

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Peter Falkai

THEMA

***Epigenetische Biomarker bei Depression und
Bipolaren affektiven Erkrankungen***



DISSERTATION

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johannes Dorr
aus
Bühl

2017

Berichterstatter: PD Dr. rer nat. Peter Zill

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med Andreas Schuld

Promovierter Mitbetreuer: Dr. med. Richard Musil

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2017

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	3
1.1 UNIPOLARE DEPRESSION	4
1.1.1 DEFINITION	4
1.1.2 EPIDEMIOLOGIE	4
1.1.3 ÄTIOPATHOGENESE	4
1.1.4 VERLAUF	7
1.1.5 DIAGNOSTIK	7
1.1.6 EINTEILUNG DURCH ICD-10	8
1.1.7 THERAPIE	9
1.2 DIE BIPOLARE AFFEKTIVE STÖRUNG	13
1.2.1 DEFINITION	13
1.2.2 EPIDEMIOLOGIE	14
1.2.3 ÄTIOPATHOGENESE	14
1.2.4 VERLAUF	15
1.2.5 DIAGNOSTIK	16
1.2.6 ICD-10 ZIFFERN DER BIPOLAREN AFFEKTIVEN STÖRUNG	16
1.2.7 THERAPIE:	17
1.3 EPIGENETIK	19
1.3.1 H3K4 HISTON – METHYLIERUNG	21
1.4 EPIGENETIK UND AFFEKTIVE STÖRUNGEN	22
1.5 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	24
2 MATERIAL UND METHODEN	25
2.1 STUDIENDESIGN UND RAHMENBEDINGUNGEN	25
2.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	25
2.3 STUDIENABLAUF	25
2.3.1 KONTROLLPROBANDEN	26
2.4 KLINISCHE MESSINSTRUMENTE:	26
2.4.1 ANAMNESTISCHER FRAGEBOGEN	27
2.4.2 HAMD-21 - HAMILTON-DEPRESSIONS-SKALA	27
2.4.3 MADRS – MONTGOMERY ASBERG DEPRESSION RATING SCALE	28
2.4.4 BDI - BECK DEPRESSIONS-INVENTAR	28
2.4.5 YMRS - YOUNG MANIA RATING SCALE	29
2.4.6 CGI - CLINICAL GLOBAL IMPRESSION	29
2.4.7 UKU - NEBENWIRKUNGSSKALA	29
2.4.8 CTQ - CHILDHOOD TRAUMA QUESTIONNAIRE	30
2.5 BESTIMMUNG DER ENZYMAKTIVITÄTEN	30
2.5.1 HISTON – METHYLTRANSFERASE	31
2.5.2 HISTON – DEMETHYLASE	31
2.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG	31
3 ERGEBNISSE	33
3.1 DROP OUTS	33
3.2 STICHPROBENBESCHREIBUNG	33
3.3 KONTROLLEN:	33
3.4 THERAPIE	34
3.5 DEMOGRAPHISCHE VERTEILUNG DER PATIENTEN	35
3.5.1 UNIPOLARE DEPRESSION:	35
3.5.2 BIPOLAR DERZEIT DEPRESSIV	37
3.5.3 BIPOLAR DERZEIT MANISCH	38
3.6 AUSWERTUNG DER AKTIVITÄTEN DER BIOMARKER	39
3.6.1 HISTON – DEMETHYLASE HDM	39
3.6.2 HISTON–METHYLTRANSFERASE HMT	43
3.7 AUSWERTUNG DER KLINISCHEN MESSINSTRUMENTE	48

3.7.1	GESAMTKOLLEKTIV	48
	UNIPOLARE DEPRESSION	49
3.7.2		49
3.7.3	BIPOLAR DERZEIT DEPRESSIV	49
3.7.4	BIPOLAR DERZEIT MANISCH	50
3.8	ANALYSE AUF KORRELATION ZWISCHEN BIOMARKER UND RATINGSKALEN	50
3.8.1	KORRELATION ZWISCHEN HDM UND DEN EINZELNEN RATINGSKALEN	51
3.8.2	KORRELATION ZWISCHEN DER HMT UND DEN EINZELNEN RATINGSKALEN	54
3.9	RESPONDER UND EARLY IMPROVEMENT	56
3.9.1	RESPONDER	56
3.9.2	EARLY-IMPROVEMENT	58
3.10	EINFLUSSFAKTOR TRANYLCYPROMIN:	59
3.11	AUSWERTUNG DES CHILDHOOD TRAUMA QUESTIONNAIRE - CTQ	60
3.11.1	AKTIVITÄT DER HISTON-DEMETHYLASE ANHAND DES CTQ	61
3.11.2	AKTIVITÄT DER HISTON-METHYLTRANSFERASE ANHAND DES CTQ	62
3.11.3	RATINGSKALEN BEI PATIENTEN MIT TRAUMEN IN DER KINDHEIT	63
3.11.4	KORRELATIONEN ZWISCHEN AKTIVITÄT DER BIOMARKER UND RATINGSKALEN BEI PATIENTEN MIT TRAUMEN IN DER KINDHEIT	64
3.11.5	KORRELATION ZWISCHEN SCHWERE DER DEPRESSIVEN SYMPTOMATIK UND DES TRAUMAS IN DER KINDHEIT	64
4	DISKUSSION	65
4.1	DROP OUTS:	65
4.2	STICHPROBENBESCHREIBUNG	65
4.3	KONTROLLEN	66
4.4	THERAPIE:	66
4.5	DEMOGRAPHISCHE VERTEILUNG	67
4.6	VERGLEICH DER BIOMARKERAKTIVITÄTEN	67
4.6.1	AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE DER HISTON-DEMETHYLASE HDM	67
4.6.2	AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE DER HISTON-METHYLTRANSFERASE HMT	69
4.6.3	VERGLEICH VON HDM UND HMT	71
4.7	AUSWERTUNG DER KLINISCHEN MESSINSTRUMENTE	71
4.7.1	GESAMTKOLLEKTIV	72
4.7.2	UNIPOLARE DEPRESSION	72
4.7.3	BIPOLAR AFFEKTIV DERZEIT DEPRESSIV	73
4.7.4	BIPOLAR AFFEKTIV AKTUELL MANISCH	74
4.8	KORRELATIONSANALYSEN DER KLINISCHEN RATINGSKALEN UND DER ENZYMAKTIVITÄT	75
4.9	AUSWERTUNG DER KOLLEKTIVE DER RESPONDER UND EARLY IMPROVER	76
4.9.1	AUSWERTUNG DES KOLLEKTIVES DER RESPONDER	76
4.9.2	AUSWERTUNG DES KOLLEKTIVES DER EARLY-IMPROVER	77
4.10	EINFLUSSFAKTOR TRANYLCYPROMIN	79
4.11	AUSWERTUNG DES CHILDHOOD TRAUMA SCALE - CTQ	79
4.12	LIMITATIONEN	82
5	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	83
6	LITERATURVERZEICHNIS	85
7	ANHANG	93
7.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	93
7.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	93
7.3	TABELLENVERZEICHNIS	94
7.4	DANKSAGUNG	96
7.5	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	97

1. Einleitung

Affektive Erkrankungen und Epigenetik – Zwei Schlagwörter die neben dem Interesse der Wissenschaft auch immer mehr die Neugierde der öffentlichen Wahrnehmung geweckt haben. Gerade die sogenannte „Volkskrankheit“ Depression ist in den letzten Jahren Thema eines öffentlichen Diskurses geworden und auch die Fortschritte auf dem Feld der Epigenetikforschung werden von den Medien interessiert beobachtet und kommentiert^{1 2}.

Die affektiven Erkrankungen sind so alt wie der Mensch selbst und spielen eine herausragende Rolle in unserer Gesellschaft und unseren Gesundheitssystemen wie nicht allein die „Global Burden of Disease Study“ beweist, die Depression weltweit an vierter Stelle der Krankheiten mit den höchsten Krankheitsbelastungen listet. Im Jahre 2030, so die Prognose der WHO, ist die Depression die häufigste Erkrankung in den Industrieländern³. Und auch die Bipolare affektive Erkrankung ist gerade wegen der hohen Dunkelziffer und trotz des enormen Leidensdruckes der Patienten und deren Angehörigen, eine Erkrankung deren richtige Diagnose oft nicht gestellt wird, die Patienten folglich ohne adäquate Therapie bleiben⁴.

Die Frage warum manche Menschen an einer affektiven Erkrankung leiden kann noch nicht oder nur unzureichend vollständig beantwortet werden. Doch genau dieses Wissen nach den Ursprüngen der Erkrankungen könnte helfen, Therapien zu verbessern oder gar den Ausbruch der Krankheit zu verhindern. Deswegen ist weitere Forschung im Bereich der affektiven Erkrankungen zwingend notwendig.

Große Hoffnung setzte man nach der Entschlüsselung des menschlichen Genoms auf die Genetik, man hoffte mit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms viele Krankheiten besser verstehen, vielleicht sogar heilen zu können. Auch für die affektiven Erkrankungen gab es diese Hoffnung, zeigten doch Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien deutliche genetische Dispositionen für psychiatrische Erkrankungen⁵.

Doch die Entstehung dieser Erkrankungen kann nicht hinreichend nur durch die Genetik erklärt werden und so hoffte man durch die Erforschung der epigenetischen Prozesse mehr über diese Erkrankung zu erfahren. Epigenetik, das ist die Information, welche während der Zellteilung vererbt, aber nicht durch die DNA-Sequenz selbst kodiert wird⁶.

Die Epigenetik war und ist Inhalt vieler Forschungsarbeiten, mit durchaus erstaunlichen und vielversprechenden Ergebnissen. So fand man heraus, dass epigenetische Prozesse bei psychiatrischen Patienten signifikant verändert sind, dass diese Veränderungen der Krankheit vielleicht vorausgehen und dass in diesen Veränderungen auch der Schlüssel zu neuen Behandlungs- und Diagnostikmethoden stecken könnte.

Wir haben in dieser Arbeit Prozesse der Epigenetik während einer antidepressiven und/oder antimanischen Behandlung beobachtet. Im Rahmen von 4 Untersuchungen innerhalb von 6 Wochen bei unipolar depressiven und bipolaren Patienten wurde klinisch die Schwere der Erkrankung validiert und den epigenetischen Laborergebnissen am Anfang und Ende der Studie gegenübergestellt.

1.1 Unipolare Depression

1.1.1 Definition

In der Psychiatrie wird die Depression (von lat. deprimere - niederdrücken) als Störung mit dem Hauptcharakteristikum der depressiven Verstimmung korrelierend mit dem Verlust von Freude oder Interesse bezeichnet.

Das klinische Bild wird durch körperliche Funktionsbeeinträchtigungen wie Appetitmangel und Schlafstörungen sowie durch Gefühle wie Schuld oder Wertlosigkeit, Konzentrationsstörungen sowie Lebensüberdruß bis hin zu Suizidgedanken, geprägt ⁷.

1.1.2 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz an einer unipolaren Depression zu erkranken wird national sowie international mit 13-20%, die 12-Monats-Prävalenz mit 4-11% angegeben.

Das durchschnittliche Erkrankungsalter wird in der Literatur mit 35-49 Jahren angegeben. Das Erkrankungsrisiko bei Frauen ist in etwa doppelt so hoch wie bei Männern, wobei nach einer WHO-Kohortenstudie aus den letzten Jahrzehnten sich die Geschlechtsverteilungen mit steigendem Alter annähern ⁸.

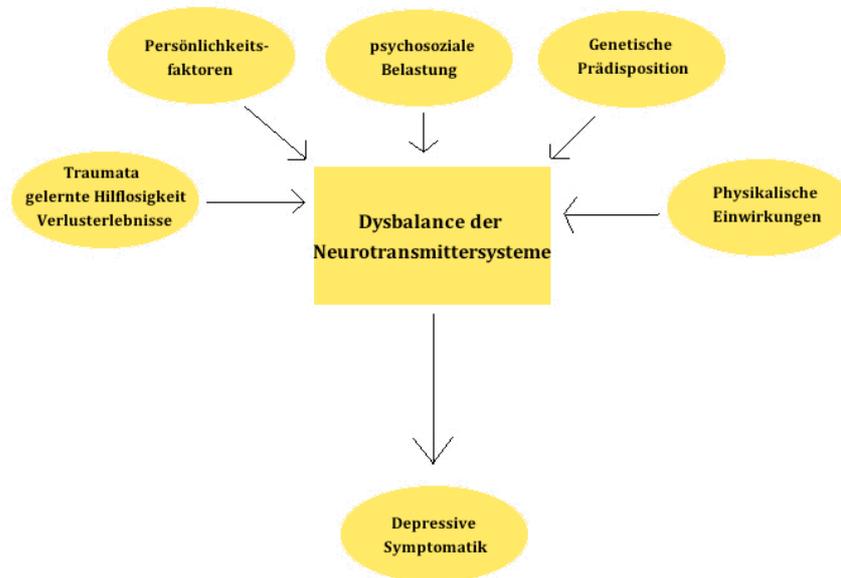
Jeder 10. Patient in der Allgemeinarztpraxis leidet an einer unipolaren Depression, wobei nur ca. die Hälfte der Erkrankten einen Arzt konsultieren. Erwähnenswert bleibt, dass auch nur etwa die Hälfte der Depressionen vom Allgemeinarzt richtig erkannt und diagnostiziert werden, dieser aber in $\frac{3}{4}$ der Fälle die erste Anlaufstelle ausmacht ⁹.

Die Versicherung Allianz und das Wirtschaftsforschungsinstitut RWI errechneten 2010 die direkten und indirekten Kosten die diese Krankheit jährlich in Deutschland verursacht. Jährliche Kosten von 15,5 – 22 Milliarden Euro, entsprechend 0,9 Prozent der Wirtschaftsleistung der BRD, machen deutlich, dass der Prävention und der Behandlung dieser Erkrankung, nicht allein vom wirtschaftlichem Standpunkt, einen hohen Stellenwert eingeräumt werden sollte ¹⁰.

1.1.3 Ätiopathogenese

Nach heutigem Forschungsstand wird davon ausgegangen, dass der unipolaren Depression eine multifaktorielle/multikausale Ätiopathogenese vorrausgeht. Im Sinne des Vulnerabilitäts-Stress-Modells interagieren psychosoziale, genetische und biologische Faktoren und münden in einem „common final pathway“ mit Störung der Neuroplastizität und veränderter Genexpression ^{11 12}.

Abbildung 1 Modell zur Ätiopathogenese von Depressionen



Modellvorstellung zur Ätiopathogenese von Depressionen modifiziert nach Möller, Laux et al 2011

1.1.3.1 Neurotransmitter

Erst durch die Entdeckung der antidepressiven Pharmakotherapie und dem Verständnis über deren Wirkung, war man im Stande Theorien über die molekulare Ursache der Krankheitsentstehung aufzustellen. So ging man durch die Katecholaminmangelhypothese von Schildkraut und der Serotoninmangelhypothese von Coppen von einer Verringerung dieser Substanzen im synaptischen Spalt aus ^{13 14}.

Dilsaver et al. fanden 1986 durch Gabe muskarinerg Cholinergika heraus, dass neben Verringerung von Neurotransmittern, auch das Übergewicht der muskarinerg Cholinergika einer Depression vorausgehen kann ¹⁵.

Heute steht es außer Frage, dass Veränderungen der Neurotransmission mit depressiven Störungen einhergehen. Diese Veränderungen betreffen nach heutigem Wissen nicht nur die bloße Quantität der Transmitter, sondern auch die Dichte und Aktivität der Neurorezeptoren, welche diese aufnehmen ¹⁶. Es wird jedoch nicht mehr von einem Mangel/Überschuss nur eines Neurotransmittersystems ausgegangen, sondern die Ursache der Depression in einer komplexen Störung des Gleichgewichts ganz unterschiedlicher Transmittersysteme vermutet.

1.1.3.2 Genetik

Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien sowie molekulargenetische Untersuchungen unterstützten die Annahme über eine genetische Disposition bzw. Mitdetermination. So ist das Risiko an Depression zu erkranken für Kinder depressiver Väter und Mütter deutlich erhöht, das familiäre Lebenszeitrisiko ist bei Angehörigen 1. Grades auf ca. 20% erhöht¹⁷.

Dennoch konnten trotz großer genomweiter Untersuchungen keine bekannten Genassoziationen gefunden werden¹⁸. Neuere Ansätze zur Erfassung von Biomarkern setzten auf die Veränderungen von Proteomen und den Einfluss von umweltabhängigen epigenetischen Faktoren auf die Expression von Proteinen¹⁹.

1.1.3.3 Neuropathologie

Makroskopisch sowie (immun-)histologisch belegten post-mortem Untersuchungen Veränderungen in einer Vielzahl unterschiedlicher Hirnregionen, u.a. geringere Hippokampusvolumina, Glia- und Neuronendichte im Präfrontalkortex und limbischen System²⁰.

1.1.3.4 Chronobiologische Faktoren

Die antidepressive Wirksamkeit des Schlafentzugs mit teilweise deutlichen Tagesschwankungen der Stimmung und Durchschlafstörungen bei depressiven Patienten nähren die Annahme einer Störung chronobiologischer Faktoren. Insbesondere der gestörte Schlaf-Wach-Rhythmus wird auf eine Veränderung der Melatoninsekretion zurückgeführt²¹. Wobei zu untersuchen bleibt, ob die zirkadianen Rhythmusstörungen Ursache oder Folge der Depression darstellen.

1.1.3.5 Psychosoziale Faktoren

Als Risikofaktoren für die Entstehung depressiver Erkrankungen zählen psychosoziale Faktoren, insbesondere Tod eines Nahestehenden, Trennungen oder Verluste. Über 75% der an Depression-Erkrankten erlebten zumindest ein belastendes Life Event in den letzten 12 Monaten vor Ausbruch der Erkrankung²².

Aber auch traumatischen Kindheitserlebnissen, von denen dreiviertel aller chronisch depressiven Patienten berichten, kommen eine Bedeutung zu. Es zeigte sich, dass multiple Kindheitstraumen, von denen 37% der depressiven Patienten berichten, mit der Chronifizierung von Depression assoziiert sind und zu einer stärkeren Symptomatik sowie zu einem schlechteren Ansprechen auf die medikamentöse antidepressive Therapie führen²³. Traumatische Erlebnisse in der Kindheit sind neben verringerten Hippocampusvolumina, der Sensibilisierung einer neuroendokrinen Stressresponse und einer Immunaktivierung mit vielen weiteren neuroendokrinen Eigenschaften der Depression assoziiert²⁴. Fakten, die den großen Einfluss dieser traumatischen Erlebnisse wie z.B. sexuellen, emotionalen oder körperlichen Missbrauch auf die Diagnostik, Therapie und Prognose der unipolaren Depression aufzeigen. Ratingskalen, wie der in dieser Studie verwendete Childhood Trauma Questionnaire - CTQ, versuchen diese Faktoren zu erfassen, um den Patienten bzw. dessen Geschichte besser zu verstehen und die Therapie, insbesondere die Psychotherapie darauf anzupassen²⁵.

1.1.3.6 Weitere Faktoren

Mehrere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen endokrinologischen Veränderungen und depressiven Erkrankungen herstellen. Insbesondere Verschiebungen in der HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal)-Achse konnten sich bei Patienten mit depressiven Symptomen nachweisen lassen ²⁶.

Auch bei immunologischen Prozessen der Körperabwehr fanden sich Zusammenhänge mit der unipolaren Depression. So scheint eine erhöhte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen mit der Ätiologie der unipolaren Depression assoziiert zu sein ²⁷.

1.1.4 Verlauf

Der Verlauf der Erkrankung gliedert sich in Phasen, deren Länge, Anzahl und Abstände jedoch von Patient zu Patient unterschiedlich sind.

Die durchschnittliche Länge einer Krankheitsphase beträgt 3 Monate. Die Zwischenzeit wird meist symptomfrei erlebt ²⁸.

Ein Großteil der an Depression-Erkrankten gesundet innerhalb eines Jahres, jedoch leben nach einem Krankheitsverlauf von 5 Jahren statistisch noch 12% der Patienten mit Depression ²⁹.

Patienten, die ihre Symptomatik in den ersten 2 Wochen ihrer Therapie um 20% (je nach Studie auch 25% oder 30%) oder mehr verbessern, werden als sogenannte Early-Improver bezeichnet. Early Improver scheinen eine höhere Wahrscheinlichkeit späterer Response (Verbesserung der klinischen Symptomatik um mehr als 50%) und Remission (Unterschreitung der z.B. Hamilton-Depressions-Skala - HAMD unter 7 Punkten – Studienabhängig) zu besitzen ³⁰.

Nach der ersten Phase der Depression liegt die Wahrscheinlichkeit, eine weitere Episode zu erleiden, bei ca. 30% und steigt mit jeder weiteren an. Auch die Dauer der Krankheitsphase erhöht die Gefahr der Chronifizierung ³¹.

Neuere Populationsstudien zeigen, dass ungefähr 50% der Patienten nach ihrer ersten durchstandenen depressiven Episode keine zukünftige erleiden, 15% erleiden eine Chronifizierung und 35% durchleben rezidivierende Phasen ²⁸.

Proportional zur ansteigenden Anzahl der Krankheitsphasen nehmen auch psychosoziale Belastungen wie familiäre Probleme, geringe Belastungsfähigkeit, Leistungsabfall bis hin zur Arbeitsunfähigkeit deutlich zu ³².

Daneben wurde ein Anstieg der somatischen Begleiterscheinungen der Depression wie z.B. Herz-Kreislaufkrankungen, Infektionen, Diabetes Mellitus etc. beobachtet, was den Leidensdruck und das Bedürfnis der adäquaten Therapie weiter erhöht ³³.

1.1.5 Diagnostik

Anders als viele Erkrankungen der Inneren Medizin und Chirurgie können psychiatrische Krankheiten meist nicht oder nur unzureichend durch bildgebende

Verfahren wie z.B. bei einem Knochenbruch oder durch Laborparameter wie z.B. der Hb1c beim Diabetes Mellitus sichtbar und objektivierbar gemacht werden.

Das diagnostische Werkzeug eines Psychiaters ist das ärztlich-psychiatrische Gespräch in dem auf Basis des psychopathologischen Befundes d.h. anhand spontan geschilderter Beschwerden, mithilfe gezielter Explorationsfragen, Ratingskalen, anamnestischer Angaben und des Verlaufs versucht wird, die Erkrankung objektivierbar und reproduzierbar einzuordnen ³⁴.

Jedoch ist gerade die Objektivität und Reproduzierbarkeit eine Herausforderung, da jeder Arzt, trotz standardisierter Ratingskalen und Fragebögen, seinen eigenen Stil der Gesprächsführung, eine unterschiedliche Ausbildung und eigene Erfahrungswerte besitzt. Um die Diagnostik, sowie auch die Forschung mit psychiatrischen Erkrankungen zu verbessern wird mit Hochdruck an der Entwicklung von Biomarkern geforscht, mit denen der Schweregrad und Therapieverlauf einer psychiatrischen Erkrankung objektiv und international vergleichbar evaluiert werden kann. Ein Schritt der auch einen überwältigenden Einfluss auf die weitere Erforschung der psychiatrischen Erkrankungen hätte.

Bei affektiven Erkrankungen sind viele Prozesse im Gehirn verändert und können nachgewiesen werden. Oftmals jedoch nur mit hohem apparativem Aufwand bzw. erst durch Gewebeuntersuchung verstorbener Patienten. Ein klinisch praktikabler Biomarker müsste sich durch einen leichten Zugang, wie z.B. durch Entnahme von peripherem Blut und Wirtschaftlichkeit auszeichnen ³⁵.

Vielversprechende Ergebnisse gab es bei Biomarkern, die sich mit Entzündungen und oxidativem Stress beschäftigten sowohl auch bei, wie in dieser Studie beobachteten, epigenetischen Biomarkern ^{36 37}.

1.1.6 Einteilung durch ICD-10

Die ICD-10 (WHO 2006) teilt die depressive Störung bezüglich ihres Verlaufes (einmalige Episode vs. mehrere Episoden), ihrer Schwere (leicht, mittelgradig und schwer depressiv) und des Vorliegens eines somatischen Syndroms ein.

Tabelle 1 ICD-10 Codierung der unipolaren Depression

F32	Depressive Episode	Patient leidet unter gedrückter Stimmung und Verminderung von Antrieb und Aktivität; Konzentration, Interesse und die Fähigkeit zur Freude sind vermindert. Der Schlaf ist meist gestört, der Appetit vermindert
F32.0	Leichte depressive Episode	Trotz Krankheitsgefühl und der Suche nach ärztlicher Hilfe kann der Patient seine beruflichen und privaten Pflichten gerade noch erfüllen.
F32.1	Mittelgradige depressive Episode	Häusliche oder berufliche Anforderungen können nicht mehr bewältigt werden.
F32.2	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	Der Patient bedarf ständiger Betreuung. Bei Nicht-Gewährleistung wird Klinikaufenthalt notwendig.
F32.3	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	Ähnlich wie F32.2, verbunden jedoch mit Wahngedanken, z. B. Verarmungswahn, Krankheitsbefürchtungen, absurden Schuldgefühlen, u.a..

F32.8	Sonstige depressive Episoden.	
F32.9	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet.	
F33	Rezidivierende depressive Störung	Charakterisiert durch wiederholte depressive Episoden (F32.-). In der Anamnese keine gehobene Stimmung und vermehrter Antrieb (Manie)
F33.0	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	Wiederholte depressive Episoden, gegenwärtige Episode leicht (siehe F32.0)
F33.1	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	Wiederholte depressive Episoden, gegenwärtige Episode mittelgradig (siehe F32.1)
F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	Wiederholte depressive Episoden, gegenwärtige Episode schwer ohne psychotische Symptome (siehe F32.0)
F33.3	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	Wiederholte depressive Episoden, gegenwärtige Episode schwer mit psychotische Symptomen (siehe F32.3)
F33.4	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	Die Kriterien für F33.0-F33.3 bestanden in der Anamnese, erfüllt jedoch gegenwärtig keine depressiven Symptome
F34	Anhaltende affektive Störungen	Anhaltende Stimmungsstörungen, Mehrzahl der Episoden ohne ausreichende Schwere, um Kriterien der hypomanischen oder leichten depressiven Episode zu erfüllen
F34.0	Zyklothymia	Andauernde Instabilität der Stimmung mit diversen Phasen von Depression und leicht gehobener Stimmung (Hypomanie), die Kriterien für eine bipolare affektive Störung (F31.-) oder rezidivierende depressive Störung (F33.-) werden jedoch nicht erfüllt.
F34.1	Dysthymia	Chronische, wenigstens mehrere Jahre andauernde depressive Verstimmung, die Kriterien für eine schwere, mittelgradige oder leichte depressive Störung (F33.-) werden jedoch nicht erfüllt

Übersicht der ICD-10 Klassifizierung der unipolaren Depression ³⁸

1.1.7 Therapie

Die Therapie einer akuten depressiven Phase lässt sich grundsätzlich in drei Abschnitte gliedern:

Die Akutbehandlung dauert ca. 6-12 Wochen von Beginn der Behandlung bis zum Zeitpunkt der Remission und dient der Eindämmung der Akutsymptomatik, der Wiederherstellung beruflicher/psychosozialer Leistungsfähigkeit und der Vermeidung der mit Depression verbundenen Mortalität, insbesondere des Suizids.

Ist die Akuttherapie vollständig abgeschlossen (vollständige Remission), sollte laut Leitlinien immer die Erhaltungstherapie mit Weiterführung der medikamentösen/psychotherapeutischen Behandlung folgen. Deren Ziel ist die Stabilisierung des Zustandes des Patienten, sodass ein Rückfall vermieden werden kann und es zu einer vollständigen Genesung kommt. Bleibt der Patient für mindestens 6 Monate ohne Symptome, spricht man von vollständiger Genesung ³⁹.

Für Patienten mit erhöhtem Risiko für das Wiederauftreten der Depression, insbesondere für Patienten mit mehreren depressiven Episoden in der Vergangenheit ist eine Weiterbehandlung zur Rückfallprophylaxe im Anschluss an die Erhaltungstherapie zu empfehlen.

Ca. 30% der Patienten sprechen nicht ausreichend auf das erste verschriebene Antidepressivum an. Auch findet sich bei bis zu 15% kein adäquates Ansprechen auf multiple Interventionen und die Patienten bleiben weiterhin im klinisch relevanten Ausmaß depressiv trotz intensivster pharmakologischer und psycho-/soziotherapeutischer Behandlung ⁴⁰.

Die Behandlungsziele für Patienten mit depressiven Störungen sind im Allgemeinen:

- Verminderung der Symptome und Erreichen einer vollständigen Remission
- Verringerung der Mortalität, insbesondere durch Suizid
- Wiederherstellung der beruflichen und psychosozialen Leistungsfähigkeit
- Wiedererreichen des seelischen Gleichgewichts
- Reduzierung der Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls oder späterer Wiedererkrankung

Die Behandlung ist auf die Linderung der depressiven Symptome ausgerichtet und die Wahl der geeigneten Behandlungsalternative richtet sich nach klinischen Faktoren, wie Symptomschwere, Erkrankungsverlauf und der Patientenpräferenz.

Im Allgemeinen gibt es vier primäre Behandlungsstrategien: die Pharmakotherapie, die Psychotherapie, eine Kombination derer und eine aktiv-abwartende Begleitung („watchful waiting“). Ergänzend dazu können weitere Therapieverfahren wie z.B. Elektrokrampftherapie, Wach- und Lichttherapie, Sport- und Bewegungstherapie sowie Ergo- und Kunsttherapie eingesetzt werden ³⁹.

1.1.7.1 Pharmakotherapie:

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Einteilung der Antidepressiva mit ihren wichtigsten Vertretern und Substanzen

Tabelle 2 Übersicht der antidepressiven Pharmakotherapie

SSRI	MAO-Hemmer	TZA	SSNRI	SNDRI	NaSSA
-Citalopram	-Moclobemid	-Amitriptylin	-Duloxetin	-Bupropion	-Mirtazapin
-Escitalopram	-Tranylcypromin	-Clomipramin	-Venlafaxin		
-Fluoxetin		-Imipramin			
-Fluvoxamin		-Doxepin			
-Paroxetin					
-Sertralin					
5-HT-Wieder- aufnahme- hemmung	Monoamino- oxidasehemmung	NA-und 5-HT-Wieder- aufnahmehemmung		NA-und spezifische 5- HT-Rezeptor- blockade	Zentrale alpha- 2-Blockade

Übersicht Antidepressiva modifiziert nach Möller H-J, Laux et al Psychiatrie und Psychotherapie

Im Folgenden werden einzelne Wirkklassen und -stoffe vorgestellt, welche auch Verwendung in der antidepressiven Therapie der in der Studie eingeschlossenen Patienten fanden.

Trizyklische Antidepressiva

Aufgrund einer relativ unselektiven Wirkung auf die Neurotransmittersysteme und damit verbundenen ausgeprägten Nebenwirkungen sind trizyklische Antidepressiva heutzutage meist nicht mehr Mittel der ersten Wahl in der antidepressiven Therapie. Ihr Einsatzgebiet ist auf Patienten mit starken Depressionen begrenzt, bei denen Medikamente mit selektiveren Wirkungsmechanismus wie SSRIs oder Mirtazapin nicht ausreichend Wirkung zeigen.

Bei Behandlungsbeginn kann es zu sedierenden und unerwünschten vegetativen Wirkungen kommen, in der zweiten Woche folgt die antriebssteigernde Wirkung und erst in der dritten Behandlungswoche ist in der Regel eine stimmungsaufhellende Wirkung zu beobachten. Diese Eigenschaften sind dafür verantwortlich, dass die Therapie mit trizyklischen Antidepressiva oftmals zu Beginn im Rahmen einer stationären Überwachung stattfinden sollte.

Amitriptylin Einsatzgebiete sind neben der Depression eine langfristige Schmerztherapie sowie Migräneprophylaxe; NW: ausgeprägte anticholinerge Symptome wie Mundtrockenheit, Miktionsstörungen, Obstipation sowie Akkomodationsstörungen. Ferner Sedierung, Gewichtszunahme und orthostatische Hypotonie.

Clomipramin Neben Depression auch bei Zwangsstörungen sowie Phobien eingesetzt. NW: ähnliches Profil wie bei Amitriptylin jedoch schwächer ausgeprägt ⁴¹.

Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)

SSRIs entfalten ihre Wirkung am Serotonin-Transporter und erhöhen die Serotonin-Konzentration in der Gewebeflüssigkeit des Gehirns. Im Gegensatz zu trizyklischen Antidepressiva wirken sie kaum auf Monoamin-Transporter, was zu einer deutlich verbesserten Verträglichkeit der SSRIs führt.

Das Hauptanwendungsgebiet ist die Depression von klinisch bedeutsamen Schweregrad, aber auch mehr und mehr die Behandlung von Angst- oder Zwangsstörungen. Am häufigsten treten gastrointestinale Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit, Erbrechen, Übelkeit und Diarrhoe neben Agitation, Schlafstörungen und sexuellen Funktionsstörungen auf.

Citalopram Citalopram ist ein Antidepressivum mit einer stimmungsausgleichenden Wirkung und einer Halbwertszeit (HWZ) von 36h. Es wirkt nicht sedierend und kann deswegen auch morgens eingenommen werden. Beschriebene Nebenwirkungen sind: Nervosität, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, Mundtrockenheit, Übelkeit. Sehr selten kann das im Extremfall tödliche sogenannte Serotonin-Syndrom auftreten.

Escitalopram Escitalopram ist das Eutomer, also das pharmakologisch aktivere Pendant von Citalopram und hat einen geringen aber statistisch signifikanten Wirksamkeitsvorteil gegenüber anderen SSRIs bei minimal weniger Nebenwirkungen ⁴².

Sertralin Sertralin besitzt eine HWZ von 23 – 26 Stunden, wird über die Niere verstoffwechselt und sollte nach Möglichkeit morgens eingenommen werden aufgrund einer antriebssteigernden Wirkung.

Fluoxetin Fluoxetin wird neben der Behandlung von Depression und Zwangsstörungen auch bei der Bulimie (mit psychotherapeutischem Gesamtkonzept) angewandt ⁴³.

Atypische Antidepressiva:

Atypische Antidepressiva sind chemisch nicht mit trizyklischen Antidepressiva verwandt und zeichnen sich durch eine selektivere Wirkung als diese aus. Besonders die Vertreter Venlafaxin und Mirtazapin sind sehr gut erforscht und werden neben den SSRI als Standardmedikation bei Depressionen verwendet.

Trazodon ist ein Serotonin Wiederaufnahmehemmer und Antagonist der 5-HT₂-Rezeptoren. Die Aktivierung dieser Rezeptoren wird mit Angst, Schlaflosigkeit, Störungen der Sexualfunktion und psychomotorischer Unruhe in Verbindung gebracht. Dementsprechend wird Trazodon neben der Therapie von Depressionen auch bei Behandlung von Schlafstörungen sowie depressionsassoziierten erektilen Dysfunktionen eingesetzt.

Duloxetin als selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) vermindert die Rückaufnahme von Serotonin und Noradrenalin und erhöht so das Angebot dieser Neurotransmitter im synaptischen Spalt. NW dieses Wirkstoffes sind Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit und Müdigkeit.

Venlafaxin als weiterer Vertreter der SSNRI besitzt ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie Duloxetin mit Übelkeit, Mundtrockenheit und vermehrtem Schwitzen.

