

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

"Die Matrixmetalloproteinase im Liquor als mögliches gemeinsames patho-
physiologisches Korrelat der Depression und Schizophrenie"



Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gefion Marlen Girbig
aus Ulm

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Rebecca Schennach

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Beatrice Bachmeier
PD Dr. Theo Rein
Prof. Dr. Rainer Heinz Rupprecht

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. rer. nat. Peter Zill

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

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung und theoretischer Hintergrund	7
1.1 Schizophrenie	8
1.1.1 Epidemiologie	8
1.1.2 Verlauf und Prognose	8
1.1.3 Diagnostik	8
1.1.4 Klinische Symptomatik.....	9
1.1.5 Therapie	9
1.1.6 Ätiologie	10
1.2 Unipolare Depression	11
1.2.1 Epidemiologie	11
1.2.2 Verlauf und Prognose	11
1.2.3 Diagnostik	11
1.2.4 Therapie	13
1.2.5 Ätiologie	13
1.3 Matrixmetalloproteinase	14
1.3.1 Einteilung	14
1.3.2 Eigenschaften	15
1.3.3 Regulation und Aufgaben	15
1.4 Liquor cerebrospinalis	17
1.5 Blut-Hirn-Schranke und Blut-Liquor-Schrankenfunktion.....	18
2. Material und Methoden	20
2.1 Studiendesign und –ablauf.....	20
2.2 Studienteilnehmer.....	21
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	21
2.3 Messinstrumente	21
2.3.1 Basisdokumentation	21
2.3.2 Hamilton Depression Scale (HAMD).....	21
2.3.3 Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS).....	22
2.3.4 Positiv- und Negativ-Syndrom Skala (PANSS).....	22
2.3.5 Calgary Depression Scale für Schizophrenie (CDSS).....	23
2.4 Laboruntersuchungen	23
2.4.1 Probenuntersuchung	23
2.4.1.1 ELISA	23
2.5 Statistische Analyse	24
3. Ergebnisse.....	25
3.1 Stichprobenbeschreibung.....	25
3.1.1 Patientenkollektiv	25
3.2 MMP-Konzentrationen in Liquor und Plasma	29

3.2.1 MMP-9- Konzentration in Liquor und Plasma	29
3.2.2 MMP-2- Konzentration in Liquor und Plasma	31
3.2.3 MMP-3- Konzentration in Liquor und Plasma	33
3.3 Normalverteilungsanalyse der gemessenen MMP-Konzentrationen	35
3.4 Korrelationsanalyse der MMP-Konzentrationen in Liquor und Plasma.....	38
3.4.1 Korrelationsanalyse der MMP-9, -2 und -3-Konzentrationen	38
3.4.2 MMP-9 mit gesonderter Analyse	43
3.4.3 Korrelation von MMP-2- und MMP-3-Liquor- und Plasmakonzentrationen und krankheitsassoziierten Variablen	45
4. Diskussion	53
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	53
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	54
4.2.1 Diskussion der Untersuchungen zu MMP-9.....	54
4.2.2 Diskussion der Untersuchungen zu MMP-2.....	55
4.2.3 Diskussion der Untersuchungen zu MMP-3.....	55
4.3 Diskussion der Methodik	57
4.3.1 Diskussion zu Studiendesign und -aufbau.....	57
4.3.2 Diskussion zu Studienteilnehmer	58
4.3.3 Diskussion zu Probenmaterial	58
5. Zusammenfassung.....	60
6. Tabellenverzeichnis	62
7. Abbildungsverzeichnis	64
8. Literatur	65
Danksagung	70
Eidesstattliche Versicherung.....	71
Anhang	72
Fragebögen	72

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CDSS	Calgary Depression Scale für Schizophrenie
d	dies, lateinisch für Tag
d.h.	das heißt
ECM	Extrazelluläre Matrix
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
engl.	englisch
et al.	et altera
etc.	et cetera
HAMD	Hamilton Depressionsscale
i.S.	im Sinne
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10
IgG	Immunglobulin G
LP	Liquorpunktion
M.	Morbus
MADRS	Montgomery Asberg Depression Scale
MAO	Monoaminoxidase
min	Minute
ml	Milliliter
MMP	Matrixmetalloproteinase
MS	Multiple Sklerose
MT-MMP	Membrane bound-MMP
ng	Nanogramm
NPH	Normaldruck-Hydrozephalus
PANSS	Positiv- und Negativ-Syndrom Skala
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
s.	siehe
SD	Standardabweichung
Sig.	Signifikanz
sog.	sogenannt
SSRI	Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitor
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinase
TNF	Tumornekrosefaktor
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

z.Zt.
ZNS

zur Zeit
zentrales Nervensystem

1. Einleitung und theoretischer Hintergrund

Historisch werden die beiden psychiatrischen Erkrankungen Schizophrenie und Depression als zwei unabhängige Störungsbilder verstanden [1].

In den letzten Jahren zeigten sich aber immer mehr Hinweise darauf, dass beide Erkrankungen neben klinischen Überschneidungen auch genetische und immunologische Gemeinsamkeiten aufweisen, was das traditionelle und dichotome Krankheitsverständnis zunehmend in Frage gestellt hat [2, 3].

So zeigte sich in einer erst kürzlich veröffentlichten Studie bei schizophrenen und depressiven Patienten eine vermehrt produzierte Matrixmetalloproteinase-9 (MMP-9) [4]. MMP-9 gehört wie MMP-2 und -3 zur Gruppe von ubiquitären, extrazellulär wirkenden Enzymen, den Matrixmetalloproteinasen (MMPs). Die MMPs werden mit der Beeinflussung der Synaptogenese sowie der synaptischen Plastizität [5, 6], die sowohl bei der Depression als auch der Schizophrenie eine Rolle spielen [7-9], assoziiert. Fasst man die Effekte der MMPs zusammen, wird deutlich, dass die MMPs ein biologisches Bindeglied zwischen beiden Erkrankungen darstellen könnten.

In einer eigenen Pilotstudie konnten signifikant erhöhte MMP-9-Werte im Plasma bei depressiven und schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen werden [4, 10]. Die Veränderung der MMP-9-Konzentration könnte also jeweils mit der psychopathologischen Kernsymptomatik, wie den depressiven Symptomen und den kognitiven Störungen, in Zusammenhang stehen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere der Depressivität und der MMP-9-Konzentration im Serum, unabhängig von der Diagnose der Patienten [10]. Hierbei muss jedoch in Betracht gezogen werden, dass die peripher, also im Blut, messbaren MMP-Werte keinerlei Korrelation zu den zentralen Vorgängen im Gehirn haben. Um in vivo die MMP-Ausschüttung des Gehirns zu messen und zu quantifizieren, kann die Messung im Liquor cerebrospinalis weiterführend sein.

Daher sollen MMP-9 und zusätzlich MMP-2 und -3, die ebenfalls bei Synaptogenese und synaptischer Plastizität von Bedeutung sind, erstmals im Liquor untersucht werden, um die Frage zu beantworten, ob die MMP-Konzentrationen in Liquor und Plasma bei Patienten mit Schizophrenie und Depression gleichsam verändert sind und mit der psychopathologischen, v.a. der depressiven Symptomatik, in Beziehung stehen [10].

1.1 Schizophrenie

Die Schizophrenie gehört neben der unipolaren Depression und der Alkoholsucht zu den drei weltweit am häufigsten zu Behinderung führenden Erkrankungen [11].

Es handelt sich um eine schwerwiegende psychische Erkrankung, bei welcher Wahrnehmung, Denken, Affekt, Antrieb und Psychomotorik verändert sind.

1.1.1 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie beträgt zwischen 0,5% und 1,6%, die Punktprävalenz liegt bei 0,3% [11]. Die Erstmanifestation findet bei 2% der Erkrankten vor dem 14. Lebensjahr, bei 50% zwischen der Pubertät und dem 30. Lebensjahr und bei 25% zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, d.h. zusammenfassend bei über 75% vor dem 40. Lebensjahr statt [12]. Das Auftreten der Störung ist jedoch generell von der ersten bis zur siebten Lebensdekade möglich. Männer und Frauen erkranken gleich häufig, Männer jedoch im Durchschnitt etwa drei bis vier Jahre früher. Der Erstmanifestationsgipfel liegt bei Männern zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr, bei Frauen zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr [11, 12]

1.1.2 Verlauf und Prognose

Schizophrene Störungen können episodisch und chronisch verlaufen, man spricht von der sog. "Drittelregel": Bei einem Drittel der Patienten kommt es zur folgenlosen Abheilung, bei einem Drittel zu Rückfällen und leichtem Residuum und bei einem Drittel zu beträchtlichen bis schweren Dauerdefiziten. Beim chronischen Verlauf können Beeinträchtigungen mit persistierender Positivsymptomatik, wie Halluzinationen und Wahn, und/oder Negativsymptomatik, wie sozialer Rückzug, Affektverflachung und Antriebsminderung, auftreten [12]. Zudem gehen chronische Krankheitsverläufe zumeist mit sozialen Einschränkungen und mit z.T. dauerhaften kognitiven Einbußen einher [11, 12]. Diese Beeinträchtigungen können jedoch schon zu Krankheitsbeginn vorhanden sein [12]. Bei chronisch Erkrankten konnte in MRT-Studien im Verlauf der Erkrankung ein zunehmender Verlust an Hirnsubstanz festgestellt werden [13]. Prognostisch günstig sind u.a. akuter Beginn der Psychose und gute soziale Integration, ungünstig z.B. ein schleichender Beginn.

1.1.3 Diagnostik

Nach der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems mit der aktuellen Ausgabe, kurz ICD-10, können die folgenden Unterformen bzw. Diagnosesubtypen unterschieden werden: Hebephrenie, paranoid-halluzinatorische Schizophrenie, die katatone Form, Schizophrenia simplex, die coenästhetische Form und das schizophrene Residuum [12, 14]. Die Unterscheidung unterliegt keiner strengen Trennung und der Übergang der einzelnen Formen ineinander ist im Verlauf möglich.

Für die Diagnose einer Schizophrenie nach ICD-10 müssen von der folgenden Liste (s. Tabelle 1) mindestens ein eindeutiges Symptom der Symptomgruppen 1–4 oder

mindestens zwei Symptome der Symptomgruppen 5–8 mindestens über den Zeitraum von vier Wochen bestanden haben [14, 15]:

Tabelle 1: Die Leitsymptome nach ICD-10 für Schizophrenie

Die Leitsymptome nach ICD-10 für Schizophrenie
<ol style="list-style-type: none">1. Gedankenlautwerden, -eingebung, -entzug, -ausbreitung.2. Kontroll- oder Beeinflussungswahn; Gefühl des Gemachten bzgl. Körperbewegungen, Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen.3. Kommentierende oder dialogische Stimmen.4. Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer Wahn (bizarrer Wahn). 5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität.6. Gedankenabreißen oder -einschiebungen in den Gedankenfluss.7. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungstereotypien, Negativismus oder Stupor.8. Negative Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachter oder inadäquater Affekt.

1.1.4 Klinische Symptomatik

Die Symptome können unter anderem in Positivsymptomatik, Negativsymptomatik, kognitive, affektive und katatone Symptome eingeteilt werden. Der Positivsymptomatik entspricht eine produktive Symptomatik mit Wahn, Halluzinationen und Ich-Störung; der Negativsymptomatik besonders affektiver und sozialer Rückzug, Ausdrucksverarmung und Antriebsarmut. Eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktion zeigt sich bei Gedächtnisleistung, Aufmerksamkeit, Lernfähigkeit und Konzentration [16]. Formale Denkstörungen können in Form von Gedankenverlangsamung, -hemmung und -einengung, Grübeln, Gedankensperrung und -abreißen, weitschweifigem, umständlichem, perserviertem oder inkohärentem Denken auftreten [17].

Der Beginn der Erkrankung kann akut oder schleichend einsetzen. Erfolgt er schleichend, sind häufig im Vorfeld Prodromi wie z.B. Wahnstimmung oder Schlafstörung zu beobachten. Beim Abklingen der akuten Psychose stehen häufig depressive Symptome im Vordergrund.

1.1.5 Therapie

Die Behandlung der Schizophrenie sollte entsprechend der nationalen Behandlungsleitlinie erfolgen und schließt Pharmakotherapie, Psychotherapie, Soziotherapie und Ergotherapie mit ein [12].

Die Therapie sollte stets phasenspezifisch durch ein multidisziplinäres Team erfolgen und im Verlauf angepasst werden. Im Vordergrund der Akuttherapie steht meist eine medikamentöse Behandlung mit Antipsychotika. Damit können u.a. psychomotorische Erregungszustände, Wahn und Halluzinationen therapiert werden. Weitere mögliche somatische Verfahren sind die Elektrokrampftherapie (EKT) und die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS). Ergänzend erfolgen psychotherapeutisch meist Psychoedukation, kognitive Verhaltenstherapie, Einbeziehung des sozialen Umfelds, Training der sozialen Fähigkeiten und Ergotherapie [12].

1.1.6 Ätiologie

Ursachen und Entstehung der Schizophrenie sind im Fokus unterschiedlicher Forschungsansätze.

Das zur Zeit am besten akzeptierte ätiopathogenetische Modell der Schizophrenie ist das „Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell“ [11]. Es berücksichtigt neurobiologische, psychologische und soziale Faktoren [12]. In diesem Modell wird von einer Vulnerabilität für die Manifestation einer Schizophrenie mit und ohne genetische Einflüsse ausgegangen, welche permanent, d.h. auch zwischen den Episoden, subklinisch vorhandenen sind [12].

Als nicht-genetische Auslösefaktoren werden u.a. Geburtskomplikationen, das familiäre Umfeld [18] sowie belastende Lebensereignisse [19] diskutiert, die bei unzureichendem Coping-Mechanismus eine Rolle spielen könnten.

Biochemisch kann z.T. eine Dysbalance verschiedener Neurotransmittersysteme festgestellt werden, morphologisch ein erweitertes Ventrikelsystem [11].

Bei der erblichen Komponente geht man im Wesentlichen von einer polygenetischen Prädisposition aus. Zwillingsstudien zeigten eine Konkordanz bei zweieiigen Zwillingen von 10-15% und bei eineiigen von 40-75% [11, 12]. Die z.Zt. erforschten Gensequenzen kodieren u.a. Proteine, die Einfluss auf die Synaptogenese und das neuronale Transmittersystem haben.

Im Rahmen neuer genetischer Befunde über Vulnerabilitätsfaktoren sowie zahlreicher immunologischer Veränderungen bei schizophrenen Psychosen wurden zahlreiche Parallelen zu depressiven Störungen gefunden. Somit wird die strikte Trennung zur Depression nun nicht mehr nur klinisch, sondern auch pathophysiologisch herausgefordert. In einer kürzlich veröffentlichten Proteomic-Studie von Domenici et al. über die Exprimierung von Proteinbiomarkern im Plasma schizophrener und depressiver Patienten zeigte sich ein bei beiden Patientengruppen vermehrt produziertes Protein, die Matrixmetalloproteinase-9 (MMP-9) [4]. MMP-9 wurde auch in separaten Studien bei an Schizophrenie erkrankten Patienten im Plasma erhöht gemessen [20, 21]. Zu den Effekten der MMPs im Gehirn zählen die Beeinflussung der Synaptogenese sowie der synaptischen Plastizität, die sowohl bei der Depression als auch der Schizophrenie eine Rolle spielen [6-9]. Fasst man die Effekte der MMPs auf neuronale Funktionen sowie deren Interaktion mit dem Immunsystem zusammen, wird deutlich, dass die MMPs ein biologisches Bindeglied zwischen beiden Erkrankungen darstellen könnten.

1.2 Unipolare Depression

Die unipolare Depression ist eine psychische Störung die v.a. mit einem niedergestimmten Affekt, einer Veränderung des Antriebs und einem Verlust von Interesse und Freude einhergeht.

1.2.1 Epidemiologie

Das Lebenszeitrisko, an einer depressiven Episode zu erkranken, beträgt etwa 20%. Die Punktprävalenz von depressiven Episoden liegt bei 7% [22-24]. Das Alter bei der Erstmanifestation hat zwei Häufigkeitsgipfel: Der erste liegt zwischen 20 und 29 Jahren, der zweite zwischen 50 und 59 Jahren. Frauen erkranken etwa zweimal häufiger als Männer [24].

1.2.2 Verlauf und Prognose

Bei der unipolaren Depression werden die depressive Episode und die rezidivierende depressive Störung (wiederkehrende depressive Episoden) unterschieden. Die einzelne Episode kann wiederum hinsichtlich ihres Schweregrades in „leicht“, „mittelschwer“ und „schwer“ sowie „schwer mit psychotischen Symptomen“, also mit psychotischer Realitätsverzerrung, unterteilt werden [25]. Die durchschnittliche Episodendauer beträgt unbehandelt sechs bis acht Monate und behandelt etwa vier Monate [26, 27]. Die Verläufe können sich sehr variabel abbilden. Nach einer depressiven Episode kommt es bei etwa 50% der Erkrankten zur vollständigen Remission. Es kann aber auch zur unvollständigen Remission mit Residualsymptomatik mit erhöhtem Rückfallrisiko kommen [24, 28, 29]. Eine subsyndromale Symptomatik, die mehr als zwei Jahre besteht, wird als Dysthymie bezeichnet, aus der sich eine depressive Episode entwickeln kann [24]. In diesem Fall spricht man von einer „double depression“. Die chronische Depression wird als Fortdauern einer depressiven Episode über mehr als zwei Jahre ohne Besserung definiert und kann bei 15-20 % der depressiven Patienten beobachtet werden [24, 29]. Ein Rezidiv bei stattgefundenen depressiven Episode tritt in mindestens 50% der Fälle auf und es werden im Schnitt vier bis sechs Episoden beobachtet [30, 31]. Das Wiedererkrankungsrisiko steigt zusätzlich mit jeder Episode [24, 32].

