der anderen Seite steht das „Belohnungssystem“ des Gehirns, eine Verbindung zwischen der Area tegmentalis ventralis (VTA) und dem Nucleus accumbens (NAc) beziehungsweise dem präfrontalen Cortex (Martinowich 2007). Die HPAA wird unter anderem über Feedbackmechanismen von Glucocorticoiden (Beispiel Cortisol) und deren Regulatoren Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und dem Adrenocorticotropen-Hormon (ACTH) reguliert. Weiterhin erfolgt die Aktivierung der HPAA über Verbindungen aus dem adrenergen System via Noradrenalin und Adrenalin und anderen Neurotransmittern aus der Klasse der Monoamine wie Dopamin und Serotonin. Auch das glutamaterge und GABAerge System üben über inhibitorische oder exzitatorische Kollaterale Einfluss aus (Herman und Cullinan 1997). Eine Fehlregulation der HPAA in Folge von Stressoren, direkter oder indirekter Art, hat sowohl Auswirkungen auf die neuronale Plastizität als auch auf die Transmitterausschüttung an sich (McEwen 2000; Alleva und Francia 2009). So wurden beispielsweise unter akutem und chronischem Stresseinfluss eine Atrophie von Neuronen und Dendriten sowie eine gestörte Neurogenese in Publikationen dargestellt. Dies ist vor allem im Hippocampus nachweisbar (Sheline 1996; McEwen 2000). Hier erlangt die Familie der Neurotrophine, speziell BDNF, wesentliche Bedeutung.

1.2.1 Neuronale BDNF-Expression bei Depression und Angst

Die Tatsache, dass bei Erkrankungen wie der Depression und Angst ein Umbau des neuronalen Systems beteiligt ist, ließ das Interesse an der Familie der Neurotrophine wegen ihrer neuroprotektiven und neurotrophen Wirkung wachsen (Übersicht siehe: Lee und Kim 2010). Es wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines depressiven bzw. ängstlichen Charakters und der Veränderung in der BDNF-Expression im Gehirn überprüft.

In der Summe ergeben die Studien, dass der Verlust bzw. die veränderte Expression von BDNF sowie eine Hemmung der TrkB-BDNF-Signalkaskade nicht die eigentliche Ursache für die Entwicklung von Angst oder Depression ist. Es kann aber einen Wirkungsverlust der antidepressiven Therapie zur Folge haben (Saarelainen 2003; Adachi 2008).¹⁷

Eine Behandlungen von Patienten mit Antidepressiva sowie die Anwendung der Elektrokonvulsionstherapie und physikalische Therapien führen zum Anstieg von BDNF im Gehirn. Auf der anderen Seite erzielt die Gabe von BDNF ebenfalls antidepressive Wirkung (Siuciak 1997; Shirayama 2002). Dabei ist ein enger Zusammenhang in der TrkB-abhängigen Regulation festzustellen, da eine Inhibition des Rezeptors zum Versagen des Einsatzes von Antidepressiva führt (Saarelainen 2003).

Wichtig ist zu betonen, dass sowohl eine regionsspezifische als auch Stressfaktor-abhängige Expression und Wirkung von BDNF-mRNA und BDNF-Protein im Gehirn besteht. So führen Stimuli, die Angst konditionieren, zur Hochregulierung des BDNF-TrkB-Signalweges in der basolateralen Amygdala (Mou 2011; Rattiner 2005) und zur Bildung eines Angstgedächtnisses mittels LTP (Meis 2011).¹⁸ Die gezielte Genausschaltung von BDNF in der prälimbischen Region hat eine Abschwächung von erlernter Angst zur Folge (Choi 2010). Im Gegensatz dazu führt die Hemmung des TrkB-Rezeptors im Gyrus dentatus im Tierversuch zum Anstieg ängstlichen Verhaltens (Bergami 2008).

Weiterhin wurde in postmortem-Schnitten des Hippocampus von depressiven Patienten eine Atrophie mit verringerter BDNF-mRNA-Expression festgestellt.

¹⁷ genetischen Bedeutung von BDNF (Du 2003; Middeldorp 2010)

¹⁸ BDNF und CREB (cAMP response element-binding protein) (Ou und Gean 2007)

Ferner wurde gezeigt, dass eine Behandlung von depressiven Patienten mit Antidepressiva diese Atrophie rückgängig machen kann, beziehungsweise ein Wiederanstieg von BDNF im Hippocampus zu verzeichnen ist (Chen 2001).

In diesem Zusammenhang ist die Interaktion zwischen BDNF und dem serotonergen System ebenfalls zu nennen. So nimmt BDNF nicht nur auf die Aussprossung serotonerger Neurone Einfluss, sondern es besteht eine gegenseitige Regulation der beiden Transmittersysteme (Altar 1999). Hier liegt die Erklärung für die erst nach Wochen einsetzende Wirkung von Antidepressiva, vor allem der Selektiven-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).

Für einen optimalen Wirkungseffekt der Medikamente ist es notwendig, zuvor die Neurotrophinsysteme zu aktivieren und modulieren zu können (Saarelainen 2003). In BDNF+/-Knockout-Mäusen wurde zum Beispiel eine Resistenz gegen SSRIs festgestellt. Andererseits bewirkt die gleichzeitige Injektion von SSRI's und BDNF in den Hippocampus eine Antwortverstärkung der Medikamente (Deltheil 2008). Eine Cortex-Stimulation führte bei Mäusen zum Wiederanstieg von BDNF und zur Beseitigung von Anhedonie, die zuvor bei den Tieren durch Stress provoziert worden war. Die Ausschaltung des serotonergen Systems im präfrontalen Cortex beseitigt jedoch den positiven Effekt von BDNF auf die Verbesserung des Anhedonieverhaltens der Tiere (Hamani 2012).

Auch die epigenetische Forschung zeigt eine Beteiligung von BDNF. So wurde beispielsweise die Expression von unterschiedlichen BDNF-Transkripten unter Einwirkung verschiedener Stressoren, u.a. bei der Angstkonditionierung, festgestellt (Rattiner 2004/ 2005).

1.2.2 Veränderungen der BDNF-Spiegel im Blut bei Depression und Angst

Zahlreiche Untersuchungen konnten eine Veränderung von BDNF-Spiegeln bei psychischen Erkrankungen im Blut nachweisen. So zeigen beispielsweise unbehandelte Schizophrenie-Patienten erniedrigte BDNF-Serum-Spiegel im Vergleich zu gesunden Probanden. Diese steigen unter medikamentöser Behandlung an (Lee 2011). Ähnliche Ergebnisse fanden sich beispielsweise für Patienten mit Anorexia nervosa (Zwipp 2014).

Im Fokus vieler Untersuchungen liegt wie oben bereits aufgeführt die Depression. Der Großteil der Studien ermittelte erniedrigte BDNF-Level bei an einer Depression erkrankten Probanden im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Karege 2002, Sen 2008). Es wurden jedoch auch gegenteilige Ergebnisse vorgestellt. Diese führen auf, dass es keine relevanten Unterschiede zwischen gesunden und depressiven Probanden zu geben scheint (Ziegenhorn 2007). Die meisten Untersuchungen beziehen sich hierbei auf das Medium Serum, da ein hierfür gut etabliertes ELISA-Kit existiert (Elfving 2010).

Weiterhin führt die Behandlung von Erkrankten mit Antidepressiva zum Anstieg des Serum-BDNF-Levels, vergleichbar mit dem von Kontrollgruppen (Gervasoni 2005; Gonul 2005). Im Gegensatz dazu gibt es bei Anwendung der therapeutischen Gehirnstimulation bei Versagen der Medikamententherapie keine Änderung von BDNF im Serum (Allen 2015).

Überprüfungen zum Einfluss von Schweregraden einer Depression auf die BDNF-Spiegel erbrachte unterschiedliche Ergebnisse. So zeigte sich in einigen Studien eine negative Korrelation zwischen den Serum-Levels und Depressionsscores (Satomura 2011). Andere Studien konnten keine Verbindung mit der Symptomschwere herstellen (Jevtovic 2011). Allerdings zeigen sie eine Abhängigkeit zur Erkrankungsdauer auf (Birkenhäger 2012). Aufgeführt werden auch Unterschiede in BDNF-Messungen bei Männern und Frauen, auch mit nachweislicher Abhängigkeit vom Alter. Dabei ist ein Anstieg von BDNF bei Frauen mit steigendem Alter zu verzeichnen (Bus 2011; Elfving 2012).

BDNF-Bestimmungen bei Angststörungen führen ebenfalls zu inkonsistenten Ergebnissen (Suliman 2013). Hierbei wurden auf der einen Seite erniedrigte Spiegel im Plasma, unabhängig von der Medikamenteneinnahme, postuliert (Wang 2011). Auf der anderen Seite konnten keine Unterschiede zwischen Gesunden und an einer Angststörung Erkrankten festgestellt werden. Allerdings wurden niedrigere Serum-BDNF-Werte bei erkrankten Frauen im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe gemessen (Molendijk 2012).

2 Zielsetzung

BDNF steht im engen Zusammenhang mit der Entwicklung von neuronalen und psychiatrischen Erkrankungen über die Beeinflussung der neuronalen Aktivität und Plastizität. Bei Patienten mit Ängsten und Depressionen konnte eine Veränderung von BDNF im Serum nachgewiesen werden. Hier ist von besonderem Interesse, ob die Möglichkeit bestünde, BDNF als Screening-Parameter bzw. zum Monitoring von depressiven Erkrankungen und Angststörungen zu verwenden.

Somit ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie korrelieren die Serum-BDNF Werte von Patienten mit unterschiedlichen psychischen Erkrankungen mit den Werten aus Angst- und Depressionsfragebögen? Besteht also ein Zusammenhang von BDNF und der Schwere von Depressionen oder Angststörungen?
2. Sind Schwankungen von BDNF-Werten vor (Zeitpunkt t1) und nach (Zeitpunkt t2) komplexer stationärer psychosomatischer Behandlung ersichtlich und zeigen damit eventuell einen Therapieeffekt an?
3. Gibt es Unterschiede der BDNF-Werte bei psychischen Erkrankungen zwischen den Geschlechtern?
4. Beeinflussen andere Parameter, wie unter anderem die Einnahme psychotroper Substanzen, der BMI, die Behandlungsdauer, die Diagnose oder Lagerungsdauer der Proben, die BDNF-Spiegel?

3 Material

3.1 Geräte

Dell Computer	Dell GmbH, Frankfurt am Main, D
Gefrierbox Nalgene	Thermo scientific, Massachusetts, USA
Kühlschrank 4°C	Bosch, Stuttgart, D
Laptop	Dell E6510, Applied Biosystems.com/support
Messbecher	Schott Duran, Deutschland
Mikroplattenlesegerät	TriStar LB 941, Berthold Technologies, Bad Wildbad, Deutschland
Neolab Kryobox	Sarstedt, Nümbrecht, D
Pipetten	Eppendorf, Hamburg, D
Software für ELISA-Daten-Analyse	TRiStar LB 941, Berthold Technologies, Bad Wildbad, Deutschland
Stauschlauch	Praxisdienst, Longuich, D
Tiefkühler Herafreeze Top	Thermo Scientific, Massachusetts, USA
Tischzentrifuge Universal 320R	Hettich, DJB labcare, Buckinghamshire, UK
Zentrifuge J-6B	Beckmann Coulter, NJ, USA
Zylinder, graduiert (100ml + 1l)	Braun, Melsungen AG, D

3.2 Chemikalien, Puffer, Lösungen

Natriumazid 0,09% (Diluent A; Item E)	Biotech, Norcross, USA
Zu je 30ml	
Puffer, 5fach konzentriert (Diluent B; ItemE)	Biotech, Norcross, USA
Schwefelsäure, Stopplösung (Item I)	Biotech, Norcross, USA
2mol/l Lösung zu je 8ml	
Waschpuffer-Konzentrat (Item B)	Biotech, Norcross, USA
Zu je 25ml 20fach konzentriert	
Wasser, destilliert	Braun, Melsungen AG, Deutschland

3.3 Enzyme, Substrate, Stimulantien

Anti-human BDNF, biotinyliert (Item F)	Biotech, Norcross, USA
Aprotinin	Roth, Karlsruhe, D
BDNF, human, recombinant (Item C)	Biotech, Norcross, USA
Human BDNF ELISA Kit	RayBiotech, Norcross, USA
HRP-Streptavidin Konzentrat (Item G)	Biotech, Norcross, USA
Tetramethylbenzidin (Item H)	Biotech, Norcross, USA (Item H)

3.4 Verbrauchsmaterialien

Abdeckfolie, 96 -Wellplatte	Biotech, Norcross, USA
Absorbtionspapier (-folie)	Hegro, Büttelborn, D
Abwurfbeutel	Sarstedt, Nümbrecht, D
Adapter Vacutainer	Becton, Dickinson AG, NJ, USA
Blutentnahmeröhrchen:	Becton, Dickinson AG, Plymouth, UK
Vacutainer 6/10ml EDTA-Röhrchen	
Vacutainer 8,5ml Serum-Röhrchen	
Vacutainer 10ml Plasma-Röhrchen	
Butterfly	Sarstedt, Nümbrecht, D
Injektionsnadel 0,45mm x 13mm	Dispomed, Gelnhausen, D
Insulinspritze 1ml	Dispomed, Gelnhausen, D
Octenisept Wunddesinfektionsmittel	Hegro, Büttelborn, D
Papiertücher	Hegro, Büttelborn, D
Parafilm	Pechiney Plastic Packaging, Menasha, USA
Pipettenspitze 5000µl ep T.I.P.S.	Eppendorf, Hamburg, D
Pipettenspitze 1000/200/10µl	Sarstedt, Nümbrecht, D
Reaktionsgefäße 1,5ml	Sarstedt, Nümbrecht, D
Reaktionsröhrchen Falcon 50ml	Becton, Dickinson AG, Heidelberg, D
Reaktionsröhrchen Falcon 15ml	Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, D
Wattetupfer	Hegro, Büttelborn, D
96er Micro-Wellplatte, vorbeschichtet mit anti-human BDNF (Item A)	RayBiotech, Norcross, USA

4 Methoden

4.1 Studiendesign

4.1.1 Rekrutierung von Probanden

Für die naturalistische Pilotuntersuchung konnten 85 konsekutiv aufgenommene Patienten im Alter zwischen 18 und 66 Jahren weiblichen und männlichen Geschlechtes in einem Zeitraum von 8 Monaten aus der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Gießen-Marburg, Standort Gießen, gewonnen werden. Nach Aufklärung über die Qualitätssicherung und wissenschaftliche Arbeiten an der Klinik für Psychosomatik durch eine/einen am Projekt beteiligte Ärztin/Arzt oder Psychologin/Psychologe und die darauf folgende schriftliche Einverständniserklärung durch die Patienten erfolgte die Aufnahme in die Studie nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien:

- Fortlaufend aufgenommene stationäre Patienten der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Gießen-Marburg.
- Die Patienten waren am Tag der ersten Blutentnahme seit maximal 24 h stationär aufgenommen.
- Die stationäre Behandlung wurde vollendet und nicht abgebrochen, d.h. ein zweiter Untersuchungstermin zum Ende der Behandlung konnte durchgeführt werden.
- Die Blutentnahme wurde zwischen 8 und 9 Uhr morgens im Rahmen der Routinediagnostik (mittwochs und donnerstags) durchgeführt.
- Die Patienten waren älter als 18 Jahre.

Ausschlusskriterien:

- Aufnahmedatum und Blutentnahmetag lagen mehr als 24h auseinander.
- Mangelnde Sprachkenntnisse oder großes Aufmerksamkeitsdefizit bzw. erhebliche kognitive Einschränkung.
- Beeinträchtigung der Einwilligungsfähigkeit in die Teilnahme.
- Ablehnung der Teilnahme.

Die Untersuchung wurde der Ethikkommission des Fachbereiches Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgelegt. Die Ethikkommission genehmigte die klinisch-experimentelle Studie.

Im Durchschnitt lagen zwischen den beiden Untersuchungsterminen circa sieben Wochen Aufenthalt in der stationären Therapie. Der erste Untersuchungstermin (t1) fand zum Zeitpunkt der Aufnahme in eine stationäre psychosomatische Behandlung statt, der zweite Untersuchungstermin (t2) zum Abschluss der Intervention. Die stationäre Behandlung erfolgte im Rahmen eines multimodalen psychosomatischen Behandlungskonzeptes. Dieses bestand aus tiefenpsychologisch fundierter Einzel- und Gruppentherapie unter gezielter Anwendung verhaltenstherapeutischer Elemente. Die Behandlung beinhaltete des weiteren Kunst- und Bewegungs-/Musiktherapie, Yoga, eine psychoedukative Gruppe, sozialarbeiterische Betreuung, Bezugspflegegespräche und ärztliche Visiten. Die Patienteneinteilung erfolgte in jeweils vier Interventionsgruppen: Psychosomatik der Haut (Gruppe A), Persönlichkeits- und Traumafolgestörungen (Gruppe B), Krisenintervention (Gruppe C) und Schmerzstation (Gruppe D). Unser Patientengut umfasste so das Erkrankungsspektrum von affektiven Störungen wie der Depression, Angststörungen wie der generalisierten Angststörung, Panikstörung oder Phobien, schwere Belastungen und Anpassungsstörung, somatoforme Störungen und Persönlichkeitsstörungen.

4.2 Merkmale, Messgrößen und Variablen

Die zur Analyse herangezogenen Daten umfassten psychometrische und klinische Parameter sowie Labordiagnostik. Diese wurden im Rahmen von Routineuntersuchungen während des stationären Aufenthaltes bei Aufnahme und Entlassung gewonnen und sind in das Diagnostik- und Behandlungskonzept der Klinik integriert. Die zu erhebenden Daten enthielten ein Routinefragebogenset (in meiner Analyse Verwendung des HADS und SCL-90, genauere Details siehe unten). Zusätzlich erfolgte eine Serum-Blutentnahme zur späteren Bestimmung von BDNF (Neurotrophin). Für weiterführende Analysen wurden andere Routine-Parameter (Serum-, EDTA- und Heparin-Röhrchen) in der Regel mitbestimmt (u.a. Cortisol (Stressparameter); CRP (Entzündungsparameter, angeborene Immunität); Parameter für hämatologische und internistische Basisdiagnostik wie Elektrolyte oder Hämoglobin). Weiterhin wurden Einflussgrößen wie die klinischen Diagnosen nach ICD-10 und andere klinische Parameter wie Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße (=Body Mass Index [BMI]), die Behandlungsdauer, Medikamenteneinnahme u.a. sowie soziodemographische Parameter wie Berufs- und Familienstand routinemäßig ermittelt und miterfasst.

4.2.1 Die Fragebögen

Im Anschluss an die Blutentnahme erfolgte bei Aufnahme und Entlassung die Bearbeitung der Fragebögen (SCL-90, HADS) unter Beaufsichtigung durch eine/einen am Projekt beteiligte Ärztin/Arzt oder Psychologin/Psychologen. Bei Zeitproblemen wegen beispielsweise anschließender Therapien wurde es den Patienten ermöglicht, die Fragebögen am Folgetag abzugeben.

