# Über den Effekt einer psychodynamisch orientierten Komplextherapie auf den Spiegel des Brain derived neurotrophic Faktors im Serum eines depressiven Patientengutes

Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt durch Stefan Weber aus Lauterbach

Gießen 2023

Aus dem Institut für Psychoneuroimmunologie
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

1. Gutachterin: Prof. Dr. Eva Peters

2. Gutachter: Prof. Dr. Christoph Mulert

Tag der Disputation: 17.01.2025

1 Einleitung ..... 1
1.1 Einführung in die Depression als multifaktorielle Erkrankung ..... 1
1.1.1 Symptome und Diagnostik der Depression ..... 2
1.1.2 Psychologische Erklärungsmodelle der Depression ..... 4
1.1.3 Biologische Erklärungsmodelle der Depression ..... 11
1.1.4 Einfluss von Komorbiditäten auf den Verlauf der Depression ..... 14
1.2 Welche Rolle spielt der BDNF in der Pathophysiologie der Depression? ..... 15
1.2.1 Aufbau und Funktion des BDNF ..... 16
1.2.2 Vorkommen von BDNF im Organismus ..... 19
1.2.3 Bedeutung von BDNF für den Organismus ..... 20
1.2.4 Interaktionen von BDNF mit anderen Signalwegen ..... 21
Einflüsse auf den BDNF-Spiegel im Serum des Menschen ..... 23
1.2.5 23
1.2.6 BDNF und seine Rolle in der antidepressiven Therapie ..... 24
1.2.7 BDNF als mögliches Therapieziel ..... 26
1.3 Zielsetzung der Vorliegenden Arbeit ..... 27
2 Material ..... 28
2.1 Geräte ..... 28
2.2 Chemikalien, Enzyme und Stimulantien ..... 28
2.3 Gebrauchsgegenstände ..... 29
2.4 Verbrauchsgegenstände ..... 30
2.5 Software ..... 31
3 Methoden ..... 32
3.1 Studiendesign ..... 32
3.1.1 Rekrutierung der Interventionsgruppe ..... 33
3.1.2 Rekrutierung der Vergleichsgruppe ..... 33

3.1.3 Therapiekonzept in der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Gießen ..... 34
3.1.4 Blutentnahme in der Interventions- und der Kontrollgruppe ..... 35
3.1.5 Auswertung mittels BDNF ELISA ..... 36
3.2 Erhebung der Fragebögen ..... 39
3.3 Statistik ..... 40
4 Ergebnisse ..... 41
4.1 Klinische Studienparameter ..... 41
4.2 Klinische Entwicklung der Depression unter multimodaler psychosomatischer Komplextherapie ..... 43
4.3 Subgruppenanalyse ..... 49
4.4 Korrelationsanalyse ..... 57
4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse ..... 60
5 Diskussion ..... 64
5.1 Unterschiedliche Studienergebnisse im Zusammenhang von BDNF und Depression
5.2 Widersprüchliche Ergebnisse in der vorliegenden Studie ..... 64
5.3 Depression nicht gleich Depression? ..... 65
5.4 Weitere mögliche Einflussgrößen auf die widersprüchlichen Ergebnisse ..... 66
5.5 Variabilität der sBDNF-Werte in Zusammenhang mit medikamentöser Antidepressivatherapie ..... 68
5.6 Periphere BDNF-Messungen und ihre Limitation ..... 70
5.7 BDNF als potenzieller Kompensationsmechanismus bei Depressionen ..... 70
5.8 Der Einfluss des Schweregrads der Depression auf die sBDNF-Veränderungen und das Therapieansprechen bei Depressionen ..... 72
5.9 Stärken und Schwächen der vorliegenden Studie ..... 73
5.10 Zusammenfassung und Ausblick ..... 74
6 Abstract ..... 77
7 Abstract(english) ..... 79
8 Ehrenwörtliche Erklärung ..... 81

9 Lebenslauf ..... 83
10 Abbildungsverzeichnis ..... 84
11 Tabellenverzeichnis ..... 85
12 Literaturverzeichnis ..... 85

# 1 Einleitung

Depressionen gehören zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt. Ihre gesellschaftliche Bedeutung und ihre Bedeutung für das Individuum werden aber weiterhin unterschätzt. Weltweit wurde die Gesamtzahl der Menschen mit Depression im Jahr 2015 auf über 300 Millionen geschätzt (WHO 2017). Die Auswirkungen dieser Störung auf die Gesundheit der Allgemeinbevölkerung sind enorm. Die Depression wird von der WHO als der größte Einzelfaktor für die global disability eingestuft (7,5% aller „years lived with disability (YLD)“ im Jahr 2015). Dies zeigt die immense Bedeutung dieser Erkrankung. Obwohl die Forschung zu dem Thema Depression in den letzten Jahrzenten stark zugenommen hat, ist der Pathomechanismus immer noch nicht vollständig geklärt. Insbesondere bleibt in diesem Zusammenhang die Bedeutung von neurothrophen Faktoren weiterhin unklar (Liu et al. 2020). Aufgrund dessen ist das Ziel der vorliegenden Studie die Untersuchung des BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) im Zusammenhang mit der Volkskrankheit Depression, um seine Rolle als Prädiktor für das Therapieansprechen, den Krankheitsverlauf oder die Prognose zu klären. Zudem soll bestimmt werden, ob der BDNF potenziell die Therapie der Depression, sei es medikamentös oder psychotherapeutisch, verbessern kann.

## 1.1 Einführung in die Depression als multifaktorielle Erkrankung

In der DEGS1-Studie (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) wurden aktuelle depressive Symptome bei einer Stichprobe von 7988 Personen im Alter von 18 bis 79 Jahre mithilfe des PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) erfasst. Dabei konnte ermittelt werden, dass eine depressive Symptomatik bei 8,1 % der Erwachsenen (Frauen 10,2 %; Männer 6,1 %) besteht. Die Prävalenz dieser Symptomatik ist bei 18-29-Jährigen am höchsten und fällt danach ab. Außerdem ist zu sagen, dass die Inzidenz auch mit dem sozioökonomischen Status negativ korreliert. Diese Zahlen zeigen die Abhängigkeit von den Faktoren Geschlecht, Alter und sozioökonomischer Status (Busch et al. 2013)

In der Global Burden of Disease Studie wurden zwischen 1990 und 2010 repräsentative Daten zur Auswirkung von chronischen Erkrankungen auf die Lebensqualität untersucht. Hierbei konnte festgestellt werden, dass Depressionen die „Disability-Adjusted Life Years“ (DALY) um 37 % steigern. Damit belegt die Depression weltweit gesehen den elften und in Westeuropa sogar den vierten Platz bei den krankheitsbedingt verlorenen

Lebensjahren. Nach der ersten depressiven Episode kommt es bei 60-75 % zu einem oder mehreren Rezidiven (Liu et al. 2020). Dabei ist der Pathomechanismus dieser äußerst bedeutsamen Erkrankung immer noch nicht vollständig geklärt und die Erfolge der etablierten Therapien, wie Psychotherapie, medikamentöse Therapie und Psychoedukation bleiben hinter den Erwartungen zurück (McPherson et al. 2020). Deshalb ist es essentiell die Forschung zum Verständnis dieser Erkrankung weiter zu führen. Zunächst soll gezeigt werden, wie die Entstehung der Erkrankung Depression Konzeptualisiert wird.

Es gibt viele verschiedene Erklärungsmodelle für das Krankheitsbild Depression. Grob kann man zwischen biologischen und psychologischen Modellen unterscheiden (McNamara et al. 2021). Da Depressionen sehr heterogene Krankheitsbilder darstellen, kann davon ausgegangen werden, dass keine monokausale Erklärung gefunden werden wird. Vielmehr muss man von einem multifaktoriellen Erklärungskonzept mit einer Wechselwirkung zwischen psychosozialen und biologischen Faktoren ausgehen (McNamara et al. 2021). Im Folgenden soll zunächst auf psychologische Erklärungsmodelle eingegangen werden. Hierbei kann man zwischen verhaltenstherapeutischen und psychodynamischen Modellen unterscheiden. Anschließen werden biologische Erkrankungsmodelle und daraus abgeleitete Therapien dargestellt.

### 1.1.1 Symptome und Diagnostik der Depression

Laut ICD 10 (zum Zeitpunkt der Datenerhebung Standardklassifikation in Deutschland) leidet ein Patient bei einer depressiven Episode unter gedrückter Stimmung und einer Verminderung von Antrieb und Aktivität. Die Episode wird in leicht, mittelgradig und schwer unterteilt. Auch die Fähigkeit Freude zu empfinden und das Interesse an allgemeinen Aktivitäten sind vermindert. Außerdem treten Konzentrationsstörungen auf. Es kommt zu einer allgemeinen Erschöpfung, die auch schon nach kleinsten Anstrengungen auftritt. Ebenfalls treten vegetative Symptome wie Schlafstörungen, mangelnder Appetit und Libidoverlust auf. Es kommt zu Gedanken über die eigene Wertlosigkeit und zu Schuldgefühlen. Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen sind entsprechend vermindert.

Folgende Hauptkriterien und Nebenkriterien werden unterschieden:
Hauptkriterien:

- Gedrückte, depressive Stimmung
- Interessensverlust, Freudlosigkeit
- Antriebsmangel, erhöhte Ermüdbarkeit

Nebenkriterien:

- Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- Vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit
- negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
- Suizidgedanken/-handlungen
- Schlafstörungen
- verminderter Appetit

Dabei spricht man von einer leichten depressiven Episode, wenn zwei Hauptkriterien und zwei Nebenkriterien-, von einer mittelgradigen depressiven Episode, wenn zwei Hauptkriterien und drei bis vier Nebenkriterien- und von einer schweren depressiven Episode, wenn drei Hauptkriterien und vier oder mehr Nebenkriterien erfüllt sind.

Depressionen zeigen einen phasenhaften Verlauf, d.h. die Krankheitsphasen sind zeitlich begrenzt und zeigen häufig auch ohne Therapie eine vollständige Remission. Ohne Psychopharmaka-Behandlung zeigen Depressionen eine durchschnittliche Phasendauer von 6-8 Monaten. Durch eine adäquate Behandlung kann die Phasendauer auf durchschnittlich 16 Wochen gesenkt werden (Kessler et al. 2003).

Hierbei können unterschiedliche Phasenverläufe unterschieden werden. Eine einmalig aufgetretene depressive Episode kann vollständig remittieren. Kommt es zu keiner vollständigen Remission, kann eine Residualsymptomatik mit subsyndromaler depressiver Symptomatik entstehen (Härter und Prien 2023). Kommt es im Verlauf zu mehreren depressiven Episoden mit zwischenzeitlicher Symptomfreiheit spricht man von einer rezidivierenden Depression. Wenn eine depressive Episode länger als zwei Jahre anhält, spricht man von einer chronifizierten Depression. In der vorliegenden Studie

wurden Patienten mit einer einmaligen und einer rezidivierenden depressiven Episode eingeschlossen (Härter und Prien 2023).

### 1.1.2 Psychologische Erklärungsmodelle der Depression

In den beiden gängigsten Modellen der Verhaltenstherapie, nämlich der *erlernten Hilfslosigkeit* und *dem kognitiven Modell der Depressaion nach Beck*, liegt der Fokus auf erlernten Verhaltensweisen und Kognitionen, nicht auf der Ursache der Störung. Man geht davon aus, dass negative Verhaltensmuster und Denkmuster, wie das Selbstbild, erlernt wurden und somit auch verlernt werden können. Auf der anderen Seite basieren psychodynamische Modelle auf der Annahme, dass psychische Störungen auf unbewussten inneren Konflikten und frühen Lebenserfahrungen beruhen (Buchheim und Buchheim 2020). Es wird jedoch vermutet, dass gemeinsame unspezifische Faktoren, insbesondere die Bildung eines tragfähigen Arbeitsbündnisses zwischen Patient und Therapeut, eine bedeutende Rolle in der Wirksamkeit psychotherapeutischer Behandlungen spielen (Franz et al. 2020b). Die Psychodynamische Psychotherapie gehört zusammen mit der Verhaltenstherapie und der Psychoanalyse zu den Richtlinienverfahren in Deutschland, was bedeutet, dass sie von den Krankenkassen finanziert wird (Psychodynamische Psychotherapie 2011).

#### 1.1.2.1 Verhaltenstherapeutische Konzepte

Seligmann und Maier prägten 1967 das Konzept der erlernten Hilflosigkeit. Bei Versuchen an Hunden konnten sie zeigen, dass Kontrolle oder Kontrollverlust über einen aversiven Reiz das spätere Verhalten der Versuchstiere prägen. So lernten Hunde die in einem Versuch einen aversiven Reiz durch ein bestimmtes Verhalten abstellen konnten auch in einem zweiten Versuchsaufbau sehr schnell dem aversiven Reiz zu entgehen. Hunde, welche im ersten Versuch keine Möglichkeit hatten dem aversiven Reiz zu entgehen, benötigten wesentlich länger um im zweiten Versuch zu lernen dem aversiven Reiz zu entgehen. Manche Hunde versuchten erst gar nicht die Situation zu verändern und ertrugen lethargisch den Reiz. Seligmann übertrug diese Beobachtung auf den Menschen und brachte sie mit der Ätiopathogenese der Depression zusammen (SELIGMAN et al. 1979).

Im Gegensatz zu den Versuchstieren, kann der Mensch sich die Frage nach der Ursache der aversiven Erfahrungen stellen. Daraus wie die betreffende Person aversive Erfahrungen bewertet, kann man einen depressionsverhindernden oder einen depressionsfördernden Attributionsstil ableiten:

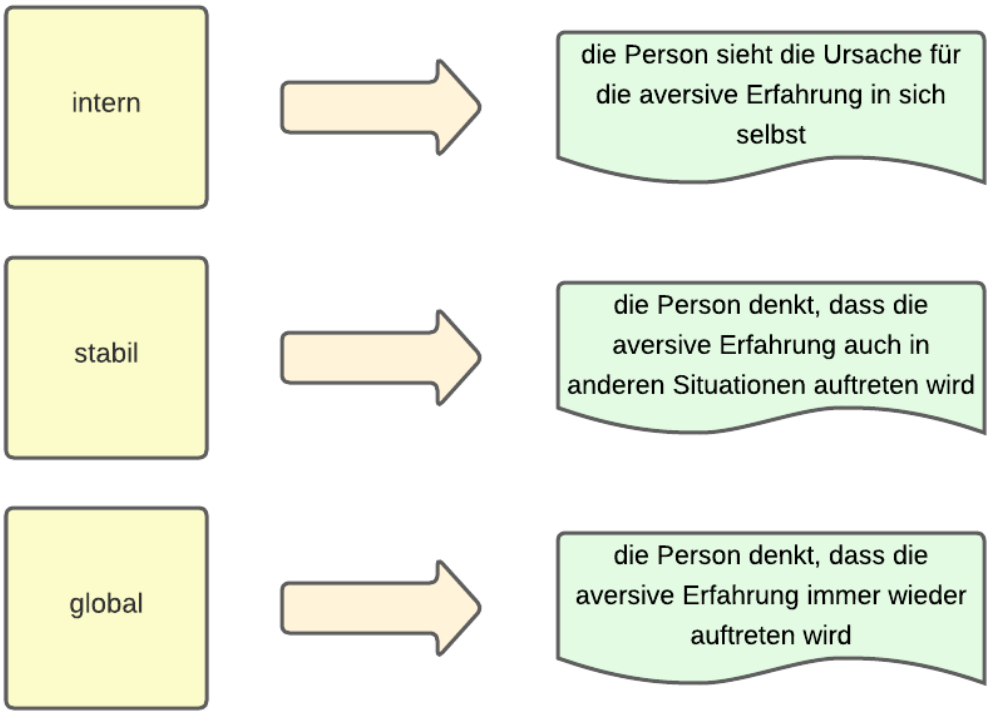


*Abbildung 1: depressionsfördernder Attributionsstil frei nach Seligman(1979)*

Mit dieser Sichtweise erkennt die betroffene Person keine Möglichkeit den aversiven Situationen zu entgehen und verhält sich passiv, wo Personen mit einem entgegengesetzten Attributionsstil (extern, spezifisch, instabil) sich aktiv verhalten würden. Dieser Antriebsverlust führt nach Abramson zur Depression (Abramson et al. 1978). In der Verhaltenstherapie wird erlernte Hilflosigkeit durch verschiedene Therapieansätze und Techniken behandelt, darunter die Kognitive Umstrukturierung, bei der das Ziel ist, negative Denkmuster und Überzeugungen zu identifizieren und sie durch realistischere und positive Gedanken zu ersetzen, was dazu beitragen kann, die wahrgenommene Hilflosigkeit zu reduzieren (Pössel und Smith 2020).

*Kognitives Modell der Depression nach Beck*

In den 1960er Jahren, zur Zeit der Entstehung von Becks kognitiven Modell der Depression, war die Psychoanalyse die vorherrschende Theorie im Verständnis von Depressionen. Beck postulierte, dass depressive Symptome aufgrund negativer Denkmuster und kognitiver Verzerrungen auftreten, welche die Wahrnehmung und Interpretation von Ereignissen beeinflussen (Rief und Joormann 2019). Das kognitive Modell der Depression nach Beck umfasst drei Grundideen:

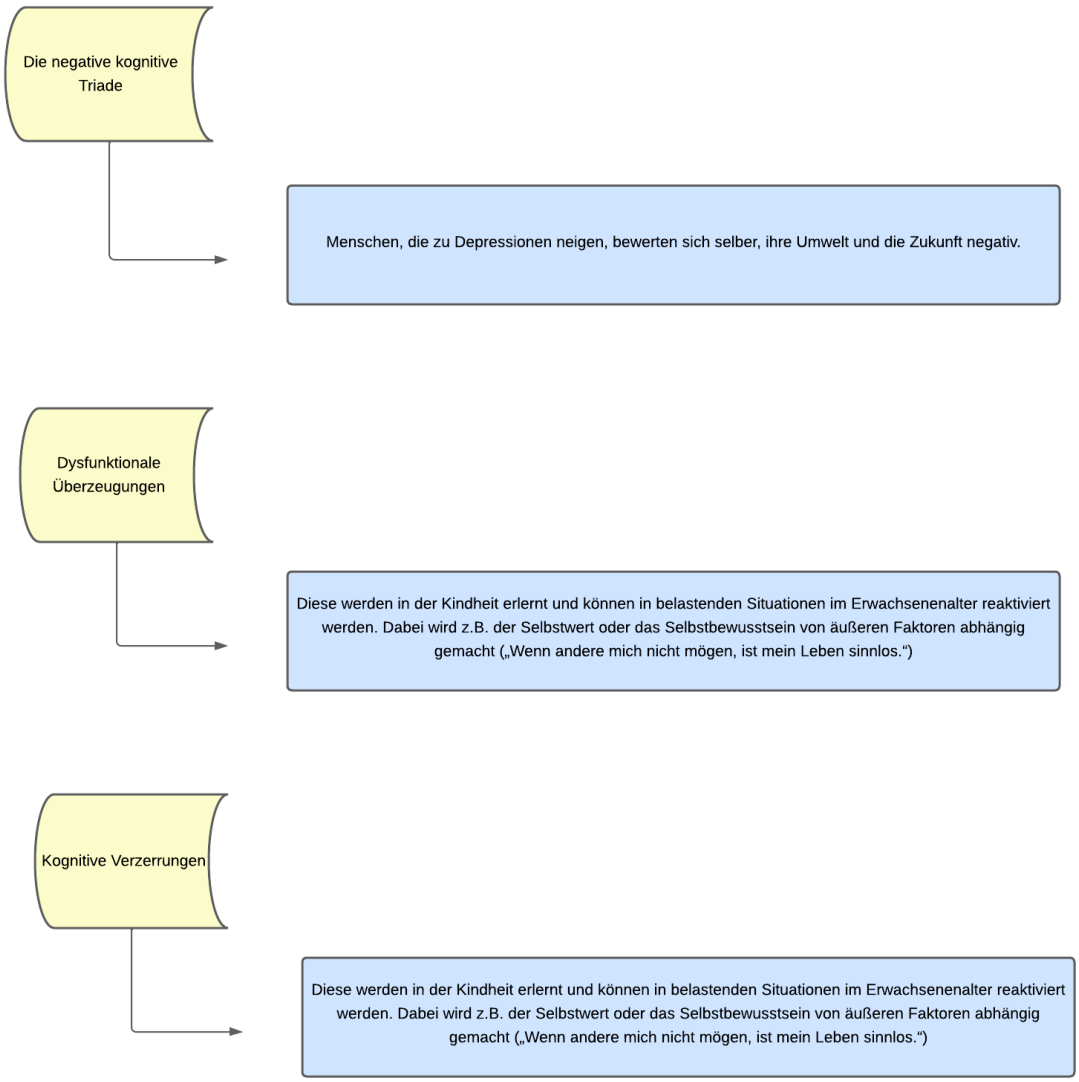


*Abbildung 2: Grundideen des depressiven Models frei nach Beck und Rush(1979)*

Zusammenfassend ist zu sagen, dass Sowohl Aaron T. Beck als auch Martin Seligman bedeutende Beiträge zur Verhaltenstherapie geleistet, die heute in der klinischen Praxis integriert werden (Rief und Joormann 2019).
Die heutige Verhaltenstherapie ist ein breites und facettenreiches Feld, das auf verschiedenen Ansätzen und Strategien basiert. Ein wesentliches Konzept ist die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT), die sich auf die Verbindung zwischen Gedanken, Gefühlen und Verhalten konzentriert. Insgesamt bietet die KVT einen strukturierten und evidenzbasierten Ansatz zur Behandlung von Depressionen (Shinohara et al. 2013).

#### 1.1.2.2 Die tiefenpsychologische Konzeptualisierung der Depression

Die tiefenpsychologische Konzeptualisierung der Depression basiert auf der Annahme, dass unbewusste Konflikte und verdrängte Emotionen zu depressiven Symptomen führen. In der Therapie werden diese Konflikte durch die Analyse von Übertragung und Gegenübertragung aufgedeckt und bearbeitet, um zu einer besseren Selbstakzeptanz und einer Reduktion der Depressionssymptome zu führen (Huber und Klug 2012). Sigmund Freud, der als Begründer der Psychoanalyse gilt, hatte eine eigene Sicht auf das Konzept der Depression. In seiner Theorie sah Freud Depression als eine Manifestation von innerem Konflikt und als Ausdruck von unbewussten Wünschen und Emotionen (Huber und Klug 2012). Er beschreibt Depression als das Ergebnis einer gestörten Beziehung zwischen dem Individuum und seinem Über-Ich. In der psychoanalytischen Theorie bezieht sich das "Objekt" auf die Art und Weise, wie eine Person andere Menschen wahrnimmt und innerlich repräsentiert. Es gibt reale und psychische Objekte, die die Beziehungsdynamiken und Emotionen einer Person beeinflussen (List 2009). Nach Freud entsteht die Depression aus Trauer über den Verlust von Objekten und einer infantilen Disposition (List 2009), nach dessen Verlust überträgt der Depressive diesen Hass auf sich selber. Diese Autoaggression führt zu übertriebener Selbstkritik, welche die Depression verstärkt (List 2009). Nach Melanie Klein, eine prominente Schülerin Freuds tritt eine Depression reaktiv nach belastenden Lebensereignissen auf. Unbewusste Konflikte aus der Kindheit werden reaktiviert und verstärken die Symptomatik. Dies führt zu Lustlosigkeit, Rückzugstendenzen, Verstimmtheit und Leistungsstörungen (List 2009).

Die tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (international auch psychodynamische Psychotherapie) ist eine von der Psychoanalyse abgeleitetes Verfahren. Aufgrund der gemeinsamen theoretischen Grundlagen der tiefenpsychologisch orientierten Verfahren und der klassischen Psychoanalyse, wird von einigen Autoren gefordert diese beiden Therapieformen unter dem Oberbegriff der Psychodynamischen Psychotherapie zusammenzufassen (Rudolf 2018). Dabei ist die Psychodynamik aus der Notwenigkeit heraus entstanden psychoanalytische Therapien mit Ihrer Komplexität und langen Therapiedauern an die klinischen Erfordernisse anzupassen, sodass auch Patienten welche durch die psychoanalytische Therapie überfordert wären behandelt werden können (Rudolf 2018).

Psychiatrische Kliniken, mit verhaltenstherapeutischen Therapiekonzepten, sind auf die Akutversorgung von Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen oder akuten Krisen spezialisiert. In diesen Kliniken stehen kürzere Aufenthalte und intensivere Interventionen im Vordergrund. Dies umfasst die Behandlung von Patienten mit akuter Selbst- oder Fremdgefährdung sowie schwerwiegenderen Krankheitsbildern, die dringende medizinische und psychiatrische Aufmerksamkeit erfordern (Brieger 2019). Ein Großteil der Patienten in psychiatrischen Kliniken wird im Notfall aufgenommen, um unmittelbare Bedrohungen für das Leben oder die Gesundheit zu bewältigen. Psychosomatische Kliniken hingegen haben eine andere Zielsetzung. Sie konzentrieren sich auf die Behandlung von Patienten mit psychischen Störungen, bei denen eine längere therapeutische Intervention erforderlich ist (Brieger 2019). Diese Kliniken bieten normalerweise Programme an, die über Wochen oder Monate reichen, um den Patienten Zeit zu geben, sich intensiv mit ihren psychischen Problemen auseinanderzusetzen (Brieger 2019). Dies ist besonders relevant bei Störungen wie Depression, Angststörungen, Essstörungen und anderen psychischen Erkrankungen, die eine umfassende psychotherapeutische Behandlung erfordern (Buchheim und Buchheim 2020).

Sowohl ambulante als auch die stationäre psychodynamische Therapie haben sich als äußerst wirksam erwiesen (Fizke et al. 2017). Die stationäre psychodynamische Therapie zeigt insbesondere bei schweren oder komplexen Störungen, bei denen eine intensive Betreuung und ein geschützter Rahmen notwendig ist einen deutlichen Vorteil. Die stationäre Therapie bietet den Patienten die Möglichkeit, sich intensiv auf ihre Genesung

zu konzentrieren, ihre inneren Konflikte zu bearbeiten und langfristige positive Veränderungen in ihrem Leben zu bewirken (Frank und Huber 2021).

Die häufig geäußerte Kritik am Mangel an Evidenz für psychodynamische Ansätze ist nicht mehr zeitgemäß. In den letzten Jahren gab es mehrere Meta-Analysen und systematische Reviews, die die Wirksamkeit und Effektivität der tiefenpsychologischen Therapie bei verschiedenen psychischen Störungen belegen (Franz et al. 2020b; Orlinsky 1999). Psychodynamische Therapien haben sich dabei als gleichwertig wirksam wie Verhaltenstherapien erwiesen, sowohl bei der Behandlung von Depressionen als auch bei anderen psychischen Störungen (Franz et al. 2020a).

Dabei ist der  Ansatz der modernen psychodynamischen Therapie im Vergleich zur Verhaltenstherapie tiefergehend. Hierbei wird versucht innerpsychische Konflikte aufzudecken und zu beheben. Nach Gerd Rudolf, der maßgeblich zur Forschung und Theorieentwicklung in der Psychodynamik beigetragen hat, steht im Mittelpunkt der Ätiopathogenese depressiver Erkrankungen der *depressive Grundkonflikt* (Rudolf 2019). Hiernach existiert bei depressiv veranlagten Patienten eine frühkindliche negative Beziehungserfahrung. Es fehlt eine stabile Persönlichkeit die die frühkindlichen Beziehungsbedürfnisse adäquat beantwortet hat. Dies führt bei den Patienten im Erwachsenenalter zu dem starken Bedürfnis geliebt und anerkannt zu werden. Dieses Bedürfnis nach Zuneigung führt wiederum zur starken Selbstaufgabe, da dem Wunsch nach Anerkennung die eigenen Bedürfnisse untergeordnet werden. Aus der Angst heraus die Beziehung zu wichtigen Bezugspersonen zu verlieren, werden Konflikte nicht ausgetragen und die angestaute Aggression richtet sich nach innen gegen das eigene selbst (Rudolf 2019). Außerdem kommt es zu überhöhten Anforderungen an das eigene selbst. Durch große Leistungsbereitschaft versucht der depressiv disponierte sich als wertvoll für andere zu erweisen. Kommt es im Zuge äußerer Faktoren wie z.B. Alter oder Krankheit dann zu einem nachlassen der eigenen Leistung entsteht eine depressive Krise (Rudolf 2003).

Man kann bei Patienten mit einem depressiven Grundkonflikt verschieden Kompensationsmechanismen beobachten. So zeigen *offen abhängige Patienten* gegenüber wichtigen Bezugspersonen ein unterwürfiges und klammerndes verhalten. Droht ein Verlust dieser Bezugspersonen wird die daraus resultierende Frustration in Selbstvorwürfe verkehrt (Rudolf 2018). Eine weitere Bewältigungsstrategie ist die

*narzisstische Selbstüberhöhung*. Dabei versucht der Patient sich durch überhöhte Leistungsanstrengungen unabhängig von der Anerkennung anderer Personen zu machen. Können diese nazistischen Bestrebungen nicht mehr erfüllt werden, kommt es zu dem Gefühl der Wertlosigkeit (Rudolf 2018). Weitere Bewältigungsstrategien stellen der soziale Rückzug und die Affektvermeidung sowie Drogenkonsum dar. Hierbei kann der Patient der realen Welt entfliehen, da diese als nicht erträglich war genommen wird (Psychodynamische Psychotherapie 2011).

Durch die psychodynamische Therapie sollen diese dysfunktionalen Verarbeitungsstrategien abgebaut werden. Belastente Elemente aus der eigenen Biografie sollen zugelassen werden, damit sie ihre Schmerzhaftigkeit verlieren (Rudolf 2018). Dem Patienten wird aufgezeigt, dass er nicht von einzelnen Bezugspersonen abhängig ist. Außerdem lernt er, dass in tragfähigen Beziehungen auch Aggression zugelassen werden kann ohne Bezugspersonen zu verlieren. Das Selbstwertgefühl und das Ich des Patienten wird gestärkt. Besonders wichtig ist hierbei das der Patient lernt sich von Bezugspersonen abzugrenzen und übertriebene Ich-Vorstellungen abzulegen (Psychodynamische Psychotherapie 2011).

Nach Rudolf ist die strukturelle Vulnerabilität die Schwäche der psychischen Struktur, die die Organisation des Selbst und seiner Beziehungen beeinflusst. Sie kann durch frühe Traumata, Bindungsstörungen oder mangelnde Selbstentwicklung verursacht oder verstärkt werden. Patienten mit einer strukturellen Vulnerabilität haben oft Schwierigkeiten, sich selbst und andere zu akzeptieren, ihre Emotionen zu regulieren und ein stabiles Ich-Gefühl zu haben. Dies begünstigt das Auftreten einer Depression. Die strukturbezogene Psychotherapie versucht, diese Störungen durch eine aufmerksame, empathische und klärende therapeutische Beziehung zu behandeln, in der die Patienten ihre dysfunktionalen Verarbeitungsstrategien erkennen und verändern können (Rudolf 2012).

Die oben genannten psychologischen Erklärungsmodelle können immer nur einen Teil der Erkrankung Depression erklären. Bei jeder depressiven Episode werden auch somatische Elemente beobachtet. Um den komplexen Zusammenhang zwischen Kognition und Somatik näher zu beleuchten, wird im nächsten Abschnitt auf biologische Erklärungsmodelle der Depression eingegangen.

### 1.1.3 Biologische Erklärungsmodelle der Depression

#### 1.1.1.1 Die chemische Theorie der Depression

Alec Coppen stellte 1967 die Hypothese auf, dass biochemische Veränderungen im Gehirn zu affektiven Störungen führen. Zwar sei nicht ausgeschlossen, dass diese biochemischen Veränderungen durch psychologische- und Umwelteinflüsse bedingt sind, allerdings könne es erst zu einer klinischen Besserung des Befindens kommen, wenn die biochemischen Gegebenheiten wieder normalisiert wurden (COPPEN 1967). Die *Katecholamin Hypothese der affektiven Störungen* legt nahe, dass einige, wenn nicht alle Depressionen mit einer absoluten oder relativen Abnahme der Katecholamine, insbesondere von Noradrenalin, in Verbindung stehen. Eine übermäßige Euphorie kann umgekehrt mit einem Überschuss an solchen Aminen verbunden sein (COPPEN 1967). Daten aus pharmakologischen Studien, hauptsächlich bei Tieren, legten nahe, dass die Wirkungen der beiden damaligen Hauptklassen von Antidepressiva durch Katecholamine vermittelt werden. Die Monoaminoxidase-Inhibitoren erhöhen die Noradrenalin-Spiegel im Gehirn, während imipraminähnliche Substanzen die physiologischen Wirkungen von Norepinephrin potenzieren. Reserpin, ein Arzneimittel, das eine klinische Depression verursachen kann, reduziert Katecholamine (Schildkraut 1965). Allerdings hat sich die ursprüngliche Form der Katecholamin-Hypothese als zu einfach erwiesen, um die komplexe Pathophysiologie der Depression zu erklären (Härter und Prien 2023). Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass nicht nur Noradrenalin, sondern auch andere Neurotransmitter wie Serotonin, Dopamin, Glutamat oder GABA an der Regulation der Stimmung beteiligt sind (Härter und Prien 2023). Serotonin ist ein Neurotransmitter, der an der Stimmungsregulation und anderen Funktionen beteiligt ist. Niedrige Serotoninspiegel im Gehirn wurden mit Depressionen in Verbindung gebracht, und viele Antidepressiva wirken, indem sie die Verfügbarkeit von Serotonin erhöhen (Moncrieff et al. 2023). Zudem gibt es viele andere Faktoren, die die Funktion der katecholaminergen Neuronen beeinflussen können, wie z.B. Hormone, Stress, Genetik oder Umwelt. Daher wird heute eher von einem multifaktoriellen Modell der Depression ausgegangen, dass die Wechselwirkungen zwischen verschiedenen neurobiologischen Systemen berücksichtigt. Der Schwerpunkt der Forschung liegt heute daher auf den Rezeptoren und intrazellulären Signaltransduktions-Molekülen, welche durch eine Behandlung mit Antidepressiva reguliert werden (Möller und Falkai 2023).

