

Thea Marianne Grützner

Dr. med.

Neuropsychological performance in (partially) remitted depressive patients and matched healthy controls: association of serum calcium levels, clinical variables and state of remission

Fach/Einrichtung: Psychiatrie (Allgemein)

Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Daniela Roesch-Ely

Schwerpunkt dieser kumulativen Dissertation ist die Untersuchung von persistierenden kognitiven Defiziten bei (teil) remittierten Patienten mit Depression. Diese Defizite beeinträchtigen die Alltagsfunktionalität und können das Krankheits-„*Outcome*“ verschlechtern. Trotz der vielen Hinweise zu den in der Remission persistierenden Defiziten, bestehen inkonsistente Forschungsergebnisse im Hinblick auf Pathophysiologie, klinisch und demographisch beeinflussende Variablen sowie neuropsychologische Defizitmuster. Ein Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und Störungen der Kalziumhomöostase konnte zum Beispiel bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen, einschließlich Depression, gezeigt werden. Kognitives Altern wurde bei geriatrischen Patienten mit einem hohen Serumkalziumspiegel in Verbindung gebracht, während die Evidenzlage für depressive Patienten und psychiatrisch gesunde, jüngere Individuen bisher nicht eindeutig ist.

Forschungsleitende Fragestellungen der ersten Publikation verfolgten das Ziel die zuvor beschriebenen persistierenden kognitiven Defizite bei (teil) remittierten depressiven Patienten ($n=65$) im Vergleich zu den individuell „gematchten“ gesunden Kontrollen ($n=65$) zu bestätigen. Außerdem wurde untersucht inwiefern der Remissionsstatus einen Einfluss auf die kognitive Leistung hat und inwiefern demographische und klinische Variablen diese beeinflussen. Ziel der zweiten Publikation war die Untersuchung des Einflusses von Kalzium auf die kognitive Leistung bei (teil) remittierten Patienten mit Depression ($n=59$) im Vergleich zu gesunden Kontrollen ($n=59$). Die Interaktion zwischen Alter, Krankheitsstatus und kognitiver Leistung wurde untersucht, sowie der Einfluss von Alter auf den Zusammenhang von kognitiver Leistung und den Kalziumwerten. Dafür wurden zwei Gruppen anhand des mittleren Alters (37 Jahren) gebildet, „jüngere“ und „ältere“.

Die Ergebnisse der ersten Publikation zeigten eine signifikant schlechtere neuropsychologische Leistung für die gesamte depressive Gruppe als auch für die teilremittierten Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Im Gegensatz dazu unterschieden sich die vollständig remittierten Patienten nicht signifikant von den gesunden Kontrollen. Die klinische Variable „Anzahl der Krankenhausaufenthalte“ war signifikant mit einer schlechten Kognition assoziiert, während der aktuelle Schweregrad der Symptome in keiner kognitiven Domäne mit der kognitiven Leistung korrelierte. Die Diskussion der Ergebnisse unterstreicht die Bedeutung einer einheitlichen Definition von Remission für die Vergleichbarkeit von Studien. Außerdem könnte die Variable „Anzahl der Krankenhausaufenthalte“ ein Indikator für zugrundeliegende gestörte neurobiologische Mechanismen von kognitiven Defiziten sein, sowie mit sogenannten „Scar effects“ in Verbindung gebracht werden. Die Ergebnisse der zweiten Publikation zeigten eine negative Assoziation zwischen dem Serumkalziumspiegel und der kognitiven Leistung bei der depressiven Gruppe, jedoch eine positive Assoziation bei der gesunden Kontrollgruppe. Beide Gruppen unterschieden sich nicht in den Serumkalziumwerten. Ein neues, durch Alter moduliertes, Muster vom Zusammenhang zwischen dem Serumkalziumspiegel und der kognitiven Leistung wurde entdeckt. Eine Umkehrung der Richtung dieser Assoziation wurde im frühen mittleren Alter bei beiden Studiengruppen beobachtet. Die „38- bis 60-jährige Gruppe“ zeigte negative Korrelationen mit den Serumkalziumwerten im Gegensatz zu einer überwiegend positiven Korrelation in der „19-bis 36-jährigen Gruppe“ [„*Korrelationsumkehrungsphänomen*“ (englisch ‘correlation reversal’ phenomenon)]. In beiden Studiengruppen hatte Alter einen signifikanten Einfluss auf die kognitive Leistung und die ionisierten Kalziumwerte (beide abnehmend mit Alter). Darüber hinaus interagierte Alter mit dem Krankheitsstatus und der kognitiven Leistung, sodass eine beschleunigte altersbedingte Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten für die depressive Gruppe beobachtet wurde. Die Ergebnisse deuten auf frühes kognitives Altern bei Depression hin. Das Ergebnis wird außerdem durch die negative Korrelation der kognitiven Fähigkeiten mit Serumkalziumwerten in der gesamten Depressionsgruppe verstärkt. Das „*Korrelationsumkehrungsphänomen*“ ist der erste Hinweis für eine mögliche Umkehrung von Kalziumsignalkaskaden im Alter. Die Ergebnisse liefern somit eine Bestätigung für experimentelle und klinische Studien, die eine Dysfunktion der synaptischen Plastizität im Hippocampus bei Depression untersucht haben. Der zugrundeliegende Mechanismus für die Dysfunktion könnte eine verstärkte „*long term depression*“ (LTD) durch chronischen Stress sein und mit Depression als „*Stresserkrankung*“ in Verbindung gebracht werden. Die Studie

deutet außerdem auf den Beginn von kognitivem Altern im frühen mittleren Alter hin und ist die erste klinische Studie die dieses „*Korrelationsumkehrungsphänomen*“ für eine jüngere, nicht geriatrische, Stichprobe beschreibt.

Limitationen der Studie sind das Querschnittsdesign, die Überrepräsentation von weiblichen Probanden, eine mangelnde kausale Erklärung aufgrund des klinischen Studiendesigns sowie multiple Vergleiche. Nichtsdestotrotz sind die Ergebnisse von großer Bedeutung für ein besseres Verständnis von kognitiven Defiziten in (teil) Remission sowie für die Rolle von Kalziumsignalkaskaden bei kognitiven Funktionen. Die Ergebnisse könnten als Grundlage für zukünftige Forschung im Bereich Kalziumphysiologie und für die Erforschung von stressbedingten kalziumabhängigen Störungen dienen. Da kognitive Defizite das klinische Ergebnis maßgeblich beeinflussen, ist ein multidisziplinärer Ansatz erforderlich, um das Wissen zur Behandlung von kognitiven Defiziten zu erweitern. Ein nächster Schritt könnte die pharmakologische und psychotherapeutische Intervention von stressbedingte Störungen sein (Tiermodell gefolgt von Interventionsstudien) oder die Modulierung von Kognition durch Kalziumantagonisten oder Kalziumsupplementation.