4.2.1.1 SCL-90

Die „Symptom-Checkliste“-SCL-90 bewertet über die Beurteilung von 90 Items zu den Skalen Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität (Skala 4), Ängstlichkeit (Skala 5), Aggressivität/ Feindseligkeit, phobische Angst, paranoides Denken und Psychotizismus sowie sieben Zusatzitems die subjektiv empfundene Belastung von Patienten im Alltag während der letzten 7 Tage.

Die Beantwortung der Fragen erfolgt über eine fünfstufige „Likert-Skala“ (0= überhaupt nicht; 4= sehr stark).

In der weiteren Erläuterung werde ich mich nur auf die Skalen Depressivität und Ängstlichkeit stützen, da diese zur weiteren Auswertung verwandt wurden. Hierfür wurde die Summe der Itemrohwerter (0-4) pro Skala gebildet. Diese wurde anschließend durch die Anzahl der Itemrohwerter pro Skala geteilt (für Skala Depressivität 13 Items; Skala Ängstlichkeit 10 Items), um den Skalenwert zu ermitteln. Als Globalwert berechneten wir den „Global Severity Index“ (GSI). Dieser ergibt sich aus der Summe der einzelnen Summenwerte pro Skala 1-10 (GS) geteilt durch die Anzahl aller Items ($GSI = GS / 90$). Das Fehlen von Itemrohwertern wurde toleriert. Hierfür wurde der Divisor jeweils um die Anzahl der fehlenden Items reduziert. Um einen Vergleich zur Normstichprobe zu ermöglichen, erfolgte abschließend eine T-Transformation der Rohwerte anhand einer standardisierten Normstichprobe (Franke 2002).

4.2.1.2 HADS-D

Die HADS-D erfasst die beiden Symptombereiche Angst und Depression. Sie dient im klinischen Alltag der Früherkennung möglicher psychischer Beeinträchtigung, insbesondere im Feld der psychosomatischen Erkrankungen. Sie besteht aus zwei Subskalen mit jeweils sieben Fragen zu den Symptomen Angst und Depressivität. Die Beantwortung der Fragen erfolgt über eine vierstufige Likert-Skala (0-3). Zur Auswertung werden die Itemrohwerter der beiden Subskalen addiert. Es ergibt sich somit ein Maximalwert von 21 pro Skala, wobei dieser sich indirekt proportional zum Angst- und Depressionsscore verhält. Das Fehlen eines Itemrohwerter wurde ohne Verfälschung der Ergebnisse toleriert, indem der fehlende Wert durch Mittelwertbildung der anderen Items ermittelt wurde (Müters 2013).

4.3 Die Blutprobengewinnung

Es erfolgte die Blutentnahme bei 85 Probanden am Tag der Aufnahme zwischen 8 und 9 Uhr, maximal 24 Stunden nach stationärem Behandlungsbeginn. Der Vorgang der Blutentnahme konnte bei 74 Probanden zwischen 8 und 9 Uhr am Tag der Entlassung wiederholt werden.

4.3.1 Durchführung der Blutentnahme

Die Blutentnahme wurde im Liegen unter Verwendung einer Butterfly-Nadel und einem daran angeschlossenen Vakuuadapter unter standardisierten und sterilen Bedingungen mittels eines Vakuumbloodentnahmesystems durchgeführt. Dabei wurden zwei 8,5 ml Serum-Röhrchen gewonnen. Zwischen Blutentnahme und Aufbereitung im Labor lagen maximal 60 Minuten. Das Vollblut aus diesen zwei Röhrchen wurde anschließend bei Raumtemperatur transportiert. Nach Beendigung der Blutentnahme erfolgte anschließend die Aufbereitung der Blutproben.

4.3.2 Aufbereitung der Blutproben, Gewinnung von Serum

Zur Gewinnung des Serums dienten die in Punkt 4.3.1 genannten zwei Serum-Röhrchen. Die zwei Röhrchen wurden bei 4°C mit Bremse bei 2500rpm für 10 Minuten in der J6B Zentrifuge zentrifugiert. Aus den beiden Serum-Röhrchen wurden acht Aliquots zu je 500µl durch vorsichtiges Abpipettieren des Überstandes gewonnen. Das Serum wurde in Eppendorfgläsern in einer Gefrierbox im Tiefkühler bei -80°C bis zur weiteren Aufbereitung verwahrt.

4.4 BDNF ELISA

4.4.1 Methode ELISA

ELISA ist die „enzyme linked immuno sorbent assay“. Sie dient dem quantitativen Nachweis von Proteinen mittels Antikörpern. Wir nutzen ein kommerzielles und für BDNF modifiziertes Sandwich-ELISA-Verfahren (Hellweg 1989). Hier wird eine Mikrotiterplatte - ein Kunststoffträger- verwendet, die bereits mit einem Antikörper bestückt ist. Dieser Antikörper wird als primärer oder auch „coat“-Antikörper bezeichnet und bindet das zu bestimmende Antigen spezifisch. Danach erfolgt die Zugabe des Antigens in die Mikrotiterplatte und anschließende Inkubation. Die darauf folgende Waschung dient der Entfernung von ungebundenen Anteilen. Im Anschluss wird ein sekundärer, sogenannter Detektionsantikörper, der Platte zugefügt. Dieser bindet spezifisch an eine Bindungsstelle des Substrats. Es entsteht ein Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex. Anschließend erfolgt eine erneute Waschung,

um ungebundene Anteile zu entfernen. Der sekundäre Antikörper hat eine weitere Bindungsstelle, an der nun ein chromogenes Substrat binden kann, das durch ein Enzym „aktiviert“ werden kann. Als Substrat dient hierfür Tetramethylbenzidin (TMB). Durch Zugabe von Streptavidin-Peroxidase erfolgt die Umwandlung von TMB in die farbige oxidierte Form. Durch Zugabe von Schwefelsäure als Stopplösung wird die Farbentwicklung beendet. Bei einem Absorptionsmaximum von 450nm kann nun in einem Photometer das durch den Farbstoff absorbierte Licht gemessen werden. Dieser Wert ist der gebundenen Proteinmenge proportional. Über Mitführung einer Standardreihe kann auch die Antigenmenge ermittelt werden (Rassow 2012).

4.4.2 Ansetzen der Standardreihe

Zur Durchführung des ELISA's verwendeten wir das RayBio Human ELISA Kit Protokoll (Lu 2003). Das Human ELISA Kit wurde wie die Serumproben bei -80°C im Tiefkühler aufbewahrt.

Im ersten Schritt wurde das Diluent A, der Standard Item C und die Proben auf Raumtemperatur gebracht. Der Standard – rekombinantes humanes BDNF (Item C)- wurde dann mittels einer Tischzentrifuge circa fünf Sekunden zentrifugiert. Anschließend erfolgte die Zugabe von 720µl 0,09%igem Natriumazid (Diluent A) in den Standard Item C. Durch vorsichtiges Auf- und Abpipettieren wurden die beiden Reagenzien gemischt und die festen Bestandteile gelöst, um so den Standard zum Ansetzen der Standardreihe zu erhalten.

Im nächsten Schritt erfolgte das Ansetzen der Standardreihe: Hierfür wurden neun Eppendorfgefäße mit den Nummern 0,1,2,3,4,5,6,7 und 8 beschriftet. In das Eppendorfgefäß mit der Nummer 0 wurden 300µl Diluent A zum Erhalt des Null-Standards pipettiert. In das Eppendorfgefäß mit der Nummer 1 werden 990 µl Diluent A vorpipettiert. In die Eppendorfgefäße mit den Nummern 2-8 werden jeweils 300 µl Diluent A gegeben. Die Eppendorfgefäße werden in folgender Reihenfolge positioniert: 1,2,3,4,5,6,7,8,0

In das Gefäß Nummer 1 werden zu den 990 µl Diluent A 10µl des Standards pipettiert, um einen 40ng/ml- Standard zu erhalten. Nun werden aus der Diluent A- Standard-Lösung 200µl in das Gefäß Nummer 2 mittels Pipette überführt. Wir erhalten einen 16ng/ml-Standard. Es werden danach ebenfalls 200µl Lösung aus dem Gefäß Nummer 2 in das Gefäß Nummer 3 überführt. Wir erhalten einen 6,4ng/ml Standard.

Dieses Vorgehen wird bis zum Gefäß mit der Nummer 8 wiederholt. Somit erhalten wir folgende Standard-Verdünnungsreihe:

Gefäß Nummer:

1	40 ng/ml
2	6 ng/ml
3	6,4 ng/ml
4	2,56 ng/ml
5	1,02 ng/ml
6	0,41 ng/ml
7	0,16 ng/ml
8	0,066 ng/ml
0	0,0 ng/ml

4.4.3 Herstellung der Verdünnung

Die Serumproben wurden für die Messungen 1:500 verdünnt. Die Verdünnung erfolgte mittels Diluent A. Da für das spätere Ansetzen in der 96 Well-Platte etwa 300µl der Proben benötigt wurden, erfolgte die Verdünnung von 0,6µl des Serums mit 299,4µl Diluent A.

Hierfür wurden aus den in Eppendorfgefäßen zu 500µl verwahrten Serumproben 0,6µl Serum mittels Pipette in ein neues Eppendorfgefäß überführt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 299,4µl Diluent A als Verdünnungsmittel. Die beiden Reagenzien wurden durch vorsichtiges Auf- und Abpipettieren gemischt.

4.4.4 Vorbereitung des Assay

In eine 96 Well-Platte werden zunächst jeweils 100µl Standard in Doppelbestimmung pipettiert. Anschließend werden jeweils 100µl des verdünnten Serums in Doppelbestimmung in die Well-Platte überführt. Die Platte wird mit Klebefolie abgedeckt und bei 4°C im Kühlschrank über Nacht inkubiert.

4.4.5 Assay

Die 96 Well-Platte wird am nächsten Tag auf Raumtemperatur gebracht. Diluent B (konzentrierter Puffer) wird 5fach verdünnt. Hierfür werden 15ml Diluent B mit 60ml Aqua bidest in einem 100ml Gefäß gemischt. Das Waschpuffer Konzentrat (Item B) wird ebenfalls verdünnt. Es werden dafür 25ml Konzentrat mit Aqua bidest auf 500ml aufgefüllt. Der BDNF-Nachweis-Antikörper (Item F) wird mit 200 μ l des verdünnten Diluent B gelöst. Dann wird die verdünnte BDNF-Antikörper-Lösung auf 16ml mit Diluent B aufgefüllt. Anschließend wird der Inhalt der Platte durch schnelles Ausschütten verworfen. Die Platte wird dann viermal hintereinander mit einer Multi-Kanal-Pipette mit jeweils 300 μ l des Waschpuffers ausgewaschen. Nach dem letzten Waschschrift wird die Platte auf Papiertüchern gut ausgeklopft, um jegliche Waschpufferrückstände zu entfernen. In jedes Well werden 100 μ l der BDNF-Antikörper-Lösung pipettiert. Die Inkubation erfolgt bei Raumtemperatur für eine Stunde auf dem Schüttler.

Das HRP-Streptavidin Konzentrat (Item G) wird durch Auf- und Abpipettieren aufgewirbelt. Dann wird das HRP-Streptavidin Konzentrat 10.000fach in Diluent B verdünnt. Hierfür werden zunächst 2 μ l Konzentrat mit 198 μ l Diluent B in einem Eppendorfgefäß gemischt. Anschließend werden in einem Falconröhrchen 10ml Diluent vorgelegt. Die 200 μ l 100fach vorverdünnte Konzentratlösung wird dann in das Falconröhrchen überführt.

Nach Ablauf der Inkubationszeit wird die Well-Platte erneut gewaschen. Der Inhalt der Platte wird hierfür durch schnelles Ausschütten verworfen. Die Platte wird dann viermal hintereinander mit einer Multi-Kanal-Pipette mit jeweils 300 μ l des Waschpuffers ausgewaschen. Nach dem letzten Waschschrift wird die Platte erneut auf Papiertüchern gut ausgeklopft, um jegliche Waschpufferrückstände zu entfernen. In jedes Well werden 100 μ l des verdünnten Item G pipettiert. Die Inkubation erfolgt bei Raumtemperatur für 45 Minuten leicht rotierend auf dem Schüttler.

Nach Ablauf der Inkubationszeit wird die Well-Platte in einem letzten Waschschrift nach oben genanntem Schema ausgewaschen. In jedes Well werden 100 μ l TMB-Substrat (Item H) pipettiert. Die Inkubation erfolgt bei Raumtemperatur für 20 Minuten im Dunkeln leicht rotierend auf dem Schüttler. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird in jedes Well 50 μ l der Stopplösung von 2 molarer Schwefelsäure (Item I) gegeben. Anschließend wird die Platte sofort bei 405nm und 450nm im Lesegerät gemessen.

4.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Analyseprogramms SPSS und AMOS. Hierbei nutzten wir zur statistischen Auswertung die nach oberer Analyse gewonnenen Serum-BDNF-Werte sowie die bereits erwähnten klinischen Daten der Patienten aus der psychosomatischen Behandlung im Klinikum Gießen. Somit erhielten wir Werte von 85 Probanden zum Zeitpunkt der Aufnahme (t1). Von den 85 Probanden konnten insgesamt 74 für eine zweite Blutentnahme zum Zeitpunkt der Entlassung (t2) wiedergewonnen werden. Somit konnten wir erneut Werte von 74 Probanden erheben. Es erfolgte die Erstellung einer Tabelle mit allen gesammelten Patientendaten und erhobenen laborchemischen Parametern in Microsoft Excel. Nach Ausarbeitung der vollständigen Tabelle wurde die Berechnung der Depressions- und Angst-Scores vorgenommen. Anschließend erfolgte die Übertragung der zu nutzenden Daten in das SPSS-Analyseprogramm. Zur Auswertung der Beziehung zwischen den Serum-BDNF-Werten und den gestellten Diagnosen Angst oder Depression wurde unter anderem die t-Test-Analyse für unabhängige Stichproben angewendet. Hierbei wurden p-Werte $<0,05$ als signifikant gewertet. Der t-Test für abhängige Stichproben wurde zum Mittelwertvergleich der Serum-BDNF-Werte zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten genutzt. Auch hier war das Ergebnis bei p-Werten $<0,05$ signifikant.

Die bivariaten Korrelationen zur Ermittlung eines Zusammenhangs zwischen den BDNF-Serum-Werten und den anderen erhobenen klinischen Daten, wie beispielsweise BMI, Medikamente, Alter oder Geschlecht, wurden über den Pearson-Korrelationskoeffizienten berechnet. Hierbei wurden Korrelationswerte $>0,2$ als signifikant gewertet. Eine mögliche Abhängigkeit von BDNF als abhängige Variable von den verschiedenen Parametern (Beispiel Diagnose, Geschlecht, Medikamente) als unabhängige Variablen wurde mittels der linearen Regression ermittelt.

Die Ancova-Streuungsanalyse fand Anwendung in der Ermittlung einer Beziehung zwischen BDNF-Serum-Wertveränderung und dem Geschlecht der Probanden zu den beiden Zeitpunkten. Um mögliche Kausalrichtungen bestimmen zu können, nutzten wir das sogenannte Cross-lagged-Modell. Mit diesem Verfahren können Langzeitstudien statistisch ausgewertet werden. Hierbei werden die Beziehungen zwischen den BDNF-Serum-Werten und den Depressions- und Angst-Scores zu den Zeitpunkten Aufnahme und Entlassung als Kovarianzanalyse betrachtet. Zur Berechnung verwendeten wir die AMOS 20 Software.

5 Ergebnisse

5.1 Probandencharakteristika

5.1.1 Probanden mit einer Blutentnahme

Das mittlere Alter aller 85 in die Studie eingeschlossenen Probanden lag bei 38,9 Jahren (Standardabweichung: 12,7 Jahre). Alle 85 Probanden erhielten eine Blutentnahme bei stationärer Aufnahme (t1). Von diesen Probanden waren 29 männlichen und 56 weiblichen Geschlechts. 45 Patienten wurden mit der Diagnose einer Depression aufgenommen. 12 Probanden erhielten die Diagnose einer Angststörung nach ICD-10 (Tab.1). Die Behandlungsdauer der 85 Patienten lag im Mittel bei 47,6 Tagen (Standardabweichung: 18,6 Tage). Der mittlere BMI der Patienten lag bei 26,6 kg/m² (Standardabweichung: 6,5 kg/m²). 9,4% der Patienten nahmen Tranquilizer, 45,9% Antidepressiva und 10,6% Neuroleptika während des stationären Aufenthaltes ein.

5.1.2 Probanden mit zwei Blutentnahmen

Von den 85 Probanden mit einer Blutentnahme zu t1 konnten bei 74 Probanden eine zweite Blutentnahme bei Entlassung (t2) vorgenommen werden. Somit ergibt sich ein Dropout von 11 Probanden. Das mittlere Alter der 74 Probanden lag bei 39,9 Jahren (Standardabweichung 12,5 Jahre). Die Geschlechterverteilung verhielt sich annähernd 2:1 für das weibliche Geschlecht (56 Frauen, 29 Männer). Bei Aufnahme (t1) erhielten 46 Patienten die Diagnose Depression und 12 Patienten, die einer Angststörung (Tab.2). Zum Zeitpunkt der Entlassung (t2) hatten 41 Patienten die Diagnose einer Depression und 11 Patienten, die einer Angststörung. Die Behandlungsdauer lag im Durchschnitt bei 50,3 Tagen (Standardabweichung: 16,2 Tage) und der mittlere BMI der Patienten, die auch bei Entlassung erfasst wurden, lag bei 26,45 kg/ m² (Standardabweichung 6,1 kg/m²). Von den 74 Probanden hatten 9 % im Verlauf der Therapie Tranquilizer eingenommen, 43% Antidepressiva und 12% Neuroleptika.

Tabelle 1: Verteilung Geschlecht und Diagnosen (nach ICD-10) zu t1 für N= 85

		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
FD.1	Sucht F19.-	0	1	1
	Depression F32-34.-	10	36	46
	Angst F40-41.-	6	6	12
	Trauma F43-44.-	5	6	11
	Somatisierungsstörung F45.-	6	6	12
	Persönlichkeitsstörung F60.-	2	1	3
Gesamt		29	56	85

Tabelle 2: Verteilung Geschlecht und Diagnosen (nach ICD-10) zu t2 für N=74 Probanden

		Geschlecht		Gesamt
		männlich	Weiblich	
FD.2	Sucht F19.-	0	1	1
	Depression F32-34.-	10	31	41
	Angst F40-41.-	5	6	11
	Trauma F43-44.-	3	5	8
	Somatisierungsstörung F45.-	5	5	10
	Persönlichkeitsstörung F60.-	2	1	3
Gesamt		25	49	74

5.2 Auswertung BDNF

5.2.1 BDNF zur Aufnahme (t1) und Entlassung (t2)

Zum Aufnahmezeitpunkt (t1) wurde ein mittlerer BDNF-Wert von 14,12 ng/ml (SD=4,84 ng/ml) gemessen (Probandenanzahl=85). Für die 74 Probanden mit zwei Blutentnahmen ergab sich ein mittlerer BDNF-Wert zu t1 von 14,23 ng/ml (SD=5,09) (Caspary 2013). Der mittlere BDNF-Wert bei Entlassung (t2) lag bei 14,73 ng/ml (SD=6,23 ng/ml) (Probandenanzahl=74). Der kleinste Wert lag bei 1,47 ng/ml (t 1). Der maximal erreichte BDNF-Wert zeigte 46,85 ng/ml in den Messungen (t2) (Tab. 3). Nach Testung auf Normalverteilung der Differenzvariable und einem nicht signifikanten Kolmogorov-Smirnov-Test ($p > 0,2$) wurde der t-Test für abhängige Stichproben durchgeführt. Die t-Test-Analyse dient dem Mittelwertvergleich der BDNF-Serum-Werte zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten und soll untersuchen, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Messergebnissen ersichtlich ist.

