

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

**Aktivität der epigenetisch relevanten Enzyme Histondeacetylase  
und Histonacetyltransferase als mögliche Biomarker in der  
Behandlung bipolarer und depressiver Patienten**

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

vorgelegt von  
Johanna Dobmeier  
aus Amberg  
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. rer. nat. Peter Zill
Mitberichterstatter:	PD Dr. Alexander Brunnauer
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Richard Musil
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	24.01.2019

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1</b>	<b>Bipolare Störungen</b> .....	<b>10</b>
1.1.1	Klassifikation.....	10
1.1.2	Epidemiologie.....	11
1.1.3	Klinisches Erscheinungsbild.....	12
1.1.4	Pathophysiologie.....	12
1.1.5	Therapie.....	14
1.1.6	Akute Behandlung.....	14
1.1.7	Langzeitbehandlung.....	15
<b>1.2</b>	<b>Depression</b> .....	<b>16</b>
1.2.1	Klassifikation.....	16
1.2.2	Epidemiologie.....	17
1.2.3	Klinisches Erscheinungsbild.....	18
1.2.4	Pathophysiologie.....	19
1.2.5	Therapie.....	21
<b>1.3</b>	<b>Epigenetik</b> .....	<b>23</b>
1.3.1	Molekulare Basis epigenetischer Veränderungen.....	23
1.3.2	Epigenetische Ursachen psychischer Erkrankungen.....	24
1.3.3	Histonmodifikationen.....	25
<b>2</b>	<b>Forschungsfragen/Hypothesen</b> .....	<b>28</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1</b>	<b>Stichprobe</b> .....	<b>29</b>
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	29
3.1.2	Rekrutierung.....	29
<b>3.2</b>	<b>Studiendesign</b> .....	<b>30</b>

3.2.1	Kontrollgruppe .....	30
3.2.2	Studienablauf.....	31
<b>3.3</b>	<b>Messinstrumente .....</b>	<b>31</b>
3.3.1	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) .....	32
3.3.2	Hamilton Depression Scale (HAMD) .....	32
3.3.3	Young Mania Rating Scale (YMRS) .....	33
3.3.4	Beck Depression Inventory (BDI) .....	34
3.3.5	Childhood Trauma Questionnaire (CTQ).....	35
3.3.6	Clinical Global Impressions Scale (CGI) .....	35
3.3.7	Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale (UKU) .....	36
<b>3.4</b>	<b>Laboranalysen.....</b>	<b>37</b>
<b>3.5</b>	<b>Statistische Auswertung .....</b>	<b>39</b>
3.5.1	Deskriptive Statistik .....	39
3.5.2	Inferenzstatistik.....	39
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>41</b>
<b>4.1</b>	<b>Studienteilnehmer – deskriptive Charakteristik.....</b>	<b>41</b>
4.1.1	Patientenkollektiv.....	41
4.1.1.1	Diagnose.....	41
<b>4.1.1.2</b>	<b>Medikation .....</b>	<b>41</b>
4.1.1.3	Soziodemografische Daten.....	44
4.1.1.4	„Drop-outs“.....	46
4.1.2	Kontrollgruppe – gesunde Probanden.....	47
4.1.2.1	Geschlecht.....	47
4.1.2.2	Alter.....	47
<b>4.2</b>	<b>Klinische Parameter des Patientenkollektivs.....</b>	<b>48</b>
4.2.1	Bewertungsskalen im Verlauf der Erkrankung .....	48
4.2.1.1	HAMD .....	48
4.2.1.2	MADRS .....	50

4.2.1.3	YMRS.....	52
4.2.1.4	BDI.....	54
4.2.1.5	CTQ .....	56
4.2.1.6	CGI-1 – aktuelle Krankheitsausprägung .....	58
4.2.1.6.1	CGI-1 – Schweregrad der Erkrankung .....	58
4.2.1.6.2	CGI-2 – Veränderung des Zustandes .....	60
4.2.1.6.3	CGI-3.1 – Wirksamkeit der eingeleiteten Therapie .....	60
4.2.1.6.4	CGI-3.2 – Beurteilung auftretender Nebenwirkungen .....	61
4.2.2	Early Improver .....	62
4.2.2.1	Early Improver nach HAMD .....	62
4.2.2.2	Early Improver nach MADRS .....	63
4.2.2.3	Early Improver nach BDI.....	63
4.2.2.4	Early Improver nach YMRS .....	64
4.2.3	Response .....	64
4.2.3.1	Responder nach HAMD .....	64
4.2.3.2	Responder nach MADRS.....	65
4.2.3.3	Responder nach BDI.....	65
4.2.3.4	Responder nach YMRS .....	65
4.2.4	Remission.....	66
4.2.4.1	<b>Remissionen nach HAMD .....</b>	<b>66</b>
4.2.4.2	<b>Remissionen nach MADRS .....</b>	<b>66</b>
4.2.4.3	Remissionen nach BDI .....	67
<b>4.3</b>	<b>Laborwerte.....</b>	<b>67</b>
4.3.1	Histon-Acetyltransferase (HAT).....	67
4.3.2	Histon-Deacetylase (HDAC).....	72
4.3.3	Zusammenhang zwischen Medikation und HAT- bzw. HDAC-Aktivität. 75	
4.3.3.1	Valproat.....	76
4.3.3.2	Lithium .....	76

4.3.3.3	Quetiapin.....	77
4.3.4	Korrelationen zwischen HAT- bzw. HDAC-Aktivität und den klinischen Scores	77
4.3.4.1	Depressive Patienten.....	78
4.3.4.2	Bipolar-depressive Patienten .....	78
4.3.4.3	Bipolar-manische Patienten .....	79
4.3.5	Zusammenhang zwischen Early Improvement und Aktivität der HAT und HDAC	80
<b>4.3.5.1</b>	<b>Early Improvement nach HAMD .....</b>	<b>80</b>
<b>4.3.5.1.1</b>	<b>Depressive Patienten .....</b>	<b>80</b>
4.3.5.1.2	Bipolar-depressive Patienten .....	80
4.3.5.2	Early Improvement nach MADRS .....	81
4.3.5.2.1	Depressive Patienten .....	81
4.3.5.2.2	Bipolar-depressive Patienten .....	82
4.3.5.3	Early Improvement nach BDI .....	83
4.3.5.3.1	Depressive Patienten .....	83
4.3.5.3.2	Bipolar-depressive Patienten .....	83
4.3.5.4	Early Improvement nach YMRS bei bipolar-manischen Patienten .	84
4.3.6	Zusammenhang zwischen Responder und Aktivität der HAT und HDAC	85
4.3.7	Zusammenhang zwischen Remitter und Aktivität der HAT und HDAC .	85
4.3.8	Zusammenhang zwischen Raucherstatus und HAT- und HDAC-Aktivität	86
4.3.8.1	Gesamtpatientenstichprobe .....	86
4.3.8.2	Depressive Patienten.....	87
4.3.8.3	Bipolar-depressive Patienten .....	88
4.3.8.4	Bipolar-manische Patienten .....	88
4.3.9	Zusammenhang zwischen Alter und HAT- und HDAC-Aktivität .....	89
4.3.9.1	Kontrollgruppe.....	89

4.3.9.2	Gesamtstichprobe Patienten.....	90
4.3.9.3	Depressive Patienten.....	90
4.3.9.4	Bipolar-depressive Patienten .....	91
4.3.9.5	Bipolar-manische Patienten .....	91
4.3.10	Zusammenhang zwischen Geschlecht und HAT- und HDAC-Aktivität 92	
4.3.10.1	Kontrollgruppe.....	92
4.3.10.2	Gesamtstichprobe der Patienten .....	92
4.3.10.3	Depressive Patienten .....	93
4.3.10.4	Bipolar-depressive Patienten .....	93
4.3.10.5	Bipolar-manische Patienten .....	94
4.3.11	Zusammenhang zwischen Alter bei Ersterkrankung und HAT- sowie HDAC-Aktivität .....	94
4.3.11.1	Gesamtstichprobe der Patienten .....	94
4.3.11.2	Depressive Patienten.....	95
4.3.11.3	Bipolar-depressive Patienten .....	96
4.3.11.4	Bipolar-manische Patienten .....	96
4.3.12	Zusammenhang zwischen psychischen Krankheiten in der Familie und HAT- sowie HDAC-Aktivität.....	97
4.3.12.1	Gesamtstichprobe der Patienten .....	97
4.3.12.2	Depressive Patienten.....	97
4.3.12.3	Bipolar-depressive Patienten .....	98
4.3.12.4	Bipolar-manische Patienten .....	98
4.3.13	Zusammenhang zwischen Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) und HAT- sowie HDAC-Aktivität.....	99
4.3.13.1	Gesamtstichprobe der Patienten .....	99
4.3.13.2	Depressive Patienten.....	100
4.3.13.3	Bipolar-depressive Patienten .....	100
4.3.13.4	Bipolar-manische Patienten .....	101

<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>103</b>
<b>5.1</b>	<b>Klinische Parameter</b> .....	<b>103</b>
5.1.1	Änderungen der Scores der angewendeten Ratingskalen im Verlauf der Studie	103
5.1.2	Gesamteinschätzung der Resultate der Ratingskalen .....	107
5.1.3	Early Improver .....	108
5.1.4	Response .....	110
5.1.5	Remissionen .....	111
<b>5.2</b>	<b>Laborwerte</b> .....	<b>112</b>
5.2.1	HAT- und HDAC-Aktivität: Kontrollgruppe vs. Patienten .....	112
5.2.1.1	Die HAT-Aktivität im Studienverlauf bei depressiven und bipolaren Patienten	114
5.2.1.2	Die HDAC-Aktivität im Studienverlauf bei depressiven und bipolaren Patienten	114
5.2.2	Korrelationen zwischen klinischen und Laborwerten .....	115
5.2.2.1	Depressive Patienten .....	115
5.2.2.2	Bipolar-depressive Patienten .....	116
5.2.2.3	Bipolar-manische Patienten .....	116
5.2.3	HAT-/HDAC-Aktivität bei Early Improvement .....	117
5.2.4	HAT-/HDAC-Aktivität bei Responder .....	118
5.2.5	HAT-/HDAC-Aktivität bei Remitter .....	118
5.2.6	Bewertung der Zusammenhänge bei Early Improver, Responder und Remitter .....	119
5.2.7	HAT-/HDAC-Aktivität bei Rauchern .....	119
5.2.8	Zusammenhang zwischen HAT-/HDAC-Aktivität und weiteren soziodemografischen Variablen .....	120
<b>5.3</b>	<b>Allgemeine Diskussion und Ausblick</b> .....	<b>124</b>
<b>5.4</b>	<b>Limitationen</b> .....	<b>127</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>129</b>

<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>131</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>139</b>

# 1 Einleitung

Psychische Erkrankungen wie Depression und bipolare Störung (manisch-depressive Erkrankung) sind in Deutschland der zweithäufigste Grund für Arbeitsunfähigkeit, wobei Depressionen die häufigste psychische Erkrankung darstellen (Deisenhammer & Hausmann, 2012). Um Betroffene optimal behandeln und frühzeitig den Beginn einer depressiven Episode diagnostizieren zu können, könnten künftig Biomarker eingesetzt werden. Durch die Kombination der gewonnenen Laborbefunde, EEG-Daten oder Bildgebungsbefunde mit diversen psychologischen Tests, die allesamt im Rahmen klarer diagnostischer Richtlinien erstellt wurden, sollte es möglich werden, eine depressive Episode bereits im Frühstadium zu erkennen und optimal zu behandeln, um sowohl erkrankten Personen wie auch dem Gesundheitssystem sowie dem Arbeitsmarkt die vollen Konsequenzen einer manifesten Depression zu ersparen.

## 1.1 Bipolare Störungen

### 1.1.1 Klassifikation

Bei der bipolaren Erkrankung (BP) kommt es entgegen dem Krankheitsbild der unipolaren Depression, das eine Abweichung der Stimmung in nur eine Richtung aufweist, zu Episoden von sowohl (hypo-)manischer als auch depressiver Stimmung. Im Vergleich mit der unipolaren Depression tritt die bipolare Erkrankung nur mit einer lebenslangen Prävalenz von etwa einem Prozent (entgegen 16% bei der unipolaren Depression) auf. Es wird zwischen der klassischen Bipolar I-Störung (BP-I, mit schweren manischen und depressiven Episoden) und BP-II, einer abgeschwächten Form mit weniger ausgeprägten manischen Episoden unterschieden, welche häufig chronisch verlaufen. Die depressiven Episoden können bei beiden Formen gleich schwer verlaufen. Beide Formen treten üblicherweise periodisch auf, wobei 60 % der Patienten binnen zwei Jahren nach Remission einer manischen oder depressiven Episode einen Rückfall erleiden. Dies kann bis zu viermal pro Jahr und häufiger auftreten, wobei dann von Rapid Cycling BP gesprochen wird (Stratford, Cooper, Di Simplicio, Blackwell, & Holmes, 2015). Im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (Saß, 2003) kam es im Bereich der bipolaren Störungen zu einer Unterdiagnostizierung und viele der behandelten Patienten mussten in der unspezifischen Kategorie kodiert werden. Im DSM-V (Falkai &

Döpfner, 2015) wurden nun mehrere Subgruppen bei Depression, bipolarer Störung und gemischten Zuständen operationalisiert. Zusätzlich wurden hypomanische und manische Episoden unter antidepressiver Therapie unter bestimmten Bedingungen als Kriterien für eine bipolare Störung akzeptiert. Die Diagnose für eine bipolare Störung verlangt nun als erstes Kriterium nicht nur das Vorhandensein von gesteigerter oder gereizter Stimmung, sondern auch die Assoziation dieser mit erhöhter Energie und Aktivität. Diese Einschränkung wird die Diagnose mancher Patienten in Richtung einiger Unterkategorien des DSM-IV verlagern. Trotzdem wird das DSM-V als Fortschritt betrachtet, da es mehr Unterkategorien spezifiziert und einen verbesserten dimensionalen Ansatz verfolgt (Angst, 2013).

### **1.1.2 Epidemiologie**

Psychische Erkrankungen, die dem bipolaren Spektrum zugeordnet werden, können in Typ 1 (BP-I) und 2 (BP-II) unterteilt werden, wobei Typ 1 der voll ausgeprägten Form entspricht, Typ 2 hingegen eine abgeschwächte Form darstellt. Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe seines Lebens an einer bipolaren Störung Typ 1 (BP-I) zu erkranken, ist – verglichen mit dem Risiko einer Depression (16%) – mit 1,7% relativ gering. Die abgeschwächte Form, nämlich BP-II, kommt hingegen mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 3% etwas häufiger vor, wird jedoch oft nicht diagnostiziert, weshalb die Dunkelziffer als wesentlich höher anzunehmen ist. Weitere Erkrankungen, wie z.B. eine einzelne Hypomanie, wiederkehrende bzw. sporadische kurze Hypomanien und Zylothymie, sind ebenfalls dem Spektrum bipolarer Erkrankungen zuzuordnen. Das Gesamtrisiko, im Laufe seines Lebens an einer zu diesem Krankheitsspektrum gehörigen Erkrankung zu leiden, liegt zwischen 3 und 6,5%. Auffällig an epidemiologischen Untersuchungen ist, dass 5,7–13,3% der Kinder und Jugendlichen positiv auf Hypomanie getestet werden konnten, oder eine Vielzahl an Symptomen aufweisen, ohne jedoch einen Grenzwert deutlich zu überschreiten, der eine Diagnose von BP-I und damit verbundene Therapien notwendig macht (Angst, 1998).

Die jährlichen Kosten aufgrund direkter oder indirekter Folgen von bipolaren Störungen belaufen sich in den USA auf nahezu 80 Milliarden Dollar. Zu den indirekten Folgen zählen auch Verletzungen, die aufgrund mangelnder Risikoeinschätzung während einer manischen Episode auftreten oder Folgen von

Selbstverletzung und Suizidversuchen während depressiver Episoden sind. Als direkte Kosten werden solche bezeichnet, die tatsächlich aufgewendet werden, um die psychische Erkrankung selbst medikamentös oder psychologisch zu behandeln (Seifuddin et al., 2013).

### **1.1.3 Klinisches Erscheinungsbild**

Bipolare Erkrankungen werden klassischerweise als zyklisch wiederkehrende, abwechselnd manisch und depressive Episoden beschrieben. Während die Symptome depressiver Phasen (Niedergeschlagenheit, negative Grundeinstellung, Antriebslosigkeit, Schlafstörungen, Suizidgedanken) im Wesentlichen mit denen der unipolaren Depression übereinstimmen, treten zusätzlich auch manische Phasen auf. Während dieser erfährt der Betroffene ein High-Gefühl über eine längere Periode, begleitet von gesteigertem Ansprechen auf externe Reize, beschleunigtem Sprechen, Gedankensprüngen und Zerstreuung sowie außerordentlicher Aktivität, die mit Selbstüberschätzung einhergehend auftritt. Während manischer Episoden benötigen Betroffene nur wenig Schlaf und neigen zu höchst riskanten Verhaltensweisen; sie beginnen oft (mehrere) neue Projekte, die jedoch häufig an Selbstüberschätzung scheitern, was den Beginn einer erneuten depressiven Episode einleiten kann (Deisenhammer & Hausmann, 2012).

Während üblicherweise von einem zyklischen Verlauf, bei dem abwechselnd manische und depressive Episoden auftreten, gesprochen wird, gibt es neue Konzepte der psychiatrischen Behandlung, die Krankheiten des bipolaren Spektrums als chronische Erkrankungen betrachten, da auch Symptome zwischen dem Auftreten einzelner Schübe beobachtet werden können, die einer medikamentösen sowie psychologischen Behandlung bedürfen (Ketter et al., 2014).

### **1.1.4 Pathophysiologie**

Familien- und Zwillingsstudien konnten zeigen, dass – verglichen mit der Gesamtbevölkerung – das Risiko einer Erkrankung 5- bis 10-fach erhöht ist, wenn ein erstgradig Verwandter ebenfalls erkrankt ist, was auf eine genetische Komponente schließen lässt. Dabei wird eine Vererbbarkeit von 80–90% angenommen. Obwohl in Studien mehrfach ein genetischer Zusammenhang nahegelegt wurde, sind die genau zugrunde liegenden genetischen Ursachen noch

immer unbekannt und es wird davon ausgegangen, dass nicht ein einzelnes Gen für die Ausprägung einer bipolaren Erkrankung verantwortlich ist, sondern dass es sich, wie es auch bei vielen anderen Krankheiten der Fall ist, um ein komplexes Zusammenspiel unabhängiger und interagierender genetischer Faktoren handelt (Seifuddin et al., 2013).

Zum umfassenden Verständnis der bipolaren Störung zählen physiologische Vorgänge auf drei verschiedenen Ebenen: molekular, zellulär und verhaltenspsychologisch. Die molekulare Ebene, die das Vorhandensein bestimmter Gene sowie die Regulation dieser beinhaltet, tritt in Wechselwirkung mit einer zellulären Ebene, die direkt durch die genetische/molekulare Ebene beeinflusst wird. Auf zellulärer Ebene werden Zellwachstum und –tod, sowie –differenzierung und dendritische Remodellierung gesteuert, welche wiederum durch die Ausschüttung von Neurotransmittern neuronale Schaltkreise modulieren, aber auch mit Umweltfaktoren wechselwirkend Einfluss auf das Verhalten nehmen (Schloesser, Huang, Klein, & Manji, 2008). Dabei gibt es Signalkaskaden, die mit bipolaren Störungen in Zusammenhang gebracht wurden. Nach Transkription genetischer Information in mRNA, wird diese in das entsprechende Protein translatiert, welches in Wechselwirkung mit weiteren physiologischen Mechanismen tritt. Bereits während der mRNA-Synthese kann durch Transkriptionsfaktoren der später produzierte Proteinlevel reguliert werden. Durch eine Kette enzymatischer Reaktionen wird zuerst das Enzym Proteinkinase phosphoryliert, wodurch es in seine aktive Form übergeführt wird, in welcher es selbst ebenfalls Proteine phosphorylieren und dadurch aktivieren kann. Aktive Proteine beeinflussen wiederum zelluläre Eigenschaften, wie Morphologie von Dendriten und Freisetzung von Neurotransmittern, welche wiederum maßgeblich das Verhalten beeinflussen (Schloesser et al., 2008).

Neben genetischen Ursachen, spielen auch Umweltfaktoren eine essentielle Rolle in der Entstehung psychiatrischer Erkrankungen. Beispielsweise können während der neuronalen Entwicklung des Embryos mütterliche Virusinfektionen, Hypoxie, frühkindliche traumatische Erfahrungen oder andere Stressfaktoren zu einem kleineren Volumen des Hippocampus führen, was in früheren Studien mit psychischen Erkrankungen wie bipolaren Störungen und Schizophrenie in Verbindung gebracht werden konnte. Ob die selben epigenetischen Mechanismen an der Auslösung dieser durch Stress im Erwachsenenalter und im Embryonalstadium

aktiv sind, muss erst durch weitere Studien geklärt werden (Schmitt, Malchow, Hasan, & Falkai, 2014). Wie später noch ausführlicher erläutert wird, können andere, nicht mutagene Umwelteinflüsse, wie z. B. frühkindliche traumatische Erfahrungen, das Genexpressionsprofil durch epigenetische Modifikationen beeinflussen. Es wird mittlerweile ein enger Zusammenhang zwischen psychischen Erkrankungen und epigenetischen Veränderungen vermutet. Daher konzentrieren sich aktuelle Forschungen sowohl auf die Entwicklung von Medikamenten, die auf diese epigenetischen Veränderungen einwirken können, als auch auf das Auffinden von Biomarkern, die das Auftreten einer speziellen psychischen Erkrankung anzeigen.

### **1.1.5 Therapie**

Besonders bei bipolaren Erkrankungen ist eine rasche und wirksame Behandlung wichtig, um das Auftreten ausgeprägter manischer und depressiver Episoden zu vermeiden, was auch die damit einhergehende Mortalität drastisch senken kann. Die hohe (indirekte) Mortalität ist durch extreme Risikobereitschaft während manischer Episoden sowie hohe Selbstmordraten während depressiver Phasen begründet. Auch Patienten, die an Hypomanie (mildere Form, BP-2) leiden, können ohne adäquate Behandlung zur Stimmungsstabilisation leicht zu einer drastischeren Form, nämlich BP-1, übergehen (Fountoulakis, Gazouli, Kelsoe, & Akiskal, 2015).

Die Effizienz verschiedener Behandlungsstrategien kann anhand der Responder-Rate abgeschätzt werden. Als Responder werden jene Patienten gezählt, bei denen es – verglichen mit einer Placebogruppe – zu einer mindestens 50-prozentigen Verbesserung der Stimmungseinschätzung anhand einer standardisierten Skala kommt. Abhängig vom Studiendesign werden dabei manische und depressive Episoden gesondert betrachtet und bewertet, oder aber eine Verbesserung des Gesamtbildes der bipolaren Störung angegeben. Zudem gibt der NNT-Wert (number needed to treat for acute response) an, wie viele Personen behandelt werden müssen, um im Placebovergleich einen zusätzlichen positiven Responder aufzuweisen (Ketter et al., 2014).

### **1.1.6 Akute Behandlung**

Akute manische, wie auch schwere depressive Episoden, werden primär medikamentös behandelt. Zur Monotherapie der Manie kann mit Empfehlungsgrad B

(einfache Empfehlung) auf folgende Wirkstoffe zurückgegriffen werden: Carbamazepin, Lithium, Valproat, Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon (Bourin & Thibaut, 2014; DGBS e.V. und DGPPN e.V., 2012). Es gibt keine empirischen Belege für die Wirksamkeit einer spezifischen Psychotherapie oder Psychoedukation während einer akuten Manie. Bei leichten Manien sind verhaltensnahe psychologische Interventionen geeignet, um positive Effekte erzielen zu können. Die Elektrokonvulsionstherapie kann bei medikamentenresistenten Manien wirksam sein. Zur Behandlung einer bipolaren Depression kann aktuell keine Empfehlung hinsichtlich einer Monotherapie oder bezüglich eines spezifischen Wirkstoffs gegeben werden (DGBS e.V. und DGPPN e.V., 2012). Bei geringer oder ausbleibender Response können Präparate gewechselt oder Kombinationen zweier oder mehrerer Präparate verordnet werden. Zur Behandlung akuter depressiver Episoden sollte eine Psychotherapie angeboten werden.

### **1.1.7 Langzeitbehandlung**

Meist erfolgt die Einstellung auf eine medikamentöse Therapieform während einer akuten Episode. Um ein Wiederauftreten zu verhindern, ist bei der bipolaren Störung jedoch meist eine langfristige Erhaltungstherapie indiziert, die von nichtmedikamentösen Therapiestrategien begleitet werden kann (Stratford et al., 2015). Lamotrigin kann zur Prophylaxe depressiver Störungen eingesetzt werden, Lithium kann mit starker Evidenz zur Phasenprophylaxe verwendet werden (DGBS e.V. und DGPPN e.V., 2012), der Evidenzgrad bei Valproat und Aripiprazol ist jeweils geringer.

Inwiefern Behandlungsstrategien, die sich in der Behandlung von Depressionen bewährt haben, auch bei der wesentlich komplexeren bipolaren Störung indiziert sind, konnte bisher in klinischen Studien nicht klar gezeigt werden. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass sich die Kognitive Verhaltenstherapie (Cognitive Behavioural Therapy = CBT) in der Behandlung der bipolaren Depression als ebenso effektiv erweist wie bei unipolarer Depression und sich ein Rückfall dadurch nicht vollends verhindern lässt, die Wahrscheinlichkeit jedoch gesenkt werden kann. Durch Anpassung etablierter CBT-Protokolle auf das BP-Krankheitsbild soll ermöglichen, dass künftig auch nichtmedikamentöse Strategien zur Rückfallprophylaxe eingesetzt werden. Um dieses Ziel zu erreichen, sollen BP-Phänotypen besser charakterisiert

werden und zusätzlich zum Auftreten akuter Episoden auch die tägliche Stimmungsstabilität zwischen dem Auftreten von Episoden sowie die globale Zufriedenheit mit der aktuellen Lebenssituation herangezogen werden. Darauf basierend konnte eine Unterteilung von bipolaren Erkrankungen in verschiedene Phasen durchgeführt werden: Während der Prodromalphase kommt es zum Auftreten milder, unspezifischer Symptome, welche von unspezifischen Angstgefühlen begleitet werden können. Während der akuten Phasen kommt es häufig zu einem Anstieg der Angstgefühle, bei späteren Phasen kommt es zu subsyndromalen Symptomen, aber auch vollen Rückfällen trotz (medikamentöser) Behandlung. Ein Ziel von adaptierten CBT-Protokollen könnte es sein, in der Prodromal- und subsyndromalen Phase anzusetzen, um die volle Ausprägung des Erkrankungsbildes zu verhindern oder abzuschwächen bzw. nach einem Schub verbleibende Symptome zu lindern (Stratford et al., 2015). Es sollte eine ausführliche und interaktive Gruppenpsychoedukation durchgeführt werden (DGBS e.V. und DGPPN e.V., 2012). Des Weiteren können eine familienfokussierte und eine interpersonelle sowie soziale Rhythmustherapie empfohlen werden.

## **1.2 Depression**

### **1.2.1 Klassifikation**

Der Begriff Depression beschreibt das Krankheitsbild der Major Depressive Disorder (MDD), welche sich durch Episoden depressiver Stimmung über einen Zeitraum von mehr als zwei Wochen auszeichnet und durch weitere Symptome wie einer Störung des Schlafrhythmus, des Appetits, der Konzentrationsfähigkeit und der Energie bis hin zu suizidalen Gedanken begleitet wird (Mill & Petronis, 2007).