Mirtazapin ist ein Vertreter der noradrenergen und spezifisch serotonerg wirkenden Antidepressiva (NaSSA). Bekannte Nebenwirkungen sind: Schläfrigkeit, gesteigerter Appetit und Gewichtszunahme, Lethargie und Kopfschmerz ⁴⁴.

MAO (Monoaminoxidase) Hemmer

MAO-Hemmer sind trotz ihres hohen Effizienzgrades, aufgrund ihrer zahlreichen Nebenwirkungen und Interaktionen nur bei therapieresistenten Depressionen indiziert. Sie hemmen den Abbau der monoaminergen Transmitter Noradrenalin, Adrenalin, Serotonin, Dopamin und Tyramin. Sie bergen die Gefahr von hypertensiven Krisen (durch Tyramin-haltige Lebensmittel wie Käse und Rotwein) und können ebenso wie die SSRIs zu einem potentiell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndrom führen.

Tranlycypromin Tranlycypromin hemmt irreversibel und unselektiv MAO-A und MAO-B und besitzt eine stark antriebssteigernde Wirkung. Kontraindiziert ist die Kombination mit anderen Antidepressiva (außer Lithium), Sympathomimetika und Reserpin. Nachgewiesen wurde ein hemmender Einfluss auf die H3K4 Demethylase-Aktivität ^{45 46}.

Selektive Dopamin und Noradrenalinaufnahmehemmer (NDRI)

Bupropion Bupropion wirkt durch die selektive Dopamin- und Nordadrenalin-Wiederaufnahmehemmung und ist zur Behandlung von Depressionen und zur Raucherentwöhnung zugelassen.

Das Nebenwirkungsprofil unterscheidet sich zum Teil deutlich von dem der gewöhnlich verschriebenen Antidepressiva wie den SSRIs, da vor allem typische Effekte der Psychostimulanzien wie Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Appetitlosigkeit vorliegen ⁴⁷.

1.2 Die Bipolare affektive Störung

1.2.1 Definition

Bipolare Erkrankungen zeichnen sich durch einen Wechsel zwischen depressiven und (hypo-) manischen Episoden aus. Geläufig ist der Wechsel zwischen einer Depression und der ausgeprägten Manie (veraltet: manisch-depressive Erkrankung).

Heute wird die Bipolare affektive Störung unterteilt in Bipolar I, eine rezidivierende Affektstörung mit manischen oder gemischten Episoden mit zumindest einer depressiven Phase oder Bipolar II, charakterisiert von einer oder mehreren depressiven und wenigstens einer hypomanischen Episode.

Die vom Patienten erlebte manische Episode wird anhand der Kriterien der American Psychiatric Association als mindestens einwöchige Phase mit abnormal gehobener, expansiver und reizbarer Stimmung beschrieben. Diese Episoden treten deutlich weniger zum Vorschein als solche mit depressiver Symptomatik.

Manische und hypomanische Episoden besitzen viele ähnliche Symptome, jedoch beeinträchtigt die eben beschriebene Stimmungsstörung bei hypomanischen Episoden weit weniger das soziale und berufliche Leben und wird von den betroffenen Patienten kaum als störend bzw. als Krankheit wahrgenommen.

Ein Charakteristikum der depressiven Episode ist eine über mindestens 2 Wochen anhaltende Phase mit entweder depressiver Stimmungslage oder dem Verlust von Interesse und Freude in fast allen Bereichen des Lebens ⁴⁸.

1.2.2 Epidemiologie

In der Literatur wird die Prävalenz für die Bipolar-I-Störung mit ca. 1% und für die Bipolar-II-Störung mit ca. 1,5 – 3% angegeben ⁴⁹.

Verlaufsuntersuchungen zeigten, dass eine große Anzahl von anfänglich als unipolar depressiv klassifizierten Patienten mit der Zeit zumindest eine hypomane oder manische Phase aufweisen und eigentlich als Bipolar zu definieren wären. Ein Ergebnis welches zum Teil auch die hohe Dunkelziffer der Erkrankten erklärt ⁵⁰. Einer amerikanischen Patientenbefragung zufolge konnte bei der Hälfte der Patienten erst nach 5 Jahren und im Mittel 4 Arztbesuchen die korrekte Diagnose einer bipolaren Störung gestellt werden ⁵¹.

Beide Geschlechter sind von der Bipolaren affektiven Störung gleichermaßen betroffen, auch scheint die Erkrankung bei kreativen Personen wie Künstlern und deren Verwandten häufiger zu sein. Das mittlere Erkrankungsalter wird zwischen 15 und 24 Jahren angegeben. Zeigen sich erste Symptome erst nach dem 60. Lebensjahr, so kann von einer sekundären Kondition auf Grundlage einer neurologischen, endokrinen, infektiösen oder inflammatorischen Erkrankung, ausgegangen werden ⁴⁸.

1.2.3 Ätiopathogenese

1.2.3.1 Neurotransmitter

Bei etlichen Neurotransmittern konnte ein Zusammenhang mit der Bipolaren affektiven Erkrankung festgestellt werden. Einen eindeutigen und direkten Zusammenhang mit der Pathophysiologie und der Therapie konnte im Stoffwechsel von Noradrenalin, Dopamin, Glutamat und GABA hergestellt werden. Noradrenalin scheint insbesondere in depressiven Phasen einen höheren Umsatz zu besitzen ⁵².

1.2.3.2 Genetik

Familienstudien konnten ein 7- bis 10-fach erhöhtes Krankheitsrisiko für Verwandte ersten Grades bipolar Erkrankter (7-10% statt 1%) zeigen. Mithilfe von Kopplungs-/Linkage- und Assoziationsuntersuchungen zeigten sich bei molekulargenetischen Untersuchungen Hinweise auf Vulnerabilitätsgene ⁵³. Genomweite Untersuchungen konnten Zusammenhänge zwischen veränderte, für Ionenkanäle-codierender Gene und der Pathogenese der bipolaren affektiven Erkrankung aufzeigen ⁵⁴.

1.2.3.3 Neuropathologie

Analog zu den Ergebnissen bei unipolar depressiven Patienten fand sich bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung ebenfalls eine Reduktion der Neurone im Hippokampus und im Präfrontalen Kortex ^{55,56}. Darüberhinaus und in der Abgrenzung zur unipolaren

Depression konnte eine strukturelle Vergrößerung der Amygdala und der Basalganglien bei bipolaren affektiven Patienten gefunden werden ⁵⁷. Die meisten Publikationen stützen sich heutzutage auf Untersuchungen mit dem Magnet-Resonanz-Tomographen (MRT) und sind vorsichtig zu bewerten, da sie je nach Studiendesign und Kollektivgröße unterschiedliche Ergebnisse generierten.

1.2.3.4 Psychosoziale Faktoren:

Sowohl bei manischen wie auch bei depressiven Episoden spielen Stressoren, sogenannte Life-events, eine Rolle und sind nicht selten Auslöser dieser. Ereignisse wie sexueller/physischer Missbrauch, Verlust nahestehender Personen und Verfolgung/Vertreibung können der bipolaren affektiven Erkrankung vorausgehen ⁵⁸.

Analog wie bei der unipolaren Depression finden sich auch bei einem großen Teil der bipolaren affektiven Patienten Vorgeschichten kindlicher Traumata. Diese Patienten haben ein jüngeres Erkrankungsalter, leiden unter stärkeren Symptomen und sind mit einem schlechteren therapeutischen Outcome assoziiert. Sie haben eine größere Anzahl depressiver oder manischer Episoden, wechseln schneller von einer zur anderen, unternehmen mehr Suizidversuche und haben eine höhere Anzahl weiterer internistischer und psychiatrischer Erkrankungen ⁵⁹.

1.2.4 Verlauf

Bei ca. 70% der Patienten liegt bei Krankheitsbeginn eine depressive Episode vor. Die Dauer der manischen und depressiven Phasen ist starken Schwankungen unterworfen, es wird durchschnittlich von 4 -5 Monaten und von einem Verhältnis von depressiven zu (hypo-)manischen Phasen von 3:1 ausgegangen. 90% der Patienten erleben nach der ersten manischen Episode weitere und 10 bis 15% durchleben mehr als 10 Episoden in ihrem Leben ⁴⁸.

Bis zu 20% der Patienten, vor allem Frauen, sind von der besonders schweren Form des „rapid cyclings“ betroffen. Die Patienten durchleben 4 oder mehr Krankheitsphasen innerhalb eines Jahres und besitzen ein schlechteres Therapieansprechen, eine schlechtere Langzeitprognose und wahrscheinlich ein erhöhtes Suizidrisiko ⁶⁰.

Patienten die während bipolarer Episoden manische und depressive Symptome entweder in rascher Abfolge durchlaufen oder gleichzeitig erleben, leiden an einer gemischten Episode. Diese relativ häufigen Zustände treten meist in postmanischen Phasen auf und könnten sich im verminderten Schlaf während manischer Phasen begründen. Ein erhöhter Antrieb bei gleichzeitig depressiver Symptomatik kann das Suizidrisiko deutlich steigern ⁶¹.

Patienten die an einer bipolaren Störung leiden, besitzen eine hohe Komorbidität mit psychiatrischen, internistischen oder Suchterkrankungen, was sich auf die Lebensqualität und die Lebenserwartung auswirkt. Eine Mehrzahl der Patienten erfüllen die Kriterien für weitere psychiatrische Erkrankungen wie Angststörungen und Substanzmissbrauch ⁶².

Im Vergleich mit der Normalbevölkerung leiden die Patienten deutlich häufiger an Diabetes Mellitus, Leber- und kardiovaskulären Erkrankungen und zeigen höhere Erwerbsunfähigkeits- und Mortalitätsraten bei diesen Erkrankungen ⁶³.

1.2.5 Diagnostik

Die korrekte Diagnose der bipolaren affektiven Erkrankung, als eine sehr heterogene Erkrankung, ist wie bereits in 1.2.2 Epidemiologie und 1.2.4. Verlauf erwähnt sehr anspruchsvoll. Die hohe Dunkelziffer, also das nicht korrekte Einordnen der Erkrankung liegt unter anderem in der großen Heterogenität dieser Erkrankung. Die korrekte Diagnose hängt wie in 1.1.4. erwähnt, u.a vom Erfahrungsschatz des Arztes ab.

Eine Diagnostische Einteilung findet u.a. durch den ICD-10 Code statt.

1.2.6 ICD-10 Ziffern der Bipolaren affektiven Störung

Der Patient hatte wenigstens eine weitere affektive Episode (hypomanisch, manisch, depressiv oder gemischt) in der Anamnese.

Tabelle 3 ICD-10 Codierung der bipolaren affektiven Erkrankung

F31	Bipolare affektive Störung	Charakterisiert durch zwei Episoden in denen Stimmung und Aktivitätsniveau des Betroffenen deutlich gestört sind. Die Störung beinhaltet zum einen gehobene Stimmung, vermehrten Antrieb und Aktivität (Hypomanie oder Manie) und zum anderen Stimmungssenkung und verminderten Antrieb und Aktivität (Depression)
F31.0	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	Patient gegenwärtig hypomanisch ohne psychotische Symptome und hatte wenigstens eine weitere affektive Episode (hypomanisch, manisch, depressiv oder gemischt)
F31.1	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode	Patient gegenwärtig manisch ohne psychotische Symptome und hatte wenigstens eine weitere affektive Episode (hypomanisch, manisch, depressiv oder gemischt)
F31.2	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	Patient gegenwärtig manisch mit psychotischen Symptomen (Wahn - zumeist Größenwahn oder Halluzinationen-zumeist Stimmen, die zum Patienten sprechen) und hatte wenigstens eine weitere affektive Episode (hypomanisch, manisch, depressiv oder gemischt)
F31.3	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	Patient gegenwärtig depressiv, wie bei einer leichten oder mittelgradigen depressiven Episode (siehe F32.0 oder F32.1) und hatte wenigstens eine hypomanische, manische oder gemischte Episode
F31.4	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	Patient gegenwärtig depressiv, wie bei einer schweren depressiven Episode ohne psychotische Symptome (siehe F32.2) und hatte wenigstens eine hypomanische, manische oder gemischte Episode
F31.5	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	Patient gegenwärtig depressiv, wie bei einer schweren depressiven Episode mit psychotischen Symptomen (siehe F32.3) und hatte wenigstens eine hypomanische, manische oder gemischte Episode
F31.6	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig gemischte Episode	Patient hatte mindestens eine diagnostizierte hypomanische, manische, depressive oder gemischte affektive Episode in der Vorgeschichte; gegenwärtig Kombination oder rascher Wechsel von manischen und depressiven Symptomen
F31.7	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig remittiert	Patient hatte mindestens eine diagnostizierte hypomanische, manische, depressive oder gemischte affektive Episode und mindestens eine weitere affektive Episode in der Vorgeschichte. Gegenwärtig und in letzter Zeit keine deutlichen Stimmungsstörungen

F31.8	Sonstige bipolare affektive Störungen	Bipolar II: Rezidivierende Depressionen mit Hypomanien Rapid Cycling: besondere Form der Prophylaxeresistenz mit 4 oder mehr affektiven Episoden innerhalb eines Jahres, getrennt durch mindestens zwei Monate Remission oder mit Polaritätswechsel (z.B. Übergang depressive in (hypo-)manische Episode) ⁶⁴
F31.9	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	Wiederholte depressive Episoden, gegenwärtige Episode schwer ohne Psychotische Symptome

Übersicht der ICD-10 Klassifizierung der bipolaren affektiven Erkrankung ³⁸

1.2.7 Therapie:

Die Bipolare Störung als lebenslange Erkrankung erfordert eine effiziente Betreuung durch den behandelnden Arzt, um dem hohen Leidensdruck der Patienten und der hohen Komorbidität begegnen zu können.

Während akuter Phasen sollte der Fokus auf die Sicherheit des Patienten gelegt werden. Früh sollte psychiatrische Hilfe konsultiert werden, um eine evidenz-basierte Medikation einzuleiten, die bis zur Erhaltungsphase verschrieben wird.

Die Langzeittherapie setzt den Fokus auf die Aufrechterhaltung der Euthymie, benötigt meist eine weitere medikamentöse Behandlung und kann von einer zusätzlichen Psychotherapie profitieren ⁶⁵.

Laut der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) zur Behandlung der bipolaren Erkrankung, sollte das Primärziel einer jeden Behandlung die Aufrechterhaltung des psychosozialen Funktionsniveaus und der damit verbundenen Lebensqualität und Möglichkeit der adäquaten gesellschaftlichen Teilhabe sein ⁶⁴.

Akutbehandlung

Im Falle einer akuten Manie oder einer gemischten Episode sollte die Unterbrechung oder Reduzierung einer eventuell bestehenden antidepressiven Therapie überdacht werden. Ist der Patient bereits antimanisch anbehandelt so wird eine Optimierung der Medikation angestrebt. Im Falle eines unbehandelten Patienten ist eine Behandlung mit einem First-Line antimanischen Medikament wie Lithium anzustreben ⁶⁶.

Bei einer akuten bipolaren depressiven Phase wird die Behandlung mit Quetiapin oder eine Kombination von Olanzapin/Fluoxetin empfohlen, die einzelnen Guidelines unterscheiden sich jedoch teilweise in ihren Empfehlungen ⁶⁵.

Langzeit bzw. Erhaltungstherapie: Euthymie als Ziel einer Langzeitbehandlung wird am besten durch den Einsatz von einer angepassten Langzeitmedikation erreicht ⁶⁷. Als First-Line Behandlung spielt insbesondere Lithium eine herausragende Rolle mit einer guten Präventivwirkung auf ein manisches oder depressives Rezidiv und eines Suizids ⁶⁸. Als Alternative, insbesondere bei Vorliegen einer Kontraindikation für Lithium, kann Valproat als weiteres First-Line Medikament in Betracht gezogen werden ⁶⁹.

1.2.7.1 Pharmakotherapie:

Stimmungsstabilisierer

Im Englischen „mood stabilizer“ genannt, werden diese zur Stabilisierung von Stimmungsschwankungen und zur Rezidivprophylaxe von manischen und depressiven Episoden bei der bipolaren Erkrankung verwendet.

Die Hauptindikation erklärt sich durch die hohe Rezidivgefahr der bipolaren Erkrankungen ⁷⁰.

Lithium Lithium als sogenannter „Goldstandard“ in der Phasenprophylaxe der bipolaren affektiven Erkrankung besitzt eine antimanische und phasenprophylaktische Wirkung bei einer geringen therapeutischen Breite, welche regelmäßige Spiegel- und insbesondere Natriumbestimmungen notwendig machen ⁷¹. Bei Gesunden lässt sich kein psychotroper Effekt (keine Sedierung, Euphorie oder psychomotorische Dämpfung) feststellen.

Indiziert ist die Therapie bei manischen Episoden, bei der Prophylaxe bipolarer affektiver Störungen, therapieresistenter Depression (als Augmentation) und bei Cluster Kopfschmerzen.

Nebenwirkungen sind ein feinschlägiger Tremor, Hyperreflexie, Muskelzuckungen, Polyurie und Struma durch eine Hemmung der TSH-Wirkung.

Kontraindiziert ist eine Lithiumtherapie bei schweren Nierenfunktionsstörungen, schweren Herz-Kreislauferkrankungen, im ersten Trimenon der Schwangerschaft und bei Zuständen mit gestörtem Natrium Haushalt ⁷².

Lamotrigin Lamotrigin blockiert Natrium- und spannungsabhängige Calciumkanäle der Nervenzellen und kann so die Freisetzung der erregenden Neurotransmitter Aspartat und Glutamat verhindern. Eingesetzt wird es in der Epilepsiebehandlung, sowie durch seine stimmungsstabilisierende Wirkung in der Prophylaxe von rezidivierenden Depressionen und depressiven Zuständen bei der bipolaren Erkrankung ⁷³. Lamotrigin ist in der Regel gut verträglich; durch zu schnelle Aufdosierung kann es zu allergischen Hautreaktionen kommen. Weiterhin sind vor allem ZNS-toxische und gastrointestinale Nebenwirkungen bekannt ⁷⁴.

Valproat: Die Wirkung der Valproinsäure beruht wahrscheinlich auf der Blockade von erregenden Ionenkanälen (spannungsabhängige Natrium- und Calciumkanäle) sowie der Wirkungsverstärkung des hemmenden GABA-Neurotransmitters. Desweiteren ist eine epigenetische Wirkung auf die Histon-Deacetylierung nachgewiesen, wodurch sich die Aktivität einzelner Gene verschiedener Zellen verändert ⁷⁵.

Valproat zeichnet sich durch seine Stimmungs- und Impulsstabilisierende Wirkung zur Therapie manischer Zustände bei bipolarer Störung und bei therapieresistenten Depressionen aus. Darüberhinaus wird es in der Neurologie bei der Behandlung von generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen, tonisch-klonischen Anfällen und fokalen und sekundären generalisierten Anfällen verwendet.

Substanzspezifische Nebenwirkungen sind: Gewichtszunahme, Haarausfall und Gerinnungsstörungen ⁷⁶.

Atypische Antipsychotika

Antipsychotika mit fehlenden bzw. nur geringen extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen werden atypische Antipsychotika genannt. Sie wirken durch eine dopaminantagonistische Bindung an Dopamin-D2-Rezeptoren. Ihr Haupteinsatzgebiet

ist die Schizophrenie; sie werden jedoch zunehmend in der Behandlung akuter Manien eingesetzt ⁷¹.

Quetiapin In Deutschland zur Behandlung einer akuten Manie zugelassen, besitzt Quetiapin eine insgesamt sehr gute Verträglichkeit: Nebenwirkungen sind Sedierung und Gewichtszunahme ⁷¹.

Olanzapin Olanzapin ist neben der Behandlung der Schizophrenie auch für die Therapie der bipolaren Störungen sowie im Zusammenspiel mit einem Antidepressivum bei Depressionen und Angststörungen zugelassen. Bekannte Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, Blutzucker- und Lipidstoffwechseleränderungen und anticholinerge Effekte wie Mundtrockenheit und Miktionsstörungen ⁷⁷.

Risperidon Risperidon wird neben der Schizophrenie auch bei chronischer Aggressivität, psychotischen Symptomen bei Demenz und bei akuten Behandlung von manischen sowie gemischten Episoden eingesetzt ⁷⁸.

Bekannte Nebenwirkungen sind: Gewichtszunahme, Blutzucker- und Lipidstoffwechseleränderungen sowie eine Prolactinerhöhung ⁷⁷.

Apriprazol Apriprazol wird bei Schizophrenie und bei der Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Phasen bei der Bipolar-I-Störung eingesetzt. Im Vergleich mit den anderen Atypika besitzt Apriprazol lediglich leichtere sedative Nebenwirkungen ⁷⁷.

1.3 Epigenetik

„DNA ist wie ein Tonband auf dem Informationen gespeichert sind und ein Tonband nützt uns ohne ein Abspielgerät gar nichts. Die Epigenetik befasst sich mit dem Tonbandgerät.“

Prof. Bryan Turner (Institute of Biomedical Research Birmingham, Großbritannien)

Durch die Epigenetik kann die Expression von Genen, ohne Veränderung der DNA-Sequenz reguliert werden.

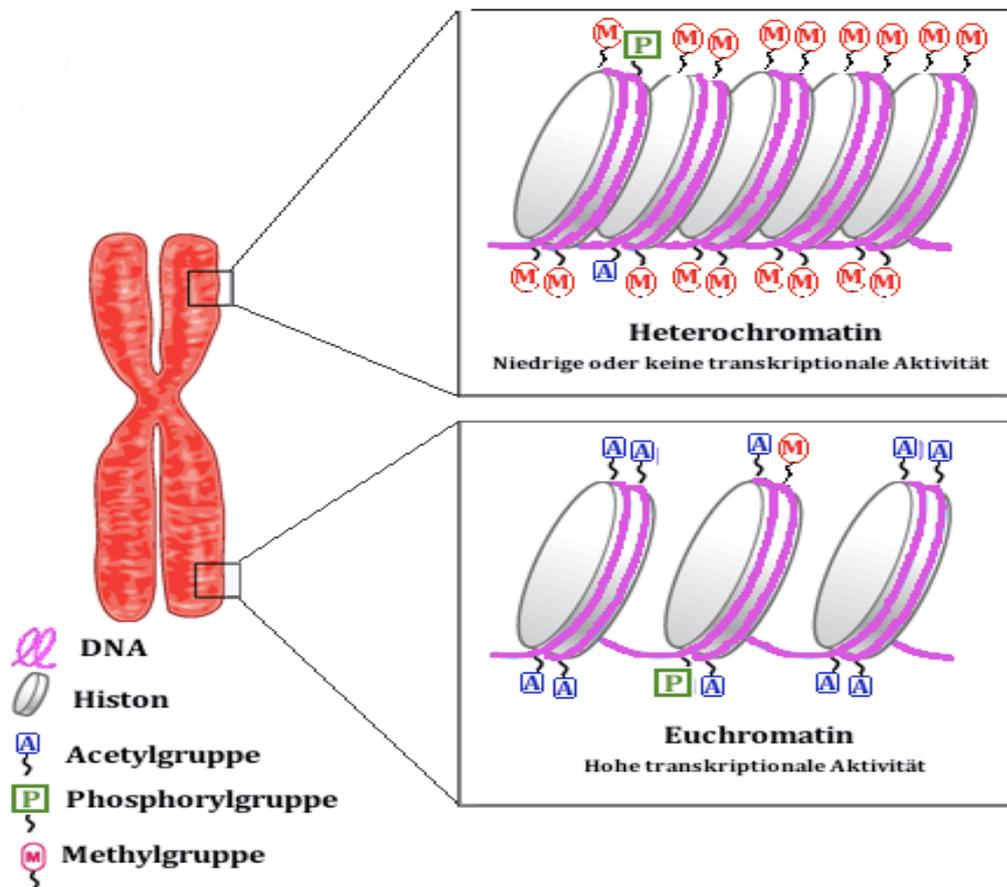
Epigenetik, wortwörtlich: -jenseits der Genetik- definiert eine erbliche, aber veränderliche Reihe von Prozessen, denen die Regulation der Expression einiger spezifischer Gene in bestimmten Zellen und/oder zu bestimmten Entwicklungszeitpunkten obliegt.

Durch Umbau der tertiären Chromatinstruktur oder direktes Eingreifen in die Promotorsequenz regulieren diese Prozesse den Zugang der Transkriptionsfaktoren und Enhancer zu den Genpromotoren.

Chromatin, das Material aus dem die Chromosomen bestehen, besteht selbst aus DNA, die sich um einen Kern aus Proteinen, Histone genannt, wickelt.

Genexpressionen können durch epigenetische Mechanismen wie Molekularmodifikation der DNA (wie DNA-Methylierung) oder der Histone (wie -phosphorylierung, -methylierung, -demethylierung, -acetylierung sowie -deacetylierung) gestartet oder verändert werden ⁷⁹.

Abbildung 2 Übersicht der epigenetischen Modifizierungen des Chromatingerüsts



Gerade zwischen der DNA-Methylierung und der in dieser Studie untersuchten Histonmethylierungen bestehen Zusammenhänge und es wird von gegenseitigen Einflüssen aufeinander ausgegangen⁸⁰.

Durch die Epigenetik erklärt werden kann z.B. der Prozess der Zelldifferenzierung. So wird die pluripotente Stammzelle durch einzelne chemische Signale veranlasst sich in genetisch identische Zelltypen mit erheblich unterschiedlichen Funktionen zu differenzieren. So erklären sich die enorm unterschiedliche Anzahl von Proteinen die von einzelnen Zellen (z.B. Neuronen vs. Hepatozyten) herausgebildet werden, trotz ihrer identischen DNA Grundlage⁸¹.

Die Nachricht, dass Umwelteinflüsse, wie kindliche Traumata, Einfluss auf das Genom und dessen Vererbung haben, fand große Beachtung, nicht nur in der naturwissenschaftlichen Literatur. So wurde von den Medien umfassend über die Forschungsergebnisse von Yehuda et al. berichtet, die zeigen konnten, dass bestimmte epigenetische Prozesse (FKBP5 Methylierung) bei Holocaust-Überlebenden verändert und an ihre Nachfahren vererbt worden sind⁸².

Viel beachtet wurden die Ergebnisse von Heijmans et al., welche berichteten, dass Mädchen bzw. Frauen deren Mütter mit ihnen während der niederländischen Hungersnot 1944/45 schwanger waren, ein überdurchschnittliches Risiko besitzen, an einer Schizophrenie zu erkranken. Dafür verantwortlich gemacht wurde eine veränderte Aktivität der DNA-Methylierung⁸³.

Die Auswirkungen von Umwelteinflüssen auf die Epigenetik wurden von Moshe Szyf folgendermaßen zusammengefasst: „Das Verhältnis zwischen Verhalten und dem Epigenom ist bilateral, Verhalten kann in epigenetischer Kodierung resultieren und epigenetische Kodierung kann das Verhalten beeinflussen“.⁸⁴

1.3.1 H3K4 Histon – Methylierung

1.3.1.1 H3K4 Histon Methyltransferase – HMT

Eine Histon Methylierung wurde mit diversen Prozessen in der Zelle in Verbindung gebracht. Replikation, Reparatur, Repression und transkriptionale Aktivierung von DNA werden durch die Histon-Methyltransferasen reguliert. Sie übertragen Methyl-Gruppen auf Arginin- und Lysinresten der Histonproteine. Meist werden die Lysinreste, die mit einer, zwei oder drei Methylgruppen markiert werden können der Histone H3 und H4 verändert.

Neben den Histonen H3 und H4 gibt es noch die Histone H1, H2A und H2B, welche sich zusammenlagern zu einem „Histonoktamer“ was in der Einheit mit der DNA als Nukleosom bezeichnet wird. Histone besitzen ein globuläres Zentrum und flexible endständige Arme (engl. Histone tails), an welchen sie von Enzymen verändert werden können. Diese Veränderungen besitzen Einfluss auf das Chromatingerüst des Zellkerns und somit auf die Genregulation ⁸⁵.

Die Methylierung des Histons H3 auf dem Lysinseitenrest 4 (H3-K4) wird als Mediator der aktivierten Transkription und als verantwortlich für eine umfassende epigenetische Markierung im Euchromatin vermutet ⁸⁶.

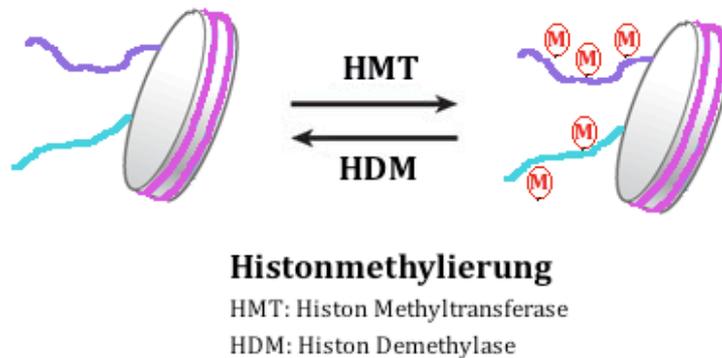
Die Hemmung der HMTs könnte zur Expression von nicht aktiven Genen führen, was den Forschungsanstoß zur Suche von HMT-Inhibitoren als potentiell therapeutischen Ansatz gab ⁸⁷.

1.3.1.2 H3K4 Histon Demethylasen – HDM

Bis vor der Entdeckung von Histon-Demethylasen erachtete man die H3K4-Methylierung als einen irreversiblen Prozess. Es zeigte sich, dass die Demethylierung eine große Rolle bei der Dynamik der Histon-Modifizierung spielt. Histon-Demethylasen sind Enzyme, die Methylgruppen (CH₃-) von Histonen entfernen.

Eine Hemmung dieser Enzyme kann zu einer Re-Methylierung von H3K4 und zur Deaktivierung von H3K4 konzentrierten aktiven Genen führen ⁸⁸.

Abbildung 3 Übersicht der Histonmethylierung



1.4 Epigenetik und Affektive Störungen

Eine positive Familienanamnese gilt als einer der Hauptrisikofaktoren psychiatrischer Erkrankungen wie unipolarer Depression und der Bipolaren affektiven Störung. Während die Suche nach genetischen Mutationen aktuell andauert, konzentriert sich ein Teil der Forschung derzeit auf den Einfluss von z.B. frühkindlichen Traumata, Krieg oder Katastrophen auf die Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen.

Eine Hypothese ist, dass diese Einflüsse die Genexpression in einzelnen Hirnregionen verändern, was unmittelbar Auswirkungen auf neuronale Prozesse und Verhalten hat ⁸¹. Es zeigte sich, dass Umwelteinflüsse wie mütterliche Fürsorge sich mit gesteigerter H3K4-Methylierung auf Regionen des Hippocampus von Ratten auswirken und depressiven Symptomen vorausgehen können ⁸⁹.

Perroud et al. konnten aufzeigen, dass u.a. bei depressiven Patienten mit traumatischen Ereignissen in der Kindheit eine höhere Methylierung eines bestimmten Genlokus vorliegt. Insbesondere sexueller Missbrauch und dessen Schweregrad korrelieren positiv mit dem Grad der Methylierung eines Promotorgens, welcher mit der unipolaren Depression assoziiert ist ⁹⁰.

Darüber hinaus zeigte sich, dass epigenetische Prozesse lebenslangen Veränderungen unterworfen sind und nicht bei Geburt bzw. in früher und frühesten Kindheit als abgeschlossen zu erachten sind ⁹¹. Folglich haben Ereignisse wie z.B. Traumata in der Kindheit oder Verlust nahestehender Personen Einfluss auf epigenetische Prozesse und somit auf die Expression bestimmter Proteine, wie z.B. Neurorezeptoren.

Eine H3K4-Methylierung wird mit vielen neuronalen Prozessen in Verbindung gebracht. So wurde eine ausgewogene Balance der Methylierung mit der gesunden Hirnfunktion und eine reduzierte H3K4-Demethylase Aktivität mit geistiger Behinderung, in Verbindung gebracht ⁹².

Von der Erhöhung der Aktivität der HMT nach Angstkonditionierung bei Gupta et al., über Abnahme beider, HMT und HDM, bei für Depression anfälligen Mäusen bei sozialem Stress von Covington et al., bis zur Zunahme der Aktivität der H3K4-Modifizierung in den Synapsen der Gehirne unipolar depressiver und bipolarer Patienten bei Cruceanu et al., konnten viele Publikationen einen Zusammenhang zwischen der H3K4-Methylierung und affektiven Erkrankungen deutlich machen ^{93 94 95}.

Auch bei der Therapie der affektiven Erkrankungen konnte ein Zusammenhang gezeigt werden. Non-selektive Monoaminoxidase-Hemmer wie Tranylcypromin werden, wie in 1.1.7.1. erwähnt, schon seit Jahrzehnten bei der Behandlung von Depressionen eingesetzt. Infolge gegenwärtiger Forschung konnte eine Hemmung auf die H3K4-Histondemethylierung durch Tranylcypromin aufgezeigt werden ⁴⁵.

Trotz diverser vielversprechender Ergebnisse ist es beim heutigen Stand der Forschung nicht möglich, Verallgemeinerungen für Genaktivierung bzw. -repression in der Pathophysiologie der affektiven Erkrankungen zu objektivieren. ⁹⁶.

Es konzentrierte sich ein Großteil der Forschung zum Thema affektive Erkrankungen und Epigenetik auf die epigenetischen Aktivitäten in Neuronen im Gehirn bei Tierversuchen bzw. post-mortem Untersuchungen. Für die Entwicklung eines Biomarkers, um die Schwere und Therapie der Erkrankung besser und objektiv beurteilen zu können, ist ein Nachweis im peripheren Blut jedoch deutlich praktikabler. Schon jetzt werden die medikamentöse Therapie und deren Nebenwirkungen über Blutentnahmen überwacht, somit würden Untersuchungen des peripheren Blutes auf epigenetische Faktoren für die Patienten keine Mehrbelastung bedeuten. Im Gegensatz zu Neuronen besitzen periphere Blutzellen eine relativ geringe Halbwertszeit. Eine Bedingung, welche den Rückschluss nahelegt, dass epigenetische Modifizierungen, die mit psychiatrischen Erkrankungen einhergehen, sich in diesen Zellen ungleich zu denen in den Neuronen verhalten ³⁷. Es wurde indes aber herausgefunden, dass einzelne Prozesse durchaus miteinander vergleichbar sind und die Chance auf Etablierung eines objektiven Biomarkers für psychiatrische Erkrankungen wahren ⁹⁷.

Bei den epigenetischen Prozessen der DNA-Methylierung konnte man im peripheren Blut signifikante Veränderungen zwischen Patienten mit unipolarer Depression und einer gesunder Kontrollgruppe feststellen. Die Ausprägung der DNA-Methylierung war bei Patienten mit unipolarer Depression signifikant geringer als bei gesunden Kontrollprobanden ⁹⁸. In Zusammenschau mit dem großen Einfluss den Stressoren wie Traumata in der Kindheit auf die Ätiopathogenese affektiver Erkrankungen darstellen und den von uns in der Studie erhobenen Daten zu kindlichen Traumata, sind die Arbeiten von Lutz et al. und Klengel et al. erwähnenswert. Es konnten sich hier Einflüsse von Traumata in der Kindheit auf die Aktivität der epigenetischen Prozesse der DNA-Methylierung zeigen ^{99 100}. So zeigte sich zum Beispiel ein Zusammenhang zwischen sexuellem Missbrauch in der Kindheit und einer erhöhten DNA-Methylierung eines Gen-Promotors im peripheren Blut ⁹⁰.

