

Aus dem Charité Centrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Institut für Psychiatrie und Psychotherapie

unter Leitung von

Frau Professor Dr. Isabella Heuser

Habilitationsschrift

„Auswirkungen der Depression auf cerebrale Funktionen“

zur Erlangung der *venia legendi*

für das Fach

Psychiatrie und Psychotherapie

Vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Peter Neu

geboren: 01.05.1967 in Berlin

Dekan: Herr Professor Dr. Martin Paul

eingereicht: November 2006

Gutachter: 1. Professor J. Aldenhoff, Kiel
2. Professor M. Kaps, Gießen

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	4
1.1. Kognitive Störungen	5
1.1.1. Verlauf kognitiver Störungen bei Depressionen	5
1.1.2. Kognitive Störungen bei verschiedenen depressiven Subdiagnosen	6
1.1.3. Hirnstrukturelle Veränderungen und kognitive Störungen bei Depressiven	8
1.2. Cerebrovaskuläre Reaktivität	9
1.2.1. Epidemiologische Assoziation zwischen Depression und cerebrovaskulärer Erkrankung	9
1.2.2. Bedeutung des Gefäßtonus für den Schlaganfall	10
1.2.3. Messung der CVR	12
2. Eigene Arbeiten	14
2.1. Kognitive Störungen bei Depressionen	14
2.2. Cerebrovaskuläre Reaktivität bei Depressionen	15
3. Relevante Originalarbeiten (wg Urheberrecht nicht in dieser Datei)	
4. Diskussion	17
4.1. Kognitive Störungen	17
4.1.1. Einfluss von Psychopharmaka auf kognitive Leistungen	18
4.1.2. Diagnosevergleich	20
4.1.3. Hyperintensitäten und kognitive Störung	22
4.2. Cerebrovaskuläre Reaktivität	23
4.2.1. Einfluss auf die CVR	23
4.2.1.1. Einfluss durch Psychopharmaka	24
4.2.1.2. Homocystein	25
4.2.1.3. Nitrit Oxid	26
4.2.1.4. HPA-Achse und Cortisol-Metabolismus	27
4.2.2. Relevanz für spätere cerebrovaskuläre Erkrankungen	28
5. Zusammenfassung	31
6. Abkürzungsverzeichnis	34
7. Literaturverzeichnis	35-45
8. Danksagung	46
9. Eidstattliche Erklärung	47

1. Einleitung

Allgemeine Literaturbeschreibung

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) stellt regelmäßig eine Rangfolge derjenigen weltweit am häufigsten vorkommenden Erkrankungen vor, welche für die Betroffenen die meiste so genannte „beeinträchtigte Lebenszeit“ verursachen. Diese beeinträchtigte Lebenszeit wird definiert durch eingeschränkte Lebensqualität etwa in Folge häufiger Krankenhausaufenthalte, ferner durch eingeschränkte Körper- und Geistesfunktionen bzw. Behinderungen, welche verschiedene Erkrankungen nach sich ziehen und die häufig eine Einschränkung in Familienleben und Beruf zur Folge haben. Die WHO schätzt, dass die unipolare Depression in der weltweiten Rangfolge von Platz 4 im Jahr 2002 auf Platz 2 im Jahr 2030 aufgerückt sein wird, nur übertroffen von den Auswirkungen von AIDS (Mathers & Loncar 2004).

Diese Einschätzung macht deutlich, dass die Depression in ihrer Symptomatik so umfassend ist, dass sie viele wesentliche Bereiche beeinträchtigen kann, die zum normalen Funktionieren eines gesunden menschlichen Organismus notwendig sind. Die durch die Depression beeinträchtigten physiologischen Vorgänge waren und sind Gegenstand umfassender Forschungsbemühungen. Zunächst konzentrierten sie sich auf die klassischen psychopathologischen Veränderungen, welche auch in den für die Krankheitsdiagnose notwendigen internationalen Klassifikationssystemen ICD (International Classification of Diseases) und DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) zu finden sind. Mit zunehmender Ausweitung der Forschungsbemühungen und –möglichkeiten in den Bereichen der Bildgebung, der Endokrinologie, der Elektrophysiologie und der Mikrobiologie wurde offensichtlich, dass sich depressive Erkrankungen auf sehr viele verschiedene Organ- und Funktionssysteme auszuwirken scheinen, bzw. durch Veränderungen dieser Systeme mit beeinflusst werden. Die moderne Depressionsforschung muss daher heute mehr denn je fächerübergreifend verstanden und betrieben werden. Ferner muss der eine Depression behandelnde Arzt sich darüber im Klaren sein, dass sich die Erkrankung mittel- und langfristig vielschichtig auf die Gesundheit seines Patienten auswirken kann. Die vorliegende Arbeit versucht einen Beitrag zu leisten,

einige cerebrale Funktionen zu beforschen, die unter der Depression beeinträchtigt sein können.

1.1. Kognitive Störungen

Kognitive Störungen sind im psychiatrischen Klinikalltag eine häufige, fast alltägliche Symptomatik, über die Patienten klagen, die an depressiven Erkrankungen leiden. Die kognitiven Störungen bei Depressionen können sich in der akuten Phase der Erkrankung für den Patienten besonders beeinträchtigend auswirken, scheinen aber auch für den langfristigen Verlauf der Erkrankung eine Bedeutung zu haben. Schon früh hatten Psychiater bei depressiven Patienten neben den affektiven Symptomen teils schwerste Beeinträchtigungen von Gedächtnis, Konzentration und Orientierung beobachtet. Albert Mairé (1825-1935), Professor für Psychiatrie an der Universität von Montpellier, publizierte 1883 sein Buch „De la démence mélancholique“. Hierin beschrieb er als erster ausführlich seine Beobachtungen an Patienten mit schweren affektiven Störungen, welche mit Auftreten der Erkrankung kognitive Störungen entwickelten, die sich nach der Behandlung der Erkrankung wieder besserten. Hierbei grenzte er in für seine Zeit einzigartiger Weise die „melancholische Demenz“ von anderen Demenzen ab, hielt sie aber gleichfalls für organisch bedingt, jedoch mit einer besseren Prognose (Berrios 1985).

1.1.1. Verlauf kognitiver Störungen bei Depressionen

Obwohl einige, besonders frühere Autoren davon ausgingen, dass ein Ende der Depression auch ein Verschwinden der kognitiven Störungen bedeutet (Sternberg und Jarvik 1975), so gab es doch zunehmend eine kontroverse Diskussionen darüber, ob Störungen im kognitiven Bereich möglicherweise über die Krankheitsphase hinaus bestehen bleiben.

Henry et al. fanden 1975 nach erfolgreicher Behandlung Depressiver ein Weiterbestehen von Einschränkungen im Kurzzeitgedächtnis. Ähnliches berichteten Lamping et al. (1984) für die Bereiche verbales Lernen und logisches Gedächtnis. In der Folge wurden daher immer wieder auch ehemals depressive Patienten in der euthymen Phase untersucht. Calev et al (1986) untersuchten aktuell depressive und

inzwischen euthyme Patienten, fanden jedoch, dass nur die depressiven Patienten neuropsychologische Einschränkungen aufwiesen. Ähnliches berichteten Bulbena und Berrios (1993). Dagegen berichteten Marcos et al. (1994) von eingeschränkten Gedächtnisfunktionen bei Personen mit einer rezidivierenden Depression, die seit mindestens drei Monaten euthym waren. Ähnliche Befunde publizierten O´Brien et al (1993) in ihrer Untersuchung mit Patienten, die an einer saisonalen Depression litten. Diese Patienten hatten auch noch nach Gesundung schlechtere Ergebnisse im Gedächtnistest, während andere Bereiche neuropsychologischer Leistungsfähigkeit normale Werte annahmen. Es wurde daher von den Autoren vermutet, dass es - möglicherweise zumindest in Teilbereichen - zu einem längeren Fortbestehen der kognitiven Beeinträchtigungen kommen könnte, als es dem Zeitraum der Krankheitsphase entspricht.

Dies könnte möglicherweise jedoch auch nur für eine Subpopulation der depressiven Patienten gelten, wie Savard et al. 1980 formulierten. Sie untersuchten 10 unipolar und 15 bipolar Depressive und 42 Kontrollen vor und sechs Monate nach erfolgreicher antidepressiver Behandlung. Die depressive Symptomatik hatte sich bei allen Depressiven gleich gebessert. Es zeigte sich jedoch, dass die über 40-jährigen Bipolaren sich nicht in der kognitiven Leistungsfähigkeit gebessert hatten, während dies bei den jüngeren Patienten der Fall war. Dies sahen die Autoren als möglichen Hinweis, dass auch nach Besserung der Symptome substantielle kognitive Defizite zumindest bei bestimmten Patientengruppen zurückbleiben könnten. Donneley et al. argumentierten 1982 weiter, dass kognitive Defizite bei einigen an einer depressiven Erkrankung Leidenden möglicherweise unabhängig von der aktuellen Erkrankungsphase bestünden, da die von ihnen untersuchten Patienten acht Monate nach Gesundung zwar eine Verbesserung in der neuropsychologischen Testung aufwiesen, diese jedoch weitaus geringer als erwartet ausgefallen war.

1.1.2. Kognitive Störungen bei verschiedenen depressiven Subdiagnosen

Da sich die depressiven Subdiagnosen hinsichtlich Häufigkeit, Ersterkrankungsalter, Geschlechterverteilung (MacMahon et al. 1994), Familienanamnese, Anzahl (Winokur et al. 1993) und Dauer von Erkrankungsepisoden (Angst et al. 1995) elektroencephalographischen Befunden (Buchsbaum et al. 1971) aber auch bei

Symptomen wie Tagesaktivität oder somatischen Beschwerden (Beigel et al. 1972) unterscheiden können, lag die Vermutung nahe, auch bei kognitiven Störungen während einer Erkrankungsphase könnten Unterschiede bestehen, die dazu beitragen, die depressive Störung einer bestimmten Subdiagnose zuzuordnen zu können. Insgesamt gab es zu dieser Fragestellung bisher jedoch vergleichsweise wenige Untersuchungen.

Die unipolare und die bipolare affektive Psychose sind in der Literatur bisher hinsichtlich genetischen, klinischen und epidemiologischen Unterscheidungsmerkmalen am häufigsten vergleichend untersucht worden.

Beide Erkrankungsformen weisen etliche Unterscheidungsmerkmale auf. So scheint es zum einen genetische Unterschiede zu geben, denn die Erkrankungshäufigkeit einer unipolaren Depression bei Verwandten mit ebenfalls einer unipolaren Depression ist höher als die Erkrankungshäufigkeit einer bipolaren Psychose bei dem gleichen Verwandtschaftsverhältnis (Stancer et al. 1987). Auch Zwillingsstudien unterstützen das Modell der genetischen Unterschiedlichkeit zwischen unipolarer und bipolarer Depression (Kringlen 1985).

Bei vergleichenden Untersuchungen zur neuropsychologischen Leistungsfähigkeit der uni- und bipolaren Depression gibt es uneinheitliche Befunde. Frühere Autoren fanden im Ergebnis keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Diagnosen (Miller 1975). Dem wurde in der Folge von einigen Autoren widersprochen. So ergaben sich Hinweise, dass es doch Unterschiede in der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit zwischen der unipolaren und bipolaren Depression geben könnte, wobei sich aber offensichtlich nicht nur die Subdiagnose der bipolaren Depression als relevant erwies, sondern auch ein höheres Lebensalter (Savard et al 1980) und die Anzahl bisheriger Erkrankungsphasen (Wolfe et al. 1987). Auch ergaben sich bei den schlechteren neuropsychologischen Leistungen bipolarer Depressiver Hinweise auf Ähnlichkeiten zu den Leistungen von Patienten mit progressiven degenerativen Erkrankungen wie der Morbus Huntington (Wolfe et al. 1987), so dass die Vermutung geäußert wurde, die gefundenen neuropsychologischen Unterschiede könnten auf hirnstrukturelle Veränderungen zurückzuführen sein, welche die bipolare Depression von der unipolaren Depression unterscheidet.

1.1.3. Hirnstrukturelle Veränderungen und kognitive Störungen bei Depressiven

Ein ätiologisches Modell, welches in der Literatur seit einiger Zeit als Ursache für kognitive Defizite diskutiert wurde, schlägt eine mikrovaskuläre Genese vor.