Gemäß der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden sowohl uni- als auch bipolar-depressive Störungen als die Stimmung betreffende psychische Erkrankungen klassifiziert und in den Kapiteln F30-39 der *ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders* (Weltgesundheitsorganisation, 2009) beschrieben, gemäß welcher sich Depressionen in drei verschiedene Kategorien, nämlich leicht (F32.0), mittel (F32.1) und schwer (F32.2), klassifizieren lassen. Bei allen drei Ausprägungsformen kommt es zu einer depressiven Verstimmung, die von einem Mangel an Freude und Interesse an der Umwelt sowie Antriebsminderung und damit

einer Verminderung von Aktivitäten einhergeht. Weiter können Störungen des Schlafrythmus, reduziertes Selbstvertrauen/Selbstwertgefühl und eine negative Zukunftsperspektive, die bis zu Suizidgedanken führen kann, häufig beobachtet werden (Weltgesundheitsorganisation, 2009). Die Schweregrade unterscheiden sich hinsichtlich der Anzahl der Haupt- und Nebensymptome.

Zur Abgrenzung der oben beschriebenen bipolaren Störungen, die ebenfalls Episoden einer majoren Depression beinhalten können, soll hier im weiteren Verlauf von unipolaren Depressionen die Rede sein, welche die ICD-10-Klassifikationen F32.x (einzelne depressive Episode) bis F33.x (rezidivierende depressive Episoden) umfassen.

Ein weiterer Faktor, der bei der Behandlung von Depressionen eine wesentliche Rolle spielt, ist, ob es zu wiederkehrenden Episoden kommt, woran eine eventuelle Erhaltungstherapie angepasst werden muss. Die Abgrenzung zwischen einer manifesten milden Depression und einer Dysthymia (ICD-10: F34.1), wobei es zu einer ausgeprägten negativen Grundstimmung über mindestens zwei Jahre kommt, gestaltet sich fließend (Weltgesundheitsorganisation, 2009).

## **1.2.2 Epidemiologie**

Depression ist eine gängige Erkrankung, von der etwa 16% der Gesamtbevölkerung im Laufe ihres Lebens zumindest einmal betroffen sind (Mill & Petronis, 2007). Depressionen können in Suizid enden, was bei ungefähr 15% der Patienten der Fall ist. Umgekehrt sind jedoch zwischen 40 und 70% aller Selbstmorde auf eine Depression zurückzuführen. Es liegt ein deutlicher Geschlechtsunterschied bei der Diagnose von Depressionen vor, wobei Frauen etwa doppelt so oft die Diagnose Depression bekommen wie Männer. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied konnte bei einer in Deutschland durchgeführten Studie bei allen Alters- und Bildungsklassen bestätigt werden. Es ist jedoch unklar, ob Frauen allgemein häufiger von Depressionen betroffen sind, oder ob Unterschiede zwischen männlichem und weiblichem Verhalten den Unterschied in der Diagnoserate begründen. Üblicherweise ist das niedrigste Auftreten einer Depression in der Altersgruppe der 18- bis 29-Jährigen (3% der Männer, 5% der Frauen) zu beobachten, ein Höhepunkt des Auftretens einer Depression liegt zwischen 45 und 64 Jahren. Der Einfluss der

Bildungsschicht ist bei beiden Geschlechtern nicht signifikant (Deisenhammer & Hausmann, 2012).

Obwohl der Einfluss der Bildungsgruppe auf die Häufigkeit von Depressionen nicht signifikant ist, ist die Häufigkeit in der höchsten Bildungsgruppe, ausgenommen Frauen in der Altersgruppe mit maximalem Depressionsvorkommen (45–64 Jahre), reduziert.

Neben den persönlichen Problemen für betroffene Personen, stellen Ausgaben zur Behandlung von Depressionen einen erheblichen Teil der Gesundheitsausgaben in Deutschland dar: 20% der Kosten psychiatrischer Erkrankungen und 4% der Gesamtausgaben für Gesundheit entfallen auf die Behandlung einer depressiven Erkrankung (Kronmüller et al., 2011).

### **1.2.3 Klinisches Erscheinungsbild**

Als Hauptsymptome gelten Antriebslosigkeit, depressive Verstimmung sowie Verlust von (Lebens-)Freude und Interesse. Diese werden jedoch häufig von begleitenden Symptomen wie Schlaf- und Appetitstörungen, suizidalen Gedanken, mangelndem Selbstvertrauen sowie Konzentrationsstörungen begleitet, die entgegen der eher introvertiert auftretenden Hauptsymptome auch durch Außenstehende erkannt werden können. Da depressive Personen häufig unter massiver Antriebslosigkeit leiden, kann es für sie schwierig sein, ein Problem zu erkennen und dessen Bekämpfung selbst in Angriff zu nehmen. Fachkundiges Wissen über Zusatzsymptome, wie Konzentrationsstörungen, mangelndes Selbstwertgefühl, Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit, pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidalität, Schlafstörungen und Appetitverminderung kann daher wesentlich dazu beitragen, diese an anderen zu erkennen und damit einen Beitrag zur rechtzeitigen Diagnose zu liefern. Als weiterer Indikator wird das „somatische Syndrom“ (Vorhandensein körperlicher Symptome, für die keine ausreichenden organischen Ursachen gefunden werden können) herangezogen, bei welchem zusätzlich zum Interessensverlust auch die Fähigkeit, angemessen emotional zu reagieren, beeinträchtigt ist, der Verlust von Appetit (damit einhergehend auch ein Körpergewichtsverlust von > 5%) und Libido beobachtet werden können sowie unspezifische Schmerzen, oft im Bereich von Nacken und Schulter, und Beschwerden des Gastrointestinaltrakts auftreten. Betroffene erwachen häufig früh

morgens und befinden sich dabei in einer im Tageslaufvergleich ausgesprochen depressiven Stimmung. Anhand des langfristigen Verlaufs können Depressionen zusätzlich als uni- bzw. bipolar oder rezidivierend klassifiziert werden (Deisenhammer & Hausmann, 2012). Im Gegensatz zur bipolaren Störung, ist bei einer unipolaren Depression die negative Grundstimmung üblicherweise von Tag zu Tag unverändert, wobei sich die Stimmung reproduzierbar mit dem Tagesverlauf zum Positiven ändern kann. Unterschiedliche Patienten können sich jedoch in der Ausprägung der Symptome deutlich unterscheiden, besonders bei jugendlichen Patienten ist es häufig, dass es zu Symptomen, die von den klassischen Diagnoserichtlinien deutlich abweichen können, kommt. Begleiterkrankungen können Alkohol- und Drogenmissbrauch sowie ein gesteigertes Bedürfnis nach Aufmerksamkeit (Histrionische Persönlichkeitsstörung) sein (Weltgesundheitsorganisation, 2009).

## 1.2.4 Pathophysiologie

Eine der ältesten Theorien zur Entstehung der Depression ist die Monoamin-Mangel-Hypothese, die auf der Annahme eines zentralnervösen Defizits von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin beruht. Anstatt sich auf die Veränderungen einzelner Neurotransmitter festzulegen, geht die Imbalance-Hypothese von einem generellen Ungleichgewicht zwischen mehreren Neurotransmittern bei der Entstehung von Depression aus (Deisenhammer & Hausmann, 2012).

Neue Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Depression und einer chronischen, schwachen Entzündungsreaktion des Körpers, die zu einer Aktivierung der zellmedierten Immunantwort und Aktivierung des Compensatory Anti-inflammatory Reflex System (CIRS) zeigen. Klinische Depression manifestiert sich physiologisch durch eine Erhöhung oxidativen (OS) und nitrosativen (NS) Stresses sowie durch eine Autoimmunantwort gegen OS- und NS-modifizierte Neoepitope. Neben einem Einfluss von akuter Erkrankung auf damit verbundene depressive Stimmung, kann somit auch weiter von einem direkten biochemischen Mechanismus, bei dem erhöhte Entzündungswerte zu einem gesteigerten Risiko der Neuentwicklung einer klinischen Depression führen, ausgegangen werden (Berk et al., 2013).

Krishnan und Nestler (Krishnan & Nestler, 2008) beschreiben die Wirkung des Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) auf Gehirn und Depression. Anhand der Gehirne verstorbener Patienten mit diagnostizierter Depression konnte nachgewiesen werden, dass es zu einer verringerten BDNF-Konzentration im Hippocampus und damit einhergehend einer Erhöhung im Bereich des Nucleus accumbens (NAc) kommt. Daraus wird geschlossen, dass nicht die Konzentration, sondern die räumliche Verteilung dieses Faktors eine maßgebliche Rolle in der Entstehung von Depressionen spielt. Die Ausschüttung von BDNF erfolgt durch aktivitätsabhängig regulierte Mechanismen, die durch die Interaktion von Proteinen mit dem Golgi-Apparat beeinflusst werden. Bei Personen, die aufgrund eines Single Nucleotide Polymorphism (SNP) an Position 66 des Proteins die Aminosäure Methionin statt Valin haben, leiden an einer verminderten intrazellulären Prozessierung von BDNF und einer damit verbundenen verringerten Ausschüttung von den Nervenenden. Im Mausmodell wurde diese Mutation speziell gezüchtet. Es konnte dabei gezeigt werden, dass die Testsubjekte unter größerer Angst sowie schlechterer Anpassungsfähigkeit auf veränderte Umstände litten, was impliziert, dass der zuvor beschriebene BDNF-Polymorphismus eine große Rolle in der unterschiedlichen Wahrnehmung und Verarbeitung stressiger Ereignisse durch Personen unterschiedlichen Genotyps spielt (Krishnan & Nestler, 2008).

Wie bei vielen psychischen Erkrankungen gilt ein Zusammenspiel zwischen (epi-)genetischen und Umweltfaktoren als auslösende Ursache. Obwohl viel Forschung betrieben wird, um Faktoren zur Diagnose, Prävention und Behandlung von MDD zu finden, konnten die Ursachen bisher nicht vollständig aufgeklärt und daher keine an der Wurzel der Erkrankung ansetzenden Behandlungsstrategien entwickelt werden. Seit mehr als 30 Jahren gibt es intensive Forschungen bezüglich des Zusammenhanges zwischen Genetik und Depression, welche eine starke familiäre Komponente aufzeigen konnten. Bestimmte genetische Polymorphismen erhöhen das Risiko, an einer Depression zu erkranken, erheblich; genaue molekularbiologische Mechanismen der Erkrankung wurden bisher jedoch nicht vollständig aufgeklärt (Mill & Petronis, 2007). Affektive Störungen werden als komplexe Störungen betrachtet, bei denen ein polygenetischer Einfluss besteht, der sich in komplexen Phänotypen klinisch manifestiert (Deisenhammer & Hausmann, 2012). Daher werden bei affektiven Störungen keine kausalen Gene, sondern Dispositionsgene gesucht, da immer eine erhebliche Interaktion mit der Umwelt nötig

ist, wie z.B. frühe traumatische Erfahrungen, die zu einer dauerhaften Fehlregulation in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindendachse (HHN) führen können. Bei ca. 80% der schwer depressiven Patienten wird eine Hyperaktivität der HHN-Achse mit erhöhten Kortisolwerten und erhöhten Hypophysen- und Nebennierenvolumen beschrieben.

PET-Daten konnten einen verminderten cerebralen Blutfluss oder einen verminderten Glukosemetabolismus im präfrontalen Kortex, im anterioren Cingulum und im Nucleus caudatus feststellen, welcher auf eine dysfunktionale Netzwerkregulation schließen lässt (Deisenhammer & Hausmann, 2012).

## **1.2.5 Therapie**

Die Therapie der unipolaren Depression erfolgt meist mittels einer Kombination aus Pharmakotherapie, Psychotherapie und weiteren Interventionen.

Die medikamentöse Therapie von Depressionen erfolgt meist mittels verschiedener Klassen an Antidepressiva (selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer bzw. SSRI, trizyklische Antidepressiva, Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren, selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)). Generell ist davon auszugehen, dass Patienten erst ab einer mittelschweren Depression von einer medikamentösen Therapie profitieren können (DGPPN et al., 2015). Ungefähr zwei Drittel der Patienten, die mit Antidepressiva behandelt werden, sind als Responder einzustufen. Dies bedeutet, dass sich deren Werte auf standardisierten Depressionsskalen um 50 % vermindern. Von diesen erreicht wiederum die Hälfte eine Remission, das heißt einen weitgehenden Rückgang der depressiven Symptomatik, der wiederum anhand verschiedener Cut-off-Werte in Depressionsskalen operationalisiert wird (DGPPN et al., 2015). In diesem Zusammenhang ist noch das Early Improvement zu erwähnen, bei dem nach zwei Wochen weniger als 80% der Ausgangswerte in Depressionsskalen erreicht werden und welches als Prädiktor für Remission berichtet wird (Crits-Christoph et al., 2001). Genauer wird auf diese Begrifflichkeiten im Methodenteil der Arbeit eingegangen. Die empirische Befundlage zeigt, dass ab einer mittelschweren Depression keine Stoffklasse eine Überlegenheit bei der Behandlung der unipolaren Depression aufweist (DGPPN et al., 2015). Die unterschiedliche Wirksamkeit verschiedener Substanzklassen auf verschiedene Personen wird zu bis zu 50% einer genetischen,

auf SNPs basierenden Ursache zugeschrieben (Fabbri, Porcelli, & Serretti, 2014). Bei Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie sollte diese 4–9 Monate nach Remission weiter fortgesetzt werden, um das Risiko eines Rückfalls deutlich zu vermindern. Begleitend kann zusätzlich Psychotherapie eingesetzt werden, um unabhängig von neurobiochemischen Mechanismen die Lebensumstände, die das Auftreten einer Depression begünstigen können, gezielt zu verändern (Crits-Christoph et al., 2001).

Als Alternative zur medikamentösen Therapie oder Psychotherapie kann die Elektrokrampftherapie angesehen werden, die schon seit dem frühen 20. Jahrhundert als Methode zur Therapie schwerer Depressionen bekannt ist. Dabei wird unter Narkose ein epileptischer Anfall durch über dem Frontalhirn platzierte Elektroden ausgelöst, was die Hirnchemie in diesem Bereich beeinflusst und zur Linderung von Depressionen beitragen kann. Da diese Therapieform schon nach wenigen Anwendungen zu einer Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens führen kann, ist sie heute sehr umstritten. Eine neue Alternative stellt die transkranielle Magnetstimulation (TMS) dar, die statt nichtzielgerichtetem Stromfluss ein starkes pulsierendes Magnetfeld einsetzt, das einen geringen Stromfluss im Gehirn erzeugt, der zu schwach ist, um einen epileptischen Anfall auszulösen. Diese Methode ist schmerzarm und kann bei vollem Bewusstsein durchgeführt werden. Die Wirksamkeit ist bei stark reduzierten Nebenwirkungen bei medikationsresistenten Patienten über dem linken dorsolateralen Präfrontalcortex vorhanden (DGPPN et al., 2015). Bei neuen Geräten ist das verwendete Magnetfeld so stark, dass zwar ein epileptischer Anfall ausgelöst wird, was die Wirksamkeit erhöhen soll, jedoch bleibt der Stromfluss regional auf stimmungsbeeinflussende Regionen begrenzt und führt daher nicht zu einer negativen Beeinflussung des Hippocampus und einer damit einhergehenden Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Wagner, Mollenberg, Rentrop, Werner, & Kochs, 2005). Als weiteres nichtinvasives Verfahren zur Hirnstimulation bei Depression wird die transkranielle Gleichstromstimulation eingesetzt, die als wahrscheinlich wirksam bei einer schweren depressiven Episode mit Ansprechen auf Medikation und als wahrscheinlich nicht wirksam bei einer depressiven Episode mit Medikationsresistenz eingestuft wurde (Lefaucheur et al., 2016).

Da depressive Störungen die häufigste psychische Ursache für Suizid darstellen, kommt der Suizidprävention und dem Notfallmanagement bei Suizidalität eine wichtige Funktion zu (DGPPN et al., 2015).

## **1.3 Epigenetik**

### **1.3.1 Molekulare Basis epigenetischer Veränderungen**

Das genetische Material jeder Körperzelle ist dasselbe – und doch unterscheidet sich beispielsweise eine Muskelzelle massiv von einer Haut- oder Sinneszelle, obwohl sie alle die gleiche Erbinformation enthalten. Durch selektives An- und Abschalten einzelner Gene (Beispielsweise durch Veränderung der Promoter-Region, die für das Überschreiben der genetischen Information in ein Protein essentiell ist), können sich Zellen je nach Gewebe unterschiedlich spezialisieren. Umweltfaktoren, wie zum Beispiel der Einfluss von Strahlung, können Mutationen an Genen mit verschiedenen Auswirkungen wie Zelltod, ungehinderte Zellteilung (Krebs) oder Produktion eines veränderten (funktionellen oder nicht funktionellen) Proteins auslösen. Andere, nicht mutagene Umwelteinflüsse, wie etwa bereits oben erwähnter frühkindlicher Stress, können das Genexpressionsprofil durch epigenetische Modifikationen beeinflussen. Daher leitet sich auch der Name Epigenetik ab, nämlich von der griechischen Silbe „epi“, welche mit „zusätzlich“ oder „nachträglich“ übersetzt werden kann (Carey et al., 2015). Da diese Veränderungen nicht den genetischen Code der somatischen Zellen beeinflussen, werden nur manche Modifikationen bei der Mitose an Tochterzellen weitergegeben und sind somit von permanenter Natur. Da eine enge Korrelation zwischen psychischen Erkrankungen und epigenetischen Veränderungen vermutet wird, liegt ein großes Augenmerk aktueller Forschungen auf der Epigenetik, um neue, spezifischer wirkende Medikamente, die mit den jeweiligen epigenetischen „Pathways“ interagieren, entwickeln zu können und, wie auch in der vorliegenden Studie, die später detaillierter beschrieben wird, Biomarker zu finden, mithilfe derer das Auftreten einer depressiven Episode bei Risikopatienten uni- und bipolar-depressiver Erkrankungen prognostiziert werden kann (Vacarino et al., 2008).

In der Zelle ist DNA, um Platz zu sparen, perlenschnurartig auf Histonoktameren, die sich aus verschiedenen Proteinen zusammensetzen, aufgerollt. Transkriptionell aktive Regionen sind hierbei weniger dicht gepackt als Regionen, deren Gene

temporär inaktiv sind. Durch posttranslationale Modifikationen (PTMs) der Histonproteine (zum Beispiel Methylierung, Phosphorylierung und Acetylierung) werden die chemischen Eigenschaften der Proteine und somit auch das Bindungsverhalten zwischen DNA und Histonen beeinflusst. Weiters kann die DNA selbst methyliert werden, was die Affinität von Transkriptionsfaktoren und damit in weiterer Folge ebenfalls das Genexpressionsprofil beeinflusst (Mazzio & Soliman, 2012).

DNA ist im Chromosom um Histonoktamere gewickelt, welche neben der stützenden Funktion auch über Proteinschwänze verfügen, an denen epigenetische Modifikationen stattfinden. Eine weitere Form der epigenetischen Modifikationen kann dadurch erfolgen, dass anstatt der stützenden Histone direkt Methylierungen an der DNA angebracht werden. Hierbei wird weiter unterschieden zwischen Enzymen, die neue Methylierungen anbringen und solchen, die bei der Zellteilung eine bereits bestehende DNA-Methylierung an die Tochterzellen weitergeben können (Sweatt, Meaney, Nestler, & Schahram, 2013).

### **1.3.2 Epigenetische Ursachen psychischer Erkrankungen**

In der Entstehung psychischer Erkrankungen spielen Stress und die individuelle Vulnerabilität für stressige Situationen eine Rolle. Vorangegangene Studien konnten zeigen, dass Stress während früher Lebensphasen und damit während der Gehirnentwicklung die Sensitivität für Stress und damit das Entstehen einer manifesten Depression in späteren Lebensabschnitten begünstigt (Deisenhammer & Hausmann, 2012). Auf molekularer Ebene wird vielfach die epigenetische Regulation des Promoters eines Glucocorticoid-Rezeptorgens mit der Sensitivität gegenüber Stress in Verbindung gebracht (Farrell & O'Keane, 2016). Des Weiteren ist eine Änderung der Aktivität des neurotrophen Faktor-Promoters durch Modifikation von Histonen ein potentieller Wirkmechanismus von Antidepressiva. Zwei Medikamente, nämlich der Histondeacetylaseinhibitor Valproat in der Behandlung manischer Episoden und der Methyl donor S-Adenosyl-Methionin als Antidepressivum, wirken auf die DNA-Methylierung ein, weshalb naheliegend ist, dass diese einen essentiellen Einfluss auf die Stimmung haben (Galizia et al., 2016; Smith et al., 2010). *Post mortem* durchgeführte Studien an den Gehirnen bipolarer Patienten konnten zudem aufzeigen, dass die DNA-Methylierung der Promoter-

Region der membrangebundenen Catechol-O-methyltransferase (beteiligt am Abbau von Catecholaminen) im Vergleich zu jenen von gesunden Patienten verändert ist (Craddock, Owen, & O'Donovan, 2006). Zudem zeigte eine Zwillingsstudie mit Probanden, von denen nur je einer unter bipolarer Störung litt, ebenfalls eine veränderte DNA-Methylierung von PPIEL (peptidylprolyl isomerase E-like) (Kuratomi et al., 2008), einem Enzym, das durch Katalyse der *cis-trans*-Isomerisierung der Peptidbindung mit der Aminosäure Prolin die Faltung von Proteinen beschleunigt (McGowan & Kato, 2008).

### 1.3.3 Histonmodifikationen

Neben anderen Modifikationen, wie Histonmethylierung oder –phosphorylierung, spielt die Acetylierung (Austausch eines unpolaren Wasserstoffatoms durch eine polare Acylgruppe) eine wesentliche Rolle in der epigenetischen Genregulation (Aoyama et al., 2008). Tierstudien konnten beispielsweise chronischen Kokainabusus mit langanhaltenden Veränderungen der Histonacetylierung und einer damit einhergehenden gelockerten Chromatinstruktur und verbessertem Zugang zu transkriptionellen Aktivatoren zeigen (Kennedy & Harvey, 2015). Aber auch Studien zur Depression konnten einen Monat nach einem stressvollen Ereignis noch Veränderungen der Chromatinstruktur detektieren, was auf eine signifikante Rolle von epigenetischen Modifikationen in der Pathogenese chronisch psychischer Erkrankungen hinweist (Renthal et al., 2007).

Die Histonacetylierung wird von zwei entgegenwirkenden Enzymklassen beeinflusst: Histonacetyltransferasen (HAT), welche die Reaktion, in der eine Acetylgruppe von Acetyl-Coenzym A an der  $\epsilon$ -Aminogruppe eines im Histon vorkommenden Lysins angelagert wird, katalysieren und Histondeacetylasen, welche diese Acetylgruppe wieder entfernen können. Obwohl beide Enzyme mögliche Ziele für die Entwicklung neuer Therapeutika, die auf epigenetische Modifikationen abzielen, darstellen, wurden bisher mehr Medikamente entwickelt, welche Histondeacetylasen hemmen, als solche, die auf Histonacetylasen wirken (Grayson, Kundakovic, & Sharma, 2010). Werden Histondeacetylasen medikamentös gehemmt, wie z. B. durch Valproat, Lithium oder Quetiapin (Smith et al., 2010), können nur Histonacetylasen wirken, wodurch es zu einer erhöhten Acetylierung kommt, die dazu führt, dass sich die

Struktur des Chromatins durch Interaktion negativer Ladungen entspannen und erhöhte Transkription möglich ist (Kazantsev & Thompson, 2008).

Bei den Histondeacetylasen (HDACs) handelt es sich um eine Gruppe von Enzymen, die Acetylgruppen von Histonen entfernen und dadurch zu einer weniger zugänglichen Chromatinstruktur und verminderter Genexpression führen. Diese Enzyme können aufgrund ihrer Struktur in drei Gruppen – basierend auf ihrer Homologie zu den entsprechenden Enzymen in Hefe – unterteilt werden. Eine besonders wichtige Histondeacetylase im Kontext neuropsychiatrischer Erkrankungen ist HDAC5 (Gruppe 2) aufgrund ihrer aktivitätsabhängigen Regulation in Neuronen. Experimente konnten zeigen, dass chronischer, jedoch nicht akuter Einfluss von Stress, aber auch von Kokain, das Enzym HDAC5 reguliert. Weiters zeigten Versuche an HDAC5-Knockout-Mäusen eine Veränderung der Histonacetylierung im Vergleich mit Wildtyp-Mäusen sowie eine Hyperadaption des Verhaltens bei Exposition mit Stress (Vermeidung) oder Kokain (Belohnung). Diese Ergebnisse legen nahe, dass HDAC5 einen zentralen Regulator der Adaptierung auf chronische positive oder negative Stimuli darstellt (Renthal et al., 2007).

Im Bereich der affektiven Störungen wurden die genannten Enzyme bisher lediglich in Studien mit Tieren untersucht. Bei antidepressiv wirksamen Substanzen, wie den Stimmungsstabilisatoren Lithium oder Valproinsäure (McGowan & Kato, 2008; Smith et al., 2010), aber auch SSRI (Sarkar et al., 2014; Schmauss, 2015), wurde eine ausgeprägte HDAC-inhibierende Wirkung beobachtet, gleichfalls aber auch bei Quetiapin (Ignácio et al., 2017). Experimentelle Ergebnisse legen nahe, dass die antidepressiven Wirkungen dieser Medikamente auf einer HDAC-Inhibition basieren könnten (Covington, Maze, Vialou, & Nestler, 2015; Hobara et al., 2010; Stertz et al., 2014; Wu et al., 2013). Für die Besserung einer depressiven Symptomatik bei Mäusen war eine direkte Infusion eines HDAC-Inhibitors in die präfrontale Region bei Mäusen notwendig (Covington et al., 2015). HDAC-defiziente Mäuse zeigten antidepressives Verhalten und die Applikation eines HDAC-Inhibitors bei nicht HDAC-defizienten Mäusen erbrachte einen positiven Einfluss im Sinne antidepressiven Verhaltens (Fukada et al., 2012). Ein selektiver HDAC1/2-Inhibitor bewirkte bei Mäusen einen antidepressiven Effekt (Schroeder et al., 2013). Folglich sollte bei depressiven Patienten eine erhöhte HDAC-Aktivität vorhanden sein, die eventuell durch eine entsprechende Medikation gesenkt werden könnte.

Weniger empirische Forschung existiert über die Histon-Acetyltransferase (HAT). Dieses Enzym scheint durch Antidepressiva nicht direkt beeinflusst zu werden. Nur wenige Studien befassten sich mit der Aktivität der HAT, auch diese wiederum im Tierexperiment (Chou, Chen, Hu, Chang, & Wang, 2014; Sterrenburg et al., 2011). Psychosoziale Stressoren haben offensichtlich einen negativen Einfluss auf epigenetische Prozesse und manifestieren sich in veränderten Konzentrationen der HAT und HDAC (Alegria-Torres, Baccarelli, & Bollati, 2011). Dabei wird von einer erniedrigten HAT- und einer erhöhten HDAC-Aktivität als Reaktion auf psychischen Stress berichtet (Covington et al., 2015; Ferland & Schrader, 2011). Somit sollte bei depressiven Patienten eine erniedrigte HAT-Aktivität vorhanden sein.