Darüber hinaus stellen Gene, welche mit einer depressiven Erkrankung in Verbindung gebracht werden können, einen aktuellen Forschungsschwerpunkt dar. Dies ist auch deshalb wichtig, um die familiäre Häufung von Stimmungsstörungen besser zu verstehen. Für die Ätiopathogenese von affektiven Störungen konnte bereits in vielen Studien eine genetische Vulnerabilität nachgewiesen werden (Härter und Prien 2023). Dabei weisen bipolare Störungen eine stärkere genetische Komponente als andere affektive Störungen auf (Bertelsen et al. 1977). Verwandte ersten Grades eines depressiv Erkrankten haben gegenüber der Normalbevölkerung ein 50 % höheres Risiko selber an einer Depression zu erkranken. Besonders hoch ist das Risiko, wenn die eigene Mutter von einer depressiven Störung betroffen ist (Alloy und Hammen 1991).

Mit dieser „chemischen Theorie der Depression“ kann nicht erklärt werden wie es zu langfristigen Veränderungen im Gehirn kommt oder wie psychotherapeutische Interventionen ihre Wirkung entfalten. Diese Überlegung führt zu der Netzwerktheorie der Depression.

#### 1.1.1.2 Netzwerktheorie der Depression

Die Netzwerktheorie der Depression ist ein Ansatz, um die Entstehung und Aufrechterhaltung von depressiven Symptomen zu erklären. Die Theorie geht davon aus, dass Depression kein einheitliches Syndrom ist, sondern aus einem Netzwerk von miteinander verbundenen Symptomen besteht, die sich gegenseitig beeinflussen und verstärken (Wichers et al. 2021). Zum Beispiel kann Schlaflosigkeit zu Müdigkeit führen, die wiederum zu Konzentrationsproblemen und Antriebslosigkeit führt. Diese Symptome können dann zu negativen Gedanken und Gefühlen führen, die weitere Symptome auslösen oder verstärken (Wichers et al. 2021). Die Theorie nimmt an, dass es keine klare Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen den Symptomen gibt, sondern dass sie dynamisch und individuell variieren können. Außerdem versucht sie die Heterogenität und Komplexität der Depression zu erfassen und zu erklären, warum manche Menschen anfälliger für Depression sind als andere, wie sich depressive Episoden entwickeln und verändern, und wie sich die Depression auf andere psychische Störungen auswirkt (Wichers et al. 2021).

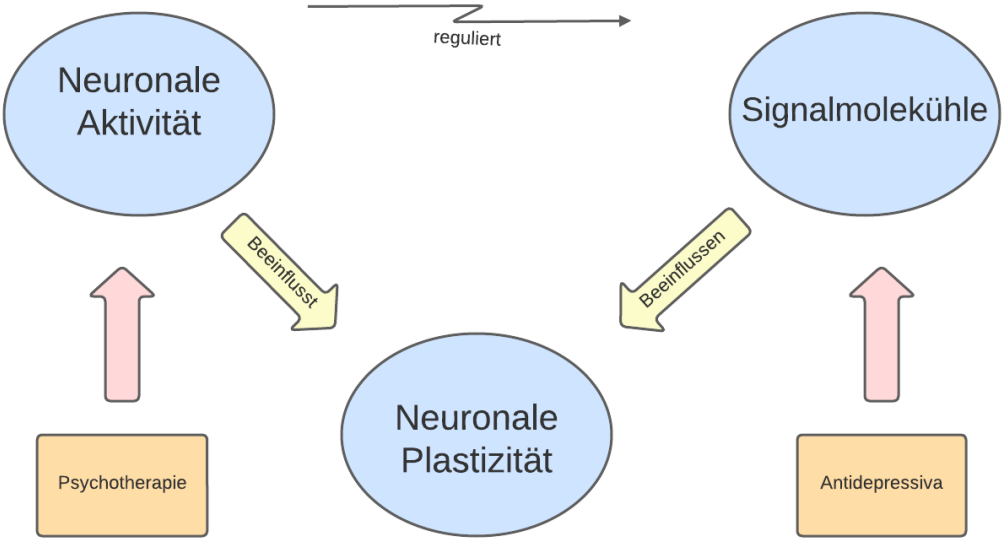


*Abbildung 3: Einfluss von Psychotherapie und medikamentöser Therapie auf die neuronale Plastizität*

Dabei schließen sich die chemische Hypothese- und die Netzwerktheorie der Depression nicht aus. Da die Synthese und Freisetzung mehrerer wichtiger Signalmoleküle durch neuronale Aktivität reguliert wird, führen Änderungen in der Aktivität neuronaler Netzwerke zu Änderungen in der Konzentration der chemischen Signalmoleküle (Möller und Falkai 2023). Umgekehrt führen, Antidepressiva über verschiedene Mechanismen, wie z.B. die CREB-Kaskade (CREB = cAMP response element-binding protein), zu einem Anstieg von neurotrophen Faktoren wie des BDNF (Brain-derived neurotrophic factor). Diese wiederum greifen in die neuronale Plastizität ein und könnten damit die Wirkung der Antidepressiva, im Rahmen der Netzwerktheorie erklären (Liu et al. 2017). Über die Veränderung neuronaler Netzwerke kann auch die evidente Wirkung von Psychotherapie biologisch erklärt werden. In diesem Fall würden Antidepressiva und Psychotherapie ähnliche Veränderungen im Gehirn bewirken und können sich somit gegenseitig verstärken (Möller und Falkai 2023).

Im nächsten Abschnitt soll näher auf die Symptomatik, die Diagnostik und die Therapie einer Depression eingegangen werden.

#### 1.1.1.3 Pharmakotherapie der Depression

Da bei einer leichten depressiven Episode eine Antidepressivatherapie gegenüber einer Placebobehandlung keine signifikanten Vorteile hat (Rush et al. 2006), wird in diesem Stadium die alleinige Behandlung durch niederschwellige psychosoziale Intervention und Psychotherapie empfohlen (Härter und Prien 2023). Bei schwerer Depression kann dieses Therapiekonzept durch eine Behandlung mit Antidepressiva ergänzt werden, welche in diesen Stadien eine signifikante, der Placebotherapie überlegene, Wirkung zeigen (Fournier et al. 2010). Entscheidungen im Bereich Diagnose, Therapie und Versorgung sollten gemäß den Prinzipien der partizipativen Entscheidungsfindung getroffen werden (Härter und Prien 2023).

### 1.1.4 Einfluss von Komorbiditäten auf den Verlauf der Depression

Während in Studien überwiegend Patienten eingeschlossen werden, die außer der zu behandelnden Depression keine weiteren Erkrankungen aufweisen, treten in der klinischen Realität psychische Störungen meist nicht isoliert auf, sondern zeigen Komorbiditäten. Besonders bei Depressionen konnte eine hohe Komorbidität mit anderen psychischen Störungen festgestellt werden. So weisen 60,7 % der depressiven Patienten noch eine andere Diagnose auf. 24,1 % der Depressiven weißen sogar 3 oder mehr Diagnosen auf. Die häufigsten Komorbiditäten waren hierbei Angst- und Panikstörungen, Alkohol, Medikamenten und Drogenabhängigkeit, Essstörungen, somatoforme Störungen, Persönlichkeitsstörungen und Zwangsstörungen (Jacobi et al. 2014).

Eine depressive Störung kann z. B. dazu prädisponieren, eine Substanzabhängigkeit zu entwickeln. In diesem Fall spricht man von einer kausalen Beziehung zwischen der Depression und der Komorbidität. Außerdem scheinen depressive Störungen z. B. gehäuft mit generalisierten Angststörungen verbunden zu sein, umgekehrt gehen generalisierte Angststörungen gehäuft mit einer sekundären Depression einher (Sartorius et al. 1996). Da die Erkrankungen jeweils Risikofaktoren für die jeweils andere Erkrankung darstellen, spricht man in diesem Fall von wechselseitiger Kausalität. Eine Verlusterfahrung kann sowohl eine depressive Störung als auch eine Angststörung auslösen. In diesem Fall würde man von einer Komorbidität bei gemeinsamem ätiologischem Faktor sprechen (Sartorius et al. 1996).

## 1.2 Welche Rolle spielt der BDNF in der Pathophysiologie der Depression?

Wie oben kurz erwähnt, spielen Veränderungen des BDNF-Spiegels im Gehirn offenbar eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der Depression. In vielen Studien konnten bei depressiven Patienten niedrigere Serum-BDNF Spiegel im Vergleich mit gesunden Kontrollen festgestellt werden (Björkholm und Monteggia 2016). Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Antidepressiva den Serum-BDNF-Spiegel steigert (Björkholm und Monteggia 2016). So konnte im Vergleich der Serum-BDNF Spiegel von depressiven Patienten in Remission mit diesen von gesunden Kontrollen, kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden (Björkholm und Monteggia 2016). Da der Serum-BDNF bei nicht behandelten depressiven Patienten niedriger ist als bei gesunden Kontrollprobanden, scheint er ein Indikator für das Versagen der neuronalen Plastizität bei Depressionen darzustellen (Björkholm und Monteggia 2016).

Versuche an Ratten haben gezeigt, dass mütterliche Deprivation an Jungtieren zu einer kurzfristigen Hochregulation der Neurotrophin-Expression im Hippocampus und im präfrontalen Kortex führt, während im Erwachsenenalter eine selektive Reduktion der BDNF-Expression im präfrontalen Kortex beobachtet wurde (Roceri et al. 2004; Zanta et al. 2023). Wenn erwachsene Tiere mit einem chronischen Schwimmstress-Paradigma herausgefordert wurden, wurde eine reduzierte Expression von BDNF im präfrontalen Kortex und im Striatum gefunden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass mütterliche Deprivation eine signifikante Reduktion der BDNF-Expression im präfrontalen Kortex und Striatum bewirkt, was diese Strukturen unter schwierigen Bedingungen weniger plastisch und anfälliger machen kann (Zanta et al. 2023; Roceri et al. 2004)). Auf den Menschen übertragen wäre dieser Mechanismus eine mögliche Verbindung zu einer Traumatisierung im Kindesalter und einer im Erwachsenenalter auftretenden psychischen Erkrankung (Zanta et al. 2023).

Patienten mit Depressionen weisen ein signifikant geringeres Volumen des Hippocampus auf, welches durch die Therapie mit Antidepressiva gesteigert werden kann und wieder das Niveau von gesunden Kontrollpersonen erreicht (MacQueen und Frodl 2011). BDNF als neurotropher Faktor könnte eine mögliche Vermittlungsrolle in Bezug auf diese Plastizität spielen, was in Übereinstimmung mit erhöhten BDNF-Serumspiegeln nach

einer antidepressiven Therapie steht (MacQueen und Frodl 2011). In einer Studie über PTBS nach Kampfexposition an Kriegsveteranen in den USA wurde gezeigt, dass auch bei PTBS das hippocampale Volumen direkt mit der Kampfexposition korreliert, was darauf hindeutet, dass traumatischer Stress den Hippocampus schädigen kann (Gurvits et al. 1996). Diese Beobachtung zeigt, dass neuronale Plastizität auch im Erwachsenalter stark ausgeprägt ist und neurotrophe Faktoren wie BDNF hierbei eine wichtige Rolle spielen könnten (Lindgren et al. 2016).

### 1.2.1 Aufbau und Funktion des BDNF

Um die Rolle von BDNF bei der Depression einordnen zu können, ist es erforderlich, die genaue Funktionsweise von BDNF zu kennen. Das Überleben und die funktionelle Erhaltung von Wirbeltierneuronen hängt entscheidend von der Verfügbarkeit spezifischer neurotropher Faktoren ab (Hohn et al. 1990). BDNF, einer von fünf der heute bekannten neurotrophen Faktoren, wurde das erste Mal 1982 von Barde et al. beschrieben. Er nimmt eine herausragende Rolle in der Regulierung der neuronalen Plastizität und der Funktion der Langzeitpotenzierung und somit des Langzeitgedächtnisses ein (Lu et al. 2008). Es konnte gezeigt werden, dass BDNF in vitro das Überleben und die Aussprossung von sensorischen Neuronen fördert. Die spezifische Aktivität des BDNF liegt bei 0,4 ng/ml pro Unit und der isoelektrische Punkt liegt bei ca. 10,1 pH (Barde et al. 1982). BDNF ist ein Vertreter der NGF-Superfamilie (NGF=Nerve Growth Factor*)* zu der Ebenfalls NGF, Neurotrophin-3, Neurotrophin-4 und Neurotrophin-6 gehören (Zhao et al. 2022). Unprozessiertes Pro-BDNF hat ein spezifisches Gewicht von 36 kDa, die gekürzte, dimere Form des Pro-BDNF ein Gewicht von 28 kDa und das voll modifizierte, monomere, mature BDNF ein spezifisches Gewicht von 14 kDa (Mowla et al. 2001). BDNF wirkt hauptsächlich an zwei verschieden Rezeptoren. Zum einen an dem Tyrosinkinase-B-Rezeptor und zum anderen an dem Neurotrophin-Rezeptor p75 (p75NTR). Dabei wirkt die 32-kDa-pro-BDNF-Form hauptsächlich an dem p75NT-Rezeptor und der mature BDNF hauptsächlich an dem Tyrosinkinase-B-(TRK-B) -Rezeptor (Zhao et al. 2022).

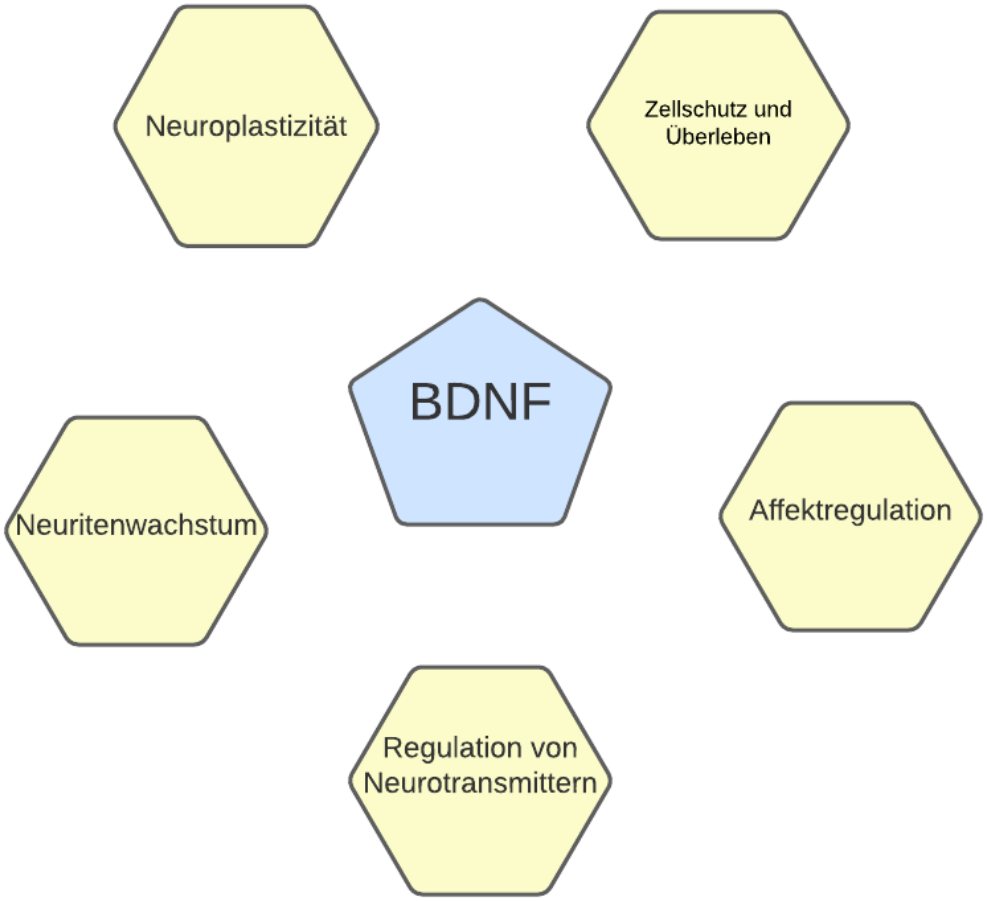


*Abbildung 4: Die wichtigsten Funktionen des BDNF*

Die Sekretion von BDNF wird aktivitätsabhängig reguliert. Das bedeutet, dass BDNF als „Synaptotrophin“ auf elektrisch aktive Neurone reagieren kann (Kojima et al. 2020). Dies erklärt seine Rolle in der neuronalen Plastizität. NGF (nerve growth factor) wird normalerweise nicht aktivitätsabhängig sekretiert, sondern konsekutiv. NGF, nicht aber BDNF, kann durch die Endoprotease Furin abgebaut werden. Durch Hemmung des Furins fällt vermehrt NGF an, welches in den aktivitätsabhängigen Sekretionsweg umgeleitet werden kann. Somit kann über die Furin-Aktivität die Wirkung der Neurotrophine reguliert werden (Fayard et al. 2005).

#### 1.1.1.4 Wirkung von BDNF über den p75NTR-Rezeptor

NGF fördert über den p75NT-Rezeptor das Neuritenwachstum. Wenn NGF durch BDNF von diesem Rezeptor verdrängt wird, wird die Wirkung von NGF auf das Neuritenwachstum aufgehoben (Gentry et al. 2004). Der Neurotrophin-Rezeptor p75 (p75NTR) ist an einer Vielzahl von zellulären Reaktionen beteiligt, einschließlich Apoptose, Neuritenwachstum und Myelinisierung. Die Stimulation von p75NTR mit BDNF kann mehrere Apoptosesignale aktivieren, einschließlich des kleinen GTP-Bindungsproteins Rac, des Transkriptionsfaktors NF-κB (*nuclear factor ‚kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells*) und der stressaktivierten Kinase JNK (c-Jun N-terminale Kinasen**)**. Dies zeigt, dass der BDNF über den p75NT-Rezeptor pro-apoptotische Effekte vermittelt (Gentry et al. 2004).

#### 1.1.1.5 Wirkung von BDNF über den TRK-B Rezeptor

Die verschiedenen Neurotrophine zeigen Bindungsspezifität für bestimmte Rezeptoren: NGF bindet bevorzugt an Tyrosin-Rezeptorkinase A (TrkA), BDNF und Neurotrophin 4 (NT4) binden bevorzugt an die Tyrosin-Rezeptorkinase B (TrkB) und Neurotrophin 3 (NT3) bindet bevorzugt an die Tyrosinkinase C (TrkC) (Chao 2003). Neuronale Aktivität verstärkt die BDNF-Signalübertragung, indem sie TrkB-Rezeptoren an aktiven Neuronen oder Synapsen selektiv moduliert, ohne Rezeptoren auf benachbarten, weniger aktiven Rezeptoren zu beeinflussen. BDNF wird von aktiven Neuronen und Synapsen abgesondert und rekrutiert TrkB von extrasynaptischen Stellen in Lipid Rafts, welche an den Synapsen angereichert sind. Postsynaptische Erhöhungen der cAMP-Konzentration erleichtern die Translokation von TRK-B in die postsynaptische Membran(Chao 2003). Schließlich fördert die neuronale Aktivität, die BDNF-induzierte TrkB-Endozytose, was für die Langzeitwirkung von BDNF wichtig ist. Diese Mechanismen sind die Grundlage für eine synapsenspezifische Regulation durch BDNF und somit auch Grundlage für die neuronale Plastizität (Yang et al. 2020). Dies wiederum legt nahe, dass die BDNF/TrkB-Signalübertragung im Hippocampus eine entscheidende Rolle beim Lernen und Gedächtnis spielt (Zhao et al. 2022).

### 1.2.2 Vorkommen von BDNF im Organismus

BDNF ist ubiquitär im ZNS vorhanden. Besonders hohe Konzentrationen wurden in der Hippocampusformation, in und um die pyramidale Schicht, sowie in der granulären Schicht und dem Hilus des Gyrus dentatus von Schwein und Ratte gefunden. Eine hohe BDNF-Expression wurde auch in Neuronen im Cortex Cerebri und in Neuronen des Claustrum gezeigt (Wetmore et al. 1990). Im Neuron liegen BDNF-Vesikel eher im somatodendritischen Kompartiment als im Axon vor (Haubensak et al. 1998). Da BDNF auch in vielen Regionen des ZNS vorkommt, in denen keine BDNF-mRNA nachgewiesen werden konnte (z.B. in der Amygdala, in der Stria Terminalis, im lateralen Septum und im Rückenmark), wird davon ausgegangen, dass BDNF via anterograden axonalen Transport in diese Regionen gelangt (Conner et al. 1997).

Ein großer Speicher für BDNF außerhalb des ZNS stellen Thrombozyten dar. Dabei wird das BDNF weder von Megakaryozyten noch von den Thrombozyten gebildet. Dies spricht dafür, dass die Thrombozyten das BDNF aus anderen Quellen während der Blutzirkulation aufnehmen. Kommt es zu einer Thrombozytenaktivierung durch eine Verletzung wird das BDNF freigesetzt, um die Reparatur etwaiger Nervenschäden zu fördern (Yamamoto et al. 1996).

Dies erklärt auch, warum im menschlichen Serum eine bis zu 50-fach höhere Konzentration an BDNF nachzuweisen ist als im menschlichen Plasma, da der BDNF durch den Koagulationsprozess aus den Thrombozyten freigesetzt wird (Swanwick et al. 2004). Der TRK-B-Rezeptor konnte an den Thrombozyten nicht nachgewiesen werden, was nahelegt, dass BDNF keine Wirkung an den Thrombozyten an sich entfaltet, sondern diese nur als Transportsystem fungieren (Fujimura et al. 2002).

Somit repräsentiert der BDNF Wert im Plasma den frei zirkulierenden Anteil, welcher sehr variabel und z.B. starken tageszeitlichen Schwankungen ausgesetzt ist. BDNF wird vermutlich über ein Transportsystem mit hoher Kapazität über die Blut-Hirn-Schranke transportiert (Pan et al. 1998). Yamamoto et al. beschrieben 1996 hohe BDNF-mRNA Spiegel in Herz und Milz sowie in Spinalganglien und Rückenmark. In der Lunge können Neurotrophine die neuronale Kontrolle der Atemwege beeinflussen, das Gleichgewicht zwischen Bronchokonstriktion und Bronchodilatation verändern, die Zellproliferation und die Apoptose modulieren und das Immunitätsmuster innerhalb der Lunge

beeinflussen (Prakash et al. 2010). BDNF und TRK-B spielen außerdem eine wichtige Rolle in der Kontrolle des Haarfollikelzyklus (Peters et al. 2005).

Auch in menschlichen T-Zellen, B-Zellen und Monozyten konnte eine BDNF-Sekretion nachgewiesen werden, was auf eine Neuroprotektion durch entzündliche Infiltrate hinweist (Kerschensteiner et al. 1999). Außerdem konnte BDNF und verwandte Neurotrophine auch in glatten Muskelzellen der Gefäßwand gefunden werden, die Spiegel waren bei Gefäßwandverletzung z.B. durch Arteriosklerose erhöht, was auf eine Beteiligung von BDNF an der Regulation der Reaktion auf Verletzungen schließen lässt (Donovan et al. 1995)

### 1.2.3 Bedeutung von BDNF für den Organismus

TRK-B-defiziente Mäuse zeigen einen Verlust von sensorischen Neuronen, welche auf taktile Stimuli reagieren (Klein et al. 2011). Die BDNF-Signalgebung ist für das Langzeitüberleben neu entstandener Neurone im Maus-Hippocampus erforderlich (Sairanen et al. 2005) . BDNF-defiziente Mäuse weisen außerdem schwere Defizite in der Koordination und im Gleichgewicht auf, was auf eine schwerwiegende Degeneration in mehreren sensorischen Ganglien, einschließlich des vestibulären Ganglions, zurückzuführen ist (Ernfors et al. 1994). Der Verlust von BDNF während früherer Entwicklungsstadien verursacht Hyperaktivität und ausgeprägte hippokampusabhängige Lerndefizite (Monteggia et al. 2004). Durch langanhaltenden Immobilisierungsstress verringert sich der mRNA-Spiegel von Neurotrophinen und ihren Rezeptoren. Dies könnte somit auch für die Pathogenese stressinduzierter Gedächtnis- und Lernstörungen relevant sein (Marloes J. A. G. Henckens et al. 2009).

Dabei stellt kortikal exprimiertes BDNF eher die Aufrechterhaltung der kortikalen Neuronen und der Dendritenstruktur sicher, als die anfängliche Entwicklung dieser Merkmale zu unterstützen. Dies steht im Einklang mit der Rolle von BDNF bei der Stabilisierung von neuronalen Schaltkreisen während der Phase der aktivitätsabhängigen Reorganisation der kortikalen Konnektivität während der Entwicklung des Gehirns (Björkholm und Monteggia 2016).

In Versuchen an Mäusen, die heterozygot für das BDNF-Gen waren, konnte gezeigt werden, dass bei diesen Mäusen gegenüber Wildtyp-Mäusen, der Spiegel an BDNF im

gesamten Hippocampus erniedrigt war. Dies führt zu einer reduzierten Neurogenese im Gyrus dentatus und daraus folgend zu einer Abnahme des Volumens. Auch Nahrungsrestriktion scheint einen Einfluss auf die BDNF-Expression und damit auf die Neurogenese zu haben (Lee et al. 2002). So konnte sowohl bei Mäusen die heterozygot für das BDNF-Gen waren als auch bei Wildtyp-Mäusen durch Nahrungsrestriktion eine erhöhte BDNF-Expression und eine erhöhte Neurogenese im Hippocampus ausgelöst werden. Dieser Effekt war bei Wildtyp-Mäusen stärker ausgeprägt. Diese Befunde legen nahe, dass BDNF eine wichtige Rolle bei der Regulation des Basalspiegels der Neurogenese im Hippocampus erwachsener Mäuse spielt und dass BDNF das Überleben neu generierter Neurone fördert (Rios et al. 2001).

Auch in der Regulation der Nahrungsaufnahme scheint der BDNF eine wichtige Funktion zu erfüllen. So zeigen BDNF-Knockout-Mäuse eine stark erhöhte Gewichtszunahme und erhöhte Wachstumsraten. Außerdem sind die Serumspiegel von Leptin, Insulin, Glucose und Cholesterin bei BDNF-Knockout-Mäusen erhöht (Rios et al. 2001). Diese regulatorische Eigenschaft des BDNF wird über den Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R) gesteuert. Dabei wird die Expression von BDNF im ventromedialen Hypothalamus über den MC4-Rezeptor und den Ernährungszustand reguliert. Verminderte Expression des BDNF führt zu Hyperphagie und exzessiver Gewichtszunahme. Diese Effekte konnten allerdings durch eine direkte BDNF Infusion in das Gehirn unterdrückt werden. Dies zeigt, dass BDNF zumindest bei Mäusen eine wichtige Rolle in der Regulation der Nahrungsaufnahme spielt (Xu et al. 2003). Auf den Menschen übertragen, könnten diese Erkenntnisse, die häufig beobachtete Veränderung der Nahrungsaufnahme bei depressiven Patienten erklären. Passend hierzu konnten auch erniedrigte BDNF-Werte bei Patienten mit Essstörungen gefunden werden (Shobeiri et al. 2022).

### 1.2.4 Interaktionen von BDNF mit anderen Signalwegen

Der Einfluss von psychischem Stress auf die Entwicklung von Depressionen wird zunehmend in den Vordergrund gerückt. Dementsprechend beschäftigen sich viele Studien mit diesem Zusammenhang (Jin et al. 2019). Die Sekretion von Glukokortikoiden ist eine klassische endokrine Reaktion auf Stress. Eine herausragende Rolle spielt hierbei das Stresshormon Cortisol. Dabei ist zu beachten, dass es einen Unterschied zwischen der physiologischen und der pathologischen Rolle von Glucocorticoiden gibt. Zum einen gibt

es die physiologische Reaktion auf natürliche Stressoren (Jin et al. 2019). Diese ist durch eine kurze Dauer gekennzeichnet. Dabei kehren die Serum-Spiegel der Glucocorticoide schnell wieder zu ihren Basalwerten zurück. Zum anderen gibt es pathologische Stressantworten. Hierbei kommt es zu dauerhaft erhöhten Glucocorticoid-Serumspiegeln. Also kann man die Glucocorticoid-Physiologie als die heilsame Reaktion auf schädliche Reize ansehen, wohingegen die Glucocorticoid-Pathologie auftritt, wenn die natürliche Erholungsphase nach einem schädlichen Reiz verhindert wird (Jin et al. 2019). Stress induziert eine Abnahme der BDNF-mRNA im Hippocampus. Dieser Effekt lässt sich darüber erklären, dass Glucocorticoide die BDNF-mRNA-Expression im Cortex und Hippocampus, regulieren (Barbany und Persson 1992). Diese Verbindung zwischen der Stressantwort des Körpers und der Expression von BDNF ist ein Erklärungsansatz dafür, dass dauerhafter Stress ohne die Möglichkeit zur Erholung, das Auftreten von Depressionen fördert (Jin et al. 2019).

Auch Serotonin und sein Transporter (SERT) spielen eine wichtige Rolle bei Angst- und Stressreaktionen und damit bei der Entwicklung von Depressionen. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass BDNF die serotonerge neuronale Entwicklung unterstützt (Jin et al. 2019). Dies führt zu der Hypothese, dass eine verminderte BDNF-Verfügbarkeit die Folgen einer fehlenden Serotonin-Funktion verstärken könnte (Arosio et al. 2021). Wie erwartet haben Ren-Patterson et al. bei SERT-Knockout-Mäusen signifikant erhöhte angstähnliche Verhaltensweisen feststellen können. Außerdem hatten diese Mäuse nach einem stressigen Stimulus einen signifikant höheren Anstieg des ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) als Wildtyp-Mäuse. Wurde nun auch das Gen für die BDNF-Expression ausgeschaltet, steigerte sich das angstähnliche Verhalten nochmal signifikant. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass genetische Veränderungen in der BDNF-Expression Einfluss auf die Wirkung von Neurotransmittern wie Serotonin haben. Dieses moduliert unter anderen Angst- und Stressbedingte Verhaltensweisen. Dies zeigt die Verbindung zwischen dem BDNF und der Pathogenese von Angst- und Affektstörungen (Ren-Patterson et al. 2005).

### 1.2.5 Einflüsse auf den BDNF-Spiegel im Serum des Menschen

Da nun ausführlich die Folgen eines erniedrigten BDNF-Spiegels erläutert wurden, stellt sich die Frage welche Faktoren dessen Höhe bestimmen. Im Tiermodel konnte gezeigt werden, dass das Lösen von kognitiv anspruchsvollen Aufgaben zu einer Induktion der Produktion von BDNF-mRNA und dem BDNF-Protein führt (Adlard et al. 2004). Auch körperliche Aktivität beeinflusst den BDNF-Spiegel. So ergab die Bestimmung von BDNF-mRNA in mehreren Gehirnbereichen von adulten männlichen Ratten nach 0, 2, 4 oder 7 Nächten mit ad libitum Zugang zu Laufrädern, dass BDNF-mRNA in mehreren Hirnarealen signifikant erhöht war, am bemerkenswertesten im Hippocampus (Neeper et al. 1996). Wie bereits erwähnt verringern psychischer als auch nicht-konditionierter physischer Stress die hippocampale BDNF-mRNA. Mögliche Auswirkungen auf stressbedingte und andere neuropsychiatrische Störungen, die mit Defiziten in der Funktion und im Volumen des Hippocampus einhergehen, wie z.B. Depressionen, posttraumatische Belastungsstörungen und die Alzheimer-Krankheit, werden deshalb diskutiert (Rasmusson et al. 2002). BDNF spielt außerdem eine wichtige Rolle bei der hippocampalen Gedächtnisbildung. Untersuchungen wie sich soziale Isolierung auf die Bildung von BDNF und das Gedächtnis auswirkt konnten zeigen, dass längere soziale Isolierung bei Mäusen zu einer verminderten Bildung von BDNF im Hippocampus führt und dies sich signifikant auf die Gedächtnisleistung der untersuchten Tiere auswirkt (Barrientos et al. 2003). Versuche bei denen Tiere gezielt durch Immobilisierung unter Stress gesetzt wurden zeigten, dass einzelne oder wiederholte Immobilisierung die BDNF-mRNA-Spiegel im Gyrus dentatus und Hippocampus deutlich reduzieren. Negative Rückkopplungen durch Kortikosteroide könnten teilweise zu den stressinduzierten Verringerungen der BDNF-Spiegel beigetragen haben. Aber auch bei adrenalektomierten Tieren reduzierte Stress immer noch den BDNF-Spiegel im Gyrus dentatus des Hippocampus, was nahelegt dass Stress auch unabhängig von der Beeinflussung über Corticosteroide einen Einfluss auf den BDNF-Spiegel hat (Smith et al. 1995).

### 1.2.6 BDNF und seine Rolle in der antidepressiven Therapie

Verschiedene Studien legen nahe, dass Antidepressiva den BDNF-Spiegel bei depressiven Patienten erhöhen können (Shimizu et al. 2003). So führt die regelmäßige Verabreichung mehrerer verschiedener Antidepressiva, einschließlich Tranylcypromin, Sertralin, Desipramin oder Mianserin zu einer signifikanten Erhöhung der BDNF-mRNA im Hippocampus. Im Gegensatz dazu erhöhte die regelmäßige Verabreichung von nicht-antidepressiven psychotropen Arzneimitteln, einschließlich Morphin, Kokain oder Haloperidol, nicht den BDNF-mRNA-Spiegel im Hippocampus (Björkholm und Monteggia 2016).

