

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative
Erkrankungen

**Auswirkungen einer Depression im Laufe des Lebens auf die
spätere Entwicklung von quantitativen Funktionsparametern**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Straub, Stephanie

2020

Dekan:

Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. W. Mätzler

2. Berichterstatter:

Professor Dr. A. Nieß

Tag der Disputation:

24.11.2020

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	- 5 -
1. EINLEITUNG	- 7 -
1.1 Krankheitsbild Depression.....	- 6 -
1.1.1 Epidemiologie, Definition und Klinik	- 7 -
1.1.2 Verlauf und Formen einer Depression	- 8 -
1.1.3 Pathophysiologie der Depression.....	- 9 -
1.1.4 Risikofaktoren.....	- 10 -
1.1.5 Komorbidität	- 10 -
1.1.6 Diagnostik der Depression	- 11 -
1.1.7 Therapie der Depression.....	- 12 -
1.2 Depression in der Prodromalphase des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS)- 13 -	
1.2.1 Bekannte Prodromalmarker für das IPS.....	- 13 -
1.2.2 Spezifische Darstellung der ausgesuchten Prodromalmarker (Motorik, Kognition, Exekutive Funktion) in Bezug auf das IPS	- 14 -
1.2.3 Zusammenhang der Depression mit dem IPS	- 15 -
1.2.4 Auswirkungen von physischer Aktivität auf die Ausprägung der ausgesuchten Funktionsmarker und die Entwicklung einer Depression	- 15 -
1.3 Zusammenhang der Depression mit der Demenz	- 16 -
1.4 Die Rolle der Basalganglien im Prozess der Depression	- 17 -
1.5 Erfassung von motorischen und kognitiven Einschränkungen	- 21 -
1.5.1 Erfassung motorischer Einschränkungen.....	- 21 -
1.5.2 Erfassung kognitiver Einschränkungen	- 22 -
1.5.3 Erfassung der Exekutiven Funktionen (EF).....	- 22 -
1.6 Fragestellung	- 23 -
2. MATERIAL UND METHODEN	- 24 -
2.1 Überblick über die TREND-Studie	- 24 -

2.2 Durchführung der Studie	- 25 -
2.2.1 Früherkennung der aktuellen depressiven Episode	- 26 -
2.2.2 Quantitative Bewegungsanalyse	- 26 -
2.2.3 MDS-UPDRS III.....	- 28 -
2.2.4 Kognitive Testungen.....	- 28 -
2.3 Definition der Gruppen	- 30 -
2.4 Definition der Testparameter	- 34 -
2.5 Statistische Analyse	- 36 -
3. ERGEBNISSE	- 38 -
3.1 Überblick über die TREND-Kohorte.....	- 38 -
3.2 Vergleich der Testparameter zwischen den beiden Gruppen der positiven und negativen Depressionsanamnese.....	- 39 -
3.2.1 Parameter der motorischen Leistungsfähigkeit: Ganggeschwindigkeit.....	- 39 -
3.2.2 Parameter der motorischen Leistungsfähigkeit: MDS-UPDRS III	- 43 -
3.2.3 CERAD-Summenscore	- 46 -
3.2.4 Mini-Mental Status (MMST).....	- 50 -
3.2.5 Dual Task Kosten (DTC)	- 54 -
4. DISKUSSION	- 57 -
4.1 Progression ausgewählter Parameter bei Probanden mit positiver und negativer Depressionsanamnese als Hinweis auf beginnende neurodegenerative Prozesse.....	- 59 -
4.1.1 Parameter der motorischen Leistungsfähigkeit.....	- 59 -
4.1.2 Parameter der kognitiven Leistungsfähigkeit: CERAD-Summenscore und Mini- Mental-Test (MMST)	- 65 -
4.1.3 Parameter der Exekutiven Funktionen: Dual Task Kosten (dual task costs, DTC).....	- 70 -
4.2 Zusatzaspekt: Ganggeschwindigkeit im gesamten Vergleich.....	- 76 -
4.3 Limitationen, Einschränkungen und Potential der Arbeit	- 79 -

4.4 Ausblick.....	- 80 -
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	- 81 -
6. TABELLENVERZEICHNIS.....	- 82 -
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	- 84 -
8. LITERATURVERZEICHNIS.....	- 85 -
9. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	- 96 -
10. DANKSAGUNG.....	- 97 -

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADL	Activity of Daily Living (Aktivitäts-Fragebogen)
BDI	Beck's Depression Inventory
BGS	Bundes Gesundheits Survey
BL	Baseline (Grunduntersuchung)
CERAD	Consortium to establish a registry of Alzheimer Dementia
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression scale (Depressionsfragebogen)
DGPPN	Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DSM-V	Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders
DT	Dual Tasking
DTC	Dual-Task Costs (Dual Task Kosten)
EF	Exekutive Funktionen
FU	Follow-Up (Folgeuntersuchung)
GDS	Geriatric Depression Scale (Geriatrischer Depressions-Fragebogen)
GPe	Globus pallidus externus

GPI	Globus pallidus internus
HAM-D	Hamilton-Depressions-Skala
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems -10
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
ITUG	Timed-Up and Go-Test
IWalk	Instrumental Long Walk Plugin
MDR-UPDRS	Movement disorder society-unified Parkinson disease rating scale
MMST	Mini-Mental-Status Examination
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
RBD	rapid eye movement sleep behavior disorder
RBDSQ	rapid eye movement sleep behavior disorder screening questionnaire
RKI	Robert-Koch Institut
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
STH	Nucleus subthalamicus
WHO	World Health Organization

1. EINLEITUNG

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, inwiefern sich eine Depression im Laufe des Lebens auf die spätere Entwicklung kognitiver, motorischer und exekutiver Leistungen auswirkt. Die Fragestellung leitet sich aus Ergebnissen mehrerer Studien ab, die einen Zusammenhang zwischen Depressionen und neurodegenerativen Prozessen vermuten lassen.

1.1 Krankheitsbild Depression

1.1.1 Epidemiologie, Definition und Klinik

Die unipolare Depression ist mit einer 12-Monatsprävalenz von 4-8,5% in Deutschland eine der häufigsten psychischen Erkrankungen (1–3). Laut der *World Health Organisation* (WHO) sind weltweit mehr als 300 Millionen Menschen betroffen (4), wobei ein Ungleichgewicht der Geschlechterverteilung besteht. So beträgt die 12-Monatsprävalenz des weiblichen Teils der Bevölkerung 9,2-12,2%, während die der Männer mit 4,0- 5,7% deutlich niedriger ist (1,3,5,6). Die Wahrscheinlichkeit einmal im Leben an einer Depression zu erkranken beträgt 16-20% (7). Der Altersgipfel liegt zwischen 18 und 39 Jahren (2,3,5,8). Einige Studien zeigten auch ein gehäuftes Auftreten von Depressionen in höheren Altersgruppen, definiert als 65 Jahre und älter. Es wird vermutet, dass dies mit dem Alterungsprozess zusammenhängt, welcher vor allem durch körperlichen und kognitiven Abbau und einer Abnahme an sozialen Kontakten nach dem Tod des Partners gekennzeichnet ist (9,10). In Heimen und ähnlichen Institutionen wird die 12-Monatsprävalenz der Depression bei den älteren Bewohnern auf 15-25% geschätzt (7). Die Depression stellt, neben dem persönlichen Leid, auch einen enormen Kostenfaktor für die Gesundheitssysteme dar. Sie zählt zu einer der Hauptgründe für Fehltage, Kündigungen und einer unproduktiven Arbeitsweise (3).

Die drei Hauptmerkmalen der klinischen Ausprägung einer Depression (7) sind:

- eine gedrückte, depressive Stimmung
- Interessenverlust, Freudlosigkeit

- Antriebsmangel, erhöhte Ermüdbarkeit

Die gedrückte Stimmung zeigt sich hierbei in unterschiedlicher Weise. Manche Betroffene empfinden sie als Niedergeschlagenheit, Hoffnungslosigkeit und Verzweiflung, andere berichten vielmehr von allgemeiner Gefühlslosigkeit.

Zudem sind oftmals Zusatzsymptome vorhanden (7):

- Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit
- Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
- Suizidgedanken /-handlungen
- Schlafstörungen
- Verminderter Appetit

1.1.2 Verlauf und Formen einer Depression

Typischerweise weist die Depression einen episodischen Verlauf auf. Mehrere Studien belegen eine durchschnittliche Episodendauer von 12-20 Wochen (5,11,12). In etwa 50% der Fälle geht die Depression in einem Zeitraum von 3 Monaten nach Beginn zurück. Man spricht in diesem Fall von einer Remission (5,11,13). Die Episode kann vollständig remittieren oder teilweise noch als Dysthymie (Verstimmung, eine abgeschwächte Form der Depression) erhalten bleiben, wobei hierbei das Risiko für eine erneute Episode um das 18fache erhöht ist (14). Nach 10 Jahren beträgt die Wahrscheinlichkeit mindestens an einer weiteren Episode zu erkranken 67%, nach 15 Jahren liegt sie bei 85%. Da das Risiko einer erneuten Episode mit den Jahren steigt, kommt es beim Auftreten von ersten Episoden in jungen Jahren vermehrt zu Rekurrenzen (11). Bei Frauen werden diese häufiger beobachtet als bei Männern (6). Die Anzahl kann dabei beliebig variieren, wobei die Episodendauer für gewöhnlich

abnimmt (14). Die Remission ist vor allen Dingen abhängig von Dauer und Schweregrad der ersten depressiven Episode (2). Lässt sich nach 2 Jahren noch keine Besserung der Symptomatik erkennen, spricht man von einer chronifizierten depressiven Episode. Etwa 10-20% der Depressionen gehen in diese chronische Form, mit einer durchschnittlichen Dauer von 20 Jahren, über (15,16).

Zu unterscheiden ist die unipolare depressive Episode von denen mit bipolarem Verlauf. Letztere sind gekennzeichnet durch Phasen von übermäßig gehobener Stimmung, vermehrtem Antrieb und Aktivität (Manie), gefolgt von Phasen der gesenkten Stimmung (Depression). Mit einer 12-Monatsprävalenz von 1-2% sind sie jedoch deutlich seltener, als die unipolare Depression (17). Gegenstand dieser Arbeit ist ausschließlich die unipolare Depression.

1.1.3 Pathophysiologie der Depression

In seiner Viersäftelehre beschreibt Hippocrates von Kós 460-379 v.Chr. als Erster das Krankheitsbild der Depression als Melancholie und begründete es mit dem Überwiegen der schwarzen Galle über die anderen drei Körpersäfte gelbe Galle, Schleim und Blut (18). Galēn, ebenfalls ein Anhänger dieser Theorie, beobachtet 508-676 Jahre später Angst, Wahn und Niedergeschlagenheit, drei wichtige Aspekte des später als Depression bezeichneten Krankheitsbildes (19). Obwohl die Pathophysiologie der Depression und vieler weiterer die Stimmung betreffender Störungen bis heute noch nicht vollständig geklärt werden konnten, kann von einem relevanten Beitragen neurobiologischer Faktoren zur Entstehung ausgegangen werden. Es existieren zahlreiche biochemische bis psychosoziale Erklärungsmodelle. Für die aktuelle Therapie am bedeutendsten ist wohl die 1950 entwickelte Monoamin-Mangelhypothese, laut der die Neurotransmitterkonzentration von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin im synaptischen Spalt der Nervenzellen während einer depressiven Episode vermindert ist (20–23). Doch einige Studien fanden widersprüchliche Ergebnisse, sodass dieses Modell nicht als einzige Erklärung für das Krankheitsbild der Depression dienen kann (24). Es wird daher eine multifaktoriellen Ätiologie bestehend aus biologischen,

genetischen und sozialen Aspekten vermutet, das sogenannte Bio-Psycho-Soziale Modell (7). Die Gene bestimmen hierbei die Fähigkeit mit negativen äußeren Einflüssen, etwa in Form von Stress, umzugehen, während die wahrgenommene Umwelt den entscheidenden Reiz liefert (25). Die Genbeteiligung wird auch durch die Tatsache unterstützt, dass bei erkrankten Verwandten ersten Grades das Risiko für eine Depression um das 1,5-fache erhöht ist (14).

1.1.4 Risikofaktoren

Eine depressive Episode geht auch gleichzeitig mit einer reduzierten Lebensqualität einher (26,27). Das Lebenszeitrisiko für einen Suizid bei Personen mit einer schweren Depression liegt etwa bei 3,4% (28). Laut dem Robert-Koch Institut (RKI) werden 40-70% aller Selbstmorde aufgrund einer schweren Depression begangen (29). Anhand mehrerer Studien konnte festgestellt werden, dass das soziale Umfeld einen großen Einfluss auf den Gemütszustand und damit auf die mögliche Entwicklung einer Depression nimmt. So zählt ein niedriger Bildungsstatus, geringes Einkommen mit einem Lebensstandard nahe der Armutsgrenze und ein Leben ohne Partner zu den relevanten Risikofaktoren, eine Depression zu entwickeln (1,2,5).

Ein junges Alter, eine lange Episodendauer, Vorkommen von Depressionen in der Familie, zusätzliche psychiatrische und somatische Komorbiditäten sind weitere Risikofaktoren für eine Chronifizierung einer depressiven Episode (16,30).

1.1.5 Komorbidität

Nicht selten kommt es im Rahmen einer Depression zu Komorbiditäten. Im Bereich der psychiatrischen Störungen beobachtet man am häufigsten das gemeinsame Auftreten mit der Angststörung (2,7,14). In den Vereinigten Staaten von Amerika fand man 2003 eine Komorbiditätsrate von 59% (2). Zudem besteht ein Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus, Tumoren und dem

Reizdarmsyndrom (31). Nicht zuletzt spielt die Depression auch bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen, wie dem Idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) eine bedeutende Rolle. Insbesondere in späten Stadien der Erkrankung treten vermehrt Depressionen auf. Dies ist dann mit einer zusätzlichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden (24,32).

1.1.6 Diagnostik der Depression

Die Diagnose einer Depression erfolgt durch die Befragung des Betroffenen im Gespräch, wobei die einzelnen Fragen die Diagnosekriterien abdecken. Wie schon im Kapitel 1.1.1 beschrieben, lassen sich die Anzeichen einer Depression in Haupt- und Zusatzsymptome unterteilen. Anhand des "*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*" (ICD-10) Algorithmus kann eine depressive Episode dann in Schweregrade eingeteilt werden. Bestehen zusätzlich zu zwei Hauptsymptomen höchstens zwei weitere Zusatzsymptome, so handelt es sich laut ICD-10 Katalog um eine leichte depressive Episode. Bei drei bis vier Zusatzsymptomen spricht man von einer mittelschweren depressiven Episode.

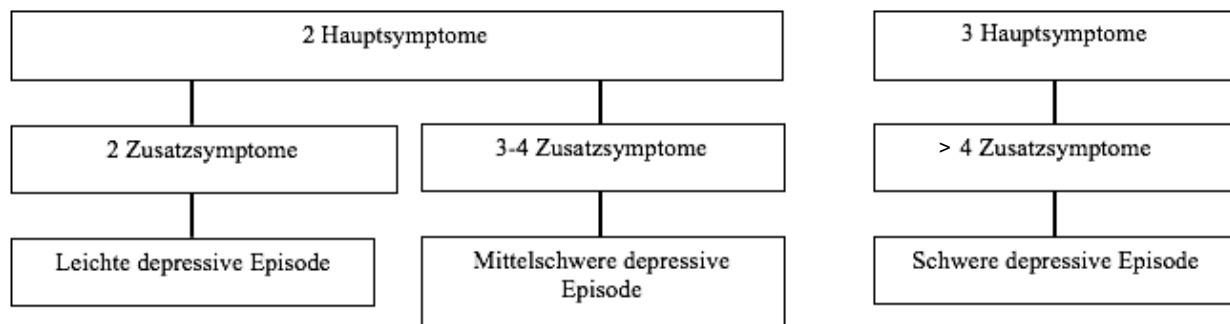


Abbildung 1: Einteilung der Depression in Schweregrade erstellt anhand der Informationen aus der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2015, Quelle (7)

Bestehen mehr als vier Zusatzsymptome und alle drei Hauptsymptome, so kann von einer schweren depressiven Episode ausgegangen werden (7,14). Je schwerer die Ausprägung der Depression, umso wahrscheinlicher kommt es zu Rekurrenzen, welche

wiederum spätere Folgeerkrankungen begünstigen (33).

Eine weitere Möglichkeit der Einteilung bietet das amerikanische *Diagnostic and Staistical Manual of Mental Disorders V* (DSM-V). Dieses widmet der unipolaren depressiven Episode in seiner neuen Ausgabe ein eigenes Kapitel, getrennt von bipolaren und verwandten affektiven Störungen. Um die Kriterien für eine Depression anhand des DSM-V zu erfüllen, müssen im Gegensatz zum ICD-10 nicht vier, sondern fünf Symptome über die meiste Zeit des Tages vorhanden sein. Die Kriterien werden im Unterkapitel „*Major Depressive Disorder*“ aufgelistet (14,34):

- depressive Verstimmung
- verminderte Freude und Interessenlosigkeit an allen Aktivitäten
- signifikanter Gewichtsverlust über 5% des Körpergewichts pro Monat
- Schlaflosigkeit
- psychomotorische Agitiertheit oder Verlangsamung
- Gefühl von Wertlosigkeit oder Schuld
- verminderte Konzentrationsfähigkeit
- wiederkehrende Gedanken vom eigenen Tod, Selbstmord und konkrete Planung

Eine Einteilung in „mild“, „moderat“, und „schwer“ wird anhand der Intensität der Symptome und Beeinträchtigung im Alltag vorgenommen. Anders als im ICD-10 wird im DMS-V die zeitliche Komponente stärker berücksichtigt. So kann bei einer Dauer von über zwei Jahren eine persistierende depressive Störung diagnostiziert werden, welche sich dann wieder in Ihrer Intensität unterscheiden lässt.

Sowohl im ICD-10 als auch im DSM-V sollten die Beschwerden mindestens 14 Tage anhalten, um als depressive Episode diagnostiziert werden zu können.

1.1.7 Therapie der Depression

Zur Behandlung einer Depression stehen sowohl psychotherapeutische Ansätze als auch zahlreiche Psychopharmaka zur Verfügung. Ein Beispiel der medikamentösen

Behandlung sind selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Bekannte Vertreter sind Sertralin, Escitalopram und Fluoxetin (7). Der Mechanismus dieser Medikamente beruht auf der Hemmung des Rücktransporters von Serotonin in die Nervenzelle. Hierdurch erhöht sich die Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt, sodass die Wirkung an spezifischen Rezeptoren verstärkt wird. Dadurch kann eine stimmungsaufhellende Wirkung erzielt werden. Des Weiteren stehen auf pharmakologischer Ebene trizyklische Antidepressiva, wie Amitriptylin, selektive Noradrenalin-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und MAO-Inhibitoren zur Verfügung (7).

1.2 Depression in der Prodromalphase des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS)

1.2.1 Bekannte Prodromalmarker für das IPS

Das IPS ist eine neurodegenerative Erkrankung, die mit einem allmählichen Untergang von Neuronen in der Substantia nigra einhergeht, wodurch es zu einer verminderten Produktion von Dopamin kommt (35). Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch Bradykinese, Tremor und Rigor (36). Als Prodromalmarker werden klinische Symptome und diagnostische Anzeichen bezeichnet, die sich bereits vor einer Erkrankung zeigen, eine Diagnose der Erkrankung jedoch nicht zulassen, da sie entweder zu milde ausgeprägt oder, wie im Falle des IPS, nicht in den diagnostischen Kriterien enthalten sind. Sie können damit ein Zeichen für beginnende Veränderungen, zum Beispiel im Rahmen eines neurodegenerativen Prozesses sein (37). Der Zeitrahmen, in welchem es vom Prodromalmarker zur definitiven Erkrankung kommt, ist individuell unterschiedlich (38). Dennoch kann das Erkennen von Prodromalmarkern helfen präventive Maßnahmen einzuleiten, insbesondere wenn für die eigentliche Erkrankung keine Therapie zur Verfügung steht (35,39). Beim IPS sind im Laufe der vergangenen Jahre eine Vielzahl von Prodromalmarkern definiert worden (40). Klinische Prodromalmarker sind zum Beispiel *rapid eye movement sleep behavior disorder* (RBD), Hyposmie, Obstipation, symptomatische Hypotension, erektile Dysfunktion, Blasenfunktionsstörungen und depressive Episoden (37,41). Zudem wurden motorische

Prodromalmarker gefunden, wie beispielsweise ein Score > 6 Punkte im *Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale III* (MDS-UPDRS III) (42), ein einseitig verminderter Armschwung (39) und posturale Instabilität (43). Zu unterscheiden sind Prodromalmarker von den Risikofaktoren. Letztere sind körperliche oder umweltassoziierte Gegebenheiten, welche die Wahrscheinlichkeit zu erkranken ebenfalls beeinflussen, jedoch keine Ausprägung der Erkrankung selbst sind. Im Falle des IPS zählen unter anderem das Alter, das männliche Geschlecht, Nichtraucher, kein oder wenig Koffeinkonsum und eine Hyperechogenität der Substantia nigra zu den relevanten Risikofaktoren (38).

1.2.2 Spezifische Darstellung der ausgesuchten Prodromalmarker (Motorik, Kognition, Exekutive Funktion) in Bezug auf das IPS

Wie bereits erwähnt, zählt im Bereich der Motorik ein MDS-UPDRS-Score >6 Punkte zu den bekannten Prodromalmarkern. Ebenso treten typischerweise im Schnitt vier bis fünf Jahre vor der klinischen Diagnose eines IPS eine Reduktion der Ganggeschwindigkeit und eine Bradykinese auf (35,44,45). Im Bereich der Kognition können ebenfalls Einschränkungen vor der klinischen IPS-Diagnose auftreten (38). Diese finden sich am häufigsten im Bereich der Exekutiven Funktionen (EF) (46) und der Gedächtnisleistung (41,47). Mehrere Studien konnten beobachten, dass Probanden bis zu 5 Jahre vor der definitiven Erkrankung des IPS in funktionellen Tests, wie dem *Mini-Mental-Status-Examination* (MMST), signifikant schlechter abschneiden, als gesunde Kontrollprobanden. Ebenso zeigen sich gehäuft Auffälligkeiten der Leistung in der Dual-Task Situation (45). Eine Erkrankungsvorhersage anhand dieser Tests ist jedoch aufgrund der zu geringen Sensitivität und Spezifität nicht möglich (48). Die kognitiven Einschränkungen beim IPS, auch in diesem frühen Stadium, sind nicht verwunderlich. Es besteht ein gehäuftes Auftreten einer Demenz im Rahmen des IPS (49,50).

1.2.3 Zusammenhang der Depression mit dem IPS

Mit etwa 20-40% stellt die Depression die häufigste psychiatrische Störung im Rahmen eines IPS dar und ist somit viermal häufiger als in der Allgemeinbevölkerung (7,51). Sie kann sowohl erst im späteren Verlauf auftreten als auch der eigentlichen Erkrankung mehrere Jahre vorausgehen. Außerdem zählt sie, wie bereits erwähnt, zu den Prodromalmarker des IPS (41,51). IPS-Patienten mit einer Depression in der Vorgeschichte erkranken früher als IPS-Patienten ohne Depressionen und zeigen eine stärkere Ausprägung der motorischen Symptome (43). Auch kognitive Einschränkungen sind bei IPS-Patienten mit einer aktuellen oder vorherigen Depression von einem früheren Auftreten und einer stärkeren Ausprägung im Verlauf gekennzeichnet (51).

Dem gehäuften Auftreten einer Depression als Teil der Prodromalmarker des IPS ist ein negativer Einfluss einer Depression auf die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen im Sinne eines Risikofaktors entgegen zu stellen. Während die Depression als Prodromalmarker die bereits anlaufenden Prozesse der Erkrankung negativ beeinflussen kann, ist sie als Risikofaktor an der eigentlichen Krankheitsentwicklung beteiligt. Einige Studien belegen eine Korrelation zwischen einer vorangehenden Depression und der darauffolgenden Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen (36,52,53). Aus diesem Zusammenhang wird der Depression darüber hinaus eine kausale Beteiligung an der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen wie dem IPS zugeschrieben.

1.2.4 Auswirkungen von physischer Aktivität auf die Ausprägung der ausgesuchten Funktionsmarker und die Entwicklung einer Depression

Für die meisten neurodegenerativen Erkrankungen stehen bislang keine kurativen Therapien zur Verfügung. Derzeit wird durch eine Therapie lediglich versucht Beschwerden zu lindern (35,38,39). Umso wichtiger ist daher zum einen die Reduktion von Risikofaktoren und zum anderen ein frühes Erkennen von neurodegenerativen Prozessen, sodass rechtzeitig präventive Maßnahmen eingeleitet werden könnten. In diesem Sinne wurde die Auswirkung von sportlicher Aktivität auf die Entwicklung

neurodegenerativer Erkrankungen untersucht (54). Die getesteten Funktionen *Beck's Depression Inventory* (BDI), Gleichgewicht, MDS-UPDRS III, *Dual Tasking* (DT), Sturzrisiko und Kognition sollten dabei eine Einschätzung der Alltagsfunktionalität, sowie des Risikos für die Entwicklung neurodegenerativer Prozesse ermöglichen. Es zeigte sich, dass Probanden der sportlich-aktiven Gruppe (ab 2 Stunden Sport pro Woche) in den funktionellen Tests eine signifikant bessere Leistung erbrachten, als inaktive Probanden ($p < 0,001$). Auch der BDI war bei Probanden, die über 4 Stunden pro Woche Sport trieben, signifikant niedriger, als in der Gruppe mit sportlich inaktiven Probanden. Somit leiden Probanden der erstgenannten Gruppe weniger häufig an depressiven Beschwerden. Auch für Demenzerkrankungen konnte eine deutliche Risikoreduktion um 27% bei sportlich-aktiven im Vergleich zu sportlich-inaktiven Personen beobachtet werden (55–57).

Ein Grund für den geschilderten Zusammenhang könnte darin liegen, dass die Durchblutung des Gehirns durch sportliche Aktivität zunimmt (58). Dies wiederum fördert die Neurogenese (58). Ebenso konnte eine positive Auswirkung von sportlicher Aktivität auf die altersbedingte Atrophie im Bereich des Hippocampus und des Frontalhirns gefunden werden (59). Diese Teile des Gehirns sind insbesondere bei der Alzheimer-Erkrankung betroffen (59–61). Obwohl letztendlich ein ursächlicher Zusammenhang mit den hier vorliegenden Studien nicht möglich ist, könnte somit sportliche Aktivität im Alter eine gut realisierbare präventive Maßnahme sein, um neurodegenerativen Prozessen vorzubeugen.

1.3 Zusammenhang der Depression mit der Demenz

Die Demenz ist ein Syndrom des hohen Alters, mit einer Prävalenz von 6-10% bei Personen über 65 Jahren (62,63). In Deutschland sind etwa 1,1 Millionen Personen von einer Demenz betroffen (63). Die Demenz geht mit verschiedenen strukturellen und funktionellen Störungen einher und ist gekennzeichnet durch Einschränkungen kognitiver Prozesse. Dabei ist vor allem das Gedächtnis betroffen. Es kommt zu einem allmählichen Verlust der Selbstständigkeit im Alltag (64). Es existieren verschiedene Diagnosen, die mit einer Demenz einhergehen. Am häufigsten ist die Alzheimer-

Demenz mit etwa 50% (62). In der Pathophysiologie der Erkrankung nimmt das Protein beta-Amyloid eine zentrale Stellung ein (65). Mit 15% der Fälle ist die vaskuläre Demenz die zweithäufigste Demenz. Insbesondere bei der vaskulären Demenz ist das gleichzeitige Auftreten einer Depression mit einer Prävalenz von 20% gegenüber der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung um das Doppelte erhöht (8).

