

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie

München

Direktor: Prof. Dr. Dr. Florian Holsboer

Kognition und Hypercortisolismus bei Depression im Alter

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Ludmila Ioschpe

aus

Harkiv

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Josef Zihl

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Irmgard Bumeder

Priv. Doz. Cornelius Schüle

Dekan: Prof. Dr. med. Dr.h.c. Maximilian Reiser

Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.2012

Danksagung

Bei der Entstehung dieser Arbeit durfte ich vielseitige Unterstützung und Hilfe erfahren. Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinem Freund Kenan, die mich in meiner Ausbildung und Doktorarbeit immer unterstützend begleitet haben.

Sehr herzlich bedanke ich mich bei meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. Josef Zihl, dessen weisende Hand, tiefgründige Kenntnisse und wertvolle Ratschläge mich bei meinen ersten wissenschaftlichen Erfahrungen geleitet und mir Einblicke in ein bislang unbekanntes Terrain ermöglicht haben.

Für die tatkräftige und moralische Unterstützung möchte ich einen grossen Dank an Frau Wendl aussprechen, die als Schutzengel der Arbeitsgruppe Neuropsychologie immer zur Seite stand. Auch die Kollegen der Arbeitsgruppe Neuropsychologie waren mir eine grosse Hilfe.

Für die Unterstützung bei der Datenauswertung danke ich Herrn Dr. Alexander Yassouridis und Frau Franziska Ohrlein ganz herzlich. Sie waren mir eine grosse Hilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit und haben mich davor bewahrt, mich gänzlich im statistischen Datenwald zu verlieren.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Dr. Florian Holsboer, der die Verwirklichung dieser Arbeit am Max-Planck-Institut für Psychiatrie ermöglicht hat.

“... psychic conditions profoundly influence the discharges from the glands of internal secretion, but we are on a much less secure footing when we come to the reverse, namely the effect on the psyche and nervous system of chronic states of glandular overactivity or underactivity.”

Psychic disturbances associated with disorders of the ductless glands

By Harvey Cushing, M. D.

American Journal of Insanity 1913

GLOSSAR

EEG	Elektroencephalographie
EOD	Early onset depression
GABA	γ -Aminobuttersäure, engl: γ -aminobutyric acid
GC	Glukokortikoide
GH	Wachstumshormon, engl: Growth Hormon
GR	Glukokortikoid Rezeptor
GR-Gen	Glukokortikoid Rezeptor Gen
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HH	Hamilton high
HL	Hamilton low
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD 10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; engl: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
iGluR	Ionotroper Glutamatrezeptor
iv	Intravenös
KG	Kontrollgruppe
LC/NA	Locus coeruleus noradrenerges System; engl: locus coeruleus norepinephrine system
LOD	Late onset depression
MANOVA	multivariate Varianzanalyse; engl: multivariate analysis of variance
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
mGluR	metabotroper Glutamatrezeptor
MMSE	Mini-Mental-Status-Test; engl: Mini-mental-State-Examination
MPIP	Max Planck Institut für Psychiatrie
MR	Mineralokortikoid Rezeptor
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure; engl: messenger Ribonukleinacid
NA	Noradrenalin
NAI	Nürnberger Altersinventar
Ncl.	Nucleus
NPV	Nucleus paraventricularis
PS	prenataler stress
RF	Risikofaktoren
SAS	Supervisory attentional system
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TRH	Thyreotropin releasing Hormon
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
WIE	Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
ZNS	Zentrales Nervensystem

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung.....	1
2.	Depression	2
2.1	Definition, Diagnosekriterien und Epidemiologie der Depression.....	2
2.2	Ursachen und Risikofaktoren der Depressionsentstehung.....	2
2.3	Neuroendokrine Veränderungen.....	7
2.3.1	HPA-Achse	7
2.3.2	Glukokortikoidhaushalt bei Depression	9
2.4	Neurobiologie der Depression.....	14
2.5	Strukturelle Veränderungen bei Depression.....	17
3.	Kognitive Leistungen.....	20
3.1	Aufmerksamkeit	20
3.2	Gedächtnis.....	22
3.3	Exekutive Funktionen.....	23
3.4	Kognition in der Depression.....	24
3.5	Einflussfaktoren auf neuropsychologische Leistungen in der Depression	26
4.	Fragestellungen und Hypothesen	28
5.	Probanden und Methoden	30
5.1.	Stichprobe.....	30
5.2	Untersuchungsdesign.....	30
5.3.	Interviews und Ratings	31
5.3.1	Soziodemographischer Fragebogen	31
5.3.2	Hamilton Depression Rating Scale	31
5.4.	Neuropsychologische Untersuchungsmethoden.....	32
5.4.1	CERAD.....	32
5.4.2	Mini-Mental State Examination.....	33
5.4.3	Untersuchung von Gedächtnis	33
5.4.3.1	Zahlenspannen	33
5.4.3.2	Logisches Gedächtnis I und II.....	34
5.4.3.3	Wortliste.....	34
5.4.3.4	Figuren Abruf.....	35
5.4.4	Untersuchung von Aufmerksamkeit.....	35
5.4.4.1	Alertness	35
5.4.4.2	Go/ No Go.....	36
5.4.4.3	Trail Making A.....	36
5.4.5	Untersuchung exekutiver Funktionen	37
5.4.5.1	Matrizen	37
5.4.5.2	Gemeinsamkeiten finden.....	37
5.4.5.3	Labyrinth-Test.....	37
5.4.6	Semantische und lexikalische Wortflüssigkeit.....	38
5.4.7	Weitere Leistungen	38
5.4.7.1	Boston Naming	38
5.4.7.2	Figuren Kopieren	38
5.5	Cortisolmessung.....	39
5.6	Untersuchungsbedingungen	39
5.6.1	Untersuchungsablauf.....	39
5.6.2	Geräteausstattung.....	40
5.7	Statistische Methoden und Datenverarbeitung	40
6.	Ergebnisse.....	41
6.1	Diagnosen und Medikation.....	41
6.2	Gruppeneinteilung DEP+/DEP-	42
6.2.1	Soziodemographische Parameter der Gruppen DEP+ und DEP- und Kontrollgruppe	42
6.2.2	Ergebnisse zu Cortisolwerten und HDRS der Gruppen DEP+, DEP- und Kontrollgruppe	43
6.2.3	Ergebnisse zu den neuropsychologischen Leistungen der Gruppe DEP+ im Verlauf	44
6.2.3.1	Cortisol und HDRS	44
6.2.3.2	Bereich Aufmerksamkeit	45
6.2.3.3	Bereich Gedächtnis	46
6.2.3.4	Bereich Exekutive Funktionen	47
6.2.3.5	Weitere Leistungen	47

6.3	Gruppeneinteilung anhand der Cortisolwerte	48
6.3.1	Soziodemographische Parameter der Gruppen Cortisol high (CH) und Cortisol low (CL)	48
6.3.2	Ergebnisse zu HDRS der Gruppen CH und CL	49
6.3.3	Ergebnisse der neuropsychologischen Leistungen der Gruppen CH und CL	49
6.3.3.1	Bereich Aufmerksamkeit	49
6.3.3.2	Bereich Gedächtnis	50
6.3.3.3	Bereich Exekutive Funktionen	51
6.3.3.4	Weitere Leistungen	52
6.4	Gruppeneinteilung anhand der Hamiltonwerte	52
6.4.1	Soziodemographische Parameter der Gruppen HH und HL	52
6.4.2	Ergebnisse zu Cortisolwerten der Gruppen HH und HL	53
6.4.3	Ergebnisse zu neuropsychologischen Leistungen der Gruppen HH und HL	54
6.4.3.1	Bereich Aufmerksamkeit	54
6.4.3.2	Bereich Gedächtnis	54
6.4.3.3	Bereich der Exekutiven Funktionen	55
6.4.3.4	Weitere Leistungen	56
7.	Diskussion	57
8.	Quellenverzeichnis	70

1. Einleitung

Depressive Erkrankungen in der modernen Gesellschaft haben in den letzten Jahren stetig zugenommen und stellen heute ein großes Problem und eine Herausforderung gleichermaßen für die Forschung wie für die Gesellschaft selbst dar. Die Krankheit betrifft dabei nicht nur die Erkrankten, oft zerbrechen ganze Familien unter dem Druck und der Schwere der Situation. Auch die sozioökonomischen Folgen der Depression sind gravierend. Vor allem in Anbetracht der gesellschaftlichen Alterung gewinnt die Problematik der langzeitmedizinischen und sozialen Versorgung an Bedeutung.

Die Beeinträchtigungen durch die Erkrankung können vielfältig sein: affektive, psychomotorische und vegetative Symptome gehören zum klinischen Bild. Lange Zeit wurden die kognitiven Einbußen, die im Rahmen von Depressionen auftreten können, verkannt bzw. unterschätzt. Dabei kann der Verlust genau dieser Fähigkeiten langfristig eine erhebliche Einschränkung im Alltag und Beruf mit sich bringen. Die genaueren Mechanismen, die zum Abbau kognitiver Fähigkeiten im Rahmen einer Depression führen, sind trotz intensiver Forschung bislang ungeklärt. Gleichzeitig hat die Entgleisung der endokrinen Parameter, die im Rahmen der Erkrankung bei einem Teil der Patienten beobachtet wird, viel Aufsehen in der Forschungswelt erregt. Über die mögliche ursächliche Verbindung dieser beiden Phänomene wird viel spekuliert, jedoch herrscht keine Klarheit über diese Interaktion.

Mit Hilfe einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie sowie der Bestimmung der morgendlichen basalen Cortisolwerte geht die vorliegende Arbeit der Fragestellung nach, ob sich signifikante Zusammenhänge zwischen der depressiven Symptomatik, dem gleichzeitigen Auftreten kognitiver Funktionsdefizite und der Höhe der morgendlichen basalen Cortisolwerte feststellen lassen.

2. Depression

2.1 Definition, Diagnosekriterien und Epidemiologie der Depression

Depression ist eine Erkrankung aus dem Formenkreis der affektiven Psychosen, bei der Störungen der Affektivität, begleitet von Beeinträchtigungen des Antriebs und der Psychomotorik auftreten. Die Symptome sind in ihrem Charakter vielfältig und können in ihrer Ausprägung stark variieren, was den Schweregrad der Erkrankung bestimmt. Depression wird als Multisystemerkrankung angesehen, die sich affektiv, neurovegetativ, kognitiv und psychomotorisch auswirken kann.

Die Diagnosestellung kann nach den Kriterien der internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD10) oder dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV) bei Vorhandensein der Symptome über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen erfolgen. Zu den häufigsten Symptomen gehören Antriebsminderung, Anhedonie, depressive Verstimmung, tageszeitliche Stimmungsschwankungen, Interessensverlust und sozialer Rückzug, Gefühl der Wert- und Hilflosigkeit, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen. Auch synthyme psychotische Symptome und Ängste gehören zu diesem Krankheitsbild. Häufig finden sich neurovegetative Symptome im Sinne von unspezifischen Schmerzen oder Schwindelbeschwerden, Schlafstörungen, Gewichts- oder Appetitverlust ohne ein dem zugrunde liegendes organisches Korrelat. Die psychomotorischen Störungen finden ihren Ausdruck in der Verminderung der Mimik und Reduzierung der Körperbewegungen oder aber als Steigerung dieser mit ungehemmter Körperunruhe.

Depression gehört zu den häufigsten Erkrankungen aus dem Formenkreis der affektiven Psychosen mit einer Lebensprävalenzwahrscheinlichkeit von 10-25 % für Frauen und 5-12% für Männer. Das Verhältnis Frauen zu Männern verschiebt sich erst im Pubertätsalter, was mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die sich ändernden Konzentrationen von Östrogen und Testosteron zurückzuführen ist (Pfaff D.W.(c) 2009)¹. Das Manifestationsalter der unipolaren Depression weist zwei Gipfel auf: das 3. und das 6. Lebensjahrzehnt. Im letzteren Fall spricht man auch von einer Depression im Senium oder „late onset Depression“ (LOD).

2.2 Ursachen und Risikofaktoren der Depressionsentstehung

Die Ätiologie der Erkrankung bleibt weiterhin Gegenstand der Forschung. Die Erkenntnisse über die möglichen Ursachen der primären Depression legen nahe, dass es eine Erkrankung komplexer multifaktorieller Genese ist, die aus der kumulativen Wirkung von genetischer Prädisposition, negativen psychosozialen Erfahrungen aus der Kindheit sowie

¹ Die Quellenerfassung erfolgte mithilfe des EndNote® X1

psychosozialem Stress im jungen und späteren Erwachsenenalter resultiert (aan het Rot, Mathew et al. 2009).

Epidemiologische Beobachtungen lassen ein gehäuftes Auftreten depressiver Erkrankungen bei bestehender familiärer Belastung beobachten. Die genetische Prädisposition besteht in unterschiedlicher Ausprägung abhängig vom Grad der Verwandtschaft. Es konnte jedoch kein Genlocus als alleinige Ursache für die Entstehung der Depression identifiziert werden. Generell wird die Regulation der interneuronalen Kommunikation sowie der neurogenen Antwort auf Stress durch zahlreiche Proteine geregelt, die als Neurotransmitter, Rezeptoren, Transporter, Signalproteine usw. agieren und für die neuronale Plastizität entscheidend sind, und somit eine genetische Grundlage für eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber Stressfaktoren bilden können (aan het Rot, Mathew et al. 2009). Die Ergebnisse aus Familienstudien und genetischen Untersuchungen weisen auf eine Beteiligung mehrerer Gene hin, die als Risikofaktoren beim zusätzlichen Einfluss exogener Einflüsse zur Entstehung klinischer Symptome führen können (Wurtman 2005; Kang, Adams et al. 2007). In diesem Zusammenhang hat sich in der englischsprachigen Fachliteratur der Begriff „Gene environment interplay“ etabliert.

Eines der besten Beispiele für ein solches Zusammenspiel ist das Gen für den Serotonintransporter. In mehreren unabhängigen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das Auftreten bestimmter genetischer Polymorphismen in der DNA-Sequenz dieses Gens das Risiko für Depression erheblich erhöhen (Caspi, Sugden et al. 2003; Wurtman 2005; Wilhelm, Mitchell et al. 2006) sowie pharmakodynamische Reaktionen und somit den Behandlungserfolg beeinflussen kann (Licinio 2009). Ein weiterer Genlocus, der möglicherweise eine Rolle bei der Entstehung der Depression spielt, ist das Glukokortikoidrezeptor (GR) - Gen. Das Auftreten bestimmter genetischer Polymorphismen des GR-Gens wird mit phänotypischen und endokrinologischen Veränderungen in Verbindung gebracht, die sich auf die entsprechenden Funktionen der Glukokortikoide zurückführen lassen. Dazu gehören u. a. Unterschiede in der Körperstatur, Abweichungen der metabolischen Parameter, Risiken für das Auftreten autoimmuner oder kardiovaskulärer Erkrankungen (Manenschijn, van den Akker et al. 2009). Auch über die Rolle bestimmter Polymorphismen des GR-Gens für die Entstehung von psychiatrischen Erkrankungen gibt es Hinweise aus aktuellen Untersuchungen (Claes 2009). Die tatsächliche Relevanz dieser Ergebnisse bleibt noch abzuwarten.

Der Einfluss exogener Faktoren spielt als weitere Komponente bei der Entstehung der Depression eine entscheidende Rolle. Sowohl traumatische Erlebnisse aus der Kindheit,

Abwesenheit einer festen Bezugsperson und erschwerte soziale Umstände im familiären Umfeld in den frühen Lebensabschnitten als auch wiederholter Stress im Erwachsenenalter erhöhen das Risiko der Erkrankung (Charney and Manji 2004; Claes 2004).

Vor allem die Ereignisse aus den früheren Lebensabschnitten spielen für die emotionale Entwicklung eine besondere Rolle. Bereits in der späten Gestations- sowie Peri- und Postnatalperiode werden wichtige Bausteine für die Entwicklung des zentralen Nervensystems (ZNS) und speziell der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) gelegt. Diese ist nicht nur für die Stressantwort zuständig, sondern nimmt ihrerseits großen Einfluss auf die strukturelle Entwicklung des ZNS und weiterer Organsysteme durch ihre Effektorhormone Glukokortikoide. Exogene Stressoren während dieser vulnerablen Zeitfenster könnten dadurch auch die strukturelle Entwicklung des ZNS beeinflussen. Vor allem an Tiermodellen konnten zahlreiche Folgen der pränatalen maternalen Stressexposition (PS) gezeigt werden. Diese können in ihrer Ausprägung vielfältig sein und alle Aspekte der Physiologie betreffen. Immunität (Götz April 2007), Kreislauf- und sensomotorische Funktionen (Canu, Darnaudery et al. 2007; Igosheva, Taylor et al. 2007), Schlafverhalten (Rao, McGinty et al. 1999) und weitere Bereiche können dadurch langfristig beeinflusst werden.

Insbesondere sind die Veränderungen der Entwicklung der HPA-Achse hervorzuheben (Murgatroyd, Wu et al. 2010). Die Erhöhung der Cortisolspiegel der Mutter während der Schwangerschaft führen auch intrauterin zu einer Cortisolerhöhung beim Fetus (Takahashi, Turner et al. 1998). Des Weiteren lassen sich eine vermehrte Expression der CRH mRNA sowie eine stark ausgeprägte Differenzierung der Neurone des NPV bei moderater Stressexposition bis hin zur Zellapoptose dieser Neurone bei exzessiver Stresseinwirkung während der pränatalen Periode finden (Fujioka, Sakata et al. 1999). Diese bereits in sehr frühen Entwicklungsstufen feststellbaren morphologischen Veränderungen können bis ins hohe Alter ihre Folgen haben. So zeigen PS exponierte Tiere im Erwachsenenalter stärkere bzw. länger anhaltende Stressreaktionen und abweichendes soziales Verhalten, verstärkte Neigung zum Angst- oder depressiven Verhalten, veränderte Adaptationsmechanismen bei Stressexposition (Van den Hove, Blanco et al. 2005) oder Beeinträchtigungen im Lernen und Gedächtnis (Maccari, Piazza et al. 1995). Als morphologisches Korrelat fanden sich eine reduzierte GR-Dichte sowie eine reduzierte Arborisierung der Dendriten im medialen präfrontalen Cortex und dem Hippocampus (Murmu, Salomon et al. 2006; Hosseini-Sharifabad and Hadinedoushan 2007). Bereits pränatal reduzierte Zellproliferationsraten als Hinweis auf Entwicklungsstörung dieser Bereiche finden sich unter anderem in den Zellen

des Hippocampus, der Amygdala und des Ncl. accumbens (Kawamura, Chen et al. 2006; Van den Hove, Steinbusch et al. 2006).

Die Erkenntnisse über das menschliche Genom haben trotz hoher Erwartungen und zahlreicher Forschungsansätze bislang keine befriedigenden Antworten über die Entstehung der Depression gebracht. Zunehmend stellt sich auch die Frage nach den molekularbiologischen Grundlagen, die dem „gene-environment interplay“ zugrunde liegen. Auch die Diskordanz der Erkrankung bei eineiigen Zwillingen trotz gleicher äußerer Faktoren sowie fast doppelt so häufiges Auftreten der Depression beim weiblichen Geschlecht können durch genetische Grundlagen nicht erklärt werden. Denn auch zwei genetisch absolut identische Personen weisen mit fortschreitendem Alter zunehmende Unterschiede in ihren Phänotypen auf (Fraga, Ballestar et al. 2005), und die Konkordanz für das Auftreten der Depression bei eineiigen Zwillingen beträgt etwa 31% bei Männer und 48% bei Frauen (Kendler and Prescott 1999). Das bislang akzeptierte Modell basierend auf vererbter genetischer Basensequenz und dem Einfluss äußerer Stressfaktoren scheint nicht mehr ausreichend zu sein, um diese Phänomene vollständig zu erklären.

Die neueren Erkenntnisse aus dem Bereich der Epigenetik liefern möglicherweise die ersten Lösungsansätze für die bislang unerklärten Puzzlesteine. Die optimale intra- und interzelluläre Funktionalität der Zelle ist nur gewährleistet, wenn zu jedem Zeitpunkt eine notwendige Menge von erforderlichen Proteinen hergestellt werden kann.

Epigenetische Modifikationen stellen einen dynamischen molekularen Mechanismus dar, der eine ständige Wandlung des Genoms durch Veränderung der Genaktivität im Sinne einer optimalen Entwicklung und Adaptation an äußere Anforderungen erlaubt. Die DNA-Methylierung und Histonacetylierung stellen die wichtigsten Modifikationen zur Regulation der Genaktivität dar. Zu einem erheblichen Grad sind diese Modifikationen vorprogrammiert. Sie können aber durch zahlreiche Faktoren, darunter auch Ernährung, mütterliche Zuwendung, Hormone, Drogen oder Medikamente, beeinflusst werden.

Zur DNA-Methylierung ist der menschliche Körper auf ausreichende exogene Methylgruppen- und Folsäurezufuhr angewiesen. Daher lag die Annahme nahe, dass diese bei essentiellen Mangel, vor allem während der Schwangerschaft und der frühen Entwicklung, auch den limitierenden Faktor der Reaktion darstellen und somit direkten Einfluss auf genetische Aktivität und ZNS-Entwicklung nehmen können. Dass die Auswahl der Nährstoffe allgemein einen Einfluss auf epigenetische Modifikationsvorgänge ausüben kann, liefern die Beobachtungen, dass das Prader-Willi- und das Angelman-Syndrom auf einer Störung des genomischen Imprinting basierende Erkrankungen sind, die gehäuft bei artifiziell gezeugten

Kindern vorkommen. Eine Unterbringung des Embryos im künstlichen Nährmedium in der entscheidenden Phase könnte dabei eine Rolle spielen (Thompson, Konfortova et al. 2001; Orstavik, Eiklid et al. 2003).

Auch die mütterliche Zuwendung in den frühen Entwicklungsphasen ist als einer der entscheidenden Faktoren für die emotionale Entwicklung des Individuums bekannt. Die molekularbiologischen Grundlagen dafür scheinen zumindest zum Teil in den epigenetischen Veränderungen des Genoms verankert zu sein. Meaney und Kollegen (Meaney and Szyf 2005) konnten in mehreren verschiedenen Versuchsanordnungen am Tiermodell konkrete Veränderungen des Methylierungsstatus sowie der Histonarchitektur bestimmter Gene abhängig vom Grad der mütterlichen Zuwendung nachweisen. Diese Veränderungen lassen sich zum großen Teil auch im Erwachsenenalter feststellen. Somit sind das mütterliche Verhalten und das soziale Milieu in der Lage, die genetische Aktivität und die ZNS-Entwicklung zu beeinflussen, mit langfristigen Konsequenzen für den mentalen und physiologischen Status sowie für die Stressantwort des Individuums (Weaver, Cervoni et al. 2004; Meaney and Szyf 2005; Szyf, Weaver et al. 2005; Szyf, Weaver et al. 2007).

Diese Veränderungen sind, da nicht in der genetischen Sequenz verankert und dynamisch, potentiell reversibel. Aufgezogen durch eine Ziehmutter, die genug körperliche Zuwendung und Aufmerksamkeit schenkt, können die Tiere ihre genetische Aktivität adaptieren. Durch Substitution von Methionin, einem essentiellen Methylgruppendonor, kann die Genexpression wieder günstig beeinflusst werden (Weaver, Champagne et al. 2005; McGowan, Meaney et al. 2008). Auch bei einigen pharmakologischen Substanzen, die breite Anwendung in der Neurologie und Psychiatrie finden, konnte ein Einfluss auf den Methylierungsstatus relevanter Gene nachgewiesen werden. Eines der älteren Antikonvulsiva, Valproinsäure, ein Medikament mit starker teratogener Wirkung, aber auch zur Phasenprophylaxe und als Moodstabilizer häufig verwendetes Präparat, bewirkt eine replikationsunabhängige Demethylierung der DNA in den Zellen (Alonso-Aperte, Ubeda et al. 1999; Detich, Bovenzi et al. 2003).

Die Elektrokrampftherapie (EKT), eine weitere seit Jahrzehnten erfolgreich angewendete Therapieform in der Psychiatrie, bringt bekanntermaßen erst nach mehrfachen seriellen Anwendungen einen therapeutischen Effekt. Bislang ist die Wirkungsweise dieser Therapiemethode weitgehend ungeklärt, es gibt jedoch die ersten Hinweise auf Einfluss der langfristig angewendeten EKT auf epigenetische Modifikationsvorgänge im Hippokampus (Tsankova, Kumar et al. 2004). Die epigenetische Adaptation könnte auch die mögliche Ursache für die teilweise wochenlange Latenz bis zum Auftreten erster therapeutischer Erfolge zahlreicher Antidepressiva sein.

Als ein dynamisches Regulationssystem kann die epigenetische Genmodifikation die Aktivität bestimmter relevanter Gene in Abhängigkeit von den Umwelteinflüssen reversibel verstärken oder gar stilllegen, ohne die Basensequenz zu beeinflussen. Die genetische Erbinformation wird somit unbeschadet entsprechend der Mendelschen Vererbungslehre an die Nachkommen weitergegeben. Mit der Entdeckung der Epigenetik häufen sich jedoch Hinweise, dass auch das epigenetische Muster zumindest zum Teil an die Nachkommen weitergegeben werden kann (Francis, Diorio et al. 1999; Meaney 2001; Reik and Dean 2001). Die Suche nach den genaueren Mechanismen dieser alternativen Vererbung könnte eventuell die Fragen nach den genetischen Grundlagen zahlreicher psychiatrischer Erkrankungen beantworten, die aus den Untersuchungen der alleinigen Gensequenz bislang unbeantwortet geblieben sind.

2.3 Neuroendokrine Veränderungen

2.3.1 HPA-Achse

Die HPA-Achse ist der wichtigste Stressantwortvermittler im Körper. Die Aktivierung der Stressantwort ist ein Vorgang, der zu einer Änderung des Verhaltens und einer Anpassung der Körper-Homöostase an die äußeren Umstände in Gang setzt und somit bessere Überlebenschancen ermöglicht. Die wichtigsten zentralen Bestandteile dieses Systems sind das im Nucleus Paraventricularis (NPV) des Hypothalamus gebildete Corticotropin releasing Hormon (CRH) und das Locus coeruleus-Noradrenalin-System (LC/NA), die ihre periphere Wirkung durch die nachgeschalteten Organe Hypophyse, Nebenniere und weitere Komponenten des vegetativen Nervensystems entfalten.

Ein äußerer oder innerer Stressstimulus führt innerhalb von Sekunden zu einer Erhöhung der Syntheserate von CRH in den parvocellulären Neuronen des NPV des Thalamus und dessen Freisetzung in die Eminentia medialis. Dabei steigen sowohl die Häufigkeit als auch die Amplitude der pulsatilen Freisetzung in das portalvenöse System der Hypophyse. An der Hypophyse führt dies zu einer Freisetzung des Adrenokortikotropen Hormons (ACTH) in den peripheren Kreislauf. Das ebenfalls im Hypothalamus produzierte Hormon Arginin-Vasopressin (AVP) kann die CRH Wirkung auf ACTH potenzieren und wird bei chronischer Aktivierung der NPV-Neurone vermehrt sezerniert. Am peripheren Erfolgsorgan, der Nebennierenrinde, wird durch ACTH-Wirkung die Synthese der Glucocortikoide in der Zona fasciculata angeregt. Die ubiquitäre Wirkung der Glukokortikoide sorgt für die Umsetzung der Stressantwort im Körper durch Aktivierung der Proteinbiosynthese mittels eines intrazellulären Rezeptors.

Die physiologische Wirkung von CRH wird durch zwei Arten von G-Protein gekoppelten Rezeptoren vermittelt: CRH-Rezeptor 1 (CRH-R1) und CRH-Rezeptor 2 (CRH-R2). Dabei besteht weitgehend eine funktionale Trennung der beiden Rezeptortypen mit vorwiegender Exprimierung des CRH R1 im ZNS (Gefäßnetz der Hypophyse, Olfaktorisches System, Amygdala, Hippocampus, Klein- und Stammhirn) und CRH-R2 vorwiegend in der Peripherie (Herzmuskel und Gefäße, Skelettmuskel, Lunge, Intestinaltrakt und Haut). Niedrige Konzentrationen von CRH-R2 lassen sich auch im lateralen Septum, Stria terminalis, Amygdala und Hypothalamus feststellen (Chalmers, Lovenberg et al. 1995). CRH-R1 ist für die Vermittlung der neuroendokrinen Wirkungen des CRH zuständig und weist eine höhere Affinität gegenüber CRH als CRH-R2 auf. Das physiologische Sekretionsmuster von CRH und AVP ist circadian pulsatil mit einem Peak der Werte in den frühen Morgenstunden und einem nächtlichen Nadir charakterisiert. Wenn der circadiane Rhythmus erhalten bleibt, erreicht die HPA-Achse ihre maximale Aktivität in den frühen Morgenstunden, was sich im höchsten Spiegel der peripheren Hormone manifestiert.