Wie bereits erwähnt führt eine Stressbelastung zu einer verminderten Bildung von mRNA im Hippocampus. Dieser Effekt kann durch die regelmäßige Verabreichung von antidepressiv wirksamen Medikamenten blockiert werden. Die verstärkte Induktion und verlängerte Expression von BDNF als Reaktion auf eine regelmäßige antidepressive Arzneimittelbehandlung könnte somit das neuronale Überleben fördern und Neurone vor den schädlichen Auswirkungen von Stress schützen (Nibuya et al. 1995).

Wie oben beschrieben weißen Patienten mit Depressionen oder PTBS häufig ein signifikant reduziertes hippocampales Volumen auf. Studien haben gezeigt, dass dieses durch eine antidepressive Therapie mit Monoaminwiederaufnahmehemmern wieder gesteigert werden kann. Erklärend für diesen Effekt sind wiederum die neurotrophen Eigenschaften von BDNF (Duman 2004; Lindgren et al. 2016). Die vermehrte Expression von BDNF nach antidepressiver Therapie wird über die CREB-Kaskade (CREB=cAMP-Response-Element-bindendes Protein) vermittelt. Diese wird durch die Antidepressivatherapie heraufreguliert, was wiederum zu einer vermehrten Expression von BDNF führt. Über diese längerfristige Aktivierung der CREB-Kaskade sind auch die Langzeitwirkungen der antidepressiven Therapie auf die Gehirnfunktion zu erklären (Nibuya et al. 1996). Auch molekulare Studien haben eine Rolle des CREB im Wirkungsmechanismus von dauerhaft verabreichten Antidepressiva identifiziert. So ist die Hochregulierung von BDNF durch CREB in CREB-defizienten Mäusen aufgehoben (Conti et al. 2002). Die Hochregulierung der BDNF-Exprimierung erfolgt in Abhängigkeit von der Dauer der Verabreichung der Antidepressiva, was den langsamen Beginn der antidepressiven Wirkung, von z.B. selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, erklären könnte (Foubert et al. 2004). Die positive Wirkung

auf die Serum-BDNF-Spiegel durch die Behandlung mit Antidepressiva unterstützt die Hypothese einer Beteiligung des BDNF bei der Pathogenese von affektiven Störungen (Gervasoni et al. 2005). Außerdem konnte eine direkte antidepressive Wirkung von BDNF nachgewiesen werden. Hierzu wurde Ratten der BDNF intracavitär verabreicht. Dies führte zu einem unmittelbar einsetzenden antidepressiven Effekt. Ein weiteres Argument für die Hypothese, dass die therapeutischen Effekte der Antidepressiva über neurotrophe Faktoren wie BDNF vermittelt werden (Hoshaw et al. 2005).

Übereinstimmend mit der Bedeutung von BDNF für die Wirkung von Antidepressiva zeigen transgene Mäuse mit reduzierter BDNF-Expression kein ansprechen auf eine antidepressive Therapie. So schwächt der Verlust von Vorderhirn-BDNF die Wirkungen des Antidepressivums Desipramin, im erzwungenen Schwimm-Test ab. Dies deutet darauf hin, dass normwertige BDNF-Signale sowohl notwendig als auch ausreichend für eine ausreichende antidepressive Wirkung sind (Castrén 2005); (Monteggia et al. 2004).

Sowohl körperliche Aktivität, als auch eine Behandlung mit Antidepressiva führt zu einer Erhöhung von BDNF-mRNA Transkripten. Die Kombination dieser beiden sehr unterschiedlichen Interventionen, scheint zu einem additiven und beschleunigten Effekt auf die BDNF-Expression zu führen. Dies könnte ein möglicher Ansatz sein um die Therapie der Depression zu verbessern (Russo-Neustadt et al. 2000).

In-situ-Hybridisierung zeigt, dass in jungen Ratten, Bewegung, Antidepressivatherapie oder ihre Kombination BDNF-mRNA-Spiegel in mehreren Regionen im Hippocampus, vor allem in der CA3, CA4-Region und im Gyrus dentatus (DG) erhöht. Bei alten (22 Monate) Ratten war die Reaktion des Hippocampus auf antidepressive Behandlung und körperliche Belastung ebenfalls schnell und nachhaltig, aber offensichtlich in der CA1- und CA2-Region (Liu et al. 2020). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass das gealterte Gehirn auf körperliche Aktivität und antidepressive Behandlung anspricht, allerdings die regionalen Reaktionsmuster im Hippocampus einer Veränderung unterliegen. Die Kombination der beiden Interventionen könnte somit in jedem Lebensalter zum Wohle des Patienten eingesetzt werden (Garza et al. 2004; Liu et al. 2020).

Die Veränderungen der BDNF-Expression nach transkranieller Magnetstimulation, Elektrokonvulsionstherapie und Antidepressivatherapie ähneln einander. Dies legt nahe,

dass ein gemeinsamer molekularer Mechanismus diesen verschiedenen Strategien zur Behandlung von Depressionen zugrunde liegen könnte (Müller et al. 2000).

### 1.2.7 BDNF als mögliches Therapieziel

Angesichts seiner vielfältigen Wirkungen im ZNS stellt BDNF eine potenzielle Therapiemöglichkeit bei vielen neurologischen und psychiatrischen Krankheitsbildern wie zum Beispiel dem Morbus Parkinson, Morbus Huntington, der amyotrophen Lateralsklerose und Depressionen, dar (Nagahara und Tuszynski 2011).

Eine einzelne Injektion von adenoviralem BDNF erhöht die Rekrutierung von neuen Neuronen sowohl in neurogenen als auch in nicht neurogene Stellen im Gehirn von erwachsenen Ratten wesentlich. Die intraventrikuläre Verabreichung von viralen Vektoren, welche Ependymzellen mit Genen infizieren, die für BDNF kodieren, könnte eine durchführbare Strategie zur Induktion von Neurogenese und zur Neuroprotektion im adulten Gehirn darstellen (Benraiss et al. 2001). Eine mögliche Therapieoption ist auch die Erhöhung der endogenen BDNF-Produktion. Beispielsweise konnte in einer Studie von Lauterborn et al gezeigt werden, dass durch eine Ampakinbehandlung, BDNF-mRNA induziert und der BDNF-Proteinspiegel gesteigert wurde (Lauterborn et al. 2003).

Auch die neuroprotektiven Eigenschaften von dem Antidementivums Memantin könnten durch die erhöhte endogene Produktion von BDNF im Gehirn vermittelt werden. Dies würde neue Möglichkeiten eröffnen, die Expression neurotropher Faktoren im Gehirn pharmakologisch zu regulieren (Marvanová et al. 2001).

## 1.3 Zielsetzung der Vorliegenden Arbeit

Veränderungen des BDNF-Spiegels im Gehirn scheinen eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der Depression zu spielen, wobei dieser Zusammenhang bislang überwiegend für die schwere Depression untersucht ist. Antidepressiva können den sBDNF steigern. Zu der Wirkung von Psychotherapie, insbesondere von psychodynamischen Therapien, auf den sBDNF fehlen vor allem bei mittelgradig erkrankten Patienten bisher umfangreiche Studien.

Daraus leiten sich folgende Fragestellungen ab:

1. Existieren Unterschiede in den BDNF -Serumspiegeln zwischen Patienten mit einer mittelschweren Depression und denen einer gesunden Kontrollgruppe?

2. Lassen sich Veränderungen der depressiven Symptomatik bei Patienten mit einer mittelschweren Depression nach einer psychodynamisch orientierten Komplextherapie feststellen?

3. Verändert sich der BDNF-Serumspiegel bei Patienten mit einer mittelschweren Depression im Verlauf einer psychodynamisch orientierten Komplextherapie und ihrer Nachbeobachtung?

4. Gibt es eine Annäherung zwischen den BDNF- Serumspiegeln von Patienten mit einer mittelschweren Depression und denen einer gesunden Kontrollgruppe, welche einen möglichen Therapieeffekt anzeigt?

5. Existieren Unterschiede zwischen den BDNF-Serumspiegeln von Patienten die eine alleinige psychodynamische Komplextherapie erhalten haben und Patienten die zusätzlich medikamentös antidepressiv behandelt wurden?

# 2 Material

## 2.1 Geräte

- Flockeneisbereiter, flake line — Wessamat Eismaschinenfabrik GmbH, Kaiserslautern. D
- Gefrierschrank, -80°C, R-404A — Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, USA
- Gefrierschrank, -20°C, GSU34431 — Robert Bosch GmbH, Gerlingen-Schillerhöhe, D
- Kühlschrank, 4°C, profi line FKS 5000 — Liebherr-International Deutschland GmbH, Biberach an der Riß, D
- Magnetfeld, Ikamag RCT — IKA-Werke GmbH&Co.KG, Staufen, D
- Mikroskop, DMI 6000 — Leica Mikroskopsystems, Wetzlar, D
- Plattenwascher, Stat-Matic II — MiliporeMerck KgaA, Darmstadt, D
- Sterilwerkbank, Hera Safe — Thermo Electron LED GmbH, Langenselboldt,D
- Wasseraufbereiter, Milli-Q Biocel A10 — Merck KgaA, Darmstadt, D
- Vortex, Heidolph Reax 2000 — Heidolph Instruments GmbH&Co.KG, Schwabach, D
- Zählkammer, Neubauer — VWR International, Darmstadt, D
- Zentrifuge, Rotina 380 R — Hettich, Mühlheim an der Ruhr, D

## 2.2 Chemikalien, Enzyme und Stimulantien

- AIMV Medium — Gibco Life Technologies Corporation, Waltham, USA
- Aprotinin — Carl Roth GmbH&Co.KG, Karlsruhe, D
- Aqua dest. - Braun Melsungen AG, Melsungen, D
- Biocoll Seperating Solution, Densty 1,077g/ml — Biochrom GmbH, Berlin, D
- Concanavalin A — Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, D
- DMSO 33,3% - Apotheke der Charité-Berlin, Berlin, D
- DMSO 90% - Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, D

- DPBS — Gibco Life Technologies Corporation, Waltham, USA
- Ethanol 70% - SAV-Liquid Produktion GmbH, Flintsbach, D
- HCL — Merck KgaA, Darmstadt, D
- Ionomycin — Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, D
- NaCl 0,9% Spüllösung, Ecotainer 1000ml — Braun Melsungen AG, Melsungen, D
- NaCL, Waschpuffer — Carl Roth GmbH&Co.KG, Karlsruhe, D
- NaOH — Merck KgaA, Darmstadt, D
- Natriumcarbonat, 0,025M — Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, D
- Natriumbicarbonat, 0,025M — Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, D
- PHA (Lectin von Phaseolus vulgaris) — Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, D
- PMA (Phorbol 12-Myristate 13-Acetate) — Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, D
- Tris-HCL, Waschpuffer — Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, D
- Tween 20, Waschpuffer — Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, D

## 2.3 Gebrauchsgegenstände

- Edding 140 S (schwarz) — Edding Vertrieb GmbH, Wunstorf, D
- Edding 140 S (rot) — Edding Vertrieb GmbH, Wunstorf, D
- Messzylinder 1L — VWR International, Darmstadt, D
- Pipette, Eppendorf Research plus, 0,5-10µl — Eppendorf AG, Hamburg, D
- Pipette, Eppendorf Research plus, 10-100µl — Eppendorf AG, Hamburg, D
- Pipette, Eppendorf Research plus, 100-1000µl — Eppendorf AG, Hamburg, D

- Pipette, Eppendorf Research plus, 0,5-5ml — Eppendorf AG, Hamburg, D
- Reagenzständer für 50ml Falcon-Behälter — VWR International, Darmstadt, D
- Reagenzständer für 15ml Falcon-Behälter — VWR International, Darmstadt, D
- Reagenzständer für 1,8ml CryoPure-Behälter — VWR International, Darmstadt, D
- Reagenzständer für 1,5ml Eppendorf-Behälter — Carl Roth GmbH&Co.KG, Karlsruhe, D
- Spritzflasche 250ml — Kautex Textron GmbH&Co.KG, Bonn, D
- Stauschlauch — Schwarz Pflegesysteme, Isny im Allgäu, D

## 2.4 Verbrauchsgegenstände

- 96 Well Plate, U-Bottom — VWR International, Darmstadt, D
- BDNF ELISA KIT — Promega Corporation, Madison, USA
- BD Microlane 3, Kanüle — Bacton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, USA BD Vacutainer Heparin, 10ml — Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK
- BD Vacutainer Serum, 8,5ml — Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK
- BD Vacutainer EDTA, 6ml — Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK
- BD Vacutainer EDTA, 10ml — Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK
- BD Vacutainer Multiple Sample Luer Adapter — Bacton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, USA
- CryoPure-Gefäß, 1,8ml  Sarstedt AG, Nümbrecht, D
- Dispenser Tips, 5,0ml, Hub 100µl — Micro-BioTec Brand, Gießen, D
- Durapore Pflaster 3M HealthCare, Neuss, D
- Einmalhandschuhen, Nitril weiß  - Braun Melsungen AG, Melsungen, D

- ES-Kompressen steril, 5x5cm — Paul Hartmann AG, Heidenheim, D
- Falcon, 50ml — Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, D
- Falcon, 15ml — Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, D
- Hämacytometer-Deckgläser für Zählkammern, - BRAND GmbH&CO.KG, Wertheim, D
- Injekt-F Tuberkulin, 1ml — Braun Melsungen AG, Melsungen, D
- Kryoboxen aus Karton, weiß, 136x136x50mm — Ratiolab GmbH, Dreieich, D
- Pipettenspitzen, 10µl, farblos — Sarstedt AG, Nümbrecht, D
- Pipettenspitzen, 200µl, gelb — Sarstedt AG, Nümbrecht, D
- Pipettenspitzen, 1000µl, blau — Sarstedt AG, Nümbrecht, D
- Pipettenspitzen, 5ml, farblos — Sarstedt AG, Nümbrecht, D
- Rastereinsätze für Kryoboxen — Ratiolab GmbH, Dreieich, D
- Safe Seal Tube, 1,5ml — Sarstedt AG, Nümbrecht, D
- Safety-Multifly Kanüle — Sarstedt AG, Nümbrecht, D
- SepMate-50, 50ml — STEMCELL Technologies Inc., Vancouver, Kanada
- Softasept N Hautdesinfektion — Braun Melsungen AG, Melsungen, D
- Sterilium Classic pure, Händedesinfektion — BODE Chemie GmbH, Hamburg, Deutschland
- Sterilisierungsbeutel — VWR International, Darmstadt, D
- Transferpipetten, 3,5ml — Sarstedt AG, Nümbrecht, D

## 2.5 Software

- Windows Word 2010 – Microsoft Cooperation, Redmond, USA
- Windows Excel 2010 – Microsoft Cooperation, Redmond, USA
- SPSS Statistics – IBM Deutschland GmbH, Ehningen, D
- PRISM 8 – GraphPad Software, San Diego, USA
- Software für ELISA-Daten-Analyse TriStar LB 941 — Berthold Technologies, Bad Wildbad, Deutschland

# 3 Methoden

## 3.1 Studiendesign

In der vorliegenden Studie werden Patienten der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Gießen mit gesunden Kontrollpersonen verglichen. Diese Studie ist ein Teilschritt in einer breit angelegten, klinisch-experimentellen Untersuchung, die im Rahmen einer naturalistischen Forschungsumgebung durchgeführt wird. Ihr Fokus liegt auf der Erforschung der psychischen Belastung, des Erlebens von Stress, der Stressbewältigung und der neuroimmunologischen Auswirkungen bei Patienten, die sich einer stationären psychosomatischen Behandlung mit psychodynamischer Ausrichtung am Universitätsklinikum Gießen unterziehen. Die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität-Gießen genehmigte die vorliegende Untersuchung im Rahmen dieser Studie. Es erfolgen drei Untersuchungstermine. Sowohl Patienten als auch Kontrollpersonen wurden von der Studienleiterin umfassend über die Studie und über wissenschaftliche- und Qualitätsstandards bei deren Durchführung aufgeklärt. Vor Aufnahme in die Studie müssen Probanden und Patienten eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme unterschreiben. Für die Mitglieder der Interventionsgruppe findet der erste Untersuchungstermin spätestens 24h nach der stationären Aufnahme statt. Es folgen zwei weitere Untersuchungstermine, einer zur Entlassung aus der stationären Behandlung und einer zu einem Katamnese Termin 8-12 Wochen nach der Entlassung aus der stationären Behandlung. Während eines Untersuchungstermins erfolgt eine Blutentnahme und die Patienten müssen mehrere Fragebögen zu ihrer Person und ihrem aktuellen psychischen Befinden ausfüllen. Die Probandengruppe durchläuft ebenfalls drei Untersuchungstermine. Diese bestehen aus einer Blutentnahme und dem Ausfüllen derselben Fragebögen, wie die der Patientengruppe.

Im Zuge der vorliegenden Studie wurden zwei Untersuchungsgruppen aufgestellt. Die Interventionsgruppe wurde aus Patienten der Klinik für Psychotherapie und Psychosomatik des Universitätsklinikums Gießen und Marburg rekrutiert. Eine Kontrollgruppe wurde mithilfe eines Suchaufrufes aus der Normalbevölkerung rekrutiert.

### 3.1.1 Rekrutierung der Interventionsgruppe

Die Interventionsgruppe besteht aus Patienten, welche regulär an der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätskrankenhauses Gießen und Marburg aufgenommen wurden.

*Einschlusskriterien in die Interventionsgruppe*

- Alter zwischen 18 und 67 Jahren
- Einwilligung des Patienten zur Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie
- Diagnose nach ICD 10: F32-depressive Episode oder F33-rezidivierende depressive Episode
- die erste Blutentnahme (T1) konnte 24h nach der stationären Aufnahme durchgeführt werden
- Teilnahme an zwei weiteren Untersuchungen, einmal zur Entlassung aus der stationären Behandlung (T2) und einmal zu einem Katamnese Termin (T3) 8-12 Wochen nach der stationären Entlassung
- Die stationäre Behandlung wurde nicht abgebrochen

*Ausschlusskriterien für die Auswertung der Interventionsgruppe*

- Alter unter 18 oder über 67 Jahre
- Keine Einwilligung zur Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie oder Einwilligungsfähigkeit Aufgrund von kognitiven Fähigkeiten oder sonstigen Beeinträchtigungen nicht gegeben
- Andere Hauptdiagnose als F32 oder F33 nach ICD 10
- Die erste Blutentnahme konnte nicht nach 24h nach stationärer Aufnahme durchgeführt werden
- Keine Teilnahme an Untersuchungstermin 2 zur stationären Entlassung oder Untersuchungstermin 3, zur Katamnese, 8-12 Wochen nach der stationären Entlassung
- Abbruch der stationären Behandlung

### 3.1.2 Rekrutierung der Vergleichsgruppe

Die Kontrollgruppe besteht aus freiwilligen Probanden, welche Mithilfe eines Suchaufrufes (siehe Anhang) im öffentlichen Raum rekrutiert wurden.

Einschlusskriterien in die Kontrollgruppe

- Alter zwischen 18 und 67 Jahren
- keine chronischen Vorerkrankungen
- Einwilligung in die Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie

Ausschlusskriterien aus der Kontrollgruppe

- Alter unter 18 oder über 67 Jahre
- Chronische Vorerkrankungen
- Keine Einwilligung zur Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie oder Einwilligungsfähigkeit Aufgrund von kognitiven Fähigkeiten oder sonstigen Beeinträchtigungen nicht gegeben

### 3.1.3 Therapiekonzept in der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Gießen

In der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Gießen wird ein multimodales Therapiekonzept angewendet. Dieses beinhaltet eine kontinuierliche ärztliche Begleitung der Therapie, tiefenpsychologisch fundierte Einzel- und Gruppentherapien mit gezielt angewendeten verhaltenstherapeutischen Elementen und gegebenenfalls eine Pharmakotherapie. Im Rahmen eines ganzheitlichen Therapiekonzeptes werden außerdem folgende Therapiemöglichkeiten angeboten: Kunst-, Gestaltungs-, Körper- und Musiktherapie, Paar- und Familientherapie, Trauma spezifische Elemente, Entspannungsverfahren, Psychoedukation und Sozialtherapie. Außerdem werden im Rahmen der Behandlung von psychosomatischen Krankheitsbildern die Diagnostik somatischer Krankheiten komplettiert und diese gegebenenfalls Behandelt.

Die in der Klinik behandelten Krankheitsbilder umfassen affektive Störungen wie Depressionen, neurotische Störungen wie Angststörungen, Belastungsstörungen wie die posttraumatische Belastungsstörung, Essstörungen wie die Anorexia nervosa und Somatoforme Störungen wie Somatisierungsstörungen oder Somatoforme Schmerzstörungen.

#### 3.1.3.1 Therapieverlauf in der Interventionsgruppe

Durchschnittlich befinden sich die Patienten etwa 8 Wochen in stationärer Behandlung. Danach kann eine ambulante Weiterbetreuung in der klinischen Ambulanz erfolgen. Regelhaft wird ein Katamnese Termin vergeben an dem ein ärztliches Gespräch mit dem Patienten stattfindet. An diesem Termin wird auch die dritte Untersuchung im Rahmen der vorliegenden klinischen Studie durchgeführt.

### 3.1.4 Blutentnahme in der Interventions- und der Kontrollgruppe

Die Blutentnahme erfolgt zwischen 8.00Uhr und 9:00Uhr morgens, im Gebäude der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie in Gießen. Die Entnahme Erfolgt nüchtern. Nikotin- und Coffeinkonsum vor der Entnahme sind nicht gestattet. Die Abnahme erfolgt im Liegen oder Sitzen mithilfe einer Butterfly-Nadel und eines Vacutainer-Systems. Es werden insgesamt 9 Röhrchen abgenommen:

3 Serum-Rörchen,
- Eines für klinische Zwecke und zwei für laufende Studien.

2 Heparin-Rörchen
- Eines für klinische Zwecke und eines für laufende Studien.

3 EDTA-Rörchen
- Eines für klinische Zwecke und zwei für laufende Studien.

1 EDTA-Rörchen mit Aprotinin, gekühlt
- Für laufende Studien.

Der gesunden Kontrollgruppe wurden ebenfalls 9 Rörchen entnommen. Darunter 2 Serum-Rörchen, 2 Heparin-Rörchen, 4 EDTA-Rörchen und 1 gekühltes EDTA-Rörchen mit Aprotinin.

Die Blutentnahme konnte in Ausnahmefällen, wenn es den Probanden nicht möglich war zur vorgegebenen Zeit in dem Gebäude der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie zu erscheinen, auch außerhalb von diesem durchgeführt werden.

Die klinischen Blutproben wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Gießen ausgewertet. Die zu Forschungszwecken entnommenen Blutproben wurden innerhalb

von 60min nach der Entnahme in das Labor unserer Forschungsgruppe transportiert und dort aufbereitet.

#### 3.1.4.1 Aufbereitung des entnommenen Blutes

Zur Serumgewinnung wurden, die bei der vorherigen Blutentnahme gewonnenen Serumrörchen bei 4°C und 1200g für 10min zentrifugiert. Anschließend wurden je 500µl des gewonnenen Serums in 1,5ml Eppendorf-Behälter portioniert und diese, bis zur weiteren Nutzung, bei -80°C eingefroren.
Abgesehen von der Serumgewinnung wurden in der Blutaufbereitung noch folgende Arbeitsschritte durchgeführt, welche für die Auswertung der vorliegenden Arbeit nicht relevant sind, aber der Vollständigkeit halber genannt werden: Plasmagewinnung durch Zentrifugation für die Bestimmung von Zytokinen und Stressmediatoren, portionieren von EDTA-Vollblut für die Dann-Isolation, ficollisieren von Heparinvollblut zur Lymphozyten-Stimulation und Zellisolation zur anschließenden Durchflusszytometrie(FACS).

### 3.1.5 Auswertung mittels BDNF ELISA

„Enzyme-linked immunosorbent assay“ (ELISA) wurde von Peter Perlmann und Eva Engvall Ende der 60iger Jahre an der Universität Stockholm in Schweden entwickelt (Lequin 2005). Es gehört zu der Gruppe der Immunasseyverfahren und dient zum Nachweis und quantitativen Bestimmung eines Antigens.
In dieser Arbeit wurde ein Immunassey-System der Firma Promega verwendet. Dabei wird der BDNF mithilfe einer Antikörper-Sandwich-Methode nachgewiesen. Hierbei wird eine Mikrotiterplatte mit 96 Wells, mit flachem Boden verwendet. Diese Platte ist mit monoclonalen Anti-BDNF-Antikörpern beschichtet, welche den Serum-BDNF binden. An den gebundenen BDNF bindet nun der sekundäre, spezifische, polyklonale BDNF-Antikörper. Nach einem Waschschritt wird der tertiäre Antikörper hinzugefügt. Als tertiärer Reaktant wird ein speziesspezifischer IgY-Antikörper verwendet, welcher mit Meerrettichperoxidase konjungiert ist. Nicht gebundenes Konjugat wird anschließend durch Waschen entfernt. Ein chromogenes Substrat wird zugegeben. Dieses wird durch die Merrettichperoxidase umgesetzt, was zu einem Farbumschlag führt. Nach der Inkubation des Assays, kann diese Farbänderung photometrisch gemessen werden. Dabei

ist die Menge an BDNF proportional zu der in der enzymatischen Reaktion erzeugten Farbintensität.

#### 3.1.5.1 Plattenbeschichtung (Tag 1)

Zum beschichten (Coaten) der 96-Well-Platte mit Anti-BDNF-Monoclonal-Antikörper (Anti-BDNF-mAB) muss zunächst der Beschichtungspuffer angesetzt werden und dieser mit Anti-BDNF-mAB vermischt werden. Zum ansetzten des Puffers wird zum einem 2,649g Natriumcarbonat mit 100ml destilliertem Wasser gelöst um eine Konzentration von 250mMol/l zu erhalten und zum anderen 2,1g Natriumbicarbonat mit 100ml destilliertem Wasser vermischt um ebenfalls eine Konzentration von 250mMol/l zu erhalten. Nun werden zu 5ml destilliertem Wasser jeweils 1ml Natrimcarbonatpuffer und Natriumbicarbonatpuffer hinzugefügt. Diese Lösung wird nun unter Zugabe von Natronlauge bzw. Salzsäure auf einen pH von 9,7 eingestellt und auf ein Gesamtvolumen von 10ml aufgefüllt. Von diesem Coatingpuffer werden 10µl Puffer abpippetiert und 10µl Anti-BDNF-mAB hinzugegeben. Nun werden jeweils 100µl des hergestellten Anti-BDNF/Coatingpuffer-Gemisches in jedes Well der 96-Well-Platte pipetiert, diese mit Klebefolie abgedeckt und über Nacht bei 4°C inkubiert.
Für jede 96-Well-Platte werden 53ml Block- und Probenpuffer, in der Konzentration 1X, benötigt. Hierfür werden 10,6ml des mitgelieferten 5x Block- und Probenpuffers 1:5 verdünnt in 42,4ml destilliertem Wasser verwendet.
Für die folgenden Waschschritte wird TBST-Puffer hergestellt. Hierzu werden 3,152g TRIS HCL und 8,766gNaCl in 700ml destilliertem Wasser gelöst. Anschließend wird mithilfe von Natronlauge bzw. Salzsäure der pH auf 7,6 eingestellt und mit 500µl Tween versetzt. Dieser Ansatz wird mit destilliertem Wasser auf 1l aufgefüllt.

#### 3.1.5.2 Blockierung der 96-Well-Platte (Tag 2)

Nach der Inkubation bei 4°C über Nacht, wird die 96-Well-Platte 3-mal auf einem Papiertuch ausgeklopft um die Reste des Anti-BDNF/Coatingpuffer-Gemisches zu entfernen. Anschließend wird jedes Well mit 250µl angesetztem TBST-Puffer gewaschen und erneut 3-mal ausgeklopft. Hierauf werden 200µl Block- und Probenpuffer pro Well

hinzugefügt, die Platte mit Klebefolie abgedeckt und 1h bei Raumtemperatur ohne Schüttler inkubiert.
Anschließend wird die Flüssigkeit durch aspirieren und anschließendem 3 mal abklopfen auf saugfähigen Papiertüchern entfernt.

#### 3.1.5.3 Erstellen der Standardkurve

Für jede 96-Well-platte muss eine eigene Standardkurve angelegt werden. Diese verläuft linear und deckt den Bereich von 7,8-500pg/ml ab. Der in dem verwendeten ELISA-Kit enthaltene BDNF-Standard besitzt eine Konzentration von 1µg/ml. Um die gewünschte Konzentration von 500pg/ml zu erhalten wird der Standard mit Blockierungs- und Probenpuffer 1X verdünnt. Hierzu ist eine Verdünnung von 1:2000 erforderlich, welche über eine 1:40 Verdünnung (10µl Standard in 390µl Blockierungs- und Probenpuffer 1X) und eine 1:50 Verdünnung (10µl 1:40 Verdünnung in 490µl Blockierungs- und Probenpuffer) erreicht wird.
Für das Ansetzen der Standardkurve werden 16 Wells benötigt (Doppelansatz der Standardkurve). In Spalte 2 bis 8, werden die ersten beiden Reihen mit 100µl Blockierungs- und Probenpuffer bestückt. Nun wird in Spalte 1, Reihe A und B, je 200µl des verdünnten BDNF-Standards(500pg/ml) gegeben und eine serielle 1:2 Verdünnung in Spalte B bis G durchgeführt. Spalte H wird ausgelassen. So ergibt sich eine Standardkurve mit folgenden Konzentrationen:
500pg/ml;250pg/ml;125pg/ml;62,5pg/ml;31,3pg/ml;15,6pg/ml;7,8pg/ml;0pg/ml

#### 3.1.5.4 Probenvorbereitung und Assay

Alle Serumproben werden in drei Schritten 1:1000 verdünnt (Schritt 1: 20 µl Serum+ 80 µl Block- und Probenpuffer (1:5); Schritt 2: 10 µl Serum aus Schritt 1 + 90 µl Block- und Probenpuffer (1:10); Schritt 3: 20 µl Serum Schritt 2 + 380 µl Block- und Probenpuffer (1:20)
Nun wird für jede Serumprobe (Verdünnung 1:1000) ein Doppelansatz mit je 100µl pipettiert, die 96-Well-Platte mit Klebefolie verschlossen und für 2h bei Raumtemperatur auf dem Schüttler (400 ± 100rpm) inkubiert.
Anschließend wird die Platte ausgelehrt und 3-mal abgeklopft. Nun wird 5-mal mit 250µl TBST-Puffer gewaschen und nach jedem Waschgang die Platte wieder 3-mal abgeklopft. Darauffolgend wird der sekundäre, Anti-Human-BDNF-Antikörper hinzugefügt. Die Stocklösung dieses Antikörpers wird 1:500 mit Blockierungs- und Probenpuffer

verdünnt. Von der verdünnten Lösung werden jeweils 100µl in jedes Well gegeben. Anschließend wird die 96-Well-Platte mit Klebefolie verschlossen und für 2h bei Raumtemperatur auf dem Schüttler (400 ± 100rpm) inkubiert.
Daraufhin wird die Platte ausgelehrt und 3-mal abgeklopft. Nun wird 5-mal mit 250µl TBST-Puffer gewaschen und nach jedem Waschgang die Platte wieder 3-mal abgeklopft. Darauffolgend wird der tertiäre, Anti-IgY-Antikörper, welcher mit Merrettichperoxidase(horseradish peroxidase; HRP) konjungiert ist, hinzugefügt. Die Stocklösung dieses Antikörpers wird 1:200 mit Blockierungs- und Probenpuffer verdünnt. Von der verdünnten Lösung werden jeweils 100µl in jedes Well gegeben. Danach wird die 96-Well-Platte mit Klebefolie verschlossen und für 2h bei Raumtemperatur auf dem Schüttler (400 ± 100rpm) inkubiert.
Nun wird die Platte ausgelehrt und 3-mal abgeklopft. Daraufhin wird 5-mal mit 250µl TBST-Puffer gewaschen und nach jedem Waschgang die Platte wieder 3-mal auf saugfähigem Papier abgeklopft. Darauffolgend wird in jedes Well 100µl TMB(3,3′,5,5′-Tetramethylbenzidin) pipettiert. Die Platte wird daraufhin 10min im Dunkeln auf dem Schüttler inkubiert. Während dieser Inkubationszeit wird TMB durch die Merrettichperoxidase oxidiert und es kommt zur Blaufärbung der Lösung. Durch Hinzufügen von 100µl Salzsäure wird die Reaktion gestoppt. Nun kann die photometrische Messung bei einer Wellenlänge von 450nm erfolgen. Diese muss innerhalb der ersten 30min nach Stoppen der Reaktion erfolgen (Promega Corporation 2009).

## 3.2 Erhebung der Fragebögen

Die Patienten und die gesunden Vergleichsprobanden haben die ausgegeben Fragebögen direkt im Anschluss an die Blutentnahme ausgefüllt. In Ausnahmefällen, z.B. bei anschließenden Therapien, hatten Patienten und Probanden die Möglichkeit die Fragebögen später auszufüllen, wobei sie gehalten waren dies so zeitnah wie möglich zu erledigen. Für die vorliegende Studie ist der HADS-D relevant

#### 3.2.1.1 HADS-D

Der HADS wurde als Selbsteinschätzungsskala entwickelt und stellt ein zuverlässiges Instrument bei der Erkennung von Zuständen der Angst oder Depression dar (Zigmond et al. 1983) Der HADS ist auch als Screening Fragebogen für Depressionen geeignet

(Spinhoven et al. 1997). Er besteht aus 14 Fragen welche in 2 Subskalen a 7 Fragen, abgefragt werden. Eine Subskala beinhaltet Fragen zu Symptomen der Depression, die andere Fragen zu Symptomen von Angststörungen. Für die Beantwortung der Fragen wird eine vierstufige Likert-Skala verwendet (0-3), dass bedeutet das der Proband pro Subskala maximal 21 Punkte erhalten kann. Dabei ist die erreichte Punktzahl proportional zur Depressivität des Patienten. In unsere Studie gilt ein Cutt-off-Wert von ≥11.