Eine Depression in jungen Jahren (unter 65 Jahre) geht zudem mit einem 2-4fach erhöhten Risiko einher, später an einer Form der Demenz zu erkranken (33,66). Auch in höheren Lebensjahren (definiert als 65 Jahre und älter) ist die Depression entweder ein Risikofaktor oder ein Prodromalmarker der Entstehung einer Demenz (33). Dabei ist das Risiko an einer Demenz zu erkranken, wozu auch die Alzheimer-Demenz zählt, bei Personen mit einer Depression um das 1,7-fache erhöht (33,65,66). Eine mögliche Erklärung für die erwähnte Assoziation kann im Falle der Alzheimer-Erkrankung in der erhöhten beta-Amyloid Produktion gesehen werden, welche als Folge der depressionsbedingten Stresssituation auftritt (65,67).

1.4 Die Rolle der Basalganglien im Prozess der Depression

Verschiedene Hirnregionen, insbesondere Teile des limbischen Systems, unterliegen einer Veränderung im Rahmen der Depression. Hierzu zählen unter anderem die Amygdala, der Hippocampus, der Ncl. accumbens (25,68,69), sowie der präfrontale Kortex (70). Mithilfe moderner Bildgebung konnte gezeigt werden, dass nicht einzelne Hirnareale verantwortlich gemacht werden können, sondern dass diese auf komplexe Weise in Verbindung stehen.

Auch die Basalganglien sind möglicherweise in die Entstehung und Ausgestaltung einer Depression eingebunden. Die Basalganglien werden unter anderem von Impulsen der Bewegungsinitiation aus dem Kortex gespeist. Sie beeinflussen diese Impulse und senden dann Modifikationen zurück zum Kortex (71). Diese Modifikation wird über zwei entgegengesetzte Schleifen vorgenommen, dem indirekten und direkten Weg. Abbildung 2 bildet schematisch die beiden Schleifen ab. Der direkte Weg führt vom Striatum über den Globus pallidus internus (GPi) zum Thalamus, von wo aus er als

exzitatorisches (förderndes) Signal zurück zum Kortex gelangt (grüne Linie). Im Gegensatz dazu verläuft der indirekte Weg über den Globus pallidus externus (GPe) und den Nucleus subthalamicus (STH). Über den GPi führt er weiter zum Thalamus, welcher schlussendlich ein inhibitorisches Signal (hemmend) zum Kortex sendet (rote Linie) (24). Auf diese Weise sind präzise Bewegungen möglich. Kontinuierliche Bewegungen, wie beispielsweise das monotone Gehen oder Schwimmen, kann durch sogenannte Mustergeneratoren (72) ohne den Einfluss von höheren Hirnfunktionen vollzogen werden. Hingegen eine Bewegung, die einer Anpassung bedarf, unterliegt der Kontrolle des Kortex. Es liegt nahe, dass nicht allein Basalganglien und Kortex Einfluss auf die Bewegunginitiierung und –modifikation nehmen. Vielmehr wird auch den kognitiven und limbischen Schleifen eine Bewegungsmodifikation über die Basalganglien zugeschrieben (73).

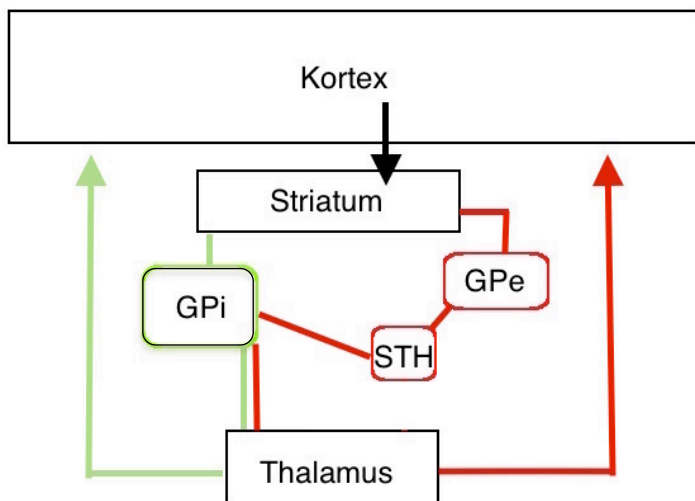


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Basalganglienschleife; indirekter Weg (rot), direkter Weg (grün) sinngemäß entnommen aus Quelle (71)

Die Funktion der Basalganglien ist jedoch nicht allein auf die Generierung und Kontrolle von Bewegungen beschränkt. Darüber hinaus sind sie auch in emotionale und kognitive Prozesse involviert (71). Für die Beteiligung an emotionalen Prozessen spricht zum einen die Beobachtung, dass durch eine Tiefenhirnstimulation im Bereich des STH als

Teil der Basalganglien, verschiedene Emotionen von Freude bis Niedergeschlagenheit hervorgerufen werden konnten (71). Zum anderen konnte bildgebend mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ein verringerter Glukosestoffwechsel im Bereich der Basalganglien während einer depressiven Episode festgestellt werden (74). Als ursächlich für diese Beobachtungen wurden neuronale Verbindungen zwischen den limbischen Arealen (75) und den Basalganglien beschrieben (71,74,76). Unklar bleibt bislang, ob und in welcher Form die Basalganglien am Pathomechanismus der Depression beteiligt sind (71).

Auch in Bereichen der Kognition besitzen die Basalganglien relevante Einflüsse. Wie bereits erwähnt existieren Verbindungen zum und vom Kortex, die eine präzise Modulation der Bewegungen ermöglichen (71,77). Insbesondere das Anpassen von Bewegungsabläufen auf die Umwelt, sowie das Treffen von Entscheidungen wird über diese neuronalen Kreise vorgenommen und immer wieder neu angepasst. Darüber hinaus wird den Basalganglien auch eine relevante Bedeutung auf dem Gebiet des Lernens zugeschrieben. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass das prozedurale Gedächtnis, das unter anderem für die Erlernung motorischer Fertigkeiten zuständig ist, durch Schäden im Bereich der Basalganglien beeinträchtigt sein kann (78). Die Tiere konnten trotz erhaltener motorischer Fähigkeiten ihr Handeln nicht aktiv auf die gegebenen Stimuli anpassen, da der Lernprozess gestört war (76). Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass Schädigungen der Basalganglien mit Defiziten der Wahrscheinlichkeitseinschätzung in Verbindung stehen. Assoziationen, die eine Einschätzungen über die wahrscheinlichste Folge einer Handlung ermöglichen, konnten demnach nicht erlernt und angewendet werden (76,78). Insgesamt lässt sich festhalten, dass den Basalganglien für die Erlernung motorischer und impliziter Fähigkeiten, sowie für die Einschätzung und Anpassung von Handlungen und deren Folgen über Verbindungen zu kognitiven Arealen eine relevante Bedeutung zugeschrieben wird.

Die genannte Verbindung von kognitiven, motorischen und limbischen Arealen über die Basalganglien konnte bereits von Hobert et al. in einem 2014 veröffentlichten Review anschaulich dargestellt werden (73). Im Mittelpunkt der Arbeit stand die Erfassung motorischer Funktionen mithilfe von tragbaren Sensoren. Mit dem Hintergrund, dass die Bewegungsmodifikation, wie bereits erwähnt, der Kontrolle durch kognitive Areale

unterliegt, sollte von motorischen Parametern indirekt auf kognitive Leistungen geschlossen werden. Abbildung 3 stellt die zugrundeliegende Theorie der „Dysfunktion neuronaler Schleifen“ schematisch dar (73). Laut diesem Modell bestehen multiple Verbindungen über sogenannte neuronale Schleifen von kognitiven, motorischen und limbischen Arealen über die Basalganglien. Relevante Funktionsdefizite in einer der drei Schleifen oder in den Basalganglien führen zu messbaren Veränderung in den jeweils anderen Bereichen. Anhand dieser Theorie ließe sich auch das Phänomen einer „Pseudodemenz“ im Rahmen einer depressiven Episode erklären (79). Die Veränderung kognitiver Leistungen über die Dauer einer depressiven Episode wäre demnach ein Resultat aus einer depressionsbedingten Schädigung limbischer Schleifen. Auch eine Veränderung motorischer Funktionen während einer depressiven Episode konnte bereits mehrfach beobachtet werden (70,80–83).

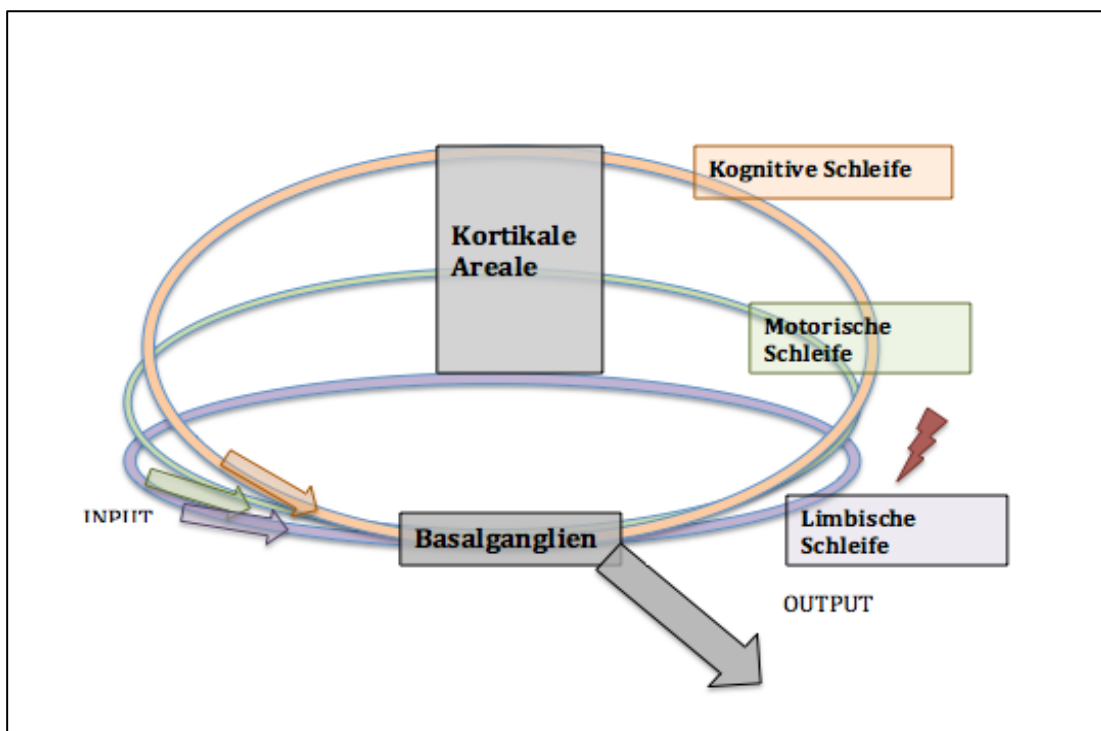


Abbildung 3: Verbindung der motorischen (grün), kognitiven (orange) und limbischen (lila) Schleife über die Basalganglien sinngemäß aus der Quelle (73) entnommen. Im Rahmen einer Depression kommt es zu Funktionsdefiziten der limbischen Schleife (roter Blitz), die wiederum über die Basalganglien zu Einschränkungen der anderen Gebiete führt (Theorie der Dysfunktion neuronaler Schleifen).

Schlussendlich lässt sich festhalten, dass die Veränderungen motorischer und kognitiver Funktionen durch eine Depression beobachtet, aber bislang nicht eindeutig erklärt

werden können. Die Rolle der Basalganglien ist nicht auf die motorische Kontrolle beschränkt. Auch in emotionalen und kognitiven Bereichen wird ihnen ein Einfluss zugeschrieben. Es kann daher vermutet werden, dass die Basalganglien als Schnittpunkt zwischen den genannten Funktionsbereichen agieren und ein Übergreifen von Defiziten auf die jeweils anderen Bereiche ermöglichen.

1.5 Erfassung von motorischen und kognitiven Einschränkungen

1.5.1 Erfassung motorischer Einschränkungen

Im Alter nehmen motorische Fähigkeiten physiologischerweise ab (84). Dies betrifft sowohl die Schnelligkeit des Gehens, als auch das Gleichgewicht, sodass das Risiko für folgenreiche Stürze steigt (85). Häufiges Fallen im höheren Alter (ab 65 Jahren) ist mit einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate verbunden (86). Aus diesem Grund ist die Erfassung motorischer Einschränkungen besonders relevant.

Hierfür stehen zum einen quantitative Parameter, wie die Ganggeschwindigkeit zur Verfügung. Eine Reduktion derselben steht in Assoziation mit Behinderungen im alltäglichen Leben und ist damit ein Prädiktor für das Risiko von Hospitalisierungen und dem Verlust der Selbstständigkeit (87,88). Ebenso steht eine verringerte Ganggeschwindigkeit in Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität (89,90). Zum anderen existieren bereits einige technische Untersuchungssysteme, wie beispielsweise tragbare Sensoren, welche mithilfe von kabelloser Datenübertragung präzise den Standort und einzelne Bewegungen feststellen und analysieren können (73,91).

Zur Einschätzung von motorischen Einschränkungen bei Patienten mit einem IPS wird im klinischen Alltag häufig der MDS-UPDRS-III verwendet. Dieser wurde 1987 entwickelt (92). Der ursprüngliche UPDRS wurde von der Movement Disorder Society 2008 zum MDS-UPDRS überarbeitet (92). Weiter wird die Hoehn & Yahr-Skala zur Einschätzung der Krankheitsschwere von IPS-Patienten verwendet (93).

1.5.2 Erfassung kognitiver Einschränkungen

Zur Früherkennung kognitiver Defizite bei neurodegenerativen Erkrankungen, wie der Alzheimer-Demenz, stellt der MMST ein geeignetes Instrument im klinischen Alltag dar. Er kann sowohl zur Erstbeurteilung als auch zur Verlaufskontrolle herangezogen werden. Mehrere Studien kamen zum Ergebnis, dass der MMST die beste Trennschärfe zwischen einer leichten, mittelgradigen und schweren Demenz besitzt (94) und demnach zur Differenzierung der Schweregrade insbesondere der Alzheimer-Demenz geeignet ist. Die Erstpublikation des MMST erschien 1975 von Folstein und Kollegen mit dem Ziel einen Test zu etablieren, der sich, im Vergleich zu den bisherigen Verfahren, mit weniger Zeit- und Personalaufwand durchführen lässt. Gleichzeitig sollte er sich auf die kognitiven Leistungen beschränken und die Stimmung, sowie formale Denkstörungen, außen vorlassen (95). So wird sowohl das Gedächtnis als auch die Orientierung, das Befolgen verbaler und geschriebener Aufforderungen, die Spontansprache und das Abzeichnen komplexer Figuren getestet (95). Der genaue Ablauf zur Erfassung des MMST wird in Kapitel 2.2.4 beschrieben. Ein etwas zeitintensiverer, aber aussagekräftigerer Test bei geringen kognitiven Einschränkungen, ist die CERAD-Testbatterie (94). Die erste Veröffentlichung des *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) erfolgte 1986 von einem amerikanischen Forschungsteam, das eine einheitlich-standardisierte Datenerhebung bei Patienten mit Demenz anstrebte (96). Heute wird die CERAD-Testbatterie im klinischen Alltag sowohl als Früherkennungs-Instrument als auch zur Verlaufskontrolle bei kognitiven Einschränkungen von geringer Ausprägung angewendet. Des Weiteren eignet er sich zur Differenzierung zwischen milden Formen kognitiver Einschränkung, einer Demenz und einer Pseudodemenz im Rahmen einer Depression.

1.5.3 Erfassung der Exekutiven Funktionen (EF)

Exekutive Funktionen (EF) werden bestimmt durch die Fähigkeit das Handeln auf die Umwelt und damit auf Hindernisse anzupassen, zu planen und zu reagieren. Sie umfasst, um nur einige zu nennen, das Prioritäten setzen, die

Aufmerksamkeitssteuerung, die Impulskontrolle, das Einkalkulieren von Hindernissen und die inhibitorische Kontrolle (97). Diese Komplexität erfordert ein Zusammenspiel von mehreren kortikalen und subkortikalen Zentren. Einen entscheidenden Anteil nimmt hierbei der präfrontale Kortex (70). Besonders im Alter spielen die EF eine zentrale Rolle, da sie bei Defiziten mit einer erhöhten Sturzneigung verbunden sind (98).

Um eine Einschätzung über die EF treffen zu können, eignet sich die DT-Leistung (69). Hierbei wird die Aufmerksamkeit für zwei Dinge gleichzeitig benötigt. Getestet werden kann dies beispielsweise durch das Verbinden von raschem Gehen mit einer kognitiven Leistung, wie das Setzen von Kreuzen in Kästchen. Auf diese Weise kann die kognitive Leistungsfähigkeit unter erschwerten Bedingungen ermittelt werden. Um die Leistung unter DT-Bedingungen im Verhältnis zur kognitiven Leistung allein (*Single Task* = ST) zu bewerten, werden die Dual Task Kosten (*Dual Task Costs* = DTC) berechnet. Diese gibt den relativen Leistungsabfall der DT-Situation im Vergleich zur ST-Situation an (80). Die genaue Berechnung ist im Kapitel 2.4 beschrieben.

1.6 Fragestellung

Die Fragestellung dieser Arbeit lautet:

Hat bei Personen über 50 Jahren eine abgelaufene Depression einen Einfluss auf die Ausprägung und den Verlauf kognitiver oder motorischer Leistungen?

H₀: Es besteht kein Unterschied zwischen Probanden mit einer positiven und negativen Depressionsanamnese hinsichtlich ausgewählter Funktionsparameter

H₁: Es gibt einen Unterschied zwischen Probanden mit einer positiven und negativen Depressionsanamnese hinsichtlich ausgewählter Funktionsparameter

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Überblick über die TREND-Studie

Das Ziel der prospektiven longitudinalen Observationsstudie TREND (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration) ist die Etablierung von Parametern zur Früherkennung des IPS und der Alzheimer-Demenz (99). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät, Universität Tübingen, beraten (Ethiknummer 90/2009BO2). Die Probanden werden im Abstand von 2 Jahren untersucht. Die Studie wird in Kooperation zwischen der Neurologischen Universitätsklinik, Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen, der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, dem Geriatrischen Zentrum, dem Hertie Institut für klinische Hirnforschung Tübingen, dem *Center for Integrative Neuroscience* (CIN) und dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen der Helmholtz Gesellschaft (DZNE) in Tübingen durchgeführt.

Die Rekrutierung der grundlegenden Kohorte für die TREND-Studie erfolgte von Frühjahr 2009 bis 2012 über Zeitungsanzeigen, Presse, Funk und Fernsehen. Das Ziel war eine Kohorte aus 800 Probanden zu gewinnen, welche sich aus jeweils 200 Personen mit Risikofaktoren für das IPS und der Alzheimer-Demenz (Depression, Hyposmie und *rapid eye movement sleep behavior disorder* (RBD)) und 200 gesunden Probanden zusammensetzte.

Zu den Einschlusskriterien zählte ein Alter zwischen 50 und 80 Jahren und die Einwilligungsfähigkeit des Probanden. Studieninteressierte mit folgenden Einschränkungen konnten nicht in die Studie aufgenommen werden:

- neurologisch/ psychiatrische Erkrankung (Schlaganfall, Schizophrenie, Demenz)
- kognitive Defizite, die nicht durch eine Depression erklärbar sind
- aktuelle oder anamnestische Hinweise auf eine Abhängigkeit bzw. Suchterkrankung (ausgenommen Nikotin)
- Immobilität (Pflegestufe >1)
- Valproat-, Neuroleptika- oder Benzodiazepineinnahme in den letzten 3 Monaten

Die tatsächliche Anzahl rekrutierter Probanden betrug 715. Diese 715 Probanden bildeten die ursprüngliche Kohorte der TREND-Studie. Für die erste Folgeuntersuchung (*Follow-Up* = FU) im Jahr 2011/ 2012 wurden 28 Probanden neu rekrutiert, wobei es sich hauptsächlich um Partner bereits rekrutierter Probanden und um Personen mit Hochrisikofaktoren handelte. Zudem kamen 427 Probanden der PRIPS-Studie Tübingen (*Prospective validation of risk markers for Parkinson's disease* = PRIPS) hinzu (99). In FU 1, bestand die TREND-Studie aus 1102 Probanden, in FU 2 aus 1017 Probanden. Im dritten FU nahmen 957 Probanden an der TREND-Studie teil.

Für die Auswertung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden nur Daten von Probanden berücksichtigt, die in der ersten Untersuchungsrunde teilnahmen, da eine maximal lange Beobachtungsdauer relevant war. Es gingen damit Daten von vier Untersuchungen in die Berechnungen ein. Zwischen jeder Untersuchung lagen zwei Jahre. Damit wurde insgesamt ein Zeitraum von 6 Jahren abgebildet.

2.2 Durchführung der Studie

Die einzelnen Untersuchungen fanden jeweils in 2-Jahresabständen in den CRONA Kliniken Tübingen statt. Einige Wochen vor dem telefonisch vereinbarten Termin erhielten die Probanden per Post einen Umschlag mit wichtigen Informationen und den Fragebögen, die zuhause vorab ausgefüllt wurden. Zu Beginn der Untersuchungen erhielten die Probanden eine kurze Einführung und wurden danach den einzelnen Stationen zugeteilt. Jede Station nahm etwa 30-45 Minuten Zeit in Anspruch. Die Anzahl der Stationen, sowie die gesamte Untersuchungsdauer variierte dabei zwischen den einzelnen Untersuchungsrounden. An den verschiedenen Stationen wurden im Wesentlichen folgende Testungen durchgeführt:

- Neurologische Untersuchung / Anamnese/ Blutentnahme/ UPDRS III
- Fragebögen zur Depressionsanalyse: BDI, *geriatric depression scale* (GDS)
- RBD-Abklärung (*rapid eye movement sleep behavior disorder screening questionnaire*, RBDSQ)

- Neuropsychologische Testung durch CERAD, MMST, Uhrentest, Trail-Making Test A und B
- Quantitative Bewegungsanalyse mithilfe von tragbaren Sensoren
- Früherkennung der Parkinson-Erkrankung: beispielsweise Riechtests durch Sniffin' Sticks

Weitere Messungen, die über einen begrenzten Zeitraum erhoben wurden (zum Beispiel eine Ultraschall-Untersuchung der Karotiden und des Hirnstamms, sowie die Herzfrequenzvariabilität) werden aus Gründen der Übersicht hier nicht aufgeführt.

2.2.1 Früherkennung der aktuellen depressiven Verstimmung

Zur Feststellung einer aktuell vorliegenden depressiven Verstimmung wurde der 1961 entwickelte BDI verwendet (100–102). Er besteht aus 21 Einzelfragen, die das Auftreten depressiver Symptome im Verlauf des vergangenen Monats abfragen (101). Dabei wurden den vorgegebenen Antwortmöglichkeiten eine bestimmte Anzahl an Punkten zugeteilt. Jede Einzelfrage kann mit maximal 3 Punkten bewertet werden, sodass sich eine maximale Gesamtpunktzahl von 63 ergibt. Eine Punktzahl von mindestens 18 Punkten gilt als Hinweis auf eine akute depressive Stimmungslage (103). Die Diagnose einer Depression kann anhand des BDI jedoch nicht gestellt werden. Dennoch wird der BDI aufgrund der guten Datenlage gerne im Rahmen von Studien verwendet (101). Dadurch können eigene Ergebnisse mit einer Vielzahl von Referenzen verglichen und interpretiert werden (102).

2.2.2 Quantitative Bewegungsanalyse

Die Bewegungsanalyse der TREND-Studie folgt einem standardisierten Ablauf. Durch das Anbringen von tragbaren Sensoren von Mobility Lab ® (91) können mithilfe der kabellosen Datentransmission differenziert Bewegungen von Probanden analysiert werden. Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten der tragbaren Sensoren nicht

verwendet. Zu Beginn der Untersuchung fanden mehrere Tests mit einer kurzen Bewegungssequenz statt. Unter anderem wurde der *Timed-Up and Go-Test* (ITUG), eine Gleichgewichtstestung, sowie die Funktionelle Reichweite (104) erfasst. Auch dies wurde in der vorliegenden Arbeit nicht verwendet und wird an dieser Stelle aus Gründen der Übersicht genannt.

Als Grundlage zur Erfassung der quantitativen Bewegungsparameter diente der *Instrumental Long Walk Plugin* (iWalk) (105). Der Ablauf bestand aus vier einzelnen Durchgängen. Die ersten beiden waren durch einfaches Gehen (ST) gekennzeichnet. In den letzten beiden Durchläufen wurde das Gehen mit einer kognitiven Aufgabe kombiniert (DT). Es ergaben sich daher vier Einzelbedingungen. Die erste Bedingung war, die vorgegebene Gehstrecke von 20m in selbstgewähltem, gemütlichem Tempo über 1 Minute hin und her zu gehen. Im zweiten Durchlauf sollte das Gehtempo auf „so schnell, wie möglich“ erhöht werden. In dieser Arbeit wurde die Zeit berücksichtigt, die für die ersten 20m schnelles Gehen (Bedingung 2) benötigt wurde. Sie diente zur Ermittlung der Variable „Ganggeschwindigkeit“.

Die dritte Bedingung kombinierte das schnelle gehen mit der kognitiven Aufgabe Kreuze in Kästchen zu setzen. Zur Ermittlung der Variable „DTC“ wurde die Zeit für die ersten 20m, sowie die Anzahl der Kreuze herangezogen. Die vierte Bedingung fand ebenfalls unter DT-Bedingungen statt. Die kognitive Aufgabe war das Rechnen in 7er Schritten. In die vorliegende Analyse wurden die Ergebnisse der vierten Bedingung jedoch nicht einbezogen.

Im Vorfeld der DT-Untersuchung wurden die kognitiven Aufgaben unter ST-Bedingung getestet. Dabei wurde die Zeit für das Setzen von 32 Kreuzen in weiße Kästchen erfasst. Die Ergebnisse der ST- und DT-Untersuchungen dienten zur Berechnung der DTC. Wie bereits im Teil 1.2.2 beschrieben sind die DTC ein geeigneter Parameter zur Abbildung der EF. Diese sind gekennzeichnet durch die Fähigkeit das eigene Handeln auf Umweltreize anzupassen (97). Die DTC geben dabei die relative Leistungsabnahme in der DT-Situation im Vergleich zur ST-Situation an (80).

Die genaue Berechnung der Variablen Ganggeschwindigkeit und DTC aus den Daten der Untersuchungen wird in Kapitel 2.4 erläutert.

2.2.3 MDS-UPDRS III

Der MDS-UPDRS III ist ein Test zur Erkennung und Beurteilung von Symptomen im Rahmen eines IPS. Er besteht aus vier Abschnitten. Teil 1 ist ein Fragebogen, der sich auf das Denken, die Stimmung und das Befinden bezieht. In Teil 2 werden Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben abgefragt. Hierzu zählen beispielsweise das Ankleiden und die Körperhygiene. Zur klinischen Verlaufsbeurteilung wird am häufigsten der dritte Teil verwendet. Er dient zur Testung der motorischen Funktionalität, indem Bewegungsabläufe untersucht werden, die typischerweise bei einem IPS beeinträchtigt sind. Dazu zählen beispielsweise schnelle Pro- und Supinationsbewegungen, sowie das wiederholte Zusammenführen von Daumen und Zeigefinger (*Finger Tapping*). Weiterhin wird auch eine Veränderung des Muskeltonus bewertet. Insgesamt werden 33 einzelne Bewertungen vorgenommen, wobei jede einen Punktwert zwischen 0 und 4 erhält. 0 Punkte steht für keine, 4 Punkte für die stärkste Beeinträchtigung. Der MDS-UPDRS III-Score wird aus der Summe der einzelnen Punkte gebildet (92). Bislang hat sich noch keine klare Einteilung der Schweregrade in Abhängigkeit vom MDS-UPDRS-Scores etabliert. Auf individueller Ebene kann jedoch eine gute Einschätzung der motorischen Funktionen im Rahmen eines IPS erfolgen, insbesondere auch deren Veränderungen im Krankheitsverlauf (106).