Die Regulation der Aktivität der HPA-Achse unterliegt einem negativen Feedbackmechanismus durch die Glucokortikoide. Diese stellen als Effektorhormone den stärksten direkten Inhibitor der CRH- und AVP-Sekretion, wirken aber auch indirekt hemmend durch ihre Wirkung an den Rezeptoren des Hippokampus. Des Weiteren wird die Aktivität der CRH-Neurone des NPV durch direkte noradrenerge und serotoninerge Verbindungen aus dem Hirnstamm, die autonome und sensorische Afferenzen bilden, sowie indirekte limbische und kortikale Afferenzen beeinflusst, die unter anderem für die psychische Komponente der Stressreaktion zuständig sind.

Die neuroanatomische Verteilung CRH-haltiger Neurone ist in fast allen Bereichen des Gehirns nachweisbar. In mehreren Bereichen des cerebralen Cortex sind sie in den Laminae II und III als Interneurone vertreten. Auch in der Region der Insula und des Gyrus cinguli sind CRH-haltige Neuronen in hoher Dichte vorhanden. Des Weiteren finden sich CRH-Neurone im zentralen Kern der Amygdala, in der Substantia innominata und in der Stria terminalis, die ihre Projektionen direkt in die parvozelluläre Region des NPV sowie des Ncl. parabrachialis im Hirnstamm senden, und somit einen Einfluss auf die Funktionen des autonomen Nervensystems ausüben. Diese extrahypothalamischen CRH-haltigen Verbindungen unterliegen nicht der reziproken Hemmung durch die Effektorhormone (Pfaff D.W.(b) 2009)

Die Entgleisung der physiologischen Stressantwort kann ihren Ausdruck in verschiedenen pathologischen Zuständen finden, z.B. Angst-, Sucht- und depressive Störungen, Essstörungen wie Anorexia nervosa, Bulimie oder Fettsucht, internistische Erkrankungen aus

dem rheumatischen Formenkreis wie Rheumatoide Arthritis und Polymyalgia rheumatica, metabolische Erkrankungen wie Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom, oder kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Mechanismen der Entstehung internistischer Symptome lassen sich zum Teil durch bereits ausreichend erforschte somatische Wirkungen der Glukokortikoide (GC) beschreiben. So findet eine allgemeine Unterdrückung der Wachstumsfunktionen durch Hemmung der Sekretion der Wachstumshormone (GH) sowie TRH- und TSH statt, des Weiteren bewirkt eine langfristige Glukokortikoidexposition die Umstellung des Körpers auf eine diabetische Stoffwechsellage sowie eine allgemeine Suppression des Immunsystems mit erhöhter Anfälligkeit gegenüber entzündlichen Prozessen (Gabry K.E. 2002). Die Rolle dieser Hormone in der Genese psychiatrischer Erkrankungen ist ein Gegenstand vielfältiger Forschung, und bislang bleibt unklar, inwieweit hormonelle Wirkungen ursächlich für die neuronale Dysbalance sind und zu welchem Anteil diese nur eine Folgeerscheinung einer komplizierten Kausalkette biochemischer, neuroendokriner und degenerativer Vorgänge ist.

2.3.2 Glukokortikoidhaushalt bei Depression

Die Erhöhung der Cortisolwerte bzw. die Entgleisung der HPA-Achse in der Depression ist, obwohl Gegenstand der Forschung seit vielen Jahren, ein bisher nicht vollständig geklärtes Phänomen der Erkrankung. Der Begriff „HPA-Entgleisung“ impliziert eine Fehlregulation der gesamten Hormonachse mit konsekutiver Erhöhung der CRH, ACTH und Cortisolwerte als Folge einer zentralen Fehlregulation oder eines gestörten Feedbackmechanismus, während für die alleinige Erhöhung der Glukokortikoide im peripheren Blut eine Ursache außerhalb der HPA-Achse möglich wäre.

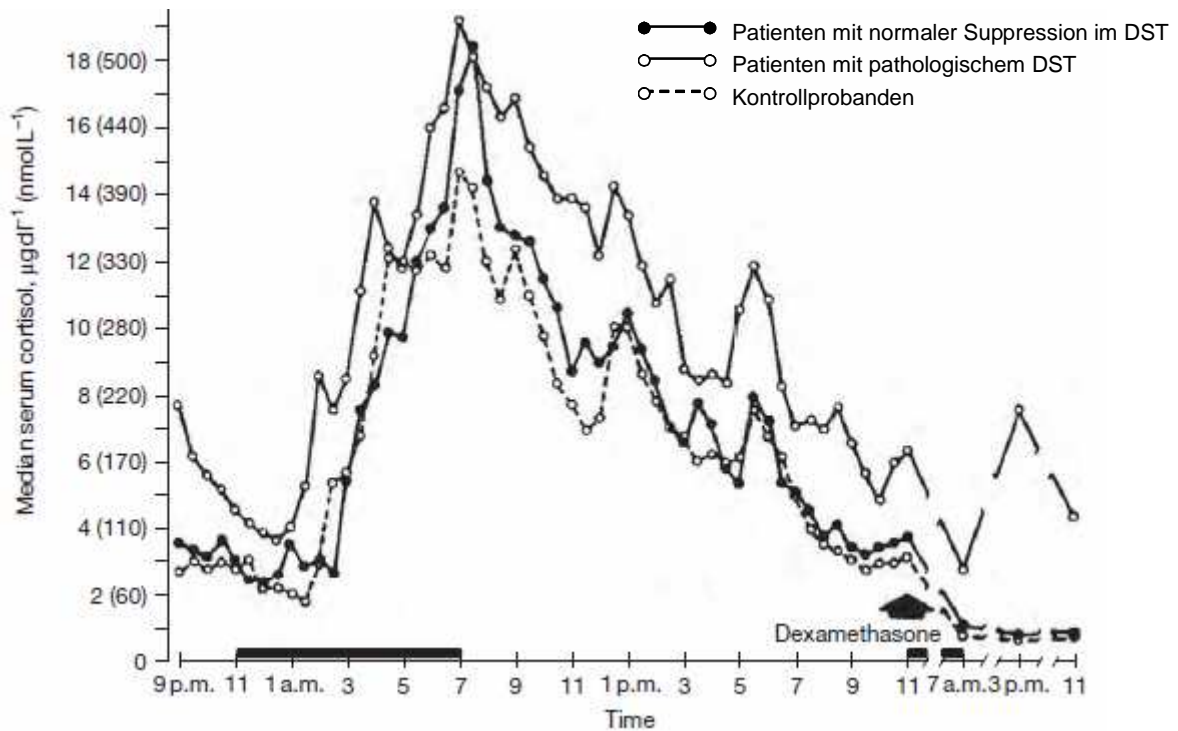
Nach der Gesetzmäßigkeit der Körperhomöostase sind mehrere Faktoren erforderlich, damit die Entgleisung eines dynamischen Systems, wie des der HPA-Achse, tatsächlich Auswirkungen und Symptome zeigt. Durch Aktivierung von Adaptationsmechanismen und Gegenregulationsvorgängen treten Veränderungen im Körper auf, um dem Entgleisen des Systems vorzubeugen. Diese Veränderungen sind messbar und mit der Entwicklung neuer Methoden bis in ihre molekularbiologischen und genetischen Grundlagen nachvollziehbar. Jedoch bleibt ihre Interpretation und Einordnung zu den Ursachen bzw. Folgen im Sinne einer Anpassungsreaktion weiterhin eine Herausforderung der Wissenschaft. So kann z.B. eine Erhöhung des Hormonspiegels durch verstärkten Abbau (Hormonhalbwertszeit), eine Erhöhung der Proteinbindungsrate, die Anpassung der Rezeptordichte, oder eine verstärkte Elimination des Endhormons ausgeglichen werden. Auch Störungen in einem dieser Systembestandteile führen zu Anpassungsvorgängen innerhalb des Systems einschließlich der

Hormonspiegelveränderungen. Um den Gesamteindruck über ein Hormonsystem zu bekommen, sollten mehrere Parameter innerhalb dieses Systems untersucht werden. Leider gibt es bislang wenige Studien, die innerhalb einer Untersuchung mehrere Parameter gleichzeitig untersucht haben, was die Interpretation der Ergebnisse nur mit Einschränkung zulässt. Im Folgenden wird auf die einzelnen Bestandteile der HPA-Achse und deren Veränderungen in der Depression näher eingegangen.

Zumindest in einem Teil der Fälle lässt sich in der Depression eine Erhöhung der basalen Cortisolspiegel ermitteln. Der Anteil dieser Fälle wird unterschiedlich hoch angegeben und variiert von 25% (Young, Carlson et al. 2001) bis 50 % (Pfaff D.W.(c) 2009). In den Untersuchungen mit Anwendung von Suppressionstests sind es ca. 60% der Patienten, die entweder eine fehlende oder gestörte Suppression im DEX/ CRH Test zeigen (Young, Carlson et al. 2001). Diese Untersuchung gilt durch den Nachweis einer fehlenden Suppression im Suppressions-Provokationstest als die sensitivste Methode zur Feststellung einer noch nicht zur Erhöhung der Hormonspiegel führenden Entgleisung der HPA-Achse (Watson, Gallagher et al. 2002; Watson, Gallagher et al. 2006).

Die Untersuchungsergebnisse der einzelnen Studien variieren jedoch stark in Abhängigkeit von den Versuchsbedingungen, dem untersuchten Patientenkollektiv und dem Studiendesign. Direkte und indirekte Hinweise auf Störungen des Glukokortikoidhaushaltes in der Depression im Vergleich mit gesunden Kontrollen liefern Untersuchungsergebnisse über die Erhöhung der Basalcortisolspiegel im Plasma (Rubin, Phillips et al. 1996), der Cortisolausscheidung im 24h Urin (Maes, Lin et al. 1998), der Konzentration von Cortisolabbauprodukten in Plasma (Weber, Lewicka et al. 2000), sowie der größeren Volumina der Nebennieren (Dorovini-Zis and Zis 1987; Nemeroff, Krishnan et al. 1992; Rubin, Phillips et al. 1996) und der Hypophyse (Krishnan, Doraiswamy et al. 1991).

Dabei scheint bei Depression die circadiane Rhythmik der Hormonachse weitgehend erhalten zu bleiben. Kommt es zu einer Erhöhung der peripheren Hormone, so sind die Peak- und Nadir-Werte der messbaren Cortisolwertkonzentrationen erhöht; es finden sich jedoch wenige Veränderungen in der Ampiltude bzw. keine Verschiebungen der circadianen Rhythmik, wie untenstehend dargestellt. (Pfaff D.W.(a) 2009)



Mediane Serumcortisolkonzentrationen von 15 Patienten mit endogener Depression mit pathologischem DST, 25 Patienten mit normaler Suppression im DST und 40 Kontrollprobanden. Durchgezogene horizontale Linie markiert die Schlafzeiten. Der Pfeil markiert die Zeit der Dexamethason-Applikation (1 mg oral). Durchwegs erhöhte Cortisolkonzentrationen pre- und post Dexamethason finden sich bei Patienten mit fehlender Suppression im DST im Vergleich zu Patienten mit normaler DST-Suppression und Kontrollprobanden. (Pfaff D.W.(d) 2009)

Trotz der zahlreichen Befunde, die für eine Erhöhung des Cortisols bzw. den gestörten Feedbackmechanismus in der Depression sprechen, gibt es auch viele Befunde, die im Widerspruch dazu stehen.

Eine Meta-Analyse von 20 Fall-Kontroll-Studien an insgesamt 1354 Patienten, die Cortisolspiegel in Speichel untersuchten, ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Patientenkollektiv im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Knorr, Vinberg et al. 2010).

In der Untersuchung eines Patientenkollektivs mit chronischer Depression konnten Watson et. al. keine signifikanten Unterschiede in den Reaktionen auf Dexamethason-Suppressions-Test (DST) oder DEX/CRH-Test zwischen den Patienten und Kontrollen feststellen (Watson, Gallagher et al. 2002). Ähnliche Ergebnisse fanden sich in weiteren Untersuchungen (Brunner, Keck et al. 2002). Von Bremmer et. al. wurde deshalb ein Modell vorgeschlagen, in dem beide Formen vorkommen: Hyper- und Hypocortisolismus (Bremmer, Deeg et al. 2007).

Unklar bleibt weiterhin auch die Rolle der Cortisolerhöhung für die Klinik der Depression. Während die somatischen Auswirkungen des Hormons weitgehend bekannt sind, können weder ein bestimmter Depressionssubtyp noch das Auftreten gewisser psychiatrischer Symptome der Cortisolwirkung eindeutig zugeordnet werden.

Auch die genaueren Mechanismen der Cortisolerhöhung bleiben weitgehend ungeklärt. Es wurde nach Hinweisen auf eine Erhöhung der CRH-Aktivität im ZNS bei Depression gesucht. Post mortem Gehirnanalysen haben gezeigt, dass Personen, die an chronischer Depression erkrankt waren, eine viel höhere Anzahl der CRH- und AVP-Neurone im NPV im Vergleich zu Gesunden aufweisen. Auch die Anzahl der gleichzeitig CRH und AVP produzierenden Neurone lag bei der klinischen Gruppe weit über der Anzahl dieser Neurone bei den Kontrollen (Raadsheer, Hoogendijk et al. 1994; Purba, Hoogendijk et al. 1996). Ein erhöhter Gehalt von CRH m-RNA im Bereich des NPV dient als weiterer Hinweis auf die erhöhte CRH-Aktivität (Wang, Kamphuis et al. 2008). Die Ergebnisse der Untersuchungen des CRH-Gehaltes der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) brachten unterschiedliche Ergebnisse. CRH hat nur eine kurze Lebensdauer von ca. 10 Minuten nach der Freisetzung in den Liquorkreislauf und ist durch zahlreiche Faktoren stark beeinflussbar. Nahrungsaufnahme, circadiane Rhythmik und Stress während der Lumbalpunktion sind beträchtliche Störfaktoren, die die Aussagekraft einer einzelnen CRH-Bestimmung in Frage stellen (Geraciotti, Orth et al. 1992). Heuser et. al. fanden keine signifikanten Unterschiede in den SCF-Konzentrationen von CRH in der Einzelmessung zwischen gesunden Probanden und der klinischen Gruppe (Heuser, Bissette et al. 1998), während Geraciotti und Kollegen in einer sequentiellen, über 6 Stunden mittels eines Katheters durchgeführten CRH-Spiegelbestimmung viel niedrigere Werte bei den untersuchten Patienten mit Depressionen im Vergleich zu den Kontrollprobanden fanden (Geraciotti, Orth et al. 1992). In einer ähnlichen Versuchsanordnung, mit über einen Zeitraum von 30 Stunden in stündlichen Abständen durchgeführten Bestimmungen, bei der der Stress in Verbindung mit der Lumbalpunktion vermieden werden konnte, fanden Wong et. al. keine eindeutige CRH- Spiegelerhöhung bei den Patienten im Vergleich zur Kontrolle. Die Patienten wiesen jedoch bei gleichzeitiger ACTH- und Cortisolbestimmung im Plasma erhöhte Cortisolspiegel auf, wodurch die noch normalen CRH-Spiegel im Verhältnis zur Cortisolspiegelerhöhung von den Autoren trotzdem als zu hoch und als Hinweis auf eine fehlende Suppression interpretiert wurden (Wong, Kling et al. 2000). In einer immunhistochemischen Untersuchung des Hirngewebes relevanter Hirnregionen bei einer kleinen Gruppe von Suizidopfern mit wiederholter Depression in der Anamnese und gematchten Kontrollen wurden CRH-Gehalt, CRH-R1 mRNA sowie CRH-Bindeprotein mRNA gleichzeitig bestimmt. Bei erhöhtem CRH-Gehalt bestimmter Hirnbereiche fanden sich von den Autoren als Zeichen der Anpassungsreaktion interpretierte erniedrigte CRH-R1 mRNA Konzentrationen bei unverändertem CRH-Bindeproteingehalt (Merali, Du et al. 2004). Die relativ kleine Gruppe der Untersuchten sowie Suizidalität sind jedoch Faktoren, die die Interpretation der Ergebnisse dieser Studie stark einschränken.

Als eine dem Hypothalamus untergeordnete Instanz stellt die Hypophyse ein wichtiges Bindeglied in der Hormonachse dar. Ausgehend von den Ergebnissen der CRH-Untersuchungen stellt sich die Frage, ob sich die erhöhten CRH-Spiegel entsprechend der Gesetzmäßigkeit der Hormonachse in die nachgeschalteten Strukturen fortsetzen und über die erhöhten ACTH und Cortisolspiegel auf eine zentrale Ursache der HPA-Entgleisung hinweisen.

Die Gesetzmäßigkeiten der Hormonachse lassen eine Erhöhung der Hormonspiegel aller beteiligten Ebenen erwarten. Die Studienlage bezüglich der Hypophysenaktivität gemessen an den ACTH-Spiegel ist jedoch nicht eindeutig. Carroll et.al. berichten über eine Erhöhung von ACTH unabhängig von den Cortisolspiegel als Hinweis auf eine zentrale Übersteuerung der HPA-Achse (Carroll, Cassidy et al. 2007). CRH Neurone sind im ZNS jedoch weit verbreitert und es ist unbekannt, welcher CRH Anteil in den für die HPA Aktivität relevanten Strukturen wirksam ist. Es gibt auch keine direkte Evidenz, die auf erhöhte CRH-Spiegel im Portalvenensystem der Hypophyse hinweisen würde. Andere Untersuchungen von ACTH weisen eine Dissoziation zwischen erhöhten Cortisolspiegel und unauffälligen ACTH Spiegel bei gleichzeitiger Diskordanz der circadianer Schwankungen der beiden Hormonkurven auf und schlagen einen zusätzlichen, alternativen Regulationsweg der Cortisolfreisetzung vor. Da die Zellen der Nebennierenrinde Rezeptoren für zahlreiche Neuropeptide, Neurotransmitter, Opioide, Wachstumsfaktoren, Zytokine und weitere Signalstoffe aufweisen, wäre die biochemische Grundlage für eine solche alternative Regulation vorhanden (Bornstein, Engeland et al. 2008).

Ein weiterer Hinweis auf mögliche CRH unabhängige Glukokortikoiderhöhung liefert die Tatsache, dass nach pharmakologischer Anwendung zentral wirksamer CRH-R1 Antagonisten zwar eine Verbesserung bestimmter Symptome beobachtet werden konnte, die neuroendokrinen Parameter aber weitgehend unbeeinflusst blieben (Holsboer and Ising 2008).

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Aktivitätsregulierung der HPA Achse sind die Mineralokortikoid- (MR) und Glukokortikoidrezeptoren (GR). Beide Rezeptoren sind die Hauptwirkungsvermittler und die wichtigsten Regulatoren des negativen Feedbackmechanismus auf allen Ebenen der HPA-Achse. MR und GR sind in hoher Konzentration und unterschiedlicher Verteilung im ZNS vorhanden, was die Grundlage für die unterschiedlichen Funktionen dieser Rezeptoren bildet. MR haben eine höhere Affinität gegenüber GC und sind bereits bei niedrigen Konzentrationen fast vollständig gesättigt. Mit ihrer niedrigeren Affinität werden die GR erst bei steigenden Konzentrationen, wie sie z.B. bei Stressreaktionen auftreten können beansprucht, und spielen eine entscheidende Rolle bei

der Regulierung der HPA-Aktivität durch die CRH-Neurone des Hippocampus (De Kloet, Vreugdenhil et al. 1998). In der Depression wird eine gestörte Funktion dieser Rezeptoren angenommen. Die Störung der GR-Funktion wird sogar als einer der ursächlichen Faktoren der HPA-Entgleisung diskutiert, die zu einer verstärkten reaktiven GC-Freisetzung infolge des verminderten Feedbacks führt. Die fehlende Suppression im DST oder dem sensitiveren DEX/CRH Test lässt sich nach Angaben mit bis zu 85% in der Depression etwa doppelt so häufig wie in der Kontrollgruppe beobachten (Juruena, Cleare et al. 2006).

Die Verbesserung der neuroendokrinen Testergebnisse nach erfolgreicher antidepressiver Behandlung als Zeichen der Normalisierung der HPA-Funktion oder deren Ausbleiben wird von manchen Autoren sogar als zusätzlicher klinischer oder prognostischer Parameter herangezogen (Holsboer, Liebl et al. 1982; Zobel, Yassouridis et al. 1999).

Die Untersuchungen der möglichen Ursachen der GR- oder MR-Funktionsstörungen weisen auf eine Beteiligung mehrerer Faktoren hin, wie z.B. gestörte Sensitivität der GR, deren verminderte Anzahl, Störungen der Rezeptorassoziierten Proteine oder dem gestörten Verhältnis GR/MR im ZNS (Modell, Yassouridis et al. 1997; Young, Lopez et al. 2003; Binder, Salyakina et al. 2004; Juruena, Cleare et al. 2004; Pariante 2004; Wang, Kamphuis et al. 2008). Das GR-Gen wird auch als einer der wichtigsten Kandidaten-Gene bei der Depressionsentstehung betrachtet. Zahlreiche Polymorphismen als mögliche Grundlage der unterschiedlichen GR-Aktivität wurden auf ihre Assoziationen mit der Erkrankung untersucht (Wust, Federenko et al. 2004; Pariante 2009; Spijker and van Rossum 2009).

2.4 Neurobiologie der Depression

Im Zustand einer depressiven Erkrankung weisen mehrere Strukturen im Gehirn eine verstärkte Aktivität auf; dazu gehören unter anderem der linke ventrolaterale präfrontale und anteriore insulare Cortex, anteriorer Gyrus cinguli, medialer und lateraler orbitaler Cortex, medialer Thalamus und Amygdala. Die daraus resultierende Dysbalance des Neurotransmitterhaushalts erregte daher ein großes Interesse der Forschung, vor allem im Hinblick auf pharmakologische Ansatzpunkte bei der Behandlung der Depression.

Der absolute und funktionelle Mangel an Monoaminen *Serotonin* und *Noradrenalin* (NA) gilt als wichtiger Baustein in der Pathophysiologie der Depression. Lambert et al. fanden erniedrigte arteriovenöse Plasmakonzentrationen von NA und dessen Abbauprodukten im ZNS, die sich nach iv Gabe von tricyclischem Antidepressivum normalisierten (Lambert, Johansson et al. 2000). Die Wirkungsverstärkung dieser Transmitter ist der pharmakologische Ansatzpunkt der Depressionsbehandlung und gehört zur Basistherapie. Ein Mangel an

Monoaminen verursacht jedoch keine depressive Verstimmung bei gesunden Personen, was seine ursächliche Rolle bei der Depressionsentstehung weitgehend widerlegt. Gesunde Personen mit positiver Familienanamnese sowie Patienten im Zustand der Remission zeigten jedoch einen Stimmungsabfall bzw. Anzeichen für einen Rückfall bei akuter Tryptophandepletion. (Ruhe, Mason et al. 2007) Dies belegt die symptomatische Bedeutung der Monoamine und steht im Einklang mit der Wirksamkeit der pharmakologischen Therapieansätze.

Auch Störungen im mesocorticolimbischen *dopaminergen Transmittersystem* scheinen in die pathophysiologischen Vorgänge der Depression involviert zu sein. Die erhöhte Aktivität dieses Systems kann manisches Verhalten auslösen; erniedrigter Dopaminumsatz wird bei bestimmten Depressionstypen beobachtet und für Symptome wie psychomotorische Verlangsamung, Interessens- und Motivationslosigkeit und Anhedonie verantwortlich gemacht - Symptome, die auch bei Morbus Parkinson oft vorkommen. (Brown and Gershon 1993)

Das Ungleichgewicht im *cholinergen System* ist ebenfalls mehrfach beschrieben und durch pharmakologische Untersuchungen belegt. So kann die Gabe eines Cholinesterasehemmers eine Unterbrechung einer manischen Episode bis hin zum Eintreten einer depressiven Stimmung herbeiführen. Mehrere Untersuchungen beschreiben das Auftreten depressiver Symptome und Angstgefühle durch Wirkung von Acetylcholinesteraseinhibitoren. (Rowntree, Nevin et al. 1950; Gershon and Shaw 1961; Bowers, Goodman et al. 1964). Janowsky et al. konnten bei mehreren Gruppen, darunter auch bei gesunden Personen, eine Reihe von Verhaltensreaktionen durch Verabreichung eines central wirksamen Acetylcholinesteraseinhibitors auslösen. Dazu gehörten Antriebslosigkeit, psychomotorische Verlangsamung, Verlangsamung oder Beeinträchtigung des Denkens, Rückzug, Erhöhung der Aggressionsbereitschaft, Angstgefühle, depressive Verstimmung und andere. Diese Symptome konnten durch Gabe von Atropin antagonisiert werden, einem zentral wirksamen Ach-Rezeptorblocker, der ausschließlich am muskarinischen Rezeptortyp angreift. (Janowsky 1980; Risch, Cohen et al. 1981). Bei Personen mit affektiven Erkrankungen konnte für diesen Rezeptortyp durch die stärkere Ausprägung der Symptome nach Physostigmingabe eine höhere Aktivität nachgewiesen werden (Janowsky 1980). Eine der dafür zugrunde liegenden Ursachen ist eine höhere Rezeptordichte an der zellulären Oberfläche (Meyerson 1982; Nadi 1983). Die Freisetzung von CRH mit nachfolgender Aktivierung der HPA-Achse unterliegt auch cholinergen Einflüssen, die über beide Rezeptortypen ausgeübt werden. (Naumenko 1967). Cholinerge Substanzen wie Physostigmin und Arecolin führen zu einer Erhöhung der

ACTH- und Cortisolspiegel (Risch 1980). Diese Effekte konnten auch bei gesunden Personen beobachtet werden (Rubin 1999).

Mehrere präklinische und klinische Studien deuten auf eine gestörte Signalübermittlung mittels des inhibitorisch wirksamen Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA). Die GABAergen Interneurone beeinflussen beinahe alle Transmittersysteme durch ihre inhibitorische Wirkung. Erniedrigte Aktivität von GABA bei Patienten mit Depressionen konnte in mehreren verschiedenen Studienansätzen bestätigt werden; Dabei zeigten sich erniedrigte GABA Konzentrationen im Liquor und ebenfalls im Serum/ Plasma. In neuroendokrinen Provokationsstudien mit Anwendung eines zentral wirksamen GABA-b-Rezeptormimetikums Baclofen konnte ein signifikant höherer Anstieg der Wachstumshormonkonzentrationen bei gesunden Probanden im Vergleich zu depressiven Patienten festgestellt werden, was einen Hinweis auf eine reduzierte GABA-b-Rezeptoraktivität in der Depression liefert. Es wird angenommen, dass GABA die Wirkung von Monoaminen verstärkt bzw. deren Freisetzung fördert. Unzureichende GABA-Aktivität könnte durch die Verminderung der Monoaminwirkung mit affektiven Störungen einhergehen. Dies steht auch im Einklang mit den Ergebnissen pharmakologischer Untersuchungen. Die unzureichende Aktivität des gabaergen Systems wird durch Moodstabilizer wie Lithium und Carbamazepin verstärkt, die ergänzende Wirkung auf das gabaerge System ausüben sollen und somit einen therapeutischen Effekt bewirken (I-Shin Shiah 1998).

Die Untersuchungen der Funktionsweise des *glutamatergen Systems* liefern ebenfalls mehrere Hinweise auf dessen Beteiligung in der Pathophysiologie der Depression. Dem exzitatorischen Einfluss dieses Transmitters unterliegt die synaptische Aktivität und Plastizität in zahlreichen neurogenen Schaltkreisen und Funktionen wie Lernen und Gedächtnis, Reproduktion, Verhalten und Affekt. Es übt auch Einflüsse auf neuroendokrine Funktionen und limbische Schaltkreise, die auch bei der Entstehung der Depression eine Rolle spielen. Besondere Aufmerksamkeit der Forschung gilt den Glutamat-Rezeptoren, die durch ihre Heterogenität eine Vielfalt der Wirkungen bei gleichzeitiger Funktionstrennung ermöglichen. Es existieren zwei unterschiedliche Rezeptortypen: ionotrope (iGluR) und metabotrope (mGluR) Glutamatrezeptoren. Zu den iGluR zählen Kainate, AMPA- und NMDA-Rezeptoren, die allesamt Ionenkanäle darstellen. Hohe Dichten von AMPA und NMDA Rezeptoren sind in mehreren Bereichen des Kortex sowie im Hippokampus vorhanden und spielen eine wichtige Rolle in den pathophysiologischen Vorgängen der Depression. Zahlreiche Untersuchungsergebnisse weisen daraufhin, dass durch pharmakologische Stimulation der NMDA Rezeptoren antidepressive Effekte bei

verschiedenen Tiermodellen ausgelöst werden konnten (Trullas and Skolnick 1990; Maj, Rogoz et al. 1992; Papp and Moryl 1994; Ossowska, Klenk-Majewska et al. 1997). Bei Patienten mit therapieresistenter Depression konnte durch den Einsatz von Ketamin, einem in der Anästhesie weit verbreiteten NMDA-Rezeptorantagonisten, ein schneller und stabiler therapeutischer Erfolg erzielt werden (Berman, Cappiello et al. 2000; Maeng 2007).