Es konnte ferner gezeigt werden, dass die HDAC-Aktivität von Rauchern mit und ohne COPD in peripheren mononukleären Zellen erniedrigt ist und diese Aktivität eine bedeutsame negative Korrelation zur Intensität des Rauchens aufweist (Chen et al., 2012). Raucher haben ebenso eine erniedrigte HDAC2-Aktivität in den alveolären Makrophagen, welche zu entzündlicher Genexpression und zu erniedrigter Sensitivität auf Corticosteroide führt (Stapleton, Howard-Thompson, George, Hoover, & Self, 2011; Thomson, Chaudhuri, & Livingston, 2004).

## 2 Forschungsfragen/Hypothesen

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragen beantwortet werden:

Primäre Fragestellung:

Unterscheiden sich die Enzymaktivitäten der Histonacetyltransferase (HAT) und der Histondeacetylase (HDAC) zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden?

Sekundäre Fragestellungen:

- 1) Wie verändern sich die Werte der einzelnen Diagnosegruppen (depressive Patienten, bipolar-depressive Patienten, bipolar-manische Patienten) in den klinischen Skalen Hamilton Depression Scale (HAMD), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Beck Depression Inventory (BDI), Young Mania Rating Scale (YMRS), Clinical Global Impression Scale (CGI)?
- 2) Wie hoch sind die Anteile der Early Improver, Responder und Remitter in den verschiedenen Diagnosegruppen?
- 3) Weisen HAT und HDAC – zwei Enzyme, die durch Acetylierung oder Deacetylierung von Histonen epigenetische Veränderungen auslösen und somit die Aktivität einer Reihe „untergeordneter“ Gene beeinflussen können – Assoziationen bezüglich Outcome von Patienten mit affektiven Störungen auf?
- 4) Wie ist der Zusammenhang zwischen Early Improvement, Response und Remission und den Aktivitäten von HAT und HDAC?
- 5) Gibt es Zusammenhänge zwischen klinischen Skalen und den Aktivitäten von HAT und HDAC?
- 6) Gibt es Zusammenhänge zwischen soziodemographischen Variablen und den Aktivitäten von HAT und HDAC?
- 7) Gibt es einen Zusammenhang zwischen frühkindlicher Traumatisierung, gemessen mit dem Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), und den Enzymaktivitäten von HAT und HDAC?

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Stichprobe**

Die vorliegende Arbeit beinhaltet folgende Merkmale:

#### **3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Als Einschlusskriterien wurden definiert:

- Alter: 18–65 Jahre
- Schriftliche Einwilligungsfähigkeit oder Rücksprache mit gesetzlichem Betreuer
- Patient/innen mit einer bipolaren Erkrankung nach DSM-IV (DSM-IV: 296.0x, 296.4x, 296.6x, 296.5x, 296.7)
- Patient/innen mit einer depressiven Erkrankung nach DSM-IV (DSM-IV: 296.2x, 296.3x, 300.4, 311)

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Vorliegen einer DSM-IV Achse I-Störung, die nicht in den Einschlusskriterien definiert ist
- Patient/innen mit einem aktuellen Substanzabusus oder aktuellem Konsum bei Substanzabhängigkeit
- Patient/innen mit komorbider Borderline-Persönlichkeitsstörung oder dissozialer Persönlichkeitsstörung
- Signifikante somatische Komorbidität
- Schwangere Patientinnen

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Ludwig-Maximilians-Universität München bewilligt und nach den Grundsätzen der Good Clinical Practice (GCP) der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuell gültigen Revision durchgeführt.

#### **3.1.2 Rekrutierung**

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer/innen erfolgte auf den Stationen sowie der Ambulanz der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum von Mai 2012 bis Oktober 2013. Patient/innen mit einer bipolaren Erkrankung, die die definierten Einschlusskriterien

erfüllten, wurden ausführlich über die wissenschaftliche Untersuchung aufgeklärt. Falls bei den interessierten Probanden nach Rücksprache mit den behandelnden Ärzten keine Ausschlussgründe eruiert werden konnten, wurde vom Studienteilnehmer eine Einverständniserklärung unterschrieben bzw. bei betreuten Patient/innen das Einverständnis des zuständigen Betreuers eingeholt. Ebenso erhielten die Teilnehmer ein Informationsblatt sowie den deutlichen Hinweis, dass eine Beendigung der Teilnahme zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen möglich sei. Daraufhin fand ein strukturiertes Interview statt, in welchem anamnestische Angaben zu Art und Dauer der Erkrankung, die Familienanamnese, Vorerkrankungen, biometrische Daten (Gewicht/Größe) und detaillierte Fragen aus psychometrischen Skalen erhoben wurden. Danach wurde ein Termin für eine Blutabnahme – wenn möglich zusammen mit der wöchentlichen Routineabnahme auf Station – vereinbart. Die strukturierten Interviews sowie Blutabnahmen wurden nach 2, 4 und 6 Wochen auf Station bzw. nach Entlassung im ambulanten Rahmen wiederholt.

## **3.2 Studiendesign**

Es handelt sich um eine prospektive klinische Verlaufsstudie zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Prädispositionsfaktoren und Biomarkern und dem individuellen Krankheitsverlauf uni- und bipolarer Patienten sowie epigenetischer Veränderungen im Verlauf der Therapie. Diese wurden anhand biochemischer Marker im Blut bestimmt. Die Datenerhebung fand zu mehreren Messzeitpunkten statt (Baseline, nach 2, 4 und 6 Wochen).

### **3.2.1 Kontrollgruppe**

Um die Ergebnisse mit einer gesunden Stichprobe vergleichen zu können, wurde eine gesunde Kontrollgruppe bestehend aus 89 Teilnehmern rekrutiert. Hierzu wurden männliche und weibliche Probanden mit einem Alter zwischen 18 und 65 Jahren in die Studie eingeschlossen, bei denen aktuell keine psychiatrische Diagnose nach ICD-10 vorlag und deren Familienanamnese bzgl. psychiatrischer Erkrankungen negativ war. Den Probanden wurde ebenfalls zu Beginn der Studie Blut entnommen, welches auf die epigenetischen Marker hin untersucht wurde. Weiterhin wurde mit den Probanden ein strukturiertes Interview geführt und der Beck Depression Inventory (BDI) ausgefüllt. Keiner der Teilnehmer der Kontrollgruppe

hatte ein Ergebnis von über 10 Punkten, womit der BDI bei allen als unauffällig anzusehen war.

### **3.2.2 Studienablauf**

Während des ersten Ratings bei Einschluss in die Studie wurde bei jedem Patienten eine ausführliche Anamnese mithilfe eines Fragebogens (Basisdokumentation der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie München) erhoben. Hierbei wurden unter anderem Dauer der früheren und der jetzigen Krankheitsepisoden, Alter bei Erstmanifestation der Erkrankungen, Therapie und Verlauf der Krankheit (Angaben zu früheren stationären/ambulanten Behandlungen), Suizidversuche, positive Familienanamnese, soziodemographische Items (Familienstand, Wohnsituation, Nikotin, Größe, ethnische Herkunft, Wohnsituation) und somatische Erkrankungen erhoben.

Soweit möglich, wurden zudem bei jedem Rating Vitalparameter sowie die aktuelle Medikation dokumentiert. Die strukturierten Interviews wurden anhand von Skalen durchgeführt, die im Weiteren noch detaillierter vorgestellt werden.

Die Patienten wurden im Idealfall vier Mal in einem Zeitraum von sechs Wochen visitiert. Die erste Visite (V0) fand direkt bei Studieneinschluss statt, V1 bis V3 wurden dann in 14-tägigen Abständen abgehalten.

Im Rahmen der Blutabnahme (V0 und V3) wurden folgende Blutparameter bestimmt: Histonacetyltransferase, Histondeacetylase.

Bei der gesunden Kontrollgruppe wurde ebenso eine Blutabnahme vorgenommen. Weiters wurden ein strukturiertes Interview geführt sowie der Beck Depression Inventory vom Probanden ausgefüllt.

### **3.3 Messinstrumente**

Bei den 14-tägigen Visiten wurden strukturierte Interviews geführt, die sich an diversen Ratingskalen orientierten, die im Folgenden genauer beschrieben werden.

### **3.3.1 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)**

Die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale besteht aus zehn Items (offensichtliche Traurigkeit, Spannung, Appetit, Traurigkeit, Antrieb, Konzentration, Schlaf, suizidale Gedanken, wahnhaftes Erleben, Gefühllosigkeit), die vom Untersucher je nach Schweregrad von 0 bis 6 anhand definierter Kriterien beurteilt werden. Der zu untersuchende Zeitraum beläuft sich dabei auf die vorausgegangene Woche. Die Skala dient zur Verlaufsdokumentation bei bereits diagnostizierten depressiven Episoden. Die Interrater-Reliabilität liegt für verschiedene Stichproben zwischen 0,89 und 0,97 (Montgomery & Asberg, 1979). Bei deutschen Stichproben findet sich eine innere Konsistenz von 0,86 (Cronbachs  $\alpha$ ) (Maier & Philipp, 1985). Die inhaltliche Validität kann durch die symptomnahe Formulierung der Items vorausgesetzt werden. Die Korrelation mit den Scores der Hamilton Depression Scale (HAMD) beträgt über mehrere Messzeitpunkte einer Pharmaprüfung (Baseline, Therapie, Abschluss)  $r = 0,85$  (Schmidtke, Fleckenstein, Moises, & Beckmann, 1988). Als Early Improvement wurde ein Wert von  $<80\%$  des Scores zu Beginn der Studie zum Zeitpunkt Woche 2 definiert (McIntyre et al., 2015). Als Responder wurden jene Patienten definiert, bei denen zum Ende der Studie (nach sechs Wochen) eine Besserung des Summenscores um 50% zu verzeichnen war (Tomita et al., 2014). Ein MADRS-Score  $\leq 9$  spricht für die Remission einer depressiven Episode (Zimmerman, Posternak, & Chelminski, 2004). Somatische Symptome wurden nicht abgefragt.

### **3.3.2 Hamilton Depression Scale (HAMD)**

Die Hamilton Depression Scale (Hamilton, 1967) ermöglicht es anhand einer Fremdbeurteilungsskala die Ausprägung und den Schweregrad einer bereits diagnostizierten Depression festzustellen. Während eines Interviews beurteilt der Untersucher die Ausprägung von 21 verschiedenen Items (depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen am Morgen, Beeinträchtigung bei der Arbeit und sonstigen Tätigkeiten, depressive Hemmung, Erregung, psychische Angst, somatische Angst, gastrointestinale Symptome, allgemeine körperliche Symptome, Genitalsymptome,

Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation und Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome).

Der Untersucher kann beurteilen, wie stark ein Symptom ausgeprägt ist. Die Gesamtsumme liefert eine Abschätzung des Schweregrads der momentanen Krankheitsepisode. Ab dem Wert 10 spricht man von einer leichten, ab 20 von einer mittelschweren und ab 30 von einer schweren Depression. Die Interrater-Reliabilität liegt zwischen  $r = 0,52$  und  $0,98$ . Die interne Konsistenz befindet sich im Bereich von  $0,73$  bis  $0,91$  je nach Zeitpunkt der Untersuchung (vor der Behandlung oder nach 10 bis 20 Tagen Therapie). Die inhaltliche Validität ist dadurch offensichtlich, dass die erfassten Symptome alle zum klinischen Bild der Depression gehören. Die Kriteriumsvalidität wurde ebenso untersucht. Eine Korrelation von  $r = 0,48$  mit einer fünfstufigen Globalskala zur Beurteilung der Schwere der Depression und eine Korrelation mit dem BDI von  $r = 0,37$  waren feststellbar. Des Weiteren zeigte sich die Skala in klinischen Studien mit Antidepressiva dahingehend als veränderungssensitiv, als dass sich die Gesamtwerte im Verlauf der Behandlung reduzierten. Diese Effekte ließen sich auch für andere Therapieformen zeigen (Weyer & Koeppen, 2015). Als Early Improvement wurde ein Wert von  $<80\%$  des Scores zu Beginn der Studie zum Zeitpunkt Woche 2 definiert (Henkel et al., 2009). Als Responder wurden jene Patienten definiert, bei denen zum Ende der Studie (nach sechs Wochen) eine Besserung des Summenscores um  $50\%$  zu verzeichnen war. Ein HAMD-Score  $\leq 7$  spricht für die Remission einer depressiven Episode (Tomita et al., 2014).

### **3.3.3 Young Mania Rating Scale (YMRS)**

Mit der Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young, Biggs, Ziegler, & Meyer, 1978) kann anhand einer Fremdbeurteilungsskala der Schweregrad einer manischen Symptomatik bei bipolaren Patienten beurteilt und eingeteilt werden. Der Interviewer untersucht die Ausprägung elf verschiedener Items (gehobene Stimmung, gesteigerte motorische Aktivität/Energie, sexuelles Interesse, Schlaf, Reizbarkeit, Sprechweise hinsichtlich Geschwindigkeit und Qualität, Sprach- und Denkstörungen, Inhalte, expansiv-aggressives Verhalten, äußere Erscheinung und Krankheitseinsicht). Jedes Item kann anhand fünf explizit definierter Schweregrade beurteilt werden. Die Schweregradeinschätzungen basieren auf den Angaben des Patienten hinsichtlich dieser Symptome bezogen auf die vergangenen 48 Stunden

und auf dem Eindruck des Interviewers. Der Gesamtscore kann zwischen 0 und 60 variieren. Die psychometrischen Gütekriterien können als gut eingeschätzt werden. Die Interrater-Reliabilität betrug 0,93, die Korrelation zu einem globalen Symptomrating war 0,88. Es bestanden substantielle Korrelationen zur Länge der Krankenhausbehandlung und der Gesamtscore zeigte sich sensitiv hinsichtlich Prä-post-Messungen bei einer therapeutischen Intervention. Der Nachteil dieser Skala besteht darin, dass diese lediglich manische und keine depressiven Symptome beinhaltet, bei deutlich denkgestörten Patienten schwer durchführbar ist und bei leichten Formen der Manie wenig sensitiv ist (Lukasiewicz et al., 2013). Die guten psychometrischen Gütekriterien auf internationaler Ebene konnten ebenso im deutschsprachigen Raum anhand einer Stichprobe von 81 manischen Patienten repliziert werden. Hier konnten Interrater-Reliabilitäten von 0,94 für den Gesamtscore und von 0,79 bis 0,97 für die einzelnen Items festgestellt werden. Das Cronbachs  $\alpha$  betrug 0,74. Die Korrelation zu den Clinical Global Impression Scale-BP-Werten lag bei 0,91 und die YMRS zeigte sich änderungssensitiv bei einer therapeutischen Intervention (Muhlbacher et al., 2011). Als Early Improvement wurde ein Wert von <80% des Scores zu Beginn der Studie zum Zeitpunkt Woche 2 definiert (Machado-Vieira et al., 2013). Als Responder wurden jene Patienten definiert, bei denen zum Ende der Studie (nach sechs Wochen) ein Gesamtscore von  $\leq 13$  zu verzeichnen war (Amsterdam & Shults, 2010; Medda et al., 2015).

### **3.3.4 Beck Depression Inventory (BDI)**

Beim Beck Depression Inventory (BDI) (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961) handelt es sich um ein von Aron Beck 1961 entwickeltes und 1978 modifiziertes Testverfahren, bei dem der Proband anhand von 21 Items mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten, die nach ihrer Intensität geordnet sind, selbst beurteilt, wie seine Stimmung in den letzten sieben Tagen war. Er dient zur Erfassung des Schweregrads einer Depression. Die anzukreuzenden Antwortmöglichkeiten beziehen sich auf Aktivität, je ein Item untersucht Minderwertigkeitsgefühle, Selbstanklage, negatives Körperbild, Selbsthass, Hypochondrie, Versagens-, Schuld- und Beeinträchtigungserleben, Antriebsverhalten, Suizidalität, Anspannung, sozialen Rückzug, Arbeitsunfähigkeit, Ambivalenz und je zwei Items Schlafverhalten und Appetenz bzw. Libido.

Die internen Konsistenzen schwanken zwischen 0,73 und 0,95. Bei einem Ergebnis bis zu 10 Punkten gilt der BDI als unauffällig, 11-17 Punkte spiegeln ein mäßig depressives Stimmungsbild wider, ab 18 Punkten gilt eine Depression als klinisch relevant (Beck, Steer, & Hautzinger, 2001). Das Geschlecht sowie das Lebensalter und die diagnostische Einordnung des Patienten blieben weitgehend unberührt, sodass die depressive Selbsteinschätzung bei Patienten mit bipolaren affektiven Störungen verzerrt sein könnte. Als Early Improvement wurde ein Wert von  $<80\%$  des Scores zu Beginn der Studie zum Zeitpunkt Woche 2 definiert (Crits-Christoph et al., 2001). Als Responder wurden jene Patienten definiert, bei denen zum Ende der Studie (nach sechs Wochen) eine Besserung des Summenscores um 50% zu verzeichnen war (Tuglu, Kara, Caliyurt, Vardar, & Abay, 2003). Ein BDI-Score von  $\leq 10$  spricht für die Remission einer depressiven Episode (Crits-Christoph et al., 2001; Viinamaki et al., 2002).

### **3.3.5 Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)**

Die deutsche Kurzversion des Childhood Trauma Questionnaire (Bernstein, Stein, & Newcomb, 2003) besteht aus 25 Items, die zur Erfassung früher traumatischer Erlebnisse eingesetzt wurde. Die Antwortmöglichkeiten können auf einer Skala zwischen 1 (trifft überhaupt nicht auf mich zu) bis 5 (ist sehr häufig eingetreten) ausgewählt werden und können Hinweise auf Missbrauch und Vernachlässigung in der Kindheit liefern. Er besteht aus den Subskalen emotionaler Missbrauch, körperlicher Missbrauch, sexueller Missbrauch, emotionale Vernachlässigung und körperliche Vernachlässigung. Die internen Konsistenzen liegen im Wesentlichen zwischen 0,80 und 0,87, lediglich die Skala körperliche Misshandlung weist ein Cronbachs  $\alpha$  von 0,55 auf. Es bestehen mittlere positive Korrelationen mit Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung von Ängstlichkeit und Depression und negative Korrelationen zu Lebenszufriedenheit (Klinitzke, Romppel, Hauser, Brahler, & Glaesmer, 2012).

### **3.3.6 Clinical Global Impressions Scale (CGI)**

Mit der Clinical Global Impressions Scale (Guy, 1976) sollen der Schweregrad der psychiatrischen Erkrankung des Patienten, der Krankheitsverlauf und die therapeutische Wirksamkeit inklusive unerwünschter Arzneiwirkungen beurteilt werden. Beim ersten Item (CGI-1) soll der Untersucher mithilfe einer 7-stufigen Skala

(1 = Patient ist überhaupt nicht krank; 7 = Patient gehört zu den extrem schwer Kranken) die aktuelle Krankheitsausprägung unter Einsatz seines gesamten zu dieser Krankheit gesammelten Erfahrungsschatzes beurteilen. Das zweite Item (CGI-2) befasst sich mit der Zustandsänderung des Patienten, die seit Beginn der Studie eingetreten ist. „1“ bedeutet hierbei, dass sich der Patient sehr viel gebessert hat, „7“, dass sich der Zustand sehr verschlechtert hat. Bei Erstbewertung kann dieser Parameter nicht beurteilt werden und muss folglich mit „0 = nicht beurteilbar“ bewertet werden. Im dritten Item (CGI-3) wird der Wirksamkeitsindex erhoben. Zum einen wird die therapeutische Wirksamkeit, also die gewünschten Arzneimittelwirkungen abgefragt (1 = sehr gut – umfassende Besserung, vollständige oder fast vollständige Remission aller Symptome; 4 = Zustand ist unverändert oder verschlechtert), zum anderen werden unerwünschte Wirkungen (Therapierisiken) eruiert, wobei „1“ keine auftretenden Nebenwirkungen und „4“ das Überwiegen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen über die therapeutische Wirksamkeit aufzeigt. Jedes Item wird einzeln bewertet, ein Gesamtscore wird nicht erhoben. Es wurden zufriedenstellende Gütekriterien berichtet (Dahlke, Lohaus, & Gutzmann, 1992), allerdings wurde auch grundsätzliche empirische Kritik an der CGI geübt (Beneke & Rasmus, 1992). Die CGI war sensitiv, um Unterschiede der Wirksamkeit zwischen antipsychotischen Medikamenten darzustellen (Leucht & Engel, 2006).

### **3.3.7 Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale (UKU)**

Die UKU-Nebenwirkungsskala zeigt anhand von vier Untergruppen unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Medikation des Patienten an (Lingjaerde, Ahlfors, Bech, Dencker, & Elgen, 1987). Vom Rater werden psychische (u. a. Konzentrationsschwierigkeiten, Schläfrigkeit, Asthenie, Gedächtnisschwierigkeiten, Depression, innere Unruhe), neurologische (u. a. Dystonie, Rigidität, Hypo- und Hyperkinesie, Parästhesien), autonome (u. a. Akkomodationsschwierigkeiten, verstärkter oder verminderter Speichelfluss, Übelkeit, Erbrechen, Palpationen) und sonstige Symptome (Gewichtsverlauf, Libido, Kopfschmerz, Exanthem) abgefragt, deren Auftreten innerhalb der letzten drei Tage auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 3 (schwer ausgeprägt vorhanden) bewertet werden. Des Weiteren wird ein kausaler Zusammenhang zur Medikation hinterfragt (1 = unwahrscheinlich; 2 = möglich; 3 = wahrscheinlich) sowie der Typ des hauptsächlich vermutlich

ursächlichen Medikaments eruiert. Ebenso soll eine globale Einschätzung sowohl vom Patienten als auch vom Rater abgegeben werden, inwieweit die tägliche Leistungsfähigkeit vom Patienten durch die bestehenden Nebenwirkungen eingeschränkt wird und ob bzw. welche Konsequenzen aus den unerwünschten Arzneimittelwirkungen gezogen werden müssen. Diese Daten waren für die Fragestellung der vorliegenden Studie nicht relevant und werden daher nicht berichtet.

### 3.4 Laboranalysen

Sämtliche Laboruntersuchungen wurden im Labor der Psychiatrischen Klinik der LMU in der Sektion für Psychiatrische Genetik und Neurochemie (Leiter: PD Dr. Peter Zill) durchgeführt. Den Patienten wurde morgens im Rahmen der Routineblutuntersuchungen bei Visite V0 und V6 peripheres Blut abgenommen. Dieses wurde ins Labor transportiert und durch das Laborpersonal aufbereitet, archiviert und eingefroren.

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

Zur Bestimmung der Histonacetyltransferase (HAT) wurde das Histone Acetyltransferase Activity Assay Kit ab65352 der Firma abcam ([www.abcam.com](http://www.abcam.com)) nach Herstellerangaben verwendet. Das entsprechende Product Datasheet ist hier einsehbar: <http://www.abcam.com/histone-acetyltransferase-activity-assay-kit-colorimetric-ab65352.html> .

Zur Bestimmung der Histondeacetylase (HDAC) wurde das Histone Deacetylase (HDAC) Activity Assay Kit (Fluorometric) ab156064 der Firma abcam ([www.abcam.com](http://www.abcam.com)) nach Herstellerangaben verwendet. Das entsprechende Product

Datasheet ist hier einsehbar: <http://www.abcam.com/histone-deacetylase-hdac-activity-assay-kit-fluorometric-ab156064.html> .

Die Detektion erfolgte am Polarstar Optima Plate Reader (BMG Labtech, Ortenberg, Deutschland).

Die Aktivität der Enzyme wird in optischer Dichte (mOD)/ $\mu\text{g}$  Probe nach einer Stunde (HAT), bzw. relativer Fluoreszenz Einheit (RFU)/ $\mu\text{g}$  Probe nach einer Stunde (HDAC) angegeben.

## **3.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mit dem SPSS (Superior Performance Software System) Programm der Version 22.0 und mit BiAS für Windows ([www.bias-online.de](http://www.bias-online.de)) durchgeführt. Die verwendeten Testverfahren werden im Folgenden dargestellt.

### **3.5.1 Deskriptive Statistik**

Die deskriptive Statistik beschreibt die Verteilungen von beobachteten Variablen im untersuchten Kollektiv. Dazu dienen Häufigkeitsauszählungen, prozentuale Anteile, Mittelwerte, Standardabweichungen, Minimum, Maximum, Median. Hierzu wurde eine Darstellung in Tabellen- und/oder Histogrammform oder mittels Boxplots gewählt.

### **3.5.2 Inferenzstatistik**

Um das Vorliegen statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen zu ermitteln, wurden inferenzstatistische Analysen durchgeführt. Zum Vergleich kategorialer Variablen zwischen Gruppen wurde bei ausreichenden Zellenbesetzungen der Chi-Quadrat-Test, bei geringen Stichprobengrößen der exakte Test von Fisher-Freeman-Halton verwendet (Bortz & Weber, 2005). Letzterer gibt lediglich Überschreitungswahrscheinlichkeiten ( $p$ ) an und keine teststatistischen Kennwerte.

Zur Prüfung von Zusammenhängen wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet. Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen auf intervallskalierten Variablen wurden wegen der Nichtnormalverteilung der Variablen mit dem nicht parametrischen Kruskal-Wallis-Test untersucht. Nach einem signifikanten Kruskal-Wallis-Test wurden multiple, Bonferroni-Holm-korrigierte Post-hoc-Dunn-Vergleiche durchgeführt, um zu ermitteln, welche der Gruppen sich signifikant unterscheiden. Bei zwei verschiedenen (unabhängigen) Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Wo Veränderungen stetiger Variablen (Laborwerte, Scorepunkte) innerhalb der gleichen Gruppen über mehrere Zeitpunkte hinweg auf statistische Signifikanz überprüft wurden, wurde eine nicht parametrische Varianzanalyse (Friedman-Test) mit Post-hoc-Tests durchgeführt, die angaben, welche Messzeitpunkte sich voneinander signifikant unterschieden (Bortz, Lienert, &

Boehnke, 2008). Bei zwei Messzeitpunkten innerhalb derselben Gruppen wurde der Wilcoxon-Matched-Pairs-Test durchgeführt.

Als Signifikanzniveau für alle eingesetzten statistischen Tests wurde der Wert 0,05 verwendet. Bei mehreren parallelen Tests bzw. Korrelationen wurde das Signifikanzniveau mittels Bonferroni-Korrektur ( $p = 0,05/\text{Anzahl der parallelen Tests bzw. Korrelationen}$ ) angeglichen, um zufällige Signifikanzen zu vermeiden (Bortz & Weber, 2005). Für die primäre Hypothese gilt das Signifikanzniveau  $p = 0,05/2 = 0,025$  (2 Enzyme). Bei den explorativen Fragestellungen wurden die Signifikanzniveaus entsprechend der Anzahl der parallelen Tests wie oben beschrieben angepasst.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienteilnehmer – deskriptive Charakteristik

#### 4.1.1 Patientenkollektiv

In den nachfolgenden Tabellen sind die deskriptiven Daten der Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, dargestellt.

##### 4.1.1.1 Diagnose

Wie in Tabelle 1 ersichtlich, umfasste das gesamte Patientenkollektiv 45 Patienten. Bei 24 Studienteilnehmern (53,3%) lag eine depressive und bei 21 (46,7%) eine bipolare Erkrankung nach DSM-IV vor; davon waren 14 bipolar-depressiv (31,1% der Gesamtstichprobe, 66,7% der bipolaren Patienten) und 7 bipolar-manisch (15,6% der Gesamtstichprobe, 33,3% der bipolaren Patienten) erkrankt.