Unter Beachtung des Drop-outs von 11 Probanden zwischen den zwei Zeitpunkten t1 (85 Probanden) und t2 (74 Probanden) wurde der t-Test für abhängige Stichproben mit den 74 Probanden berechnet (Tab. 4), die sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung in die Studie eingeschlossen werden konnten. Der Anstieg von BDNF zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten war nicht signifikant ($p=0,39$).

Tabelle 3: BDNF mit Minimal-, Maximal- und Mittelwert sowie Standardabweichung (SD) zu t1 für N=85 Probanden und N= 74 Probanden und t2 für N=74 Probanden

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
BDNF t1	85	1,47	27,8	14,12	4,83
BDNF t1	74	1,47	27,8	14,23	5,09
BDNF t2	74	4,29	46,85	14,73	6,23

Tabelle 4: Statistik bei gepaarten Stichproben BDNF zu t1 und BDNF zu t2 für N=74 Probanden (Drop-out= 11 Probanden)

	Mittelwert	N	Standardabweichung	T	p
BDNF t1	14,23			5,09	
		74		-0,85	0,39
BDNF t2	14,73			6,23	

Anschließend erfolgte eine t-Test-Analyse zwischen den Drop-Out-Probanden (N=11) und den übrigen Probanden (N=74) zu t1 (Tab. 5). Diese Mittelwert-Analyse sollte einen möglichen Unterschied zwischen den BDNF-Serum-Werten für die 11 zum Zeitpunkt t2 entfallenen Probanden und den wiedergewonnen 74 Probanden zu t1 aufdecken. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Drop-Out-Probanden zu t1 und den übrigen Patienten ($p=0,601$) (Tab.19). Somit zeigten die Drop-Out-Patienten keine Auffälligkeiten in Bezug auf die BDNF-Serum-Werte im Vergleich zu den übrigen Patienten mit zwei Blutentnahmen.

Tabelle 5: t-Test für Drop-Out zu t1 und den übrigen Probanden zu t1

T-Test für die Mittelwertgleichheit			
	T	Df	P
BDNF	0,52	83	0,6

5.2.2 BDNF bei Angst und Depression

Nach Testung auf Normalverteilung und einem nicht signifikanten Shapiro-Wilk-Index ($p > 0,05$) wendeten wir die t-Test-Analyse für unabhängige Stichproben an. Der t-Test vergleicht die Mittelwerte der BDNF-Serum-Ergebnisse der Patienten mit der Diagnose Angst oder Depression mit den Mittelwerten der BDNF-Serum-Ergebnisse der Patienten ohne die Diagnose Angst und Depression jeweils zu t1 für die Gesamtheit aller 85 für die Studie gewonnenen Probanden sowie gesondert für die 74 Probanden mit zwei Blutentnahmen zu t1 und t2. Es sollte ermittelt werden, ob eine Beziehung zwischen den Diagnosen und den gemessenen Serum-BDNF-Werten besteht. Die übrigen Diagnosen der Patienten wurden wegen einer zu geringen Fallzahl aus der t-Test-Analyse ausgeschlossen. Insgesamt zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Diagnosen Angst/ Depression und BDNF zu t1 und t2 im Mittelwertvergleich ($p > 0,05$) (Tab.6-11).

Tabelle 6: t-Test für BDNF und Diagnose Depression zu t1 für N=85 Probanden mit Angabe von T, df (Freiheitsgrade), p, M (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); 0= Anzahl der Probanden ohne die Diagnose Depression zu t1; 1= Anzahl der Probanden mit Diagnose Depression zu t1; 1= Anzahl der Probanden mit Diagnose Depression zu t1

Diagnose Depression zu t1 für N = 85 Probanden		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
		T	Df	P	M	SD
BDNF	0= 39	1,3	83	0,174	13,3	4,38
	1= 46					

Tabelle 7: t-Test für BDNF und Diagnose Angst zu t1 für N=85 Probanden mit Angabe von T, df (Freiheitsgrade), p, M (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); 0= Anzahl der Probanden ohne die Diagnose Angst zu t1; 1= Anzahl der Probanden mit Diagnose Angst zu t1

Diagnose Angst zu t1 für N=85 Probanden		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
		T	df	P	M	SD
BDNF	0=73	1,77	83	0,08	14,49	4,6
	1=12					

Tabelle 8: t-Test für BDNF und Diagnose Depression zu t1 für N= 74 Probanden mit Angabe von T, df (Freiheitsgrade), p, M (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); 0= Anzahl der Probanden ohne die Diagnose Depression zu t1; 1= Anzahl der Probanden mit Diagnose Depression zu t1

Diagnose Depression zu t1 für N=74		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
		T	df	P	M	SD
BDNF	0= 33	1,49	72	0,139	13,25	4,6
	1= 41					

Tabelle 9: t-Test für BDNF und Diagnose Angst zu t1 für N= 74 Probanden mit Angabe von T, df (Freiheitsgrade), p, M (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); 0= Anzahl der Probanden ohne die Diagnose Angst zu t1; 1= Anzahl der Probanden mit Diagnose Angst zu t1

Diagnose Angst zu t1 für N=74 Probanden		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
		T	df	P	M	SD
BDNF	0= 63	1,73	72	0,89	14,65	4,85
	1= 11				11,81	5,99

Tabelle 10: t-Test für BDNF und Diagnose Depression zu t2 für N= 74 Probanden mit Angabe von T, df (Freiheitsgrade), p, M (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); 0= Anzahl der Probanden ohne die Diagnose Depression zu t2; 1= Anzahl der Probanden mit Diagnose Depression zu t2

Diagnose Depression zu t2 für N=74 Probanden		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
		T	df	P	M	SD
BDNF	0= 33	1,8	72	0,73	13,28	5,13
	1= 41				15,89	6,83

Tabelle 11: t-Test für BDNF und Diagnose Angst zu t2 für N=74 Probanden mit Angabe von T, df (Freiheitsgrade), p, M (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); 0= Anzahl der Probanden ohne die Diagnose Angst zu t2; 1= Anzahl der Probanden mit Diagnose Angst zu t2

Diagnose Angst zu t2 für N=74 Probanden		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
		T	df	P	M	SD
BDNF	0=63	0,4	72	0,69	14,85	6,38
	1=11				14,03	5,5

5.2.2.1 Ergebnisse der Depressions- und Angst-Analyse

Es sollte ermittelt werden, ob die Scores aus den erhobenen psychometrischen Daten der Depressions- und Angst-Analysen mit dem BDNF-Serum-Werten zu den unterschiedlichen Zeitpunkten in Zusammenhang stehen. Für die Einschätzung der Depressionsschwere und des Angstgrades standen der HADS- und der SCL90-Fragebogen zur Verfügung. Da wir einen linearen Zusammenhang erwarteten, wendeten wir die lineare Regressionsanalyse an (siehe 5.2.2.4.). Zur Ermittlung möglicher Kausalrichtungen erfolgte eine Analyse mittels eines Cross-lagged-Modells (siehe 5.2.2.5).

5.2.2.2 HADS

Der maximal erreichbare Wert auf der jeweiligen Subskala Depression oder Angst der HADS ist 21. Verwendet wird eine Likert-Skala von 0-3. Werte zwischen 8-10 gelten als grenzwertig. Werte ≥ 11 gelten als auffällig. Im Mittel lagen die gemessenen Werte für die 74 Probanden mit zwei Blutentnahmen zum Zeitpunkt t1 für die Subskala Depression bei 11,08 (SD 2,4) und zum Zeitpunkt t2 bei 10,16 (Standardabweichung=2,32). Die Auswertung der Subskala Angst ergab einen mittleren Wert von 10,46 (SD 2,87) zu t1 und 12,16 (SD 2,63) zu t2 (Tab.12).

5.2.2.3 SCL-90

Die Depressionsskala enthält 13 Items. Die Angstskala enthält 10 zugehörige Items. Jedes Items kann mit einem Zahlenwert von 0 bis 4 auf der Likert-Skala bewertet werden. Es erfolgt zur Ermittlung des Skalenwertes die Bildung des Summenwertes der einzelnen Items einer Skala und anschließende Teilung durch die Anzahl der Items pro Skala. Der maximal erreichbare Skalenwert für die Subskalen Depression oder Angst liegt bei 4, wobei ein maximaler Wert den höchsten Depressions- bzw. Angstindex darstellt. Im Mittel lag der Depressionswert für die 74 Probanden mit zwei Blutentnahmen zu t1 bei 1,73 (SD=0,77) zu t2 bei 0,97 (SD =0,69). Der Angstwert zu t1 lag bei 1,33 (SD=0,81) und zu t2 bei 0,79 (SD=0,63). Der „Global severity index“ (GSI) bezieht sich auf alle 9 Subskalen des SCL-90 und wird durch die Summe der pro Skala erreichten Skalenwerte geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items ermittelt. Insgesamt stehen 90 Items zur Beantwortung zur Verfügung. Der GSI kann ebenfalls einen maximalen Indexwert von 4 erreichen. Dieser ergab im Mittel zu t1 einen Indexwert von 1,43 (SD=0,68) und zu t2 von 0,83 (SD=0,58) (Tab.12). Anschließend erfolgte eine t-Transformation der Rohwerte an einer Standardisierungsstichprobe mittels einer T-Wert-Tabelle im Handbuch des SCL-90-R (Franke 2002).

Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichungen sowie minimaler und maximaler Wert in den Subskalen der Depressions- und Angstscores jeweils für 85 bzw 74 Probanden zu t1 und 74 Probanden zu t2. SD= Standardabweichung. HADSA= HADS-Angstskala. HADSDP= HADS-Depressionsskala. SCL90DP=SCL-90-Depressionsskala; SCL90A=SCL-90-Angstskala

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
HADSA.t1	85	4	16	10,57	2,88
HADSA.t1	74	4	16	10,46	2,87
HADSA.t2	74	6	16	12,16	2,63
HADSDP.t1	85	5	17	11,14	2,37
HADSDP.t1	74	5	17	11,08	2,40
HADSDP.t2	74	6	20	10,16	2,32
SCL90DP.t1	85	2	44	1,7	0,79
SCL90DP.t1	74	2	44	1,73	0,77
SCL90DP.t2	74	0	37	0,97	0,69
SCL90A.t1	85	0	31	1,29	0,79
SCL90A.t1	74	0	31	1,33	0,81
SCL90A.t2	74	0	29	0,79	0,63
GSI.t1	85	0,12	3,27	1,41	0,68
GSI.t1	74	0,12	3,27	1,43	0,68
GSI.t2	74	0,04	2,61	0,83	0,58

Tabelle 13: Ermittlung der T-Werte des SCL-90 anhand einer T-Wert-Normtabelle (Franke 2002)

SD (Standardabweichung); Sn (Summenwert). SCL90DP=SCL-90-Depressionsskala, SCL90A=SCL-90-Angstskala

	N	Sn	SD	T-Wert
SCL90DP.t1	74	22,54	10,14	70
SCL90DP.t2	74	12,59	8,97	62
SCL90A.t1	74	13,38	8,01	68
SCL90A.t2	74	7,91	6,31	61
GIS.1	74	1,43	0,69	69
GIS.2	74	0,83	0,59	62

5.2.2.4 Lineare Regressionsanalyse für BDNF und Angst- und Depressionsscores

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen aus den Angst- und Depressionsscores der verschiedenen Fragebögen und den gemessenen BDNF-Serum-Werten zu ermitteln, wurde die lineare Regressionsanalyse für die 74 Probanden mit zwei Blutentnahmen zu den zwei Zeitpunkten (t1, t2) angewendet. BDNF stellt in diesem Modell die abhängige Variable dar, der jeweilige Depressions- oder Angstscore die unabhängige Einflussvariable. Der Regressionskoeffizient beta muss $>0,2$ für eine Signifikanz sein.

Durch den Determinationskoeffizienten R^2 wird im Modell erklärt, wie viel Prozent der Streuung der abhängigen Variable erklärt wird. Insgesamt zeigten die Resultate, dass kein Zusammenhang zwischen BDNF und den Scores besteht.

Dies bedeutet, dass ein bestimmtes Ergebnis in den Depressions- und Angstanalysen keine signifikante Vorhersage über die Menge an BDNF im Patientenserum macht. Insgesamt ist kein signifikanter Zusammenhang im Ausprägungsgrad von Ängsten und Depressionen, erhoben durch die Indices der Testergebnisse und den im Serum gemessenen BDNF-Werten, durch das Modell der linearen Regression ermittelbar (Tab.14).

Tabelle 14: Lineare Regressionsanalyse: Abhängige Variable BDNF für t1 und BDNF für t2, R^2 = Determinationskoeffizient, N=74. HADSA=HADS-Angst;HADSDP=HADS-Depression.;SCL90DP=SCL-90-Depression;SCL90A=SCL-90-Angst

Modell	Nichtstandardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten			
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta	T	p	R^2
HADSA.t1	0,094	0,184	0,056	0,51	0,61	0,003
HADSA.t2	-0,154	0,282	-0,064	0,51	0,61	0,004
HADSDP.t1	0,322	0,22	0,158	1,46	0,15	0,025
HADSDP.t2	0,203	0,32	0,075	0,634	0,53	0,006
SCL90DP.t1	0,235	0,664	0,039	0,354	0,72	0,002
SCL90DP.t2	0,635	1,062	0,07	0,598	0,55	0,005
SCL90A.t1	-0,297	0,667	-0,049	-0,445	0,66	0,002
SCL90A.t2	-0,158	1,165	-0,016	-0,136	0,89	0
GSI.t1	0,015	0,783	0,002	0,019	0,98	0
GSI.t2	0,78	1,255	0,073	0,622	0,54	0,005

5.2.2.5 Cross-Lagged-Modell

Von 85 Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme (t1) konnten 74 Patienten zur Entlassung (t2) erneut für die Studie gewonnen werden. Somit ergab sich eine Antwortrate von 87%. Zur weiteren Prüfung der Beziehung zwischen den BDNF-Werten und den Indikatoren für Angst und Depression aus den Fragebögen verwendeten wir das autoregressive-cross-lagged Modell. Dieses erlaubt die Analyse von Langzeitstudien. Im Unterschied zur linearen Regression (siehe 5.2.2.4) erlaubt dieses Verfahren die Betrachtung der Beziehungen zwischen den Zeitpunkten als Kovarianzanalyse. Zur Testung dieses Modells benutzten wir die AMOS 20-Software. Das Geschlecht wird in unserem Modell als mögliche konfundierende Variable in die Berechnung miteingeschlossen, da es in Korrelationsanalysen einen positiven Zusammenhang mit den BDNF-Serum-Werten zeigte (siehe 5.2.4)

Es soll ermittelt werden, ob eine Kausalbeziehung für BDNF und den Angst- und Depressionsscores besteht und in welche Richtung diese verläuft. Es soll also zusätzlich die Frage beantwortet werden, ob die Serum-BDNF-Werte die Angst- und Depressionsscore-Ergebnisse beeinflussen oder umgekehrt. Das Modell (Abbildung 1) berücksichtigt jeweils die Serum-Werte für BDNF und die Ergebnisse aus den Fragebögen (hier am Beispiel GIS) bei Aufnahme (t1) und bei Entlassung (t2) (Abbildung 1).

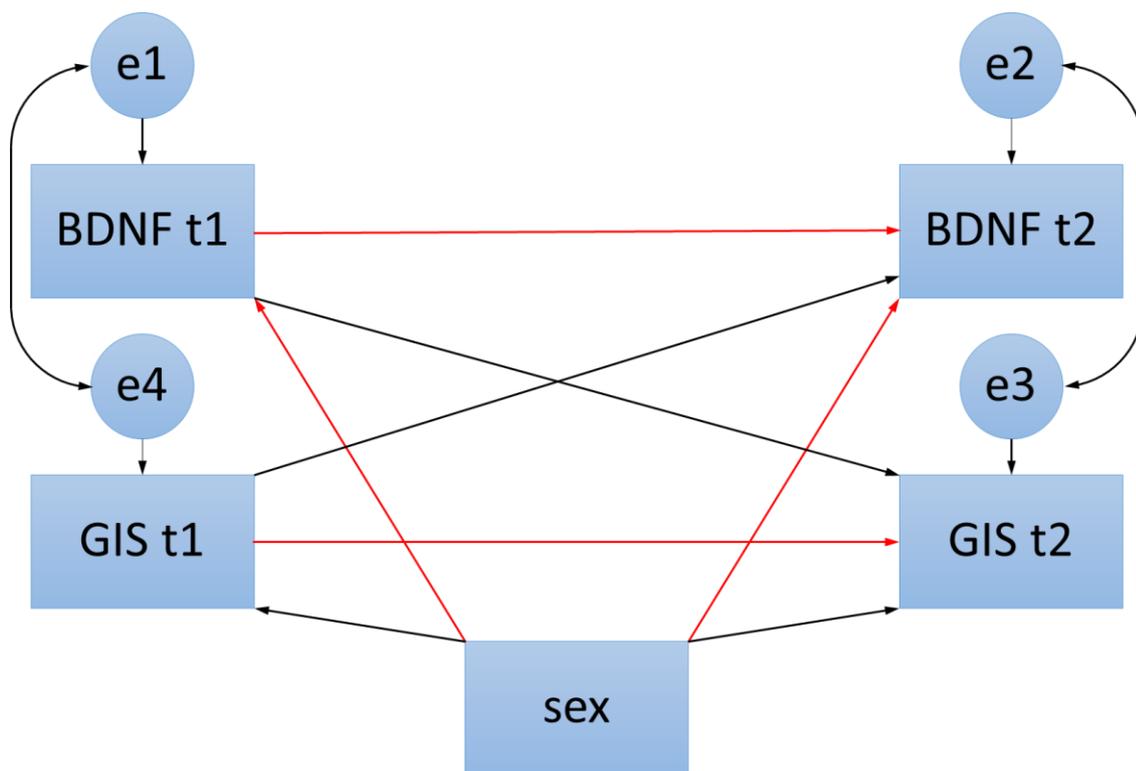


Abbildung 1: Pfad- Diagramm für das autoregressive cross-lagged Modell für BDNF und Depressions- und Angstscores (Beispiel GIS); Roter Pfeil: signifikanter Zusammenhang; Sex (Geschlecht); e Fehlerterm (Residuum). Einfacher Pfeil: Direkter Zusammenhang; Doppelpfeil: Wechselbeziehung

Die Analyse des cross-lagged Modells ergab keinen Hinweis auf eine Kausalbeziehung zwischen BDNF und den Ergebnissen aus den Fragebogenauswertungen. Für keinen der Angst- und Depressionsscores zu t2 (HADS, SCL 90) gab es eine signifikante Beeinflussung ($p < 0,05$) durch BDNF zum Zeitpunkt t1. Ebenfalls wurde keine signifikante Beeinflussung des BDNF-Wertes zu t2 durch den Ausgang der Depressions- und Angstanalysen zu t1 ermittelt (Tab. 15-19). Die Werte zu t2 wurden jeweils für die Werte zu t1 kontrolliert.