## 3.3 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurden die beiden Programme SPSS und PRISM verwendet. Die sBDNF-Werte der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe wurden auf Normalverteilung getestet. Die Testung ergab, dass das Merkmal sBDNF nicht normalverteilt ist. Aufgrund dessen wurden zur statistischen Auswertung nichtparametrische Tests herangezogen. Um den Unterschied im Verlauf des sBDNF innerhalb der Gruppen zu Testen wurde die zweifaktorielle Varianzanalyse nach Friedman angewendet. Dieser Test für verbundene Stichproben setzt voraus, dass die Werte innerhalb einer Gruppe unabhängig voneinander sind.
Um Unterschiede zwischen den Gruppen (z.B. zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe) zu bestimmen, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Dieser Test setzt voraus, dass die Stichproben nicht verbunden sind.
Da der HADS eine diskrete Merkmalsausprägung besitzt, wurden für diese Auswertungen ebenfalls die nichtparametrischen Testverfahren Mann-Whitney-U-Test und die zweifaktorielle Varianzanalyse nach Friedman angewendet. Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p \leq 0{,}05$ wurden als signifikant gewertet und mit * markiert. Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p \leq 0{,}01$ und $p \leq 0{,}001$ wurden als hochsignifikant und mit ** bzw.*** gekennzeichnet. Für einen Entwurf der Einleitung wurde ChatGPT (https://chat.openai.com/) benutzt, um vom Autor formulierte Aussagen im Sinne des Leseflusses stilistisch zu verbessern.

# 4 Ergebnisse

## 4.1 Klinische Studienparameter

In der Studienpopulation befinden sich 96 Personen. Dabei bilden 48 Personen die Interventionsgruppe (IG) und 48 Personen eine gesunde Kontrollgruppe (KG). Außerdem wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Hierbei wurde die Interventionsgruppe in Patienten mit einer antidepressiven Therapie (AD) und Patienten ohne eine antidepressive Therapie unterteilt:

Tabelle 1 Klinische Studienparameter der gesamten Stichprobe (1/2) n=96

| | IG<br>n=48 | KG<br>n=48 | Analyse | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | $\chi^2$/t | df | p |
| **Geschlecht(n%)** | | | ,000 | 1 | 1,0 |
| Männlich | 20(41,67) | 20(41,67) | | | |
| weiblich | 28(58,33) | 28(58,33) | | | |
| **Alter in Jahren mean (sd)** | 39,08(13,45) | 39,72(13,86) | 94 | 94 | 0,423 |
| **BMI mean (sd)** | 24,86(3,29) | 24,44(3,6) | 93,333 | 94 | 0,384 |
| **Raucher, n(%)** | | | 23,953 | 1 | **,000** |
| Ja | 16(33,34) | 0(100) | | | |
| Nein | 25(52,08) | 48(100) | | | |
| **Schulabschluss, n(%)** | | | 9,294 | 5 | **0,026** |
| Noch in der Schule | 0 | 1(2,08) | | | |
| Keinen Schulabschluss | 0 | 0 | | | |
| Sonderschulabschluss | 0 | 0 | | | |
| Hauptschul/Volksschulabschluss | 14(29,17) | 5(10,42) | | | |
| Realschulabschluss/mittlere Reife/polytechn. Oberschule | 13(27,08) | 9(18,75) | | | |
| Abitur/Fachabitur | 19(39,58) | 32(66,6) | | | |
| **Berufsabschluss** | | | 17,253 | 5 | **0,004** |
| Noch in der Berufsausbildung | 2(4,17) | 11(22,91) | | | |
| Lehre/Fachschule | 14(29,17) | 15(31,25) | | | |
| Meister | 1(2,08) | 3(6,25) | | | |
| Fachhochschule/Universität | 6(12,5) | 10(20,83) | | | |
| Ohne Berufsabschluss | 11(22,91) | 1(2,08) | | | |
| sonstiges | 3(6,25) | 7(14,58) | | | |
| **In Partnerschaft, n(%)** | | | 6,982 | 1 | **0,008** |
| Ja | 27(56,25) | 39(81,25) | | | |
| Nein | 21(43,75) | 9(18,75) | | | |
| **Diagnose, n(%)** | | | 96 | 2 | **0,000** |
| F32.1 | 16(33,33) | 0 | | | |
| F33.1 | 32(66,67) | 0 | | | |
| **mit Medikation** | | | 47,89 | 1 | **,000** |
| Ja | 35(72,9) | 2(4,2) | | | |
| Nein | 13(27,1) | 46 | | | |

Tabelle 1 Klinische Studienparameter der gesamten Stichprobe (2/2) n=96

| | IG<br>n=48 | KG<br>n=48 | Analyse<br>$\chi^2$/t | df | p |
|---|---|---|---|---|---|
| **Antidepressiva** | | | 26,8 | 1 | **,000** |
| Ja | 21(43,8) | 0(0,0) | | | |
| Nein | 27(56,2) | 48(100) | | | |
| **Blutdruckmedikamente** | | | 8,73 | 1 | **0,003** |
| Ja | 8(16,7) | 0(0,0) | | | |
| Nein | 40(83,3) | 48(100) | | | |
| **Analgetika** | | | 8,73 | 1 | **0,003** |
| Ja | 8(16,7) | 0(0,0) | | | |
| Nein | 40(83,3) | 48(100) | | | |
| **Antihistaminika** | | | 3,097 | 1 | 0,078 |
| Ja | 3(6,3) | 0(0,0) | | | |
| Nein | 45(93,7) | 48(100) | | | |
| **L-Thyroxin** | | | 3,065 | 1 | 0,08 |
| Ja | 7(14,6) | 2(4,17) | | | |
| Nein | 41(85,4) | 46(95,83) | | | |
| **Glukokortikoide** | | | 1,011 | 1 | 0,315 |
| Ja | 1(2,1) | 0(0,0) | | | |
| Nein | 47(97,9) | 48(100) | | | |
| **Statine** | | | ,000 | 1 | 1,00 |
| Ja | 0(0,0) | 0(0,0) | | | |
| Nein | 48(100) | 48(100) | | | |
| **Parasymphatolytika** | | | ,000 | 1 | 1,00 |
| Ja | 0(0,0) | 0(0,0) | | | |
| Nein | 48(100) | 48(100) | | | |
| **PPI** | | | 3,097 | 1 | 0,078 |
| Ja | 3(6,3) | 0(0,0) | | | |
| Nein | 45(93,7) | 48(100) | | | |
| **Antidiabetika** | | | 1,011 | 1 | 0,315 |
| Ja | 1(2,1) | 0(0,0) | | | |
| Nein | 47(97,9) | 48(100) | | | |
| **weitere Medikamente** | | | 17,365 | 1 | **,000** |
| Ja | 19(39,6) | 0(0,0) | | | |
| Nein | 29(60,4) | 48(100) | | | |

## 4.2 Klinische Entwicklung der Depression unter multimodaler psychosomatischer Komplextherapie

#### 4.2.1.1 Verlauf des HADS

Durch die psychosomatische Komplextherapie sank der HADS bei der Interventionsgruppe signifikant (p=<0,0001). Die Signifikanz wurde mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse nach Friedman getestet. Katamnesetermin und Entlasstermin unterscheiden sich nicht. In der Kontrollgruppe gibt es keine signifikanten Veränderungen des HADS.

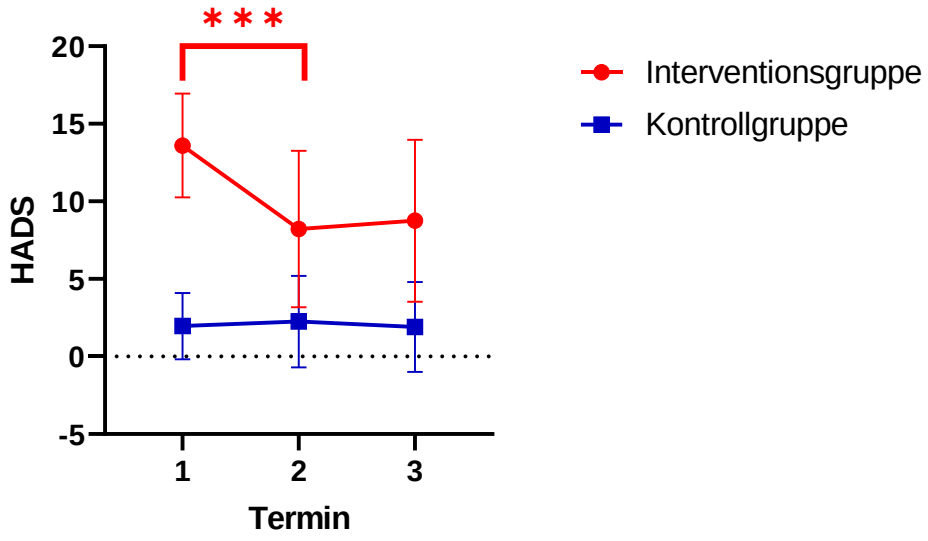


*Abbildung 5: Verlauf des HADS der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Termin 1 bis 3.*

*Interventionsgruppe n=48; Kontrollgruppe n=48*

*Um Unterschiede zwischen dem HADS der Interventionsgruppe und dem der Kontrollgruppe, zu den Zeitpunkten Termin 1 bis 3, bestimmen zu können, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. P-Level: p<0,05 = *; p<0,01 = **; p<0,001 = ****

#### 4.2.1.2 Vergleich des HADS der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe

In der Interventionsgruppe liegt der HADS zu allen Terminen über dem der Kontrollgruppe. Der Unterschied ist zu allen Terminen signifikant.

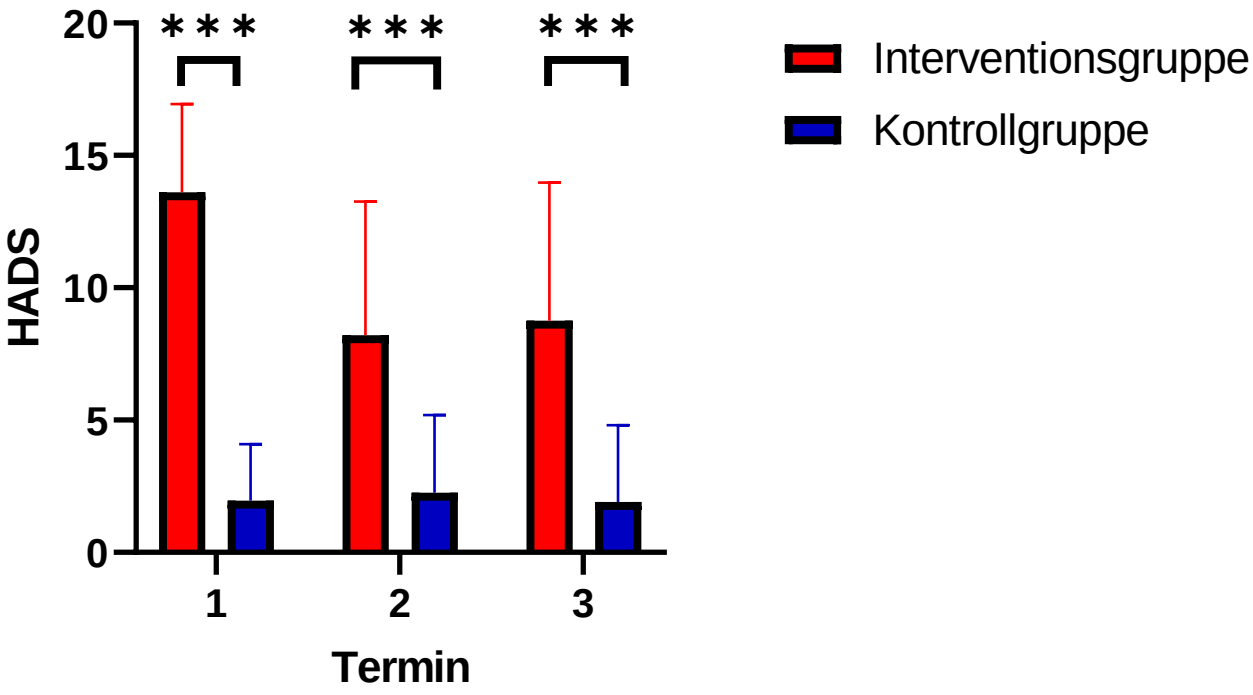


*Abbildung 6: Vergleich des HADS der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Termin 1 bis 3.*

*Interventionsgruppe n=48; Kontrollgruppe n=48*

*Um Unterschiede zwischen dem HADS der Interventionsgruppe und dem der Kontrollgruppe, zu den Zeitpunkten Termin 1 bis 3, bestimmen zu können, wurde der Mann-Whitney-u-Test angewendet. P-Level: p<0,05 = *; p<0,01 = **; p<0,001 = ****

#### 4.2.1.3 Verlauf des sCortisols

Die psychosomatische Komplextherapie hat keinen signifikanten Effekt auf das sCortisol der Interventionsgruppe. Auch in der Kontrollgruppe gibt es keine signifikante Änderung des sCortisols.

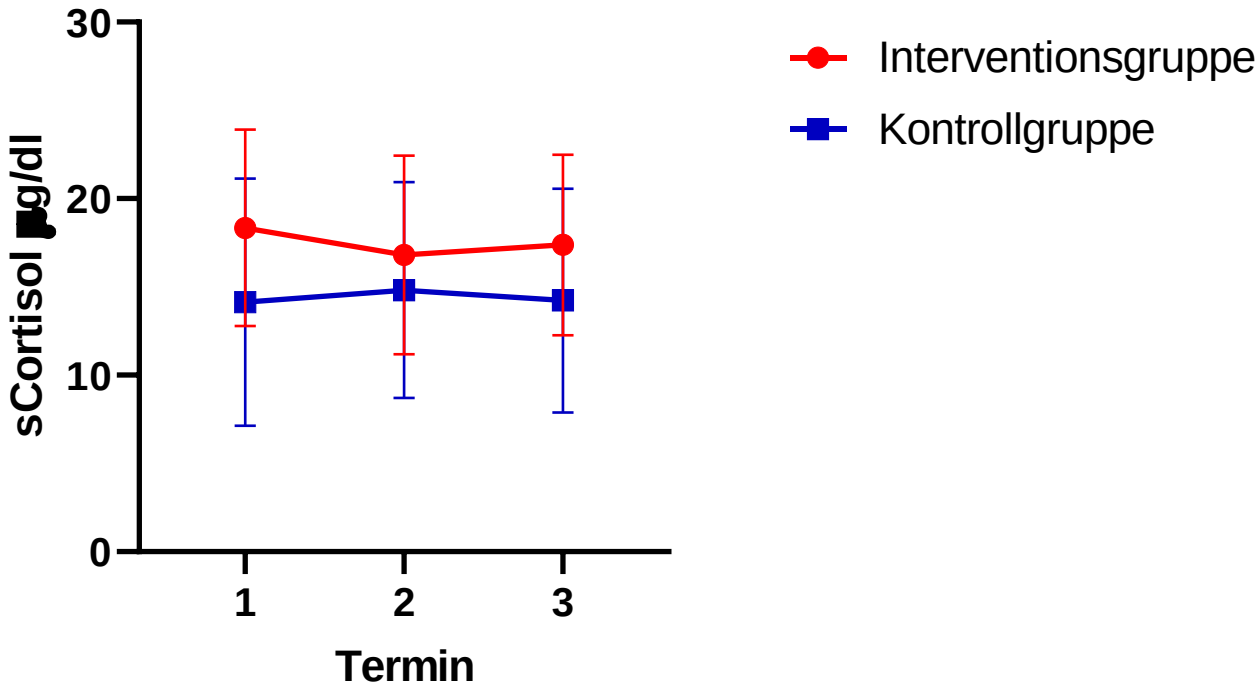


*Abbildung 7: Verlauf des sCortisol über die Zeitpunkte Termin 1 bis 3*

*Um Veränderungen im Verlauf des sCortisol über die Zeitpunkte 1 bis 3 bestimmen zu können, wurde die zweifaktoriellen Varianzanalyse nach Friedman angewendet. P-Level: p<0,05 = *; p<0,01 = **; p<0,001 = ****

#### 4.2.1.4 Vergleich des sCortisol zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe

Das mittlere sCortisol der Interventionsgruppe liegt zu allen Terminen über dem der Kontrollgruppe. Am Termin 1 und 3 ist der Unterschied hochsignifikant (p=0,0003; p=0,0036). Am Termin 2 ist der Unterschied signifikant (p=0,044).

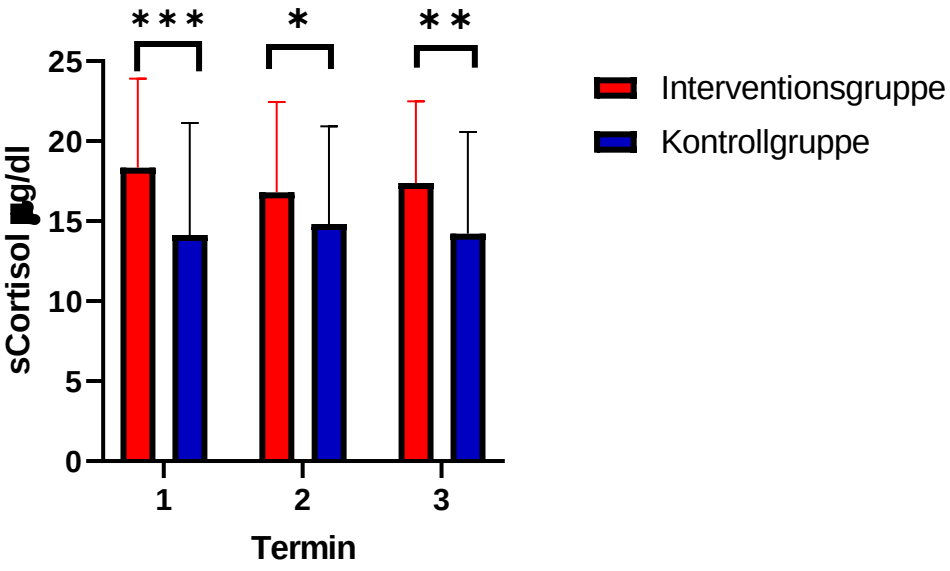


*Abbildung 8: Vergleich des sCortisols der Interventionsgruppe und des sCortisols der Kontrollgruppe, zu den Zeitpunkten Termin 1 bis 3.*

*Interventionsgruppe n=48; Kontrollgruppe n=41*

*Um Unterschiede zwischen dem sCortisol der Interventionsgruppe und dem der Kontrollgruppe, zu den Zeitpunkten Termin 1 bis 3, bestimmen zu können, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. P-Level: p<0,05 = *; p<0,01 = **; p<0,001 = ****

#### 4.2.1.5 Verlauf des sBDNF

Die psychosomatische Komplextherapie hat keinen signifikanten Effekt auf das sBDNF der Interventionsgruppe. In der gesunden Kontrollgruppe gibt es eine signifikante Reduktion des sBDNF zwischen Termin 1und Termin 2
und zwischen Termin 1und Termin 3.

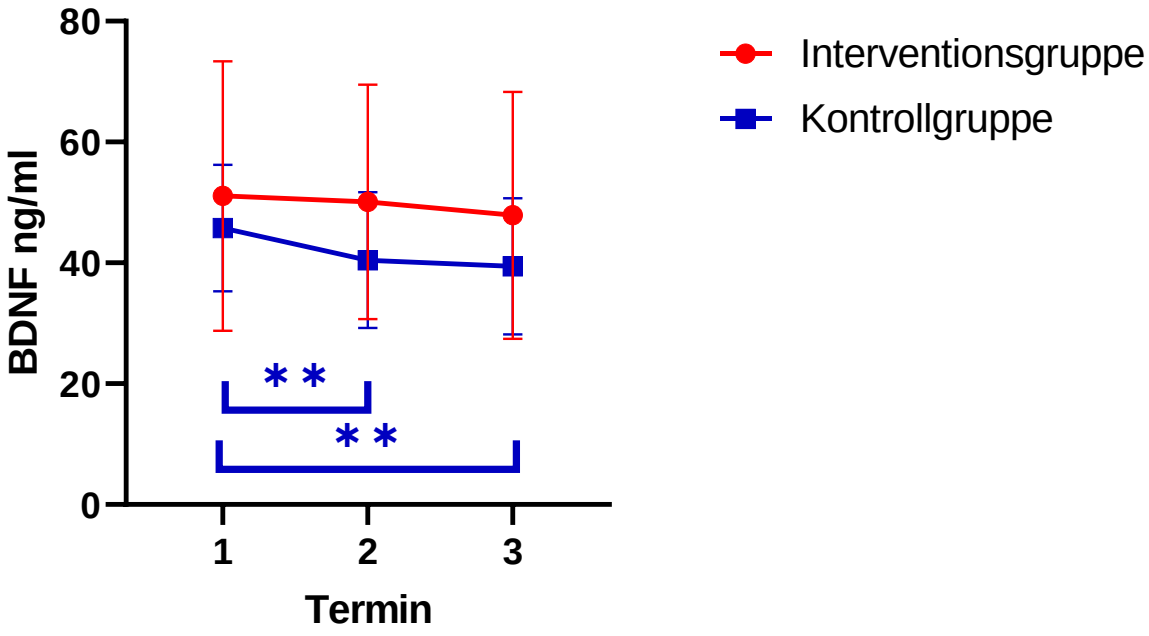


*Abbildung 9: Verlauf des sBDNF über die Zeitpunkte Termin 1 bis 3*

*Um Veränderungen im Verlauf des sBDNF über die Zeitpunkte 1 bis 3 bestimmen zu können, wurde die zweifaktoriellen Varianzanalyse nach Friedman angewendet. P-Level: p<0,05 = *; p<0,01 = **; p<0,001 = ****

#### 4.2.1.6 Vergleich des sBDNF zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe

Der mittlere sBDNF der Interventionsgruppe liegt zu allen Terminen über dem der Kontrollgruppe. Am Termin 2 ist der Unterschied signifikant (p=0,008).

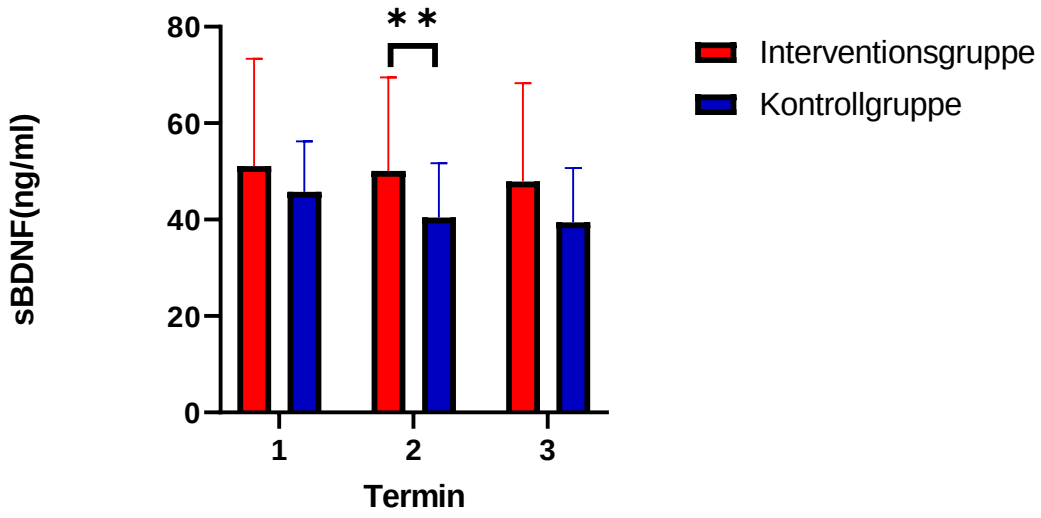


*Abbildung 10: Vergleich des sBDNF der Interventionsgruppe und des sBDNF der Kontrollgruppe, zu den Zeitpunkten Termin 1 bis 3.*

*Interventionsgruppe n=48; Kontrollgruppe n=48*

*Um Unterschiede zwischen dem sBDNF der Interventionsgruppe und dem der Kontrollgruppe, zu den Zeitpunkten Termin 1 bis 3, bestimmen zu können, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. P-Level: p<0,05 = *; p<0,01 = **; p<0,001 = ****

## 4.3 Subgruppenanalyse

Tabelle 2 Subgruppenanalyse (1/3) n=90

| | mit AD n=21 | ohne AD n=21 | Analyse $\chi^2$/t | df | p | mit AD n=21 | KG n=48 | Analyse $\chi^2$/t | df | p | ohne AD n=21 | KG n=48 | Analyse $\chi^2$/t | df | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Geschlecht(n%)** | | | 0,099 | 1 | 0,753 | | | 2,398 | 1 | 0,121 | | | 1,407 | 1 | 0,236 |
| Männlich | 8(38,1) | 9(42,86) | | | | 8(38,1) | 20(41,67) | | | | 9(42,86) | 20(41,67) | | | |
| weiblich | 13(61,09) | 12(57,14) | | | | 13(61,09) | 28(58,33) | | | | 12(57,14) | 28(58,33) | | | |
| **Alter in Jahren mean (sd)** | 38,89(12,50) | 33,74(13,08) | 40,00 | 40 | 0,470 | 38,89(12,50) | 39,72(13,86) | 66,638 | 67 | 0,489 | 33,74(13,08) | 39,72(13,86) | 69,00 | 67 | 0,443 |
| **BMI mean (sd)** | 24,20(3,20) | 24,73(3,49) | 40,00 | | 0,426 | 24,20(3,20) | 24,44(3,6) | 65,851 | | 0,482 | 24(3,49) | 24,44(3,6) | 69,00 | | 0,376 |
| **Raucher, n(%)** | | | 0,295 | 1 | 0,587 | | | 16,271 | 1 | **,000** | | | 21,760 | 1 | **,000** |
| Ja | 5(23,81) | 8(38,10) | | | | 5(23,81) | 0(100) | | | | 8(38,10) | 0(100) | | | |
| Nein | 11(52,38) | 12(57,14) | | | | 11(52,38) | 48(100) | | | | 12(57,14) | 48(100) | | | |
| **Schulabschluss, n(%)** | | | 0,210 | 5 | 0,9 | | | 5,081 | 5 | 0,166 | | | 3,728 | 5 | 0,292 |
| Noch in der Schule | 0 | 0 | | | | 0 | 1(2,08) | | | | 0 | 1(2,08) | | | |
| Keinen Schulabschluss | 0 | 0 | | | | 0 | 0 | | | | 0 | 0 | | | |
| Sonderschulabschluss | 0 | 0 | | | | 0 | 0 | | | | 0 | 0 | | | |
| Hauptschul/Volksschulabschluss | 6(28,57) | 5(23,81) | | | | 6(28,57) | 5(10,42) | | | | 5(23,81) | 5(10,42) | | | |
| Realschulabschluss/mittlere | 5(23,81) | 6(28,57) | | | | 5(23,81) | 9(18,75) | | | | 6(28,57) | 9(18,75) | | | |
| Reife/polytechn. Oberschule Abitur/Fachabitur | 9(42,85) | 10(47,62) | | | | 9(42,85) | 32(66,6) | | | | 10(47,62) | 32(66,6) | | | |
| **Berufsabschluss** | | | 6,058 | 5 | 0,331 | | | 8,203 | 5 | 0,145 | | | 14,988 | 5 | **0,010** |
| Noch in der Berufsausbildung | 2(9,52) | 0 | | | | 2(9,52) | 11(22,91) | | | | 0 | 11(22,91) | | | |
| Lehre/Fachschule | 13(61,90) | 10(47,62) | | | | 13(61,90) | 15(31,25) | | | | 10(47,62) | 15(31,25) | | | |
| Meister | 1(4,76) | 1(4,76) | | | | 1(4,76) | 3(6,25) | | | | 1(4,76) | 3(6,25) | | | |
| Fachhochschule/Universität | 4(19,04) | 4(19,04) | | | | 4(19,04) | 10(20,83) | | | | 4(19,04) | 10(20,83) | | | |
| Ohne Berufsabschluss | 1(4,76) | 5(23,81) | | | | 1(4,76) | 1(2,08) | | | | 5(23,81) | 1(2,08) | | | |
| sonstiges | 0 | 1(4,76) | | | | 0 | 7(14,58) | | | | 1(4,76) | 7(14,58) | | | |

Tabelle 2 Subgruppenanalyse (2/3) n=90

| | mit AD n=21 | ohne AD n=21 | Analyse $\chi^2$/t | df | p | mit AD n=21 | KG n=48 | Analyse $\chi^2$/t | df | p | ohne AD n=21 | KG n=48 | Analyse $\chi^2$/t | df | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **In Partnerschaft, n(%)** | | | 0,889 | 1 | 0,346 | | | 15,09 | 1 | **,000** | | | 6,102 | 1 | **0,014** |
| Ja | 14(66,67) | 10(47,6) | | | | 14(66,67) | 39(81,25) | | | | 10(47,6) | 39(81,25) | | | |
| Nein | 7(33,34) | 11(52,38) | | | | 7(33,34) | 9(18,75) | | | | 11(52,38) | 9(18,75) | | | |
| **Diagnose, n(%)** | | | **0,00** | 2 | 1,00 | | | 69,00 | 2 | **0,00** | | | 69,00 | 2 | **0,00** |
| F32.1 | 7(33,34) | 7(33,34) | | | | 7(33,34) | 0 | | | | 7(33,34) | 0 | | | |
| F33.1 | 14(66,67) | 14(66,67) | | | | 14(66,67) | 0 | | | | 14(66,67) | 0 | | | |
| **mit Medikation** | | | 5,081 | 1 | **0,024** | | | 43,167 | 1 | **0,000** | | | 19,199 | 1 | **0,000** |
| Ja | 17(80,95) | 10(47,62) | | | | 17(80,95) | 2(4,2) | | | | 10(47,62) | 2(4,2) | | | |
| Nein | 4(19,05) | 11(52,38) | | | | 4(19,05) | 46(95,8) | | | | 11(52,38) | 46(95,8) | | | |
| **Antidepressiva** | | | 16,8 | 1 | **0,000** | | | 33,203 | 1 | **0,000** | | | 0,000 | 1 | 1,00 |
| Ja | 12(57,14) | 0(0,00) | | | | 12(57,14) | 0(0,00) | | | | 0(0,00) | 0(0,00) | | | |
| Nein | 9(42,86) | 21(100,00) | | | | 9(42,86) | 48(100,00) | | | | 21(100,00) | 48(100,00) | | | |
| **Blutdruckmedikamente** | | | 0,277 | 1 | 0,634 | | | 4,708 | 1 | **0,030** | | | 2,226 | 1 | 0,136 |
| Ja | 2(9,52) | 3(14,29) | | | | 2(9,52) | 0(0,0) | | | | 3(14,29) | 0(0,0) | | | |
| Nein | 19(90,48) | 18(85,71) | | | | 19(90,48) | 48(100,00) | | | | 18(85,71) | 48(100,00) | | | |
| **Analgetika** | | | **0,00** | 1 | 1,00 | | | 7,169 | 1 | **0,007** | | | 2,226 | 1 | 0,136 |
| Ja | 3(14,29) | 3(14,29) | | | | 3(14,29) | 0(0,00) | | | | 3(14,29) | 0(0,00) | | | |
| Nein | 18(85,71) | 18(85,71) | | | | 18(85,71) | 48(100,00) | | | | 18(85,71) | 48(100,00) | | | |
| **Antihistaminika** | | | 1,024 | 1 | 0,311 | | | 2,319 | 1 | 0,128 | | | 0,000 | 1 | 1,000 |
| Ja | 1(4,76) | 0(0,00) | | | | 1(4,76) | 0(0,00) | | | | 0(0,00) | 0(0,00) | | | |
| Nein | 20(95,24) | 21(100,00) | | | | 20(95,24) | 48(100,00) | | | | 21(100,00) | 48(100,00) | | | |
| **L-Thyroxin** | | | **0,00** | 1 | 1,00 | | | 0,768 | 1 | 0,381 | | | 0,768 | 1 | 0,381 |
| Ja | 2(9,52) | 2(9,52) | | | | 2(9,52) | 2(4,17) | | | | 2(9,52) | 2(4,17) | | | |
| Nein | 19(90,48) | 19(90,48) | | | | 19(90,48) | 46(95,83) | | | | 19(90,48) | 46(95,83) | | | |
| **Glukokortikoide** | | | **0,00** | 1 | 1,00 | | | **0,00** | 1 | 1,00 | | | 0,00 | 1 | 1,00 |
| Ja | 0(0,00) | 0(0,00) | | | | 0(0,00) | 0(0,00) | | | | 0(0,00) | 0(0,00) | | | |
| Nein | 21(100,00) | 21(100,00) | | | | 21(100,00) | 48(100,00) | | | | 21(100,00) | 48(100,00) | | | |

Tabelle 2 Subgruppenanalyse (3/3) n=90

| | mit AD n=21 | ohne AD n=21 | Analyse $\chi^2$/t | df | p | mit AD n=21 | KG n=48 | Analyse $\chi^2$/t | df | p | ohne AD n=21 | KG n=48 | Analyse $\chi^2$/t | df | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Statine** | | | **0,00** | 1 | 1,00 | | | **0,00** | 1 | 1,00 | | | 0,00 | 1 | 1,00 |
| Ja | 0(0,00) | 0(0,00) | | | | 0(0,00) | 0(0,00) | | | | 0(0,00) | 0(0,00) | | | |
| Nein | 21(100,00) | 21(100,00) | | | | 21(100,00) | 48(100,00) | | | | 21(100,00) | 48(100,00) | | | |
| **Parasymphatolytika** | | | **0,00** | 1 | 1,00 | | | **0,00** | 1 | 1,00 | | | **0,00** | 1 | 1,00 |
| Ja | 0(0,00) | 0(0,00) | | | | 0(0,00) | 0(0,00) | | | | 0(0,00) | 0(0,00) | | | |
| Nein | 21(100,00) | 21(100,00) | | | | 21(100,00) | 48(100,00) | | | | 21(100,00) | 48(100,00) | | | |
| **PPI** | | | **0,00** | 1 | 1,00 | | | 2,319 | 1 | 0,128 | | | 2,319 | 1 | 0,128 |
| Ja | 1(4,76) | 1(4,76) | | | | 1(4,76) | 0(0,00) | | | | 1(4,76) | 0(0,00) | | | |
| Nein | 20(95,24) | 20(95,24) | | | | 20(95,24) | 48(100,00) | | | | 20(95,24) | 48(100,00) | | | |
| **Antidiabetika** | | | 1,024 | 1 | 0,311 | | | **0,00** | 1 | 1,00 | | | 2,319 | 1 | 0,128 |
| Ja | 0(0,00) | 1(4,76) | | | | 0(0,00) | 0(0,00) | | | | 1(4,76) | 0(0,00) | | | |
| Nein | 21(100,00) | 20(95,48) | | | | 21(100,00) | 48(100,00) | | | | 20(95,48) | 48(100,00) | | | |
| **weitere Medikamente** | | | **0,009** | 1 | 0,924 | | | 12,321 | 1 | 0,00 | | | 15,02 | 1 | **0,000** |
| Ja | 5(23,81) | 6(28,57) | | | | 5(23,81) | 0(0,00) | | | | 6(28,57) | 0(0,00) | | | |
| Nein | 16(76,79) | 15(71,43) | | | | 16(76,79) | 48(100,00) | | | | 15(71,43) | 48(100,00) | | | |
| **Antidepressivaklassen** | | | | | | | | | | | | | | | |
| Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) | 10(47,62) | | | | | | | | | | | | | | |
| Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) | 1(4,76) | | | | | | | | | | | | | | |
| Trizyklisches Antidepressivum (TCA) | 5(23,81) | | | | | | | | | | | | | | |
| Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum (NaSSA) | 5(23,81) | | | | | | | | | | | | | | |
| Agomelatin: Valdoxan® | 2(9,52) | | | | | | | | | | | | | | |

#### 4.3.1.1 Verlauf des HADS in der Subgruppenanalyse

Es wurden zwei Subgruppen gebildet. Zu einem Patienten, die während des stationären Aufenthalts eine Therapie mit Antidepressiva erhalten haben (n=21) und zum anderen Patienten die diese Therapie nicht erhalten haben (n=21).