Auch die Beteiligung des AMPA-Rezeptors an den pathophysiologischen Vorgängen der Depressionserkrankung konnte durch Untersuchungen am Tiermodell gezeigt werden. Eine Aktivierung der AMPA Rezeptoren führt zu einem Anstieg der Brain Derived Neurotropic Factor (BDNF) -Konzentrationen in vivo und in vitro. (Zafra, Hengerer et al. 1990; Lauterborn, Lynch et al. 2000). Eine Langzeitbehandlung mit Antidepressiva führt unter anderem zu höheren AMPA-Rezeptordichten an der Oberfläche der Nervenzellen im Bereich des Hippokampus (Martinez-Turrillas, Frechilla et al. 2002; Gould, O'Donnell et al. 2008).

Die mGluR gehören zu der Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren und beinhalten die Untertypen I bis III, die entsprechend ihrer nachgeschalteten Signalkaskaden eingeteilt werden. Die glutamatergen Neurone sowie mGluR sind an der Regulation mehrerer endokriner Funktionen beteiligt und weisen eine hohe Dichte in den Bereichen des ZNS auf, die für die Hormonfreisetzung und deren Kontrolle zuständig sind. Dies sind unter anderem die parvo- und magnozellularen Neurone des NPV, Ncl. Ventromedialis, Ncl. arcuatus, Ncl. supraopticus des Hypothalamus, Hippokampus, Ncl. caudatus sowie die Hypophyse. Dies weist auf eine modulierende Wirkung glutamaterger Neurone auf die Aktivität neuroendokriner Schaltkreise hin (Witkin 2007).

Die mGluR Typ I und III scheinen in der Vermittlung der Stressreaktion eine wichtige Rolle zu spielen. Agonistische Wirkung an diesen Rezeptoren führt zu einem Anstieg von CRH bzw. ACTH mit einer konsekutiven Erhöhung der Cortisolspiegel in der Peripherie (Durand 2008).

Die pharmakologischen Untersuchungen mit Langzeitanwendung von Antidepressiva liefern weitere Hinweise auf die Beteiligung der mGluR in der Pathophysiologie der Depression. Alle 3 mGluR Typen vermitteln antidepressive Wirkungen und reagieren auf die Behandlung abhängig vom Rezeptortyp mittels Down- oder Upregulierung der Rezeptordichte an der Oberfläche der Zellen in verschiedenen Bereichen des ZNS (Pilc, Chaki et al. 2008).

2.5 Strukturelle Veränderungen bei Depression

Durch die Erkenntnisse über die neurobiologischen und neuroendokrinen Aspekte der Depression ließen sich mehrere Gehirnstrukturen identifizieren, deren Beteiligung in der

Genese der Erkrankung vermutet wird. Zur Erforschung der strukturellen Veränderungen, die mit dem Auftreten der Depression assoziiert sind, wurden in den letzten Jahren zahlreiche morphologische und funktionelle Untersuchungen mithilfe bildgebender Verfahren durchgeführt. Durch die Unterschiede der Methoden, die sich rasch verbessernden Techniken sowie oft nicht klar abgrenzbare Depressionstypen sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen jedoch nicht immer replizierbar und teilweise widersprüchlich.

In einer detaillierten Übersicht analysierten und verglichen W. Drevets und J. Savitz (Savitz and Drevets 2009) die Ergebnisse der bis dato vorliegenden Untersuchungen zu morphologischen und funktionellen Veränderungen in Major Depression. Die Beteiligung bestimmter Regionen des präfrontalen Kortex sowie der limbischen Strukturen konnte in den meisten Studien belegt werden. Des Weiteren wird im Einzelnen auf diese Bereiche aus der Sicht der morphologischen, funktionellen und neuropathologischen Untersuchungen eingegangen.

Präfrontaler Cortex. Bildgebende, funktionelle und strukturelle Untersuchungen über den Aufbau des orbitalen und medialen präfrontalen Cortex lieferten Hinweise auf die Beteiligung dieser Region in der Pathophysiologie der Depression. Die Strukturen dieser Region stehen in einer engen Verbindung mit der limbischen Formation, weisen eine Vielzahl cortiko-cortikaler Verbindungen sowie Projektionen zu den Kerngebieten des mediodorsalen Thalamus, Striatum und Formatio reticularis auf. Im Bereich des ventromedialen orbitofrontalen Cortex gilt das besondere Interesse dem anterioren Cingulum. Die Beteiligung des linken anterioren Cingulum wurde mehrmals durch unabhängige Forschungsansätze belegt. Die funktionellen Bildgebungsstudien zeigten höhere Blutflussraten sowie einen höheren Glucoseumsatz in dieser Region bei Patienten mit akuter Depression. In den volumetrischen Untersuchungen konnte vor allem bei älteren Patienten mit LOD eine Reduktion des Volumens nachgewiesen werden. Auch die Reaktion dieser Region auf die antidepressive Behandlung und Symptomverbesserung lässt sich durch positive Veränderungen des Volumens und eine Normalisierung der metabolischen Aktivität feststellen (Savitz and Drevets 2009). Neuropathologische Studien bekräftigen diese Befunde durch die korrelierenden volumetrischen Unterschiede der Nervenzellen sowie geringere Dichte der Neuroglia in diesem Gebiet bei unveränderter neuronaler Dichte (Harrison 2002). Im Bereich des dorsolateralen orbitofrontalen Cortex konnte in der Mehrheit der Untersuchungen eine geringere metabolische Aktivität in der linken Hemisphäre festgestellt werden. Die volumetrischen Ansätze brachten Hinweise auf linksseitige Volumenminderung, wobei diese Ergebnisse eine weitere Überprüfung, besonders in Hinsicht auf ihre Lateralität,

erfordern (Savitz and Drevets 2009). Neuropathologische Studien erbrachten Hinweise auf die Veränderungen der Dichte und Anzahl der Neuroglia in diesem Bereich (Harrison 2002).

Amygdala. Funktionelle Analysen mittels fMRT oder PET zeigen, dass Patienten im akuten Depressionszustand eine erhöhte Aktivität im Bereich der Amygdala in Verbindung mit dem Auftreten negativer Emotionen aufweisen. Dieses Phänomen scheint an die aktuelle Gemütslage gekoppelt und durch die Wirkung von Antidepressiva bei Patienten gleichermaßen wie bei gesunden Personen beeinflussbar zu sein; es sistiert jedoch vollständig im Stadium der klinischen Remission (Savitz and Drevets 2009). In den wenigen Forschungsansätzen, die auch gesunde Personen mit einer positiven Familienanamnese miteingeschlossen haben, konnte ein ähnlicher Effekt durch das Auslösen negativer Emotionen nach einer Tryptophandepletion erzielt werden (van der Veen, Evers et al. 2007; Monk, Klein et al. 2008).

Hippocampus. Die Hippocampusatrophie ist ein häufig untersuchtes Phänomen. Vor allem im Zusammenhang mit der Theorie der Neurotoxizität der Glucocortikoide (Sapolsky 1985) hat die Hippocampusatrophie viel Aufmerksamkeit erregt. Mehrere bildgebende Studien haben Hinweise auf eine hippocampale Atrophie bei Depression ergeben. Die unterschiedlichen Studienansätze und die unterschiedlichen technischen Methoden lassen eine Vergleichbarkeit der Untersuchungen jedoch kaum zu. In den Untersuchungen an älteren Patienten sowie an Patienten mit frühem Krankheitsbeginn und positiver Familienanamnese sind die Ergebnisse zur Hippocampusatrophie einheitlicher (Savitz and Drevets 2009). Unklar bleibt weiterhin die Frage, ob die Atrophie beidseitig auftritt, was mit der systemischen Neurotoxizität der Glucocortikoide im Einklang stehen würde, oder ob dieser Befund eine Lateralität aufweist. Die neuropathologischen Untersuchungen dieser Region tragen zur Klärung dieser Frage nur unmaßgeblich bei. In einer vergleichenden postmortem Untersuchung mithilfe immunocytochemischer Marker konnten unwesentlich höhere Zahlen apoptotischer Zellen in der Hippocampusregion bei an Depression erkrankter Patienten im Vergleich zu Kontrollen gefunden werden (Lucassen, Muller et al. 2001). Untersuchungen zu Anomalien in den synaptischen und dendritischen Verbindungen dieser Region brachten Hinweise auf eine reduzierte Arborisierung und Dichte der Dendriten subikulärer Neurone (Rosoklija, Toomayan et al. 2000). Stockmeier und Kollegen stellten an 19 Präparaten fest, dass beinahe in allen Hippocampusregionen sowie im Gyrus dentatus depressiver Patienten deutlich weniger Neuroglia enthalten ist, was möglicherweise für die radiologisch gemessenen Volumenunterschiede verantwortlich ist (Stockmeier, Mahajan et al. 2004).

Weisse Substanz. Substanzdefekte der tiefen Marklager als Ausdruck ischämischer Läsionen und lakunärer Infarkte treten gehäuft bei älteren multimorbiden Patienten mit Depressionen und bei Altersdepressionen auf. Die starke Assoziation zwischen Auftreten und Ausprägung der Substanzdefekte, oft vergesellschaftet mit weiteren kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren (RF) und der Depression konnte in einer Reihe von bildgebenden Studien nachgewiesen werden (vgl. Übersicht bei Drevets und Savitz (2009)). In den meisten Untersuchungen wurden Patienten mit Depression mit Kontrollprobanden gleichen Alters unter Ausschluss unterschiedlicher Parameter verglichen. Während der Vergleich ohne Ausschluss oder Berücksichtigung der Ausprägung der RF oder manifester kardiovaskulärer Leiden bei beiden Gruppen in der Mehrheit der Fälle eine stärkere Ausprägung der Substanzdefekte bei der Patientengruppe zeigt, wird dieser Unterschied weniger deutlich, wenn die Patienten und die Kontrollprobanden für die RF gematcht und manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen ausgeschlossen werden. Einige Untersuchungen verglichen Patienten gleichen Alters mit Erstmanifestation einer Depression im (frühen) Erwachsenenalter und Altersdepression. Dabei zeigte sich einheitlich, dass die letztere Gruppe stärker ausgeprägte Substanzdefekte aufweist (Guze and Szuba 1992; Fujikawa, Yamawaki et al. 1993; Hickie, Scott et al. 1995; Murata, Kimura et al. 2001). Auch negative Befunde werden berichtet; dabei fällt auf, dass diese Studien relativ junge Patienten ohne kardiovaskuläre RF untersucht haben (Dupont, Butters et al. 1995; Lenze, Cross et al. 1999; Silverstone, McPherson et al. 2003).

Zusammenfassend scheint das höhere Alter einen wichtigen Einfluss auf die Ausprägung der Marklagerdefekte zu haben, welche wiederum als ein wichtiger Faktor bei der Genese und Prognose der depressiven Erkrankung im Alter angesehen werden. Es wäre möglich, dass zumindest bei einer Subpopulation der Erkrankten eine vaskuläre Genese eine entscheidende Rolle spielt. In diesem Fall würde eine diffuse Unterbrechung axonaler Verbindungen zu einer Störung der affektiven und kognitiven Funktionen führen. Andererseits stellt Depression selbst einen wichtigen Risikofaktor für kardiovaskuläre und somit auch subkortikale ischämische Ereignisse dar.

3. Kognitive Leistungen

3.1 Aufmerksamkeit

Der Begriff Aufmerksamkeit umfasst eine Reihe von Funktionen, die das allgemeine Leistungsniveau sowie die kognitive und affektive Verarbeitung der Umwelt gewährleisten, und als Grundlage für Wahrnehmung, Gedächtnis und exekutive Funktionen (z.B. Planen, Problemlösen) notwendig sind. Es existiert kein einheitliches Konzept der

Aufmerksamkeitsfunktionen, das zufriedenstellend die neuropsychologischen, neuroanatomischen und funktionellen Aspekte der Aufmerksamkeit vereinigen würde.

Im Modell von van Zomeren und Brouwer (van Zomeren 1994) werden zwei Dimensionen der Aufmerksamkeit unterschieden: *Intensität* und *Selektivität*.

Unter dem Aspekt der Aufmerksamkeitsintensität können die spezifischen Funktionen *Alertness*, *Daueraufmerksamkeit* und *Vigilanz* zusammengefasst werden. Neuroanatomisch spielen Anteile der *Formatio reticularis* (FR), Areale des dorsolateralen präfrontalen und inferioren parietalen Cortex der nicht dominanten Hemisphäre, Thalamuskern und der *Gyrus cinguli* eine wichtige Rolle.

Alertness, oder Aufmerksamkeitsaktivierung, kann in tonische, phasische und intrinsische *Alertness* eingeteilt werden. Die tonische *Alertness* umfasst die allgemeine Wachsamkeit – ein physiologischer Zustand, der tageszeitliche Schwankungen aufweist. Die phasische Komponente kann als gezielte Steigerung des Aufmerksamkeitsniveaus nach einem Warnreiz aufgefasst werden. Elektrophysiologisch findet diese Komponente als Erwartungswelle im EEG ihr Korrelat. Die intrinsische *Alertness* beschreibt die Fähigkeit, das Aufmerksamkeitsniveau in Abwesenheit eines Warnreizes, d.h. selbstgeneriert zu steigern.

Als *Daueraufmerksamkeit* bezeichnet man die Fähigkeit, sich über einen längeren Zeitraum zu konzentrieren. Eine Variante stellt die *Vigilanz* dar - die Fähigkeit, das Aufmerksamkeitsniveau auch unter monotonen Bedingungen bei seltener Reizfrequenz aufrechtzuerhalten.

Der Aspekt der Aufmerksamkeitsselektivität umfasst die Funktionen der *selektiven* und *geteilten Aufmerksamkeit* sowie die *Aufmerksamkeitsflexibilität*. Die an diesen Aufmerksamkeitskomponenten beteiligten neuroanatomischen Strukturen befinden sich unter anderem im inferioren frontalen Cortex, im Thalamus, und im anterioren Cingulum der dominanten Hemisphäre.

Die *Selektivität* beschreibt die Fähigkeit, bestimmten Reizen höhere Priorität und bevorzugte Verarbeitung zuzuteilen, wobei gleichzeitig eine Unterdrückung anderer irrelevanter Informationen stattfindet. Als *geteilte Aufmerksamkeit* wird die Fähigkeit bezeichnet, die Aufmerksamkeit gleichzeitig auf mehrere unterschiedliche Reize zu richten und diese gleichermaßen zu beachten und zu verarbeiten. Die *Aufmerksamkeitsflexibilität* erlaubt einen schnellen Wechsel zwischen unterschiedlichen Informationsquellen.

Trotz der Versuche, Aufmerksamkeitsfunktionen als eine integrale Einheit in verschiedenen Modellen darzustellen, ist eine exakte Abgrenzung gegenüber anderen kognitiven Systemen schwierig. Die engen funktionellen sowie neuroanatomischen Verbindungen zwischen

Aufmerksamkeit und dem exekutiven Funktionssystem als Überwachungs- und Steuerinstanz führen zu mehrfachen Überschneidungen dieser Systeme. Auch emotionale Aspekte und Motivation sind mit Aufmerksamkeitsfunktionen gekoppelt und können diese beeinflussen (Sturm 2009).

3.2 Gedächtnis

Das Arbeitsgedächtnis ist vergleichbar mit einem Informationsspeicher, der mit einer begrenzten zeitlichen und räumlichen Kapazität Informationen unterschiedlicher Qualität verarbeitet und zur Ausführung komplexer kognitiver Aufgaben bereithält. Nach dem Mehrkomponentenmodell nach Baddeley und Hitch (1994) ist das Arbeitsgedächtnis als eine Schnittstelle zwischen Kurz- und Langzeitgedächtnis für die zeitlich begrenzte Verarbeitung sowie Speicherung und Bereitstellung eingehender Informationen zuständig. Es setzt sich aus mehreren Speichersystemen zusammen. Diese teilen sich nach Qualität der gespeicherten Information in eine *phonologische Schleife*, einem für die Verarbeitung von verbalen Informationen zuständigem Subsystem, sowie dem *räumlich-visuellen Notizblock*, der der Verarbeitung von visuell-räumlichen Informationen dient. Das *episodische Gedächtnis*, eine Komponente, die wesentlich später diesem Modell beigelegt wurde, ist als ein Speicher limitierter Kapazität zu betrachten, der zur Codierung unterschiedlicher Qualitäten fähig ist und diese als „Episoden“ aufbewahrt. Diese Subsysteme unterliegen der Kontrolle durch die „zentrale Exekutive“, die eine übergeordnete Koordinationsinstanz darstellt. Diese kontrolliert im wesentlichen die Subsysteme und koordiniert die Speicherung der Informationen, d.h. ihre Übertragung ins Langzeitgedächtnis (Gathercole 1994).

Neuroanatomisch sind mehrere Strukturen und Faserverbindungen am Gedächtnissystem beteiligt. Dabei ist bekannt, dass bestimmte Gedächtnisfunktionen von der Integrität bestimmter Bereiche abhängig sind. Das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis werden Strukturen im dorsolateralen präfrontalen und im parietalen Cortex zugeordnet. Diese räumliche Verteilung lässt sich auch durch die enge Koppelung dieser beiden Gedächtnissysteme mit den Prozessen der Aufmerksamkeit und der Exekutive nachvollziehen. Als weitere wichtige Region wurde bereits nach den Beschreibungen des Patienten H.M. der Temporallappen identifiziert. Die hippocampale Formation und die angrenzenden Gebiete bestehend aus dem Gyrus parahippocampalis und dem entorhinalen Cortex gelten als Schlüsselstrukturen für die Einspeicherung und Konsolidierung von Gedächtnisinhalten. Die Amygdala gilt als eine der wichtigsten Strukturen der emotional betonten Gedächtnisprozesse. Weitere beteiligte Strukturen sind Anteile des basalen Vorderhirns, dienzephalische Strukturen, wie z. B. Corpora mammillaria und Thalamus, Gyrus cinguli und verschiedene Bereiche des Assoziationscortex.

Beim prozeduralen Gedächtnis spielen unter anderem die Basalganglien sowie das Cerebellum eine besondere Rolle. Jede einzelne der Gedächtnisfunktionen setzt die Intaktheit der beteiligten Regionen voraus (Pritzel 2003).

3.3 Exekutive Funktionen

Unter dem Begriff der exekutiven Funktionen werden „höhere“ kognitive Leistungen zusammengefasst, wie Planen und Problemlösen, Initiieren und Inhibition von Handlungen, kognitive Flexibilität, Koordinierung von Informationen und Fehleranalyse, die uns Entscheidungsfindung, Reaktionsanpassung sowie ein der Umwelt adäquates Verhalten insgesamt ermöglichen. Die Handlungsplanung beinhaltet mehrere Schritte: vom ersten Entwurf des Handlungsmodells bis zur Handlungsausführung durchläuft sie einen Optimierungsprozess, bei dem potentiell blockierende Randbedingungen und Alternativen berücksichtigt werden. Die Überwachung und Koordination dieser Vorgänge geschieht durch die exekutive Kontrolle.

In dem „Working Memory“ Modell von Baddeley und Hitch (1994) ist die zentrale Exekutive die Kontrollinstanz der Handlungsplanung. Shallice und Norman (1988) haben in ihrem Modell zwei qualitativ unterschiedliche Prozesse definiert: das „contention scheduling system“ (CSS) und das „supervisory attentional system“ (SAS). Dabei übernimmt das CSS die Kontrolle über die Ausführung von Routinehandlungen. Die in diesem Modus ablaufenden Handlungen sind gespeicherte Verhaltensprogramme, die rasch und ohne Verhaltensvariationen bei geringer mentaler Anstrengung ablaufen. Das SAS ist ein generelles Planungsprogramm, das dem CSS übergeordnet ist und die Kontrolle in neuen bzw. komplexen Situationen mit hohen Anforderungen übernimmt. Es ist flexibel, arbeitet wesentlich langsamer als das CSS und übernimmt die Verhaltenssteuerung, wenn neue Verhaltensschemata entwickelt werden müssen, oder wenn vorhandene Handlungsschemata (Routinen) unterbrochen werden sollen.

Nach Drechsler (Drechsler 2007) kann man vier Regulationsebenen exekutiver Funktionen unterscheiden: Kognition, Emotion, Aktivität und soziale Ebene. Damit werden auch klinisch relevante Aspekte, wie Aktivitätsregulation, Störungsbewusstsein, emotionale und soziale Regulation und Kommunikationsverhalten, berücksichtigt.

Anatomisch lassen sich exekutive Funktionen keinem eindeutigen Gebiet zuordnen, da sie eine intakte Zusammenarbeit mehrerer Bereiche voraussetzen, die untereinander eng vernetzt sind. Generell zählt der Frontallappen zu den wichtigsten Strukturen für die exekutiven Funktionen. Dieses Gebiet umfasst etwa 40% des gesamten Neokortex und beinhaltet zahlreiche subkortikale Faserverbindungen und einzelne anatomisch und funktionell

abgrenzbare Cortexbereiche, von denen die präfrontale Region von besonderer Bedeutung ist. Die weitere grobe anatomischfunktionelle Einteilung der präfrontalen Region erfolgt in dorsolateralen, orbitofrontalen und anterioren cingulären Cortex (ACC) samt seiner Verbindungen. Anhand der Verhaltensmuster, die für die Störungen des jeweiligen Teilgebiets typisch sind, erfolgt die klinische Syndromeinteilung. Man spricht vom dorsolateralen Präfrontalhirnsyndrom, bei dem eine mangelnde kognitive Flexibilität, Defizite der Handlungsplanung, der Konzepterkennung und des Gedächtnisabrufs typisch sind. Das Orbitofrontalhirnsyndrom ist hauptsächlich durch die Veränderungen der Persönlichkeit im Sinne einer Enthemmung und Störung der inhibitorischen Kontrolle gekennzeichnet. Schädigungen, die den ACC miteinbeziehen, führen unter anderem zu Antriebsminderungen, Desinteresse, Apathie und Perservationsverhalten (Sturm 2009). Es wird angenommen, dass ACC als Integrationsstelle für emotionalen, kognitiven und motorischen Input eine entscheidende Rolle für Initiation, Motivation und Verhaltenssteuerung spielt (Devinsky, Morrell et al. 1995).

3.4 Kognition in der Depression

Die Beeinträchtigung kognitiver Funktionen bei Depression kann zu erheblichen Einschränkungen der Betroffenen im alltäglichen Leben führen. Die Beobachtung, dass kognitive Leistungen bei Patienten mit affektiven Störungen beeinträchtigt sein können, wurde in mehreren Studien bestätigt und gilt heute als erwiesen. Die Häufigkeitsangaben variieren stark zwischen 20-70% (Beblo and Herrmann 2000). Unklar bleibt, welche Ursachen die Defizite im kognitiven Bereich haben, welche krankheitsbedingten oder endogenen Faktoren zu dieser Entwicklung beitragen oder einen protektiven Effekt aufweisen.

Bei den Patienten, die kognitive Defizite im Verlauf der Krankheit entwickeln, konnte kein eindeutiges, für Depression spezifisches neuropsychologisches Profil festgestellt werden. Vielmehr zeigt sich ein diffuses Störungsmuster, das alle kognitiven Domänen betreffen kann und oft als Ausdruck einer globalen frontalen Funktionsstörung interpretiert wird (Veiel 1997; Hammar and Ardal 2009; Reppermund, Ising et al. 2009; Marazziti, Consoli et al. 2010). Im Verlauf der Erkrankung wird eine teilweise Verbesserung der neuropsychologischen Leistungen beschrieben, jedoch können die Defizite auch nach vollständiger Remission der affektiven Symptomatik persistieren (Beblo and Herrmann 2000; Paelecke-Habermann, Pohl et al. 2005; Reppermund 2007; Nakano, Baba et al. 2008; Baba, Baba et al. 2010).

Aufmerksamkeit. Die Aufmerksamkeitsleistungen können bei Depressiven leicht bis schwer beeinträchtigt sein. Eine eindeutige Trennung und damit selektive Untersuchung der einzelnen Teilfunktionen der Aufmerksamkeit ist kaum möglich und es herrscht keine einheitliche Meinung darüber, ob und welche Aspekte der Aufmerksamkeit beeinträchtigt sind und welche Auswirkungen dies auf andere neuropsychologische Leistungen hat. Depressive Patienten weisen häufig längere Reaktionszeiten auf, die mit der zunehmenden Komplexität der Aufgabenstellung zunehmen (Rief and Hermanutz 1996), wohingegen sie bei einfachen Reaktionsaufgaben keine oder nur geringe Defizite zeigen. So haben Patienten in den Aufgaben zur selektiven Aufmerksamkeit und Alertness erst mit steigender Komplexität auffällige Ergebnisse (Beblo and Herrmann 2000; Austin, Mitchell et al. 2001). Dies scheint durch eine längere Entscheidungszeit bedingt zu sein, und weniger durch eine verlangsamte Verarbeitung oder motorische Reaktion (Beblo and Herrmann 2000).

Untersuchungen der psychomotorischen Geschwindigkeit ergaben mehrheitlich signifikante Defizite bei Patienten mit Depression (Christensen, Griffiths et al. 1997; Viel 1997; Reischies and Neu 2000; Ravnkilde, Videbech et al. 2002). Übereinstimmend ist auch die Datenlage über Auffälligkeiten im Bereich der geteilten Aufmerksamkeit; widersprüchlich ist dagegen die Meinung über die Leistungen im Bereich der Daueraufmerksamkeit und Vigilanz (Beblo and Lautenbacher 2006).

Gedächtnis. Eine häufige Beobachtung im Rahmen einer Depression sind Störungen im deklarativen Gedächtnis; dagegen scheint das explizite Gedächtnis nicht beeinträchtigt zu sein (Beblo and Herrmann 2000). Neben den Defiziten sowohl im unmittelbaren als auch im verzögerten Abruf und im Wiedererkennen verbaler Inhalte, zeigen depressive Patienten insgesamt einen geringeren Lernerfolg und höhere Vergessensraten bei verbalen Lernaufgaben (Beblo and Herrmann 2000; Marazziti, Consoli et al. 2010). Auch im Bereich des visuellen und verbalen Arbeitsgedächtnisses werden Defizite berichtet. Defizite im Arbeitsgedächtnis konnten in einer Reihe von Untersuchungen in unterschiedlichen Testanordnungen belegt werden (Brand, Jolles et al. 1992; Brown, Scott et al. 1994; Elliott, Sahakian et al. 1996; Landro, Stiles et al. 2001). Dagegen scheint das Kurzzeitgedächtnis, das in Form von einfacher Merkspanne gemessen wird, nicht oder nur geringfügig betroffen zu sein (Beblo and Herrmann 2000; Landro, Stiles et al. 2001; Porter, Gallagher et al. 2003). Eine mögliche Erklärung ist, dass Defizite im Kurzzeitgedächtnis sekundär im Rahmen der Beeinträchtigungen im Bereich der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen auftreten (Marazziti, Consoli et al. 2010). Ein weiterer Erklärungsversuch basiert auf der Theorie von Hasher und Zacks (Hasher and Zacks 1979), in der eine Unterscheidung in „automatic processes“ und „effortfull processes“ vorgenommen wird. Demnach würden Depressive vor

allem bei den „effortfull processes“ Schwierigkeiten zeigen, also bei Aufgaben mit höheren mentalen Anforderungen, die zusätzlich Aufmerksamkeits- und exekutive Leistungen beanspruchen, während automatische Prozesse der Informationsverarbeitung nicht oder wenig beeinträchtigt seien (Austin, Mitchell et al. 2001; Marazziti, Consoli et al. 2010). In einer Untersuchung, die sich speziell mit dieser Fragestellung auseinandersetzte, kamen Rohling und Scogin (Rohling and Scogin 1993) zum Ergebnis, dass die Gedächtnisdefizite in der Depression nicht allein durch die Beeinträchtigung anderer kognitiver Domänen erklärt werden können. In einer anderen Studie, die hauptsächlich jüngere Patienten untersucht hat, kamen die Autoren zum Ergebnis, dass die neuropsychologischen Auffälligkeiten in der Gruppe der Depressiven vor allem durch die Beeinträchtigung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit bedingt ist, während die „effortful processes“ nicht beeinträchtigt wären (Den Hartog, Derix et al. 2003).