Sicherlich, DNA-Methylierung beschäftigt sich mit der Methylierung von DNA und von uns in dieser Arbeit wurde der Prozess der Histon-Methylierung untersucht. Rose et al. konnten jedoch eine hohe Korrelation zwischen den Prozessen der DNA-Methylierung und der Histon-Methylierung aufzeigen, sodass Ergebnisse der wesentlich besser beschriebenen DNA-Methylierung Einfluss in die Ergebnisdiskussion fanden ⁸⁰.

1.5 Fragestellung der Arbeit

In dieser Arbeit wurde die Aktivität der H3K4-Methylierung mit den klinischen Schweregraden der affektiven Erkrankungen, gemessen anhand der gebräuchlichen klinischen Messinstrumente, im zeitlichen Verlauf gegenübergestellt.

Als Primärhypothese untersuchten wir, ob sich die H3K4-HMT- bzw. -HMD-Enzymaktivitäten der Patienten signifikant von denen der gesunden Kontrollprobanden unterschieden. Als Sekundärhypothesen wurde weitergehend untersucht, ob sich diese im Verlauf signifikant veränderten, ob die Aktivitäten mit der Schwere der klinischen Symptome korrelieren und ob Umweltfaktoren, wie frühkindliche Traumata, gemessen am CTQ, in unserem Modell einen Einfluss auf die Aktivität der H3K4-Methylierung besitzen. Zusätzlich wurden weitere mögliche Einflussfaktoren wie z.B. die Tranylcypromintherapie untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Rahmenbedingungen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinisch-prospektive Verlaufsstudie, bei welcher der Krankheitsverlauf über 6 Wochen unipolar depressiver sowie bipolarer Patienten im Zusammenhang mit der Veränderung epigenetischer Biomarker zu mehreren Messzeitpunkten erforscht wurde.

Von der Ethikkommission bewilligt, wurde die Studie von April 2012 – Oktober 2013 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwigs-Maximilians-Universität München durchgeführt. Von den Stationsärzten empfohlen wurden die geeigneten potentiellen Studienteilnehmer umfassend über Ablauf, Dauer, Nutzen und Risiken der Studienteilnahme aufgeklärt, erhielten eine Broschüre mit Informationen und Ablauf der Studie und unterzeichneten, bei Einwilligung, eine Einverständniserklärung.

Im Rahmen des Aufklärungsgesprächs wurden die Patienten zudem explizit darauf hingewiesen, dass Sie sich, auch ohne Angabe von Gründen, jederzeit gegen die Teilnahme entscheiden können.

Die Studie verfolgte einen naturalistischen Ansatz, d.h. sie wurde unter lebensweltlichen Bedingungen in einem natürlichen Umfeld, in diesem Falle der psychiatrischen Klinik, durchgeführt. Die Therapie der Patienten wurde durch die Studie in keiner Weise beeinflusst. Parallel zur Rekrutierung der Patienten fand die der gesunden Kontrollprobanden statt. Es wurden Aushänge erstellt, aufgrund derer sich die Probanden freiwillig in der Psychiatrischen Klinik vorstellten und nach einem Aufklärungsgespräch und Durchsicht einer Infobroschüre für die Studie zur Verfügung stellten.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit einer affektiven Erkrankung nach ICD-10 (F30-F39 siehe Einteilung ICD-10 1.1.6 und 1.2.6) im Alter von 18 bis 65 Jahren, die oder deren gesetzliche Betreuer eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie abgaben.

Patienten, die einen aktuellen Substanzabusus vorwiesen, oder unter signifikanter somatischer Komorbidität, komorbider Borderline- oder dissozialer Persönlichkeitsstörung litten, wurden nicht aufgenommen.

Die gesunden Kontrollprobanden durften keine psychiatrische Symptomatik gegenwärtig oder in der Vergangenheit aufweisen.

2.3 Studienablauf

Die Studiendauer für den jeweiligen Probanden betrug idealerweise sechs Wochen. Innerhalb dieser wurden die Probanden jeweils im Abstand von zwei Wochen viermal visitiert. Die erste Visite, am ersten Tag der Studie (Baselinevisite) wurde als V0 definiert, die zweite nach 2 Wochen als V2, V4 für die dritte und die letzte Visite nach 6 Wochen wurde als V6 definiert.

Zu jeder Visite wurde mit den Probanden ein längeres, strukturiertes Gespräch mit Hilfe mehrerer bewährter Skalen gehalten, auf die im Folgenden weiter eingegangen wird. Ziel dieser Gespräche war die Einschätzung der Krankheitssymptomatik, mögliche Nebenwirkungen der verordneten Medikamente und der Schwere und des Verlaufs der Erkrankung. Zudem wurde bei der ersten V0 und der letzten Visite V6 eine Blutentnahme durchgeführt anhand derer die Aktivitäten der epigenetischen Enzyme bestimmt wurden.

2.3.1 Kontrollprobanden

Parallel zur Rekrutierung der Studienpatienten wurden gesunde Kontrollprobanden für die Studie rekrutiert, denen Blutproben entnommen wurden.

Darüberhinaus wurde mit den gesunden Kontrollprobanden ein strukturiertes Gespräch hinsichtlich eventueller psychiatrischer Erkrankungen geführt und ein Beck Depression Inventory (BDI) ausgefüllt. Die Ergebnisse des BDI in dieser Kontrollgruppe waren sämtlich unter 10 Punkten und somit definitionsgemäß unauffällig.

Da die Kontrollen im Mittel deutlich jünger waren als die Studienpatienten wurde ein Altersmatch erstellt. Dieses bestand aus 55 Probanden, 27 männlich und 28 weiblich, zwischen 19 und 70 Jahren mit einem Mittelwert von 40,84 Jahren (SD=13,84). Berechnungen wurden nur mit dem Kollektiv der altersgematchten Kontrollen durchgeführt.

2.4 Klinische Messinstrumente:

Tabelle 4 Übersicht der verwendeten klinischen Messinstrumente

Messinstrument	Gemessene Symptomatik	Fremd- (F) oder Selbstbeurteilung (S)	Termin der Erhebungen
Anamnestischer Fragebogen	(Familien-) Anamnese, Soziodemographische Angaben	F	V0
HAMD-21	Depressive Symptomatik	F	V0,V2,V4,V6
MADRS	Depressive Symptomatik	F	V0,V2,V4,V6
BDI	Depressive Symptomatik	S	V0,V2,V4,V6
YMRS	Manische Symptomatik	F	V0,V2,V4,V6
CGI	Globaler Krankheitseindruck	F	V0,V2,V4,V6
CTQ	Traumata in der Kindheit	S	V0
UKU	Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie	F	V0,V2,V4,V6

2.4.1 Anamnestischer Fragebogen

Anhand eines Fragebogens wurde bei der ersten Visite V0 mit jedem Patienten eine ausführliche Anamnese erhoben.

Abgefragt wurden Angaben zu Verlauf und Therapie der jetzigen Krankheit (Anzahl und Dauer früherer stationärer/ambulanter Behandlungen, Art der psychischen Störung, Alter bei Erstmanifestation der Krankheit, Dauer der früheren und der jetzigen Episode, Suizidgedanken und evtl. -versuche, aktuelle/frühere medikamentöse Behandlung und psychiatrische Erkrankungen bzw. Auffälligkeiten in der Verwandtschaft), Soziodemographische Angaben (Familienstand, Kinder, ethnische Herkunft, Wohn- sowie Einkommenssituation und Bildung/Ausbildung) sowie eine somatische Anamnese.

2.4.2 HAMD-21 - Hamilton-Depressions-Skala

Von Max Hamilton 1960 entwickelt, zählt die Hamilton-Depressions-Skala heute zu den am weitesten verbreiteten Fremdbeurteilungsmethoden zur Einschätzung des Schweregrads und Validierung des Verlaufs unter Therapie bei diagnostizierter Depression ^{101,102}.

Die ursprüngliche Skala besteht aus 17 Symptomen (hier: Items) der Depression, die nach einem Gespräch, möglichst ohne direktes Abfragen dieser, vom Untersucher eingeschätzt werden. In dieser Studie wurde der HAMD-21 verwendet, eine angepasste Version des HAMD, bei dem weitere vier Symptome auf einer 0-4 stufigen Skala (0 = nicht vorhanden, 1 = leicht, 2 = mittelmäßig, 3 = schwer, 4 = sehr schwer) abgefragt werden ¹⁰². Darüberhinaus existieren HAMD Versionen mit 14, 24 oder 29 abgefragten Items.

Einbezogen und ausgewertet werden folgende Items: Depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen am Morgen, Arbeit und sonstige Tätigkeit, Depressive Hemmung, Erregung, psychische Angstsymptome, somatische Angstsymptome, gastrointestinale körperliche Symptome, allgemeine körperliche Symptome, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation und Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome.

Üblich wird der HAMD folgendermaßen eingeteilt:

- 0-9 Punkte Keine Depression
- 10-20 Punkte Leichte Depression
- 21-30 Punkte Mittelschwere Depression
- > 30 Punkte Schwere Depression

Der standardisierte HAMD besitzt bei exakter Ausführung eine hohe Validität und Reliabilität zur Beurteilung einer depressiven Symptomatik ¹⁰³.

2.4.3 MADRS – Montgomery Asberg Depression Rating Scale

Bei diesem Test handelt es sich um eine Fremdbeurteilungsskala zur quantitativen Einschätzung depressiver Patienten. Von Montgomery und Asberg 1979 entwickelt, zeichnet sich dieser Test durch Sensibilität für Veränderungen unter der antidepressiven Therapie aus ^{104 105}.

Insgesamt werden zehn Items erhoben, die jeweils einem Symptom entsprechen. Jedes der Items wird auf einer 6-stufigen Likert-Skala beurteilt, woraus sich ein Maximalwert von 60 ergibt.

Einbezogen und ausgewertet werden folgende Items: Sichtbare Traurigkeit, Berichtete Traurigkeit, Innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrations-schwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, Pessimistische Gedanken sowie Selbstmordgedanken.

Aufgrund seiner Sensibilität für Veränderungen der Symptomschwere unter Therapie wurde dieser Test benutzt, um Responder (50% Abnahme der Skala im Beobachtungszeitraum) und Early-Improver (20% Abnahme der Skala innerhalb der ersten zwei Wochen) zu definieren.

Wir definierten eine besonders schwere Depression mit einem MADRS-Wert über 30 Punkten.

2.4.4 BDI - Beck Depressions-Inventar

Dieser Test wurde von Beck, Ward et al. 1961 aufgrund von Beobachtungen depressiver Patienten und deren Klagen entwickelt. Bei diesem psychologischen Testverfahren bestimmt der Teilnehmer/Patient anhand eines 21 Fragen-fassenden Fragebogens, welche der vier abgefragten Aussagen für Ihn/Sie während der letzten sieben Tage am zutreffendsten ist ¹⁰⁶.

Er beruht auf einer 4-stufigen Likert-Skala mit einem Maximalwert von 63. Beispiel für die abgefragten Aussagen:

- (0) Ich bin nicht traurig.
- (1) Ich bin traurig.
- (2) Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- (3) Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

Die standardisierten Grenzwerte für die BDI-Auswertung sind:

- 0-8: Keine Depression
- 9-13: Minimale Depression
- 14-19: Leichte Depression
- 20-28: Mittelschwere Depression
- 29-63: Schwere Depression

2.4.5 YMRS - Young Mania Rating Scale

Von Young et al. 1978 entwickelt, erlaubt die Young Mania Rating Scale (YMRS) Symptome der Manie anhand von 11 Items zu evaluieren und ist einer der am meisten benutzten Tests hierfür. Ähnlich wie beim HAMD werden bei der YMRS die 11 Items der Manie bei einem Gespräch auf einer 0-4 stufigen Likert-Skala vom Untersucher abgeschätzt ¹⁰⁷.

Ab einem Wert von 12 Punkten spricht man von einer Manie. Der Maximalwert ist 60.

Einbezogen und ausgewertet werden folgende Items: Gehobene Stimmung, Überstiegene Aktivität, Sexuelles Interesse, Schlaf, Reiz/Stimuli, Sprache: Inhalt und Quantität, Sprache formale Denkstörung, Inhalt, störend oder aggressives Verhalten, Auftreten, Krankheitseinsicht.

2.4.6 CGI - Clinical Global Impression

Die Clinical Globale Impression Scale wurde zur ganzheitlichen Beurteilung des Schweregrades der psychiatrischen Erkrankung des Patienten, der therapeutischen Wirksamkeit und des Krankheitsverlaufes entwickelt. Das erste Item beurteilt den aktuellen Zustand des Probanden anhand einer siebenstufigen Likert-Skala (1: Patient ist überhaupt nicht krank, bis 7: Patient gehört zu den extrem schwer Kranken, zusätzlich 0: nicht beurteilbar).

Im zweiten Item wird die Zustandsänderung des Patienten beurteilt.

Der aktuelle Zustand wird mit dem zu Beginn der Studie mithilfe einer ebenfalls siebenstufigen Likert-Skala (1: Zustand ist sehr viel besser, bis 7: Zustand ist sehr viel schlechter, zusätzlich 0: nicht beurteilbar (bei Erstbewertung)) verglichen.

Der „Wirksamkeitsindex“ wird im dritten Item evaluiert, zusammengesetzt aus Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit (1: sehr gut - umfassende Besserung, vollständige oder fast vollständige Remission aller Symptome, bis 4: Zustand unverändert oder verschlechtert, zusätzlich 0: nicht beurteilbar) und der unerwünschten Wirkungen (1: keine, bis 4: überwiegen die therapeutische Wirksamkeit, zusätzlich 0: nicht beurteilbar).

Jedes Item wird einzeln bewertet und kein Gesamtwert angegeben ^{108 109}.

2.4.7 UKU - Nebenwirkungsskala

Die von Lingjaerde et al. 1987 entwickelte Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) Nebenwirkungsskala für Psychopharmaka wird benutzt, um unerwünschte Nebenwirkungen der verordneten Medikamente zu erfassen und zu quantifizieren.

Eingeteilt in die Überbegriffe: psychische (u.a. Konzentrationsprobleme, Depression, innere Anspannung etc.), neurologische (u.a. Tremor, Dystonie etc.), somatische (u.a. trockener Mund, Obstipation, Tachykardien etc.) und sonstige Nebenwirkungen (u.a. Photosensibilität, Gewichtsverlust/-zunahme) können die Nebenwirkungen der antidepressiven Therapie sehr gut validiert werden ¹¹⁰.

Jedes Item wird mit einem Schweregrad beurteilt und zudem angegeben, wie wahrscheinlich ein Zusammenhang mit der verordneten Pharmakotherapie gesehen wird.

2.4.8 CTQ - Childhood Trauma Questionnaire

Dieser Fragebogen wurde zur Erfassung von Aspekten kindlichen Missbrauchs und Vernachlässigung bei der ersten Visite V0 verwendet. Die 21 Items und deren Aussagen zu unterschiedlichen Themen wie sexueller/emotionaler Missbrauch, Vernachlässigung, Hunger/mangelnde medizinische Versorgung sowie Unsicherheiten in der Kindheit, von 1 = niemals bis 5 = sehr oft, werden von den Patienten selbst bearbeitet.

Der CTQ lässt Rückschlüsse auf traumatische „life events“ in der Kindheit zu und kann Anhalte zum psychosozialen Anteil bei der Pathogenese der Erkrankung liefern ¹¹¹.

Folgende Unterskalen lassen sich bei der Auswertung erheben: Schwere des Emotionalen Missbrauchs, Schwere des Physischen Missbrauchs, Schwere des Sexuellen Missbrauchs, Schwere der Emotionalen Vernachlässigung sowie Schwere der Physischen Vernachlässigung. Unterteilt werden die Schweregrade 1. Gar nicht oder minimal; 2. Leicht bis mäßig; 3. Mäßig bis schwer und 4. Schwer bis extrem. Laut Untersuchungen anhand der deutschen Version besitzt der CTQ starke Korrelationen mit Ängstlichkeitsskalen sowie mit Skalen, die Depression erfassen. Die erhobenen Unterskalen besitzen untereinander eine hohe Korrelation. Dem CTQ wurde eine gute Eignung zur retrospektiven Erfassung von traumatischen Ereignissen in der Kindheit sowohl in klinischen Populationen als auch innerhalb der Allgemeinbevölkerung attestiert. Lediglich die Skala „Physische Vernachlässigung“, sollte gerade bei Älteren kritisch hinterfragt und mit Vorsicht interpretiert werden ¹¹².

2.5 Bestimmung der Enzymaktivitäten

Sämtliche Laboruntersuchungen wurden im Labor der Psychiatrischen Klinik der LMU in der Sektion für Psychiatrische Genetik und Neurochemie (Leiter: PD Dr. Peter Zill) durchgeführt.

Den Patienten wurde morgens im Rahmen der Routineblutuntersuchungen bei Visite V0 und V6 peripheres Blut abgenommen. Dieses wurde ins Labor transportiert und durch das Laborpersonal aufbereitet, archiviert und eingefroren.

Die H3K4-HMT- und -HMD-Enzymaktivitäten wurden in den Kernextrakten der PBMCs (Peripheral Blood Mononuclear Cells – dt.: mononukleäre Zellen des peripheren Blutes) mittels nachfolgend beschriebener kommerziell erhältlicher ELISA-Kits bestimmt. PBMCs wurden mittels Dichtegradientenzentrifugation mit Ficoll Paque (VWR, Darmstadt, Deutschland) präpariert und daraus wurde mit Hilfe des Nuclear Extraction Kits (ab113474) der Firma Abcam (Cambridge, England) nach Herstellerangaben die Kernzellfraktion isoliert.

ELISA ist ein Akronym für Enzyme-linked Immunosorbent Assay und bezeichnet ein antikörperbasiertes Nachweisverfahren, mithilfe dessen Proteine, Viren und niedermolekulare Verbindungen wie Hormone, Toxine und Pestizide nachgewiesen werden können. Grundlage dieses Verfahrens ist die Eigenschaft eines zuvor mit einem (Reporter-) Enzym markierten, spezifischen Antikörpers welcher an den nachzuweisenden Stoff (Antigen) bindet. Eine erfolgte Antikörper-Antigenbindung wird durch eine vom Reporterenzym katalysierte Reaktion angezeigt. Üblicherweise erfolgt durch die Reaktion ein Farbumschlag, welcher mithilfe eines Photometers sehr genau quantifiziert werden kann und anhand dessen sich der nachzuweisende Stoff bestimmen lässt ¹¹³. Die Detektion erfolgte am Polarstar Optima Plate Reader (BMG Labtech, Ortenberg, Deutschland).

Die Aktivität der Enzyme wird in ng/h/mg angegeben, was Nanogramm pro Stunde pro Milligramm bedeutet. Also die Menge in Nanogramm welche vom Enzym pro Stunde, pro beobachteten Milligramm umgesetzt wird.

2.5.1 Histon – Methyltransferase

Die Aktivität der Histon-Methyltransferase wurde mithilfe des „EpiSeeker Histone Methyltransferase (H3K4) Activity Quantification Assay Kits (ab113452)“ der Firma Abcam nach Herstellerangaben in den 5 folgenden Schritten bestimmt ¹¹⁴.

- 1) Extrahierung des Zellkernproteins
- 2) Inkubation mit Substrat und Pufferlösung für 60 -90 min
- 3) Hinzufügen des ersten Antikörpers (capture antibody); Inkubation für 60 min
- 4) Hinzufügen des zweiten Antikörpers zur Detektion (detection antibody); Inkubation für 30 min
- 5) Hinzufügen einer Lösung zur Farbentwicklung, Hinzufügen der „Stop-Solution“ und Absorptionsmessung bei 450 nm

2.5.2 Histon – Demethylase

Die Aktivität der Histon-Demethylase wurde mithilfe des „Histone Demethylase (H3K4) Activity Quantification Assay Kits (ab113455)“ der Firma Abcam nach Herstellerangaben in den 5 folgenden Schritten bestimmt ¹¹⁵.

- 1) Extrahierung des Zellkernproteins
- 2) Inkubation mit Substrat und Pufferlösung für 60 min
- 3) Hinzufügen des ersten Antikörpers (capture antibody)
- 4) Hinzufügen des zweiten Antikörpers zur Detektion (detection antibody)
- 5) Hinzufügen einer „Fluro-Developing“ Lösung zur Fluoreszenzentwicklung, Fluoreszenzmessung bei 530 nm

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem SPSS (Superior Performance Software System) Programm der Version 22 durchgeführt ¹¹⁶.

Das Signifikanzniveau für die α -Fehlerwahrscheinlichkeit von Signifikanztests wurde grundsätzlich auf $\alpha=0.05$ festgelegt. Eine Tendenz liegt bei $p<0.1$ vor.

Bei multiplen Tests wurde die Bonferroni-Korrektur angewandt, mithilfe derer sich die Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Testverfahren herausrechnen lässt. Das ursprüngliche Signifikanzniveau von 0.05 wird hierbei durch die Anzahl der Testverfahren dividiert, woraus sich das neue Signifikanzniveau für multiple Tests ergibt.

Die deskriptive Beschreibung der demographischen Daten wurde mithilfe von Häufigkeitsanalysen errechnet und in Prozent und Gruppengröße (n) angegeben. Die deskriptive Beschreibung der Enzymaktivitäten wurde in ng/h/mg mit Mittelwert, Standardabweichung (SD), Gruppengröße (n), Median, Minimum und Maximum

angegeben. Besonders wichtige Ergebnisse wurden graphisch mit Boxplots dargestellt.

Die Ergebnisse der klinischen Ratingskalen zu den einzelnen Terminen wurden in Punkten mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Darüberhinaus wurde der Unterschied der klinischen Symptomatik mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests von V0 und V6 auf Signifikanz überprüft.

Zur Testung eines statistischen Unterschiedes zweier Gruppen z.B. zur Auswertung der Primärhypothese der Enzymaktivität des Patientenkollektives und der Kontrollgruppe, wurde ebenfalls der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Dies ist ein nicht-parametrischer Test zur Überprüfung ob eine zentrale Tendenz von zwei verschiedenen Stichproben unterschiedlich ist. Die abhängige Variable muss nicht normalverteilt sein, sollte aber ordinalskaliert sein, somit wird dieser Test angewandt, wenn die Voraussetzungen für Normalverteilung nicht oder nur kaum gegeben sind.

Dieser Test wurde auch verwendet wenn es sich um sogenannte verbundene Stichproben handelte, also zum Beispiel zum Vergleich zweier Enzymaktivitäten eines Kollektives zu verschiedenen Zeitpunkten.

Korrelationstests wurden mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman durchgeführt. Dieser Test misst, wie gut eine beliebige monotone Funktion den Zusammenhang zwischen zwei Variablen beschreiben kann, ohne Annahmen über die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Variablen zu machen.

Im Gegensatz zum Pearson Korrelationskoeffizienten ist dieser robust gegenüber Ausreißern und die Annahme, dass die Beziehung zwischen den Variablen linear ist, wird nicht benötigt.

Um signifikante Korrelationen graphisch aufzubereiten wurden Streudiagramme, sogenannte „Scatterblots“ erstellt.

Das Gesamtkollektiv der rekrutierten Patienten wurde anhand der Behandlungsdiagnose in die Untergruppen: Unipolar depressiv, bipolar, aktuell depressiv und bipolar manisch eingeteilt, darüberhinaus wurden noch die Patienten, die an schweren Depressionen litten (MADRS>30) untersucht.

Wie in vergleichbaren Studien z.B. bei Henkel et al. untersuchten wir im Studienkollektiv der unipolar depressiven Patienten die Untergruppen der Responder und Early-Improver genauer hinsichtlich der Enzymaktivität und der klinischen Entwicklung. Als Responder wurden die unipolar depressiven Patienten gewertet, die sich in der MADRS Skala um 50% und mehr verbesserten. Diejenigen unter den unipolar depressiven Patienten, die sich in den ersten zwei Beobachtungswochen um mind. 20% in der MADRS Skala verbesserten, wurden der Gruppe der Early-Improver zugerechnet³⁰.

Da wie in 1.1.7.1 beschrieben für das Antidepressivum Tranylcypromin ein Einfluss auf die Aktivität der H3K4-Methylierung beschrieben wurde, wurden die Enzymaktivitäten der Patienten unter Tranylcypromintherapie speziell ausgewertet.

Die während der Studiendauer verschriebenen Medikamente und Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie wurden als absolute Zahlen in mehreren Tabellen dargestellt.

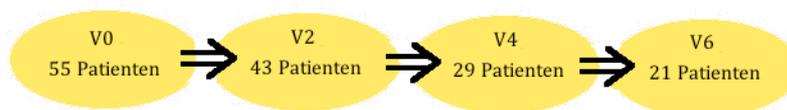
3 Ergebnisse

3.1 Drop Outs

Als Drop Out werden Probanden einer klinischen Studie oder wissenschaftlichen Untersuchung bezeichnet, die ursprünglich für die Studie/Untersuchung rekrutiert wurden, aber noch vor deren Beendigung aus dieser ausscheiden.

Ursprünglich wurden insgesamt 55 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von einem Patienten waren die Blutentnahmen aufgrund eines Lagerungsfehlers nicht verwertbar. 34 Patienten (61,81%) schieden vorzeitig d.h. vor dem vierten Termin V6 aus. 12 Patienten schieden nach der ersten Visite, 14 nach der zweiten und 8 nach der dritten Visite aus. Bei der vierten Visite V6 nach 6 Wochen konnten lediglich noch 21 Patienten evaluiert werden.

Abbildung 4 Anzahl der Studienpatienten bei den einzelnen Visiten



3.2 Stichprobenbeschreibung

Die 55 Patienten waren zwischen 20 und 61 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 40,33 Jahre (SD 13,17). 54 Patienten gaben als Herkunft Europa an, ein Patient machte dazu keine Angabe. Das Kollektiv bestand aus 26 (47,3 %) Männern und 29 (52,7 %) Frauen.

Bei Erstmanifestation der Erkrankung waren die Patienten zwischen 13 und 59 Jahre alt, das durchschnittliche Alter betrug 29,73 Jahre (SD 13,08).

33 Patienten (61,1%) gaben eine psychiatrische Erkrankung in der Verwandtschaft ersten und zweiten Grades an, wobei es sich in 25 Fällen (75,76%) um eine affektive Psychose gehandelt hat. Bei 2 Patienten fand sich eine schizophrene Psychose in der Familienanamnese und in 5 Fällen ein Suizid.

32 Patienten litten an einer unipolaren Depression, 16 hatten eine Bipolare affektive Störung mit derzeit depressiver Symptomatik und 7 Patienten eine Bipolare affektive Störung mit derzeit manischer Symptomatik.

3.3 Kontrollen:

Es wurden 90 Probanden rekrutiert, von denen 42 (46,7%) männlich und 48 (53,3%) weiblich waren. In der rekrutierten Kontrollgruppe lagen keine psychiatrischen Diagnosen nach ICD-10 vor, ebenso waren die Familienanamnesen der Probanden unauffällig bezüglich psychiatrischer Erkrankungen. Die Probanden waren zwischen 19 und 70 Jahre alt. Der Mittelwert betrug 36,61 Jahre (SD=14,31).

Da die Kontrollen im Mittel deutlich jünger waren als die Studienpatienten wurde ein Altersmatch erstellt. Dieses bestand aus 55 Probanden, 27 männlich und 28 weiblich, zwischen 19 und 70 Jahren mit einem Mittelwert von 40,84 Jahren (SD=13,84).

Berechnungen wurden nur mit dem Kollektiv der altersgematchten Kontrollen durchgeführt. Ist im weiteren Verlauf von Kontrollen bzw. dem Kollektiv der Kontrollprobanden die Rede so ist das Kollektiv der altersgematchten Kontrollprobanden damit gemeint.

3.4 Therapie

Die 55 eingeschlossenen Patienten erhielten eine gemäß den aktuellen Leitlinien zur Behandlung der affektiven Erkrankungen standardisierte, jedoch gemäß Behandlungserfolg und Nebenwirkungsprofil individuell angepasste medikamentöse und psychologische Therapie. Die folgenden Tabellen 5 -9 geben Aufschluss über die während der Studiendauer verschriebenen Medikamente:

Tabelle 5 Übersicht über die während der Studie verschriebenen Antidepressiva

	V0	V6		V0	V6
Agomelatin	3		Fluoxetin	3	1
Amitriptylin	1		Mirtazapin	8	3
Bupropion	7	3	Paroxetin	1	
Citalopram	6		Sertralin	6	1
Clomipramin	1		Trazodon	2	1
Doxepin	1		Trimipramin	1	1
Duloxetin	3		Venlafaxin	2	
Escitalopram	6		Venlafaxin r.	3	1

Tabelle 6 Übersicht über die während der Studie verschriebenen Antipsychotika

	V0	V6		V0	V6
Aripiprazol	6	2	Prothipendyl	2	1
Clozapin	2	1	Quetiapin	10	7
Flupentixol	1	1	Quetipin ret.	6	2
Haloperidol	5		Risperidon	4	1
Olanzapin	9	2	Triapridex	1	
			Ziprasidon	1	1

Tabelle 7 Übersicht über die während der Studie verschriebenen Mood Stabilizer

	V0	V6		V0	V6
Carbamazepin	1	1	Pregabalin	3	1
Lamotrigin	9	6	Valproat	9	4
Lithium	11	4			

Tabelle 8 Übersicht über die während der Studie verschriebenen Hypnotika

	V0	V6		V0	V6
Buspiron	1		Valdispert	1	
Diazepam	3	2	Zolpidem	1	1
Lorazepam	15	1	Zopiclon	13	3

Tabelle 9 Übersicht über die während dieser Studie verschriebenen Internistika und andere Medikamente

	V0	V6		V0	V6
Aliskiren	1		L-Thyroxin	10	6
Allopurinol	1		Magnesium	1	1
Amlodipin	2		Medyn forte	2	
ASS	1		Metformin	2	1
Augmentan	3		Metoprolol	1	
Biotin	1		Omeprazol	1	1
Biperiden	3	1	Pantoprazol	8	2
Bisoprolol	1		Pirenzipin	1	
Calcium	1		Pregnelonon	1	
Dariphenacin	1		Propranolol	3	1
Dimetindenmaleat	1		Ramipril	6	1
Fenistil	1		Simvastatin	4	2
Fexofenadin	1	1	Tamsulosin	1	1
HCT	1	2	Torasemid	2	1
Kalium	2		Utrogest	1	
Losartan	1		Vigantoletten	5	2

Nebenwirkungen:

Die Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie wurden mithilfe der UKU - Nebenwirkungsskala ausgewertet. Als Nebenwirkung definiert wurden Symptome die vom Patienten als Nebenwirkung der medikamentösen Therapie wahrgenommen wurden. Die Patienten klagten über den Zeitraum der Studie über folgende Nebenwirkungen:

Tabelle 10 Nebenwirkungen der pharmakologischen Therapie

Art der Nebenwirkung	n		n		n
Müdigkeit	17	Schwindel	6	Depression	3
Mattigkeit	15	Tachykardien	6	Übelkeit	3
Mundtrockenheit	15	Innere Anspannung	5	Hyperkinesien	3
Gewichtszunahme	11	Vermehrtes Schlafbedürfnis	5	Reduzierte Libido	3
Vermehrtes Schwitzen	8	Vermehrtes Träumen	5	Dystonie	1
Tremor	7	Reduziertes Schlafbedürfnis	4	Diarrhoe	1
Konzentrationschwierigkeiten	7	Emotionale Gleichgültigkeit	4	Rigidität	1
Gedächtnisschwierigkeiten	6	Gewichtsverlust	4	Amenorrhoe	1

Art der Nebenwirkungen und Anzahl der davon betroffenen Personen

3.5 Demographische Verteilung der Patienten

3.5.1 Unipolare Depression:

Insgesamt wurden 32 Personen dem Krankheitsbild unipolare Depression (ICD-10, F32, F33) zugeordnet. Davon waren 19 Patienten (59,4%) weiblich und 13 Patienten männlich (40,6%) und im Mittel $41,06 \pm 14,32$ Jahre alt und erkrankten im Mittel mit

32,39 ± 13,64 Jahren. In dieser Gruppe gab es die höchste Anzahl von 23 Drop-Outs was 71,9 % entspricht. In folgender Tabelle ist die demographische Verteilung dieser Gruppe dargestellt.

Tabelle 11 Demographische Verteilung der unipolar depressiven Patienten

		n	Prozent
Geschlecht	männlich	13	30,6
	weiblich	19	59,4
		32	100,0
Diagnose	F32.1	13	40,6
	F32.2	14	43,8
	F32.3	3	9,4
	F33.1	2	6,3
Erstmanifestation	ja	4	12,5
	nein	28	87,5
Familienanamnesen (psychische Erkrankung)	positiv	20	62,5
	negativ	12	37,5
Raucher	ja	19	59,4
	nein	13	40,6
Familienstand	ledig	15	46,9
	verheiratet	8	25,0
	In Partnerschaft	2	6,3
	geschieden	4	12,5
Höchste erreichter Berufsausbildung	keine	1	3,1
	Lehre	20	62,5
	Fachhochschule	9	28,1
Derzeitige berufliche Situation	berufstätig	15	46,9
	arbeitslos	6	18,8
	(Früh-)Rente	5	15,6
	sonstiges	4	12,5

Die Einteilung nach ICD-10 ist hier teils widersprüchlich hinsichtlich der Frage nach Erstmanifestation. Die Erklärung hierfür könnte sein, dass diese Informationen aus zwei verschiedenen Quellen stammen. Die Codierungen nach ICD-10 wurden nach Einsicht der Patientenakten aus den ICD-10 Definitionen der Stationsärzte übernommen. Die Frage, ob eine Erstmanifestation vorlag wurde mithilfe des Anamnesebogens erstellt. Aufgrund dieser Information müssten weit mehr eingeschlossene Patienten mit F33 ff als rezidivierende depressive Störung codiert werden.

3.5.2 Bipolar derzeit depressiv

Bei 16 Patienten wurde die Diagnose Bipolare affektive Störung mit derzeit depressiver Symptomatik (ICD-10: F31.3-F31.5) gestellt, mit einem Geschlechterverhältnis von 11 Männern (68,8 %) und 5 Frauen (31,2%) und einem mittleren Alter von $44,38 \pm 13,64$ Jahren. Das Alter bei Erstmanifestation wurde mit $32,00 \pm 13,90$ Jahren angegeben. Insgesamt gab es in dieser Gruppe 9 Drop-Outs (56,3 %).

Folgende Tabelle zeigt die einzelnen demographischen Eigenschaften dieser Gruppe.

Tabelle 12 Demographische Verteilung der bipolaren und derzeit depressiven Patienten

		n	Prozent
Geschlecht	männlich	11	68,8
	weiblich	5	31,2
		16	100,0
Diagnose	F31.3	8	50
	F31.4	6	37,5
	F31.5	2	12,5
Erstmanifestation	ja	1	6,3
	nein	15	93,7
Familienanamnesen (psychische Erkrankung)	positiv	8	50
	negativ	8	50
Raucher	ja	11	68,8
	nein	5	31,2
Familienstand	ledig	8	50,0
	verheiratet	4	25,1
	In Partnerschaft	1	6,3
	geschieden	3	18,8
Höchste erreichte Berufsausbildung	keine	3	18,8
	Lehre	8	50
	Fachhochschule	5	31,3
Derzeitige berufliche Situation	berufstätig	8	50,0
	arbeitslos	1	6,3
	(Früh-)Rente	5	31,3
	sonstiges	1	6,3

Auch hier findet sich ein Widerspruch zwischen der ICD-10 Codierung und der Frage nach der Erstmanifestation. Per Definitionem kann die Diagnose Bipolar erst nach 2 Episoden einmal mit manischer sowie depressiver Symptomatik gestellt werden, sodass die Frage nach Erstmanifestation bei allen bipolaren Patienten mit „Nein“ zu

beantworten wäre. Auch hier entstammt dieser Fehler aus den unterschiedlichen Informationsquellen.