Durch die psychosomatische Komplextherapie sank der HADS bei der Interventionsgruppe mit Antidepressivatherapie signifikant(p=<0,0001). In der Interventionsgruppe ohne Antidepressivatherapie ist die Reduktion des HADS noch stärker ausgeprägt. Katamnesetermin und Entlasstermin unterscheiden sich nicht signifikant. In der Kontrollgruppe gibt es keine signifikanten Veränderungen des HADS

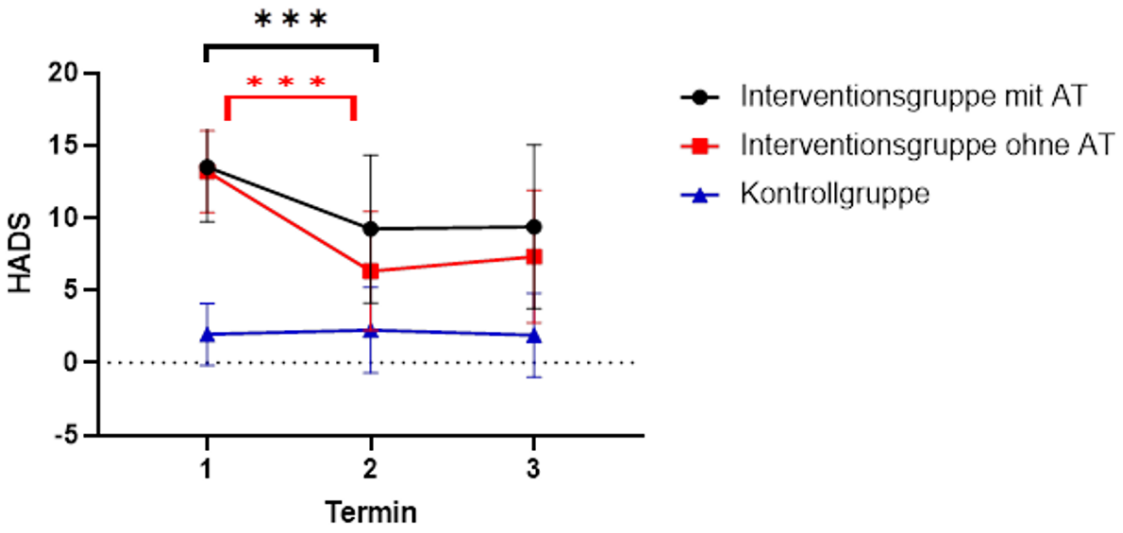


*Abbildung 11: Verlauf des HADS in der Subgruppenanalyse über die Zeitpunkte Termin 1 bis 3 Interventionsgruppe mit AD n=21; Interventionsgruppe ohne AD n=21; Kontrollgruppe n=48. Um Veränderungen im Verlauf des HADS über die Zeitpunkte 1 bis 3 bestimmen zu können, wurde die zweifaktoriellen Varianzanalyse nach Friedman angewendet. P-Level: p<0,05 = *; p<0,01 = **; p<0,001 = ***. AT = Antidepressivatherapie*

#### 4.3.1.2 Vergleich des HADS der Interventionsgruppe mit Antidepressivatherapie und des HADS der Interventionsgruppe ohne Antidepressivatherapie

In der Interventionsgruppe mit Antidepressivatherapie liegt der HADS zu allen Terminen über dem der Interventionsgruppe ohne Antidepressivatherapie. Der Unterschied ist zu Termin 2 signifikant (p=0,021)

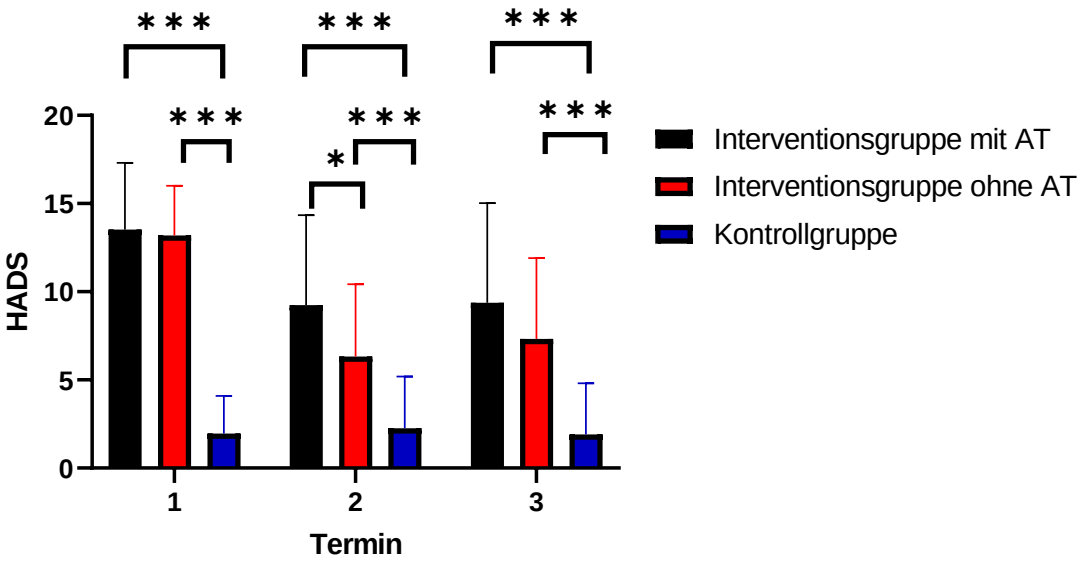


*Abbildung 12: Vergleich des HADS der Interventionsgruppe mit AD und des HADS der Interventionsgruppe ohne AD zu den Zeitpunkten Termin 1 bis 3.*

*Interventionsgruppe mit AD n=21; Interventionsgruppe ohne AD n=21; Kontrollgruppe n=48*
*Um Unterschiede zwischen dem HADS der Interventionsgruppe mit AD und dem der Interventionsgruppe ohne AD, zu den Zeitpunkten Termin 1 bis 3, bestimmen zu können, wurde der Mann-Whitney-u-Test angewendet. P-Level: p<0,05 = *; p<0,01 = **; p<0,001 = ***. AD=Antidepressivatherapie*

#### 4.3.1.3 Verlauf des sBDNF in der Subgruppenanalyse

Die psychosomatische Komplextherapie hat keinen signifikanten Effekt auf den sBDNF der Interventionsgruppe mit Antidepressivatherapie und auch keinen signifikanten Effekt auf den sBDNF der Interventionsgruppe ohne Antidepressivatherapie. Allerdings lässt sich in beiden Gruppen ein Trend zur Reduktion des sBDNF erkennen, welcher in der Interventionsgruppe ohne Antidepressivatherapie stärker ausgeprägt ist.
In der gesunden Kontrollgruppe gibt es eine signifikante Reduktion des sBDNF zwischen Termin 1 und Termin 2(p=0,005) und zwischen Termin 1 und Termin 3 (p=0,001).

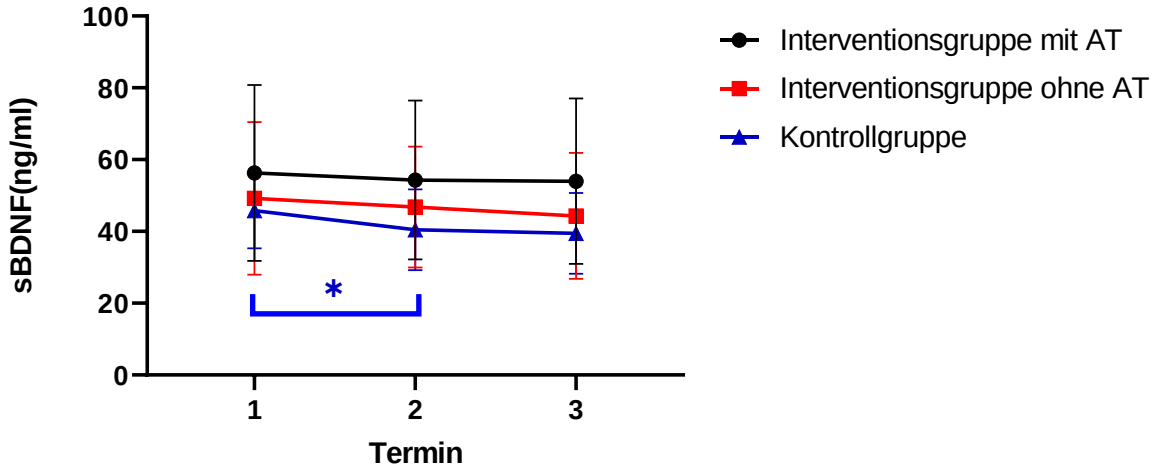


*Abbildung 13: Verlauf des sBDNF in der Subgruppenanalyse über die Zeitpunkte Termin 1 bis 3*
*Interventionsgruppe mit AD n=21; Interventionsgruppe ohne AD n=21; Kontrollgruppe n=48*
*Um Veränderungen im Verlauf des sBDNF über die Zeitpunkte 1 bis 3 bestimmen zu können, wurde die zweifaktoriellen Varianzanalyse nach Friedman angewendet. P-Level: p<0,05 = *; p<0,01 = **; p<0,001 = ***. AD=Antidepressivatherapie.*

#### 4.3.1.4 Vergleich des sBDNF zwischen der Interventionsgruppe mit Antidepressivatherapie, der Interventionsgruppe ohne Antidepressivatherapie und der Kontrollgruppe

Der mittlere sBDNF der Interventionsgruppe mit Antidepressivatherapie liegt zu allen Terminen über dem der Interventionsgruppe ohne Antidepressivatherapie. Dieser wiederum liegt zu allem Termin über dem mittleren sBDNF der Kontrollgruppe. An allen Terminen ist der Unterschied zwischen der Interventionsgruppe mit Antidepressivatherapie und der Kontrollgruppe signifikant.

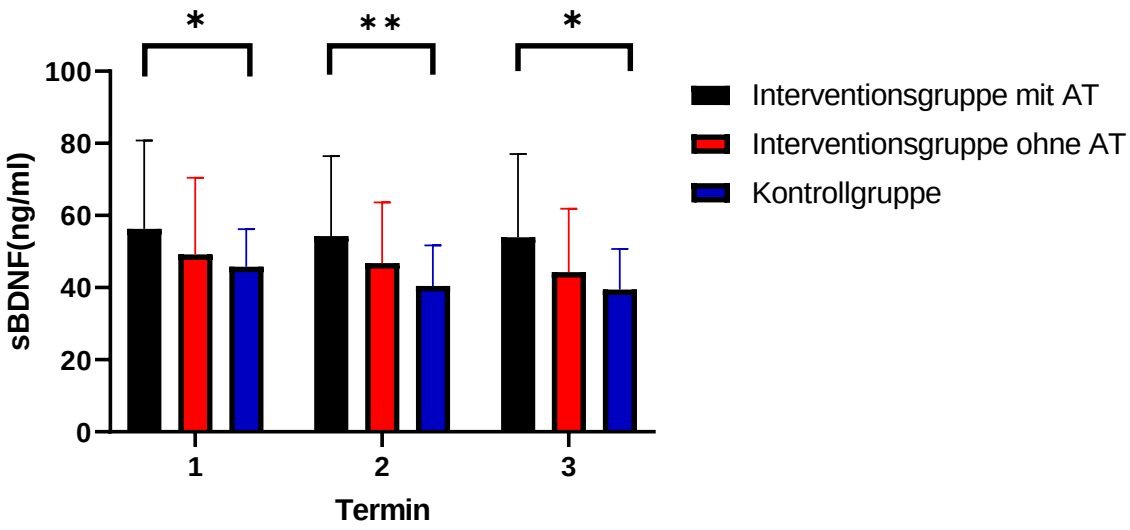


*Abbildung 14: Vergleich des sBDNF der Interventionsgruppe mit AD, der Interventionsgruppe ohne AD und der Kontrollgruppe, zu den Zeitpunkten Termin 1 bis 3.*

*Interventionsgruppe mit AD n=21; Interventionsgruppe ohne AD n=21; Kontrollgruppe n=48*

*Um Unterschiede zwischen dem sBDNF der verschiedenen Gruppen, zu den Zeitpunkten Termin 1 bis 3, bestimmen zu können, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. P-Level: p<0,05 = *; p<0,01 = **; p<0,001 = ***. AD=Antidepressivatherapie*

Tabelle 3 Vergleich der Messergebnisse

*Die p-Werte beruhen auf einem Vergleich zwischen der Interventionsgruppe (n=48) und der Kontrollgruppe (n=48). P wurde mit dem Mann-Whitney-U Test bestimmt. Das Signifikanzniveau liegt bei p<0,05. Signifikante Unterschiede sind dick gedruckt.*

| | **IG** | **KG** | **p** | **mit AD** | **ohne AD** | **p** | **mit AD** | **KG** | **p** | **ohne AD** | **KG** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n=48 | n=48 | | n=21 | n=21 | | n=21 | n=48 | | n=21 | n=48 | |
| **HADS T1 mean (SD)** | 13,6(3,34) | 1,96(2,14) | **0,000** | 13,52(3,79) | 13,19(2,82) | 0,647 | 13,52(3,79) | 1,96(2,14) | **<0,0001** | 13,19(2,82) | 1,96(2,14) | **<0,0001** |
| **HADS T2 mean (SD)** | 8,21(5,04) | 2,25(2,94) | **0,000** | 9,24(5,10) | 6,33(4,09) | **0,048** | 9,24(5,10) | 2,25(2,94) | **<0,0001** | 6,33(4,09) | 2,25(2,94) | **<0,0001** |
| **HADS T3 mean (SD)** | 8,75(5,22) | 1,9(2,9) | **0,000** | 9,38(5,65) | 7,33(4,58) | 0,193 | 9,38(5,65) | 1,9(2,9) | **<0,0001** | 7,33(4,58) | 1,9(2,9) | **<0,0001** |
| **BDNF T1 mean (SD)** | 51,07(22,3) | 45,75(10,4) | 0,129 | 56,28(24,51) | 49,18(21,25) | 0,220 | 56,28(24,51) | 45,75(10,47) | **0,0137** | 49,18(21,25) | 45,75(10,47) | 0,4722 |
| **BDNF T2 mean (SD)** | 50,11(19,4) | 40,46(11,26) | **0,008** | 54,31(2,14) | 46,78(16,81) | 0,184 | 54,31(22,14) | 40,46(11,26) | **0,0016** | 46,78(16,81) | 40,46(11,26 | 0,1796 |
| **BDNF T3 mean (SD)** | 47,88(20,42) | 39,45(11,27) | 0,085 | 53,99(23,05) | 44,32(17,55) | 0,153 | 53,99(23,05) | 39,45(11,27) | **0,0043** | 44,32(17,55) | 39,45(11,27) | 0,6439 |
| **Cortisol T1 mean (SD)** | 18,35(5,55) | 14,13(7,00) | **0,0003** | 18,13(5,04) | 16,96 (6,43) | 0,940 | 18,13(5,04) | 14,13(7,00) | **0,0021** | 18,47(6,43) | 14,13(7,00) | **0,0048** |
| **Cortisol T2 mean (SD)** | 16,81(5,63) | 14,82(6,11) | **0,044** | 16,96(4,86) | 17,00(6,61) | 0,432 | 16,96(4,86) | 14,82(6,11) | **0,0177** | 17,00(6,61) | 14,82(6,11) | 0,1804 |
| **Cortisol T3 mean (SD)** | 17,37(5,10) | 14,23(6,34) | **0,0036** | 17,53(4,86) | 16,86(5,77) | 0,473 | 17,53(4,86) | 14,23(6,34) | **0,038** | 16,86(5,77) | 14,23(6,34) | 0,0737 |

## 4.4 Korrelationsanalyse

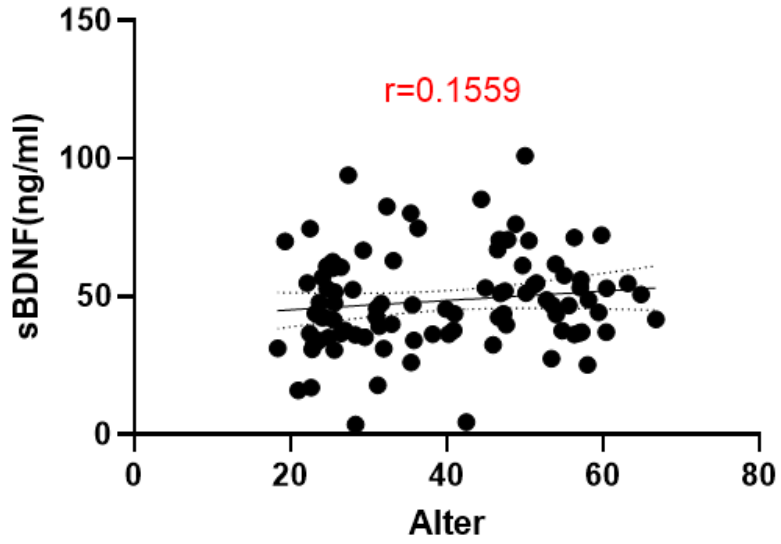


*Abbildung 15: Korrelation zwischen dem sBNDF und dem Alter*

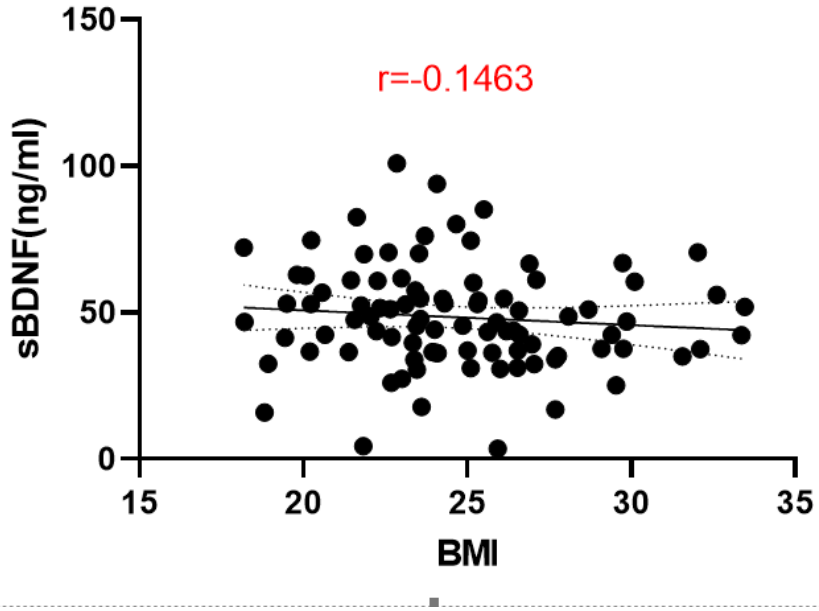


*Abbildung 16: Korrelation zwischen dem sBNDF und dem BMI*

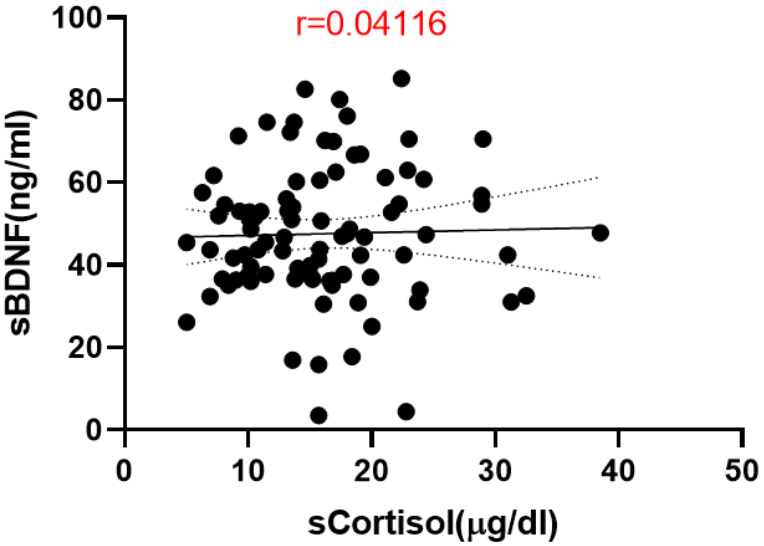


*Abbildung 17: Korrelation zwischen dem sBNDF und dem sCortisol in der gesamten Stichprobe*

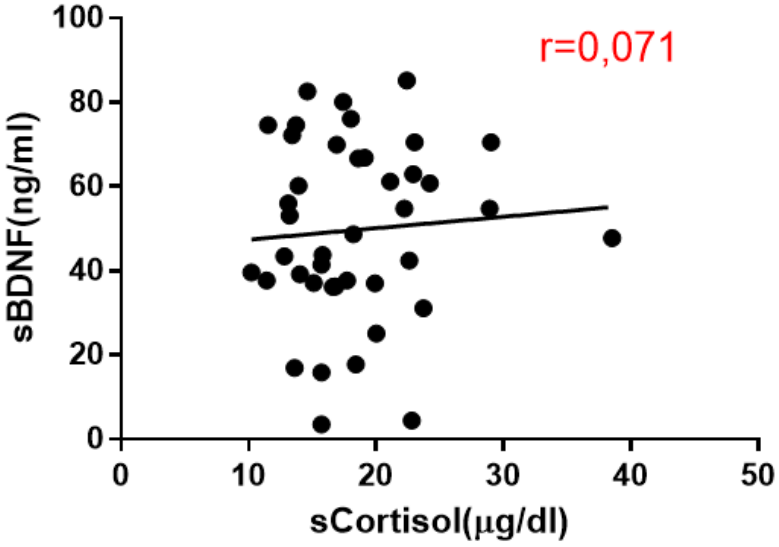


*Abbildung 18: Korrelation zwischen dem sBDNF und dem sCortisol in der IG*

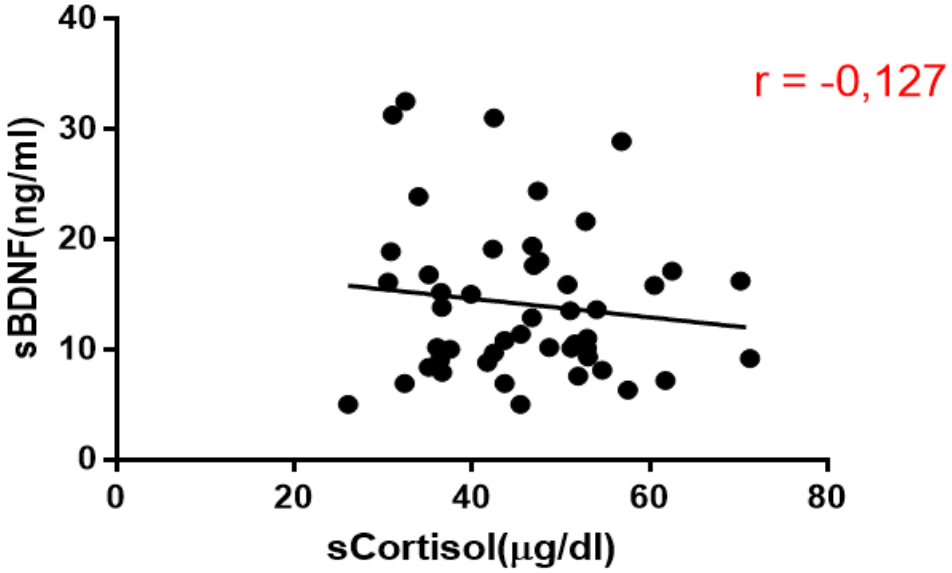


*Abbildung 19: Korrelation zwischen dem sBDNF und dem sCortisol in der KG*

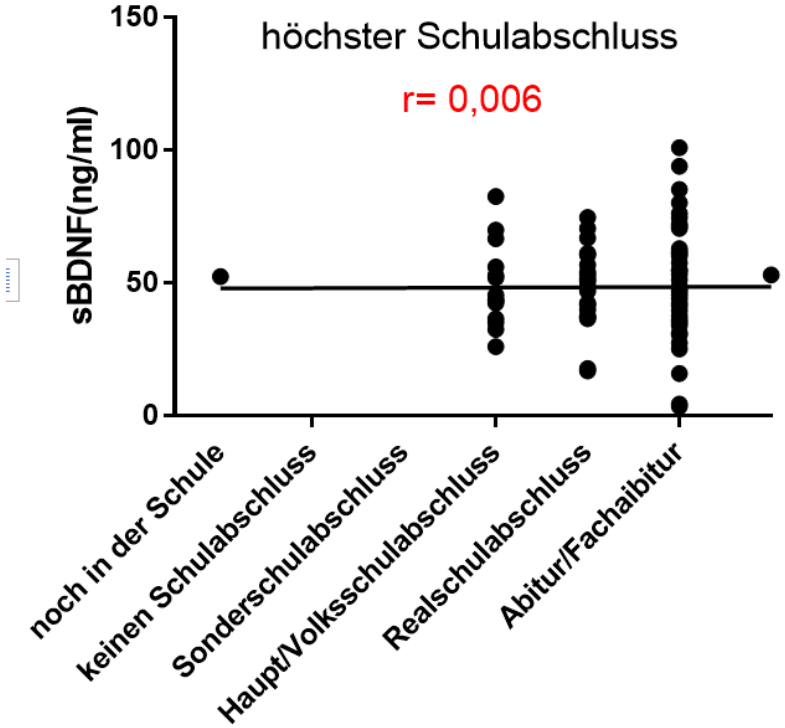


*Abbildung 20: Korrelation zwischen dem sBNDF und dem höchsten Schulabschluss*

## 4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Der Zusammenhang zwischen BDNF und psychischen Erkrankungen, insbesondere der Depression, ist Gegenstand zahlreicher Studien und Forschungsprojekten. Dabei stellt die Verbindung zwischen medikamentöser antidepressiver Therapie und Veränderungen des sBDNF einen besonderen Schwerpunkt der bisherigen Studien dar. Ziel der vorliegenden Studie ist zum einem zu überprüfen ob die bisherigen Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen BDNF, Depressionen und antidepressiver Therapie im vorliegendem Patientengut (Patienten mit einer mittelschweren Depression), reproduzierbar sind, zum anderen, zu untersuchen ob Veränderungen des sBDNF auch durch alleinige psychosomatische Komplextherapie, ohne medikamentöse-antidepressive-Therapie, erreicht werden können. Ein weiteres Merkmal, welches die vorliegende Studie von bereits durchgeführten Studien unterscheidet ist, dass sich die Therapie des vorliegendem Patientengutes auf ein multimodales, psychodynamisches Therapiekonzept stützt.

Um die oben genannten Fragestellungen dieser Arbeit zu prüfen, haben wir eine Interventionsgruppe mit 48 Probanden aufgestellt. Jeder dieser Probanden hat während des Klinikaufenthaltes entweder die Diagnose F32.1 (Mittelgradige depressive Episode) oder die Diagnose F33.1(Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode) erhalten. Alle Probanden haben drei Untersuchungstermine, einen zur Aufnahme in die psychosomatische Klinik, einen zur Entlassung aus der psychosomatischen Klinik und einen zu einem Katamnese Termin 8-12 Wochen nach der Entlassung aus der psychosomatischen Klinik, absolviert. Als Kontrollgruppe konnten 48 gesunde Probanden gewonnen werden, welche ebenfalls zu drei Terminen untersucht wurden. Die Untersuchungen beinhalteten verschiedene psychometrische Testverfahren, von denen in der vorliegenden Studie der HADS als Instrument zur Messung der aktuellen depressiven Symptomatik verwendet wurde. Außerdem wurde eine Blutentnahme durchgeführt.

Die Blutentnahme dient zur Ermittlung verschiedener Parameter, welche Gegenstand von Forschungen in unserer Arbeitsgruppe sind. In dieser Studie wurde dabei ein Fokus auf den sBDNF gelegt, welcher im Serum der Probanden bestimmt wurde. Kontrollgruppe und Interventionsgruppe wurden gematcht, sodass die beiden Gruppen möglichst ähnliche Eigenschaften besitzen. So ist die Altersstruktur, der BMI und das Geschlecht der Kontrollgruppe dem der Interventionsgruppe nachempfunden.

Nach unseren Ergebnissen können die oben aufgeworfenen Fragen folgendermaßen beantwortet werden:

1. Existieren Unterschiede in den BDNF -Serumspiegeln zwischen Patienten mit einer mittelschweren Depression und denen einer gesunden Kontrollgruppe?

Der sBDNF der Interventionsgruppe unterscheidet sich zum ersten Termin nicht signifikant von dem der Kontrollgruppe. Das bedeutet, dass die vielfach vertretene These, dass ein depressives Patientengut generell ein niedrigeres sBDNF aufweist als eine gesunde Kontrollgruppe, nicht bestätigt werden konnte. Vielmehr liegt das sBDNF der Interventionsgruppe zu allen Zeitpunkten über dem der Kontrollgruppe. Am zweiten Termin ist dieser Unterschied signifikant (p=0,008).

2. Lassen sich Veränderungen der depressiven Symptomatik bei Patienten mit einer mittelschweren Depression nach einer psychodynamisch orientierten Komplextherapie feststellen?

Um den Grad der Depression im vorliegendem Patientengut objektivieren zu können, haben wir auf das psychometrische Testverfahren des HADS zurückgegriffen. Hierbei wurde die Subskala des Testes, welche die aktuelle depressive Symptomatik misst, näher betrachtet. Werte >10 gelten als pathologisch. In der Interventionsgruppe weißen zum Aufnahmetermin 89,54 % der Probanden einen HADS >10 auf, 10,46 % liegen unter diesem Wert. In der gesunden Kontrollgruppe, gibt es zum Aufnahmetermin keine pathologischen Werte >10. Durchschnittlich weist die Interventionsgruppe zum Termin 1 einen HADS von 13,6 auf. Demgegenüber steht die Kontrollgruppe mit einem durchschnittlichen HADS von 1,96. Der Unterschied zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe ist hoch signifikant(p=<0,0001), was zeigt, dass der HADS als Instrument zur Unterscheidung zwischen Patienten mit depressiver Symptomatik und gesunden Kontrollen gut geeignet ist.

Vergleicht man den Aufnahmetermin der Interventionsgruppe mit dem Entlasstermin dieser Gruppe, kommt es zu einer signifikanten(p=<0,0001) Reduktion des HADS. In der Kontrollgruppe kommt es im gleichen Zeitraum zu keinen signifikanten Veränderungen. Dies spricht stark dafür, dass diese Reduktion des HADS in der Interventionsgruppe

durch die multimodale psychosomatische Komplextherapie verursacht wurde. Auch wenn sich der HADS der Interventionsgruppe, dem der Kontrollgruppe angenähert hat, gibt es auch zu Termin 2 einen signifikanten Unterschied (p=<0,0001) zwischen den beiden Gruppen. Dies zeigt, dass die Patienten auch nach der Therapie keine komplette Symptomfreiheit erreichen und sich noch deutlich von der gesunden Kontrollgruppe unterscheiden. Zwischen Termin 2 und 3 gibt es in beiden Gruppen keine signifikante Änderung des HADS. Dies wiederum zeigt, dass die psychometrisch messbare Veränderung der depressiven Symptomatik auch über einen längeren Zeitraum bestehen bleibt. Somit wird auch die langfristige Wirksamkeit der multimodalen psychosomatischen Komplextherapie bestätigt.

3. Verändert sich der BDNF-Serumspiegel bei Patienten mit einer mittelschweren Depression im Verlauf einer psychodynamisch orientierten Komplextherapie und ihrer Nachbeobachtung?
Der sBDNF der Interventionsgruppe unterliegt zu den Terminen 1 bis 3, keinen signifikanten Veränderungen. Lediglich ist ein leichter Trend zur Reduktion ist erkennbar. In der Kontrollgruppe hingegen kommt es zu einer signifikanten Reduktion des sBDNF zwischen Termin 1 und Termin 2 und zwischen Termin 1 und Termin 3.