Greenwald et al. (1996) berichteten über vermehrte subcorticale Signalhyperintensitäten bei Depressiven. Nach heutigem Wissenstand handelt es sich hierbei um eine Kombination aus Ödem, vaskulärer Ektasie, dilatierter perivaskulärer Räume, Demyelinisierungen und gelegentlich lacunarer Infarkte (Pantonini & Garcia 1997). Es besteht noch keine endgültige Kenntnis über die klinische Bedeutung dieser Veränderungen. Es ist unwahrscheinlich, dass sie Depressionen allein hervorrufen, denn sie werden sowohl bei Depressiven (Rabins et al. 1991, Tupler et al. 2002) als auch bei Gesunden (Schmidt et al. 1993, Ylikoski et al. 1993, Baum et al. 1995, Silverstone et al. 2003, Thomas et al. 2003) gefunden, ferner bei Patienten mit Bluthochdruck und im normalen Altern ohne offensichtliche klinische Korrelationen (Lechner et al. 1988), aber sie scheinen die symptomatischen Ausprägungen einer Depression und kognitiver Störungen negativ zu beeinflussen. Einige Studien untersuchten die Korrelation zwischen Hyperintensitäten und der kognitiven Leistungsfähigkeit vorwiegend bei älteren (Kramer-Ginsberg et al., 1999, Hickie & Scott 1995, Lesser et al. 1996) aber auch bei jüngeren Depressiven (Dupont et al. 1990, Dupont et al. 1995) und berichteten über eine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Hyperintensitäten und schlechteren neuropsychologischen Testleistungen in der akuten depressiven Krankheitsphase.

Es würde sich also die Frage stellen, ob es auch bei Depressiven möglicherweise eine Untergruppe von Patienten gibt, die z.B. vermehrte Hyperintensitäten der weißen Substanz aufweisen und besonders schlechte neuropsychologische Testleistungen erbringen, die auch im längeren Verlauf bestehen bleiben, somit also zu einer schlechteren Prognose prädisponieren.

Die von uns durchgeführten Studien versuchten einen Beitrag zu leisten, den Verlaufes kognitiver Störungen bei Depressionen, die Differenzierung von Subdiagnosen depressiver Syndrome mittels der Ausprägung kognitiver Defizite und die Bedeutung von Hyperintensitäten für die Ausprägung und den Verlauf kognitiver Störungen bei Depressionen zu untersuchen.

1.2. Cerebrovaskuläre Reaktivität

1.2.1. Epidemiologische Assoziation zwischen Depression und cerebrovaskulärer Erkrankung

Der cerebrale Insult stellt eine der häufigsten Todesursachen weltweit dar. Die überlebenden Patienten sind häufig durch starke körperliche Behinderungen lebenslang beeinträchtigt. Neben dem menschlichen Leid bedeuten Schlaganfallereignisse durch die aufwendige Akuttherapie und die lange Rehabilitationsbehandlung eine immense finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem. Inzwischen sind etliche Risikofaktoren für eine Schlaganfallerkrankung bekannt, deren Vermeidung bzw. Behandlung zu einer deutlichen Reduzierung der Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls beitragen kann. Zu diesen Risikofaktoren gehören bekanntermaßen Rauchen, Hypertonus, Diabetes mellitus, Herzrhythmusstörungen und Fettstoffwechselstörungen. Etliche Arbeitsgruppen konnten nach der Auswertung großer, prospektiver epidemiologischer Studien belegen, dass depressive Erkrankungen ebenfalls einen unabhängigen Risikofaktor für cerebrovaskuläre Erkrankungen darstellen:

Everson und Kollegen (1998) untersuchten in einer prospektiven Studie 6676 Erwachsene, die in der Vorgeschichte keine cerebrovaskulären Erkrankungen aufwiesen. Sie erhoben depressive Symptome bei der Eingangsuntersuchung und im Zeitverlauf. Nach einem Beobachtungszeitraum von 29 Jahren waren 169 Personen an einem Schlaganfall verstorben. Depressive Symptome zum Zeitpunkt der Indexuntersuchung waren signifikant häufiger mit einem Schlaganfallsrisiko verhaftet, auch nach statistischer Kontrolle anderer beeinflussender Faktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum, Body-Mass-Index, Blutdruck, Diabetes, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Alter und Bildung. Auch bei Berücksichtigung der Veränderungen der depressiven Symptomatik im Verlauf der Beobachtungsperiode blieb das Ergebnis gleich. In einer japanischen Population untersuchten Ohira et al. (2001) 901 Männer und Frauen im Alter zwischen 40 und 78 in einem prospektiven Zeitraum von 10 Jahren. Im Beobachtungszeitraum traten 69 Schlaganfallereignisse auf. Die depressiven Symptome wurden hier gemessen mit der häufig verwendeten Zung Self-Rating Depression Scale. Auch hier fanden sich signifikante Korrelationen zwischen depressiver Symptomatik und Schlaganfall nach Kontrolle anderer

Faktoren (Body-Mass-Index, Rauchen, Cholesterinwerte, Vorhandensein von Diabetes, Blutdruck, Alter, Geschlecht).

Zu den gleichen Ergebnissen kamen Jonas und Mussolino (2000) bei einer prospektiven Untersuchung von 6095 weißen und schwarzen US-Amerikanern in einem Zeitraum von 22 Jahren und Larson et al. (2001) bei einer Untersuchung über einen Zeitraum von 13 Jahren an einer Population von 1703 Probanden. Nach dem heutigen Stand des Wissens besteht somit Konsensus, dass Depressionen die Schlaganfallswahrscheinlichkeit statistisch signifikant erhöhen. Es gibt jedoch keine Kenntnisse, über welche Mechanismen diese Beziehung vermittelt wird.

1.2.2. Bedeutung des Gefäßtonus für den Schlaganfall

Da etwa 80% der Schlaganfälle ischämische Infarkte sind, bei denen es durch eine akute Verminderung der Durchblutung zu einer Sauerstoffunterversorgung eines Gefäßterritoriums kommt, ist der wichtigste physiologische Parameter, den es bei zu beachten gilt, der cerebrale Blutfluss.

Der cerebrale Blutfluss entspricht dem Quotienten:

$$\text{cerebraler Blutfluss} = \frac{\text{Perfusionsdruck}}{\text{Gefäßwiderstand}}$$

Bei normalen Bedingungen kann der Perfusionsdruck dem mittleren arteriellen Blutdruck gleichgesetzt werden.

Nach dem Hagen-Poiseuillschen Gesetz hängt der Strömungswiderstand in Röhren von der Viskosität der Flüssigkeit und von der vierten Potenz des Röhrenradius ab. Demnach ist die Rate des Blutflusses direkt proportional dem vierten Faktor des Radius des Blutgefäßes, welches ein bestimmtes Organ versorgt. Daher spielt der Tonus des Gefäßes für die Durchblutungsrate eines Organs eine bedeutende Rolle (neben anderen beeinflussenden Faktoren wie der Gradient des Perfusionsdruckes, die Länge des Gefäßes und die Blutviskosität) (Sándor 1999).

Tatsächlich fanden einige Autoren bezüglich des letztgenannten Einflussfaktors, der Blutviskosität, dass die Depression ein Zustand ist, in dem eine erhöhte Blutviskosität durch eine überschießende Thrombozytenaggregation begünstigt und dadurch die Gefahr von Insulten erhöht wird (Lederbogen et al. 2001; Delisi et al. 1999; Eckert et

al. 1993). Es kann jedoch als wahrscheinlich angenommen werden, dass es mehrere Pathomechanismen gibt, die zusammen das erhöhte Schlaganfallsrisiko bei Depressionen bewirken.

Der potenzielle Einfluss, den die Depression auf den für die Regelung des cerebralen Blutflusses wichtigsten Mechanismus - den Gefäßtonus - nehmen könnte, ist erstaunlicherweise bisher nicht untersucht worden.

Über die Steuerung des Gefäßwiderstandes (d.h. Dilatation und Konstriktion) wird der cerebrale Blutfluss reguliert. Um den Blutfluss unter verschiedensten Bedingungen konstant zu halten, verfügt das Gehirn wie auch einige andere Organe wie das Herz oder die Niere über einen Autoregulationsmechanismus der innerhalb gewisser Grenzen vom arteriellen Blutdruck unabhängig ist und so die lebensnotwendige konstante Blutversorgung unter verschiedensten Bedingungen gewährleistet. Einer für die Autoregulation wichtiger Mechanismus ist die so genannte cerebrovaskuläre Reaktivität (CVR).

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

Eine verminderte CVR wurde bisher bei verschiedenen pathologischen Zuständen gefunden. So wurde eine eingeschränkte CVR bei Diabetes mellitus, sowohl Typ 1 als auch Typ 2 und auch bei unbehandeltem Hypertonus gefunden, (Fulesdi et al. 1997). Ferner beschrieben einige Autoren eine verminderte CVR bei einem systemischen Lupus erythematosus (Csépany et al. 1995). Diese Beobachtungen berechtigten zu der Vermutung, dass durch die arteriosklerotische Veränderungen hervorgerufene vermehrte Rigidität der Gefäßwände eine kompensatorische Dilatation behindert. Mit Sicherheit kann jedoch davon ausgegangen werden, dass auch andere Mechanismen auf die CVR einwirken, da sich bei jungen Hypertonikern eine eingeschränkte CVR nach relativ kurzer Zeit von 60 Tagen medikamentöser Behandlung des Blutdrucks CVR wieder normalisierte (Troisi et al. 1998).

Eine verminderte CVR schließlich konnte – unabhängig vom Entstehungsmechanismus - als ein unabhängiger Risikofaktor für das erstmalige

Auftreten eines zerebralen Infarktes identifiziert werden (Yonas et al. 1993, Molina et al. 1999, Cupini et al. 2001). Somit wäre es aufschlussreich zu erfahren, ob bei auch bei depressiven Patienten – unabhängig von klassischen vaskulären Risikofaktoren – eine verminderte CVR bestehen könnte.

1.2.3. Messung der CVR

Bei dem so genannten Diamox-Test handelt es sich um eine der in der Klinik häufig angewandten validen und reliablen Methode zur Bestimmung der cerebrovaskulären Reaktivität. (Piepgras et al. 1990; Dahl et al. 1992).

Mittels Ultraschall wird die cerebrale Blutflussgeschwindigkeit in Ruhe gemessen (Einheit: cm/Sekunde). Hierzu wird die Arteria cerebri media in einer Tiefe von 45-55 mm aufgesucht und dann mit einer fixierten 2-Mhz-sonden über mehrere Minuten ein stabiles Flusssignal abgeleitet. Danach wird intravenös der Carboanhydrasehemmer Diamox® (Acetazolamid-Natrium) appliziert. Eine Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht hat sich als ausreichend zur Stimulation der cerebrovaskulären Reaktivität bei gleichzeitig tolerierbaren Nebenwirkungen erwiesen (Dahl et al. 1995). Bei letzteren handelt es sich meist um vorübergehenden leichten Schwindel, Kribbelparästhesien und vermehrte Diurese. Durch die Applikation des Carboanhydrasehemmer kommt es zu einer Induktion einer Dilatation der cerebralen Arteriolen und eines konsekutiven Anstiegs der Blutflussgeschwindigkeit. Innerhalb der folgenden 20 Minuten wird der durch die Stimulation induzierte maximale Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit gemessen. Bei gesunden Normalpersonen ergab sich in einer Studie ein Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit gegenüber dem Basalwert von etwa $29,7 \pm 8,3$ cm/sec bzw. $62,0 \pm 17,3\%$ (Hamann et al. 1996). Die CVR errechnet sich aus der Differenz zwischen der maximalen basalen Blutflussgeschwindigkeit und der maximalen Blutflussgeschwindigkeit nach Stimulation.

Der Diamox-Test kann somit als valider und reliabler Test zur Beurteilung der cerebrovaskulären Reaktivität gelten. Er ist leicht anwendbar und stellt für die Patienten keine wesentliche Belastung oder Risiken dar. Das klinische Indikationsgebiet des Diamox-Tests lag bisher hauptsächlich in der Bewertung der Reservekapazität bei bestehenden Gefäßstenosen oder Arteriosklerose etwa zur

Entscheidung und Vorbereitung einer operativen Therapie (Kuroda et al. 1993, Silvestrini et al. 1996).

In der Psychiatrie ist der Diamox-Test bisher nicht eingesetzt worden. Da er jedoch eine zuverlässige und mit wenig Aufwand und Kosten einsetzbare Untersuchungsmethode darstellt, kann er gut herangezogen werden, um die cerebrovaskuläre Reaktivität als ein mögliches Bindeglied zwischen Depression und Schlaganfall zu untersuchen. Dies war Gegenstand der von uns durchgeführten Studien.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Kognitive Störungen bei Depressionen

Wir untersuchten die kognitiven Leistungen bei einer Gruppe von akut an einer Depression erkrankten Patienten zu Beginn und am Ende der stationären Therapie und verglichen sie mit einer gesunden Kontrollgruppe. Um zu verhindern, dass eine zu lange Testung bei den Patienten aufgrund von z. B. Antriebsstörungen schlechte Ergebnisse generiert, dabei aber gar nicht die tatsächlichen kognitiven Leistungen messen kann, beschränkten wir die Testung bewusst auf nur 20 Minuten Dauer. Dennoch zeigten sich signifikante Defizite bei den Patienten, die auch am Ende der stationären Therapie bei einem Teil der Patienten persistierten. Um abschätzen zu können, wie viele Patienten Defizite zeigten, berechneten wir die 5. Perzentile der gesunden Kontrollgruppe. Je nach Test lagen 15 bis 30 % der Patienten im so definierten pathologischen Bereich. Alle Bereiche neuropsychologischer Leistungsfähigkeit waren in vergleichbarer Ausprägung eingeschränkt. (Reischies FM, Neu P. European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2000).