Epidemiologische Studien zeigten, dass Depressive in ihrem Lebensverlauf zudem ein erhöhtes Risiko für somatische Erkrankungen haben [24]. Zu diesen zählen u. a. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Magenulcus, Krebs, Migräne, Infektionserkrankungen, Allergien und Diabetes mellitus [24]. Ein geschwächtes Immunsystem konnte bei Trauernden nachgewiesen werden und könnte zum Teil den Zusammenhang depressiver und körperlicher bzw. psychosomatischer Erkrankungen erklären [24].

1.2.3 Diagnostik

Die unipolare Depression ist eine psychische Störung, die mit Störungen der Stimmung bzw. Affektivität, des Antriebs und der Psychomotorik einhergeht. Bei besonders schwerer Krankheitsausprägung kann es auch zu einer psychotischen Realitätsverzerrung kommen [24, 25].

Die Stimmung ist gedrückt und traurig, häufig werden ein Gefühl der inneren Leere, sowie Sinn- und Hoffnungslosigkeit beschrieben. Dies kann einer dezenten Tageschwankung unterliegen mit Morgentief und Besserung zum Abend hin. Der Antrieb kann gehemmt sein mit Energielosigkeit und erhöhter Ermüdbarkeit. Er kann aber auch gesteigert sein im Zuge einer starken inneren Unruhe. Häufig wird eine formale Denkhemmung beschrieben. Bei schwer ausgeprägten Formen kann es zum Auftreten eines synthymen Wahns mit Schuldgefühlen oder Versündigungsideen kommen [24, 25]. Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen führen zur Einschränkung der kognitiven Leistung. Die Maximalausprägung ist die sog. Pseudodemenz [25]. Vegetative Symptome treten z.B. als Ein- und Durchschlafstörung, Appetitveränderung, sexuelle Unlust, Übelkeit und Obstipation auf [14].

Für die Diagnosestellung nach ICD-10 wird die Depression auf Grundlage der Symptomatik, des Schweregrads, der Dauer, des Verlaufs und der Frequenz wiederkehrender Erkrankungsphasen klassifiziert [14, 15]. Die Symptome werden in Haupt- (s. Tabelle 2) und Zusatzsymptome (s. Tabelle 3) unterteilt. Von einer „depressiven Episode“ spricht man, wenn über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen mindestens zwei der Hauptsymptome und zwei Zusatzsymptome vorhanden sind [14].

Tabelle 2: Hauptsymptome depressiver Episoden nach der ICD-10

Hauptsymptome depressiver Episoden nach der ICD-10 (siehe dort Kapitel F32):

1. Depressive, gedrückte Stimmung.
2. Interessenverlust und Freudlosigkeit.
3. Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit (oft selbst nach kleinen Anstrengungen) und Aktivitätseinschränkung.

Tabelle 3: Zusatzsymptome der Depression nach ICD-10

Zusatzsymptome nach ICD-10 (siehe dort Kapitel F32):

1. Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit.
2. Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen.
3. Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit.
4. Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven.
5. Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen.
6. Schlafstörungen.
7. Verminderter Appetit.

In der ICD-10 kann bei leichten- bzw. mittelgradigen depressiven Episoden auch klassifiziert werden, ob zusätzlich zu den Haupt- und Zusatzsymptomen ein somatisches Syndrom vorliegt [14, 15]. Die Symptome nach ICD-10 sind in Tabelle 4 aufgelistet [14].

Tabelle 4: Typische Merkmale des somatischen Syndroms

Typische Merkmale des somatischen Syndroms:
<ol style="list-style-type: none">1. Interessenverlust oder Verlust der Freude an normalerweise angenehmen Aktivitäten.2. Mangelnde Fähigkeit, auf eine freundliche Umgebung oder freudige Ereignisse emotional zu reagieren.3. Frühmorgendliches Erwachen, zwei oder mehr Stunden vor der gewohnten Zeit.4. Morgentief.5. Der objektive Befund einer psychomotorischen Hemmung oder Agitiertheit.6. Deutlicher Appetitverlust.7. Gewichtsverlust, häufig mehr als 5 % des Körpergewichts im vergangenen Monat.8. Deutlicher Libidoverlust.

1.2.4 Therapie

Die Therapie der unipolaren Depression umfasst Pharmako- und/oder Psychotherapie [24, 25]. Pharmakologisch stehen verschiedene Wirkstoffklassen zur Verfügung. Diese umfassen:

- Trizyklische Antidepressiva wie Imipramin und Amitriptylin
- Tetrazyklische Antidepressiva wie Mirtazapin
- Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Citalopram und Sertralin
- MAO-Hemmer wie Moclobemid und
- Atypische Antidepressiva wie Venlafaxin

Die Medikamente können zur Akut- und Erhaltungstherapie sowie zur Rezidivprophylaxe eingesetzt werden.

1.2.5 Ätiologie

Auch bei der unipolaren Depression stehen Ursachen und Entstehung seit langem im Zentrum unterschiedlicher Forschungsansätze. Ebenso verfolgt man einen polyätiologischen Ansatz mit genetischen und nicht-genetischen Faktoren [24, 25]. Als nicht-genetische Faktoren gelten u.a. Persönlichkeitsmerkmale, frühe Traumatisierung, belastende Lebensereignisse, somatische Erkrankungen und bestimmte Medikamente, aber auch psychosoziale Stressfaktoren. Ebenso werden lerntheoretische, kognitive und psychodynamische Aspekte diskutiert [25], wie das Modell der erlernten

Hilflosigkeit nach Seligmann und Kollegen und das kognitive Depressionsmodell nach Beck. Depressive Störungen treten nach genetisch-epidemiologischen Studien familiär gehäuft auf. Angehörige ersten Grades haben ein etwa doppelt so hohes Risiko, selbst an einer depressiven Störung zu erkranken [25]. Man geht von einer Wechselwirkung von psychosozialen und biologischen Faktoren aus. Auf der Dysbalance des Neurotransmittersystem v.a. des serotonergen Systems beruht hier die Pharmakotherapie. Neue Studien untersuchen auch Biomarker für depressive Störungen [24]. So konnte in der bereits erwähnten Proteomic-Studie von Domenici et al. eine erhöhte Expression von MMP-9 im Plasma depressiver, aber auch schizophrener Patienten festgestellt werden [4].

1.3 Matrixmetalloproteinase

Bei den Matrixmetalloproteinasen (MMPs) handelt es sich um eine Familie Zink abhängiger Enzyme, die in der extrazellulären Matrix (ECM) Peptidbindungen innerhalb eines Proteins spalten. Sie sind sog. Endoproteasen [33].

1.3.1 Einteilung

Zum ersten Mal wurden 1962 kollagenolytische Prozesse im Rahmen der Metamorphose der Kaulquappe von Gross und Lapierre beschrieben, die später den Matrixmetalloproteinasen, genauer der MMP-1, zugeordnet werden konnten [34]. Die MMPs spielen eine wichtige Rolle bei physiologischen und pathologischen Umbauvorgängen von Gewebe, wie z.B. bei der Embryogenese, Angiogenese, der Wundheilung, aber auch bei Metastasierung und zerebralen Ischämien [35-39]. So konnte z.B. nachgewiesen werden, dass Matrixmetalloproteinase-2 und -9 maßgeblich am Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke im Rahmen einer zerebralen Ischämie und intrazerebralen Blutung beteiligt sind [40]. Bis heute sind beim Menschen 23 verschiedene Matrixmetalloproteinasen bekannt [36]. Sie werden in acht Strukturklassen (fünf sekretierte, drei membrangebundene) oder auch historisch in sechs Gruppen nach ihrer enzymatischen Aktivität unterteilt [41]. Die erste Gruppe bilden die Kollagenasen, zu denen die MMP-1 gezählt wird, die zweite die Gelatinasen, die dritte die Stromelysine, die vierte die Matrilysine, die fünfte die Membran gebundenen MMPs (MT-MMPs) und die sechste andere, nicht kategorisierte MMPs [41]. Die für diese Arbeit relevanten Gruppen sind die der MMP-2, -3 und -9.

Zur zweiten Gruppe, den Gelatinasen, gehören MMP-2 und -9, auch als Gelatinase A und B bezeichnet. Sie bauen Gelatine, denaturierte Kollagene und die Kollagene Typ IV, V und IX sowie Laminin und Aggrekan in der ECM ab. MMP-2 degeriert außerdem Kollagene vom Typ I, II und III [41].

MMP-3 wird der dritten Gruppe, den sogenannten Stromelysinen, zugerechnet [42]. Sie spaltet in der ECM Proteoglycane, Laminin, Fibronectin, Elastin sowie Kollagen Typ II, IV und IX und ist an der Aktivierung der MMP-1, -7 und -9 beteiligt [43].

1.3.2 Eigenschaften

Die meisten MMPs werden als inaktive Prä-Proenzyme synthetisiert, als Proenzyme (Zymogene) sekretiert und durch Proteolyse aktiviert [41]. Diese Proteolyse wird durch andere MMPs oder Plasmaproteasen katalysiert [41]. MMPs besitzen zwei spezifische Domänen: Eine N-terminale Domäne und ein Zink bindendes reaktives Zentrum. Das Zinkion ist an einer Bindungsstelle mit dem Schwefelatom einer Cysteinaminosäure der Prosequenz besetzt [21]. Graphik 1 gibt eine schematische Darstellung des MMP-Aufbaus wieder. Durch die Spaltung der Schwefelzinkbindung (engl.: cystein switch) und die Abspaltung der Prosequenz wird die MMP von ihrem inaktiven in ihren aktiven Zustand versetzt und kann enzymatisch wirken [20]. Jede MMP hat eigene Kontroll-, Expressions- und Funktionsmechanismen, die sich jedoch vermutlich zur Rücksicherung auch mit denen anderer MMPs überschneiden [5]. Die MMPs werden auf transkriptionaler und posttranskriptionaler Ebene reguliert. So werden sie durch spezielle Tissue Inhibitors der Matrixmetalloproteinasen, kurz TIMPs, von α 2-Makroglobulin und in Abhängigkeit von ihrer Position an der Zelloberfläche gehemmt und dadurch reguliert [5].

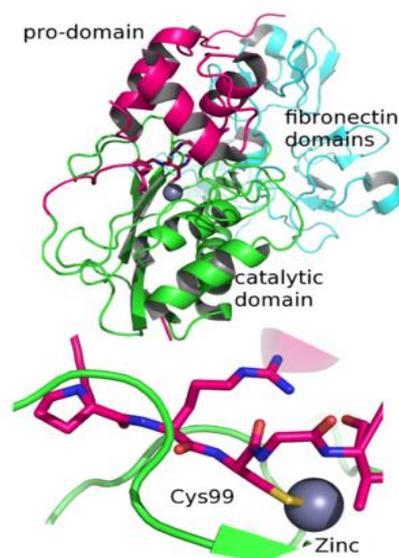


Abbildung 1: Schematische Darstellung des MMP-Aufbaus [44]

1.3.3 Regulation und Aufgaben

MMPs und ihr Gleichgewicht mit ihren regulierenden Faktoren, v.a. dem quantitativen Verhältnis zu den TIMPs, sind bei unterschiedlichen Entwicklungs- und Krankheitsentstehungsprozessen relevant. MMPs können verschiedene zirkulierende Zelloberflächen- und perizelluläre Proteine spalten, was dazu führt, dass sie auf viele unterschiedliche Weisen Einfluss auf das Zellverhalten nehmen [5, 36].

Sie spielen eine tragende Rolle bei der Interaktion einzelner Zellen untereinander und somit auch bei der Entwicklung und Regulation multizellulärer Organismen [5, 36]. Die adäquate Regulation der MMP-Aktivität ist wichtig für ihre physiologische

Funktion, die sie z.B. bei der Zellapoptose, parakrinen Signalwegen, wie bei Angiotensin I und II, dem Abbau von dem proinflammatorischen Cytokin IL1 β , Angiogenese und der Knochenentwicklung haben [35]. Im Gehirn bzw. an Nervenzellen nehmen die MMPs außerdem Einfluss auf die Synaptogenese sowie die synaptische Plastizität [6].

Eine Dysbalance der MMP-Regulation führt zu pathologischen Prozessen bei Gewebeumbau wie bei der synaptischen Plastizität, Inflammation, Tumorwachstum und Metastasierung [35-37]. Diese Dysbalance kann im Rahmen einer überschießenden ursprünglich physiologischen Reaktion, aber auch auf genetischer Ebene entstehen. Aufzeigen lässt sich dies mit sog. Knockout-Mäusen [45]. Diesen Mäusen wurden mit Hilfe von Gentechnik bestimmte Gene gezielt deaktiviert. Dadurch lassen sich die Funktionen und Aktivität dieser Gene bzw. der durch sie kodierten Proteine bestimmen. Diese genetische Manipulation kann nicht nur das Wegfallen einer Proteinexpression, sondern auch deren Überexpression hervorrufen. Hierbei spielt der sog. Genpolymorphismus eine Rolle. Kodierende Gene können Polymorphismen aufweisen, d.h., dass Sequenzvariationen innerhalb eines Gens in einer Population auftreten können [46, 47]. Diese Variation muss nicht unbedingt in einem anderen Genprodukt resultieren, kann aber Einfluss auf die Funktion und Aktivität des zu kodierenden Proteins haben. So kann eine genetisch bestimmte Über- oder Unterexpression eines Proteins zur Dysbalance und damit zu pathologischen Prozessen im Organismus führen [45].

Im MMP-9-Gen konnten mehrere Polymorphismen identifiziert werden, wobei nach Rybakowski et al. ein bestimmter Genotyp bei Patienten mit Bipolarer Störung signifikant häufiger vorlag als bei der gesunden Kontrollgruppe [20]. Bei diesem Genotyp lag eine höhere Transkriptionsrate des Gens vor, was theoretisch zu einer höheren MMP-9-Aktivität führen könnte. Ein ebensolcher Polymorphismus konnte auch bei Schizophrenen nachgewiesen werden [21, 48]. Daher wird diskutiert, dass das MMP-9-Gen ein gemeinsamer Vulnerabilitätsfaktor bei Psychosen, allerdings mit variierender Ausführung, sein könnte [20]. Auch in unserer Pilotstudie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München konnte im Plasma an Depression und Schizophrenie erkrankter Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine erhöhte MMP-9-Aktivität festgestellt werden [10], was diese Hypothese unterstützen würde. Eine erhöhte MMP-9-Aktivität könnte also auch im zentralen Nervensystem (ZNS) als Entstehungsfokus psychiatrischer Erkrankungen nachweisbar sein.

Die Matrixmetalloproteinasen spalten proinflammatorische Cytokine und führen so zu deren Aktivierung. Mit einer erhöhten MMP-Aktivität geht also eine vermehrte Aktivierung inflammatorischer Prozesse einher [41].

Ebenso wie MMP-9 nehmen auch MMP-2 und MMP-3 Einfluss auf die Synaptogenese sowie die synaptische Plastizität und sind an pathologischen Prozessen des ZNS beteiligt [6, 37, 49-52].

Eine erhöhte MMP-9-Konzentration bzw. -Aktivität konnte u.a. mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Amyotropher Lateralsklerose (ALS) [50, 53] und mit neuroinflammatorischen Erkrankungen wie Multipler Sklerose (MS) [54] in Zusammenhang gebracht werden. MMP-9 spaltet und aktiviert damit proinflammatorische Cytokine

und Tumornekrose-Faktor (TNF), was auf neuronaler Ebene zum Zelltod führen kann [41, 55].

Bei an MS erkrankten Patienten konnte die MMP-9-Aktivität erhöht sowohl im Serum als auch im Liquor gemessen werden [54, 56], was zum einen zeigt, dass eine erhöhte MMP-Aktivität mit pathologischen Prozessen im Zusammenhang steht, und zum anderen, dass MMP generell im Liquor gemessen werden kann.

Pathologisch erhöhte MMP-2-Konzentrationen wurden bei ALS [50] und Morbus Alzheimer [52] im Zusammenhang mit der gestörten Blut-Hirn-Schranke [52] und wie bei MMP-9 bei Metastasenbildung [57] beobachtet. Eine veränderte MMP-3-Aktivität konnte bei neurodegenerativen Erkrankungen wie M. Parkinson und M. Alzheimer beobachtet werden [49, 58]. Bei M. Parkinson konnte in vitro eine Ausschüttung von MMP-3 durch apoptotische Neurone beobachtet werden. MMP-3 regt wiederum Mikroglia zur Ausschüttung von TNF an, was zu weiterem neuronalen Zelltod führt [41].

Da zusammenfassend nachgewiesen wurde, dass MMPs bei bestimmten Erkrankungen durch veränderte Aktivität an pathologischen Prozessen des ZNS beteiligt sind, könnte das Ergebnis dieser Untersuchung Hinweise auf die Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen geben.

Daher wird in dieser Arbeit mit dem Wissen, dass MMPs im Liquor nachgewiesen werden konnten, das erste Mal auch bei den beiden psychiatrischen Erkrankungen Depression und Schizophrenie, bei denen erhöhte MMP-Level im Plasma gezeigt wurden, das Vorkommen von MMPs im Liquor untersucht [37, 51, 52, 59]. Die Messung im Liquor cerebrospinalis ermöglicht es, in vivo die Stoffwechselfparameter, d.h. MMP-Ausschüttung, des Gehirns zu messen und zu quantifizieren. Dabei ist zu beachten, dass bei 20-30% der an Schizophrenie und Depression Erkrankten eine Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung vorliegt [60], also das Blut-Liquor-Proteinkonzentrationsverhältnis gestört ist.

1.4 Liquor cerebrospinalis

Der Liquor cerebrospinalis ist eine klare, farblose Flüssigkeit, physiologischerweise ohne enthaltene Zellen und geringer Proteinkonzentration, die im Plexus choroideus des vierten Ventrikels des Gehirns gebildet wird [60, 61]. Von dort fließt sie über die Ventrikel und die Zisternen in den kortikalen und lumbalen Subarachnoidalraum (zwischen Mater arachnoidea und Pia mater). Über Arachnoidalzotten wird der Liquor kranial und spinal ungefiltert in das venöse Blut drainiert, wodurch der Liquorfluss entsteht. Im supratentorialen Bereich wird der Liquor direkt über den superioren longitudinalen Sinus drainiert, so dass lokale Konzentrationsänderungen im lumbalen Liquor nicht sichtbar werden [60, 61].