4. Gibt es eine Annäherung zwischen den BDNF- Serumspiegeln von Patienten mit einer mittelschweren Depression und denen einer gesunden Kontrollgruppe, welche einen möglichen Therapieeffekt anzeigt?

Es gibt keine Annäherung zwischen den beiden Gruppen. Vielmehr gibt es einen gleich gerichteten Trend zur Reduktion in beiden Gruppen. Allerdings gibt es, wie oben beschrieben, eine starke Abnahme der depressiven Symptomatik in der Interventionsgruppe.5. Existieren Unterschiede zwischen den BDNF-Serumspiegeln von Patienten die eine alleinige psychodynamische Komplextherapie erhalten haben und Patienten die zusätzlich medikamentös antidepressiv behandelt wurden?

Der sBDNF der Interventionsgruppe mit Antidepressivatherapie liegt zu allen Terminen über dem der Interventionsgruppe ohne Antidepressivatherapie, jedoch ist der

Unterschied zu keinem Termin signifikant. Beide Gruppen liegen zu allen Terminen über der Kontrollgruppe. Zu allen Terminen ist der Unterschied zwischen der Interventionsgruppe mit Antidepressivatherapie und der Kontrollgruppe signifikant.

# 5 Diskussion

## 5.1 Unterschiedliche Studienergebnisse im Zusammenhang von BDNF und Depression

In früheren Studien zum Thema BDNF und Depression wurde postuliert, dass nicht-medikamentös behandelte depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen niedrigere sBDNF-Werte aufweisen. Dieser Abfall des sBDNF wird als periphere Manifestation der Neurotrophin-Hypothese angesehen, die besagt, dass Depressionen und andere psychiatrische oder neurologische Störungen mit einem Mangel an neurotrophen Faktoren wie BDNF einhergehen. Zum Beispiel hat eine umfassende Metaanalyse von Brunoni et al. gezeigt, dass bei depressiven Patienten sBDNF signifikant niedriger ist als bei gesunden Kontrollen. Darüber hinaus wurde auch ein geringfügiger, aber dennoch signifikanter Unterschied zwischen medikamentös behandelten Patienten und gesunden Kontrollen festgestellt (Brunoni et al. 2008). Eine weitere Metaanalyse von Sen et al. mit Daten aus 11 Studien zeigte ebenfalls, dass gesunde Kontrollpersonen (n=382) signifikant höhere sBDNF-Werte aufwiesen als unbehandelte depressive Patienten (n=366) (Sen et al. 2008).

## 5.2 Widersprüchliche Ergebnisse in der vorliegenden Studie

Ausgehend von diesen und weiteren Studien, wurde in der vorliegenden Arbeit angenommen, dass sich diese Ergebnisse auch in der vorliegenden Studienpopulation reproduzieren lassen. Allerdings gibt es in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Unterschied des sBDNF zwischen unbehandelten depressiven Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe. Vielmehr liegt der durchschnittliche sBDNF der unbehandelten depressiven Patienten über dem der gesunden Kontrollen. Unsere Ergebnisse stehen somit im Widerspruch mit vorherigen Studien. Damit stellt sich die Frage, welche Gründe es für diese widersprüchlichen Ergebnisse geben könnte.

In einer groß angelegten Metaanalyse aus dem Jahr 2014, aktualisieren Molendijk et al. die Ergebnisse zum Thema BDNF und Depressionen, da die Forschung hierzu stark zugenommen hat. Darin bestätigen sie, dass Metaanalysen welche in den Jahren 2008 bis 2010 veröffentlicht wurden sehr niedrige sBDNF Werte bei depressiven Patienten im

Vergleich zu gesunden Kontrollen gezeigt haben. Molendijk et al. vergleichen 2384 depressive Patienten ohne antidepressive Medikation mit 2982 gesunden Kontrollen. Auch hier finden sie einen signifikanten Unterschied ($p < 0{,}0000001$) mit mittlerer Effektstärke (Cohens $d = -0{,}71$) zwischen dem sBDNF der Patienten und dem der gesunden Kontrollen. Bezieht man allerdings den Publikationsbias mit ein, wird die Effektstärke wesentlich kleiner (Cohens $d = -0{,}47$, $p < 0{,}0001$). Molendijk et al. führen den Verlust an Effektstärke auf verschiedene Ursachen zurück. Eine bedeutende Heterogenität zwischen den untersuchten Studien herrscht vor, was sich in unterschiedlichen durchschnittlichen sBDNF-Werten in den Studienergebnissen zeigt. Diese Unterschiede werden darauf zurückgeführt, dass viele Studien potenzielle Einflussfaktoren auf den sBDNF nicht ausreichend kontrollieren, darunter Alkoholkonsum, Rauchverhalten, Schlafmuster, saisonale Veränderungen oder Traumatisierung.

Besonders wichtig ist dabei zu betonen, dass in dieser Hinsicht keine Unterscheidung zwischen verschiedenen Schweregraden der Depression getroffen wurde. In unserer vorliegenden Patientengruppe wurde stets die Diagnose einer mittelschweren Depression gestellt, während in vielen früheren Studien, die sich am DSM-5 orientierten, Patienten mit schwerwiegenderen Depressionen untersucht wurden. Diese unkontrollierte Variable könnte ein entscheidender Faktor sein, der die Abweichungen in unseren Studienergebnissen erklärt.

## 5.3 Depression nicht gleich Depression?

In einer Studie von Ihara et al. wurde eine Gruppe von 1276 gesunden Frauen untersucht. Bei allen Teilnehmerinnen wurde der sBDNF gemessen. In anschließenden Follow-up-Untersuchungen wurde festgestellt, ob es bei den Probandinnen zu depressiven Erkrankungen kam. Dabei wurden bei 28 Patientinnen eine Major Depressive Disorder (MDD) und bei 39 Patientinnen eine Minor Depressive Disorder (minDD) diagnostiziert. Zu Beginn der Untersuchung zeigten alle Gruppen (Probandinnen, die keine affektive Störung entwickelten, Patientinnen, die MDD entwickelten, und Patientinnen, die minDD entwickelten) ähnliche Ausgangswerte des sBDNF.

Bemerkenswert ist, dass die Patientinnen, die eine MDD entwickelten, einen signifikanten Abfall der sBDNF-Werte erlebten. Im Gegensatz dazu zeigten Probandinnen ohne anschließende affektive Störungen nur einen leichten Rückgang der

sBDNF-Werte. Patientinnen mit minDD zeigten ebenfalls nur eine geringfügige Reduktion der sBDNF-Werte. Auffallend ist, dass bei diesen Patientinnen die sBDNF-Werte während des gesamten Studienzeitraums durchweg höher waren als die der gesunden Probandinnen.

Die Autoren vermuten, dass diesem Unterschied zwischen Patientinnen mit leichten depressiven Symptomen und einer manifesten MDD eine unterschiedliche Pathogenese der Erkrankungen zugrunde liegen könnte. Sie schlagen vor, die minDD von der MDD als eigenständiges Krankheitsbild abzugrenzen (Ihara et al. 2016) .

Im vorliegendem Patientengut wird nicht zwischen einer MDD und einer minDD unterschieden. Die aktuelle Einteilung nach ICD-10 unterscheidet lediglich zwischen einer leichten, mittelschweren oder schweren depressiven Episode.

Die meisten Patienten im vorliegendem Patientengut weisen eine mittelschwere depressive Episode auf. Eine Einordnung dieser Patienten zum Kollektiv der minDD könnte analog zu der Studie von Ihara et al. erklären, warum der mittlere sBDNF im vorliegendem Patientengut zu allen Zeitpunkten über dem der gesunden Kontrollgruppe liegt.

## 5.4 Weitere mögliche Einflussgrößen auf die widersprüchlichen Ergebnisse

Molendijk et al. haben festgestellt, dass die Stichprobengröße und das Veröffentlichungsjahr signifikante Prädiktoren für die Heterogenität zwischen den Studien sind. Größere Stichproben und kürzlich veröffentlichte Ergebnisse sind mit geringeren Unterschieden zwischen den Gruppen verbunden. Dies legt nahe, dass ein Publikationsbias vorliegt, bei dem Studien mit positiven oder signifikanten Ergebnissen wahrscheinlicher veröffentlicht werden als solche ohne signifikante Ergebnisse. Ein solcher Publikationsbias stellt eine Bedrohung für die Validität einer Meta-Analyse dar. Interessanterweise verlor der oft diskutierte Zusammenhang zwischen den BDNF-Konzentrationen im Serum und der Schwere der depressiven Symptome sogar seine statistische Signifikanz, nachdem der Publikationsbias korrigiert wurde. Daher besteht wahrscheinlich kein solcher Zusammenhang (Molendijk et al. 2014).

In einer Studie von Elfving et al. wurden 162 depressive Patienten mit 289 gesunden Probanden verglichen. Dabei fanden sie, im Einklang mit unserer eigenen Studie, höhere sBDNF-Werte bei den depressiven Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen.

Zusätzlich konnten sie zeigen, dass es eine Wechselwirkung zwischen Geschlecht und dem Val-66-Polymorphismus gibt, welche signifikante Determinanten für die sBDNF-Werte sind. Elfving et al. kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass es viele verschiedene Einflussfaktoren auf den sBDNF gibt und eine alleinige Betrachtung der Diagnose Depression nicht ausreichend ist (Elfving et al. 2012).

Auch Deuschle et al. konnten in ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied im sBDNF zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen feststellen. In dieser Studie war im Gegensatz zu früheren Erkenntnissen das Serum-BDNF in der Patientengruppe nicht mit dem Schweregrad der Depression assoziiert (Deuschle et al. 2013). Ebenso ergab eine Studie von Ziegenhorn et al. an 465 Probanden im Alter zwischen 70 und 103 Jahren keinen Unterschied im sBDNF zwischen der Gruppe der depressiven Patienten (n=39) und den nicht depressiven Kontrollen (Hellweg et al. 2008; Ziegenhorn et al. 2007).

Molendijk et al. berichten von ausgeprägten saisonalen Schwankungen des sBDNF. In einer Studie an 2851 Probanden konnten sie zeigen, dass sBDNF in der Frühjahr/Sommer-Periode zunimmt und in der Herbst/Winter Periode wieder abnimmt. Dabei unterscheiden sich diese Schwankungen nicht für depressive Patienten und gesunde Kontrollpersonen. In den meisten durchgeführten Studien zum Thema BDNF und Depressivität wurde dieser Faktor allerdings nicht berücksichtigt (Molendijk et al. 2012).

Begliuomini et al. haben in einer Studie an 20 fruchtbaren, ovulatorischen Frauen, 15 amenorrhoischen Frauen und 25 postmenopausalen Frauen gezeigt, dass sBDNF starken hormonellen Einflüssen unterliegt. Amenorrhoische und postmenopausale Frauen zeigten signifikant niedrigere Plasma-BDNF-Spiegel im Vergleich zu fruchtbaren Frauen. Selbst innerhalb eines Menstruationszyklus schwankten die sBDNF-Werte, wobei sie in der Lutealphase signifikant höher waren als in der Follikelphase. BDNF zeigte einen Anstieg von der frühen Follikelphase bis zum 14. Tag des Zyklus, erreichte dann einen vorovulatorischen Höhepunkt. Ein zweiter Anstieg erfolgte in der mittleren Lutealphase und erreichte seinen Höhepunkt am Tag 24 (Begliuomini et al. 2007). Diese Ergebnisse sind besonders bedeutsam, wenn man berücksichtigt, dass epidemiologische Daten zeigen, dass Frauen häufiger von depressiven Störungen betroffen sind als Männer. Allerdings wurde auch dieser Faktor in den meisten Studien zum Thema BDNF und Depression nicht berücksichtigt.

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor ist das Schlafverhalten. Giese et al. konnten zeigen, dass teilweiser Schlafentzug bereits am ersten Tag nach der Intervention zu einem rapiden

Anstieg des sBDNF führt (Giese et al. 2014). Depressive Erkrankungen wirken sich auf den Schlaf-Wach-Rhythmus aus. Daher könnte das unterschiedliche Schlafmuster von depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen einen erheblichen Einfluss auf die sBDNF-Werte haben. Allerdings wurde dieser Faktor in vielen früheren Studien zum Thema BDNF und Depression nicht berücksichtigt

Thrombozyten stellen den wichtigsten BDNF-Speicher im Blut dar (siehe oben). Thrombozytenzahl und die Höhe des sBDNF korrelieren miteinander (Ziegenhorn et al. 2007). So müsste für eine verlässliche Aussage über den sBDNF auch die absolute Thrombozytenzahl kontrolliert werden

In einer Studie an 465 Probanden im Altersbereich zwischen 70-103 Jahren konnten Zieghorn et al. zeigen, dass sBDNF keine Normalverteilung aufweist. Viele vorausgegangene Studien, mit kleinerem Stichprobenumfang, sind von einer Normalverteilung von sBDNF ausgegangen und haben dementsprechend parametrische Testverfahren angewandt (Ziegenhorn et al. 2007). Somit könnten diese Ergebnisse möglicherweise irreführend sein.

## 5.5 Variabilität der sBDNF-Werte in Zusammenhang mit medikamentöser Antidepressivatherapie

Auch im Zusammenhang mit einer medikamentösen antidepressiven Therapie sind wir zu abweichenden Ergebnissen zu vorausgehenden Studien gekommen.

Aydemir et al. zeigten in einer Studie an depressiven Patienten(n=10), dass sich der sBDNF von depressiven Patienten erhöht, wenn diese eine antidepressive Therapie erhalten. So wurde in dieser Studie der sBDNF zu Beginn und nach 12-Wöchiger Therapie gemessen. Der Anstieg des sBDNF nach 12-Wöchiger Therapie war signifikant. Außerdem ergab sich im Vergleich des sBDNF-Spiegel von depressiven Patienten in Remission mit dem der Kontrollen kein statistisch signifikanter Unterschied (Aydemir et al. 2005). Auch Gonul et al konnten in einer Studie an 28 depressiven Patienten und 18 gesunden Kontrollen zeigen, dass ein zu Behandlungsbeginn niedrigeres sBDNF bei den Patienten im Zuge einer Antidepressivatherapie ansteigt. So waren der sBDNF der Patienten signifikant niedriger als die der Kontrollen. Nach 8-wöchiger Behandlung hatten die sBDNF-Spiegel der Patienten signifikant zugenommen und unterschieden sich nicht mehr von denen der Kontrollen (Gonul et al. 2005).

Die Ergebnisse unserer Studie weichen jedoch von diesen Erkenntnissen ab. Zum einen wies die depressive Patientengruppe in unserer Studie zu Beginn höhere sBDNF-Werte auf als die Kontrollgruppe. Zum anderen zeigten die Patienten in der Gruppe, die antidepressive Therapie erhielten, während des Therapieverlaufs keine signifikanten Veränderungen des sBDNF. Auch in diesem Fall stellt sich die Frage, welche Gründe zu Abweichungen unserer Ergebnisse von früheren Studien geführt haben könnten. In der bereits zuvor erwähnten umfangreichen Metaanalyse von Molendijk et al. aus dem Jahr 2014, die sich mit dem Thema BDNF und Depressionen befasste, wurde ebenfalls der Zusammenhang zwischen Antidepressivatherapie und sBDNF untersucht. Hierbei führte die Berücksichtigung des Publikationsbias ebenfalls zu einem Verlust an Effektstärke, sodass nur noch von einem schwachen Effekt (d=-0,34) ausgegangen werden konnte. Molendijk et al. führen diesen Verlust an Effektstärke, wie bereits zuvor beschrieben, auf zu schwache Studiendesigns und nicht kontrollierte Einflussfaktoren zurück.

In einer Studie mit 90 depressiven Patienten untersuchten Buttenschøn et al. die Auswirkungen von zwei verschiedenen antidepressiven Medikamenten, Nortriptylin und Escitalopram, auf den sBDNF. Sie stellten fest, dass es unabhängig von der gewählten Medikation nach 12 Wochen Therapie zu einer signifikanten Reduktion des sBDNF kam (Buttenschøn et al. 2015).

Mikoteit et al. untersuchten 25 Patienten mit schwerer depressiver Störung, die standardisiert mit Duloxetin behandelt wurden. Der Schweregrad der Depression, gemessen mit der Hamilton-Depressions-Skala, sowie der sBDNF-Wert wurden zu Beginn und nach 1, 2 und 6 Behandlungswochen bewertet. Dabei wurde festgestellt, dass der sBDNF in den ersten zwei Wochen anstieg, dieser Anstieg jedoch nicht stabil war und der sBDNF-Wert wieder auf das Ausgangsniveau zurückfiel. Darüber hinaus zeigte sich, dass ein höherer sBDNF-Wert mit einer stärkeren Depression einherging (Mikoteit et al. 2014). Diese Ergebnisse, genauso wie unsere eigenen, stehen im Widerspruch zu früheren Untersuchungen.

Eine wichtige Erkenntnis ist, dass die Entwicklung des sBDNF offenbar von der gewählten Antidepressivatherapie abhängt. In einer Studie von Deuschle et al. wurden depressive Patienten untersucht, die eine randomisierte Antidepressivabehandlung mit Mirtazapin (n = 29) oder Venlafaxin (n = 27) über einen Zeitraum von 28 Tagen erhielten. Die Veränderungen der sBDNF-Konzentrationen als Reaktion auf die Antidepressivabehandlung wurden bewertet. Dabei zeigte sich ein Rückgang des sBDNF

bei den Patienten, die mit Venlafaxin behandelt wurden, und ein Anstieg des sBDNF bei den Patienten, die mit Mirtazapin behandelt wurden (Deuschle et al. 2013).
Matrisciano et al. untersuchten die BDNF-Spiegel im Serum bei 21 Patienten mit schwerer Depression, die mit Sertralin, Escitalopram oder Venlafaxin behandelt wurden, sowie bei 20 gesunden Kontrollpersonen. Serumproben wurden zu Beginn der Studie, nach 5 Wochen und nach 6 Monaten Behandlung entnommen. Die Ergebnisse zeigten, dass Sertralin die sBDNF-Spiegel nach 5 Wochen und 6 Monaten Behandlung erhöhte. Venlafaxin hingegen führte erst nach 6 Monaten Behandlung zu einer Erhöhung der BDNF-Spiegel. Escitalopram hatte zu keinem Zeitpunkt einen Einfluss auf die BDNF-Spiegel (Matrisciano et al. 2009).

## 5.6 Periphere BDNF-Messungen und ihre Limitation

Ein weiterer Punkt der berücksichtigt werden muss, ist dass wir lediglich den BDNF im Serum der Patienten bestimmt haben. Klein et al. konnten zeigen, dass im Serum gemessenen BDNF-Konzentrationen die BNDF-Aktivität im Gehirn widerspiegeln (Klein et al. 2011). Es wurde bisher jedoch nicht nachgewiesen, dass periphere BDNF-Konzentrationen die Pathophysiologie der Depression direkt widerspiegeln oder beeinflussen (Molendijk et al. 2014). Andere Gewebearten wie Immunzellen, Lebergewebe, Lungengewebe, glatte Muskelzellen und Gefäßendothelzellen (wie zuvor erwähnt) können ebenfalls den sBDNF-Spiegel beeinflussen. Veränderte sBDNF-Spiegel während einer Depression und ihre Veränderung durch eine antidepressive Therapie könnten daher auch eine Nebenwirkung sein, die auf veränderte BDNF-Expression oder Stoffwechselprozesse in diesen peripheren Organen zurückzuführen ist. Daher bedeuten Veränderungen, die peripher gemessen werden, nicht zwangsläufig Veränderungen im zentralen BDNF.

## 5.7 BDNF als potenzieller Kompensationsmechanismus bei Depressionen

Zusammenfassend deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass verschiedene Antidepressiva unterschiedliche Auswirkungen auf den sBDNF-Spiegel im Serum haben. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass keine Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen Antidepressiva berichtet wurden. Dies stellt die Hypothese, dass ein steigendes BDNF im

Serum und somit auch eine höhere Konzentration von BDNF im Gehirn, direkt für die antidepressiven Effekte der Präparate verantwortlich sind, infrage.

Eine weitere Hypothese besagt, dass sich der sBDNF bei Patienten nach erfolgreicher Therapie und bei gesunden Kontrollen angleicht bzw. nicht mehr signifikant unterscheidet. Eine Studie von Karege et al. aus dem Jahr 2002 konnte beispielsweise zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied im sBDNF zwischen Patienten, die mit Antidepressiva behandelt wurden, und gesunden Kontrollpersonen zu geben scheint. In der vorliegenden Studie ist der sBDNF der Patientengruppe zur Entlassung aus der stationären Behandlung signifikant höher als der der Kontrollgruppe. Ein erhöhter sBDNF bei leichten Formen der Depression könnte einen Kompensationsmechanismus darstellen, welcher sich im Verlauf einer Depression erschöpft. Hierdurch würde es zu einem starken Abfall des sBDNF kommen und eine starke depressive Episode entsteht. Analog zu dieser These würde das erhöhte sBDNF der Interventionsgruppe bei Entlassung aus unserer psychosomatischen Klinik für eine therapieinduzierte Steigerung dieser Kompensationsmechanismen stehen, welche zu dem oben beschriebenen Abfall der depressiven Symptomatik führt. Dies könnte ebenfalls erklären, warum es bei bereits stark abgefallenem sBDNF im Zuge einer Major Depression, zunächst ein Anstieg des sBDNF benötigt um die Kompensationsfähigkeit des Patienten wieder herzustellen. Dieser Anstieg führt dann dazu, dass die depressive Episode überwunden werden kann.

Ein Hauptziel der vorliegenden Arbeit war es, den Effekt einer multimodalen psychodynamischen Therapie auf den sBDNF zu untersuchen. Viele vorausgehende Studien haben ausschließlich den Effekt einer medikamentösen antidepressiven Therapie bewertet. Der Effekt anderer Interventionen wie z.B. Psychotherapie wurde außen vorgelassen.

Koch et al. untersuchten die Entwicklung des peripheren BDNF (pBDNF) anhand von 30 Patienten mit schwerer depressiver Episode, die alleinige Interpersonelle Psychotherapie erhielten. Dabei konnten sie keine signifikanten Veränderungen des pBDNF während oder nach der 6-wöchigen Therapie feststellen (Koch et al. 2009). In unserer eigenen Studie ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Veränderungen des sBDNF in der Patientengruppe, die allein eine multimodale psychodynamische Komplextherapie erhielt. Es ist jedoch zu bemerken, dass es einen Trend zur Abnahme des sBDNF gibt. Dieser Trend war auch in der gesunden Kontrollgruppe vorhanden und zwischen Termin 1 und Termin 2 signifikant. In beiden Gruppen gab es zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied in der Höhe des sBDNF. Hingegen unterschied sich der sBDNF

der Patientengruppe, die Antidepressivatherapie erhielt, signifikant von dem der Kontrollgruppe zu allen Zeitpunkten. Da in beiden Patientengruppen eine hoch signifikante Reduktion des HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) festgestellt wurde, lässt sich aus den unterschiedlichen Verläufen des sBDNF kein Rückschluss auf das Therapieansprechen ableiten.

## 5.8 Der Einfluss des Schweregrads der Depression auf die sBDNF-Veränderungen und das Therapieansprechen bei Depressionen

Simultan zu der oben erwähnten Studie von Ihara et al. müsste auch der Schweregrad der Depression berücksichtigt werden um den Verlauf des sBDNF adäquat beurteilen zu können. Wenn mit leichteren depressiven Symptomen ein erhöhter sBDNF einhergeht, könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass in dieser Situation Antidepressiva keinen Therapievorteil bringen. Dies zeigen auch die vorliegenden Ergebnisse. Die Patienten mit einer medikamentösen antidepressiven Therapie zeigen keinen stärkeren Abfall der depressiven Symptomatik gegenüber der nicht medikierten Interventionsgruppe. Vielmehr zeigt sich ein besseres Ansprechen bei den Patienten mit einer alleinigen multimodalen psychodynamischen Therapie.

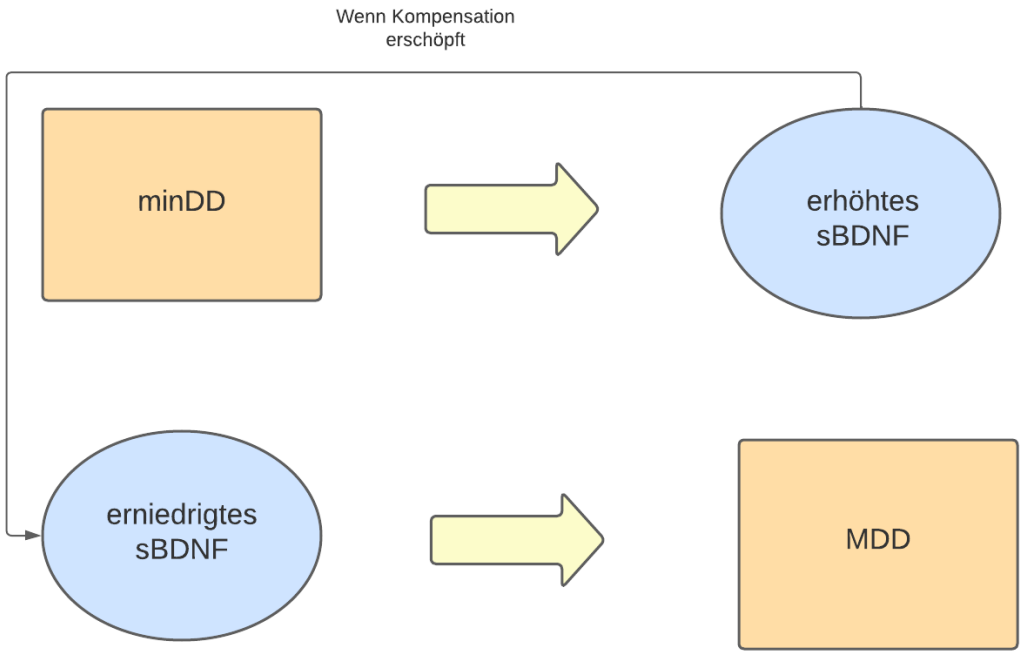


*Abbildung 21: Möglicher Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und dem sBDNF *minDD=minor depressive Disorder; MDD=major depressive Disorder*

## 5.9 Stärken und Schwächen der vorliegenden Studie

Die vorliegende Studie gehört zu den ersten, welche den Effekt einer multimodalen, psychodynamischen Komplextherapie auf den sBNDF Spiegel untersucht. Die Patientengruppe (n=48) und die gesunde Kontrollgruppe (n=48) weißen gegenüber vorherigen Studien, eine große Anzahl an Probanden auf. Die meisten Studien beschränken sich auf einen Untersuchungstermin vor Beginn der Therapie und einen zweiten Termin nach Beendigung der Therapie. In der vorliegenden Studie wurde ein Katamnesetermin ca. 12 Wochen nach Beendigung der Therapie durchgeführt, um auch langfristige Veränderungen des sBDNF beurteilen zu können. Saisonalität hat einen Einfluss auf die Höhe des sBDNF (siehe oben). In der vorliegenden Studie wurde dieser Faktor durch eine gleichmäßig, über ein Jahr verteilte Probenentnahme kontrolliert. Um die Repräsentativität der Studie zu gewährleisten, ist die gewählte Altersstruktur der Patientengruppe und der Kontrollgruppe, der Altersstruktur aller depressiver Patienten der psychosomatischen Klinik nachempfunden. Die Merkmale Geschlecht und BMI wurden gematched um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Trajkovska et al. berichten von einer Abnahme des sBDNF bei Lagerung des Serums bei -20°C (Polyakova et al. 2017). Unsere Serum-Proben wurden bei -80°C gelagert. Da es gerade in der Patientengruppe zu längeren Lagerungszeiten bis zur Bestimmung des sBDNF gekommen ist, kann man einen Einfluss hierdurch auf das Ergebnis nicht ausschließen.

Wir haben den Status funktionell relevanter BDNF-Gen-Polymorphismen, wie den Val66met-Polymorphismus nicht berücksichtigt. Colle et al. konnten zeigen, dass Heterozygote Patienten bessere Ansprechraten auf eine antidepressive Therapie zeigen, als Homozygote (Colle et al. 2015).

Der sBDNF unterliegt starken hormonellen Einflüssen und schwankt daher im Laufe des Menstruationszykluses (Begliuomini et al. 2007). Diese potenzielle Einflussgröße wurde jedoch in dieser Studie nicht berücksichtigt. Ebenso wurde nicht zwischen verschiedenen Antidepressivaklassen differenziert, obwohl vorherige Studien gezeigt haben, dass der Einfluss von Antidepressiva auf den sBDNF von der gewählten Medikation abhängig sein kann (Hellweg et al. 2008).

In früheren Studien wird von einem frühen Anstieg des sBDNF in den ersten zwei Wochen berichtet (Dreimüller et al. 2012; Mikoteit et al. 2014). Dieser frühe Anstieg

konnte in unserer Studie nicht registriert werden, da unsere Erste Messung nach Therapiebeginn erst nach ca. 8 Wochen stattfand. Auch weitere, potenziell relevante Faktoren, wie z.B. Schlafqualität, Schlafdauer und körperliche Betätigung wurden nicht kontrolliert.

## 5.10 Zusammenfassung und Ausblick

Der Zusammenhang zwischen dem sBDNF und Depressionen und deren Veränderung unter einer Antidepressivatherapie wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht. Ziel der vorliegenden Studie war es, zu prüfen ob sich die Ergebnisse dieser Studien in unserem depressiven Patientengut reproduzieren lassen und zu untersuchen wie sich eine alleinige multimodale psychodynamische Komplextherapie auf den sBDNF- Spiegel auswirkt. In vielen vorherigen Studien wurde beschrieben, dass der sBDNF bei einem depressiven Patientengut gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe vermindert ist. Dies konnten wir in unserer Studie nicht bestätigen. In der vorliegenden Arbeit zeigten die depressiven Patienten(n=48) zu allen Terminen ein höheres sBDNF als die gesunde Kontrollgruppe(n=48).

Des Weiteren wurde in vorhergehenden Studien häufig eine Annäherung des sBDNF von depressiven an den sBDNF von gesunden durch eine Antidepressivatherapie postuliert. Auch dies konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Der sBDNF der depressiven Patientengruppe mit Antidepressivatherapie(n=21) veränderte sich im Lauf der Therapie oder zum Katamnesetermin nicht signifikant. Auch die depressive Patientengruppe welche eine multimodale, psychodynamische Komplextherapie ohne Antidepressivatherapie erhalten hat, zeigte keine signifikanten Änderungen des sBDNF im Verlauf der Therapie oder zum Katamnesetermin.

Die große Heterogenität in den Ergebnissen bereits veröffentlichter Studien zum Thema BDNF und Depressionen scheint auf mehrere Faktoren zurückzuführen zu sein. Dazu gehören zu kleine Stichprobengrößen, mangelnde Kontrolle möglicher Einflussgrößen und der Einfluss des Publikationsbias. Ein weiterer relevanter Faktor ist die Schwere der Depression, die einen entscheidenden Einfluss auf den sBDNF zu haben scheint.

Es kann angenommen werden, dass der Anstieg des sBDNF bei leichten depressiven Symptomen ein Kompensationsmechanismus ist, der dazu dient, der Krankheit Depression entgegenzuwirken. Wenn dieser Kompensationsmechanismus erschöpft ist, kann dies zu einer schweren Depression führen.

In unserer Studienpopulation zeigte sich, dass eine alleinige multimodale psychodynamische Komplextherapie einen stärkeren Effekt auf die Reduktion depressiver Symptome hatte als eine kombinierte Therapie mit einem Antidepressivum. Dies legt nahe, dass es keinen zusätzlichen Nutzen der medikamentösen Behandlung in dieser Gruppe gab. In diesem Zusammenhang könnte der sBDNF als Prädiktor für das Ansprechen auf antidepressive Medikamente dienen. Wenn der sBDNF erhöht ist, könnte dies auf das Vorhandensein eines laufenden Kompensationsmechanismus hinweisen, und in solchen Fällen wäre eine medikamentöse Therapie möglicherweise unwirksam. Andererseits könnte ein signifikanter Abfall des sBDNF darauf hinweisen, dass die Kompensationsmechanismen erschöpft sind und eine unterstützende medikamentöse antidepressive Therapie wirksam ist. Dies könnte eine personalisierte Herangehensweise an die Behandlung von Depressionen ermöglichen.

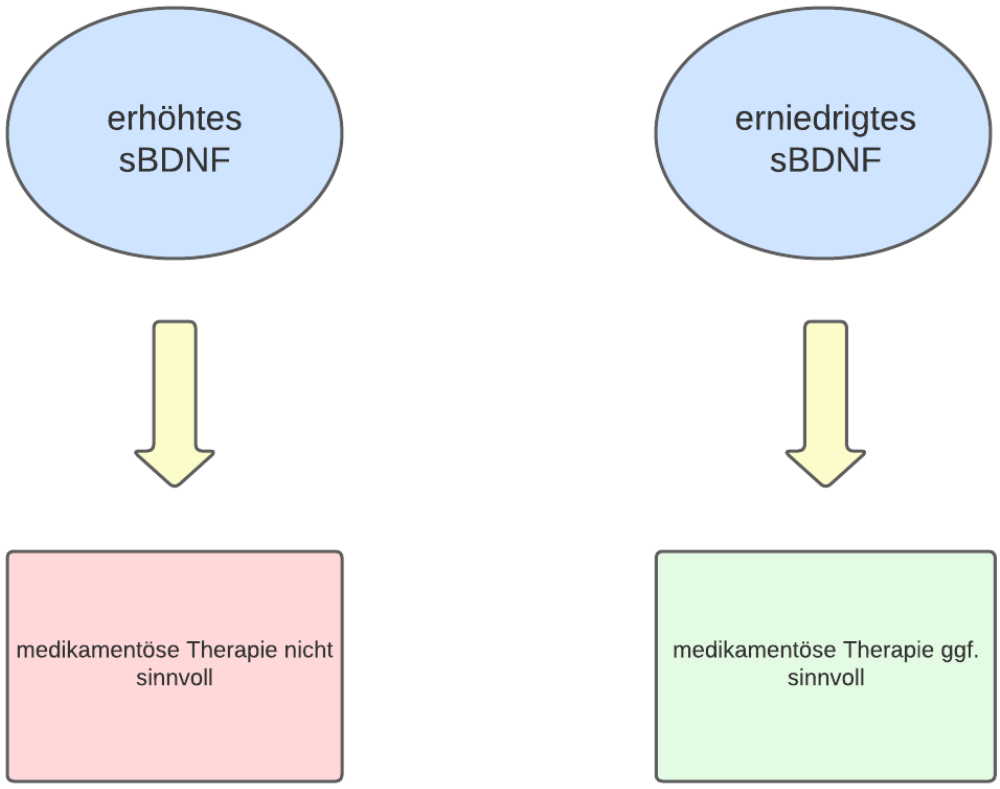


*Abbildung 22: sBDNF als möglicher Prädiktor eines Therapieansprechens*

Dieser Mechanismus könnte auch den klinisch beobachteten Effekt erklären, warum Antidepressiva erst bei schweren depressiven Episoden eine Wirkung zeigen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass vorherigen Studien kritisch bewertet werden sollten. Es bedarf weiterer Forschung mit größeren Probandenzahlen und einer stärkeren Kontrolle von möglichen Einflussgrößen um den Zusammenhang zwischen der Krankheit Depression und dem BDNF zu klären.