**Tabelle 1: Anteil der Diagnosen im Patientenkollektiv**

<b>Erstdiagnose</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozente</b>
unipolar	24	53,3
bipolar	21	46,7
<b>davon</b>		
bipolar-depressiv	14	
bipolar-manisch	7	
<b>Gesamt</b>	<b>45</b>	<b>100,0</b>

Für die Auswertung der Laborwerte (die Biomarker HAT und HDAC) lagen zusätzlich Daten von weiteren neun Patienten vor, bei denen jedoch die klinischen Werte nicht zur Verfügung standen. Die Daten dieser zusätzlichen Patienten wurden nur bei der Auswertung der Laborwerte des gesamten Patientenkollektivs mitberücksichtigt.

##### 4.1.1.2 Medikation

Im Folgenden (Tab. 2 bis 6) werden pro Diagnosegruppe die Anzahl der Patienten aufgeführt, die zur Baseline (V0) und am Ende der Studie nach 6 Wochen (V6) in der jeweiligen Medikamentengruppe (Antidepressiva, Tab. 2; Antipsychotika, Tab. 3; Mood Stabilizer, Tab. 4; Hypnotika, Tab. 5; Internistika u. a., Tab. 6) einen entsprechenden Wirkstoff verordnet bekamen.

**Tabelle 2: Anzahl der Patienten pro Diagnosegruppe mit Verordnungen im Bereich der Antidepressiva**

	V0 depressiv	V0 bipolar- depressiv	V0 bipolar- manisch	V6 depressiv	V6 bipolar- depressiv	V6 bipolar- manisch
Agomelatin	1	1	0	0	1	0
Amitriptylin	0	1	0	0	1	0
Bupropion	2	3	1	1	2	0
Citalopram	4	1	0	1	0	0
Clomipramin	1	0	0	0	0	0
Doxepin	0	0	0	0	0	0
Duloxetin	1	1	0	0	0	0
Escitalopram	2	2	0	0	1	0
Fluoxetin	0	1	0	0	1	0
Mirtazapin	7	1	0	3	0	0
Paroxetin	1	0	0	0	0	0
Sertralin	4	1	0	1	0	0
Trazodon	0	2	0	0	1	0
Trimipramin	1	0	0	1	0	0
Venlafaxin	0	0	0	0	0	0
Venlafaxin ret.	3	0	0	1	0	0

**Tabelle 3: Anzahl der Patienten pro Diagnosegruppe mit Verordnungen im Bereich der Antipsychotika**

	V0 depressiv	V0 bipolar- depressiv	V0 bipolar- manisch	V6 depressiv	V6 bipolar- depressiv	V6 bipolar- manisch
Aripiprazol	3	2	1	1	1	0
Clozapin	2	0	0	1	0	0
Flupentixol	1	0	0	1	0	0
Haloperidol	1	1	3	0	0	0
Olanzapin	3	3	2	0	1	1
Prothipendyl	0	1	1	0	1	0
Quetiapin	6	2	1	6	1	0
Quetiapin ret.	2	2	1	0	1	1
Risperidon	1	1	1	0	0	1
Tiapridex	0	1	0	0	0	0
Ziprasidon	0	0	0	0	0	1

**Tabelle 4: Anzahl der Patienten pro Diagnosegruppe mit Verordnungen im Bereich der Mood Stabilizer**

	V0 depressiv	V0 bipolar-depressiv	V0 bipolar-manisch	V6 depressiv	V6 bipolar-depressiv	V6 bipolar-manisch
Carbamazepin	0	1	0	0	1	0
Lamotrigin	1	6	0	1	4	1
Lithium	1	6	2	0	3	1
Pregabalin	2	0	0	1	0	0
Valproat	0	5	3	0	2	2

**Tabelle 5: Anzahl der Patienten pro Diagnosegruppe mit Verordnungen im Bereich der Hypnotika**

	V0 depressiv	V0 bipolar-depressiv	V0 bipolar-manisch	V6 depressiv	V6 bipolar-depressiv	V6 bipolar-manisch
Buspiron	1	0	0	0	0	0
Diazepam	0	2	1	0	1	1
Lorazepam	6	2	2	0	1	0
Valdispert	0	0	1	0	0	0
Zolpidem	0	1	0	0	1	0
Zopiclon	4	4	1	0	2	1

**Tabelle 6: Anzahl der Patienten pro Diagnosegruppe mit Verordnungen im Bereich der Internistika und anderer Medikamente**

	V0 depressiv	V0 bipolar-depressiv	V0 bipolar-manisch	V6 depressiv	V6 bipolar-depressiv	V6 bipolar-manisch
Aliskiren	0	0	0	0	0	0
Allopurinol	1	0	0	0	0	0
Amlodipin	0	1	1	0	0	0
ASS	0	0	0	0	0	0
Augmentan	0	0	0	0	0	1
Biotin	0	1	0	0	0	0
Biperiden	1	0	2	0	0	1
Bisoprolol	0	1	0	0	1	0
Calcium	0	1	0	0	0	0
Dariphenacin	0	1	0	0	1	0
Dimetindenmaleat	1	0	0	0	0	0
Fenistil	0	1	0	0	0	0
Fexofenadin	0	1	0	0	1	0
HCT	0	1	0	0	1	1
Kalium	0	0	0	0	0	0
Losartan	1	0	0	0	0	0
L-Thyroxin	4	4	0	4	2	0
Magnesium	0	1	0	0	1	0
Medyn forte	1	0	0	0	0	0

Metformin	0	1	0	0	1	0
Metoprolol	0	0	0	0	0	0
Omeprazol	1	0	0	0	0	0
Pantoprazol	3	0	1	1	0	0
Pirenzepin	1	0	0	0	0	0
Pregnenolon	0	0	0	0	0	0
Propranolol	1	2	0	0	1	0
Ramipril	1	2	0	0	1	0
Simvastatin	2	1	0	1	1	0
Tamsulosin	0	1	0	0	1	0
Torasemid	1	0	0	1	0	0
Utrogest	0	0	0	0	0	0
Vigantolekten	1	3	1	0	1	1

Bei den im späteren Verlauf beschriebenen Analysen werden die Wirkstoffe Quetiapin, Valproat und Lithium einer genaueren Betrachtung unterzogen, da diese Einfluss auf die HDAC-Aktivität haben können.

#### 4.1.1.3 Soziodemografische Daten

Wie in Tabelle 7 ersichtlich, waren im gesamten Patientenkollektiv etwas mehr weibliche als männliche Patienten vertreten. In der Gruppe der Depressiven fanden sich mehr Frauen als Männer; in der Gruppe der Patienten mit bipolarer Erkrankung waren die Verhältnisse umgekehrt. Diese Unterschiede waren jedoch in allen Gruppen nicht signifikant ( $\chi^2(1) = 0,52$ ,  $p = 0,47$ ; Chi-Quadrat-Test).

**Tabelle 7: Anteil der Männer und Frauen im untersuchten Patientenkollektiv**

Geschlecht	Gesamtgruppe		Depressive Pat.		Bipolare Pat.	
	N	%	N	%	N	%
männlich	21	46,7	10	41,7	11	52,4
weiblich	24	53,3	14	58,3	10	47,6
Gesamt	45	100,0	24	100,0	21	100,0

Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer lag im gesamten Patientenkollektiv bei  $39,8 \pm 13,6$  Jahren; der/die jüngste Teilnehmer/in war 20, der/die älteste 61 Jahre alt (siehe Tab. 8). Die Patienten mit unipolarer Depression waren durchschnittlich  $38,8 \pm 13,0$ , die Patienten mit bipolarer Störung durchschnittlich  $41,0 \pm 14,5$  Jahre alt. Auch bezüglich des Alters fanden sich im untersuchten Patientenkollektiv keine signifikanten Unterschiede ( $t(43) = -0,55$ ,  $p = 0,59$ ; t-Test).

**Tabelle 8: Altersverteilung im untersuchten Patientenkollektiv**

<b>Alter</b>	<b>Gesamtgruppe</b>	<b>Depressive Pat.</b>	<b>Bipolare Pat.</b>
N	45	24	21
Mittelwert	39,80	38,75	41,00
Std. Abw.	13,61	12,98	14,52
Minimum	20	20	21
Maximum	61	61	59
Perzentile 50 (Median)	38	37,5	38

Im gesamten Patientenkollektiv fanden sich mehr Raucher als Nichtraucher (Tab. 9); sowohl bei den depressiven Patienten als auch bei jenen mit bipolarer Erkrankung waren mehr Raucher als Nichtraucher vertreten. Da 50% der Zellen in der Kontingenztafel eine erwartete Häufigkeit von < 5 aufwies, konnte der Chi-Quadrat-Test nicht durchgeführt werden und stattdessen musste auf den exakten Test von Fisher-Freeman-Halton zurückgegriffen werden. In Bezug auf den Raucherstatus fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Patientengruppen ( $p = 0,52$ ; exakter Fisher-Freeman-Halton-Test).

**Tabelle 9: Raucherstatus im untersuchten Patientenkollektiv**

<b>Raucherstatus</b>	<b>Gesamt- gruppe</b>		<b>Depressive Pat.</b>		<b>Bipolare Pat.</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Nichtraucher	11	24,4	6	25,0	5	23,8
Raucher	23	51,1	10	41,7	13	61,9
Gelegenheitsraucher	5	11,1	4	16,7	1	4,8
Ex-Raucher	6	13,3	4	16,7	2	9,5
Gesamt	45	100,0	24	100,0	21	100,0

Tabelle 10 zeigt auf, dass das Alter bei Ersterkrankung bei den depressiven Patienten im Durchschnitt bei 30,2 Jahren  $\pm$  12,1 liegt, bei den bipolaren Patienten im Durchschnitt bei 27,7 Jahren  $\pm$  13,9 Jahren. Es fanden sich bezüglich des Alters bei Ersterkrankung im untersuchten Patientenkollektiv keine signifikanten Unterschiede ( $t(40) = 0,61$ ,  $p = 0,55$ ; t-Test).

**Tabelle 10: Alter bei Ersterkrankung**

<b>Alter</b>	<b>Gesamtgruppe</b>	<b>Depressive Pat.</b>	<b>Bipolare Pat.</b>
N	42	23	19
Mittelwert	29,1	30,2	27,7
Std. Abw.	12,9	12,1	13,9
Minimum	13	13	13
Maximum	59	55	59
Perzentile 50 (Median)	26	27	22

Bezüglich psychischer Krankheit bzw. familiärer Vorbelastung (Tab. 11), weisen offenbar mehr bipolare als depressive Patienten keine psychischen Krankheiten in der Familie auf (47,6% versus 29,2%). In der Kontingenztafel wiesen 33,3% der Zellen eine erwartete Häufigkeit < 5 auf, sodass der Chi-Quadrat-Test nicht durchgeführt werden konnte und wiederum auf den exakten Test von Fisher-Freeman-Halton zurückgegriffen werden musste. Allerdings unterscheiden sich beide Gruppen hinsichtlich des Auftretens von psychischen Krankheiten in der Familie nicht voneinander ( $p = 0,46$ ; exakter Fisher-Freeman-Halton-Test).

**Tabelle 11: Psychische Krankheit in der Familie**

<b>Raucherstatus</b>	<b>Gesamt- gruppe</b>		<b>Depressive Pat.</b>		<b>Bipolare Pat.</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Nein	17	37,8	7	29,2	10	47,6
Verwandte 1. Grades	22	48,9	13	54,2	9	42,9
Verwandte 2. Grades	6	13,3	4	16,7	2	9,5
Gesamt	45	100,0	24	100,0	21	100,0

#### 4.1.1.4 „Drop-outs“

Im Laufe der Studie kam es zu einer deutlichen Reduktion der Teilnehmerzahlen, den sogenannten „Drop-outs“ (siehe Tab. 12). Von den 45 Teilnehmern zu Beginn der Studie waren bei Studienende nur 19 geblieben, bei denen sowohl klinische als auch Laborwerte vorlagen. Es kam vor, dass Patienten im weiteren Verlauf der Studie nicht mehr bereit waren, an den Blutentnahmen teilzunehmen und die Fragebögen auszufüllen. Ferner war es so, dass Patienten im Verlauf der Studie aus der stationären Behandlung entlassen wurden und entsprechende Kontaktversuche leider nicht erfolgreich waren.

**Tabelle 12: Rückgang der Fallzahlen im Verlauf der Studie („Drop-outs“)**

Skala	Patienten- gruppe	Rekrutiert	Drop-outs			
		N	0. Woche	2. Woche	4. Woche	6. Woche
HAMD	Gesamtgruppe	45	0	11	17	21
	Depressive Pat.	24	0	4	12	12
	Bipolare Pat.	21	0	7	5	9
MADRS	Gesamtgruppe	45	0	7	16	22
	Depressive Pat.	24	0	3	11	12
	Bipolare Pat.	21	0	4	5	10
BDI	Gesamtgruppe	45	1	7	14	22
	Depressive Pat.	24	0	3	11	13
	Bipolare Pat.	21	1	4	4	9
YMRS	Gesamtgruppe	45	3	6	10	15
	Depressive Pat.	24	0	1	5	7
	Bipolare Pat.	21	3	5	5	8
CGI	Gesamtgruppe	45	2	14	17	21
	Depressive Pat.	24	1	9	11	12
	Bipolare Pat.	21	1	5	6	9

## 4.1.2 Kontrollgruppe – gesunde Probanden

### 4.1.2.1 Geschlecht

Da von 54 Patienten Laborwerte vorlagen, wurde eine alters- und geschlechtsgematchte Kontrollgruppe mit dieser Laborstichprobe verglichen (siehe Tabelle 13).

**Tabelle 13: Männer und Frauen in der Kontrollgruppe im Vergleich zu Patienten mit Laborwerten**

Geschlecht	Kontrollgruppe		Patienten	
	N	%	N	%
männlich	26	48,1	26	48,1
weiblich	28	51,9	28	51,9
Gesamt	54	100,0	54	100,0

In der Kontrollgruppe befanden sich 26 Männer (48,1%) und 28 Frauen (51,9%). Die gleiche Anzahl befand sich in der Patientenstichprobe mit Laborwerten. Der Unterschied war folglich nicht signifikant ( $\chi^2(1) = 0,00$ ,  $p = 1,00$ ; Chi-Quadrat-Test).

### 4.1.2.2 Alter

Die Kontrollgruppe bildeten 54 gesunde Probanden, die im Durchschnitt  $39,8 \pm 13,8$  Jahre alt waren (siehe Tab. 14). Zwischen der Kontrollgruppe und dem

Patientenkollektiv mit Laborwerten gab es bezüglich des Alters keine signifikanten Unterschiede (Alter:  $t(106) = 0,46$ ,  $p = 0,65$ ; t-Test).

**Tabelle 14: Altersverteilung in der Kontrollgruppe im Vergleich zu Patienten mit Laborwerten**

Alter	Kontrollgruppe	Patienten
N	54	54
Mittelwert	39,8	41,1
Std. Abw.	13,8	14,1
Minimum	21	20
Maximum	70	78
Perzentile 50 (Median)	36,5	40

## 4.2 Klinische Parameter des Patientenkollektivs

In den folgenden Kapiteln werden die anhand unterschiedlicher Bewertungsskalen ausgewerteten klinischen Parameter der untersuchten Patienten aufgelistet.

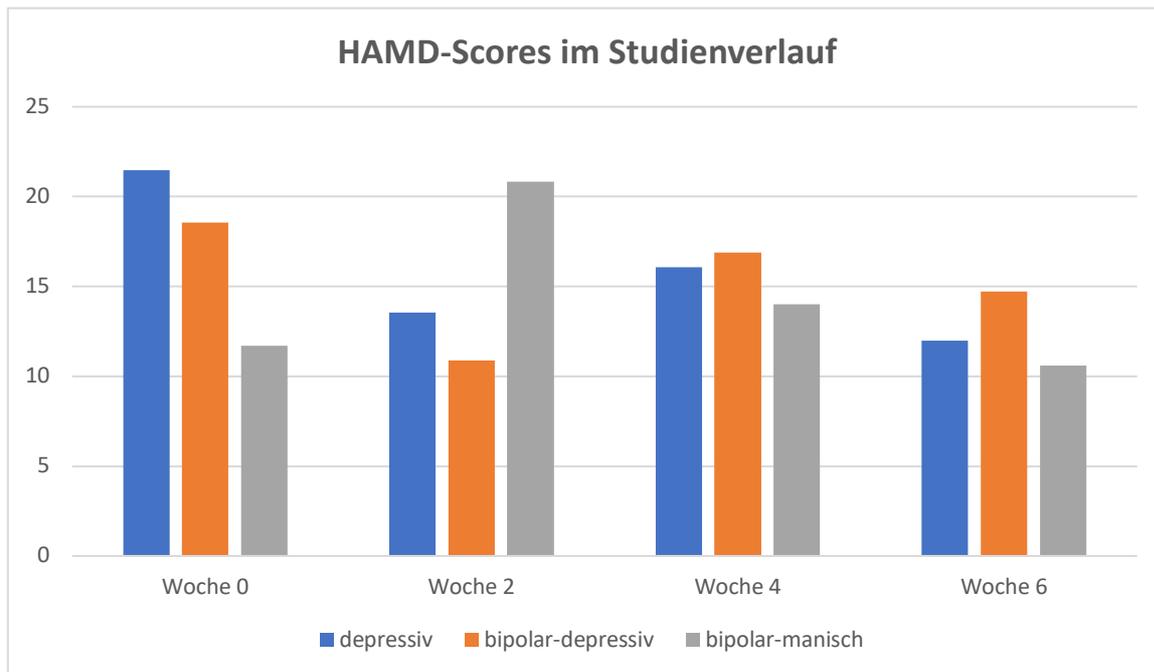
### 4.2.1 Bewertungsskalen im Verlauf der Erkrankung

#### 4.2.1.1 HAMD

Wie in Tabelle 15 und Abbildung 1 dargestellt, kam es in keiner der drei Gruppen zu einer signifikanten Veränderung der HAMD-Scores im Studienverlauf (depressive Patienten:  $\chi^2(3) = 3,97$ ,  $p = 0,26$ , Friedman-Test; bipolar-depressive Patienten:  $\chi^2(3) = 1,35$ ,  $p = 0,72$ , Friedman-Test; bipolar-manische Patienten:  $\chi^2(3) = 3,96$ ,  $p = 0,27$ , Friedman-Test). Zu Beginn (Woche 0) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $H(2) = 6,37$ ,  $p = 0,04$ , Kruskal-Wallis-Test). Die depressiven Patienten weisen signifikant höhere HAMD-Scores auf als die bipolar-manischen Patienten ( $Z = 2,52$ ,  $p = 0,04$ , Post-hoc-Tests). Bei Woche 2 ist ebenso ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar ( $H(2) = 6,32$ ,  $p = 0,04$ , Kruskal-Wallis-Test). Die bipolar-manischen Patienten weisen signifikant höhere HAMD-Scores auf als die bipolar-depressiven Patienten ( $Z = 2,41$ ,  $p = 0,05$ , Post-hoc-Tests). Zu den weiteren Zeitpunkten (Woche 4 und 6) unterscheiden sich die Gruppen nicht hinsichtlich ihrer HAMD-Scores ( $H(2) = 0,19$ ,  $p = 0,91$  bzw.  $H(2) = 0,86$ ,  $p = 0,65$ , Kruskal-Wallis-Test).

**Tabelle 15: Veränderungen der HAMD-Gesamtscores im Verlauf der Studie**

<b>HAMD</b>	<b>Depressive Pat.</b>	<b>Bipolar-depressiv</b>	<b>Bipolar-manisch</b>
<b>HAMD-0</b>			
Mittelwert	21,46	18,57	11,71
N	24	14	7
Std. Abw.	8,32	8,90	7,95
Minimum	7	5	3
Maximum	34	33	25
Perzentile 50 (Median)	18,00	19,00	13,00
<b>HAMD-2</b>			
Mittelwert	13,55	10,88	20,83
N	20	8	6
Std. Abw.	7,42	6,42	5,19
Minimum	1,00	1,00	14,00
Maximum	28,00	21,00	27,00
Perzentile 50 (Median)	12,50	10,00	19,50
<b>HAMD-4</b>			
Mittelwert	16,08	16,89	14,00
N	12	9	7
Std. Abw.	6,65	11,34	7,12
Minimum	7,00	4,00	3,00
Maximum	26,00	40,00	20,00
Perzentile 50 (Median)	15,00	15,00	18,00
<b>HAMD-6</b>			
Mittelwert	12,00	14,71	10,60
N	12	7	5
Std. Abw.	7,79	8,426	10,16
Minimum	1	6	0
Maximum	26	27	23
Perzentile 50 (Median)	12	17	9



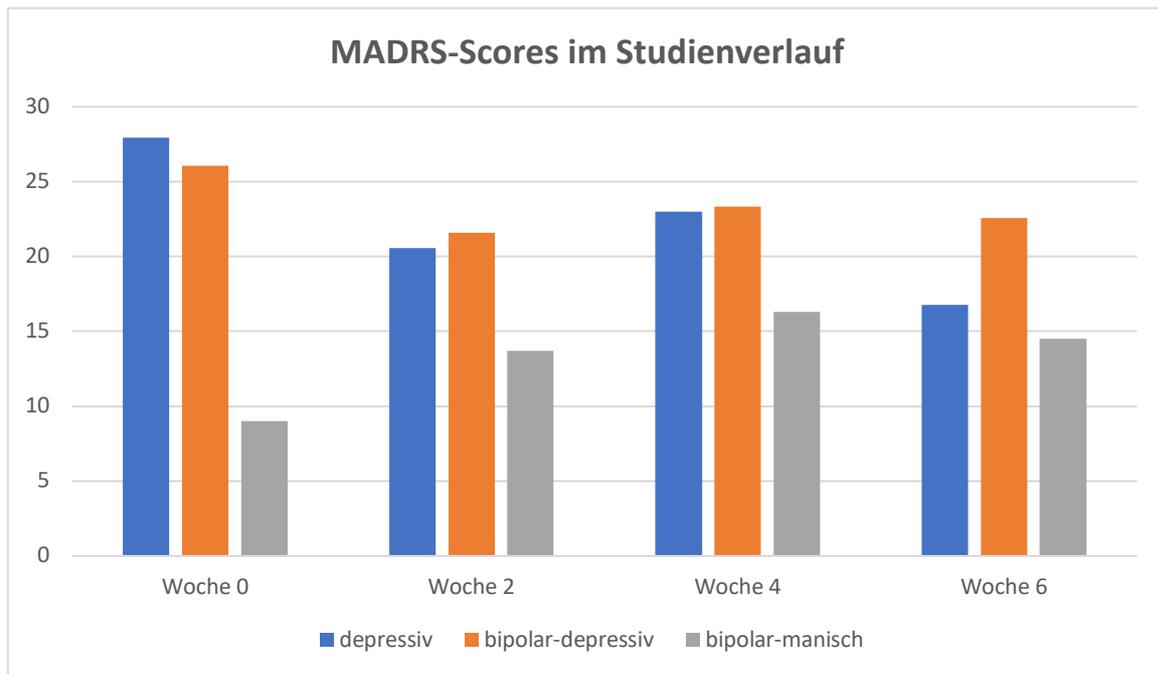
**Abbildung 1: HAMD-Scores im Studienverlauf**

#### 4.2.1.2 MADRS

In Tabelle 16 sowie in Abbildung 2 ist erkennbar, dass es im gesamten Studienverlauf in keiner der drei Gruppen zu signifikanten Veränderungen bezüglich der MADRS-Scores kommt (depressive Patienten:  $\chi^2(3) = 4,81$ ,  $p = 0,19$ , Friedman-Test; bipolar-depressive Patienten:  $\chi^2(3) = 2,20$ ,  $p = 0,53$ , Friedman-Test; bipolar-manische Patienten:  $\chi^2(3) = 5,45$ ,  $p = 0,14$ , Friedman-Test). Es zeigt sich, dass die MADRS-Scores bei den bipolar-manischen Patienten am Anfang (Woche 0) am niedrigsten ausfallen ( $H(2) = 12,55$ ,  $p = 0,002$ , Kruskal-Wallis-Test). Die Post-hoc-Tests ergaben, dass die depressiven Patienten und die bipolar-depressiven Patienten signifikant höhere MADRS-Scores aufwiesen als die bipolar-manischen Patienten ( $Z = 3,47$ ,  $p = 0,002$  bzw.  $Z = 2,97$ ,  $p = 0,006$ ). Dieser Unterschied war zu den weiteren Zeitpunkten zwischen den Gruppen jedoch nicht mehr signifikant (Woche 2:  $H(2) = 2,29$ ,  $p = 0,32$ , Kruskal-Wallis-Test; Woche 4:  $H(2) = 2,16$ ,  $p = 0,34$ , Kruskal-Wallis-Test; Woche 6:  $H(2) = 1,50$ ,  $p = 0,47$ , Kruskal-Wallis-Test).