Teil 4 beinhaltet Fragen zur aktuellen Therapie des IPS und deren Nebenwirkungen, wie das Auftreten von Dyskinesien. Im Rahmen der TREND-Studie wurde lediglich Teil III erhoben. Die Testung fand dabei im Rahmen der Station der ärztlichen Untersuchung statt.

2.2.4 Kognitive Testungen

2.2.4.1 Mini-Mental Status (MMST)

Der MMST ist ein Testverfahren zur Erkennung kognitiver Defizite im klinischen Alltag und kann sowohl zur Erstbeurteilung als auch zur Verlaufskontrolle herangezogen werden. Eine ausführliche Erklärung der allgemeinen Anwendung findet sich im Kapitel 1.5.2. Die Durchführung dauert im Schnitt etwa 5-10 Minuten (95) und besteht aus

folgenden 11 Fragen mit insgesamt 30 Antworten. Jede korrekte Antwort wird mit einem Punkt bewertet, sodass maximal 30 Punkte erreicht werden können.

1. Frage nach aktueller Zeit
2. Frage nach aktuellem Aufenthaltsort
3. drei Begriffe nachsprechen und merken
4. von der Zahl 100 in 7er Schritten rückwärts rechnen
5. drei gemerkte Begriffe aus Punkt 3 erinnern
6. einen Stift und eine Armbanduhr benennen können
7. den Satz „bitte keine Wenn und Aber“ nachsprechen
8. die Anweisung, ein Blatt Papier mit der rechten Hand zu nehmen, zu falten und auf den Schoß zu legen, ausführen
9. die Aufforderung „schließen Sie Ihre Augen“ von einem Blatt zu lesen und auszuführen
10. einen beliebigen Satz aufzuschreiben
11. zwei Fünfecke nachzeichnen, die sich überschneiden

Eine höhere Punktzahl steht dabei für eine bessere kognitive Leistung. Unterhalb eines Punktwerts von 24 kann von leichtgradigen kognitiven Einschränkungen ausgegangen werden (107). In der TREND-Studie wird der MMST als Teil der CERAD-Testbatterie durchgeführt.

2.2.4.2 CERAD-Testbatterie

Die CERAD-Testbatterie ist ein im klinischen Alltag verwendetes Instrument zur Früherkennung von kognitiven Einschränkungen. Sie beinhaltet 7 Einzeltests. Die Durchführung dauert durchschnittlich 45 Minuten (96). Durch die CERAD-Testbatterie werden die Bereiche Orientierung, Sprache, Konstruktive Praxis und Gedächtnis abgedeckt. Im Einzelnen handelt es sich um folgende Einzeltestungen (108):

- **verbale Flüssigkeit:** innerhalb einer Minute so viele Dinge wie möglich aufzählen, die

zu einer bestimmten Kategorie (z.B. Tiere) zählen

- **Boston Naming Test:** Objekte auf Bildern benennen
- **MMST** (s. Kapitel 2.2.4.1)
- **Wortliste Gedächtnis:** 10 Wörtern einer Wortliste nachsprechen und später erinnern
- **Konstruktive Praxis:** vier Figuren abzeichnen, die in ihrer Komplexität im Verlauf zunehmen
- **Wortliste abrufen:** 10 Wörter der vorherigen Aufgabe wieder erinnern und aufzählen (freie Reproduktion)
- **Wortliste Wiedererkennen:** aus einer Liste, bestehend aus 20 Wörtern 10 bekannte Wörter wiedererkennen
- **Konstruktive Praxis Reproduktion:** die aus dem Teil Konstruktive Praxis abgezeichneten Figuren noch einmal erinnern und benennen

Die standardisierte deutsche Version des CERAD (CERAD-Plus) wurde in der TREND-Studie durch zwei zusätzliche Tests erweitert: dem **Trail-Making Test A und B** und der **Phonematischen Flüssigkeit** (109). Der Trail-Making Test A besteht aus der Aufgabe Zahlen auf einem Blatt Papier in aufsteigender Reihenfolge und so schnell wie möglich miteinander zu verbinden. Beim Trail Making Test B werden Zahlen und Buchstaben abwechselnd und ebenfalls in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbunden (Bsp: A→1 → B→2 →C→3 usw.). Bewertet wird die dafür benötigte Zeit. Die Phonematische Flüssigkeit testet die Sprachproduktion, indem innerhalb einer Minute so viele Wörter wie möglich mit demselben Anfangsbuchstaben genannt werden müssen. Für die Analyse dieser Arbeit wurde die Summe der erreichten Punktzahl aller Einzeltests der CERAD-Plus-Batterie verwendet. Höhere Punktzahlen sprechen für eine bessere kognitive Leistung.

2.3 Definition der Gruppen

Zur Einteilung der TREND-Kohorte in Gruppen anhand einer Depression in der Anamnese (Ja/Nein) wurden folgende Informationen herangezogen:

- die **persönliche Befragung**. Hierbei wurde insbesondere darauf geachtet, dass bei anamnestischen Hinweisen auf eine Depression erhoben wurde, ob die Diagnose von einem Arzt gestellt wurde. Angaben, die auf eigenen Einschätzungen beruhen, wurden entsprechend gewertet.
- die Frage aus dem **Bundes Gesundheits Survey (BGS)** (110) „An welcher der folgenden Krankheiten erkrankten Sie seit der letzten Befragung?“ mit einer Aufzählung verschiedener Erkrankungen inklusive der Depression und den drei Antwortmöglichkeiten „ja“, „nein“, „weiß nicht“.

Um eine aktuelle Depression auszuschließen wurde eine Grenze von 18 Punkten im BDI (103) gesetzt. Eine Beschreibung des BDI findet sich im Kapitel 2.2.1. Der Fragebogen wurde den Probanden im Vorfeld nach Hause gesendet, sodass sie diesen bereits ausgefüllt zur TREND-Untersuchung mitbringen konnten.

Es wurden folgende fünf Gruppen differenziert:

- in die **Gruppe 0** wurden Probanden eingeteilt, die durchgehend über alle vier Untersuchungstermine, die in diese Arbeit einfließen, das Vorhandensein einer Depression in der Vergangenheit verneinten und im BDI zu jeder Zeit eine Punktzahl <18 erreichten, somit zu keinem Zeitpunkt einen Anhalt auf eine frühere oder aktuelle depressive Verstimmung lieferten
- **Gruppe 1** wurde gebildet aus Probanden, die in der persönlichen Befragung und dem selbstauszufüllenden Fragebogen einheitlich angaben, im Vorfeld dieser Studie (aber nicht aktuell) an einer ärztlich diagnostizierten Depression erkrankt zu sein. In allen Untersuchungsrunden wurde im BDI eine Punktzahl von <18 erreicht, sodass kein Anhalt auf eine aktuelle depressive Verstimmung bestand
- Probanden der **Gruppen 2 und 3** hatten in mindestens einer der Untersuchungsrunden im BDI ≥ 18 Punkten, daher eine hohe Wahrscheinlichkeit zu diesem Zeitpunkt an einer depressiven Verstimmung zu leiden. Probanden der Gruppe 2 gaben im Fragebogen an, bereits vorher an einer ärztlich diagnostizierten Depression erkrankt gewesen zu sein, während Probanden der Gruppe 3 bislang nicht an einer Depression erkrankt waren.

- Probanden, die im Verlauf der TREND-Untersuchungsrunden uneinheitliche Angaben machten, wurden in einer eigenen Gruppe zusammengefasst (**Gruppe 4**). Sie beinhaltet auch Probanden, die nach eigener Einschätzung an einer Depression erkrankt waren, diese jedoch nicht durch einen Arzt bestätigt ließen.

Zum besseren Verständnis stellt Abbildung 4 die Gruppeneinteilung nochmals grafisch dar. Die absoluten und relativen Häufigkeiten von Probanden der TREND-Kohorte in Abhängigkeit zu ihrer Gruppenzuteilung lassen sich Tabelle 1 und dem Kreisdiagramm Abbildung 6 entnehmen.

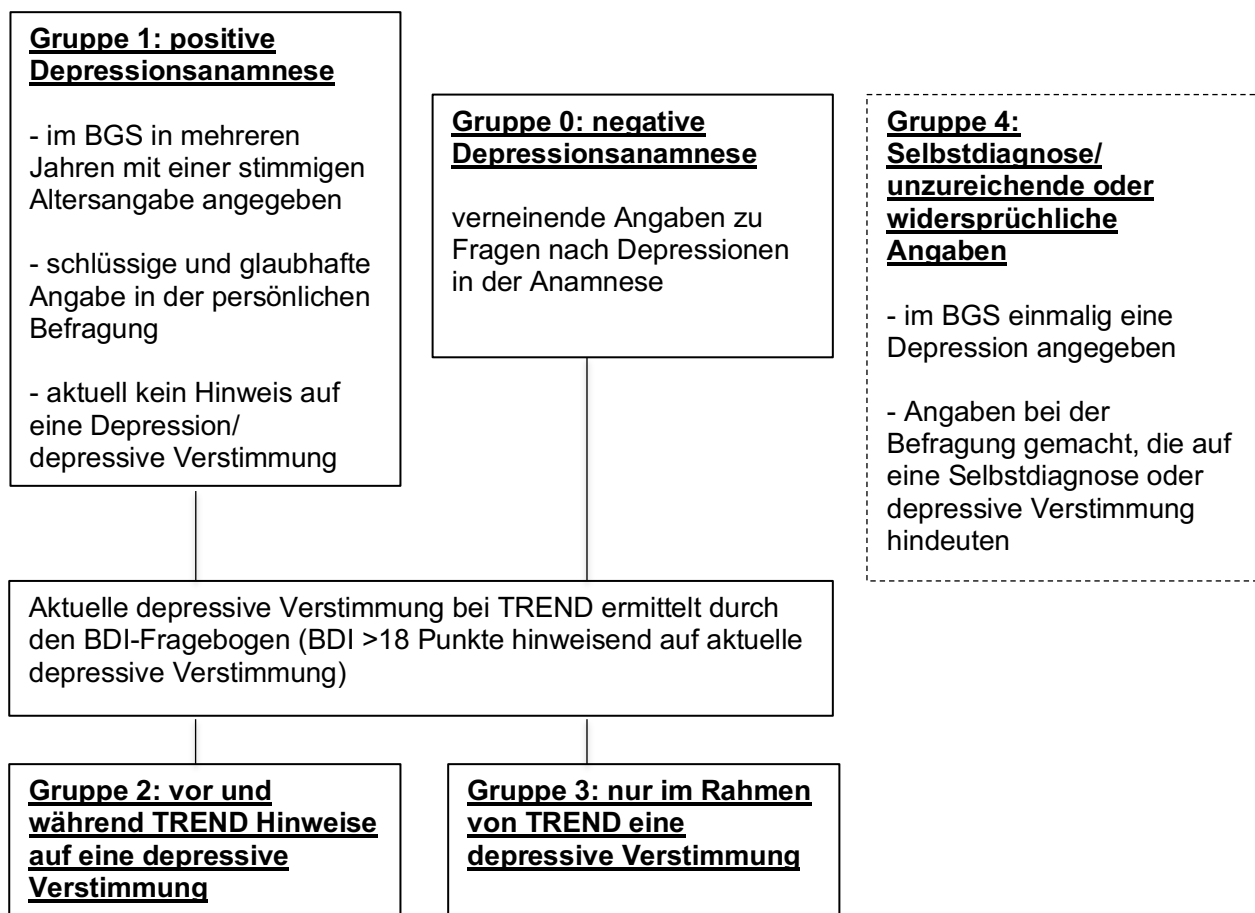


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Gruppeneinteilung in Bezug auf die Depressionsanamnese während allen TREND-Untersuchungen, sowie auf das Vorliegen einer aktuellen depressiven Verstimmung, erstellt anhand der eigens vorgenommenen Einteilung

	Gruppe	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit in Prozent
Gültig	Gruppe 0	762	63,4
	Gruppe 1	135	11,2
	Gruppe 2	100	8,3
	Gruppe 3	26	2,2
	Gruppe 4	178	14,8
	Gesamt	1201	100,0

Tabelle 1 : Absolute und relative Verteilung von Probanden der gesamten TREND-Datenbank in die Gruppen anhand ihrer Depressionsanamnese

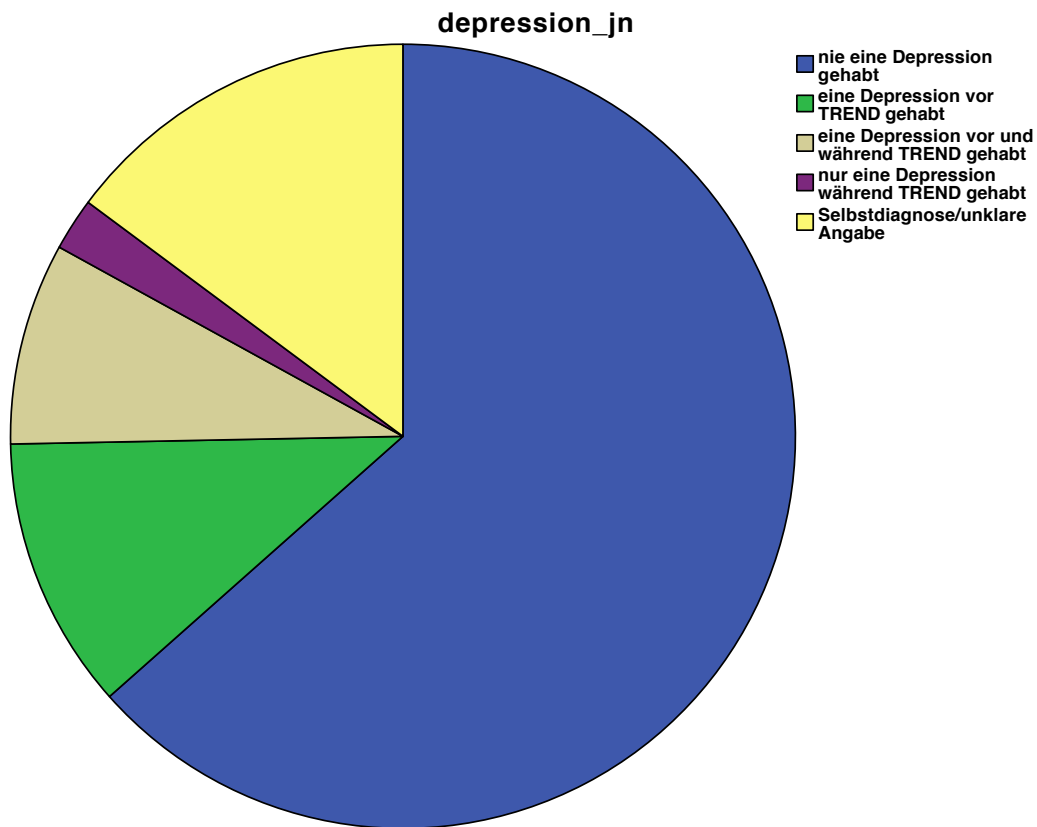


Abbildung 5: Grafische Darstellung im Kreisdiagramm der Verteilung von Probanden der TREND-Studie in die einzelnen Gruppen anhand ihrer Depressionsanamnese und dem BDI. Abbildung von Gruppe 0 (blau), Gruppe 1 (grün), Gruppe 2 (braun), Gruppe 3 (lila), Gruppe 4 (gelb).

Um nicht den direkten Einfluss einer aktuellen depressiven Verstimmung auf die Ergebnisse der funktionellen Testungen zu messen, wurden Probanden der Gruppen 2 und 3 bei den weiteren Analysen nicht berücksichtigt.

Aufgrund der ungenauen Datenlage mussten Probanden der Gruppe 4 ebenso aus der Analyse ausgeschlossen werden. Weiterhin zählten 41 Nicht-Muttersprachler zur TREND-Kohorte. Diese wurden ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen. Für die endgültige Analyse standen daher 862 Probanden zur Verfügung (Tabelle 2).

		absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit in Prozent
Gültig	Gruppe 0	731	84,8
	Gruppe 1	131	15,2
	Gesamt	862	100,0

Tabelle 2: Absolute und relative Häufigkeit der Gruppenzugehörigkeit (positive (1) und negative (0) Depressionsanamnese) von Probanden der TREND-Studie, die in die darauffolgende Auswertung einbezogen wurden

Für die endgültige Auswertung wurden die Parameter einzeln im Verlauf über vier Untersuchungen, BL bis FU 3 zwischen den Gruppen verglichen. Ein weiteres Einschlusskriterium für die Analyse war daher das Vorhandensein von Daten für alle vier Untersuchungen. Da dies nicht für alle Probanden der Vorauswahl zutraf, musste eine erneute Einschränkung der Probandenzahl vorgenommen werden. Somit konnten Messungen über einen längeren Zeitraum verglichen werden. Dafür wurde andererseits die reduzierte Probandenzahl auf etwa 400 Probanden (geringe Abweichungen finden sich für jeden der fünf Parameter) in Kauf genommen.

2.4 Definition der Testparameter

Die Berechnung der Variable Ganggeschwindigkeit erfolgte mithilfe folgender Gleichung aus den Daten der Bewegungsanalyse (s. Kapitel 2.2.2):

$$\text{Ganggeschwindigkeit} \left(\text{in } \frac{m}{\text{min}} \right) = \frac{60}{\text{Zeit in Sekunden}} \cdot 20m$$

Für die Berechnung der DTC wurde die Leistung unter ST und unter DT-Bedingungen benötigt. Die kognitive Aufgabe unter ST-Bedingungen war das Setzen von 32 Kreuzen in weiße Kästchen. Gemessen wurde die benötigte Zeit. Daraus ergab sich folgende Gleichung zur Berechnung der ST-Leistung:

$$ST \left(\frac{\text{Anzahl}}{\text{Minute}} \right) = \frac{60}{\text{Zeit in Sekunden}} \cdot 32$$

Für die Berechnung der DT-Leistung wurde die Anzahl der Kreuze und die dafür benötigte Zeit verwendet.

In BL und FU1 wurden jeweils nur die Anzahl der Kreuze für die ersten 20m notiert, während in FU 2 und 3 die Anzahl der Kreuze über eine gesamte Minute festgehalten wurden. Es ergeben sich daher für die Berechnung der DT-Leistung folgende Gleichungen in Abhängigkeit des Untersuchungszeitpunkts:

$$\text{BL und FU 1:} \quad DT \left(\frac{\text{Anzahl}}{\text{Minute}} \right) = \frac{60}{\text{Zeit in Sekunden}} \cdot \text{Anzahl der Kreuze}$$

$$\text{FU 2 und FU 3:} \quad DT \left(\frac{\text{Anzahl}}{\text{Minute}} \right) = \text{Anzahl der Kreuze auf eine Minute}$$

Die beiden genannten Variablen ST und DT dienen wiederum zur Berechnung der DTC nach folgender Gleichung (98):

$$DTC \text{ (in \%)} = \frac{(ST - DT)}{ST} \cdot 100$$

Das Ergebnis der DTC wird in Prozent angegeben. Ein positiver Wert bedeutet eine dementsprechende Abnahme der kognitiven Leistung in der DT-Situation. Liegt das Ergebnis der Berechnung bei 20%, so ergibt sich für die DT-Situation eine Abnahme der Leistung um 20%, im Vergleich zur ST- Situation. Ein negativer Wert gibt demgegenüber eine Leistungszunahme unter DT- Bedingungen an.

Alle anderen Variablen (MDS-UPDRS III, CERAD-Score und MMST) wurden unverändert (Gesamt-Punktzahl) in die Analyse einbezogen.

2.5 Statistische Analyse

Die Statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS Statistics Version 24.0.0.0 der Softwarefirma IBM durchgeführt. Insgesamt wurden Daten von vier Untersuchungen einbezogen. Zwischen den Untersuchungen lagen jeweils 2 Jahre, sodass ein gesamter Zeitraum von 6 Jahren abgebildet wurde.

Um Kovariablen zu ermitteln, die das Ergebnis beeinflussen könnten, wurden Homogenitätstestungen an demografischen Variablen durchgeführt. Die Erhebung dieser Variablen fanden jeweils zu Beginn der TREND-Untersuchung statt, je nach Einschlusszeitpunkt zur BL oder FU 1 Untersuchung. Die Homogenitätstestungen dienen der Erfassung ungleicher Verteilungen von Variablen zwischen zwei Gruppen, um zu verhindern, dass das gehäufte Auftreten bestimmter Eigenschaften einer Gruppe einen relevanten Einfluss nimmt und das Ergebnis der Analyse beeinflusst. Für die Variablen Alter und Ausbildung wurde ein Mann-Whitney-U Test durchgeführt. Dieser Test wurde gewählt, da aus optischen Gesichtspunkten für diese Variable nicht von einer Normalverteilung auszugehen war. Die Homogenitätstestung für das Geschlecht wurde mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt, da es sich hierbei um eine nominalskalierte Variable handelt und sie in der Grundgesamtheit normalverteilt vorliegt. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 festgelegt. Bei multiplen Testungen wurde in der Analyse zusätzlich nach Bonferroni korrigiert. Die Analyse zur Beantwortung der eigentlichen Fragestellung

„Hat eine abgelaufene Depression bei Personen über 50 Jahren einen Einfluss auf die Ausprägung und den Verlauf kognitiver oder motorischer Leistungen?“

wurde mithilfe der „Varianzanalyse mit Messwiederholung“ (111) vorgenommen. Hierdurch konnte ein Vergleich zwischen den Gruppen über den gesamten Verlauf der vier Untersuchungen anschaulich realisiert werden. Die Varianzanalyse mit Messwiederholung beinhaltet eine Mauchly-Sphärizitätstestung. In Abhängigkeit des sich daraus ergebenden p- und Epsilon-Werts folgt eine Korrektur nach Greenhouse-Geisser oder Huynh-Feldt. Die Ergebnisse auf die Fragestellung wurden anhand des Tests auf Zwischen- und Innersubjekteffekte ermittelt. Der Test der Zwischensubjekteffekte gab dabei an, ob sich ein Unterschied insgesamt zwischen den beiden Gruppen finden lässt und ist damit als unabhängig vom zeitlichen Verlauf anzusehen. Mit dem Test der Innersubjekteffekte kann eine Veränderung der Parameter über den zeitlichen Verlauf abgebildet werden.

Um das Ergebnis des Tests auf Innersubjekteffekte zu kontrollieren, wurde ein Mann-Whitney U Test zwischen den Werten aus erster und letzter Untersuchung durchgeführt und zwischen den beiden Gruppen verglichen. Ein signifikantes Ergebnis würde für eine signifikant unterschiedliche Änderung der funktionellen Leistung im zeitlichen Verlauf (signifikant stärkere Abnahme/ Zunahme der Leistung) sprechen.

3. ERGEBNISSE

3.1 Überblick über die TREND-Kohorte

Nach dem Ausschluss der Probanden, wie im Kapitel 2.3 beschrieben, bestand die TREND-Kohorte aus 862 Probanden. Tabelle 3 gibt einen Überblick über Anzahl, Alter, Geschlecht und Bildungsjahre der Probanden in Abhängigkeit ihrer Gruppenzugehörigkeit (0 = negative Depressionsanamnese; 1 = positive Depressionsanamnese). Es fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen für das Alter und das Geschlecht. Gruppe 1 hat im Vergleich zu Gruppe 0 einen höheren Anteil an weiblichen Probanden. Probanden, die der Gruppe 0 zugeteilt wurden, sind im Durchschnitt älter, als diejenigen, die sich in der Gruppe 1 befinden.

Parameter	Gruppe 0	Gruppe 1	p-Wert	gesamt
Anzahl (in Prozent)	731 (84,8)	131 (15,2)		862
Geschlecht: Anteil weiblich in Prozent (in absoluten Zahlen)	43,9% (321)	57,3% (75)	0,05 (*)	45,9% (396)
Alter bei Erstuntersuchung: Mittelwert in Jahren	63,8	62,6	0,05 (*)	63,6
Bildungsjahre Mittelwert in Jahren	14,4	14,7	0,39	14,5

Tabelle 3: Darstellung der demografischen Daten anhand der Gruppeneinteilung Der p-Wert für das Geschlecht wurde mit dem Chi-Quadrat Test berechnet, die p-Werte für Alter und Ausbildungsjahre mit dem Wilcoxon Test für nicht-normalverteilte Stichproben (Mann-Whitney U Test). P-Werte, welche unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,05 liegen, sind mit einem Stern (*) markiert. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese; Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese.

Für die Anzahl der Ausbildungsjahre ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen finden.

Untersuchung	BDI Gruppe 0	BDI Gruppe 1	BDI gesamt	p-Wert
BL	4,28	8,30	4,87	0,00
FU 1	3,99	8,32	4,64	0,00
FU 2	3,91	7,72	4,48	0,00
FU 3	4,33	6,97	4,88	0,00

Tabelle 4: Darstellung des BDI über alle vier Untersuchungen im Vergleich zwischen den beiden Gruppen und im Gesamten. Der p-Wert wurde mit dem Mann-Whitney U Test berechnet. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese; Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese.

Über den gesamten Verlauf der vier Untersuchungen bestand ein signifikanter Unterschied im BDI zwischen den Gruppen. Hierbei erreichten Probanden der Gruppe 1, wie erwartet, einen höheren Wert, als Probanden der Gruppe 0.

3.2 Vergleich der Testparameter zwischen den beiden Gruppen der positiven und negativen Depressionsanamnese

3.2.1 Parameter der motorischen Leistungsfähigkeit: Ganggeschwindigkeit

In die Berechnung wurden 394 Probanden anhand vorhandener Daten für alle vier Untersuchungen einbezogen. Davon hatten 82 (20,8%) eine positive Depressionsanamnese. Tabelle 5 zeigt die Verteilung der demografischen Daten innerhalb der beiden Gruppen für diese Stichprobe. Im Vergleich zur gesamten TREND-Kohorte fällt auf, dass sich die beiden Gruppen in dieser Stichprobe hinsichtlich

Geschlecht und Ausbildungsjahre nicht signifikant voneinander unterschieden. Auch hinsichtlich des Alters bestand kein signifikanter Unterschied. Lediglich der BDI war in Gruppe 1 (positive Depressionsanamnese) signifikant höher, als in Gruppe 0 (keine positive Depressionsanamnese). Daher wurden die Variablen Geschlecht und Bildungsjahre für die nachfolgende Berechnungen nicht als Ko-Variablen berücksichtigt. Den Ergebnissen der Analyse war zu entnehmen, dass anhand des Mauchly-Tests nicht von einer Sphärizität auszugehen ist. Daher wurde bei einem Epsilon von $>0,75$ eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Huynh-Feldt vorgenommen.

Parameter	Gruppe 0	Gruppe 1	p-Wert	gesamt
Anzahl (in Prozent)	312 (79,2%)	82 (20,8%)		394
Geschlecht: Anteil weiblich in Prozent (in absoluten Zahlen)	48,1% (150)	54,9% (45)	0,273	49,5% (195)
Alter bei Erstuntersuchung: Mittelwert in Jahren	63,24	62,65	0,478	63,11
Bildungsjahre Mittelwert in Jahren	14,63	14,88	0,882	14,69
Mittelwert BDI über alle vier Untersuchungen	4,48	7,72	0,000 (*)	5,122

Tabelle 5: Darstellung der demografischen Daten anhand der Gruppeneinteilung für die Stichprobe der Ganggeschwindigkeitsauswertung. Der p-Wert für das Geschlecht wurde mit dem Chi-Quadrat Test berechnet, die p-Werte für Alter, Ausbildungsjahre und BDI mit dem Wilcoxon-Test für nicht-normalverteilte Stichproben (Mann-Whitney U Test). P-Werte, welche unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,05 liegen, sind mit einem Stern (*) markiert. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese.