Tabelle 15: Cross lagged-Analyse BDNF und SCL-90-Depression. ***signifikanter Zusammenhang.

			Regressionskoeffizient B	Standardfehler σ	B/ σ	P
BDNF.t1	←	Geschlecht	1,163	1,097	1,061	0,289
SCL90DP.t1	←	Geschlecht	0,273	0,18	1,516	0,13
BDNF.t2	←	Geschlecht	2,92	1,168	2,5	0,012**
SCL90DP.t2	←	BDNF.t1	0,013	0,015	0,845	0,398
SCL90DP.t2	←	SCL90DP.t1	0,323	0,094	3,438	***
SCL90DP.t2	←	Geschlecht	0,109	0,158	0,689	0,491
BDNF.t2	←	SCL90DP.t1	0,651	0,694	0,938	0,348
BDNF.t2	←	BDNF.t1	0,714	0,114	6,263	***

Tabelle 16: Cross lagged-Analyse BDNF und GSI. ***signifikanter Zusammenhang

			Regressionskoeffizient B	Standardfehler Σ	B/ σ	P
BDNF.t1	←	Geschlecht	1,163	1,097	1,061	0,289
GIS.t1	←	Geschlecht	0,266	0,152	1,75	0,08
BDNF.t2	←	Geschlecht	2,826	1,172	2,412	0,016**
GIS.t2	←	BDNF.t1	0,005	0,012	0,441	0,659
GIS.t2	←	GIS.t1	0,437	0,088	4,971	***
GIS.t2	←	Geschlecht	0,054	0,126	0,427	0,67
BDNF.t2	←	GIS.t1	0,872	0,821	1,063	0,288
BDNF.t2	←	BDNF.t1	0,72	0,114	6,329	***

Tabelle 17: Cross lagged-Analyse BDNF und SCL-90-Angst. ***signifikanter Zusammenhang

			Regressionskoeffizient B	Standardfehler Σ	B/ σ	P
BDNF.t1	←	Geschlecht	1,163	1,097	1,061	0,289
SCL90A.t1	←	Geschlecht	0,361	0,177	2,04	0,041**
BDNF.t2	←	Geschlecht	2,796	1,184	2,36	0,018**
SCL90A.t2	←	BDNF.t1	0,005	0,014	0,37	0,712
SCL90A.t2	←	SCL90A.t1	0,338	0,086	3,937	***
SCL90A.t2	←	Geschlecht	0,024	0,144	0,164	0,87
BDNF.t2	←	SCL90A.t1	0,578	0,708	0,816	0,414
BDNF.t2	←	BDNF.t1	0,724	0,114	6,333	***

Tabelle 18: Cross lagged-Analyse BDNF und HADS für Depression (HADSDP). ***signifikanter Zusammenhang

			Regressionskoeffizient B	Standardfehler Σ	B/ σ	P
BDNF.t1	←	Geschlecht	1,163	1,097	1,061	0,289
HADSDP.t1	←	Geschlecht	-0,067	0,543	-0,122	0,903
BDNF.t2	←	Geschlecht	2,995	1,16	2,582	0,01**
HADSDP.t2	←	BDNF.t1	0,013	0,053	0,243	0,808
HADSDP.t2	←	HADSDP.t1	0,384	0,106	3,61	***
HADSDP.t2	←	Geschlecht	0,306	0,526	0,583	0,56
BDNF.t2	←	HADSDP.t1	0,028	0,235	0,118	0,906
BDNF.t2	←	BDNF.t1	0,714	0,116	6,153	***

Tabelle 19: Cross lagged-Analyse BDNF und HADS für Angst (HADSA). *** signifikanter Zusammenhang

		Regressionskoeffizient B	Standardfehler σ	B/ σ	P
BDNF.t1	← Geschlecht	1,163	1,097	1,061	0,289
HADSA.t1	← Geschlecht	0,743	0,654	1,136	0,256
BDNF.t2	← Geschlecht	2,938	1,168	2,517	0,012**
HADSA.t2	← BDNF.t1	-0,018	0,057	-0,319	0,75
HADSA.t2	← HADSA.t1	0,447	0,095	4,713	***
HADSA.t2	← Geschlecht	-1,077	0,576	-1,868	0,062
BDNF.t2	← HADSA.t1	0,036	0,192	0,185	0,853
BDNF.t2	← BDNF.t1	0,717	0,115	6,253	***

5.2.3 BDNF im Zusammenhang mit weiteren klinischen Daten

Zur Feststellung möglicher Zusammenhänge zwischen den gemessenen Serum-BDNF-Werten und den für alle Probanden ermittelten klinischen Daten (Variablen: Alter, Geschlecht, Diagnose, Behandlungsdauer, Medikamenteneinnahme, BMI, rezidivierende Episoden) wurde die Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Diese dient als Maß für den Grad eines linearen Zusammenhangs und sollte hier eine negative oder positive Abhängigkeit zwischen den Serum-BDNF-Werten und den oben genannten Variablen erschließen. Nach Testung auf Normalverteilung und einem nicht signifikanten Kolmogorov-Smirnov-Test ($p > 0,2$) wurde die bivariate Korrelationsanalyse durchgeführt. Diese ergab eine signifikante positive Korrelation nach Pearson ($r=0,31$; $p=0,008$) zwischen BDNF zum Zeitpunkt der Entlassung (BDNF t2) und dem Geschlecht (Tab.20). Ansonsten zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge nach Pearson zwischen den gemessenen BDNF-Werten und den anderen getesteten Variablen. Die genannten Variablen werden daher nicht in die weitere Berechnung miteinbezogen.

Tabelle 20: Korrelation nach Pearson für Geschlecht und BDNF, ** signifikante Korrelation

Korrelationen		BDNF t1	BDNF t2
Geschlecht	Korrelation nach Pearson	0,115	0,306**
	P	0,295	0,008
	N	85	74

5.2.4 BDNF und das Geschlecht

Zu genaueren Interpretation der positiven Korrelation zwischen BDNF und dem Geschlecht zu t2 (siehe Tabelle 20) wurde die Analyse spezifiziert. Im Geschlechtervergleich für die 74 Probanden mit zwei Blutentnahmen (Anzahl 74 Probanden) zeigte sich ein geringfügiger Anstieg des BDNF-Wertes bei den Frauen von im Durchschnitt 14,71 ng/ml bei Aufnahme (t1) zu 16,1 ng/ml bei Entlassung (t2). Bei den Männern hingegen war ein Abfall von 13,23 ng/ml auf 12,1 ng/ml messbar (Tab 21; Diagramm 1). Insgesamt hatten die Frauen sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung einen höheren BDNF-Wert als die männlichen Probanden.

Tabelle 21: Gezeigt werden die Mittelwerte und Standardabweichungen der BDNF-Messungen unter den Geschlechtern zum Zeitpunkt der Aufnahme (BDNF 1) und bei Entlassung (BDNF 2).

Geschlecht		BDNF t1 für N= 85 Probanden	BDNF t1 für N=74 Probanden	BDNF t2 für N= 74 Probanden
männlich	Mittelwert	13,36	13,23	12,08
	N	29	24	25
	Standardabweichung	4,42	4,68	5,31
weiblich	Mittelwert	14,52	14,71	16,08
	N	56	50	49
	Standardabweichung	5,02	5,27	6,28
Insgesamt	Mittelwert	14,12	14,23	14,73
	N	85	74	74
	Standardabweichung	4,83	5,09	6,23

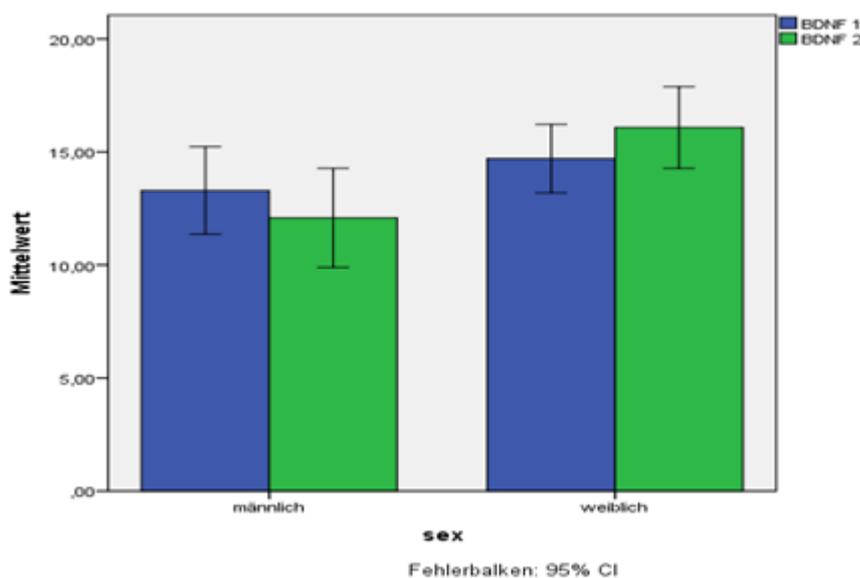


Abbildung 2: Mittelwerte der BDFN-Messung im Geschlechtervergleich für N= 74 Probanden

5.2.4.1 Ancova-Analyse für BDNF und Geschlecht

Zur weiteren Interpretation der Beziehung zwischen BDNF und dem Geschlecht wurde die Ancova-Analyse durchgeführt. In den vorangegangenen Berechnungen zeigte sich bereits ein Unterschied in den gemessenen Werten. Dabei zeigten Frauen sowohl zu t1 als auch zu t2 höhere BDNF-Serum-Werte als Männer. Außerdem war ein positiver Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und BDNF zu t2 ermittelbar. Über die Ancova-Streuungsanalyse soll nun untersucht werden, ob ein Unterschied zwischen Männern und Frauen in der Entwicklung der BDNF-Spiegel von t1 zu t2 besteht. Unter Kontrolle von t1 wird die Abweichung zwischen den BDNF-Werten von Männern und Frauen zu t2 geprüft (Tab. 22). Das heißt, der BDNF-Serum-Mittelwert zu t1 wird als Confounder für die Berechnung konstant gehalten. Die BDNF-Serum-Werte zu t2 stellen in diesem Fall die abhängigen Variablen dar. Als Gruppenvariable dient das Geschlecht. In die Berechnung werden nur die BDNF-Werte der 74 Probanden mit zwei Blutentnahmen einbezogen. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen BDNF zu t2 und dem Geschlecht unter Konstanthaltung von t1 ($p=0,014$). Insgesamt ermittelten wir, dass Frauen einen um circa 3 Einheiten höheren BDNF-Wert zu t2 als Männer haben (Tab. 23). Die Berechnung wurde unter Ausschluss eines Ausreißers (Proband 69) wiederholt, um eine mögliche Beeinflussung auf das Testergebnis zu ermitteln. Das Ergebnis wurde durch den Ausreißer nicht bedeutend beeinflusst.

Tabelle 22: Ancova-Analyse BDNF und Geschlecht. Abhängige Variable BDNF t2, t1 als Kovariate a, dieser Parameter wird auf 0 gesetzt, weil er redundant ist.

Parameter	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	T	P
BDNF	0,72	0,11	6,48	0
[männlich]	-2,99	1,18	-2,52	0,014
[weiblich]	0a	.	.	.

Tabelle 23: Geschätzte Randmittel für männlich und weiblich für t2. Kovariate: BDNF t1= 14,23 ng/ml

Geschlecht	Mittelwert	Standardfehler
Männlich	12,75	0,96
Weiblich	15,74a	0,68

5.2.5 BDNF im Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme

Nach Testung auf Normalverteilung und einem nicht signifikanten Shapiro-Wilk-Index ($p > 0,05$) wendeten wir die t-Test-Analyse für unabhängige Stichproben an. Für diese Berechnung erfolgte der Ausschluss zweier Probanden mit Ausreißer-Werten (Proband 74 mit einem BDNF-Wert von 1,47 und Proband 180 mit einem BDNF-Wert von 46). In die Berechnung wurde zur Homogenisierung der Gruppen nur die Patienten mit der Diagnose Angst und Depression eingeschlossen. Die Einnahme von Medikamenten wurde in die Gruppen Neuroleptika und Antidepressiva aufgeteilt. Es erfolgte ein Vergleich der Mittelwerte der BDNF-Serum-Werte mit der erfolgten Einnahme von Neuroleptika oder Antidepressiva zum Zeitpunkt der Entlassung, das bedeutet während des stationären Aufenthaltes, bei insgesamt 50 Probanden. Ob eine Einnahme von Medikamenten aus diesen pharmakologischen Gruppen vor Beginn des stationären Aufenthaltes erfolgt ist, wurde statistisch nicht erfasst. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Werten von BDNF zum Zeitpunkt der Entlassung und der erfolgten medikamentösen Therapie mit Antidepressiva ($p = 0,032$) bei insgesamt 19 Probanden. Die Einnahme von Neuroleptika hatte keinen signifikanten Einfluss auf die BDNF-Werte bei einer Probandenanzahl von 17.

Tabelle 24: t-Test für BDNF und Medikamenteneinnahme Neuroleptika zu t2 für N=50 Probanden mit Angabe von T, df (Freiheitsgrade), p, M (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); 0= Anzahl der Probanden ohne Einnahme von Neuroleptika zu t2; 1= Anzahl der Probanden mit Einnahme von Neuroleptika zu t2

Einnahme Neuroleptika		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
N=50 Probanden t2		T	Df	P	M	SD
BDNF	0= 33	0,696	48	0,49	15,16	4,96
	1= 17				14,14	4,9

Tabelle 25: t-Test für BDNF und Medikamenteneinnahme Antidepressiva zu t2 für N=50 Probanden mit Angabe von T, df (Freiheitsgrade), p, M (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); 0= Anzahl der Probanden ohne Einnahme von Neuroleptika zu t2; 1= Anzahl der Probanden mit Einnahme von Antidepressiva zu t1

Einnahme Antidepressiva N=50		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
		T	df	P	M	SD
BDNF	0= 31	-2,208	48	0,032	13,66	4,77
	1= 19				16,7	4,67

6 Diskussion

Zahlreiche Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen BDNF und der Entstehung und Verlauf von psychischen Erkrankungen. Eine der am häufigsten betrachteten Erkrankungen ist die Depression. Bislang ungeklärt ist die Frage, inwieweit BDNF als Screening-Parameter für die Depression in einem heterogenen Patientenspektrum mit psychischen Erkrankungen dienen kann. Weiterhin soll erarbeitet werden, ob BDNF als Verlaufparameter psychischer Belastung geeignet ist, um Therapieeffekte einer psychosomatischen Komplexbehandlung eventuell evaluieren zu können.

Die hier vorgestellte naturalistische Studie an einem sukzessiv aufgezogenen Patientengut umfasste eine heterogene Gruppe von 85 Frauen und Männern mit dem Durchschnittsalter von 39 Jahren und dem Erkrankungsspektrum von affektiven Störungen wie der Depression, Angststörungen wie der generalisierten Angststörung, Panikstörung oder Phobien, schwere Belastungen und Anpassungsstörung, somatoforme Störungen und Persönlichkeitsstörungen. Den größten Anteil bildete die Patientengruppe mit der Diagnose Depression mit mehr als 40%. Während eines stationären Aufenthaltes von durchschnittlich sieben Wochen wurde ein multimodales psychosomatisches Behandlungskonzept umgesetzt, das psychotherapeutische Interventionen und medikamentöse Therapie umfasste. Ziel war die Ermittlung der BDNF-Serum-Werte zu Beginn eines stationären Aufenthaltes und zum Entlassungszeitpunkt in Korrelation mit den Ergebnissen aus psychometrischen Testverfahren. Von den genannten 85 Patienten konnten 74 zum Zeitpunkt des Therapieabschlusses zur Datenerhebung wiedergewonnen werden. Hierbei stellten wir einen leichten Anstieg von BDNF von Aufnahme bis zum Entlassungszeitpunkt fest, dieser war jedoch nicht signifikant. Wir konnten beim Vergleich von Ergebnissen aus Angst- und Depressionsanalysen mittels HADS und SCL-90 in einem heterogenen Patientenspektrum sowie bei alleiniger Betrachtung der Patienten mit der Diagnose Depression keinen Zusammenhang mit den BDNF-Serum-Werten ermitteln. Wir verzeichneten jedoch einen Einfluss des Geschlechts auf BDNF, mit einem deutlich höheren Anstieg der BDNF-Serum-Werte bei Frauen zum Zeitpunkt der Entlassung. Als weiteren relevanten Einflussparameter konnten wir die Einnahme psychotroper Substanzen (Antidepressiva) auf die BDNF-Werte zum Entlassungszeitpunkt bei Patienten mit Angst und Depressionen herausarbeiten.

6.1 BDNF im Vergleich mit Angst- und Depressionsleveln

Wir betrachteten eine heterogene Gruppe an Patienten mit psychischen Erkrankungen aus unterschiedlichen Formenkreisen, da diese das üblicherweise behandelte Patientengut einer repräsentativen universitären stationären Psychosomatik darstellen. Aufgrund der höchsten Prävalenz lag der Schwerpunkt der Analyse bei den depressiven Störungen. Die Untersuchung einer heterogenen Gruppe geschah unter der Annahme, dass es im Rahmen von Stressreaktionen bei allen psychosozialen Belastungen zu einer veränderten Reagibilität der klassischen Stressachsen (HPNAA; sympathische Achse) sowie zur Neurotrophin-Expression kommen kann (Mulla und Buckingham 1999). Ziel war die Bestimmung der Symptomschwere in Form von Angst- und Depressionsleveln mittels psychometrischer Testverfahren, um die Symptomschwere und psychische Belastung der Patienten messen und so Therapieeffekte evaluieren zu können. Hierfür wählten wir die SCL-90 und HADS.

Die SCL-90 stellt ein seit Jahrzehnten weltweit häufig angewendetes Instrument zur Erfassung einer psychischen Belastung von Patienten dar. Wir wählten diese für unsere Analyse, da sie ein gutes Instrument für wiederholte Messungen darstellt und damit eine Verlaufsbeobachtung ermöglicht. Weiterhin besteht die Möglichkeit, drei globale Kennwerte zu ermitteln, um das Antwortverhalten einschätzen zu können. Wir verwendeten für unsere Auswertung den GSI (Global severity index), welcher die „grundsätzliche psychische Belastung“ misst. So war ein valider Vergleich der ermittelten durchschnittlichen psychischen Belastung zu verschiedenen Zeitpunkten psychotherapeutischer Interventionen möglich (Franke 2002).