Wir versuchten der Frage nachzugehen, ob die Ausprägung und der Verlauf von kognitiven Störungen dazu beitragen können, verschiedene Subdiagnosen der Depression zu unterscheiden. Wir untersuchten Patienten mit vier verschiedenen depressiven Subdiagnosen vor und nach stationärer Behandlung mittels einer neuropsychologischen Testbatterie. Zwar wies die Gesamtgruppe der Patienten signifikante Defizite im Vergleich zu Gesunden auf, die auch am Ende der stationären Behandlung vorhanden waren, es fanden sich jedoch in Ausprägung und Verlauf keine signifikanten Unterschiede die geeignet gewesen wären, die Subdiagnosen zu differenzieren. (Neu P, Kiesslinger U, Schlattmann P, Reischies FM. Psychiatry Research, 2001).

Wir wollten untersuchen, ob die bei depressiven Patienten häufig im MRT gefundenen Hyperintensitäten mit einem Einfluss auf Vorkommen und Verlauf kognitiver Störungen bei Depressionen haben. Dazu untersuchten wir eine Gruppe

von 27 depressiven Patienten mittels einer neuropsychologischen Testbatterie während der akuten Krankheitsphase und nach 6 Monaten stabiler Remission. Zu Beginn der Behandlung wurde zusätzlich ein natives MRT angefertigt. Eine Gruppe gesunder Kontrollpersonen wurde mit denselben Messinstrumenten in vergleichbaren Zeitintervallen untersucht. Die Patienten zeigten signifikante Defizite in der neuropsychologischen Testung zu Beginn der Erkrankung und weiter bestehende Defizite in einigen Teilbereichen nach 6 Monaten Remission. Es zeigten sich jedoch weder bei Gesunden noch Patienten Korrelationen zwischen den kognitiven Leistungen und den gefundenen Hyperintensitäten im MRT. (Neu P, Bajbouj M, Schilling A, Godemann F, Berman RM, Schlattmann P. Journal of Psychiatric Research, March 2005).

2.2. Cerebrovaskuläre Reaktivität bei Depressionen

Bei der cerebrovaskulären Reaktivität (CVR) handelt es sich um die Fähigkeit des Gehirns auf einen entsprechenden Stimulus mit kompensatorischer Gefäßdilatation zu reagieren und so den Blutfluss an einen veränderten Bedarf anzupassen. Wir maßen wir an einer Gruppe von depressiven Patienten und gesunden Kontrollen die CVR mittels des Diamox Tests. Patienten und Kontrollen waren frei von vaskulären Risikofaktoren, mit Ausnahme von Rauchen, aufgrund der hohen Prävalenz von Rauchern unter psychiatrischen Patienten. Dementsprechend wurden auch Raucher in der Kontrollgruppe rekrutiert, um diese beeinflussende Variable kontrollieren zu können. Es zeigte sich eine signifikant verminderte CVR bei den Depressiven im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, auch nach Kontrolle der potenziellen Einflussfaktoren Rauchen, Alter und Geschlecht. Neu P, Schlattmann P, Schilling A, Hartmann A. Psychosom Med, 2004

In einer späteren Untersuchung wollten wir diesen Befund an einer Population von depressiven Patienten und gesunden Kontrollen ohne jeglichen vaskulären Risikofaktor überprüfen. In einer Gruppe von medikamentenfreien, nicht-rauchenden Patienten und Kontrollen ohne vaskulären Risikofaktor fanden wir dennoch erneut eine signifikant niedrige CVR bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen und

konnten somit den Vorbefund bestätigen. Gómez-Carrillo de Castro A, Bajbouj M, Schlattmann P, Lemke H, Heuser I, Neu P. J Psychiatr Res 2006.

Um zu untersuchen, ob eine Akutbehandlung mit Antidepressiva einen Einfluss auf die CVR haben könnte, gaben wir in einem doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studiendesign gesunden männlichen Probanden 10 Tage lang das Antidepressivum Mirtazapin versus Plazebo und maßen die CVR vor und nach dem Behandlungszeitraum. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied der CVR zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung und der CVR nach Mirtazapingabe. Dies war gleichermaßen bei beiden Gruppen der Fall. Entweder hat Mirtazapin keinen Einfluss auf die CVR oder jede mögliche Beeinflussung wird sofort von einer Autoregulation limitiert. Neu P, Schwertfeger N, Schlattmann P, Heuser I, Berman RM. J Psychiatr Res. 2006

Wir beschäftigten uns ferner mit der Frage der Veränderung des cerebralen Blutflusses unter Vagusnerv-Stimulation (VNS). Die VNS ist eine inzwischen zugelassene Therapie der Depression. Unbeachtet der Wirksamkeit für verschiedene Krankheitsbilder bietet die Vagusnerv-Stimulation aber eine weitere Besonderheit, die wissenschaftlich von großem Interesse ist: es kommt durch die VNS zu einer direkten, kontrollierbaren, titrier- und meßbaren Einflußnahme auf das zentrale Nervensystem. Physiologische Effekte, die in enger zeitlicher Korrelation entstehen, können sofort gemessen werden. Wir untersuchten daher den cerebralen Blutfluss von 10 depressiven Patienten, denen ein Stimulator implantiert worden war, mittels Doppler Sonographie vor dem erstmaligen Anstellen und während der Stimulation in drei verschiedenen Intensitäten in einer randomisierten Reihenfolge. Es zeigte sich jedoch, dass es zu keinem Zeitpunkt zu einer signifikanten akuten Veränderung des cerebralen Blutflusses gegenüber dem Basalwert kam. Neu P, Heuser I, Bajbouj M. Neuropsychobiology, 2005.

Eine verminderte CVR wird einen Schlaganfall um so eher begünstigen, desto länger sie besteht. Um pathophysiologische Zustände charakterisieren zu können, muß

jedoch der Verlauf der CVR unter physiologischen Bedingungen bekannt sein. Wir untersuchten daher erstmalig den intraindividuellen Verlauf der CVR bei einer Gruppe von 33 gesunden Personen über einen Zeitraum von ein bis drei Jahren. Wir fanden bei unserem Probandenkollektiv beim follow-up keine signifikant veränderten Werte gegenüber der Baseline-Untersuchung und schlussfolgerten, dass bei Gesunden die CVR scheinbar auch über mehrere Jahre konstant bleibt. Schwertfeger N, Neu P, Schlattmann P, Lemke H, Heuser I, Bajbouj M. J Neurolog Sci, 2006.

4. Diskussion

4.1. Kognitive Störungen

Wir fanden bei einer Gruppe von Depressiven im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant schlechtere neuropsychologische Leistungen zum Zeitpunkt der Aufnahme. Auch bei der Nachtestung am Ende der stationären Behandlung wiesen die Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse auf, als die Gesunden (Reischies & Neu 2000).

1982 formulierten Cohen et al. in einer viel beachteten Untersuchung, dass eine zentrale Rolle in der Beeinträchtigung von kognitiven Funktionen die Motivation spielen müsste, welche bei der Depression typischerweise herabgesetzt ist. Sie fanden bei Depressiven eine deutlich schlechtere Leistungsfähigkeit bei solchen Aufgaben, welche eine dauerhafte Anstrengung erforderten. Sie postulierten, dass man in der Depression nicht nur von der Störung spezifischer kognitiver Fähigkeiten sprechen könnte, sondern dass ein allgemeines Defizit an Aufmerksamkeitsfähigkeit und Motivierung als ein wesentlicher Faktor der schlechteren Leistungsfähigkeit anzunehmen sei.

O'Connor et al. (1990) hatten ebenfalls ein Motivationsdefizit als einen wesentlichen Faktor bei der Bewertung des Gedächtnisses Depressiver erwartet. Die Autoren fanden, dass die depressiven Patienten schneller ermüdbar waren, sich nach einiger Zeit leicht ablenken ließen und sich weniger Mühe gaben. Diese geringere Ausdauer

bei Depressiven sahen sie als möglichen Grund für die Unterschiede in den Testleistungen, verglichen mit den Kontrollen.

Wenn man der Annahme von Cohen (1982) folgt, wonach ein zentrales Motivationsdefizit für die kognitiven Einschränkungen in der depressiven Phase verantwortlich ist, so ist es bei einer Testdauer von einer Stunde oder länger schwer festzustellen, ob die möglicherweise deutliche Verbesserung bei einer Nachtestung nicht eigentlich auf die wieder gesteigerte Motivationsfähigkeit, anstatt auf die neuropsychologischen Fähigkeiten zurückzuführen ist. Dies war der Grund, warum wir unserer Testbatterie sehr kurz gehalten haben. Insgesamt dauerte die Untersuchung etwa 20 Minuten. Die meisten anderen Studien verwendeten Testdesigns von ein bis zwei Stunden. Durch unser Design hatten wir die Möglichkeit, ein mögliches Motivations- oder Antriebsdefizit zu kontrollieren und tatsächlich nur die kognitive Leistungsfähigkeit zu messen.

Trotz klinischer Besserung bezüglich der depressiven Symptomatik besserten sich unsere Patienten bei der Nachtestung nur leicht gegenüber der Ersttestung. Dasselbe galt für die gesunden Kontrollen, so dass vermutet werden muss, dass es sich bei den gefundenen Verbesserungen in Wirklichkeit um einen Lerneffekt handelt, da die Tests der Erst- und Nachuntersuchung, bis auf eine Ausnahme, dieselben waren. Das zentrale Ergebnis unserer Studie ist also eine Persistenz kognitiver Defizite bei den Patienten trotz klinischer Besserung der Depression. Die Gründe hierfür sind unklar. Sie werden in den folgenden Abschnitten diskutiert im Sinne eines möglichen Einflusses durch Psychopharmaka, durch die Zugehörigkeit zu Subdiagnosegruppen und durch mögliche hirnstrukturelle Veränderungen.

4.1.1. Einfluss von Psychopharmaka auf kognitive Leistungen

Etwa drei Viertel der in dieser Studie untersuchten Patienten waren bei Aufnahme in unsere Klinik - also auch zum Zeitpunkt der Testung - bereits mit Psychopharmaka mediziert. Das übrige Viertel war entweder noch nicht mediziert worden oder mindestens zwei Wochen medikamentenfrei. Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Einfluss der Medikation auf die Testleistungen.

Diese Befunde werden durch mehrere andere Studien bestätigt (Brown 1994, Abrams 1987, Bulbena 1993, Smigan 1983). Es existieren trotzdem immer noch kontroverse Meinungen, in welchem Ausmaß und in welchen Bereichen es zu Beeinträchtigungen kognitiver Leistungen durch Psychopharmaka kommen kann. Die am besten untersuchte Substanzgruppe ist die der trizyklischen Antidepressiva. Dabei wurde eine Beeinträchtigung im Wiedererkennen von Items bei Depressiven (Lamping et al. 1984) und bei Gesunden ein erschwertes Abrufen von kurz zuvor neu gelerntem Material gefunden (Branconnier et al. 1982). Dagegen gibt es jedoch auch Berichte von Verbesserungen kognitiver Leistungen unter Trizyklika (Amin et al. 1980), wobei prinzipiell immer schwer zu trennen ist, ob die Besserung der kognitiven Leistungen auf die Besserung der Depression oder auf die Wirkung der verabreichten Substanzen zurückzuführen sein könnte. Einen interessanten Befund beschrieb hierzu Glass (1981). Er fand bei 32 Depressiven Einschränkungen des Kurzzeitgedächtnisses bei normaler psychomotorischer Schnelligkeit verglichen mit Kontrollpersonen. Nach Behandlung mit dem Antidepressivum Imipramin verbesserten sich die Leistungen im Kurzzeitgedächtnis, ohne dass eine wesentliche Abnahme der Depression gemessen wurde. Es könnte also auch die Annahme gelten, dass einige Antidepressiva positive Wirkungen auf die kognitiven Leistungen haben. Insgesamt sind also von den verschiedenen antidepressiven Substanzen unterschiedliche positive und negative Wirkungen auf die kognitive Leistung zu erwarten. Die medizierten Patienten unserer untersuchten Stichprobe waren nicht alle mit demselben Antidepressivum vorbehandelt, sondern erhielten verschiedene Substanzen, teilweise in Kombination. Aufgrund des fehlenden Unterschieds zur unbehandelten Gruppe kann nicht geschlossen werden, dass in unserer Stichprobe kein Effekt der Psychopharmaka auf die kognitive Leistungsfähigkeit vorhanden war. Es scheint jedoch unwahrscheinlich, dass die signifikant schlechteren Leistungen der Patienten bei Nachtestung allein auf die Psychopharmaka zurückzuführen wäre. Dennoch bleibt die Medikation ein möglicher Störfaktor. Um diesen völlig auszuräumen, müssten Untersuchungen völlig ohne Medikation erfolgen, um sicherzugehen, eine Fehlerquelle wie diese auszuschließen. Das Verzicht auf eine medikamentöse Behandlung insbesondere bei der Schwere von stationär zu behandelnden Depressionen verbietet sich jedoch aus ethischen Gründen

4.1.2. Diagnosevergleich

Wir konnten bei eine Gruppe von Patienten mit verschiedenen depressiven Subdiagnosen die Befunde bestätigen, dass akut Depressive in allen wesentlichen Bereichen kognitiver Leistung signifikant schlechtere Leistungen zeigten. Dies zeigte sich für die depressiven Subdiagnosen der unipolaren und bipolaren Depression, der schizoaffektiven Psychose und der Dysthymie im Vergleich zu Gesunden (Neu et al., 2001). Die einzelnen Gruppen der Subdiagnosen unterschieden sich jedoch in ihren Testleistungen im Verlauf nicht signifikant, so dass nach unseren Daten die kognitiven Leistungen keinen Parameter darstellt, der geeignet ist, zwischen verschiedenen depressiven Subdiagnosen differenzieren zu helfen.