**Tabelle 16: Veränderungen der MADRS-Gesamtscores im Verlauf der Studie**

<b>MADRS</b>	<b>Depressive Pat.</b>	<b>Bipolar-depressiv</b>	<b>Bipolar-manisch</b>
<b>MADRS-0</b>			
Mittelwert	27,96	26,07	9,00
N	24	14	7
Std. Abw.	10,53	11,835	5,598
Minimum	8	2	3
Maximum	49	43	20
Perzentile 50 (Median)	29,00	27,00	7,00
<b>MADRS-2</b>			
Mittelwert	20,57	21,60	13,71
N	21	10	7
Std. Abw.	8,42	13,970	8,597
Minimum	9	3	0
Maximum	37	41	25
Perzentile 50 (Median)	20,00	23,00	13,00
<b>MADRS-4</b>			
Mittelwert	23,00	23,33	16,29
N	13	9	7
Std. Abw.	10,03	12,884	7,135
Minimum	3	3	6
Maximum	40	51	24
Perzentile 50 (Median)	21,00	23,00	19,00
<b>MADRS-6</b>			
Mittelwert	16,75	22,57	14,50
N	12	7	4
Std. Abw.	10,41	11,058	9,256
Minimum	3	9	6
Maximum	34	40	23
Perzentile 50 (Median)	15,50	22,00	14,50



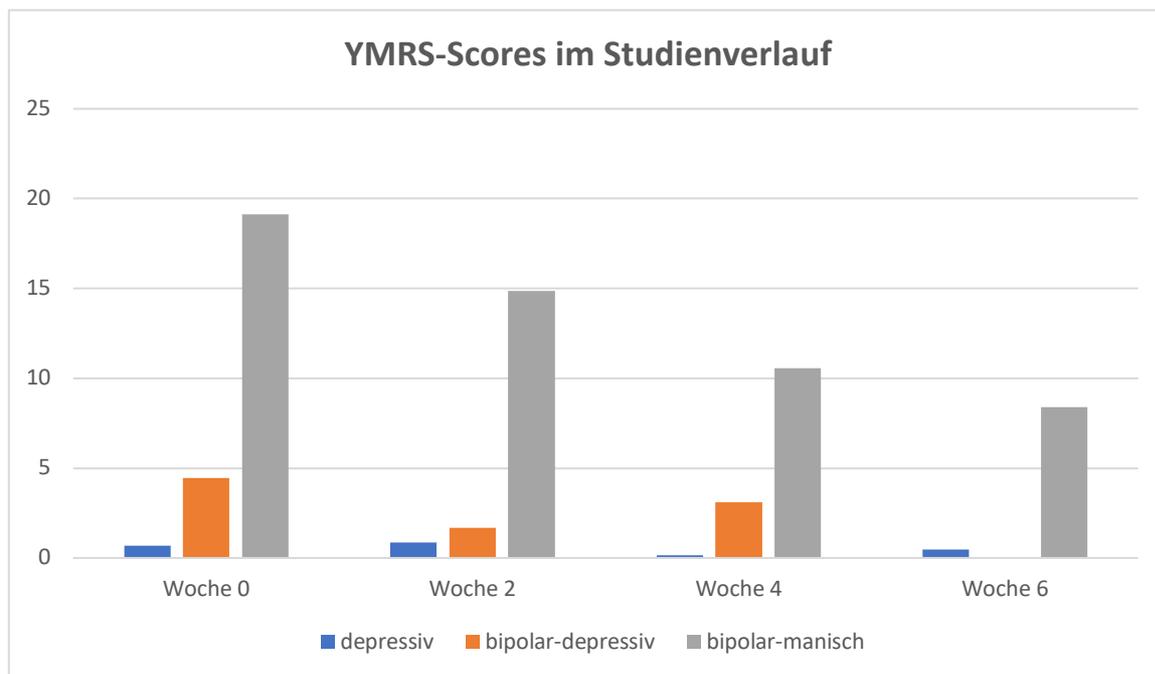
**Abbildung 2: MADRS-Scores im Studienverlauf**

#### 4.2.1.3 YMRS

In keiner der drei Gruppen verändern sich die YMRS-Scores signifikant im Studienverlauf (depressive Patienten:  $\chi^2(3) = 4,56$ ,  $p = 0,21$ , Friedman-Test; bipolar-depressive Patienten:  $\chi^2(3) = 4,00$ ,  $p = 0,26$ , Friedman-Test; bipolar-manische Patienten:  $\chi^2(3) = 4,07$ ,  $p = 0,25$ , Friedman-Test) (siehe Tab. 17 sowie Abb. 3). Zu allen vier Zeitpunkten unterscheiden sich die Gruppen hinsichtlich ihrer YMRS-Scores (Woche 0:  $H(2) = 19,08$ ,  $p < 0,001$ ; Woche 2:  $H(2) = 15,31$ ,  $p < 0,001$ ; Woche 4:  $H(2) = 7,54$ ,  $p = 0,02$ ; Woche 6:  $H(2) = 12,94$ ,  $p = 0,02$ , Kruskal-Wallis-Test). Zu sämtlichen Zeitpunkten weisen die bipolar-manischen Patienten signifikant höhere YMRS-Scores auf als die depressiven Patienten (Post-hoc-Tests Woche 0:  $Z = 3,98$ ,  $p < 0,001$ ; Woche 2:  $Z = 3,70$ ,  $p < 0,001$ ; Woche 4:  $Z = 2,95$ ,  $p = 0,02$  (liberalerer Test); Woche 6:  $Z = 2,48$ ,  $p = 0,03$ ). Zum Zeitpunkt 6 Wochen besteht zusätzlich noch ein signifikanter Unterschied zwischen den bipolar-depressiven und den bipolar-manischen Patienten ( $Z = 2,59$ ,  $p = 0,03$ , Post-hoc-Test).

**Tabelle 17: Veränderungen der YMRS-Gesamtscores im Verlauf der Studie**

<b>YMRS</b>	<b>Depressive Pat.</b>	<b>Bipolar-depressiv</b>	<b>Bipolar-manisch</b>
<b>YMRS-0</b>			
Mittelwert	,67	4,45	19,14
N	24	11	7
Std. Abw.	1,83	4,99	10,19
Minimum	0	0	0
Maximum	8	14	30
Perzentile 50 (Median)	,00	4,00	18,00
<b>YMRS-2</b>			
Mittelwert	,87	1,67	14,86
N	23	9	7
Std. Abw.	2,03	2,00	14,66
Minimum	0	0	2
Maximum	9	4	36
Perzentile 50 (Median)	,00	,00	8,00
<b>YMRS-4</b>			
Mittelwert	,16	3,11	10,57
N	19	9	7
Std. Abw.	,50	6,17	14,23
Minimum	0	0	0
Maximum	2	18	36
Perzentile 50 (Median)	,00	,00	2,00
<b>YMRS-6</b>			
Mittelwert	,47	,00	8,40
N	17	8	5
Std. Abw.	1,13	,00	7,37
Minimum	0	0	0
Maximum	4	0	17
Perzentile 50 (Median)	,00	,00	9,00



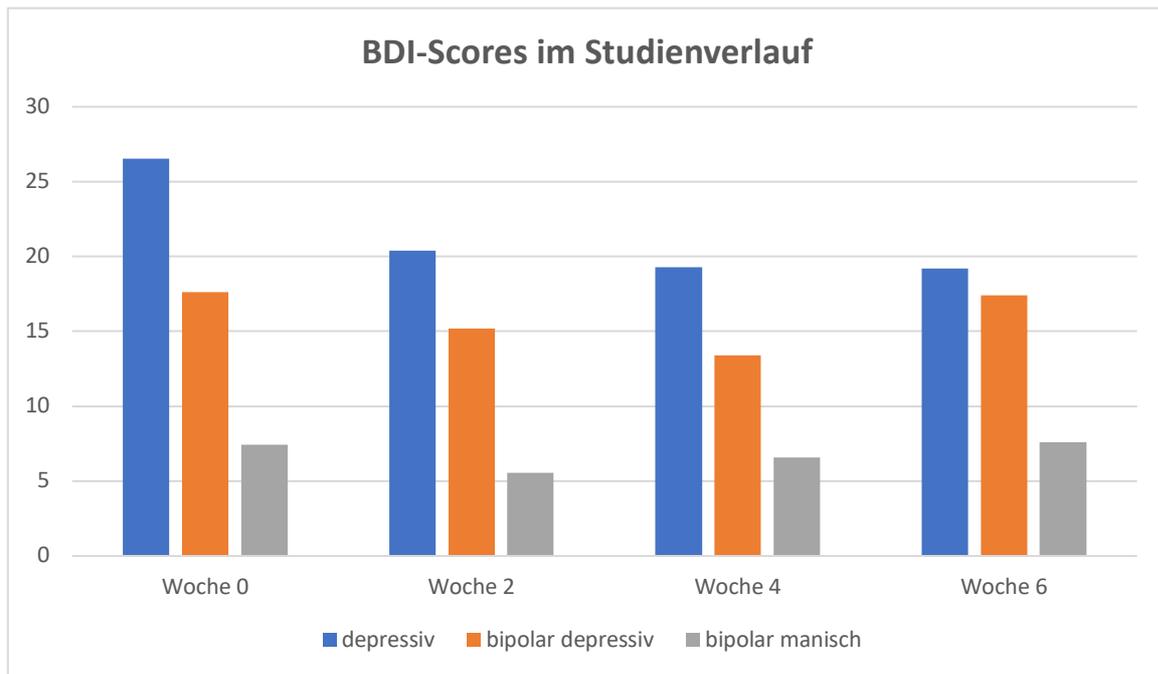
**Abbildung 3: YMRS-Scores im Studienverlauf**

#### 4.2.1.4 BDI

Tabelle 18 und Abbildung 4 geben einen Überblick über die Veränderungen der BDI-Scores im Studienverlauf. In allen drei Gruppen unterscheiden sich die Verläufe der BDI-Scores über die verschiedenen Zeitpunkte nicht signifikant voneinander (depressive Patienten:  $\chi^2(3) = 6,07$ ,  $p = 0,11$ , Friedman-Test; bipolar-depressive Patienten:  $\chi^2(3) = 4,88$ ,  $p = 0,18$ , Friedman-Test; bipolar-manische Patienten:  $\chi^2(3) = 1,69$ ,  $p = 0,64$ , Friedman-Test). Zu Beginn der Studie (Woche 0) unterscheiden sich die Gruppen signifikant in ihren BDI-Scores ( $H(2) = 17,56$ ,  $p = 0,0002$ , Kruskal-Wallis-Test). Die Post-hoc-Tests ergaben, dass die bipolar-manischen Patienten bedeutsam niedrigere BDI-Scores aufwiesen als die depressiven Patienten ( $Z = 4,03$ ,  $p = 0,0002$ ) und die bipolar-depressiven Patienten ( $Z = 2,06$ ,  $p = 0,04$ ). Zu Woche 2 und Woche 4 waren ebenso signifikante Unterschiede vorhanden ( $H(2) = 10,46$ ,  $p = 0,005$  bzw.  $H(2) = 7,94$ ,  $p = 0,02$ , Kruskal-Wallis-Test), allerdings erbrachten die Post-hoc-Tests lediglich zu beiden Zeitpunkten signifikante Unterschiede zwischen den depressiven Patienten und den bipolar-manischen Patienten ( $Z = 3,23$ ,  $p = 0,004$  bzw.  $Z = 2,82$ ,  $p = 0,02$ ). Zum Zeitpunkt Woche 6 unterschieden sich die drei Gruppen knapp nicht mehr signifikant in ihren BDI-Scores ( $H(2) = 5,90$ ,  $p = 0,053$ , Kruskal-Wallis-Test).

**Tabelle 18: Veränderungen der BDI-Gesamtscores im Verlauf der Studie**

<b>BDI</b>	<b>Depressive Pat.</b>	<b>Bipolar-depressiv</b>	<b>Bipolar-manisch</b>
<b>BDI-0</b>			
Mittelwert	26,54	17,62	7,43
N	24	13	7
Std. Abw.	10,05	8,42	5,09
Minimum	8,00	2,00	3,00
Maximum	52,00	32,00	18,00
Perzentile 50 (Median)	26,00	15,00	7,00
<b>BDI-2</b>			
Mittelwert	20,38	15,20	5,57
N	21	10	7
Std. Abw.	11,13	10,10	5,13
Minimum	5,00	,00	,00
Maximum	45,00	30,00	15,00
Perzentile 50 (Median)	16,00	18,50	4,00
<b>BDI-4</b>			
Mittelwert	19,31	13,40	6,57
N	13	10	7
Std. Abw.	10,73	7,55	6,02
Minimum	5,00	,00	,00
Maximum	44,00	22,00	18,00
Perzentile 50 (Median)	16,00	15,50	5,00
<b>BDI-6</b>			
Mittelwert	19,18	17,43	7,60
N	11	7	5
Std. Abw.	10,56	7,87	6,35
Minimum	6,00	5,00	,00
Maximum	39,00	26,00	17,00
Perzentile 50 (Median)	18,00	21,00	6,00



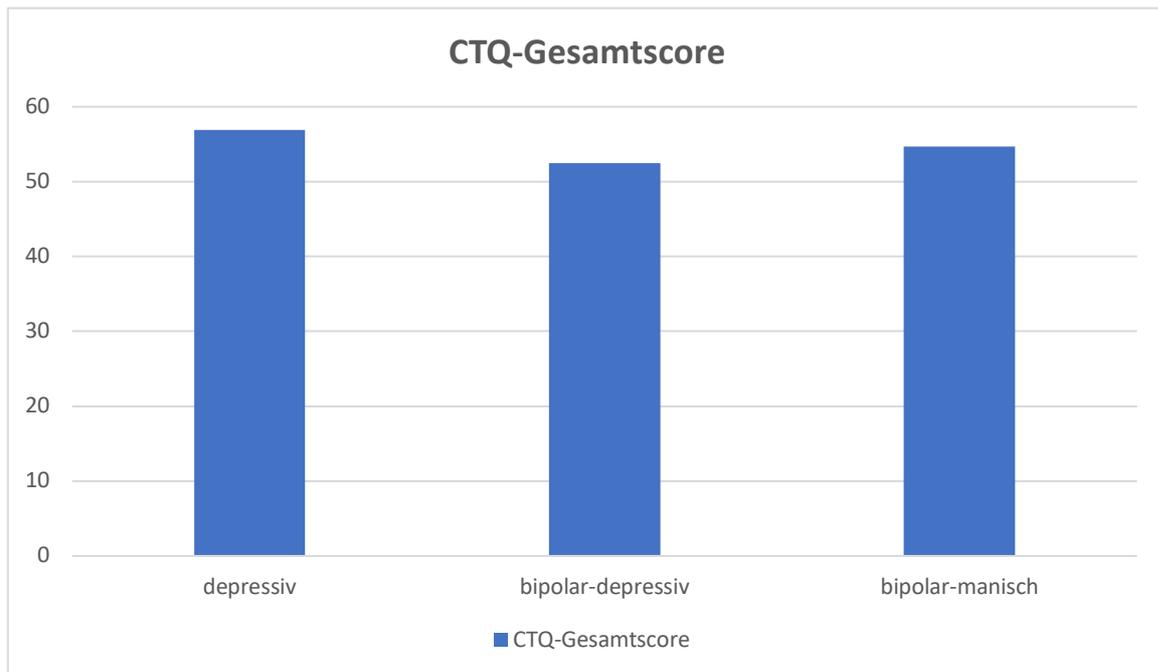
**Abbildung 4: BDI-Scores im Studienverlauf**

#### 4.2.1.5 CTQ

Der Childhood Trauma Questionnaire erfasst die Aspekte kindlicher Vernachlässigung und Missbrauch mit den Subskalen emotionaler Missbrauch, körperlicher Missbrauch, sexueller Missbrauch, emotionale Vernachlässigung und körperliche Vernachlässigung. Tabelle 19 zeigt die CTQ-Scores der verschiedenen Patientengruppen; zum Vergleich der Patientengruppen wurde der Gesamtscore herangezogen (Abb. 5).

**Tabelle 19: CTQ-Scores in den verschiedenen Patientengruppen**

CTQ (Studienbeginn)	Depressive Pat.	Bipolar-depressiv	Bipolar-manisch
<b>CTQ-0</b>			
N	22	12	7
Mittelwert	56,95	52,50	54,71
Std. Abw.	10,72	6,68	2,63
Minimum	47	45	52
Maximum	93	68	60
Perzentile 50 (Median)	54	50,50	54



**Abbildung 5: CTQ-Scores – Mittelwerte in den Patientengruppen**

In Bezug auf den CTQ-Score ist zwischen depressiven Patienten und Patienten mit bipolarer Störung kein signifikanter Unterschied erkennbar ( $H(2) = 2,75$ ,  $p = 0,25$ , Kruskal-Wallis-Test).

Tabelle 20 ist zu entnehmen, dass sich die Gruppen ebenso hinsichtlich der CTQ-Subskalen nicht wesentlich voneinander unterscheiden.

**Tabelle 20: CTQ-Subskalen in den verschiedenen Patientengruppen**

		Emotionaler Missbrauch	Körperliche Miss- handlung	Sexuelle Gewalt/ sexueller Missbrauch	Emotionale Vernach- lässigung	Körperliche Vernach- lässigung
depressiv	Mittelwert	10,57	6,96	7,17	18,91	13,26
	N	23	23	23	22	23
	Standardab- weichung	5,37	3,64	4,67	5,05	2,73
	Minimum	5	5	5	5	9
	Maximum	25	21	25	25	20
	Median	9,00	5,00	5,00	20,00	13,00
bipolar- depressiv	Mittelwert	10,75	6,58	6,00	17,50	11,67
	N	12	12	12	12	12
	Standardab- weichung	6,25	2,71	2,37	5,13	1,67
	Minimum	5	5	5	6	8
	Maximum	25	14	13	24	14
	Median	9,00	5,00	5,00	19,00	12,00
bipolar- manisch	Mittelwert	9,14	5,00	5,00	21,71	13,86
	N	7	7	7	7	7
	Standardab- weichung	2,73	,00	,00	3,77	2,80
	Minimum	5	5	5	14	9
	Maximum	13	5	5	25	17
	Median	9,00	5,00	5,00	23,00	13,00

#### **4.2.1.6 CGI-1 – aktuelle Krankheitsausprägung**

Nachfolgend wurden die aktuelle Krankheitsausprägung, Verbesserungen bzw. Verschlechterungen des allgemeinen klinischen Bildes, die Effizienz der eingeleiteten Therapie und eventuelle Nebenwirkungen anhand des CGI-Scores beurteilt.

##### **4.2.1.6.1 CGI-1 – Schweregrad der Erkrankung**

Über den aktuellen Schweregrad der Erkrankung informieren die bei den einzelnen Visitationen erhobenen CGI-1-Scores (siehe Tabelle 21).

**Tabelle 21: Veränderungen des CGI-1-Scores im Verlauf der Studie**

<b>CGI-1</b>	<b>Depressive Pat.</b>	<b>Bipolar-depressiv</b>	<b>Bipolar-manisch</b>
<b>Woche 0</b>			
Mittelwert	5,30	5,31	5,00
N	23	13	7
Std. Abw.	,70	,63	1,29
Minimum	3	4	3
Maximum	6	6	6
Perzentile 50 (Median)	5,00	5,00	6,00
<b>Woche 2</b>			
Mittelwert	4,87	4,50	5,00
N	15	10	6
Std. Abw.	,99	1,18	1,41
Minimum	3	3	3
Maximum	7	6	7
Perzentile 50 (Median)	5,00	5,00	5,00
<b>Woche 4</b>			
Mittelwert	4,85	5,00	4,43
N	13	8	7
Std. Abw.	,99	1,07	1,27
Minimum	3	3	3
Maximum	6	6	6
Perzentile 50 (Median)	5,00	5,00	4,00
<b>Woche 6</b>			
Mittelwert	4,50	5,14	3,80
N	12	7	5
Std. Abw.	1,68	1,07	1,30
Minimum	1	4	2
Maximum	7	7	5
Perzentile 50 (Median)	5,00	5,00	4,00

Bei den depressiven und den bipolar-depressiven Patienten war kein signifikanter Unterschied im Verlauf der CGI-1-Scores zu verzeichnen ( $\chi^2(3) = 7,36$ ,  $p = 0,06$  bzw.  $\chi^2(3) = 1,90$ ,  $p = 0,59$ , Friedman-Test). Bei den bipolar-manischen Patienten zeigte sich jedoch eine signifikante Verbesserung über die Zeit ( $\chi^2(3) = 7,71$ ,  $p = 0,05$ , Friedman-Test). Die Post-hoc-Tests ergaben, dass der Unterschied von Woche 0 zu Woche 6 signifikant war ( $t(9) = 3,82$ ,  $p = 0,03$ ). Zu keinem der Zeitpunkte zeigten sich signifikante Unterschiede in den CGI-1-Scores zwischen den drei Gruppen (Woche 0:  $H(2) = 0,07$ ,  $p = 0,97$ , Kruskal-Wallis-Test; Woche 2:  $H(2) = 0,59$ ,  $p = 0,74$ , Kruskal-Wallis-Test; Woche 4:  $H(2) = 1,02$ ,  $p = 0,60$ , Kruskal-Wallis-Test; Woche 6:  $H(2) = 2,47$ ,  $p = 0,29$ , Kruskal-Wallis-Test).

#### 4.2.1.6.2 CGI-2 – Veränderung des Zustandes

In Tabelle 22 werden die jeweiligen Daten des CGI-2-Scores zusammengefasst.

**Tabelle 22: Veränderungen des CGI-2-Scores im Verlauf der Studie**

CGI-2	Depressive Pat.	Bipolar-depressiv	Bipolar-manisch
Woche 2			
Mittelwert	2,93	3,00	3,17
N	15	10	6
Std. Abw.	1,16	1,33	1,17
Minimum	1	1	2
Maximum	5	5	5
Perzentile 50 (Median)	3,00	3,00	3,00
Woche 4			
Mittelwert	3,38	3,88	2,86
N	13	8	7
Std. Abw.	1,26	1,64	1,22
Minimum	2	2	1
Maximum	6	6	5
Perzentile 50 (Median)	3,00	3,50	3,00
Woche 6			
Mittelwert	3,00	3,29	2,40
N	12	7	5
Std. Abw.	1,48	1,25	1,67
Minimum	1	2	1
Maximum	5	5	5
Perzentile 50 (Median)	3,00	3,00	2,00

Bei den depressiven, den bipolar-depressiven und den bipolar-manischen Patienten war kein signifikanter Unterschied im Verlauf der CGI-2-Scores erkennbar ( $\chi^2(2) = 3,26$ ,  $p = 0,20$ ,  $\chi^2(2) = 0,74$ ,  $p = 0,69$  bzw.  $\chi^2(2) = 5,57$ ,  $p = 0,06$ , Friedman-Test). Zu keinem der Zeitpunkte zeigten sich signifikante Unterschiede in den CGI-2-Scores zwischen den drei Gruppen (Woche 2:  $H(2) = 0,16$ ,  $p = 0,92$ , Kruskal-Wallis-Test; Woche 4:  $H(2) = 1,46$ ,  $p = 0,48$ , Kruskal-Wallis-Test; Woche 6:  $H(2) = 1,18$ ,  $p = 0,56$ , Kruskal-Wallis-Test).

#### 4.2.1.6.3 CGI-3.1 – Wirksamkeit der eingeleiteten Therapie

Tabelle 23 veranschaulicht die Veränderungen der CGI-3.1-Scores, die Auskunft über die Wirksamkeit der eingeleiteten Therapie vermitteln sollen. Im gesamten Patientenkollektiv fanden sich diesbezüglich keine signifikanten Veränderungen.

**Tabelle 23: Veränderungen des CGI-3.1-Scores im Verlauf der Studie**

<b>CGI-3.1</b>	<b>Depressive Pat.</b>	<b>Bipolar-depressiv</b>	<b>Bipolar-manisch</b>
<b>Woche 2</b>			
Mittelwert	2,53	2,70	2,50
N	15	10	6
Std. Abw.	1,06	1,16	1,23
Minimum	1	1	1
Maximum	4	4	4
Perzentile 50 (Median)	2,00	3,00	3,00
<b>Woche 4</b>			
Mittelwert	2,77	2,88	2,57
N	13	8	7
Std. Abw.	1,01	,99	,98
Minimum	1	1	1
Maximum	4	4	4
Perzentile 50 (Median)	3,00	3,00	3,00
<b>Woche 6</b>			
Mittelwert	2,42	2,71	2,00
N	12	7	5
Std. Abw.	1,17	,95	1,23
Minimum	1	1	1
Maximum	4	4	4
Perzentile 50 (Median)	2,00	3,00	2,00

Bei den depressiven, den bipolar-depressiven und den bipolar-manischen Patienten gab es keinen signifikanten Unterschied im Verlauf der CGI-3.1-Scores ( $\chi^2(2) = 3,90$ ,  $p = 0,14$ ,  $\chi^2(2) = 0,50$ ,  $p = 0,78$  bzw.  $\chi^2(2) = 5,29$ ,  $p = 0,07$  Friedman-Test). Zu keinem der Zeitpunkte zeigten sich signifikante Unterschiede in den CGI-3.1-Scores zwischen den drei Gruppen (Woche 2:  $H(2) = 0,19$ ,  $p = 0,91$ , Kruskal-Wallis-Test; Woche 4:  $H(2) = 0,41$ ,  $p = 0,81$ , Kruskal-Wallis-Test; Woche 6:  $H(2) = 1,38$ ,  $p = 0,50$ , Kruskal-Wallis-Test).

#### **4.2.1.6.4 CGI-3.2 – Beurteilung auftretender Nebenwirkungen**

Das letzte Item des CGI-Scores drückt die Beurteilung auftretender Nebenwirkungen der eingeleiteten Therapie aus. Die entsprechenden Scores wurden in Tabelle 24 zusammengefasst. Bei den depressiven, den bipolar-depressiven und den bipolar-manischen Patienten wurde kein signifikanter Unterschied im Verlauf der CGI-3.2-Scores detektiert ( $\chi^2(2) = 3,00$ ,  $p = 0,22$ ,  $\chi^2(2) = 5,20$ ,  $p = 0,07$  bzw.  $\chi^2(2) = 2,92$ ,  $p = 0,23$ , Friedman-Test).

**Tabelle 24: Veränderungen des CGI-3.2-Scores im Verlauf der Studie**

CGI-3.2	Depressive Pat.	Bipolar-depressiv	Bipolar-manisch
<b>Woche 2</b>			
Mittelwert	1,73	1,30	1,83
N	15	10	6
Std. Abw.	,59	,68	,75
Minimum	1	1	1
Maximum	3	3	3
Perzentile 50 (Median)	2,00	1,00	2,00
<b>Woche 4</b>			
Mittelwert	1,85	1,88	2,00
N	13	8	7
Std. Abw.	,56	,84	,00
Minimum	1	1	2
Maximum	3	3	2
Perzentile 50 (Median)	2,00	2,00	2,00
<b>Woche 6</b>			
Mittelwert	1,73	1,71	1,40
N	11	7	5
Std. Abw.	,47	,76	,55
Minimum	1	1	1
Maximum	2	3	2
Perzentile 50 (Median)	2,00	2,00	1,00

Zu keinem der Zeitpunkte zeigten sich signifikante Unterschiede in den CGI-3.2-Scores zwischen den drei Gruppen (Woche 2:  $H(2) = 4,29$ ,  $p = 0,12$ , Kruskal-Wallis-Test; Woche 4:  $H(2) = 0,46$ ,  $p = 0,80$ , Kruskal-Wallis-Test; Woche 6:  $H(2) = 1,30$ ,  $p = 0,52$ , Kruskal-Wallis-Test).

## 4.2.2 Early Improver

Nachfolgend wurde untersucht, wie hoch der Anteil der Early Improver, gemessen anhand der unterschiedlichen Bewertungsskalen, in den jeweiligen Patientengruppen ist.

### 4.2.2.1 Early Improver nach HAMD

Tabelle 25 zeigt die Anteile an Early Improver, ermittelt anhand der HAMD-Skala. Unter den depressiven Patienten, von denen je beide Informationen zu Woche 0 und Woche 2 vorhanden waren, waren 12 Patienten (60%) Early Improver und unter den bipolar-depressiven 5 (62,5%). Bezüglich der Häufigkeiten in den beiden Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied ( $p = 1,00$ ; Exakter Fisher-Test).

**Tabelle 25: Early Improver nach HAMD**

HAMD – Early Improver (HAMD-2 < 80 % HAMD-0)	Depressiv		Bipolar-depressiv	
	N	%	N	%
ja	12	60,0	5	62,5
nein	8	40,0	3	37,5
Gesamt	20	100,0	8	100,0

#### 4.2.2.2 Early Improver nach MADRS

Bei Zugrundelegung der MADRS-Bewertungsskala fanden sich unter den depressiven Patienten, von denen jeweils beide Informationen zu Woche 0 und Woche 2 vorhanden waren, 12 Early Improver (57,1%), bei den bipolar-depressiven Patienten waren es 3 (30,0%) (siehe Tab. 26). Der Unterschied zwischen den depressiven und den bipolar-depressiven Patienten war nicht signifikant ( $p = 0,25$ ; Exakter Fisher-Test).

**Tabelle 26: Early Improver nach MADRS**

MADRS – Early Improv. (MADRS-2 < 80% MADRS-0)	Depressiv		Bipolar-depressiv	
	N	%	N	%
ja	12	57,1	3	30,0
nein	9	42,9	7	70,0
Gesamt	21	100,0	10	100,0

#### 4.2.2.3 Early Improver nach BDI

Gemessen anhand der BDI-Skala wurden bei den depressiven Patienten, von denen die Informationen zu Woche 0 und Woche 2 vorlagen, 11 Patienten (52,4%) und bei den bipolar-depressiven 3 Patienten (30%) als Early Improver eingestuft (siehe Tab. 27). Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,28$ ; Exakter Fisher-Test).