3.5.3 Bipolar derzeit manisch

An einer Bipolaren affektiven Störung mit einer derzeitig manischen Episode (ICD-10 F31.0-F31.2) litten 7 Patienten, davon 5 Frauen (71,43%) und 2 Männer (28,57%). Das mittlere Alter betrug $33,1 \pm 11,71$ Jahre und war somit deutlich jünger als bei den anderen beiden Kollektiven. Auch wurde das Alter der Erstmanifestation mit durchschnittlich $17,71 \pm 3,59$ Jahren deutlich jünger angegeben. In dieser Gruppe gab es 2 (28,6%) Drop-Outs.

Tabelle 13 Demographische Verteilung der bipolaren und derzeit manischen Patienten

		n	Prozent
Geschlecht		7	100,0
	männlich	2	28,6
	weiblich	5	71,4
Diagnose	F31.1	2	28,6
	F31.2	4	57,1
	F31.8	1	14,3
Erstmanifestation			
	nein	7	100
Familienanamnesen (psychische Erkrankung)	positiv	5	71,4
	negativ	2	28,6
Raucher	ja	7	100
	nein	0	0
Familienstand	ledig	4	57,1
	verheiratet	2	28,6
	In Partnerschaft	1	14,3
Höchste erreichter Berufsausbildung	Lehre	2	28,6
	Fachhochschule	5	71,4
Derzeitige berufliche Situation	berufstätig	2	28,6
	arbeitslos	1	14,3
	sonstiges	4	57,1

3.6 Auswertung der Aktivitäten der Biomarker

3.6.1 Histon – Demethylase HDM

Das Kollektiv der Kontrollen und Patienten mit 109 Abnahmen hatte beim Zeitpunkt V0 eine mittlere Aktivität von $469,40 \pm 238,99$ ng/h/mg. Die Aktivität betrug $438,98 \pm 215,95$ ng/h/mg bei den 53 Männern und $498,20 \pm 257,55$ ng/h/mg bei den 56 Frauen.

Bei den 55 Kontrollen betrug die mittlere Aktivität $410,18 \pm 129,51$ ng/h/mg.

Im Gesamtkollektiv der 54 Patienten betrug diese zum Zeitpunkt V0 $529,72 \pm 303,24$ ng/h/mg. Bei den 28 weiblichen Patienten betrug die Aktivität im Mittel $552,32 \pm 335,21$ ng/h/mg und bei den 26 männlichen Patienten $505,38 \pm 269,08$ ng/h/mg. Die 26 Raucher des Patientenkollektives hatten eine mittlere Aktivität von $482,35 \pm 306,16$ ng/h/mg.

Darüberhinaus wurde die Gruppe der unipolar depressiven Patienten genauer untersucht die zum Zeitpunkt V0 sehr schwer erkrankt waren (MADRS > 30).

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die HDM-Aktivitäten der einzelnen Gruppen.

Tabelle 14 Übersicht der HDM Aktivitäten

	n	Aktivität	SD	Median	Minimum	Maximum
Gesamt	109	469,40	238,99	437	176	1751
Kontrollen:	55	410,18	129,51	428	176	683
Patienten gesamt V0	54	529,72	303,24	459,5	203	1751
Patienten gesamt V6	21	558,19	285,01	530	232	1338
Unipolare Depression V0	31	536,26	308,01	460	233	1751
Unipolare Depression V6	9	591,56	334,38	530	232	1338
Bipolar, aktuell depressiv V0	16	521,50	319,78	429	225	1596
Bipolar, aktuell depressiv V6	7	503,86	259,51	443	290	1018
Bipolar, aktuell manisch V0	7	519,57	285,91	527	203	1027
Bipolar, aktuell manisch V6	5	574,20	271,15	634	262	917
Unipolar Depressiv MADRS>30 V0	15	619,20	398,48	525	233	1751
Unipolar Depressiv MADRS>30 V6	3	621,00	621,69	293	232	1338

Zur Untersuchung eines signifikanten Unterschiedes der HDM-Aktivität zwischen Patienten bei V0 und der altersgematchten Kontrollgruppe wurde der Mann-Whitney- U Test mit folgenden Ergebnissen verwendet:

Tabelle 15 Vergleich der HDM-Aktivitäten von Patienten V0 vs. Gesunde Kontrollen

	<i>n</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Patienten insgesamt	54	-1,888	0,059
Unipolare Depression	31	-1,749	0,080
Bipolar, depressive Symptomatik	16	-1,039	0,299
Bipolar, manische Symptomatik	7	-0,923	0,370
Unipolare Depression MADRS>30	15	-2,166	0,030

Es zeigte sich ein annähernd signifikanter Unterschied zwischen dem Kollektiv der Patienten und dem Kollektiv der Kontrollen in der Aktivität der Histon-Demethylase zum Zeitpunkt V0. Dieser war im Kollektiv der Patienten, die an einer unipolaren Depression und bei den 15 Patienten dieser Gruppe mit starken depressiven Symptomen (MADRS>30) deutlicher. Die beiden Kollektive der Bipolaren affektiven Patienten unterschieden sich in ihrer HDM-Aktivität von den Kontrollen, jedoch war dieser Unterschied weniger ausgeprägt und nicht signifikant. Bei der Bonferroni-Korrektur auf multiples Testen ergibt sich ein Alphaniveau von 0,01, welches sich bei keinem Kollektiv findet.

Abbildung 5 Boxplot der HDM-Aktivitäten von Patienten V0 vs. Gesunde Kontrollen

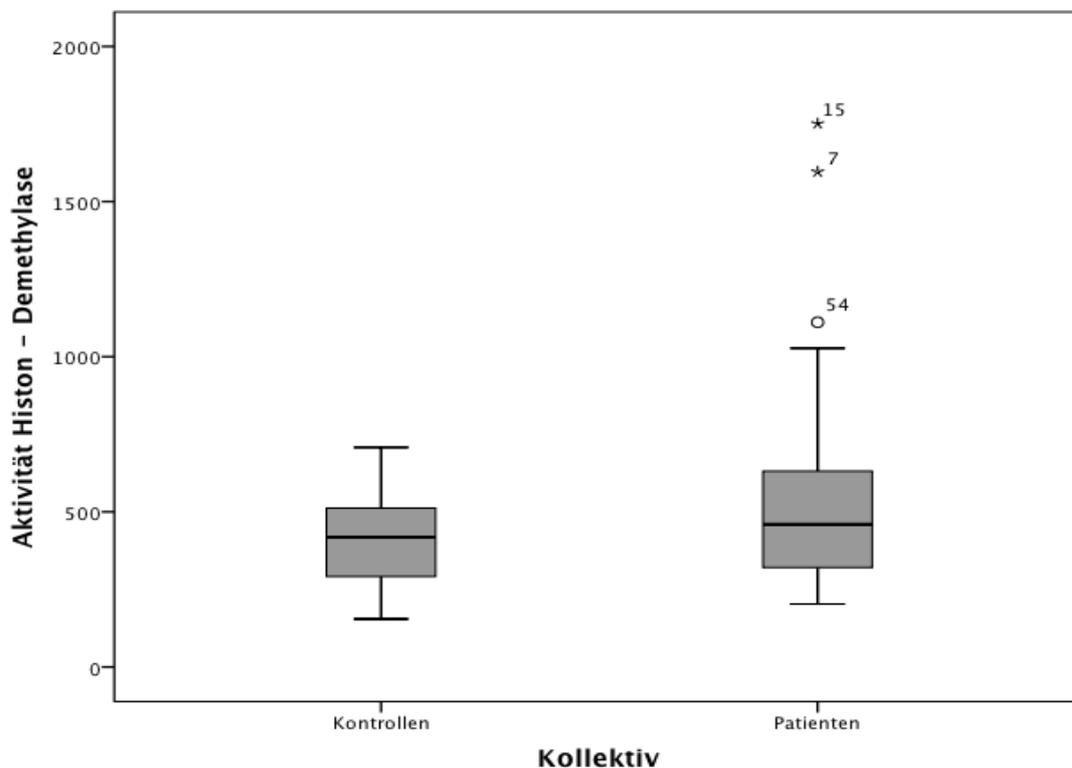
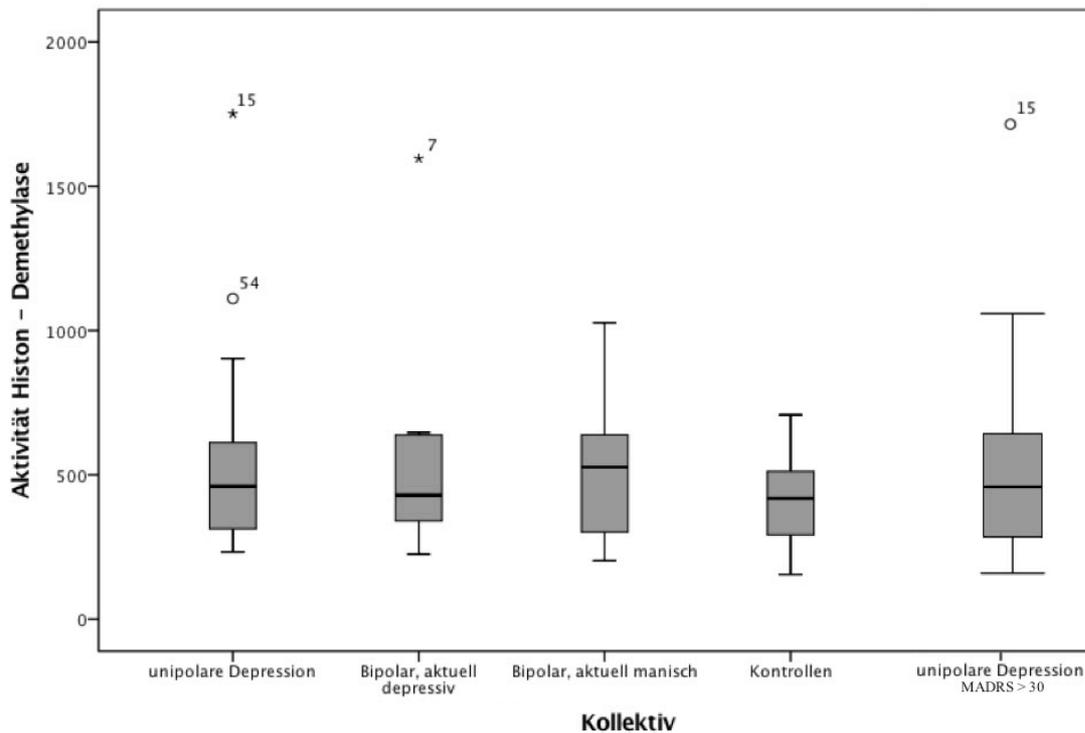


Abbildung 6 Boxplot der HDM-Aktivitäten der einzelnen Untergruppen bei V0



Aktivität der Histon-Demethylase in ng/h/mg

3.6.1.1 Vergleich demographischer Einflussvariablen:

Innerhalb des Patientenkollektives konnte mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (V0 $p = 0,862$ / V6 $p = 0,776$) und Rauchern und Nichtrauchern (V0 $p = 0,326$ / V6 $p = 0,763$) festgestellt werden. Ebenfalls nicht signifikant (V0 $p = 0,403$ / V6 $p = 0,934$) war der Unterschied bei den 5 Patienten bei denen eine Erstmanifestation vorlag im Vergleich zum Rest des Patientenkollektives. Infolgedessen wurden diese möglichen Einflussvariablen nicht weiter explizit untersucht.

Bei den gesunden Kontrollen lag von den demographischen Daten nur das Alter, anhand dessen ein altersgematchtes Kollektiv erstellt wurde und das Geschlecht vor. Es zeigte sich innerhalb des altersgematchten Kollektives ein annähernd signifikanter Unterschied von $p = 0,057$ in der Aktivität der HDM zwischen den Geschlechtern.

Die mittlere Aktivität betrug bei den 27 männlichen Kontrollprobanden $375,04 \pm 122,44$ ng/h/mg und bei den 28 weiblichen Kontrollprobanden $444,07 \pm 129,17$ ng/h/mg.

Das durchschnittliche Alter als möglicher Einflussfaktor für diesen signifikanten Unterschied war mit $39,96 \pm 14,24$ Jahren bei den Männern und $41,68 \pm 13,64$ Jahren bei den Frauen sehr ähnlich.

Um die mögliche Einflussvariable Alter zu untersuchen und ausschließen zu können wurden Korrelationsanalysen nach Spearman durchgeführt. Die Ergebnisse der Berechnungen sind in folgender Tabelle zu finden:

Tabelle 16 Korrelationsanalyse von Alter und HDM-Aktivität

	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Patienten	54	0,047	0,737
Kontrollgruppe	55	0,144	0,294

Es zeigte sich, dass sich weder innerhalb des Kollektivs der Patienten noch in der altersgematchten Kontrollgruppe signifikante Zusammenhänge zwischen Alter und HDM-Aktivität finden lassen.

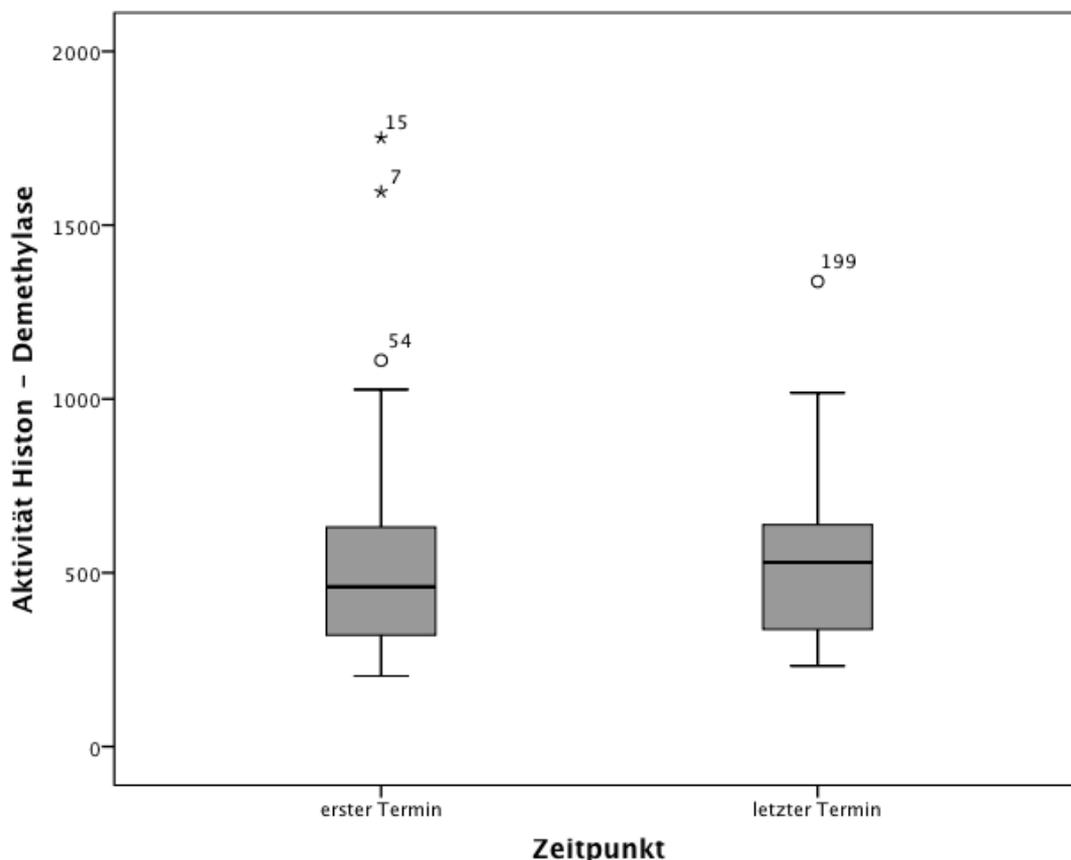
Zur Untersuchung eines signifikanten Unterschiedes der Aktivität zwischen Patienten bei der Baseline Untersuchung V0 und der abschließenden Blutabnahme V6 wurde der Mann-Whitney-U-Test mit folgenden Ergebnissen verwendet:

Tabelle 17 Vergleich der HDM-Aktivitäten der Patienten V0 vs. V6

	<i>n</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Patienten insgesamt	54 / 21	-0,513	0,608
Unipolare Depression	31 / 9	-0,534	0,593
Bipolar, depressive Symptomatik	16 / 7	-0,334	0,738
Bipolar, manische Symptomatik	7 / 5	-0,568	0,570
Unipolare Depression MADRS>30	15 / 3	-0,652	0,514

In der Auswertung zeigte sich innerhalb des 6-wöchigen Beobachtungszeitraums keine signifikante Veränderung der HDM-Aktivität, sowohl in der Gesamtgruppe als auch bei den einzelnen Untergruppen.

Abbildung 7 Boxplot der HDM-Aktivitäten bei Patienten V0 vs. V6



Aktivität der Histone-Demethylase in ng/h/mg

In Tabelle 18 sind die Ergebnisse des Mann-Whitney-U Tests im Vergleich der HDM-Aktivitäten der Patienten bei V6 mit der Kontrollgruppe ($n=55$) zu finden.

Tabelle 18 Vergleich der HDM-Aktivitäten von Patienten V6 vs. Gesunde Kontrollen

	<i>n</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Patienten insgesamt	21	-2,091	0,037
Unipolare Depression	9	-1,951	0,051
Bipolar, depressive Symptomatik	7	-0,634	0,526
Bipolar, manische Symptomatik	5	-1,351	0,177
Unipolare Depression MADRS>30	3	-1,159	0,247

In der Auswertung zeigte sich, dass analog zum Vergleich mit der Kontrollgruppe bei V0, sich bei V6 ebenfalls ein deutlicher Unterschied in der HDM-Aktivität in der Gesamtgruppe sowie der unipolar depressiven Patientengruppe findet.

3.6.2 Histon-Methyltransferase HMT

Beim Kollektiv der Kontrollen und Patienten mit 109 Abnahmen fand sich eine mittlere Aktivität von $3,05 \pm 3,88$ ng/h/mg. Darunter waren 53 Männer mit einer Aktivität von $2,66 \pm 3,42$ ng/h/mg und 56 Frauen mit $3,42 \pm 4,27$ ng/h/mg.

Bei den 55 altersgematchten Kontrollen betrug die mittlere Aktivität $3,35 \pm 3,34$ ng/h/mg.

Im Gesamtkollektiv der 54 Patienten betrug diese zum Zeitpunkt V0 $2,75 \pm 4,38$ ng/h/mg. Bei den 28 weiblichen Patienten betrug die Aktivität im Mittel $2,53 \pm 4,43$ ng/h/mg und bei den 26 männlichen Patienten $2,99 \pm 4,40$ ng/h/mg.

Die 26 Raucher hatten eine mittlere Aktivität von $2,13 \pm 2,57$ ng/h/mg.

Tabelle 19 Übersicht der HMT Aktivitäten

	<i>n</i>	Aktivität	SD	Median	Minimum	Maximum
Gesamt	109	3,05	3,88	1,4	0,01	23,13
Kontrollen:	55	3,35	3,34	2,12	0,15	14,29
Patienten gesamt V0	54	2,75	4,38	0,81	0,01	23,13
Patienten gesamt V6	21	2,11	2,68	0,80	0,01	11,06
Unipolare Depression V0	31	1,61	2,65	0,94	0,121	8,60
Unipolare Depression V6	9	3,92	6,78	0,76	0,013	23,13
Bipolar, aktuell depressiv V0	16	2,44	2,81	2,49	0,01	7,98
Bipolar, aktuell depressiv V6	7	2,93	3,61	1,22	0,03	10,14
Bipolar, aktuell manisch V0	7	5,24	7,48	1,05	0,16	17,69
Bipolar, aktuell manisch V6	5	2,75	4,30	1,05	0,01	17,69
Unipolar Depressiv MADRS>30 V0	15	1,39	2,84	0,45	0,01	11,1
Unipolar Depressiv MADRS>30 V6	3	0,30	0,26	0,17	0,12	0,6

Analog zu 3.6.1 wurde die Gruppe der unipolar depressiven Patienten genauer untersucht, die zum Zeitpunkt V0 sehr schwer erkrankt waren (MADRS > 30).

Zur Untersuchung eines Unterschiedes der Aktivität zwischen den Patienten bei V0 und der altersgematchten Kontrollgruppe wurde der Mann-Whitney-U-Test mit folgenden Ergebnissen verwendet:

Tabelle 20 Vergleich der HMT-Aktivitäten von Patienten V0 vs. Gesunde Kontrollen

	<i>n</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Patienten insgesamt	54	-2,709	0,007
Unipolare Depression	31	-2,640	0,008
Bipolar, depressive Symptomatik	16	-1,610	0,107
Bipolar, manische Symptomatik	7	-0,812	0,417
Unipolare Depression MADRS>30	15	-3,278	0,001

Es zeigte sich bei den unipolar depressiven, sehr deutlich bei den schwer kranken Patienten ein auch nach Bonferroni-Korrektur auf $p=0,01$ signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe.

Abbildung 8 Boxplot der HMT-Aktivitäten von Patienten V0 vs. Gesunde Kontrollen

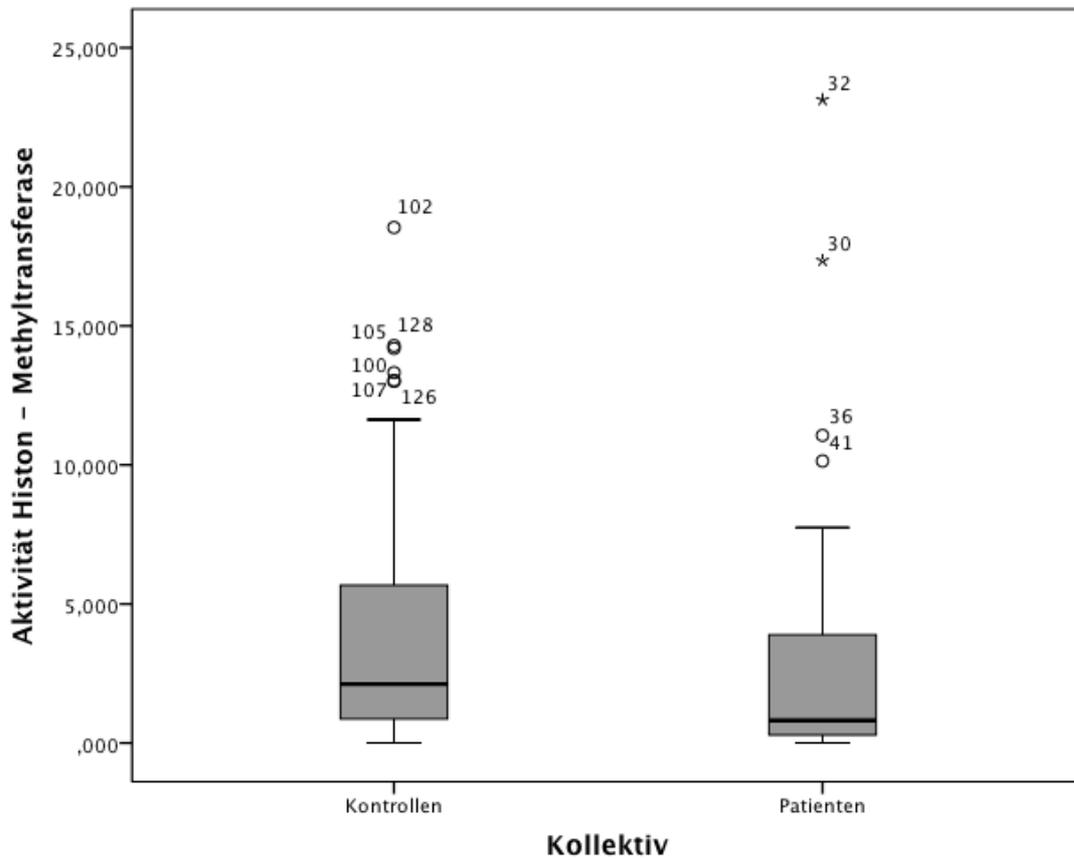
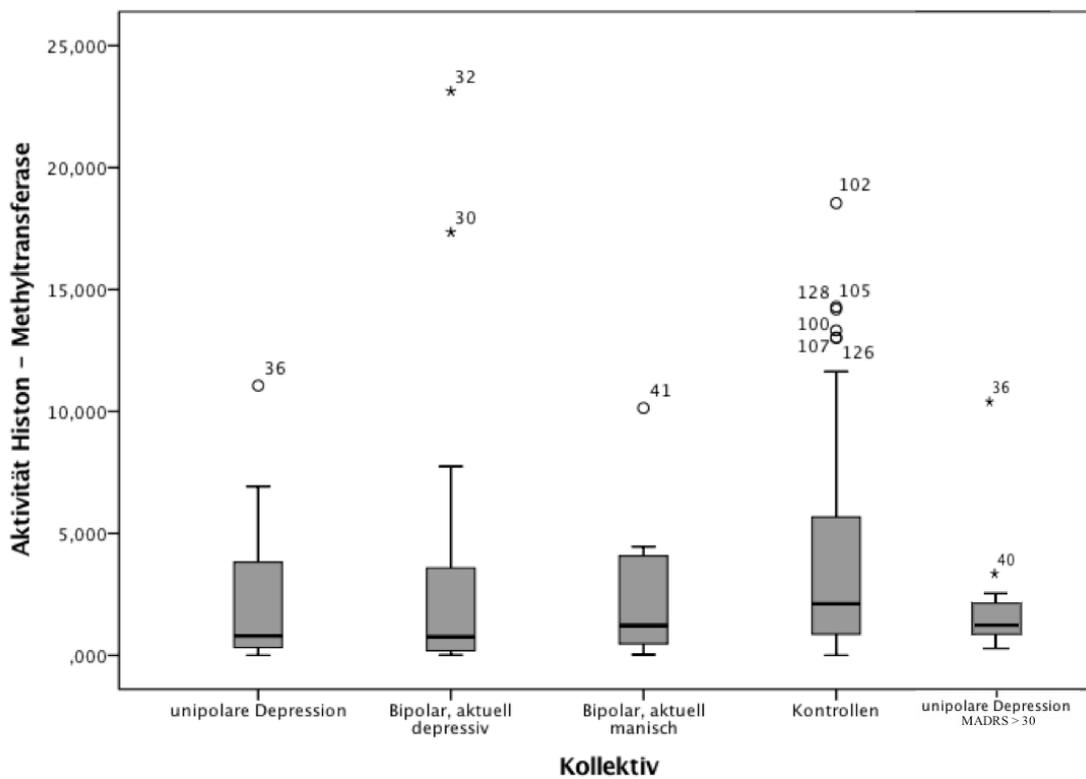


Abbildung 9 Boxplot der HMT-Aktivitäten der einzelnen Untergruppen bei V0



Aktivität der Histon-Methyltransferase in ng/h/mg

3.6.2.1 Vergleich demographischer Einflussvariablen:

Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurden die Unterschiede auf Signifikanz geprüft zwischen den Geschlechtern (V0 $p = 0,646$ / V6 $p = 0,776$), Rauchern und Nichtrauchern (V0 $p = 0,526$ / V6 $p = 0,688$) und bei den 5 Patienten mit Erstmanifestation im Vergleich zum Rest des Patientenkollektives (V0 $p = 0,276$ / V6 $p = 0,741$).

Bei keinem dieser Untergruppen fand sich ein signifikanter Unterschied, somit wurden die Untergruppen bei den weiteren Analysen nicht explizit untersucht.

Im altersgematchten Kollektiv der Kontrollprobanden zeigte sich analog zu den Ergebnissen bei der HDM ein signifikanter Unterschied von $p = 0,035$ in der Aktivität der HMT zwischen den Geschlechtern.

Die mittlere Aktivität betrug bei den 27 männlichen Kontrollprobanden $2,34 \pm 2,15$ ng/h/mg und bei den 28 weiblichen Kontrollprobanden $4,32 \pm 3,98$ ng/h/mg.

Das durchschnittliche Alter als möglicher Einflussfaktor für diesen signifikanten Unterschied war jedoch mit $39,96 \pm 14,24$ bei den Männern und $41,68 \pm 13,64$ Jahren sehr ähnlich.

Um das Alter als mögliche Einflussvariable zu untersuchen wurden Korrelationsanalysen nach Spearman durchgeführt. Die Ergebnisse der Berechnungen sind in folgender Tabelle zu finden:

Tabelle 21 Korrelationsanalyse von Alter und HMT-Aktivität

	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Patienten	54	0,066	0,636
Kontrollgruppe	55	0,111	0,419

Somit zeigte sich, dass sich weder innerhalb des Kollektivs der Patienten noch in der altersgematchten Kontrollgruppe ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Aktivität der HMT finden lassen konnte.

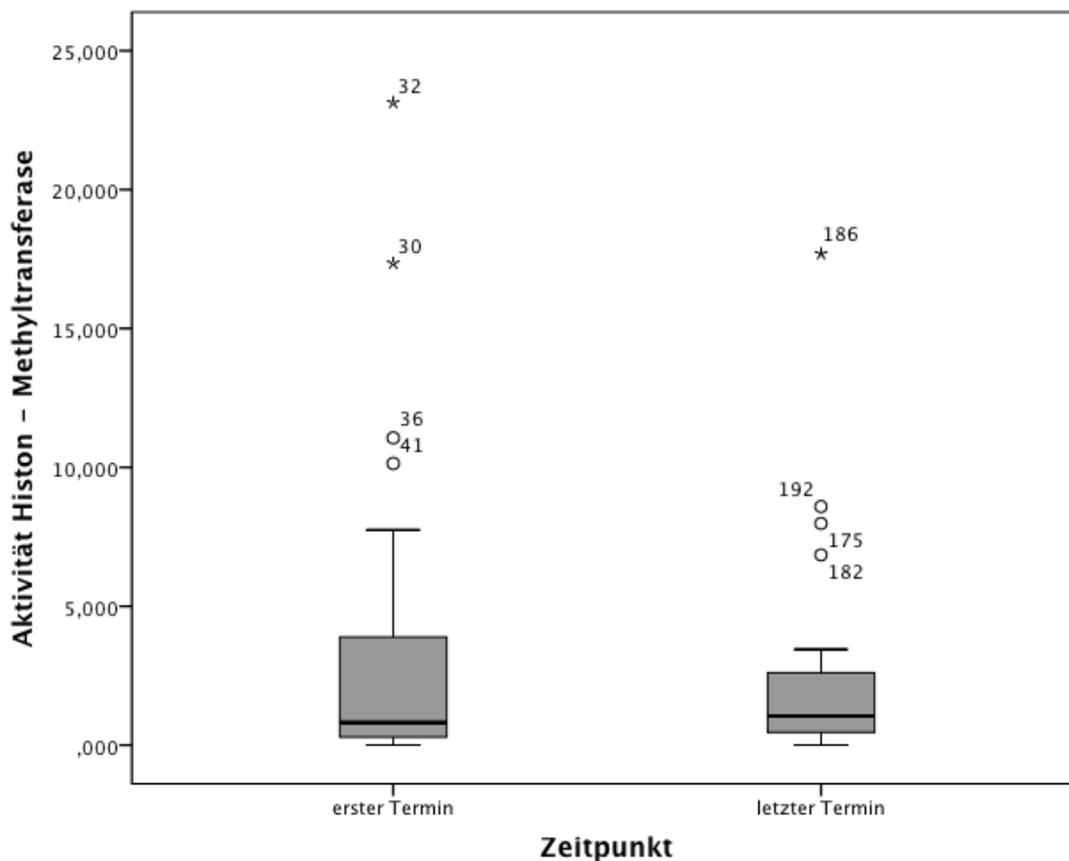
Zur Untersuchung eines signifikanten Unterschiedes der Aktivität zwischen Patienten bei der Baseline Untersuchung V0 und der abschließenden Blutabnahme V6 wurde der Mann-Whitney-U-Test mit folgenden Ergebnissen benutzt:

Tabelle 22 Vergleich der HMT-Aktivitäten der Patienten V0 vs. V6

	<i>n</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Patienten insgesamt	54 / 21	-0,336	0,737
Unipolare Depression	31 / 9	-0,146	0,884
Bipolar, depressive Symptomatik	16 / 7	-0,067	0,947
Bipolar, manische Symptomatik	7 / 5	-0,244	0,808
Unipolare Depression MADRS>30	15 / 3	-0,889	0,374

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den HMT-Aktivitäten zwischen V0 und V6 innerhalb der beobachteten Gruppen.

Abbildung 10 Boxplot der HMT-Aktivitäten aller Patienten V0 vs. V6



Aktivität der Histon-Methyltransferase in ng/h/mg

Die folgende Tabelle zeigt den Vergleich der HMT-Aktivität der Patienten bei V6 und der gesunden Kontrollgruppe ($n = 55$) mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests.

Tabelle 23 Vergleich der HMT-Aktivitäten von Patienten V6 vs. Gesunde Kontrollen

	<i>n</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Patienten insgesamt	21	-1,946	0,052
Unipolare Depression	9	-2,211	0,027
Bipolar, depressive Symptomatik	7	-0,879	0,380
Bipolar, manische Symptomatik	5	-0,361	0,718
Unipolare Depression MADRS>30	3	-1,808	0,071

Es zeigt sich analog zu den Berechnungen beim Zeitpunkt V0 ein deutlicher Unterschied in der HMT-Aktivität zwischen Kontrollgruppe und den Patienten und darunter vor allem bei den unipolar Depressiven, der jedoch unter Berücksichtigung einer Korrektur auf multiples Testen nicht statistisch signifikant ist.

3.7 Auswertung der klinischen Messinstrumente

Es wurden die Mittelwerte der einzelnen klinischen Ratingskalen zu den verschiedenen Zeitpunkten V0, V2, V4 und V6 errechnet. Darüberhinaus wurde mit dem Mann-Whitney-U Test die Veränderung der anhand der Skalen gemessenen Symptomatik auf Signifikanz überprüft.

3.7.1 Gesamtkollektiv

Tabelle 24 Gesamtkollektiv: Ergebnisse der klinischen Ratingskalen

	V0	V2	V4	V6	U	V0 ->V6
MADRS	25,76±11,88	19,58±10,39	20,87±10,45	17,86±11,19	U = - 2,590	p = 0,010
HAMD	19,26±9,32	14,72±7,85	14,74±8,56	13,14±8,32	U = - 2,380	p = 0,017
BDI	42,79±11,12	37,29±10,36	35,84±9,19	37,86±9,60	U = - 1,861	p = 0,063
YMRS	3,91±7,51	4,00±8,38	3,39±8,25	2,45±4,77	U = - 0,214	p = 0,830
CGI	4,91±1,59	4,81±1,05	4,61±1,33	4,55±1,54	U = - 1,797	p = 0,072
n	54	43	31	22		

Die Skalen für depressive Symptome MADRS, HAMD und BDI zeigen eine deutlich depressive Symptomatik zu Beginn und eine folgende signifikante bzw. annähernd signifikante Abnahme, insbesondere in den ersten zwei Wochen V0 zu V2. Die Werte der YMRS, welche die manischen Symptome der Patienten abbilden, sind deutlich geringer ausgeprägt was sicherlich dem Anteil von nur n=7 Patienten mit manischen Symptomen geschuldet ist.