Abbildung 6 bildet den Verlauf der Ganggeschwindigkeit über die vier Untersuchungen ab. Die beiden Gruppen sind durch separate Linien gekennzeichnet, wobei jede den Verlauf der Ganggeschwindigkeit für die jeweilige Gruppe darstellt.

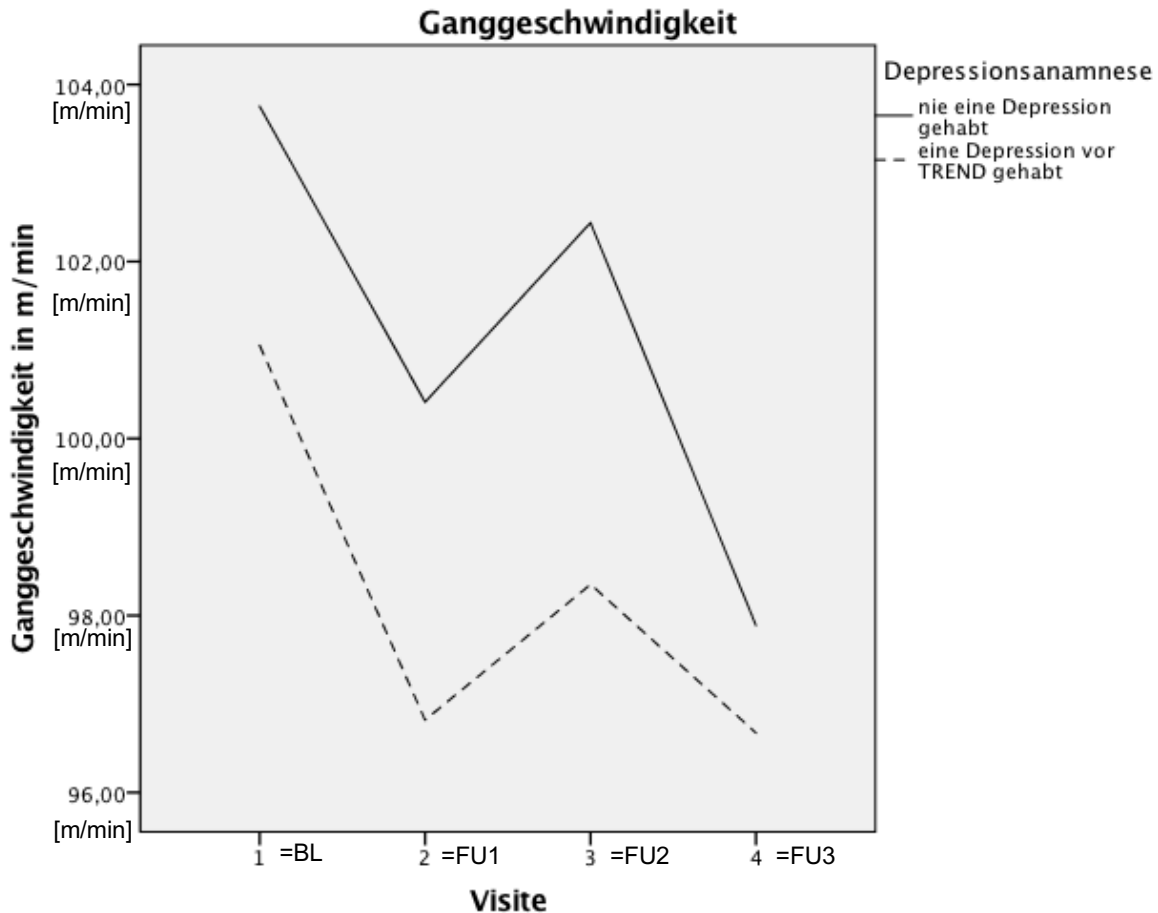


Abbildung 6: Darstellung des Verlaufs der Ganggeschwindigkeit; Aufgetragen auf die Abszisse (x-Achse) sind die einzelnen Untersuchungen BL bis FU3, von links nach rechts in aufsteigender Reihenfolge und mit einem Abstand von jeweils 2 Jahren, die Ordinate (y-Achse) bezeichnet die Ganggeschwindigkeit. Gestrichelte Linie = positive Depressionsanamnese (Gruppe 1); durchgezogene Linie = negative Depressionsanamnese (Gruppe 0).

Der Abbildung, sowie der Tabelle 6 ist zu entnehmen, dass die beiden Gruppen eine unterschiedliche Geschwindigkeit bei BL haben. Beide Gruppen erreichen bei BL auch ihre Höchstgeschwindigkeit. Bei beiden Gruppen kommt es in FU 1 zu einem deutlichen Abfall der Ganggeschwindigkeit. Für FU 2 lässt sich ein mäßiger Anstieg gegenüber FU

1 erkennen. Die tiefsten Werte finden sich bei der FU 3 Untersuchung. Im Schnitt wurde hier ein Wert von 97,2 m/min erreicht.

Parameter	Gruppe 0	Gruppe 1	Gesamt
BL Mittelwerte in m/min	103,7	101,2	103,2
FU 1 Mittelwerte in m/min	100,4	97,0	99,7
FU 2 Mittelwerte in m/min	102,4	98,4	101,6
FU 3 Mittelwerte in m/min	97,9	96,5	97,6

Tabelle 6: Auflistung der Ganggeschwindigkeitsmittelwerte (in m/min) über die vier Untersuchungen im Vergleich zwischen den beiden Gruppen und im Gesamten. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese

Es ergab sich ein signifikantes Ergebnis des Tests der Zwischenssubjekteffekte (s. Tabelle 7). Damit zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Ganggeschwindigkeit im Gesamten zwischen den beiden Gruppen. Der Test auf Innersubjekteffekte lieferte kein signifikantes Ergebnis, sodass sich keine unterschiedliche Änderung über die Zeit zeigte.

Test der Innersubjekteffekte	p= 0,362
Test der Zwischenssubjekteffekte	p= 0,048 (*)

Tabelle 7: Darstellung der Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwiederholung P-Werte vom Test der Innersubjekteffekte, korrigiert nach Huynh-Feldt und Test auf Zwischenssubjekteffekte. P-Werte, welche unterhalb des Signifikanzniveaus liegen, sind mit einem Stern (*) markiert.

Das Kontrollergebnis (Mann-Whitney U Test) konnte mit einem p-Wert von 0,35 das Ergebnis des Tests auf Innersubjekteffekte bestätigen. Auch hier zeigte sich kein Unterschied der Verläufe zwischen den beiden Gruppen.

3.2.2 Parameter der motorischen Leistungsfähigkeit: MDS-UPDRS III

Für die Auswertung des MDS-UPDRS III wurden insgesamt 401 Probanden einbezogen. Davon waren 81 Probanden (20,2%) in Gruppe 1 (positive Depressionsanamnese) eingeteilt. Für diese vom Statistikprogramm anhand vorhandener Daten ausgewählte Stichprobe besteht die in Tabelle 8 aufgelistete demografische Verteilung. Bis auf den BDI zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sodass keine Ko-Variable für die Berechnung berücksichtigt werden musste.

Parameter	Gruppe 0	Gruppe 1	p-Wert	gesamt
Anzahl (in Prozent)	320 (79,8%)	81 (20,2%)		401
Geschlecht: Anteil weiblich in Prozent (in absoluten Zahlen)	46,6% (149)	54,3% (44)	0,21	48,1% (193)
Alter bei Erstuntersuchung: Mittelwert in Jahren	63,6	62,3	0,15	63,3
Bildungsjahre Mittelwert in Jahren	14,7	15,0	0,69	14,7

Mittelwert BDI über alle vier Untersuchungen	4,41	7,85	0,00 (*)	5,08
----------------------------------------------------	------	------	----------	------

Tabelle 8: Darstellung der demografischen Daten anhand der Gruppeneinteilung für die Stichprobe des MDS-UPDRS III Scores. Der p-Wert für das Geschlecht wurde mit dem Chi-Quadrat Test berechnet, die p-Werte für Alter, Ausbildungsjahre und BDI mit dem Mann-Whitney U Test. p-Werte, welche unterhalb des Signifikanzniveaus liegen, sind mit einem Stern (*) markiert. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese

Mit einem p-Wert von 0,00 im Mauchly-Test kann von Verletzung der Sphärizität ausgegangen werden, weshalb auch hier bei einem Epsilon >0,75 eine Huynh-Feldt Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen wurde.

Abbildung 7 stellt den Verlauf des MDS-UPDRS III Gesamt-Scores über die vier Untersuchungen zwischen den beiden Gruppen grafisch dar. An der Grafik lässt sich erkennen, dass Probanden der Gruppe 1 mit einem etwas höheren Wert im MDS-UPDRS III-Scores bei der BL-Untersuchung starten, als Probanden der Gruppe 0. Ein höherer Wert im UPDRS III steht für eine geringere motorische Leistungsfähigkeit.

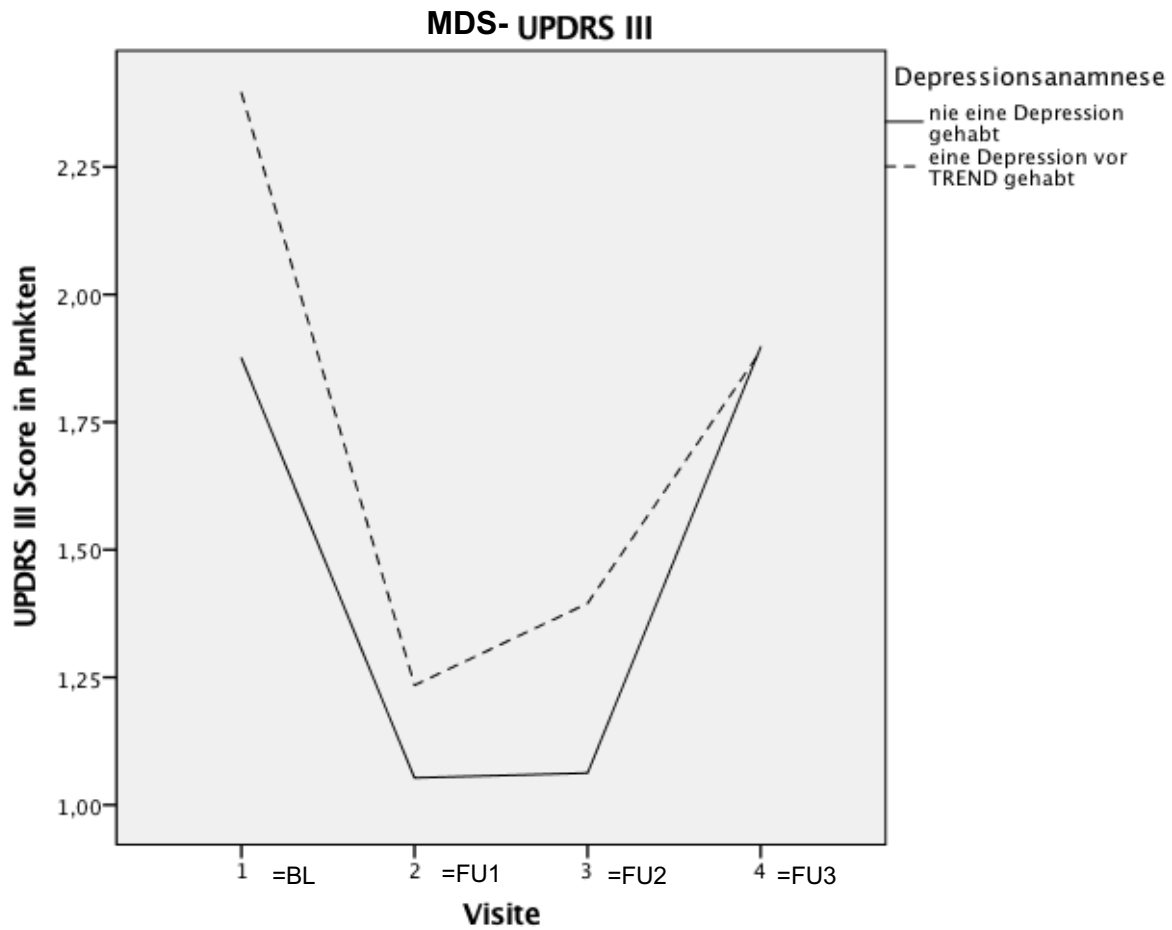


Abbildung 7: Grafik zur Darstellung des Verlaufs des UPDRS III Scores; Aufgetragen auf die Abszisse (x-Achse) sind die einzelnen Untersuchungen BL bis FU3, von links nach rechts in aufsteigender Reihenfolge, die Ordinate (y-Achse) bezeichnet den erreichten UPDRS III Score. Gestrichelte Linie = positive Depressionsanamnese (Gruppe 1), durchgezogene Linie = negative Depressionsanamnese (Gruppe 0).

Untersuchungen	UPDRS III Gruppe 0	UPDRS III Gruppe 1	UPDRS III gesamt
Baseline	1,84	2,51	2,11
Follow-Up1	1,03	1,31	1,22
Follow-Up2	1,04	1,47	1,21

Follow-Up3	1,87	2,00	1,74
------------	------	------	------

Tabelle 9: Auflistung der UPDRS III-Scores in Punkten über die vier Untersuchungen im Vergleich zwischen den beiden Gruppen und im Gesamten. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese.

Der Werte-Höhepunkt (Tiefpunkt nach dem Aspekt der Leistung) des Verlaufs bildet der Wert der BL-Untersuchung (siehe Tabelle 9). Für FU 1 ist ein Abfall des Werts für beide Gruppen zu beobachten, welcher im Vergleich zur FU 2 Untersuchung konstant auf dem gleichen Niveau bleibt. Zwischen der FU 2 und FU 3 Untersuchung steigt der Wert für beide Gruppen noch einmal an.

Es zeigte sich zwischen beiden Gruppen sowohl im Gesamten als auch im Verlauf keine signifikant unterschiedliche Änderung. Der p-Wert des Tests für Innersubjekteffekte, sowie für Zwischensubjekteffekte liegt deutlich über dem Signifikanzniveau von 0,05 (siehe Tabelle 10).

Test der Innersubjekteffekte	p= 0,57
Test der Zwischensubjekteffekte	p= 0,11

Tabelle 10: Darstellung der Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwiederholung
p-Werte von Test der Innersubjekteffekte, korrigiert nach Huynh-Feldt und Test auf Zwischensubjekteffekte

Dies kann durch die Kontrolle mit dem Mann-Whitney U Test aus der Differenz der ersten und letzten Untersuchung bestätigt werden (p=0,265).

3.2.3 CERAD-Summenscore

In die Berechnung wurden 407 Probanden anhand vorhandener Daten für alle vier Untersuchungen einbezogen. Davon hatten 85 (20,9%) eine positive Depressionsanamnese. Wie Tabelle 11 zu entnehmen ist, ergab sich hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für die Variablen Geschlecht, Alter und

Ausbildungsjahre. Lediglich für den BDI besteht auch hier ein zu erwartender signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Daher mussten ebenfalls keine Kovariablen berücksichtigt werden.

Parameter	Gruppe 0	Gruppe 1	p-Wert	gesamt
Anzahl (in Prozent)	322 (79,1%)	85 (20,9%)		407
Geschlecht: Anteil weiblich in Prozent (in absoluten Zahlen)	46,6% (150)	54,1% (46)	0,216	48,2% (196)
Alter bei Erstuntersuchung: Mittelwert in Jahren	63,4	62,5	0,28	63,2
Bildungsjahre Mittelwert in Jahren	14,7	14,8	0,91	14,7
Mittelwert BDI über alle vier Untersuchungen	4,47	7,81	0,00 (*)	5,14

Tabelle 11: Darstellung der demografischen Daten anhand der Gruppeneinteilung für die Stichprobe des CERAD. Der p-Wert für das Geschlecht wurde mit dem Chi-Quadrat Test berechnet, die p-Werte für Alter, Ausbildungsjahre und BDI mit Mann-Whitney U Test. P-Werte, welche unterhalb des Signifikanzniveaus liegen, sind mit einem Stern (*) markiert. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese

Der p-Wert des Mauchly-Tests liegt bei 0,00, weshalb eine Verletzung der Spharizität vorliegt und im Folgenden bei einem Epsilon >0,75 eine Huynh-Feldt-Korrektur der Freiheitsgrade erfolgen muss.

Abbildung 8 und Tabelle 12 ist zu entnehmen, dass Probanden der Gruppe 0 zu Beginn einen etwas höheren Gesamt-Score erzielten, als Probanden der Gruppe 1. Im Vergleich zur BL Untersuchung zeigte sich für die FU 1 Untersuchung in beiden Gruppen ein Abfall der Punktzahl. Der höchste Wert wird in FU 2 erreicht. Es zeigt sich

daher grafisch für beide Gruppen ein Anstieg der Werte von FU 1 zu FU 2. Zwischen FU 2 und FU 3 kommt es noch einmal zu einem Abfall für beide Gruppen.

Untersuchung	CERAD-Summscore Gruppe 0	CERAD-Summscore Gruppe 1	CERAD-Summscore gesamt
Baseline	86,224	84,753	85,92
Follow-Up1	83,531	82,906	83,40
Follow-Up2	86,227	86,071	86,19
Follow-Up3	85,261	84,694	85,14

Tabelle 12: Auflistung der Mittelwerte des CERAD-Scores über die vier Untersuchung im Vergleich zwischen den beiden Gruppen und im Gesamten in Punkten. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese

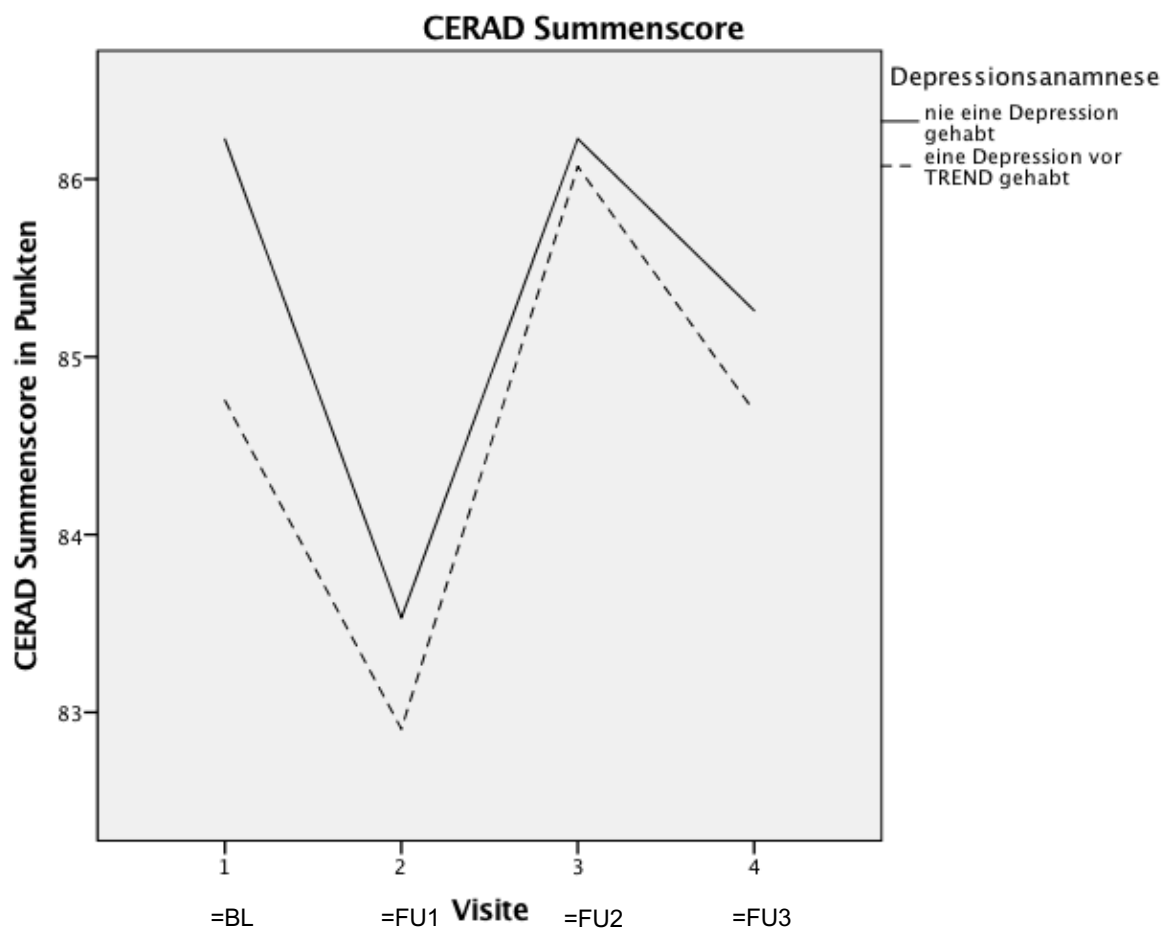


Abbildung 8: Darstellung des Verlaufs des CERAD-Scores; Aufgetragen auf die Abszisse (x-Achse) sind die einzelnen Untersuchungen BL bis FU3, von links nach rechts in aufsteigender Reihenfolge, die Ordinate (y-Achse) bezeichnet den erreichten CERAD- Score. gestrichelte Linie = positive Depressionsanamnese (Gruppe 1); durchgezogene Linie = negative Depressionsanamnese (Gruppe 0).

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Gesamten. Der Test der Zwischensubjekteffekte war nicht signifikant. Ebenso wenig unterschied sich der Verlauf über die vier Untersuchungen. Für keine der beiden Gruppen ergab sich demnach eine signifikant unterschiedliche Veränderung im Verlauf. Der p-Wert des Tests der Innersubjekteffekte war ebenfalls über dem Signifikanzniveau (siehe Tabelle 13)

Test der Innersubjekteffekte	p= 0,494
Test der Zwischensubjekteffekte	p= 0,651

Tabelle 13: Darstellung der Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwiederholung
p-Werte von Test der Innersubjekteffekte, korrigiert nach Huynh-Feldt und Test auf Zwischensubjekteffekte

Die Bestätigung erfolgt auch hier durch die Kontrolle mit dem Mann-Whitney-U Test. Der p-Wert bestätigte mit 0,205 das Ergebnis der Analyse.

3.2.4 Mini-Mental Status (MMST)

Die Punkte des MMST wurden anhand einer Stichprobe von 411 Probanden ausgewertet, wovon 20,88% eine positive Depressionsanamnese aufwiesen. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich demografischer Variablen ergaben sich bis auf den erwarteten BDI nicht, sodass keine Ko-Variablen berücksichtigt werden mussten.

Parameter	Gruppe 0	Gruppe 1	p-Wert	gesamt
Anzahl (in Prozent)	322 (79,1%)	85 (20,9%)		411
Geschlecht: Anteil weiblich in Prozent (in absoluten Zahlen)	46,9% (153)	53,1% (46)	0,24	48,4% (199)
Alter bei Erstuntersuchung:	63,4	62,5	0,28	63,2

Mittelwert in Jahren

Bildungsjahre	14,7	14,8	0,92	14,7
Mittelwert in Jahren				
Mittelwert BDI über alle vier Untersuchungen	4,45	7,81	0,00 (*)	5,12

Tabelle 14: Darstellung der demografischen Daten anhand der Gruppeneinteilung für die Stichprobe des MMST. Der p-Wert für das Geschlecht wurde mit dem Chi-Quadrat Test berechnet, die p-Werte für Alter, Ausbildungsjahre und BDI mit dem Mann-Whitney U Test. P-Werte, welche sich unterhalb des Signifikanzniveaus befinden, werden mit einem Stern (*) markiert. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese

Der Mauchly-Test auf Sphärizität lieferte ein signifikantes Ergebnis, weshalb auch hier nach Huynh-Feldt korrigiert wurde. Abbildung 9 bildet ebenfalls den Verlauf des MMST über die vier Untersuchungen, getrennt für die beiden Gruppe ab. Die genauen Mittelwerte beider Gruppen und für die einzelnen Untersuchungen sind in Tabelle 15 aufgelistet.

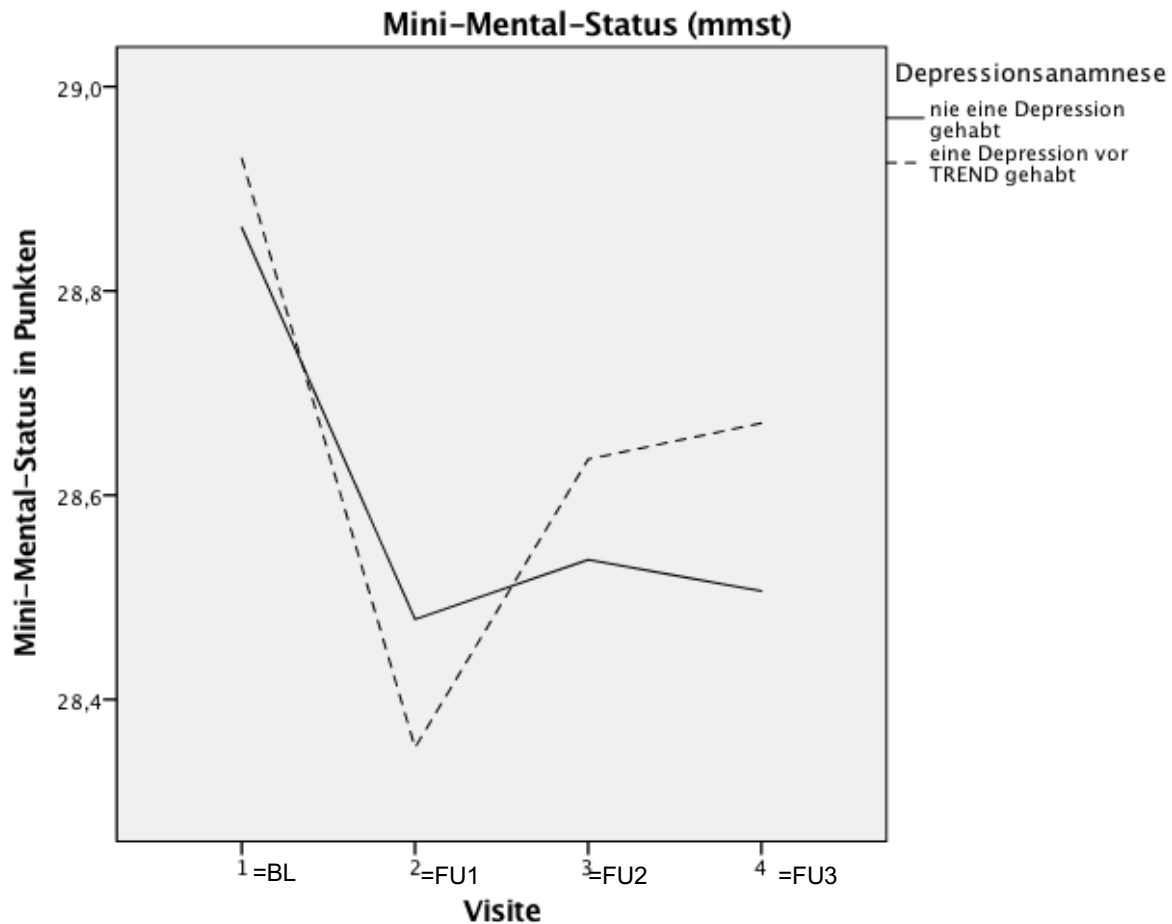


Abbildung 9: Darstellung des Verlaufs des MMST; Aufgetragen auf die Abszisse (x-Achse) sind die einzelnen Untersuchungen BL bis FU3, von links nach rechts in aufsteigender Reihenfolge, die Ordinate (y-Achse) bezeichnet den erreichten MMST. Gestrichelte Linie = positive Depressionsanamnese (Gruppe 1); durchgezogene Linie = negative Depressionsanamnese (Gruppe 0).

Die höchste Punktzahl über den gesamten Verlauf, wurde von beiden Gruppen in BL erzielt. Von BL zur FU 1 ergab sich aus optischen Gesichtspunkten eine deutliche Abnahme der durchschnittlichen Punkte für beide Gruppen. In der FU 2 Untersuchungsrunde zeigte sich im Vergleich zum Wert der vorherigen Untersuchung und insbesondere für die Gruppe der Probanden mit einer Depression in der Vorgeschichte ein erneuter Anstieg des Durchschnittswerts.