Ein Erwachsener hat etwa ein Liquorvolumen von 140 ml und produziert ungefähr 500 ml/d. Die Liquorflussgeschwindigkeit durch Drainage beträgt dabei 0,4ml/min und nimmt zusammen mit der Produktion bis zum Senium auf etwa 0,1 ml/min ab [62]. Der Liquor umgibt das Hirnparenchym und schützt es damit gegen Stöße und

zu schnelle Bewegungen. Er versorgt das Gehirn mit Nährstoffen aus dem Blut durch die Blut-Hirn-Schranke und dient dem Abtransport von Stoffwechselprodukten des Gehirns in das venöse Blut [61]. Deshalb ist der Liquor eine wichtige Informationsquelle für pathologische Prozesse des Gehirns. Zu beachten ist, dass lokal intrathekal Proteine, die nicht in unmittelbarer Umgebung der Liquorräume synthetisiert werden, aufgrund der langen Diffusionsstrecke und der langsamen Bewegung der Interzellularflüssigkeit keinen Einfluss auf die entsprechende Liquorkonzentration nehmen können [62].

1.5 Blut-Hirn-Schranke und Blut-Liquor-Schrankenfunktion

Die Blut-Hirn-Schranke ist eine selektiv permeable, morphologische Schranke zwischen dem Parenchym des Gehirns und dem Blutkreislauf [61]. Die morphologische Barriere besteht aus dem Kapillarendothel mit der Basalmembran und den Astroglia [61]. Sie dient dem kontrollierten Stoffaustausch von bestimmten Molekülen zwischen ZNS und Blut und somit zum Schutz bzw. zur Aufrechterhaltung der Zusammensetzung der Intrazellularflüssigkeit der Neurone des ZNS [61]. Proteine aus dem Gehirn können ins Blut diffundieren und Serumproteine in den Liquor [56]. Die Proteine aus dem Blut gelangen durch Diffusion über die Ventrikel, die Zisterne, den kortikalen und den lumbalen Subarachnoidalraum in den Liquor, sodass die Proteinkonzentration entlang des Liquorflussweges abhängig von der Flussgeschwindigkeit ständig ansteigt. Würde der Liquorfluss die aus dem Blut in den Liquor diffundierenden Proteine nicht abtransportieren, würde sich die Konzentrationen in Liquor und Plasma angleichen. Der nicht-lineare Konzentrationsgradient basiert also auf Diffusion und Abflussgeschwindigkeit [62]. Die Blut-Hirn-Schranke ist zugleich auch ein immunologischer Schutz [63].

Die Blut-Liquor-Schrankenfunktion beschreibt das Verhältnis der Proteinkonzentration in venösem Blut und Liquor und berücksichtigt dynamische Faktoren wie die Liquorflussgeschwindigkeit [62].

Bei einer Schrankenfunktionsstörung wird eine erhöhte Liquorproteinkonzentration beobachtet. Die Schrankenstörung bezieht sich definitionsgemäß auf die Diffusion der Plasmaproteine in den Liquor, aber nicht die der Hirn eigenen Proteine in den Liquor. Eine solche Funktionsstörung ist bei neurologischen Erkrankungen, aber auch bei 20-30% der an Schizophrenie und Depression Erkrankten zu beobachten [60, 62].

Zur Schrankenfunktionsstörung gibt es unterschiedliche Modelle: Das der reduzierten Flussgeschwindigkeit und das der Leakage. Für das Modell der reduzierten Flussgeschwindigkeit spricht z.B. der Erhalt der Selektivität für verschieden große Moleküle [62, 64-67]. Bei den psychiatrischen Erkrankungen geht man jedoch z.Zt. eher von einer immunologisch bedingten morphologischen Strukturveränderung der Blut-Hirnschranke mit Leakage, also einer erhöhten Durchlässigkeit, aus. Bei 15% der Schizophrenen konnte eine intrathekale IgG-Bildung mit starker Korrelation des Liquor-IgG-Gehalts zur Psychopathologie festgestellt werden [63]. Man schreibt diese Schrankenstörung einer Aktivierung der Astrozyten für eine Immunantwort zu, was

zu einem entzündlichem Prozess im ZNS führt und damit zu einer größeren Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke [63].

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und –ablauf

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine klinische Querschnittstudie, in der der Zusammenhang zwischen der Konzentration von MMP-2, MMP-3 und MMP-9 im Plasma und Liquor zueinander und zu bestimmten krankheitsspezifischen Variablen erfasst wurde. Die Untersuchung wurde an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt und von der Ethikkommission bewilligt (Ethikvotum-Projektnummer 364-09). Alle Patienten, die im Zeitraum von April 2012 bis September 2013 wegen einer Schizophrenie, schizotypen und wahnhaften Störungen (F20.-, F21, F22.-, F23.-, F29.-) oder einer unipolaren Depression (F32.-, F33.-, F 34.1/8/9) stationär behandelt und, bei welchen im Rahmen ihrer stationären Behandlung eine diagnostische Liquorpunktion durchgeführt wurde, wurden über die Möglichkeit der Studienteilnahme informiert. Im Rahmen der Studie wurde zusätzlich zu den für die klinische Diagnostik benötigten Proben 2ml Liquor und 2,7ml Blut abgenommen.

Aufgrund des Eingriffsrisikos wurden die Entnahmen der Studienproben ausschließlich zusammen mit medizinisch indiziert vorgenommen Punktionen durchgeführt und keine gesunde Kontrollgruppe erstellt. Die Studienteilnehmer wurden ausführlich von ihren behandelnden Ärzten über Nutzen und Risiken des Eingriffs der Liquorpunktion selbst aufgeklärt und zusätzlich von den Studienverantwortlichen über die der Studienteilnahme. Dies wurde mit der Einverständniserklärung schriftlich festgehalten.

Der Liquor wurde bei allen Patienten durch eine Lumbalpunktion zwischen dem dritten und vierten oder dem vierten und fünften Lendenwirbelkörper entnommen. Die Probeentnahmen fanden stets zwischen 9:00 und 11:00 Uhr morgens statt, sodass vergleichbare Bedingungen gewährleistet waren. Alle Proben wurden innerhalb von 30 Minuten gekühlt und aufbereitet. Um die Laborergebnisse in Bezug zu den Symptomen und dem Krankheitsverlauf setzen zu können, wurde mit den Patienten im Anschluss an den Eingriff ein klinisches Interview von etwa 45 Minuten Dauer durchgeführt. Es wurde eine standardisierte Anamnese zu Basisdaten und zur Evaluierung psychosozialer Zielvariablen erhoben und eine Untersuchung mit standardisierten psychopathologischen Ratingskalen vorgenommen.

Im neurochemischen Labor der Klinik für Psychiatrie der Ludwig-Maximilians-Universität wurden aus dem entnommenen Liquor und Blut die Werte für MMP-2, -3 und -9 nach standardisierten Methoden mittels Quantikin Human MMP ELISA Kits (R&D Systems) bestimmt [68]. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics der Version 22.

2.2 Studienteilnehmer

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- ICD-10 Diagnose einer Depression (F32.-, F33.-) oder Schizophrenie (F20.-, F23.-, F25.-)
- Alter 18-70 Jahre (ab 65 Jahren nur unter Ausschluss einer Demenz)
- Einwilligungsfähigkeit

Ausschlusskriterien:

- Akute oder chronische schwerwiegende somatische Erkrankungen, v.a. entzündliche Erkrankungen
- Organische Ursachen der psychiatrischen Störung
- Aktueller Substanzabusus
- Anamnestisch bekannte psychiatrische Komorbidität wie Angststörung, Zwangsstörungen, Essstörung

2.3 Messinstrumente

2.3.1 Basisdokumentation

Bei allen Patienten wurde für die Basisdokumentation eine ausführliche Anamnese anhand eines standardisierten Fragebogens erhoben. Dieser umfasst Angaben zu Therapie und Verlauf der jetzigen Krankheit mit Anzahl und Dauer der ambulanten/stationären Aufenthalte, Art der psychischen Störung, Angaben zu früheren Krankheitsepisoden, medikamentöse und psychotherapeutische (Vor)Behandlung, Suizidalität sowie psychiatrische Familienanamnese. Des Weiteren werden die somatische Anamnese und soziodemographische Hintergründe zu Familienstand, Wohnsituation, Ausbildung, Beruf, ethnischer Herkunft und Rauchgewohnheiten erfragt. Alle Fragebögen sind im Anhang unter „Fragebögen“ aufgeführt.

2.3.2 Hamilton Depression Scale (HAMD)

Die Hamilton Depression Scale (HAMD) ist eine von Max Hamilton eingeführte Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrads depressiver Symptome [69, 70]. Die verwendete Skala umfasst 21 Items. Die Bewertung der einzelnen Items erfolgt mehrstufig von 0 bis 2, 3 oder 4 Punkten mit einer jeweils dafür vorgegebenen Kurzbeschreibung. 0 entspricht keiner Symptomatik, der höchste zu erzielende Wert der stärksten Ausprägung. Die Gesamtpunktzahl beträgt mindestens 0 und maximal 66 Punkte. Hierbei gilt: Je höher die Punktzahl ist, desto stärker die Depression. Als Cut-Off-Werte werden häufig 0-9 Punkte für keine Depression, 10-20 Punkte für leichte Depression, 21-30 Punkte für mittelschwere Depression und über 30 Punkte für schwere Depression verwendet [71]. Diese Werte sind jedoch nicht normiert. Die

21 Items umfassen: Depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizid, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen am Morgen, Arbeit und sonstige Tätigkeit, depressive Hemmung, Erregung, psychische und somatische Angst, gastrointestinale Symptome, allgemeine körperliche Symptome, Genitalstörungen, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation und Derealisation sowie paranoide und Zwangssymptome.

Die Items HAMD-1 für die Schwere der depressiven Stimmung, HAMD-3 für Suizidalität und HAMD-10 für psychische Angst werden als besonders aussagekräftig zur Einschätzung des Schweregrads depressiver Symptome, die bei Schizophrenie und Depression auftreten, angesehen und deshalb einzeln untersucht.

2.3.3 Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS)

Auch die Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS) ist eine Fremdbeurteilungsskala nach Montgomery und Åsberg zur Einschätzung des Schweregrads depressiver Symptome [72]. Sie umfasst zehn Items, die in sieben Stufen eingeteilt wird von "0: nicht vorhanden" bis "6", der maximalen Ausprägung, die je Item kurz beschrieben wird. Die Gesamtpunktzahl beträgt mindestens 0 und maximal 60 Punkte. Hierbei gilt je höher die Punktzahl ist, desto stärker die Depression. Als Cut-Off-Werte werden meist 0-6 Punkte für keine Depression, 7-19 Punkte für leichte Depression, 20-34 Punkte für mittelschwere Depression und über 34 Punkte für schwere Depression verwendet [73]. Die Items umfassen: Sichtbare Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken und Selbstmordgedanken.

2.3.4 Positiv- und Negativ-Syndrom Skala (PANSS)

Die Positiv- und Negativ-Syndrom Skala (PANSS) von Kay et al. ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Beurteilung schizophrener Psychopathologie [74]. Die Skala umfasst 30 Items, die in Positivskala, Negativskala und Skala der Allgemeinpsychopathologie gegliedert sind. Jedes Item kann siebenstufig bewertet werden mit "1: fehlend / nicht vorhanden" bis "7: extrem". Die Gesamtpunktzahl beträgt mindestens 30 und maximal 210 Punkte. Jede Unterkategorie kann auch allein für sich gewertet werden. Die Positivskala umfasst die Items Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenideen, Misstrauen / Verfolgungsideen und Feindseligkeit. Die Negativskala erfasst Affektverflachung, emotionaler Rückzug, mangelnder affektiver Rapport, soziale Passivität / Apathie, Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, Mangel an Spontaneität / Flüssigkeit der Sprache und stereotype Gedanken. Die 16 Items der Skala der Allgemeinpsychopathologie lauten: Sorge um die Gesundheit, Angst, Schuldgefühle, Anspannung, Manierismen und unnatürliche Körperhaltung, Depression, motorische Verlangsamung, unkooperatives Verhalten, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, mangelnde Aufmerksamkeit, Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht, Willensschwäche, mangelnde Impulskontrolle, Selbstbezogenheit und aktives soziales Meidungsverhalten.

Neben den Subskalen für Positiv-, Negativ- und die Globalsymptomatik können bestimmte Items noch zu weiteren Subscores zusammengefasst werden. So bilden die Items G1, G2, G3 und G6 für Sorge um Gesundheit, Angst, Schuldgefühle und Depression den Depressionssubscore nach Oosthuizen et al. [75]. Dieser Subscore mit seinen Items wird als besonders aussagekräftig zur Einschätzung des Schweregrads depressiver Symptome, die bei Schizophrenie auftreten, angesehen und deshalb einzeln untersucht. Der Kognitionssubscore nach Tuinier umfasst formale Denkstörungen, Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, stereotype Gedanken, motorische Verlangsamung, Desorientiertheit, mangelnde Aufmerksamkeit, Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht sowie mangelnde Impulskontrolle und Selbstbezogenheit mit den Items P2, N5, N7, G7, G10, G11, G12, G14 und G15 [76, 77].

2.3.5 Calgary Depression Scale für Schizophrenie (CDSS)

Die Calgary Depression Scale für Schizophrenie (CDSS) von Addington et al. wurde entwickelt, um im Rahmen eines klinischen Interviews die depressiven Symptome schizophrener Patienten einzuschätzen und von der Negativsymptomatik der Schizophrenie abzugrenzen [71, 78, 79]. Sie umfasst insgesamt neun Items, die in vier Stufen von "0: fehlen" bis "3: schwer" eingeordnet werden. Die Gesamtpunktzahl beträgt mindestens 0 und maximal 27 Punkte. Die Items betreffen Depression, Hoffnungslosigkeit, Selbstabwertung, schuldhafte Beziehungsideen, pathologische Schuld, morgendliche Depression, frühmorgendliches Erwachen, Suizidalität und die vom Untersucher beobachtete Depression. Abgesehen von der beobachteten Depression beziehen sich alle Items auf die vorangegangene Woche, die beobachtete Depression basiert auf den Beobachtungen des Interviewers während des gesamten Interviews.

2.4 Laboruntersuchungen

2.4.1 Probenuntersuchung

Die Messungen wurden im Labor für Psychiatrische Genetik und Neurochemie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München unter der Leitung von PD Dr. rer. nat. P. Zill durchgeführt.

2.4.1.1 ELISA

Die Bestimmung der MMP-Werte erfolgte mit Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Es wurde der Quantikine® ELISA-Human-MMP Immunoassay von R&D Systems je speziell für MMP-9, MMP-2 und MMP-3 verwendet [68]. Er ist ausgelegt auf die quantitative Bestimmung der menschlichen MMP-Aktivität in konzentriertem Zellkulturzentrifugatüberstand, Blutserum, Blutplasma, Speichel sowie Urin und verwendet die quantitative Sandwich Enzymimmunoassay-Technik. Bei dieser Technik wird eine mit einem monoklonalen, für humanes MMP spezifischen Antikörper be-

schichtete Mikrotiterplatte verwendet [80]. Darauf wird die MMP-haltige Probe aufgetragen und die MMP bindet an den Antikörper und somit an die Platte. Nach dem Entfernen überschüssiger Substanzen und Waschen der Testplatte wird ein zweiter für MMP spezifischer, an ein Enzym gebundener polyklonaler Antikörper aufgetragen. Dieser bindet entsprechend der Menge an den MMPs. Wieder wird überschüssige Substanz entfernt und die Testplatte gewaschen. Anschließend wird ein Farbstoff hinzugefügt und durch Spaltung das an den Antikörper gebundene Enzym aktiviert. Die Farbintensität ist proportional zur Menge an gebundenen MMP und kann photometrisch gemessen werden, um so die Menge an MMP wiederzugeben [80].

2.5 Statistische Analyse

Die Datenauswertung wurde mit Hilfe der Statistiksoftware IBM „SPSS Statistics“ der Version 22 durchgeführt.

Die Labor- und Fragebogenergebnisse wurden zunächst deskriptiv beschrieben. Im nächsten Schritt wurde überprüft, ob die Daten normalverteilt sind. Die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test ermittelt. Dieser ist ein nichtparametrischer Test, der auch bei einer kleinen Stichprobe angewandt werden kann. Er vergleicht die vorgegebene Verteilung der Daten mit einer hypothetischen Normalverteilungskurve [81].

In einem zweiten Schritt wurden Korrelationen zwischen den MMP-Konzentrationen im Liquor und Plasma sowie verschiedenen klinischen und soziodemographischen Variablen bestimmt.

Die normalverteilten Werte wurden mit einer Korrelationsanalyse nach Pearson, die nicht normalverteilten nach Spearman untersucht. Zusätzlich wurden eine Korrelationsanalyse nach Spearman und eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen den Laborwerten und der klinischen Symptomatik darzustellen. Als statistisch signifikant wurde das Signifikanzniveau $p < 0,05$ gewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

3.1.1 Patientenkollektiv

In den folgenden Tabellen werden soziodemographische sowie krankheitsrelevante Variablen des Studienteilnehmerkollektivs angegeben. Tabelle 5 beschreibt das Gesamtkollektiv mit insgesamt 50 Studienteilnehmern, Tabelle 6 zeigt die Subgruppe der depressiven Patienten mit 30 Patienten und Tabelle 7 die Subgruppe der 20 Patienten mit Schizophrenie.