Die aktuelle Krankheitsschwere gemessen am ersten Item des CGI verbesserte sich innerhalb des 6-wöchigen Beobachtungszeitraumes annähernd signifikant.

Im Folgenden werden die Skalenverläufe wieder für die jeweiligen Patientengruppen getrennt dargestellt.

3.7.2 Unipolare Depression

Tabelle 25 Unipolare Depression: Ergebnisse der klinischen Ratingskalen

	V0	V2	V4	V6	U	V0 ->V6
MADRS	29,58 ±9,47	20,21±8,49	23,92±8,46	18,20±10,57	U = -2,689	p = 0,007
HAMD	21,03 ±7,26	15,04±6,62	15,23±7,07	13,30±7,93	U = -2,573	p = 0,010
BDI	46,94±9,37	40,71±10,12	41,31±9,48	42,00±10,27	U = -1,427	p = 0,154
YMRS	0,77±2,11	0,96±2,05	0,14±0,53	0,60±1,35	U = -0,208	p = 0,835
CGI	4,90±1,72	5,00±0,88	4,64±1,55	4,60±1,77	U = -1,185	p = 0,236
n	31	24	13	10		

Es zeigte sich eine deutliche Abnahme der depressiven Symptomatik. Die Skalen MADRS und HAMD nahmen im Verlauf, insbesondere in den ersten zwei Wochen signifikant ab. Die Abnahme des von den Patienten selbst ausgefüllten BDI, mit der Evaluation depressiver Symptome, war weniger stark, jedoch deutlich im Verlauf. Wie zu erwarten fanden sich kaum manische Symptome bei der Auswertung der YMRS. Die klinische Globalbeobachtung, evaluiert mit dem CGI, zeigte nach anfänglichem Ansteigen im Verlauf eine Abnahme.

3.7.3 Bipolar derzeit depressiv

Tabelle 26 Bipolar derzeit depressiv: Ergebnisse der klinischen Ratingskalen

	V0	V2	V4	V6	U	V0 ->V6
MADRS	24,62±12,74	20,08±14,60	19,00±13,56	21,86±12,18	U = -0,401	p = 0,688
HAMD	18,88±11,42	14,46±10,20	13,83±11,16	14,71±8,42	U = -0,805	p = 0,421
BDI	40,20±11,28	35,17±9,85	33,50±7,05	38,86±7,10	U = -0,071	p = 0,944
YMRS	2,44±3,50	3,58±6,36	2,64±5,63	0,86±1,57	U = -0,912	p = 0,362
CGI	4,75±1,61	4,38±1,12	4,55±1,21	5,00±1,29	U = -0,035	p = 0,972
n	16	13	12	7		

Bei den Bipolaren affektiven Patienten mit derzeit depressiver Symptomatik zeigte sich eine deutlich depressive Symptomatik bei den Skalen MADRS, HAMD und BDI, die im Verlauf leicht und nicht signifikant abnahm. Manische Symptomatik war wie zu erwarten kaum ausgeprägt. Die mit dem CGI evaluierte Krankheitsschwere verbesserte sich anfangs, stieg hingegen zum Ende des 6-wöchigen Beobachtungszeitraumes wieder an.

3.7.4 Bipolar derzeit manisch

Tabelle 27 Bipolar derzeit manisch: Ergebnisse der klinischen Ratingskalen

	V0	V2	V4	V6	U	V0 ->V6
MADRS	11,43±8,52	16,00±6,69	18,00±6,03	11,60±10,31	U = 0,000	p = 1,00
HAMD	12,29±10,19	14,00±8,02	15,50±6,47	10,60±10,16	U = 0,325	p = 0,750
BDI	30,00±6,19	27,83±4,70	28,67±5,35	29,00±6,00	U = 0,081	p = 0,935
YMRS	21,14±6,51	17,00±14,80	12,33±14,73	8,40±7,37	U = 2,449	p = 0,014
CGI	5,29±0,95	5,00±1,41	4,67±1,21	3,80±1,30	U = 1,929	p = 0,054
n	7	6	6	5		

MADRS, HAMD und BDI als Indikatoren für depressive Symptome waren wie zu erwarten gering ausgeprägt. Die Skala YMRS zeigte deutliche manische Symptomatiken auf und zeigte im 6-wöchigen Beobachtungszeitraum eine deutlich signifikante Abnahme dieser. Dementsprechend verbesserte sich parallel die Krankheitsschwere, welche mit dem CGI festgehalten wurde.

3.8 Analyse auf Korrelation zwischen Biomarker und Ratingskalen

Untersucht wurde der Einfluss der einzelnen Biomarker auf die Symptomausprägung der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten V0 und V6. Die Tabellen 28 bis 35 geben Aufschluss über die Korrelationskoeffizienten und die p-Werte der einzelnen Korrelationsanalysen wieder.

3.8.1 Korrelation zwischen HDM und den einzelnen Ratingskalen

3.8.1.1 Gesamtkollektiv

Die Aktivität der Histon-Demethylase korrelierte nur bei V6 negativ mit der Punktzahl der YMRS. Zu den anderen Ratingskalen ergab sich zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation.

Tabelle 28 Gesamtkollektiv: Korrelationsanalyse HDM zu klinischen Ratingskalen

	MADRS V0/V6	HAMD V0/V6	BDI V0/V6	YMRS V0/V6	CGI V0/V6
Aktivität HDM V0	r=-0,009 p=0,949	r=-0,090 p=0,524	r=0,043 p=0,763	r=-0,007 p=0,960	r=-0,022 p=0,874
Aktivität HDM V6	r=-0,229 p=0,331	r=-0,225 p=0,340	r=0,129 p=0,599	r=-0,456 p=0,043	r=0,254 p=0,279

3.8.1.2 Unipolare Depression

Die Aktivität der Histon-Demethylase bei den an unipolarer Depression erkrankten Patienten zeigte beim Zeitpunkt Baseline bei keinem der klinischen Ratingskalen eine signifikante Korrelation. Bei der V6 zeigte sich bei MADRS, HAMD und CGI eine signifikante positive und bei der YMRS eine negative Korrelation.

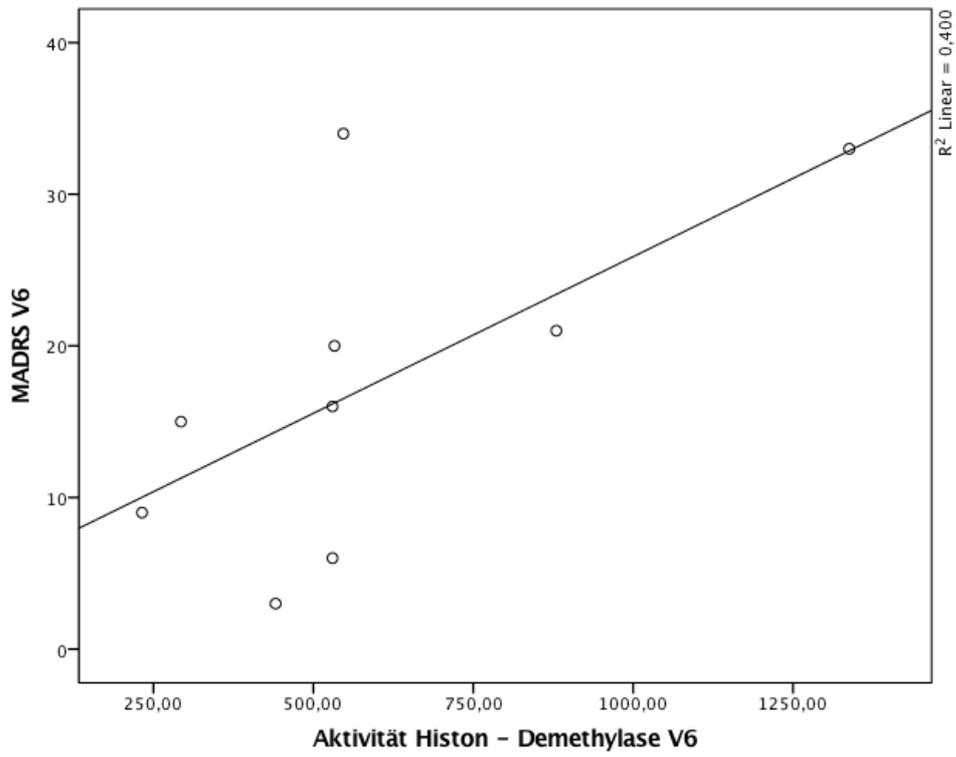
Tabelle 29 Unipolare Depression: Korrelationsanalyse HDM zu klinischen Ratingskalen

	MADRAS V0 / V6	HAMD V0/V6	BDI V0/V6	YMRS V0/V6	CGI V0/V6
Aktivität HDM V0	r=0,102 p=0,593	r=-0,098 p=0,607	r=0,004 p=0,984	r=0,040 p=0,833	r=0,113 p=0,553
Aktivität HDM V6	r=0,795 p=0,010	r=0,845 p=0,004	r=0,323 p=0,435	r=-0,733 p=0,025	r=0,764 p=0,017

Um die zum Teil deutliche Korrelation zwischen den klinischen Ratingskalen MADRS, HAMD, YMRS und CGI zur Aktivität der HDM zum Zeitpunkt V6 grafisch darzustellen wurden folgende Scatterblots verwendet

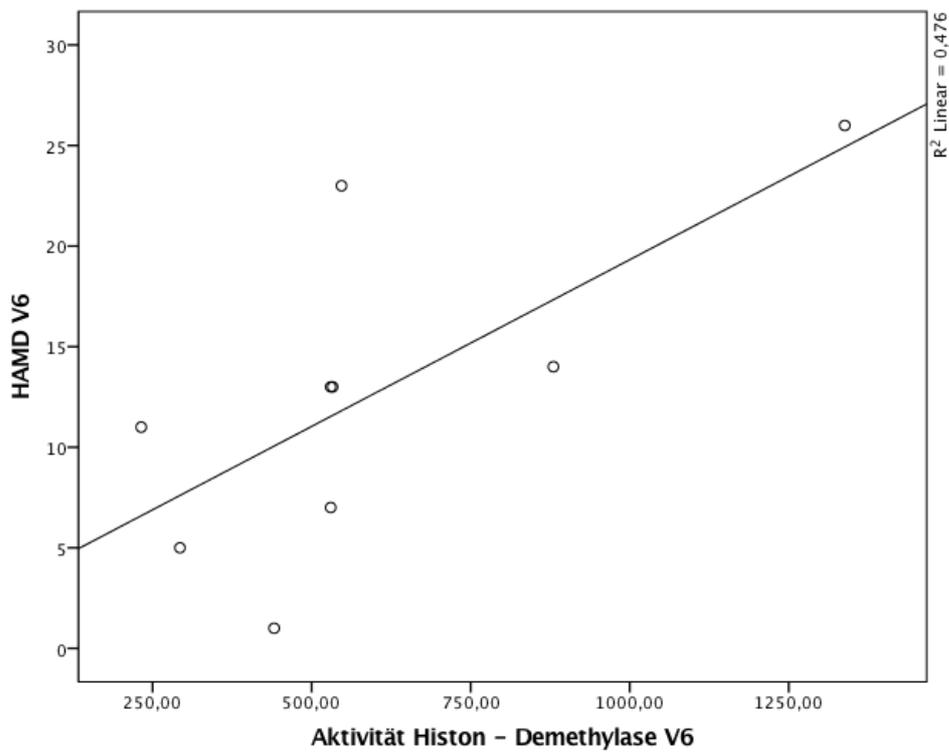
MADRS

Abbildung 11 Scatterplot: unipolare Depression Korrelation V6 MADRS/HDM



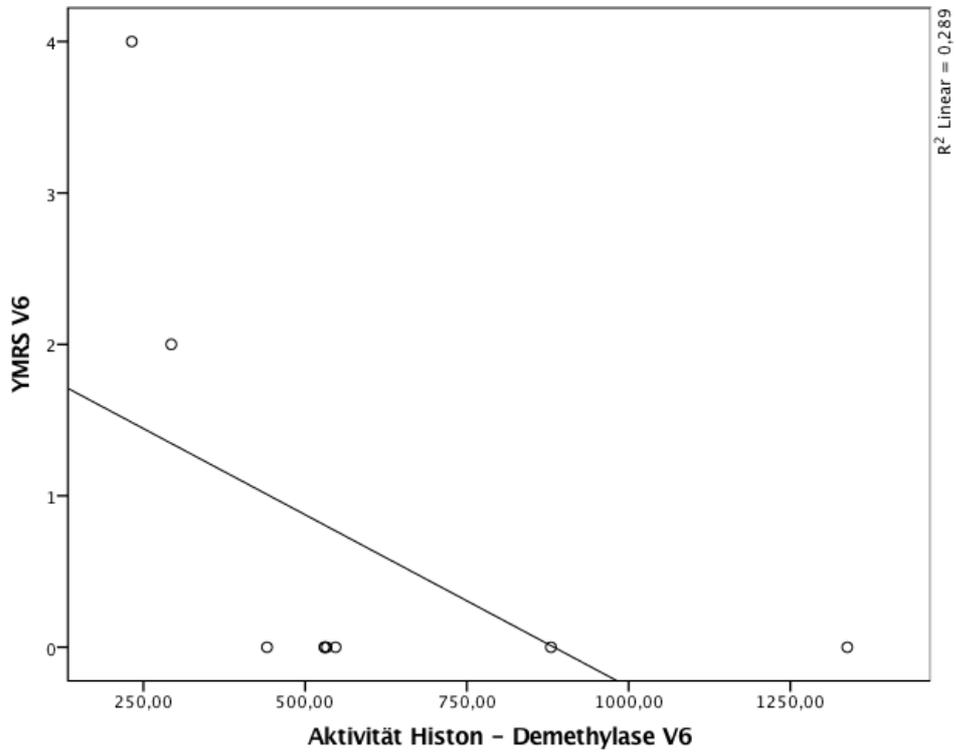
HAMD

Abbildung 12 Scatterplot: unipolare Depression Korrelation V6 HAMD/HDM



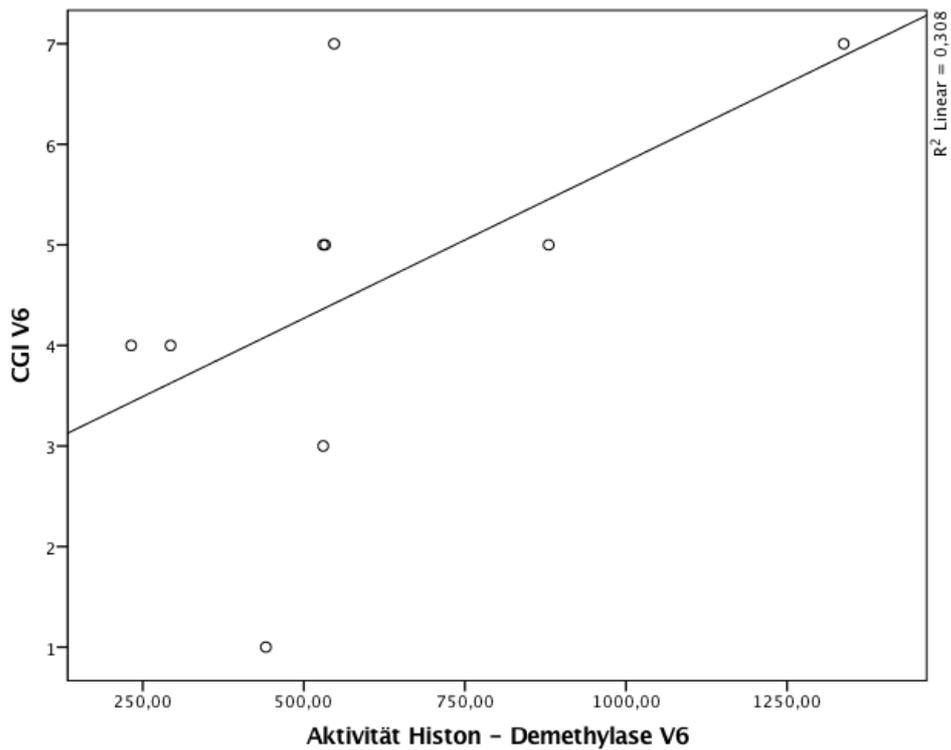
YMRS

Abbildung 13 Scatterplot: unipolare Depression Korrelation V6 YMRS/HDM



CGI

Abbildung 14 Scatterplot: unipolare Depression Korrelation V6 CGI/HDM



3.8.1.3 Bipolar aktuell depressiv

Bei den Patienten, die an einer bipolaren affektiven Störung litten, zeigte sich zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation zwischen den klinischen Ratingskalen und der Aktivität der Histon-Demethylase.

Tabelle 30 Bipolar aktuell depressiv: Korrelationsanalyse HDM zu klinischen Ratingskalen

	MADRS V0 / V6	HAMD V0/V6	BDI V0/V6	YMRS V0/V6	CGI V0/V6
Aktivität HDM V0	r=-0,351 p=0,182	r=-0,243 p=0,364	r=-0,104 p=0,713	r=-0,026 p=0,924	r=-0,176 p=0,515
Aktivität HDM V6	r=-0,257 p=0,623	r=-0,257 p=0,623	r=0,116 p=0,827	r=-0,372 p=0,468	r=-0,232 p=0,658

3.8.1.4 Bipolar aktuell manisch

Beim Vergleich der klinischen Ratingskalen mit der Aktivität der Histon-Demethylase zeigte sich zu keinem der beiden Zeitpunkte V0 und V6 eine signifikante Korrelation.

Tabelle 31 Bipolar aktuell manisch: Korrelationsanalyse HDM zu klinischen Ratingskalen

	MADRS V0 / V6	HAMD V0/V6	BDI V0/V6	YMRS V0/V6	CGI V0/V6
Aktivität HDM V0	r=0,198 p=0,670	r=0,071 p=0,879	r=0,607 p=0,148	r=-0,400 p=0,374	r=-0,359 p=0,430
Aktivität HDM V6	r=0,400 p=0,505	r=0,300 p=0,624	r=0,700 p=0,188	r=-0,500 p=0,391	r=0,154 p=0,805

3.8.2 Korrelation zwischen der HMT und den einzelnen Ratingskalen

3.8.2.1 Gesamtkollektiv

Beim Gesamtkollektiv zeigte sich zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation zwischen den in der Studie erhobenen klinischen Ratingskalen und der Aktivität der Histon-Methyltransferase.

Tabelle 32 Gesamtkollektiv: Korrelationsanalyse HMT zu klinischen Ratingskalen

	MADRS V0/6	HAMD V0/V6	BDI V0/V6	YMRS V0/V6	CGI V0/V6
Aktivität HMT V0	r=-0,047 p=0,739	r=-0,004 p=0,979	r=0,078 p=0,582	r=-0,109 p=0,435	r=-0,123 p=0,379
Aktivität HMT V6	r=-0,005 p=0,985	r=-0,160 p=0,499	r=-0,032 p=0,898	r=-0,172 p=0,469	r=0,111 p=0,642

3.8.2.2 Unipolare Depression

Die Aktivität der Histon-Methyltransferase bei den an unipolarer Depression erkrankten Patienten zeigte zum Zeitpunkt Baseline bei keinen der klinischen Ratingskalen eine signifikante Korrelation. Bei der V6 zeigte sich bei YMRS eine signifikante negative Korrelation.

Tabelle 33 Unipolare Depression: Korrelationsanalyse HMT zu klinischen Ratingskalen

	MADRS V0/6	HAMD V0/V6	BDI V0/V6	YMRS V0/V6	CGI V0/V6
Aktivität HMT V0	r=-0,296 p=0,112	r=-0,175 p=0,356	r=-0,157 p=0,406	r=-0,029 p=0,880	r=-0,128 p=0,499
Aktivität HMT V6	r=-0,133 p=0,732	r=-0,117 p=0,764	r=-0,524 p=0,183	r=-0,730 p=0,025	r=-0,188 p=0,628

3.8.2.3 Bipolar, aktuell depressive Symptomatik

Bei den Patienten die an einer bipolaren aktuell depressiven Störung litten, zeigte sich zum Zeitpunkt V0 eine signifikante Korrelation bei der CGI- und BDI- Skala und der Aktivität der Histon-Methyltransferase. Zum Zeitpunkt V6 ergab sich eine negative Korrelation zwischen der Aktivität und dem YMRS.

Tabelle 34 Bipolar aktuell depressiv: Korrelationsanalyse HMT zu klinischen Ratingskalen

	MADRS V0/6	HAMD V0/V6	BDI V0/V6	YMRS V0/V6	CGI V0/V6
Aktivität HMT V0	r=0,404 p=0,121	r=0,378 p=0,148	r=0,526 p=0,044	r=0,298 p=0,262	r=0,600 p=0,014
Aktivität HMT V6	r=-0,257 p=0,623	r=0,086 p=0,872	r=0,580 p=0,228	r=-0,845 p=0,034	r=0,232 p=0,658

3.8.2.4 Bipolar, aktuell manische Symptomatik

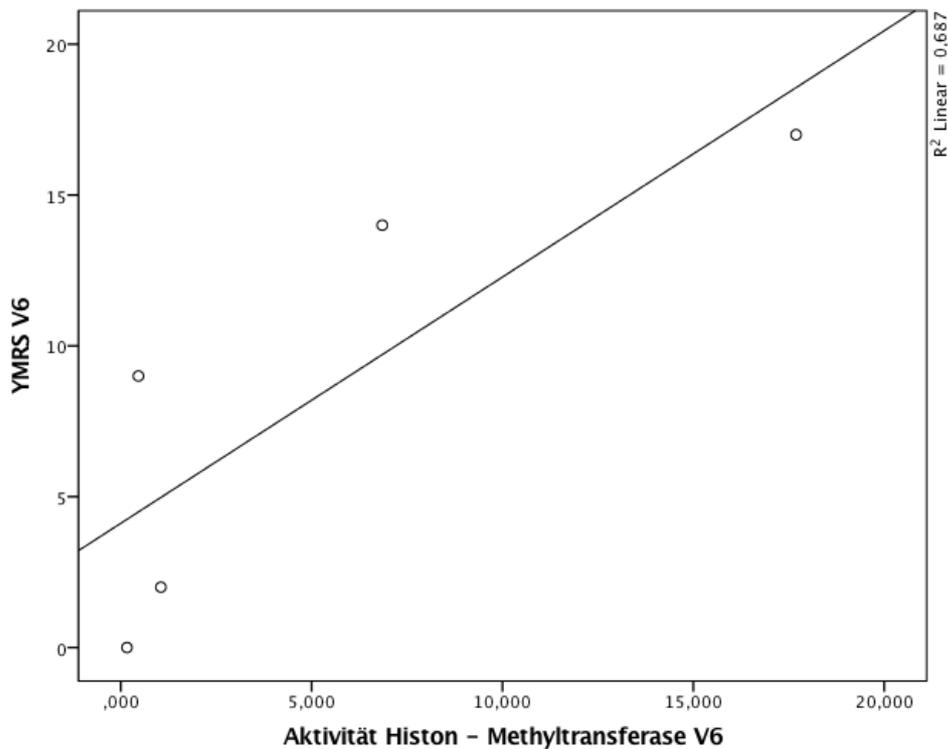
Bei den Patienten die an einer bipolaren aktuell manischen Störung litten, zeigte sich zum Zeitpunkt V0 nur eine signifikante Korrelation bei der BDI-Skala und der Aktivität der Histon-Methyltransferase. Zum Zeitpunkt V6 ergab sich eine Korrelation zwischen der Aktivität und dem YMRS.

Tabelle 35 Bipolar aktuell manisch: Korrelationsanalyse HMT zu klinischen Ratingskalen

	MADRAS V0/6	HAMD V0/V6	BDI V0/V6	YMRS V0/V6	CGI V0/V6
Aktivität HMT V0	r=0,396 p=0,379	r=-0,036 p=0,939	r=0,821 p=0,023	r=-0,455 p=0,305	r=-0,040 p=0,932
Aktivität HMT V6	r=0,200 p=0,747	r=0,600 p=0,285	r=0,600 p=0,285	r=0,900 p=0,037	r=0,667 p=0,219

Um die deutliche Korrelation zwischen dem klinischen Rating YMRS zur Aktivität der HMT zum Zeitpunkt V6 grafisch darzustellen wurde folgendes Scatterplot verwendet.

Abbildung 15 Scatterplot: Bipolar aktuell manisch Korrelation V6 YMRS/HMT



3.9 Responder und Early Improvement

Wie bereits in 2.8 beschrieben, wurden unipolar-depressive Patienten die sich in der MADRS Skala um 50 % verbesserten zu den Respondern, Patienten die sich in den ersten 2 Wochen um 20% verbesserten zu den Early Improvern gezählt.

3.9.1 Responder

Insgesamt 9 Patienten (28,1%) konnten zum Kollektiv Responder gezählt werden. Die Aktivität der Biomarker bei diesem Kollektiv zeigte sich wie folgt.

Tabelle 36 HDM und HMT-Aktivitäten der Gruppe der unipolar depressiven Responder

	n	Aktivität	SD	Median	Minimum	Maximum
HDM V0	9	487,11	178,07	433	286	903
HDM V6	4	374,00	136,08	367	232	530
HMT V0	9	2,90	4,38	0,64	0,01	11,06
HMT V6	4	2,50	2,68	0,64	0,121	8,59

Anhand des Mann-Whitney-U Tests konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Aktivität der HDM ($p = 0,390$) / der HMT ($p = 0,206$) bei V0 und den Kontrollen festgestellt werden.

Bei den Aktivitäten von HDM ($p = 0,440$) und von HMT ($p = 1,000$) fand sich zwischen den Zeitpunkten V0 und V6 kein signifikanter Unterschied.

Folgende Tabelle gibt die mittleren Ratingergebnisse der depressiven Symptomatik der Responder an den einzelnen Messzeitpunkten V0 – V6 wieder.

Tabelle 37 MADRS und HAMD – Ergebnisse der Gruppe der Responder

	V0	V2	V4	V6	U	V0 ->V6
MADRS	34,00 ±9,13	16,11±9,57	27,92±12,77	8,25±5,12	U= - 2,777	p = 0,005
HAMD	24,00 ±7,68	12,00±5,76	16,25±8,22	6,00±4,16	U= - 2,785	p = 0,005
n	9	9	4	4		

Zum Zeitpunkt V0 lag bei den Respondern keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des MADRS und der Aktivität der HDM ($r = -0,267$; $p = 0,488$) und der HMT ($r = -0,367$; $p = 0,332$) vor.

Beim Zeitpunkt V6 zeigte sich ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des MADRS und der Aktivität der HDM ($r = -0,6$; $p = 0,4$) und der HMT ($r = -0,6$; $p = 0,4$).

Zum Vergleich einzelne Ergebnisse der unipolar depressiven Non-Responder:

Tabelle 38 HDM und HMT-Aktivitäten der Gruppe der unipolar depressiven Non-Responder

	n	Aktivität	SD	Median	Minimum	Maximum
HDM V0	22	569,62	352,19	525	233	1751
HDM V6	5	765,60	352,89	547	530	1338
HMT V0	22	1,86	2,13	0,83	0,01	6,93
HMT V6	5	0,91	0,29	0,94	0,60	1,29

Es zeigte sich in der Gruppe der Non-Responder eine im Mittel höhere HDM und niedrigere HMT-Aktivität im Vergleich zu den Respondern. In der statistischen Auswertung mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests fand sich ein Unterschied von $p = 0,756$ bei der HDM- und $p = 0,824$ bei der HMT-Aktivität zwischen dem Kollektiv der Responder und dem der Non-Responder.

Im Vergleich der gesunden Kontrollen mit den Non-Respondern zeigte sich ein Unterschied von $p = 0,019$ bei der HDM- und $p = 0,052$ bei der HMT-Aktivität.

Tabelle 39 MADRS und HAMD - Ergebnisse der Gruppe der Non-Responder

	V0	V2	V4	V6	U	V0 ->V6
MADRS	27,55±9,03	22,67±6,99	22,33±6,01	24,83±7,31	U= - 0,688	p = 0,491
HAMD	19,82±6,89	16,87±6,60	14,78±7,00	18,17±5,64	U= - 0,940	p = 0,347
n	22	15	9	6		

Die klinische Schwere der depressiven Symptome war in dieser Gruppe bei V0 weniger stark ausgeprägt als in der Gruppe der Responder, verbesserte sich sowohl in der MADRS und der HAMD-Skala langsamer und deutlich geringer.

3.9.2 Early-Improvement

Insgesamt 16 Patienten (50%) verbesserten sich in der MADRS Skala um 20% in den ersten beiden Wochen und wurden zu den Early-Improvern gezählt

Tabelle 40 HDM und HMT-Aktivitäten der Gruppe der unipolar depressiven Early-Improver

	n	Aktivität	SD	Median	Minimum	Maximum
HDM V0	16	538,25	360,60	446,5	233	1751
HDM V6	4	520,75	270,11	485,5	232	880
HMT V0	16	2,26	3,03	0,59	0,05	11,01
HMT V6	4	2,69	3,96	1,03	0,12	8,6

Anhand des Mann-Whitney-U-Tests konnte kein signifikanter Unterschied in der Aktivität der HDM zwischen den Early-Improvern bei V0 (p = 0,265) und den Kontrollen festgestellt werden.

Bei der Aktivität der HMT zeigte sich ein signifikanter (p = 0,031) Unterschied.

Anhand des Mann-Whitney-U-Tests konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Enzymaktivitäten HDM (p = 0,925) und der Aktivität HMT (p = 0,571) zwischen den Abnahmedaten V0 und V6 festgestellt werden (p = 0,925).

Tabelle 41 gibt die mittleren Ratingergebnisse der depressiven Symptomatik der Early Improver an den einzelnen Messzeitpunkten V0 - V6 wieder.

Tabelle 41 MADRS und HAMD - Ergebnisse der Gruppe der Early-Improver

	V0	V2	V4	V6	U	V0 ->V6
MADRS	32,88 ±8,01	16,31±6,32	22,25±7,65	9,75±7,89	U= - 2,931	p = 0,003
HAMD	23,06 ±7,38	11,87±4,83	13,75±7,48	8,25±5,62	U= - 2,843	p = 0,004
n	16	16	8	4		

Zum Zeitpunkt V0 lag bei den Early-Improvern keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des MADRS und der Aktivität der HDM ($r = -0,041$; $p = 0,879$) und der HMT ($r = -0,143$; $p = 0,598$) vor.

Beim Zeitpunkt V6 zeigte sich ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des MADRS und der Aktivität der HDM ($r = 0,4$; $p = 0,6$) und der HMT ($r = -0,6$; $p = 0,4$).

Zum weiteren Vergleich wurde die Gruppe der Non-Early-Improver weiter untersucht.

Tabelle 42 HDM und HMT-Aktivitäten der Gruppe der unipolar depressiven Non-Early Improver

	n	Aktivität	SD	Median	Minimum	Maximum
HDM V0	15	552,43	251,95	550,0	271	1111
HDM V6	5	648,20	399,84	533,0	293	1338
HMT V0	15	2,07	2,37	0,95	0,01	6,93
HMT V6	5	0,76	0,44	0,66	0,17	1,30

In der statistischen Auswertung mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests fand sich ein Unterschied von $p = 0,580$ bei der HDM- und $p = 0,552$ bei der HMT-Aktivität zwischen dem Kollektiv der Early-Improver und dem der Non-Early-Improver.

Im Vergleich der gesunden Kontrollen mit den Non-Early-Improvern zeigte sich ein Unterschied von $p = 0,051$ bei der HDM- und $p = 0,096$ bei der HMT-Aktivität.

Es zeigte sich eine höhere HDM- und eine niedrigere HMT-Aktivität wie beim Kollektiv der Early Improver.

Tabelle 43 MADRS und HAMD - Ergebnisse der Gruppe der Non-Early Improver

	V0	V2	V4	V6	U	V0 ->V6
MADRS	26,07±9,90	28,00±6,86	26,60±9,89	23,83±8,28	U= - 0,545	p = 0,585
HAMD	18,87±6,69	21,37±5,01	17,60±6,39	17,60±6,39	U= - 0,625	p = 0,532
<i>n</i>	15	8	5	6		

Die klinische Schwere der depressiven Symptomatik, gemessen an den Skalen MADRS und HAMD, war zu Beginn der Studie geringer ausgeprägt, stagnierte jedoch im Verlauf teilweise bzw. verbesserte sich nur gering.

3.10 Einflussfaktor Tranlycypromin:

Da von Lee et al. eine hemmende Wirkung des MAO-Hemmers Tranlycypromin auf die H3K4-Demethylase beschrieben wurde, untersuchten wir die HDM- und HMT-Aktivitäten der Patienten die während der Dauer der Studie Tranlycypromin einnahmen genauer.

Unter diesen drei Patienten fanden sich ein unipolar depressiver Patient und zwei bipolar, derzeit depressive Patienten.

Tabelle 44 HDM und HMT-Aktivitäten der Patienten mit Tranylcypromineinnahme

	n	Aktivität	SD	Median	Minimum	Maximum
HDM V0	3	450,00	180,01	448,00	271	631
HDM V6	2	828,00	268,70	828,00	638	1018
HMT V0	3	8,61	12,61	2,38	0,32	23,13
HMT V6	2	2,55	0,08	2,55	2,49	2,61

Es zeigte sich, dass sich die Aktivität der HDM bei den 3 Patienten die Tranylcypromin einnahmen im Verlauf erhöhte. Die Aktivität der HMT nahm im Mittel ab, dies ist jedoch schwierig zu deuten, da eine sehr große Streuung vorlag.

3.11 Auswertung des Childhood Trauma Questionnaire - CTQ

Bei der Auswertung des Childhood Trauma Questionnaire zeigten sich folgende Ergebnisse:

Von den 55 eingeschlossenen Patienten konnten 51 Bögen ausgewertet werden.

Ein Missbrauch/eine signifikante Vernachlässigung wurde bei einem Schweregrad ab 3 (mäßig bis schwer) angenommen.

Bei 14 Patienten (25,4%) lag ein signifikanter emotionaler Missbrauch vor, bei 7 (12,7%) ein signifikanter physischer Missbrauch und bei 14 (25,4%) Patienten ein signifikanter sexueller Missbrauch.

Signifikant emotional vernachlässigt wurden 12 Patienten (21,8%) und körperlich vernachlässigt wurden 15 Patienten (27,3%).

Es zeigte sich, dass bei Patienten mit einem Schweregrad ab 3 meist mehrere Arten von Missbrauch/Vernachlässigung vorlagen. Bei 17 Patienten wurde mehr als einmal ein Schweregrad über 3 evaluiert, davon litten 9 Patienten unter einer unipolaren Depression, 7 waren bipolar aktuell depressiv und ein Patient war bipolar und aktuell manisch.

Tabelle 45 gibt die Ergebnisse des CTQ im Einzelnen wieder.