Exekutive Funktionen

In einem aktuellen Review fassen Hammar et. al. (Hammar and Ardal 2009) zusammen, dass trotz teilweise widersprüchlicher Ergebnisse, Beeinträchtigungen in allen Teilfunktionen der exekutiven Domäne auftreten können. Mehrheitlich wird die Kognitive Flexibilität als beeinträchtigt beschrieben. Auch bei den sog. Fluency-Aufgaben, die zur Untersuchung der Wortflüssigkeit eingesetzt werden, zeigen Patienten mit Depressionen konsistent Einbußen (Veiel 1997; Beblo and Herrmann 2000; Austin, Mitchell et al. 2001; Landro, Stiles et al. 2001; Ravnkilde, Videbech et al. 2002; Marazziti, Consoli et al. 2010)

Eine weitere Beeinträchtigung wird bei Inhibitionsprozessen beobachtet. Klinisch lässt sich durch Verhaltensbeobachtungen zeigen, dass es depressiven Patienten schwer fällt, ihre negativen Gedanken und alten Verhaltensroutinen zu unterdrücken (Den Hartog, Derix et al. 2003; Harvey, Le Bastard et al. 2004; Beblo and Lautenbacher 2006).

Auch die Fähigkeit zu planen und Konzepte zu bilden kann bei Depressiven eingeschränkt sein, wobei aber die Datenlage zu diesem Aspekt uneinheitlich ist (Beblo and Herrmann 2000; Porter, Bourke et al. 2007; Hammar and Ardal 2009).

3.5 Einflussfaktoren auf neuropsychologische Leistungen in der Depression

Eine der Erklärungen für die Inkonsistenz der Studienergebnisse und deren schlechte Reproduzierbarkeit ist die hohe Heterogenität des untersuchten Probandenkontingents. Die Anwendung von DSM IV oder ICD 10- Klassifikationssystemen bei der Diagnosestellung, der Einsatz verschiedener Untersuchungsmethoden, eine unscharfe Trennung zwischen den Subtypen der Erkrankung, Geschlecht, Alter, Bildungsgrad, Erkrankungsdauer und -schwere

sowie Medikation zum Zeitpunkt der Untersuchung oder der Therapieverlauf in der Vorgeschichte stellen potentielle Probleme bei der Replikation und Interpretation der gewonnenen Ergebnisse dar.

Die Abhängigkeit der klinischen Ausprägung der kognitiven Defizite vom Alter ist eine häufig untersuchte Frage. Der Wandel sowie teilweise Abbau der kognitiven Leistungen entspricht einem natürlichen Alterungsprozess des menschlichen Gehirns. Dieser kann durch zahlreiche Faktoren in seiner Ausprägung verstärkt werden und zu klinischen Auffälligkeiten in einem oder mehreren Bereichen und zur Beeinträchtigung im alltäglichen Leben führen. Das Auftreten depressiver Symptome im höheren Alter wirft häufig die Frage nach differenzialdiagnostischen Überlegungen auf. Tatsächlich zeigen die sog. „late onset Depression“ (LOD) und das demenzielle Syndrom eine hohe Koinzidenz unter der älteren Bevölkerung (Beblo and Lautenbacher 2006). Im Gegensatz zur „early onset Depression“ (EOD) zeigt die LOD eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten hirnganorganischer Veränderungen (Herrmann, Goodwin et al. 2007), während die familiäre Anamnese häufig leer für affektive Störungen ist (Devanand, Adorno et al. 2004).

In einer Metaanalyse kamen Herrmann und Kollegen zum Ergebnis, dass die älteren Patienten deutlichere Einbußen in den Bereichen exekutive Funktionen und kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit aufweisen, während die Gedächtnisdefizite beider Altersgruppen vergleichbar sind. In Zusammenschau mit den Ergebnissen aus den bildgebenden und neuropathologischen Studien erklären die Autoren ihre Feststellung durch vaskulär bedingte strukturelle Abweichungen im Bereich des frontostriatalen Cortex, die vor allem für die LOD typisch zu sein scheinen und gleichermaßen die graue und die weiße Substanz betreffen. Demnach würden kardiovaskuläre Risikofaktoren eine entscheidende Rolle bei der Pathologie der LOD spielen (Herrmann, Goodwin et al. 2007).

Es gibt jedoch Befunde, die die Gültigkeit dieser Aussagen einschränken. Die Autoren räumen des Weiteren ein, dass es bei den in die Metaanalyse einbezogenen Studien keine einheitlich definierte Altersgrenze als cut-off Kriterium für die Diagnose einer LOD galt, wobei Altersgrenzen zwischen 50 bis 65 Jahren angegeben wurden. Eine altersbasierte Einteilung der gleichen Patienten in die LOD und EOD-Gruppen würde somit abhängig von den einzelnen Studien unterschiedlich ausfallen (Herrmann, Goodwin et al. 2007). In einer weiteren Untersuchung, die über 3 Jahre durchgeführt wurde, konnten Pallson und Kollegen die vaskuläre Hypothese der LOD nicht bestätigen. Dabei war die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Demenz innerhalb des Beobachtungszeitraums von 3 Jahren für die Patienten mit frühem Krankheitsbeginn signifikant höher (Pallson, Aevvarsson et al. 1999).

Für eine Subpopulation der älteren Patienten mit Depression scheint das kardiovaskuläre Risiko tatsächlich einen entscheidenden ursächlichen Faktor zu spielen. Das Auftreten der kardiovaskulär bedingten zentralen Läsionen im höheren Alter ist jedoch ein sehr verbreitetes Phänomen, das oft klinisch stumm bleiben kann. Zudem ist das hohe kardiovaskuläre Risiko ein ebenso wesentliches Problem bei den jüngeren Patienten mit Depressionen (Devanand, Adorno et al. 2004). In einer Untersuchung führten Brown et. al. eine Einteilung innerhalb der Gruppe der Depressiven abhängig von der kognitiven Leistung und nicht als Vergleich älter vs. jünger. Erfolgte die primäre Einteilung des Patientenkollektivs nach Ausmaß der kognitiven Defizite, waren keine eindeutigen Altersunterschiede zwischen den Gruppen feststellbar (Brown, Scott et al. 1994).

Als weitere Faktoren könnten die Symptomkonstellation und der Subtyp der Depression einen Einfluss auf die Ausprägung neuropsychologischer Defizite haben. So finden sich bei einer bipolaren Depression deutlich größere kognitive Beeinträchtigungen verglichen mit der unipolaren Depression. Hier fallen vor allem bei älteren Patienten mit bipolaren Störungen deutlichere Gedächtnisdefizite auf, aber auch andere kognitive Bereiche können betroffen sein (Burt, Prudic et al. 2000; Beblo and Lautenbacher 2006). Auch beim Vergleich von Patienten mit Dysthymie und Major Depression sind Unterschiede zu Gunsten der Dysthymie zu finden (Palsson, Aevansson et al. 1999). Das Auftreten zusätzlicher Symptome, wie Melancholia oder psychotische Merkmale, werden ebenso mit schwereren neuropsychologischen Beeinträchtigungen assoziiert (Beblo and Lautenbacher 2006; Porter, Bourke et al. 2007). Dagegen zeigt die Mehrheit der Untersuchungen, dass der Schweregrad der Depression innerhalb einer Subgruppe keinen Einfluss auf die Ausprägung kognitiver Defizite zu haben scheint (Beblo and Herrmann 2000).

4. Fragestellungen und Hypothesen

Folgende Fragestellungen bilden die Grundlage der vorliegenden Arbeit:

- 1) Lassen sich Zusammenhänge zwischen kognitiven Defiziten und Veränderungen im basalen Cortisolspiegel im Rahmen einer Depression finden?

Zur Untersuchung dieser Frage wurden Patienten mit der Diagnose einer Depression entsprechend den Ergebnissen der klinisch-neuropsychologischen Untersuchung in die Gruppen mit (DEP+) und ohne (DEP-) kognitive Einbußen eingeteilt. Anschließend wurden der kognitive Status und die Cortisolwerte der beiden Patientengruppen zum Zeitpunkt der

Klinikaufnahme sowie zum Zeitpunkt der Entlassung untereinander sowie mit der Kontrollgruppe verglichen.

2) Welchen Einfluss hat der Schweregrad der Erkrankung auf den kognitiven Status in der Depression?

Zur Untersuchung dieser Fragestellung wurden die neuropsychologischen Leistungen in den einzelnen Domänen mittels statistischer Methoden auf möglichen Zusammenhang mit der Höhe der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) Scores überprüft

Daraus lassen sich für die Einteilung DEP+/DEP- folgende Hypothesen ableiten:

- ⇒ *H1*: Patienten der Gruppe DEP+ weisen signifikant höhere Cortisolwerte auf als Patienten der Gruppe DEP- und die Kontrollen;
- ⇒ *H2*: Patienten der Gruppe DEP+ weisen signifikant höhere HDRS-Summscores als Patienten der Gruppe DEP- auf ;
- ⇒ *H3*: Patienten der Gruppe DEP+ zeigen signifikante Verbesserungen der kognitiven Leistungen in mindestens einem Bereich zum Zeitpunkt der Entlassung im Vergleich zur Erstuntersuchung.

3) Lassen sich bei einer anderen Klassifizierung des Patientenkollektivs (z.B. auf Grund ihrer HDRS-Scores oder Cortisolwerte) Unterschiede in der kognitiven Leistung zwischen den Subgruppen feststellen?

Nach einer weiteren Einteilung desselben Patientenkollektivs anhand der Cortisolwerte in die Gruppen „Cortisol high“ (CH) und „Cortisol low“ (CL) bzw. anhand der Hamiltonscores in die Gruppen „Hamilton high“ (HH) und „Hamilton low“ (HL) wurden diese Parameter sowie die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen der Gruppen untereinander verglichen.

Daraus leiten sich für die Einteilung des Patientenkollektivs CH/CL anhand der Cortisolwerte zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme folgende Hypothesen ab:

- ⇒ *H4*: Gruppe CH weist signifikant höhere Hamiltonwerte als Gruppe CL auf;
- ⇒ *H5*: Gruppe CH weist signifikant schlechtere Ergebnisse in mindestens einem der Bereiche Aufmerksamkeit, Gedächtnis oder Exekutive Funktionen als Gruppe CL auf.

Für die Einteilung des Patientenkollektivs HH/HL anhand der Hamiltonwerte zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme leiten sich folgende Hypothesen ab:

- ⇒ *H6*: Gruppe HH weist signifikant höhere Cortisolwerte als HL auf
- ⇒ *H7*: Gruppe HH weist signifikant schlechtere Ergebnisse in mindestens einem der Bereiche Aufmerksamkeit, Gedächtnis oder Exekutive Funktionen als Gruppe HL auf

5. Probanden und Methoden

5.1. Stichprobe

Für die vorliegende Studie wurden Patienten des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München sowie gesunde Personen im Alter von 55 bis 74 Jahren rekrutiert. Als Einschlusskriterium für die Patientengruppe galt das Vorliegen einer depressiven Episode (ICD10 Code: F32.0, F32.1, F32.2) bzw. einer rezidivierenden depressiven Störung (ICD10 Code: F33.0, F33.1, F33.2). Zu den Ausschlusskriterien gehörten das Auftreten von psychotischen Symptomen (ICD10 Code: F32.3 und F33.3) oder das Vorliegen anderer psychiatrischer oder neurologischer Erkrankungen, Missbrauch von Suchtmittel oder Suchterkrankungen einschließlich Medikamentenabusus sowie eingeschränkte Hör- oder Sehfähigkeiten oder mangelnde Deutschkenntnisse. Des Weiteren galten Multimorbidität und Einnahme von Medikamenten mit Auswirkung auf die Kognition als Ausschlusskriterien. Die Stichprobe der Patienten mit Depression umfasste unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien 67 Personen.

Für die Kontrollgruppe wurden 16 Personen entsprechenden Alters und Bildungsgrades einmalig untersucht. Für die Auswahl der Kontrollgruppe galten die gleichen Ausschlusskriterien wie für die Auswahl der klinischen Gruppe.

5.2 Untersuchungsdesign

Alle Patienten nahmen zu Beginn ihres stationären Aufenthalts an der neuropsychologischen Untersuchung sowie an einer laborchemischen Cortisolbestimmung im Serum teil.

Für die vorliegende Untersuchung wurde eine einmalige Bestimmung des basalen Cortisols vorgenommen. Dabei handelte es sich um den morgendlichen Nüchternwert, der entsprechend dem circadianen Rhythmus den Peakwert während der höchsten Aktivierung der HPA-Achse darstellt. Die Bestimmung dieses basalen Cortisolwerts erfolgte im Rahmen der ersten Blutentnahme in der Regel am ersten Morgen des stationären Aufenthaltes nüchtern zwischen 8 und 9 Uhr.

Die erste neuropsychologische Untersuchung fand stets nach der Bestimmung des basalen Cortisols (d.h. nach dem die Patienten gefrühstückt hatten und eine Ruhepause von mindestens 30 Minuten verstrichen war), jedoch innerhalb der ersten stationären Woche statt. Die Einteilung der klinischen Gruppen erfolgte anhand der Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung in eine Gruppe der depressiven Personen mit kognitiven Defiziten DEP+ und entsprechend einer Gruppe der depressiven Personen mit einem

unauffälligen kognitiven Status DEP-. Am Ende des stationären Aufenthaltes wurde bei den Patienten erneut eine Basalcortisolspiegelbestimmung im Serum durchgeführt. Zusätzlich fand eine Erhebung des neuropsychologischen Status bei einem Teil der Patienten der Gruppe DEP+ zum Zeitpunkt der stationären Entlassung im Zustand der subjektiven und objektiven Remission der depressiven Symptomatik statt.

Das Vorliegen eines kognitiven Defizits wurde anhand der Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung festgestellt, wenn mindestens eines der Untersuchungsergebnisse 1,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert der Normalstichprobe lag. Zur Abgrenzung einer fortgeschrittenen kognitiven Beeinträchtigung bzw. einer dementiellen Erkrankung wurde die Grenze von mindestens 24 Punkten in MMSE festgelegt.

Im festgelegten Datenerhebungszeitraum wurden insgesamt 67 Patienten mit der Diagnose „Depression“ untersucht und in die Datenanalyse eingeschlossen. 19 Personen wiesen in der Erstuntersuchung keine kognitiven Beeinträchtigungen laut den oben definierten Kriterien auf und wurden in die Gruppe DEP- zusammengefasst. Weitere 48 Patienten zeigten Auffälligkeiten im kognitiven Status in der Erstuntersuchung und bildeten die Gruppe DEP+. 14 Patienten willigten in die erneute Kontrolluntersuchung zum Zeitpunkt der Entlassung ein und bildeten die Verlaufsgruppe DEP+.

Die 16 Probanden der Kontrollgruppe wurden einlig einer neuropsychologischen Untersuchung sowie einer Basalcortisolbestimmung unterzogen.

5.3. Interviews und Ratings

5.3.1 Soziodemographischer Fragebogen

Zur Erfassung der demographischen Daten der Testpersonen wurde im Vorfeld der neuropsychologischen Untersuchung ein kurzes Interview mithilfe eines standardisierten soziodemographischen Fragebogens geführt. Dabei wurden Alter, Geschlecht, Schulbildung und Gesamtbildungsjahre, der zuletzt ausgeübter Beruf, eventuelle Verwendung von Sehhilfen und Art der Visusbeeinträchtigung mündlich vom Untersucher abgefragt und schriftlich in den Untersuchungsunterlagen festgehalten.

5.3.2 Hamilton Depression Rating Scale

Die Einschätzung des Schweregrades der depressiven Symptomatik erfolgte zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme sowie der Entlassung durch den behandelnden Arzt anhand der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton 1960). Dieses Instrument dient als

eines der Standardverfahren zur Depressionseinschätzung und wurde im Rahmen des therapeutischen Gesprächs zwischen dem Patient und dem behandelnden Psychiater durchgeführt.

Die Fremdbeurteilungsscala besteht aus 21 Items, die die Intensität der Symptome in dreifacher oder fünffacher Abstufung beschreibt und erfasst folgende Bereiche: Stimmung, Angst, Schlafstörungen, Arbeit und soziale Aktivitäten, somatische Symptome, psychomotorische Unruhe, Suizidalität, Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit, Depersonalisations- oder Derealisationssymptome, Zwangs- und paranoide Symptome. Die Symptombewertung bezieht sich auf den Zeitraum der letzten 7 Tage. Obwohl keine Normwerte gemessen an Eichstichproben vorliegen, haben sich aus der langjährigen umfangreichen klinischen Erfahrung folgende Cut-off Werte zur Einschätzung des Schweregrades bewährt: Werte zwischen 7-17 Punkten gelten als leichte Depression, zwischen 18-25 als mittelgradige, und Werte ab 25 Punkten als schwere Depression. Im Zustand der Remission sollte der Hamilton-Score nicht den Wert von 7 Punkten überschreiten.

5.4. Neuropsychologische Untersuchungsmethoden

Im Folgenden wird auf die einzelnen neuropsychologischen Untersuchungsverfahren eingegangen. Die Reihenfolge der Auflistung entspricht jedoch nicht der tatsächlichen Untersuchungsreihenfolge.

5.4.1 CERAD

Die für die neuropsychologische Untersuchung verwendete CERAD-Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) ist ein weit verbreitetes Instrument zur Demenzdiagnostik, das vom National Institute of Aging 1988 entwickelt wurde (Morris 1988). Die deutschsprachige Version wurde Ende 1998 von den Mitarbeitern der Memory-Klinik der Universität Basel ausgearbeitet und wird seit dem auch im deutschsprachigen Raum eingesetzt (Memory Clinic Basel 2005). Die Testbatterie erfasst die Bereiche Gedächtnis, Sprache, Praxie und Orientierung (Welsh-Bohmer 1997). Die in dieser Studie verwendete Version CERAD-Plus stellt eine erweiterte Variante dar und enthält zusätzlich zu den Standardtests (verbale Flüssigkeit (Tiere), Boston Naming Test, Mini-Mental-State-Examination (MMSE), Wortliste Lernen/Abruf/Wiedererkennen, Figuren Kopieren/Abruf) den Trail Making Test A und B sowie die lexikalische Wortflüssigkeit. Es wurden alle Tests mit Ausnahme des Trail Making B für die Datenerhebung verwendet. Dieser Untertest wurde

ausgeschlossen, da sich bereits in den Voruntersuchungen gezeigt hat, dass sich ein großer Teil der Probanden mit der Durchführung dieses Tests überfordert fühlte.

Die verwendeten Originaltestvorlagen wurden den Probanden stets in gleicher Reihenfolge unterstützt durch formgerechte standardisierte Anleitung präsentiert. Die Ergebnisse wurden verdeckt auf vorgefertigten Unterlagen notiert. Die endgültige Auswertung erfolgte mit Unterstützung eines von der Memory-Clinic Basel entwickelten Excel-basierten Programms, mit dem eine probandenbezogene Aufstellung der z-Werte abhängig vom Alter, Geschlecht und Anzahl der Bildungsjahre für jedes der Untersuchungsergebnisse ermittelt wurde.

5.4.2 Mini-Mental State Examination

Das hier verwendete Verfahren entstammt der CERAD-Plus Testbatterie und stellt eine abgewandte Form des 1975 entwickelten MMSE- Testverfahrens (Folstein, Folstein et al. 1975), das als eines der häufigsten Screeningtest bei Demenzerkrankungen eingesetzt wird. Untersucht werden Orientierung, Konzentrations- und Merkfähigkeit, Sprache und konstruktive Praxis. In der MMSE-Untersuchung aus CERAD-Plus wird im Unterschied zum Originalverfahren die serielle Subtraktionsaufgabe „100-7“ durch das Rückwärtsbuchstabieren des Wortes „PREIS“ ersetzt.

Das Summenscore des MMSE ging in die Einschlusskriterien mit ein.

5.4.3 Untersuchung von Gedächtnis

5.4.3.1 Zahlenspannen

Zur Erfassung der Arbeits- sowie Kurzzeitgedächtnisleistungen wurden *Zahlenspannen vorwärts* und *Zahlenspannen rückwärts* aus der revidierten Version der Wechsler Memory Scale (Wechsler 1945; Wechsler 1974; Wechsler 1997) eingesetzt.

Bei dem Untertest *Zahlenspannen vorwärts* handelt es sich um ein Verfahren zur Untersuchung des Kurzzeitgedächtnisses. Es wird jeweils eine Zahlenreihe aufgesagt, die unmittelbar danach wiederholt werden soll. Bei jedem zweiten Beispiel steigt die Länge der Zahlenreihe um eine Ziffer, angefangen bei drei bis hin zu acht Ziffern.

Bei den *Zahlenspannen rückwärts* handelt es sich um ein Testverfahren zum Arbeitsgedächtnis. Die Untersuchung läuft ähnlich ab wie bei *Zahlenspannen vorwärts*, die Zahlenreihen müssen jedoch in der umgekehrten Reihenfolge wiederholt werden. Die Zahlenreihen fangen mit zwei Ziffern an und steigen bis auf insgesamt sieben Ziffern.

Jede vollständig richtig wiederholte Zahlenreihe wird mit einem Punkt bewertet. Bei zwei aufeinander folgenden fehlerhaften Zahlenreihen wird die Untersuchung abgebrochen.

Die maximal Mögliche Punktzahl je Untertest ist zwölf. Zur Auswertung der Ergebnisse werden die Rohwerte der jeweiligen Untertests mithilfe einer Normwerttabelle in Prozentränge umgewandelt.

5.4.3.2 Logisches Gedächtnis I und II

Zur Untersuchung der unmittelbaren und verzögerten Textreproduktion wurden die Tests Logisches Gedächtnis I und II aus der revidierten Version der Wechsler Memory Scale (Wechsler 1997) eingesetzt. Beim Logischen Gedächtnis I wird dem Probanden eine aus 66 Wörtern bestehende Geschichte vorgelesen, die anschließend möglichst genau wiedergegeben werden soll. Anschließend wird eine weitere Geschichte bestehend aus 70 Wörtern vorgelesen, für die das gleiche gilt. Der Proband wird darauf hingewiesen, die beiden Geschichten noch ein Mal zu einem späteren Zeitpunkt zu erzählen, was den Untertest Logisches Gedächtnis II darstellt. Das Zeitintervall beträgt ca 30 Minuten und wird durch andere Testaufgaben ausgefüllt. Die Bewertung erfolgt entsprechend dem vorgegebenen Leitfadens nach einzelnen Textbausteinen mit max 25 Punkten pro Geschichte in beiden Untertests. Die erreichte Punktzahl wird anschließend in Prozentränge entsprechend der mitgelieferten Auswertungstabelle umgewandelt.

5.4.3.3 Wortliste

Das verbale Lernen, Abrufen und Wiedererkennen wurde mit Hilfe der Wortliste aus der CERAD-Plus Testbatterie (Memory Clinic Basel 2005) untersucht. Zur Erfassung der verbalen Lernleistung werden 10 alltägliche Begriffe fettgedruckt auf einer Vorlage für jeweils 2 Sekunden in einer vorgegebenen Reihenfolge gezeigt, wobei der Proband aufgefordert wird, sie laut vorzulesen. Möglichst viele dieser Begriffe sollen gemerkt und anschließend wiederholt werden. Die Präsentation erfolgt insgesamt dreimal, wobei die gleichen Begriffe jedes Mal in einer unterschiedlichen Reihenfolge präsentiert werden. Die Anzahl der gemerkten Begriffe wird nach jeder Präsentation einzeln und als Summe aller 3 Durchgänge ausgewertet und anschließend mittels eines CERAD- Auswertungsprogramms in z-Werte umgewandelt.

Zur Erfassung der Abrufleistung werden die Begriffe nach Durchführung einer anderen Aufgabe in einem Zeitintervall von ca 5 Minuten erneut abgefragt, ohne sie vorher vorzulesen. Anschließend wird in einer wiederholten Präsentation das Wiedererkennen der bereits bekannten Begriffe aus einer Liste mit insgesamt 20 Wörtern geprüft, von denen 10 bereits aus der letzten Liste bekannt, und weitere zehn neu sind. Die jeweilige Anzahl der

gelernten sowie der neuen richtig zugeordneten Begriffe wird notiert und als Diskriminabilitätswert für die jeweilige Kategorie in Prozent angegeben.

5.4.3.4 Figuren Abruf

Beim *Figuren Abruf* handelt es sich um einen Untertest aus der CERAD-Plus Testbatterie (Memory Clinic Basel 2005) zur Untersuchung des visuellen Gedächtnisses. Dabei müssen 4 geometrische Figuren, die zuvor nach Vorlage kopiert wurden (siehe 5.4.7.2), nach ca 5 Minuten frei aus dem Gedächtnis gezeichnet werden. Bei den Figuren handelt es sich um einen Kreis, einen Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke und einen dreidimensionalen Würfel. Die Auswertung erfolgt nach vorgegebenen Richtlinien, wobei eine maximale Punktzahl von 11 erreicht werden kann.

5.4.4 Untersuchung von Aufmerksamkeit

Die von Zimmermann und Finn entwickelte Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung dient als ein verlässliches standardisiertes computerbasiertes Verfahren zur differenzierten Untersuchung von Teilfunktionen der Aufmerksamkeit (Zimmermann 2006). In der vorliegenden Arbeit kamen zwei Untertests aus dieser Testbatterie zum Einsatz: Alertness und Go/No Go.

5.4.4.1 Alertness

Der Untertest Alertness ist ein Verfahren zur Untersuchung der Reaktionsgeschwindigkeit. Dabei wird die Reaktionszeit auf einen visuellen Reiz erfasst. Der Proband wird durch eine standardisierte Textanweisung instruiert, beim Erscheinen eines weißen Kreuzes auf einem schwarzen Bildschirm möglichst schnell auf eine Taste zu drücken. Der Versuch wird in 2 Variationen durchgeführt: mit und ohne ein akustisches Warnsignal vor dem Erscheinen des visuellen Reizes. Die Untersuchung ohne Warnsignal erfasst die tonische Alertness - das allgemeine Wachheitsniveau des Untersuchten, das auch die Voraussetzung für jede Aufmerksamkeitsleistung ist. Mit der Darbietung eines Warnsignals vor dem visuellen Reiz wird die phasische Alertness untersucht: die Fähigkeit, das Aufmerksamkeitsniveau in Erwartung eines Reizes zu steigern und aufrechtzuerhalten.

Die Untersuchung besteht aus insgesamt 4 Wiederholungen, die in einem ABBA Muster folgen: der 1. und 4. Durchgang werden ohne, der 2 und 3 Durchgang mit einem Warnsignal präsentiert. Es werden 20 Reize pro Durchgang dargeboten. Bei dem Durchgang mit

Warnsignal wird ein Reiz wiederholt, wenn bereits beim Warnsignal ein Tastendruck erfolgt oder aber dieser länger als 2 Sekunden ausblieb. Im Vorfeld wird ein Übungsdurchgang mit jeweils 5 Kreuzen mit und ohne Warnsignal durchgeführt.

Die Reaktionszeiten werden vom Programm automatisch erfasst und die Mittelwerte und die Medianwerte sowie die Standardabweichung werden für den jeweiligen Untertest berechnet. In Abhängigkeit vom Alter, Schulbildung und Geschlecht werden die endgültigen Ergebnisse in Prozenträngen angegeben.

5.4.4.2 Go/ No Go

Go/ NoGo ist ein weiterer Untertest aus der TAP und wird zur Untersuchung der selektiven Aufmerksamkeit verwendet. Dabei werden dem Probanden in der Variante „2 aus 5“ fünf unterschiedliche visuelle Reize - Quadrate mit unterschiedlichen Füllmustern - in einer beliebigen Reihenfolge präsentiert, von denen zwei kritisch sind. Auch bei diesem Untertest wird der Proband durch eine standardisierte Textanweisung instruiert, beim Erscheinen des kritischen Reizes möglichst schnell auf die Taste zu drücken. Insgesamt werden 60 Reize präsentiert, von denen 24 kritisch sind. Die Darbietungszeit beträgt 2,4 Sekunden.

Die Reaktionszeiten werden vom Programm gespeichert und ausgewertet. Analog dem Alertness - Untertest werden Median-, Mittelwerte und Standardabweichung registriert, zusätzlich aber auch die Fehler und Auslasser. Die endgültigen Ergebnisse werden in Abhängigkeit von Alter, Schulbildung und Geschlecht in Prozenträngen für den Median der Reaktionszeit sowie die Fehleranzahl angegeben.