**Tabelle 27: Early Improver nach BDI**

BDI – Early Improver (BDI-2 < 80% BDI-0)	Depressiv		Bipolar-depressiv	
	N	%	N	%
ja	11	52,4	3	30,0
nein	10	47,6	7	70,0
Gesamt	21	100,0	10	100,0

#### 4.2.2.4 Early Improver nach YMRS

Tabelle 28 zeigt die Anteile der Early Improver bei den bipolar-manischen Patienten. Drei von sechs Patienten (50%), von denen zu beiden Zeitpunkten Daten vorlagen, können zu den Early Improver gezählt werden, während ebenso 3 von 6 Patienten (50%) keine Early Improver darstellen.

**Tabelle 28: Early Improver nach der YMRS-Skala**

YMRS – Early Improver (YMRS-2 < 80% YMRS-0)	Bipolar-manisch	
	N	%
ja	3	50
nein	3	50
Gesamt	6	100

#### 4.2.3 Response

Als Responder wurden jene Patienten definiert, bei denen zum Ende der Studie (nach sechs Wochen) eine Besserung der jeweiligen Summenscores um 50% (bei Zugrundelegung der unterschiedlichen Bewertungsskalen) zu verzeichnen war.

##### 4.2.3.1 Responder nach HAMD

Bei den depressiven Patienten fanden sich 5 Responder (41,7% derjenigen, bei denen zu beiden Zeitpunkten Daten vorhanden waren, siehe Tabelle 29), bei den bipolar-depressiven Patienten war dies 1 Patient (14,3%) und bei den bipolar-manischen Patienten 2 Patienten (40,0%). Diese Anteile in den Gruppen unterschieden sich nicht signifikant ( $p = 0,52$ , Exakter Fisher-Test).

**Tabelle 29: Anteil der Responder nach HAMD – 50 %-Besserung**

HAMD-Response	Depressiv		Bipolar-depressiv		Bipolar-manisch	
	N	%	N	%	N	%
ja	5	41,7	1	14,3	2	40,00
nein	7	58,3	6	85,7	3	60,00
Gesamt	12	100,00	7	100,00	5	100,00

### 4.2.3.2 Responder nach MADRS

Bei der Identifikation von Responder anhand einer 50-prozentigen Reduktion der MADRS-Scores ergab sich eine ähnliche Verteilung wie bei den HAMD-Responder (siehe Tab. 30).

**Tabelle 30: Anteil der Responder nach MADRS – 50%ige Besserung**

MADRS-Response	Depressiv		Bipolar-depressiv		Bipolar-manisch	
	N	%	N	%	N	%
ja	5	41,7	1	14,3	1	25,00
nein	7	58,3	6	85,7	3	75,00
Gesamt	12	100,00	7	100,00	5	100,00

Auch bei der MADRS-Response gab es keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Responder ( $p = 0,59$ ; Exakter Fisher-Test).

### 4.2.3.3 Responder nach BDI

Ein ebenfalls vergleichbares Bild zeigt sich bei den BDI-Respondern (siehe Tab. 31). Etwas weniger Responder ergaben sich in der Gruppe der depressiven Patienten mit 3 Patienten (27,3% derjenigen, bei denen zu beiden Zeitpunkten Daten vorlagen). In den beiden anderen Gruppen waren die Responder in der Selbstbeurteilung im BDI ähnlich niedrig wie in der HAMD und in der MADRS. Die drei Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant ( $p = 1,00$ ; Exakter Fisher-Test).

**Tabelle 31: Anteil der Responder nach BDI**

BDI-Response	Depressiv		Bipolar-depressiv		Bipolar-manisch	
	N	%	N	%	N	%
ja	3	27,3	1	14,3	1	20,00
nein	8	72,7	6	85,7	4	80,00
Gesamt	11	100,00	7	100,00	5	100,00

### 4.2.3.4 Responder nach YMRS

Bei der YMRS-Skala wurde das Erreichen eines Wertes  $\leq 13$  Punkte als Response gewertet. Bei den bipolar-manischen Patienten wurde evaluiert, inwieweit sich Patienten verbessern, die zu Beginn (Woche 0) mehr als 13 Punkte in der YMRS-

Skala aufwiesen. Von 5 Patienten, die zu Beginn mehr als 13 Punkte in der YMRS-Skala aufweisen, sind 3 (60%) als Responder einzustufen (siehe Tab. 32).

**Tabelle 32: Anteil der Responder nach YMRS**

YMRS-Response	Bipolarmanisch		
	Woche 6		
Woche 0	ja	nein	Gesamt
ja	0	0	0
nein	3	2	5
Gesamt	3	2	5

## 4.2.4 Remission

Eine Remission wurde verzeichnet, wenn nach Ablauf der Studie bei HAMD ein Summenscore von  $\leq 7$ , bei MADRS von  $\leq 9$  und bei BDI von  $\leq 10$  ermittelt wurde.

### 4.2.4.1 Remissionen nach HAMD

Gemessen an der HAMD-Skala wurden in allen drei Gruppen ca. 40% Remitter ermittelt (siehe Tab. 33). Die Unterschiede zwischen den Patientengruppen sind nicht signifikant ( $p = 1,00$ ; Exakter Fisher-Test).

**Tabelle 33: Anteil der Remitter nach HAMD**

HAMD-Remission	Depressiv		Bipolardepressiv		Bipolarmanisch	
	N	%	N	%	N	%
ja	5	41,7	3	42,9	2	40,0
nein	7	58,3	4	57,1	3	60,0
Gesamt	12	100,0	7	100,0	5	100,0

### 4.2.4.2 Remissionen nach MADRS

In den Gesamtscores der MADRS-Bewertungsskala fanden sich bei den depressiven und bei den bipolar-manischen Patienten ähnliche Remitter-Anteile wie in der HAMD-Skala (siehe Tab. 34). Bei den bipolar-depressiven Patienten war der Remitter-Anteil im Vergleich zur HAMD-Skala niedriger. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen sind nicht signifikant ( $p = 0,50$ ; Exakter Fisher-Test).

**Tabelle 34: Anteil der Remitter nach MADRS**

MADRS-Remission	Depressiv		Bipolar-depressiv		Bipolar-manisch	
	N	%	N	%	N	%
ja	4	33,3	1	14,3	2	50,0
nein	8	66,7	6	85,7	2	50,0
Gesamt	12	100,0	7	100,0	4	100,0

#### 4.2.4.3 Remissionen nach BDI

Bei den Remitter nach BDI ergibt sich ein unterschiedliches Bild zwischen den Gruppen. Anteilsmäßig deutlich mehr Remitter gab es in der Gruppe der bipolar-manischen Patienten im Vergleich zu den bipolar-depressiven und den depressiven Patienten (siehe Tab. 35). Der Unterschied zwischen den Gruppen verfehlte knapp die Signifikanz ( $p = 0,09$ ; Exakter Fisher-Test).

**Tabelle 35: Anteil der Remitter nach BDI**

BDI-Remission	Depressiv		Bipolar-depressiv		Bipolar-manisch	
	N	%	N	%	N	%
ja	2	18,2	2	28,6	4	80,0
nein	9	81,8	5	71,4	1	20,0
Gesamt	11	100,0	7	100,0	5	100,0

### 4.3 Laborwerte

Die nachfolgenden Resultate beziehen sich auf die Untersuchungen der abgenommenen Biomarker im Blut – der Histon-Acetyltransferase (HAT) und der Histon-Deacetylase (HDAC).

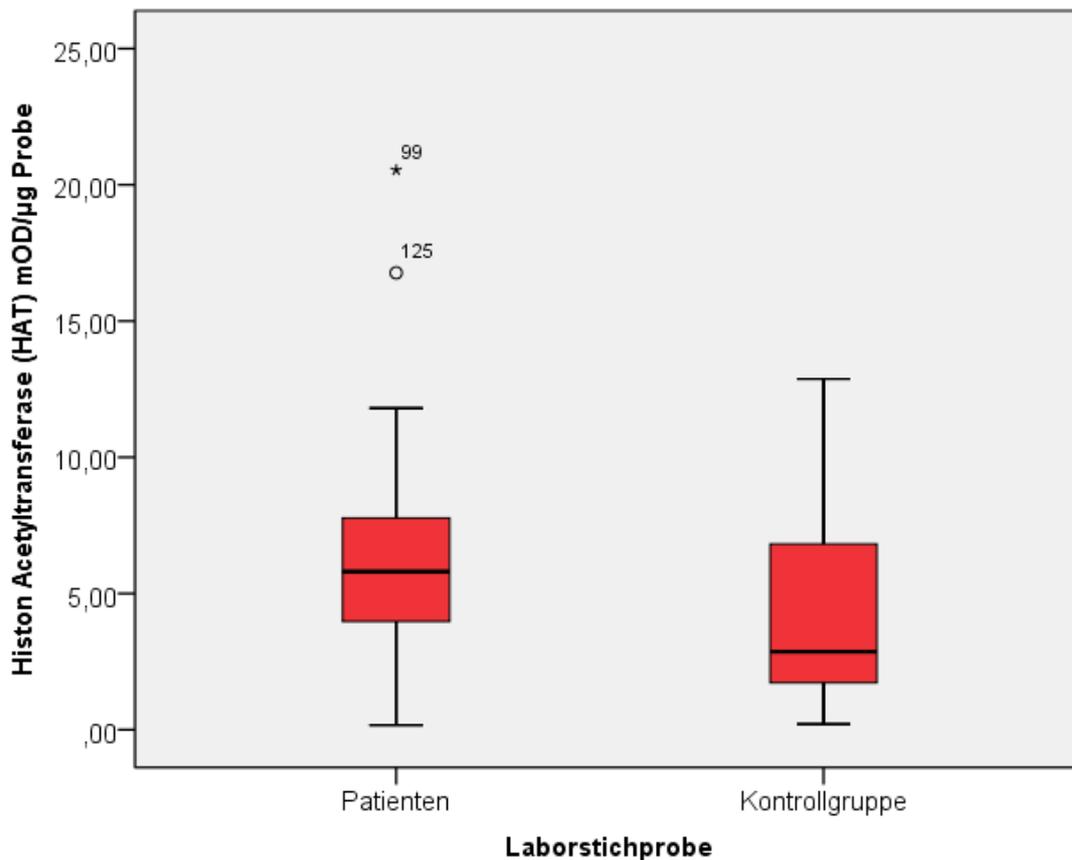
#### 4.3.1 Histon-Acetyltransferase (HAT)

Zunächst wurde die Gesamtstichprobe der Patienten mit den Kontrollpersonen hinsichtlich der HAT-Aktivität verglichen. Dieser Vergleich erfolgte sowohl zu Beginn der Studie als auch nach 6 Wochen, wobei die Werte der Patienten nach 6 Wochen mit den Werten der Kontrollgruppe zu Beginn der Studie verglichen wurden (siehe Tab. 36). Der nicht parametrische U-Test erbrachte für den Zeitpunkt zu Beginn der Studie eine Prüfgröße von  $Z = -2,21$  mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,027$ . Angesichts dessen, dass der Zeitpunkt 6 Wochen ebenso untersucht wurde, war das

Signifikanzniveau anzugleichen ( $p = 0,05/2 = 0,025$ ), sodass das erhaltene Ergebnis als nicht signifikant einzustufen ist. Tendenziell weisen die Patienten höhere HAT-Werte auf als die Kontrollpersonen. Der nicht parametrische U-Test erbrachte für den Zeitpunkt nach 6 Wochen eine Prüfgröße von  $Z = -1,82$  mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,07$ , sodass das erhaltene Ergebnis ebenso als nicht signifikant einzustufen ist. Hierbei dürfte die reduzierte Patientenstichprobe eine Rolle gespielt haben, denn wiederum weisen die Patienten höhere HAT-Werte auf als die Kontrollpersonen (siehe Abb. 6).

**Tabelle 36: HAT-Werte zu Beginn der Studie in der Gesamtstichprobe der Patienten verglichen mit der Kontrollgruppe**

		HAT Woche 0 mOD/ $\mu$ g Probe	HAT Woche 6 mOD/ $\mu$ g Probe
Patienten	Mittelwert	6,08	6,24
	N	54	21
	Standardabweichung	3,74	3,87
	Minimum	,16	1,07
	Maximum	20,54	14,15
	Median	5,80	5,70
Kontrollen	Mittelwert	4,45	4,45
	N	54	54
	Standardabweichung	3,21	3,21
	Minimum	,21	,21
	Maximum	12,87	12,87
	Median	2,86	2,86

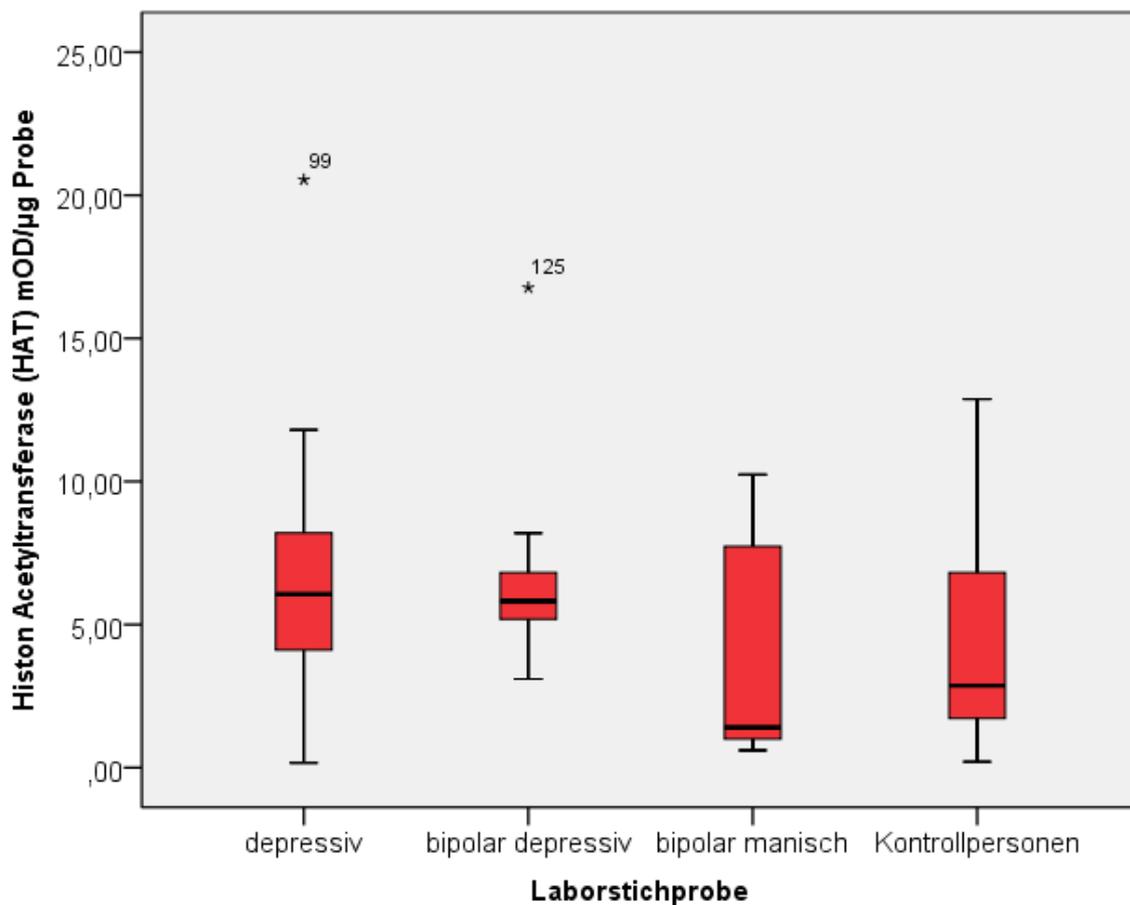


**Abbildung 6: HAT-Verteilungen in der Gesamtstichprobe der Patienten und der Kontrollgruppe vor Studienablauf.**

Tabelle 37 fasst die Werte der HAT in den einzelnen zu vergleichenden Gruppen übersichtlich zusammen; in den Abbildungen 7 und 8 werden die zeitabhängigen Resultate in den verschiedenen verglichenen Gruppen visualisiert. Bei der Kontrollgruppe wurde nur einmal die Bestimmung der HAT-Werte vorgenommen (bei Studienbeginn).

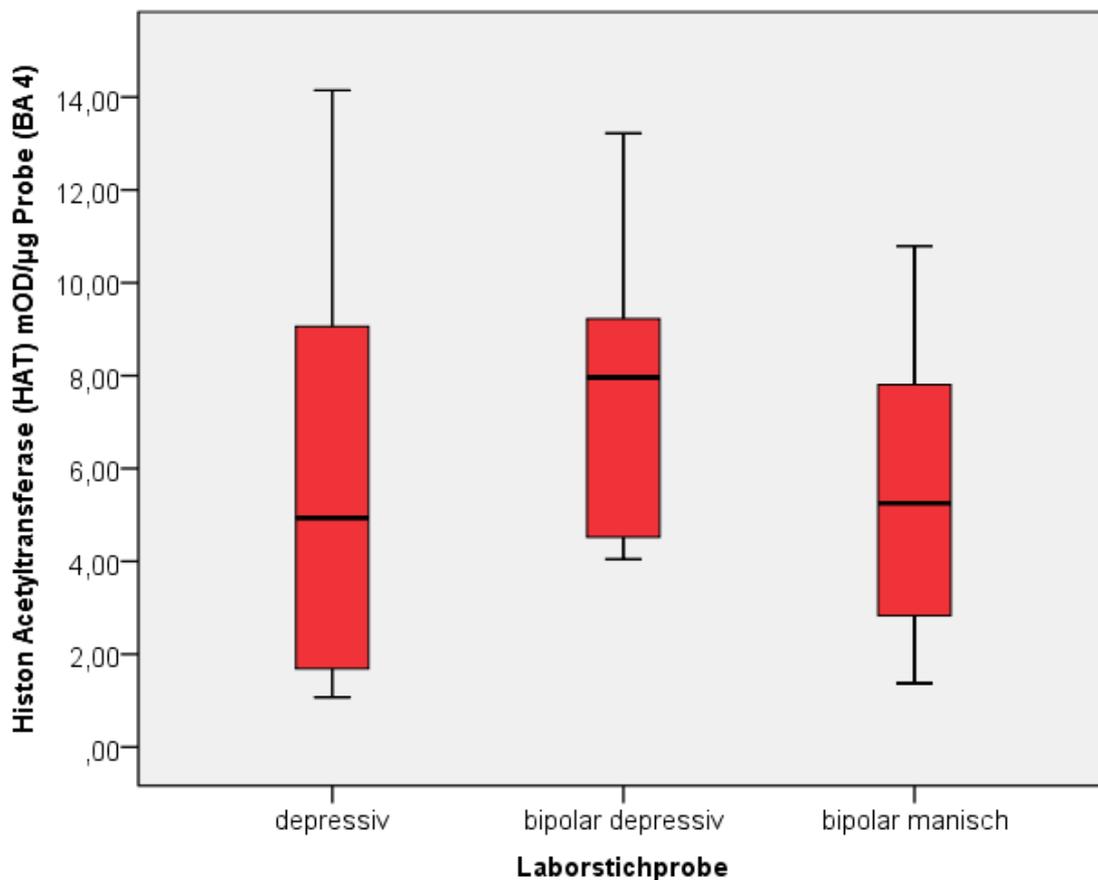
**Tabelle 37: HAT-Werte zu Beginn und nach Ablauf der Studie**

Histon-Acetyltransferase (HAT) mOD/µg Probe		Depressiv	Bipolar-depressiv	Bipolar-manisch	Kontrollgruppe
<b>Woche 0</b>					
Mittelwert		6,32	6,43	4,25	4,45
N		32	15	7	54
Std. Abw.		3,89	3,20	4,15	3,21
Minimum		,16	3,10	,60	,21
Maximum		20,54	16,77	10,24	12,87
Perzentile 50 (Median)		6,06	5,82	1,41	2,86
<b>Woche 6</b>					
Mittelwert		5,61	7,82	5,61	/
N		10	6	5	/
Std. Abw.		4,27	3,37	3,79	/
Minimum		1,07	4,05	1,38	/
Maximum		14,15	13,22	10,79	/
Perzentile 50 (Median)		4,94	7,96	5,25	/



**Abbildung 7: HAT-Verteilungen vor Studienablauf.**

Der Unterschied zwischen den Gruppen zu Studienbeginn verfehlt knapp die statistische Signifikanz ( $H(3) = 7,49$ ,  $p = 0,06$ , Kruskal-Wallis-Test). Es fällt auf, dass die Schwankungen der Werte in der Gruppe der bipolar-depressiven Patienten deutlich geringer ausfallen als in den anderen Gruppen. Wegen der Unterschiede der bipolaren Gruppen erschien es nicht sinnvoll, die Werte dieser beiden Gruppen zusammenzufassen, um einen größeren Stichprobenumfang zu erzielen, der dann wiederum eher zu einem signifikanten Gruppenunterschied hätte führen können.



**Abbildung 8: HAT-Verteilungen nach Studienablauf.**

Der Unterschied zwischen den Gruppen zu Studienende war nicht signifikant ( $H(2) = 1,37$ ,  $p = 0,50$ , Kruskal-Wallis-Test). Die Unterschiede zwischen Studienbeginn und Studienende waren bei den depressiven Patienten, den bipolar-depressiven und den bipolar-manischen Patienten nicht signifikant ( $R = 23,00$ ,  $p = 0,70$ ,  $R = 2,00$ ,  $p = 0,09$  bzw.  $R = 3,00$ ,  $p = 0,31$ , Wilcoxon-Matched-Pairs-Test).

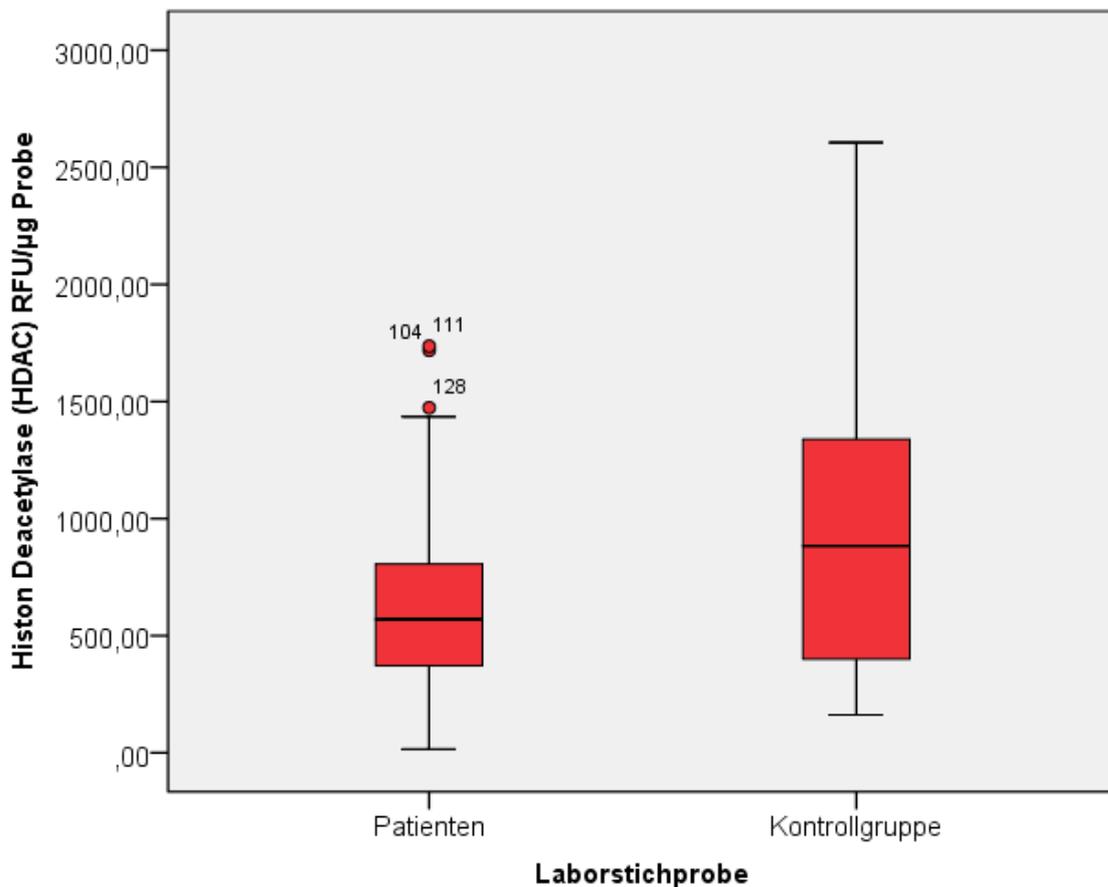
### 4.3.2 Histon-Deacetylase (HDAC)

Zunächst wurde die Gesamtstichprobe der Patienten mit den Kontrollpersonen hinsichtlich der HDAC-Aktivität verglichen. Dieser Vergleich erfolgte sowohl zu Beginn der Studie als auch nach 6 Wochen, wobei die Werte der Patienten nach 6 Wochen mit den Werten der Kontrollgruppe zu Beginn der Studie verglichen wurden. Alle Daten wurden in Tabelle 38 zusammengefasst. Der nicht parametrische U-Test erbrachte zu Beginn der Studie eine Prüfgröße von  $Z = -2,53$  mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,011$ . Angesichts dessen, dass der Zeitpunkt 6 Wochen ebenso untersucht wurde, war das Signifikanzniveau anzugleichen ( $p = 0,05/2 = 0,025$ ), sodass das erhaltene Ergebnis als signifikant einzustufen ist. Bei den Patienten lag eine niedrigere HDAC-Aktivität im Vergleich zu den Kontrollpersonen vor. Der nicht parametrische U-Test erbrachte für den Zeitpunkt nach 6 Wochen eine Prüfgröße von  $Z = -1,59$  mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,11$ , sodass das erhaltene Ergebnis als nicht signifikant einzustufen ist. Tendenziell lag bei den Patienten zum Zeitpunkt 6 Wochen eine niedrigere HDAC-Aktivität im Vergleich zu den Kontrollpersonen vor.