Die meisten bisher veröffentlichten Studien berichten im Widerspruch zu unseren Ergebnissen von einer schlechteren kognitiven Leistungsfähigkeit der bipolar Depressiven, im Vergleich zu den unipolar Depressiven. Jedoch wiesen sehr viele Studiendesigns z.T. erhebliche Mängel auf.

So waren im Studiendesign von Savard (1980) die unipolar Depressiven deutlich jünger als die Bipolaren und die Kontrollen. Er untersuchte 11 unipolar und 15 bipolar Depressive kurz nach Aufnahme in eine psychiatrische Klinik und kurz vor Entlassung. Die Testergebnisse wurden mit einer gesunden Kontrollgruppe (N=42) verglichen. Die unipolar Depressiven waren jedoch signifikant jünger, als die Bipolaren und die Kontrollen. Die bipolaren Patienten machten signifikant mehr Fehler als die unipolar Depressiven und diese wiederum signifikant mehr als die Kontrollen. Besonders die älteren Bipolaren (>40 Jahre) waren schlechter als die uni- und bipolaren Jüngeren und blieben es auch bei der Nachtestung, während die übrigen Patienten annähernd normale Ergebnisse in der Nachtestung zeigten. Die bei der Nachtestung weiterhin schlechten Leistungen der älteren Bipolaren konnten keine entsprechenden Daten von älteren Unipolaren gegenübergestellt werden, so dass im Vergleich zwischen kognitiven Leistungen uni- und bipolar Depressiver noch Fragen offen bleiben. Trotz einiger Limitierungen im Design muss insgesamt jedoch festgestellt werden, dass die Aussagen in der Literatur eine schwerere kognitive Beeinträchtigung der bipolaren Depression annehmen.

Ein Argument, warum eine Trennung zwischen bipolarer und unipolarer Depression schwierig sein könnte, liegt in der Tatsache begründet, dass eine sichere Zuteilung eines z. B. an einer unipolaren Depression Erkrankten nur vorläufig möglich ist, da zwischen 5 und 18 % der Personen, die einmal an einer unipolar Depression litten, im Laufe ihres Lebens an einer manischen Phase (Clayton 1981) erkranken und dann der bipolaren Form zugeordnet werden.

Erschwert wird die Bewertung bisheriger Untersuchungen zur neuropsychologischen Leistungsfähigkeit verschiedener depressiver Erkrankungen dadurch, dass zur Einteilung depressiver Subdiagnosen unterschiedliche Klassifikationssysteme verwendet wurden. Ältere Studien bedienten sich besonders der neunten Revision der Internationalen Klassifikation von Krankheiten der WHO (ICD-9). Die hierin verwendete Unterscheidung zwischen endogener und neurotischer Depression wurde jedoch in der heute gebräuchlichen Nachfolgeversion des ICD-10 verlassen. Der in den neueren Klassifikationssystemen eingeführte Begriff der Dysthymie deckt sich zwar in vielerlei Hinsicht mit der Symptomatik der neurotischen Depression, letztere Diagnose erlaubt aber auch kürzere depressive Episoden als die Dysthymie. Dennoch erscheint es legitim, diejenigen Untersuchungen, welche die neurotische Depression gemäß der ICD-9 klassifizierten, den Studien gegenüberzustellen, die die Dysthymie gemäß ICD-10 diagnostizierten, da wesentliche gemeinsame Diagnosemerkmale weiterhin bestehen. Was die Gegenüberstellung der Diagnoseeinteilung in ICD-10 und der vor allem im angloamerikanischen Raum üblichen DSM-IV angeht, so sind die Systeme weitgehend ähnlich, zeigen jedoch einige graduelle Unterschiede

Der Vergleich der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit in der schizoaffektiven Depression im Vergleich zur unipolaren Depression wurde in bisherigen Untersuchungen relativ vernachlässigt. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass diese Diagnose lange Zeit umstritten war. Das Konzept der schizoaffektiven Psychose wurde erstmals von Kasanin (1933) vorgestellt, der sie als eine akute Psychose mit einer Mischung aus schizophrenen und affektiven Symptomen mit einer relativ guten Prognose beschrieb. In der Folge wurde dieses Konzept heftig diskutiert und von einigen Autoren sogar gefordert, dass diese Diagnose ganz aus der Klassifikation psychiatrischer Erkrankungen entfernt werden sollte, da sie nicht als eigene Erkrankung gelten könnte, sondern als Extremausprägung der Depression bzw. Schizophrenie zu werten sei. Erst durch ausführlichere Verlaufs- und Familienstudien

konnte das Diagnosekonzept gefestigt werden, ist aber nach wie vor nicht so unumstritten, wie dies etwa bei den drei anderen bisher erwähnten depressiven Erkrankungen der Fall ist.

Da in bisherigen Studien, welche kognitive Störungen bei Depressionen untersuchten, wenig Augenmerk auf die Depression bei schizoaffektiver Psychose gerichtet wurde, fehlen entsprechende Vergleichsdaten zu den von uns vorliegenden.

4.1.3. Hyperintensitäten und kognitive Störung

In der von uns durchgeführten follow-up Studie konnten wir zeigen, dass die Patienten auch nach Remission der Depression und nach einem beschwerdefreien Intervall von 6 Monaten weiterhin in Teilen (verbales Gedächtnis) der kognitiven Leistungsfähigkeit Defizite zeigten. Diese Befunden werden von einer Reihe von anderen Studien unterstützt (Hawkins et al., 1997, van Gorp et al., 1999, Zubieta et al., 2001, Tham et al., 1997, Kessing 1998). Diese Studien waren jedoch keine Verlaufsstudien, sondern die Patienten wurden nur einmal in der euthymen Phase untersucht. Wir führten erstmals eine Verlaufsuntersuchung bei unipolar Depressiven mittleren Alters durch. Eines unserer Ziele war es gewesen, zu zeigen, ob eine schlechtere kognitive Testleistung bei ehemals Depressiven durch im MRT gefundene Hyperintensitäten erklärt werden kann. Dieser Nachweis konnte nicht erbracht werden. Nach unseren Daten könnte man daher eine Assoziation zwischen Gefäßpathologie und persistierenden kognitiven Defiziten bei Depressiven mittleren Alters eher nicht annehmen. In diesem Zusammenhang muss man daher diskutieren, ob die Koexistenz von Hyperintensitäten und kognitiven Defiziten bei Depressiven nur ein Artefakt sein könnte, zumal einige Studien keine schlechteren kognitiven Fähigkeiten bei Gesunden mit Hyperintensitäten finden konnten (Fein et al., 1990; Schmidt et al., 2002; Dufouil et al., 2003). Krabbendam und Kollegen (2000) konnten ebenfalls keine Assoziation zwischen kognitiv schlechteren Leistungen und Hyperintensitäten bei einer Gruppe von bipolaren Patienten finden. Studien, die eine signifikante Assoziation zwischen kognitiven Leistungen depressiver und Hyperintensitäten fanden, hatten dies öfter bei älteren Patienten mit später Ersterkrankung beschrieben (Lesser et al., 1996; Murata et al., 2001). Wenn man

annimmt, dass theoretisch jeder depressive Patient in jeder Altersgruppe kognitive Störungen aufweisen kann, könnten auch verschiedene Ätiologien hinter demselben Phänomen stehen, die möglicherweise erst dann klinisch relevant werden, wenn mehrere von ihnen gleichzeitig auftreten. So wurden zum Beispiel ebenfalls eine gestörte HPA-Achse mit einem erhöhten Serumcortisol mit Verminderung kognitiver Fähigkeiten assoziiert (Heuser et al.1994, Lupien et al.,1994). Zukünftige Studien sollten daher versuchen, mehrere verschiedene Faktoren gleichzeitig zu evaluieren, von denen bekannt ist, dass sie die kognitiven Leistungen beeinträchtigen können. Auf diese Weise kann beurteilt werden, ob es bei einigen Patienten erst beim der Koinzidenz einiger verursachender Faktoren zum klinischen Bild der kognitiven Störung bei Depressionen kommt.

4.2. Cerebrovaskuläre Reaktivität

Unsere Pilotstudie zur CVR bei Depressionen (Neu et al., 2004) erbrachte das Ergebnis, dass Patienten in einer akuten depressiven Episode eine verminderte CVR gegenüber einer Gruppe von gesunden Kontrollpersonen zeigten. In dem Patienten- und Kontrollkollektiv dieser Studie waren noch Raucher enthalten gewesen. Somit hatten wir nicht alle bekannten vaskulären Risikofaktoren von vorne herein ausgeschlossen. Durch die Nachfolgestudie mit nunmehr einem völlig rauchfreien Patienten- und Kontrollkollektiv konnten wir unsere Ergebnisse jedoch bestätigen (Gómez-Carrillo de Castro et al. 2006). Demnach kann angenommen werden, dass die Depression einen von traditionellen vaskulären Risikofaktoren unabhängigen Einfluss auf die CVR zu haben scheint.

Die Fragen, die sich aus diesem Befund ergeben sind:

1. Welche Gründe könnte es für die erniedrigte CVR bei Depressiven geben?
2. Welche Relevanz könnte dieser Befund für den Zusammenhang zwischen der Depression und späteren cerebrovaskulären Erkrankungen haben?

4.2.1. Einfluss auf die CVR während der Depression

4.2.1.1. Einfluss durch Psychopharmaka

Eine nicht vollkommen auszuschließende Variable, welche in unseren Studien potentiell einen Einfluss auf die CVR ausüben könnte, wäre die Medikation. Obwohl die Patienten mindestens 7 Tage vor der Doppleruntersuchung medikamentenfrei waren (Gómez-Carrillo de Castro et al. 2006), wäre aufgrund unterschiedlicher Halbwertszeiten ein im Serum weiterhin vorhandener Medikamentenspiegel nicht auszuschließen. Ob und welchen Einfluss Psychopharmaka auf die CVR ausüben, ist weitestgehend nicht untersucht. Ein Einfluss könnte durch Stimulation serotonerger, noradrenerger oder cholinergischer Neurone vermittelt werden. Bei extracerebralen Blutgefäßen besteht überwiegender Konsens über eine potente vasokonstriktorische Rolle von Serotonin in verschiedenen Spezies inklusive dem Menschen. Dies wurde durch in vitro-, in situ- und in vivo-Studien gut belegt (Übersicht in Bovento und Lacombe, 1993). Der Einfluss zentraler Serotonin-Neurone auf die Durchblutung dagegen war längere Zeit umstritten. In Tieruntersuchungen wurde die CVR dazu benutzt, einen Hinweis darauf zu finden, welche Rolle zentrale Serotonin-Neurone in der Regulation der Hirndurchblutung spielen könnten. Die meisten Arbeitsgruppen fanden nach akuter oder dauerhafter Läsion serotonerger Neurone keine Änderung des cerebralen Blutflusses (Underwood et al., 1992, McBean et al., 1990). Dies ließ vermuten, dass der Einfluss serotonerger Neurone auf den cerebralen Blutfluss zumindest im Ruhetonus eher gering ist. Anders sahen dagegen die Untersuchungen des serotonergen Einflusses nach Stimulation aus. Bei nicht anästhesierten Tieren mit Läsion serotonerger Neuronen bewirkte eine Stimulation des cerebralen Blutflusses eine Verdopplung des Blutflusses im Vergleich zu Kontrolltieren ohne Läsion (Kelly et al. 1995). Daraus wurde geschlossen, dass serotonerge Neurone einen konstriktorischen Einfluss in solchen Situationen ausüben könnten, in denen der vaskuläre Tonus niedrig ist, wie nach Stimulation durch Hyperkapnie oder Azetazolamid. Die vorwiegende Aufgabe des serotonergen Systems unter physiologischen Bedingungen könnte demnach darin bestehen, die Blutflusszunahme zu limitieren, die unter verschiedensten Aktivierungen stattfinden. Das heißt der serotonerge Einfluss wird sich eher unter

physiologischer Aktivierung oder pathologischen Situationen auswirken, denn unter Ruhebedingungen (Cohen et al., 1996).