5.4.4.3 Trail Making A

Der Untertest Trail Making A ist ein Bestandteil der CERAD-Plus Testbatterie (Memory Clinic Basel 2005) und wurde zur Erfassung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit eingesetzt. Dabei wird die Zeit gemessen, die der Proband benötigt, um 25 Zahlen auf einem Blatt mit einer fortgesetzten Linie der Reihe nach zu verbinden. Die Zahlen sind unregelmäßig angeordnet und über das gesamte DIN A4 Blatt verteilt. Zu Beginn der Untersuchung wird ein Übungsbeispiel mit 8 Zahlen durchgeführt. Die Untersuchung wird abgebrochen, wenn der Proband länger als 3 Minuten benötigt. Die Auswertung erfolgt mittels eines Excel-basierten Programms von CERAD-Plus. Das Ergebnis liegt als z-Wert vor.

5.4.5 Untersuchung exekutiver Funktionen

5.4.5.1 Matrizen

Der aus der Testbatterie Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE) stammende Untertest wird zur Untersuchung der visuellen Problemlösefähigkeit angewendet. Dem Probanden wird eine Reihe aus geometrischen Figuren mit einem fehlenden Segment präsentiert. Nach einem bestimmten logischen Prinzip soll die Reihe durch eine Figur aus den auf dem gleichen Blatt präsentierten Möglichkeiten ergänzt werden. Der Proband muss also das jeweilige logische Prinzip selbstständig erkennen und das passende Segment aussuchen. Der Schwierigkeitsgrad der insgesamt 26 Aufgaben steigt kontinuierlich. Es werden 3 Beispiele zu Beginn der Aufgabe präsentiert. Die richtig gelösten Aufgaben werden mit 1 Punkt bewertet. Es besteht keine Zeitbegrenzung für die Lösungsfindung. Die Untersuchung wird abgebrochen, wenn 4 aufeinander folgende Aufgaben nicht gelöst wurden. Die erreichte Punktzahl wird anhand testbegleitender Unterlagen altersabhängig in Wertpunkte und im zweiten Schritt in Prozentränge umgewandelt.

5.4.5.2 Gemeinsamkeiten finden

Bei „Gemeinsamkeiten finden“ handelt es sich um einen weiteren Untertest aus dem WIE (Wechsler 1997). Dabei soll ein Oberbegriff oder ein gemeinsames Merkmal für zwei Begriffe gefunden werden. Der Person werden 19 Wortpaare mit steigendem Schwierigkeitsgrad vorgegeben, wobei die Antwortmöglichkeiten je nach Abstraktionsgrad mit 0, 1 oder 2 Punkten anhand einer Beispielanleitung bewertet werden können. Dabei wird unterschieden, ob der gefundene Begriff eine oberflächliche oder wesentliche Ähnlichkeit darstellt. Die Untersuchung wird nach 4 aufeinander folgend nicht gelösten Aufgaben abgebrochen. Die erreichte Punktzahl wird altersabhängig in Wertpunkte umgewandelt, die wiederum einem Prozentrang entsprechen.

5.4.5.3 Labyrinth-Test

Der aus dem Nürnberger Altersinventar (NAI) (Oswald 1997) stammende Labyrinth-Test wurde zur Untersuchung des Planens und des vorausschauenden Denkens eingesetzt. Bei dieser Paper-pencil Aufgabe soll der Proband einen Ausgang aus einem Labyrinth finden, während der Untersucher die dafür benötigte Zeit mit einer Stoppuhr überwacht und festhält. Wird für die Lösung der Aufgabe länger als 300 Sekunden benötigt, wird die Aufgabe

abgebrochen. Die gemessene Zeit wird anhand testspezifischer Vorgaben durch einen entsprechenden Prozentrang ausgedrückt.

5.4.6 Semantische und lexikalische Wortflüssigkeit

Die Untertests semantische und lexikalische Wortflüssigkeit stammen aus der CERAD-Plus Testbatterie (Memory Clinic Basel 2005). Dabei handelt es sich um die Fähigkeit der spontanen Wortproduktion. Im Falle der semantischen Wortflüssigkeit soll der Proband möglichst viele Tierarten innerhalb einer Minute benennen. Bei der lexikalischen Wortflüssigkeit dürfen es ausschließlich Wörter sein, die mit dem Buchstaben „S“ anfangen. Ausgenommen sind geographische Bezeichnungen, Personennamen sowie Nummern. Der Untersucher stoppt die Zeit und notiert alle genannten Wörter. Die Zahl der Begriffe stellt die erreichte Punktzahl dar. Das Endergebnis wird mit Hilfe des testbatteriespezifischen Auswertungsprogramms als z-Wert ermittelt.

5.4.7 Weitere Leistungen

5.4.7.1 Boston Naming

Bei diesem Untertest aus der CERAD-Plus Testbatterie werden dem Probanden 15 Zeichnungen von Gegenständen oder Objekten präsentiert, die benannt werden sollen. Darunter werden 5 Begriffe mit hoher, 5 mit mittlerer und 5 mit geringer Häufigkeit unterschieden. Die Zeichnungen werden einzeln präsentiert und im Falle der richtigen Benennung mit 1 Punkt bewertet. Die Auswertung erfolgt entsprechend den anderen CERAD-Untersuchungen.

5.4.7.2 Figuren Kopieren

Figuren Kopieren ist ein Untertest aus der CERAD-Plus Testbatterie, bei dem der Proband aufgefordert wird, 4 verschiedene geometrische Figuren, die in einer vertikalen Reihe auf einem DIN A4 Blatt dargestellt sind, mit einem Bleistift auf dem gleichen Blatt abzuzeichnen. Im zweiten Schritt wird der Proband aufgefordert, die Figuren zeitverzögert aus dem Gedächtnis zu zeichnen (siehe 5.4.3.4), ohne das im Vorfeld ein Hinweis auf den zweiten Teil der Aufgabe erfolgte.

5.5 Cortisolmessung

Die Bestimmung des basalen Cortisolspiegels im Serum fand im Labor des MPIP statt und wurde mithilfe des Elecsys-Cortisol Immunoassays am Elecsys 2010 der Firma Roche Diagnostics, Mannheim, durchgeführt.

Dabei handelt es sich um einen immunologischen in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von Cortisol mittels eines Elektrochemilumineszenz Immunoassay "ECLIA" (Roche 2008).

5.6 Untersuchungsbedingungen

5.6.1 Untersuchungsablauf

Die neuropsychologische Untersuchung fand an Wochentagen zwischen 9 und 16 Uhr statt und beanspruchte ca. 75 Minuten. Auf Wunsch des Patienten wurden Pausen mit einer Maximaldauer von 15 Minuten eingehalten. Der Untersuchungsraum verfügte über einen Computerarbeitsplatz zur Durchführung der Verfahren zur Erfassung der Aufmerksamkeitsleistungen sowie einem weiteren Arbeitsplatz zur Bearbeitung der restlichen Aufgaben. Zu den Untersuchenden gehörten 4 Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Neuropsychologie des MPIP.

Die Patienten wurden im Vorfeld der Untersuchung über die Teilnahme am Forschungsprojekt eingehend aufgeklärt und hatten die Gelegenheit ausreichend Fragen zu stellen. Die schriftliche Einverständniserklärung wurde dem Probanden zur Unterschrift bei dem Aufklärungsgespräch ausgehändigt.

Zu Beginn der Untersuchung wurden ein soziodemographisches Interview und anschließend die neuropsychologischen Verfahren in folgender Reihenfolge durchgeführt:

- CERAD-Plus entsprechend den Vorgaben (Lexikalische Wortflüssigkeit, Boston Naming, MMSE, Wortliste Lernen, Figuren Kopieren, Wortliste Abruf, Wortliste Wiedererkennen, Figuren Abruf, Trail Making A und lexikalische Wortflüssigkeit)
- Gemeinsamkeiten finden
- Zahlenspanne vorwärts und rückwärts
- Logisches Gedächtnis I
- Alertness und Go/ No Go
- Labyrinth
- Matrizen
- Logisches Gedächtnis II

5.6.2 Geräteausstattung

Die Patientenuntersuchungen fanden in einem Untersuchungsraum am MPIP statt. Der Raum verfügte über einen Computerarbeitsplatz zur Durchführung der Verfahren zur Erfassung der Aufmerksamkeitsleistungen sowie einen separaten Arbeitsplatz zur Bearbeitung der mündlich-schriftlichen Aufgaben. Für die Untersuchung der Aufmerksamkeitsleistungen wurde Testbatterie zu Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Version 2.0) verwendet (Zimmermann 2006).

5.7 Statistische Methoden und Datenverarbeitung

Die Rohdaten sowie die Ergebnisse aller Untersuchungen wurden in einer Gesamtdatenbank in Microsoft Excel® 2007 gesammelt und verwaltet. Zur Durchführung der statistischen Auswertung wurde SPSS 17 für Windows® verwendet. Für die Angabe der Diagnosenverteilung und Medikamenteneinnahme erfolgte die Bestimmung von relativen Häufigkeiten für die Gesamtzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten. Alle weiteren statistischen Angaben wurden für die Einteilungen in die Gruppen DEP+/DEP-, CH/CL und HH/HL durchgeführt. Die Unterteilung der CH/CL- und der HH/HL-Gruppen ergab sich dabei anhand des Medians der Cortisol- bzw. der Hamilton-Werte.

Für metrische Variablen wurden als deskriptive Statistiken Mittelwert und Standardabweichungen des Mittelwerts zugrunde gelegt, während für diskrete Variablen die relativen Häufigkeiten der jeweiligen Kategorien angegeben wurden.

Zur Prüfung und Lokalisation der Gruppenunterschiede in den metrischen Variablen kamen multivariate Varianzanalysen (MANOVA) zum Einsatz. Für bestimmte einzelne Variablen wurden die Unterschiede zwischen Gruppen oder Phasen (vorher nachher) mittels T-Tests für abhängige oder unabhängige Stichproben geprüft. Mittels Homogenitätstests wurde zudem überprüft, ob sich die Frequenzverteilungen mancher kategorialer Variablen in den betrachteten Gruppen unterscheiden. Zeigten sich bei den multivariaten Varianzanalysen signifikante Gruppenunterschiede, dann erfolgten univariate F-Tests, um die Variablen zu bestimmen, die diese Unterschiede maßgeblich bedingten.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde bei allen Berechnungen auf 5% festgelegt. Diese wurde für alle posteriori Tests nach unten korrigiert (Bonferroni Korrektur), um eine Inflation des Fehlers 1. Art zu vermeiden.

6. Ergebnisse

6.1 Diagnosen und Medikation

Insgesamt wurden 67 Patienten in die Studie aufgenommen. Bei allen Studienteilnehmern wurden sämtliche Aufnahme- und Entlassungsdiagnosen erfasst. Die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme formulierten Verdachtsdiagnosen entsprachen in einem Teil der Fälle nicht den endgültigen Entlassungsdiagnosen. Patienten, deren Entlassungsdiagnosen nicht den Aufnahmekriterien entsprachen, wurden nachträglich aus der Auswertung ausgenommen. Einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der psychiatrischen Diagnosen liefert die Tabelle 1.

Tabelle 1: Psychiatrische Hauptdiagnosen der Gesamtpatientengruppe

ICD10 Code	Diagnose	Anteil der Patienten An der Gesamtzahl (N67)	
F32.1	Mittelgradige depressive Episode	8	(12%)
F32.2	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	14	(21%)
F33.1	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	7	(10%)
F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	38	(57%)

Der überwiegende Teil der Patienten bekam eine Medikation. Aufgrund des hohen Alters der untersuchten Zielgruppe ist ein großer Teil der Patienten auch internistisch behandelt worden. Aus diesem Grund wurde die gesamte Medikation erfasst und nach Häufigkeit der Einnahme ausgewertet.

Eine Übersicht über die Medikamente der Patientengruppe liefert die Tabelle 2.

Tabelle 2: Medikation der Gesamtpatientengruppe

Medikamentenklasse		Anzahl der Patienten an der Gesamtzahl (N67)	
Psychiatrische Medikation	Benzodiazepine und benzodiazepin ähnliche Substanzen	22	32%
	Trizyklische Antidepressiva	16	23%
	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren	17	25%
	atypische Antidepressiva	64	95%
	Neuroleptika	2	3%
	atypische Neuroleptika	13	19%
	Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitoren	10	14%
	MAO-Hemmer	2	3%
	Dopamin Noradrenalin Reuptake Inhibitoren	2	3%
	Antiepileptika	11	16%
Noradrenalin Reuptake Inhibitoren	2	3%	
Internistische Medikation	β-Rezeptor-Blocker	17	25%
	Acetylsalicylsäure	12	18%
	Angiotensin Converting Enzym Hemmer	8	12%
	Sartane	9	13%
	Statine	11	16%
	Ca-Rezeptor Antagonisten	3	4%
	Protonenpumpen Inhibitoren	8	12%
	Diuretika	9	13%

6.2 Gruppeneinteilung DEP+/DEP-

6.2.1 Soziodemographische Parameter der Gruppen DEP+ und DEP- und Kontrollgruppe

Die primäre Einteilung der Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, erfolgte anhand der Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme. Dabei wurden 48 Personen in die Gruppe „Depression mit kognitiven Defiziten“ DEP+ und 19 Personen in die Gruppe „Depression ohne kognitive Defizite“ DEP- eingeteilt. Die Kontrollgruppe bestand aus 16 Probanden.

Tabelle 3 stellt eine Zusammenfassung der soziodemographischen Parameter der beiden Patientengruppen sowie der Kontrollgruppe dar.

Tabelle 3: Soziodemographische Parameter der Patientengruppen DEP+, DEP- und der Kontrollgruppe.

		Gruppe Dep + (N48)	Gruppe Dep - (N19)	Kontrollgruppe (N16)
Alter	M	64,08	62,47	65,56
	SD	0,85	1,305	1,469
Geschlecht	Männlich	19 (39,6%)	13 (68,4%)	6 (37,5%)
	Weiblich	29 (60,4%)	6 (31,6%)	10 (62,5%)
Bildung	Hauptschule	22 (45,8%)	4 (21,1%)	5 (31,3%)
	Realschule	13 (27,1%)	5 (26,3%)	6 (37,5%)
	Abitur	1 (2,1%)	3 (15,8%)	1 (6,3%)
	Studium	12 (25,5%)	7 (36,8%)	4 (25,0%)

(M: Mittelwert, SD: Standardabweichung des Mittelwerts, N: Anzahl der Personen in der Gruppe)

Zwischen der beiden Patientengruppen sowie der Kontrollgruppe bestand kein signifikanter Unterschied in Hinsicht auf Alter, Geschlechtsverteilung, und Bildungsgrad (*Exakter Test nach Fisher, p-value >0,05*).

6.2.2 Ergebnisse zu Cortisolwerten und HDRS der Gruppen DEP+, DEP- und Kontrollgruppe

Die Ergebnisse des Vergleichs der Cortisolwerte und HDRS-Scores der Gruppen DEP+, DEP- und der Kontrollgruppe sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Cortisolwerte und HDRS-Scores von DEP+,DEP- und KG

	Gruppe Dep + (N48)		Gruppe Dep - (N19)		Kontrollgruppe (N16))	
	M	SD	M	SD	M	SD
Cortisol	197,58	9,67	206,68	9,38	174,91	20,24
HDRS	24,44	0,81	21,79	1,62	0,5	0,27

(M: Mittelwert, SD: Standardabweichung des Mittelwerts, N: Anzahl der Personen in der Gruppe)

Bei der Untersuchung der Variablen Cortisol und HDRS zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme mittels Varianzanalyse stellte sich fest, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen DEP-, DEP+ und der Kontrolle besteht (*Wilks multivariate tests of significance: effect of group: F (6,156) =26.75, sig. of F=0.000*).

Zur genaueren Lokalisation der Gruppenunterschiede wurden univariate F-Tests ($p < 0,05$) durchgeführt. Dabei stellte sich fest, dass lediglich in der Variablen HDRS signifikante Unterschiede in den beiden Patientengruppen DEP+ und DEP- mit der Kontrolle zu

verzeichnen sind (*DEP+ vs KG: t-value =(-15,067), sig. of t=0,000; DEP- vs. KG: t-value=(-11,400), sig. of t=0,000*). Der Vergleich DEP+/ DEP- lieferte keinen signifikanten Unterschied weder in der variablen Cortisol noch in der Variablen HDRS.

In der Kontrollgruppe lag die Standardabweichung des Mittelwerts vom Cortisolwert mit 20,24 sehr hoch. Daher wurde die Stichprobe für Cortisol von möglichen Outliers bereinigt. Eine Ausreißerbereinigung wies auf die Cortisolwerte 318.3, 61.7 und 297 als mögliche Outliers hin. Nach Bereinigung der Cortisolwerte in der Kontrollgruppe wiesen die drei Gruppen DEP+, DEP- und die Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede auf (*Kruskal-Wallis test, p=0.1317*)

⇒ *H1: Patienten der Gruppe DEP+ weisen signifikant höhere Cortisolwerte auf als Patienten der Gruppe DEP- und die Kontrollen*

⇒ *H2: Patienten der Gruppe DEP+ weisen signifikant höhere HDRS-Summenscores auf als Patienten der Gruppe DEP-*

Die Hypothesen H1 und H2 konnten somit nicht betätigt werden. Weder der Schweregrad der Depression noch das Ausmaß der Cortisolentgleisung gemessen an den oben genannten Parametern zeigen signifikante Gruppenunterschiede. Erwartungsgemäß fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Hamiltonwerten der KG gegenüber den beiden Patientengruppen.

6.2.3 Ergebnisse zu den neuropsychologischen Leistungen der Gruppe DEP+ im Verlauf

Die Verlaufskontrolle der neuropsychologischen Leistungen fand in der letzten Woche vor der stationären Entlassung statt. Die neuropsychologische Untersuchung entsprach der Eingangsuntersuchung. Zusätzlich wurden erneut basales Cortisol und HDRS-Score erhoben. Insgesamt wurden 14 Personen im Verlauf untersucht.

6.2.3.1 Cortisol und HDRS

Die Ergebnisse der Cortisolwerte sowie der HDRS-Scores zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme sowie der Entlassung sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Cortisolwerte und HDRS-Scores der Gruppe DEP+ bei Aufnahme (A) und im Verlauf (B)

	DEP+ (A)		DEP+ (B)	
	M	SD	M	SD
Cortisol	192	63,22	183	60,22
HDRS	24,3	5,35	6,69	6,32

(M: Mittelwert, SD: Standardabweichung des Mittelwerts)

T-Tests für abhängige Stichproben haben ergeben, dass sich die Hamilton-Scores signifikant zwischen den beiden Zeitpunkten unterscheiden ($T=15,84$, $p<0.0001$). Die Cortisolwerte weisen dagegen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Messungen ($T=0,5$, $p=0,622$).

6.2.3.2 Bereich Aufmerksamkeit

Tabelle 6 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse im Bereich Aufmerksamkeit der Gruppe DEP+ zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme sowie im Verlauf.

Tabelle 6: Ergebnisse im Bereich Aufmerksamkeit von DEP+ bei Aufnahme (A) und im Verlauf (B)

	DEP+ (A)		DEP+ (B)	
	M	SD	M	SD
Alertness ohne Warnton	32,5	9,268	36,17	10,332
Alertnes mit Warnton	34,83	9,92	41,42	10,961
Go/No Go	44,08	8,439	50,08	6,393
Trail Making A	-0,27	0,575	0,28	1,515

(M: Mittelwert, SD: Standardabweichung des Mittelwerts)

Der Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Aufmerksamkeitsstest Alertness, Go/ NoGo und Trail Making A zu Beginn des stationären Aufenthaltes und im Zustand der Remission mittels Varianzanalyse ergab, dass sich in der Gruppe DEP+ kein signifikanter Phaseneffekt (kein Unterschied zwischen Vorher- und Nachher-Messung) verzeichnen lässt (*Wilks multivariate tests of significance: effect of phase: $F(4,8)=0.38$, sig of $F=0,815$*).

6.2.3.3 Bereich Gedächtnis

Tabelle 7 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse im Bereich Gedächtnis der Gruppe DEP+ zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme sowie im Verlauf.

Tabelle 7: Ergebnisse der Gruppe DEP+ im Bereich Gedächtnis bei Aufnahme (A) und im Verlauf (B)

	DEP+ (A)		DEP+ (B)	
	M	SD	M	SD
Zahlen vorwärts	47,33	10,169	52,33	8,712
Zahlen rückwärts	34,58	9,212	44,33	6,904
Geschichte sofort	22,33	4,961	47,17	7,704
Geschichte verzögert	29,33	6,482	57,75	8,573
Wortliste Lernen gesamt	-2,58	1,349	-3,71	2,224
Wortliste Abruf	-3,2	2,183	-1,31	2,144
Wortliste Wiedererkennen	-2,52	2,244	-2,58	2,736
Figuren abrufen	-1,86	1,538	-4,1	2,991

(M: Mittelwert, SD: Standardabweichung des Mittelwerts)

Bei dem Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen im Bereich Gedächtnis zu Beginn des stationären Aufenthaltes und im Zustand der Remission mittels Varianzanalyse stellte sich fest, dass sich in der Gruppe DEP+ ein marginal signifikanter Phaseneffekt verzeichnen lässt (*Wilks multivariate tests of significance: effect of phase: $F(4,8)=5.617$, sig of $F=0,057$*), der sich bei den Variablen Geschichte sofort/verzögert signifikant bemerkbar macht (*univariater F-test, Sig. of $F < 0.05$*).

6.2.3.4 Bereich Exekutive Funktionen

Tabelle 8 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse im Bereich Exekutive der Gruppe DEP+ zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme sowie im Verlauf.

Tabelle 8: Ergebnisse der Gruppe DEP+ im Bereich der exekutiven Funktionen bei Aufnahme (A) und im Verlauf (B)

	DEP+ (A)		DEP+ (B)	
	M	SD	M	SD
Matrizen	40,25	7,215	39,33	6,446
Gemeinsamkeiten	34,42	5,494	42,5	6,795
Labyrinth	53,25	9,808	62,17	8,745
Semantische Wortflüssigkeit	-0,23	0,268	-0,51	0,774
Lexikalische Wortflüssigkeit	0,17	0,332	0,54	0,391

(M: Mittelwert, SD: Standardabweichung des Mittelwerts)

Beim Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen im Bereich der exekutiven Funktionen zu Beginn des stationären Aufenthaltes und im Zustand der Remission mittels Varianzanalyse ergab sich in der Gruppe DEP+ kein signifikanter Phaseneffekt (kein Unterschied zwischen Vorher- und Nachher-Messung) (*Wilks multivariate tests of significance: effect of phase: $F(5,7)=1.233$, sig of $F=0,386$*).

6.2.3.5 Weitere Leistungen

Tabelle 9 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse weiterer Leistungen der Gruppe DEP+ zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme sowie im Verlauf.

Tabelle 9: Ergebnisse der Gruppe DEP+ in Boston Naming Test und Figuren Kopieren bei Aufnahme (A) und im Verlauf (B)

	DEP+ (A)		DEP+ (B)	
	M	SD	M	SD
Boston Naming Test	-1,71	1,346	-1,17	1,826
Figuren Kopieren	1,49	1,561	-1,18	2,388

(M: Mittelwert, SD: Standardabweichung des Mittelwerts)

Der Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen Boston Naming Test und Figuren kopieren zu Beginn des stationären Aufenthaltes und im Zustand der Remission mittels Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Phaseneffekt in der Gruppe DEP+ (kein

Unterschied zwischen Vorher- und Nachher-Messung) (*Wilks multivariate tests of significance: effect of phase: $F(2,10)=2.809$, sig of $F=0,108$*).

⇒ *H3: Patienten der Gruppe DEP+ zeigen signifikante Verbesserungen der kognitiven Leistungen in mindestens einem Bereich zum Zeitpunkt der Entlassung im Vergleich zur Erstuntersuchung.*

Die Hypothese H3, dass die Gruppe DEP+ eine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistungen zum Zeitpunkt der Entlassung in mindestens einem Bereich im Vergleich zur Erstuntersuchung zeigt, hat sich somit zum Teil bestätigt: im Bereich Gedächtnis konnten marginal signifikante Verbesserungen im Untertest Geschichte sofort/verzögert verzeichnet werden.

6.3 Gruppeneinteilung anhand der Cortisolwerte

6.3.1 Soziodemographische Parameter der Gruppen Cortisol high (CH) und Cortisol low (CL)

Es erfolgte eine Klassifizierung des gesamten Patientenkollektivs anhand der Cortisolwerte zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme. Dabei lag der Cut-off für Cortisol bei 209 nmol/l. Patienten mit Cortisolwerten > 209 nmol/l wurden der Gruppe „Cortisol high“ (CH) zugeordnet, alle Patienten mit Werten < 209 nmol/l der Gruppe „Cortisol low“ (CL). Dieser Wert wurde gewählt, um eine möglichst ausgewogene numerische Aufteilung des gesamten Patientenkollektivs zu erzielen. Tabelle 10 fasst die soziodemografischen Parameter der beiden Patientengruppen CH und CL zusammen.

Tabelle 10: Soziodemographische Parameter der Gruppen CH und CL nach Einteilung anhand der Cortisolwerte.

		Gruppe CH (N33)	Gruppe CL (N34)	Kontrollgruppe (N16)
Alter	M	64,03	63,24	65,56
	SD	0,981	1,043	1,469
Geschlecht	Männlich	16 (48,5%)	16 (47,1%)	6 (37,5%)
	Weiblich	17 (51,5%)	18 (52,9%)	10 (62,5%)
Bildung	Hauptschule	16 (48,3%)	10 (29,4%)	5 (31,3%)
	Realschule	9 (27,3%)	9 (26,5%)	6 (37,5%)
	Abitur	1 (3%)	3 (8,8%)	1 (6,3%)
	Studium	7 (21,2%)	12 (35,3%)	4 (25,0%)

(M: Mittelwert, SD: Standardabweichung des Mittelwerts, N: Anzahl der Personen in der Gruppe)

Zwischen den beiden Patientengruppen bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters, des Bildungsgrades oder Geschlechtsverteilung (*Exakter Test nach Fisher, p-value > 0,05*).

6.3.2 Ergebnisse zu HDRS der Gruppen CH und CL

Tabelle 11 liefert einen Überblick über die Ergebnisse der Cortisolbestimmung und der HDRS-Scores der Gruppen CH und CL.

Tabelle 11: HDRS-Scores der Gruppen CH und CL

	Gruppe CL (N34)		Gruppe CH (N33)	
	M	SD	M	SD
Cortisol	152,79	(6,935)	248,97	(5,627)
HDRS	24,59	(1,071)	22,76	(1,047)

(M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, N: Anzahl der Personen in der Gruppe)

Zwischen den beiden Patientengruppen bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Höhe der HDRS Scores (*Exakter Test nach Fisher, p-value >0,05*).

⇒ *H4: Gruppe CH weist höhere Hamiltonwerte als Gruppe CL auf*
Somit konnte die Hypothese H4 nicht bestätigt werden.

6.3.3 Ergebnisse der neuropsychologischen Leistungen der Gruppen CH und CL

6.3.3.1 Bereich Aufmerksamkeit

Tabelle 12 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse im Bereich Aufmerksamkeit der beiden Gruppen CH, CL und der Kontrollgruppe.

Tabelle 12: Ergebnisse im Bereich Aufmerksamkeit der Gruppen CL und CH sowie der Kontrollgruppe

	Gruppe CL (N34)		Gruppe CH (N33)		Kontrollgruppe (N16)	
	M	SD	M	SD	M	SD
Alertness ohne Warnton	39,29	6,134	41,15	5,85	43,31	8,105
Alertnes mit Warnton	36,26	5,921	37,94	5,999	34,44	6,823
Go/No Go	49,88	4,94	52,94	4,467	65,25	6,788
TMA	0,19	0,28	0,22	0,229	0,89	0,27

(M: Mittelwert, SD: Standardabweichung des Mittelwerts, N: Anzahl der Personen in der Gruppe)

Die Untersuchung der einzelnen Variablen im Bereich Aufmerksamkeit mittels Varianzanalyse zeigte, dass die Gruppen CL und CH und die Kontrolle keine signifikanten Unterschiede aufweisen (*Wilks multivariate tests of significance: effect of group: $F(8,154)=0.765$, sig of $F=0.633$*).