**Tabelle 38: HDAC-Werte zu Beginn der Studie in der Gesamtstichprobe der Patienten verglichen mit der Kontrollgruppe**

		HDAC Woche 0	HDAC Woche 6
Patienten	Mittelwert	640,11	674,01
	N	52	21
	Standardabweichung	406,77	417,47
	Minimum	15,57	133,74
	Maximum	1736,31	1653,89
	Median	570,42	573,19
Kontrollen	Mittelwert	935,05	935,05
	N	54	54
	Standardabweichung	583,70	583,70
	Minimum	161,67	161,67
	Maximum	2605,69	2605,69
	Median	882,75	882,75

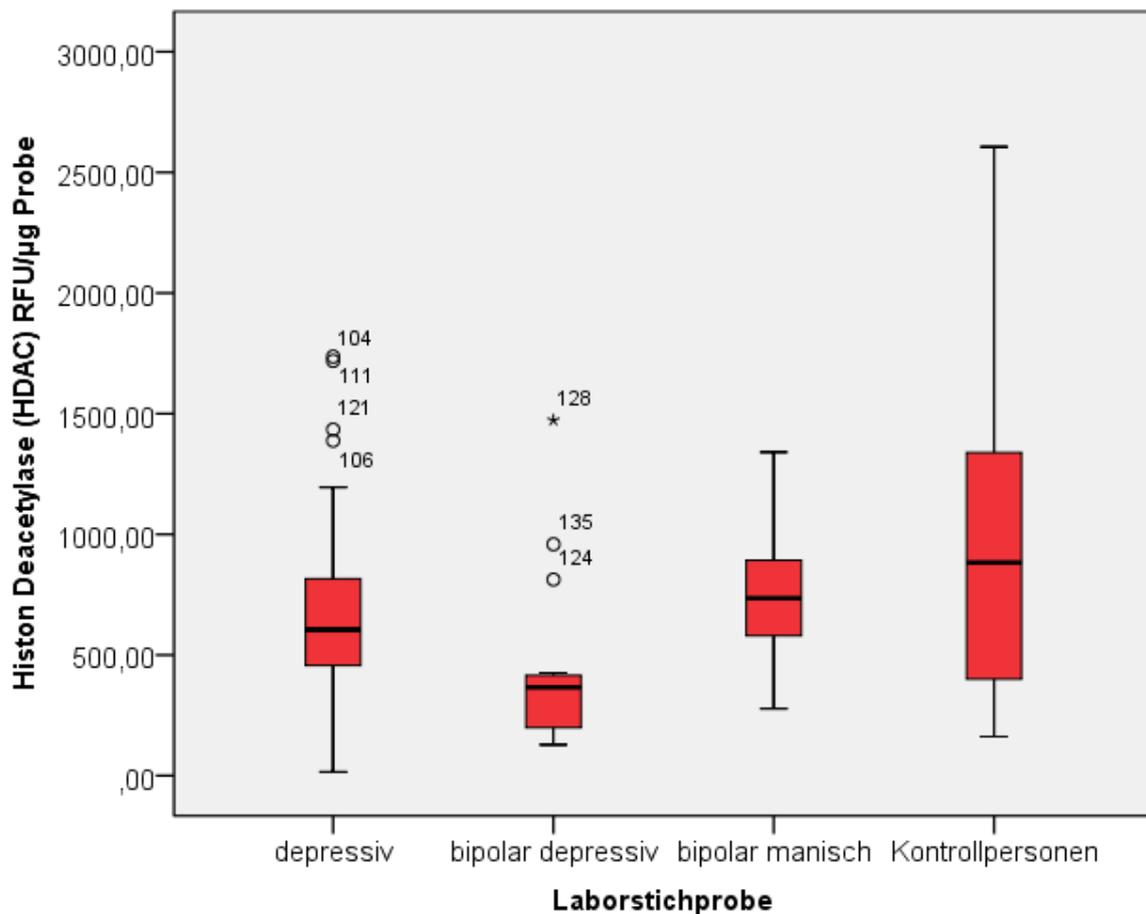
Tabelle 39 sowie Abbildungen 9 und 10 fassen auf die Ergebnisse der HDAC-Messungen in den verschiedenen Patientengruppen sowie in der gesunden Kontrollgruppe zusammen.



**Abbildung 9: HDAC-Verteilungen in der Gesamtstichprobe der Patienten und der Kontrollgruppe vor Studienablauf.**

**Tabelle 39: HDAC-Werte zu Beginn und nach Ablauf der Studie**

Histon-Deacetylase (HDAC) RFU/µg Probe	Depressiv	Bipolar- depressiv	Bipolar- manisch	Kontrollgruppe
<b>Woche</b>				
<b>0</b>				
Mittelwert	709,74	446,33	756,90	935,05
N	30	15	7	54
Std. Abw.	417,50	367,50	338,83	583,70
Minimum	15,57	128,21	277,23	161,67
Maximum	1736,31	1473,36	1340,60	2605,69
Perzentile 50 (Median)	605,36	365,96	735,05	882,75
<b>Woche</b>				
<b>6</b>				/
Mittelwert	854,26	495,15	528,13	/
N	10	6	5	/
Std. Abw.	467,33	420,28	58,32	/
Minimum	164,28	133,74	455,44	/
Maximum	1653,89	1248,73	592,79	/
Perzentile 50 (Median)	928,73	297,22	536,28	/



**Abbildung 10: HDAC-Verteilungen vor Studienablauf.**

Bei den depressiven und den bipolar-depressiven Patienten waren mehrere Ausreißerwerte zu verzeichnen (Abb. 10). Speziell die Werte in der Kontrollgruppe zeigten große Schwankungen und einen deutlich höheren Median (Tab. 39). Es zeigte sich, dass sich die Gruppen zu Studienbeginn signifikant in ihren Histon-Deacetylase-Werten unterschieden ( $H(3) = 12,07$ ,  $p = 0,007$ , Kruskal-Wallis-Test). Die Post-hoc-Tests ergaben einen signifikanten Unterschied zwischen den bipolar-depressiven Patienten und der Kontrollgruppe ( $Z = 3,44$ ,  $p = 0,004$ ).

Bei der zweiten HDAC-Messung (siehe Abb. 11) zeigten sich zwischen den Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede ( $H(2) = 2,64$ ,  $p = 0,27$ , Kruskal-Wallis-Test). Dies dürfte im Wesentlichen auf die geringen Stichprobenumfänge zurückzuführen sein, da sich die mit dem Kruskal-Wallis-Test assoziierte Effektstärke nahe an einem großen Effekt befindet ( $\eta^2 = 0,13$ ; großer Effekt ab  $0,14$ ).

Die Unterschiede zwischen Studienbeginn und Studienende waren bei den depressiven Patienten, den bipolar-depressiven und den bipolar-manischen Patienten nicht signifikant ( $R = 21,00$ ,  $p = 0,56$ ,  $R = 10,00$ ,  $p = 1,00$  bzw.  $R = 2,00$ ,  $p = 0,19$ , Wilcoxon-Matched-Pairs-Test).

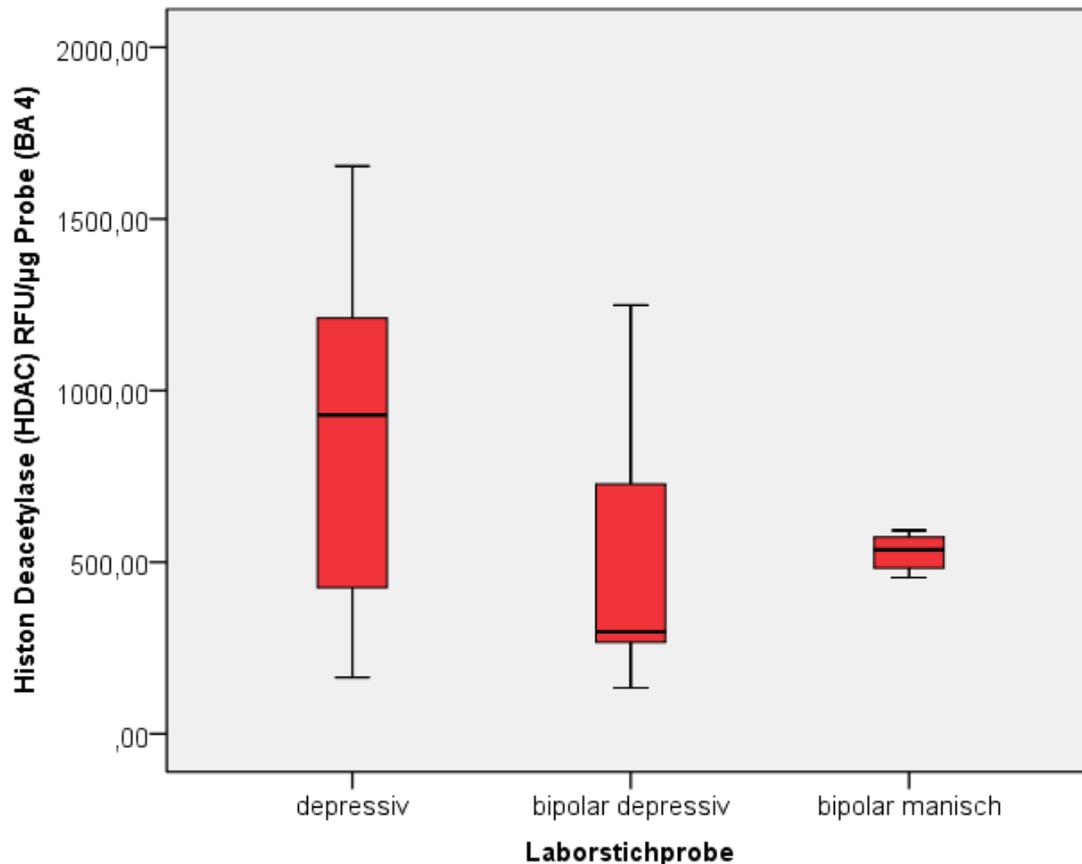


Abbildung 11: HDAC-Verteilungen nach Studienablauf.

### 4.3.3 Zusammenhang zwischen Medikation und HAT- bzw. HDAC-Aktivität

Im Folgenden werden die Zusammenhänge zwischen einigen Medikamenten, denen eine Rolle bei der HDAC-Inhibition zugeschrieben wird, und den HAT- bzw. HDAC-Aktivitäten untersucht, indem die Enzymaktivitäten bei den Patienten, die eine jeweilige Verordnung erhalten haben, mit denjenigen, die eine solche Verordnung nicht erhalten haben, verglichen werden.

### 4.3.3.1 Valproat

Zwischen den Patienten mit und ohne Valproatverordnung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den HAT- und HDAC-Aktivitäten (siehe Tab. 40). Lediglich bei der HDAC-Aktivität am Ende der Studie war eine Tendenz zu einer geringeren Aktivität bei den Patienten mit Valproatverordnung zu beobachten, wobei hier allerdings auf die geringe Stichprobengröße zu verweisen ist.

**Tabelle 40: Zusammenhang zwischen Valproatverordnung und HAT- und HDAC-Aktivität**

Valproatverordnung		N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
<b>HAT</b> Woche 0	ja	8	6,66	2,82	Z = -1,28
	nein	37	5,62	3,78	.21
<b>HAT</b> Woche 6	ja	4	7,09	4,58	Z = -0,45
	nein	17	6,04	3,81	.70
<b>HDAC</b> Woche 0	ja	8	592,40	253,47	Z = -0,09
	nein	37	685,52	439,89	.94
<b>HDAC</b> Woche 6	ja	4	386,62	206,64	Z = -1,43
	nein	17	741,63	429,34	.17

### 4.3.3.2 Lithium

Zwischen den Patienten mit und ohne Lithiumverordnung zeigten sich ebenso keine signifikanten Unterschiede in den HAT- und HDAC-Aktivitäten (siehe Tab. 41). Lediglich bei der HDAC-Aktivität am Ende der Studie war eine Tendenz zu einer geringeren Aktivität bei den Patienten mit Lithiumverordnung zu beobachten, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, dass es sich hierbei lediglich um 2 Patienten handelte, sodass auf eine statistische Testung verzichtet wurde.

**Tabelle 41: Zusammenhang zwischen Lithiumverordnung und HAT- und HDAC-Aktivität**

Lithiumverordnung		N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
<b>HAT</b> Woche 0	ja	9	6,28	2,57	Z = -0,88
	nein	36	5,68	3,86	.39
<b>HAT</b> Woche 6	ja	2	4,89	0,52	
	nein	19	6,39	4,04	
<b>HDAC</b> Woche 0	ja	9	621,89	378,39	Z = -0,20
	nein	36	680,73	424,35	.86

Lithiumverordnung		N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
HDAC	ja	2	308,35	246,93	
	nein	19	712,50	416,94	

### 4.3.3.3 Quetiapin

Tabelle 42 gibt einen Überblick bezüglich des Zusammenhanges zwischen Quetiapinverordnung und HAT- bzw. HDAC-Aktivität. Aufgrund des wegen multipler Testung anzupassenden Signifikanzniveaus ( $p = 0,05/4 = 0,0125$ ) war keiner der Vergleiche zwischen Patienten mit und ohne Quetiapinverordnung als statistisch signifikant einzustufen. Die niedrigere HAT-Aktivität bei Patienten mit Quetiapinverordnung am Ende der Studie verfehlte knapp die Signifikanz. Die HDAC-Aktivität bei Patienten mit Quetiapinverordnung war am Ende der Studie tendenziell höher.

**Tabelle 42: Zusammenhang zwischen Quetiapinverordnung und HAT- und HDAC-Aktivität**

Quetiapinverordnung		N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
HAT	ja	13	5,94	5,57	Z = -0,75
	nein	32	5,75	2,56	.45
HAT	ja	6	3,14	2,28	Z = -2,41
	nein	15	7,48	3,70	.016
HDAC	ja	13	718,26	450,07	Z = -0,50
	nein	32	648,93	401,52	.62
HDAC	ja	6	920,67	296,90	Z = -1,95
	nein	15	575,34	425,42	.05

### 4.3.4 Korrelationen zwischen HAT- bzw. HDAC-Aktivität und den klinischen Scores

Um eventuelle Zusammenhänge zwischen den Aktivitäten der HAT bzw. HDAC und den Outcomes der Patienten zu erkennen, wurden die Spearman-Korrelationskoeffizienten zwischen den HAT- und den HDAC-Werten einerseits und den Summenscores der klinischen Ratingskalen andererseits getrennt für die einzelnen Patientengruppen ermittelt.

#### **4.3.4.1 Depressive Patienten**

Bei den depressiven Patienten fanden sich zwei numerisch hohe Korrelationen zwischen der HAT-Aktivität zu Beginn ( $r = 0,63$ ) und der HDAC-Aktivität gegen Ende der Studie ( $r = -0,67$ ) und dem in der sechsten Studienwoche ermittelten HAMD-Score. Diese sind jedoch nicht als signifikant zu betrachten, da das Signifikanzniveau aufgrund der parallel durchgeführten Korrelationen auf  $p = 0,05/16 = 0,003$  korrigiert werden musste.

Bei der MADRS-Bewertungsskala fanden sich zwei numerisch hohe Korrelationen zwischen der HAT-Aktivität zu Beginn ( $r = 0,54$ ) und der HDAC-Aktivität gegen Ende der Studie ( $r = -0,62$ ) und dem in der sechsten Studienwoche ermittelten MADRS-Score. Diese verfehlten jedoch aufgrund des geringen Stichprobenumfangs die Signifikanz.

Bei der BDI-Skala fand sich eine numerisch hohe Korrelation zwischen der HDAC-Aktivität gegen Ende der Studie ( $r = -0,56$ ) und dem in der sechsten Studienwoche ermittelten BDI-Score.

#### **4.3.4.2 Bipolar-depressive Patienten**

Bei den bipolar-depressiven Patienten fand sich zwischen dem Summenscore der Hamilton-Skala in Woche 2 und der HAT-Aktivität bei Studienende eine numerisch hohe Korrelation ( $r = -1,00$ ), die jedoch aufgrund der sehr geringen Stichprobengröße als fragwürdig zu bezeichnen ist. Eine weitere, recht hohe Korrelation von  $r = 0,71$  ergab sich zwischen dem HAMD-Score Woche 4 und der HDAC-Aktivität am Ende der Studie. Diese war jedoch wegen der geringen Stichprobengröße nicht signifikant.

Numerisch hohe Korrelationen waren zwischen den MADRS-Scores von Woche 4 und der HDAC-Aktivität am Ende der Studie ( $r = 0,71$ ), zwischen den MADRS-Scores Woche 6 und der HAT-Aktivität am Ende der Studie ( $r = 0,70$ ) sowie zwischen den MADRS-Scores Woche 6 und der HDAC-Aktivität am Anfang der Studie ( $r = 0,75$ ) feststellbar. Diese waren jedoch aufgrund der geringen Stichprobengrößen nicht signifikant.

Unter Berücksichtigung der Höhe der Korrelationen und der Stichprobengrößen zeigten sich bei den BDI-Scores keine nennenswerten Zusammenhänge zu den Laborparametern.

Zwischen den YMRS-Scores Woche 4 und der HDAC-Aktivität am Ende der Studie zeigte sich eine numerisch hohe Korrelation von  $r = 0,85$ , die jedoch nach Korrektur des Signifikanzniveaus nicht mehr als signifikant zu betrachten war.

#### **4.3.4.3 Bipolar-manische Patienten**

Numerisch hohe Korrelationen zeigten sich zwischen den HAMD-Scores Woche 4 ( $r = 0,87$ ) und Woche 6 ( $r = 0,70$ ) und der HDAC-Aktivität am Ende der Studie. Diese waren jedoch wiederum aufgrund der geringen Stichprobengrößen nicht als signifikant anzusehen.

Numerisch hohe Korrelationen waren zwischen dem MADRS-Score Woche 2 und der HAT-Aktivität am Ende der Studie ( $r = 0,70$ ) und der HDAC-Aktivität am Ende der Studie ( $r = -0,90$ ) feststellbar, die jedoch wegen geringer Stichprobengröße und Korrektur des Signifikanzniveaus die Signifikanz verfehlten.

Numerisch hohe Korrelationen waren zwischen dem BDI-Score am Anfang der Studie und der HAT-Aktivität am Ende der Studie ( $r = 0,90$ ) und der HDAC-Aktivität am Ende der Studie ( $r = -0,80$ ) feststellbar, die jedoch wegen geringer Stichprobengröße und Korrektur des Signifikanzniveaus die Signifikanz verfehlten. Weitere derartige Zusammenhänge zeigten sich zwischen dem BDI-Score Woche 2 und der HAT-Aktivität am Ende der Studie ( $r = 0,87$ ), zwischen dem BDI-Score Woche 4 und der HDAC-Aktivität zu Beginn der Studie ( $r = -0,74$ ) und zwischen dem BDI-Score Woche 6 und der HAT-Aktivität am Ende der Studie ( $r = 0,90$ ) sowie der HDAC-Aktivität am Ende der Studie ( $r = -0,70$ ).

Numerisch hohe Korrelationen zwischen den YMRS-Gesamtscores und den Laborparametern ergaben sich zu folgenden Zeitpunkten: YMRS-Score Woche 2 mit HAT-Aktivität zu Beginn der Studie ( $r = -0,74$ ), YMRS-Score Woche 4 mit HAT-Aktivität zu Beginn der Studie ( $r = -0,70$ ), YMRS-Score Woche 4 mit HDAC-Aktivität am Ende der Studie ( $r = -0,80$ ), YMRS-Score Woche 6 mit HDAC-Aktivität am Ende der Studie ( $r = -0,70$ ), für die allerdings auch gilt, dass sie wegen der zu geringen Stichprobengrößen lediglich als erste Hinweise zu betrachten sind.

## 4.3.5 Zusammenhang zwischen Early Improvement und Aktivität der HAT und HDAC

Sollten die beiden Enzyme (HAT und/oder HDAC) einen prädiktiven Wert für den Outcome der hier untersuchten Patienten haben, wäre davon auszugehen, dass sich die Enzymaktivitäten zwischen sogenannten Early Improver und Non-Early Improver unterscheiden. Der Klärung dieser Frage ist das nachfolgende Kapitel gewidmet.

### 4.3.5.1 Early Improvement nach HAMD

Zunächst wurden die Unterschiede in den HAT- und HDAC-Aktivitäten zwischen den nach der HAMD-Beurteilungsskala identifizierten Early Improver getestet.

#### 4.3.5.1.1 Depressive Patienten

Beide Gruppen unterscheiden sich nicht bedeutsam hinsichtlich ihrer HAT- und HDAC-Aktivität (Mann-Whitney-U-Test). Innerhalb der Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten: HAT Woche 0 versus Woche 6: Early Improver,  $Z = -1,07$ ,  $p = 0,28$ , Non-Early Improver,  $Z = -0,37$ ,  $p = 0,72$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test), HDAC Woche 0 versus Woche 6: Early Improver,  $Z = 0,00$ ,  $p = 1,00$ , Non-Early Improver,  $Z = -1,46$ ,  $p = 0,14$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test) (siehe Tab. 43).

**Tabelle 43: Early Improver bzgl. HAT und HDAC bei depressiven Patienten**

Early Improver (HAMD-2 < 80% HAMD-0)		N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
<b>HAT</b> Woche 0	ja	14	5,48	3,20	$Z = -0,62$
	nein	12	7,31	5,13	.56
<b>HAT</b> Woche 6	ja	3	4,06	4,65	$Z = -0,35$
	nein	4	4,98	3,50	.86
<b>HDAC</b> Woche 0	ja	14	732,87	506,42	$Z = -0,70$
	nein	10	523,40	190,38	.51
<b>HDAC</b> Woche 6	ja	3	807,61	566,55	$Z = -0,35$
	nein	4	802,16	331,36	.86

#### 4.3.5.1.2 Bipolar-depressive Patienten

Bei Patienten mit bipolar-depressiver Störung findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen der HAT- und der HDAC-Aktivität der Early und Non-Early Improver. Dadurch, dass hier die bipolar-manischen Patienten nicht betrachtet

wurden, reduzierten sich die Fallzahlen weiter und zu Woche 6 konnten keine Vergleiche mehr gerechnet werden. Innerhalb der Gruppe der Early Improver zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten: HAT Woche 0 versus Woche 6:  $Z = -0,54$ ,  $p = 0,59$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test), HDAC Woche 0 versus Woche 6:  $Z = -1,07$ ,  $p = 0,29$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test) (siehe Tab. 44).

**Tabelle 44: Early Improver bzgl. HAT und HDAC bei bipolar-depressiven Patienten**

Early Improver (HAMD-2 < 80% HAMD-0)		N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
<b>HAT</b> Woche 0	ja	6	7,32	4,69	$Z = 0,26$ .91
	nein	3	5,41	2,01	
<b>HAT</b> Woche 6	ja	3	5,65	2,37	
	nein	0			
<b>HDAC</b> Woche 0	ja	6	460,36	513,24	$Z = -0,52$ .71
	nein	3	575,28	332,46	
<b>HDAC</b> Woche 6	ja	3	549,66	609,03	
	nein	0			

#### 4.3.5.2 Early Improvement nach MADRS

Die gleichen Berechnungen wurden nachfolgend für die MADRS-Ratingskala und die beiden Enzymaktivitäten vorgenommen.

##### 4.3.5.2.1 Depressive Patienten

In der Gruppe der Patienten mit Depression finden sich die im Zusammenhang mit der HAMD-Skala bekannten Verhältnisse ebenfalls wieder: Die HAT- und die HDAC-Aktivität unterscheiden sich nicht bedeutsam zwischen Early Improver und Non-Early Improver. Innerhalb der Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten: HAT Woche 0 versus Woche 6: Early Improver,  $Z = -0,37$ ,  $p = 0,72$ , Non-Early Improver,  $Z = -0,94$ ,  $p = 0,35$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test), HDAC Woche 0 versus Woche 6: Early Improver,  $Z = -0,73$ ,  $p = 0,47$ , Non-Early Improver,  $Z = -0,11$ ,  $p = 0,92$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test) (siehe Tab. 45).

**Tabelle 45: HAT- und HDAC-Werte bei Early Improver nach MADRS – depressive Patienten**

Early Improver (MADRS-2 < 80% MADRS-0)	N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
----------------------------------------	---	------------	-----------	----------------------------------

Early Improver (MADRS-2 < 80% MADRS-0)		N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
<b>HAT</b> Woche 0	ja	16	6,18	4,88	Z = -0,62
	nein	9	6,65	3,45	.56
<b>HAT</b> Woche 6	ja	4	6,73	6,04	Z = -0,21
	nein	6	4,87	3,04	.91
<b>HDAC</b> Woche 0	ja	16	690,76	324,97	Z = -0,40
	nein	9	885,32	560,83	.72
<b>HDAC</b> Woche 6	ja	4	788,73	503,31	Z = 0,00
	nein	6	897,95	485,17	1.00

#### 4.3.5.2.2 Bipolar-depressive Patienten

In der Gruppe der bipolar-depressiven Patienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der HDAC-Aktivität am Beginn der Studie. Die Early Improver wiesen eine signifikant höhere Aktivität als die Non-Early Improver auf ( $Z = -2,45$ ,  $p = 0,01$ , Mann-Whitney-U-Test). Dieser Trend setzte sich bis zum Ende der Studie fort, konnte jedoch wegen der geringen Stichprobengrößen nicht statistisch untermauert werden (siehe Tab. 46). Ein umgekehrtes Bild zeigte sich bei der HAT-Aktivität mit tendenziell höherer Aktivität bei den Non-Early Improver, die allerdings die Signifikanz verfehlte. Innerhalb der Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten: HAT Woche 0 versus Woche 6: Early Improver,  $Z = -0,45$ ,  $p = 0,66$ , Non-Early Improver,  $Z = -1,83$ ,  $p = 0,07$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test), HDAC Woche 0 versus Woche 6: Early Improver,  $Z = -1,34$ ,  $p = 0,18$ , Non-Early Improver,  $Z = -1,46$ ,  $p = 0,14$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test).

**Tabelle 46: HAT- und HDAC-Werte bei Early Improver nach MADRS – bipolar depressive Patienten**

Early Improver (MADRS-2 < 80% MADRS-0)		N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
<b>HAT</b> Woche 0	ja	3	6,00	2,12	Z = -0,41
	nein	8	7,52	3,83	.78
<b>HAT</b> Woche 6	ja	2	4,28	,33	Z = -1,86
	nein	4	9,59	2,51	.13
<b>HDAC</b> Woche 0	ja	3	896,91	539,28	Z = -2,45
	nein	8	234,45	97,75	<b>.01</b>
<b>HDAC</b> Woche 6	ja	2	691,24	788,41	Z = 0,00
	nein	4	397,11	220,78	1.00

### 4.3.5.3 Early Improvement nach BDI

Des Weiteren wurden die Veränderungen der Enzymaktivitäten bei den Early Improvern, die anhand der BDI-Skala ermittelt wurden, überprüft.

#### 4.3.5.3.1 Depressive Patienten

Wie in der folgenden Tabelle 47 ersichtlich, unterscheiden sich beide Gruppen nicht bedeutsam hinsichtlich ihrer HAT- und HDAC-Aktivität (Mann-Whitney-U-Test).

**Tabelle 47: HAT- und HDAC-Werte bei Early Improver nach BDI – depressive Patienten**

Early Improver (BDI-2 < 80% BDI-0)		N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
<b>HAT</b> Woche 0	ja	14	6,51	4,94	Z = -0,11
	nein	11	6,14	3,67	.94
<b>HAT</b> Woche 6	ja	4	6,73	6,04	Z = -0,21
	nein	6	4,87	3,04	.91
<b>HDAC</b> Woche 0	ja	14	704,19	342,63	Z = -0,11
	nein	11	832,85	518,68	.94
<b>HDAC</b> Woche 6	ja	4	788,73	503,31	Z = 0,00
	nein	6	897,95	485,17	1.00

Innerhalb der Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten: HAT Woche 0 versus Woche 6: Early Improver,  $Z = -0,37$ ,  $p = 0,72$ , Non-Early Improver,  $Z = -0,94$ ,  $p = 0,35$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test), HDAC Woche 0 versus Woche 6: Early Improver,  $Z = -0,73$ ,  $p = 0,47$ , Non-Early Improver,  $Z = -0,11$ ,  $p = 0,92$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test) (siehe Tab. 47).

#### 4.3.5.3.2 Bipolar-depressive Patienten

Bei Patienten mit bipolar-depressiver Störung unterschieden sich die Early und Non-Early Improver zu Beginn der Studie nicht signifikant. Zum Ende der Studie war keine statistische Testung möglich, da lediglich Daten von einem Early Improver vorlagen (siehe Tab. 48). Innerhalb der Gruppe der Non-Early Improver zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten: HAT Woche 0 versus Woche 6:  $Z = -1,48$ ,  $p = 0,14$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test), HDAC Woche 0 versus Woche 6:  $Z = -0,14$ ,  $p = 0,89$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test).