Im Gegensatz dazu wählten wir die HADS, da sie im klinischen Alltag auch als Screening-Instrument angewendet werden kann. Weiterhin gründet sich der Test unter der Beobachtung, dass Angststörungen und Depressionen den Großteil psychischer Störungen sowohl unter der Normalbevölkerung als auch als Komorbidität unter somatisch und psychisch Kranken darstellen (Jacobi 2004). Damit eignete sie sich insbesondere in unserem heterogenen Patientengut zur Filterung depressiver und ängstlicher Symptome. Abschließend ermöglicht sie ein schnelles und unkompliziertes Setting, da die Bearbeitungszeit mit nur circa 5 Minuten und die Auswertungszeit mit circa einer Minute angegeben wird (Herrmann-Lingen 2011).

Daher fanden beide psychometrischen Testverfahren Anwendung in unserer klinischen Studie. Wir konnten so die Symptome Angst und Depression in unserem Patientenspektrum mit unterschiedlichen psychischen Erkrankungen erfassen und gleichzeitig die Schwere der psychischen Beeinträchtigung ermitteln.

Dies steht im Gegensatz zur häufig in den Studien zu BDNF und Depression angewandten HAMD. Diese erlaubt die Einschätzung des Schweregrades von depressiven Symptomen. Sie findet allerdings nur bei Patienten mit einer bereits diagnostizierten Depression Anwendung und dient einer reinen Verlaufsbeobachtung, indem sie mit einer Depression einhergehende Symptome der letzten sieben Tage erfragt. Da wir ein gemischtes Patientengut wählten, wäre die Wahl der HAMD nicht zweckvoll gewesen (Hamilton 1996).

Bei Betrachtung der Score-Auswertungen unserer Probanden zeigt sich ein Therapieeffekt bei der Unterskala Depression der HADS in Form eines Absinkens der ermittelten Ergebnisse von rund 11 auf 10 Punkte bei stationärer Aufnahme im Vergleich zur Entlassung. Nach dem HADS-Interpretationsbogen gelten die Werte so bei Entlassung nur noch als grenzwertig auffällig und zeigen somit einen Therapieeffekt an. Zu erwähnen ist ein Anstieg der Angstwerte der HADS von einem grenzwertig für eine Angststörung zu interpretierenden Bereich von 10,8 auf einen deutlich auffälligen von 12,1 zum Entlassungszeitpunkt. Eine Erklärung für diesen Anstieg liegt in der größeren Anzahl von depressiven Patienten als Angstpatienten in unserer Studie. Depressive haben klinischer Analysen zu Folge höhere Werte auf der Angstskala der HADS (Bramley 1988). So stellt beispielsweise die Entlassung aus der geschützten Umgebung einer psychotherapeutischen Intervention eine mögliche Ursache für den Anstieg von Angstsymptomen dar. Die Analyse des SCL-90 zeigte hingegen in beiden Subskalen (Angst und Depression) einen deutlichen Abfall der Werte von jeweils rund 40 Prozent von Aufnahme bis Entlassung. Somit ergibt sich nahezu eine Annäherung der Werte an eine gesunde Normstichprobe. Die uneinheitlichen Ergebnisse der Skala Angst zum Zeitpunkt der Entlassung könnten sich durch die unterschiedlichen Schwerpunkte der beiden Testverfahren ergeben haben. Dabei nimmt die SCL-90 zusätzlich Bezug auf körperliche Symptome (Zittern, Herzklopfen etc.), die ggf. durch therapeutische Intervention minimiert worden sind. Hingegen setzt die HADS ihren Fokus auf die kognitive Komponente, weiterhin bezieht sie sich eher auf leichtere Symptome (Herrmann-Lingen 2011).

Dieses Ergebnis erlaubt uns die Beantwortung der Frage, ob es unter Verbesserung der Score-Ergebnisse und Erreichen einer Remission mit Abschluss des stationären Aufenthaltes eine Korrelation mit den zeitgleich bestimmten BDNF-Serum-Werten gibt. Wir verzichteten dabei auf eine gesunde Kontrollgruppe und konzentrierten uns in der Auswertung auf den Verlauf der BDNF-Werte sowie Angst- und Depressionsscores vor und nach therapeutischer Intervention bei einer erkrankten Gruppe. Wir verzeichneten zwar eine steigende Tendenz der BDNF-Werte von Aufnahme bis Entlassung unter Verbesserung der Scores, diese erwiesen sich jedoch als nicht signifikant.

Somit widersprechen unsere Ergebnisse den Hypothesen anderer Studien, die signifikant niedrigere BDNF-Spiegel bei psychisch Erkrankten (Depression) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe und weiterhin ein Angleichen der Werte nach therapeutischer Intervention beziehungsweise Remission ermittelt hatten. Allerdings beziehen sich die im Folgenden genannten Studien auf ein selektiertes Patientengut mit der Diagnose Depression, sodass ein Vergleich mit unserer Analyse, die sich auf depressive und ängstliche Symptome bei einem heterogenen Patientengut stützt, nur eingeschränkt möglich ist.

Beispielsweise stellte Shimuzu et al. einer gesunden Kontrollgruppe (Anzahl 50) zu einem Zeitpunkt zwei Gruppen mit an einer Depression erkrankten gegenüber, die entweder medikamentös behandelt wurden (Anzahl 17) oder nicht behandelt worden waren (Anzahl 16). Sie ermittelten signifikant niedrigere BDNF-Spiegel bei den nicht medikamentös behandelten Probanden (Mittel 17,9ng/ml) im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen (Kontrollgruppe 27,7ng/ml// medikamentös behandelte Probanden 30,6ng/ml). So entsprechen die Werte der medikamentös behandelten Patienten in etwa denen der Kontrollgruppe. Weiterhin zeigen medikamentös behandelte Patienten HAMD-Scores in Bereichen einer leichtgradigen Depression, nicht medikamentös behandelte in Bereichen einer mittelschweren Depression. Ihrer Analyse zu Folge ergibt sich ein negativer Zusammenhang zwischen Gesamtscore der HAMD und BDNF im Serum unter Einschluss aller Erkrankten (Anzahl 33). In der Einzelanalyse der Gruppen (medikamentös/ nicht medikamentös behandelt) bestätigte sich dieses Ergebnis allerdings nicht. Dieses Resultat erscheint widersprüchlich. Ursache könnte die niedrige Fallzahl in den Einzelgruppen sein. Weiterhin zu erwähnen ist, dass die Gruppe der nicht medikamentös behandelten Patienten die Erstdiagnose einer Depression erhielt.

Die medikamentös behandelte Gruppe hingegen stellte eine Mischung aus Erstdiagnosen einer Depression mit erstmaliger medikamentöser Behandlung von mindestens drei Wochen Dauer und rezidivierenden Episoden mit durchschnittlicher Episodendauer von 2,7 Jahren dar. Somit ist die Vergleichbarkeit der Gruppen eingeschränkt. Ausgangswerte vor Therapiebeginn lagen nicht vor (Shimuzu 2003). Takebayashi et al. ermittelten anhand einer durch medikamentöse Behandlung und stationären Therapie aktuell remittierten Gruppe Depressiver (HAMD ≤ 7 ; N=75) signifikant niedrigere BDNF-Serum Spiegel im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (N=108; 19,56pg/ml vs. 29,87pg/ml). Dies widerspricht den oben genannten Ergebnissen, die ein Angleichen der BDNF-Werte von therapierten Patienten an gesunde Kontrollgruppen postulieren. Sie zeigen ebenfalls auf, dass die Anzahl an Episoden keinen Effekt auf die Entwicklung der BDNF-Spiegel hat, jedoch wurde die Dauer einer Episode als Einflussparameter herausgearbeitet (Takebayashi 2012).

Für weitere Analysen sollte der Anzahl und Dauer vor rezidivierenden Episoden mehr Beachtung geschenkt werden. Unter anderem weil diese Chronifizierungen einer Erkrankung anzeigen. Der Vergleich mit Erstdiagnosen ist daher kritisch zu betrachten, da Einflussparameter, wie zum Beispiel ein Anstieg an Komorbiditäten, der höhere Altersdurchschnitt (Lommatsch 2005) und bereits erfolgte medikamentöse Therapien nicht ausreichend beachtete Effekte auf die BDNF-Serum-Spiegel haben könnten. Außerdem konnte eine Atrophie des Hippocampus bei remittierten Depressiven nachgewiesen werden, die Volumenabnahme korrelierte mit der Dauer einer Depression. Somit könnte als Resultat eine verminderte BDNF-Ausschüttung die Folge sein (Sheline 1996).

Auch andere Studien zeigen auf, dass kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer Depression und den BDNF-Serum-Werten besteht und unterstützen so unsere Ergebnisse. Jevtovic et al beispielsweise führte eine Analyse mittels HAMD bei 139 Teilnehmern mit unterschiedlicher Ausprägung der Depression (leicht, mittelgradig, schwer) und mindestens zweiwöchiger Medikamentenpause durch. Es bestand weder zwischen der Schwere der Depression und BDNF im Serum noch zu überprüften soziodemografischen Faktoren wie Geschlecht und Bildung ein Zusammenhang (Jevtovic 2011).

Ähnliche Ergebnisse bestätigen auch Birkenhäger et al. bei aktuell nicht medikamentös behandelten Probanden (N=42) mit einer depressiven Episode. Es erfolgte die Betrachtung unterschiedlicher Ausprägungen einer Depression (mittelgradig, schwer und schwer mit psychotischen Symptomen) ohne nachweisbare Signifikanz zwischen Symptomschwere und BDNF, jedoch mit der Dauer einer Episode (Birkenhäger 2012).

Zusammenfassend ergeben sich inkonsistente Ergebnisse. Als mögliche Ursache ist die Medikamenteneinnahme herauszuarbeiten. In den beiden zuletzt genannten Studien war die BDNF-Bestimmung in einem von psychotropen Substanzen freien Patientengut bestimmt worden. Tiermodelle bestätigen, dass die Einnahme von psychotropen Medikamenten eine veränderte mRNA-Produktion im Hippocampus von Ratten und damit einhergehend auch einen Umbau der neuronalen Strukturen zur Folge haben könnte (Bai 2003).

Eine Übersicht über 55 Studien dokumentiert die Metaanalyse von Molendijk et al. Sie analysierte Arbeiten, welche BDNF-Konzentrationen im Serum in Zusammenhang mit einer depressiven Erkrankung stellten. Es wurden Studien eingeschlossen, die eine gesunde Kontrollgruppe mit entweder einer medikamentös (Antidepressiva) behandelten Gruppe an Depressiven oder einer nicht-medikamentös behandelten Gruppe verglichen. Die Ergebnisse der Analyse zeigen einen deutlich niedrigeren Serum-BDNF-Level bei nicht medikamentös behandelten Depressiven im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe und medikamentös behandelten Depressiven. Weiterhin konnte ein negativer Zusammenhang zwischen der Schwere einer Depression von nicht medikamentös behandelten Depressiven, gemessen mittels psychometrischer Testverfahren, und den Serum-BDNF-Werten festgestellt werden. Insgesamt konnten Molendijk et al. jedoch eine deutliche Heterogenität der Studien feststellen. So führen sie an, dass unter Beachtung des systematischen Fehlers (Bias) die Ergebnisse vieler Studien ihre Signifikanz einbüßen. So verliert beispielsweise die ermittelte negative Korrelation zwischen Symptomschwere und BDNF seine Signifikanz unter Beachtung der Bias. Weiterhin zeigen Studien mit größeren Fallzahlen und jüngere Veröffentlichungen eine geringere Varianz in den Ergebnissen auf. Grund könnte die zunehmende Erfahrung in der Anwendung der ELISA-Methode sein, die zu einer geringeren Messfehlerquote führen kann. Ergänzend führen sie an, dass eine mögliche Ursache für die unterschiedlichen Messergebnisse der Arbeitsgruppen auch in der Heterogenität der Erkrankung Depression liegen kann.

Das heißt, unterschiedliche Charakteristiken wie Schlaf, Alkoholkonsum, Traumata etc. einen Effekt auf sowohl die Konzentration von BDNF als auch die Depressionsschwere haben können.

Weiterhin zeigen sie auf, dass auch bei anderen Erkrankungsbildern, wie beispielsweise der Schizophrenie oder Anorexia nervosa, Veränderungen der BDNF-Blutspiegel nachweisbar waren. Sie kommen zum Schluss, dass BDNF als diagnostischer Biomarker unbrauchbar scheint. Jedoch stellen sie BDNF als Verlaufparameter in den Fokus des Interesses, da eine Beurteilung von Therapieeffekten, zum Beispiel durch Einnahme von Psychopharmaka, möglich erscheint (Molendijk 2014).

6.2 BDNF und das Geschlecht

Die Verteilung zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht in unserer Studie lag bei Aufnahme und Entlassung bei circa 2:1 (Frauen: Männer=49:25). Dies spiegelt die statistisch nachgewiesene höhere Prävalenz von Depressionen bei Frauen wider (Busch 2013). Wir konnten einen signifikanten Unterschied der BDNF-Serum-Werte zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht zum Zeitpunkt der Entlassung feststellen, ohne Nachweis auf einen Zusammenhang mit der Symptomschwere.

Bereits in anderen Studien war der mögliche Einfluss des Geschlechts auf BDNF dargelegt worden. Karege et al. verglichen die Ergebnisse der BDNF-Serum-Messungen von jeweils 15 Frauen und Männern mit der DSM-IV Diagnose Depression und einer gleich aufgestellten Kontrollgruppe zu einem Zeitpunkt. Bei allen Probanden war zuvor eine Medikamenteneinnahme erfolgt, die mindestens drei Tage vor der Blutabnahme pausiert worden war. Weitere Angaben zu den depressiven Probanden bezüglich Dauer der Erkrankung oder beispielsweise bereits anderen erfolgten therapeutischen Interventionen werden nicht getroffen. Dabei zeigen Frauen höhere Depressionslevel (ermittelt mittels MARDS) mit niedrigeren BDNF-Serum-Werten beim weiblichen Geschlecht im Vergleich zu den Männern. Ebenfalls ist ein negativer Zusammenhang zwischen BDNF und dem Schweregrad einer Depression nachweisbar, welcher sich als unabhängig vom Geschlecht erweist (Karege 2002). Limitierend sind die fehlenden Ausgangswerte von BDNF und Depressionscores vor medikamentöser Behandlung, um den Verlauf beurteilen zu können.

Dieses Studiendesign wurde in der Nachfolgerstudie von Gervasoni et al. umgesetzt. Sie verglichen die BDNF-Serum-Spiegel bei 15 Frauen und 11 Männern mit einer schweren depressiven Episode zu Beginn der Episode und nach kompletter Remission. Diese wurde mittels medikamentöser Therapie innerhalb einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 13 Wochen erreicht (mittels SSRI und TAD). Das Patientengut umfasst sowohl Patienten mit bereits vorangegangenen Episoden und einer erstmalig manifestierten Erkrankung. Dieser Patientengruppe wird eine gesunde Kontrollgruppe gegenübergestellt. In der genannten Studie zeigen die Frauen vor Beginn der medikamentösen Therapie höhere Depressionslevel (nicht signifikant) und niedrigere BDNF-Werte (signifikant) im Vergleich zum männlichen Geschlecht. Sie bestätigen weiterhin eine negative Korrelation zwischen der Symptomschwere (erhoben mittels MARDS) und BDNF. Nach Remission gibt es keinen Unterschied zwischen dem Geschlecht und den ermittelten BDNF-Wert. Die Werte nähern sich jenen der gesunden Kontrollgruppe an (Gervasoni 2004).

Zusammengefasst postulieren die beiden Studien niedrigere BDNF-Serum-Werte bei Frauen im Vergleich zu Männern bei nicht erfolgter therapeutischer Intervention bzw. noch nicht erreichter Remission sowie ein Angleichen der Werte an männliche Probanden nach erfolgreicher Therapie.

Im Vergleich mit unserer Analyse stimmen wir in Bezug auf ansteigende BDNF-Werte bei Frauen im Laufe einer psychotherapeutischen Intervention mit den oben genannten Studienergebnissen überein. Die Ausgangswerte von BDNF zeigten allerdings keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Ursache der Differenzen in den Ergebnissen könnte die niedrigere Fallzahl von Karege und Gervasoni et al. sein. Weiterhin ist in unserem Patientengut limitierend die erfolgte Medikamenteneinnahme vor Aufnahme nicht sicher beurteilbar, sodass ein möglicher Einfluss von bereits erfolgter Einnahme psychotroper Substanzen auf die Messungen nicht vermeidbar war. Insgesamt scheint aber die weitere Analyse der Geschlechterrolle für BDNF für weitere Studien von Bedeutung.

Einfluss auf die Ergebnisse könnte auch das Alter und die damit einhergehende veränderte Hormonlage, insbesondere bei Frauen, genommen haben. Wir stimmen mit einem Durchschnittsalter von 39 Jahren mit den beiden genannten Studien annähernd überein.

Als Faktor sollten insbesondere Geschlechtshormone und andere verwandte Hormone (beispielsweise LH, FSH, Prolaktin, Testosteron, Östrogen) parallel zu BDNF mitbestimmt werden, um eine mögliche Interaktion zu ermitteln. Nachweislich gibt es Einflüsse von Geschlechtshormonen auf die neuronale Plastizität, insbesondere hippocampalen Strukturen.

So ergeben sich sowohl Konsequenzen für den Alterungsprozess nervaler Strukturen als auch für die unterschiedliche Präsentation von Stimmungslagen bei den Geschlechtern (Begliuomini 2007; Castanho 2014). Insbesondere bei Frauen scheint eine Abhängigkeit der Spiegel vom Menstruationszyklus vorzuliegen. Postmenopausal zeigen sich erniedrigte Level im Vergleich zu geschlechtsreifen Frauen. Weiterhin konnten je nach Phase des Menstruationszyklus tageszeitliche Schwankungen von BDNF nachgewiesen werden (Pluchino 2009). Damit zeigt sich eine Beeinflussbarkeit der BDNF-Spiegel durch Hormone und untermauert erneut die starke Varianz dieses Parameters.

6.3 BDNF und der Einfluss einer Einnahme von psychotropen Substanzen

Bei unserer Betrachtung des Medikamenteneinflusses schlossen wir zur Homogenisierung der Gruppe und besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien nur die Patienten mit der Diagnose Angst und Depression ein (N=50). Wir konnten hierbei keinen Zusammenhang mit einer Neuroleptika-Einnahme (N=17; Promethazin/typisches Neuroleptikum), jedoch mit einer Antidepressiva-Einnahme (N=19; TAD/ SSNRI oder SSRI), verzeichnen. Die durchschnittliche Dauer der Medikamenteneinnahme lag bei sieben Wochen. Limitierend für unsere Analyse sind fehlende Informationen zur bereits erfolgten Medikamenteneinnahme vor der stationären Behandlung.