Tabelle 5: Soziodemographische und krankheitsassoziierte Variablen des gesamten Patientenkollektivs

Variable	Mittelwert	SD (Standardabweichung)	Extrema	Anzahl (N=50)	Prozentanteil
Geschlecht männlich weiblich				28 22	56% 44%
Alter in Jahren	37,18	14,78	Minimum 18 Maximum 69		
Erkrankung Depression Schizophrenie				30 (m: 20; w: 10) 20 (m: 8; w: 12)	60% 40%
Episode Erste Episode fortdauernd Verschlechterung des Zustandes Rezidiv				19 6 16 9	38% 6% 32% 18%
Alter bei Ersterkrankung in Jahren	26,68	13,78			
Alter bei Erstbehandlung in Jahren	31,66	12,81			
Medikamentös vorbehandelt				46	92 %
Familienstand ledig verheiratet getrennt Partnerschaft geschieden verwitwet				25 13 2 6 3 1	50% 26% 4% 12% 6% 2%
Arbeitssuchend				10	20 %
Raucher				23 (m: 16; w: 7)	46 %
Ethnie Kaukasien Amerika Afrika Asien				42 1 2 5	84% 2% 4% 10%
Suizidalität im Vorfeld				23	46 %
Patienten mit psychisch erkrankten Verwandten				30 1.Grades: 25 2. Grades: 5	60 %

Tabelle 6: Soziodemographische Daten des Patientenkollektiv mit Depression

Variable	Mittelwert	SD	Extrema	Anzahl (N=30)	Prozentanteil
Geschlecht männlich weiblich				20 10	66,7% 33,3%
Alter in Jahren	37,23	14,96	Minimum 18 Maximum 69		
Episode Erste Episode fortdauernd Verschlechterung des Zustandes Rezidiv				7 5 12 6	23,3% 16,7% 40,0% 20,0%
Alter bei Erstauffälligkeit in Jahren	24,10	11,39			
Alter bei Erstbehandlung in Jahren	30,27	11,70			
Medikamentös vorbehandelt				27	90 %
Familienstand ledig verheiratet getrennt Partnerschaft geschieden verwitwet				25 13 2 6 3 1	50% 26% 4% 12% 6% 2%
Arbeitssuchend				5	16,7 %
Raucher				15	50 %
Ethnie Kaukasien Amerika Afrika Asien				26 1 1 2	86,7% 3,3% 3,3% 6,7%
Suizidalität im Vorfeld				16	53,3 %

Tabelle 7: Soziodemographische Daten des Patientenkollektiv mit Schizophrenie

Variable	Mittelwert	SD	Extrema	Anzahl (N=20)	Prozentanteil
Geschlecht männlich weiblich				8 12	40% 60%
Alter in Jahren	37,10	14,89	Minimum 19 Maximum 65		
Episode Erste Episode fortdauernd Verschlechterung des Zustandes Rezidiv				12 1 4 3	60% 5% 20% 15%
Alter bei Erstauffälligkeit in Jahren	30,55	16,30			
Alter bei Erstbehandlung in Jahren	33,75	14,38			
Medikamentös vorbehandelt				19	95 %
Familienstand ledig verheiratet getrennt Partnerschaft geschieden verwitwet				25 13 2 6 3 1	50% 26% 4% 12% 6% 2%
Arbeitssuchend				5	25 %
Raucher				8	40 %
Ethnie Kaukasien Amerika Afrika Asien				16 0 1 3	80% 0% 5% 15%
Suizidalität im Vorfeld				7	35 %

3.2 MMP-Konzentrationen in Liquor und Plasma

Im Folgenden sind die Ergebnisse der statistischen Auswertung der einzelnen MMP-Konzentrationen aufgeführt. Sie sind gegliedert in die Werte aus Liquor und aus Plasma sowie aufgeteilt in das Gesamtkollektiv und in die Erkrankungen Depression und Schizophrenie. Es werden je Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum der gemessenen Konzentrationen angegeben. Des Weiteren ist die graphischen Darstellung der Verteilung der Daten mittels einer Kastengraphik bzw. eines Boxplots aufgeteilt in die beiden Erkrankungen für jede MMP im Liquor und Plasma aufgeführt.

3.2.1 MMP-9- Konzentration in Liquor und Plasma

Tabelle 8: MMP-9- Konzentration in Liquor und Plasma des gesamten Patientenkollektivs

MMP-9 in Liquor in ng/ml	Mittelwert	0,0502
	SD	0,1256
	Minimum	0,00
	Maximum	0,72
MMP-9 in Plasma in ng/ml	Mittelwert	66,968
	SD	60,1406
	Minimum	0,00
	Maximum	369,6

Tabelle 9: MMP-9- Konzentration in Liquor und Plasma der Patienten mit Depression

MMP-9 in Liquor in ng/ml	Mittelwert	0,0410
	SD	0,0750
	Minimum	0,00
	Maximum	0,24
MMP-9 in Plasma in ng/ml	Mittelwert	69,849
	SD	64,2802
	Minimum	8,3
	Maximum	369,6

Tabelle 10: MMP-9- Konzentration in Liquor und Plasma der Patienten mit Schizophrenie

MMP-9 in Liquor in ng/ml	Mittelwert	0,0640
	SD	0,1782
	Minimum	0,00
	Maximum	0,72
MMP-9 in Plasma in ng/ml	Mittelwert	62,648
	SD	54,6660
	Minimum	0,00
	Maximum	240,7

Der folgende Boxplot visualisiert die MMP-9-Konzentration im Liquor (Abb. 2) und im Plasma (Abb.3) im Vergleich der Patienten mit Depression und Schizophrenie.

Abbildung 2: Boxplot MMP-9-Konzentration im Liquor

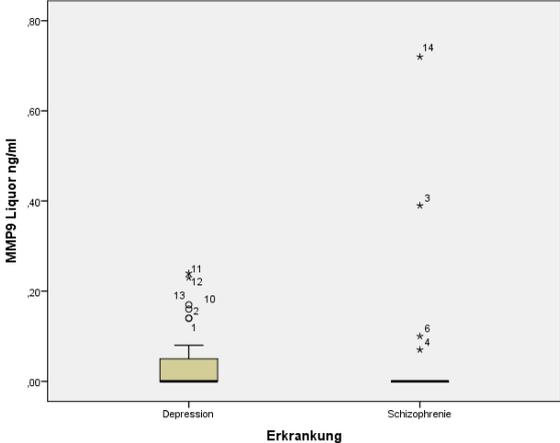
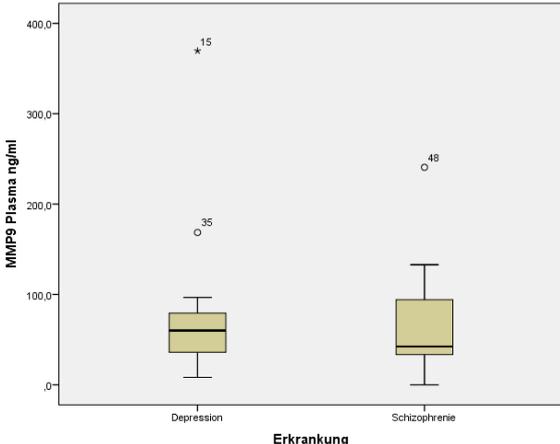


Abbildung 3: Boxplot MMP-9-Konzentration im Plasma



3.2.2 MMP-2- Konzentration in Liquor und Plasma

Tabelle 11: MMP-2- Konzentration in Liquor und Plasma des gesamten Patientenkollektivs

MMP-2 in Liquor in ng/ml	Mittelwert SD Minimum Maximum	23,9440 7,4417 12,11 44,54
MMP-2 in Plasma in ng/ml	Mittelwert SD Minimum Maximum	227,963 27,7040 164,7 304,6

Tabelle 12: MMP-2- Konzentration in Liquor und Plasma der Patienten mit Depression

MMP-2 in Liquor in ng/ml	Mittelwert SD Minimum Maximum	23,3217 7,0388 13,42 44,54
MMP-2 in Plasma in ng/ml	Mittelwert SD Minimum Maximum	222,072 23,3398 164,7 267,9

Tabelle 13: MMP-2- Konzentration in Liquor und Plasma der Patienten mit Schizophrenie

MMP-2 in Liquor in ng/ml	Mittelwert SD Minimum Maximum	24,8775 8,1037 12,11 41,32
MMP-2 in Plasma in ng/ml	Mittelwert SD Minimum Maximum	236,801 31,7950 183,6 304,6

Der folgende Boxplot visualisiert die MMP-2-Konzentration im Liquor (Abb. 4) und im Plasma (Abb.5) im Vergleich der Patienten mit Depression und Schizophrenie.

Abbildung 4: Boxplot MMP-2-Konzentration im Liquor

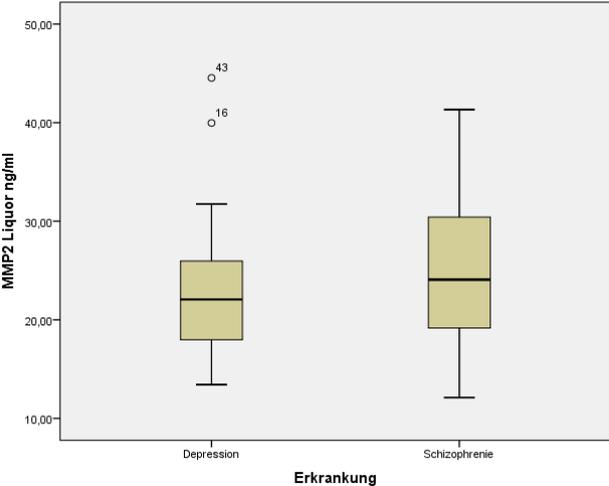
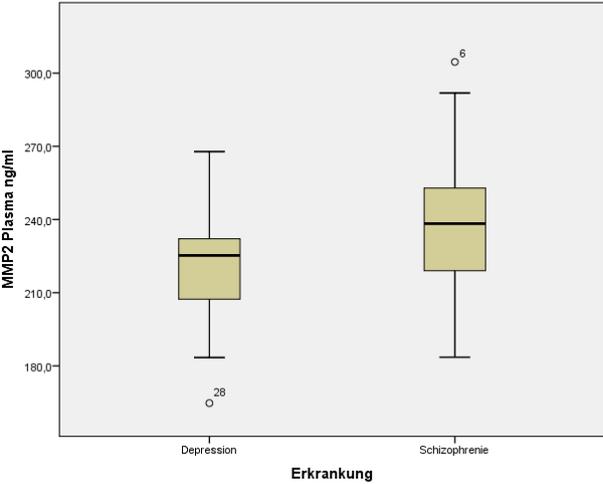


Abbildung 5: Boxplot MMP-2-Konzentration im Plasma



3.2.3 MMP-3- Konzentration in Liquor und Plasma

Tabelle 14: MMP-3- Konzentration in Liquor und Plasma des gesamten Patientenkollektivs

MMP-3 in Liquor in ng/ml	Mittelwert 0,1336 SD 0,1177 Minimum 0,00 Maximum 0,48
MMP-3 in Plasma in ng/ml	Mittelwert 16,0872 SD 7,9054 Minimum 1,43 Maximum 39,17

Tabelle 15: MMP-3- Konzentration in Liquor und Plasma der Patienten mit Depression

MMP-3 in Liquor in ng/ml	Mittelwert 0,1630 SD 0,1230 Minimum 0,00 Maximum 0,48
MMP-3 in Plasma in ng/ml	Mittelwert 17,0030 SD 8,1690 Minimum 1,43 Maximum 39,17

Tabelle 16: MMP-3- Konzentration in Liquor und Plasma der Patienten mit Schizophrenie

MMP-3 in Liquor in ng/ml	Mittelwert 0,0895 SD 0,0959 Minimum 0,00 Maximum 0,30
MMP-3 in Plasma in ng/ml	Mittelwert 14,7135 SD 7,4838 Minimum 4,71 Maximum 26,70

Der folgende Boxplot visualisiert die MMP-3-Konzentration im Liquor (Abb. 6) und im Plasma (Abb. 7) im Vergleich der Patienten mit Depression und Schizophrenie.

Abbildung 6: Boxplot MMP-3-Konzentration im Liquor

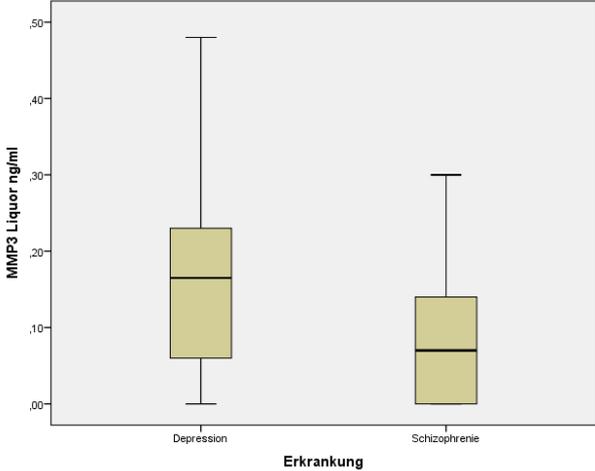
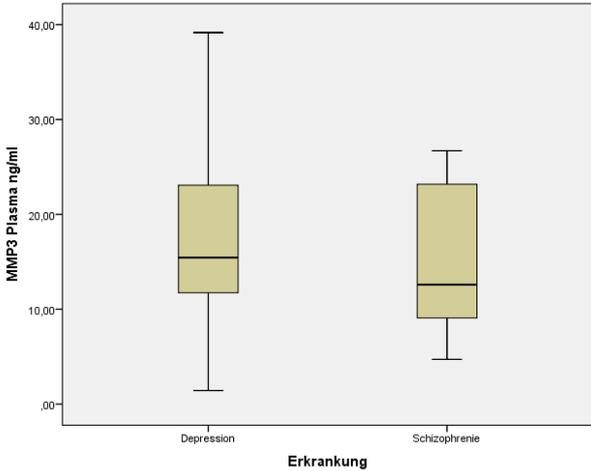


Abbildung 7: Boxplot MMP-3-Konzentration im Plasma



3.3 Normalverteilungsanalyse der gemessenen MMP-Konzentrationen

Tabelle 17: Normalverteilungsanalyse der MMP-Werte

	Kolmogorow-Smirnow ^a		
	Statistik	df	Sig.
MMP9 Liquor ng/ml	0,395	50	0,000
MMP9 Plasma ng/ml	0,204	50	0,000
MMP2 Liquor ng/ml	0,096	50	0,200*
MMP2 Plasma ng/ml	0,074	50	0,200*
MMP3 Liquor ng/ml	0,128	50	0,039
MMP3 Plasma ng/ml	0,112	50	0,163

*. Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).

**. Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig).

Nach dem Test auf Normalverteilung nach Kolmogorow und Smirnow darf bei den MMP-2-Werten für Liquor und Plasma von einer Normalverteilung ausgegangen werden, weil sie mit einem Signifikanzwert von 0,200 die Untergrenze der tatsächlichen Signifikanz erreichen. Bei den Plasma- und Liquorwerten für MMP-9 und -3 ist dies nicht der Fall. Bei ihnen sollte nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden.

Die folgenden Q-Q-Diagramme geben zusätzlich eine graphische Darstellung der Normalverteilungsuntersuchung der Laborwerte unterteilt in Liquor- und Plasmawerte wieder:

Q-Q-Diagramme der MMP9-Werte Abb. 8,9

Abbildung 8: Normverteiltes Q-Q-Diagramm von MMP-9 im Liquor

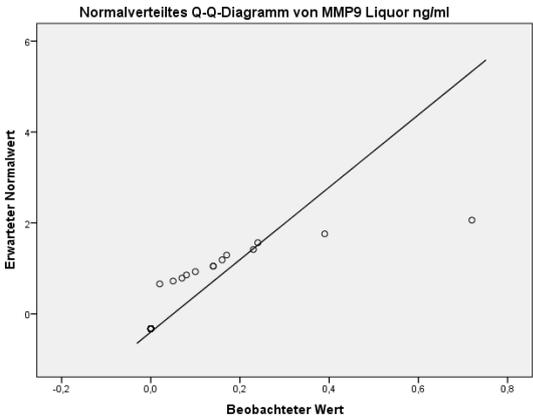
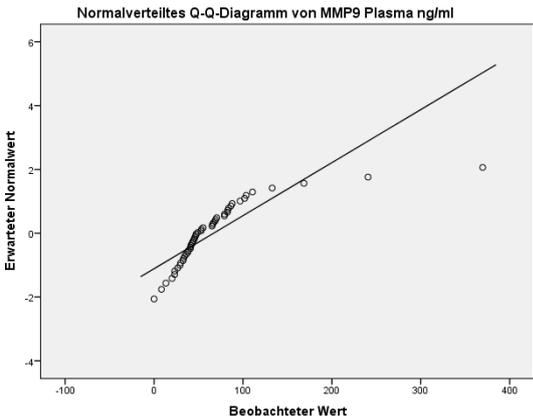


Abbildung 9: Normverteiltes Q-Q-Diagramm von MMP-9 im Plasma



Q-Q-Diagramme der MMP2-Werte Abb. 10, 11

Abbildung 10: Normverteiltes Q-Q-Diagramm von MMP-2 im Liquor

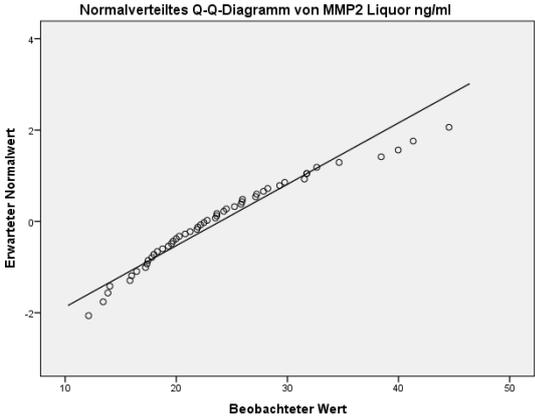
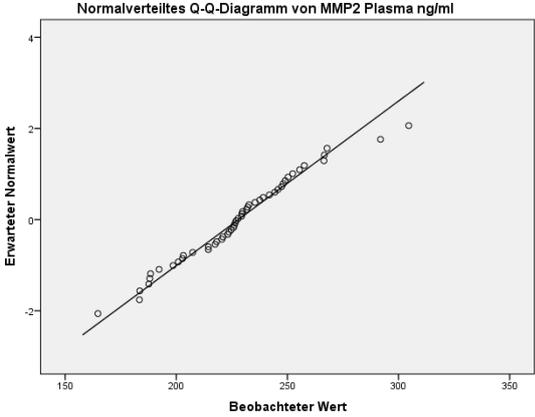


Abbildung 11: Normverteiltes Q-Q-Diagramm von MMP-2 im Plasma



Q-Q-Diagramme der MMP3-Werte Abb. 12, 13

Abbildung 12: Normverteiltes Q-Q-Diagramm von MMP-3 im Liquor

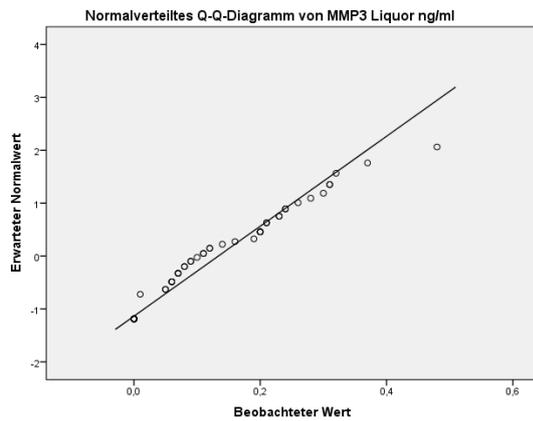
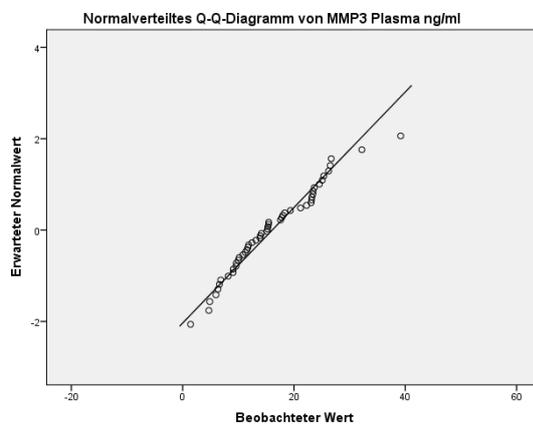


Abbildung 13: Normverteiltes Q-Q-Diagramm von MMP-3 im Plasma



3.4 Korrelationsanalyse der MMP-Konzentrationen in Liquor und Plasma

3.4.1 Korrelationsanalyse der MMP-9, -2 und -3-Konzentrationen

Die MMP-2-Werte sind normalverteilt, deshalb können sie mit der Korrelationsanalyse nach Spearman (Tabellen 18, 20-21) und Pearson (Tabelle 19) auf eine Korrelation zwischen Liquor- und Plasmawert untersucht werden. Die nicht normalverteilten Werte von MMP-9 und -3 sollten hingegen nur nach Spearman (Tabellen 18, 20-21) untersucht werden.