Die von uns durchgeführte Untersuchung des Einflusses von 10-tägiger Applikation von Mirtazapin auf die CVR von gesunden Probanden stellt die einzige placebokontrollierte doppelblinde Humanstudie in diesem Gebiet dar (Neu et al., 2006). Wir fanden keinen signifikanten Einfluss von 10-tägiger Mirtazapingabe auf die CVR bei Gesunden. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Tierexperimente könnte jeglicher Einfluss der Medikamente auf die CVR sofort von einer intakten Autoregulation limitiert worden sein. Es wäre aber natürlich auch möglich, dass durch die Medikamentengabe gar kein Einfluss ausgeübt worden ist. Ferner wäre es möglich, dass die Gabe von 10 Tagen zu kurz gewesen ist, um eine Änderung manifest werden zu lassen. Was gesunde Probanden angeht, stößt man jedoch bereits nach 10 Tagen auf pragmatische Grenzen, weil die Probanden über zum Teil beeinträchtigende Nebenwirkungen klagten, vorwiegend Sedierung. Schließlich wäre es möglich, dass die CVR von depressiven Patienten anders auf die Applikation von Psychopharmaka reagiert als die von Gesunden.

4.2.1.2. Homocystein

Die Hyperhomocysteinämie ist ein weiterer Kandidat für die Erhöhung des Risikos vaskulärer Erkrankungen, der mehr und mehr in den Fokus der Aufmerksamkeit klinischer Gefäßforschung rückt. Synergistische Interaktionen mit zusätzlichen Risikofaktoren erhöhen das Gesamtrisiko für das Individuum überproportional, eine Gefäßerkrankung zu entwickeln. Die Konzentration von im Blut zirkulierendem Homocystein wird durch verschiedene Faktoren determiniert, darunter sowohl genetische, als auch Ernährungsfaktoren. Folsäure und Vitamin B12 werden als Co-faktoren zur Synthese von Methionin aus Homocystein benötigt. Ein Mangel an einem oder beiden Vitaminen führt daher zu einer Hyperhomocysteinämie.

Eine erhöhte Konzentration von der im Blut zirkulierenden Aminosäure Homocystein produziert komplexe Veränderungen innerhalb der Blutgefäßwände. Einige Beobachtungen sprechen für das Konzept, dass eine Hyperhomocysteinämie eine entzündliche Reaktion und endotheliale Dysfunktion in cerebralen Gefäßen beim

Menschen induziert. Letztere könnte verursacht werden durch die Beeinträchtigung des endothelialen Dilatators Nitritoxid durch das Homocystein (Epstein 1999). Dabei scheint die endotheliale Dysfunktion mit der Höhe der Plasmakonzentration des Homocystein zu korrelieren (Faraci et al. 2004). Ferner scheinen die cerebralen Mikrogefäße auf einen erhöhten Homocysteinwert empfindlicher zu sein, als z.B. die Aorta. Der Grund hierfür ist noch ungeklärt (Lentz et al. 2000). Chao et al. (2000) fanden eine verminderte CVR bei gesunden Personen mit einer moderaten Hyperhomocysteinämie.

Auf der anderen Seite weisen epidemiologische Studien eine Assoziation von einer Hyperhomocysteinämie und depressiven Syndromen nach. In der Hordaland Homocystein-Studie (Bjelland et al. 2003) wurden bei einer Population von rund 6000 Personen eine signifikante Korrelation zwischen hohen Homocystein-Plasmawerten und Depression gefunden. Ähnliches berichten Sachdev et al. (2005) aus einer Untersuchung an einer Population von 400 Personen. Bottiglieri et al. (2000) fanden eine schwerere Ausprägung depressiver Symptomatik bei Patienten mit erhöhtem im Vergleich zu denen mit normalem Homocysteinspiegel. Wie Depressionen und erhöhte Homocystein-Plasmakonzentrationen assoziiert sein könnten, ist noch nicht geklärt. Es wurde hypothetisiert, dass der für das Homocystein relevante 1-Carbon-Metabolismus auch für die Neurotransmitterproduktion bedeutsam ist und daher eine Verbindung zur Depression besteht (Reynolds et al. 1984). Eine andere Hypothese postulierte, dass es bei Depressiven zu gehäuftem Vorkommen der C677T-Mutation der Methylentetrahydrofolat-Reduktase kommen könnte, welche für den Homocysteinmetabolismus relevant ist (Hicki et al. 2001). Möglicherweise wird auch einfach aufgrund der schlechteren Ernährung während einer depressiven Episode vermindert Folsäure und Vitamin B 12 aufgenommen werden. Es wäre plausibel, dass etwa ein an rezidivierenden Depressionen leidender Patient trotz nicht vorhandener „klassischer“ vaskulärer Risikofaktoren einen erhöhten Homocysteinspiegels aufweist, der zu einer verminderte CVR beiträgt.

4.1.2.3. Nitrit Oxid

Nitrit Oxid ist ein Gas mit einer Halbwertszeit von 4-60 Sekunden. Es kann die glatte Gefäßmuskelzelle über das Endothel, parenchymale Neuronen oder perivaskuläre

Nervenendigungen erreichen. Es diffundiert in die Gefäßmuskelzelle und bewirkt dort einer Relaxierung der Muskelzelle und somit Gefäßerweiterung und Blutflusszunahme. Unter Ruhebedingungen ist tonisch freigesetztes Nitrid Oxid ein wesentlicher Regulator des cerebralen Blutflusses (Andresen et al. 2006). Eine Inhibition von Nitrit Oxid bewirkt eine Gefäßkonstriktion und eine Blutflussverminderung (Faraci et al. 1991). Die oben beschriebene Hyperhomocysteinämie bewirkt ebenfalls eine endotheliale Dysfunktion mit konsekutiver reduzierter Produktion von Nitrid Oxid. Wie oben bereits erwähnt werden die schlaganfall-präventiven Mechanismen von Statinen mindestens teilweise über eine gesteigerte endotheliale Nitrit Oxid-Expression vermittelt (Endres 2005). Nitrid Oxid spielt somit eine wesentliche Rolle in der Regulation und Aufrechterhaltung des cerebralen Blutflusses. Chrapko und Kollegen (2004) untersuchten eine Gruppe von 15 depressiven Patienten und 16 gesunden Kontrollen, die ohne vaskulären Risikofaktor inklusive Rauchen und für mindestens ein Jahr psychopharmakafrei waren. Sie fanden signifikant niedrigere Nitrit Oxid-Werte bei den Depressiven. Die Gründe für diese Befunden sind noch unklar. Die Autoren spekulierten, dass durch der häufig gefundenen Störung der HPA-Achse und des Cortisolmetabolismus eine Vermehrungen der vaskulären endothelialen Schäden und einer Verminderung der Expression von Nitrid Oxid resultieren. Die CVR wurde unter diesen Bedingungen noch nicht untersucht, es scheint jedoch plausibel anzunehmen, dass sie bei diesen Patienten ebenfalls vermindert sein könnte.

4.2.1.4. HPA-Achse und Cortisol-Metabolismus

Eine Aktivitätszunahme des hypothalamisch-hypophysären Nebennierenrinden-Systems (HPA) und des Cortisol findet sich bei 60-80% aller Patienten mit mittelschweren bis schweren Depressionen (Heuser et al. 1994). Zur Zeit werden hinsichtlich Auslöse- und Bedingungsfaktoren einer Depression eine vermehrte hypothalamische Freisetzung von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und/oder ein insuffizienter Glucokortikoid-Feedback mit der Folge erhöhter Cortisolkonzentrationen diskutiert. Tier- und Humanexperimente konnten nachweisen, dass eine erhöhte, belastungsinduzierte HPA-Aktivitätszunahme -wie

sie in der Depression vorliegt– zu einer Herunterregulierung hippocampaler Mineralo- und Glucokortikoidrezeptoren (MR, GR) führt, wodurch die wichtigste zentrale HPA-Feedback-Struktur gegenüber dem Liganden (Cortisol) unempfindlicher wird (de Kloet et al., 2005). Dies kann wiederum zu einer weiteren Zunahme der peripheren Glucokortikoidkonzentration führen. Glucocorticoide können den vaskulären Tonus via Kalium-Kanäle beeinflussen. Aktivierung von Kalium-Kanälen im Gefäßmuskel ruft eine Hyperpolarisation der Zellmembran hervor. Dadurch kommt es zu einem Verschluss der spannungsabhängigen Calcium-Kanäle mit konsekutiver Abnahme des intrazellulärem Calcium, gefolgt von einer vaskulären Relaxation (Faraci et al., 1998). Glucocorticoide inhibieren die Expression von Calcium-abhängigen Kalium-Kanal-Proteinen im Gefäßmuskel und können so eine vaskuläre Relaxation erschweren (Brem et al. 1999) und damit zu einer eingeschränkten CVR beitragen.

4.2.2. Relevanz für spätere cerebrovaskuläre Erkrankungen

Eine verminderte CVR wird einen Schlaganfall um so eher begünstigen, je länger sie besteht. Durch unsere Untersuchungen können wir nur feststellen, dass eine Gruppe von Depressiven eine verminderte CVR gegenüber Gesunden hat, wir wissen jedoch noch nichts über die klinische Relevanz. Eine verminderte CVR wird um so eher eine cerebrovaskuläre Erkrankung begünstigen, je länger sie besteht. Um den pathologischen Verlauf beurteilen zu können, müssen gleichzeitig Erkenntnisse über den physiologischen Verlauf herangezogen werden. Zum physiologischen Zeitverlauf der CVR unter gesunden Bedingungen existieren bisher in der Literatur wenig Daten. Kastrup und Kollegen (1998) untersuchten die CVR von 100 gesunden, nicht-rauchenden Personen in verschiedenen Lebensdekaden. Die CVR von jeweils 10 Männern und 10 Frauen wurden von der dritten bis zur siebten Lebensdekade untersucht. Bei den Männern fand sich kein Unterschied zwischen den Lebensdekaden, so dass geschlossen wurde, dass das Alter per se -sonstige Gesundheit vorausgesetzt- keine Veränderung der CVR bewirkt. Bei den Frauen

zeigten sich nur Unterschiede im Vergleich von prä- und postmenopausal, so dass auf einen Einfluss des Östrogenstatus geschlossen wurde.

Wir führten erstmals eine follow-up Studie bei Gesunden durch, um intraindividuelle Unterschiede bewerten zu können. Wir untersuchten die CVR von 33 Gesunden und führten eine Nachuntersuchung nach ein bis drei Jahren durch. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Erst- und Nachuntersuchung. Dabei spielte es keine Rolle, ob das jeweilige Intervall zwischen den Untersuchungen länger oder kürzer war. Dies würde dafür sprechen, dass die CVR auch im intraindividuellen Verlauf konstant bleibt. Als Limitierung muss jedoch gesagt werden, dass wir eine heterogene Studienpopulation hatten. In der Altersgruppe zwischen 20 und 40 Jahren waren 20 Individuen, zwischen 40 und 60 Jahren 10 und über 60 drei Personen. Außerdem waren 30% der Studienpersonen Raucher. Für die Zukunft wäre es daher wünschenswert eine homogene gesunde Population im Verlauf untersuchen zu können.

Die wichtigste Frage bei der Untersuchung von gesunden Populationen ist, ab welchem Zeitintervall ein wie immer verursachter Einfluss auf die CVR klinisch relevant werden könnte. Verglichen mit der Lebensspanne sind ein bis drei Jahre beträchtlich kurz. Jedoch scheint die CVR auch in erstaunlich kurzen Zeiträumen verändert werden zu können, denn z. B. konnten Troisi und Kollegen (1998) bei 42 jungen Hypertoniepatienten (mittleres Alter 34) eine Normalisierung einer verminderten CVR nach 60 Tagen erfolgreicher antihypertensiver Therapie im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen.