Tabelle 45 Verteilung von kindheitlichem Trauma bei den Studienpatienten

Art des Traumas:	signifikantes Trauma				Gesamtanzahl
	1. gar nicht	2.leicht	3. mäßig	4. schwer	
Emotionaler Missbrauch (EM)	22 (15,2%)	15 (10,3%)	6 (4,1%)	8 (5,5%)	51 (100%)
Physischer Missbrauch (PM)	39 (26,9%)	5 (3,4%)	3 (2,1%)	4 (2,8%)	51 (100%)
Sexueller Missbrauch (SM)	21 (14,5%)	16 (11,0%)	11 (7,6%)	3 (2,1%)	51 (100%)
Emotionale Vernachlässigung (EV)	19 (13,1%)	19 (13,1%)	6 (4,1%)	6 (4,1%)	50 (100%)
Physische Vernachlässigung (PV)	26 (17,9%)	10 (6,9%)	11 (7,6%)	4 (2,8%)	51 (100%)

3.11.1 Aktivität der Histon–Demethylase anhand des CTQ

Folgende Tabelle zeigt die Aktivitäten der HDM zum Zeitpunkt V0 bei Patienten, die ein signifikantes Trauma in der Kindheit angaben (CTQ>3)

Tabelle 46 HDM-Aktivität bei Patienten mit kindheitlichem Trauma

	n	Aktivität	SD	Median	Minimum	Maximum
Emotionaler Missbrauch	14	587,69	371,98	527	233	1596
Physischer Missbrauch	7	728,71	659,59	330	233	1751
Sexueller Missbrauch	14	550,29	386,48	477	233	1751
Emotionale Vernachlässigung	12	616,17	373,36	576	233	1596
Physische Vernachlässigung	15	518,60	336,91	384	233	1596

Es zeigte sich, dass die Aktivität der HDM bei den Patienten die von einem Trauma in der Kindheit berichteten insgesamt höher lag als die mittlere Aktivität aller Patienten (529,72 ± 303,24 ng/h/mg).

Tabelle 47 gibt Aufschluss über den Unterschied der Aktivitäten der 55 Kontrollen und den Patienten mit signifikantem kindlichen Missbrauch/Vernachlässigung. Mithilfe des Mann-Whitney-U Test wurden die Unterschiede auf Signifikanz untersucht.

Tabelle 47 Unterschied der HDM-Aktivitäten bei Patienten mit kindheitlichem Trauma vs. Gesunde Kontrollprobanden

	<i>n</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Emotionaler Missbrauch	14	-1,497	0,134
Physischer Missbrauch	7	-0,289	0,772
Sexueller Missbrauch	14	-1,326	0,185
Emotionale Vernachlässigung	12	-1,938	0,053
Physische Vernachlässigung	15	-0,866	0,387

Es konnte sich kein signifikanter Unterschied in der Aktivität der HDM zwischen Patienten mit erlebten Missbrauch in der Kindheit und gesunden Kontrollen finden.

In Tabelle 48 finden sich die mithilfe des Mann-Whitney-U Tests errechneten Unterschiede der Aktivitäten der Patienten mit kindlichem Missbrauch im Vergleich zu den Kollektiv der Patienten ohne diesen in der Anamnese:

Tabelle 48 Unterschied der HDM-Aktivitäten bei Patienten mit kindheitlichem Trauma vs. Kollektiv der Patienten ohne diesen

	<i>n</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Emotionaler Missbrauch	14	-0,442	0,658
Physischer Missbrauch	7	-0,266	0,791
Sexueller Missbrauch	14	-0,044	0,965
Emotionale Vernachlässigung	12	-0,884	0,377
Physische Vernachlässigung	15	-0,519	0,604

3.11.2 Aktivität der Histon-Methyltransferase anhand des CTQ

Tabelle 49 zeigt die Aktivitäten der HMT zum Zeitpunkt V0 bei Patienten, die ein Trauma in der Kindheit angaben (CTQ>3).

Tabelle 49 HMT-Aktivität bei Patienten mit kindheitlichem Trauma

	<i>n</i>	Aktivität	SD	Median	Minimum	Maximum
Emotionaler Missbrauch	14	1,65	1,99	0,85	0,01	6,93
Physischer Missbrauch	7	1,70	2,47	0,55	0,02	6,93
Sexueller Missbrauch	14	1,70	2,09	0,51	0,01	6,93
Emotionale Vernachlässigung	12	4,08	6,31	2,19	0,23	23,13
Physische Vernachlässigung	15	5,81	6,62	3,70	0,02	23,13

Es zeigte sich eine große Spannweite bei den Aktivitäten der HMT. Insbesondere in den Untergruppen Emotionale und Physische Vernachlässigung zeigten sich im Mittel sehr hohe Werte, welche sich jedoch durch das hohe Maximum von 23,13 ng/h/mg erklären lassen.

Tabelle 50 gibt Aufschluss über den Unterschied der Aktivitäten von 55 Kontrollen und Patienten mit kindlichem Missbrauch/Vernachlässigung. Mithilfe des Mann-Whitney-U - Tests wurden die Unterschiede auf Signifikanz untersucht.

Tabelle 50 Unterschied der HMT-Aktivitäten bei Patienten mit kindlichem Trauma vs. Gesunde Kontrollprobanden

	<i>n</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Emotionaler Missbrauch	14	-2,067	0,039
Physischer Missbrauch	7	-1,880	0,060
Sexueller Missbrauch	14	-1,942	0,052
Emotionale Vernachlässigung	12	-0,180	0,857
Physische Vernachlässigung	15	-1,066	0,286

Es zeigte sich nur bei jenen Patienten, die einen emotionalen Missbrauch in der Kindheit angaben, ein signifikanter Unterschied in der HMT-Aktivität zur Kontrollgruppe.

Tabelle 51 zeigt die mithilfe des Mann-Whitney-U Tests errechneten Unterschiede der Aktivitäten der Patienten mit kindlichem Missbrauch im Vergleich zu dem Kollektiv der Patienten ohne diese Art des Missbrauchs:

Tabelle 51 Unterschied der HMT-Aktivitäten bei Patienten mit kindlichem Trauma vs. Kollektiv der Patienten ohne diesen

	<i>n</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Emotionaler Missbrauch	14	-0,973	0,330
Physischer Missbrauch	7	-0,655	0,655
Sexueller Missbrauch	14	-0,627	0,627
Emotionale Vernachlässigung	12	-1,500	0,134
Physische Vernachlässigung	15	-2,837	0,005

Beim Vergleich der Aktivitäten der HMT zu den Patienten, die diese Art von Missbrauch nicht angaben, zeigte sich lediglich bei den 15 Patienten mit physischer Vernachlässigung in der Kindheit ein signifikanter Unterschied. Dieser ist jedoch bei der weiten Streuung der Werte der HMT vorsichtig zu bewerten.

3.11.3 Ratingskalen bei Patienten mit Traumata in der Kindheit

Die Mittelwerte der klinischen Ratingskalen der 17 Patienten, die von mehr als einer Art von Trauma berichteten, sind in folgender Tabelle zu finden.

Tabelle 52 Ergebnisse der klinischen Ratingskalen bei Patienten mit mehrfachen Traumata in der Kindheit

	V0	V2	V4	V6	<i>U</i>	V0 ->V6
MADRS	25,59±13,08	22,73±11,16	21,55±9,01	20,00±9,64	<i>U</i> = -1,049	<i>p</i> = 0,294
HAMD	19,35±11,01	17,67±8,86	16,73± 7,91	15,29±6,80	<i>U</i> = -0,922	<i>p</i> = 0,356
BDI	45,35±11,32	40,86±10,21	38,00±8,32	39,17±8,52	<i>U</i> = -1,124	<i>p</i> = 0,261
YMRS	3,18±7,42	3,07±5,98	0,45±0,82	0,29±0,76	<i>U</i> = -1,148	<i>p</i> = 0,251
CGI	5,12±1,58	4,87±0,99	4,82±0,98	5,00±1,29	<i>U</i> = -0,707	<i>p</i> = 0,480
<i>n</i>	17	15	11	7		

Unter den 17 Patienten mit mehrmaligen Trauma in der Kindheit fanden sich 4 Early Improver (MADRS Verbesserung über 20% in den ersten zwei Wochen), die allesamt dem unipolar depressiven Kollektiv zuzuordnen waren und ein bipolarer aktuell depressiver Responder (MADRS Verbesserung von V0 bis Drop-Out oder Endpunkt V6 \geq 50%).

3.11.4 Korrelationen zwischen Aktivität der Biomarker und Ratingskalen bei Patienten mit Traumen in der Kindheit

Mit dem Spearman Korrelationskoeffizienten wurde die Korrelation zwischen der Enzymaktivität und der Ausprägung des Missbrauchs bzw. der Vernachlässigung berechnet. Die Ergebnisse der Berechnungen finden sich in folgender Tabelle:

Tabelle 53 Korrelation HDM/HMT Aktivitäten und Ausprägung des Traumas

	EM	PM	SM	EV	PV
Aktivität HMT	r=0,008	r=0,049	r=-0,110	r=0,004	r=0,243
V0	p=0,958	p=0,738	p=0,447	p=0,981	p=0,088
Aktivität HDM	r=-0,127	r=0,040	r=-0,121	r=-0,025	r=-0,092
V0	p=0,380	p=0,780	p=0,401	p=0,862	p=0,525

Bei keinem der beiden Biomarker fand sich eine Korrelation zwischen der Enzymaktivität und der Ausprägung eines mithilfe des CTQ evaluierten Missbrauchs.

3.11.5 Korrelation zwischen Schwere der depressiven Symptomatik und des Traumas in der Kindheit

Ebenfalls mithilfe des Spearman Korrelationskoeffizienten wurde die Korrelation zwischen der mithilfe des MADRS bei V0 gemessenen Symptomstärke und der Ausprägung des Missbrauchs bzw. der Vernachlässigung bei den unipolar depressiven Patienten berechnet. Die Ergebnisse der Berechnungen finden sich in folgender Tabelle:

Tabelle 54 Korrelation MADRS V0 und Ausprägung des Traumas bei unipolar depressiven Patienten

	EM	PM	SM	EV	PV
MADRS V0	r=0,041	r=0,164	r=-0,086	r=0,122	r=-0,176
	p=0,775	p=0,249	p=0,550	p=0,400	p=0,218

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen Ausprägung des mithilfe des CTQ evaluierten Missbrauchs und Stärke der mithilfe des MADRS evaluierten depressiven Symptomstärke gefunden werden.

4 Diskussion

Zunächst wird der Studienablauf diskutiert, um sich im Folgenden mit den in 1.4 generierten Hypothesen zu beschäftigen. Zum gegenwärtigen Stand gibt es wenig Literatur speziell zur Aktivität der H3K4-Demethylasen und -Methyltransferasen, sodass die Ergebnisse auch mit Publikationen unterschiedlicher Ansätze z.B. Aktivitätsbestimmungen im Mausmodell bzw. mit verwandten Themen z.B. der DNA-Methylierung verglichen werden.

4.1 Drop Outs:

Die Anzahl der Drop Outs kann durch vorzeitige Entlassung, klinische Organisationsstrukturen sowie emotionale Labilität der eingeschlossenen Patienten erklärt werden.

Ein bekanntes Phänomen gerade in psychiatrischen Studien. In Longitudinalen Studien in der Erforschung der posttraumatischen Belastungsstörung zeigten sich teilweise Drop-Out-Raten von über 50% ¹¹⁷. Besonders Patienten mit typischen Komorbiditäten wie Angststörungen neigen zu einem frühzeitigen Studienabbruch ¹¹⁸. Für die Aussagekraft einer klinischen Studie ist jedoch der Stichprobenumfang von zentraler Bedeutung.

Wird dieser zu klein wächst die Gefahr, das bestehende signifikante Zusammenhänge unter Umständen nicht erkannt werden.

Gerade das Phänomen der vorzeitigen Entlassung ist bei unserer Studie für die Anzahl von 61,81% an Drop Outs verantwortlich. Es zeigte sich, dass Follow-Up Untersuchungen im ambulanten Rahmen oftmals an der mangelnden Kooperation der eingeschlossenen Patienten scheiterte, sodass die hohe Anzahl der Drop Outs als ein Schwachpunkt dieser Studie anzusehen ist.

4.2 Stichprobenbeschreibung

Die epidemiologischen Geschlechtsverhältnisse bei der unipolaren Depression zeigen Gesellschaften-übergreifend eine deutliche Mehrzahl von weiblichen Patienten, was sich mit knapp 60 % auch in dem von uns beschriebenen Patientenkollektiv widerspiegelt. Bei der bipolaren affektiven Störung geht man von einem ausgewogenen Geschlechterverhältnis aus, in dem hier beschriebenen Kollektiv fanden sich 57% Männer und 43% Frauen.

Bei beiden Erkrankungen zeigte sich in Studien eine erhöhte Familiendisposition für psychiatrische Erkrankungen. Im Kollektiv der an Depression Erkrankten gaben 62,5% eine positive Familienanamnese an bei der bipolaren affektiven Störung lag die Disposition bei 56,5 % ^{119 120}.

Analog zu den von Hasin et al. definierten Risikofaktoren für die unipolare Depression wie Geschlecht, positiver Familienanamnese und Familienstand, fanden sich in dieser Studie bei den unipolar depressiven Patienten: positive Familienanamnese – 62,5% und alleinstehender Lebensstatus – 59,4% ¹²¹.

Zu der Bipolaren affektiven Störung existieren, nicht zuletzt wegen der hohen Dunkelziffer und den diagnostischen Mischformen, widersprüchliche Daten zur Epidemiologie, sodass es schwierig ist unsere Stichprobe mit entsprechender Literatur zu vergleichen.

Sicher ist, dass genau wie in unserem Kollektiv bei den bipolaren affektiven Patienten das Erkrankungsalter mit durchschnittlich $27,24 \pm 13,31$ deutlich jünger ist, als bei den unipolar affektiven Patienten. So erkranken laut Hauser et al. mehr als zwei Drittel der Patienten vor dem 25. Lebensjahr ¹²².

Beim Vergleich unseres Patientenkollektives mit der bekannten Literatur zur Epidemiologie affektiver Erkrankungen waren nur wenig nennenswerte Unterschiede in der Zusammensetzung unseres Kollektivs festzustellen. Auffällig hinsichtlich der Epidemiologie war das Patientenkollektiv der bipolaren aktuell depressiven Patienten mit einem erfragten durchschnittlichen Erstmanifestationsalter, dass mit 32 Jahren deutlich älter und fast dem der unipolaren depressiven Patienten entsprach. Auch war in diesem Kollektiv eine deutliche Mehrheit von 68,8 % männlich wohingegen bei den bipolaren manischen Patienten ein Großteil von 71,4 % weiblich war. Eine Interpretation dieser Ergebnisse ist schwierig, da die Gruppengröße mit 16 bzw. 7 Personen sehr gering ist.

4.3 Kontrollen

Von den ursprünglich 90 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, erstellten wir eine hinsichtlich Alter und Geschlecht „gematchte“ Kontrollgruppe mit 55 Personen. Außer den demographischen Daten wie Alter und Geschlecht und dem Screening auf psychiatrische Erkrankung wurden keine weiteren für uns relevanten Daten erhoben. Sicherlich wären weitere Erhebungen zu z.B. Rauchverhalten, eventueller Medikamenteneinnahme, etc. für eine tiefgründigere Auswertung interessant gewesen. Für die Beantwortung der prinzipiellen Fragen z.B. nach dem Unterschied der Enzymaktivitäten zwischen Erkrankten und Gesunden ist der Umfang der Kontrollgruppe jedoch ausreichend.

4.4 Therapie:

Durch den naturalistischen Ansatz dieser Studie bestand zu keiner Zeit Einfluss auf die Therapie der Patienten. Diese wurde von den Stationsärzten aufgrund der klinischen Entwicklung des Patienten festgelegt und laufend angepasst.

Gemäß den Leitlinien gibt es keine allgemeingültigen Empfehlungen zu einer bestimmten Medikamentenklasse für die Behandlung affektiver Erkrankungen. Vielmehr sollte, nicht zuletzt wegen der vielfältigen Nebenwirkungen der Psychopharmaka und der damit verbundenen geringeren Compliance, eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden ¹²³.

Dementsprechend variantenreich war die Therapie der in der Studie eingeschlossenen Patienten über den Beobachtungszeitraum der 6 Wochen. Die Tabellen 5 - 9 in 3.4 geben die verschriebenen Medikamente zu Zeitpunkt V0 und V6 wieder.

Entsprechend der aktuellen Studienlage wird bei vielen Patienten mit depressiver Symptomatik die Therapie mit einem SSRI begonnen ¹²⁴. Auch in unserer Studie wurden z.B. Citalopram und Escitalopram häufig (V0: 12) bei depressiver Symptomatik verschrieben. Bei psychotischen Symptomen, Angst und innerer Anspannung werden häufig zusätzlich atypische Antipsychotika wie Olanzapin (V0: 9) und/oder Anxiolytika wie Lorazepam (V0: 15) oder Zopiclon (V0: 13) verschrieben ¹²⁴. Lithium (V0: 10), als Goldstandard in der Phasenprophylaxe, trägt ebenso wie Valproat (V0: 9) zu einer

Stimmungsstabilisierung bei und wurde getreu aktueller Leitlinien oft bei den bipolaren affektiven Patienten verschrieben ⁷¹.

4.5 Demographische Verteilung

Siehe 4.2

4.6 Vergleich der Biomarkeraktivitäten

Im Gegensatz zu den meisten in dieser Arbeit zum Vergleich herangezogenen Studien wurden die Aktivitäten der beiden Enzyme, Histon-Demethylase und Histon-Methyltransferase aus dem peripheren Blut und nicht aus den Neuronen verstorbener Patienten bzw. von Versuchstieren bestimmt.

Zumindest für den epigenetischen Prozess der DNA-Methylierung konnte herausgefunden werden, dass die Veränderungen im peripheren Blut sowie in neuronalen Zellen sich ähnlich verhalten, sodass wir die in Studien beschriebenen H3K4-Aktivitätsbestimmungen aus Neuronenzellen, nicht zuletzt aus Mangel vergleichbarer Literatur in unsere Diskussion haben einfließen lassen ³⁷.

4.6.1 Auswertung der Ergebnisse der Histon-Demethylase HDM

Beim Vergleich der Aktivitäten der Histon-Demethylase zwischen der altersgematchten Kontrollgruppe ($410,18 \pm 129,51 \text{ ng/h/mg}$) und dem Gesamtkollektiv der 54 Patienten, von denen eine Blutabnahme am Zeitpunkt V0 vorlag ($529,72 \pm 303,24 \text{ ng/h/mg}$) zeigte sich ein deutlicher wenn auch nicht signifikanter ($p = 0,059$) Unterschied.

Geht man weiter auf die einzelnen Untergruppen ein, so zeigt sich bei den unipolar depressiven ($536,26 \pm 308,01 \text{ ng/h/mg}$, $p = 0,080$) und besonders bei den unipolar depressiven Patienten mit einer schweren depressiven Symptomatik (MADRS > 30) ($619 \pm 398,48 \text{ ng/h/mg}$, $p = 0,030$) ein deutlicher Unterschied zur Kontrollgruppe. Jedoch ist dieser Unterschied nach dem Bonferroni-korrigierten Alphaniveau von 0,01 nicht signifikant. Die Annahme, dass hohe HDM-Werte mit depressiven Symptomen assoziiert sind, lässt sich mit der von Lee et al, in 1.4 beschriebenen, nachgewiesenen Hemmung der HDM-Aktivität durch das Antidepressivum Tranylcypromin in Einklang mit diesem Ergebnis bringen ⁴⁵. Nach dieser Theorie könnte Tranylcypromin als Monoaminoxidase (kurz: MAO)- Hemmer über den epigenetischen Weg der Hemmung der Histon-demethylierung zu einer verringerten Expression der Monoaminoxidase führen. Monoaminoxidasen sind verantwortlich für den Abbau von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin. Werden diese gehemmt, stehen mehr Neurotransmitter im synaptischen Spalt zur Verfügung was, wie in 1.1.3.1 mit der Neurotransmittermangelhypothese beschrieben, eine antidepressive Wirkung haben kann.

Im Kollektiv der bipolaren affektiven Patienten ergab sich ebenfalls ein deutlicher Unterschied zur Kontrollgruppe. Dieser war jedoch sowohl bei den bipolaren depressiven ($521 \pm 319,78 \text{ ng/h/mg}$, $p = 0,299$) als auch bei den bipolaren manischen Patienten ($519,57 \pm 285,91 \text{ ng/h/mg}$, $p = 0,370$), sehr wahrscheinlich wegen der geringen Fallzahlen, nicht signifikant.

Innerhalb des Patientenkollektives fand sich kein signifikanter Unterschied in der Aktivität der HDM aufgrund des Geschlechts ($p = 0,862$), Alters ($p = 0,737$) Rauchverhaltens ($p = 0,326$) oder Erstmanifestation ($p = 0,403$).

Es fand sich ein annähernd signifikanter Unterschied von $p = 0,057$ in der Aktivität der HDM zwischen den Geschlechtern in der Gruppe der altersgematchten Kontrollprobanden.

Die mittlere Aktivität betrug bei den 28 weiblichen Kontrollprobanden $444,07 \pm 129,17$ ng/h/mg im Vergleich zu $375,04 \pm 122,44$ ng/h/mg bei den 27 männlichen Kontrollprobanden und lag damit deutlich höher. Das Alter als möglicher Einflussfaktor schied aufgrund der ähnlichen Altersstruktur mit $39,96 \pm 14,24$ bei den Männern und $41,68 \pm 13,64$ Jahren bei den Frauen aus.

Da jedoch auch bei den eingeschlossenen Patienten die Aktivität der HDM bei den Frauen ($552,32 \pm 335,21$ ng/h/mg) deutlich höher war als bei den Männern ($505,38 \pm 269,01$ ng/h/mg), gingen wir von einem der geringen Fallzahlgröße geschuldeten Unterschied des Signifikanzniveaus aus.

Es wurde eine höhere Aktivität der HDM in den Gehirnen weiblicher Mäuse im Vergleich zu ihren männlichen Artgenossen gefunden¹²⁵. Ob ein Zusammenhang mit den höheren Aktivitäten gesunder Frauen mit den höheren Aktivitäten unipolar depressiver Patienten in Anbetracht des nahezu doppelt so hohen Erkrankungsrisiko von Frauen besteht, bleibt aufgrund der relativ kleinen Fallzahl dieser Studie nur zu vermuten¹¹⁹.

Im Vergleich der Aktivitäten zwischen Zeitpunkt Baseline V0 und Zeitpunkt V6 ergab sich im Gesamtkollektiv der 21 noch in der Studie eingeschlossenen Patienten ein nicht signifikanter Anstieg ($p = 0,608$) auf $558,19 \pm 285,01$ ng/h/mg.

Das Kollektiv der unipolar depressiven Patienten verminderte sich von 31 auf 9 Patienten und zeigte einen nicht signifikanten ($p = 0,593$) Anstieg der Aktivität auf $591,56 \pm 334,38$ ng/h/mg.

In der Gruppe der bipolaren depressiven Patienten konnten von anfangs 16 eingeschlossenen Patienten noch 7 Aktivitäten bestimmt werden, die im Mittel eine nicht signifikante ($p = 0,738$) Abnahme auf $503,86 \pm 259,51$ ng/h/mg aufwiesen.

Das Kollektiv der bipolaren manischen Patienten verkleinerte sich von ehemals 7 auf 5 Patienten und zeigte einen nicht signifikanten ($p = 0,570$) Anstieg der Aktivität auf $574,20 \pm 271,15$ ng/h/mg.

Da sich das Kollektiv der Kontrollen und der Patienten, gerade bei den unipolar depressiven Patienten in der Aktivität der HDM unterschied und sich die klinische Symptomatik der Patienten (gemessen an MADRS, HAMD, YMRS, BDI und CGI) auch deutlich besserte ergab sich die Hypothese, dass die HDM-Aktivität von V0 innerhalb des 6-wöchigen Beobachtungszeitraumes sich derer der gesunden Kontrollgruppe annähern könnte.

Diese Annahme konnte sich jedoch in unserer Studie nicht bestätigen. Die Aktivität steigerte sich sogar, außer im Kollektiv der bipolaren depressiven Patienten, und kontrastierte sich noch deutlicher von den Kontrollen.

Wir verglichen außerdem die HDM-Aktivität der Patienten bei V6 mit denen der Kontrollprobanden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests auf signifikante Unterschiede und konnten genau wie zum Zeitpunkt V0 große, teils signifikante Unterschiede

feststellen. Ein ähnliches Modell wurde in der Literatur noch nicht beschrieben und so ist ein Vergleich mit anderen Studien zum gegenwärtigen Zustand noch nicht möglich. Da die durchschnittliche Krankheitsdauer der affektiven Erkrankungen mit 3 Monaten bei den unipolar depressiven Patienten und 4-5 Monaten bei den bipolaren affektiven Patienten deutlich höher liegt als der hier angelegte Beobachtungszeitraum von 6 Wochen ist es durchaus möglich, dass es, falls es zu einem Abfall der HDM-Aktivität kommt, dieser erst deutlich später einsetzt. Von 55 eingeschlossenen Patienten lag lediglich von 21 eine HDM-Aktivitätsbestimmung zum Zeitpunkt V6 vor. Um statistisch relevantere Ergebnisse zu bekommen wäre eine höhere Fallzahl bzw. eine geringere Drop Out Anzahl vonnöten.

4.6.2 Auswertung der Ergebnisse der Histon-Methyltransferase HMT

Die mittlere Aktivität der HMT bei den 55 altersgematchten Kontrollen betrug $3,35 \pm 3,34$ ng/h/mg, stellte man dieser die Gesamtgruppe der 54 Patienten mit $2,75 \pm 4,38$ ng/h/mg gegenüber ergab sich nach Berechnung des Mann-Whitney-U Tests ein deutlich signifikanter Unterschied der Aktivitäten von $p = 0,007$.

Ebenfalls unterhalb des Signifikanzniveaus befand sich der Unterschied der Aktivitäten der unipolar depressiven Patienten mit $2,11 \pm 2,68$ ng/h/mg, $p = 0,008$ und insbesondere der stark an einer unipolaren Depression erkrankten Patienten mit $1,39 \pm 2,84$ ng/h/mg $p = 0,001$. Diese Ergebnisse blieben auch nach Bonferroni-Korrektur allesamt stark signifikant.

Im Mausmodell von Covington et al. zeigte sich bei durch Stress ausgelösten Depressions-ähnlichem Verhalten bei Mäusen, analog zu den Ergebnissen in unserer Studie, eine verminderte Aktivität der Histon-Methyltransferase in Neuronen des Nucl. Accumbens⁹⁴.

Im Gegensatz dazu wurde von Cruceanu et al. herausgefunden, dass es in den Synapsen unipolar depressiver und bipolarer Gehirne zu einer Anreicherung von H3K4-Methylierung und damit einer Hochregulierung der Genexpression kam⁹⁵.

Aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns, bei Covington wurden Mäuseuroneuronen, bei Cruceanu die Gehirne verstorbener affektiver Patienten und in unserer Studie die peripheren Blutzellen von Patienten während einer psychiatrischen Therapie untersucht, ist ein Vergleich schwierig. Fest steht, bei affektiver Symptomatik kommt es zu einer Veränderung der H3K4-Methylierung sowohl im neuronalen Gewebe wie auch bei uns in der Studie aufgezeigt in den peripheren Blutzellen. Um jedoch generelle Aussagen darüber treffen zu können, ist die aktuelle Datenlage noch zu dünn.

In der Gruppe der bipolaren Patienten konnten unterschiedliche Beobachtungen zu den Aktivitäten im Vergleich mit der Kontrollgruppe gemacht werden. Die bipolaren aktuell depressiven Patienten zeigten eine deutlich ($p = 0,107$) höhere HMT-Aktivität mit $3,92 \pm 6,77$ ng/h/mg, wohingegen die bipolaren manischen Patienten mit $2,93 \pm 3,61$ ng/h/mg eine nicht signifikant ($p = 0,417$) geringere Aktivität aufwiesen.

Analog zu den Ergebnissen bei der HDM-Aktivität ist die statistische Auswertung auf Signifikanz in der Gruppe der bipolaren Patienten aufgrund der geringen Fallzahl schwierig.

Innerhalb des Patientenkollektives konnte analog zu 4.6.1 kein signifikanter Unterschied in der Aktivität der HMT aufgrund des Geschlechts ($p = 0,646$), des Alters ($p = 0,636$), des Rauchverhaltens ($p = 0,526$) und aufgrund einer Erstmanifestation ($p = 0,276$) festgestellt werden. Ein Abgleich mit vergleichbaren Studien war nicht möglich, da keine entsprechende Literatur dazu gefunden wurde.

Innerhalb der altersgematchten Kontrollgruppe zeigte sich analog zu den Ergebnissen bei der HDM ein signifikanter Unterschied von $p = 0,035$ in der Aktivität der HMT zwischen den Geschlechtern.

Die mittlere Aktivität betrug bei den 27 männlichen Kontrollprobanden $2,34 \pm 2,15$ ng/h/mg und bei den 28 weiblichen Kontrollprobanden $4,32 \pm 3,98$ ng/h/mg.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen bei der HDM ist die Aktivität der HMT der weiblichen Kontrollprobanden höher und somit deutlich unterschiedlicher als die Aktivität bei den unipolar depressiven Patienten. Xu et al. stellten die Vermutung an, dass die Aktivität der HMT bei männlichen Individuen im Umkehrschluss zu den erniedrigten HDM-Aktivitäten, im Vergleich mit weiblichen Artgenossen, erhöht sein müsste¹²⁵. Bei den männlichen Patienten lag die mittlere Aktivität mit $2,98 \pm 4,40$ ng/h/mg sehr nahe an dem der männlichen Kontrollprobanden, die weiblichen Patienten unterschieden sich mit $2,53 \pm 4,42$ ng/h/mg hingegen deutlich.

Angesichts der großen Streuung gerade bei der HMT (Gesamtkollektiv 109 Proben: 0,01 bis 23,13 ng/h/mg) ist es sehr schwierig aus diesem Umstand Schlüsse zu ziehen.

Im Vergleich der Aktivitäten zwischen Zeitpunkt Baseline V0 und Zeitpunkt V6 ergab sich im Gesamtkollektiv der 21 noch in der Studie eingeschlossenen Patienten eine nicht signifikante Veränderung ($p = 0,737$) auf $2,75 \pm 4,30$ ng/h/mg.

Das Kollektiv der unipolar depressiven Patienten verminderte sich von 31 auf 9 Patienten und es zeigte sich ein nicht signifikanter ($p = 0,884$) Anstieg der Aktivität auf $3,92 \pm 6,78$ ng/h/mg.

In der Gruppe der bipolaren depressiven Patienten konnten von anfangs 16 eingeschlossenen Patienten noch 7 Aktivitäten bestimmt werden, die im Mittel eine nicht signifikante ($p = 0,947$) Abnahme auf $2,44 \pm 2,81$ ng/h/mg aufwiesen.

Das Kollektiv der bipolaren manischen Patienten verkleinerte sich von ehemals 7 auf 5 Patienten und zeigte einen nicht signifikanten ($p = 0,808$) Anstieg der Aktivität auf $5,24 \pm 7,48$ ng/h/mg.

Im Vergleich der HMT-Aktivität der Patienten zum Zeitpunkt V6 mit der Aktivität der gesunden Kontrollprobanden mithilfe des Mann-Whitney-U zeigten sich ebenso wie zum Zeitpunkt V0 weiterhin große und insbesondere bei den unipolar depressiven Patienten signifikante Unterschiede.

Im Gegensatz zur Auswertung der HDM-Aktivitäten in 4.6.1 zeigte sich in allen Untergruppen außer den unipolar depressiven Patienten mit MADRS>30, bei sich verbessernder klinischer Symptomatik eine Angleichung der Aktivitäten der erkrankten Patienten auf das Niveau der Kontrollgruppe. Die Aktivitäten bei den Patienten mit depressiver Symptomatik waren bei V0 geringer und näherten sich bei V6 denen der gesunden Kontrollgruppe an. Die Aktivitäten der bipolaren manischen Patienten waren bei V0 höher und nahmen im Verlauf ab, näherten sich somit der Kontrollgruppe an. Ein Ergebnis, welches sich im Einklang mit der Arbeit von Covington et al. bringen lässt. Die Neuronen von Mäusen mit depressiver Symptomatik zeigten dort, genau wie bei den Patienten unserer Studie mit depressiver Symptomatik eine geringere Aktivität der HDM auf. Parallel zur klinischen Verbesserung der depressiven Symptomatik dieser

Patienten näherten sich die Aktivitäten der HDM derer der gesunden Kontrollprobanden an ⁹⁴.

Einzig die Gruppe der unipolar depressiven Patienten mit MADRS>30 zeigte eine weitere Abnahme ihrer niedrigen Aktivität und entfernte sich somit weiter von der mittleren Aktivität der Kontrollgruppe. Jedoch ist die Entwicklung der Aktivitäten in dieser Gruppe statistisch schwer einzuschätzen, da bei V6 nur 3 Proben ausgewertet wurden und es gerade bei den HMT-Aktivitäten zu deutlichen Streuungen kam, sodass diese Beobachtung auch dem Zufall geschuldet sein könnte.

4.6.3 Vergleich von HDM und HMT

Die Zusammenschau der Aktivitäten beider Enzyme, welche wie in der Einleitung erwähnt gegenläufige Prozesse katalysieren, zeigt im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine tendenzielle Erhöhung der HDM-Aktivität, während die HMT-Aktivität erniedrigt ist. Ein Ergebnis was in sich stimmig ist und den Rückschluss für diese Studie zulässt, dass unsere beobachteten, an einer affektiven Erkrankung leidenden Patienten eine erhöhte Aktivität der HDM und erniedrigte Aktivität der HMT aufwiesen, sich also in der Zusammenschau eine geringere Methylierung der untersuchten Histone zeigte. Nach Berger et al. ist die H3K4-Methylierung ein Mediator der aktivierten Transkription und verantwortlich für eine umfassende epigenetische Markierung ⁸⁶.

So könnte man vermuten, dass in dieser geringeren epigenetischen Markierung und gestörten Transkription und folglich gestörten Genexpression einer der Gründe für die Entstehung affektiver Erkrankungen liegen könnte.

Diese Beobachtung deckte sich nur in Teilen mit der klinischen Schwere der Erkrankung der untersuchten Patienten, welche im Verlauf im Mittel abnahm, aber die Aktivitäten nur in manchen Untergruppen sich derer der Kontrollgruppe annäherte. Sodass eine signifikante Veränderung in der H3K4-Methylierung parallel zur klinischen Entwicklung in unserem Beobachtungszeitraum nicht festgestellt werden konnte.

4.7 Auswertung der klinischen Messinstrumente

Wie in der Literatur beschrieben zeigte sich hier die deutlich signifikante Korrelation ($r > 0,79$) von HAMD und MADRS bei jedem der untersuchten Zeitpunkten.

Im Vergleich von HAMD und MADRS mit dem vom Patienten ausgefüllten Beck Depressions-Inventar zeigten sich deutlich signifikante Korrelationen (r von 0,484 bis 0,766) ¹²⁶.

Auch war der CGI in der Korrelationsanalyse im Vergleich mit HAMD (r über 0,552) und MADRS (r über 0,597) immer signifikant.