6.3.3.2 Bereich Gedächtnis

Die Ergebnisse im Bereich Gedächtnis der Gruppen CH, CL und der Kontrollgruppe sind in der Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Ergebnisse im Bereich Gedächtnis der Gruppen CL und CH sowie der Kontrollgruppe

	Gruppe CL (N34)		Gruppe CH (N33)		Kontrollgruppe (N16)	
	M	SD	M	SD	M	SD
Zahlen vorwärts	60,21	4,974	63,97	5,009	57,5	6,62
Zahlen rückwärts	42,91	5,854	43,48	5,467	47,56	7,09
Geschichte sofort	35,38	5,449	36,15	5,772	85,06	3,25
Geschichte verzögert	38,24	5,472	36,56	5,518	83,38	3,6
Wortliste gesamt	-0,76	0,243	-0,85	0,186	0,27	0,27
Wortliste Abruf	-0,43	0,225	-0,65	0,188	0,19	0,23
Wortliste Wiedererkennen	-0,31	0,192	-0,42	0,202	0,69	0,07
Figuren abrufen	-0,09	0,269	-0,05	0,251	1,26	0,15

(M: Mittelwert, SD: Standardabweichung des Mittelwerts, N: Anzahl der Personen in der Gruppe)

Bei der Untersuchung der einzelnen Ergebnisse im Bereich Gedächtnis mittels multivariater Varianzanalyse stellte sich heraus, dass signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen CH und CL und der Kontrolle bestehen (*Wilks multivariate tests of significance: effect of group: $F(16,146)=2.57$, sig of $F=0.002$*). Zur genaueren Lokalisation der Gruppenunterschiede wurden univariate F-Tests ($p < 0,05$) durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass in der unmittelbaren und verzögerten Wiedergabe, im verbalen Lernen und Wiedererkennen sowie im visuellen Gedächtnis jeweils beide Patientengruppen mit der Kontrolle einen signifikanten Unterschied aufweisen (*univariate F-tests, $p < 0.05$*). Zwischen den beiden Patientengruppen fand sich hingegen kein signifikanter Unterschied. Die einzelnen Werte sind der Tabelle 14 zu entnehmen.

Tabelle 14: Lokalisation der Gruppenunterschiede im Bereich Gedächtnis

		CH vs CL	CL vs KG	CH vs KG
Geschichte sofort	t-value (Sig.)	0,106 (0,916)	5,500 (0,000)	5,388 (0,000)
Geschichte verzögert	t-value (Sig.)	-0,234 (0,816)	5,075 (0,000)	5,238 (0,000)
Wortliste gesamt	t-value (Sig.)	-0,300 (0,765)	2,779 (0,007)	3,006 (0,004)
Wortliste Wiedererkennen	t-value (Sig.)	-0,432 (0,667)	3,187 (0,002)	3,518 (0,001)
Figuren abrufen	t-value (Sig.)	0,126 (0,900)	3,236 (0,002)	3,120 (0,003)

6.3.3.3 Bereich Exekutive Funktionen

Tabelle 15 zeigt die Zusammenfassung der Ergebnisse der Gruppen CH und CL im Bereich der exekutiven Funktionen.

Tabelle 15: Ergebnisse im Bereich der exekutiven Funktionen der Gruppen CL und CH sowie der Kontrollgruppe

	Gruppe CL (N34)		Gruppe CH (N33)		Kontrollgruppe (N16)	
	M	SD	M	SD	M	SD
Matrizen	49,68	4,99	43,39	4,248	71,44	4,364
Gemeinsamkeiten	52,41	5,352	49,58	5,229	71,63	5,841
Labyrinth	56,32	5,535	53,24	4,802	74,2	4,663
Semantische Wortflüssigkeit	0,07	0,238	0,14	0,19	0,86	0,277
Lexikalische Wortflüssigkeit	0,62	0,193	0,65	0,209	1,31	0,244

(M: Mittelwert, SD: Standardabweichung des Mittelwerts, N: Anzahl der Personen in der Gruppe)

Die Untersuchung der einzelnen Variablen im Bereich der exekutiven Funktionen mittels Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen CH und CL und der Kontrolle (*Wilks multivariate tests of significance: effect of group: $F(10,150) = 1.54$, Sig. of $F = 0.130$*).

6.3.3.4 Weitere Leistungen

Die Leistungen der beiden Patientengruppen CL, CH und der Kontrollgruppe in den Untersuchungen Boston Naming Test und Figuren Kopieren sind zusammenfassend in der Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Untersuchungsergebnisse in Boston Naming Test und Figuren Kopieren der Gruppen CL, CH und Kontrollgruppe

	Gruppe CL (N34)		Gruppe CH (N33)		Kontrollgruppe (N16)	
	M	SD	M	SD	M	SD
Boston Naming Test	0,08	0,19	0,29	0,261	1,16	0,085
Figuren Kopieren	0,49	0,162	0,32	0,18	0,99	0,118

(M: Mittelwert, SD: Standardabweichung des Mittelwerts, N: Anzahl der Personen in der Gruppe)

Bei der Untersuchung der beiden Variablen mittels Varianzanalyse stellte sich fest, dass signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen CH, CL und der Kontrolle bestehen (*Wilks multivariate tests of significance: effect of group: $F(4,158) = 3.40$, sig. of $F = 0.011$*).

Die Lokalisation der Gruppenunterschiede ergibt, dass in der Variablen Boston Naming Test beide Patientengruppen signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe aufweisen (*univariate F-tests, $p < 0.05$*). Die Ergebnisse sind der Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17: Lokalisation der Gruppenunterschiede im Bereich der weiteren Funktionen

		CH vs CL	CL vs KG	CH vs KG
Boston Naming Test	t-value (Sig.)	0,716 (0,476)	2,981 (0,038)	2,392 (0,019)

⇒ *H5: Die Gruppe CH weist signifikant schlechtere Ergebnisse in mindestens einem der Bereiche Aufmerksamkeit, Gedächtnis oder Exekutive Funktionen als die Gruppe CL auf.*

Die Hypothese H5 konnte nicht bestätigt werden.

6.4 Gruppeneinteilung anhand der Hamiltonwerte

6.4.1 Soziodemographische Parameter der Gruppen HH und HL

Zur Untersuchung der Hypothesen H7-H8 wurde eine zusätzliche Einteilung der Patienten, die an der neuropsychologischen Untersuchung zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme teilgenommen haben, anhand der Summenscores des ersten stationären HDRS Interviews

durchgeführt. Dabei wurden Patienten mit einem Summenwert ≥ 25 der Gruppe „Hamilton high“ (HH), Patienten mit einem Summenwert ≤ 25 der Gruppe „Hamilton low“ (HL) zugeordnet. Die Zusammenfassung der soziodemographischen Daten der beiden Gruppen ist in der Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Soziodemographische Parameter der Gruppen HH, HL und der Kontrollgruppe

		Gruppe HH (N28)	Gruppe HL (N39)	Kontrollgruppe (N16)
Alter	M	63,96	63,38	65,56
	SD	1,095	0,949	1,469
Geschlecht	Männlich	17 (60,7%)	15 (38,5%)	6 (37,5%)
	Weiblich	11 (39,3%)	24 (61,5%)	10 (62,5%)
Bildung	Hauptschule	7 (25,5%)	19 (48,7%)	5 (31,3%)
	Realschule	8 (28,6%)	10 (25,6%)	6 (37,5%)
	Abitur	1 (3,6%)	3 (7,7%)	1 (6,3%)
	Studium	12 (42,9%)	7 (17,9%)	4 (25,0%)

(M: Mittelwert, SD: Standardabweichung des Mittelwerts, N: Anzahl der Personen in der Gruppe)

Zwischen den beiden Patientengruppen bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters, des Bildungsgrades oder Geschlechtsverteilung (*Exakter Test nach Fisher, p-value > 0,05*).

6.4.2 Ergebnisse zu Cortisolwerten der Gruppen HH und HL

Tabelle 19 liefert einen Überblick über die Ergebnisse der Cortisolwertbestimmung in den Gruppen HH und HL.

Tabelle 19: Cortisolwerte der Gruppen HH und HL

	Gruppe HL (N39)		Gruppe HH (N28)	
	M	SD	M	SD
Cortisol 1	208,97	9,929	187,89	10,84
HDRS 1	19,82	0,797	29,07	0,46

(M: Mittelwert, SD: Standardabweichung des Mittelwerts, N: Anzahl der Personen in der Gruppe)

Zwischen den beiden Gruppen HH und HL bestand kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Cortisolwerte (*Exakter Test nach Fisher, p-value > 0,05*).

⇒ *H6: Die Gruppe HH weist signifikant höhere Cortisolwerte als die Gruppe HL auf*
Die Hypothese H6 konnte nicht bestätigt werden.

6.4.3 Ergebnisse zu neuropsychologischen Leistungen der Gruppen HH und HL

6.4.3.1 Bereich Aufmerksamkeit

Tabelle 20 liefert einen Überblick über die Ergebnisse der Untersuchung der Aufmerksamkeitsleistungen der Gruppen HH, HL und der Kontrollgruppe.

Tabelle 20: Ergebnisse im Bereich der Aufmerksamkeit der Gruppen HH, HL und der Kontrollgruppe

	Gruppe HH (N28)		Gruppe HL (N39)		Kontrollgruppe (N16)	
	M	SD	M	SD	M	SD
Alertness ohne Warnton	45,04	6,555	36,74	5,499	43,31	8,105
Alertnes mit Warnton	42,36	6,55	33,31	5,425	34,44	6,823
Go/No Go	51,07	4,467	51,62	4,756	65,25	6,788
TMA	0,06	0,241	0,32	0,257	0,89	0,27

(M: Mittelwert, SD: Standardabweichung des Mittelwerts, N: Anzahl der Personen in der Gruppe)

Die Untersuchung der einzelnen Variablen im Bereich Aufmerksamkeit mittels Varianzanalyse zeigte, dass die Gruppen HH und HL und die Kontrolle keine signifikanten Unterschiede aufweisen (*Wilks multivariate tests of significance: effect of group: $F(8,154)=1.03$, sig of $F=0.413$*).

6.4.3.2 Bereich Gedächtnis

Die Ergebnisse der Untersuchung der Gedächtnisleistungen der Gruppen HH, HL und der Kontrollgruppe sind in der Tabelle 21 zusammengefasst.

Tabelle 21: Ergebnisse im Bereich Gedächtnis der Gruppen HH, HL und der Kontrollgruppe

	Gruppe HH (N28)		Gruppe HL (N39)		Kontrollgruppe (N16)	
	M	SD	M	SD	M	SD
Zahlen vorwärts	59,75	5,813	63,72	4,4	57,5	6,62
Zahlen rückwärts	45,61	6,147	41,46	5,271	47,56	7,09
Geschichte sofort	36,71	6,012	35,08	5,268	85,06	3,25
Geschichte verzögert	34,29	5,592	39,65	5,303	83,38	3,6
Wortliste gesamt	-1	0,267	-0,67	0,179	0,27	0,27
Wortliste Abruf	-0,58	0,244	-0,51	0,183	0,19	0,23
Wortliste Wiedererkennen	-0,22	0,195	-0,46	0,192	0,69	0,07
Figuren abrufen	-0,48	0,317	0,22	0,207	1,26	0,15

(M: Mittelwert, SD: Standardabweichung des Mittelwerts, N: Anzahl der Personen in der Gruppe)

Bei der Untersuchung der einzelnen Ergebnisse im Bereich Gedächtnis mittels multivariater Varianzanalyse stellte sich fest, dass signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen HH und HL und der Kontrolle bestehen (*Wilks multivariate tests of significance: effect of group: $F(16,146)=3.51$, sig of $F=0.000$*).

Zur genaueren Lokalisation der Gruppenunterschiede wurden univariate F-Tests ($p < 0,05$) durchgeführt. Dabei stellte sich fest, dass in der unmittelbaren und verzögerten Wiedergabe, im verbalen Lernen und Wiedererkennen sowie im visuellen Gedächtnis jeweils beide Patientengruppen einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe aufweisen (*univariate F-tests, $p < 0.05$*). Zwischen den beiden Patientengruppen bestand kein signifikanter Unterschied. Die genauen Ergebnisse sind der Tabelle 22 zu entnehmen.

Tabelle 22: Lokalisation der Gruppenunterschiede im Bereich Gedächtnis

		HH vs HL	HL vs KG	HH vs KG
Geschichte sofort	t-value	0,222	5,652	5,178
	(Sig.)	(0,824)	(0,000)	(0,000)
Geschichte verzögert	t-value	-0,724	5,035	5,355
	(Sig.)	(0,460)	(0,000)	(0,000)
Wortliste gesamt	t-value	-1,067	2,606	3,312
	(Sig.)	(0,289)	(0,011)	(0,013)
Wortliste Wiedererkennen	t-value	0,930	3,768	2,834
	(Sig.)	(0,354)	(0,000)	(0,005)
Figuren abrufen	t-value	-2,088	2,612	4,125
	(Sig.)	(0,039)	(0,011)	(0,000)

6.4.3.3 Bereich der Exekutiven Funktionen

Die Ergebnisse der Untersuchungen im Bereich der exekutiven Funktionen der beiden Patientengruppen HH und HL sowie der Kontrollgruppe sind in der Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Ergebnisse im Bereich der exekutiven Funktionen der Gruppen HH, HL und der Kontrollgruppe

	Gruppe HH (N28)		Gruppe HL (N39)		Kontrollgruppe (N16)	
	M	SD	M	SD	M	SD
Matrizen	45,89	4,742	47,08	4,546	71,44	4,36 4
Gemeinsamkeiten	58	4,763	46	5,301	71,63	5,84 1
Labyrinth	59,54	5,191	51,41	5,026	74,2	4,66 3
Semantische Wortflüssigkeit	0,05	0,246	0,14	0,194	0,86	0,27 7
Lexikalische Wortflüssigkeit	0,48	0,241	0,75	0,17	1,31	0,24 4

(M: Mittelwert, SD: Standardabweichung des Mittelwerts, N: Anzahl der Personen in der Gruppe)

Die Untersuchung der einzelnen Variablen im Bereich der exekutiven Funktionen mittels Varianzanalyse zeigte, dass signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen bestehen. (*Wilks multivariate tests of significance: effect of group: $F(10,150) = 2.49$, sig. of $F = 0.008$*). Die Lokalisation der Gruppenunterschiede ergibt, dass in der Variablen Matrizen beide Vergleiche mit der Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied aufweisen (*univariate F -tests, $p < 0.05$*). In den Variablen Gemeinsamkeiten und Labyrinth ist lediglich im Vergleich der Gruppe HL mit der Kontrolle ein signifikanter Unterschied festzustellen. Die beiden Gruppen HH und HL unterschieden sich nicht signifikant untereinander. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 24 zusammengefasst.

Tabelle 24: Lokalisation der Gruppenunterschiede im Bereich der exekutiven Funktionen

		HH vs HL	HL vs KG	HH vs KG
Matrizen	t-value	-0,186	3,193	3,176
	(Sig.)	(0,852)	(0,002)	(0,002)
Gemeinsamkeiten	t-value	1,679	3,187	1,726
	(Sig.)	(0,969)	(0,002)	(0,088)
Labyrinth	t-value	1,167	2,669	1,631
	(Sig.)	(0,246)	(0,009)	(0,106)

6.4.3.4 Weitere Leistungen

Die Untersuchungsergebnisse im Boston Naming Test sowie Figuren Kopieren der Gruppen HH, HL und der Kontrollgruppe sind in der Tabelle 25 zusammengefasst.

Tabelle 25: Untersuchungsergebnisse in Boston Naming Test und Figuren Kopieren der Gruppen HH, HL und Kontrollgruppe

	Gruppe HH (N28)		Gruppe HL (N39)		Kontrollgruppe (N16)	
	M	SD	M	SD	M	SD
Boston Naming Test	-0,02	0,216	0,33	0,226	1,16	0,085
Figuren Kopieren	0,18	0,174	0,57	0,163	0,99	0,118

(M: Mittelwert, SD: Standardabweichung des Mittelwerts, N: Anzahl der Personen in der Gruppe)

Bei der Untersuchung der Variablen Boston Naming Test und Figuren kopieren mittels Varianzanalyse stellte sich heraus, dass signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen HL und HH und der Kontrolle bestehen. (*Wilks multivariate tests of significance: effect of group: $F(4,158) = 4.19$, sig. of $F = 0.003$*).

Die Lokalisation der Gruppenunterschiede ergab, dass in der Variablen Boston Naming Test beide Vergleiche mit der Kontrolle signifikante Unterschiede aufweisen (*univariate F-tests*, $p < 0.05$). Für die Variable Figuren Kopieren ist nur zwischen der Kontrolle und der Gruppe HH ein signifikanter Unterschied festzustellen. Zwischen den Gruppen HH und HL bestand kein signifikanter Unterschied. Tabelle 26. stellt die Zusammenfassung der Ergebnisse dar.

Tabelle 26: Lokalisation der Gruppenunterschiede im Bereich der weiteren Funktionen

		HH vs HL	HL vs KG	HH vs KG
Boston Naming Test	t-value	-1,206	2,349	3,179
	(Sig.)	(0,230)	(0,212)	(0,021)
Figuren Kopieren	t-value	-1,717	1,568	2,840
	(Sig.)	(0,089)	(0,120)	(0,005)

⇒ *H7: Die Gruppe HH weist signifikant schlechtere Ergebnisse in mindestens einem der Bereiche Aufmerksamkeit, Gedächtnis oder Exekutive Funktionen als die Gruppe HL auf. Die Hypothese H7 konnte nicht bestätigt werden.*

7. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Frage, ob es Zusammenhänge zwischen dem Auftreten kognitiver Einbußen im Rahmen einer Depression bei älteren Menschen, der Erhöhung der morgendlichen basalen Cortisolwerte im Serum und der Schwere der depressiven Erkrankung gibt.

Bei allen durchgeführten Einteilungen innerhalb des Patientenkollektivs gab es keine signifikanten Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsverteilung sowie dem durchschnittlichen Bildungsgrad der jeweiligen Gruppen. Erfolgte die Patienteneinteilung anhand der kognitiven Leistungen, so ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, weder in der Höhe der Cortisolwerte zwischen den Gruppen DEP+, DEP- und der Kontrollgruppe noch im Schweregrad der Depression zwischen den beiden Patientengruppen.

Die Ergebnisse der Verlaufsuntersuchung der Gruppe DEP+ zum Zeitpunkt der Remission der depressiven Symptomatik zeigten lediglich im logischen Gedächtnis eine signifikante Verbesserung, während alle anderen Ergebnisse im Bereich des Gedächtnisses ebenso wie in den Bereichen der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen keine signifikanten Veränderungen aufweisen.

Da die Untersuchung der Kontrollprobanden einmalig stattfand, erfolgte in der vorliegenden Studie keine Korrektur der Ergebnisse für eventuelle Übungseffekte. Wie jedoch in einer

früheren Studie bereits gezeigt, ist die Untersuchung des logischen Gedächtnisses anfällig für Übungseffekte (Reppermund 2007), sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Verbesserung in diesem einzelnen Test aufgrund der Übungseffekte zustande gekommen ist. Die signifikant niedrigeren HDRS-Scores der Gruppe DEP+ zum Zeitpunkt der Entlassung deuten auf eine Remission der depressiven Symptome hin, während die Cortisolwerte keinen signifikanten Phaseneffekt zeigen.

Bei der Einteilung desselben Patientenkollektivs anhand der Cortisolwerte in die Gruppen CH und CL zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen in allen untersuchten Parametern. Bei dem Vergleich der beiden Patientengruppen mit der Kontrollgruppe konnten jedoch signifikante Unterschiede der Gedächtnisleistungen sowie im Benennen festgestellt werden, während diese im Bereich der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen keine Signifikanz erreichten.

Ebenso zeigte sich im Bereich des Gedächtnisses sowie im Benennen eine signifikante Differenz zwischen den anhand der HDRS-Scores gebildeten beiden Patientengruppen vs. den Kontrollprobanden. Zusätzlich konnten hier auch signifikante Unterschiede im Bereich der exekutiven Funktionen festgestellt werden. So zeigten beide Patientengruppen Defizite in der visuellen Problemlösefähigkeit, während nur die Gruppe HL verglichen mit der Kontrollgruppe Auffälligkeiten im Planen und in der sprachlichen Konzeptbildung aufwies.

Bei den beiden durchgeführten Einteilungen ließ sich keine Gesetzmäßigkeit in Abhängigkeit von der Höhe der morgendlichen Cortisolwerte bzw. der HDRS-Scores finden.

Weder die Auffälligkeiten im kognitiven Status noch das Vorhandensein einer depressiven Störung zeigten in der vorliegenden Untersuchung einen eindeutigen Zusammenhang mit der Erhöhung der morgendlichen basalen Cortisolwerte im Serum: die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der Cortisolwerte zwischen den Patienten mit Depression und gesunden Personen und die beiden Patientengruppen DEP+ und DEP- unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der Cortisolwerte. Auch umgekehrt zeigte sich keine eindeutige Wechselwirkung zwischen dem Grad der basalen morgendlichen Cortisolerhöhung im Serum sowie der Schwere der depressiven Symptomatik und dem kognitiven Status beim Vergleich der Patienten mit höheren und niedrigeren Cortisolwerten sowie höheren und niedrigeren HDRS-Scores.

Cortisol und Depression

Eine Erhöhung der Cortisolwerte ist ein unspezifischer Ausdruck der Aktivierung der körpereigenen Stressantwort. Diese kann bei Gesunden gleichermaßen wie im Rahmen einer Vielzahl von Erkrankungen individuell stark ausgeprägt sein. Auch im Rahmen des normalen Alterungsprozesses ist die Hochregulation der HPA-Achse die Regel (Raadsheer, Oorschot et al. 1994; Raskind, Peskind et al. 1994; Swaab, Raadsheer et al. 1994). Im Rahmen der Depression wird Hyperkortisolismus als Ausdruck einer manifesten HPA-Entgleisung bei einem Teil der Patienten beobachtet.

Diese interindividuellen Schwankungen wären durch die genetisch bedingten Unterschiede in der Struktur der beteiligten Proteine und Rezeptoren erklärbar, darunter fallen auch die Dichte und die Affinitätseigenschaften der beteiligten Rezeptorproteine. Wenn also die niedrigere GR- und MR- Dichte bzw. deren abweichende Affinitätseigenschaften auch als prädisponierender Faktor bei der Entstehung der Depression diskutiert werden, würde eine damit verbundene erhöhte Konzentration der Effektorhormone zwangsläufig eine Begleiterscheinung sein. In diesem Rahmen stellt die Hochregulation der hormonalen Antwort der Nebenniere eine gesteuerte Reaktion und keine Entgleisung dar.

Die Ursachen-Wirkungs-Beziehung zwischen den Hormonspiegeln und dem Rezeptorverhalten in der Depression ist jedoch nicht vollständig geklärt, sodass auch eine umgekehrte Beziehung nicht auszuschließen ist. Einer dauerhaften Erhöhung der Hormonspiegel bei Stress könnte der Körper durch mehrere Mechanismen entgegenwirken. Eine Reduzierung der Rezeptordichte oder Entwicklung einer Hormonresistenz mit konsekutiver Störung des Feedbacks wäre die Konsequenz. In der Depression könnte die abnorme Reaktion in Suppressionstests dadurch erklärt werden. Auch eine Koexistenz beider Phänomene ist wahrscheinlich.

Die Bedeutung der HPA-Aktivität für die klinische Anwendung in der Depression ist relativ gering, da es zu unspezifisch ist, um gezielte therapeutische Konsequenzen abzuleiten. Die initiale Erhöhung der peripheren Cortisolwerte vorausgesetzt, wird die Normalisierung initial erhöhter Werte nach antidepressiver Behandlung in der Zusammenschau mit den restlichen Symptomen oft als zusätzliches Zeichen für eine eingetretene Remission angesehen, während ein weiteres Bestehen hoher Werte trotz der Verbesserung affektiver Symptome als erhöhtes Risiko für einen Rückfall interpretiert wird (Zobel, Nickel et al. 2001).

Die Depressionsforschung beschäftigt sich intensiv mit der Frage der HPA-Aktivität in der Vermutung einer ursächlichen Mitwirkung der Hormone bei der Symptomentstehung und sucht seit langem nach den spezifischen Symptomen und Erkrankungssubtypen, die mit der Cortisolerhöhung assoziiert sind, in der Hoffnung, Hinweise auf mögliche Ursachen oder

Folgen dieser zu finden. Denn, unabhängig von den zugrunde liegenden Ursachen der Hormonerhöhung, kann Cortisol als eines der liquorgängigen Glukokortikoide eine unabhängige Wirkung auf das ZNS ausüben (Forget, Lacroix et al. 2002).

Die meisten Erkenntnisse, die über die Cortisolwirkung unabhängig von einer Depression gesammelt wurden, entstammen den Beobachtungen bei Patienten mit Morbus Cushing. Tatsächlich zeigen diese Patienten mehrere sekundäre Überlappungen mit der Depression sowie ein häufiges Auftreten psychiatrischer Komplikationen. Die Besserung dieser Symptome nach chirurgischer oder medikamentöser Therapie lässt einen ursächlichen Zusammenhang zwischen hormoneller Wirkung und psychiatrischen Symptomen vermuten. Dazu gehören depressive Stimmung, Angst, Müdigkeit, Schlafstörungen, vegetative Symptome wie Insomnia und Libidoverlust, neuropsychologische Defizite wie Gedächtnisstörungen und Konzentrationsschwierigkeiten. Jedoch gibt es innerhalb des M. Cushing unterschiedliche Symptomkonstellationen und Ausprägungen, und ein Teil der Patienten mit Cushing Syndrom bleibt psychiatrisch unauffällig trotz hoher Cortisolspiegel (Dubrovsky 1993).

Im Rahmen der Depression bleibt die Rolle des Cortisols noch unklar. Depression mit psychotischen Symptomen (Nelson and Davis 1997), endogene (oder „typische“) Depression (Gold and Chrousos 1999; Wong, Kling et al. 2000; Antonijevic 2006), akutes Stadium oder Schweregrad der Erkrankung (Meador-Woodruff, Haskett et al. 1987) werden von verschiedenen Autoren in Verbindung mit erhöhten Cortisolwerten gebracht. Andere assoziieren eher das Auftreten einzelner Symptome, wie z.B. Insomnia, verminderte Nahrungsaufnahme, reduzierte Schwingungsfähigkeit und Affekt, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen, Angst und psychomotorische Aktivierung mit hohen Cortisolwerten (Miller and Nelson 1987; Winokur, Black et al. 1987). Einige Autoren ordnen diesen Symptomkomplex als „typische Depression“ ein und assoziieren dessen Auftreten mit hohen Cortisolwerten bei gleichzeitiger Hyperaktivität der CRH-Neurone (Gold, Licinio et al. 1995; Gold, Drevets et al. 2002), während die „atypische Depression“ mit den Symptomen Hyperphagie, Hypersomnie, Gereiztheit und chronische Müdigkeit von erhöhten Cortisolwerten bei herabgesetzter CRH-Aktivität begleitet sei (Gold, Licinio et al. 1995). Auch die Rolle des CRH in der Depression ist noch unklar. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass in der Depression eine Erhöhung des CRH-Spiegels herrscht (siehe Kapitel 2.3.2). Im Gegensatz dazu ist das entscheidende Merkmal von M. Cushing eine nahezu vollständige Supprimierung der zentralen CRH-Produktion. Therapeutisch finden die GR- Antagonisten

und Inhibitoren der Glukokortikoidsynthese breiten Einsatz bei M. Cushing und führen zu einer klinischen Verbesserung.

Eine Überlappung in der klinischen Erscheinung beider Erkrankungen trotz dieses entscheidenden Unterschieds wirft eine Reihe ungelöster Fragen auf. CRH ist ein weit verbreiteter Transmitter im ZNS mit Zielrezeptoren in mehreren Bereichen des Gehirns. Veränderungen der Konzentration dieses Hormons in beide Richtungen haben somit weit reichende Folgen für das „psychische Gleichgewicht“ sowie für autonome Funktionen, was durch die Erkenntnisse aus den pharmakologischen Versuchen bestätigt wird. In der Depression führt die Blockade der CRH-Rezeptoren zur Verbesserung von Angstsymptomen, Schlafstörungen, kognitiven Leistungen, zur Aufhellung der Stimmung und des Antriebs und Verminderung der Suizidalität. Die periphere ACTH- und Cortisolfreisetzung wird dabei jedoch kaum beeinflusst und auch die Wirksamkeit der Rezeptorblocker scheint vom primären HPA-Status unabhängig zu sein (Holsboer and Ising 2008). Aber auch durch den Einsatz von Dexamethason begleitend zur konventionellen antidepressiven Therapie werden Erfolge bei Patienten mit therapieresistenter Depression beschrieben (Dinan, Lavelle et al. 1997). Bei einer ursächlichen Beteiligung des Cortisols und der GC an der Entstehung der Erkrankung würde eine Applikation von Dexamethason diese Wirkung nur verstärken. Im Rahmen des PTSD, einer Erkrankung mit einer Reihe überlappender Symptome, beobachtet man ebenfalls eine Hochregulation der CRH-Freisetzung. Patienten mit PTSD weisen jedoch in der Regel erniedrigte periphere Cortisolwerte auf (de Kloet, Vermetten et al. 2006). Auch Depression kann mit Hypokortisolismus einhergehen (Bremmer, Deeg et al. 2007). Eine U-förmige Wirkungskurve beider Hormone wäre also denkbar. Eine starke Zunahme oder ein Abfall der Hormonkonzentration scheint mit konsekutiven Verschiebungen des Transmitterhaushaltes und daraus resultierenden klinischen Symptomen verbunden zu sein, die in Abhängigkeit von individueller Veranlagung akzentuiert sein können.