Tabelle 18: Korrelationsanalyse nach Spearman der MMP-Konzentrationen

Korrelation			MMP9 Liquor ng/ml	MMP9 Plasma ng/ml	MMP2 Liquor ng/ml	MMP2 Plasma ng/ml	MMP3 Liquor ng/ml	MMP3 Plasma ng/ml
Spearman- Rho	MMP9 Liquor ng/ml	Korrelations- koeffizient	1,000	,238	,354*	,263	,287*	,194
		Sig. (2-seitig)	.	,096	,012	,065	,043	,177
		N	50	50	50	50	50	50
	MMP9 Plasma ng/ml	Korrelations- koeffizient	,238	1,000	-,264	-,062	,226	,054
		Sig. (2-seitig)	,096	.	,064	,670	,114	,708
		N	50	50	50	50	50	50
	MMP2 Liquor ng/ml	Korrelations- koeffizient	,354*	-,264	1,000	,337*	,056	,274
		Sig. (2-seitig)	,012	,064	.	,017	,698	,054
		N	50	50	50	50	50	50
MMP2 Plasma ng/ml	Korrelations- koeffizient	,263	-,062	,337*	1,000	,100	,170	
	Sig. (2-seitig)	,065	,670	,017	.	,490	,239	
	N	50	50	50	50	50	50	
MMP3 Liquor ng/ml	Korrelations- koeffizient	,287*	,226	,056	,100	1,000	,483**	
	Sig. (2-seitig)	,043	,114	,698	,490	.	,000	
	N	50	50	50	50	50	50	
MMP3 Plasma ng/ml	Korrelations- koeffizient	,194	,054	,274	,170	,483**	1,000	
	Sig. (2-seitig)	,177	,708	,054	,239	,000	.	
	N	50	50	50	50	50	50	

*. Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).

** . Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig).

Es liegen bei dem Niveau von 0,05 eine signifikante Korrelationen zwischen Liquor-MMP-9- und Liquor-MMP-2 und -3-Wert vor sowie zwischen Liquor- und Plasmawerten von MMP-2. Die Korrelation von MMP-3-Liquor- und -Plasmawert ist bei einem Niveau von 0,01 signifikant.

Tabelle 19: Korrelationsanalyse nach Pearson der MMP-2-Werte in Liquor und Plasma

Korrelation			MMP2 Liquor ng/ml
Spearman-Rho	MMP2 Plasma ng/ml	Pearson-Korrelation	,272
		Sig. (2-seitig)	,056
		N	50

*. Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).

**. Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig).

Wie in Tbl. 19 abzulesen besteht keine signifikante Korrelation zwischen den MMP-2-Konzentrationen in Liquor und Plasma.

Tabelle 20: Korrelationsanalyse nach Spearman der MMP-Konzentrationen in Liquor und Plasma bei Patienten mit Depression

Patienten mit Depression			MMP 9 Liquor ng/ml	MMP9 Plas- ma ng/ml	MMP 2 Liquor ng/ml	MMP2 Plas- ma ng/ml	MMP 3 Liquor ng/ml	MMP3 Plas- ma ng/ml
Spearman- Rho	MMP9 Liquor ng/ml	Korrelationskoef- fizient	1,000	,306	,386*	,223	,148	,189
		Sig. (2-seitig)	.	,100	,035	,235	,435	,318
		N	30	30	30	30	30	30
	MMP9 Plasma ng/ml	Korrelationskoef- fizient	,306	1,000	-,140	-,010	,253	,075
		Sig. (2-seitig)	,100	.	,460	,960	,178	,695
		N	30	30	30	30	30	30
	MMP2 Liquor ng/ml	Korrelationskoef- fizient	,386*	-,140	1,000	,202	,265	,395*
		Sig. (2-seitig)	,035	,460	.	,285	,158	,031
		N	30	30	30	30	30	30
	MMP2 Plasma ng/ml	Korrelationskoef- fizient	,223	-,010	,202	1,000	,260	,171
		Sig. (2-seitig)	,235	,960	,285	.	,165	,367
		N	30	30	30	30	30	30
	MMP3 Liquor ng/ml	Korrelationskoef- fizient	,148	,253	,265	,260	1,000	,516**
		Sig. (2-seitig)	,435	,178	,158	,165	.	,004
		N	30	30	30	30	30	30
	MMP3 Plasma ng/ml	Korrelationskoef- fizient	,189	,075	,395*	,171	,516**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,318	,695	,031	,367	,004	.
		N	30	30	30	30	30	30

*. Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).

** . Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig).

Tabelle 21: Korrelationsanalyse nach Spearman der MMP-Konzentrationen in Liquor und Plasma bei Patienten mit Schizophrenie

Patienten mit Schizophrenie			MMP9 Liquor ng/ml	MMP9 Plasma ng/ml	MMP2 Liquor ng/ml	MMP2 Plasma ng/ml	MMP3 Liquor ng/ml	MMP3 Plasma ng/ml
Spearman- Rho	MMP9 Liquor ng/ml	Korrelationskoeffizient	1,000	,109	,368	,378	,502*	,128
		Sig. (2-seitig)	.	,648	,111	,101	,024	,591
		N	20	20	20	20	20	20
	MMP9 Plasma ng/ml	Korrelationskoeffizient	,109	1,000	-,355	,123	,145	-,042
		Sig. (2-seitig)	,648	.	,125	,605	,541	,860
		N	20	20	20	20	20	20
	MMP2 Liquor ng/ml	Korrelationskoeffizient	,368	-,355	1,000	,423	-,130	,086
		Sig. (2-seitig)	,111	,125	.	,063	,585	,719
		N	20	20	20	20	20	20
MMP2 Plasma ng/ml	Korrelationskoeffizient	,378	,123	,423	1,000	,144	,347	
	Sig. (2-seitig)	,101	,605	,063	.	,545	,133	
	N	20	20	20	20	20	20	
MMP3 Liquor ng/ml	Korrelationskoeffizient	,502*	,145	-,130	,144	1,000	,416	
	Sig. (2-seitig)	,024	,541	,585	,545	.	,068	
	N	20	20	20	20	20	20	
MMP3 Plasma ng/ml	Korrelationskoeffizient	,128	-,042	,086	,347	,416	1,000	
	Sig. (2-seitig)	,591	,860	,719	,133	,068	.	
	N	20	20	20	20	20	20	

*. Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).

**. Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig).

3.4.2 MMP-9 mit gesonderter Analyse

Bei den Laboruntersuchungen fiel auf, dass MMP-9 im Vergleich zu den anderen MMPs übermäßig häufig nicht nachweisbar war, und wird im Folgenden genauer analysiert.

Tabelle 22: Statistische Analyse aller gemessenen MMP-9-Konzentrationen in Liquor

MMP9 Liquor ng/ml			
MMP-9 in ng/ml	Häufigkeit	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig			
,00	37	74,0	74,0
,02	1	2,0	76,0
,05	1	2,0	78,0
,07	1	2,0	80,0
,08	1	2,0	82,0
,10	1	2,0	84,0
,14	2	4,0	88,0
,16	1	2,0	90,0
,17	1	2,0	92,0
,23	1	2,0	94,0
,24	1	2,0	96,0
,39	1	2,0	98,0
,72	1	2,0	100,0
Gesamtsumme	50	100,0	

Besonders hervorzuheben ist, dass bei 37 der 50 Proben MMP-9 mit 0,00 ng/ml im Liquor nicht nachweisbar ist.

In der Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen allen 50 MMP-9-Plasma und -Liquorwerten unter 3.4.1 Korrelationsanalyse der MMP-9, -2 und -3-Konzentrationen wurde als Korrelationskoeffizient 0,238 mit einem Signifikanzniveau von 0,096 errechnet. Das Signifikanzniveau für alle 50 MMP-9-Werte liegt damit über dem gewählten p-Wert von 0,05 und die Korrelation sollte damit nicht als signifikant angesehen werden.

Darum wird im Folgenden berechnet, ob ein Zusammenhang zwischen den Liquor- und Plasmawerten bei den 13 Patienten vorliegt, bei denen im Liquor MMP-9 überhaupt nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 23: Korrelationsanalyse nach Spearman des Gesamtkollektiv mit MMP-9>0,00 ng/ml im Liquor

Korrelationen			
Gesamtkollektiv mit MMP-9>0,00 ng/ml im Liquor			MMP9 Plasma ng/ml
Spearman-Rho	MMP9 Liquor ng/ml	Korrelationskoeffizient	-,283
		Sig. (2-seitig)	,348
		N	13

Tabelle 24: Korrelationsanalyse nach Spearman mit MMP-9>0,00 ng/ml im Liquor von Patienten mit Depression

Korrelationen			
Depressive mit MMP9>0,00 ng/ml im Liquor			MMP9 Plas- ma ng/ml
Spearman-Rho	MMP9 Liquor ng/ml	Korrelationskoeffizient	-,628
		Sig. (2-seitig)	,070
		N	9

Tabelle 25: Korrelationsanalyse nach Spearman mit MMP-9>0,00 ng/ml im Liquor von Patienten mit Schizophrenie

Korrelationen			
Schizophrene mit MMP9>0,00 ng/ml im Liquor			MMP9 Plasma ng/ml
Spearman-Rho	MMP9 Liquor ng/ml	Korrelationskoeffizient	-,200
		Sig. (2-seitig)	,800
		N	4

Weder beim Gesamtkollektiv mit MMP-9 >0,00 ng/ml im Liquor noch bei der Unterteilung in Depressive und Schizophrene sollte von einer signifikanten Korrelation zwischen Liquor- und Plasmawert ausgegangen werden. Das Signifikanzniveau des Gesamtkollektivs liegt mit 0,348 deutlich über dem Signifikanzniveau von 0,05.

3.4.3 Korrelation von MMP-2- und MMP-3-Liquor- und Plasmakonzentrationen und krankheitsassoziierten Variablen

Bei den Werten zu MMP-9 wurde im Folgenden auf eine weitere Analyse verzichtet, da Plasma- und Liquorwerte nicht signifikant korrelieren (s. 3.4.2 MMP-9 mit gesonderter Analyse).

Es wurde untersucht, ob die Konzentrationen von MMP-2 und -3 im Liquor und Plasma mit krankheitsassoziierten Variablen beim gesamten Kollektiv (Tbl. 26) sowie den Punktwerten der einzelnen und Summenitems der standardisierten Fragebögen getrennt für beide Erkrankungen (Tbl. 27-31) signifikant korrelieren. Tbl. 27 und 28 untersuchen die Items bei Depression, Tbl. 29-32 bei Schizophrenie.

Tabelle 26: Korrelationsanalyse nach Spearman der erhobenen krankheitsassoziierten Variablen zu Konzentrationen von MMP-2 und -3 im Liquor und Plasma des Gesamtkollektivs

Gesamtkollektiv			MMP2 Liquor ng/ml	MMP2 Plasma ng/ml	MMP3 Liquor ng/ml	MMP3 Plasma ng/ml
Spearman- Rho	Episodenanzahl	Korrelationskoeffizient	,228	,120	,006	,177
		Sig. (2-seitig)	,111	,405	,967	,218
		N	50	50	50	50
	Patientenalter bei Proben- gewinnung	Korrelationskoeffizient	,371**	,234	,302*	,246
		Sig. (2-seitig)	,008	,102	,033	,085
		N	50	50	50	50
	Alter bei Ersterkrankung	Korrelationskoeffizient	,038	,128	,002	-,143
		Sig. (2-seitig)	,792	,377	,991	,322
		N	50	50	50	50

*. Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).

** . Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig).

Tabelle 27: Korrelationsanalyse nach Spearman der Einzel- und Summenscores der HAMD-Items mit der MMP-2- und -3-Konzentration in Liquor und Plasma bei Patienten mit Depression

Patienten mit Depression			MMP2 Liquor ng/ml	MMP2 Plasma ng/ml	MMP3 Liquor ng/ml	MMP3 Plasma ng/ml
Spearman- Rho	HAMD Summen- score	Korrelationskoeffizient	,106	,032	-,136	-,078
		Sig. (2-seitig)	,576	,865	,474	,681
		N	30	30	30	30
	HAMD1 Depressive Stimmung	Korrelationskoeffizient	,161	,222	,168	,040
		Sig. (2-seitig)	,395	,239	,374	,832
		N	30	30	30	30
	HAMD3 Suizid	Korrelationskoeffizient	,288	,162	-,251	-,244
		Sig. (2-seitig)	,122	,393	,181	,193
		N	30	30	30	30
HAMD10 Psychische Angst	Korrelationskoeffizient	,037	-,305	,023	-,097	
	Sig. (2-seitig)	,847	,102	,903	,609	
	N	30	30	30	30	

*. Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).

** . Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig).

Tabelle 28: Korrelationsanalyse nach Spearman des MADRS-Summscores mit der MMP-2- und -3-Konzentration in Liquor und Plasma bei Patienten mit Depression

Patienten mit Depression			MMP2 Liquor ng/ml	MMP2 Plasma ng/ml	MMP3 Liquor ng/ml	MMP3 Plasma ng/ml
Spearman- Rho	MADRS Summen- score	Korrelationskoeffizient	,151	-,053	-,128	-,090
		Sig. (2-seitig)	,426	,780	,499	,635
		N	30	30	30	30

*. Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).

**. Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig).

Bei der statistischen Untersuchung des Verhältnisses der mit psychopathologischen Ratingskalen für die Depressionssymptomatik ermittelten Werte und der gemessenen MMP-Werte bei an Depression erkrankten Patienten konnte keine signifikante Korrelation mit dem Signifikanzniveau von 0,05 und den vorgegebenen Voraussetzungen ermittelt werden.

Tabelle 29: Korrelationsanalyse nach Spearman der PANSS-Summscores sowie der PANSS-Subskalen mit der MMP-2- und -3-Konzentration in Liquor und Plasma bei Patienten mit Schizophrenie

Patienten mit Schizophrenie			MMP2 Liquor ng/ml	MMP2 Plasma ng/ml	MMP3 Liquor ng/ml	MMP3 Plasma ng/ml
Spearman- Rho	PANSS Positiv	Korrelationskoeffizient	,074	,168	,304	,230
		Sig. (2-seitig)	,757	,480	,192	,330
		N	20	20	20	20
	PANSS Negativ	Korrelationskoeffizient	-,106	,035	,257	,336
		Sig. (2-seitig)	,655	,884	,274	,148
		N	20	20	20	20
	PANSS Allgemein	Korrelationskoeffizient	-,050	,086	,590**	,287
		Sig. (2-seitig)	,835	,719	,006	,220
		N	20	20	20	20
PANSS Gesamt	Korrelationskoeffizient	,011	,136	,506*	,362	
	Sig. (2-seitig)	,962	,566	,023	,117	
	N	20	20	20	20	

*. Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).

**. Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig).

Tabelle 30: Korrelationsanalyse nach Spearman der Einzel- und Gesamtscores der PANSS-Items für Depression mit der MMP-2- und -3-Konzentration in Liquor und Plasma bei Patienten mit Schizophrenie

Patienten mit Schizophrenie		MMP2 Liquor ng/ml	MMP2 Plasma ng/ml	MMP3 Liquor ng/ml	MMP3 Plasma ng/ml	
Spearman- Rho	PANSS-G1 Sorge um Gesundheit	Korrelationskoeffizient	-,229	,001	-,103	-,042
		Sig. (2-seitig)	,331	,997	,665	,860
		N	20	20	20	20
	PANSS-G2 Angst	Korrelationskoeffizient	-,186	-,222	,429	,002
		Sig. (2-seitig)	,432	,346	,059	,992
		N	20	20	20	20
	PANSS-G3 Schuldgefühle	Korrelationskoeffizient	,041	-,127	,281	-,147
		Sig. (2-seitig)	,864	,593	,229	,537
		N	20	20	20	20
	PANSS-G6 Depression	Korrelationskoeffizient	,025	,106	,509*	-,031
		Sig. (2-seitig)	,916	,657	,022	,895
		N	20	20	20	20
	PANSS Depression ge- samt	Korrelationskoeffizient	-,160	-,100	,446*	-,072
		Sig. (2-seitig)	,499	,675	,048	,763
		N	20	20	20	20

*. Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).

**. Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig).

Tabelle 31a: Korrelationsanalyse nach Spearman der Einzel- und Gesamtscores der PANSS-Items für Kognition mit der MMP-2- und -3-Konzentration in Liquor und Plasma bei Patienten mit Schizophrenie

Patienten mit Schizophrenie			MMP2 Liquor ng/ml	MMP2 Plasma ng/ml	MMP3 Liquor ng/ml	MMP3 Plasma ng/ml
Spearman- Rho	PANSS P2 Formale Denkstörung	Korrelationskoeffizient	,008	-,069	,403	,289
		Sig. (2-seitig)	,974	,772	,078	,217
		N	20	20	20	20
	PANSS N5 Schwierigkeiten beim abstrakten Denken	Korrelationskoeffizient	-,159	-,274	,143	,247
		Sig. (2-seitig)	,502	,242	,548	,293
		N	20	20	20	20
	PANSS N7 Stereotype Gedanken	Korrelationskoeffizient	,133	-,285	,236	,079
		Sig. (2-seitig)	,575	,223	,317	,742
		N	20	20	20	20
	PANSS G7 Motorische Verlangsa- mung	Korrelationskoeffizient	-,116	,166	,191	,075
		Sig. (2-seitig)	,625	,484	,419	,754
		N	20	20	20	20
	PANSS G10 Desorientiertheit	Korrelationskoeffizient	-,255	-,196	,476*	,105
		Sig. (2-seitig)	,279	,407	,034	,660
		N	20	20	20	20

Tabelle 31b: Fortsetzung: Korrelationsanalyse nach Spearman der Einzel- und Gesamtscores der PANSS-Items für Kognition mit der MMP-2- und -3-Konzentration in Liquor und Plasma bei Patienten mit Schizophrenie

Patienten mit Schizophrenie			MMP2 Liquor ng/ml	MMP2 Plasma ng/ml	MMP3 Liquor ng/ml	MMP3 Plasma ng/ml
Spearman- Rho	PANSS G11 Mangelnde Aufmerksam- keit	Korrelationskoeffizient	-,148	,106	,363	,291
		Sig. (2-seitig)	,533	,657	,116	,214
		N	20	20	20	20
	PANSS G12 Mangel an Urteilsfähig- keit und Einsicht	Korrelationskoeffizient	,069	-,316	,083	,056
		Sig. (2-seitig)	,771	,174	,728	,814
		N	20	20	20	20
	PANSS G14 Mangelnde Impulskon- trolle	Korrelationskoeffizient	,297	,175	-,059	,309
		Sig. (2-seitig)	,203	,461	,804	,184
		N	20	20	20	20
	PANSS G15 Selbstbezogenheit	Korrelationskoeffizient	,505*	,300	,190	,276
		Sig. (2-seitig)	,023	,199	,422	,240
		N	20	20	20	20
	PANSS Kognition gesamt	Korrelationskoeffizient	,136	-,077	,188	,360
		Sig. (2-seitig)	,566	,746	,428	,119
		N	20	20	20	20

*. Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).

** . Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig).

Eine statistisch signifikante Korrelation mit einem Signifikanzniveau $<0,05$ konnte zwischen dem MMP3-Liquor-Wert und der Punktzahl in den Kategorien PANSS allgemein, gesamt und Depression gesamt gefunden werden.

Tabelle 32: Korrelationsanalyse nach Spearman des Summscores der CDSS-Items mit der MMP-2- und -3-Konzentration in Liquor und Plasma bei Patienten mit Schizophrenie

Patienten mit Schizophrenie		MMP2 Liquor ng/ml	MMP2 Plasma ng/ml	MMP3 Liquor ng/ml	MMP3 Plasma ng/ml	
Spearman- Rho	CDSS Summscore	Korrelationskoeffizient	,107	,017	,375	-,190
		Sig. (2-seitig)	,652	,942	,104	,421
		N	20	20	20	20

*. Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).

** . Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig).

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Mit der Studie "Matrixmetalloproteinasen im Liquor als mögliches gemeinsames pathophysiologisches Korrelat der Depression und Schizophrenie" wurden erstmals die Matrixmetalloproteinasen im Liquor von Patienten mit psychiatrischen Störungen untersucht. Bisher veröffentlichte Studien haben sich auf die Analysen im Plasma beschränkt.

In der vorliegenden klinischen Querschnittstudie wurde der Zusammenhang zwischen MMP-9, MMP-2 und MMP-3 im Plasma und Liquor und dem Vorliegen der psychischen Störungen sowie verschiedenen soziodemographischen und krankheitsassoziierten Variablen der Patienten erfasst. Insgesamt liegen aus dieser Untersuchung von 50 Probanden mit einer Schizophrenie oder Depression im Alter von 18 bis 68 Jahren Daten vor.

In der vorliegenden Arbeit war MMP-9 bei 74% der Liquorproben nicht nachweisbar und es bestand keine signifikante Korrelation zu den Plasmawerten. Auch bei der gesonderten statistischen Untersuchung mit den 13 Liquorproben, in denen MMP-9 nachgewiesen werden konnte, ergab sich keine signifikante Korrelation zu den Plasmawerten. Es bestand jedoch eine berechnete signifikante Korrelation der MMP-9-Liquorwerte mit den MMP-2 und -3-Liquorwerten. Auf weitere Analysen von MMP-9 wurde verzichtet.

MMP-2-Liquor- und Plasmawerte korrelierten in der statistischen Untersuchung nach Spearman mit einer Signifikanz von 0,017 beim Gesamtkollektiv, in den Untergruppen der Erkrankungen jedoch nicht. Bei der statistischen Untersuchung nach Pearson lag die Korrelation mit einem p-Wert von 0,056 knapp über dem gewählten Niveau von 0,05. Des Weiteren bestand eine Korrelation mit einer Signifikanz von 0,008 zwischen dem in Liquor gemessenen MMP-2- Wert und dem Alter der Studienteilnehmer bei Probengewinnung.

Die gemessenen Werte der MMP-3 korrelierten in der statistischen Untersuchung bei beiden Erkrankungen zwischen Liquor und Plasma mit einer Signifikanz $< 0,000$. Außerdem konnte bei beiden Erkrankungen eine Korrelation der MMP-3-Werte mit dem Alter bei der Probenentnahme mit einer Signifikanz von 0,033, bei an Schizophrenie erkrankten Studienteilnehmern mit den gemessenen PANSS Gesamt-Werten mit einer Signifikanz von 0,023 und den PANSS Allgemein-Werten mit einer Signifikanz von 0,006 nachgewiesen werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Diskussion der Untersuchungen zu MMP-9

MMP-9 konnte in der vorliegenden Arbeit bei der überwiegenden Anzahl der Studienteilnehmer im Liquor nicht nachgewiesen werden. Im Plasma lag die Konzentration beim Gesamtkollektiv durchschnittlich bei 66,968 ng/ml. Ob dieser Plasmawert wie bei Domenici et al. [4] bei Schizophrenen und Depressiven im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ebenfalls erhöht ist, lässt sich bei unserer Untersuchung ohne Kontrollgruppe nicht sagen.

Bei Domenici et al. wurde ausschließlich das Plasma untersucht und darin erhöhte MMP-9-Konzentrationen festgestellt [4]. Dies wäre also ein Nachweis für eine generalisierte erhöhte MMP-9-Konzentration im Blut bzw. des Körpers, nicht nur wie bei Liquor, die des ZNS. Dies könnte womöglich damit im Zusammenhang stehen, dass sowohl bei Depression als auch bei Schizophrenie eine häufige Komorbidität mit somatischen Erkrankungen zumeist mit entzündlichen Prozessen und immunologischem Defizit beobachtet wurde [24, 82]. Hier stehen besonders metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen im Vordergrund. In diesem Zusammenhang könnte MMP-9 bei den somatischen Komorbiditäten, jedoch weniger bei zentralen Prozessen ein mögliches gemeinsames pathophysiologisches Korrelat der Depression und Schizophrenie darstellen.

Domenici et al. [4] sowie anderen Studien untersuchten MMP-9 bei psychiatrischen Erkrankungen ausschließlich im Plasma. Daher können bisher für Liquoruntersuchungen nur Vergleichsstudien zu somatischen Erkrankungen herangezogen werden, bei denen MMP-9 im Liquor mit ähnlichen Untersuchungsverfahren interessanterweise nachweisbar war.

In einer Studie an Patienten mit Schädel-Hirn-Traumata zeigte sich im Liquor ein deutlich erhöhtes Level der MMP-9-Konzentration im Vergleich zu Patienten mit einem Normaldruck-Hydrozephalus (NPH) [83]. Bei Patienten mit spinaler Tuberkulose war in einer Studie ebenfalls eine zum Kontrollkollektiv erhöhte MMP-9-Konzentration im Liquor messbar [59]. Bei diesen beiden Studien handelt es sich um massiv zellverbandschädigende bzw. infektiös-entzündliche Prozesse, im Rahmen derer es möglicherweise zu einer deutlichen Erhöhung der MMP-9-Konzentration in der ECM und damit im Liquor kommen kann. Von Prozessen in einem solch ausgeprägten Rahmen ist bei der Schizophrenie oder Depression nicht auszugehen, wobei eine entzündliche Komponente bei psychiatrischen Erkrankungen durchaus im Fokus weiterer Untersuchungen wie bei Domenici et al. steht [19, 71, 78].

Zu bedenken ist auch, ob unsere Untersuchung mit 50 Patienten für ein repräsentatives Ergebnis ausreichend groß ist. Die Studie zur spinalen Tuberkulose arbeitete mit 55 und die Trauma-Studie mit sechs Studienteilnehmern, so dass man durchaus bei 50 Teilnehmern von einem richtungsweisenden Ergebnis ausgehen kann.

Des Weiteren ist zu bedenken, dass MMP-9 nicht im Sinne von nicht messbar, sondern im Sinne von erniedrigt messbar vorliegen könnte. Ohne gesunde Kontrollgruppe ist dies nicht eindeutig zu sagen. In einer Studie von Mroczko et al. zu MMP-2, -3

und -9 im Liquor bei an Alzheimer erkrankten Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe wurde eine ähnliche MMP-Konzentrationskonstellation wie bei unseren Untersuchungen beschrieben [84]. Die MMP-9-Konzentration im Liquor der Alzheimer-Patienten war zur Kontrolle signifikant erniedrigt, bei der vorliegenden Arbeit war sie fast nicht nachweisbar oder eben auch erniedrigt gemessen. MMP-2 war nur wenig signifikant verändert und MMP-3 deutlich erhöht gemessen, was ebenso unseren Ergebnissen nahe kommt. So zeigen unsere Messergebnisse zu Schizophrenen und Depressiven eine ähnliche Konstellation wie bei der Studie von Mroczko et al. an Alzheimer-Patienten. Im Folgenden werden für MMP-2 und -3 weitere Parallelen aufgeführt.

4.2.2 Diskussion der Untersuchungen zu MMP-2

Bezogen auf das Gesamtkollektiv zeigte sich eine leichte Korrelation der MMP-2-Liquor- und Plasmawerte. Ohne gesunde Kontrollgruppe zum Vergleich lassen sich jedoch keine sicheren weiteren Aussagen treffen, zumal auffällig ist, dass beim Gesamtkollektiv die Werte eher korrelieren als in den einzelnen Untergruppen.

In einer neuen Studie von Bobinska et al. zu Genpolymorphismen von MMP-2 konnten bestimmte Genvarianten, die zu einer vermehrten Bildung der MMP-2 führen, bei Patienten mit Depression im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe verstärkt nachgewiesen werden [85]. Aufgrund dieser Ergebnisse gehen die Autoren davon aus, dass bestimmte Genpolymorphismen des MMP2-Gens Einfluss auf die Entwicklung einer Depression haben bzw. deren Entwicklung begünstigen.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich des Weiteren eine signifikante Korrelation zwischen dem in Liquor gemessenen MMP-2-Konzentrationswert und dem Alter der Studienteilnehmer bei Probengewinnung. Das ist interessant, da neue Studien darauf hindeuten, dass MMP-2 an der Entstehung der Alzheimer-Demenz beteiligt sein könnte [52]. Es wäre also mit weiteren Untersuchungen zu klären, ob die MMP-2-Liquorkonzentration im Rahmen des Alterungsprozesses natürlicherweise ansteigt und damit die Korrelation zum Abnahmealter bei Gesamtkollektiv zu erklären ist oder, ob hier eine gemeinsame Pathologie der Depression, Schizophrenie und der Alzheimer-Demenz zu Grunde liegt, zumal bei Schizophrenie neben den klinischen Beobachtungen des kognitiven Abbaus bei chronischem Verlauf [86] auch mit neuesten MRT-Studien ein beschleunigter Alterungsprozess des Gehirns beobachtet wurde [87].

4.2.3 Diskussion der Untersuchungen zu MMP-3

Die gemessenen Konzentrationswerte der MMP-3 korrelierten bei beiden Erkrankungen in der statistischen Untersuchung zwischen Liquor und Plasma signifikant zu dem Abnahmealter und bei an Schizophrenie erkrankten Studienteilnehmern zu den gemessenen PANSS-Werten (PANSS Allgemein, PANSS Gesamt, G1 Desorientiertheit).

Es gibt einige Studien, die einen Zusammenhang zwischen erhöht gemessenen MMP-3-Werten und Schizophrenie in den Fokus gefasst haben. Im Zusammenhang von MMP-3 mit Depression wurden jedoch keine Ergebnisse veröffentlicht. Kucukali

et al. veröffentlichten eine Studie, in der bei Schizophrenen der Polymorphismus -1171 5A/6A des MMP-3-Gens, der zu einer Hochregulation der MMP-3-Ausschüttung führt, gehäuft nachgewiesen werden konnte [88, 89]. Dadurch sehen die Autoren die Hypothese, dass dieser MMP3-Genpolymorphismus mit Schizophrenie im Zusammenhang steht und eine Rolle in der Pathogenese psychiatrischer Erkrankungen spielen könnte, untermauert. Ganzinelli et al. konnten erhöhte MMP-3-Konzentrationen im Rahmen zerebraler Entzündungsprozesse durch Autoantikörper im Serum bei chronisch kranken Schizophreniepatienten feststellen [90]. Dies unterstützt nach Ansicht der Autoren die Hypothese, dass autoimmune Entzündungsprozesse mit erhöhten MMP-3-Konzentrationen bei bestimmten chronisch an Schizophrenie Erkrankten eine Rolle spielen.

Bei schizophrenen Patienten korrelierte in unserer Arbeit die Höhe der gemessenen MMP-3-Liquorkonzentration mit den gemessenen PANSS-Werten (PANSS Allgemein, PANSS Gesamt, G1 Desorientiertheit) signifikant. Dies könnte ein möglicher erster Hinweis auf einen Zusammenhang der MMP-3 mit dem klinischen Bild der Schizophrenie sein. Bei depressiven Patienten konnte die vorliegende Untersuchung hingegen keine relevante Korrelation zu krankheitsassoziierten Variablen nachweisen.

Zu hinterfragen und in weiteren Untersuchungen zu erforschen gilt es, ob MMP-3 im pathophysiologischen Kontext mit der Entstehung der beiden Erkrankungen Schizophrenie und Depression steht. Es gibt einige Studien, die erhöhte MMP-3-Konzentrationen im Rahmen von akuten neuroinflammatorischen Prozessen nachweisen konnten, so z.B. Ganzinelli et al. [90]. Ebenso wird ausgiebig in Richtung von entzündlichen Prozessen bei Schizophrenie und Depression geforscht [2, 91-94]. Auf der anderen Seite steht MMP-3 auch im Forschungsfokus als Aspekt der Alzheimer-Demenz [84, 95, 96]. Wie zuvor zu MMP-2 und MMP-3 diskutiert, wurden sowohl in Plasma als auch in Liquor bei an Alzheimer erkrankten Patienten erhöhte MMP-3-Konzentrationen festgestellt, ebenso wie in unserer Untersuchung bei Depressiven und Schizophrenen. An dieser Stelle ist nochmals die Veröffentlichung von Mroczko et al. zu erwähnen, in der eben jenes MMP-Konzentrationsverteilungsprofil bei Alzheimerpatienten beobachtet wurde wie in der vorliegenden Arbeit [84]. Daher sollte vor dem Hintergrund, dass sowohl Parallelen zu inflammatorischen und neurodegenerativen Prozessen bestehen, in weiteren Untersuchungen auch der genaue Pathomechanismus hinter der MMP-3-Konzentrationserhöhung untersucht werden, um u.a. die Fragen zu klären, ob es sich dabei um akute oder chronische Veränderungen handelt und, ob der gleiche Pathomechanismus bei beiden Erkrankungen zu Grunde liegt. So wurden bei Schizophrenen und Depressiven Veränderungen im Kynureninstoffwechsel beobachtet, die jedoch auf unterschiedlichen Pathomechanismen beruhen [97].

Zur Untermauerung oben aufgeführter erster Ergebnisse sollte ein größeres Patientenkollektiv inklusive einer gesunden Kontrollgruppe untersucht werden.

Sollte im größeren Kollektiv ebenso eine persistierende signifikante Korrelation der Liquor- und Plasmakonzentrationen gemessen werden, wäre bei weiteren Forschungen eine Abnahme von Liquor nicht mehr nötig, da der Plasmawert für die Untersu-

chungen ausreichend wäre. Somit wären weitere Untersuchungen auch im Hinblick auf den ethischen Aspekt der Liquorpunktion deutlich leichter und in größerem Rahmen durchzuführen.