Der besonders beim Kollektiv der aktuell manischen Patienten sensitive YMRS zeigte im Vergleich zum CGI keine signifikante Korrelation. Begrenzte man die zu untersuchende Gruppe auf die aktuell manischen Patienten zeigte sich in den ersten zwei Wochen eine deutlich signifikante Korrelation. Zum späteren Zeitpunkt V4 und V6 wurde jedoch kein Signifikanzniveau mehr erreicht. Beide Ratingskalen zeigen eine parallele klinische Verbesserung bei V4 und V6, so dass das Nicht-Erreichen des Signifikanzniveaus wahrscheinlich auf den geringen Umfang der Stichprobe zurückzuführen ist.

Die Vergleichbarkeit des HAMD (in Folge seiner hohen Korrelation, auch mit der MADRS) und der YMRS mit dem CGI fand sich auch bei Turkoz et al. ¹²⁷.

Die von uns in dieser Studie ausgewählten Ratingskalen sind in ihrer Vergleichbarkeit somit ähnlich wie in publizierten Studien.

4.7.1 Gesamtkollektiv

Aufgrund der großen Anzahl an unipolar depressiven und bipolaren affektiven Patienten mit aktuell depressiver Symptomatik ergaben sich in der Auswertung sowohl bei der MADRS und auch der HAMD im Gesamtkollektiv eine deutliche depressive Symptomatik, welche sich jedoch im Verlauf der Studie signifikant verbesserte.

Der MADRS Gesamtwert nahm signifikant ($p = 0,010$) von $25,76 \pm 11,88$ bei der ersten Visite V0 innerhalb des sechs-wöchigen Beobachtungszeitraumes auf $17,86 \pm 11,19$ Punkte bei V6 ab.

Analog zur MADRS nahm im Gesamtkollektiv die Schwere der HAMD von durchschnittlich $19,26 \pm 9,32$ bei V0 auf $13,14 \pm 8,32$ bei V6 signifikant ($p = 0,017$) ab.

Das vom Patienten selbst ausgefüllte BDI zeigte insgesamt eine mit $p = 0,063$ annähernd signifikante Abnahme von $42,79 \pm 11,12$ bei V0 auf $37,86 \pm 9,6$ bei V6, wobei es sich um keine stetige Abnahme handelte.

Die signifikante Abnahme im Gesamtkollektiv lässt sich durch den großen Anteil der unipolar depressiven Patienten erklären.

Bei anfänglich 47 Patienten mit vorwiegend depressiver Symptomatik vs. 7 Patienten mit vorwiegend manischen Symptomen ist es kaum verwunderlich, dass die Auswertung der für manische Symptome sensiblen YMRS beim Gesamtkollektiv niedrige Werte von V0 $3,91 \pm 7,51$ und V6 $2,45 \pm 4,77$ mit einer nicht signifikanten Abnahme von $p = 0,830$ ergab.

Beim CGI wurde der gesamtklinische Eindruck ausgewertet und es zeigte sich ein annähernd signifikanter Abfall ($p = 0,072$) von V0 $4,91 \pm 1,59$ auf $4,55 \pm 1,54$ Punkten.

4.7.2 Unipolare Depression

Der MADRS-Wert nahm bei den unipolar depressiven Patienten von $29,58 \pm 9,47$ auf $18,20 \pm 10,57$ ($p = 0,007$) signifikant ab.

Innerhalb der Gruppe der unipolar depressiven Patienten wurden anhand der MADRS die beiden Untergruppen Responder und Early-Improver gebildet.

Eine MADRS-Abnahme von 50% zum Ausgangswert wurde als Responder definiert, eine 20%ige Abnahme innerhalb der ersten beiden Wochen als Early-Improvement ³⁰. 9 Patienten (28,1%) konnten zu den Respondern gezählt werden, 16 Patienten (50%) verbesserten ihre MADRS Skala um 20% in den ersten beiden Wochen und wurden zu den Early-Improvern gezählt. Von den 16 Early Improvern waren 8 (50%) Patienten bei der letzten Visite Responder. In der Literatur findet man mit 70% deutlich höhere Werte. Die unterschiedlichen Zahlen lassen sich jedoch mit der sehr hohen Drop-Out-Rate von 61,81% erklären ¹²⁸.

Bei der Auswertung des HAMD bei den unipolaren depressiven Patienten wurde eine Besserung der Symptomatik von durchschnittlich $21,03 \pm 7,26$ bei V0 auf $13,30 \pm 7,93$ bei V6 mit einer Signifikanz von $p = 0,010$ beobachtet.

Beim depressive Symptomatik erfassenden BDI fand sich eine nicht signifikante ($p = 0,154$) Abnahme von $46,94 \pm 9,37$ V0 auf $42,00 \pm 10,27$ V6. Interessant war hierbei, dass die Patienten sich in den ersten beiden Versuchswochen (V2 $40,71 \pm 10,12$) am meisten verbesserten und es danach wieder zu einem Anstieg der mithilfe des BDI gemessenen Symptomatik kam. Der starke Abfall in den ersten zwei Wochen mit folgender langsamerer Verbesserung bzw. leichten Verschlechterung der Symptome ist eine Beobachtung die wir ähnlich auch bei den Ratingskalen von MADRS und HAMD fanden. Ein Phänomen welches sich auch in weiteren Studien beobachten ließ³⁰. Eine Erklärung hierfür könnte der sogenannte Placeboeffekt bei Beginn der antidepressiven Therapie sein¹²⁹.

Die YMRS wertet manische Symptomatiken aus, von dem her war es kaum verwunderlich, dass in der Gruppe der unipolar depressiven Patienten nur sehr niedrige Werte erzielt wurden. Die Entwicklung war von $0,77 \pm 2,11$ bei V0 bis $0,60 \pm 1,35$ bei V6.

Der klinische Gesamteindruck, gemessen anhand des CGI, verbesserte sich nicht signifikant ($p = 0,236$) von $4,90 \pm 1,72$ bei V0 auf $4,60 \pm 1,77$. Interessant ist, dass im deutlichen Gegenteil zu den Skalen, die eine depressive Symptomatik messen (MADRS, HAMD, BDI), sich der klinische Gesamteindruck in den ersten zwei Wochen verschlechterte (V2 $5,00 \pm 0,88$). Ein Umstand der sich womöglich aus der eindimensionalen Definition des CGI erklären lässt. Im CGI wurde nach dem groben klinischen Gesamteindruck gefragt, wohingegen die Ergebnisse der Skalen MADRS, HAMD, BDI eine Zusammenschau der empfundenen depressiven Symptomatik geben. Eine geringe Veränderung in der CGI-Skala könnte aufgrund der größeren Skalierung auch bedeuten, dass hinsichtlich des klinischen Gesamteindruckes noch keine wesentliche Veränderung vorlag, wohingegen die feinere Skalierung der anderen Messinstrumente bereits erste Verbesserungen einzelner Symptomgruppen aufzeigt.

4.7.3 Bipolar affektiv derzeit depressiv

Der MADRS Gesamtwert änderte sich nicht signifikant ($p = 0,688$) von $24,62 \pm 12,74$ bei V0 auf $21,86 \pm 12,18$ bei V6.

Die Kollektive der unipolar depressiven (Mittelwert 29,58) und bipolar depressiven Patienten (Mittelwert 24,62) unterschieden sich deutlich in der Schwere, der durch die MADRS-Skala erhobenen Symptomatik. Dies, und die unterschiedliche Signifikanz der Rückläufigkeit der Symptomatik innerhalb des Messzeitraumes, stand im Gegensatz zur Literatur. Dort wird von einem nicht signifikanten Unterschied, zwischen unipolar depressiven Patienten und bipolaren Patienten mit depressiver Symptomatik, in der Entwicklung der mithilfe des MADRS gemessenen Symptomatschwere berichtet¹³⁰.

Bei der HAMD der bipolaren affektiven aktuell depressiven Patienten konnte eine Abnahme beobachtet werden, jedoch war diese von durchschnittlich $18,88 \pm 11,42$ Punkten bei V0 auf $14,71 \pm 8,42$ bei V6 mit $p = 0,421$ nicht signifikant.

Ebenfalls wie bei der MADRS beobachtet, unterschieden sich in der Auswertung des HAMD sowohl die Stärke der Symptome und die Signifikanz der Symptomabnahme bei den unipolar depressiven Patienten und den bipolar depressiven Patienten. Ein Ergebnis welches sich in der verglichenen Literatur nicht widerspiegelt ¹³¹.

Das BDI veränderte sich von V0 $40,20 \pm 11,28$ auf V6 $38,86 \pm 7,10$ leicht und deutlich nicht signifikant ($p = 0,944$). Genau wie bei den unipolar depressiven Patienten beobachtet gab es den größten Abfall in den ersten zwei Wochen und die Symptomatik stieg zu V6 wieder an. Im Vergleich mit den unipolar depressiven Patienten kam es bei dieser Gruppe zu einer wesentlich geringeren Verbesserung.

Die Lösung der Frage, warum sich in unserer Studie die depressive Symptomatik der unipolaren und bipolaren Patienten im Gegensatz zur Literatur unterschiedlich verbesserte, kann nur vermutet werden. Die unterschiedliche Gruppenstärke sowie die hohe Zahl an Drop-Outs könnten ein Faktor für diese Ergebnisse sein.

Die YMRS als Indikator für manische Symptome zeigte mit V0 $2,44 \pm 3,50$ und V6 mit $0,86 \pm 1,57$ Punkten ebenfalls, wie bei den unipolaren depressiven Patienten, eine geringe manische Symptomstärke und eine nicht signifikante Abnahme von $p = 0,362$ an. Innerhalb dieses beobachteten Patientenkollektives schienen sich somit kaum Patienten zu befinden, die zu den Evaluierungszeiten an einer gemischten Episode litten.

Analog zu den Ergebnissen bei den unipolaren depressiven Patienten entwickelte sich der CGI nicht parallel zur depressiven Symptomstärke gemessen an MADRS, HAMD und BDI, sondern stieg von $4,75 \pm 1,61$ bei V0 bis zu $5,00 \pm 1,29$ bei V6 nicht signifikant mit $p = 0,972$ an. Trotz anfänglicher Verbesserung von V2 $4,38 \pm 1,12$ entwickelte sich der klinische Gesamteindruck widersprüchlich zu den anderen Skalen. Der Clinical Global Impression Scale (CGI) wird eine einfache Handhabung und leichte Verständlichkeit assistiert, die sich im Allgemeinen mit den Ergebnissen anderer Ratingverfahren deckt ¹⁰⁸.

Wie bei den vorherigen Ratingskalen war dies auch in unserer Studie bis auf das Kollektiv der bipolar aktuell depressiven Patienten der Fall.

Im Vergleich der Ergebnisse der klinischen Symptomatik der eingeschlossenen Patienten mit der Literatur zeigte sich eine weitestgehende Übereinstimmung mit vielen veröffentlichten Studien. Im Kollektiv der Bipolaren und aktuell depressiven Patienten zeigten sich Unstimmigkeiten, was eventuell mit der Gruppengröße und somit dem Zufall verschuldet sein könnte.

4.7.4 Bipolar affektiv aktuell manisch

Die MADRS als Messskala für depressive Symptomatik entwickelte sich beim Kollektiv der Patienten mit manischen Symptomen von $11,43 \pm 8,52$ bei V0 auf $11,60 \pm 10,31$ bei V6 kaum, was sich in der Signifikanz von $p = 1,00$ widerspiegelt.

Ebenso verhielt sich die Auswertung des HAMD bei diesem Kollektiv. Es wurde eine Abnahme von $12,29 \pm 10,19$ bei V0 auf $10,62 \pm 10,60 \pm 10,16$ bei V6 mit der Signifikanz von $p = 0,750$ festgestellt.

Beim vom Patienten selbstausgefüllten BDI zeigte sich ebenso kaum eine Veränderung von $30,00 \pm 6,19$ bei V0 auf $29,00 \pm 6,00$ bei V6 mit einer Signifikanz von $p = 0,935$.

Interessant für uns war in dieser Gruppe die YMRS als Skala für die manischen Symptome, welche sich von $21,14 \pm 6,51$ bei V0 auf $8,40 \pm 7,37$ Punkte bei V6 verbesserte. Die Signifikanz dieser Verbesserung war mit $p = 0,014$ deutlich unter dem von uns festgelegten Niveau von $p = 0,05$. Die im Mittel im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhten HAMD, MADRS und BDI- Skalen, als Messwerte für depressive Symptome, lassen sich durch das Auftreten der gemischten Episoden erklären. Gemischte Episoden sind wie in 1.2.4 näher beschrieben, sehr häufig und bezeichnen das parallele Vorliegen manischer und depressiver Symptomatiken⁶¹.

Der deutschen Version des YMRS wurde eine gute Eigenschaft zur Bewertung und Quantifizierung manischer Symptome bescheinigt, was sich in der Evaluierung des antimanischen Therapieverlaufs durch die YMRS zeigte¹³².

Parallel zur YMRS änderte sich der klinische Eindruck der Patienten, welcher mit dem CGI festgehalten wurde, von $5,29 \pm 0,95$ bei V0 zu $3,80 \pm 1,30$ Punkten bei V6. So nahm die Schwere der Erkrankung gemessen am CGI mit einer nahezu signifikanten Abnahme von $p = 0,054$ bei diesem Kollektiv parallel zu den manischen Symptomen ab.

4.8 Korrelationsanalysen der klinischen Ratingskalen und der Enzymaktivität

Bei der Überprüfung der Zusammenhänge zwischen der Schwere der klinischen Symptomatik gemessen anhand der Ratingskalen MADRS, HAMD, BDI, YMRS, CGI und der Höhe der Aktivität der beiden Biomarker HDM und HMT zeigten sich bei einem Großteil der Berechnungen mit der Spearman-Korrelationsanalysen p - Werte die deutlich oberhalb des Signifikanzniveaus lagen.

Wie in 4.6 beschrieben, zeigte sich zwar ein, gerade bei der HMT, deutlicher Unterschied in der Aktivität der Enzyme zwischen Patienten und gesunder Kontrollgruppe, aber ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und den Aktivitäten von HMT und HDM ergab sich innerhalb des gewählten statistischen Testverfahren fast bei keiner der untersuchten Gruppen und Zeitpunkte.

Auffallend waren die signifikanten Korrelationen der Histon-Demethylase mit allen klinischen Ratings außer dem BDI bei der Endvisite V6. Sowohl bei MADRS, HAMD und CGI konnte eine positive, sowie bei YMRS eine negative Korrelation festgestellt werden.

Somit ergaben sich Anzeichen für einen statistischen Zusammenhang zwischen der Aktivität der HDM und der mithilfe der klinischen Ratingskalen bestimmten Schwere der Symptomatik der unipolar depressiven Patienten zum Zeitpunkt V6.

In Anbetracht der Größe des Patientenkollektives zu diesem Zeitpunkt ($n=9$), der nicht signifikanten Korrelation bei V0 und dem Mangel an vergleichbaren veröffentlichten Studien ist eine Beurteilung dieses Ergebnisses schwierig. Sicherlich müsste dieses Ergebnis mit einer weit höheren Fallzahl überprüft werden.

Bei einer Reproduzierbarkeit der hohen Korrelation von HDM – Aktivität und klinischer Schwere, könnte man weitere Rückschlüsse auf die Zusammenhänge von H3K4-Histonmethylierung und der Entstehung bzw. der Entwicklung der unipolar depressiven Erkrankung ziehen.

Um die Zusammenhänge von HDM – Aktivität und Krankheitsschwere grafisch darzustellen wurden Streudiagramme errechnet mithilfe derer man die Korrelation bzw. die negative Korrelation bei der YMRS gut erkennen kann.

Weitere signifikante Korrelationen gab es beim Vergleich der Aktivität der HMT der bipolaren manischen Patienten zum Zeitpunkt V6 bei der YMRS und zum Zeitpunkt V0 beim BDI. Der Zusammenhang zwischen HMT und YMRS als Gradmesser der Schwere der Manie wurde grafisch ebenfalls durch ein Streudiagramm aufbereitet, auf dem man gut die Zusammenhänge erkennen kann. Jedoch stellt sich auch hier die Frage ob die Signifikanz aufgrund der geringen Fallzahlen (V0: n=7 V6: n=5) nicht dem Zufall geschuldet ist. Bei einer Reproduzierbarkeit dieses Ergebnisses mit größerer Fallzahl, könnte man sich weitere Rückschlüsse auf den Zusammenhang der H3K4-Methylierung auf die bipolare affektive Erkrankung, insbesondere in der manischen Phase, erlauben.

4.9 Auswertung der Kollektive der Responder und Early Improver

Für eine bessere Vergleichbarkeit wurden in diese Definition nur Patienten, die an einer unipolaren Depression erkrankt waren, eingeschlossen.

In einer großen (n=795) Studie von Henkel et al. zeigte sich, dass es unter antidepressiver Therapie bei 79,6 % der Personen zu einer Response kam, im Gegensatz zu 28,1 % in unserer Studie ³⁰. Der Beobachtungszeitraum in dieser Studie war allerdings mit 59.9 ± 45.14 Tagen deutlich länger als in unserer Studie, die höchstens für 42 Tage angelegt war, der Fall war. Ebenso wurde die Response und das Early-Improvement mit dem HAMD 21 definiert und nicht wie bei unserer Studie mit der MADRS. Wie in 4.7 erwähnt konnte jedoch sowohl in der Literatur als auch in unseren Beobachtungen eine sehr hohe Korrelation zwischen beiden Ratingskalen beschrieben werden.

Early-Improvement, in Form einer 20%igen Verbesserung des Ausgangswertes, fand sich bei Henkel et al. 2009 in 67% der beobachteten Fälle. In unserer Studie konnten sich 50 % der unipolar depressiven Patienten derartig verbessern.

4.9.1 Auswertung des Kollektives der Responder

Beim Vergleich der Enzymaktivitäten zwischen den Respondern und allen unipolar depressiven Patienten fällt auf, dass sowohl bei der HDM, wie auch bei der HMT diese näher an der gesunden Kontrollgruppe liegen. Bei der Histon-Demethylase beträgt die Aktivität bei V0 (n=9): $487,11 \pm 178,07$ ng/h/mg und bei V6 (n=4): $374,00 \pm 136,08$ ng/h/mg, im Gegensatz zu V0 (n=31) $536,26 \pm 308,01$ ng/h/mg und V6 (n=9) $591,56 \pm 334,38$ ng/h/mg bei allen unipolar depressiven Patienten und $410,18 \pm 129,51$ ng/h/mg bei der Kontrollgruppe. Es zeigte sich, dass Patienten die dem Kollektiv der Responder zugerechnet werden konnten, eine niedrigere HDM-Aktivität als das gesamte Kollektiv der 31 unipolar depressiven Patienten hatten, diese somit näher an dem der gesunden Kontrollgruppe lag und sich die Aktivität im Verlauf den Gesunden annäherte.

Es zeigte sich demnach, dass diejenigen der unipolar depressiven Patienten, die sich in der MADRS Skala um mehr als 50% verbesserten, die also gut auf die antidepressive Therapie ansprachen, in der laborchemischen Untersuchung ebenfalls eine niedrigere HDM-Aktivität aufwiesen. Die Enzymaktivitäten dieser Gruppe waren somit der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden ähnlicher und unterschritten diese sogar in der weiteren klinischen Entwicklung bei V6.

Die Unterschiede im Vergleich der Enzymaktivitäten der Responder mit den Kontrollen sowie von V0 zu V6 waren bei beiden Enzymen nicht signifikant, was sicherlich auch an der geringen Fallzahl liegen könnte.

Die Aktivität der HMT zum Zeitpunkt V0 (n=9) betrug $2,90 \pm 3,76$ ng/h/mg, bei V6 (n=4) $2,50 \pm 4,09$ ng/h/mg im Gegensatz zu V0 (n=31) $2,11 \pm 2,68$ ng/h/mg und V6 (n=9) $1,61 \pm 2,65$ ng/h/mg beim Gesamtkollektiv der unipolar depressiven Patienten. Bei der Kontrollgruppe betrug die Aktivität $3,35 \pm 3,34$ ng/h/mg.

Somit war die Aktivität der HMT bei den Respondern höher und näher an dem der gesunden Kontrollprobanden als beim Gesamtkollektiv der unipolar depressiven Patienten, näherte sich aber im Gegensatz zur Aktivität der HDM im Verlauf nicht weiter den gesunden Kontrollen an.

Klinisch hatte das Kollektiv der Responder zum Zeitpunkt V0 im Durchschnitt eine ausgeprägtere Symptomatik (HAMD 24; MADRS 34,56) im Vergleich zum Gesamtkollektiv der unipolar Depressiven (HAMD 21,03; MADRS 29,58) konnte diese jedoch schon innerhalb der ersten zwei Wochen halbieren (HAMD 12; MADRS 16,11) und hatte zum Zeitpunkt V6 eine deutlich schwächere Symptomatik (HAMD 6; MADRS 8,25) als das Gesamtkollektiv der unipolar Depressiven.

In weiteren Untersuchungen gingen wir noch auf die Gruppe der Non-Responder ein. Hier zeigte sich im Vergleich mit der Gruppe der Responder eine höhere HDM-Aktivität mit $569,62 \pm 352,19$ ng/h/mg bei V0 und $765,60 \pm 352,89$ ng/h/mg bei V6.

Diese HDM-Aktivität war somit höher als die der Responder und der gesunden Kontrollgruppe. Parallel dazu galt für die HMT-Aktivität, die mit V0 $1,86 \pm 2,13$ ng/h/mg und V6 $0,91 \pm 0,29$ ng/h/mg geringer als die der Responder und den Gesunden ausfiel.

In der weiteren statistischen Auswertung zeigte sich, dass dieser Unterschied der Aktivität sowohl bei der HDM mit $p = 0,756$ als auch bei der HMT nicht signifikant ist.

Die Aktivitäten der Non-Responder unterschieden sich jedoch signifikant zu den gesunden Kontrollen mit $p = 0,019$ bei der HDM und $p = 0,052$ bei der HMT.

Bei der Auswertung der klinischen Skalen MADRS und HAMD zeigte sich zu Beginn der Studie in der Gruppe der Non-Responder eine weniger stark ausgeprägte Symptomatik mit MADRS von $27,55 \pm 9,03$ Punkten und HAMD mit $19,82 \pm 6,89$ Punkten bei V0. Im weiteren Verlauf zeigte sich jedoch im Gegensatz zur Gruppe der Responder kaum eine Verbesserung mit MADRS von $24,83 \pm 7,31$ und HAMD von $18,17 \pm 5,64$ Punkten bei V6, was einer nicht signifikanten Veränderung von $p = 0,491$ (MADRS) und $p = 0,347$ (HAMD) entspricht. Somit zeigte sich auch hier wie bei Henkel et al. beschrieben ein deutlicher Unterschied in der klinischen Entwicklung der beiden Gruppen³⁰.

Die Zusammenschau dieser Ergebnisse lässt folgende Interpretationen zu:

Eine H3K4-Methylierung, die eher den der gesunden Kontrollprobanden entspricht, könnte ein positiver Prädiktor für den Therapieerfolg der antidepressiven Behandlung sein. In Anbetracht dessen, dass die meisten Patienten bei V0 bereits antherapiert waren, könnte dies auch bedeuten, dass die H3K4-Methylierung den aktuellen Therapiestand, bzw. -erfolg widerspiegeln könnte.

4.9.2 Auswertung des Kollektives der Early-Improver

Beim Vergleich der Enzymaktivitäten zwischen den Early-Improvern und allen unipolar depressiven Patienten fiel ebenso auf, dass sowohl bei der HDM wie auch bei der HMT diese etwas näher an der gesunden Kontrollgruppe lagen. Bei der Histon-Demethylase beträgt die Aktivität bei V0 (n=16): $538,25 \pm 360,60$ ng/h/mg und bei V6 (n=4): $520,75 \pm 270,11$ ng/h/mg, im Gegensatz zu V0 (n=31) $536,26 \pm 308,01$ ng/h/mg und V6 (n=9)

591,56 ± 334,38 ng/h/mg bei allen unipolar depressiven Patienten und 410,18 ± 129,51 ng/h/mg bei der Kontrollgruppe. Es zeigte sich, dass Patienten, die dem Kollektiv der Early-Improver zu gerechnet werden konnten, eine niedrigere HDM-Aktivität als das gesamte Kollektiv der 31 unipolar depressiven Patienten hatten, diese somit leicht näher an dem der gesunden Kontrollgruppe lag und sich die Aktivität im Verlauf den Gesunden annäherte.

Die Unterschiede im Vergleich der Enzymaktivitäten der Early-Improver mit den Kontrollen sowie von V0 zu V6 waren bei beiden Enzymen nicht signifikant.

Die Aktivität der HMT zum Zeitpunkt V0 (n=16) betrug 2,26 ± 3,03 ng/h/mg, bei V6 (n=4) 2,69 ± 3,69 ng/h/mg im Gegensatz zu V0 (n=31) 2,11 ± 2,68 ng/h/mg und V6 (n=9) 1,61 ± 2,65 ng/h/mg beim Gesamtkollektiv der unipolar depressiven Patienten. Bei der Kontrollgruppe betrug die Aktivität 3,35 ± 3,34 ng/h/mg.

Somit war die Aktivität der HMT bei den Early-Improvern höher und näher an dem der gesunden Kontrollprobanden als beim Gesamtkollektiv der unipolar depressiven Patienten und näherte sich, entgegen dessen Entwicklung weiter den gesunden Kontrollen an.

Klinisch hatte das Kollektiv der Early-Improver zum Zeitpunkt V0 im Durchschnitt eine ausgeprägtere Symptomatik (HAMD 23,06; MADRS 32,88) im Vergleich zum Gesamtkollektiv der unipolar Depressiven (HAMD 21,03; MADRS 29,58), verbesserte diese jedoch schon innerhalb der ersten zwei Wochen um fast 50 % (HAMD 11,87; MADRS 16,31) und besaß zum Zeitpunkt V6 eine deutlich schwächere Symptomatik (HAMD 8,25; MADRS 9,75) als das Gesamtkollektiv der unipolar Depressiven.

Wir untersuchten weiterhin das Kollektiv der Non-Early-Improver und fanden wie schon bei den Non-Respondern im Vergleich eine höhere Aktivität der HDM (V0: 552,43 ± 251,95 ng/h/mg) und eine niedrigere HMT-Aktivität (V0: 2,07 ± 2,37 ng/h/mg).

Im statistischen Vergleich mit dem Kollektiv der Early-Improver fand sich jedoch weder in der HDM-Aktivität (p = 0,580), noch in der HMT-Aktivität (p = 0,552) ein signifikanter Unterschied. Parallel zu den Beobachtungen bei 4.9.1 ergab sich ein deutlicher Unterschied in den Aktivitäten zwischen den Kollektiven der Non-Early-Improver und den gesunden Kontrollen mit p = 0,051 bei der HDM und p = 0,096 bei der HMT.

Ebenfalls wie in der Gruppe der Non-Responder zeigte sich die depressive Symptomatik bei V0 bei den Non-Early-Improvern schwächer ausgeprägt (MADRS 26,07 ± 9,90 und HAMD 18,87 ± 6,69), im weiteren Verlauf folgte jedoch eine nicht-signifikante (MADRS p = 0,585 und HAMD p = 0,532) Verbesserung.

Insgesamt fand sich in dieser Gruppe somit eine deutlich schlechtere klinische Entwicklung innerhalb unseres Beobachtungszeitraums von 6 Wochen.

Es zeigte sich, dass sowohl bei den Early-Improvern als auch bei den Respondern die Enzymaktivitäten bei V0 im Mittel näher bei denen der gesunden Kontrollgruppe lagen und sich diesen im Verlauf, außer bei der HMT bei den Respondern, auch annäherten.

Jedoch sind gerade im Verlauf betrachtet die Fallzahlen sehr niedrig, so dass man keine statistisch relevanten Ergebnisse erhalten konnte.

Diese Ergebnisse lassen parallel zu den Ergebnissen beim Kollektiv der Responder den Schluss zu, dass sich eine Evaluierung der H3K4-Methylierung zur Prädiktion eines Therapieerfolges bzw. zur Überwachung einer antidepressiven Therapie eignen könnte.

Wie bei Henkel et al. beschrieben, war auch bei uns die klinische Entwicklung bei den Patienten die sich innerhalb der ersten zwei Wochen um 20% in den Ratingskalen verbesserten auch im Gesamtverlauf deutlich besser als bei den anderen Patienten mit

einem mittleren HAMD Endergebnis welches fast der Definition mancher Studien für Remission ($HAMD \leq 7$) nahekommt^{30 133}.

4.10 Einflussfaktor Tranylcypromin

Lee et al. fanden heraus, dass der bei depressiven Symptomatiken eingesetzte MAO-Hemmer Tranylcypromin die Aktivität der H3K4-Demethylase hemmt⁴⁵. Mit dem Wissen um diesen Einfluss untersuchten wir die Aktivitäten der 3 Patienten, die während unseres Studienzeitraums mit Tranylcypromin behandelt wurden. Anders als bei den Beobachtungen von Lee et al. konnten wir in unserer Studie diese Beobachtung nicht machen. Die Aktivität der HDM war bei V0 mit $450 \pm 180,01$ ng/h/mg zwar geringer als im Gesamtkollektiv mit $529,72 \pm 303,24$ ng/h/mg, stieg im Vergleich wie auch die Aktivität des Gesamtkollektives, an. Die Aktivität der HMT nahm von $8,61 \pm 12,61$ ng/h/mg bei V0 auf $2,55 \pm 0,08$ ng/h/mg bei V6 ab. Der Anfangswert von $8,61$ steht im großen Gegensatz zur mittleren Aktivität V0 von $2,75 \pm 4,38$ ng/h/mg im Gesamtkollektiv, die Varianz von Minimum $0,322$ ng/h/mg und Maximum $23,13$ ng/h/mg zeigt jedoch die große Streuung.

Da die allermeisten Patienten beim Einschluss in die Studie bereits antherapiert waren, kann keine Aussage zu den unmittelbaren Veränderungen nach Therapiebeginn mit Tranylcypromin gemacht werden. Darüberhinaus ist die Gruppengröße mit $n=3$ bei V0 und $n=2$ bei V6 zu klein, um allgemein gültige Aussagen treffen zu können.

4.11 Auswertung des Childhood Trauma Scale - CTQ

Die Auswertung des Childhood Trauma Questionnaire als geeignetes Beurteilungsinstrument zur retrospektiven Erfassung von traumatischen Erfahrungen in der Kindheit war für uns in doppelter Hinsicht interessant. Konnte zum einem bei Klein, Roniger et al. ein Zusammenhang zwischen kindlichen Trauma und Depression hergestellt werden, ist zum anderen die Verbindung von Traumata und epigenetischen Veränderungen nicht nur in den Fokus der Forschung sondern auch der allgemeinen Medien gekommen¹³⁴.

Bei ca. einem Drittel der von uns eingeschlossenen Patienten lagen mehrere Formen von Traumata in der Kindheit vor. Eine Anzahl die sich weitestgehend mit der in Studien beschriebenen Zahlen deckt, ist doch von 36 Prozent aller unipolar depressiven Patienten und über die Hälfte der bipolaren Patienten mit kindlichem Trauma die Rede^{23 59}. Zum Teil deutlich unterschied sich unser Kollektiv von dem der in repräsentativen Studien angenommenen Verteilung in der Gesamtbevölkerung in Deutschland, in der z.B. laut Hauser et al 1,6 % über schweren emotionalem Missbrauch berichten versus 5,5% in unserer Studie¹³⁵.

In unserer Studie wurde ein signifikanter Missbrauch / eine signifikante Vernachlässigung ab dem Schweregrad 3 des CTQ angenommen. Es zeigten sich im Vergleich der Enzymaktivitäten zwischen Patienten mit Missbrauch versus Patienten ohne bzw. mit geringem Missbrauch leichte und den Kontrollprobanden deutliche Unterschiede.

Mithilfe des Mann-Whitney-U Tests wurden diese Unterschiede auf Signifikanz überprüft und so zeigten sich trotz der geringen Fallzahlen ($n \leq 15$) gerade bei der HMT teilweise signifikante Unterschiede in der Aktivität zwischen Patienten mit Missbrauch

und gesunder Kontrollgruppe. Allerdings bleibt zu beachten, dass der CTQ nur in der Gruppe der Patienten und nicht bei den gesunden Kontrollprobanden erhoben wurde, sodass über etwaige Traumen in dieser Gruppe nichts bekannt ist.

In einer Studie von Perroud et al. konnte eine höhere Methylierung eines bestimmten Genlokus bei depressiven Patienten mit Traumen in der Kindheit gefunden werden. Es zeigte sich, dass insbesondere sexueller Missbrauch und dessen Schweregrad positiv mit dem Grad der Methylierung eines Promotorgens korreliert, welcher mit der unipolaren Depression assoziiert ist ⁹⁰.

Eine Beobachtung, die in unserer Studie nicht gemacht werden konnte. Bei den 14 Patienten, die von einem sexuellen Missbrauch berichteten, zeigte sich im Vergleich der Enzymaktivitäten kein signifikanter Unterschied zu den gesunden Kontrollprobanden und zu den übrigen Patienten. Zwar wurde sowohl bei Perroud et al. als auch in unserer Studie die Methylierung in Zellen des peripheren Blutes bestimmt, jedoch wurde bei Perroud et al. die Methylierung eines bestimmten Genlokuses und in unserer Studie die Aktivität zweier Enzyme bestimmt.

Beim Vergleich innerhalb des Patientenkollektives zeigte sich zwar eine im Mittel leicht veränderte Aktivität jedoch konnte sich mit z.B. teils erhöhten HDM-Aktivitätswerten bei emotionalem Missbrauch und erniedrigten bei physischer Vernachlässigung keine allgemeine Richtung feststellen. Die Prüfung auf Signifikanz eines Unterschiedes war nur bei der Patientengruppe die in ihrer Kindheit eine physische Vernachlässigung erfuhren und der Aktivität der HMT erfolgreich. Bei allen anderen Subgruppen konnte sich kein signifikanter Unterschied in der Enzymaktivität bei Traumata in der Kindheit feststellen zur Enzymaktivität der anderen Patienten.

In Studien wurde bei reduzierter mütterlicher Fürsorge in den Hippocampi von Ratten eine verminderte H3K4-Methylierung festgestellt ⁸⁹.

In unserer Studie findet sich jedoch bei emotionaler Vernachlässigung in der Kindheit, die als Vergleich zur reduzierten mütterlichen Fürsorge herangezogen werden könnte, eine erhöhte Aktivität der HMT. Eine Vergleichbarkeit der beiden Studien ist aufgrund der verschiedenen Modelle und der geringen Fallzahl in unserer Studie jedoch schwierig. Gerade die Aktivität der HMT war großen Schwankungen unterworfen und so kann, bei geringer Fallzahl wie im Falle der emotionalen Vernachlässigung (n=12), die hohe Aktivität auch dem Zufall geschuldet sein.

In der Spearman Korrelationsanalyse zeigte sich im Vergleich mit der mithilfe des MADRS evaluierten Schwere der klinischen Symptomatik und des CTQ evaluierten Missbrauches keine signifikante Korrelation.

Patienten die gleich von mehreren traumatischen Ereignissen in ihrer Kindheit berichten können, zeigen oftmals eine stärkere depressive Symptomatik ²³. Zugleich zeigt dieses Patientenkollektiv ein schlechteres Ansprechen auf antidepressive Pharmakotherapie und eine längere Krankheitsdauer als depressive Patienten, die nicht von kindlichen Traumen berichten ¹³⁶.