Ähnliches wurde von Sterzer und Kollegen berichtet (2001), die in einer Gruppe von 16 Patienten (mittleres Alter 68) mit small-vessel disease nach einem Behandlungszeitraum von zwei Monaten mit Pravastatin die CVR signifikant verbessern konnten. Wenn man der Hypothese folgt, dass eine depressive Episode eine verminderte CVR verursacht oder begünstigt, so ist die nächste relevante Frage, ob denn nach Beendigung der Krankheitsphase die CVR wieder normale Werte annimmt oder die CVR kontinuierlich vermindert bleibt. Letzteres könnte auch nur bei einer Subpopulation der Fall sein. Eine solche Untergruppe an Depressiven könnte eine fortwährend verminderte CVR aufweisen und könnte dann zu denjenigen Patienten mit einem durch die Depression erhöhten Schlaganfallsrisiko gehören. Diese Hypothese kann nur verifiziert werden, wenn zukünftig Verlaufsuntersuchungen durchgeführt werden. Sollte sich eine solche Hypothese als

verifizierbar erweisen, so würde sich die Frage stellen, ob hier wirksame Therapie zur Verfügung stehen könnten. Selbst wenn es zu früh erscheint, hierzu eine befriedigende Antwort geben zu wollen, scheinen einige Überlegungen in der aktuellen Literatur interessante Ansätze zu eröffnen. Sander et al. (2005) berichteten über überraschende Studienergebnisse: sie gaben einer Gruppe von gesunden Nichtrauchern ohne vaskuläre Risikofaktoren oder vaskulären Erkrankungen in einem case-control design Statine über 14 Tage und evaluierten die CVR vor Medikamentengabe und fünfmal während des Behandlungszeitraums. Innerhalb der ersten Woche konnte die CVR sogar gegenüber dem Ausgangswert noch verbessert werden. Dieser Effekt war am stärksten ausgeprägt bei denjenigen Probanden mit einer geringeren Baseline-CVR. Die Befunde beider Arbeitsgruppen sind in Übereinstimmung mit Tierstudien und experimentellen Schlaganfallsmodellen, die bereits eine Verbesserung der CVR unter Statin-Gabe gezeigt hatten, welche unabhängig vom Cholesterinwert war (Yamada et al., 2000, Amin-Hanjani et al., 2001).

Zusammenfassend scheint es etliche Parameter zu geben, die die CVR beeinflussen können. Diese Parameter scheinen zudem zu einem beträchtlichen Teil miteinander assoziiert zu sein und in Wechselwirkung zu stehen. Ferner wurde beschrieben, dass alle diese Faktoren während der Depression beeinträchtigt sein können. Daher könnte die CVR ein klinischer Mechanismus am Ende einer Kaskade von in Wechselwirkung stehenden pathophysiologischen Bedingungen sein, der schließlich zu einem Schlaganfallsereignis beiträgt. In Zukunft sollten daher follow-up Studien depressive Patienten über einen längeren Zeitraum verfolgen und dabei die oben beschriebenen Parameter und den Verlauf der CVR bei diesen Patienten untersuchen.

5. Zusammenfassung

Depressionen wirken sich in verschiedensten Bereichen auf den menschlichen Organismus aus. Neben den klassischen psychopathologischen Symptomen lassen sich auch mannigfaltige andere kurz- und langfristige Auswirkungen identifizieren. Die vorliegende Arbeit versucht einen Beitrag zu leisten, einige dieser Bereiche besser zu untersuchen und die Relevanz und die Folgen für die betroffenen Patienten zu bewerten. Hierbei handelt es sich um die kognitiven Störungen bei Depressionen und die cerebrale Reaktivität.

Kognitive Störungen sind ein häufiges Phänomen, welches mit der Depression assoziiert ist. Es handelt sich um Einschränkungen u.a. in den Bereichen der Orientierung, des verbalen und visuellen Gedächtnisses, des semantischen Gedächtnisses und der psychomotorischen Schnelligkeit. Diese Symptome treten häufig mit Erkrankung an einer Depression auf und bedeuten für den Patienten eine massive Einschränkung in Alltags- und Berufsfunktionen. Wir wollten insbesondere den Verlauf kognitiver Störungen untersuchen, weil bisher nicht klar ist, ob diese für einen Patienten auch nach Abklingen der depressiven Krankheitsphase noch eine Relevanz hat. Ferner wollten wir Faktoren identifizieren, die möglicherweise für das Auftreten und den Verlauf kognitiver Störungen mitbestimmend sein könnten. Hier untersuchen wir den Einfluss der Subdiagnose der depressiven Störung und den Einfluss des Vorhandensein hirnstruktureller Läsionen. Wir fanden in unseren Studien signifikant schlechtere kognitive Leistungen bei akut erkrankten depressiven Patienten im Vergleich zu Gesunden. Wir fanden ferner, dass die kognitiven Symptome trotz Remission der depressiven Episode persistierten, dies war sogar noch 6 Monate nach Abklingen der Krankheitsphase der Fall. Weder in Ausprägung, noch Muster oder Verlauf kognitiver Störungen fanden sich signifikante Unterschiede bei verschiedenen depressiven Subdiagnosegruppen. Wir konnten ferner keinen signifikanten Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und Vorhandensein von Hyperintensitäten im Kernspintomogramm feststellen. Wir diskutierten die Studienergebnisse dahingehend, dass während depressiver Phasen auftretende kognitive Störungen offensichtlich nicht zeitlich mit der depressiven Psychopathologie parallel verlaufen, sondern trotz Verschwinden der depressiven Symptomatik persistieren. Die Faktoren, die ein Auftreten kognitiver Störungen bestimmen, gilt es noch zu identifizieren. Die von uns untersuchten Einflussfaktoren

scheinen zumindest nicht allein das Auftreten kognitiver Störungen zu bestimmen. Möglicherweise kommt es auf die Koinzidenz mehrerer Faktoren an, um kognitive Störungen manifest werden zu lassen.

Zahlreiche prospektive epidemiologische Studien fanden bei Personen, die an Depressionen erkrankten ein signifikant erhöhtes Risiko, an einem späteren cerebralen Infarkt zu erkranken. Dieses statistische Risiko blieb auch nach Kontrolle anderer bekannter Risikofaktoren signifikant. Eine Depression scheint also ein unabhängiger Risikofaktor für spätere cerebrovaskuläre Erkrankungen zu sein. Die hierzu führenden pathophysiologischen Mechanismen sind jedoch nicht bekannt. Wir hypothesierten, dass die sogenannte cerebrovaskuläre (CVR) Reaktivität in der Depression beeinträchtigt sein und zu einem erhöhten Schlaganfallsrisiko beitragen könnte. Bei der CVR handelt es sich um die Fähigkeit des Gehirns auf einen entsprechenden Stimulus mit kompensatorischer Gefäßdilatation zu reagieren und so den Blutfluss konstant zu halten bzw. an einen veränderten Bedarf anzupassen. Die CVR stellt somit für die cerebrale Blutflussregulation einen wichtigen Mechanismus dar. Eine eingeschränkte CVR wurde bisher bei verschiedenen pathologischen Zuständen wie Hypertonus, Diabetes, Nikotinabusus und systemischer Lupus erythematodes gefunden. Eine verminderte CVR konnte – unabhängig vom Entstehungsmechanismus – als ein Risikofaktor für das erstmalige Auftreten eines cerebralen Infarktes identifiziert werden. Die CVR wird mittels einer standardisierten Doppler-Stimulationsuntersuchung mit guter Validität und Reliabilität bestimmt. Wir untersuchten die CVR bei akut an einer Depression Erkrankten und einer Gruppe gesunder Kontrollen. Um alle anderen Faktoren zu kontrollieren, die bekanntermaßen zu einer veränderten CVR führen können, schlossen wir Personen mit jeglichen vaskulären Risikofaktoren aus. Zusätzlich durften die Patienten keine anderen Erkrankungen außer der Depression aufweisen. Wir fanden eine signifikant erniedrigte CVR bei den Depressiven im Vergleich zu den Gesunden, auch ohne das Vorhandensein klassischer vaskulärer Risikofaktoren. In der Folge versuchten wir andere Einflüsse auf die CVR jenseits von vaskulären Risikofaktoren zu finden.

Um den Einfluss von Antidepressiva auf die CVR zu erhellen, untersuchten wir bei Gesunden in einer randomisierten, plazebo-kontrollierten doppelblinden Studie den Einfluss des Antidepressivums Mirtazapin auf die CVR, fanden jedoch keine Veränderung der CVR unter Mirtazapingabe. Wir beschäftigten uns ferner mit der

Frage der Veränderung des cerebralen Blutflusses unter Vagusnerv-Stimulation (VNS). Die VNS ist eine inzwischen zugelassene Therapie der Depression. Unbeachtet der Wirksamkeit für verschiedene Krankheitsbilder bietet die Vagusnerv-Stimulation aber eine weitere Besonderheit, die wissenschaftlich von großem Interesse ist: es kommt durch die VNS zu einer direkten, kontrollierbaren, titrier- und messbaren Einflußnahme auf das zentrale Nervensystem. Physiologische Effekte, die in enger zeitlicher Korrelation entstehen, können sofort gemessen werden. Wir untersuchten daher den cerebralen Blutfluss von 10 depressiven Patienten, denen ein Stimulator implantiert worden war, mittels Doppler Sonographie vor dem erstmaligen Anstellen und während und Stimulation in drei verschiedenen Intensitäten in einer randomisierten Reihenfolge. Es zeigte sich jedoch, dass es zu keiner signifikanten akuten Veränderung des cerebralen Blutflusses gegenüber dem Basalwert kam.

Eine verminderte CVR wird einen Schlaganfall um so eher begünstigen, desto länger sie besteht. Um pathophysiologische Zustände charakterisieren zu können, muß jedoch der Verlauf der CVR unter physiologischen Bedingungen bekannt sein. Wir untersuchten daher erstmalig den intra-individuellen Verlauf der CVR bei einer Gruppe von 33 gesunden Personen über einen Zeitraum von ein bis drei Jahren. Wir fanden bei unserem Probandenkollektiv beim follow-up keine signifikant veränderten Werte gegenüber der Baseline-Untersuchung. In Zukunft muss nun auch der Verlauf der CVR bei Patienten untersucht werden, um beurteilen zu können, ob die gefundene erniedrigte CVR bei Depressiven nur innerhalb der depressiven Episode besteht, oder darüber hinaus bestehen bleibt und damit zum berichteten erhöhten Schlaganfallsrisiko bei Depressiven beiträgt.

6. Abkürzungsverzeichnis

AIDS – acquired immune deficiency syndrome

cm - Centimeter

CVR – Cerebrovaskuläre Reaktivität

DSM - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EKT – Elektrokrampftherapie

ICD - International Classification of Diseases

MRT – Magnetresonanztomographie

mm - Millimeter

7. Literaturverzeichnis

Amin-Hanjani S, Stagliano NE, Yamada M, Huang PL, Liao JK, Moskowitz MA. Mevastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduces stroke damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in mice. *Stroke* 2001;32:980-986.

Andresen J, Shafi NI, Bryan RM. Endothelial influences on cerebrovascular tone. *J Appl Physiol* 2006, 100:318-327.

Angst, J., Preisig, M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 1995, 146(1), 5-15.

Baum, K. A., Schulte, C., Girke, W., Reischies, F.M., Felix, R.: Incidental white-matter foci on MRI in „healthy“ subjects: evidence of subtle cognitive dysfunction. *Neuroradiology* 1996, 38:8, 755-60.

Berrios G. E. „Depressive pseudodementia“ or „Melancholic dementia“: a 19th century view. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1985, 48: 393-400.

Benowitz NL. Drug therapy. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* 1988;319:1318-30.

Bjelland I, Grethe ST, Stein EV, Refsum H, Ueland PM. Folate, Vitamin B12, Homocysteine and the MTHFR 677C-T Polymorphism in Anxiety and Depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:618-626.

Bottoglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:121-30.

Bovento G. and Lacombe P. Serotonin and the cerebral circulation. In: *The Regulation of Cerebral Blood Flow*, pp 97-112. Ed J. W. Phillis. CRC Press: Boca Raton, FL.

Brem AS, Bina RB, Mehta S, Marshall J. Glucocorticoids inhibit the expression of calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Mol Genet Metab* 1999;67(1):53-57.

Bulbena, A., Berrios, G. E., Cognitive Function in the Affective Disorders: A Prospective Study. *Psychopathology* 1993, 26:6-12.

Caine, Eric D.: Pseudodementia: current concepts and future directions. *Archives of General Psychiatry* 1981, 38:1359-1364.

Calev, A., Korin, Y., Shapira, B., Kugelmass, S., Lerer, B.: Verbal and non-verbal recall by depressed and euthymic affective patients. *Psychological Medicine* 1986, 16, 789-794.

Carney, RM et al. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine* 1988; 50:627-633.

Catalan R, Gallart JM, Castellanos JM, Galard R. Plasma corticotropin-releasing factor in depressive disorders. *Biol Psychiatry* 1998;44(1):15-20.

Chao C-L, Lee Y-T. Impairment of cerebrovascular reactivity by methionine-induced hyperhomocysteinemia and amelioration by quinapril treatment. *Stroke* 2000; 31:2907-2911.

Chrapko WE, Jurasz P, Radomski MW, Lara N, Archer SL, Le Mellédo J-M. Decreased Platelet Nitric Oxide Synthase Activity and Plasma Nitric Oxide metabolites in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* 2004;56:129-134.

Clayton, P. J.: The epidemiology of bipolar affective disorder. *Comprehensive Psychiatry* 1981, 22: 31.