4.3 Diskussion der Methodik

Neben den Messergebnissen und deren Bedeutung im Rahmen der Schizophrenie und Depression dürfen die Einflussfaktoren auf die Messergebnisse selbst nicht vernachlässigt werden. Zu ihnen zählen Studiendesign und –aufbau, die Studienteilnehmer und das Probenmaterial selbst.

4.3.1 Diskussion zu Studiendesign und -aufbau

Die Studie wurde als klinische Querschnittstudie angelegt. Nachteil ist die fehlende Aussage zum zeitlichen Verlauf. Zum aktuellen Stand gibt es hierzu keine ähnlichen veröffentlichten Untersuchungen die MMPs in Plasma oder Liquor betreffen. Da es bisher keine Informationen zur Entwicklung der MMP-Werte im Krankheitsverlauf gibt, lässt sich keine Aussage treffen, ob eine Probenentnahme zu einem anderen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf sowie mit und ohne medikamentöser Therapie anders oder aussageverändernd gewesen wäre. Da die Liquorpunktion nur einmalig medizinisch notwendig zum Ausschluss einer körperlichen Erkrankung durchgeführt wird und von den Patienten als sehr unangenehm empfunden wird, war es uns aus ethischen Gründen nicht möglich, im Verlauf der Erkrankung und der Behandlung sowie von gesunden Probanden Proben zu gewinnen.

Die MMP-Konzentrationen wurden in anderen Studien zu psychiatrischen Erkrankungen als erhöht gemessen und daraufhin die Hypothese gestellt, diese als Biomarker in Betracht ziehen zu können [98]. Doch hierfür sollte zusätzlich eine MMP-Konzentrationsveränderung korrelierend mit der Symptomatik im Verlauf nachgewiesen werden. Des Weiteren fehlen die Daten zu Liquorwerten einer gesunden Kontrollgruppe, die zeigt, inwiefern die MMP-Werte überhaupt vom gesunden Norm abweichen. Dass diese im Plasma von denen der gesunden Kontrollgruppe abweichen, wurde in mehreren Studien nachgewiesen [4, 98]. Der Einschluss einer gesunden Kontrollgruppe in unsere Untersuchung war jedoch aus ethischen Aspekten nicht möglich.

Bei MMP-3 konnte in unserem Kollektiv eine signifikante Korrelation zwischen der Plasma- und der Liquorkonzentration gemessen werden. Sollte zunächst im größeren Kollektiv ebenso eine persistierende Korrelation der Liquor- und Plasmakonzentrationen gemessen werden, wäre bei weiteren Untersuchungen eine Abnahme von Liquor nicht mehr nötig, da der Plasmawert für die Untersuchungen ausreichend wäre. Dies würde die Probenentnahme für weitere Untersuchungen deutlich erleichtern. So könnten bei weiterführenden Untersuchungen als optimales Patientenkollektiv Ersterkrankte in ihrer floriden Krankheitsmanifestation vor dem Beginn der medikamentösen Therapie und ggf. im Verlauf unter Medikation zur Überprüfung der MMP-Konzentrationsveränderung erneut untersucht werden.

4.3.2 Diskussion zu Studienteilnehmer

Das Patientenkollektiv ist mit 50 Studienteilnehmern, die innerhalb von 18 Monaten rekrutiert werden konnten, möglicherweise zu klein, um einen Zusammenhang zwischen MMPs und Psychopathologie nachweisen zu können. Die Rekrutierung gestaltete sich aufgrund der psychischen Störung häufig schwierig, weil viele Patienten, vor dem Hintergrund der akuten Psychopathologie nicht bereit waren, an einer Studie teilzunehmen.

Zum einen bleibt dadurch offen, ob eine Probenentnahme zu einem anderen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf anders oder aussageverändernd gewesen wäre, und zum anderen bedeutete dies für die Probengewinnung, dass fast nur Liquor- und Plasma-proben zur Untersuchung der MMP-Werte unter Medikation und nicht in der Akut-phase gewonnen wurden. Der Einfluss der Medikation lässt sich ohne Vergleichs-proben zu den Werten vor Behandlungsbeginn nicht eruieren. Bei den vier Proben von Patienten ohne medikamentöse Therapie handelte es sich um drei an leichter Depression Erkrankte, die Leitlinien gerecht ausschließlich psychotherapeutisch therapiert wurden, und um einen an Schizophrenie Erkrankten, der aufgrund der leichten Symptomatik ebenfalls nur psychotherapeutisch behandelt wurde. Besonders bei diesen Proben wären die Werte eines gesunden Kontrollkollektivs interessant. Bei Domenici et al. wurde z.B. nicht darauf eingegangen, ob die Studienteilnehmer medikamentös anbehandelt waren oder nicht [4]. Bisher wurde jedoch noch keine Studie veröffentlicht, die einen möglichen Einfluss der medikamentösen Therapie auf die MMP-Konzentration untersucht.

Des Weiteren handelte es sich bei unserer Untersuchung bei 32% der Studienteilnehmer um eine Erstmanifestation ihrer Erkrankung. Dieses Kollektiv war besonders kritisch zu betrachten, da es im klinischen Verlauf zu einer Diagnosenänderung kommen kann. Bei fünf Patienten mit Erstmanifestation, die zunächst in die Studie eingeschlossen waren, wurde im Verlaufe ihres Klinikaufenthalts eine andere Diagnose gestellt, so dass sie nicht mehr den Studienkriterien entsprachen und damit im Nachhinein aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. Bei den anderen 68% der Studienteilnehmer handelte es sich um Patienten, die länger erkrankt sind und bereits in psychiatrischer Behandlung waren. Obwohl die Liquorpunktion zum Ausschluss körperlicher Ursachen bei Erstmanifestation einer psychischen Erkrankung zur Grunddiagnostik gehört, wird diese nicht an allen Kliniken und wurde nicht an diesen Studienteilnehmern durchgeführt. Diese wurde im Rahmen ihres stationären Aufenthalts nachgeholt und die Patienten konnten somit in die Studie eingeschlossen werden.

4.3.3 Diskussion zu Probenmaterial

Liquor- und Blutproben wurden nach Gewinnung innerhalb von 30 Minuten aufbereitet. Ebenso wurde bei anderen MMP-Liquoruntersuchungen wie bei Modvig et al. [99] vorgegangen. Nicht sicher ist, ob der Aufbereitungsprozess Einfluss auf den dann gemessenen MMP-Gehalt nimmt, z.B. durch Denaturierung der Proteine. Jae-Eun Lee, Shine Young Kim and So-Youn Shina konnten nachweisen, dass die MMP-7-Konzentration mit Gefrierungsvorgängen zunahm und dieser Effekt in Plasma größer war als in Serum [100]. Bei MMP-2, -3 und -9 wurde dies noch nicht untersucht,

doch da sie der gleichen Strukturfamilie angehören, ist dies nicht auszuschließen. In Liquor wurde ein solcher Effekt zumindest bei MMP-2 untersucht, aber nicht nachgewiesen [101]. Lediglich eine zu lange Lagerung bei Raumtemperatur oder im Kühlschrank führt zu einem Abfall der Konzentration. Dies trifft bei den von uns untersuchten Proben nicht zu.

5. Zusammenfassung

Das traditionelle und dichotome Krankheitsverständnis Kraepelins hinsichtlich der Trennung schizophrener und affektiver Störungen wird zunehmend hinterfragt und vor dem Hintergrund neuer genetischer Befunde über mögliche gemeinsame Vulnerabilitätsfaktoren sowie zahlreicher ähnlicher immunologischer Veränderungen bei depressiven und schizophrenen Psychosen weiter herausgefordert [2, 3]. In einer kürzlich veröffentlichten Proteomic-Studie über die Exprimierung von Proteinbiomarkern im Plasma schizophrener und depressiver Patienten zeigte sich bei beiden Patientengruppen eine ähnlich erhöhte Matrixmetalloproteinase-9 [4]. Matrixmetalloproteinasen gehören zur Gruppe von ubiquitären, extrazellulär wirkenden Proteasen, die als Mediatoren von regenerativen und pathologischen Prozessen wie der synaptischen Plastizität und inflammatorischen Prozessen Bedeutung haben [6]. Fasst man die Effekte zusammen, wird deutlich, dass MMPs ein biologisches Bindeglied zwischen beiden Erkrankungen darstellen könnten.

In einer eigenen Pilotstudie konnten signifikant erhöhte MMP-9-Werte im Plasma bei depressiven und schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen werden [10]. Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere der Depressivität und der MMP-9-Konzentration unabhängig von der Diagnose der Patienten. Hierbei muss jedoch in Betracht gezogen werden, dass die peripher messbaren MMP-9-Werte nicht direkt die zentralen Vorgänge widerspiegeln. Ziel dieser Untersuchung war es daher, die beschriebenen Befunde für MMP-2, -3 und -9 im Liquor zu untersuchen sowie sie in Bezug zur Plasmakonzentration und zur Krankheitsschwere zu setzen.

Es konnten insgesamt 50 Patienten im Alter von 18 bis 68 Jahren innerhalb von 18 Monaten in die Studie eingeschlossen werden. 20 davon waren an einer Schizophrenie, 30 an Depression erkrankt.

Die MMP-Konzentrationen wurden im Liquor sowie im Plasma mittels ELISA bestimmt. Um die Laborergebnisse in Bezug zu den Symptomen und dem Krankheitsverlauf setzen zu können, wurden die Patienten mit standardisierten Fragebögen (HAMD, MADRS, PANSS, CDSS) untersucht.

MMP-9 war bei 74% der Liquorproben nicht nachweisbar und zeigte weder mit den Plasmakonzentrationswerten noch mit der Krankheitsschwere eine relevante Korrelation.

Für MMP-2 zeigte sich eine schwache Korrelation zwischen Liquor- und Plasmakonzentrationen und es fand sich eine deutliche Korrelation zum Abnahmealter. Zu klären ist, ob diese Korrelation zwischen MMP-2 und dem Alter der Patienten im Rahmen eines physiologischen oder pathologischen Prozesses besteht.

Die MMP-3-Konzentrationen in Liquor und Plasma korrelierten mit einem p-Wert $<0,01$ beim Gesamtkollektiv und bei jeder Erkrankung für sich. Zusätzlich konnte bei beiden Erkrankungen eine signifikante Korrelation zu dem Abnahmealter und bei an Schizophrenie erkrankten Studienteilnehmern mit einigen gemessenen PANSS-Werten, also zur Messung der Krankheitsausprägung, nachgewiesen werden.

Für weiterführende Aussagen sollten Vergleichswerte einer gesunden Kontrollgruppe ergänzt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass MMPs, besonders MMP-3, ein mögliches pathophysiologische Bindeglied zwischen schizophrenen und depressiven Störungen darstellen. Dies bedarf jedoch weiterer Untersuchungen.

6. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Die Leitsymptome nach ICD-10 für Schizophrenie
- Tabelle 2: Hauptsymptome depressiver Episoden nach ICD-10
- Tabelle 3: Zusatzsymptome der Depression nach ICD-10
- Tabelle 4: Typische Merkmale des somatischen Syndroms
- Tabelle 5: Soziodemographische und krankheitsassoziierte Variablen des gesamten Patientenkollektivs
- Tabelle 6: Soziodemographische Daten des Patientenkollektiv mit Depression
- Tabelle 7: Soziodemographische Daten des Patientenkollektiv mit Schizophrenie
- Tabelle 8: MMP-9- Konzentration in Liquor und Plasma des gesamten Patientenkollektivs
- Tabelle 9: MMP-9- Konzentration in Liquor und Plasma der Patienten mit Depression
- Tabelle 10: MMP-9- Konzentration in Liquor und Plasma der Patienten mit Schizophrenie
- Tabelle 11: MMP-2- Konzentration in Liquor und Plasma des gesamten Patientenkollektivs
- Tabelle 12: MMP-2- Konzentration in Liquor und Plasma der Patienten mit Depression
- Tabelle 13: MMP-2- Konzentration in Liquor und Plasma der Patienten mit Schizophrenie
- Tabelle 14: MMP-3- Konzentration in Liquor und Plasma des gesamten Patientenkollektivs
- Tabelle 15: MMP-3- Konzentration in Liquor und Plasma der Patienten mit Depression
- Tabelle 16: MMP-3- Konzentration in Liquor und Plasma der Patienten mit Schizophrenie
- Tabelle 17: Normalverteilungsanalyse der MMP-Werte
- Tabelle 18: Korrelationsanalyse nach Spearman der MMP-Konzentrationen
- Tabelle 19: Korrelationsanalyse nach Pearson der MMP-2-Werte in Liquor und Plasma
- Tabelle 20: Korrelationsanalyse nach Spearman der MMP-Konzentrationen in Liquor und Plasma bei Patienten mit Depression
- Tabelle 21: Korrelationsanalyse nach Spearman der MMP-Konzentrationen in Liquor und Plasma bei Patienten mit Schizophrenie
- Tabelle 22: Statistische Analyse aller gemessenen MMP-9-Konzentrationen in Liquor
- Tabelle 23: Korrelationsanalyse nach Spearman des Gesamtkollektiv mit MMP-9 > 0,00 ng/ml im Liquor
- Tabelle 24: Korrelationsanalyse nach Spearman mit MMP-9 > 0,00 ng/ml im Liquor von Patienten mit Depression
- Tabelle 25: Korrelationsanalyse nach Spearman mit MMP-9 > 0,00 ng/ml im Liquor von Patienten mit Schizophrenie

- Tabelle 26: Korrelationsanalyse nach Spearman der erhobenen krankheitsassoziierten Variablen zu Konzentrationen von MMP-2 und -3 im Liquor und Plasma des Gesamtkollektivs
- Tabelle 27: Korrelationsanalyse nach Spearman der Einzel- und Summenscores der HAMD-Items mit der MMP-2- und -3-Konzentration in Liquor und Plasma bei Patienten mit Depression
- Tabelle 28: Korrelationsanalyse nach Spearman des MADRS-Summenscores mit der MMP-2- und -3-Konzentration in Liquor und Plasma bei Patienten mit Depression
- Tabelle 29: Korrelationsanalyse nach Spearman der PANSS-Summenscores sowie der PANSS-Subskalen mit der MMP-2- und -3-Konzentration in Liquor und Plasma bei Patienten mit Schizophrenie
- Tabelle 30: Korrelationsanalyse nach Spearman der Einzel- und Gesamtscores der PANSS-Items für Depression mit der MMP-2- und -3-Konzentration in Liquor und Plasma bei Patienten mit Schizophrenie
- Tabelle 31a: Korrelationsanalyse nach Spearman der Einzel- und Gesamtscores der PANSS-Items für Kognition mit der MMP-2- und -3-Konzentration in Liquor und Plasma bei Patienten mit Schizophrenie
- Tabelle 31b: Fortsetzung: Korrelationsanalyse nach Spearman der Einzel- und Gesamtscores der PANSS-Items für Kognition mit der MMP-2- und -3-Konzentration in Liquor und Plasma bei Patienten mit Schizophrenie
- Tabelle 32: Korrelationsanalyse nach Spearman des Summenscores der CDSS-Items mit der MMP-2- und -3-Konzentration in Liquor und Plasma bei Patienten mit Schizophrenie

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Darstellung des MMP-Aufbaus
Abbildung 2:	Boxplot MMP-9-Konzentration im Liquor
Abbildung 3:	Boxplot MMP-9-Konzentration im Plasma
Abbildung 4:	Boxplot MMP-2-Konzentration im Liquor
Abbildung 5:	Boxplot MMP-2-Konzentration im Plasma
Abbildung 6:	Boxplot MMP-3-Konzentration im Liquor
Abbildung 7:	Boxplot MMP-3-Konzentration im Plasma
Abbildung 8:	Normverteiltes Q-Q-Diagramm von MMP-9 im Liquor
Abbildung 9:	Normverteiltes Q-Q-Diagramm von MMP-9 im Plasma
Abbildung 10:	Normverteiltes Q-Q-Diagramm von MMP-2 im Liquor
Abbildung 11:	Normverteiltes Q-Q-Diagramm von MMP-2 im Plasma
Abbildung 12:	Normverteiltes Q-Q-Diagramm von MMP-3 im Liquor
Abbildung 13:	Normverteiltes Q-Q-Diagramm von MMP-3 im Plasma

8. Literatur

1. Kraepelin, E., *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. Vol. Sechste, vollständig umgearbeitete Auflage. 1899, Leipzig: Barth Verlag.
2. Dean, B., *Understanding the role of inflammatory-related pathways in the pathophysiology and treatment of psychiatric disorders: evidence from human peripheral studies and CNS studies*. Int J Neuropsychopharmacol, 2011. **14**(7): p. 997-1012.
3. Hafner, H., et al., *Schizophrenia and depression: challenging the paradigm of two separate diseases--a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls*. Schizophr Res, 2005. **77**(1): p. 11-24.
4. Domenici, E., et al., *Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections*. PLoS One, 2010. **5**(2): p. e9166.
5. Agrawal, S.M., L. Lau, and V.W. Yong, *MMPs in the central nervous system: where the good guys go bad*. Semin Cell Dev Biol, 2008. **19**(1): p. 42-51.
6. Meighan, S.E., et al., *Effects of extracellular matrix-degrading proteases matrix metalloproteinases 3 and 9 on spatial learning and synaptic plasticity*. J Neurochem, 2006. **96**(5): p. 1227-41.
7. Castren, E., *Neuronal network plasticity and recovery from depression*. JAMA Psychiatry, 2013. **70**(9): p. 983-9.
8. Haracz, J.L., *Neural plasticity in schizophrenia*. Schizophr Bull, 1985. **11**(2): p. 191-229.
9. Daskalakis, Z.J., et al., *Dysfunctional neural plasticity in patients with schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry, 2008. **65**(4): p. 378-85.
10. Schennach, R.M., R.; Bondy, B.; Spellmann, I.; Möller, H. J.; Zill, P., *Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP9) als gemeinsames neurobiologisches Korrelat depressiver Symptomatik bei schizophrenen und depressiven Psychosen*. 2012: Unpublished data.
11. Lieb, K.F., S.; Brunnhuber, S., *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. 6 Schizophrenie und andere psychotische Störungen, ed. K. Lieb. Vol. 6. Auflage, 2. Nachdruck. 2008, München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag. 177-204.
12. DGPPN, B., KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.), *S3-Praxisleitlinie Schizophrenie- Kurzversion*. 2006: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN).
13. Andreasen, N.C., et al., *Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study*. Am J Psychiatry, 2013. **170**(6): p. 609-15.
14. Dilling, H.M., W.; Schmidt, M. H.; Schulte-Markwort, E., *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10, Kapitel V*, H.M. Dilling, W.; Schmidt, M. H.; Schulte-Markwort, E., Editor. 1994, Forschungskriterien Huber.
15. Graubner, B., *ICD-10-GM 2014 Systematisches Verzeichnis Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 11. Revision - German Modification Version 2014*. Vol. 1. Auflage. 2013: Deutscher Ärzteverlag (K).
16. Lieb, K.F., S.; Brunnhuber, S., *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. 4 Organische psychische Störungen, ed. K. Lieb. Vol. 6. Auflage, 2. Nachdruck. 2008, München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag. 145-146.
17. Lieb, K.F., S., *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. 2 Psychiatrisch-psychotherapeutische und apparative Diagnostik, ed. K.B. Lieb, S. Vol. 6. Auflage, 2. Nachdruck. 2008, München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag. 16-21.
18. Gurak, K. and A. Weisman de Mamani, *Risk and Protective Factors, Perceptions of Family Environment, Ethnicity, and Schizophrenia Symptoms*. J Nerv Ment Dis, 2016. **204**(8): p. 570-7.
19. Beesdo K, W.H., *Klinische Psychologie und Psychotherapie*. 2. Aufl. Depressive Störungen: Major Depression und Dysthymie, ed. H.J. Wittchen HU. 2011, Heidelberg: Springer Verlag. 879-914.