Bei den 17 Patienten unserer Studie, die von mehr als einem traumatischen Ereignis berichteten, war die klinische Symptomatik bei MADRS und HAMD im Mittel ein wenig leichter ausgeprägt. Beim Selbstbeurteilungsbogen BDI sahen sich die Patienten etwas stärker erkrankt als im Vergleich zur Gesamtgruppe und der CGI als globale Krankheitseinschätzung ordnete die Patienten auch im Mittel kränker ein. Die YMRS, als Ratingskala für manische Symptome war im Mittel weniger ausgeprägt, jedoch befand

sich unter den 17 Patienten mit mehreren traumatischen Erlebnissen nur einer, der an einer manischen Episode litt.

Somit konnte die von Negele et al. 2015 gemachten Beobachtungen in unserem Patientenkollektiv nicht beschrieben werden. Die Ursache dafür kann nur vermutet werden, jedoch könnte auch hier wieder die niedrige Fallzahl von $n = 17$ Patienten ein Grund für dieses nicht repräsentative Ergebnis sein.

Analog zu dem von Klein et al. 2009 beschriebenen Phänomen konnten diese 17 Patienten unter Therapie ihre Symptomatik langsamer verbessern als das Gesamtkollektiv¹³⁶. Die Abnahme der Symptomatik innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 6 Wochen war deutlich geringer und zudem nicht signifikant, was aber selbstverständlich auch der geringen Größe des beobachteten Kollektivs geschuldet sein könnte. Desweiteren gab vom Kollektiv der Responder ($n=9$) nur ein Patient mehrere kindliche Traumata an. Auch konnten 50% der Patienten zum Kollektiv der Early-Improver gezählt werden, jedoch waren im Kollektiv der Patienten mit mehreren kindlichen Traumata nur 25% Early-Improver.

Es fanden sich Einflüsse von Traumata in der Kindheit auf die Aktivität des epigenetischen Prozesses der DNA-Methylierung in der Literatur⁹⁹. Auch konnte eine Veränderung der Aktivität der DNA-Methylierung bei mit Stress und auch mit kindlichen Traumata assoziierten psychiatrischen Erkrankungen wie der unipolaren Depression festgestellt werden¹⁰⁰.

Einflüsse von diesen Traumata auf die Aktivitäten der H3K4-De- und -Methylierung sind gegenwärtig noch nicht beschrieben. So kann sich die Diskussion der Ergebnisse leider nicht auf Vergleichsliteratur stützen. Trotzdem bleibt die Vermutung, dass sich durch den beschriebenen Einfluss der Traumata auf die DNA – auch ein Einfluss auf die Histon-Methylierung finden lasse⁸⁰.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigten keinen deutlichen Unterschied in der Enzymaktivität der HDM und HMT bei Patienten mit evaluierten Traumata in der Kindheit. Die Aktivitäten der beiden Enzyme waren deutlich unterschiedlich zu denen der Kontrollgruppe, aber dies ist eine Beobachtung die auf das gesamte Patientenkollektiv zutrifft. Im Vergleich mit der klinischen Symptomatik zeigte sich in unserer Studie weder eine Korrelation der Stärke der Traumata mit der Stärke der Symptomatik noch eine ausgeprägtere Symptomatik bei den Betroffenen.

Was festgestellt werden konnte war, dass im 6-wöchigen Beobachtungszeitraum Patienten mit kindlichen Traumata sich in ihrer Symptomatik langsamer und weniger verbesserten als der Rest des Patientenkollektivs. Wie bei den anderen Unterpunkten in der Diskussion sollte auf die geringe Größe des beobachteten Kollektivs und die Höhe des Drop Outs hingewiesen werden, welche eine statistisch signifikante Auswertung erschwerte.

4.12 Limitationen

Für einen aussagekräftigen Gewinn an Erkenntnissen ist die Zahl der Studienpatienten sicherlich als eher gering zu bewerten. Dadurch, dass mehrere Aspekte der affektiven Erkrankung untersucht wurden, wurde die Fallzahl weiter unterteilt und das zu untersuchende Kollektiv sehr klein. Dennoch kann gerade auch die Heterogenität der rekrutierten Patienten als positiv für einen Erkenntnisgewinn betrachtet werden.

Die Beobachtungsdauer von 6 Wochen könnte eine weitere Einschränkung der Beurteilbarkeit darstellen, da die durchschnittliche Länge einer Krankheitsphase bei affektiven Erkrankungen deutlich länger ist und somit die weitere Entwicklung sowohl der Klinik als auch der Enzymaktivität nicht beobachtet werden konnte.

Die Drop Out Rate von 61,81% zeigte wie schwierig solche längeren Beobachtungszeiträume mit dem klinischen Alltag zu verbinden sind und verkürzte darüberhinaus in vielen Fällen den Beobachtungszeitraum.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel dieser Studie war die Aktivitäten der Histon Methyltransferase und der Histon Demethylase im peripheren Blut auf Zusammenhänge mit den affektiven Erkrankungen bzw. deren Krankheitsverläufen zu untersuchen.

Nach der statistischen Auswertung der gesammelten Daten zeigte sich, dass die Aktivitäten der HMT und der HDM der untersuchten Patienten, sich vor allem bei unipolar depressiven Patienten deutlich von denen der Kontrollgruppe unterschieden. Dieser Unterschied war umso größer, je ausgeprägter die Symptomatik (MADRS >30) der Patienten war.

Man geht davon aus, dass die H3K4-Methylierung ein Mediator der aktivierten Transkription und verantwortlich für eine umfassende epigenetische Markierung ist.

So könnte man nach Auswertung unserer Daten die Vermutung anstellen, dass in dieser geringeren epigenetischen Markierung und gestörten Transkription und folglich gestörten Genexpression einer der Gründe für die Entstehung affektiver Erkrankungen liegen könnte.

Eine signifikante Korrelation zwischen der Ausprägung der Symptomatik und der Enzymaktivität zeigte sich in den statistischen Berechnungen jedoch nicht.

Das Kollektiv der unipolar depressiven Patienten wurde weiterhin unterteilt in Responder, also Patienten die sich (gemessen an der klinischen MADRS Skala) innerhalb des Beobachtungszeitraums um 50% verbesserten und in Early-Improver, Patienten die sich innerhalb der ersten 2 Wochen um 20 % (wiederum anhand der MADRS Skala gemessen) verbesserten.

Beide Gruppen verbesserten ihre klinische Symptomatik, wie bereits von Henkel et al. beschrieben, deutlich rapider und weitaus ausgeprägter als die Non-Responder bzw. Non-Early-Improver innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Interessanterweise lagen die Enzymaktivitäten dieser beiden Gruppen auch deutlich näher an denen der gesunden Kontrollgruppe. Ein Ergebnis welches die Vermutung erlaubt, dass sich die Bestimmung der Histonmethylierung zur Evaluierung einer antidepressiven Therapie eignen könnte.

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich unter Therapie eine deutliche Verbesserung der Symptomatik der Patienten, jedoch konnte nur eine leichte und nicht signifikante Veränderung der Aktivität festgestellt werden.

Aufgrund der hohen Drop Out Rate, von anfänglich 54 Patienten waren bei der vierten Visite V6 nach 6 Wochen nur noch 21 Patienten zu evaluieren, war die statistische Auswertung dieser Studie erschwert.

Um den Einfluss von Umweltfaktoren auf die Aktivitäten unserer untersuchten epigenetisch relevanten Enzyme zu untersuchen verglichen wir diese mit den Ergebnissen des CTQ, dem Childhood Trauma Questionnaire. Es konnte sich zeigen, dass ähnlich wie in der Literatur beschrieben ca. ein Drittel der Patienten mehrere Arten von kindlichem Trauma erlebten und diese Patienten sich unter Therapie langsamer verbesserten. Ein signifikanter Unterschied der Enzymaktivitäten zwischen Patienten mit Traumen und Patienten ohne kindliche Traumen fand sich jedoch nicht.

Bis zum heutigen Zeitpunkt gibt es wenig vergleichbare veröffentlichte Arbeiten mit ähnlichem Studiendesign zu diesem Thema, sodass eine vergleichende Einordnung nicht allein wegen der geringen Fallzahl schwierig ist.

Wir konnten aufzeigen, dass die Aktivitäten der HMT und HDM sich bei Patienten, die an einer affektiven Erkrankung leiden, deutlich von denen Gesunder unterscheidet.

Um Aussagen zum Verlauf unter der Therapie bzw. zu einem Zusammenhang zu Traumata in der Kindheit treffen zu können ist sicherlich eine Fortführung dieser Studie mit einer größeren Anzahl von Probanden notwendig.

6 Literaturverzeichnis

1. Titelthema Stern 07.05.2015 . Wege aus der Depression. Stern 20 / 2015 .
2. Hurley. Grandma's Experiences Leave a Mark on Your Genes. Discover 2013.
3. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. PLoS medicine 2013;10:e1001547.
4. Hilty DM, Leamon MH, Lim RF, Kelly RH, Hales RE. A review of bipolar disorder in adults. Psychiatry 2006;3:43-55.
5. Craddock N, Jones I. Molecular genetics of bipolar disorder. The British journal of psychiatry Supplement 2001;41:s128-33.
6. Feinberg AP. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. Nature 2007;447:433-40.
7. Hans-Jürgen Möller GL, Hans-Peter Kapfhammer et al. Psychiatrie und Psychotherapie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007;3. Auflage:S.400.
8. Jacobi F, Hofler M, Strehle J, et al. [Mental disorders in the general population : Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH)]. Der Nervenarzt 2014;85:77-87.
9. Ebert-Rall T. So erkennen Hausärzte eine Depression. ÄrzteZeitung 03 / 2013.
10. Prof. Dr. Boris Augurzky DTS. Allianz Report Depression. 2010:S. 24-34.
11. Henn FA, Vollmayr B. Basic pathophysiological mechanisms in depression: what are they and how might they affect the course of the illness? Pharmacopsychiatry 2004;37 Suppl 2:S152-6.
12. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. Archives of general psychiatry 2005;62:529-35.
13. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. The American journal of psychiatry 1965;122:509-22.
14. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. The British journal of psychiatry : the journal of mental science 1967;113:1237-64.
15. Dilsaver SC. Cholinergic mechanisms in depression. Brain research 1986;396:285-316.
16. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. International journal of clinical practice 2007;61:2030-40.
17. Lieb R, Isensee B, Hofler M, Wittchen HU. Parental depression and depression in offspring: evidence for familial characteristics and subtypes? Journal of psychiatric research 2002;36:237-46.
18. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GC, Ripke S, Wray NR, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. Molecular psychiatry 2013;18:497-511.
19. Reckow S, Gormanns P, Holsboer F, Turck CW. Psychiatric disorders biomarker identification: from proteomics to systems biology. Pharmacopsychiatry 2008;41 Suppl 1:S70-7.
20. Stockmeier CA, Rajkowska G. Cellular abnormalities in depression: evidence from postmortem brain tissue. Dialogues in clinical neuroscience 2004;6:185-97.
21. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. International clinical psychopharmacology 2006;21 Suppl 1:S11-5.
22. Brown GW, Harris T. Social origins of depression: a reply. Psychological medicine 1978;8:577-88.

23. Negele A, Kaufhold J, Kallenbach L, Leuzinger-Bohleber M. Childhood Trauma and Its Relation to Chronic Depression in Adulthood. *Depression Research and Treatment* 2015;2015:11.
24. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:693-710.
25. DGPPN. S3-Leitlinie/nationale Versorgungsleitlinie unipolare Depression Langfassung. 2015 ; 2 Auflage: 93 - 119.
26. Varghese FP, Brown ES. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Major Depressive Disorder: A Brief Primer for Primary Care Physicians. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry* 2001;3:151-5.
27. Maes M. The immunoregulatory effects of antidepressants. *Human psychopharmacology* 2001;16:95-103.
28. Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee HB, Bienvenu OJ, Zandi P. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Archives of general psychiatry* 2008;65:513-20.
29. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Archives of general psychiatry* 1992;49:809-16.
30. Henkel V, Seemuller F, Obermeier M, et al. Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *Journal of affective disorders* 2009;115:439-49.
31. Keller MB, Boland RJ. Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biological psychiatry* 1998;44:348-60.
32. Keitner GI, Miller IW. Family functioning and major depression: an overview. *The American journal of psychiatry* 1990;147:1128-37.
33. Hirschfeld RM. The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry* 2001;3:244-54.
34. Strauß S. *Klinische Interviews und Ratingskalen*. Hogrefe Göttingen 2005.
35. Redei EE, Andrus BM, Kwasny MJ, et al. Blood transcriptomic biomarkers in adult primary care patients with major depressive disorder undergoing cognitive behavioral therapy. *Translational psychiatry* 2014;4:e442.
36. Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 2014;48:102-11.
37. Guidotti A, Auta J, Davis JM, et al. Toward the identification of peripheral epigenetic biomarkers of schizophrenia. *Journal of neurogenetics* 2014;28:41-52.
38. DIMDI. *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification Version 2016 mit Aktualisierungen vom 21.12.2015*. 2016.
39. DGPPN. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression Langfassung 2. Auflage, 2015:44-7.
40. Nierenberg AA, Katz J, Fava M. A critical overview of the pharmacologic management of treatment-resistant depression. *The Psychiatric clinics of North America* 2007;30:13-29.

41. Karow. 12.2.2 Tricyclische Antidepressiva Dr. med. Thomas Karow Köln 2012;20:995.
42. Kennedy SH, Andersen HF, Thase ME. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Current medical research and opinion* 2009;25:161-75.
43. Karow. 12.2.5 Selektive Serotonin Reuptake Hemmer SSRI. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* Dr. med. Thomas Karow Köln 2012;20:1003.
44. Karow. 12.2.4 Atypische Antidepressiva. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* Dr. med. Thomas Karow Köln 2012;20:1000.
45. Lee MG, Wynder C, Schmidt DM, McCafferty DG, Shiekhattar R. Histone H3 lysine 4 demethylation is a target of nonselective antidepressive medications. *Chemistry & biology* 2006;13:563-7.
46. Karow. 12.2.6 Mao-Hemmer. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* Dr. med. Thomas Karow Köln 2012;20:1005.
47. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert review of neurotherapeutics* 2006;6:1249-65.
48. Müller-Oerlinghausen B. Bipolar disorder. *The Lancet* 2002;359:241 - 7.
49. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *Journal of affective disorders* 2000;59 Suppl 1:S5-S30.
50. Bowden CL. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *Journal of affective disorders* 2005;84:117-25.
51. Yutzy SH, Woofter CR, Abbott CC, Melhem IM, Parish BS. The increasing frequency of mania and bipolar disorder: causes and potential negative impacts. *The Journal of nervous and mental disease* 2012;200:380-7.
52. Machado-Vieira R, Soeiro-De-Souza MG, Richards EM, Teixeira AL, Zarate CA, Jr. Multiple levels of impaired neural plasticity and cellular resilience in bipolar disorder: developing treatments using an integrated translational approach. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 2014;15:84-95.
53. Walss-Bass C, Escamilla MA, Raventos H, et al. Evidence of genetic overlap of schizophrenia and bipolar disorder: linkage disequilibrium analysis of chromosome 18 in the Costa Rican population. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 2005;139B:54-60.
54. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nature genetics* 2008;40:1056-8.
55. Benes FM, Kwok EW, Vincent SL, Todtenkopf MS. A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. *Biological psychiatry* 1998;44:88-97.
56. Baumann B, Bogerts B. Neuroanatomical studies on bipolar disorder. *The British journal of psychiatry Supplement* 2001;41:s142-7.
57. Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar disorders* 2002;4:80-8.
58. Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson B, et al. Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes: a preliminary investigation. *Archives of general psychiatry* 1998;55:702-7.

59. Leverich GS, Post RM. Course of bipolar illness after history of childhood trauma. *Lancet* 2006;367:1040-2.
60. Schneck CD. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 2006;67 Suppl 11:22-7.
61. Goldberg JF, McElroy SL. Bipolar mixed episodes: characteristics and comorbidities. *The Journal of clinical psychiatry* 2007;68:e25.
62. El-Mallakh RS, Hollifield M. Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis. *The Psychiatric quarterly* 2008;79:139-50.
63. Perron BE, Howard MO, Nienhuis JK, Bauer MS, Woodward AT, Kilbourne AM. Prevalence and burden of general medical conditions among adults with bipolar I disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of clinical psychiatry* 2009;70:1407-15.
64. DGBS e.V. und DGPPN e.V. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. 2014:330.
65. Connolly KR, Thase ME. The clinical management of bipolar disorder: a review of evidence-based guidelines. *The primary care companion for CNS disorders* 2011;13.
66. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of general psychiatry* 2007;64:442-55.
67. Goodwin GM, Consensus Group of the British Association for P. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology* 2009;23:346-88.
68. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *The Cochrane database of systematic reviews* 2001:CD003013.
69. Macritchie KA, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, Goodwin GM. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *The Cochrane database of systematic reviews* 2001:CD003196.
70. Karow. Mood Stabilizer. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie Dr. med. Thomas Karow Köln*; 2015;23:1018.
71. Roland Ricken MP, Michael Bauer - Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen DGBS. *Bipolare Störungen: Pharmakotherapie. Psychiatrie und Psychotherapie* 2007;1: 129-48.
72. Karow. 12.2.9 Lithium. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie Dr. med. Thomas Karow Köln*; 2012;20:1007.
73. Abelaira HM, Reus GZ, Ribeiro KF, et al. Lamotrigine treatment reverses depressive-like behavior and alters BDNF levels in the brains of maternally deprived adult rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2012;101:348-53.
74. Karow. Lamotrigin. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie Dr. med. Thomas Karow Köln*; 2015;23:959.
75. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *The Journal of biological chemistry* 2001;276:36734-41.
76. Karow. 11.3.2.3 Valproinsäure. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie Dr. med. Thomas Karow Köln*; 2012;20:948.
77. Karow. 12.3.3 Atypische Neuroleptika. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie Dr. med. Thomas Karow Köln*; 2012;20:1025 - 7.
78. Sajatovic M, Subramoniam M, Fuller MA. Risperidone in the treatment of bipolar mania. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2006;2:127-38.

79. Autry AE, Monteggia LM. Epigenetics in suicide and depression. *Biological psychiatry* 2009;66:812-3.
80. Rose NR, Klohe RJ. Understanding the relationship between DNA methylation and histone lysine methylation. *Biochimica et biophysica acta* 2014;1839:1362-72.
81. Renthal W, Nestler EJ. Chromatin regulation in drug addiction and depression. *Dialogues in clinical neuroscience* 2009;11:257-68.
82. Yehuda R, Daskalakis NP, Bierer LM, et al. Holocaust Exposure Induced Intergenerational Effects on FKBP5 Methylation. *Biological psychiatry* 2015.
83. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2008;105:17046-9.
84. Szyf M, McGowan P, Meaney MJ. The social environment and the epigenome. *Environmental and molecular mutagenesis* 2008;49:46-60.
85. Bartova E, Krejci J, Harnicarova A, Galiova G, Kozubek S. Histone modifications and nuclear architecture: a review. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society* 2008;56:711-21.
86. Berger SL. The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature* 2007;447:407-12.
87. Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell research* 2011;21:381-95.
88. Tian X, Fang J. Current perspectives on histone demethylases. *Acta biochimica et biophysica Sinica* 2007;39:81-8.
89. Bagot RC, Zhang TY, Wen X, et al. Variations in postnatal maternal care and the epigenetic regulation of metabotropic glutamate receptor 1 expression and hippocampal function in the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012;109 Suppl 2:17200-7.
90. Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, et al. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Translational psychiatry* 2011;1:e59.
91. Shen E, Shulha H, Weng Z, Akbarian S. Regulation of histone H3K4 methylation in brain development and disease. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 2014;369.
92. Iwase S, Lan F, Bayliss P, et al. The X-linked mental retardation gene SMCX/JARID1C defines a family of histone H3 lysine 4 demethylases. *Cell* 2007;128:1077-88.
93. Gupta S, Kim SY, Artis S, et al. Histone methylation regulates memory formation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2010;30:3589-99.
94. Covington HE, 3rd, Maze I, Sun H, et al. A role for repressive histone methylation in cocaine-induced vulnerability to stress. *Neuron* 2011;71:656-70.
95. Cruceanu C, Alda M, Nagy C, Freemantle E, Rouleau GA, Turecki G. H3K4 trimethylation in synapsin genes leads to different expression patterns in bipolar disorder and major depression. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 2013;16:289-99.
96. Sun H, Kennedy PJ, Nestler EJ. Epigenetics of the depressed brain: role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2013;38:124-37.

97. Auta J, Smith RC, Dong E, et al. DNA-methylation gene network dysregulation in peripheral blood lymphocytes of schizophrenia patients. *Schizophrenia research* 2013;150:312-8.
98. Numata S, Ishii K, Tajima A, et al. Blood diagnostic biomarkers for major depressive disorder using multiplex DNA methylation profiles: discovery and validation. *Epigenetics : official journal of the DNA Methylation Society* 2015;10:135-41.
99. Lutz PE, Turecki G. DNA methylation and childhood maltreatment: from animal models to human studies. *Neuroscience* 2014;264:142-56.
100. Klengel T, Pape J, Binder EB, Mehta D. The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. *Neuropharmacology* 2014;80:115-32.
101. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1960;23:56-62.
102. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Reed C, et al. Validity and reliability of the Hamilton depression rating scale (5 items) for manic and mixed bipolar disorders. *The Journal of nervous and mental disease* 2009;197:682-6.
103. Williams JB, Kobak KA, Bech P, et al. The GRID-HAMD: standardization of the Hamilton Depression Rating Scale. *International clinical psychopharmacology* 2008;23:120-9.
104. Hawley CJ, Gale TM, Sivakumaran T, Hertfordshire Neuroscience Research g. Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value. *Journal of affective disorders* 2002;72:177-84.
105. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 1979;134:382-9.
106. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry* 1961;4:561-71.
107. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 1978;133:429-35.
108. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry* 2007;4:28-37.
109. Spielmans GI, McFall JP. A comparative meta-analysis of Clinical Global Impressions change in antidepressant trials. *The Journal of nervous and mental disease* 2006;194:845-52.
110. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum* 1987;334:1-100.
111. Wingenfeld K, Spitzer C, Mensebach C, et al. [The German version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): preliminary psychometric properties]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 2010;60:442-50.
112. Klinitzke G, Romppel M, Hauser W, Brahler E, Glaesmer H. [The German Version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): psychometric characteristics in a representative sample of the general population]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 2012;62:47-51.
113. Lequin RM. Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Clinical chemistry* 2005;51:2415-8.
114. Abcam. Protocol Booklet- H3K4 Methyltransferase References for Histone H3 (K4) Methyltransferase Activity Quantification Assay Kit (ab113452). 2012.
115. Abcam. Protocol Booklet H3K4 Demethylase References for Histone Demethylase (H3K4) Activity Quantification Assay Kit (ab113455). 2014.

116. IBM. SPSS 22. 2013.
117. Schottenbauer MA, Glass CR, Arnkoff DB, Tendick V, Gray SH. Nonresponse and dropout rates in outcome studies on PTSD: review and methodological considerations. *Psychiatry* 2008;71:134-68.
118. Arnow BA, Blasey C, Manber R, et al. Dropouts versus completers among chronically depressed outpatients. *Journal of affective disorders* 2007;97:197-202.
119. Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, et al. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychological medicine* 2004;34:597-611.
120. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annual review of public health* 2013;34:119-38.
121. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Archives of general psychiatry* 2005;62:1097-106.
122. Hauser M, Pfennig A, Ozgurdal S, Heinz A, Bauer M, Juckel G. Early recognition of bipolar disorder. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2007;22:92-8.
123. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Handlungsleitlinie Depression aus Empfehlungen zur Therapie der Depression Arzneiverordnung in der Praxis, Band 33 Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen), Juli 2006 (2. Auflage). 2006.
124. Santarsieri D, Schwartz TL. Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians. *Drugs in context* 2015;4:212290.
125. Xu J, Andreassi M. Reversible histone methylation regulates brain gene expression and behavior. *Hormones and behavior* 2011;59:383-92.
126. Heo M, Murphy CF, Meyers BS. Relationship between the Hamilton Depression Rating Scale and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in depressed elderly: a meta-analysis. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2007;15:899-905.
127. Turkoz I, Fu DJ, Bossie CA, Sheehan JJ, Alphs L. Relationship between the clinical global impression of severity for schizoaffective disorder scale and established mood scales for mania and depression. *Journal of affective disorders* 2013;150:17-22.
128. Farabaugh A, Sonawalla S, Johnson DP, et al. Early improvements in anxiety, depression, and anger/hostility symptoms and response to antidepressant treatment. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* 2010;22:166-71.
129. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, et al. Further evidence that a placebo response to antidepressants can be identified. *The American journal of psychiatry* 1993;150:566-70.
130. Benazzi F. The Montgomery Asberg Depression Rating Scale in bipolar II and unipolar out-patients: a 405-patient case study. *Psychiatry and clinical neurosciences* 1999;53:429-31.
131. Carneiro AM, Fernandes F, Moreno RA. Hamilton depression rating scale and montgomery-asberg depression rating scale in depressed and bipolar I patients: psychometric properties in a Brazilian sample. *Health and quality of life outcomes* 2015;13:42.
132. Muhlbacher M, Egger C, Kaplan P, et al. [Reliability and concordance validity of a German version of the Young Mania Rating Scale (YMRS-D)]. *Neuropsychiatrie : Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation : Organ der Gesellschaft Osterreichischer Nervenärzte und Psychiater* 2011;25:16-25.

133. Riedel M, Moller HJ, Obermeier M, et al. Response and remission criteria in major depression--a validation of current practice. *Journal of psychiatric research* 2010;44:1063-8.
134. Klein JP, Roniger A, Schweiger U, Spath C, Brodbeck J. The association of childhood trauma and personality disorders with chronic depression: A cross-sectional study in depressed outpatients. *The Journal of clinical psychiatry* 2015;76:e794-801.
135. Hauser W, Schmutzer G, Brahler E, Glaesmer H. Maltreatment in childhood and adolescence: results from a survey of a representative sample of the German population. *Deutsches Arzteblatt international* 2011;108:287-94.
136. Klein DN, Arnow BA, Barkin JL, et al. Early adversity in chronic depression: clinical correlates and response to pharmacotherapy. *Depression and anxiety* 2009;26:701-10.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

BDI	Beck Depression Inventory
CGI-Skala	Clinical Global Impression Scale
EM	Emotionaler Missbrauch
EV	Emotionle Vernachlässigung
GABA	γ -Aminobuttersäure
HAMD	Hamilton rating scale for depression
H	(engl. hour) Stunde
HPA	(engl. hypothalamic-pituitary-adrenal) hypothalamisch-hypophysal-adrenerg
HMT	Histon-Methyltransferase
HDM	Histon-Demethyltransferase
HWZ	Halbwertszeit
IBM	International Business Machines Corporation
ICD-10	(engl. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Ausgabe Nr. 10
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MAO	Monoaminoxidase
mg	Milligramm
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
ng	Nanogramm
NW	Nebenwirkungen
PM	Physischer Missbrauch
PV	Physische Vernachlässigung
SM	Sexueller Missbrauch
SSRI	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren
SPSS	Superior Performing Software System
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UKU	(dänisch Udvalg for Kliniske Undersøgeleser) Komitee für Klinische Forschung
WHO	(engl. World Health Organisation) Weltgesundheitsorganisation
YMRS	Young Mania Rating Scale

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Modell zur Ätiopathogenese von Depressionen	5
Abbildung 2 Übersicht der epigenetischen Modifizierungen des Chromatingerüsts	20
Abbildung 3 Übersicht der Histonmethylierung.....	22
Abbildung 4 Anzahl der Studienpatienten bei den einzelnen Visiten	33
Abbildung 5 Boxplot der HDM-Aktivitäten von Patienten V0 vs. Gesunde Kontrollen.....	40
Abbildung 6 Boxplot der HDM-Aktivitäten der einzelnen Untergruppen bei V0	41
Abbildung 7 Boxplot der HDM-Aktivitäten bei Patienten V0 vs. V6.....	42
Abbildung 8 Boxplot der HMT-Aktivitäten von Patienten V0 vs. Gesunde Kontrollen	45
Abbildung 9 Boxplot der HMT-Aktivitäten der einzelnen Untergruppen bei V0	45
Abbildung 10 Boxplot der HMT-Aktivitäten aller Patienten V0 vs. V6	47
Abbildung 11 Scatterplot: unipolare Depression Korrelation V6 MADRS/HDM.....	52
Abbildung 12 Scatterplot: unipolare Depression Korrelation V6 HAMD/HDM.....	52
Abbildung 13 Scatterplot: unipolare Depression Korrelation V6 YMRS/HDM	53
Abbildung 14 Scatterplot: unipolare Depression Korrelation V6 CGI/HDM	53

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 ICD-10 Codierung der unipolaren Depression	8
Tabelle 2 Übersicht der antidepressiven Pharmakotherapie.....	11
Tabelle 3 ICD-10 Codierung der bipolaren affektiven Erkrankung.....	16
Tabelle 4 Übersicht der verwendeten klinischen Messinstrumente.....	26
Tabelle 5 Übersicht über die während der Studie verschriebenen Antidepressiva.....	34
Tabelle 6 Übersicht über die während der Studie verschriebenen Antipsychotika.....	34
Tabelle 7 Übersicht über die während der Studie verschriebenen Mood Stabilizer	34
Tabelle 8 Übersicht über die während der Studie verschriebenen Hypnotika	34
Tabelle 10 Nebenwirkungen der pharmakologischen Therapie	35
Tabelle 11 Demographische Verteilung der unipolar depressiven Patienten	36
Tabelle 12 Demographische Verteilung der bipolaren und derzeit depressiven Patienten	37
Tabelle 13 Demographische Verteilung der bipolaren und derzeit manischen Patienten	38
Tabelle 14 Übersicht der HDM Aktivitäten	39
Tabelle 15 Vergleich der HDM-Aktivitäten von Patienten V0 vs. Gesunde Kontrollen.....	40
Tabelle 16 Korrelationsanalyse von Alter und HDM-Aktivität.....	42
Tabelle 17 Vergleich der HDM-Aktivitäten der Patienten V0 vs. V6	42
Tabelle 18 Vergleich der HDM-Aktivitäten von Patienten V6 vs. Gesunde Kontrollen.....	43
Tabelle 21 Korrelationsanalyse von Alter und HMT-Aktivität	46
Tabelle 22 Vergleich der HMT-Aktivitäten der Patienten V0 vs. V6	46
Tabelle 23 Vergleich der HMT-Aktivitäten von Patienten V6 vs. Gesunde Kontrollen	47
Tabelle 24 Gesamtkollektiv: Ergebnisse der klinischen Ratingskalen	48
Tabelle 25 Unipolare Depression: Ergebnisse der klinischen Ratingskalen	49
Tabelle 26 Bipolar derzeit depressiv: Ergebnisse der klinischen Ratingskalen	49
Tabelle 28 Gesamtkollektiv: Korrelationsanalyse HDM zu klinischen Ratingskalen.....	51
Tabelle 29 Unipolare Depression: Korrelationsanalyse HDM zu klinischen Ratingskalen	51
Tabelle 30 Bipolar aktuell depressiv: Korrelationsanalyse HDM zu klinischen Ratingskalen	54
Tabelle 31 Bipolar aktuell manisch: Korrelationsanalyse HDM zu klinischen Ratingskalen	54
Tabelle 32 Gesamtkollektiv: Korrelationsanalyse HMT zu klinischen Ratingskalen	54
Tabelle 34 Bipolar aktuell depressiv: Korrelationsanalyse HMT zu klinischen Ratingskalen	55
Tabelle 35 Bipolar aktuell manisch: Korrelationsanalyse HMT zu klinischen Ratingskalen	55
Tabelle 36 HDM und HMT-Aktivitäten der Gruppe der unipolar depressiven Responder	56
Tabelle 37 MADRS und HAMD – Ergebnisse der Gruppe der Responder	57
Tabelle 38 HDM und HMT-Aktivitäten der Gruppe der unipolar depressiven Non-Responder	57
Tabelle 39 MADRS und HAMD – Ergebnisse der Gruppe der Non-Responder	58
Tabelle 40 HDM und HMT-Aktivitäten der Gruppe der unipolar depressiven Early-Improver	58
Tabelle 41 MADRS und HAMD – Ergebnisse der Gruppe der Early-Improver	58
Tabelle 42 HDM und HMT-Aktivitäten der Gruppe der unipolar depressiven Non-Early Improver	59

Tabelle 43 MADRS und HAMD – Ergebnisse der Gruppe der Non-Early Improver.....	59
Tabelle 44 HDM und HMT-Aktivitäten der Patienten mit Tranylcypromineinnahme.....	60
Tabelle 45 Verteilung von kindheitlichem Trauma bei den Studienpatienten.....	61
Tabelle 46 HDM-Aktivität bei Patienten mit kindheitlichem Trauma.....	61
Tabelle 47 Unterschied der HDM-Aktivitäten bei Patienten mit kindheitlichem Trauma vs. Gesunde Kontrollprobanden.....	62
Tabelle 48 Unterschied der HDM-Aktivitäten bei Patienten mit kindheitlichem Trauma vs. Kollektiv der Patienten ohne diesen.....	62
Tabelle 49 HMT-Aktivität bei Patienten mit kindheitlichem Trauma.....	62
Tabelle 50 Unterschied der HMT-Aktivitäten bei Patienten mit kindlichem Trauma vs. Gesunde Kontrollprobanden.....	63
Tabelle 51 Unterschied der HMT-Aktivitäten bei Patienten mit kindlichem Trauma vs. Kollektiv der Patienten ohne diesen.....	63
Tabelle 52 Ergebnisse der klinischen Ratingskalen bei Patienten mit mehrfachen Traumata in der Kindheit.....	63
Tabelle 54 Korrelation MADRS V0 und Ausprägung des Traumas bei unipolar depressiven Patienten.....	64

7.4 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater PD Dr. Peter Zill und meinen Betreuern Dr. Richard Musil und PD Dr. Rebecca Schennach für die große Unterstützung, das Vertrauen und die Förderung, die sie mir zuteilwerden ließen. Insbesondere Herrn Dr. Richard Musil gilt mein Dank für seine geduldige und motivierende Art, die mir die letzten 5 Jahre immer wieder An- und Auftrieb gab.

Mein Dank geht zudem an den ehemaligen Direktor der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller und den aktuellen Direktor Prof. Dr. Peter Falkai für die Möglichkeit, in seinem Hause zu arbeiten und zu promovieren.

Ich danke den Mitarbeiterinnen im Labor PD Zill für die freundliche Zusammenarbeit und die Auswertung der Blutproben.

Meinen Freunden im Studium gilt der Dank für geteiltes Leid in unzähligen Stunden in einer von Münchens Bibliotheken, jedoch besonders für geteilte Freude in 7 wunderbaren Jahren Studium. Besonders gilt es mein ehemaliger Mitbewohner Johannes Beil hervorzuheben, dem ich vieles verdanke.

Meiner Freundin Laura Besora Casals verdanke ich den finalen Motivationsschub welcher zum Schreiben dieser Seiten führte.

Zuguterletzt gilt mein Dank meinen Eltern, die mir viele Türen öffneten und mir dadurch mein Studium erst ermöglichten und meiner Schwester Dr. Christina Dorr die immer ein offenes Ohr und hilfreiche Ratschläge für mich hatte.

7.5 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

***Epigenetische Biomarker bei Depression und
Bipolaren affektiven Erkrankungen***

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München den 11.12.2017
Ort, Datum

Johannes Dorr
Unterschrift Doktorand