Cohen, R. M., Weingartner, H., Smallberg, S. A., Pickar, D., Murphy, D. L.: Effort and cognition in depression. *Archives of General Psychiatry* 1982, Vol. 39, 593-597.

Csépány T, Valikovics A, Fülesdi B, Kiss E, Szegedi Gy, Csiba L. Transcranial Doppler may reveal asymptomatic cerebral vasculopathy in systemic lupus erythematosus. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:178-181.

Cohen Z, Bonvento G, LaCombe Ü, Hamel E. Serotonin in the regulation of brain microcirculation. *Progr in Neurobiology* 1996;Vol 50, 335-362.

Crowder, M. J, and Hand, D. J: *Analysis of Repeated Measures*, Chapman and Hall, 1990, London.

Cupini LM, Diomedi M, Placidi F, Silvestrini M, Gioacomini P. Cerebrovascular reactivity and subcortical infarctions. *Arch Neurol* 2001;58:577-581.

Dahl A, Russell D, Rootwelt K, Nyberg-Hansen R, Kerty E. Cerebral Vasoreactivity assessed with transcranial Doppler and regional cerebral blood flow measurements. *Stroke* 1995;26:2302-2306.

Dahl A, Lindegaard K-F, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Sorteberg W, Nornes H. A comparison of transcranial doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity. *Stroke* 1992; Vol 23 No. 1, 15-19.

De Chiara S, Mancini M, Vaccaro O. Cerebrovascular reactivity by transcranial Doppler-ultrasonography in insulin-dependent diabetic patients. *Cerebrovasc Disease* 1993;3:111-115.

De Kloet ER, Joels M, Oitzl M, Sutanto W. Implication of brain corticosteroid receptor diversity for the adaptation syndrome concept. *Methods Arch Exp Pathol* 1991;14:104-32.

Delisi JS, Konopka LM, Russell K, O'Connor FL, Cooper R, Crayton JW. Platelet cytosolic calcium hyperresponsivity to serotonin in patients with hypertension and depressive symptoms. *Biol Psychiatry*. 1999;15;45(8):1035-41.

Donnelly, E. F., Murphy, D. L., Godwin, F. K. and Waldman, I. N.: Intellectual function in primary affective disorder. *British Journal of Psychiatry* 1982, 140, 633-636.

Dufouil C, Alperovitch A, Ducros V, Tzourio C. Homocysteine, white-matter hyperintensities, and cognition in healthy elderly people. *Annual Neurology* 2003; Feb;53(2):214-21.

Dupont, R. M., Jernigan, T. L., Butters, N., Delis, D., Hesselink, J. R., Heindel, W., Gillin, J. C.: Subcortical abnormalities detected in bipolar affective disorder using magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry* 1990, 47, 55-59.

Dupont RM, Jernigan TL, Butters N, Delis D, Heindel W, Hesselink J, Gillin JC. Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localization of white-matter and other subcortical abnormalities. *Archives of General Psychiatry* 1995; Sept;52 (9):747-55.

Duschek S & Schandry R. Functional transcranial Doppler sonography as a tool in psychophysiological research. *Psychophysiology* 2003 Vol 40(3); 436.

Dyken ML, Wolf PA, Barnett HJM. Risk factors in stroke: a statement for physicians by the subcommittee on risk factors and stroke of the stroke council. *Stroke* 1984;15:1105-1111.

Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population based study. *Diabetes Care*. 1996;19:1097-1102.

Eckert A, Gann H, Riemann D, Aldenhoff J, Muller WE. Elevated intracellular calcium levels after 5-HT₂ receptor stimulation in platelets of depressed patients. *Biol Psychiatry* 1993;34:565-568.

Endres M. Statins and stroke. *J Cereb Blood flow Metab* 2005, 25:1093-1110.

Epstein FH. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1042-1050.

Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000 Dec;42(2-3):203-10.

Everson SA, Roberts RE, Goldberg DE, Kaplan GA: Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29 year period. *Arch Intern Med* 1998,158:1133-1138.

Faraci FM. Role of endothelium-derived relaxing factor in cerebral circulation: large arteries vs. microcirculation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1991, 261:H1038-H1042.

Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, Oxidative Stress, and Cerebral Vascular Dysfunction. *Stroke* 2004;35:345.

Faraci FM and Donald DH. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Phys Rev* 1998;78(1):53-115.

Fein G, Van Dyke C, Davenport L. Preservation of normal cognitive functioning in elderly subjects with extensive white-matter lesions of long duration. *Archives of General Psychiatry*. 1990; 1378-79.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW: Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders (SCID I). Administration Booklet. Washington, DC, American Press, 1997

Fitzgerald PB, Brown TL, Maston NA, Daskalakis ZJ, de Castella A, Bradshaw JL. Motor cortical excitability and clinical response to rTMS in depression. *J Affect Disord* 2004, 82:71-76.

Frazure-Smith, N et al. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819-61.

Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D. Impairment of cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes. *Diabetes* 1997;46:1840-1845.

Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D. Cerebrovascular reactivity and reserve capacity in type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1999;13:191-199.

George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, Lisanby S, Burt T, Goldman J Ballenger JC. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 2000 ;47:287-295.

Gerritsen ME. Physiological and pathophysiological roles of eicosanoids in the microcirculation. *Cardiovascular Research* 1996; 32:720-732.

Gómez-Carrillo de Castro A, Bajbouj M, Schlattmann P, Lemke H, Heuser I, Neu P. Cerebrovascular Reactivity in Depressed Patients without Vascular Risk Factors. *Journal of Psychiatric Research* 2006, im Druck.

Gonzales, MB et al. Depression in patients with coronary artery disease. *Depression* 1996: 4: 57-62.

Van Gorp WG, Altshuler LL, Theberge DC, Mintz J. Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 1998; 46, 525-531.

Green AR, Vincent ND. The effect of repeated electroconvulsive shock on GABA synthesis and release in regions of rat brain. *British Journal of Pharmacology* 1987;92:19-24.

Greenwald, B. S., Kramer-Ginsberg, E., Krishnan, K. R. R., Ashtari, M., Aupperle, P. M., Patel, M.: MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *American Journal of Psychiatry*, 153:9, 1212-1215.

Grunhaus L, Polak D, Amiaz R, Dannon PN. Motor-evoked potential amplitudes elicited by transcranial magnetic stimulation do not differentiate between patients and normal controls. In *J Neuropsychopharmacol* 2003, 6:371-378.

Guinjoan SM, Bernabo JL, Cardinali DP. Cardiovascular tests of autonomic function and sympathetic skin responses in patients with major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 299-302.

Hamann GF, Stoll M, Jost V, Argyropulu-Raka Bompotti U, Fitridge R, Schimrigk K. Time course of acetazolamide in effect in normal persons. *J Neuroimag* 1996,6:29-31.

Hamilton M. Rating depressive patients. *J Clin Psychiatry* 1980;41:21-4.

Hawkins KA, Hoffmann RE, Quinlan DM, Rakfeldt J, Docherty NM, Sledge WH. Cognition, negative symptoms, and diagnosis: a comparison of schizophrenic bipolar and control samples. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 1997; 9, pp 81-89.

Henry, G. M., Weingartner, H., Murphy, D. L.: Influence of affective states and psychoactive drugs on verbal learning and memory. *American Journal of Psychiatry* 1973,139:5, 623-626.

Heuser D. Cerebral vascular smooth Muscle and control (Purves MJ, ed.) Elsevier, Amsterdam 1978, 339-348.

Heuser I. Anna-Monika-Prize-Paper. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in depression. *Pharmacopsychiatry* 1998;Jan;31(1):10-3.

Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethason/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiat Res* 1994 Jul-Aug;28(4):341-56.

Hicki I, Scott E, Naismith S, Ward PB, Turner K, Parker G, Mitchell P, Wilhem K. Late-onset depression: genetic, vascular and clinical contributions. *Psychol Med* 2001, 31, 1403-1412.

Hickie I, Ward P, Scott E, Haindl W, Walker B, Dixon J. Neo-striatal rCBF correlates of psychomotor slowing in patients with major depression. *Psychiatry Res* 1999, 92:75-81.

Hickie I & Scott E. Late-onset depressive disorders: a preventable variant of cerebrovascular disease? *Psychological Medicine* 1995; 28, 1007-1013.

Johnson PC. Handbook of Physiology. The cardiovascular System: Vascular Smooth Muscle (Bohr DF, Somlyo AP, Sparks HV (eds), American Physiological Society, Bethesda MD, 1980, 409-442.

Jonas BS, Mussolino ME: Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosom Med* 2000,Jul-Aug;62(4):463-471.

Kasanin, J.: The acute schizoaffective psychoses. *The American Journal of Psychiatry* 1993, 13:97-126.

Kastrup A, Dichgans J, Niemeier M, Schabet M. Changes of Cerebrovascular CO2 Reactivity During Normal Aging. *Stroke* 1998; 29:1311-1314.

Kelly PA, Ritchie IM, McBean DE, Sharkey J, Olverman HJ. Enhanced cerebrovascular responsiveness to hypercapnia following depletion of central serotonergic terminals. *J Cerebr Blood Flow Metabol.* 1995; 15, 706-713.

Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological Medicine* 1998, 28, 1027-1038.

Kocmur M, Milcinski M, Budihna NV. Evaluation of brain perfusion with technetium-99m bicisate single-photon emission tomography in patients with depressive disorder before and after drug treatment. *Eur J Nucl Med* 1998, 25:1412-1414.

Kogure K, Scheinberg P, Kishikawa H, Utsunomiya Y, Busto R. Adrenergic control of cerebral blood flow and energy metabolism in the rat. *Stroke* 1979;10(2):179-184.

Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, Vuurman EF, Hofman PA, Derix MM, Nolen WA, Jolles J. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand* 2000 Apr;101(4):274-80.

Kramer-Ginsberg E, Blaine S, Krishnan KRM. Neuropsychological functioning and MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *American Journal of Psychiatry* 1999;156, 438-444.

Kringlen, E.: Depression research: a review with special emphasis on etiology. *Acta Psychiatrica Scandinavica (Suppl.)* 1985, 71:117-130.

Kuroda S, Kamiyama H, Abe H, Houkin K, Isobe M, Mitumori K. Acetazolamide test in detecting reduced cerebral perfusion reserve and predicting long-term prognosis in patients with internal carotis artery occlusion. *Neurosurgery* 1993 Jun;32(6):912-8.

Larson SL, Owens P, Ford D, Eaton W. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. *Stroke* Sep 2001;32(9):1979-83.

Lechner, H., Schmidt, R., Bertha, G., Justich E., Offenbacher, H., Schneider G.: Nuclear magnetic resonance image white matter lesions and risk factors for stroke in normal individuals. *Stroke* 1988,19: 263-265.

Lederbogen F, Gilles M, Mara A, Jamann B, colla M Heuser I, Deuschle M. Increased platelet aggregability in major depression? *Psychiat Res* 2001 Jul24;102(3):255-61.

Lentz SR, Erger RA, Dyal S, Maeda N, Malinow MR, Heistad DD, Faraci FM. Folate dependence of hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in cystathionine β -synthase-deficient mice. *Am J Physiol.* 2000; 279:H970-H975.

Lesser IM, Boone KB, Meringher CM. Cognition and white-matter hyperintensities in older depressed patients. *American Journal of Psychiatry* 1996; 153, 1280-1287.

Lupien S, Lecours AR, Lussier I, Schwatz G, Nair NP, Meaney MJ. Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *Journal of Neuroscience* 1994 May; 14(5 Pt 1): 2893-903.

Marcos, T., Salamero, M, Gutierrez, Catalan, R., Gasto, C., Lazaro, L.: Cognitive dysfunctions in recovered melancholic patients. *Journal of Affective Disorders*, 32, 133-137, 1994

Mathers CD, Loncar D. Updated projection of global mortality and burden of disease, 2002-2030: data sources, methods and results. *The world health report 2004.*

McBean DE, Sharkey J, Ritchie IM, Kelly PAT. Evidence for a possible role for serotonergic systems in the control of cerebral blood flow. *Brain Res* 1990, 537, 307-310.

McMahon, F.J., Stine, O.C., Chase, A., Meyers, D.A., Simpson, S.G., DePaulo Jr, J.R., 1994. Influence of clinical subtype, sex and lineality on age at onset of major affective disorder in a family sample. *American Journal of Psychiatry*, 151(2):210-5.

Miller, W. R.: Pschychological deficit in depression. *Psychological Bulletin*, Vol. 82, No. 2, 239-260, 1975

Molina, C. et al. Impaired cerebrovascular reactivity as a risk marker for first ever lacunar infarction. *Stroke* 1999;30 :2296-2301

Morioka C, Kondo H, Akashi K, Matsumura K, Ochi N, Furukawa, T: The continuous and simultaneous blood flow velocity measurement of four cerebral vessels and a peripheral vessel during cigarette smoking. *Psychopharmacology* 131:220-229, 1997

Murata T, Kimura H, Omori M, Kado H, Kosaka H, Iidaka T, Itoh H, Wada Y. MRI white matter hyperintensities, (1)H-MR spectroscopy and cognitive function in geriatric depression: a comparison of early- and late-onset cases. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001 Dec;16(12):1129-35.