Uns vorausgehende Studien konnten zeigen, dass verschiedene Antidepressiva den sBDNF unterschiedlich beeinflussen. Daraus lässt sich ableiten, dass eine Änderung des sBDNF nicht zwangsläufig durch die Besserung der depressiven Symptomatik verursacht wird, sondern auch durch die Pharmakokinetik des Medikamentes entstehen könnte. Um dies differenzieren zu können, sollte ein besonderes Augenmerk auf die Wirkung von nicht medikamentösen Therapien auf den BDNF gelegt werden, wie wir es in dieser Studie durchgeführt haben. Vor allem sollte in Folgestudien zwischen leichten und schweren depressiven Episoden unterschieden werden. Die Bestimmung des sBDNF hat das Potenzial, zu differenzieren ob eine medikamentöse antidepressive Therapie sinnvoll oder eine alleinige psychotherapeutische Intervention zielführend ist. Dies wiederum könnte die Therapie der Erkrankung Depression verbessern und helfen eine Übertherapie zu vermeiden.

# 6 Abstract

**Zielsetzung**

Ziel der vorliegenden Studie ist die Untersuchung des BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) im Zusammenhang mit der Volkskrankheit Depression, um seine Rolle als Prädiktor für das Therapieansprechen, den Krankheitsverlauf oder die Prognose zu klären. Zudem soll bestimmt werden, ob der BDNF potenziell die Therapie der Depression, sei es medikamentös oder psychotherapeutisch, verbessern kann.

**Methoden**

Es wurden Patienten(n=48) mit einer mittelschweren depressiven oder mir einer schweren depressiven Episode rekrutiert, welche entweder eine alleinige psychodynamische Komplextherapie erhalten haben(n=21) oder eine psychodynamische Komplextherapie kombiniert mit einer Antidepressivatherapie(n=21). Als Kontrollgruppe(n=48) dienten gesunde Probanden. Der sBDNF wurde zu Beginn, nach Abschluss und 3 Monate nach Abschluss der Therapie bestimmt. Zur Bestimmung der Krankheitsaktivität wurden psychometrische Testverfahren verwendet. Außerdem wurden weitere Faktoren wie z.B. das Serumcortisol bestimmt.

**Ergebnisse**

Der sBDNF der Kontrollgruppe war zu allen Zeitpunkten niedriger als der der Interventionsgruppe. Nach Therapie war der Unterschied signifikant(p=<0.01). Sowohl durch die alleinige psychosomatische Komplextherapie, als auch durch die kombinierte Therapie mit Antidepressiva konnte die depressive Symptomatik deutlich gebessert werden(p=<0,001).

Gleichzeitig kam es zu keiner signifikanten Änderung des sBDNF. Die alleinige psychosomatische Komplextherapie führte zu einer signifikant(p=<0.05) besseren Reduktion der depressiven Symptomatik, als die kombinierte Therapie.

**Diskussion**

Unsere Ergebnisse widersprechen teilweise früheren Studien. Ein höheres sBDNF in der Interventionsgruppe könnte auf eine mildere Form der Depression in unserer Patientengruppe zurückzuführen sein, die sich von früheren Studien unterscheidet. Dies könnte darauf hinweisen, dass BDNF bei milderen Depressionen eine kompensatorische Rolle spielt. Unsere Studie hebt hervor, dass eine alleinige psychosomatische Komplextherapie wirksamer sein kann als die Kombination mit Antidepressiva. Die Kombination dieser Faktoren und die Feststellung, dass ein erhöhter sBDNF auf eine geringere Wirksamkeit der medikamentösen Depressionstherapie hinweisen könnte, lassen darauf schließen, dass der

sBDNF als potenzieller Indikator für den Therapieerfolg mit Antidepressiva genutzt werden kann, um eine mögliche Überbehandlung zu vermeiden.

**Highlights**

- Serum BDNF ist bei Patienten mit leichter Depression, höher als bei gesunden Kontrollen.
- Antidepressiva-Therapie führt zu keiner signifikanten Änderung des sBDNF
- Alleinige psychosomatische Komplextherapie verbessert depressive Symptomatik stärker als kombinierte Therapie mit Antidepressiva
- Erhöhtes sBDNF bei leichter Depression als möglicher Kompensationsmechanismus, bei dessen Erschöpfung es zu einem Abfall des sBDNF und einer starken Depression kommt.
- sBDNF zukünftig als Indikator, ob eine medikamentöse Therapie bei depressiven Patienten erforderlich ist.

# 7 Abstract(english)

**Objective:**

The aim of the present study is to investigate the role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in relation to the common condition of depression, with the goal of clarifying its potential as a predictor of treatment response, disease progression, or prognosis. Additionally, we seek to determine whether BDNF has the potential to enhance the treatment of depression, whether through medication or psychotherapy.

**Methods:**

We enrolled 48 patients experiencing either a moderately severe or severe depressive episode, dividing them into two groups: one receiving psychodynamic complex therapy alone (n=21) and the other receiving a combination of psychodynamic complex therapy and antidepressant medication (n=21). A control group of healthy volunteers (n=48) was also included. BDNF levels were assessed at baseline, upon completion of therapy, and three months post-therapy. Disease activity was gauged using psychometric testing, with additional factors such as serum cortisol levels also analyzed.

**Results:**

Comparatively, the control group consistently exhibited lower sBDNF levels than the intervention group at all observation points. Following therapy, this difference proved statistically significant ($p=<0.01$). Both sole psychosomatic complex therapy and combined therapy with antidepressants significantly ameliorated depressive symptoms ($p=<0.001$). However, there was no significant alteration in sBDNF levels. Intriguingly, sole psychosomatic complex therapy demonstrated a statistically superior reduction in depressive symptoms ($p=<0.05$) compared to the combined therapy approach.

**Conclusion:**

Our results partially contradict previous studies. A higher sBDNF in the intervention group may be attributed to a milder form of depression in our patient group, which differs from earlier studies. This could indicate that BDNF plays a compensatory role in milder depressions. Our study highlights that sole psychosomatic complex therapy may be more effective than the combination with antidepressants. The combination of these factors and the observation that elevated sBDNF levels could suggest reduced effectiveness of antidepressant therapy leads to the conclusion that sBDNF can potentially serve as an

indicator for the success of antidepressant therapy, aiming to avoid potential over-treatment.

**Highlights:**

- Serum BDNF levels are elevated in individuals with mild depression compared to healthy controls.
- Antidepressant therapy does not yield a significant alteration in sBDNF levels.
- Sole psychosomatic complex therapy demonstrates superior efficacy in alleviating depressive symptoms compared to combined therapy with antidepressants.
- Elevated sBDNF in mild depression may serve as a compensatory mechanism, depletion of which correlates with decreased sBDNF levels and severe depression.
- In the future, sBDNF could serve as an indicator of whether pharmacological therapy is necessary for depressive patients, potentially preventing overmedication.

# 8 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

_____ _____

Ort/Datum Unterschrift

# 9 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Eva Peters, dafür bedanken, dass sie mir das Thema für meine Dissertation übertragen hat und mich so kompetent betreut hat.

Ein besonderer Dank geht auch an Susanne Tumala, die mich freundlich in die Laborarbeit eingeführt hat und mir immer zur Seite stand.

Ein herzliches Dankeschön geht zudem an alle freiwilligen Studienteilnehmer. Ohne ihre Teilnahme und Unterstützung wäre meine Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein besonderer Dank gebührt Carmen Semmler für ihre unschätzbare Hilfe bei der Rekrutierung der Versuchspersonen.

Zum Schluss ein riesiges Dankeschön an meine Familie, Freunde und alle, die mich auf diesem Weg unterstützt haben.

*„Was uns den Weg verlegt, bringt uns voran.“*

*Albert Camus*

# 11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: depressionsfördernder Attributionsstil frei nach Seligman(1979) .....5
Abbildung 2: Grundideen des depressiven Models frei nach Beck und Rush(1979) .....6
Abbildung 3: Einfluss von Psychotherapie und medikamentöser Therapie auf die neuronale Plastizität .....13
Abbildung 4: Die wichtigsten Funktionen des BDNF .....17
Abbildung 5: Verlauf des HADS der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Termin 1 bis 3. .....43
Abbildung 6: Vergleich des HADS der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Termin 1 bis 3. .....44
Abbildung 7: Verlauf des sCortisol über die Zeitpunkte Termin 1 bis 3 .....45
Abbildung 8: Vergleich des sCortisols der Interventionsgruppe und des sCortisols der Kontrollgruppe, zu den Zeitpunkten Termin 1 bis 3. .....46
Abbildung 9: Verlauf des sBDNF über die Zeitpunkte Termin 1 bis 3 .....47
Abbildung 10: Vergleich des sBDNF der Interventionsgruppe und des sBDNF der Kontrollgruppe, zu den Zeitpunkten Termin 1 bis 3. .....48
Abbildung 11: Verlauf des HADS in der Subgruppenanalyse über die Zeitpunkte Termin 1 bis 3 .....52
Abbildung 12: Vergleich des HADS der Interventionsgruppe mit AD und des HADS der Interventionsgruppe ohne AD zu den Zeitpunkten Termin 1 bis 3. .....53
Abbildung 13: Verlauf des sBDNF in der Subgruppenanalyse über die Zeitpunkte Termin 1 bis 3 .....54
Abbildung 14: Vergleich des sBDNF der Interventionsgruppe mit AD, der Interventionsgruppe ohne AD und der Kontrollgruppe, zu den Zeitpunkten Termin 1 bis 3. .....55
Abbildung 15: Korrelation zwischen dem sBNDF und dem Alter .....57
Abbildung 16: Korrelation zwischen dem sBNDF und dem BMI .....57
Abbildung 17: Korrelation zwischen dem sBNDF und dem sCortisol in der gesamten Stichprobe .....58
Abbildung 18: Korrelation zwischen dem sBDNF und dem sCortisol in der IG .....55
Abbildung 19: Korrelation zwischen dem sBDNF und dem sCortisol in der KG .....57
Abbildung 20: Korrelation zwischen dem sBNDF und dem höchsten Schulabschluss..57

Abbildung 21: Möglicher Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und dem sBDNF *minDD=minor depressive Disorder; MDD=major depressive Disorder .....58
Abbildung 22: sBDNF als möglicher Prädiktor eines Therapieansprechens .....58

# 12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klinische Studienparameter der gesamten Stichprobe .....41
Tabelle 2 Subgruppenanalyse .....49
Tabelle 3 Vergleich der Messergebnisse.....52

# 13 Literaturverzeichnis

1. Abramson, L. Y.; Seligman, M. E.; Teasdale, J. D. (1978): Learned helplessness in humans: critique and reformulation. In: *Journal of abnormal psychology* 87 (1), S. 49–74.
2. Adlard, Paul A.; Perreau, Victoria M.; Engesser-Cesar, Christie; Cotman, Carl W. (2004): The timecourse of induction of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus following voluntary exercise. In: *Neuroscience letters* 363 (1), S. 43–48. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.03.058.
3. Alloy, Lauren B.; Hammen, Constance (1991): Depression Runs in Families. New York, NY: Springer US.
4. Arosio, Beatrice; Guerini, Franca Rosa; Voshaar, Richard C. Oude; Aprahamian, Ivan (2021): Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Major Depression: Do We Have a Translational Perspective? In: *Front. Behav. Neurosci.* 15, S. 626906. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.626906.
5. Barbany, Gisela; Persson, Håkan (1992): Regulation of Neurotrophin mRNA Expression in the Rat Brain by Glucocorticoids. In: *The European journal of neuroscience* 4 (5), S. 396–403.
6. Barde, Y. A.; Edgar, D.; Thoenen, H. (1982): Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. In: *The EMBO journal* 1 (5), S. 549–553.

7. Barrientos, R. M.; Sprunger, D. B.; Campeau, S.; Higgins, E. A.; Watkins, L. R.; Rudy, J. W.; Maier, S. F. (2003): Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist. In: *Neuroscience* 121 (4), S. 847–853.
8. Benraiss, A.; Chmielnicki, E.; Lerner, K.; Roh, D.; Goldman, S. A. (2001): Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21 (17), S. 6718–6731.
9. Bertelsen, A.; Harvald, B.; Hauge, M. (1977): A Danish twin study of manic-depressive disorders. In: *Br J Psychiatry* 130, S. 330–351.
10. Björkholm, Carl; Monteggia, Lisa M. (2016): BDNF - a key transducer of antidepressant effects. In: *Neuropharmacology* 102, S. 72–79. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.034.
11. Brieger, Peter (2019): Psychiatrische Versorgung in Deutschland – ein Überblick. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 62 (2), S. 121–127. DOI: 10.1007/s00103-018-2861-5.
12. Buchheim, Anna; Buchheim, Peter (2020): Psychodynamische Psychotherapie: Anwendungsprinzipien und Verfahrensformen. In: Jürgen Hoyer und Susanne Knappe (Hg.): Klinische Psychologie & Psychotherapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 409–426.
13. Busch, M. A.; Maske, U. E.; Ryl, L.; Schlack, R.; Hapke, U. (2013): Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 733–739. DOI: 10.1007/s00103-013-1688-3.
14. Castrén, Eero (2005): Is mood chemistry? In: *Nature reviews. Neuroscience* 6 (3), S. 241–246. DOI: 10.1038/nrn1629.
15. Chao, Moses V. (2003): Neurotrophins and their receptors: A convergence point for many signalling pathways. In: *Nature Reviews Neuroscience* 4, 299 EP -. DOI: 10.1038/nrn1078.
16. Conner, J. M.; Lauterborn, J. C.; Yan, Q.; Gall, C. M.; Varon, S. (1997): Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: evidence for anterograde axonal transport. In: *The*

*Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 17 (7), S. 2295–2313.

17. Conti, Alana C.; Cryan, John F.; Dalvi, Ashutosh; Lucki, Irwin; Blendy, Julie A. (2002): cAMP response element-binding protein is essential for the upregulation of brain-derived neurotrophic factor transcription, but not the behavioral or endocrine responses to antidepressant drugs. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22 (8), S. 3262–3268.
18. COPPEN, A. (1967): The Biochemistry of Affective Disorders. In: *Br J Psychiatry* 113 (504), S. 1237–1264. DOI: 10.1192/bjp.113.504.1237.
19. Cuijpers, Pim; van Straten, Annemieke; Andersson, Gerhard; van Oppen, Patricia (2008): Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. In: *Journal of consulting and clinical psychology* 76 (6), S. 909–922. DOI: 10.1037/a0013075.
20. Donovan, M. J.; Miranda, R. C.; Kraemer, R.; McCaffrey, T. A.; Tessarollo, L.; Mahadeo, D. et al. (1995): Neurotrophin and neurotrophin receptors in vascular smooth muscle cells. Regulation of expression in response to injury. In: *The American journal of pathology* 147 (2), S. 309–324.
21. Duman, Ronald S. (2004): Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. In: *Neuromolecular medicine* 5 (1), S. 11–25. DOI: 10.1385/NMM:5:1:011.
22. Ernfors, P.; Lee, K. F.; Jaenisch, R. (1994): Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. In: *Nature* 368 (6467), S. 147–150. DOI: 10.1038/368147a0.
23. Fayard, B.; Loeffler, S.; Weis, J.; Vögelin, E.; Krüttgen, A. (2005): The secreted brain-derived neurotrophic factor precursor pro-BDNF binds to TrkB and p75NTR but not to TrkA or TrkC. In: *Journal of neuroscience research* 80 (1), S. 18–28. DOI: 10.1002/jnr.20432.
24. Fizke, Ella; Mueller, Axel; Huber, Dorothea (2017): Psychoanalytic inpatient psychotherapy of depression – Two naturalistic samples throughout the course of a decade. In: *European Journal of Psychotherapy & Counselling* 19 (4), S. 396–414. DOI: 10.1080/13642537.2017.1386224.
25. Foubert, G. de; Carney, S. L.; Robinson, C. S.; Destexhe, E. J.; Tomlinson, R.; Hicks, C. A. et al. (2004): Fluoxetine-induced change in rat brain expression of

brain-derived neurotrophic factor varies depending on length of treatment. In: *Neuroscience* 128 (3), S. 597–604. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.06.054.

26. Fournier, Jay C.; DeRubeis, Robert J.; Hollon, Steven D.; Dimidjian, Sona; Amsterdam, Jay D.; Shelton, Richard C.; Fawcett, Jan (2010): Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. In: *JAMA* 303 (1), S. 47–53. DOI: 10.1001/jama.2009.1943.
27. Franz, Matthias; Jenett, Dörte; Seidler, Daniel; Schäfer, Ralf; Wutzler, Uwe; Kämmerer, Wolfgang et al. (2020): Wirksamkeit stationärer psychodynamischer Psychotherapie bei Depressionen. In: *Psychotherapeut* 65 (5), S. 390–397. Online verfügbar unter https://epub.uni-regensburg.de/49776/.
28. Fujimura, Hironobu; Altar, C. Anthony; Chen, Ruoyan; Nakamura, Takashi; Nakahashi, Takeshi; Kambayashi, Jun-ichi et al. (2002): Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. In: *Thrombosis and haemostasis* 87 (4), S. 728–734.
29. Garza, Antonio A.; Ha, Tony G.; Garcia, Celithelma; Chen, Michael J.; Russo-Neustadt, Amelia A. (2004): Exercise, antidepressant treatment, and BDNF mRNA expression in the aging brain. In: *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 77 (2), S. 209–220.
30. Gentry, Jennifer J.; Barker, Philip A.; Carter, Bruce D. (2004): The p75 neurotrophin receptor: multiple interactors and numerous functions. In: Luigi Aloe und Laura Calzà (Hg.): NGF and related molecuoles in health and disease, Bd. 146. Amsterdam: Elsevier (Progress in brain research), S. 25–39.
31. Gervasoni, Nicola; Aubry, Jean-Michel; Bondolfi, Guido; Osiek, Christian; Schwald, Michèle; Bertschy, Gilles; Karege, Félicien (2005): Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. In: *Neuropsychobiology* 51 (4), S. 234–238. DOI: 10.1159/000085725.
32. Gurvits, Tamara V.; Shenton, Martha E.; Hokama, Hiroto; Ohta, Hirokazu; Lasko, Natasha B.; Gilbertson, Mark W. et al. (1996): Magnetic Resonance Imaging Study of Hippocampal Volume in Chronic, Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder. In: *Biological psychiatry* 40 (11), S. 1091–1099. DOI: 10.1016/S0006-3223(96)00229-6.

33. Härter, Martin; Prien, Peggy (2023): The Diagnosis and Treatment of Unipolar Depression: National Disease Management Guideline. In: *Deutsches Ärzteblatt International* 120 (20), S. 355–361. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0074.
34. Haubensak, W.; Narz, F.; Heumann, R.; Lessmann, V. (1998): BDNF-GFP containing secretory granules are localized in the vicinity of synaptic junctions of cultured cortical neurons. In: *Journal of cell science* 111 (Pt 11), S. 1483–1493.
35. Hohn, A.; Leibrock, J.; Bailey, K.; Barde, Y. A. (1990): Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. In: *Nature* 344 (6264), S. 339–341. DOI: 10.1038/344339a0.
36. Hoshaw, Brian A.; Malberg, Jessica E.; Lucki, Irwin (2005): Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. In: *Brain research* 1037 (1-2), S. 204–208. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.01.007.
37. Huber, Dorothea; Klug, Günther (2012): Psychodynamische Therapie der Depression. In: *Psychiatr. Psychother. up2date* 6 (02), S. 85–96. DOI: 10.1055/s-0031-1277006.
38. Jacobi, Frank; Höfler, Michael; Siegert, Jens; Mack, Simon; Gerschler, Anja; Scholl, Lucie et al. (2014): Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). In: *International journal of methods in psychiatric research* 23 (3), S. 304–319. DOI: 10.1002/mpr.1439.
39. Jin, Yang; Sun, Li Hua; Yang, Wei; Cui, Ran Ji; Xu, Song Bai (2019): The Role of BDNF in the Neuroimmune Axis Regulation of Mood Disorders. In: *Front. Neurol.* 10, S. 454302. DOI: 10.3389/fneur.2019.00515.
40. Kerschensteiner, M.; Gallmeier, E.; Behrens, L.; Leal, V. V.; Misgeld, T.; Klinkert, W. E. et al. (1999): Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? In: *The Journal of experimental medicine* 189 (5), S. 865–870.
41. Kessler, Ronald C.; Berglund, Patricia; Demler, Olga; Jin, Robert; Koretz, Doreen; Merikangas, Kathleen R. et al. (2003): The epidemiology of major

depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). In: *JAMA* 289 (23), S. 3095–3105. DOI: 10.1001/jama.289.23.3095.

42. Klein, Anders B.; Williamson, Rebecca; Santini, Martin A.; Clemmensen, Christoffer; Ettrup, Anders; Rios, Maribel et al. (2011): Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 14 (3), S. 347–353. DOI: 10.1017/S1461145710000738.
43. Koch, Jakob M.; Hinze-Selch, Dunja; Stingele, Karoline; Huchzermeier, Christian; Goder, Robert; Seeck-Hirschner, Mareen; Aldenhoff, Josef B. (2009): Changes in CREB phosphorylation and BDNF plasma levels during psychotherapy of depression. In: *Psychotherapy and psychosomatics* 78 (3), S. 187–192. DOI: 10.1159/000209350.
44. Kojima, Masami; Ishii, Chiaki; Sano, Yoshitake; Mizui, Toshiyuki; Furuichi, Teiichi (2020): Journey of brain-derived neurotrophic factor: from intracellular trafficking to secretion. In: *Cell Tissue Res* 382 (1), S. 125–134. DOI: 10.1007/s00441-020-03274-x.
45. Lauterborn, Julie C.; Truong, Giang S.; Baudry, Michel; Bi, Xiaoning; Lynch, Gary; Gall, Christine M. (2003): Chronic elevation of brain-derived neurotrophic factor by ampakines. In: *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 307 (1), S. 297–305. DOI: 10.1124/jpet.103.053694.
46. Lee, Jaewon; Duan, Wenzhen; Mattson, Mark P. (2002): Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. In: *Journal of neurochemistry* 82 (6), S. 1367–1375.
47. Lindgren, Lenita; Bergdahl, Jan; Nyberg, Lars (2016): Longitudinal Evidence for Smaller Hippocampus Volume as a Vulnerability Factor for Perceived Stress. In: *Cereb Cortex* 26 (8), S. 3527–3533. DOI: 10.1093/cercor/bhw154.
48. List, Eveline (2009): Psychoanalyse. Geschichte, Theorien, Anwendungen. 1. Aufl. Wien: facultas.wuv (UTB Psychologie, Medizin, 3185). Online verfügbar unter http://www.utb-studi-e-book.de/9783838531854.
49. Liu, Qingqing; He, Hairong; Yang, Jin; Feng, Xiaojie; Zhao, Fanfan; Lyu, Jun (2020): Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. In: *Journal of psychiatric research* 126, S. 134–140. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.08.002.

50. Liu, Wei; Ge, Tongtong; Leng, Yashu; Pan, Zhenxiang; Fan, Jie; Yang, Wei; Cui, Ranji (2017): The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. In: *Neural Plasticity* 2017, S. 6871089. DOI: 10.1155/2017/6871089.
51. Lu, Yuan; Christian, Kimberly; Lu, Bai (2008): BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? In: *Neurobiology of learning and memory* 89 (3), S. 312–323. DOI: 10.1016/j.nlm.2007.08.018.
52. MacQueen, G.; Frodl, T. (2011): The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? In: *Molecular psychiatry* 16 (3), S. 252–264. DOI: 10.1038/mp.2010.80.
53. Marloes J. A. G. Henckens; Erno J. Hermans; Zhenwei Pu; Marian Joëls; Guillén Fernández (2009): Stressed Memories: How Acute Stress Affects Memory Formation in Humans. In: *J. Neurosci.* 29 (32), S. 10111–10119. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1184-09.2009.
54. Marvanová, M.; Lakso, M.; Pirhonen, J.; Nawa, H.; Wong, G.; Castrén, E. (2001): The neuroprotective agent memantine induces brain-derived neurotrophic factor and trkB receptor expression in rat brain. In: *Molecular and cellular neurosciences* 18 (3), S. 247–258. DOI: 10.1006/mcne.2001.1027.
55. McNamara, Mary E.; Shumake, Jason; Stewart, Rochelle A.; Labrada, Jocelyn; Alario, Alexandra; Allen, John J. B. et al. (2021): Multifactorial prediction of depression diagnosis and symptom dimensions. In: *Psychiatry Research* 298, S. 113805. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.113805.
56. McPherson, Susan; Wicks, Claire; Tercelli, Ilaria (2020): Patient experiences of psychological therapy for depression: a qualitative metasynthesis. In: *BMC Psychiatry* 20 (1), S. 313. DOI: 10.1186/s12888-020-02682-1.
57. Möller, Hans-Jürgen; Falkai, Peter (2023): Is the serotonin hypothesis/theory of depression still relevant? Methodological reflections motivated by a recently published umbrella review. In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 273 (1), S. 1–3. DOI: 10.1007/s00406-022-01549-8.
58. Moncrieff, Joanna; Cooper, Ruth E.; Stockmann, Tom; Amendola, Simone; Hengartner, Michael P.; Horowitz, Mark A. (2023): The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. In: *Mol Psychiatry* 28 (8), S. 3243–3256. DOI: 10.1038/s41380-022-01661-0.

59. Monteggia, Lisa M.; Barrot, Michel; Powell, Craig M.; Berton, Olivier; Galanis, Victor; Gemelli, Terry et al. (2004): Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (29), S. 10827–10832. DOI: 10.1073/pnas.0402141101.
60. Müller, M. B.; Toschi, N.; Kresse, A. E.; Post, A.; Keck, M. E. (2000): Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 23 (2), S. 205–215. DOI: 10.1016/S0893-133X(00)00099-3.
61. Nagahara, Alan H.; Tuszynski, Mark H. (2011): Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. In: *Nature Reviews Drug Discovery* 10, 209 EP -. DOI: 10.1038/nrd3366.
62. Neeper, S. A.; Gómez-Pinilla, F.; Choi, J.; Cotman, C. W. (1996): Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. In: *Brain research* 726 (1-2), S. 49–56.
63. Nibuya, M.; Morinobu, S.; Duman, R. S. (1995): Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15 (11), S. 7539–7547. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.15-11-07539.1995.
64. Nibuya, M.; Nestler, E. J.; Duman, R. S. (1996): Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16 (7), S. 2365–2372.
65. Orlinsky, David E. (1999): The master therapist: Ideal character or clinical fiction? Comments and questions on Jennings and Skovholt's "The Cognitive, Emotional, and Relational Characteristics of Master Therapists.". In: *Journal of Counseling Psychology* 46 (1), S. 12–15. DOI: 10.1037/0022-0167.46.1.12.
66. Other common mental disorders: global health estimates (2017).
67. Pan, W.; Banks, W. A.; Fasold, M. B.; Bluth, J.; Kastin, A. J. (1998): Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. In: *Neuropharmacology* 37 (12), S. 1553–1561.

68. Peters, Eva M. J.; Hansen, Marit G.; Overall, Rupert W.; Nakamura, Motonobu; Pertile, Paolo; Klapp, Burghard F. et al. (2005): Control of human hair growth by neurotrophins: brain-derived neurotrophic factor inhibits hair shaft elongation, induces catagen, and stimulates follicular transforming growth factor beta2 expression. In: *The Journal of investigative dermatology* 124 (4), S. 675–685. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23648.x.
69. Pössel, Patrick; Smith, Eric (2020): Integrating Beck's Cognitive Theory of Depression and the Hopelessness Model in an Adolescent Sample. In: *J Abnorm Child Psychol* 48 (3), S. 435–451. DOI: 10.1007/s10802-019-00604-8.
70. Prakash, Ys; Thompson, Michael A.; Meuchel, Lucas; Pabelick, Christina M.; Mantilla, Carlos B.; Zaidi, Syed; Martin, Richard J. (2010): Neurotrophins in lung health and disease. In: *Expert review of respiratory medicine* 4 (3), S. 395–411. DOI: 10.1586/ers.10.29.
71. Psychodynamische Psychotherapie (2011). Online verfügbar unter http://www.ciando.com/img/books/extract/3608268103_lp.pdf.
72. Rasmusson, Ann M.; Shi, Libin; Duman, Ronald (2002): Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 27 (2), S. 133–142. DOI: 10.1016/S0893-133X(02)00286-5.
73. Rief, Winfried; Joormann, Jutta (2019): Revisiting the Cognitive Model of Depression: The Role of Expectations. In: *1* 1 (1), Artikel e32605, S. 1–19. DOI: 10.32872/cpe.v1i1.32605.
74. Rios, M.; Fan, G.; Fekete, C.; Kelly, J.; Bates, B.; Kuehn, R. et al. (2001): Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. In: *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)* 15 (10), S. 1748–1757. DOI: 10.1210/mend.15.10.0706.
75. Roceri, Mila; Cirulli, Francesca; Pessina, Cassandra; Peretto, Paolo; Racagni, Giorgio; Riva, Marco A. (2004): Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions. In: *Biological psychiatry* 55 (7), S. 708–714. DOI: 10.1016/j.biopsych.2003.12.011.
76. Rudolf, Gerd (2003): Störungsmodell und Interventionsstrategien in der psychodynamischen Depressionsbehandlung. In: *Zeitschrift fur*

*Psychosomatische Medizin und Psychotherapie* 49 (4), S. 363–376. DOI: 10.13109/zptm.2003.49.4.363.

77. Rudolf, Gerd (2012): Strukturbezogene Psychotherapie. In: *Psychotherapeut* 57 (4), S. 357–372. DOI: 10.1007/s00278-012-0915-y.
78. Rudolf, Gerd (2018): Psychodynamische Psychotherapie. Die Arbeit an Konflikt, Struktur und Trauma. 1. Auflage. Stuttgart: Schattauer.
79. Rudolf, Gerd (2019): Psychodynamisch denken - tiefenpsychologisch handeln. Praxis der tiefenpsychologisch fundierten Psychotherapie. 3rd ed. Stuttgart: Schattauer.
80. Rush, A. John; Trivedi, Madhukar H.; Wisniewski, Stephen R.; Nierenberg, Andrew A.; Stewart, Jonathan W.; Warden, Diane et al. (2006): Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. In: *The American journal of psychiatry* 163 (11), S. 1905–1917. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905.
81. Russo-Neustadt, A. A.; Beard, R. C.; Huang, Y. M.; Cotman, C. W. (2000): Physical activity and antidepressant treatment potentiate the expression of specific brain-derived neurotrophic factor transcripts in the rat hippocampus. In: *Neuroscience* 101 (2), S. 305–312.
82. Sairanen, Mikko; Lucas, Guilherme; Ernfors, Patrik; Castrén, Maija; Castrén, Eero (2005): Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25 (5), S. 1089–1094. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3741-04.2005.
83. Sartorius, Nornam; Üstün, T. Bedirhan; Lecrubier, Yves; Wittchen, Hans-Ulrich (1996): Depression Comorbid with Anxiety: Results from the WHO Study on Psychological Disorders in Primary Health Care. In: *Br J Psychiatry* 168 (S30), S. 38–43. DOI: 10.1192/S0007125000298395.
84. SELIGMAN, M.E.P.; Maier, S. F.; GEER, J. (1979): Alleviation of Learned Helplessness in the Dog. In: J. D. Keehn (Hg.): Origins of madness. Psychopathology in animal life. Oxford: Pergamon, S. 401–409.
85. Shimizu, Eiji; Hashimoto, Kenji; Okamura, Naoe; Koike, Kaori; Komatsu, Naoya; Kumakiri, Chikara et al. (2003): Alterations of serum levels of brain-

derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. In: *Biological psychiatry* 54 (1), S. 70–75.