Untersuchungen	MMST-Punktescore Gruppe 0	MMST-Punktescore Gruppe 1	MMST-Punktescore gesamt
Baseline	28,9	28,9	28,9
Follow-Up1	28,5	28,4	28,5
Follow-Up2	28,5	28,7	28,6
Follow-Up3	28,5	28,7	28,5

Tabelle 15: Auflistung der Mittelwerte des MMST über die vier Untersuchungen im Vergleich zwischen den beiden Gruppen und im Gesamten in Punkten. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese

Sowohl der Test der Innersubjekteffekte als auch der Test der Zwischensubjekteffekte des MMST lieferte kein signifikantes Ergebnis. Demnach ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Gesamten als auch im zeitlichen Verlauf.

Test der Innersubjekteffekte	p= 0,409
Test der Zwischensubjekteffekte	p= 0,829

Tabelle 16: Darstellung der Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwiederholung für die Variable MMST. P-Werte von Test der Innersubjekteffekte, korrigiert nach Huynh-Feldt und Test der Zwischensubjekteffekte

Zur Kontrolle wurde auch hier ein Mann-Whitney U Test durchgeführt. Es zeigte sich mit einem p-Wert von 0,34 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, was das Ergebnis der Analyse bestätigte.

3.2.5 Dual Task Kosten (DTC)

Die Stichprobe der DTC bestand aus insgesamt 388 Probanden, wobei 20,6% eine Depressionsgeschichte auswiesen. Hinsichtlich weiterer demografischer Merkmale unterschieden sich auch hier die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Es mussten daher keine Ko-Variablen berücksichtigt werden. Lediglich im BDI erreichten Probanden der Gruppe 1 einen signifikant höheren Wert, als Probanden der Gruppe 0.

Parameter	Gruppe 0	Gruppe 1	p-Wert	gesamt
Anzahl (in Prozent)	308 (79,4%)	80 (20,6%)		388
Geschlecht: Anteil weiblich in Prozent (in absoluten Zahlen)	47,7% (147)	53,8% (43)	0,337	49% (190)
Alter bei Erstuntersuchung: Mittelwert in Jahren	63,4	62,5	0,31	63,2
Bildungsjahre Mittelwert in Jahren	14,7	15,0	0,76	14,7
Mittelwert BDI über alle vier Untersuchungen	4,40	7,61	0,00 (*)	5,03

Tabelle 17: Darstellung der demografischen Daten anhand der Gruppeneinteilung für die Stichprobe der DTC. Der p-Wert für das Geschlecht wurde mit dem Chi-Quadrat Test berechnet, die p-Werte für Alter, Ausbildungsjahre und BDI mit dem Mann-Whitney U Test. p-Werte unterhalb des Signifikanzniveaus sind mit einem Stern (*) markiert. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese

Der Mauchly-Test auf Sphärizität liefert ein signifikantes Ergebnis, weshalb bei einem Epsilon von 0,665 nach Greenhouse-Geisser korrigiert werden musste.

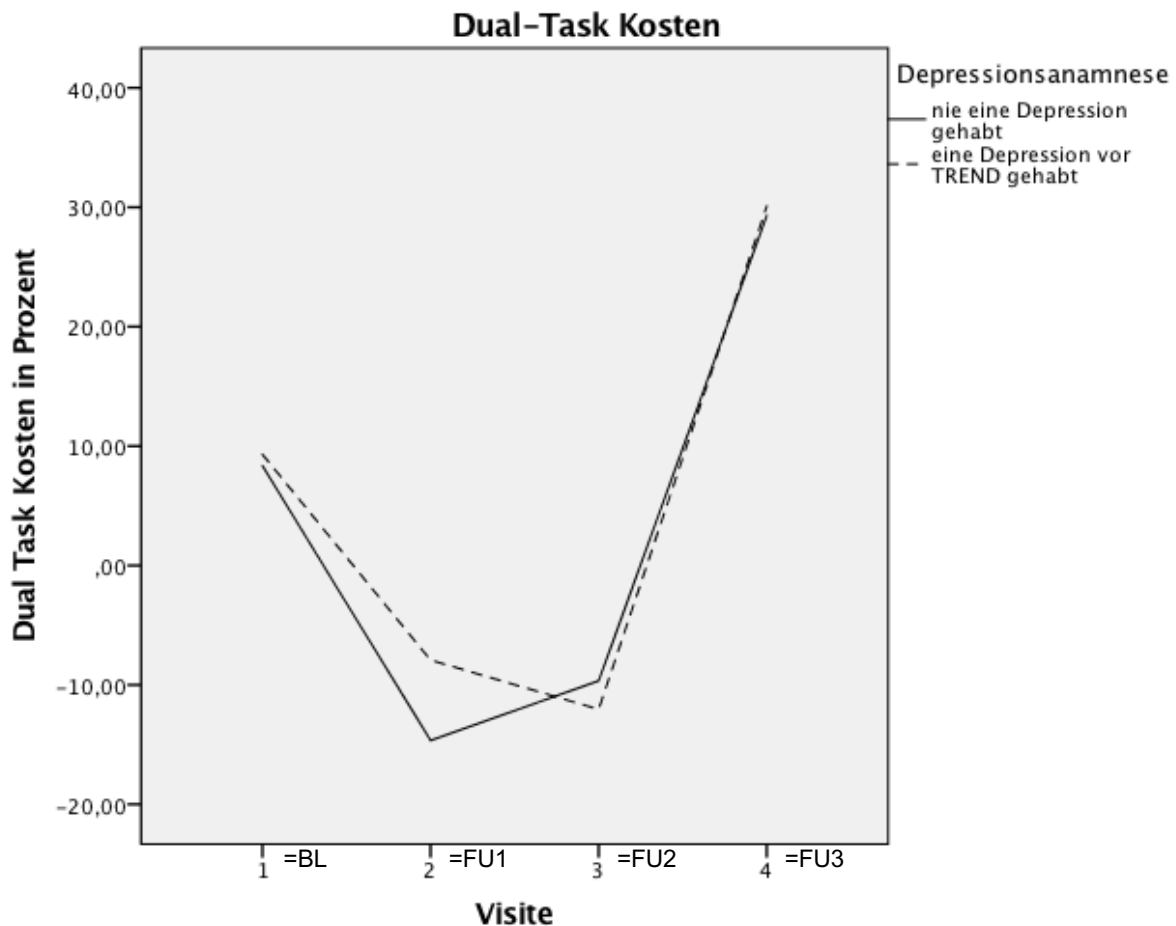


Abbildung 10: Darstellung des Verlaufs der Dual Task Kosten; Aufgetragen auf die Abszisse (x-Achse) sind die einzelnen Untersuchungen BL bis FU3, von links nach rechts in aufsteigender Reihenfolge, die Ordinate (y-Achse) bezeichnet die DTC. Gestrichelte Linie = positive Depressionsanamnese (Gruppe 1); durchgezogene = negative Depressionsanamnese (Gruppe 0).

Auch hier bildet die Abbildung 10 den Verlauf der DTC über die vier Untersuchungen, getrennt für die beiden Gruppen der Depressionsanamnese, ab.

DTC in %	Gruppe 0	Gruppe 1	gesamt
Baseline	8,33	9,31	8,82
Follow-Up1	-14,7	-7,9	-11,3
Follow-Up2	-9,66	-12,1	-10,9
Follow-Up3	29,3	30,1	29,7

Tabelle 18: Auflistung der Mittelwerte der DTC über die vier Untersuchungen im Vergleich zwischen den beiden Gruppen und im Gesamten in Prozent. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese

Aus optischen Aspekten lässt sich eine Änderung der DTC-Werte für beide Gruppen von BL zu FU 1 erkennen. In beiden Gruppen zeigte sich ein Abfall der DTC (entspricht einer Zunahme der Leistung). Zwischen FU 1 und FU 2 besteht optisch keine wesentliche Veränderung. Von FU 2 zu FU 3 zeigte sich wieder eine Zunahme der DTC (entspricht Leistungsabnahme). Mit einer Leistungsabnahme von 29,7% in der DT-Situation verglichen mit der ST-Situation wurden in der letzten Untersuchung für beide Gruppen im Schnitt die höchsten Werte (damit geringste Leistung) erreicht.

Test der Innersubjekteffekte	p= 0,494
Test der Zwischensubjekteffekte	p= 0,651

Tabelle 19: Darstellung der Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwiederholung p-Werte von Test der Innersubjekteffekte, korrigiert nach Huynh-Feldt und Test der Zwischensubjekteffekt

Es ergab sich in der statistischen Analyse keine signifikante Veränderung im Verlauf für beide Gruppen. Es zeigte sich auch im Test der Zwischensubjekteffekte kein signifikantes Ergebnis. Die Gruppen unterscheiden sich daher hinsichtlich ihrer DTC nicht signifikant voneinander.

Zur Kontrolle wurde ein Mann-Whitney U Test durchgeführt, der mit einem p-Wert von 0,98 das Ergebnis der vorhergehenden Analyse bestätigte.

4. DISKUSSION

Die unipolare Depression ist eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen und betrifft weltweit mehr als 300 Millionen Menschen (4). Modelle zu den Entstehungsmechanismen und der Pathophysiologie begründen sich bisher auf noch nicht vollständig bewiesenen Theorien (20–23). Insbesondere das Auftreten von Einschränkungen auf Gebieten höherer Hirnfunktionen während einer Depression (81) und die durch Neurostimulation und die Bildgebung gezeigten Veränderungen multipler Hirnareale im Rahmen einer depressiven Episode weisen auf eine hohe Komplexität und eine vielfältige Beeinflussung hin (25,68,112). Diese äußert sich unter anderem im Zusammenhang mit neurodegenerativen Prozessen. So geht die Depression mit einem vierfach erhöhten Risiko einher, an einer Form der Demenz zu erkranken (113–116). Auch die Wahrscheinlichkeit im späteren Verlauf ein IPS zu entwickeln, wird durch eine Depression erhöht (7,41,51). Zudem liegt die Prävalenz der Depression bei Patienten mit einem IPS mit 20-40% um das 2-4fache über der Prävalenz in der Normalbevölkerung (51,117). Tritt eine Depression überdies in der späten Phase der Erkrankung auf, gilt dies als prognostisch ungünstig und schränkt zudem die Lebensqualität der Betroffenen in hohem Maße ein (24,32,118).

Bevor ein IPS diagnostiziert werden kann, können sich im Vorfeld unspezifische Symptome zeigen, welche durch den Krankheitsprozess ausgelöst werden. Sie werden als Prodromalmarker bezeichnet. Die Bedeutung der frühzeitigen Erkennung von Prodromalmarkern liegt unter anderem darin, im Vorfeld der klinisch erkennbaren Erkrankung präventive Maßnahmen einzuleiten. Dies gilt insbesondere dann, wenn nach der Diagnose keine kausale Therapie zur Verfügung steht, wie dies bei vielen

neurodegenerativen Erkrankungen der Fall ist. Durch die Ermittlung von quantitativen Funktionsparametern können schon frühzeitig Defizite auf den verschiedenen Leistungsbereichen der Kognition, insbesondere der EF, und der Motorik festgestellt werden.

Eine Einschränkung dieser funktionellen Parameter konnte unter anderem auch während einer Depression beobachtet werden (80,81,83,119,120). In der aktuellen Studienlage besteht jedoch bislang Unklarheit darüber, ob es sich hierbei um Einschränkungen handelt, die lediglich auftreten, so lange die Depression vorhanden ist, oder, ob diese auch über die depressive Episode hinaus bestehen bleiben und somit Teil eines (beginnenden) neurodegenerativen Prozesses sein könnten.

Einige Studien finden ein Andauern der Funktionsbeeinträchtigungen (69,80,81,119,121) in anderen sind diese lediglich in Verbindung mit einer bestehenden Depression existent (122).

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss einer positiven Depressionsanamnese (also *nicht* einer aktuellen depressiven Verstimmung) auf die Progression ausgewählter, mit dem Auftreten eines neurodegenerativen Prozesses -wie es zum Beispiel beim IPS der Fall sein kann- in Verbindung gebrachter Funktionsparametern der Motorik, Kognition und EF in einer großen Kohorte über einen Zeitraum von 6 Jahren. Es soll damit geklärt werden, ob die positive Depressionsanamnese zu einem beschleunigten Fortschreiten dieser Prodromalmarker führt, was indirekt für eine kausale Interaktion von Prozessen im Rahmen von Depressionen mit Prozessen der (frühen) Neurodegeneration sprechen würde. Hierbei zeigte sich ein interessanter Aspekt, welcher gesondert in einem separaten Unterkapitel (Kapitel 4.2) beleuchtet wurde.

4.1 Progression ausgewählter Parameter bei Probanden mit positiver und negativer Depressionsanamnese als Hinweis auf beginnende neurodegenerative Prozesse

4.1.1 Parameter der motorischen Leistungsfähigkeit

4.1.1.1 Ganggeschwindigkeit

Hinsichtlich der Entwicklung der Ganggeschwindigkeit über einen Zeitraum von sechs Jahren mit vier Einzeluntersuchungen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit und ohne positiver Depressionsanamnese gefunden werden.

Damit ist davon auszugehen, dass eine Depression in der Anamnese keinen relevanten Einfluss auf die Verlangsamung der Ganggeschwindigkeit mit ansteigendem Alter hat. Es ergab sich demnach für Personen mit einer Depression in der Vorgeschichte kein Hinweis auf beschleunigte neurodegenerative Prozesse im Bereich dieser motorischen Fähigkeit.

Nach ausführlicher Literaturrecherche ließen sich zahlreiche Studien finden, die Einschränkungen der Ganggeschwindigkeit und weiterer motorischer Parameter während und direkt im Anschluss an eine aktuelle Depression messen konnten (80,81,119,123). Unseres Wissens ist dies jedoch die erste Arbeit, die eine aktuelle Ganggeschwindigkeit in Zusammenhang mit einer vorherigen Depression untersucht und dabei eine zum Zeitpunkt der Messung weiterhin bestehende depressive Verstimmung ausschließt.

Im Einklang mit unseren Ergebnissen steht eine 2005 von Everson-Rose et al. veröffentlichte Studie, die 4069 Probanden im durchschnittlichen Alter von 73,7 Jahren auf Ganggeschwindigkeit und Gleichgewicht in Abhängigkeit von depressiven Symptomen untersuchte (124). Zur Gruppeneinteilung wurde der *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D), ein aus 10 Einzelfragen bestehender Fragebogen, herangezogen. Anhand der Anzahl depressionstypischer

Antworten wurden die Probanden in vier Gruppen (0, 1, 2, 4 oder mehr) eingeteilt. Zur Einschätzung funktioneller Parameter wurde die Zeit gemessen, die für 2,4 m normales Gehen benötigt wird. Weiterhin wurde wiederholtes Aufstehen aus der sitzenden Position und das Gleichgewicht mithilfe des Semitandemstands untersucht. Die Ergebnisse der drei Messungen wurden anschließend jeweils in Kategorien von 0-5 Punkte eingeteilt und addiert. Somit konnte maximal eine Punktzahl von 15 erreicht werden. Die Messungen fanden insgesamt dreimal statt, einmal in der BL-Untersuchung und zweimal im Verlauf von jeweils 3 Jahren. Die Analyse ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl depressionstypischer Symptome und dem funktionellen Punktescore zum gleichen Zeitpunkt. Die gesamte mittlere Punktzahl aller Probanden lag bei 10,3. Probanden ohne Symptome erzielten im Schnitt 11,1 Punkte, während diejenigen mit 4 oder mehr Symptomen durchschnittlich 8,3 Punkte erreichten. Ein longitudinaler Effekt im Sinne einer signifikant stärkeren Abnahme der funktionellen Leistung über die drei Untersuchungen für eine der Gruppen konnte hingegen nicht gezeigt werden ($p=0,87$ mit einer Änderung über die Zeit von 1,9 - 2,3 Punkte für alle Gruppen im gleichen Maß). Dies steht im Einklang mit unseren Ergebnissen, da auch wir keinen longitudinalen Effekt einer Depression auf den funktionellen Parameter Ganggeschwindigkeit messen konnten. Im Gegensatz zur Studie von Everson-Rose et al. besteht der Gewinn unserer Arbeit in der mehrfach longitudinalen Messung mit mehreren Einzelmessungen und einer längeren Beobachtungsdauer. Zudem konnten wir, wie bereits erwähnt, den direkten Effekt einer Depression minimieren, indem Probanden mit einer aktuellen depressiven Verstimmung aus der Messung entfernt wurden.

Eine denkbare Erklärung für das Ergebnis wäre zum einen, dass die Depression als Einflussgröße einen zu geringen Effekt auslöst, um diesen nach Jahren anhand der Progression der Ganggeschwindigkeit messen zu können. Sollten dennoch neurodegenerative Prozesse durch die Depression ausgelöst worden sein, so konnten sie auf diese Weise nicht erfasst werden. Sowohl in unserer Arbeit als auch in den uns bekannten Vergleichsstudien wird auf anamnestische Angaben und Früherkennungsbögen zurückgegriffen, die nicht zur eindeutigen Diagnose einer Depression geeignet sind (103). Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil der Probanden lediglich unter mildereren Formen, wie beispielsweise einer leichten, nicht

messbaren depressiven Verstimmung, litt und damit ein möglicher Effekt „verwässert“ wurde.

Eine weitere Erklärung für den nicht messbaren longitudinalen Effekt besteht in der Komplexität des Zusammenhangs. Da die Ganggeschwindigkeit durch vielerlei Faktoren, wie beispielsweise durch kognitive Fähigkeiten, Aufmerksamkeit und Gewohnheit, beeinflusst und kontrolliert ist (71,80,125,126), wäre es denkbar, dass durch eine Depression bedingte Einschränkungen nach einer gewissen Zeit durch andere Funktionen kompensiert werden können. Dies würde erklären, weshalb Defizite während einer aktuellen Depression messbar sind, sich im Verlauf jedoch normalisieren oder zumindest nicht mehr verändern.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen stehen die Erkenntnisse einer Studie von Demakakos et al. aus dem Jahr 2013 (127). Untersucht wurden hierfür 4581 Probanden im durchschnittlichen Alter von 70 Jahren über einen Zeitraum von 6 Jahren. Jeweils in 2-Jahresabständen wurden Gangproben über 2,4m durchgeführt und mit der Entwicklung depressiver Symptome in Zusammenhang gestellt. Die Abbildung der Depression wurde mithilfe des CES-D vorgenommen. Anhand dessen wurden anschließend Gruppen gebildet (1= 0-1 Symptom; 2= 2-3 Symptome; 3= 4 oder mehr Symptome). Die Entwicklung der Ganggeschwindigkeit wurde jeweils in zwei-Jahres Abständen, nicht jedoch über den gesamten Verlauf, betrachtet.

Es ergab sich ein bidirektionaler Zusammenhang. Zum einen hing die Anzahl depressiver Symptome direkt mit einer stärkeren Abnahme der Ganggeschwindigkeit über die folgenden zwei Jahre zusammen. Umgekehrt ließ sich ebenso zeigen, dass eine reduzierte Ganggeschwindigkeit mit der Entwicklung weiterer depressiver Symptome in Verbindung steht. Im Vergleich zu Probanden der Gruppe 1 (0-1 depressive Symptome) wiesen Probanden der Gruppe 2 (2-3 depressive Symptome) eine durchschnittlich höhere Abnahme der Ganggeschwindigkeit (um 0,028 m/s) in zwei Jahren auf, während diese bei Probanden der Gruppe 3 (4 oder mehr depressive Symptome) im Schnitt noch mehr (um 0,048 m/s) abnahm. In Zusammenschau mit unseren Ergebnissen deutet dies darauf hin, dass die Depression mit der motorischen Funktionalität in einem komplexen Verhältnis mit gegenseitigem Einfluss steht. Dieser

bleibt einige Zeit bestehen, kann jedoch anhand der aktuellen Datenlage nicht als subtiler neurodegenerativer Prozess bewertet werden.

Eine Theorie, welche den komplexen Zusammenhang erklären könnte, ist die eingangs erwähnte Theorie der Dysfunktion Neuronaler Schleifen (s. Kapitel 1.4). Ein Defekt der limbischen Schleife im Rahmen einer Depression führt zu funktionellen Defiziten in der motorischen Schleife, durch die Verbindung über die Basalganglien. Dies führt dann wiederum zu einer messbaren Reduktion der Ganggeschwindigkeit. Die Grundlage dieser Theorie liefert die 2014 veröffentlichte Arbeit von Hobert et al (73). Hierbei konnte von quantitativen motorischen Leistungseinschränkungen auf kognitive Defizite geschlossen werden. Es lassen sich einige Studien finden, die zu einem ähnlichen Ergebnis gekommen sind (128,129). Der messbare Unterschied der Ganggeschwindigkeit zwischen den Gruppen wäre demnach eine langanhaltende Folge einer Schädigung von Neuronenschleifen, ohne dabei zwingend einen neurodegenerativen Prozess einzuleiten oder zu beschleunigen.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse in Zusammenschau mit der bereits bestehenden Literatur, dass ein komplexer Zusammenhang zwischen einer Depression und motorischen Funktionen, wie der Ganggeschwindigkeit bestehen dürfte. Eine stärkere Abnahme der Ganggeschwindigkeit über einen längeren Zeitraum (longitudinaler Zusammenhang) im Sinne beginnender neurodegenerative Prozesse konnte jedoch bisher nicht gefunden werden, sodass hiervon nicht auszugehen ist.

4.1.1.2 MDS-UPDRS III

Von den 401 in die Berechnung eingeschlossenen Probanden der TREND-Studie, wiesen 81 (20,2%) eine positive Depressionsanamnese auf. Der MDS-UPDRS III ist ein Test zur Diagnose und Einschätzung von funktionell-motorischen Einschränkungen bei Patienten mit einem IPS. Ein Score von 6 Punkten oder mehr gilt beim zuvor Gesunden als auffällig (35,44,45) und ist hinweisend auf ein Prodromalstadium eines IPS.

Hinsichtlich der Entwicklung des UPDRS III über einen Zeitraum von sechs Jahren mit vier Einzeluntersuchungen konnte keine signifikante Progression, sowie zwischen den beiden Gruppen mit und ohne positiver Depressionsanamnese kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Damit ist davon auszugehen, dass das Auftreten einer Depression in der Anamnese keinen relevanten Einfluss auf die Progression des UPDRS III im höheren Alter hat.

Bislang gibt es unseres Wissens keine Studien, die den longitudinalen Einfluss einer Depression auf die Entwicklung des UPDRS-III Scores untersucht haben. Die Betrachtung einer Depression in Verbindung mit dem UPDRS-III Score wird überwiegend im Rahmen von Untersuchungen der Prodromalmarker des IPS vorgenommen. Somit konnte der Einfluss einer Depression auf den UPDRS-III Score in der bestehenden Literatur nur indirekt erfasst werden.

Im Einklang mit unseren Ergebnissen steht eine 2013 von Lerche et al. publizierte Studie, in der insgesamt 1276 Probanden im Durchschnittsalter von 59 Jahren auf Prodromalmarker untersucht wurden (37). Anschließend konnte rückblickend bei Probanden, die im Verlauf ein IPS entwickelten, ein Zusammenhang ermittelt werden. Es fanden insgesamt drei Testungen im Abstand von 2-3 Jahren statt (0, 3 und 5 Jahre), wobei Probanden in den Folgeuntersuchungen hauptsächlich auf die Entwicklung eines IPS getestet wurden. Zu den anfangs erfassten Testungen, die einen Hinweis auf das Vorhandensein der Prodromalmarker geben sollen, zählt die Riechtestung, die Verstopfungsanamnese, der UPDRS-III und die Erfragung einer Depression. Diese wurde von 12,3% der Probanden bejaht. 21 Probanden erkrankten an IPS, davon 11 Probanden nach 3 Jahren und 10 Probanden nach 5 Jahren.

Die Analyse wurde aufgeteilt in die Charakteristik der Prodromalmarker 3 (PD 3+) und 5 (PD 5+) Jahre vor Entwicklung eines IPS. Dabei zeigte sich 3 Jahre vor Erkrankung eine signifikante Veränderung aller Prodromalmarker. Die Depression war beispielsweise mit 40% bei im Verlauf erkrankten Probanden deutlich häufiger als bei weiterhin gesunden Probanden (12,3%). Zudem konnten bereits Auffälligkeiten in der UPDRS-III Testung 3 Jahre vor Erkrankung festgestellt werden. Für eine zeitliche Entfernung von 5 Jahren

hingegen, konnte rückblickend kein Unterschied bezüglich der Depressionsanamnese zwischen den Gruppen mit und ohne IPS gefunden werden.

Von besonderem Interesse erscheint dabei, dass Testungen drei Jahre vor Erkrankung einen Zusammenhang liefern konnten, während dieser fünf Jahre davor nicht nachzuweisen war. Dies lässt sich mit unseren Ergebnissen vereinen, da auch wir keine Assoziation zwischen einer Depression und späteren Veränderungen im UPDRS-III Score herstellen konnten.

Eine Erklärung hierfür könnte zum einen sein, dass der UPDRS III-Score für die Diagnostik des IPS entwickelt wurde und demnach vor allem Funktionen prüft, die auf spezifische Weise und zu einem späteren Zeitpunkt der IPS-Erkrankung, betroffen sind (130). Dies ließe die Schlussfolgerung zu, dass eine frühe Erkennung neurodegenerativer Prozesse durch den UPDRS-III nicht sicher möglich ist.

Ein wesentlicher Unterschied zur Arbeit von Lerche et al. besteht jedoch auch diesmal darin, dass die vorliegende Arbeit auf einer mehrfach longitudinalen Messung beruht und zum Messzeitpunkt eine aktuelle depressive Verstimmung ausgeschlossen wurde. Zudem wurde in der Studie von Lerche et al. eine andere Endgröße, die Entwicklung des IPS, verwendet, sodass die damit verbundenen Auffälligkeiten im UPDRS-III lediglich indirekt mit unseren Ergebnissen vergleichbar sind.

Eine weitere Studie, die im Einklang mit unseren Ergebnissen steht, wurde 2007 von Ravina et al. veröffentlicht (131). Es wurden 413 Patienten mit einem IPS im durchschnittlichen Alter von 61,7 Jahren auf Depressionen und funktionelle Parameter untersucht. Hierzu zählen der UPDRS I, III und der Fragebogen des *activity of daily living* (ADL). Die Diagnose einer Depression wurde mithilfe GDS ermittelt. Von den insgesamt 413 Probanden litten 27,6% an Depressionen (GDS > 5 Punkte). Die Analyse der funktionellen Parameter ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Depression und höheren Punktwerten im ADL, was auf eine stärkere Einschränkung alltäglicher Funktionen hindeutet. Keinen Zusammenhang hingegen konnte zwischen einer Depression und dem UPDRS III-Score gefunden werden. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu einigen anderen Studien, die zeigen konnten, dass Patienten mit einem IPS, die zusätzlich an einer Depression leiden, höhere Einschränkungen in der UPDRS III Testung aufweisen (132,133). Dennoch kann anhand dessen darauf geschlossen

werden, dass der Einfluss einer Depression auf den UPDRS III trotz eindeutiger Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen (ADL) auch in dieser Arbeit nicht endgültig festgestellt werden konnte. Eine weitere denkbare Erklärung könnte die Untersucherabhängigkeit des UPDRS-III sein. Während der Ablauf der Testung vorgegeben ist, unterliegt die Einteilung in die jeweiligen Punktwerte 0-4 (normal – schwer ausgeprägt) (92) der Einschätzung des Untersuchers. Dies könnte ebenfalls für die unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich sein.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse in Zusammenschau mit der bereits bestehenden Literatur, dass sich mit dem UPDRS-III keine Anzeichen für frühe neurodegenerative Prozesse nach einer Depression in der Vergangenheit finden ließen. Es gibt unseres Wissens keine weiteren Studien, die dies untersucht haben. In einigen Arbeiten konnte die Depression bereits als Prodromalmarker des IPS (37,41) identifiziert werden. Zudem ließ sich zeigen, dass die Depression einen Risikofaktor für die Entwicklung eines IPS darstellt (36,52,53). Eine Abnahme der motorischen Leistung nach einer Depression, unabhängig von der Entwicklung eines IPS, konnte unseres Wissens bisher anhand des UPDRS III nicht publiziert werden. Es ist daher davon auszugehen, dass eine positive Depressionsanamnese keinen messbaren Einfluss auf spezifische motorische Funktionen hat, die typischerweise beim IPS betroffen sind.