Für einen Teil der Patienten mit Depression gilt, dass eine Erhöhung der Endhormone der HPA-Achse oder deren fehlende Suppression als Ausdruck einer Dauerstressreaktion des Körpers vorhanden sind, jedoch sind die Versuche, diese Patientengruppe anhand verschiedener Kriterien genauer zu charakterisieren bislang erfolglos geblieben. Umgekehrt betrachtet, ist das Auftreten von Hypercortisolismus nach stressreichen Ereignissen nicht mit der Entwicklung einer depressiven Erkrankung assoziiert, wie eine naturalistische Studie zeigt (Strickland, Deakin et al. 2002). Vielmehr ist eine bereits existierende Grundlage notwendig, um eine Erkrankung nach stressreichen Erlebnissen zu entwickeln. Die dauerhaften Veränderungen der Hormonspiegel sind dabei als Ausdruck einer individuell

entstandenen neurobiologischen Regulationsstörung und nicht als die Ursache der Symptomentstehung zu betrachten. Die Vielfalt der Symptomkonstellationen bei gleichzeitig herrschenden Unterschieden im Transmitter-, Hormon- und Rezeptorstatus bekräftigen diesen Ansatz. Weitere Untersuchungen zur Erforschung der Netzwerkverbindungen zwischen den Glukokortikoiden und anderen Transmittersystemen sowie deren direkte rezeptor- und zellartabhängige Wirkungen auf ZNS in vivo beim Menschen könnten unser Verständnis über die Grundlagen der Neurobiologie der Depression erweitern.

Cortisol und Kognition

Der am meisten erforschte Aspekt der GC- und Cortisolwirkung im ZNS ist seine Rolle für Gedächtnisleistungen. Vor allem im Hippocampusbereich sind GC in die Vorgänge bei der Langzeitpotenzierung involviert (Dubrovsky 1993). Die negativen Effekte hoher Cortisolwerte auf das deklarative Gedächtnis speziell und die Kognition im Allgemeinen wurden in zahlreichen Untersuchungen unter Anwendung verschiedener Methoden und Studiendesigns erforscht. Depression, M. Cushing und M. Alzheimer weisen alle eine Koinzidenz erhöhter GC-Belastung im ZNS und im Auftreten kognitiver Defizite in unterschiedlicher Ausprägung auf; alle diese und weitere Erkrankungen dienen der Erforschung der Cortisolwirkung auf das ZNS und die Kognition (Lupien, McEwen et al. 2009). Jedoch liegen allen diesen Erkrankungen pathophysiologisch verschiedene Mechanismen zugrunde, sodass bei einer Verallgemeinerung der Beobachtungen an einer der Erkrankungen auf die anderen Erkrankungen Vorsicht geboten ist.

Während beim M. Alzheimer ein primärer, fortschreitender Degenerationsprozess den neurobiologischen Veränderungen zugrunde liegt, ist dieser im Rahmen der Depression fraglich und spielt gegebenenfalls eher eine untergeordnete, sekundäre Rolle. M. Cushing ist eine Tumorerkrankung mit mehreren möglichen Konstellationen, die mit extremen Glukokortikoidexpositionen einhergeht, die bei keiner der anderen beiden Erkrankungen erreicht werden. Der klinische Schwerpunkt bei M. Cushing liegt vor allem in den somatischen Auswirkungen des Hormonexzesses, deren negative Wirkungen schwerwiegende Folgen für den Glucosehaushalt und die Kreislaufregulation im Körper haben und medikamentös nicht vollständig behoben werden können. Häufig bestehen die diabetogenen und kardiovaskulären Entgleisungen bereits über einen längeren Zeitraum bis zur Diagnosefindung und Therapie.

Den anfänglichen Untersuchungen an Tiermodellen entstammen die Beobachtungen über Neurodegeneration, reaktive Proliferation der Gliazellen, Volumenminderung und

Zelluntergang im Hippocampus unter Einwirkung von GC oder Stress (Sapolsky 1985; Sapolsky, Krey et al. 1985). In einer Serie von Experimenten zeigten Sapolsky und seine Arbeitsgruppe unter Anwendung extremer GC-Dosen, dass dadurch die Glucoseaufnahme in die Neuronen und Gliazellen sowie die Glutamatwiederaufnahme in die Gliazellen aus dem synaptischen Spalt gehemmt werden kann (Horner, Packan et al. 1990; Sapolsky, Uno et al. 1990; Virgin, Ha et al. 1991). Mit einer hohen Dichte der GR und MR im ZNS stellt die Hippocampusformation eines der wichtigsten Zielbereiche für Cortisol und Glukokortikoide dar. Aus ihren Ergebnissen haben die Autoren eine potentielle neurotoxische Wirkung der GC auf Hippocampuszellen postuliert.

Basierend auf der Annahme, die HPA-Aktivität unterliege der Kontrolle des Hippocampus (Sapolsky, Zola-Morgan et al. 1991), entstand die sog. „glucocorticoid cascade hypothesis“. Nach dieser Hypothese kommt es zum Untergang der Hippocampuszellen durch Neurotoxizität der GC bei einer dauerhaften Stresseinwirkung mit konsekutiver Entkopplung der inhibitorischen Kontrolle vom Hippocampus über die HPA-Achse. Die daraus resultierende weitere Erhöhung der GC-Spiegel soll die neurotoxische Wirkung und den Untergang der Hippocampuszellen verstärken und es entsteht ein *circulus vitiosus* (Sapolsky, Krey et al. 1986). Mit dem verbreiteten Einsatz der bildgebenden Verfahren in der Depressionsforschung untersuchten zahlreiche Arbeitsgruppen Hippocampusvolumina bei Patienten mit Depressionen, aber auch im Rahmen des M. Cushing oder bei gesunden Personen mit höheren Cortisolwerten, um eine morphologische Bestätigung dieser Hypothese zu finden. Einerseits brachten viele dieser Untersuchungen Hinweise auf kleinere Hippocampusvolumina bei Personen mit höheren Cortisolwerten im Vergleich zu normocortisolämischen Kontrollen. Jedoch konnte diese Hypothese nicht eindeutig bestätigt werden, da die Bildgebung eine Reihe von widersprüchlichen Befunden lieferte (Savitz and Drevets 2009); vor allem aber konnte der neuropathologische Beweis der Neurotoxizität mit Neuronenuntergang nicht erbracht werden (Lucassen, Muller et al. 2001; Muller, Lucassen et al. 2001). Vielmehr geht man heutzutage von einer reversiblen Veränderung des Flüssigkeitshaushaltes innerhalb der Zellen aus (Savitz and Drevets 2009).

In den letzten Jahren wurde jedoch die Erhöhung der Cortisolwerte als einer der ursächlichen Schlüsselfaktoren für die kognitive Beeinträchtigung im Rahmen vieler Erkrankungen diskutiert, und eine Reihe von Studien widmete sich der Frage nach dem möglichen Einfluss hoher Cortisolspiegel auf die kognitiven Fähigkeiten im Allgemeinen und speziell im Rahmen einer Depression, wobei die meisten Schlussfolgerungen auf der Beobachtung aufbauen, dass beide Phänomene häufig zusammen vorhanden sind. Jedoch kamen nicht alle Studien, darunter auch die vorliegende, zu solchen Ergebnissen. Wie beispielsweise durch

eine Untersuchung von Turner et al. gezeigt, resultiert eine mögliche Verzerrung der tatsächlichen Datenlage auch zum Teil aus der Tatsache, dass überwiegend positive Ergebnisse in den Publikationen veröffentlicht werden, während die Anzahl der negativen Ergebnisse als eine Dunkelziffer unbekannt bleibt (Turner, Matthews et al. 2008).

Nicht nur die genaueren Wirkmechanismen von Cortisol und weiteren Glukokortikoiden im ZNS auf molekularer Ebene und deren Auswirkungen auf die Zellhomöostase sind weitgehend ungeklärt; eine hohe Diversität in den Untersuchungsergebnissen zur Frage nach dem ursächlichen Zusammenhang lässt an der Allgemeingültigkeit dieser Theorie zweifeln. Während eine ursächliche Verbindung zwischen den beiden Phänomenen von einem Teil der Autoren als Tatsache anerkannt wird, konnte eine Reihe von Studien keinen Zusammenhang zwischen den Einbußen kognitiver Leistungen und Cortisolwerten feststellen. In einer prospektiven Studie fanden O'Brien und Mitarbeiter (O'Brien, Lloyd et al. 2004) keine Assoziation zwischen dem Persistieren der kognitiven Defizite und Cortisolwerten oder der Dauer sowie der Schwere der Erkrankung. Eine weitere Studie bestätigt diese Ergebnisse: hier waren die Cortisolwerte der Patienten unauffällig und korrelierten nicht mit den kognitiven Leistungen (Michopoulos, Zervas et al. 2008). Auch positive Korrelationen zwischen Cortisol und Kognition werden beschrieben (Adler and Jajcevic 2001).

Eine andere Arbeitsgruppe konnte ebenso wenig eine Verbindung zwischen den kognitiven Auffälligkeiten und dem Cortisol feststellen, dafür aber mit dem Auftreten von Veränderungen in der weißen Substanz. Diese Autoren kamen zu dem Schluss, dass der Grad der Ausprägung der Defekte der weißen Substanz und nicht die Funktion der HPA-Achse einen entscheidenden pathogenen Faktor für dauerhafte kognitive Auffälligkeiten bei älteren Depressiven darstellt (Kohler, Thomas et al. 2010). Veränderungen der weißen Substanz wurden häufig in den frontalen Hirnabschnitten, im tiefen Marklager und in der periventrikulären Region festgestellt. Das diffuse unspezifische Muster der kognitiven Beeinträchtigung würde zu dieser Art der Defekte der weißen Substanz passen.

Die überwiegende Mehrheit der Personen in höherem Alter weist jedoch ähnliche Substanzdefekte ohne symptomatische Auswirkungen auf den kognitiven Status oder den Affekt auf (Fernando and Ince 2004). Einerseits kann die strategische Lokalisation dieser Substanzdefekte von entscheidender Bedeutung sein (Sheline, Price et al. 2008), oder die ätiologische Grundlage dieser Befunde könnte im Rahmen der Depression eine andere sein.

Es ist anzunehmen, dass für die Entstehung einer klinisch und diagnostisch fassbaren Symptomatik ein individueller Schwellenwert überschritten werden muss. Das Vorhandensein einer depressiven Störung oder einer weiteren Erkrankung bzw. zusätzlicher

Risikofaktoren würde dabei zu einem kumulativen Effekt und damit zu einer rascheren Ausschöpfung der Gehirnreserve führen können.

Das dauerhafte Bestehen kognitiver Einbußen trotz der Normalisierung der depressiven Symptome belegen mehrere Studien (Bhalla, Butters et al. 2006; Lee, Potter et al. 2007; Reppermund 2007). Diese Dissoziation zwischen den affektiven und kognitiven Symptomen könnte unterschiedlich begründet sein. Wenn die Entstehung der Depression mit manifesten Veränderungen im Gehirn einhergeht, die bereits vor dem klinischen Ausbruch der Erkrankung existieren, besteht diese organische Grundlage der Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit auch nach der „Normalisierung“ der affektiven Symptomatik. Kognitive Leistungen erfordern jedoch eine reibungslose Zusammenarbeit mehrerer neuroanatomischer Netzwerke, und stellen daher eines der sensitivsten funktionellen Bereiche des ZNS dar. Die Normalisierung der Cortisolwerte bei unverändertem neurokognitiven Status wird oft zur Begründung herangezogen, dass zwischen den beiden Phänomenen keine ursächliche Beziehung herrscht. Jedoch kann Cortisol auch langfristige Wirkungen durch seine Funktion als Transkriptionsfaktor entfalten. Diese sind zwar potentiell reversibel, jedoch weitgehend unbekannt und bedürfen weiterer Erforschung.

In der vorliegenden Studie bestanden die neuropsychologischen Defizite trotz Remission der depressiven Symptome weiter. Bei den Cortisolwerten konnte ebenfalls keine Normalisierung beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung könnte in der relativ kleinen Verlaufsgruppe sowie im Studiendesign begründet sein. Die Erhebung der Cortisolwerte fand in der letzten Woche vor der stationären Entlassung statt. Als Kriterien für die Verlaufsuntersuchung wurden die klinische Remission der Depression und der Abfall des HRDS-Scores und nicht der Cortisolwert herangezogen. Es bleibt daher auch in dieser Studie unklar, in welchem zeitlichen Zusammenhang die Normalisierung der neuroendokrinen Parameter mit der Remission der psychiatrischen Symptome steht.

In dieser Studie standen alle Patienten unter antidepressiver und internistischer Medikation. Die antidepressive Medikation kann eine potentielle und schwer einschätzbare Wirkung auf die kognitiven Fähigkeiten haben. Aus ethischen Gründen war es im Rahmen dieser Untersuchung nicht vertretbar, diese abzusetzen oder zu unterbrechen. Es ist aber nicht anzunehmen, dass die kognitiven Defizite nur aufgrund der Medikation weiterhin bestehen blieben oder dadurch signifikant verstärkt wurden. In mehreren Studien mit depressiven Patienten ohne bereits bestehende pharmakologische Medikation oder vor der erstmaligen Verabreichung konnte gezeigt werden, dass neuropsychologische Auffälligkeiten auch

unabhängig vom Medikamentenstatus bestehen (Porter, Gallagher et al. 2003; Gualtieri, Johnson et al. 2006).

In der Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung lässt sich keine Verbindung zwischen der Höhe der Cortisolwerte und der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Depressiven feststellen. Die neuropsychologischen Defizite sind eher unspezifisch und heterogen: von Fall zu Fall sind keine, einzelne, oder alle Domänen im unterschiedlichen Ausmaß betroffen. Die im Rahmen einer Depression auftretenden kognitiven Störungen sind primär am ehesten als Ausdruck einer Hirnfunktionsstörung mit Verschiebungen des Transmitterhaushaltes zu werten. Dabei kann ein negativer Einfluss von peripher erhöhten Cortisolwerten nicht ausgeschlossen werden. Jedoch ist es wahrscheinlich, dass Cortisol lediglich als Co-Faktor bei einer bereits bestehender prädisponierender Grundlage negative Effekte entfalten oder verstärken kann. Die Cortisolwirkung auf Nervenzellen bedarf vor allem auf molekularer und zellulärer Ebene einer weiteren Erforschung, um neue Erkenntnisse über die Rolle dieses Hormons in der Klinik und dem Verlauf von psychiatrischen und somatischen Erkrankungen zu gewinnen.

Kognition, Alter und Bildung

Eine weitere relevante Fragestellung wäre, ob weitere Faktoren, wie das Alter oder der Bildungsgrad einen signifikanten Effekt auf die neuropsychologischen Symptome bei Depression ausüben. Bei den unterschiedlichen Einteilungen der Patienten, die in dieser Untersuchung vorgenommen wurden, gab es keine signifikanten Unterschiede weder im Alter noch im Bildungsgrad der Patienten: die Ausprägung der Symptome unterschied sich nicht signifikant zwischen den älteren und jüngeren Patienten. Der Altersbereich in dieser Untersuchung war mit 55 bis 74 Jahren relativ eng festgelegt, sodass dies ein möglicher Grund für die Abwesenheit der statistischen Signifikanz sein könnte. Generell ist es jedoch unbestritten, dass im höheren Alter die Erkrankungsrisiken für Depression steigen.

Allgemein gesunder Lebensstil und regelmäßige körperliche Aktivität werden als vorbeugende Faktoren nicht nur für Entwicklung von somatischen Erkrankungen, sondern auch von kognitiven Beeinträchtigungen diskutiert (Laurin, Verreault et al. 2001). Bildung, Bilingualität sowie im Allgemeinen höheres intellektuelles Niveau scheinen zusätzlich eine protektive Wirkung für kognitiven Abbau oder dementielle Entwicklung zu haben (Manly, Touradji et al. 2003; Bialystok, Craik et al. 2007; Schumacher and Martin 2009). Unklar bleibt, ob diese protektive Wirkung lediglich den Zeitraum bis zum klinischen Ausbruch der kognitiven Defizite verzögert (Bialystok, Craik et al. 2007), oder auch den weiteren Verlauf günstig beeinflusst (Rolstad, Nordlund et al. 2010).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen keinen Effekt des Bildungsgrads auf die Symptomausprägung bei Patienten mit Depression.

Es wäre möglich, dass ein stärker ausgeprägtes, komplexeres neuronales Netzwerk, welches durch höhere Bildung, Sprachenkenntnisse oder musikalische Fertigkeiten gefördert wird, längere asymptotische Zeitperioden trotz bereits fortschreitender degenerativer Prozesse gewährleisten kann. Eine mögliche Erklärung für die Abwesenheit solcher Effekte bei Depression wäre, dass die Pathophysiologie der kognitiven Defizite bei Depressiven nicht degenerativer Genese ist.

Einschränkungen der Studie

Die in dieser Studie gewählte Untersuchungsmethode zur Erfassung des Cortisols in Form der Messung des morgendlichen, basalen Cortisolspiegels im nüchternen Zustand, stellt nicht die sensitivste Methode zur Untersuchung der Aktivität der HPA-Achse und deren Entgleisung dar; dafür wird der kombinierte DEX/CRH-Test als Goldstandard angesehen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen dem gemeinsamen Auftreten erhöhter morgendlicher Cortisolwerte als Hinweis auf eine HPA-Entgleisung und kognitiven Leistungsminderungen bei älteren Personen mit Depression zu untersuchen. Ähnlich wie für die verminderte Suppression der Cortisolantwort im DEX/CRH-Test wurde kein signifikanter Zusammenhang gefunden. Die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse legen jedoch nahe, dass die Bestimmung des morgendlichen basalen Cortisols ein ökonomisches und sinnvolles screening-Verfahren darstellt, auch wenn damit möglicherweise ein Anteil der latenten, nicht mit der Erhöhung des morgendlichen basalen Cortisols assoziierten HPA-Entgleisung unentdeckt blieb. Um ein möglichst an die klinischen Gegebenheiten angelehntes Studiendesign zu gewährleisten und dadurch die bereits durch die ohnehin zahlreichen klinischen Untersuchungen bestehende Belastung der unter akuter Depression leidenden Patienten nicht zusätzlich zu erhöhen, wurde die Cortisolbestimmung auf eine einmalige Messung aus der ersten morgendlichen Blutentnahme im Rahmen der stationären Routine beschränkt und auf die Durchführung der Tagesprofilhebung bzw. des DEX/CRH-Tests verzichtet. Insofern stellt diese Arbeit auch den Versuch dar, ein einfaches, am klinischen Alltag orientiertes Design zu überprüfen, das aber selbstverständlich den oben angeführten Einschränkungen bezüglich einer Aussage über die generelle HPA-Funktion unterliegt.

Zusammenfassung

Die Erforschung der Ätiologie, der Pathophysiologie und der Therapie der Depression ist eine der grössten Herausforderungen der psychiatrischen Forschung und erfordert viel Innovation und interdisziplinäre Zusammenarbeit. Die bislang bekannten Forschungsergebnisse legen eine hohe Komplexität der Thematik nahe. Im Bereich der neuropsychologischen Forschung gehört die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen der Kognition und dem Hyperkortisolismus zu den am meisten erforschten Themen, jedoch herrscht weiterhin keine Klarheit über dieses Verhältnis. Die Erkenntnisse der letzten Jahre ergaben viele widersprüchliche Ergebnisse: während die ursächliche Beziehung zwischen den kognitiven Leistungen in der Depression und hohen Cortisolwerten von einem Teil der Autoren als Faktum angesehen wird, konnten andere in ihren Untersuchungen keinen signifikanten Zusammenhang feststellen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Fragestellung, ob sich bei älteren Menschen auch die Erhöhung der basalen Cortisolwerte im Rahmen einer Depression negativ auf die kognitiven Leistungen auswirkt bzw. ob ein Zusammenhang zwischen den beiden Faktoren festzustellen ist. Des Weiteren wird in dieser Arbeit der Frage nachgegangen, ob weitere Faktoren, wie z.B. der Schweregrad der depressiven Symptomatik, einen signifikanten Einfluss auf die Kognition im Rahmen einer Depression ausüben.

Die Studie wurde am Max-Planck-Institut für Psychiatrie durchgeführt. Zur Untersuchung der Fragestellung wurden 67 stationäre Patienten im Alter zwischen 55 und 74 Jahren und 16 Kontrollprobanden rekrutiert. Alle Teilnehmer wurden einer umfassenden standardisierten neuropsychologischen Untersuchung, einem Hamilton Depressionsrating und einer morgendlichen Basalcortisolbestimmung im Serum unterzogen. Zusätzlich wurden soziodemographische Parameter, wie das Alter, das Geschlecht und der Ausbildungsgrad erfasst.

Die erste Einteilung der Patienten erfolgte anhand der Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung in zwei Gruppen: Patienten mit Depression ohne kognitive Auffälligkeiten „DEP-“ und Patienten mit kognitiven Defiziten „DEP+“. Bei einem Teil der Patienten der Gruppe DEP+ wurden nach der Remission der depressiven Symptome erneut der kognitive Status und der morgendliche basale Cortisolwert erhoben. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden mittels statistischer Methoden mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe verglichen.

Die zweite Einteilung erfolgte anhand der Cortisolwerte. Dabei wurden die Patienten abhängig von der Höhe des basalen Cortisolwerts in die Gruppen „Cortisol high“ und „Cortisol low“ eingeteilt. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung sowie die

HDRS-Summenscores der beiden Patientengruppen und der Kontrollgruppe wurden mittels statistischer Methoden ausgewertet und miteinander verglichen.

Analog der zweiten Einteilung erfolgte zusätzlich eine Einordnung desselben Patientenkollektivs anhand der Schwere der depressiven Symptomatik gemessen am Ergebnis des zu Anfang des stationären Aufenthalts durchgeführten Hamilton Depression Ratings in die Gruppen „Hamilton high“ und „Hamilton low“. Die beiden Patientengruppen wurden hinsichtlich des kognitiven Status und der Cortisolwerte mittels statistischer Methoden mit der Kontrollgruppe verglichen.

Bei keiner der durchgeführten Einteilungen innerhalb des Patientenkollektivs gab es signifikante Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsverteilung sowie dem Bildungsgrad der jeweiligen Gruppen.

Die Untersuchung lieferte für keine der durchgeführten Einteilung der Patienten Hinweise auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen der erhöhten morgendlichen Cortisolwerten und den kognitiven Maßen. Auch die Schwere der Erkrankung zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit den kognitiven Maßen oder dem morgendlichen Cortisolwert. Die Verlaufsuntersuchung der Patienten der Gruppe DEP+ zeigte weder eine signifikante Verbesserung der kognitiven Funktionen noch eine Veränderung der Cortisolwerte im Zustand der Remission.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen die Annahme einer (ursächlichen) Beziehung zwischen der Erhöhung der morgendlichen, basalen Cortisolwerte und kognitiven Einbußen im Rahmen einer Depression nicht. Bislang basiert diese These hauptsächlich auf Korrelationsbeziehungen. Um den tatsächlichen Effekt der Hormone auf das neurobiologische Gleichgewicht und somit die Rolle dieser Hormone für die Funktionen im ZNS zu verstehen, bedarf es weiterer Erkenntnisse über die kausale Wirkung der Glukokortikoide auf das ZNS auf der zellulären und biochemischen Ebene.

8. Quellenverzeichnis

- aan het Rot, M., S. J. Mathew, et al. (2009). "Neurobiological mechanisms in major depressive disorder." CMAJ **180**(3): 305-13.
- Adler, G. and A. Jajcevic (2001). "Post-dexamethasone cortisol level and memory performance in elderly depressed patients." Neurosci Lett **298**(2): 142-4.
- Alonso-Aperte, E., N. Ubeda, et al. (1999). "Impaired methionine synthesis and hypomethylation in rats exposed to valproate during gestation." Neurology **52**(4): 750-6.
- Antonijevic, I. A. (2006). "Depressive disorders -- is it time to endorse different pathophysiologies?" Psychoneuroendocrinology **31**(1): 1-15.
- Austin, M. P., P. Mitchell, et al. (2001). "Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology." Br J Psychiatry **178**: 200-6.
- Baba, K., H. Baba, et al. (2010). "Executive dysfunction in remitted late-life depression: Juntendo University Mood Disorder Projects (JUMP)." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **22**(1): 70-4.
- Beblo, T. and M. Herrmann (2000). "[Neuropsychological deficits in depressive disorders]." Fortschr Neurol Psychiatr **68**(1): 1-11.
- Beblo, T. and S. Lautenbacher (2006). *Neuropsychologie der Depression*. Göttingen, Hofgreffe Verlag: S. 19-32.
- Berman, R. M., A. Cappiello, et al. (2000). "Antidepressant effects of ketamine in depressed patients." Biol Psychiatry **47**(4): 351-4.
- Bhalla, R. K., M. A. Butters, et al. (2006). "Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression." Am J Geriatr Psychiatry **14**(5): 419-27.
- Bialystok, E., F. I. Craik, et al. (2007). "Bilingualism as a protection against the onset of symptoms of dementia." Neuropsychologia **45**(2): 459-64.
- Binder, E. B., D. Salyakina, et al. (2004). "Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment." Nat Genet **36**(12): 1319-25.
- Bornstein, S. R., W. C. Engeland, et al. (2008). "Dissociation of ACTH and glucocorticoids." Trends Endocrinol Metab **19**(5): 175-80.
- Bowers, M. B., Jr., E. Goodman, et al. (1964). "Some Behavioral Changes in Man Following Anticholinesterase Administration." J Nerv Ment Dis **138**: 383-9.
- Brand, A. N., J. Jolles, et al. (1992). "Recall and recognition memory deficits in depression." J Affect Disord **25**(1): 77-86.
- Bremmer, M. A., D. J. Deeg, et al. (2007). "Major depression in late life is associated with both hypo- and hypercortisolemia." Biol Psychiatry **62**(5): 479-86.
- Brown, A. S. and S. Gershon (1993). "Dopamine and depression." J Neural Transm Gen Sect **91**(2-3): 75-109.
- Brown, R. G., L. C. Scott, et al. (1994). "Cognitive function in depression: its relationship to the presence and severity of intellectual decline." Psychol Med **24**(4): 829-47.
- Brunner, J., M. E. Keck, et al. (2002). "Vasopressin in CSF and plasma in depressed suicide attempters: preliminary results." Eur Neuropsychopharmacol **12**(5): 489-94.
- Burt, T., J. Prudic, et al. (2000). "Learning and memory in bipolar and unipolar major depression: effects of aging." Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol **13**(4): 246-53.
- Canu, M. H., M. Darnaudery, et al. (2007). "Effect of hindlimb unloading on motor activity in adult rats: impact of prenatal stress." Behav Neurosci **121**(1): 177-85.
- Carroll, B. J., F. Cassidy, et al. (2007). "Pathophysiology of hypercortisolism in depression." Acta Psychiatr Scand Suppl(433): 90-103.
- Caspi, A., K. Sugden, et al. (2003). "Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene." Science **301**(5631): 386-9.
- Chalmers, D. T., T. W. Lovenberg, et al. (1995). "Localization of novel corticotropin-releasing factor receptor (CRF2) mRNA expression to specific subcortical nuclei in rat

- brain: comparison with CRF1 receptor mRNA expression." *J Neurosci* **15**(10): 6340-50.
- Charney, D. S. and H. K. Manji (2004). "Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention." *Sci STKE* **2004**(225): re5.
- Christensen, H., K. Griffiths, et al. (1997). "A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia." *J Int Neuropsychol Soc* **3**(6): 631-51.
- Claes, S. (2009). "Glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression." *Ann N Y Acad Sci* **1179**: 216-28.
- Claes, S. J. (2004). "CRH, stress, and major depression: a psychobiological interplay." *Vitam Horm* **69**: 117-50.
- de Kloet, C. S., E. Vermetten, et al. (2006). "Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review." *J Psychiatr Res* **40**(6): 550-67.
- De Kloet, E. R., E. Vreugdenhil, et al. (1998). "Brain corticosteroid receptor balance in health and disease." *Endocr Rev* **19**(3): 269-301.
- Den Hartog, H. M., M. M. Derix, et al. (2003). "Cognitive functioning in young and middle-aged unmedicated out-patients with major depression: testing the effort and cognitive speed hypotheses." *Psychol Med* **33**(8): 1443-51.
- Detich, N., V. Bovenzi, et al. (2003). "Valproate induces replication-independent active DNA demethylation." *J Biol Chem* **278**(30): 27586-92.
- Devanand, D. P., E. Adorno, et al. (2004). "Late onset dysthymic disorder and major depression differ from early onset dysthymic disorder and major depression in elderly outpatients." *J Affect Disord* **78**(3): 259-67.
- Devinsky, O., M. J. Morrell, et al. (1995). "Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour." *Brain* **118** (Pt 1): 279-306.
- Dinan, T. G., E. Lavelle, et al. (1997). "Dexamethasone augmentation in treatment-resistant depression." *Acta Psychiatr Scand* **95**(1): 58-61.
- Dorovini-Zis, K. and A. P. Zis (1987). "Increased adrenal weight in victims of violent suicide." *Am J Psychiatry* **144**(9): 1214-5.
- Drechsler, R. (2007). "Exekutive Funktionen. Übersicht und Taxonomie." *Zeitschrift für Neuropsychologie*, **18**(3): 233-248.
- Dubrovsky, B. (1993). "Effects of adrenal cortex hormones on limbic structures: some experimental and clinical correlations related to depression." *J Psychiatry Neurosci* **18**(1): 4-16.
- Dupont, R. M., N. Butters, et al. (1995). "Diagnostic specificity of focal white matter abnormalities in bipolar and unipolar mood disorder." *Biol Psychiatry* **38**(7): 482-6.
- Durand, D., Pampillo, M., Caruso, C, Lasaga, M. (2008). "Role of metabotropic glutamate receptors in the control of neuroendocrine function." *Neuropharmacology* **55**(4): 77-83.
- Elliott, R., B. J. Sahakian, et al. (1996). "Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance." *Psychol Med* **26**(5): 975-89.
- Fernando, M. S. and P. G. Ince (2004). "Vascular pathologies and cognition in a population-based cohort of elderly people." *J Neurol Sci* **226**(1-2): 13-7.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein, et al. (1975). "'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." *J Psychiatr Res* **12**(3): 189-198.
- Forget, H., A. Lacroix, et al. (2002). "Persistent cognitive impairment following surgical treatment of Cushing's syndrome." *Psychoneuroendocrinology* **27**(3): 367-83.
- Fraga, M. F., E. Ballestar, et al. (2005). "Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins." *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**(30): 10604-9.
- Francis, D., J. Diorio, et al. (1999). "Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat." *Science* **286**(5442): 1155-8.