Neu P, Schwertfeger N, Schlattmann P, Heuser I, Berman R. Cerebrovascular reactivity following administration of mirtazapine in healthy probands – a randomized, placebo controlled double-blind clinical study. *J Psychiat Res* 40, 2006, 349-352.

Neu P, Heuser I, Bajbouj M. Cerebral Blood Flow during Vagus Nerve Stimulation. *Neuropsychobiology* 2005, 51:265-268.

Neu P, Kiessler U, Schlattmann P, Reischies FM. Time-related cognitive deficiency in four different types of depression. *Psychiatry Research* 2001,103, 237-247.

Neu P, Schlattmann P, Schilling A, Hartmann A. Cerebrovascular reactivity in major depression – a pilot-study. *Psychosomatic Medicine* 2004, 66:6-8.

Neu P, Bajbouj M, Schilling A, Godemann F, Berman RM, Schlattmann P. Cognitive function over the treatment course of depression in middle-aged patients: correlation with brain MRI signal hyperintensities. *Journal of Psychiatric Research* 2005, Volume 39, Issue 2, pp 29-135.

O'Brien, J. T, Sahakian, B. J. and Checkley, S. A.: Cognitive impairments in patients with seasonal affective disorder. *British Journal of Psychiatry* 1993, 163, 338-343.

O'Connor, D. W., Pollitt, P. A., Roth, M., Brook, P. B., Reiss, B. B.: Memory complaints and impairment in normal, depressed, and demented elderly persons identified in a community survey. *Archives of General Psychiatry* 1989, Vol. 47, 224-227.

Ohira T, Iso H, Satoh S, Sankai T, Tanigawa T, Ogawa Y, Imano H, Sato S, Kitamura A, Shimamoto T: Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese. *Stroke* Apr 2001;32 (4):903-8.

Pantonini L, Garcia JH: Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 1997; 28:652-659.

Piegras A, Schmiedek P, Leinsinger G, Haberl RL, Kirsch CM, Einhäupl KM. A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide. *Stroke* 1990, Vol 21, 1306-1311.

Rabins, P. V., Merchant, A., Nestadt, G.: Criteria for diagnosing reversible dementia caused by depression: validation by 2-year follow-up. *British Journal of Psychiatry* 1984, 144: 488-492.

Rabins PV, Pearlson GD, Aylward E, Kumar AJ, Dowell K. Cortical Magnetic Resonance Imaging Changes in Elderly Inpatients with Major Depression. *American Journal of Psychiatry* 1991; 148:617-20.

Reischies FM & Neu P. Comorbidity of mild cognitive disorder and depression – a neuropsychological analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2000,250;4, 186-193.

Reynolds EH, Carney MWP, Toone BK. Methylation and mood. *Lancet* 1984, ii, 196-198.

Robbins AS, Manson JE, Lee IM, Satterfield S, Hennekens CH. Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. *Ann Intern Med* 1994;120:458-62.

Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C. Vagus Nerve Stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: A multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000, 47:276-286.

Sacco RL. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. *Neurology*. 1995;45(suppl.1):S10-S14.

Sachdev PS, Parslow RA, Lux O, Salonika C, Wen W, Naidoo D, Christensen H, Jorm AF. Relationship of homocysteine, folic acid and vitamin B12 with depression in a middle-aged community sample. *Psychological Med* 2005, 35, 529-538.

Sander K, Hof U, Poppert H, Conrad B, Sander D. Improved cerebral vasoreactivity after statin administration in healthy adults. *J Neuroimaging* 2005; Jul;15(3):266-70.

Sándor P. Nervous control of the cerebrovascular system: doubts and facts. *Neurochemistry International* 1999 Volume 35, Issue 3, 237-259.

Savard, R. J., Rey, A. C., Post, R.: Halstead-Reitan Category test in bipolar and unipolar affective disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1980 Vol. 168, No.5, 297-304.

Schleifer, SJ et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Archives of Internal Medicine* 1989; 149:1785-1789.

Schmidt, R., Fazekas, F., Offenbacher, H., Dusek, T., Zach, E., Reinhart, B., Grieshofer, P., Freidl, W., Eber, B., Schumacher, M., Koch, M., Lechner, H.: Neuropsychologic correlates of MRI white matter hyperintensities: A study of 150 normal volunteers. *Neurology* 1993, 43, : 2490-2494.

Schwertfeger N, Neu P, Schlattmann P, Lemke H, Heuser I, Bajbouj M. Cerebrovascular reactivity over time course in healthy subjects. *Journal of the Neurological Sciences* 2006, im Druck.

Setnik B, Goncalves de Souza F, d'Almeida V, Nobrega JN. Increased homocysteine levels associated with sex and stress in the learned helplessness model of depression. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour* 2004;77,155-161.

Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-94.

Silverstone T, McPherson H, Li Q, Doyle T. Deep white-matter hyperintensities in patients with bipolar depression, unipolar depression and age-matched control subjects. *Bipolar Disorder* 2003; Feb 5(1):53-7.

Silvestrini M, Troisi E, Matteis M, Cupini L, Caltagirone C. Transcranial Doppler assessment of cerebrovascular reactivity in symptomatic and asymptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 1996;27:1970-73

Stancer, H. C., Persad, E. Wagener, D. K., Jorna, T.: Evidence for homogeneity of major depression and bipolar affective disorder. *Journal of Psychiatric Research* 1987 21:37-53.

Sternberg, D. E., Jarvik, M. E.: Memory function in depression. *Archives of General Psychiatry* 1976 Vol. 33, 219-224.

Sterzer P, Meintzschel F, Rösler A, Lanfermann H, Steinmetz H, Sitzer M. Pravastatin Improves Cerebral Vasomotor Reactivity in Patients With Subcortical Small-Vessel Disease. *Stroke* 2001;32:2817.

Szabo L, Kovach AG, Babosa M, Greenberg JH, Revich M. Effect of sustained norepinephrine infusion on local cerebral blood flow in the rat. *Circ Shock*. 1983;10(2):101-117.

Terborg C, Bramer S, Cornelius W, Röther J. Short-term effect of cigarette smoking on CO₂ – induced vasomotor reactivity in man: A study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography. *J Neurol Sci* 2002;205:15-20.

Tham A, Engelbrektson K, Mathe AA, Johnson L, Olsson E, Aberg-Wistedt A. Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997; 58:1, 26-29.

Thomas AJ, O'Brien JT, Barber R, McMeekin W, Perry RA. neuropathological study of periventricular white matter hyperintensities in major depression. *Journal of Affective Disorders* 2003 Sep;76(1-3):49-54.

Troisi E, Attanasio A, Matteis M, Bragoni M, Monaldo BC, Caltagitone C, Silvestrini M. Cerebral hemodynamics in young hypertensive subjects and effects of atenolol treatment. *J Neurol Sci*. 1998;159:115-119.

Tulen JH, Buijn JA, de Man KJ, van der Velden E, Pepplinkhuizen L, Veld AJ. Anxiety and autonomic regulation in major depressive disorder: an exploratory study. *J Affect Disord* 1996; 40: 61-71.

Tupler LA, Krishnan KR, McDonald WM, Dombeck CB, D'Souza S, Steffens DC. Anatomic location and laterality of MRI signal hyperintensities in late-life depression. *Journal of Psychosomatic Research* 2002; Aug;53(2):665-76.

Underwood MD, Bakalian MJ, Anango V, Smith RW, Mann JJ. Regulation of cortical blood flow by dorsal raphe nucleus: topographic organization of cerebrovascular regulatory regions. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992, 12, 664-673.

Walker B, Easton A, Gale K. Regulation of limbic motor seizure by GABA and glutamate transmission in nucleus tractus solitarius. *Epilepsia* 1999 ; 40 1051-1057.

Wehrhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 1999, 517(Pt2):591-597.

Winokur, G., Coryell, W., Keller, M., Endicott, J., Akiskal, H. A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder. *Archives of General Psychiatry* 1993,50(6),457-65.

Wijnhoud A, Koudstaal P, Dippel D. Relationships of Transcranial Blood Flow Doppler Parameters with Major Vascular Risk Factors: TCD Study in Patients with a Recent TIA or Nondisabling Ischemic Stroke. *Journal of Clinical Ultrasound* Feb 2002;34:2.

Wolfe, J., Granholm, E., Butters, N., Saunders, E., Janowsky, D.: Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *Journal of Affective Disorders* 1987, 13, 83-92.

Yamada M, Huang Z, Dalkara T. Endothelial nitric oxide synthase-dependent cerebral blood flow augmentation by L-arginine after chronic statin treatment. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:709-717.

Ylikoski, R., Ylikoski, A., Erkinjuntti, T., Sulkava, R., Raininko, R., Tilvis, R.: White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. *Archives of Neurology* 1993, 50: 818-824.

Yonas H, Smith HA, Durham SR, Pentheny SL, Johnson DW: Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurgery*; 1993;79:483-489.

Zubieta JK, Huguelet P; O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Research* 2001; May 10;102(1):9-20.

8. Danksagung

Danken möchte ich Frau Professor Dr. Isabella Heuser, die meine Forschungsinteressen stets unterstützt und gefördert und mir die Freiheit gegeben hat, meine Ideen zu entwickeln.

Herr Professor Dr. Hanfried Helmchen hat meine ersten Erkundungen in die Welt der Psychiatrie geleitet und beeinflusst. Sein umfassendes und fundiertes Wissen und seine ärztliche Haltung, die den Patienten stets an erster, zweiter und dritter Stelle gesehen hat, haben mich tief beeindruckt und geprägt.

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Friedel M. Reischies, für die Begleitung bei den ersten Schritten in der wissenschaftlichen Forschung. Seine Neugierde, seine Vielseitigkeit und sein Humor waren für mich immer erstrebenswerte Tugenden.

Ich danke Herrn Dr. Peter Schlattmann, ohne dessen statistische und epidemiologische Kompetenz die Studien nicht möglich gewesen wären und ohne den mir ein höchst amüsanter Informations- und Gedankenaustausch gefehlt hätte. Mit ihm hat das Planen und Auswerten von Studien richtig Spaß gemacht.

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. Andreas Hartmann dafür, dass wir gemeinsam mein erstes Dopplergerät vor der Müllkippe bewahrt und wieder funktionstüchtig gemacht haben und dafür, dass er als kompetenter Kooperationspartner zur Verfügung stand. So war mein für die Psychiatrie neuartiges Forschungsgebiet überhaupt erst möglich.

Dank sei allen Coautorinnen und Coautoren, sowie allen Kooperationspartnern und vor allem den teilnehmenden Patienten und Kontrollpersonen der wissenschaftlichen Studien.

Ich danke meinen lieben Eltern, Johannes und Anneliese Neu, dass Sie mir eine fundierte Ausbildung und Studium ermöglicht und mir auch in schwierigen Zeiten immer zur Seite gestanden haben. Ferner waren sie unverzichtbar in der Rekrutierung von Kontrollpersonen und sie selbst waren immer die Ersten, die sich als solche zur Verfügung gestellt haben. Sie sind in allen Studien, in denen gesunde Kontrollen untersucht wurden, verewigt. Daher muss die Repräsentanz der Allgemeinbevölkerung in meinen Untersuchungen auf jeden Fall angezweifelt werden.

Ich danke meinen lieben Freunden und Kollegen Jürgen Wolf, Stefan Roepke, Ana Gómez-Carrillo de Castro, Johannes Rentzsch, Andreas Lippold, Malek Bajbouj, Maria Jockers-Scherübl, Rainer Hellweg, Klaus-Peter Kühn, Roland Nohr, Ulrike Schmitz, Thorsten Kienast, Juri Katchanov, Undine Lang, Franziska Selig, Mazda Adli, Eckhardt Spranger, Kirsten Ziemann und Wolfgang Zunke für viele gemeinsame schöne Stunden. Die Zeit mit ihnen hat das Berufsleben noch lebenswerter gemacht, hat mich immer wieder beflügelt und trug so zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Ich danke außerdem der „Draußen-Essen-Fraktion“ dafür, dass wir gemeinsam hart, aber romantisch waren.

Eidesstaatliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt:

- dass die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden und die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften sowie die Literatur vollständig angegeben sind;
- dass mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist;
- dass kein Habilitationsverfahren im Geltungsbereich des Grundgesetzes im gleichen wissenschaftlichen Fach oder Fachgebiet früher durchgeführt oder bereits wiederholt wurde;
- dass nicht gleichzeitig an anderer Stelle ein Habilitationsverfahren im gleichen wissenschaftlichen Fach oder Fachgebiet durchgeführt wird;
- dass kein staatsanwaltschaftliches Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig ist.

Berlin, den 01.12.2006

Peter Neu