4.1.2 Parameter der kognitiven Leistungsfähigkeit: CERAD-Summscore und Mini-Mental-Test (MMST)

Für den CERAD-Summscore wurden 407 Probanden, für den MMST 411 Probanden in die Berechnung eingeschlossen. Davon gaben jeweils 20,9% an, im Laufe ihres Lebens an einer Depression erkrankt zu sein. Hinsichtlich der Entwicklung des CERAD-Summscores, sowie des MMST über einen Zeitraum von sechs Jahren mit vier Einzeluntersuchungen konnte keine beschleunigte Abnahme für Probanden mit positiver Depressionsanamnese im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden werden. Zudem zeigte sich auch insgesamt kein signifikanter Unterschied bei den beiden kognitiven Testungen zwischen den zwei Gruppen.

Damit ist zu vermuten, dass eine Depression in der Anamnese keinen relevanten Einfluss auf die Entwicklung kognitiver Leistungen im höheren Alter hat. Es ergab sich demnach für Personen mit einer Depression in der Vorgeschichte kein Hinweis auf beschleunigte neurodegenerative Prozesse für den Bereich der Kognition.

Dies steht im Einklang mit einer 2016 von Hesper et al. veröffentlichten Arbeit, in der 2711 Probanden im durchschnittlichen Alter von 81 Jahren in Abhängigkeit einer Depression auf kognitive Leistungen und die spätere Entwicklung einer Demenz getestet wurden (134). Hierbei wurde zwischen einer positiven Depressionsanamnese und einer aktuellen Depression unterschieden. Letztere wurde in unserer Fragestellung zu Beginn ausgeschlossen, sodass lediglich die Gruppe der positiven Depressionsanamnese als Vergleich herangezogen wurde. Die Testung kognitiver Parameter fand gleichzeitig mit der Erhebung des Depressionsstatus statt, die Entwicklung einer Demenz wurde nach 6 Jahren überprüft. Ziel dieser Arbeit war es anhand von Auffälligkeiten einzelner kognitiver Domänen Vorhersagen über eine spätere Demenzentwicklung treffen zu können. Zu den kognitiven Testungen zählen unter anderem die CERAD-Testbatterie und ihre Untereinheiten, sowie der MMST.

In der Analyse zeigte sich, dass insbesondere zu Beginn erhobene Defizite der Lern- und Gedächtnisleistung mit der späteren Entwicklung einer Demenz zusammenhängen. Für Probanden mit einer Depression in der Vorgeschichte besaß die sofortige Wortwiederholung (*immediate recall*) im Vergleich zu anderen kognitiven Tests mit einer *Odds-Ratio* von 0,88 den höchsten Vorhersagewert im späteren Verlauf eine Demenz zu entwickeln. In einer zusätzlichen, für den Vergleich mit der vorliegenden Arbeit relevanteren, Analyse konnte gezeigt werden, dass sich Probanden mit einer positiven Depressionsanamnese darüber hinaus in kognitiven Testungen nicht von bislang gesunden Probanden unterscheiden. So erzielte die erstgenannte Probandengruppe im MMST eine Punktzahl von 27,88, während diese für die zweitgenannte Gruppe bei 28,08 lag ($p=0,085$). Ebenso konnte auch für die einzelnen Testungen der CERAD-Testbatterie kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,485$). Dieses für die Fragestellung der beschriebenen Arbeit eher nebensächliche Ergebnis entspricht auch

dem Ergebnis unserer Auswertung, da auch wir keinen Unterschied zwischen Probanden mit und ohne Depressionen in der Vergangenheit feststellen konnten.

Der Vorteil unserer Arbeit gegenüber der Vergleichsarbeit von Hesper et al. ist auch diesmal, dass unsere Analyse aus mehreren longitudinalen Einzelmessungen besteht, sodass beginnende Prozesse kognitiven Abbaus, die über eine längere Zeitspanne ablaufen, besser abgebildet werden könnten.

Eine weitere Studie, die im Einklang mit unseren Ergebnissen steht, wurde 2006 von Ganguli et al. veröffentlicht (135). 1265 Probanden im durchschnittlichen Alter von 75 Jahren wurden in zwei Jahresabständen für insgesamt 12 Jahre auf kognitive Leistungsfähigkeit mithilfe des CERAD-Summscores, sowie des MMST untersucht. Die Einteilung der Gruppen erfolgte zum einen anhand einer Depression in der ersten Untersuchungsrunde und zum anderen anhand einer Demenzentwicklung im Verlauf der folgenden sechs Untersuchungen. In der Auswertung zeigte sich, dass eine anfangs erfasste Depression keinen Einfluss auf die weitere Entwicklung der kognitiven Parameter nimmt. Dies galt sowohl für Probanden mit als auch für Probanden ohne die spätere Diagnose einer Demenz. So unterschied sich in der Gruppe ohne Demenz die jährliche Abnahme der Punkte-Scores im MMST nicht signifikant zwischen Probanden mit und ohne Depression (Abnahme von 0,09 Punkte pro Jahr für Probanden mit, 0,15 Punkte pro Jahr bei Probanden ohne Depression, $p=0,88$). Der MMST Punktescore in der BL-Untersuchung wurde mit durchschnittlich 27,04 Punkten bei Probanden mit vorherigen Depressionen und mit durchschnittlich 26,85 Punkten bei Probanden ohne vorherige Depressionen gemessen. Somit konnte auch in der Studie von Ganguli et al. kein relevanter Einfluss einer Depression auf die spätere Abnahme kognitiver Leistungen gefunden werden.

Im Widerspruch dazu und teilweise auch zu unseren Ergebnissen steht eine postmortale Analyse der Arbeitsgruppe von Rapp et al. aus dem Jahr 2006 (136). Hierfür wurden Gehirne von 52 Patienten im mittleren Alter von 81 Jahren mit der Diagnose einer Alzheimer-Demenz auf Verteilung und Menge neurofibrillärer Plaques und Bündel im Hinblick auf eine Depressionsanamnese untersucht. Diesen Ablagerungen wird eine maßgebliche Beteiligung an der Krankheitsentwicklung und -progression der Alzheimer-

Demenz zugeschrieben (137). In der Kohorte wurde zu Lebzeiten mehrmals der MMST Punktescore erhoben. Die Probanden der genannten Studie hatten anders als Probanden der TREND-Studie in der BL-Untersuchung bereits die Diagnose einer Alzheimer-Demenz erhalten. In der Auswertung zeigte sich eine signifikant höhere Menge an Ablagerungen aus neurofibrillären Bündeln und Plaques in Gehirnen von Probanden, die im Laufe des Lebens an einer Depression erkrankten ($p=0,002$ bzw. $p=0,005$). Dies führte zur Schlussfolgerung, dass eine Depression den Pathomechanismus einer Alzheimer-Demenz beeinflusst und somit zu einer kognitiven Beeinträchtigung beiträgt.

Vereinbar mit unseren Ergebnissen zeigte sich auch in dieser Studie kein signifikanter Einfluss einer Depression im Laufe des Lebens auf kognitive Leistungen gemessen am MMST zu Beginn der Erhebung. Probanden der Gruppe ohne vorbekannte Depressionen erzielten sogar mit durchschnittlich 20,23 Punkte einen signifikant niedrigeren Punktwert, als Probanden mit einer Depression in der Vorgeschichte (22,81 Punkte, $p=0,01$). Im Verlauf konnte jedoch nach der Diagnosestellung einer Alzheimer-Demenz eine signifikant stärkere Abnahme des MMST-Punktescores bei Probanden mit einer Depression in der Vorgeschichte gezeigt werden (1,86 Punkte/Jahr vs. 1,15 Punkte/Jahr, $p=0,004$). Damit ließ sich eine Assoziation zwischen einer früheren Depression und der Abnahme kognitiver Fähigkeiten nur im Rahmen einer manifesten neurodegenerativen Erkrankung nachweisen.

Dieser Zusammenhang konnte auch in einer weiteren Arbeit von Green et al. gezeigt werden (138). Es wurden 4046 Probanden retrospektiv auf das vorherige Auftreten depressiver Episoden befragt. 1778 Probanden erhielten die mögliche Diagnose einer Alzheimer-Demenz. In der Auswertung konnte eine deutliche Assoziation zwischen der Alzheimer-Demenz und einer vorangegangenen Depression festgestellt werden. Der Zusammenhang war dabei am größten, wenn die Depression etwa ein Jahr vor der Alzheimerdiagnose auftrat (Odds Ratio= 4,57). Auch für Depressionen mit einer Latenz von 25 Jahren zur Alzheimer-Demenz konnte, allerdings mit einer deutlich geringeren *Odd's Ratio* von 1,71, ein Zusammenhang hergestellt werden.

Es ist daher möglich, dass eine depressive Episode abhängig vom Zeitpunkt, Dauer und Ausmaß des Auftretens unterschiedliche Einflüsse auf kognitive Funktionen im Alter

einnimmt. Wie bereits eingangs erläutert, konnte gezeigt werden, dass kognitive Einschränkungen nicht nur während einer depressiven Episode bestehen, sondern auch in 30-50% der Fälle nach Remission der affektiven Symptome weiterbestehen (139). Ein Grund hierfür wird in der krankheitstypischen Tendenz zu negativen Gedanken vermutet. Gedankenkreisen und Grübeln werden von Patienten mit Depressionen häufig als sehr belastend empfunden. Dies führt zu einer geringeren kognitiven Flexibilität und damit einer Abnahme kognitiver Leistungen (140,141). Einschränkend muss festgehalten werden, dass auch in dieser Arbeit, im Gegensatz zu unserer Arbeit, kein longitudinaler Verlauf der kognitiven Funktionen vorliegt.

Es wird in der Literatur darüber hinaus mehrfach ein Zusammenhang zwischen einer Depression und der späteren Entwicklung einer Demenz beschrieben (113–115,138,142). Unseres Wissens lässt sich jedoch bislang keine longitudinale Studie finden, die über einen längeren Zeitraum mehrere kognitive Testungen an gesunden, älteren Probanden durchgeführt hat und einen signifikanten Zusammenhang einer Depression in der Vergangenheit mit der Abnahme kognitiver Funktionen finden konnte. Inwiefern diese Zusammenhänge auf eine uneinheitliche Gruppe mit teilweise nur einer depressiven Episode im Laufe des Lebens zutreffen, ist aus der aktuell bestehenden Literatur nicht ersichtlich. So konnte beispielsweise durch die Arbeitsgruppe von Paterniti et al. gezeigt werden, dass nur eine persistierende Depression mit einer kognitiven Leistungsabnahme in Verbindung steht, während dies auf eine einzelne Episode (definiert auf nicht länger als 2 Jahre) nicht zutraf (135).

Ein denkbarer Erklärungsansatz könnte auch diesmal die depressionsbedingte physische Inaktivität sein. Wie bereits erwähnt, übt körperliche Aktivität einen positiven Einfluss auf die altersbedingte Atrophie des Hippocampus über eine Steigerung der Neubildung von Neuronen aus (54,59–61). Tritt im Rahmen mehrerer depressiver Episoden eine langanhaltende Reduktion körperlicher Aktivität auf, so kann dies über eine veränderte Nervenregeneration einen negativen Einfluss auf kognitive Leistungen nehmen. Weiterführende longitudinale Beobachtungsstudien zu diesem Aspekt werden zukünftig benötigt, um einen grundlegenden Zusammenhang herstellen zu können. Zur Entstehung depressions-abhängiger kognitiver Defizite existieren noch einige weitere Erklärungsmodelle, wovon unter anderem das Stresshormon Cortison für Langzeitfolgen im Bereich des Hippocampus verantwortlich gemacht wird (67).

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse in Zusammenschau mit der bereits bestehenden Literatur, dass trotz mehrfach beobachteter Zusammenhänge zwischen Depressionen und der späteren Entwicklung einer Demenz, sowie Einschränkungen kognitiver Leistungen während und nach einer depressiven Episode, kein sicherer Hinweis auf eine negative Beeinflussung kognitiver Funktionen im Alter durch eine Depression im Laufe des Lebens bei gesunden Personen ohne manifeste Demenzerkrankung besteht.

4.1.3 Parameter der Exekutiven Funktionen: Dual Task Kosten (dual task costs, DTC)

Von den 388 in die Berechnung eingeschlossenen Probanden der TREND-Studie, wiesen 80 (20,6%) eine positive Depressionsanamnese auf. Die DTC dienen zur Einschätzung von Funktionen, die für das Planen, Reagieren auf Umweltreize und das Steuern der Aufmerksamkeit zuständig sind. EF-Defizite treten beispielsweise im Rahmen eines IPS und einer kognitive Einschränkung auf (46).

Hinsichtlich der Entwicklung der DTC über einen Zeitraum von sechs Jahren mit vier Einzeluntersuchungen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit und ohne positiver Depressionsanamnese gefunden werden. Auch im Gesamten zeigte sich kein Unterschied der EF zwischen Probanden mit und ohne Depressionen in der Vorgeschichte.

Damit ist davon auszugehen, dass eine Depression im Laufe des Lebens die spätere Entwicklung der EF bei gesunden Personen im Alter nicht relevant beeinflusst. Es ergab sich demnach für Personen mit einer Depression in der Vorgeschichte kein Hinweis auf eine Assoziation mit EF-Defiziten im Sinne eines neurodegenerativen Prozesses.

Unseres Wissens existieren nach ausführlicher Recherche keine Studien, welche die EF im höheren Alter, dabei insbesondere die DTC, in Verbindung mit einer Depression in der Vorgeschichte untersucht haben. Die Mehrzahl der Arbeiten in diesem Feld beschäftigte sich mit dem Einfluss einer aktuellen Depression auf die EF zu einem

einzigem Messzeitpunkt. Weiterhin wurde eine geringe Anzahl an Untersuchungen zu einem definierten Zeitpunkt nach Remission der depressiven Episode vorgenommen.

Im Einklang mit unseren Ergebnissen steht die 2016 veröffentlichte Arbeit von Metzger et al (80). Ziel dieser Untersuchung war es mithilfe der DTC zwischen gesunden Probanden, Probanden mit Depressionen und/oder milden kognitiven Defiziten zu unterscheiden. Die Untersuchung und Auswertung fanden ebenfalls an Probanden der Tübinger TREND-Studie statt. 701 Probanden im durchschnittlichen Alter von 63,3 Jahren wurden hierfür in vier Gruppen eingeteilt (gesund, aktuelle Depressionen, Depressionen und milde kognitive Defizite, milde kognitive Defizite ohne Depressionen) und bezüglich ihrer DTC miteinander verglichen. Die DTC wurden zum einen für die Geschwindigkeit des Gehens, als auch für die kognitive Aufgabe Kreuze in Kästchen zu setzen berechnet, sodass die beiden Parameter DTC Gehen und DTC Kreuzen in die Auswertung eingingen. In unserer Arbeit wurde lediglich die DTC Kreuzen verwendet. Die Depressivität wurde anhand des BDI ermittelt. Eine Verlaufsmessung fand in der Vergleichsarbeit ebenfalls nicht statt, sodass die Ergebnisse jeweils aus nur einem Zeitpunkt ermittelt wurden.

Es konnte gezeigt werden, dass sich die DTC Gehen zur Differenzierung zwischen einer Depression und milden kognitiven Einschränkungen eignet. Probanden mit kognitiven Einschränkungen wiesen mit etwa 13,5% Leistungsabnahme in der DT- verglichen mit der ST-Situation, eine stärkere Einschränkung auf, als gesunde Probanden mit nur etwa 12% Abnahme. Erstaunlicherweise lag die Leistungsabnahme der Probanden mit aktuellen Depressionen mit ca. 8,5% signifikant unterhalb derjenigen von gesunden Probanden. Die DTC Kreuzen unterschied sich hingegen nicht signifikant zwischen Probanden der einzelnen Gruppen. In einer Zusatzuntersuchung wurden in der Arbeit von Metzger et al. Probanden im Alter von > 70 Jahren gesondert betrachtet. Auch in dieser Altersgruppe zeigte sich kein Unterschied zwischen gesunden Probanden und Probanden mit Depressionen oder kognitiven Defiziten bezüglich der DTC, wobei die Leistungsabnahme jeweils zwischen 8 und 10% lag. In Bezug auf unsere Fragestellung würde dies darauf hindeuten, dass eine aktuelle Depression im höheren Alter keinen relevanten Einfluss auf den in unserer Arbeit gemessenen Parameter DTC Kreuzen nimmt.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Arbeitsgruppe von Kaschel et al. in einer Untersuchung aus dem Jahr 2009 (143). Es wurden 89 Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von 63 Jahren rekrutiert und in drei Gruppen eingeteilt (Depression, beginnende Alzheimer-Demenz, Gesund). Das Vorhandensein einer Depression wurde durch einen Psychiater beurteilt, eine beginnende Alzheimer-Demenz wurde in der *Memory-Klinik Giessen* durch einen spezifischen Testbogen ermittelt. Auch in dieser Arbeit ging es darum mithilfe der DTC eine Unterscheidung zwischen einer Altersdepression und einer beginnenden Alzheimer-Demenz vorzunehmen.

Zur Ermittlung der DTC wurden die Wiederholung einer Zahlenreihe, sowie eine andere Formel verwendet, sodass sich die Ergebnisse nicht direkt mit denen unserer Arbeit vergleichen lassen. Die Messungen fanden zu einem einzelnen Zeitpunkt statt und bilden damit ebenfalls keine Veränderung im Verlauf ab. Es konnte gezeigt werden, dass sich Probanden mit einer Depression nicht signifikant von gesunden Probanden unterscheiden. Probanden mit einer Depression wiesen eine DTC von 2,8% auf, während die von gesunden Probanden bei 5,9% lag. In einer zusätzlichen Analyse wurde nochmals an einer zweiten Probandenstichprobe der Einfluss einer Depression auf die DTC, mit der einer beginnenden Alzheimerdemenz verglichen. Es ergab sich für Probanden der Alzheimergruppe eine signifikant höhere DTC, als für Probanden mit einer Depression. So deuten die Ergebnisse dieser Arbeit ebenfalls darauf hin, dass Probanden mit chronischen Depressionen nicht von gesunden Probanden bezüglich der DTC zu unterscheiden sind und demnach keine altersuntypische Einschränkung der EF aufweisen. Beide bisher genannte Arbeiten sind Querschnittsuntersuchungen und bilden demnach keine zeitliche Verlaufsentwicklung ab, während in unserer Arbeit mehrfach longitudinale Messungen über 6 Jahre vorgenommen wurden. Ein weiterer wesentlicher Unterschied ist, dass Probanden unserer Stichprobe zum Zeitpunkt der Messung nicht mehr unter depressiver Verstimmung litten, während in den Vergleichsarbeiten der direkte Einfluss einer aktuellen Depression betrachtet wurde. Der in unserer Arbeit untersuchte Langzeiteffekt lässt sich in den genannten Vergleichsarbeiten daher nicht finden.

In Bezug auf den Langzeiteinfluss einer Depression steht eine Arbeit von Biringer et al. aus dem Jahr 2005 ebenfalls in Einklang mit unseren Ergebnissen (122). Untersucht

wurde inwiefern eine Depression in Remission die EF beeinträchtigt. Es wurde hierfür eine Reihe von Testungen der EF an 100 Probanden im durchschnittlichen Alter von 35 Jahren zu zwei Messzeitpunkten durchgeführt. Der erste Messzeitpunkt ist dabei gekennzeichnet durch die Remission einer depressiven Episode. Messungen zum zweiten Zeitpunkt fanden etwa 2 Jahre nach der ersten Messung statt. Von den genannten 100 Probanden waren 50 immer gesund (Kontrollgruppe), 17 erlitten insgesamt zwei depressive Episoden, blieben jedoch in den 2 Jahren zwischen der ersten und zweiten Messung immer noch ohne erneuten Rückfall, 13 Probanden erkrankten innerhalb dieser 2 Jahre erneut an einer depressiven Episode. Zwanzig Probanden konnten aus verschiedenen Gründen nicht im Verlauf untersucht werden. Zur Einschätzung der akuten Depressivität wurden die Probanden zu beiden Messzeitpunkten durch die Hamilton-Depressions-Skala (HAM-D) beurteilt. Die EF wurde durch zehn Einzeltests (Wisconsin Card Sorting Test, Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Backward-Digit-Span aus Wechsler-Intelligenz-Test, Stroop Colour/ Word Test) ermittelt. Die DTC wurden als Parameter jedoch nicht verwendet. Es zeigte sich, dass sich Probanden in Abhängigkeit ihrer Gruppenzuteilung nicht signifikant voneinander unterschieden. So konnte zwar beobachtet werden, dass sich Probanden ohne Rückfall etwas stärker verbesserten, als Probanden mit erneuter depressiven Episode, jedoch ohne dabei statistische Signifikanz zu erreichen. Im Stroop-Test (Farben und Wort-Test) zur Ermittlung der Kontrolle automatischer Prozesse, verbesserten sich Probanden ohne erneuten Rückfall im Schnitt um 8,3 Punkte, während Probanden mit erneuter Depression nur eine leichte Verbesserung um 2,3 Punkte erzielten. Dieser Unterschied wurde als nicht signifikant bewertet. Auch die erreichten Testwerte zum zweiten Messzeitpunkt, 2 Jahren nach Remission, ergaben weder zwischen Probanden mit und ohne Rückfall noch zwischen gesunden Probanden und Probanden in Remission einen statistisch signifikanten Unterschied. Demnach ließ sich auch in dieser Stichprobe kein Hinweis für eine langanhaltende Beeinträchtigung der EF durch eine Depression in Remission nachweisen.

Dem gegenüber stehen die Ergebnisse einer Arbeit von Paelecke-Habermann et al. aus dem Jahr 2005 (121). Insgesamt 60 Probanden im durchschnittlichen Alter von 43 Jahren wurden einmalig mithilfe verschiedener Tests auf die EF untersucht. Ziel dieser

Arbeit war es den Einfluss einer Depression im remittierten Stadium auf die EF zu beurteilen und mit gesunden Probanden zu vergleichen. 20 der 60 in die Messung einbezogenen Probanden hatten nie eine Depression, weitere 20 litten an ein bis zwei depressive Episoden. Die restlichen 20 Probanden erkrankten insgesamt an über 3 depressiven Episoden. Zum Zeitpunkt der Messung waren alle Probanden seit über 3 Monaten depressionsfrei. Zur Erfassung der EF wurden mehrere Testungen vorgenommen. Auch hierbei wurden die DTC nicht ermittelt. Teil der Testung war beispielsweise der Wechsler Gedächtnistest, sowie der Regensburger Wortflüssigkeitstest. In der Auswertung zeigte sich, dass gesunde Probanden in allen Tests signifikant besser abschnitten, als Probanden mit einer abgelaufenen Depression. So konnten gesunden Probanden im Regensburger Wortflüssigkeitstest im Schnitt 50,2 korrekte Wörter benennen, während Probanden mit 1-2 depressiven Episoden nur 43,9 Wörter nennen konnten. Nochmals unterhalb davon lag mit durchschnittlich 42,4 Wörtern die Anzahl der Wörter von Probanden mit über 3 depressiven Episoden. Die Ergebnisse dieser Stichprobe deuten somit darauf hin, dass eine bereits abgelaufene Depression nach 3 Monaten weiterhin die EF beeinflusst. Demnach steht sie im Widerspruch zu den bereits genannten Studien. Da es sich in der Arbeit von Paelecke-Habermann et al. um eine Einzelpunktmessung handelt, kann jedoch darüber hinaus keine Aussage über die zeitliche Entwicklung der EF getroffen werden. Die Langezeitfolgen einer Depression als wesentlicher Teil unserer Fragestellung wurde in dieser Vergleichsarbeit ebenfalls nicht abgebildet, da keine mehrfach-longitudinale Messung vorliegt. Bei dem von Paelecke-Habermann et al. gemessenen Effekt ist am ehesten von einem langanhaltenden direkten Einfluss einer Depression auszugehen. Weiterhin lag das durchschnittliche Alter der Probanden bei 43 Jahren, sodass der Aspekt der Beeinflussung im höheren Alter ebenfalls nicht beurteilt wurde.

Zusammenfassend zeigt sich in der bestehenden Literatur Uneinigkeit über einen direkten und langanhaltenden Effekt einer Depression auf die EF. Drei von vier genannten Studien konnten weder für eine aktuelle Depression noch für eine Depression in Remission einen signifikanten Unterschied der EF-Testungen zu gesunden Probanden finden. In einer der vier Studien zeigten sich für einige Tests, welche nicht die DTC beinhalteten, einen signifikanten Unterschied zwischen gesunden

Probanden und Probanden, die bis vor 3 Monaten an einer depressiven Episode erkrankt waren. Unseres Wissens existiert darüber hinaus keine Studie, welche einen langanhaltenden Einfluss einer früheren Depression auf die EF bei gesunden Probanden in höherem Alter gemessen haben. Aus diesem Grund kann zum aktuellen Zeitpunkt nicht davon ausgegangen werden, dass eine Depression in der Vorgeschichte zu einer späteren Beeinträchtigung der EF im Alter führt. Somit zeigte sich kein Hinweis auf beschleunigte neurodegenerative Prozesse gemessen an spezifischen Parametern der EF in Zusammenhang mit einer Depression in der Vorgeschichte. Abgesehen von dem Aspekt der Neurodegeneration ist das Ergebnis für Betroffene von besonderer Bedeutung, da das Altern bereits physiologisch von einer zunehmenden Gang- und Standunsicherheit begleitet wird, die wiederum zu vermehrten Stürzen führt (144). Das Gehen erfordert im Alter eine höhere bewusste, kognitive Aufmerksamkeit, da motorische Automatismen mit dem Alter abnehmen (80,145,146). Auch die EF, welche im Sinne der Aufmerksamkeitssteuerung und Anpassung des Handelns auf Hindernisse zu einer Vermeidung von Stürzen beim Gehen beiträgt, erfährt eine physiologische Leistungsabnahme im Alter (98,147). Vermehrte Stürze im Alter führen wiederum zu einer erhöhten Rate von Hospitalisationen und einer steigenden Mortalität (86), sodass eine Abnahme der EF über das physiologische Maß hinaus für ältere Menschen besonders schwerwiegend sein kann. Mehrere Studien konnten darüber hinaus zeigen, dass kognitive Veränderungen im Rahmen einer Alzheimer-Demenz zu einer signifikanten Einschränkung der EF führt (80,143,148). Auch die akute Altersdepression ist mit einem messbaren, signifikanten Defizit der EF verbunden (140,148–150), wobei die Prävalenz der Altersdepression, bei Personen über 65 Jahren, durchschnittlich bei 12-14% liegt (151). Ursächlich für die genannte Störung der EF könnte zum einen wie bereits erwähnt das depressionstypische Grübeln sein. In der Literatur wird beschrieben, dass eine zu intensive Beschäftigung mit Problemen und negativen Gedanken zu einer geringeren kognitiven Flexibilität führt, welche dann in einer Leistungsabnahme resultiert (141).

Abschließend gewinnt das Ergebnis unserer Arbeit in Zusammenschau mit der bestehenden Literatur dahingehend an Bedeutung, dass sich bei einer Lebenszeitprävalenz von 16-20% für die Depression im Laufe des Lebens kein Hinweis

auf eine beschleunigte Leistungsabnahme im Bereich der EF im Alter zeigte. Eine positive Depressionsanamnese lässt sich somit nicht mit einer Zunahme neurodegenerativer Prozesse im Alter in Verbindung bringen. Dies kann als ein beruhigendes Ergebnis für viele Betroffene gewertet werden.