Ähnlich unserer Betrachtung erfolgte bereits in anderen Studien der Vergleich von BDNF-Blutwerten eines Probanden zu zwei Zeitpunkten der medikamentösen Behandlung. In den beiden nachfolgend erwähnten Studien wurden nur Patienten mit der Diagnose Depression eingeschlossen. Ermittelt wurden die Serum-BDNF-Werte nach Diagnosestellung sowie nach Erreichen einer Remission mittels antidepressiver medikamentöser Behandlung. Als Kontrolle führten beide Studien eine gesunde Kontrollgruppe. Dieses Studiendesign ermöglicht folglich BDNF als Verlaufsparameter

zu beurteilen. Gonul et al. betrachteten eine Gruppe von 30 an einer Depression erkrankten Patienten mit einem medikamentösen Behandlungszeitraum von 8 Wochen aus den Gruppen der SSRI's, SSNRI's und TAD (Venlafaxin, Sertralin, Paroxetin und Fluoxetin). Die letzte Einnahme psychotroper Substanzen lag mindestens 3 Wochen zurück. Ob weitere therapeutische Interventionen wie eine Psychotherapie erfolgten, wird in der Studie nicht genannt. Die Geschlechterverteilung lag bei 4:1 (Frauen: Männer).

Gervasoni et al wählten ein ähnliches Studiendesign. Ihre Verteilung von Frauen und Männern lag bei einer Anzahl von 26 depressiven Probanden mit einer schweren Episode bei rund 2:1. Ob bereits vor der ersten Blutentnahme die Einnahme von psychotropen Substanzen oder andere therapeutische Interventionen erfolgt waren, wird nicht genannt. Die Dauer der Antidepressiva-Einnahme (Clomipramin, Venlafaxin, Paroxetin) lag im Durchschnitt bei 14 Wochen. Beide Studien diskutieren einen signifikanten Anstieg der BDNF-Werte nach medikamentöser Behandlung. So nähern sich die Konzentrationen den Werten von gesunden Kontrollgruppen an (Gonul 2005, Gervasoni 2004).

In einer anderen Analyse wurde der Einfluss der Einnahmedauer nach jeweils fünf Wochen und sechs Monaten bei 20 depressiven Patienten und nahezu gleichmäßiger Geschlechterverteilung überprüft. Die letzte Medikamenteneinnahme der Probanden lag mindestens einen Monat zurück. Zum Einsatz kamen zwei Medikamente aus der Gruppe der TAD (Sertralin und Venlafaxin) sowie ein Medikament aus der Gruppe der SSRI (Escitalopram). Hier konnte bereits nach fünfwöchiger Einnahme von Sertralin ein signifikanter BDNF-Anstieg herausgearbeitet werden. Unter Venlafaxin-Einnahme erwies sich der Anstieg erst nach sechs Monaten als signifikant. Die Therapie mit Escitalopram hingegen konnte keinen Zusammenhang aufzeigen. Limitierend ist die geringe Fallzahl von sieben Probanden pro Medikament. Sie kommen zum Schluss, dass es einerseits eine Abhängigkeit des BDNF-Serum-Spiegels von der Medikamentengruppe und andererseits von der Dauer der Einnahme gibt (Matrisciano 2009).

Wir konnten in unserer Analyse trotz geringer Fallzahl ebenfalls einen Einfluss der Antidepressiva-Einnahme auf die Entwicklung der BDNF-Spiegel vermerken. Ursächlich wird dafür unter anderem die TrkB-Rezeptor-abhängige Regulation durch

Antidepressiva gemacht, da eine Hemmung bei Tierversuchen zum Versagen der Therapie führte (Cazorla 2010).

Auch eine Veränderung in der neuronalen Plastizität mit nachweislicher Verbesserung einer durch Depression entstandenen hippocampalen Atrophie mit Wiederanstieg runterregulierter BDNF-mRNA-Expression zeigt den Einfluss von medikamentöser Therapie (Zafra 1991).

Es scheint daher naheliegend, dass die verschiedenen Wirkstoffgruppen unterschiedliche Effekte auf die neuronale Aktivität nehmen. Folglich könnte der BDNF-Spiegel von der Art und Dauer der Medikamenteneinnahme abhängen.

Ähnliche Einflüsse auf die BDNF-Expression sowohl im Gehirn als auch im Serum stellten Studien zu antipsychotischen Medikamenten (typische und atypische Neuroleptika) fest. Experimenten an Ratten, die chronischem Stress ausgesetzt waren, verzeichneten einen Anstieg der BDNF-Protein-Produktion im Hippocampus unter Gabe von atypischen Neuroleptika (Aripiprazol, Olanzapin), jedoch keinen Einfluss von Haloperidol (Bai 2003; Kusumi 2014).

Bisher liegen nur Studien bei Schizophrenie-Patienten und bipolaren Störungen bezüglich des Einflusses von Neuroleptika auf die BDNF-Spiegel vor (Lee 2011). In unserer Analyse erfolgte in einer kleinen Gruppe (N=17) von depressiven Patienten die Einnahme von einem typischen niederpotenten Neuroleptikum (Promethazin) wegen Erregungszuständen und Schlafstörungen. Hierbei konnten wir keinen erkennbaren Zusammenhang zwischen BDNF im Serum und der psychotropen Substanz herstellen. Allerdings erfolgte bei einigen Patienten sowohl die Einnahme von Antidepressiva und Neuroleptika, sodass eine Wechselwirkung nicht auszuschließen ist.

6.4 Andere Einflussparameter auf die BDNF-Serum-Spiegel

Die BDNF-Konzentrationen in unserer Studie wurden aus nicht heparinisiertem Serum mittels kommerzieller ELISA-Methode bestimmt. Die meisten Studien beziehen sich auf dieses Medium, da der Nachweis von BDNF im Serum am sichersten gelingt. Grund ist eine bis zu 200fach höhere Nachweisgrenze im Serum mit dem Messbereich ng/ ml im Vergleich zum Plasma, was die technische Anwendung der ELISA-Methode vereinfacht. So wurde diese im Verlauf der Jahrzehnte weiter modifiziert

(Rosenfeld 1995). Studien zu Einflüssen von Heparin auf Messergebnisse konnten einen signifikanten Abfall der BDNF-Werte in EDTA-Plasma bei Zugabe von Heparin feststellen (Begliuomini 2007), weswegen wir uns für nicht heparinisieretes Serum entschieden.

Betrachten wir den errechneten Mittelwert von BDNF zum Zeitpunkt der Aufnahme (14,23ng/ml) und zum Zeitpunkt der Entlassung (14,73ng/ml), liegen wir im Vergleich mit anderen Studien bezüglich der zu bewertenden Größenordnungen im realistischen Bereich. Es fanden sich zwei Ausreißer-Serum-BDNF-Werte (Minimalwert 1,47 ng/ml/Maximalwert 46,85ng/ml). Unter Anwendung des winsorisierten Mittels zeigten sich die gleichen Endresultate wie in den oben genannten Berechnungen (Caspary 2013).

Um eine mögliche Varianz der Messergebnisse in Abhängigkeit von tageszeitliches Schwankungen zu verhindern (Begliuomini 2008), erfolgten unsere Blutentnahmen jeweils zwischen 8 und 9 Uhr am Morgen. Messungen bei gesunden Probanden hatten signifikante Schwankungen bei Männern im Plasma mit Abfall der Werte im Tagesverlauf darstellen können. Messungen im Serum hatten weder bei Männern noch bei den Frauen Unterschiede in den Wertenniveaus ergeben (Piccinni 2008). Auch wenn andere Studien ähnliche Ergebnisse bei gesunden Männern und Frauen mit Tageszeit unabhängigen Serum-Spiegeln zeigten (Choi 2011), erfolgten die Blutentnahmen bei unserer Analyse zur Senkung möglicher Einflüsse jeweils zur einer festen Tageszeit.

Für eine verlässliche BDNF-Bestimmung ist die Art der Probenaufbereitung von entscheidender Bedeutung. Es besteht die Möglichkeit der BDNF-Bestimmung im Vollblut, Serum oder Plasma. Man vermutet Thrombozyten als Hauptquelle von BDNF (Caddick 1996; Huang und Reichardt 2001). Bhang et al. postulieren, dass die Bestimmung von BDNF im Plasma erfolgen sollte. Ursächlich dafür beschreiben sie die geringere Belastung von Plasma mit aus Thrombozyten freigesetztem BDNF. Dieses würde im Serum durch den Gerinnungsprozess freigesetzt und damit zu einer schlechteren Vergleichbarkeit mit der BDNF-Menge im Gehirn führen (Bhang 2012). Hingegen kommen Elfving et al zu dem Schluss, dass Plasma-BDNF-Werte für Messungen zu instabil sind, da sie insbesondere durch die präanalytische Lagerungstemperatur beeinflusst würden. So verglichen sie die BDNF-Werte in Serum-, Plasma- und Vollblutproben von Ratten. Hierbei lagerten sie jeweils eine Blutprobe bei Raumtemperatur nach Entnahme für bis zu 24 Stunden und die andere bei 4°C.

Die Plasma-BDNF-Werte konnten nur bei direkter Lagerung bei 4°C sicher nachgewiesen werden (Elfving 2010).

Trajkovska et. al postulieren, dass die Dauer und Art der Lagerung eine entscheidende Rolle für unterschiedliche Wertenniveaus spielen könnten. So erfolgte in ihrer Analyse die Aufbereitung von 207 Vollblut-Proben. Jede Probe wurde in vier Einzelproben geteilt, die mit oder ohne unterschiedliche Auftauprozesse bei verschiedenen Temperaturen (4°C; -20°C) für maximal eine Woche gelagert wurden. Sie führen auf, dass Vollblutproben, die bei 4°C gelagert worden waren, einen geringeren BDNF-Wert als jene bei Lagerung von -20°C zeigten. Auftauen und erneutes Einfrieren erbrachten keine signifikanten Unterschiede zu den durchgängig gekühlten Proben. Sie ermittelten jedoch einen Einfluss der Lagerungsdauer auf die BDNF-Serum-Werte mit signifikant abnehmenden Werten bei längerer Lagerungsdauer (Vergleich 5 Jahre versus eine Woche bei -20°C) (Trajkovska 2007).

Den genannten Studien zufolge könnte die durchschnittliche Lagerungsdauer unserer nicht-heparinisierten Serum-Proben von 12 Monaten bei -80°C einen Einfluss auf die ermittelten BDNF-Wertenniveaus gehabt haben. Ansonsten konnten wir Einflüsse der circadianen Rhythmik durch die zeitliche Konstanz bei Blutentnahme zwischen 8 und 9 Uhr vermeiden. Weiterhin entschieden wir uns zur Verwendung von nicht-heparinisierten-Serum-Proben bei insgesamt wie oben beschrieben konsistenteren Messergebnissen, auch beim Geschlechtervergleich. Allerdings ist zu beachten, dass andere Parameter wie die physische Verfassung des Probanden (beispielsweise erfolgtes Frühstück, sportliche Betätigung vor Blutentnahme, Schlafdauer etc.) zu Veränderungen in den Werten führen könnten. In unserer Analyse erfolgte keine Kontrolle dieser Parameter.

7 Zusammenfassung

Studien zufolge spielen neuroendokrin-immunologische Parameter aus der Familie der Neurotrophine eine zentrale Rolle im Stressmodell und stehen somit im engen Kontext psychosozialer Belastungen, da sie sowohl zu neuronalen Strukturveränderungen führen (Alleva und Francia 2009) als auch Einfluss auf die Immunantwort nehmen (Kerschensteiner 1999). Insbesondere BDNF ist ein umfangreich analysierter Parameter, für den eine veränderte Expression im Gehirn (Siuciak 1997) und im Blut (Karege 2005) bei psychischen Erkrankungen nachweisbar ist. Im Fokus zahlreicher Studien zu BDNF lagen Depressionen und Angststörungen, weil sie die mit am häufigsten zu behandelnden psychischen Störungen darstellen (Pandya 2013). Es stellte sich die Frage, ob BDNF als Screening-Parameter für spezifische Krankheitsbilder wie die Depression verwendbar ist und eine Reaktion auf psychosomatische stationäre Therapie nachgewiesen werden kann.

Wir konnten durch unsere Analyse nachweisen, dass eine Filterung depressiver Patienten aus einem heterogenen Patientengut mit unterschiedlichen Erkrankungen aus dem affektiven Formenkreis mittels BDNF-Serum-Messungen nicht möglich ist. BDNF stellte sich als enorm variabler und von äußeren Faktoren beeinflussbarer Parameter dar. Einige Studien hatten bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden zwar erniedrigte Serum-Spiegel ermittelt, ebenso konnte dies jedoch auch für andere Störungsbilder gezeigt werden (Beispiel Schizophrenie: Angelucci 2005). Dies macht BDNF zur Detektion von depressiven Erkrankungen unbrauchbar. Weiterhin stellten wir uns die Frage nach der Bedeutung von BDNF als Verlaufsparemeter zur Evaluation und Qualitätssicherung psychotherapeutischer Intervention im psychosomatischen Kontext stationärer Behandlung. Hierbei konnten wir im Verlauf des stationären Aufenthaltes keinen Zusammenhang mit der Symptombesserung, jedoch unter anderem mit der Einnahme psychotroper Substanzen (Antidepressiva), herausarbeiten. Weiterhin hat unserer Analyse zufolge auch das Geschlecht eine Auswirkung auf die BDNF-Werte, was eventuell in Zukunft für die Wahl der Therapie eine Rolle spielen kann. In Zusammenschau unserer Ergebnisse und Beurteilung der aktuellen Studienlage ist BDNF ein stark variabler Parameter, der für den klinischen Alltag als Biomarker höchstwahrscheinlich keine Bedeutung erlangen wird.

Allerdings scheint die differenziertere Überprüfung des Effektes einer medikamentösen Behandlung und psychotherapeutischen Intervention, die Beeinflussung durch andere Parameter -wie unter anderem das Geschlecht, die Hormonlage, die Dauer und Häufigkeit von depressiven Episoden- auf die BDNF-Werte notwendig. Hierdurch wird gegebenenfalls eine Evaluierung einer psychotherapeutischen Komplexbehandlung möglich sein.

8 Literaturverzeichnis

1. Adachi, Megumi; Barrot, Michel; Autry, Anita E.; Theobald, David; Monteggia, Lisa M. (2008): Selective loss of brain-derived neurotrophic factor in the dentate gyrus attenuates antidepressant efficacy. In: *Biological Psychiatry* 63 (7), S. 642–649.
2. Agerman, K. (2003): BDNF gene replacement reveals multiple mechanisms for establishing neurotrophin specificity during sensory nervous system development. In: *Development* 130 (8), S. 1479–1491.
3. Allen, A. P.; Naughton, M.; Dowling, J.; Walsh, A.; Ismail, F.; Shorten, G. et al. (2015): Serum BDNF as a peripheral biomarker of treatment-resistant depression and the rapid antidepressant response: A comparison of ketamine and ECT. In: *Journal of Affective Disorders* 186, S. 306–311.
4. Alleva, Enrico; Francia, Nadia (2009): Psychiatric vulnerability: Suggestions from animal models and role of neurotrophins. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 33 (4), S. 525–536.
5. Altar, C. Anthony (1999): Neurotrophins and depression. In: *Trends in Pharmacological Sciences* 20 (2), S. 59–62.
6. Am Davies; Thoenen, H.; Barde, Y. A. (1986): The response of chick sensory neurons to brain-derived neurotrophic factor (6(7)): 1897-1904.
7. American Psychiatric Association (Hg.) (2013): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. VA: American Psychiatric Association. Fifth edition. Arlington.
8. Angelucci, F.; Brenè, S.; Mathé, A. A. (2005): BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. In: *Mol Psychiatry* 10 (4), S. 345–352.
9. Bai, Ou; Chlan-Fourney, Jennifer; Bowen, Rudy; Keegan, David; Li, Xin-Min (2003): Expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs. In: *Journal of neuroscience research* 71 (1), S. 127–131.
10. Bamji SX1, Majdan M, Poznaniak CD, Belliveau DJ, Aloyz R, Kohn J, Causing CG, Miller FD. (1998): The p75 Neurotrophin Receptor Mediates Neuronal Apoptosis and Is Essential for Naturally Occurring Sympathetic Neuron Death. In: *The Journal of Cell Biology* 140 (4), S. 911–923.
11. Baquet ZC1, Bickford PC, Jones KR. (2005): Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Required for the Establishment of the Proper Number of Dopaminergic Neurons in the Substantia Nigra Pars Compacta. In: *Journal of Neuroscience* 25 (26), S. 6251–6259.
12. Barde, Y. A.; Edgar, D.; Thoenen, H. (1982): Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. In: *EMBO J* 1 (5), S. 549–553.

13. Baydyuk, Maryna; Nguyen, Madeline T.; Xu, Baoji (2011): Chronic deprivation of TrkB signaling leads to selective late-onset nigrostriatal dopaminergic degeneration. In: *Experimental Neurology* 228 (1), S. 118–125.
14. Begliuomini, S.; Casarosa, E.; Pluchino, N.; Lenzi, E.; Centofanti, M.; Freschi, L. et al. (2007): Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 22 (4), S. 995–1002.
15. Bergami, Matteo; Rimondini, Roberto; Santi, Spartaco; Blum, Robert; Götz, Magdalena; Canossa, Marco (2008): Deletion of TrkB in adult progenitors alters newborn neuron integration into hippocampal circuits and increases anxiety-like behavior. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 105 (40), S. 15570–15575
16. Berg-von der Emde, K; Dees, W. L.; Hiney, J. K.; Hill, D. F.; Dissen, G. A.; Costa, M. E. et al. (1995): Neurotrophins and the neuroendocrine brain: different neurotrophins sustain anatomically and functionally segregated subsets of hypothalamic dopaminergic neurons. In: *The Journal of neuroscience*. 15 (6), S. 4223–4237.
17. Bhang, Soo-Young; Kim, Kunwoo; Choi, Sam-Wook; Ahn, Joon-Ho (2012): Do levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in plasma correlate with psychopathology in healthy subjects? In: *Neuroscience Letters* 512 (2), S. 72–77
18. Birkenhäger, Tom K.; Geldermans, Sarah; Van den Broek, Walter W.; van Beveren, Nico; Fekkes, Durk (2012): Serum brain-derived neurotrophic factor level in relation to illness severity and episode duration in patients with major depression. In: *Journal of Psychiatric Research* 46 (3), S. 285–289.
19. Bramley, P. N.; Easton, A. M.; Morley, S.; Snaith, R. P. (1988): The differentiation of anxiety and depression by rating scales. In: *Acta Psychiatr Scand* 77 (2), S. 133–138.
20. Bus, B.A.A.; Molendijk, M. L.; Penninx, B.J.W.H.; Buitelaar, J. K.; Kenis, G.; Prickaerts, J. et al. (2011): Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. In: *Psychoneuroendocrinology* 36 (2), S. 228–239.
21. Casaccia-Bonofil, P.; Carter, B. D.; Dobrowsky, R. T.; Chao, M. V. (1996): Death of oligodendrocytes mediated by the interaction of nerve growth factor with its receptor p75. In: *Nature* 383 (6602), S. 716–719.
22. Caspary W. (2013): Fehlertolerante Auswertung von Messdaten. München. Oldenbourg.
23. Castanho, Teresa Costa; Moreira, Pedro Silva; Portugal-Nunes, Carlos; Novais, Ashley; Costa, Patrício Soares; Palha, Joana Almeida et al. (2014): The role of sex and sex-related hormones in cognition, mood and well-being in older men and women. In: *Biological psychology* 103, S. 158–166.