- Fujikawa, T., S. Yamawaki, et al. (1993). "Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression." Stroke **24**(11): 1631-4.
- Fujioka, T., Y. Sakata, et al. (1999). "The effects of prenatal stress on the development of hypothalamic paraventricular neurons in fetal rats." Neuroscience **92**(3): 1079-88.
- Gabry K.E., G. P. W., Chrousos G.P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Introduction to physiology and pathophysiology.
- Gathercole, S. E. (1994). "Neuropsychology and working memory: A review. ." Neuropsychology **Vol 8**(4): 494-505.
- Geraciotti, T. D., Jr., D. N. Orth, et al. (1992). "Serial cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone concentrations in healthy and depressed humans." J Clin Endocrinol Metab **74**(6): 1325-30.
- Gershon, S. and F. H. Shaw (1961). "Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides." Lancet **1**(7191): 1371-4.
- Gold, P. W. and G. P. Chrousos (1999). "The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences." Proc Assoc Am Physicians **111**(1): 22-34.
- Gold, P. W., W. C. Drevets, et al. (2002). "New insights into the role of cortisol and the glucocorticoid receptor in severe depression." Biol Psychiatry **52**(5): 381-5.
- Gold, P. W., J. Licinio, et al. (1995). "Corticotropin releasing hormone in the pathophysiology of melancholic and atypical depression and in the mechanism of action of antidepressant drugs." Ann N Y Acad Sci **771**: 716-29.
- Götz, A. W. S. S. V. (April 2007). "Maternal social stress during pregnancy alters immune function and immune cell numbers in adult male Long-Evans rat offspring during stressful life-events." Journal of Neuroimmunology **Volume 185**(Issues 1-2): 95-102
- Gould, T. D., K. C. O'Donnell, et al. (2008). "Involvement of AMPA receptors in the antidepressant-like effects of lithium in the mouse tail suspension test and forced swim test." Neuropharmacology **54**(3): 577-87.
- Gualtieri, C. T., L. G. Johnson, et al. (2006). "Neurocognition in depression: patients on and off medication versus healthy comparison subjects." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **18**(2): 217-25.
- Guze, B. H. and M. P. Szuba (1992). "Leukoencephalopathy and major depression: a preliminary report." Psychiatry Res **45**(3): 169-75.
- Hamilton, M. (1960). "A rating scale for depression." J Neurol Neurosurg Psychiatry **23**: 56-62.
- Hammar, A. and G. Ardal (2009). "Cognitive functioning in major depression--a summary." Front Hum Neurosci **3**: 26.
- Harrison, P. J. (2002). "The neuropathology of primary mood disorder." Brain **125**(Pt 7): 1428-49.
- Harvey, P. O., G. Le Bastard, et al. (2004). "Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression." J Psychiatr Res **38**(6): 567-76.
- Hasher, L. and R. T. Zacks (1979). "Automatic and effortful processes in memory." Journal of Experimental Psychology: General **108**(3): 356-388.
- Herrmann, L. L., G. M. Goodwin, et al. (2007). "The cognitive neuropsychology of depression in the elderly." Psychol Med **37**(12): 1693-702.
- Heuser, I., G. Bissette, et al. (1998). "Cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing hormone, vasopressin, and somatostatin in depressed patients and healthy controls: response to amitriptyline treatment." Depress Anxiety **8**(2): 71-9.
- Hickie, I., E. Scott, et al. (1995). "Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression." Biol Psychiatry **37**(3): 151-60.
- Holsboer, F. and M. Ising (2008). "Central CRH system in depression and anxiety--evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists." Eur J Pharmacol **583**(2-3): 350-7.

- Holsboer, F., R. Liebl, et al. (1982). "Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness. Normalisation of test result compared with clinical improvement." J Affect Disord **4**(2): 93-101.
- Horner, H. C., D. R. Packan, et al. (1990). "Glucocorticoids inhibit glucose transport in cultured hippocampal neurons and glia." Neuroendocrinology **52**(1): 57-64.
- Hosseini-Sharifabad, M. and H. Hadinedoushan (2007). "Prenatal stress induces learning deficits and is associated with a decrease in granules and CA3 cell dendritic tree size in rat hippocampus." Anat Sci Int **82**(4): 211-7.
- I-Shin Shiah, L. N. Y. (1998). "GABA function in mood disorders: an update and critical review." Life Sciences **63**(15): 1289-1303.
- Igosheva, N., P. D. Taylor, et al. (2007). "Prenatal stress in the rat results in increased blood pressure responsiveness to stress and enhanced arterial reactivity to neuropeptide Y in adulthood." J Physiol **582**(Pt 2): 665-74.
- Janowsky, D. S., Risch, S.C., Parker, D., Huey, L.Y., and Judd, L.L. (1980). "Increased vulnerability to cholinergic stimulation in affect disorder patients." Psychopharmacol. Bull. **16**(4): 29-31.
- Juruena, M. F., A. J. Cleare, et al. (2006). "Different responses to dexamethasone and prednisolone in the same depressed patients." Psychopharmacology (Berl) **189**(2): 225-35.
- Juruena, M. F., A. J. Cleare, et al. (2004). "[The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression]." Rev Bras Psiquiatr **26**(3): 189-201.
- Kang, H. J., D. H. Adams, et al. (2007). "Gene expression profiling in postmortem prefrontal cortex of major depressive disorder." J Neurosci **27**(48): 13329-40.
- Kawamura, T., J. Chen, et al. (2006). "Prenatal stress suppresses cell proliferation in the early developing brain." Neuroreport **17**(14): 1515-8.
- Kendler, K. S. and C. A. Prescott (1999). "A population-based twin study of lifetime major depression in men and women." Arch Gen Psychiatry **56**(1): 39-44.
- Knorr, U., M. Vinberg, et al. (2010). "Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: A systematic review and meta-analysis." Psychoneuroendocrinology.
- Kohler, S., A. J. Thomas, et al. (2010). "White matter hyperintensities, cortisol levels, brain atrophy and continuing cognitive deficits in late-life depression." Br J Psychiatry **196**(2): 143-9.
- Krishnan, K. R., P. M. Doraiswamy, et al. (1991). "Pituitary size in depression." J Clin Endocrinol Metab **72**(2): 256-9.
- Lambert, G., M. Johansson, et al. (2000). "Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders." Arch Gen Psychiatry **57**(8): 787-93.
- Landro, N. I., T. C. Stiles, et al. (2001). "Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression." Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol **14**(4): 233-40.
- Laurin, D., R. Verreault, et al. (2001). "Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons." Arch Neurol **58**(3): 498-504.
- Lee, J. S., G. G. Potter, et al. (2007). "Persistent mild cognitive impairment in geriatric depression." Int Psychogeriatr **19**(1): 125-35.
- Lenze, E., D. Cross, et al. (1999). "White matter hyperintensities and gray matter lesions in physically healthy depressed subjects." Am J Psychiatry **156**(10): 1602-7.
- Licinio, J. D. C. W. M. L. (2009). "Novel sequence variations in the brain-derived neurotrophic factor gene and association with major depression and antidepressant treatment response." Arch Gen Psychiatry **66**(5): 488-97.
- Lucassen, P. J., M. B. Muller, et al. (2001). "Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure." Am J Pathol **158**(2): 453-68.

- Lupien, S. J., B. S. McEwen, et al. (2009). "Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition." Nat Rev Neurosci.
- Maccari, S., P. V. Piazza, et al. (1995). "Adoption reverses the long-term impairment in glucocorticoid feedback induced by prenatal stress." J Neurosci **15**(1 Pt 1): 110-6.
- Maeng, S., Zarate, CA Jr. (2007). "The role of glutamate in mood disorders: results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects." Curr Psychiatry Rep. **9**(6): 467-74.
- Maes, M., A. Lin, et al. (1998). "Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia." Acta Psychiatr Scand **98**(4): 328-35.
- Maj, J., Z. Rogoz, et al. (1992). "The effects of combined treatment with MK-801 and antidepressant drugs in the forced swimming test in rats." Pol J Pharmacol Pharm **44**(3): 217-26.
- Manenschijn, L., E. L. van den Akker, et al. (2009). "Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms. An overview." Ann N Y Acad Sci **1179**: 179-98.
- Manly, J. J., P. Touradji, et al. (2003). "Literacy and memory decline among ethnically diverse elders." J Clin Exp Neuropsychol **25**(5): 680-90.
- Marazziti, D., G. Consoli, et al. (2010). "Cognitive impairment in major depression." Eur J Pharmacol **626**(1): 83-6.
- Martinez-Turrillas, R., D. Frechilla, et al. (2002). "Chronic antidepressant treatment increases the membrane expression of AMPA receptors in rat hippocampus." Neuropharmacology **43**(8): 1230-7.
- McGowan, P. O., M. J. Meaney, et al. (2008). "Diet and the epigenetic (re)programming of phenotypic differences in behavior." Brain Res **1237**: 12-24.
- Meador-Woodruff, J. H., R. F. Haskett, et al. (1987). "Postdexamethasone plasma cortisol and beta-endorphin levels in depression: relationship to severity of illness." Biol Psychiatry **22**(9): 1137-50.
- Meaney, M. J. (2001). "Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations." Annu Rev Neurosci **24**: 1161-92.
- Meaney, M. J. and M. Szyf (2005). "Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity?" Trends Neurosci **28**(9): 456-63.
- Memory Clinic Basel (2005). CERAD-Plus: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. . Basel Universitätsspital Basel.
- Merali, Z., L. Du, et al. (2004). "Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region." J Neurosci **24**(6): 1478-85.
- Meyerson, L. R., Wennogle, L.P., Abel, M.S., Coupet, J., Lippa, A.S., Rauh, C.E., and Beer, B. (1982). "Human brain receptor alterations in suicide victims." Pharmacol. Biochem. Behav. **17**: 159-163.
- Michopoulos, I., I. M. Zervas, et al. (2008). "Neuropsychological and hypothalamic-pituitary-axis function in female patients with melancholic and non-melancholic depression." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **258**(4): 217-25.
- Miller, K. B. and J. C. Nelson (1987). "Does the dexamethasone suppression test relate to subtypes, factors, symptoms, or severity?" Arch Gen Psychiatry **44**(9): 769-74.
- Modell, S., A. Yassouridis, et al. (1997). "Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients." Neuroendocrinology **65**(3): 216-22.
- Monk, C. S., R. G. Klein, et al. (2008). "Amygdala and nucleus accumbens activation to emotional facial expressions in children and adolescents at risk for major depression." Am J Psychiatry **165**(1): 90-8.
- Morris, J. C., Mohs, R. C., Rogers, H., Fillenbaum, G. & Heyman, A. (1988). "The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): A clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease." Psychopharmacology Bulletin **24**: 641-652.

- Muller, M. B., P. J. Lucassen, et al. (2001). "Neither major depression nor glucocorticoid treatment affects the cellular integrity of the human hippocampus." Eur J Neurosci **14**(10): 1603-12.
- Murata, T., H. Kimura, et al. (2001). "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 **16**(12): 1129-35.
- Murgatroyd, C., Y. Wu, et al. (2010). "Genes learn from stress: How infantile trauma programs us for depression." Epigenetics **5**(3).
- Murmu, M. S., S. Salomon, et al. (2006). "Changes of spine density and dendritic complexity in the prefrontal cortex in offspring of mothers exposed to stress during pregnancy." Eur J Neurosci **24**(5): 1477-87.
- Nadi, N. S., Nurnberger, J.I., Jr., and Gershon, E.S. (1983). "Muscarinic cholinergic receptors on fibroblasts from manic depressive patients." Psychopharmacol. Bull.
- Nakano, Y., H. Baba, et al. (2008). "Executive dysfunction in medicated, remitted state of major depression." J Affect Disord **111**(1): 46-51.
- Naumenko, E. V. (1967). "Role of adrenergic and cholinergic structures in the control of the pituitary-adrenal system." Endocrinology **80**(1): 69-76.
- Nelson, J. C. and J. M. Davis (1997). "DST studies in psychotic depression: a meta-analysis." Am J Psychiatry **154**(11): 1497-503.
- Nemeroff, C. B., K. R. Krishnan, et al. (1992). "Adrenal gland enlargement in major depression. A computed tomographic study." Arch Gen Psychiatry **49**(5): 384-7.
- O'Brien, J. T., A. Lloyd, et al. (2004). "A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects." Am J Psychiatry **161**(11): 2081-90.
- Orstavik, K. H., K. Eiklid, et al. (2003). "Another case of imprinting defect in a girl with Angelman syndrome who was conceived by intracytoplasmic semen injection." Am J Hum Genet **72**(1): 218-9.
- Ossowska, G., B. Klenk-Majewska, et al. (1997). "The effect of NMDA antagonists on footshock-induced fighting behavior in chronically stressed rats." J Physiol Pharmacol **48**(1): 127-35.
- Oswald, W. D. F., U. M. (1997). Das Nürnberger-Alters-Inventar (NAI). Göttingen, Hofgreffe.
- Paelecke-Habermann, Y., J. Pohl, et al. (2005). "Attention and executive functions in remitted major depression patients." J Affect Disord **89**(1-3): 125-35.
- Palsson, S., O. Aevarsson, et al. (1999). "Depression, cerebral atrophy, cognitive performance and incidence of dementia. Population study of 85-year-olds." Br J Psychiatry **174**: 249-53.
- Papp, M. and E. Moryl (1994). "Antidepressant activity of non-competitive and competitive NMDA receptor antagonists in a chronic mild stress model of depression." Eur J Pharmacol **263**(1-2): 1-7.
- Pariante, C. M. (2004). "Glucocorticoid receptor function in vitro in patients with major depression." Stress **7**(4): 209-19.
- Pariante, C. M. (2009). "Risk factors for development of depression and psychosis. Glucocorticoid receptors and pituitary implications for treatment with antidepressant and glucocorticoids." Ann N Y Acad Sci **1179**: 144-52.
- Pfaff D.W.(a), A. P. A., Anne M. Etgen (2009). Hormones, Brain and Behavior, Elsevier. **4**: 2905-2906.
- Pfaff D.W.(b), A., A.P., Etgen, A. M. (2009). Hormones, Brain and Behavior, Elsevier. **4**: 2319-2339.
- Pfaff D.W.(c), A., A.P., Etgen, A. M. (2009). Hormones, Brain and Behavior, Elsevier. **4**: 2899-2926; .
- Pfaff D.W.(d), A., A.P., Etgen, A. M. (2009). Hormones, Brain and Behavior, Elsevier. **4**: p. 2906.
- Pilc, A., S. Chaki, et al. (2008). "Mood disorders: regulation by metabotropic glutamate receptors." Biochem Pharmacol **75**(5): 997-1006.

- Porter, R. J., C. Bourke, et al. (2007). "Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance." Aust N Z J Psychiatry **41**(2): 115-28.
- Porter, R. J., P. Gallagher, et al. (2003). "Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder." Br J Psychiatry **182**: 214-20.
- Pritzel, M. B., M; Markowitsch, H.J. (2003). "Gehirn und Verhalten. Ein Grundkurs der physiologischen Psychologie ": 590.
- Purba, J. S., W. J. Hoogendijk, et al. (1996). "Increased number of vasopressin- and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression." Arch Gen Psychiatry **53**(2): 137-43.
- Raadsheer, F. C., W. J. Hoogendijk, et al. (1994). "Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients." Neuroendocrinology **60**(4): 436-44.
- Raadsheer, F. C., D. E. Oorschot, et al. (1994). "Age-related increase in the total number of corticotropin-releasing hormone neurons in the human paraventricular nucleus in controls and Alzheimer's disease: comparison of the disector with an unfolding method." J Comp Neurol **339**(3): 447-57.
- Rao, U., D. J. McGinty, et al. (1999). "Prenatal stress is associated with depression-related electroencephalographic sleep changes in adult male rats: a preliminary report." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **23**(5): 929-39.
- Raskind, M. A., E. R. Peskind, et al. (1994). "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation and human aging." Ann N Y Acad Sci **746**: 327-35.
- Ravnkilde, B., P. Videbech, et al. (2002). "Cognitive deficits in major depression." Scand J Psychol **43**(3): 239-51.
- Reik, W. and W. Dean (2001). "DNA methylation and mammalian epigenetics." Electrophoresis **22**(14): 2838-43.
- Reischies, F. M. and P. Neu (2000). "Comorbidity of mild cognitive disorder and depression-- a neuropsychological analysis." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **250**(4): 186-93.
- Reppermund, S. (2007). Neuropsychologische Charakterisierung depressiver Patienten im Verlauf unter besonderer Berücksichtigung exekutiver Funktionsstörungen. Taunusstein, Driesen Edition Wissenschaft.
- Reppermund, S., M. Ising, et al. (2009). "Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis." Psychol Med **39**(4): 603-14.
- Rief, W. and M. Hermanutz (1996). "Responses to activation and rest in patients with panic disorder and major depression." Br J Clin Psychol **35 (Pt 4)**: 605-16.
- Risch, S. C., R. M. Cohen, et al. (1981). "Physostigmine induction of depressive symptomatology in normal human subjects." Psychiatry Res **4**(1): 89-94.
- Risch, S. C., Cohen Robert M, Janowsky David S, Kalin Ned H, Murphy Dennis L (1980). "Mood and Behavioral Effects of Physostigmine on Humans are Accompanied by Elevations in Plasma β -Endorphin and Cortisol." Science, New Series **209**(4464): pp. 1545-1546.
- Roche (2008). Produktinformationsbeilage Elecsys 1010/2010, Elecsys-Immunoassy. Roche Diagnostics. Mannheim.
- Rohling, M. L. and F. Scogin (1993). "Automatic and effortful memory processes in depressed persons." J Gerontol **48**(2): P87-95.
- Rolstad, S., A. Nordlund, et al. (2010). "High education may offer protection against tauopathy in patients with mild cognitive impairment." J Alzheimers Dis **21**(1): 221-8.
- Rosoklija, G., G. Toomayan, et al. (2000). "Structural abnormalities of subicular dendrites in subjects with schizophrenia and mood disorders: preliminary findings." Arch Gen Psychiatry **57**(4): 349-56.
- Rowntree, D. W., S. Nevin, et al. (1950). "The effects of diisopropylfluorophosphate in schizophrenia and manic depressive psychosis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **13**(1): 47-62.

- Rubin, R. T., M.D., Ph.D., Sekula Kathleen, R.N., Ph.D., O'Toole Susan, R.N., C.S., M.S.N., Rhodes Michel E, Ph.D., and R. Kenneth Czambel, B.S. (1999). "Pituitary-Adrenal Cortical Responses to Low-Dose Physostigmine and Arginine Vasopressin Administration in Normal Women and Men." Neuropsychopharmacology **20**(5): 434-446.
- Rubin, R. T., J. J. Phillips, et al. (1996). "Adrenal gland volume in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function." Biol Psychiatry **40**(2): 89-97.
- Ruhe, H. G., N. S. Mason, et al. (2007). "Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies." Mol Psychiatry **12**(4): 331-59.
- Sapolsky, R. M. (1985). "Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: temporal aspects of neuronal vulnerability." Brain Res **359**(1-2): 300-5.
- Sapolsky, R. M., L. C. Krey, et al. (1985). "Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging." J Neurosci **5**(5): 1222-7.
- Sapolsky, R. M., L. C. Krey, et al. (1986). "The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis." Endocr Rev **7**(3): 284-301.
- Sapolsky, R. M., H. Uno, et al. (1990). "Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates." J Neurosci **10**(9): 2897-902.
- Sapolsky, R. M., S. Zola-Morgan, et al. (1991). "Inhibition of glucocorticoid secretion by the hippocampal formation in the primate." J Neurosci **11**(12): 3695-704.
- Savitz, J. and W. C. Drevets (2009). "Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide." Neurosci Biobehav Rev **33**(5): 699-771.
- Savitz, J. B. and W. C. Drevets (2009). "Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates." Neuroscience **164**(1): 300-30.
- Schumacher, V. and M. Martin (2009). "Comparing age effects in normally and extremely highly educated and intellectually engaged 65 - 80 year-olds: potential protection from deficit through educational and intellectual activities across the lifespan." Curr Aging Sci **2**(3): 200-4.
- Sheline, Y. I., J. L. Price, et al. (2008). "Regional white matter hyperintensity burden in automated segmentation distinguishes late-life depressed subjects from comparison subjects matched for vascular risk factors." Am J Psychiatry **165**(4): 524-32.
- Silverstone, T., H. McPherson, et al. (2003). "Deep white matter hyperintensities in patients with bipolar depression, unipolar depression and age-matched control subjects." Bipolar Disord **5**(1): 53-7.
- Spijker, A. T. and E. F. van Rossum (2009). "Glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. Focus on glucocorticoid sensitivity and neurocognitive functioning." Ann N Y Acad Sci **1179**: 199-215.
- Stockmeier, C. A., G. J. Mahajan, et al. (2004). "Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression." Biol Psychiatry **56**(9): 640-50.
- Strickland, P. L., J. F. Deakin, et al. (2002). "Bio-social origins of depression in the community. Interactions between social adversity, cortisol and serotonin neurotransmission." Br J Psychiatry **180**: 168-73.
- Sturm, W. a., Herrmann, M. (2009). Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie: Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie Spektrum Akademischer Verlag: 421-443.
- Sturm, W. b., Herrmann, M. (2009). Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie: Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie Spektrum Akademischer Verlag: 480-499.
- Swaab, D. F., F. C. Raadsheer, et al. (1994). "Increased cortisol levels in aging and Alzheimer's disease in postmortem cerebrospinal fluid." J Neuroendocrinol **6**(6): 681-7.
- Szyf, M., I. Weaver, et al. (2007). "Maternal care, the epigenome and phenotypic differences in behavior." Reprod Toxicol **24**(1): 9-19.

- Szyf, M., I. C. Weaver, et al. (2005). "Maternal programming of steroid receptor expression and phenotype through DNA methylation in the rat." Front Neuroendocrinol **26**(3-4): 139-62.
- Takahashi, L. K., J. G. Turner, et al. (1998). "Prolonged stress-induced elevation in plasma corticosterone during pregnancy in the rat: implications for prenatal stress studies." Psychoneuroendocrinology **23**(6): 571-81.
- Thompson, S. L., G. Konfortova, et al. (2001). "Environmental effects on genomic imprinting in mammals." Toxicol Lett **120**(1-3): 143-50.
- Trullas, R. and P. Skolnick (1990). "Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions." Eur J Pharmacol **185**(1): 1-10.
- Tsankova, N. M., A. Kumar, et al. (2004). "Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures." J Neurosci **24**(24): 5603-10.
- Turner, E. H., A. M. Matthews, et al. (2008). "Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy." N Engl J Med **358**(3): 252-60.
- Van den Hove, D. L., C. E. Blanco, et al. (2005). "Prenatal restraint stress and long-term affective consequences." Dev Neurosci **27**(5): 313-20.
- Van den Hove, D. L., H. W. Steinbusch, et al. (2006). "Prenatal stress and neonatal rat brain development." Neuroscience **137**(1): 145-55.
- van der Veen, F. M., E. A. Evers, et al. (2007). "Effects of acute tryptophan depletion on mood and facial emotion perception related brain activation and performance in healthy women with and without a family history of depression." Neuropsychopharmacology **32**(1): 216-24.
- van Zomeren, A. H., Brouwer, W. H. (1994). Clinical Neuropsychology of Attention Oxford, Oxford University Press.
- Veiel, H. O. (1997). "A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression." J Clin Exp Neuropsychol **19**(4): 587-603.
- Virgin, C. E., Jr., T. P. Ha, et al. (1991). "Glucocorticoids inhibit glucose transport and glutamate uptake in hippocampal astrocytes: implications for glucocorticoid neurotoxicity." J Neurochem **57**(4): 1422-8.
- Wang, S. S., W. Kamphuis, et al. (2008). "Gene expression analysis in the human hypothalamus in depression by laser microdissection and real-time PCR: the presence of multiple receptor imbalances." Mol Psychiatry **13**(8): 786-99, 741.
- Watson, S., P. Gallagher, et al. (2002). "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with chronic depression." Psychol Med **32**(6): 1021-8.
- Watson, S., P. Gallagher, et al. (2006). "The dex/CRH test--is it better than the DST?" Psychoneuroendocrinology **31**(7): 889-94.
- Weaver, I. C., N. Cervoni, et al. (2004). "Epigenetic programming by maternal behavior." Nat Neurosci **7**(8): 847-54.
- Weaver, I. C., F. A. Champagne, et al. (2005). "Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life." J Neurosci **25**(47): 11045-54.
- Weber, B., S. Lewicka, et al. (2000). "Increased diurnal plasma concentrations of cortisone in depressed patients." J Clin Endocrinol Metab **85**(3): 1133-6.
- Wechsler, D. (1945). "A standardized memory scale for clinical use." Journal of Psychology **19**: 87-95.
- Wechsler, D. (1997). "Wechsler Memory Scale (3rd ed. manual)." San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. S., C. P. (1974). "Wechsler Memory Scale Manual." New York, NY: The Psychological Corporation.
- Welsh-Bohmer, K. A. M., R. C. (1997). "Neuropsychological assessment of Alzheimer's disease." Neurology **49**(suppl. 3): 11-13.
- Wilhelm, K., P. B. Mitchell, et al. (2006). "Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene." Br J Psychiatry **188**: 210-5.

- Winokur, G., D. W. Black, et al. (1987). "DST nonsuppressor status: relationship to specific aspects of the depressive syndrome." Biol Psychiatry **22**(3): 360-8.
- Witkin, J. M., Marek G.J, Johnson B. G. and Schoepp D. D. (2007). "Metabotropic Glutamate Receptors in the Control of Mood Disorders." CNS & Neurological Disorders - Drug Targets **6**: 87-100.
- Wong, M. L., M. A. Kling, et al. (2000). "Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone." Proc Natl Acad Sci U S A **97**(1): 325-30.
- Wurtman, R. J. (2005). "Genes, stress, and depression." Metabolism **54**(5 Suppl 1): 16-9.
- Wust, S., I. S. Federenko, et al. (2004). "A psychobiological perspective on genetic determinants of hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity." Ann N Y Acad Sci **1032**: 52-62.
- Young, E. A., N. E. Carlson, et al. (2001). "Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women." Neuropsychopharmacology **25**(2): 267-76.
- Young, E. A., J. F. Lopez, et al. (2003). "Mineralocorticoid receptor function in major depression." Arch Gen Psychiatry **60**(1): 24-8.
- Zimmermann, P., Fimm, B. (2006). "Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)." Herzogenrath: Psytest.(Version 2.0).
- Zobel, A. W., T. Nickel, et al. (2001). "Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. a prospective study." J Psychiatr Res **35**(2): 83-94.
- Zobel, A. W., A. Yassouridis, et al. (1999). "Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression." Am J Psychiatry **156**(6): 949-51.