4.2 Zusatzaspekt: Ganggeschwindigkeit im gesamten Vergleich

Die Auswertung der Ganggeschwindigkeit ergab keinen Anhalt für einen Zusammenhang zwischen einer Depression im Laufe des Lebens und einer *Progression* der Ganggeschwindigkeitsabnahme im höheren Alter im Vergleich zu gesunden Altersgenossen über einen Zeitraum von 6 Jahren. Dies bedeutet, dass die beobachtete Abnahme der Ganggeschwindigkeit von durchschnittlich 103,2 m/min auf 97,6 m/min in beiden Gruppen gleichermaßen zu messen war. Somit ergab sich kein Hinweis auf beginnende neurodegenerative Prozesse in Verbindung mit einer positiven Depressionsanamnese.

In der Analyse zeigte sich allerdings ein signifikanter Unterschied der Ganggeschwindigkeit zwischen den Gruppen im Gesamten (unabhängig von der zeitlichen Entwicklung). Die Auswertung des Tests der Zwischensubjekteffekte ergab einen signifikanten Einfluss der Depressionsanamnese auf die Ganggeschwindigkeit. Dies bedeutet, dass unsere Probanden mit einer Depression in der Vorgeschichte durchschnittlich langsamer gingen, als gesunde Probanden und dies konsistent über einen Zeitraum von 6 Jahren.

Im Einklang mit diesem Ergebnis steht die bereits im Kapitel 4.1.1.1 erläuterte Studie von Everson-Rose et al. aus dem Jahr 2005 (126). In dieser Studie wurden 4069 Probanden im durchschnittlichen Alter von 73,7 Jahren auf die drei funktionellen Parameter Ganggeschwindigkeit, Gleichgewicht und wiederholtes Aufstehen getestet und ein Score aus maximal 15 Punkten gebildet. Die Messungen fanden zu drei verschiedenen Zeitpunkten im Abstand von je 3 Jahren statt, sodass ein gesamter Messzeitraum von 6 Jahren vorlag. Die Einteilung in die vier Gruppen wurde anhand der CES-D Scores auf depressive Symptome vorgenommen. Wie bereits genannt, ließ sich

in Abhängigkeit der Anzahl depressiver Symptome keine signifikant unterschiedliche Veränderung der funktionellen Punktescores über den gesamten Zeitraum erkennen ($p=0,84$). Es ergab sich jedoch punktuell ein inverser Zusammenhang zwischen dem CES-D Score und dem funktionellen Punktescore. In der BL-Untersuchung erzielten Probanden ohne depressive Symptome 11,1 Punkte, während Probanden mit 4 oder mehr depressiven Symptomen im Schnitt 8,3 Punkte erreichen. Auch 6 Jahre später lag die erreichte Punktezahl der Probanden ohne depressive Symptome deutlich oberhalb derer von Probanden mit 4 oder mehr Symptomen. Es konnte somit gezeigt werden, dass die Anzahl depressiver Symptome signifikant mit der physischen Funktionalität zusammenhängt. Eine relevante Veränderung über die Zeit im Sinne einer Progression konnte in Abhängigkeit der depressiven Symptome jedoch auch in dieser Studie nicht festgestellt werden. Auch wir konnten zeigen, dass Probanden mit einer früheren Depression im Alter eine messbar langsamere Ganggeschwindigkeit aufweisen. Im Gegensatz zur Arbeit von Everson-Rose et al. haben wir jedoch wie bereits erwähnt eine aktuelle depressive Verstimmung ausgeschlossen, da der direkte Effekt nicht gemessen werden sollte.

Eine weitere Arbeit, welche in Einklang mit unseren Ergebnissen steht, wurde 1998 von Penninx et al. veröffentlicht (152). Es wurden 1286 Probanden im durchschnittlichen Alter von 77,7 Jahren in Abhängigkeit von der Anzahl depressiver Symptome in der BL-Untersuchung einmalig nach 4 Jahren auf funktionelle Parameter untersucht. Hierfür wurde zum einen die Zeitdauer im Tandemstand, sowie für das wiederholte Aufstehen und Hinsitzen und für 2,4m Gehstrecke ermittelt. Die dafür benötigte Zeit wurde in Punktescores eingeteilt, wobei für jede der drei Testungen maximal vier Punkte erreicht werden konnten. Die Summe der Punkte ergab das Ergebnis der funktionellen Testung. In der Auswertung ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl depressiver Symptome in der BL-Untersuchung und der Abnahme des funktionellen Punktescores nach 4 Jahren. So erzielten Probanden mit 0-2 depressiven Symptomen durchschnittlich einen um 1,27 Punkte niedrigeren Punktescore nach 4 Jahren, während Probanden mit über 20 depressiven Symptomen 2,26 Punkte verloren. Der genannte Zusammenhang konnte auch für jede Testung einzeln bestätigt werden. Es zeigte sich somit, dass die Funktionalität von älteren Probanden auch vier Jahre nach Eintritt der

depressiven Symptome durch diese beeinflusst wurde. Jedoch ist auch in jener Arbeit der direkte Effekt einer weiterhin bestehenden Depression nicht auszuschließen.

Eine Erklärung für den hier dargestellten Zusammenhang könnte eine Einschränkung der körperlichen Aktivität im Rahmen der depressiven Episode sein (125,153–155). Aufgrund einer mit der Erkrankung einhergehenden Motivationsminderung vermeiden es Betroffene üblicherweise körperlich aktiv zu werden, Unternehmungen vorzunehmen und sich in sozialen Gruppen zur Ausübung sportlicher Aktivitäten zu treffen. Daraus resultiert zum einen eine Abnahme körperlicher Ressourcen. Diese unterliegt ohnehin einem physiologischen Abbau im Rahmen des Alterungsprozesses, sodass relevante Unterschiede zu körperlich-aktiven Altersgenossen entstehen. Daraus resultiert möglicherweise eine messbare Verringerung der Ganggeschwindigkeit. Wie bereits mehrfach erwähnt, nimmt sportliche Aktivität nicht nur zur Vermeidung von Inaktivitätsbedingten Abbauprozessen einen wichtigen Stellenwert ein. Auch die Prävention neurodegenerativer Erkrankungen kann dadurch positiv beeinflusst werden (54). Ein weiterer Aspekt ist die Einschränkung sozialer Kontakte während einer depressiven Episode, die infolge des Interessenverlusts entsteht und langfristig zur Vereinsamung führt. Breite soziale und emotionale Unterstützung stehen mit einem verringerten Risiko von funktionellen Defiziten in Zusammenhang (156), sodass der soziale Rückzug im Rahmen einer Depression einen weiteren Risikofaktor für das Auftreten von Funktionseinschränkungen darstellt. Weiterhin konnte in mehreren Arbeiten eine wechselseitige Beziehung zwischen einer reduzierten Funktionalität und der Entwicklung depressiver Symptome beobachtet werden (126,127,152,157). Funktionseinschränkungen sind somit nicht nur als Folge, sondern umgekehrt auch als Antreiber einer Depression zu verstehen. Vor diesem Hintergrund ist ein Bewusstsein für körperliche Aktivität insbesondere bei Personen mit einer Depression in der Vorgeschichte von zentraler Bedeutung, um einen Funktionserhalt im Alter zu erreichen.

Eine weitere Querschnittstudie, die den Einfluss einer „unterschwelligen“ Depression auf die Ganggeschwindigkeit untersucht hat, wurde 2012 von Brandler et al. veröffentlicht (123). Die Zuordnung zur Depressionsgruppe wurde mithilfe des GDS erfasst, sodass die definitive Diagnose der Depression nicht gestellt werden konnte. Eine Punktzahl von über 10 im GDS wurde als „unterschwellige“ Depression gewertet. Es wurden 610

Probanden im durchschnittlichen Alter von 80,3 Jahren auf verschiedene Parameter des Gehens untersucht, wobei die Ganggeschwindigkeit mitbeurteilt wurde. Ein Ausschlusskriterium war das Vorliegen einer manifesten Depression. Es zeigte sich auch in dieser Studie eine Korrelation zwischen der Anzahl depressiver Symptome und der durchschnittlichen Ganggeschwindigkeit. So erreichten Probanden mit 0-2 depressiven Symptomen eine Ganggeschwindigkeit von 100,2 cm/s, während die von Probanden mit 8-9 depressiven Symptomen bei 77,8 cm/s lag. So konnte gezeigt werden, dass auch unterschwellige depressive Tendenzen mit einer messbar langsameren Ganggeschwindigkeit assoziiert sind. Die Entwicklung im Verlauf wurde in dieser Arbeit nicht abgebildet. Die Ergebnisse wiesen jedoch darauf hin, dass Funktionsdefizite im Alter darüber hinaus auch Ausdruck einer subklinischen Depression sein können. So könnte ein weiterer Erklärungsansatz für die gemessenen Unterschiede der Ganggeschwindigkeit in unserer Arbeit das Bestehen unterschwelliger depressiver Symptome sein. Hierfür spricht auch, dass Probanden mit einer Depressionsvorgeschichte signifikant höhere Werte im BDI - Fragebogen angaben, sodass von einer stärkeren Ausprägung depressiver Symptome im Vergleich zu bislang gesunden Probanden auszugehen ist.

Zusammenfassend zeigte sich in Zusammenschau mit der bestehenden Literatur, dass ältere Probanden mit einer Depression in der Vorgeschichte durchschnittlich langsamer gehen, als bislang gesunde Probanden im gleichen Altersbereich. Sie unterliegt jedoch keiner Veränderung über die Zeit, sodass nicht von einer Progression im Sinne eines neurodegenerativen Prozesses auszugehen ist. Als Erklärung kommt eine langanhaltende sportliche Inaktivität in Betracht, sodass ein Abbau körperlicher Ressourcen und sozialer Kontakte entsteht. Insofern ist sportliche Aktivität insbesondere für ältere Personen von zentraler Bedeutung.

4.3 Limitationen, Einschränkungen und Potential der Arbeit

Eine wesentliche Einschränkung dieser Arbeit besteht in der nicht durchgehenden Teilnahme von Probanden an den einzelnen Untersuchungsterminen. Dies liegt einerseits daran, dass viele Probanden am zweiten Untersuchungstermin zur Studie

hinzugestoßen sind. Andererseits waren nicht alle Teilnehmer zu allen Untersuchungsterminen anwesend. Eine weitere Herausforderung bestand in der Uneindeutigkeit der Angaben von Probanden bezüglich ihrer Depressions-Vorgeschichte. Dies führte dazu, dass die Einteilung in die Gruppen anhand der vorhandenen Angaben im Nachhinein schwer einzuschätzen und zu beurteilen war. Daher mussten weitere 178 Probanden aus der Analyse ausgeschlossen werden. Somit reduzierte sich die Anzahl von Probanden, von denen Daten in die hier vorgelegte Analyse eingeschlossen werden konnten, wesentlich. Damit kann z.B. ein Bias hinsichtlich der entstandenen Studienpopulation nicht ausgeschlossen werden. Allerdings ist die Zahl der eingeschlossenen Probanden, im Vergleich mit anderen Studien, immer noch sehr hoch. Darüber hinaus wurde die Einteilung bewusst anhand einer Befragung zu depressiven Episoden in der Vergangenheit gewählt, um ein Ergebnis zum Einfluss einer Depression im Laufe des gesamten Lebens zu erhalten. Dies hatte zur Folge, dass die Latenz der Depression zu den funktionellen Testungen im Nachhinein nicht mehr bestimmt werden konnte. Sinnvoll wäre an dieser Stelle eine einheitlichere Befragung mit einer präzisen Dokumentation von Dauer und Anzahl der depressiven Episoden.

4.4 Ausblick

Abschließend ist davon auszugehen, dass eine Depression im Laufe des Lebens keinen relevanten Einfluss auf die Progression von funktionellen Parametern der Kognition, EF und Motorik im Alter nimmt. Somit konnte in dieser Arbeit kein Hinweis auf eine Zunahme oder Beschleunigung neurodegenerativer Prozesse in Verbindung mit einer Depression in der Vorgeschichte gefunden werden. Es ergab sich jedoch ein weiterer interessanter Aspekt, welcher nicht an sich als Ausdruck eines neurodegenerativen Vorgangs gewertet wurde. Die Ganggeschwindigkeit lag bei Vorliegen einer Depression in der Vergangenheit durchgehend signifikant unterhalb der von Personen ohne positive Depressionsanamnese. Dies führte zu der Annahme, dass im Anschluss an eine Depression insbesondere in höherem Alter eine „Bewegungsreduktion“ einzutreten scheint (125,127), die durch eine depressionstypische Minderung der Motivation bedingt

sein könnte. Eine reduzierte Ganggeschwindigkeit wiederum steht mit funktioneller Behinderung und einer erhöhten Mortalität in Zusammenhang (87,88). Daraus lässt sich eine allgemeine Empfehlung zur Ausübung sportlicher Aktivität bei einer positiven Depressionsanamnese ableiten. Dies gilt insbesondere für Personen in höherem Alter. Auch zur Prävention neurodegenerativer Erkrankungen wird körperlicher Aktivität ein positiver Nutzen zugeschrieben (54). Zukünftige Untersuchungen in Bezug auf den Einsatz sportlicher Trainingseinheiten und deren Realisierbarkeit im Alltag von älteren Personen könnte zur Vermeidung von funktionellen Einschränkungen beitragen. Des Weiteren könnten Studien zur Ergründung ursächlicher Mechanismen, sowie zur erweiterten Verlaufsbeobachtung notwendig werden, um präventive Maßnahmen zu etablieren.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die unipolare Depression ist eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen und betrifft weltweit mehr als 300 Millionen Menschen. Ursache und Entstehung einer Depression konnten bislang nicht endgültig geklärt werden. In der Literatur findet sich ein bislang nicht geklärter Zusammenhang mit einer Depression und der Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen wie dem Idiopathischen Parkinson-Syndrom und der Alzheimer Demenz. Im Vorfeld neurodegenerativer Erkrankungen treten häufig unspezifische Symptome auf, die als Prodromalmarker bezeichnet werden. Ihr Wert liegt in der Früherkennung und der Einleitung präventiver Maßnahmen. Unter anderem kommt hierfür die Erfassung funktioneller Parameter zum Einsatz. Einer aktuellen Depression wird eine negative Auswirkung auf funktionelle Parameter zugeschrieben. Langzeitfolgen sind jedoch bislang nur in geringem Maß erforscht.

Unsere Fragestellung lautete daher, ob eine Depression in der Vergangenheit einen Einfluss auf funktionelle Parameter bei Personen über 50 Jahren nimmt.

Es wurden durchschnittlich 400 Probanden in 2-Jahresabständen über 6 Jahre auf verschiedene funktionelle Parameter aus den Bereichen der Motorik (Ganggeschwindigkeit, UPDRS III), Kognition (CERAD-Testbatterie, Mini-Mental-Status) und Exekutiven Funktionen (Dual-Task-Kosten) untersucht. Etwa 20% der Probanden

gaben dabei an, in der Vergangenheit an unipolaren Depressionen erkrankt zu sein, während die restlichen Probanden diesbezüglich keine Vorgeschichte aufwiesen. Es ergab sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied der Progression aller genannter Parameter. Ein signifikanter Unterschied im Gesamten (nicht jedoch der Progression) konnte für die Ganggeschwindigkeit gezeigt werden ($p= 0,04$), wobei Probanden mit einer Depression in der Vorgeschichte signifikant langsamer gingen, als Probanden der anamnestisch gesunden Gruppe.

Es ergab sich daher in unserer Arbeit kein Hinweis auf eine beschleunigte Abnahme funktioneller Parameter im Sinne eines neurodegenerativen Prozesses im Anschluss an eine Depression. Jedoch zeigte sich eine reduzierte Ganggeschwindigkeit für Probanden mit einer Depression in der Vorgeschichte. Als Ursache dieses Zusammenhangs kommt unter anderem eine anhaltende sportliche Inaktivität als Folge eines depressionstypischen Motivationsmangels in Betracht. Verlangsamtes Gehen steht in Zusammenhang mit funktioneller Behinderung und einer erhöhten Mortalität. Abschließend lässt sich festhalten, dass sportliche Aktivität insbesondere bei älteren Personen mit einer Depressions-Vorgeschichte eine zentrale Rolle einnimmt, da sie zur Vermeidung von funktionellen Defiziten beitragen kann.

6. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 : Absolute und relative Verteilung von Probanden der gesamten TREND-Datenbank in die Gruppen anhand ihrer Depressionsanamnese - 33 -

Tabelle 2: Absolute und relative Häufigkeit der Gruppenzugehörigkeit (positive (1) und negative (0) Depressionsanamnese) von Probanden der TREND-Studie, die in die darauffolgende Auswertung einbezogen wurden - 34 -

Tabelle 3: **Darstellung der demografischen Daten anhand der Gruppeneinteilung** Der p-Wert für das Geschlecht wurde mit dem Chi-Quadrat Test berechnet, die p-Werte für Alter und Ausbildungsjahre mit dem Wilcoxon Test für nicht-normalverteilte Stichproben (Mann-Whitney U Test). P-Werte, welche unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,05 liegen, sind mit einem Stern (*) markiert. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese; Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese. - 38 -

Tabelle 4: **Darstellung des BDI** über alle vier Untersuchungen im Vergleich zwischen den beiden Gruppen und im Gesamten. Der p-Wert wurde mit dem Mann-Whitney U Test berechnet. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese; Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese. .. - 39 -

Tabelle 5: Darstellung der demografischen Daten anhand der Gruppeneinteilung für die Stichprobe der Ganggeschwindigkeitsauswertung. Der p-Wert für das Geschlecht wurde mit dem Chi-Quadrat Test berechnet, die p-Werte für Alter, Ausbildungsjahre und BDI mit dem Wilcoxon-Test für nicht-normalverteilte Stichproben (Mann-Whitney U Test). P-Werte, welche unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,05 liegen, sind mit einem Stern (*) markiert. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese. - 40 -

Tabelle 6: Auflistung der Ganggeschwindigkeitsmittelwerte (in m/min) über die vier Untersuchungen im Vergleich zwischen den beiden Gruppen und im Gesamten. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese - 42 -

Tabelle 7: Darstellung der Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwiederholung P-Werte vom Test der Innersubjekteffekte, korrigiert nach Huynh-Feldt und Test auf Zwischensubjekteffekte. P-Werte, welche unterhalb des Signifikanzniveaus liegen, sind mit einem Stern (*) markiert. - 42 -

Tabelle 8: Darstellung der demografischen Daten anhand der Gruppeneinteilung für die Stichprobe des MDS-UPDRS III Scores. Der p-Wert für das Geschlecht wurde mit dem Chi-Quadrat Test berechnet, die p-Werte für Alter, Ausbildungsjahre und BDI mit dem Mann-Whitney U Test. p-Werte, welche unterhalb des Signifikanzniveaus liegen, sind mit einem Stern (*) markiert. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese - 44 -

Tabelle 9: Auflistung der UPDRS III-Scores in Punkten über die vier Untersuchungen im Vergleich zwischen den beiden Gruppen und im Gesamten. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese..... - 46 -

Tabelle 10: Darstellung der Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwiederholung p-Werte von Test der Innersubjekteffekte, korrigiert nach Huynh-Feldt und Test auf Zwischensubjekteffekte..... - 46 -

Tabelle 11: Darstellung der demografischen Daten anhand der Gruppeneinteilung für die Stichprobe des CERAD. Der p-Wert für das Geschlecht wurde mit dem Chi-Quadrat Test berechnet, die p-Werte für Alter, Ausbildungsjahre und BDI mit Mann-Whitney U Test. P-Werte, welche unterhalb des Signifikanzniveaus liegen, sind mit einem Stern (*) markiert. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese - 47 -

Tabelle 12: Auflistung der Mittelwerte des CERAD-Scores über die vier Untersuchung im Vergleich zwischen den beiden Gruppen und im Gesamten in Punkten. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese..... - 48 -

Tabelle 13: Darstellung der Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwiederholung p-Werte von Test der Innersubjekteffekte, korrigiert nach Huynh-Feldt und Test auf Zwischensubjekteffekte..... - 50 -

Tabelle 14: Darstellung der demografischen Daten anhand der Gruppeneinteilung für die Stichprobe des MMST. Der p-Wert für das Geschlecht wurde mit dem Chi-Quadrat Test berechnet, die p-Werte für Alter, Ausbildungsjahre und BDI mit dem Mann-Whitney U Test. P-Werte, welche sich unterhalb des Signifikanzniveaus befinden, werden mit einem Stern (*) markiert. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese - 51 -

Tabelle 15: Auflistung der Mittelwerte des MMST über die vier Untersuchungen im Vergleich zwischen den beiden Gruppen und im Gesamten in Punkten. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese..... - 53 -

Tabelle 16: Darstellung der Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwiederholung für die Variable MMST. P-Werte von Test der Innersubjekteffekte, korrigiert nach Huynh-Feldt und Test der Zwischensubjekteffekte - 53 -

Tabelle 17: Darstellung der demografischen Daten anhand der Gruppeneinteilung für die Stichprobe der DTC. Der p-Wert für das Geschlecht wurde mit dem Chi-Quadrat Test berechnet, die p-Werte für Alter, Ausbildungsjahre und BDI mit dem Mann-Whitney U Test. p-Werte unterhalb des Signifikanzniveaus sind mit einem Stern (*) markiert. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese..... - 54 -

Tabelle 18: Auflistung der Mittelwerte der DTC über die vier Untersuchungen im Vergleich zwischen den beiden Gruppen und im Gesamten in Prozent. Gruppe 1= positive Depressionsanamnese, Gruppe 0 = negative Depressionsanamnese..... - 56 -

Tabelle 19: Darstellung der Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwiederholung p-Werte von Test der Innersubjekteffekte, korrigiert nach Huynh-Feldt und Test der Zwischensubjekteffekt..... - 56 -

7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Einteilung der Depression in Schweregrade erstellt anhand der Informationen aus der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2015, Quelle (7)-11 -

Abbildung 2: Schematische Darstellung der Basalganglienschleife; indirekter Weg (rot), direkter Weg (grün) sinngemäß entnommen aus Quelle (71)..... - 18 -

Abbildung 3: Verbindung der motorischen (grün), kognitiven (orange) und limbischen (lila) Schleife über die Basalganglien sinngemäß aus der Quelle (73) entnommen. Im Rahmen einer Depression kommt es zu Funktionsdefiziten der limbischen Schleife (roter Blitz), die wiederum über die Basalganglien zu Einschränkungen der anderen Gebiete führt (Theorie der Dysfunktion neuronaler Schleifen)..... - 20 -

Abbildung 4: Schematische Darstellung der Gruppeneinteilung in Bezug auf die Depressionsanamnese während allen TREND-Untersuchungen, sowie auf das Vorliegen einer aktuellen depressiven Verstimmung, erstellt anhand der eigens vorgenommenen Einteilung- 32 -

Abbildung 5: Grafische Darstellung im Kreisdiagramm der Verteilung von Probanden der TREND-Studie in die einzelnen Gruppen anhand ihrer Depressionsanamnese und dem BDI. Abbildung von Gruppe 0 (blau), Gruppe 1 (grün), Gruppe 2 (braun), Gruppe 3 (lila), Gruppe 4 (gelb)..... - 33 -

Abbildung 6: Darstellung des Verlaufs der Ganggeschwindigkeit; Aufgetragen auf die Abszisse (x-Achse) sind die einzelnen Untersuchungen BL bis FU3, von links nach rechts in aufsteigender Reihenfolge und mit einem Abstand von jeweils 2 Jahren, die Ordinate (y-Achse)

bezeichnet die Ganggeschwindigkeit. Gestrichelte Linie = positive Depressionsanamnese (Gruppe 1); durchgezogene Linie = negative Depressionsanamnese (Gruppe 0). - 41 -

Abbildung 7: **Grafik zur Darstellung des Verlaufs des UPDRS III Scores**; Aufgetragen auf die Abszisse (x-Achse) sind die einzelnen Untersuchungen BL bis FU3, von links nach rechts in aufsteigender Reihenfolge, die Ordinate (y-Achse) bezeichnet den erreichten UPDRS III Score. Gestrichelte Linie = positive Depressionsanamnese (Gruppe 1), durchgezogene Linie = negative Depressionsanamnese (Gruppe 0)..... - 45 -

Abbildung 8: **Darstellung des Verlaufs des CERAD-Scores**; Aufgetragen auf die Abszisse (x-Achse) sind die einzelnen Untersuchungen BL bis FU3, von links nach rechts in aufsteigender Reihenfolge, die Ordinate (y-Achse) bezeichnet den erreichten CERAD- Score. gestrichelte Linie = positive Depressionsanamnese (Gruppe 1); durchgezogene Linie = negative Depressionsanamnese (Gruppe 0)..... - 49 -

Abbildung 9: **Darstellung des Verlaufs des MMST**; Aufgetragen auf die Abszisse (x-Achse) sind die einzelnen Untersuchungen BL bis FU3, von links nach rechts in aufsteigender Reihenfolge, die Ordinate (y-Achse) bezeichnet den erreichten MMST. Gestrichelte Linie = positive Depressionsanamnese (Gruppe 1); durchgezogene Linie = negative Depressionsanamnese (Gruppe 0)..... - 52 -

Abbildung 10: **Darstellung des Verlaufs der Dual Task Kosten**; Aufgetragen auf die Abszisse (x-Achse) sind die einzelnen Untersuchungen BL bis FU3, von links nach rechts in aufsteigender Reihenfolge, die Ordinate (y-Achse) bezeichnet die DTC. Gestrichelte Linie = positive Depressionsanamnese (Gruppe 1); durchgezogene = negative Depressionsanamnese (Gruppe 0)..... - 55 -

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, et al. Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Nervenarzt*. 2014;85(1):77–87.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder. *JAMA psychiatry*. 2003;289(23):3095–105.
3. Maske UE, Büttery AK, Beesdo-Baum K, Riedel-Heller S, Hapke U, Busch MA. Prevalence and correlates of DSM-IV-TR major depressive disorder, self-reported diagnosed depression and current depressive symptoms among adults in Germany. *J Affect Disord*. 2016;190:167–77.
4. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, ICD-10-WHO Version 2016, 2016
5. Spijker J, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population : results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. 2002;181(3) 208-213.
6. Kuehner C. Gender differences in unipolar depression: An update of epidemiological

- findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand.* 2003; 108(3) 163–74.
7. DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde) S3-Leitlinie / Nationale Versorgungs Leitlinie Unipolare Depression Langfassung. Ärztliches Zent für Qual der Medizin. 2015; September.
 8. Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz.* 2013; 56(5–6):733–9.
 9. Blazer DG, Ph D. Reviews and Overviews Psychiatry and the Oldest Old. 2000;(December):1915–24. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.157.12.1915>
 10. Luppá M, Sikorski C, Luck T, Ehreke L, Konnopka A, Wiese B, et al. Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life - Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord [Internet].* 2012;136(3):212–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.033>
 11. William WE, Shao H, Nestadt G. Population-based Study of First Onset and Chronicity in Major Depressive Disorder. *NIH-PA.* 2009;65(5):513–20.
 12. Buchner DM, Cress ME, Esselman PC, Margherita AJ, de Lateur BJ, Campbell AJ, et al. Factors associated with changes in gait speed in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci [Internet].* 1996;51(6): 297–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8914502>
 13. Keller M, Lavori P, Mueller T. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression: A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry [Internet].* 1992 Oct 1;49(10):809–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820100053010>
 14. Berger M, van Calker D. Affektive Störungen. In: *Psychische Erkrankungen.* Urban und Fischer; 2004. p. 845.
 15. Solomon D, Leon A, Coryell W, Mueller T, Postnark M, Endicott J, et al. Predicting recovery from episodes of major depression. *J Affect Disord.* 2008;107(1–3):285–91.
 16. Hölzel L, Härter M, Reese C, Kriston L. Risk factors for chronic depression - A systematic review. *J Affect Disord [Internet].* 2011;129(1–3):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2010.03.025>
 17. Blanco C, Compton WM, Saha TD, Goldstein BI, Ruan WJ, Huang B, et al. Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder : Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions e III. *J Psychiatr Res [Internet].* 2017;84:310–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.10.003>
 18. Sadeghfard A, Bozorgi AR, Ahmadi S, Shojaei M. The History of Melancholia Disease. *Iran J Med Sci.* 2016;41(3):S 75.
 19. Telles-Correia D, Marques JG. Melancholia before the twentieth century: Fear and sorrow or partial insanity? *Front Psychol.* 2015; (6) 81.