24. Cazorla, Maxime; Jouvenceau, Anne; Rose, Christiane; Guilloux, Jean-Philippe; Pilon, Catherine; Dranovsky, Alex et al. (2010): Cyclotraxin-B, the First Highly Potent and Selective TrkB Inhibitor, Has Anxiolytic Properties in Mice. In: *PLoS ONE* 5 (3), S. 1-17
25. Chen, Biao; Dowlatsahi, Dar; MacQueen, Glenda M.; Wang, Jun-Feng; Young, L.Trevor (2001): Increased hippocampal bdnf immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. In: *Biological Psychiatry* 50 (4), S. 260–265.
26. Choi, D. C.; Maguschak, K. A.; Ye, K.; Jang, S.-W.; Myers, K. M.; Ressler, K. J. (2010): Prelimbic cortical BDNF is required for memory of learned fear but not extinction or innate fear. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107 (6), S. 2675–2680.
27. Choi, Sam-Wook; Bhang, Sooyoung; Ahn, Joon-Ho (2011): Diurnal variation and gender differences of plasma brain-derived neurotrophic factor in healthy human subjects. In: *Psychiatry Research* 186 (2-3), S. 427–430.
28. Cohen; Levi-Montalcini; Hamburger (1954): A nerve Growth-Stimulating Factor isolated from Sarcomas-37 and 180. In: Department of Zoölogy. Washington University. S. 1014-1018
29. da Penha Berzaghi, M; Cooper, J.; Castrén, E.; Zafra, F.; Sofroniew, M.; Thoenen, H.; Lindholm, D. (1993): Cholinergic regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) but not neurotrophin-3 (NT-3) mRNA levels in the developing rat hippocampus. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 13 (9), S. 3818–3826.
30. Davey, Fleur; Davies, Alun M. (1998): TrkB signalling inhibits p75-mediated apoptosis induced by nerve growth factor in embryonic proprioceptive neurons. In: *Current Biology* 8 (16), S. 915–918.
31. Deltheil, T.; Guiard, B. P.; Cerdan, J.; David, D. J.; Tanaka, K. F.; Repérant, C. et al. (2008): Behavioral and serotonergic consequences of decreasing or increasing hippocampus brain-derived neurotrophic factor protein levels in mice. In: *Neuropharmacology* 55 (6), S. 1006–1014.
32. Donovan, M. J.; Miranda, R. C.; Kraemer, R.; McCaffrey, T. A.; Tessarollo, L.; Mahadeo, D. et al. (1995): Neurotrophin and neurotrophin receptors in vascular smooth muscle cells. Regulation of expression in response to injury. In: *The American journal of pathology* 147 (2), S. 309–324.
33. Du, Jing; Feng, Linyin; Zaitsev, Eugene; Je, Hyun-Soo; Liu, Xu-wen; Lu, Bai (2003): Regulation of TrkB receptor tyrosine kinase and its internalization by neuronal activity and Ca²⁺ influx. In: *The Journal of Cell Biology* 163 (2), S. 385–395.
34. Elfving, Betina; Plougmann, Pia Høgh; Wegener, Gregers (2010): Detection of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in rat blood and brain preparations using ELISA: Pitfalls and solutions. In: *Journal of Neuroscience Methods* 187 (1), S. 73–77.

35. Figurov A, Pozzo-Miller LD, Olafsson P, Wang T, Lu B (1996): Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. In: *Nature* (Vol 381), S. 706–709.
36. Fujimura, Hironobu; Altar, C. Anthony; Chen, Ruoyan; Nakamura, Takashi; Nakahashi, Takeshi; Kambayashi, Jun-ichi et al. (2002): Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. In: *Thrombosis and haemostasis* 87 (4), S. 728–734.
37. Franke, G. H. (2002): SCL - 90 - R. Die Symptom-Checkliste von Derogatis-Deutsche Version-Manual. Göttingen: Beltz, 2., vollständig überarbeitete und neu normierte Auflage. Auflage. 2. Aufl. Göttingen: Beltz.
38. Friedman, WJ; Greene LA (1999): Neurotrophin Signaling via Trks and p75. In: *Experimental Cell Research* (253), S. 131–142.
39. Gervasoni, Nicola; Aubry, Jean-Michel; Bondolfi, Guido; Osiek, Christian; Schwald, Michègrave; le et al. (2005): Partial Normalization of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Remitted Patients after a Major Depressive Episode. In: *Neuropsychobiology* 51 (4), S. 234–238.
40. Gonul, A. Saffet; Akdeniz, F.; Taneli, F.; Donat, O.; Eker, Ç.; Vahip, S. (2005): Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255 (6), S. 381–386.
41. Greenberg, M. E.; Xu, B.; Lu, B.; Hempstead, B. L. (2009): New Insights in the Biology of BDNF Synthesis and Release: Implications in CNS Function. In: *Journal of Neuroscience* 29 (41), S. 12764–12767.
42. Greenwood N.; Strong V.; Foley E. et al. (2007): Learned helplessness is independent of levels of brain derived neurotrophic factor in the hippocampus. In: *Neuroscience* 144 (4): 1193-1208
43. Hamani, Clement; Machado, Danilo C.; Hipólido, Débora C.; Dubiela, Francisco P.; Suchecki, Deborah; Macedo, Carlos E. et al. (2012): Deep Brain Stimulation Reverses Anhedonic-Like Behavior in a Chronic Model of Depression: Role of Serotonin and Brain Derived Neurotrophic Factor. In: *Biological Psychiatry* 71 (1), S. 30–35.
44. Hamilton, M. (1996): Hamilton Anxiety Scale (HAMA). In: CIPS (Hrsg.), *Internationale Skalen für Psychiatrie*. Göttingen: Beltz Test GmbH.
45. Hartmann, M.; Heumann, R.; Lessmann, V. (2001): Synaptic secretion of BDNF after high-frequency stimulation of glutamatergic synapses. In: *The EMBO journal* 20 (21), S. 5887–5897.
46. Hashimoto, Kenji; Shimizu, Eiji; Iyo, Masaomi (2004): Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. In: *Brain research. Brain research reviews* 45 (2), S. 104–114.
47. Haubensak W. (1998): BDNF-GFP containing secretory granules are localized in the vicinity of synaptic junctions of cultured cortical neurons (111), S. 1483–1493.

48. Hegerl, U., & Rupprecht, R. (2006): Affektive Störungen-Neurobiologie. In: *In Neurobiologie psychischer Störungen*, S. 423–446.
49. Hellweg R, Hock C, Hartung HD: An improved and rapid highly sensitive enzyme immunoassay for nerve growth factor. In: *Technique, J Methods Cell Mol Biol* 1989 (1), S. 43–48.
50. Herman, James P.; Cullinan, William E. (1997): Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis. In: *Trends in Neuroscience*. Heft 2. S. 78-84
51. Herrmann-Lingen, C., Buss, U. & Snaith, R. P. (2011): Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D). 3., aktualisierte und neu normierte Auflage (Manual. Bern: Hans Huber).
52. Hohn, A.; Leibrock, J.; Bailey, K.; Barde, Y. A. (1990): Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. In: *Nature* 344 (6264), S. 339–341.
53. Hörtnagl H; Hellwig R (1997): Pathophysiological aspects of human neurodegenerative diseases. - Abstract - Europe PubMed Central. Institute of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty (Charité), Humboldt-University at Berlin, Federal Republic of Germany. In: *Wiener Klinische Wochenschrift* (109(16)), S. 623–635.
54. Huang, Eric J.; Reichardt, Louis F. (2001): Neurotrophins. Roles in Neuronal Development and Function 1. In: *Annu. Rev. Neurosci.* 24 (1), S. 677–736.
55. Jacobi F, Höfler M, Strehle J et al. (2014) Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Der Nervenarzt* 85 (1): 77–87.
56. Jevtovic, Sasa; Karlovic, Dalibor; Mihaljevic-Peles, Alma; Seric, Vesna; Vrkic, Nada; Jaksic, Nenad (2011): Serum Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): the severity and symptomatic dimensions of depression. In: *Psychiatr Danub* 23 (4), S. 363–369.
57. Kaplan, David R.; Miller, Freda D. (2000): Neurotrophin signal transduction in the nervous system. In: *Current Opinion in Neurobiology* 10 (3), S. 381–391.
58. Karege, Félicien; Bondolfi, Guido; Gervasoni, Nicola; Schwald, Michèle; Aubry, Jean-Michel; Bertschy, Gilles (2005): Low Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. In: *Biological Psychiatry* 57 (9), S. 1068–1072.
59. Karege, Félicien; Perret, Guillaume; Bondolfi, Guido; Schwald, Michèle; Bertschy, Gilles; Aubry, Jean-Michel (2002a): Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. In: *Psychiatry Res* 109 (2), S. 143–148.
60. Karege, Félicien; Schwald, Michèle; Cisse, Mbaye (2002b): Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. In: *Neuroscience Letters* 328 (3), S. 261–264.

61. Kendler, Kenneth S.; Gardner, Charles O.; Gatz, Margaret; Pedersen, Nancy L. (2007): The sources of co-morbidity between major depression and generalized anxiety disorder in a Swedish national twin sample. In: *Psychological medicine* 37 (3), S. 453–462.
62. Kerschensteiner, M.; Gallmeier, E.; Behrens, L.; Leal, V. V.; Misgeld, T.; Klinkert, W. E.F. et al. (1999): Activated Human T Cells, B Cells, and Monocytes Produce Brain-derived Neurotrophic Factor In Vitro and in Inflammatory Brain Lesions: A Neuroprotective Role of Inflammation? In: *Journal of Experimental Medicine* 189 (5), S. 865–870.
63. Kessler, R. C.; McGonagle, K. A.; Zhao, S.; Nelson, C. B.; Hughes, M.; Eshleman, S. et al. (1994): Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. In: *Arch Gen Psychiatry* 51 (1), S. 8–19.
64. Klein, R. (1994): Role of neurotrophins in mouse neuronal development. In: *FASEB J* 8 (10), S. 738–744.
65. Korte, M.; Staiger, V.; Griesbeck, O.; Thoenen, H.; Bonhoeffer, T. (1996): The involvement of brain-derived neurotrophic factor in hippocampal long-term potentiation revealed by gene targeting experiments. In: *Journal of Physiology-Paris* 90 (3-4), S. 157–164.
66. Kusumi, Ichiro; Boku, Shuken; Takahashi, Yoshito (2014): Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: From the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis. In: *Psychiatry and clinical neurosciences*.
67. Lamb, Yvette N.; McKay, Nicole S.; Thompson, Christopher S.; Hamm, Jeffrey P.; Waldie, Karen E.; Kirk, Ian J. (2015): Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism, human memory, and synaptic neuroplasticity. In: *Wiley interdisciplinary reviews. Cognitive science* 6 (2), S. 97–108.
68. Lang, Undine E.; Hellweg, Rainer; Gallinat, Jürgen (2005): Association of BDNF Serum Concentrations with Central Serotonergic Activity: Evidence from Auditory Signal Processing. In: *Neuropsychopharmacology* 30 (6), S. 1148–1153.
69. Lang, Undine E.; Jockers-Scherübl, M. C.; Hellweg, R. (2004): State of the art of the neurotrophin hypothesis in psychiatric disorders: implications and limitations. In: *Journal of Neural Transmission* 111 (3), S. 387–411.
70. Lee, Ah Hyun; Lange, Claudia; Ricken, Roland; Hellweg, Rainer; Lang, Undine E. (2011): Reduced brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in acute schizophrenic patients increase during antipsychotic treatment. In: *Journal of clinical psychopharmacology* 31 (3), S. 334–336.
71. Lee, Bun-Hee; Kim, Yong-Ku (2010): The Roles of BDNF in the Pathophysiology of Major Depression and in Antidepressant Treatment. In: *Psychiatry Investig* 7 (4), S. 231.

72. Lessmann, Volkmar; Gottmann, Kurt; Malsangio, Marzia (2003): Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. In: *Progress in Neurobiology* 69 (5), S. 341–374.
73. Levine, E. S.; Dreyfus, C. F.; Black, I. B.; Plummer, M. R.: Brain-derived neurotrophic factor rapidly enhances synaptic transmission in hippocampal neurons via postsynaptic tyrosine kinase receptors. In: *PNAS* (vol. 92 no. 17), S. 8074–8077.
74. Levine, E. S.; Dreyfus, C. F.; Black, I. B.; Plummer, M. R. (1995): Brain-derived neurotrophic factor rapidly enhances synaptic transmission in hippocampal neurons via postsynaptic tyrosine kinase receptors. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92 (17), S. 8074–8077.
75. Lommatsch M et al. (2005): The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. In: *Neurobiol. Aging* (26 (1)), S. 115–123.
76. Lou, Hong; Kim, Soo-Kyung; Zaitsev, Eugene; Snell, Chris R.; Lu, Bai; Loh, Y.Peng (2005): Sorting and Activity-Dependent Secretion of BDNF Require Interaction of a Specific Motif with the Sorting Receptor Carboxypeptidase E. In: *Neuron* 45 (2), S. 245–255.
77. Lu, B. (2003): BDNF and Activity-Dependent Synaptic Modulation. In: *Learning & Memory* 10 (2), S. 86–98.
78. Lucki, Irwin (1998): The spectrum of behaviors influenced by serotonin. In: *Biological Psychiatry* 44 (3), S. 151–162.
79. Maisonpierre, Peter C.; Le Beau, Michelle M.; Espinosa, Rafael; Ip, Nancy Y.; Belluscio, Leonardo; de la Monte, Suzanne M. et al. (1991): Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: Gene structures, distributions, and chromosomal localizations. In: *Genomics* 10 (3), S. 558–568.
80. Margraf und Schneider (1990): Panik. Angstanfälle und ihre Behandlung. 2. Aufl. Berlin: Springer.
81. Marmigère, Frédéric; Rage, Florence; Tapia-Arancibia, Lucia (2003): GABA–glutamate interaction in the control of BDNF expression in hypothalamic neurons. In: *Neurochemistry International* 42 (4), S. 353–358.
82. Martinowich, Keri; Manji, Hussein; Lu, Bai (2007): New insights into BDNF function in depression and anxiety. In: *Nat Neurosci* 10 (9), S. 1089–1093.
83. Matrisciano, Francesco; Bonaccorso, Stefania; Ricciardi, Angelo; Scaccianoce, Sergio; Panaccione, Isabella; Wang, Lily et al. (2009): Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. In: *Journal of Psychiatric Research* 43 (3), S. 247–254.
84. McAllister, A.Kimberley; Lo, Donald C.; Katz, Lawrence C. (1995): Neurotrophins regulate dendritic growth in developing visual cortex. In: *Neuron* 15 (4), S. 791–803.

85. McEwen, Bruce S. (2000): The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. In: *Brain Research* 886 (1-2), S. 172–189.
86. Meis, S.; Endres, T.; Lessmann, V. (2011): Postsynaptic BDNF signaling regulates long-term potentiation at thalamo-amygdala afferents. In: *The Journal of Physiology*, S. no.
87. Middeldorp, C. M.; Slof-Op 't Landt, M. C. T.; Medland, S. E.; van Beijsterveldt, C. E. M.; Bartels, M.; Willemsen, G. et al. (2010): Anxiety and depression in children and adults: influence of serotonergic and neurotrophic genes? In: *Genes, Brain and Behavior* 9 (7), S. 808–816.
88. Mineka, S.; Watson, D.; Clark, L. A. (1998): Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. In: *Annu Rev Psychol* 49, S. 377–412.
89. Minichiello, Liliana; Calella, Anna Maria; Medina, Diego L.; Bonhoeffer, Tobias; Klein, Rüdiger; Korte, Martin (2002): Mechanism of TrkB-Mediated Hippocampal Long-Term Potentiation. In: *Neuron* 36 (1), S. 121–137.
90. Molendijk, M. L.; Spinhoven, P.; Polak, M.; Bus, B A A; Penninx, B W J H; Elzinga, B. M. (2014): Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). In: *Mol. Psychiatry* 19 (7), S. 791–800.
91. Monteggia, Lisa M.; Barrot, Michel; Powell, Craig M.; Berton, Olivier; Galanis, Victor; Gemelli, Terry et al. (2004): Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (29), S. 10827–10832.
92. Mössner, Rainald; Daniel, Silke; Albert, Dietmar; Heils, Armin; Okladnova, Olga; Schmitt, Angelika; Lesch, Klaus-Peter (2000): Serotonin transporter function is modulated by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) but not nerve growth factor (NGF). In: *Neurochemistry International* 36 (3), S. 197–202.
93. Mou, L.; Heldt, S. A.; Ressler, K. J. (2011): Rapid brain-derived neurotrophic factor-dependent sequestration of amygdala and hippocampal GABAA receptors via different tyrosine receptor kinase B-mediated phosphorylation pathways. In: *Neuroscience* 176, S. 72–85.
94. Mowla S.J., Sangeeta Pareek, Hooman F. Farhadi, Kevin Petrecca, James P. Fawcett, Nabil G. Seidah et al Society for Neuroscience (1999): Differential Sorting of Nerve Growth Factor and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Hippocampal Neurons.
95. Mowla, S. J.; Farhadi, H. F.; Pareek, S.; Atwal, J. K.; Morris, S. J.; Seidah, N. G.; Murphy, R. A. (2001): Biosynthesis and Post-translational Processing of the Precursor to Brain-derived Neurotrophic Factor. In: *Journal of Biological Chemistry* 276 (16), S. 12660–12666.
96. Mulla, A.; Buckingham, J. C. (1999): Regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis by cytokines. In: *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 13 (4), S. 503–521.

97. Müters S, Hoebel J, Lange C (2013): Diagnose Depression: Unterschiede bei Frauen und Männern. Hrsg. Robert Koch-Institut Berlin. In: *GBE kompakt* 4(2).
98. Nagappan, Guhan; Lu, Bai (2005): Activity-dependent modulation of the BDNF receptor TrkB: mechanisms and implications. In: *Trends in Neurosciences* 28 (9), S. 464–471.
99. Nakahashi, T.; Fujimura, H.; Altar, C. A.; Li, J.; Kambayashi, J.; Tandon, N. N.; Sun, B. (2000): Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. In: *FEBS Letters* 470 (2), S. 113–117.
100. Ou, L.-C.; Gean, P.-W. (2007): Transcriptional Regulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Amygdala during Consolidation of Fear Memory. In: *Molecular Pharmacology* 72 (2), S. 350–358.
101. Pan, Weihong; Banks, William A.; Fasold, Melita B.; Bluth, Jonathan; Kastin, Abba J. (1998): Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. In: *Neuropharmacology* 37 (12), S. 1553–1561.
102. Pandya, Chirayu D.; Hoda, Md Nasrul; Kutiyawalla, Ammar; Buckley, Peter F.; Pillai, Anilkumar (2013): Differential effects upon brain and serum BDNF levels in rats as response to continuous and intermittent administration strategies of two second generation antipsychotics. In: *Schizophrenia research* 151 (1-3), S. 287–288.
103. Paredes, D.Granholm, A.-Ch.; Bickford, P. C. (2007): Effects of NGF and BDNF on baseline glutamate and dopamine release in the hippocampal formation of the adult rat. In: *Brain Research* 1141, S. 56–64.
104. Peters, Eva M J; Liezmann, Christiane; Spatz, Katharina; Danilchenko, Maria; Joachim, Ricarda; Gimenez-Rivera, Andrey et al. (2011): Nerve growth factor partially recovers inflamed skin from stress-induced worsening in allergic inflammation. In: *The Journal of investigative dermatology* 131 (3), S. 735–743.
105. Piccinni, Armando; Marazziti, Donatella; Del Debbio, Alessandro; Bianchi, Carolina; Roncaglia, Isabella; Mannari, Claudio et al. (2008): Diurnal Variation of Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Humans: An Analysis of Sex Differences. In: *Chronobiol Int* 25 (5), S. 819–826.
106. Pluchino, N.; Cubeddu, A.; Begliuomini, S.; Merlini, S.; Giannini, A.; Bucci, F. et al. (2009): Daily variation of brain-derived neurotrophic factor and cortisol in women with normal menstrual cycles, undergoing oral contraception and in postmenopause. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 24 (9), S. 2303–2309.
107. Radka, Susan F.; Hoist, Patricia A.; Fritsche, Michelle; Altar, C. Anthony (1996): Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. In: *Brain Research* 709 (1), S. 122–130.
108. Rassow J. (Hg.) (2012): Duale Reihe Biochemie. 3. Aufl.: Thieme.