20. Rybakowski, J.K., et al., *Matrix metalloproteinase-9 gene and bipolar mood disorder*. Neuromolecular Med, 2009. **11**(2): p. 128-32.
21. Rybakowski, J.K., et al., *Functional polymorphism of the matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene in schizophrenia*. Schizophr Res, 2009. **109**(1-3): p. 90-3.
22. Ebmeier, K.P., C. Donaghey, and J.D. Steele, *Recent developments and current controversies in depression*. Lancet, 2006. **367**(9505): p. 153-67.
23. Bijl, R.V., A. Ravelli, and G. van Zessen, *Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 1998. **33**(12): p. 587-95.
24. DGPPN, B., KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.), *S-3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression-Langfassung*. 11/2015. **2. Auflage, Version 1**.
25. Lieb, K.F., S.; Brunnhuber, S., *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. 5 Affektive Störungen, ed. K. Lieb. Vol. 6. Auflage, 2. Nachdruck. 2008, München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag. 147-176.
26. Berger, M.v.C., D., *Affektive Störungen, in Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*. 2004, München: Urban und Fischer.
27. Kessler, R.C., et al., *The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)*. JAMA, 2003. **289**(23): p. 3095-105.
28. Keller, M.B., et al., *Long-term outcome of episodes of major depression. Clinical and public health significance*. JAMA, 1984. **252**(6): p. 788-92.
29. Keller, M.B., et al., *Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects*. Arch Gen Psychiatry, 1992. **49**(10): p. 809-16.
30. Olfson, M.e.a., *Prevalence of anxiety, depression, and substance use disorders in an urban general medicine practice*. Archives of Family Medicine, 2000. **9**(9): p. 876-883.
31. Angst, J., *The course of affective disorders*. Psychopathology, 1986. **19 (Suppl 2)**: p. 47-52.
32. Harlow, H.F.H., M.K., *The affectional systems, in Behavior of nonhuman primates*. 1965, New York: Academ Pr.
33. Sternlicht, M.D. and Z. Werb, *How matrix metalloproteinases regulate cell behavior*. Annu Rev Cell Dev Biol, 2001. **17**: p. 463-516.
34. Gross, J. and C.M. Lapiere, *Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1962. **48**: p. 1014-22.
35. Ries, C. and P.E. Petrides, *Cytokine regulation of matrix metalloproteinase activity and its regulatory dysfunction in disease*. Biol Chem Hoppe Seyler, 1995. **376**(6): p. 345-55.
36. Rodriguez, D., C.J. Morrison, and C.M. Overall, *Matrix metalloproteinases: what do they not do? New substrates and biological roles identified by murine models and proteomics*. Biochim Biophys Acta, 2010. **1803**(1): p. 39-54.
37. Mun-Bryce, S. and G.A. Rosenberg, *Matrix metalloproteinases in cerebrovascular disease*. J Cereb Blood Flow Metab, 1998. **18**(11): p. 1163-72.
38. Lenglet, S., et al., *Molecular imaging of matrix metalloproteinases in atherosclerotic plaques*. Thromb Haemost, 2012. **107**(3): p. 409-16.
39. Hua, H., et al., *Matrix metalloproteinases in tumorigenesis: an evolving paradigm*. Cell Mol Life Sci, 2011. **68**(23): p. 3853-68.
40. Yong, V.W., et al., *Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system*. Nat Rev Neurosci, 2001. **2**(7): p. 502-11.
41. Jackson, B.C., D.W. Nebert, and V. Vasiliou, *Update of human and mouse matrix metalloproteinase families*. Hum Genomics, 2010. **4**(3): p. 194-201.
42. Murphy, G. and H. Nagase, *Progress in matrix metalloproteinase research*. Mol Aspects Med, 2008. **29**(5): p. 290-308.
43. Ye, S., et al., *Progression of coronary atherosclerosis is associated with a common genetic variant of the human stromelysin-1 promoter which results in reduced gene expression*. J Biol Chem, 1996. **271**(22): p. 13055-60.

44. Emw, *Structure of the MMP9 protein. Based on PyMOL rendering of PDB 1itv*, in *PyMOL*, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Protein_MMP9_PDB_1itv.png, Editor. 2009.
45. Page-McCaw, A., A.J. Ewald, and Z. Werb, *Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling*. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007. **8**(3): p. 221-33.
46. Lander, E.S., et al., *Initial sequencing and analysis of the human genome*. *Nature*, 2001. **409**(6822): p. 860-921.
47. RKI, *Genetische Polymorphismen (Sequenzvariationen) von Fremdstoff-metabolisierenden Enzymen und ihre Bedeutung in der Umweltmedizin- Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“ als Empfehlung des Robert Koch-Instituts*. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz, Springer Medizin Verlag 2004. **47**: p. 1115–1123.
48. Gurling, H.M., et al., *Genomewide genetic linkage analysis confirms the presence of susceptibility loci for schizophrenia, on chromosomes 1q32.2, 5q33.2, and 8p21-22 and provides support for linkage to schizophrenia, on chromosomes 11q23.3-24 and 20q12.1-11.23*. *Am J Hum Genet*, 2001. **68**(3): p. 661-73.
49. Chung, Y.C., et al., *MMP-3 contributes to nigrostriatal dopaminergic neuronal loss, BBB damage, and neuroinflammation in an MPTP mouse model of Parkinson's disease*. *Mediators Inflamm*, 2013. **2013**: p. 370526.
50. Fang, L., et al., *MMP-2 and MMP-9 are elevated in spinal cord and skin in a mouse model of ALS*. *J Neurol Sci*, 2010. **294**(1-2): p. 51-6.
51. Horstmann, S., et al., *Matrix metalloproteinases in peripheral blood and cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease*. *Int Psychogeriatr*, 2010. **22**(6): p. 966-72.
52. Duits, F.H., et al., *Matrix Metalloproteinases in Alzheimer's Disease and Concurrent Cerebral Microbleeds*. *J Alzheimers Dis*, 2015. **48**(3): p. 711-20.
53. Fang, L., et al., *Linking neuron and skin: matrix metalloproteinases in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)*. *J Neurol Sci*, 2009. **285**(1-2): p. 62-6.
54. Liuzzi, G.M., et al., *Intrathecal synthesis of matrix metalloproteinase-9 in patients with multiple sclerosis: implication for pathogenesis*. *Mult Scler*, 2002. **8**(3): p. 222-8.
55. Le, N.T., et al., *The dual personalities of matrix metalloproteinases in inflammation*. *Front Biosci*, 2007. **12**: p. 1475-87.
56. Fainardi, E., et al., *Cerebrospinal fluid and serum levels and intrathecal production of active matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as markers of disease activity in patients with multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2006. **12**(3): p. 294-301.
57. Mook, O.R., W.M. Frederiks, and C.J. Van Noorden, *The role of gelatinases in colorectal cancer progression and metastasis*. *Biochim Biophys Acta*, 2004. **1705**(2): p. 69-89.
58. Peng, M., J. Jia, and W. Qin, *Plasma gelsolin and matrix metalloproteinase 3 as potential biomarkers for Alzheimer disease*. *Neurosci Lett*, 2015. **595**: p. 116-21.
59. Patil, T., et al., *Serum and CSF cytokines and matrix metalloproteinases in spinal tuberculosis*. *Inflamm Res*, 2015. **64**(2): p. 97-106.
60. Reiber, H., *Neurologische Labordiagnostik. 2 Blut-Hirn-Schranke und Blut-Liquor-Schrankenfunktion*. 2006, Georg Thieme Verlag KG: Wildemann, B; Reiber, H; Oschmann, P.
61. Gerhard Aumüller, J.E., Joachim Kirsch, Siegfried Mense *Duale Reihe Anatomie. 1.4 Hüllen des ZNS (Meningen) und Liquorsystem*. Vol. 3. kompl. überarb. Auflage. 2014, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart: Bob, A; Bob, K. 1149-1156.
62. Reiber, H., *Neurologische Labordiagnostik. 3 Dynamik der Serum- und Hirnproteine im Liquor und Blut*. 2006, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart: Wildemann, B; Reiber, H; Oschmann, P.
63. Möller, H.-J.L., G; Kapfhammer, H-P, *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie, 4. Auflage*. Kapitel 9: Psychoneuroendokrinologische und psychoneuroimmunologische Grundlagen psychiatrischer Erkrankungen-9.2.7 Blut-Hirn-Schranke, ed. N. Müller. 2011, Springer Verlag Berlin Heidelberg 266.
64. Reiber, H., *Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF)--a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases*. *J Neurol Sci*, 1994. **122**(2): p. 189-203.

65. Reiber, H., *Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid*. Clin Chim Acta, 2001. **310**(2): p. 173-86.
66. Reiber, H. and K. Felgenhauer, *Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system*. Clin Chim Acta, 1987. **163**(3): p. 319-28.
67. Dorta-Contreras, A.J. and H. Reiber, *[Molecular diffusion/cerebrospinal fluid flow theory]*. Rev Neurol, 2004. **39**(6): p. 564-9.
68. R&D Systems, I., *Human MMP-9 Immunoassay Quantikine® ELISA, Manual*. 2014.
69. Zimmerman, M., M.A. Posternak, and I. Chelminski, *Is the cutoff to define remission on the Hamilton Rating Scale for Depression too high?* J Nerv Ment Dis, 2005. **193**(3): p. 170-5.
70. Hamilton, M., *A rating scale for depression*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960. **23**: p. 56-62.
71. Addington, D., J. Addington, and B. Schissel, *A depression rating scale for schizophrenics*. Schizophr Res, 1990. **3**(4): p. 247-51.
72. Montgomery, S.A. and M. Asberg, *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Br J Psychiatry, 1979. **134**: p. 382-9.
73. Muller, M.J., et al., *Moderate and severe depression. Gradations for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*. J Affect Disord, 2000. **60**(2): p. 137-40.
74. Kay, S.R., A. Fiszbein, and L.A. Opler, *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophr Bull, 1987. **13**(2): p. 261-76.
75. Oosthuizen, P., et al., *Depressive symptoms at baseline predict fewer negative symptoms at follow-up in patients with first-episode schizophrenia*. Schizophr Res, 2002. **58**(2-3): p. 247-52.
76. Tuinier, S.E., JC; Egger, JIM; Verhoeven WMA, *Response and remission in schizophrenia: the limited value of new remission criteria*. Clinical Neuropsychiatry, 2008. **5**(2): p. 83-89.
77. Kelley, M.E., et al., *Subscale structure for the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): a proposed solution focused on clinical validity*. Psychiatry Res, 2013. **205**(1-2): p. 137-42.
78. Addington, D., et al., *Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics*. Schizophr Res, 1992. **6**(3): p. 201-8.
79. Addington, D., J. Addington, and E. Maticka-Tyndale, *Rating depression in schizophrenia. A comparison of a self-report and an observer report scale*. J Nerv Ment Dis, 1993. **181**(9): p. 561-5.
80. Lequin, R.M., *Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)*. Clin Chem, 2005. **51**(12): p. 2415-8.
81. Sachs, L.H., J, *Angewandte Statistik*. Vol. 12., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. 2006, Heidelberg, Berlin: Springer 338.
82. Hasan, A.W., T; Falkai, P, *Somatische Komorbidität bei Schizophrenie: Unentdeckt und unbehandelt?* Die Psychiatrie - Grundlagen und Perspektiven, 2012. **(Vol. 9): Heft 3 2012**: p. 152-158.
83. Grossetete, M., et al., *Elevation of matrix metalloproteinases 3 and 9 in cerebrospinal fluid and blood in patients with severe traumatic brain injury*. Neurosurgery, 2009. **65**(4): p. 702-8.
84. Mroczko, B., et al., *Concentrations of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease*. J Alzheimers Dis, 2014. **40**(2): p. 351-7.
85. Bobinska, K., et al., *Role of MMP-2, MMP-7, MMP-9 and TIMP-2 in the development of recurrent depressive disorder*. J Affect Disord, 2016. **205**: p. 119-129.
86. Moritz, S., et al., *Subjective cognitive dysfunction in first-episode and chronic schizophrenic patients*. Compr Psychiatry, 2001. **42**(3): p. 213-6.
87. Koutsouleris, N., et al., *Accelerated brain aging in schizophrenia and beyond: a neuroanatomical marker of psychiatric disorders*. Schizophr Bull, 2014. **40**(5): p. 1140-53.

88. Kucukali, C.I., et al., *Do schizophrenia and bipolar disorders share a common disease susceptibility variant at the MMP3 gene?* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009. **33**(3): p. 557-61.
89. Li, X.P., et al., *MMP3 -1171 5A/6A Promoter Genotype Influences Serum MMP3 Levels and Is Associated with Deep Venous Thrombosis.* Ann Vasc Surg, 2016. **34**: p. 261-7.
90. Ganzinelli, S., E. Borda, and L. Sterin-Borda, *Autoantibodies from schizophrenia patients induce cerebral cox-1/iNOS mRNA expression with NO/PGE2/MMP-3 production.* Int J Neuropsychopharmacol, 2010. **13**(3): p. 293-303.
91. Muller, N., et al., *The role of inflammation in schizophrenia.* Front Neurosci, 2015. **9**: p. 372.
92. Muller, N., *The role of anti-inflammatory treatment in psychiatric disorders.* Psychiatr Danub, 2013. **25**(3): p. 292-8.
93. Muller, N., *COX-2 inhibitors as antidepressants and antipsychotics: clinical evidence.* Curr Opin Investig Drugs, 2010. **11**(1): p. 31-42.
94. Raison, C.L. and A.H. Miller, *Is depression an inflammatory disorder?* Curr Psychiatry Rep, 2011. **13**(6): p. 467-75.
95. Kauwe, J.S., et al., *Genome-wide association study of CSF levels of 59 alzheimer's disease candidate proteins: significant associations with proteins involved in amyloid processing and inflammation.* PLoS Genet, 2014. **10**(10): p. e1004758.
96. Adair, J.C., et al., *Measurement of gelatinase B (MMP-9) in the cerebrospinal fluid of patients with vascular dementia and Alzheimer disease.* Stroke, 2004. **35**(6): p. e159-62.
97. Muller, N. and M.J. Schwarz, *A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelin's dichotomy: schizophrenia and major depression as inflammatory CNS disorders.* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2008. **258 Suppl 2**: p. 97-106.
98. Yamamori, H., et al., *Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine.* Neurosci Lett, 2013. **556**: p. 37-41.
99. Modvig, S., et al., *Relationship between cerebrospinal fluid biomarkers for inflammation, demyelination and neurodegeneration in acute optic neuritis.* PLoS One, 2013. **8**(10): p. e77163.
100. Lee, J.E., S.Y. Kim, and S.Y. Shin, *Effect of Repeated Freezing and Thawing on Biomarker Stability in Plasma and Serum Samples.* Osong Public Health Res Perspect, 2015. **6**(6): p. 357-62.
101. Sulik, A., M. Wojtkowska, and E. Oldak, *Preanalytical factors affecting the stability of matrix metalloproteinase-2 concentrations in cerebrospinal fluid.* Clin Chim Acta, 2008. **392**(1-2): p. 73-5.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt allen Patienten, die an dieser Untersuchung teilgenommen und sich trotz ihrer oft schwierigen Situation haben untersuchen lassen.

Besonders danke ich Frau PD Dr. med. R. Schennach für die Überlassung des interessanten Themas, die exzellente Betreuung sowie die Geduld bei den Korrekturen.

Herrn PD Dr. rer. nat. P. Zill möchte ich für die Labordiagnostik und die fachliche Expertise danken.

Für die tatkräftige Unterstützung bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer und der Probengewinnung danke ich allen ärztlichen Kollegen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Zum Abschluss bedanke ich mich bei meinen Eltern für ihre Unterstützung.

Eidesstattliche Versicherung

Girbig, Gefion Marlen

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

"Die Matrixmetalloproteinase im Liquor als mögliches gemeinsames patho-physiologisches Korrelat der Depression und Schizophrenie"

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 Bezeichnungen der Fundstellen 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.

Mannheim, 13.07.2018

Gefion Girbig

Anhang

Aus urheberrechtlichen Gründen ist der Anhang nur in der Druckversion einsehbar.