20. Freis ED. Mental Depression in Hypertensive Patients Treated for Long Periods with Doses of Reserpine. *N Engl J Med.* 1954;251:1006–8.
21. Chopra K, Kumar B, Kuhad A. Pathobiological targets of depression. *Expert Opin Ther Targets.* 2011;15(4):379–400.
22. Cowen PJ. Serotonin and depression: pathophysiological mechanism or marketing myth? *Trends Pharmacol Sci [Internet].* 2008 Sep 1 [cited 2016 Oct 3];29(9):433–6. Available from: <http://www.cell.com/article/S0165614708001260/fulltext>
23. van Praag HM. Significance of biochemical parameters in the diagnosis, treatment and prevention of depressive disorders. *Biol Psychiatry.* 1977;12(1):101–31.
24. Gunaydin LA, Kreitzer AC. Cortico–Basal Ganglia Circuit Function in Psychiatric Disease. *Annu Rev Physiol [Internet].* 2015;(November 2015):1–24. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-physiol-021115-105355?journalCode=physiol>
25. Kim Y-K. Molecular neurobiology of major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry [Internet].* 2016;64:275–6. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84941173195&partnerID=tZOtx3y1>
26. Kumar M, Minhajuddin A, Thase ME, Jarrett RB. Improvement in self-reported quality of life with cognitive therapy for recurrent major depressive disorder. *J Affect Disord [Internet].* 2014;167:37–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.038>
27. Wittchen H-U, Carter RM, Pfister H, Montgomery SA, Kessler RC. Disabilities and quality of life in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression in national survey. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000;15:319–28.
28. Blair-West GW, Cantor CH, Mellsop GW, Eyeson-Annan ML. Lifetime suicide risk in major depression: Sex and age determinants. *J Affect Disord.* 1999;55(2–3):171–8.
29. Lange C, Ziese T. GEDA 2009| 12-Monats-Prävalenz von Depression, RKI, 2009, S 76–9, ISBN 978-3-89606-206-2 .
30. Gilmer WS, Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Luther J, Howland RH, et al. Factors associated with chronic depressive episodes: A preliminary report from the STAR-D project. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;112(6):425–33.
31. Kozumplik O, Uzun S, Jakovljević M. Psychotic disorders and comorbidity: Somatic illness vs. side effect. *Psychiatr Danub.* 2009;21(3):361–7.
32. Ishihara L, Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2006;113(4):211–20.
33. Kessing LV. Depression and the risk for dementia. 2012; 25(6):457–61.
34. American Psychiatric Association. *DSM-5: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th edition).* 2013, ISBN 978-0-89042-554-1
35. Belghali M, Chastan N, Cignetti F, Davenne D, Decker LM. Loss of gait control assessed by cognitive-motor dual-tasks: pros and cons in detecting people at risk of developing

- Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Geroscience*. 2017;39(3):305-329.
36. Lieberman A. Depression in Parkinson's disease – a review. *Acta Neurol Scand*. 2006; 113(1):1–8.
 37. Lerche S, Seppi K, Behnke S, Liepelt-Scarfone I, et al. Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2014; 261(1):180–7.
 38. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR. CME MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease Key Definition Features of Prodromal PD. 2015;30(12):1600–9.
 39. Mirelman A, Bernad-Elazari H, Thaler A, Giladi-Yacobi E, Gurevich T, Gana-Weisz M, et al. Arm swing as a potential new prodromal marker of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016; 31(10):1527-1534
 40. Heinzl S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019 Oct;34(10):1464–70.
 41. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2015 Jan;14(1):57–64.
 42. Goetz CG, Stebbins GT, Tilley BC. Calibration of unified Parkinson's disease rating scale scores to Movement Disorder Society-unified Parkinson's disease rating scale scores. *Mov Disord*. 2012 Sep;27(10):1239–42.
 43. Chen TZ, Xu GJ, Zhou GA, Wang JR, Chan P, Du YF. Postural sway in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A potential marker of prodromal Parkinson's disease. *Brain Res*. 2014;1559:26–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.02.040>
 44. Postuma RB, Lang AE, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir JY. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain*. 2012;135(Pt 6):1860–70.
 45. Maetzler W, Hausdorff JM. Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(5):627–33.
 46. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Tanner CM, White LR. Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18 Suppl 1:S199-202.
 47. Pausch C, Schomburg R, Wagenpfeil S, Wollenweber FA, Bayer C, Fassbender K, et al. Neuropsychological impairment in prodromal Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2016 Dec;371:117–20.
 48. Fengler S, Liepelt-Scarfone I, Brockmann K, Schäffer E, Berg D, Kalbe E. Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: A review. *Mov Disord*. 2017;32(12):1655–66.
 49. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord*. 2004 Sep;19(9):1043–9.
 50. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of

- dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*. 2001 Mar;56(6):730–6.
51. Haltenhof H, Schröter C. Depression in Parkinson's Disease. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1994;62(03):94–101.
 52. Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KTJL, Metsemakers JFM, Knottnerus JA, Leentjens AFG, et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression. *Neurology* [Internet]. 2002 May 28;58(10):1501 LP – 1504. Available from: <http://n.neurology.org/content/58/10/1501.abstract>
 53. Jorm AF. Is Depression a Risk Factor for Dementia or Cognitive Decline ? *Gerontology*. 2000;46(4):219–27.
 54. Lerche S, Gutfreund A, Brockmann K, Hobert M, Wurster I, Suenkel U, et al. Effect of physical activity on cognitive flexibility, depression and RBD in healthy elderly. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;165:88–93.
 55. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med*. 2009 Jan;39(1):3–11.
 56. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med*. 2001 Jul;161(14):1703–8.
 57. Buchmann AF, Holz N, Boecker R, Blomeyer D, Rietschel M, Witt SH, et al. Moderating role of FKBP5 genotype in the impact of childhood adversity on cortisol stress response during adulthood. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(6):837–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.12.001>
 58. Fabel K, Kempermann G. Physical activity and the regulation of neurogenesis in the adult and aging brain. *NeuroMolecular Med*. 2008;10(2):59–66.
 59. Maass A, Duzel S, Goerke M, Becke A, Sobieray U, Neumann K, et al. Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. *Mol Psychiatry*. 2015 May;20(5):585–93.
 60. Niemann C, Godde B, Voelcker-Rehage C. Not only cardiovascular, but also coordinative exercise increases hippocampal volume in older adults. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:170.
 61. Voss MW, Heo S, Prakash RS, Erickson KI, Alves H, Chaddock L, et al. The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention. *Hum Brain Mapp*. 2013 Nov;34(11):2972–85.
 62. Kukull WA, Bowen JD. Dementia epidemiology. *Med Clin North Am*. 2002;86(3):573–90.
 63. Bickel H. Die Epidemiologie der Demenz. *Deutsche Alzheimer Gesellschaft*. 2008;1–5.
 64. Sosa-ortiz AL, Acosta-castillo I, Prince MJ. Epidemiology of Dementias and Alzheimer ' s Disease. *Arch Med Res* [Internet]. 2012;43(8):600–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.11.003>

65. Maetzler W, Langkamp M, Lerche S, Godau J, Brockmann K, Gaenslen A, et al. Lowered Serum Amyloid- β 1-42 Autoantibodies in Individuals with Lifetime Depression. *J Alzheimer's Dis.* 2012;32(1):95–100.
66. Bennett S, Thomas AJ. Maturitas Depression and dementia : Cause , consequence or coincidence ? Maturitas [Internet]. 2014;79(2):184–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.05.009>
67. Byers AL, Yaffe K. Depression and Risk of Developing Dementia. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(6):323–31.
68. Harrison P. The neuropathology of primary mood disorder. *Brain.* 2002;125(7):1428–49.
69. Doumas M, Smolders C, Brunfaut E, Bouckaert F, Krampe RT. Dual task performance of working memory and postural control in major depressive disorder. *Neuropsychology.* 2012;26(1):110–8.
70. Veiel H. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1997;19(4):587–603.
71. Obeso JA, Marin C, Rodriguez-Oroz C, Blesa J, Benitez-Temiño B, Mena-Segovia J, et al. The basal ganglia in Parkinson's disease: Current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol.* 2008;64(SUPPL. 2).
72. Arshavsky I, Deliagina T, Olovsky G. Central Patern Generators: Mechanisms of the Activity and Their Role in the Control of Automatic Movements. *Zh Vyss Nerv Deiat Im I P Pavlov.* 2015;65(2):156–87.
73. Hobert MA, Maetzler W, Aminian K, Chiari L. Technical and clinical view on ambulatory assessment in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2014;130(3):139–47.
74. Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res.* 1997;31(4):393–432.
75. Rolls ET. Limbic systems for emotion and for memory, but no single limbic system. *Cortex.* 2015;62:119–57.
76. Yin HH, Knowlton BJ. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat Rev Neurosci [Internet].* 2006;7(6):464–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16715055>
77. Brown LL, Schneider JS, Lidsky TI. Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol.* 1997;7(2):157–63.
78. Phillips AG, Carr GD. Cognition and the Basal Ganglia: A Possible Substrate for Procedural Knowledge. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol.* 1987;14(S3):381–5.
79. Kang H, Zhao F, You L, Giorgetta C, Venkatesh D, Sarkhel S, et al. Pseudo-dementia : A neuropsychological review. 2014;17(2):147–54.
80. Metzger FG, Hobert MA, Ehlis A-C, Hasmann SE, Hahn T, Eschweiler GW, et al. Dual Tasking for the Differentiation between Depression and Mild Cognitive Impairment. *Front*

Aging Neurosci [Internet]. 2016;8(October):1–9. Available from:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2016.00235/full>

81. Reppermund S, Brodaty H, Crawford JD, Kochan NA, Slavin MJ, Trollor JN, et al. The relationship of current depressive symptoms and past depression with cognitive impairment and instrumental activities of daily living in an elderly population: The Sydney Memory and Ageing Study. *J Psychiatr Res*. 2011;45(12):1600–7. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.08.001>
82. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull*. 2014;139(1):81–132.
83. Reppermund S, Ising M, Lucae S, Zihl J. Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. *Psychol Med*. 2009;39(4):603–14. Available from:
<https://www.cambridge.org/core/article/div-class-title-cognitive-impairment-in-unipolar-depression-is-persistent-and-non-specific-further-evidence-for-the-final-common-pathway-disorder-hypothesis-div/DD022852EEBA1E1CC972F33DFEF7431D>
84. Camicioli R, Howieson D, Oken B, Sexton G, Kaye J. Motor slowing precedes cognitive impairment in the oldest old. *Neurology*. 1998 May;50(5):1496–8.
85. Sattin RW. Falls among older persons: a public health perspective. *Annu Rev Public Health*. 1992;13:489–508.
86. Heinimann NB, Kressig RW. Accidental falls in the elderly. *Praxis (Bern 1994)*. 2014 Jun;103(13):767–73.
87. Den Ouden MEM, Schuurmans MJ, Arts IEMA, Van Der Schouw YT. Physical performance characteristics related to disability in older persons: A systematic review. *Maturitas* [Internet]. 2011;69(3):208–19. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.04.008>
88. Artaud F, Singh-Manoux A, Dugravot A, Tzourio C, Elbaz A. Decline in fast gait speed as a predictor of disability in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(6):1129–36.
89. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011 Jan;305(1):50–8.
90. Dumurgier J, Elbaz A, Ducimetiere P, Tavernier B, Alperovitch A, Tzourio C. Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;339:b4460.
91. Mancini M, King L, Salarian A, Holmstrom L, McNames J, Horak FB. Mobility Lab to Assess Balance and Gait with Synchronized Body-worn Sensors. *J Bioeng Biomed Sci*. 2011; Suppl 1:007
92. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-martin P, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson ' s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale Presentation and Clinimetric Testing Results. 2008;23(15):2129–70.

93. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967 May;17(5):427–42.
94. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer’s disease. *Neurology*. 1989 Sep;39(9):1159–65.
95. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State: A practical state method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–98.
96. Thalmann -B., Monsch -A.-U., Bernasconi -F., Berres -M., Schneitter -M., Ermini-Fünfschilling -D., et al. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease Assessment Battery - deutsche Fassung TT - Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease Assessment Battery (CERAD, 1987)
97. Diamond AN. Executive Functions. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;64:135–68.
98. Hobert MA, Niebler R, Meyer SI, Brockmann K, Becker C, Gaenslen A, et al. Poor Trail Making Test Performance Is Directly Associated with Altered Dual Task Prioritization in the Elderly – Baseline Results from the TREND Study. *PLoS One*. 2011;6(11).
99. Berg D. Is pre-motor diagnosis possible? The European experience. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 [cited 2016 Sep 29];18 Suppl 1:S195-8. Available from: <http://www.prd-journal.com/article/S135380201170061X/fulltext>
100. Beck AT, D. M, Ward CH, Mendelson M. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561–71.
101. Wang Y-P, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Rev Bras Psiquitria*. 2013;35:416–31.
102. Steer RA, Rissmiller DJ, Beck AT. Use of the Beck Depression Inventory-II with depressed geriatric inpatients. 2000;38:311–8.
103. Hautzinger M. The Beck Depression Inventory in clinical practice. *Nervenarzt*. 1991 Nov;62(11):689–96.
104. Hasmann SE, Berg D, Hobert MA, Weiss D, Lindemann U, Streffer J, et al. Instrumented functional reach test differentiates individuals at high risk for Parkinson’s disease from controls. *Front Aging Neurosci*. 2014;6(OCT).
105. van Lummel RC, Walgaard S, Hobert MA, Maetzler W, van Dieen JH, Galindo-Garre F, et al. Intra-Rater, Inter-Rater and Test-Retest Reliability of an Instrumented Timed Up and Go (iTUG) Test in Patients with Parkinson’s Disease. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151881.
106. Goetz CG. State of the Art Review The Unified Parkinson ’ s Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations. *Mov Disord*. 2003;18(7):738–50.
107. Wang CS-M, Pai M-C, Chen P-L, Hou N-T, Chien P-F, Huang Y-C. Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination performance in patients with mild-to-moderate dementia with Lewy bodies, Alzheimer’s disease, and normal participants in Taiwan. *Int psychogeriatrics*. 2013 Nov;25(11):1839–48.

108. Satzger W, Hampel H, Padberg F, Bürger K, Nolde T, Ingrassia G, et al. Zur praktischen Anwendung der CERAD-Testbatterie als neuropsychologisches Demenzscreening. *Nervenarzt*. 2001;72:196–203.
109. Verhulsdonk S, Hellen F, Hoft B, Supprian T, Lange-Asschenfeldt C. Attention and CERAD test performances in cognitively impaired elderly subjects. *Acta Neurol Scand*. 2015 Jun;131(6):364–71.
110. Jacobi F, Wittchen H-U, Holting C, Sommer S, Lieb R, Hofler M, et al. Estimating the prevalence of mental and somatic disorders in the community: aims and methods of the German National Health Interview and Examination Survey. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2002;11(1):1–18.
111. Park E, Cho M, Ki C-S. Correct use of repeated measures analysis of variance. *Korean J Lab Med*. 2009 Feb;29(1):1–9.
112. Gold PW. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. 2015;(October 2014):32–47.
113. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*. 2002 Aug;59(3):364–70.
114. Speck CE, Kukull WA, Brenner DE, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, et al. History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Epidemiology*. 1995 Jul;6(4):366–9.
115. Kokmen E, Beard CM, Chandra V, Offord KP, Schoenberg BS, Ballard DJ. Clinical risk factors for Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Neurology*. 1991 Sep;41(9):1393–7.
116. Jorm AF, Duijn CMVAN, Graves AB, Heyman A, Kokmen E, Kondo K, et al. Psychiatric History and Related Exposures as Risk Factors for Alzheimer ' s Disease : A Collaborative Re-Analysis of Case-Control Studies. 1991;20(2):43–7.
117. Inoue T, Kitagawa M, Tanaka T, Nakagawa S, Koyama T. Depression and major depressive disorder in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(1):44–9.
118. Louis ED, Marder K, Cote L, Tang M, Mayeux R. Mortality from Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1997 Mar;54(3):260–4.
119. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull*. 2013;139(1).
120. Veiel HOF. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1997;19(4):587–603.
121. Paelecke-Habermann Y, Pohl J, Leplow B. Attention and executive functions in remitted major depression patients. *J Affect Disord*. 2005;89(1–3):125–35.
122. Biringer E, Lundervold A, Stordal K, Mykletun A, Egeland J, Bottlender R, et al. Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255(6):373–80.

123. Brandler TC, Wang C, Oh-Park M, Holtzer R, Verghese J. Depressive symptoms and gait dysfunction in the elderly. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20(5):425–32.
124. Everson-Rose SA, Skarupski KA, Bienias JL, Wilson RS, Evans DA, Mendes De Leon CF. Do Depressive Symptoms Predict Declines in Physical Performance in an Elderly, Biracial Population? *Psychosom Med*. 2005;67:609–15.
125. Hybels CF, Pieper CF, Blazer DG. The complex relationship between depressive symptoms and functional limitations in community-dwelling older adults: The impact of subthreshold depression. *Psychol Med*. 2009;39(10):1677–88.
126. Everson-Rose SA, Skarupski KA, Bienias JL, Wilson RS, Evans DA, Mendes De Leon CF. Do depressive symptoms predict declines in physical performance in an elderly, biracial population? *Psychosom Med*. 2005;67(4):609–15.
127. Demakakos P, Cooper R, Hamer M, de Oliveira C, Hardy R, Breeze E. The Bidirectional Association between Depressive Symptoms and Gait Speed: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *PLoS One*. 2013;8(7):14–8.
128. Verghese J, Robbins M, Holtzer R, Zimmerman M, Wang C, Xue X, et al. Gait dysfunction in mild cognitive impairment syndromes. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Jul;56(7):1244–51.
129. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R, Xue X. Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Sep;78(9):929–35.
130. Goetz CG, Sampaio C, Stebbins GT, Fahn S, Lang AE, Martinez-Martin P. The Unified Parkinson ' s Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations. *Mov Disord*. 2003;18(7):738–50.
131. Ravina B, Camicioli R, Como P, Marsh L, Jankovic J, Weintraub D. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69(4):342–7. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=47205660>
132. Wright SL, Kay RE, Avery ET, Giordani B, Alexander NB. The impact of depression on dual tasking among patients with high fall risk. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2011 Sep;24(3):142–50.
133. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Effect of Psychiatric and Other Nonmotor Symptoms on Disability in Parkinson's Disease. *JAGS*. 2004;52(4):784–8.
134. Heser K, Bleckwenn M, Wiese B, Mamone S, Riedel-Heller SG, Stein J, et al. Late-Life Depressive Symptoms and Lifetime History of Major Depression: Cognitive Deficits are Largely Due to Incipient Dementia rather than Depression. *J Alzheimers Dis*. 2016 Aug;54(1):185–99.
135. Ganguli M, Du Y, Dodge HH, Ratcliff GG, Chang C-CH. Depressive symptoms and cognitive decline in late life: a prospective epidemiological study. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Feb;63(2):153–60.
136. Rapp M, Schnaider-Beerli M, Grossman H, Sano M, Perl D, Puroith D, et al. Increased

- hippocampal plaques and tangles in patients with alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Feb 1;63(2):161–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.63.2.161>
137. Cummings JL, Vinters H V, Cole GM, Khachaturian ZS. Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology*. 1998 Jul;51(1 Suppl 1):S2-17; discussion S65-7.
 138. Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol*. 2003 May;60(5):753–9.
 139. Pfennig A, Littmann E, Bauer M. Neurocognitive impairment and dementia in mood disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19(4):373–82.
 140. Schmid M, Strand M, Ardal G, Lund A, Hammar A. Prolonged impairment in inhibition and semantic fluency in a follow-up study of recurrent major depression. *Arch Clin Neuropsychol*. 2011 Nov;26(7):677–86.
 141. Davis RN, Nolen-Hoeksema S. Cognitive inflexibility among ruminators and nonruminators. *Cognit Ther Res*. 2000;24(6):699–711.
 142. Geerlings MI, Schoevers RA, Beekman AT, Jonker C, Deeg DJ, Schmand B, et al. Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. Results of two prospective community-based studies in The Netherlands. *Br J Psychiatry*. 2000 Jun;176:568–75.
 143. Kaschel R, Logie RH, Kazen M, Della Sala S. Alzheimer's disease, but not ageing or depression, affects dual-tasking. *J Neurol*. 2009 Nov;256(11):1860–8.
 144. Fuller GF. Falls in the elderly. *Am Fam Physician*. 2000 Apr;61(7):2159-2168,2173-2174.
 145. Boisgontier MP, Beets IAM, Duysens J, Nieuwboer A, Krampe RT, Swinnen SP. Age-related differences in attentional cost associated with postural dual tasks: increased recruitment of generic cognitive resources in older adults. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Sep;37(8):1824–37.
 146. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord*. 2008 Feb;23(3):329–42; quiz 472.
 147. Montero-Odasso M, Muir SW, Speechley M. Dual-task complexity affects gait in people with mild cognitive impairment: The interplay between gait variability, dual tasking, and risk of falls. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93(2):293–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2011.08.026>
 148. Naidu AS, Vasudev A, Burhan AM, Ionson E, Montero-Odasso M. Does Dual-Task Gait Differ in those with Late-Life Depression versus Mild Cognitive Impairment? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019 Jan;27(1):62–72.
 149. Wright SL, Kay RE, Avery ET, Giordani B, Alexander NB. The Impact of Depression on Dual Tasking Among Patients With High Fall Risk. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2011;24(3):142–50.

150. Konrad C, Losekam S, Zavorotnyy M. Kognitive Störungen bei unipolarer Depression. *Nervenarzt*. 2015;86(1):99–115.
151. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet* (London, England). 2005 Jun;365(9475):1961–70.
152. Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Deeg DJH, Wallace RB. Depressive Symptoms and Physical Decline in Community-Dwelling Older Persons. *Jama*. 1998;279(21):1720–6.
153. Penninx BWJH, Leveille S, Ferrucci L, Van Eijk JTM, Guralnik JM. Exploring the effect of depression on physical disability: Longitudinal evidence from the established populations for epidemiologic studies of the elderly. *Am J Public Health*. 1999;89(9):1346–52.
154. Dunlop DD, Manheim LM, Song J, Lyons JS, Chang RW. Incidence of disability among preretirement adults: The impact of depression. *Am J Public Health*. 2005;95(11):2003–8.
155. Geerlings SW, Beekman AT, Deeg DJ, Twisk JW, Van Tilburg W. The longitudinal effect of depression on functional limitations and disability in older adults: an eight-wave prospective community-based study. *Psychol Med*. 2001 Nov;31(8):1361–71.
156. Seeman TE, Berkman LF, Charpentier PA, Blazer DG, Albert MS, Tinetti ME. Behavioral and psychosocial predictors of physical performance: MacArthur studies of successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995 Jul;50(4):M177-83.
157. Gayman MD, Turner RJ, Cui M. Physical limitations and depressive symptoms: Exploring the nature of the association. *Journals Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2008;63(4):219-228.

9. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Die Promovendin war an den Untersuchungen des dritten und vierten *Follow-Ups* der TREND Studie im Zeitraum zwischen Juli 2016 und April 2017 mit einem Gesamtumfang von 450 Stunden beteiligt. Die TREND-Studie findet in der Universitätsklinik Tübingen unter der Leitung des Lenkungsausschlusses (Prof. Dr. med. Daniela Berg, Prof. Dr. med. Gerhard Eschweiler, Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter, Prof. Dr. med. Walter Mätzler, Dr. med. Kathrin Brockmann, Dr. med. Florian Metzger) statt. Nach der Einführung durch das TREND-Team in den Studienablauf führte die Promovendin selbstständig neurologische Untersuchungen, Blutentnahmen und die Erhebung der quantitativen Bewegungsanalyse an mehr als 100 Probanden durch.

Dazu zählten unter anderem die Erfassung der Dual-Task Kosten, des MDS-UPDRS III und der Ganggeschwindigkeit. Außerdem war sie an der elektronischen Eingabe und Kontrolle der anamnestisch erhobenen Studiendaten beteiligt. Die Arbeit im Rahmen der Studie fand unter Anleitung von Dr. Anna-Katharina von Thaler, Ulrike Sünkel, Morad Elsehabi und Corina Mätzler statt. Unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Walter Mätzler wurde sowohl die Hypothesenentwicklung als auch die Literaturrecherche und die Interpretation der Ergebnisse selbstständig erarbeitet. Die Auswahl der passenden statistischen Verfahren wurde nach einer Beratung durch das Institut für Biometrie (Dr. Gunnar Blumenstock) in regelmäßigen Treffen mit Ulrike Sünkel besprochen. Die Ausführung der statistischen Auswertung wurde durch die Promovendin eigenständig durchgeführt. Eine Diskussion der Ergebnisse fand in der TREND-Ideenwerkstatt, sowie im Rahmen persönlicher Treffen mit den Mitarbeitern der TREND-Studie in regelmäßigen Abständen statt.

Ich versichere das vorliegende Manuskript selbstständig unter Supervision von Prof. Dr. med. Walter Mätzler verfasst zu haben und keine weiteren Quellen, als den von mir angegebenen, verwendet zu haben.

Ort, Datum

Stephanie Straub

10. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt dem Team der TREND-Studie, allen voran die freundliche und geduldige Unterstützung durch Ulrike Sünkel und Dr. Anna-Katharina von Thaler. In den frühen Phasen der Auswertung und der Entstehung des Manuskripts habe ich durch sie hilfreiche und inspirierende Unterstützung erhalten. Die statistische Auswertung war

aus meiner Sicht ein langer und anspruchsvoller Weg, auf dem ich von Ulrike Sünkel stets in geduldiger und kompetenter Weise begleitet wurde. Auch für die Bereitstellung und Auswahl der benötigten Daten aus der TREND-Datenbank möchte ich mich ganz herzlich bei ihnen bedanken. Den restlichen Mitarbeitern des Organisations-Teams Susanne Nußbaum und Corina Mätzler möchte ich hiermit ebenfalls für die freundliche Einführung in Ablauf und Durchführung der Testungen im Rahmen der TREND-Studie danken. Für Fragen und Anregungen hatten sie stets ein offenes Ohr. Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Walter Mätzler, der mir während der gesamten Zeit große Hilfe und Unterstützung hat zukommen lassen. Trotz der örtlichen Entfernung wurde ich durch ihn zu jeder Zeit sehr gut und beständig betreut. In etlichen Videokonferenzen hat er mir geduldig und wertschätzend alle Fragen beantwortet und gemeinsam Lösungen für die aufkommenden Probleme entwickelt. Er hat mich sowohl persönlich als auch auf wissenschaftlicher Eben sehr gefördert und inspiriert. Auch den restlichen Beteiligten, die mir auf meinem Weg zur Promotion geholfen haben, möchte ich ausdrücklich danken.

Zu guter Letzt möchte ich allen Probanden und Probandinnen der TREND-Studie meinen Dank aussprechen, da erst durch ihren freiwilligen Beitrag zur Wissenschaft diese und viele weitere Arbeiten möglich gemacht werden. Die freundliche, kooperative und zuvorkommende Art der Probanden und Probandinnen lässt mich auf eine lehrreiche und spannende Zeit zurückblicken.