109. Rattiner LM, Davis M, French CT, Ressler KJ. (2004): Brain-Derived Neurotrophic Factor and Tyrosine Kinase Receptor B Involvement in Amygdala-Dependent Fear Conditioning. In: *Journal of Neuroscience* 24 (20), S. 4796–4806.
110. Rattiner, Lisa M.; Davis, Michael; Ressler, Kerry J. (2005): Brain-Derived Neurotrophic Factor in Amygdala-Dependent Learning. In: *The Neuroscientist* 11 (4), S. 323–333.
111. Ricci, Alberto; Felici, Laura; Mariotta, Salvatore; Mannino, Francesco; Schmid, Giovanni; Terzano, Claudio et al. (2004): Neurotrophin and neurotrophin receptor protein expression in the human lung. In: *American journal of respiratory cell and molecular biology* 30 (1), S. 12–19.
112. Richard J. Davidson, Diego Pizzagalli, Jack B. Nitschke, and Katherine Putnam (2002): Depression: Perspectives from Affective Neuroscience. In: *Annual Rev. Psychol.* 53: 545-574
113. Rosenfeld, R. D.; Zeni, L.; Haniu, N.; Talvenheimo, J.; Radka, S. F.; Bennett, L. et al. (1995): Purification and Identification of Brain-Derived Neurotrophic Factor from Human Serum. In: *Protein Expression and Purification* 6 (4), S. 465–471.
114. Rupprecht (2006): Neurobiologie psychischer Störungen. Affektive Störungen-Neurobiologie. Berlin Heidelberg: Springer.
115. Sandler, M. (2001): Neurotrophins: possible role in affective disorders. In: *Human psychopharmacology* 16 (1), S. 61–64.
116. Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, Koponen E et al. (2003): Activation of the TrkB Neurotrophin Receptor Is Induced by Antidepressant Drugs and Is Required for Antidepressant-Induced Behavioral Effects. In: *Journal of Neuroscience* (23(1)), S. 349–357.
117. Schmidt, Heath D.; Duman, Ronald S. (2010): Peripheral BDNF Produces Antidepressant-Like Effects in Cellular and Behavioral Models. In: *Neuropsychopharmacology* 35 (12), S. 2378–2391.
118. Schwab, M. E.; Thoenen, H. (1985): Dissociated neurons regenerate into sciatic but not optic nerve explants in culture irrespective of neurotrophic factors. In: *J Neurosci* 5 (9), S. 2415–2423.
119. Sen, Srijan; Duman, Ronald; Sanacora, Gerard (2008): Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Antidepressant Medications: Meta-Analyses and Implications. In: *Biological Psychiatry* 64 (6), S. 527–532.
120. Sheline, Y. I.; Wang, P. W.; Gado, M. H.; Csernansky, J. G.; Vannier, M. W. (1996): Hippocampal atrophy in recurrent major depression. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 93 (9), S. 3908–3913.
121. Shimizu, Eiji; Hashimoto, Kenji; Okamura, Naoe; Koike, Kaori; Komatsu, Naoya; Kumakiri, Chikara et al. (2003): Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. In: *Biological Psychiatry* 54 (1), S. 70–75.

122. Siuciak, Judith A.; Lewis, Dacie R.; Wiegand, Stanley J.; Lindsay, Ronald M. (1997): Antidepressant-Like Effect of Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF). In: *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 56 (1), S. 131–137.
123. Steve C. Danzer¹, Kristy R. C. Crooks, Donald C. Lo, and James O. McNamara (2002): Increased Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor Induces Formation of Basal Dendrites and Axonal Branching in Dentate Granule Cells in Hippocampal Explant Cultures. In: *Journal of Neuroscience* (9754-9763).
124. Suliman, Sharain; Hemmings, Sian M J; Seedat, Soraya (2013): Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. In: *Frontiers in integrative neuroscience* 7, S. 55.
125. Susan L. Patterson, Ted Abel, Thomas A. S. Deuel (1996): Recombinant BDNF Rescues Deficits in Basal Synaptic Recombinant BDNF Rescues Deficits in Basal synaptic Transmission and Hippocampal LTP in BDNF Knockout Mice. In: *Neuron* 1996 (16), S. 1137–1145.
126. Swanwick, Catherine Croft; Harrison, Madaline B.; Kapur, Jaideep (2004): Synaptic and extrasynaptic localization of brain-derived neurotrophic factor and the tyrosine kinase B receptor in cultured hippocampal neurons. In: *J. Comp. Neurol.* 478 (4), S. 405–417.
127. Takebayashi, Naoko; Maeshima, Hitoshi; Baba, Hajime; Nakano, Yoshiyuki; Satomura, Emi; Kita, Yohei et al. (2012): Duration of last depressive episode may influence serum BDNF levels in remitted patients with major depression. In: *Depress Anxiety* 29 (9), S. 775–779.
128. Teng, K. K.; Hempstead, B. L. (2004): Neurotrophins and their receptors: signaling trios in complex biological systems. In: *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS)* 61 (1), S. 35–48.
129. Trajkovska, Viktorija; Marcussen, Anders B.; Vinberg, Maj; Hartvig, Per; Aznar, Susana; Knudsen, Gitte M. (2007): Measurements of brain-derived neurotrophic factor: Methodological aspects and demographical data. In: *Brain Research Bulletin* 73 (1-3), S. 143–149.
130. Vesa, J.; Kruttgen, A.; Shooter, E. M. (2000): p75 Reduces TrkB Tyrosine Autophosphorylation in Response to Brain-derived Neurotrophic Factor and Neurotrophin 4/5. In: *Journal of Biological Chemistry* 275 (32), S. 24414–24420.
131. Wang, Yuan; Mathews, Carol A.; Li, Ying; Lin, Zhiguang; Xiao, Zeping (2011): Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma levels in drug-naïve OCD patients are lower than those in healthy people, but are not lower than those in drug-treated OCD patients. In: *Journal of Affective Disorders* 133 (1-2), S. 305–310.
132. Wetmore, Cynthia; Ernfors, Patrik; Persson, Håkan; Olson, Lars (1990): Localization of brain-derived neurotrophic factor mRNA to neurons in the brain by in situ hybridization. In: *Experimental Neurology* 109 (2), S. 141–152.

133. WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology (2000): Cross-national comparison of the prevalences and correlates of mental disorders. In: *WHO International*. 78 (9), S. 413-426
134. Wirtz, Markus (Hg.) (2014): Dorsch - Lexikon der Psychologie. Unter Mitarbeit von Joachim Funke, Pinie Zwitterlood, Jochen Müsseler, Karlheinz Sonntag, Jürgen Bengel, Franz Petermann et al. 17., überarb. Aufl., neue Ausg. Bern: Verlag Hans Huber.
135. Yamamoto M, Sobue G, Yamamoto K, Terao S, Mitsuma T. (1996): Expression of mRNAs for neurotrophic factors (NGF, BDNF, NT-3, and GDNF) and their receptors (p75 ngfr, TrkA, TrkB, and TrkC) in the adult human peripheral nervous system and nonneural tissues. In: *Neurochemical Research* (21 (8)), S. 929–938.
136. Yukihiro Shirayama, Andrew C.-H. Chen, Shin Nakagawa, David S. Russell, and Ronald S. Duman: Brain-Derived Neurotrophic Factor Produces Antidepressant Effects in Behavioral Models of Depression. In: *The Journal of Neuroscience* (22(8)), S. 3251–3261.
137. Zafra, F.; Castrén, E.; Thoenen, H.; Lindholm, D. (1991): Interplay between glutamate and gamma-aminobutyric acid transmitter systems in the physiological regulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor synthesis in hippocampal neurons. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88 (22), S. 10037–10041.
138. Ziegenhorn, Andreas A.; Schulte-Herbrüggen, Olaf; Danker-Hopfe, Heidi; Malbranc, Monique; Hartung, Heinz-Dieter; Anders, Dirk et al. (2007): Serum neurotrophins--a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. In: *Neurobiol. Aging* 28 (9), S. 1436–1445.
139. Zwipp, Johannes; Hass, Johanna; Schober, Ilka; Geisler, Daniel; Ritschel, Franziska; Seidel, Maria et al. (2014): Serum brain-derived neurotrophic factor and cognitive functioning in underweight, weight-recovered and partially weight-recovered females with anorexia nervosa. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 54, S. 163–169.

9 Anhang

9.1 Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AIM-V	serum-free lymphocyte activation medium
AMOS	Analysis of Moment Structures
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic-Säure-Rezeptor
AS	Aminosäure
B	Regressionskoeffizient
BDNF	brain derived neurotrophic factor
BMI	body mass index
Bzw.	beziehungsweise
CA	Cornu ammonis
Ca ²⁺	Calcium-Ion
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
Con A	Lectin from <i>Canavalia ensiformis</i>
CREB	cAMP response element-binding protein
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRP	C-reaktives Protein
DAG	Diacylglycerin
DF	Freiheitsgrad
d.h.	da heißt
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM	Diagnostisches und statistisches Handbuch psychischer Störungen
EDTA	Ethylendiaminetetraacetat
ELISA	Enzyme-linked immunosorbant assay
ER	Endoplasmatisches Retikulum
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GABA	Gammaaminobuttersäure
GAP	GTPase-aktivierendes Protein
Ggl.	Ganglion
GSI	Global Severity Index
GTP	Guanosintriphosphat

h	Stunden
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAMD	Hamilton rating scale for depression
HPAA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HT	Hydroxytryptamin (Serotonin)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
Ig	Immunglobulin
IP3	Inositol-1,4,5-trisphosphat
KCl	Kaliumchlorid
kD	Kilodalton
kg	Kilogramm
LH	Luteinisierendes Hormon
LTP	Langzeitpotenzierung
M	Mittelwert/ Molar
m ²	Quadratmeter
MAP	mitogen-activated protein
MARDS	Montgomery Asberg Depression Scale
MDD	Major depressive disorder (depressive Episode)
ml	Milliliter
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure
N	Anzahl
NAc	Nucleus accumbens
NaCl	Natriumchlorid
Ncl.	Nucleus
ng	Nanogramm
NGF	nerve growth factor
nm	Nanometer
NMDA	N-methy-D-Aspartat (ionotrope Glutamatrezeptoren)
NRAGE	neurotrophin receptor-interacting melanoma antigen
NRIF	neurotrophin receptor interacting factor
NT	Neurotrophin
p	probability; Signifikanzwert
PBS	Phosphate buffered saline (Phosphat gepufferte Salzlösung)
PC	Pheochromocytoma-Zellen

PHA	Polyhydroxyalkanoate
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PIP2	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PLC	Phospholipase C
PMI	Polymethacrylimid
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
R2	Bestimmtheitsmaß
Ras	Rat sarcoma
rpm	revolutions per minute (Umdrehungen pro Minute)
SC	Zinkfingerprotein
SCL-90	Symptomcheckliste-90
SD	Standardabweichung
SH2	Src-homology 2
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitors
SNRI	selective Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor
SPSS	Superior Performing Software System
Tab	Tabelle
TAD	Trizyklische Antidepressiva
TMB	Tetramethylbenzidin
TRAF	tumor necrosis factor receptor-associated factor
Trk	Tyrosinkinase
USA	Unites States of America
VTA	Area tegmentalis ventralis (Mittelhirn)
WHO	World Health Organization
µl	Mikroliter
°C	Grad Celsius
%	prozentig
σ	Standardfehler

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pfad- Diagramm für das autoregressive cross-lagged Modell für BDNF und Depressions- und Angstscores (Beispiel GIS); Roter Pfeil: signifikanter Zusammenhang; Sex (Geschlecht).....	35
Abbildung 2: Mittelwerte der BDNF-Messung im Geschlechtervergleich für N= 74 Probanden.....	38

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung Geschlecht und Diagnosen zu t1 für N= 85	28
Tabelle 2: Verteilung Geschlecht und Diagnosen zu t1/2 für N=74 Probanden.....	28
Tabelle 3: BDNF mit Minimal-, Maximal- und Mittelwert sowie Standardabweichung (SD) zu t1 für N=85 Probanden und N= 74 Probanden und t2 für N=74 Probanden	29
Tabelle 4: Statistik bei gepaarten Stichproben BDNF zu t1 und BDNF zu t2 für N=74 Probanden (Drop-out= 11 Probanden)	29
Tabelle 5: t-Test für Dropout zu t1 und den übrigen Probanden zu t1.....	29
Tabelle 6: t-Test für BDNF und Diagnose Depression zu t1 für N=85 Probanden mit Angabe von T, df (Freiheitsgrade), p, M (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); 0= Anzahl der Probanden ohne die Diagnose Depression zu t1; 1= Anzahl der Probanden mit Diagnose Depression zu t1; 1= Anzahl der Probanden mit Diagnose Depression zu t1	30
Tabelle 7: t-Test für BDNF und Diagnose Angst zu t1 für N=85 Probanden mit Angabe von T, df (Freiheitsgrade), p, M (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); 0= Anzahl der Probanden ohne die Diagnose Angst zu t1; 1= Anzahl der Probanden mit Diagnose Angst zu t1	30
Tabelle 8: t-Test für BDNF und Diagnose Depression zu t1 für N= 74 Probanden mit Angabe von T, df (Freiheitsgrade), p, M (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); 0= Anzahl der Probanden ohne die Diagnose Depression zu t1; 1= Anzahl der Probanden mit Diagnose Depression zu t1	30
Tabelle 9: t-Test für BDNF und Diagnose Angst zu t1 für N= 74 Probanden mit Angabe von T, df (Freiheitsgrade), p, M (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); 0= Anzahl der Probanden ohne die Diagnose Angst zu t1; 1= Anzahl der Probanden mit Diagnose Angst zu t1	31
Tabelle 10: t-Test für BDNF und Diagnose Depression zu t2 für N= 74 Probanden mit Angabe von T, df (Freiheitsgrade), p, M (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); 0= Anzahl der Probanden ohne die Diagnose Depression zu t2; 1= Anzahl der Probanden mit Diagnose Depression zu t2	31
Tabelle 11: t-Test für BDNF und Diagnose Angst zu t2 für N=74 Probanden mit Angabe von T, df (Freiheitsgrade), p, M (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); 0= Anzahl der Probanden ohne die Diagnose Angst zu t2; 1= Anzahl der Probanden mit Diagnose Angst zu t2.....	31

Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichungen sowie minimaler und maximaler Wert in den Subskalen der Depressions- und Angstscores. SD= Standardabweichung	33
Tabelle 13: Ermittlung der T-Werte des SCL-90 anhand einer T-Wert-Normtabelle (Franke 2002)	33
Tabelle 14: Lineare Regressionsanalyse: Abhängige Variable BDNF für t1 und BDNF für t2, R ² = Determinationskoeffizient	34
Tabelle 15: Cross lagged-Analyse BDNF und SCL-90-Depression	36
Tabelle 16: Cross lagged-Analyse BDNF und GSI (SCL90DP)	36
Tabelle 17: Cross lagged-Analyse BDNF und SCL-90-Angst	36
Tabelle 18: Cross lagged-Analyse BDNF und HADS für Depression (HADSDP).....	36
Tabelle 19: Cross lagged-Analyse BDNF und HADS für Angst (HADSA)	37
Tabelle 20: Korrelation nach Pearson für Geschlecht und BDNF, ** signifikante Korrelation	37
Tabelle 21: Gezeigt werden die Mittelwerte und Standardabweichungen der BDNF-..... Messungen unter den Geschlechtern zum Zeitpunkt der Aufnahme (BDNF 1) und bei Entlassung (BDNF 2).	38
Tabelle 22: Ancova-Analyse BDNF und Geschlecht. Abhängige Variable BDNF t2, t1 als Kovariate a, dieser Parameter wird auf 0 gesetzt, weil er redundant ist.....	39
Tabelle 23: Geschätzte Randmittel für männlich und weiblich für t2. Kovariate: BDNF t1= 14,23 ng/ml	39
Tabelle 24: t-Test für BDNF und Medikamenteneinnahme Neuroleptika zu t2 für N=50 Probanden mit Angabe von T, df (Freiheitsgrade), p, M (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); 0= Anzahl der Probanden ohne Einnahme von Neuroleptika zu t2; 1= Anzahl der Probanden mit Einnahme von Neuroleptika zu t2.....	40
Tabelle 25: t-Test für BDNF und Medikamenteneinnahme Antidepressiva zu t2 für N=50 Probanden mit Angabe von T, df (Freiheitsgrade), p, M (Mittelwert) und SD (Standardabweichung); 0= Anzahl der Probanden ohne Einnahme von Neuroleptika zu t2; 1= Anzahl der Probanden mit Einnahme von Antidepressiva zu t1	40

12 Ehrenwörtliche Erklärung

„Ich, Francie Landen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Routinenachweis des Brain-derived neutrophilic factors im Patientenserum bei Angst und Depression, eine Pilotstudie an stationären psychosomatischen Patienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Ort, Datum

Unterschrift

13 Lebenslauf

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

14 Danksagung

Meiner Doktormutter und Betreuerin, Frau PD Dr. Eva Peters, danke ich für die Chance, als Doktorand in Ihrer Arbeitsgruppe an diesem interessanten Thema arbeiten zu dürfen, für die gute Arbeitsatmosphäre und jahrelange Unterstützung.

Ich bedanke mich bei unserem Projektleiter Herrn Prof. Dr. Kruse, für die Möglichkeit, das Projekt in der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg durchführen zu können.

Ich bedanke mich bei Sandra Laux für die herzliche Aufnahme im Laborteam und Einführung in die Labortechniken.

Ich bedanke mich bei meinen Freunden, die mir auch in Zeiten der Frustration zur Seite standen.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern für Ihre Unterstützung, Ihr geduldiges Zuhören und tägliches Anspornen bedanken.