86. Shinohara, Kiyomi; Honyashiki, Mina; Imai, Hissei; Hunot, Vivien; Caldwell, Deborah M.; Davies, Philippa et al. (2013): Behavioural therapies versus other psychological therapies for depression. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 2013 (10), CD008696. DOI: 10.1002/14651858.CD008696.pub2.
87. Shirayama, Yukihiko; Chen, Andrew C-H; Nakagawa, Shin; Russell, David S.; Duman, Ronald S. (2002): Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22 (8), S. 3251–3261.
88. Shobeiri, Parnian; Bagherieh, Sara; Mirzayi, Parsa; Kalantari, Amirali; Mirmosayyeb, Omid; Teixeira, Antônio L.; Rezaei, Nima (2022): Serum and plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in individuals with eating disorders (EDs): a systematic review and meta-analysis. In: *J Eat Disord* 10 (1), S. 1–18. DOI: 10.1186/s40337-022-00630-w.
89. Siuciak, J. A.; Lewis, D. R.; Wiegand, S. J.; Lindsay, R. M. (1997): Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). In: *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 56 (1), S. 131–137. DOI: 10.1016/S0091-3057(96)00169-4.
90. Smith, M. A.; Makino, S.; Kvetnansky, R.; Post, R. M. (1995): Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15 (3 Pt 1), S. 1768–1777.
91. Wetmore, C.; Ernfors, P.; Persson, H.; Olson, L. (1990): Localization of brain-derived neurotrophic factor mRNA to neurons in the brain by in situ hybridization. In: *Experimental neurology* 109 (2), S. 141–152.
92. Wichers, Marieke; Riese, Harriëtte; Hodges, Taylor M.; Snippe, Evelien; Bos, Fionneke M. (2021): A Narrative Review of Network Studies in Depression: What Different Methodological Approaches Tell Us About Depression. In: *Front. Psychiatry* 12, S. 719490. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.719490.
93. Xu, Baoji; Goulding, Evan H.; Zang, Keling; Cepoi, David; Cone, Roger D.; Jones, Kevin R. et al. (2003): Brain-derived neurotrophic factor regulates energy

balance downstream of melanocortin-4 receptor. In: *Nature neuroscience* 6 (7), S. 736–742. DOI: 10.1038/nn1073.

94. Yamamoto, M.; Sobue, G.; Yamamoto, K.; Terao, S.; Mitsuma, T. (1996): Expression of mRNAs for neurotrophic factors (NGF, BDNF, NT-3, and GDNF) and their receptors (p75NGFR, trkA, trkB, and trkC) in the adult human peripheral nervous system and nonneural tissues. In: *Neurochemical research* 21 (8), S. 929–938.
95. Yang, Tao; Nie, Zheng; Shu, Haifeng; Kuang, Yongqin; Chen, Xin; Cheng, Jingmin et al. (2020): The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. In: *Front. Cell. Neurosci.* 14, S. 500839. DOI: 10.3389/fncel.2020.00082.
96. Zanta, Natália Cristina; Assad, Nadyme; Suchecki, Deborah (2023): Neurobiological mechanisms involved in maternal deprivation-induced behaviours relevant to psychiatric disorders. In: *Front. Mol. Neurosci.* 16, S. 1099284. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1099284.
97. Zhao, Xiao-Pei; Li, Hui; Dai, Ru-Ping (2022): Neuroimmune crosstalk through brain-derived neurotrophic factor and its precursor pro-BDNF: New insights into mood disorders. In: *World journal of psychiatry* 12 (3), S. 379–392. DOI: 10.5498/wjp.v12.i3.379.

98. Abramson, L. Y.; Seligman, M. E.; Teasdale, J. D. (1978): Learned helplessness in humans: critique and reformulation. In: *Journal of abnormal psychology* 87 (1), S. 49–74.
99. Adlard, Paul A.; Perreau, Victoria M.; Engesser-Cesar, Christie; Cotman, Carl W. (2004): The timecourse of induction of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus following voluntary exercise. In: *Neuroscience letters* 363 (1), S. 43–48. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.03.058.
100. Alloy, Lauren B.; Hammen, Constance (1991): Depression Runs in Families. New York, NY: Springer US.
101. Arosio, Beatrice; Guerini, Franca Rosa; Voshaar, Richard C. Oude; Aprahamian, Ivan (2021): Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Major Depression: Do We Have a Translational Perspective? In: *Front. Behav. Neurosci.* 15, S. 626906. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.626906.

102. Aydemir, Omer; Deveci, Artuner; Taneli, Fatma (2005): The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 29 (2), S. 261–265. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.009.

103. Barbany, Gisela; Persson, Håkan (1992): Regulation of Neurotrophin mRNA Expression in the Rat Brain by Glucocorticoids. In: *The European journal of neuroscience* 4 (5), S. 396–403.

104. Barde, Y. A.; Edgar, D.; Thoenen, H. (1982): Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. In: *The EMBO journal* 1 (5), S. 549–553.

105. Barrientos, R. M.; Sprunger, D. B.; Campeau, S.; Higgins, E. A.; Watkins, L. R.; Rudy, J. W.; Maier, S. F. (2003): Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist. In: *Neuroscience* 121 (4), S. 847–853.

106. Begliuomini, S.; Casarosa, E.; Pluchino, N.; Lenzi, E.; Centofanti, M.; Freschi, L. et al. (2007): Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 22 (4), S. 995–1002. DOI: 10.1093/humrep/del479.

107. Benraiss, A.; Chmielnicki, E.; Lerner, K.; Roh, D.; Goldman, S. A. (2001): Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21 (17), S. 6718–6731.

108. Bertelsen, A.; Harvald, B.; Hauge, M. (1977): A Danish twin study of manic-depressive disorders. In: *Br J Psychiatry* 130, S. 330–351.

109. Björkholm, Carl; Monteggia, Lisa M. (2016): BDNF - a key transducer of antidepressant effects. In: *Neuropharmacology* 102, S. 72–79. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.034.

110. Brieger, Peter (2019): Psychiatrische Versorgung in Deutschland – ein Überblick. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 62 (2), S. 121–127. DOI: 10.1007/s00103-018-2861-5.

111. Brunoni, André Russowsky; Lopes, Mariana; Fregni, Felipe (2008): A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and

BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 11 (8), S. 1169–1180. DOI: 10.1017/S1461145708009309.

112. Buchheim, Anna; Buchheim, Peter (2020): Psychodynamische Psychotherapie: Anwendungsprinzipien und Verfahrensformen. In: Jürgen Hoyer und Susanne Knappe (Hg.): Klinische Psychologie & Psychotherapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 409–426.

113. Busch, M. A.; Maske, U. E.; Ryl, L.; Schlack, R.; Hapke, U. (2013): Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 733–739. DOI: 10.1007/s00103-013-1688-3.

114. Buttenschøn, Henriette N.; Foldager, Leslie; Elfving, Betina; Poulsen, Pia H. P.; Uher, Rudolf; Mors, Ole (2015): Neurotrophic factors in depression in response to treatment. In: *Journal of affective disorders* 183, S. 287–294. DOI: 10.1016/j.jad.2015.05.027.

115. Castrén, Eero (2005): Is mood chemistry? In: *Nature reviews. Neuroscience* 6 (3), S. 241–246. DOI: 10.1038/nrn1629.

116. Chao, Moses V. (2003): Neurotrophins and their receptors: A convergence point for many signalling pathways. In: *Nature Reviews Neuroscience* 4, 299 EP -. DOI: 10.1038/nrn1078.

117. Colle, Romain; Gressier, Florence; Verstuyft, Céline; Deflesselle, Eric; Lépine, Jean-Pierre; Ferreri, Florian et al. (2015): Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and 6-month antidepressant remission in depressed Caucasian patients. In: *Journal of affective disorders* 175, S. 233–240. DOI: 10.1016/j.jad.2015.01.013.

118. Conner, J. M.; Lauterborn, J. C.; Yan, Q.; Gall, C. M.; Varon, S. (1997): Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: evidence for anterograde axonal transport. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 17 (7), S. 2295–2313.

119. Conti, Alana C.; Cryan, John F.; Dalvi, Ashutosh; Lucki, Irwin; Blendy, Julie A. (2002): cAMP response element-binding protein is essential for the upregulation of brain-derived neurotrophic factor transcription, but not the

behavioral or endocrine responses to antidepressant drugs. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22 (8), S. 3262–3268.

120. COPPEN, A. (1967): The Biochemistry of Affective Disorders. In: *Br J Psychiatry* 113 (504), S. 1237–1264. DOI: 10.1192/bjp.113.504.1237.

121. Cuijpers, Pim; van Straten, Annemieke; Andersson, Gerhard; van Oppen, Patricia (2008): Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. In: *Journal of consulting and clinical psychology* 76 (6), S. 909–922. DOI: 10.1037/a0013075.

122. Deuschle, M.; Gilles, M.; Scharnholz, B.; Lederbogen, F.; Lang, U. E.; Hellweg, R. (2013): Changes of serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during treatment with venlafaxine and mirtazapine: role of medication and response to treatment. In: *Pharmacopsychiatry* 46 (2), S. 54–58. DOI: 10.1055/s-0032-1321908.

123. Donovan, M. J.; Miranda, R. C.; Kraemer, R.; McCaffrey, T. A.; Tessarollo, L.; Mahadeo, D. et al. (1995): Neurotrophin and neurotrophin receptors in vascular smooth muscle cells. Regulation of expression in response to injury. In: *The American journal of pathology* 147 (2), S. 309–324.

124. Dreimüller, Nadine; Schlicht, Konrad Friedrich; Wagner, Stefanie; Peetz, Dirk; Borysenko, Liudmyla; Hiemke, Christoph et al. (2012): Early reactions of brain-derived neurotrophic factor in plasma (pBDNF) and outcome to acute antidepressant treatment in patients with Major Depression. In: *Neuropharmacology* 62 (1), S. 264–269. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.017.

125. Duman, Ronald S. (2004): Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. In: *Neuromolecular medicine* 5 (1), S. 11–25. DOI: 10.1385/NMM:5:1:011.

126. Elfving, Betina; Buttenschøn, Henriette N.; Foldager, Leslie; Poulsen, Pia H. P.; Andersen, Johan H.; Grynderup, Matias B. et al. (2012): Depression, the Val66Met polymorphism, age, and gender influence the serum BDNF level. In: *Journal of psychiatric research* 46 (9), S. 1118–1125. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.05.003.

127. Ernfors, P.; Lee, K. F.; Jaenisch, R. (1994): Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. In: *Nature* 368 (6467), S. 147–150. DOI: 10.1038/368147a0.

128. Fayard, B.; Loeffler, S.; Weis, J.; Vögelin, E.; Krüttgen, A. (2005): The secreted brain-derived neurotrophic factor precursor pro-BDNF binds to TrkB and p75NTR but not to TrkA or TrkC. In: *Journal of neuroscience research* 80 (1), S. 18–28. DOI: 10.1002/jnr.20432.

129. Fizke, Ella; Mueller, Axel; Huber, Dorothea (2017): Psychoanalytic inpatient psychotherapy of depression – Two naturalistic samples throughout the course of a decade. In: *European Journal of Psychotherapy & Counselling* 19 (4), S. 396–414. DOI: 10.1080/13642537.2017.1386224.

130. Foubert, G. de; Carney, S. L.; Robinson, C. S.; Destexhe, E. J.; Tomlinson, R.; Hicks, C. A. et al. (2004): Fluoxetine-induced change in rat brain expression of brain-derived neurotrophic factor varies depending on length of treatment. In: *Neuroscience* 128 (3), S. 597–604. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.06.054.

131. Fournier, Jay C.; DeRubeis, Robert J.; Hollon, Steven D.; Dimidjian, Sona; Amsterdam, Jay D.; Shelton, Richard C.; Fawcett, Jan (2010): Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. In: *JAMA* 303 (1), S. 47–53. DOI: 10.1001/jama.2009.1943.

132. Franz, Matthias; Jenett, Dörte; Seidler, Daniel; Schäfer, Ralf; Wutzler, Uwe; Kämmerer, Wolfgang et al. (2020a): Wirksamkeit stationärer psychodynamischer Psychotherapie bei Depressionen. In: *Psychotherapeut* 65 (5), S. 390–397. DOI: 10.1007/s00278-020-00440-y.

133. Franz, Matthias; Jenett, Dörte; Seidler, Daniel; Schäfer, Ralf; Wutzler, Uwe; Kämmerer, Wolfgang et al. (2020b): Wirksamkeit stationärer psychodynamischer Psychotherapie bei Depressionen. In: *Psychotherapeut* 65 (5), S. 390–397. Online verfügbar unter https://epub.uni-regensburg.de/49776/.

134. Fujimura, Hironobu; Altar, C. Anthony; Chen, Ruoyan; Nakamura, Takashi; Nakahashi, Takeshi; Kambayashi, Jun-ichi et al. (2002): Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. In: *Thrombosis and haemostasis* 87 (4), S. 728–734.

135. Garza, Antonio A.; Ha, Tony G.; Garcia, Celithelma; Chen, Michael J.; Russo-Neustadt, Amelia A. (2004): Exercise, antidepressant treatment, and

BDNF mRNA expression in the aging brain. In: *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 77 (2), S. 209–220.

136. Gentry, Jennifer J.; Barker, Philip A.; Carter, Bruce D. (2004): The p75 neurotrophin receptor: multiple interactors and numerous functions. In: Luigi Aloe und Laura Calzà (Hg.): NGF and related molecuoles in health and disease, Bd. 146. Amsterdam: Elsevier (Progress in brain research), S. 25–39.

137. Gervasoni, Nicola; Aubry, Jean-Michel; Bondolfi, Guido; Osiek, Christian; Schwald, Michèle; Bertschy, Gilles; Karege, Félicien (2005): Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. In: *Neuropsychobiology* 51 (4), S. 234–238. DOI: 10.1159/000085725.

138. Giese, Maria; Beck, Johannes; Brand, Serge; Muheim, Flavio; Hemmeter, Ulrich; Hatzinger, Martin et al. (2014): Fast BDNF serum level increase and diurnal BDNF oscillations are associated with therapeutic response after partial sleep deprivation. In: *Journal of psychiatric research* 59, S. 1–7. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.09.005.

139. Gonul, Ali Saffet; Akdeniz, Fisun; Taneli, Fatma; Donat, Ozlem; Eker, Cagdas; Vahip, Simavi (2005): Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. In: *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 255 (6), S. 381–386. DOI: 10.1007/s00406-005-0578-6.

140. Gurvits, Tamara V.; Shenton, Martha E.; Hokama, Hiroto; Ohta, Hirokazu; Lasko, Natasha B.; Gilbertson, Mark W. et al. (1996): Magnetic Resonance Imaging Study of Hippocampal Volume in Chronic, Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder. In: *Biological psychiatry* 40 (11), S. 1091–1099. DOI: 10.1016/S0006-3223(96)00229-6.

141. Härter, Martin; Prien, Peggy (2023): The Diagnosis and Treatment of Unipolar Depression: National Disease Management Guideline. In: *Deutsches Ärzteblatt International* 120 (20), S. 355–361. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0074.

142. Haubensak, W.; Narz, F.; Heumann, R.; Lessmann, V. (1998): BDNF-GFP containing secretory granules are localized in the vicinity of synaptic junctions of cultured cortical neurons. In: *Journal of cell science* 111 (Pt 11), S. 1483–1493.

143. Hellweg, R.; Ziegenhorn, A.; Heuser, I.; Deuschle, M. (2008): Serum concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in

depressed patients before and after antidepressant treatment. In: *Pharmacopsychiatry* 41 (2), S. 66–71. DOI: 10.1055/s-2007-1004594.

144. Hohn, A.; Leibrock, J.; Bailey, K.; Barde, Y. A. (1990): Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. In: *Nature* 344 (6264), S. 339–341. DOI: 10.1038/344339a0.

145. Hoshaw, Brian A.; Malberg, Jessica E.; Lucki, Irwin (2005): Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. In: *Brain research* 1037 (1-2), S. 204–208. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.01.007.

146. Huber, Dorothea; Klug, Günther (2012): Psychodynamische Therapie der Depression. In: *Psychiatr. Psychother. up2date* 6 (02), S. 85–96. DOI: 10.1055/s-0031-1277006.

147. Ihara, K.; Yoshida, H.; Jones, P. B.; Hashizume, M.; Suzuki, Y.; Ishijima, H. et al. (2016): Serum BDNF levels before and after the development of mood disorders: a case–control study in a population cohort. In: *Transl Psychiatry* 6 (4), e782-e782. DOI: 10.1038/tp.2016.47.

148. Jacobi, Frank; Höfler, Michael; Siegert, Jens; Mack, Simon; Gerschler, Anja; Scholl, Lucie et al. (2014): Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). In: *International journal of methods in psychiatric research* 23 (3), S. 304–319. DOI: 10.1002/mpr.1439.

149. Jin, Yang; Sun, Li Hua; Yang, Wei; Cui, Ran Ji; Xu, Song Bai (2019): The Role of BDNF in the Neuroimmune Axis Regulation of Mood Disorders. In: *Front. Neurol.* 10, S. 454302. DOI: 10.3389/fneur.2019.00515.

150. Kerschensteiner, M.; Gallmeier, E.; Behrens, L.; Leal, V. V.; Misgeld, T.; Klinkert, W. E. et al. (1999): Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? In: *The Journal of experimental medicine* 189 (5), S. 865–870.

151. Kessler, Ronald C.; Berglund, Patricia; Demler, Olga; Jin, Robert; Koretz, Doreen; Merikangas, Kathleen R. et al. (2003): The epidemiology of major

depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). In: *JAMA* 289 (23), S. 3095–3105. DOI: 10.1001/jama.289.23.3095.

152. Klein, Anders B.; Williamson, Rebecca; Santini, Martin A.; Clemmensen, Christoffer; Ettrup, Anders; Rios, Maribel et al. (2011): Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 14 (3), S. 347–353. DOI: 10.1017/S1461145710000738.

153. Koch, Jakob M.; Hinze-Selch, Dunja; Stingele, Karoline; Huchzermeier, Christian; Goder, Robert; Seeck-Hirschner, Mareen; Aldenhoff, Josef B. (2009): Changes in CREB phosphorylation and BDNF plasma levels during psychotherapy of depression. In: *Psychotherapy and psychosomatics* 78 (3), S. 187–192. DOI: 10.1159/000209350.

154. Kojima, Masami; Ishii, Chiaki; Sano, Yoshitake; Mizui, Toshiyuki; Furuichi, Teiichi (2020): Journey of brain-derived neurotrophic factor: from intracellular trafficking to secretion. In: *Cell Tissue Res* 382 (1), S. 125–134. DOI: 10.1007/s00441-020-03274-x.

155. Lauterborn, Julie C.; Truong, Giang S.; Baudry, Michel; Bi, Xiaoning; Lynch, Gary; Gall, Christine M. (2003): Chronic elevation of brain-derived neurotrophic factor by ampakines. In: *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 307 (1), S. 297–305. DOI: 10.1124/jpet.103.053694.

156. Lee, Jaewon; Duan, Wenzhen; Mattson, Mark P. (2002): Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. In: *Journal of neurochemistry* 82 (6), S. 1367–1375.

157. Lindgren, Lenita; Bergdahl, Jan; Nyberg, Lars (2016): Longitudinal Evidence for Smaller Hippocampus Volume as a Vulnerability Factor for Perceived Stress. In: *Cereb Cortex* 26 (8), S. 3527–3533. DOI: 10.1093/cercor/bhw154.

158. List, Eveline (2009): Psychoanalyse. Geschichte, Theorien, Anwendungen. 1. Aufl. Wien: facultas.wuv (UTB Psychologie, Medizin, 3185). Online verfügbar unter http://www.utb-studi-e-book.de/9783838531854.

159. Liu, Qingqing; He, Hairong; Yang, Jin; Feng, Xiaojie; Zhao, Fanfan; Lyu, Jun (2020): Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017:

Findings from the Global Burden of Disease study. In: *Journal of psychiatric research* 126, S. 134–140. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.08.002.

160. Liu, Wei; Ge, Tongtong; Leng, Yashu; Pan, Zhenxiang; Fan, Jie; Yang, Wei; Cui, Ranji (2017): The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. In: *Neural Plasticity* 2017, S. 6871089. DOI: 10.1155/2017/6871089.

161. Lu, Yuan; Christian, Kimberly; Lu, Bai (2008): BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? In: *Neurobiology of learning and memory* 89 (3), S. 312–323. DOI: 10.1016/j.nlm.2007.08.018.

162. MacQueen, G.; Frodl, T. (2011): The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? In: *Molecular psychiatry* 16 (3), S. 252–264. DOI: 10.1038/mp.2010.80.

163. Marloes J. A. G. Henckens; Erno J. Hermans; Zhenwei Pu; Marian Joëls; Guillén Fernández (2009): Stressed Memories: How Acute Stress Affects Memory Formation in Humans. In: *J. Neurosci.* 29 (32), S. 10111–10119. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1184-09.2009.

164. Marvanová, M.; Lakso, M.; Pirhonen, J.; Nawa, H.; Wong, G.; Castrén, E. (2001): The neuroprotective agent memantine induces brain-derived neurotrophic factor and trkB receptor expression in rat brain. In: *Molecular and cellular neurosciences* 18 (3), S. 247–258. DOI: 10.1006/mcne.2001.1027.

165. Matrisciano, Francesco; Bonaccorso, Stefania; Ricciardi, Angelo; Scaccianoce, Sergio; Panaccione, Isabella; Wang, Lily et al. (2009): Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. In: *Journal of psychiatric research* 43 (3), S. 247–254. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.014.

166. McNamara, Mary E.; Shumake, Jason; Stewart, Rochelle A.; Labrada, Jocelyn; Alario, Alexandra; Allen, John J. B. et al. (2021): Multifactorial prediction of depression diagnosis and symptom dimensions. In: *Psychiatry Research* 298, S. 113805. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.113805.

167. McPherson, Susan; Wicks, Claire; Tercelli, Ilaria (2020): Patient experiences of psychological therapy for depression: a qualitative metasynthesis. In: *BMC Psychiatry* 20 (1), S. 313. DOI: 10.1186/s12888-020-02682-1.

168. Mikoteit, Thorsten; Beck, Johannes; Eckert, Anne; Hemmeter, Ulrich; Brand, Serge; Bischof, Roland et al. (2014): High baseline BDNF serum levels

and early psychopathological improvement are predictive of treatment outcome in major depression. In: *Psychopharmacology* 231 (15), S. 2955–2965. DOI: 10.1007/s00213-014-3475-8.

169. Molendijk, M. L.; Spinhoven, P.; Polak, M.; Bus, B. A. A.; Penninx, B. W. J. H.; Elzinga, B. M. (2014): Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). In: *Molecular psychiatry* 19 (7), S. 791–800. DOI: 10.1038/mp.2013.105.

170. Molendijk, Marc L.; Haffmans, Judith P. M.; Bus, Boudewijn A. A.; Spinhoven, Philip; Penninx, Brenda W. J. H.; Prickaerts, Jos et al. (2012): Serum BDNF concentrations show strong seasonal variation and correlations with the amount of ambient sunlight. In: *PLOS ONE* 7 (11), e48046. DOI: 10.1371/journal.pone.0048046.

171. Möller, Hans-Jürgen; Falkai, Peter (2023): Is the serotonin hypothesis/theory of depression still relevant? Methodological reflections motivated by a recently published umbrella review. In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 273 (1), S. 1–3. DOI: 10.1007/s00406-022-01549-8.

172. Moncrieff, Joanna; Cooper, Ruth E.; Stockmann, Tom; Amendola, Simone; Hengartner, Michael P.; Horowitz, Mark A. (2023): The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. In: *Mol Psychiatry* 28 (8), S. 3243–3256. DOI: 10.1038/s41380-022-01661-0.

173. Monteggia, Lisa M.; Barrot, Michel; Powell, Craig M.; Berton, Olivier; Galanis, Victor; Gemelli, Terry et al. (2004): Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (29), S. 10827–10832. DOI: 10.1073/pnas.0402141101.

174. Müller, M. B.; Toschi, N.; Kresse, A. E.; Post, A.; Keck, M. E. (2000): Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 23 (2), S. 205–215. DOI: 10.1016/S0893-133X(00)00099-3.

175. Nagahara, Alan H.; Tuszynski, Mark H. (2011): Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. In: *Nature Reviews Drug Discovery* 10, 209 EP -. DOI: 10.1038/nrd3366.

176. Neeper, S. A.; Gómez-Pinilla, F.; Choi, J.; Cotman, C. W. (1996): Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. In: *Brain research* 726 (1-2), S. 49–56.

177. Nibuya, M.; Morinobu, S.; Duman, R. S. (1995): Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15 (11), S. 7539–7547. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.15-11-07539.1995.

178. Nibuya, M.; Nestler, E. J.; Duman, R. S. (1996): Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16 (7), S. 2365–2372.

179. Orlinsky, David E. (1999): The master therapist: Ideal character or clinical fiction? Comments and questions on Jennings and Skovholt's "The Cognitive, Emotional, and Relational Characteristics of Master Therapists.". In: *Journal of Counseling Psychology* 46 (1), S. 12–15. DOI: 10.1037/0022-0167.46.1.12.

180. Other common mental disorders: global health estimates (2017).

181. Pan, W.; Banks, W. A.; Fasold, M. B.; Bluth, J.; Kastin, A. J. (1998): Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. In: *Neuropharmacology* 37 (12), S. 1553–1561.

182. Peters, Eva M. J.; Hansen, Marit G.; Overall, Rupert W.; Nakamura, Motonobu; Pertile, Paolo; Klapp, Burghard F. et al. (2005): Control of human hair growth by neurotrophins: brain-derived neurotrophic factor inhibits hair shaft elongation, induces catagen, and stimulates follicular transforming growth factor beta2 expression. In: *The Journal of investigative dermatology* 124 (4), S. 675–685. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23648.x.

183. Polyakova, Maryna; Schlögl, Haiko; Sacher, Julia; Schmidt-Kassow, Maren; Kaiser, Jochen; Stumvoll, Michael et al. (2017): Stability of BDNF in Human Samples Stored Up to 6 Months and Correlations of Serum and EDTA-Plasma Concentrations. In: *International journal of molecular sciences* 18 (6), S. 1189. DOI: 10.3390/ijms18061189.

184. Pössel, Patrick; Smith, Eric (2020): Integrating Beck's Cognitive Theory of Depression and the Hopelessness Model in an Adolescent Sample. In: *J Abnorm Child Psychol* 48 (3), S. 435–451. DOI: 10.1007/s10802-019-00604-8.

185. Prakash, Ys; Thompson, Michael A.; Meuchel, Lucas; Pabelick, Christina M.; Mantilla, Carlos B.; Zaidi, Syed; Martin, Richard J. (2010): Neurotrophins in lung health and disease. In: *Expert review of respiratory medicine* 4 (3), S. 395–411. DOI: 10.1586/ers.10.29.

186. Psychodynamische Psychotherapie (2011). Online verfügbar unter http://www.ciando.com/img/books/extract/3608268103_lp.pdf.

187. Rasmusson, Ann M.; Shi, Libin; Duman, Ronald (2002): Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 27 (2), S. 133–142. DOI: 10.1016/S0893-133X(02)00286-5.

188. Ren-Patterson, Renee F.; Cochran, Lauren W.; Holmes, Andrew; Sherrill, Suzanne; Huang, Su-Jan; Tolliver, Teresa et al. (2005): Loss of brain-derived neurotrophic factor gene allele exacerbates brain monoamine deficiencies and increases stress abnormalities of serotonin transporter knockout mice. In: *Journal of neuroscience research* 79 (6), S. 756–771. DOI: 10.1002/jnr.20410.

189. Rief, Winfried; Joormann, Jutta (2019): Revisiting the Cognitive Model of Depression: The Role of Expectations. In: *1* 1 (1), Artikel e32605, S. 1–19. DOI: 10.32872/cpe.v1i1.32605.

190. Rios, M.; Fan, G.; Fekete, C.; Kelly, J.; Bates, B.; Kuehn, R. et al. (2001): Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. In: *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)* 15 (10), S. 1748–1757. DOI: 10.1210/mend.15.10.0706.

191. Roceri, Mila; Cirulli, Francesca; Pessina, Cassandra; Peretto, Paolo; Racagni, Giorgio; Riva, Marco A. (2004): Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions. In: *Biological psychiatry* 55 (7), S. 708–714. DOI: 10.1016/j.biopsych.2003.12.011.

192. Rudolf, Gerd (2003): Störungsmodell und Interventionsstrategien in der psychodynamischen Depressionsbehandlung. In: *Zeitschrift fur*

*Psychosomatische Medizin und Psychotherapie* 49 (4), S. 363–376. DOI: 10.13109/zptm.2003.49.4.363.

193. Rudolf, Gerd (2012): Strukturbezogene Psychotherapie. In: *Psychotherapeut* 57 (4), S. 357–372. DOI: 10.1007/s00278-012-0915-y.

194. Rudolf, Gerd (2018): Psychodynamische Psychotherapie. Die Arbeit an Konflikt, Struktur und Trauma. 1. Auflage. Stuttgart: Schattauer.

195. Rudolf, Gerd (2019): Psychodynamisch denken - tiefenpsychologisch handeln. Praxis der tiefenpsychologisch fundierten Psychotherapie. 3rd ed. Stuttgart: Schattauer.

196. Rush, A. John; Trivedi, Madhukar H.; Wisniewski, Stephen R.; Nierenberg, Andrew A.; Stewart, Jonathan W.; Warden, Diane et al. (2006): Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. In: *The American journal of psychiatry* 163 (11), S. 1905–1917. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905.

197. Russo-Neustadt, A. A.; Beard, R. C.; Huang, Y. M.; Cotman, C. W. (2000): Physical activity and antidepressant treatment potentiate the expression of specific brain-derived neurotrophic factor transcripts in the rat hippocampus. In: *Neuroscience* 101 (2), S. 305–312.

198. Sairanen, Mikko; Lucas, Guilherme; Ernfors, Patrik; Castrén, Maija; Castrén, Eero (2005): Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25 (5), S. 1089–1094. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3741-04.2005.

199. Sartorius, Nornam; Üstün, T. Bedirhan; Lecrubier, Yves; Wittchen, Hans-Ulrich (1996): Depression Comorbid with Anxiety: Results from the WHO Study on Psychological Disorders in Primary Health Care. In: *Br J Psychiatry* 168 (S30), S. 38–43. DOI: 10.1192/S0007125000298395.

200. SELIGMAN, M.E.P.; Maier, S. F.; GEER, J. (1979): Alleviation of Learned Helplessness in the Dog. In: J. D. Keehn (Hg.): Origins of madness. Psychopathology in animal life. Oxford: Pergamon, S. 401–409.

201. Sen, Srijan; Duman, Ronald; Sanacora, Gerard (2008): Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-

analyses and implications. In: *Biological psychiatry* 64 (6), S. 527–532. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.05.005.

202. Shimizu, Eiji; Hashimoto, Kenji; Okamura, Naoe; Koike, Kaori; Komatsu, Naoya; Kumakiri, Chikara et al. (2003): Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. In: *Biological psychiatry* 54 (1), S. 70–75.

203. Shinohara, Kiyomi; Honyashiki, Mina; Imai, Hissei; Hunot, Vivien; Caldwell, Deborah M.; Davies, Philippa et al. (2013): Behavioural therapies versus other psychological therapies for depression. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 2013 (10), CD008696. DOI: 10.1002/14651858.CD008696.pub2.

204. Shirayama, Yukihiko; Chen, Andrew C-H; Nakagawa, Shin; Russell, David S.; Duman, Ronald S. (2002): Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22 (8), S. 3251–3261.

205. Shobeiri, Parnian; Bagherieh, Sara; Mirzayi, Parsa; Kalantari, Amirali; Mirmosayyeb, Omid; Teixeira, Antônio L.; Rezaei, Nima (2022): Serum and plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in individuals with eating disorders (EDs): a systematic review and meta-analysis. In: *J Eat Disord* 10 (1), S. 1–18. DOI: 10.1186/s40337-022-00630-w.

206. Siuciak, J. A.; Lewis, D. R.; Wiegand, S. J.; Lindsay, R. M. (1997): Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). In: *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 56 (1), S. 131–137. DOI: 10.1016/S0091-3057(96)00169-4.

207. Smith, M. A.; Makino, S.; Kvetnansky, R.; Post, R. M. (1995): Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15 (3 Pt 1), S. 1768–1777.

208. Wetmore, C.; Ernfors, P.; Persson, H.; Olson, L. (1990): Localization of brain-derived neurotrophic factor mRNA to neurons in the brain by in situ hybridization. In: *Experimental neurology* 109 (2), S. 141–152.

209. Wichers, Marieke; Riese, Harriëtte; Hodges, Taylor M.; Snippe, Evelien; Bos, Fionneke M. (2021): A Narrative Review of Network Studies in Depression:

What Different Methodological Approaches Tell Us About Depression. In: *Front. Psychiatry* 12, S. 719490. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.719490.

210. Xu, Baoji; Goulding, Evan H.; Zang, Keling; Cepoi, David; Cone, Roger D.; Jones, Kevin R. et al. (2003): Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. In: *Nature neuroscience* 6 (7), S. 736–742. DOI: 10.1038/nn1073.

211. Yamamoto, M.; Sobue, G.; Yamamoto, K.; Terao, S.; Mitsuma, T. (1996): Expression of mRNAs for neurotrophic factors (NGF, BDNF, NT-3, and GDNF) and their receptors (p75NGFR, trkA, trkB, and trkC) in the adult human peripheral nervous system and nonneural tissues. In: *Neurochemical research* 21 (8), S. 929–938.

212. Yang, Tao; Nie, Zheng; Shu, Haifeng; Kuang, Yongqin; Chen, Xin; Cheng, Jingmin et al. (2020): The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. In: *Front. Cell. Neurosci.* 14, S. 500839. DOI: 10.3389/fncel.2020.00082.

213. Zanta, Natália Cristina; Assad, Nadyme; Suchecki, Deborah (2023): Neurobiological mechanisms involved in maternal deprivation-induced behaviours relevant to psychiatric disorders. In: *Front. Mol. Neurosci.* 16, S. 1099284. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1099284.

214. Zhao, Xiao-Pei; Li, Hui; Dai, Ru-Ping (2022): Neuroimmune crosstalk through brain-derived neurotrophic factor and its precursor pro-BDNF: New insights into mood disorders. In: *World journal of psychiatry* 12 (3), S. 379–392. DOI: 10.5498/wjp.v12.i3.379.

215. Ziegenhorn, Andreas A.; Schulte-Herbrüggen, Olaf; Danker-Hopfe, Heidi; Malbranc, Monique; Hartung, Heinz-Dieter; Anders, Dirk et al. (2007): Serum neurotrophins--a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. In: *Neurobiology of aging* 28 (9), S. 1436–1445. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.011.