**Tabelle 48: HAT- und HDAC-Werte bei Early Improver nach BDI – bipolar-depressive Patienten**

<b>Early Improver</b> (BDI-2 < 80% BDI-0)		<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Std. Abw.</b>	<b>Exakte Sig.</b> <b>(2-seitig) U-Test</b>
<b>HAT</b> Woche 0	ja	3	7,11	1,28	Z = -1,48 .18
	nein	7	5,72	1,03	
<b>HAT</b> Woche 6	ja	1	8,37	---	
	nein	5	7,71	3,75	
<b>HDAC</b> Woche 0	ja	3	377,54	377,60	Z = -1,03 .38
	nein	7	472,21	449,35	
<b>HDAC</b> Woche 6	ja	1	266,51	---	
	nein	5	540,88	452,89	

#### 4.3.5.4 Early Improvement nach YMRS bei bipolar-manischen Patienten

Im Anschluss an die bisherigen Berechnungen wurde auch geprüft, ob bei den anhand der YMRS ermittelten Early Improver ein Unterschied zwischen den HAT- und HDAC-Enzymaktivitäten vorliegt.

Bei den in Tabelle 49 ersichtlichen geringen Stichprobengrößen ist eine statistische Testung nicht sinnvoll durchführbar. In der Gruppe der Non-Early Improver zeigte sich eine geringe HAT-Aktivität zu Beginn der Studie, die bis zum Ende deutlich anstieg, während die HDAC-Aktivität in beiden Gruppen im Verlauf abnahm.

**Tabelle 49: HAT- und HDAC-Werte bei Early Improver nach YMRS – bipolar-manische Patienten**

<b>Early Improver</b> (YMRS-2 < 80% YMRS-0)		<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Std. Abw.</b>
<b>HAT</b> Woche 0	ja	3	6,69	4,66
	nein	3	0,87	0,25
<b>HAT</b> Woche 6	ja	2	4,59	4,55
	nein	3	6,29	4,08
<b>HDAC</b> Woche 0	ja	3	715,25	235,07
	nein	3	805,83	531,71
<b>HDAC</b> Woche 6	ja	2	564,51	39,96
	nein	3	503,86	61,59

### 4.3.6 Zusammenhang zwischen Respondern und Aktivität der HAT und HDAC

Beim Zusammenhang zwischen Respondern in der MADRS und der Aktivität der HAT und HDAC konnte aufgrund der geringen Gruppenbesetzungen lediglich auf die Gruppe der depressiven Patienten zurückgegriffen werden.

**Tabelle 50: HAT- und HDAC-Werte bei Responder nach MADRS – depressive Patienten**

Responder (MADRS-6 mind. – 50% zu Woche 0)	N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test	
<b>HAT</b>	ja	5	4,06	2,54	Z = -2,03
Woche 0	nein	7	7,47	3,29	.05
<b>HAT</b>	ja	5	3,72	3,21	Z = -1,36
Woche 6	nein	5	7,50	4,67	.22
<b>HDAC</b>	ja	5	839,85	421,72	Z = -0,24
Woche 0	nein	7	850,37	550,96	.88
<b>HDAC</b>	ja	5	1109,98	445,99	Z = -1,98
Woche 6	nein	5	598,54	359,16	.06

Tendenziell besteht bei den Respondern zu Beginn der Studie eine geringere HAT-Aktivität (Z = -2,03, p = 0,05, U-Test). Da die Signifikanz aufgrund multiplen Testens adjustiert werden musste (p = 0,05/4 = 0,0125), ist dieser Unterschied nicht als signifikant zu betrachten. Am Ende der Studie bestand dieser Unterschied in den Mittelwerten weiter, wegen der geringen Stichprobengrößen wird jedoch erneut die Signifikanz verfehlt. Obwohl sich die HDAC-Aktivität zu Beginn der Studie in beiden Gruppen ähnlich gestaltete, lag am Ende der Studie bei den Respondern tendenziell eine höhere HDAC-Aktivität vor als bei den Non-Respondern (Z = -1,98, p = 0,06, U-Test).

Eine Berechnung hinsichtlich der YMRS war nicht sinnvoll, da es bei den bipolarmanischen Patienten zum Ende der Studie lediglich drei Respondern gab.

### 4.3.7 Zusammenhang zwischen Remittern und Aktivität der HAT und HDAC

**Tabelle 51: HAT- und HDAC-Werte bei Remitter nach MADRS – depressive Patienten**

Remitter MADRS	N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
----------------	---	------------	-----------	-------------------------------

Remitter MADRS		N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
<b>HAT</b> Woche 0	ja	4	4,68	2,45	Z = -1,19
	nein	8	6,73	3,69	.28
<b>HAT</b> Woche 6	ja	4	4,23	3,46	Z = -0,85
	nein	6	6,53	4,80	.48
<b>HDAC</b> Woche 0	ja	4	751,06	429,63	Z = -0,68
	nein	8	893,45	524,44	.57
<b>HDAC</b> Woche 6	ja	4	1130,85	512,16	Z = -1,71
	nein	6	669,87	365,68	.11

Tendenziell bestand bei den Remittern zu Beginn der Studie eine geringere HAT-Aktivität. Am Ende der Studie besteht dieser Unterschied in den Mittelwerten weiter, wegen der geringen Stichprobengrößen werden jedoch keine Signifikanzen erreicht. Am Ende der Studie liegt bei den Remittern tendenziell eine höhere HDAC-Aktivität, die sich zu Beginn der Studie in beiden Gruppen ähnlich gestaltete, als bei den Non-Remittern vor ( $Z = -1,71$ ,  $p = 0,11$ , U-Test).

### 4.3.8 Zusammenhang zwischen Raucherstatus und HAT- und HDAC-Aktivität

Nachfolgend wurde untersucht, ob es einen Unterschied zwischen der Aktivität der HAT bzw. der HDAC und dem Raucherstatus der untersuchten Patienten gibt.

#### 4.3.8.1 Gesamtpatientenstichprobe

In der Gesamtstichprobe fanden sich zu Studienbeginn eine tendenziell höhere HAT-Aktivität und eine niedrigere HDAC-Aktivität bei Nichtrauchern im Vergleich zu Rauchern (siehe Tab. 52). Da hier jedoch für multiples Testen adaptiert werden musste ( $p = 0,05/4 = 0,0125$ ), sind diese Ergebnisse nicht als signifikant zu betrachten. Innerhalb der Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten: HAT Woche 0 versus Woche 6: Raucher,  $Z = -1,04$ ,  $p = 0,30$ , Nichtraucher,  $Z = -0,85$ ,  $p = 0,40$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test), HDAC Woche 0 versus Woche 6: Raucher,  $Z = -0,91$ ,  $p = 0,36$ , Nichtraucher,  $Z = -0,85$ ,  $p = 0,40$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test).

**Tabelle 52: HAT- und HDAC-Werte bei Rauchern und Nichtrauchern – Gesamtpatientenstichprobe**

	Raucher	N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
<b>HAT</b>	ja	31	5,16	3,76	Z = -2,44
Woche 0	nein	22	7,42	3,46	.015
<b>HAT</b>	ja	14	5,81	4,00	Z = -0,82
Woche 6	nein	7	7,10	3,73	.44
<b>HDAC</b>	ja	30	727,88	448,01	Z = -1,65
Woche 0	nein	21	517,05	321,44	.100
<b>HDAC</b>	ja	14	691,41	408,58	Z = -0,22
Woche 6	nein	7	639,20	465,96	.86

#### 4.3.8.2 Depressive Patienten

In der Gruppe der depressiven Patienten fanden sich eine tendenziell höhere HAT-Aktivität und eine niedrigere HDAC-Aktivität bei Nichtrauchern im Vergleich zu Rauchern (siehe Tab. 53).

**Tabelle 53: HAT- und HDAC-Werte bei Rauchern und Nichtrauchern – depressive Patienten**

	Raucher	N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
<b>HAT</b>	ja	16	4,82	3,29	Z = -2,17
Woche 0	nein	15	7,99	4,04	.03
<b>HAT</b>	ja	7	5,34	4,81	Z = -0,80
Woche 6	nein	3	6,23	3,42	.52
<b>HDAC</b>	ja	15	903,94	469,82	Z = -2,23
Woche 0	nein	14	510,15	252,24	.03
<b>HDAC</b>	ja	7	925,92	465,04	Z = -0,80
Woche 6	nein	3	687,06	523,53	.52

Da hier jedoch wiederum für multiples Testen adaptiert werden musste ( $p = 0,05/4 = 0,0125$ ), sind diese Ergebnisse nicht als signifikant zu betrachten. Innerhalb der Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten: HAT Woche 0 versus Woche 6: Raucher,  $Z = -0,34$ ,  $p = 0,74$ , Nichtraucher,  $Z = 0,00$ ,  $p = 1,00$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test), HDAC Woche 0 versus Woche 6: Raucher,  $Z = -0,17$ ,  $p = 0,87$ , Nichtraucher,  $Z = -1,07$ ,  $p = 0,29$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test). Zu Studienende befanden sich in der Gruppe der Nichtraucher lediglich noch 3 Personen, sodass die Aussagekraft sehr eingeschränkt ist.

### 4.3.8.3 Bipolar-depressive Patienten

In der Gruppe der bipolar-depressiven Patienten fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Aktivität der untersuchten Biomarker in Abhängigkeit vom Raucherstatus zu Beginn der Studie (siehe Tab. 54). Innerhalb der Gruppe der Nichtraucher zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten: HAT Woche 0 versus Woche 6:  $Z = -1,10$ ,  $p = 0,27$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test), HDAC Woche 0 versus Woche 6:  $Z = 0,00$ ,  $p = 1,00$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test). Da sich in der Gruppe der Raucher gegen Studienende lediglich 2 Patienten befanden, war eine statistische Testung nicht sinnvoll durchführbar.

**Tabelle 54: HAT- und HDAC-Werte bei Rauchern und Nichtrauchern – bipolar-depressive Patienten**

	Raucher	N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
<b>HAT</b> Woche 0	ja	9	6,67	4,09	$Z = -0,59$ .61
	nein	6	6,06	1,25	
<b>HAT</b> Woche 6	ja	2	7,96	0,56	
	nein	4	7,75	4,33	
<b>HDAC</b> Woche 0	ja	9	412,67	290,83	$Z = -0,24$ .86
	nein	6	496,81	487,57	
<b>HDAC</b> Woche 6	ja	2	278,84	17,43	
	nein	4	603,31	497,49	

### 4.3.8.4 Bipolar-manische Patienten

Bei den bipolar-manischen Patienten waren aufgrund der geringen bzw. nicht vorhandenen Nichtraucherzahlen keine statistischen Testungen zwischen den Gruppen möglich (siehe Tab. 55). Bei den Rauchern fällt im Vergleich zu den anderen Patientengruppen eine etwas geringere HAT-Aktivität zu Studienbeginn auf. Die HDAC-Aktivität der bipolar-manischen Patienten ist zwischen den HDAC-Werten der depressiven und der bipolar-depressiven Patienten angesiedelt. Innerhalb der Gruppe der Raucher zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten: HAT Woche 0 versus Woche 6:  $Z = -1,21$ ,  $p = 0,23$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test), HDAC Woche 0 versus Woche 6:  $Z = -1,48$ ,  $p = 0,14$  (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test).

**Tabelle 55: HAT- und HDAC-Werte bei Rauchern und Nichtrauchern – bipolarmanische Patienten**

	Raucher	N	Mittelwert	Std. Abw.
<b>HAT</b>	ja	6	3,74	4,35
Woche 0	nein	1	7,03	---
<b>HAT</b>	ja	5	5,61	3,79
Woche 6	nein	0		
<b>HDAC</b>	ja	6	760,54	371,02
Woche 0	nein	1	735,05	---
<b>HDAC</b>	ja	5	528,13	58,32
Woche 6	nein	0		

### 4.3.9 Zusammenhang zwischen Alter und HAT- und HDAC-Aktivität

Bei der Betrachtung der folgenden korrelativen Zusammenhänge wird der Fokus primär auf die absolute Höhe der Korrelationskoeffizienten gelegt. Aufgrund der geringen Stichprobengrößen und der parallelen Testungen sind Signifikanzen nicht zu erwarten. Dennoch können die Ergebnisse einen wichtigen hypothesengenerierenden Charakter für weitere Untersuchungen aufweisen.

#### 4.3.9.1 Kontrollgruppe

**Tabelle 56: Spearman-Korrelationen zwischen Alter und HAT- sowie HDAC-Werten in der Kontrollgruppe**

	Spearman-rho
HAT Woche 0	.17 p = .23 n = 54
HDAC Woche 0	.09 p = .53 n = 54

Wie in Tabelle 56 zu sehen ist, ergaben sich in der Kontrollgruppe niedrige Korrelationen zwischen dem Alter und der HAT- und HDAC-Aktivität, die als nicht bedeutsam anzusehen sind.

### 4.3.9.2 Gesamtstichprobe Patienten

In der Gesamtstichprobe der Patienten waren numerisch mittlere bis höhere Korrelationen vor allem am Ende der Studie zu beobachten (siehe Tab. 57). Je älter die Patienten waren, umso höher war die HAT-Aktivität und umso geringer die HDAC-Aktivität am Ende der Studie. Eine mittlere negative Korrelation zwischen dem Alter und der HDAC-Aktivität war ebenso zu Beginn der Studie feststellbar.

**Tabelle 57: Spearman-Korrelationen zwischen Alter und HAT- sowie HDAC-Werten in der Gesamtstichprobe der Patienten**

	Spearman-rho
HAT Woche 0	.04 p = .76 n = 54
HAT Woche 6	.44 p = .05 n = 21
HDAC Woche 0	-.31 p = .03 n = 52
HDAC Woche 6	-.60 p = .004 n = 21

### 4.3.9.3 Depressive Patienten

Bei den depressiven Patienten waren numerisch mittlere Korrelationen am Ende der Studie zu beobachten (siehe Tab. 58). Je älter die Patienten waren, umso höher war die HAT-Aktivität und umso geringer die HDAC-Aktivität am Ende der Studie. Einschränkend ist allerdings anzumerken, dass es sich hierbei lediglich um 10 Patienten handelt und somit auch die Signifikanzen nicht erreicht werden konnten.

**Tabelle 58: Spearman-Korrelationen zwischen Alter und HAT- sowie HDAC-Werten bei depressiven Patienten**

	Spearman-rho
HAT Woche 0	.19 p = .29 n = 32
HAT Woche 6	.46

	p = .18
	n = 10
HDAC Woche 0	-.09
	p = .62
	n = 30
HDAC Woche 6	-.44
	p = .20
	n = 10

#### 4.3.9.4 Bipolar-depressive Patienten

Ein durchaus vergleichbarer Alterseffekt zeigt sich hinsichtlich der Korrelationsmuster bei den bipolar-depressiven Patienten mit einer tendenziell positiven mittleren Korrelation zwischen Alter und HAT-Aktivität ( $\rho = 0,26$ ) und einer deutlichen negativen Korrelation zwischen Alter und HDAC-Aktivität am Ende der Studie ( $\rho = -0,83$ ) (siehe Tab. 59).

**Tabelle 59: Spearman-Korrelationen zwischen Alter und HAT- sowie HDAC-Werten bei bipolar-depressiven Patienten**

	Spearman-rho
HAT Woche 0	-.17
	p = .54
	n = 15
HAT Woche 6	.26
	p = .62
	n = 6
HDAC Woche 0	-.37
	p = .18
	n = 15
HDAC Woche 6	-.83
	p = .04
	n = 6

#### 4.3.9.5 Bipolar-manische Patienten

Die zuvor geschilderten Zusammenhänge finden sich bei den bipolar-manischen Patienten nicht. Die Ergebnisse dazu sind in Tabelle 60 dargestellt. Hier ist lediglich zu Beginn der Studie ein deutlicher negativer Zusammenhang zwischen Alter und HAT-Aktivität feststellbar ( $\rho = -0,61$ ).

**Tabelle 60: Spearman-Korrelationen zwischen Alter und HAT- sowie HDAC-Werten bei bipolar-manischen Patienten**

	Spearman-rho
HAT Woche 0	- .61 p = .15 n = 7
HAT Woche 6	.00 p = 1.00 n = 5
HDAC Woche 0	.11 p = .82 n = 7
HDAC Woche 6	-.20 p = .75 n = 5

### 4.3.10 Zusammenhang zwischen Geschlecht und HAT- und HDAC-Aktivität

#### 4.3.10.1 Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe ergaben sich keine bedeutsamen Unterschiede in der HAT- und HDAC-Aktivität zwischen Männern und Frauen (siehe Tab. 61).

**Tabelle 61: HAT- und HDAC-Werte bei Männern und Frauen – Kontrollgruppe**

	Geschlecht	N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
<b>HAT</b> Woche 0	Männer	26	4,49	3,61	Z = -0,21
	Frauen	28	4,42	2,86	.84
<b>HDAC</b> Woche 0	Männer	26	948,80	540,52	Z = -0,19
	Frauen	28	922,28	630,80	.85

#### 4.3.10.2 Gesamtstichprobe der Patienten

In der Gesamtstichprobe der Patienten ergaben sich keine bedeutsamen Unterschiede in der HAT- und HDAC-Aktivität zwischen Männern und Frauen (siehe Tab. 62).

**Tabelle 62: HAT- und HDAC-Werte bei Männern und Frauen – Gesamtstichprobe der Patienten**

	<b>Geschlecht</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Std. Abw.</b>	<b>Exakte Sig. (2-seitig) U-Test</b>
<b>HAT</b>	Männer	26	5,92	3,22	Z = 0,16
Woche 0	Frauen	28	6,22	4,23	.88
<b>HAT</b>	Männer	9	7,08	4,27	Z = -0,78
Woche 6	Frauen	12	5,62	3,59	.46
<b>HDAC</b>	Männer	25	629,89	405,76	Z = -0,19
Woche 0	Frauen	27	649,56	415,20	.85
<b>HDAC</b>	Männer	9	763,20	496,19	Z = -0,57
Woche 6	Frauen	12	607,11	355,56	.60

#### 4.3.10.3 Depressive Patienten

Bei den depressiven Patienten ergaben sich keine bedeutenden Unterschiede in der HAT- und HDAC-Aktivität zwischen Männern und Frauen (Tab. 63).

**Tabelle 63: HAT- und HDAC-Werte bei Männern und Frauen – depressive Patienten**

	<b>Geschlecht</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Std. Abw.</b>	<b>Exakte Sig. (2-seitig) U-Test</b>
<b>HAT</b>	Männer	14	5,86	2,31	Z = -0,30
Woche 0	Frauen	18	6,67	4,82	.78
<b>HAT</b>	Männer	4	7,11	5,73	Z = -0,43
Woche 6	Frauen	6	4,61	3,17	.76
<b>HDAC</b>	Männer	13	744,72	399,96	Z = -0,40
Woche 0	Frauen	17	682,99	440,67	.71
<b>HDAC</b>	Männer	4	899,37	653,43	Z = -0,43
Woche 6	Frauen	6	824,19	366,36	.76

#### 4.3.10.4 Bipolar-depressive Patienten

Bei den bipolar-depressiven Patienten ergaben sich keine auffallenden Unterschiede in der HAT- und HDAC-Aktivität zwischen Männern und Frauen (Tab. 64).

**Tabelle 64: HAT- und HDAC-Werte bei Männern und Frauen – bipolar-depressive Patienten**

	<b>Geschlecht</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Std. Abw.</b>	<b>Exakte Sig. (2-seitig) U-Test</b>
<b>HAT</b>	Männer	9	7,02	3,97	Z = -0,47
Woche 0	Frauen	6	5,54	1,37	.69
<b>HAT</b>	Männer	3	7,21	2,78	Z = -0,22
Woche 6	Frauen	3	8,43	4,42	0.83

	Geschlecht	N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
<b>HDAC</b>	Männer	9	472,66	429,19	Z = -0,12
Woche 0	Frauen	6	406,83	283,39	.96
<b>HDAC</b>	Männer	3	747,57	491,42	Z = -1,03
Woche 6	Frauen	3	242,73	94,58	.40

#### 4.3.10.5 Bipolar-manische Patienten

Bei den bipolar-manischen Patienten ergaben sich keine bedeutsamen Unterschiede in der HAT- und HDAC-Aktivität zwischen Männern und Frauen (Tab. 65).

**Tabelle 65: HAT- und HDAC-Werte bei Männern und Frauen – bipolar-manische Patienten**

	Geschlecht	N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
<b>HAT</b>	Männer	3	2,91	3,57	Z = -1,06
Woche 0	Frauen	4	5,24	4,78	.40
<b>HAT</b>	Männer	2	6,81	5,63	
Woche 6	Frauen	3	4,81	3,24	
<b>HDAC</b>	Männer	3	603,98	284,82	Z = -0,71
Woche 0	Frauen	4	871,59	366,88	.63
<b>HDAC</b>	Männer	2	514,31	83,26	
Woche 6	Frauen	3	537,34	54,92	

#### 4.3.11 Zusammenhang zwischen Alter bei Ersterkrankung und HAT- sowie HDAC-Aktivität

##### 4.3.11.1 Gesamtstichprobe der Patienten

In der Gesamtstichprobe der Patienten waren – ähnlich wie beim Alter – numerisch mittlere Korrelationen vor allem am Ende der Studie zu beobachten. Je älter die Patienten bei Ersterkrankung waren, umso höher war die HAT-Aktivität und umso geringer die HDAC-Aktivität am Ende der Studie. Eine mittlere negative Korrelation zwischen dem Alter und der HDAC-Aktivität war ebenso zu Beginn der Studie feststellbar (siehe Tab. 66).

**Tabelle 66: Spearman-Korrelationen zwischen HAT- und HDAC-Werten und Alter bei Ersterkrankung – Gesamtstichprobe der Patienten**

	Spearman-rho
HAT Woche 0	.12

	p = .41
	n = 51
HAT Woche 6	.44
	p = .05
	n = 20
HDAC Woche 0	-.33
	p = .02
	n = 49
HDAC Woche 6	-.48
	p = .03
	n = 20

#### 4.3.11.2 Depressive Patienten

Auch bei den depressiven Patienten ergab sich ein ähnliches Muster beim Alter bei Ersterkrankung. Auch hier waren gegen Ende der Studie ein mittlerer positiver Zusammenhang zur HAT-Aktivität und ein recht deutlicher negativer Zusammenhang zur HDAC-Aktivität feststellbar (Tab. 67). Dies bedeutet somit z.B., dass die HAT-Aktivität umso höher ist, je älter die Patienten bei Ersterkrankung sind. Je jünger die Patienten bei Ersterkrankung sind, umso höher ist die HDAC-Aktivität am Ende der Studie.

**Tabelle 67: Spearman-Korrelationen zwischen HAT- und HDAC-Werten und Alter bei Ersterkrankung – depressive Patienten**

	Spearman-rho
HAT Woche 0	.08
	p = .66
	n = 31
HAT Woche 6	.33
	p = .35
	n = 10
HDAC Woche 0	-.23
	p = .23
	n = 29
HDAC Woche 6	-.53
	p = .12
	n = 10

### 4.3.11.3 Bipolar-depressive Patienten

Deutlicher ausgeprägt ist diese Konstellation bei den bipolar-depressiven Patienten, wo ein hoher Zusammenhang zwischen Alter bei Ersterkrankung und HAT-Aktivität am Ende der Studie ( $\rho = 0,87$ ) und ein mittlerer Zusammenhang zur HDAC-Aktivität am Ende der Studie ( $\rho = -0,41$ ) besteht (Tab. 68). Allerdings muss immer wieder auf die geringen Stichprobengrößen verwiesen werden und damit darauf, dass es sich somit eher um hypothesengenerierende Ergebnisse handelt.

**Tabelle 68: Spearman-Korrelationen zwischen HAT- und HDAC-Werten und Alter bei Ersterkrankung – bipolar-depressive Patienten**

	Spearman-rho
HAT Woche 0	.03 p = .92 n = 13
HAT Woche 6	.87 p = .05 n = 5
HDAC Woche 0	-.55 p = .05 n = 13
HDAC Woche 6	-.41 p = .49 n = 5

### 4.3.11.4 Bipolar-manische Patienten

Ein wiederum ähnliches Muster ist auch bei den bipolar-manischen Patienten am Ende der Studie mit Korrelationen von  $\rho = 0,56$  zwischen Alter bei Ersterkrankung und HAT-Aktivität und  $\rho = -0,56$  zur HDAC-Aktivität zu beobachten (Tab. 69).

**Tabelle 69: Spearman-Korrelationen zwischen HAT- und HDAC-Werten und Alter bei Ersterkrankung – bipolar-manische Patienten**

	Spearman-rho
HAT Woche 0	.00 p = 1.00 n = 7
HAT Woche 6	.56 p = .32 n = 5

HDAC Woche 0	.02 p = .97 n = 7
HDAC Woche 6	-.56 p = .32 n = 5

## 4.3.12 Zusammenhang zwischen psychischen Krankheiten in der Familie und HAT- sowie HDAC-Aktivität

### 4.3.12.1 Gesamtstichprobe der Patienten

Unterschiede in der Gesamtstichprobe der Patienten mit und ohne psychische Krankheiten in der Familie traten gegen Ende der Studie auf. Diejenigen mit familiärer Belastung wiesen eine signifikant geringere HAT-Aktivität und eine tendenziell höhere HDAC-Aktivität auf als diejenigen, die ohne familiäre Belastung waren (siehe Tab. 70).

**Tabelle 70: HAT- und HDAC-Werte bei psychischen Krankheiten in der Familie ja/nein – Gesamtstichprobe der Patienten**

Psychische Krankheiten in der Familie	N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
<b>HAT</b> Woche 0	Ja 32	6,10	4,56	Z = 0,59
	Nein 22	6,05	2,17	.59
<b>HAT</b> Woche 6	Ja 12	4,30	3,24	Z = -2,70
	Nein 9	8,84	3,11	.007
<b>HDAC</b> Woche 0	Ja 31	666,69	371,55	Z = -1,07
	Nein 21	600,87	460,60	.28
<b>HDAC</b> Woche 6	Ja 12	831,31	447,17	Z = -1,92
	Nein 9	464,27	272,31	.06

### 4.3.12.2 Depressive Patienten

Tendenzielle Unterschiede bei den depressiven Patienten mit und ohne psychische Krankheiten in der Familie traten gegen Ende der Studie auf. Diejenigen mit familiärer Belastung wiesen eine eher geringere HAT-Aktivität und eine eher höhere HDAC-Aktivität auf als jene ohne familiäre Belastung (siehe Tab. 71).

**Tabelle 71: HAT- und HDAC-Werte bei psychischen Krankheiten in der Familie ja/nein – depressive Patienten**

Psychische Krankheiten in der Familie		N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
<b>HAT</b>	Ja	20	6,19	4,66	Z = -0,78
	Nein	12	6,52	2,26	.45
<b>HAT</b>	Ja	6	3,36	3,00	Z = -2,13
	Nein	4	8,98	3,79	.04
<b>HDAC</b>	Ja	19	717,87	365,32	Z = -0,32
	Nein	11	695,70	514,69	.77
<b>HDAC</b>	Ja	6	1072,59	409,29	Z = -1,92
	Nein	4	526,77	371,02	.07

#### 4.3.12.3 Bipolar-depressive Patienten

Ein ähnliches Bild wie bei den depressiven Patienten war bei den bipolar-depressiven Patienten feststellbar (siehe Tab. 72). Dies war jedoch wegen der geringen Stichprobengrößen statistisch nicht sinnvoll testbar.

**Tabelle 72: HAT- und HDAC-Werte bei psychischen Krankheiten in der Familie ja/nein – bipolar-depressive Patienten**

Psychische Krankheiten in der Familie		N	Mittelwert	Std. Abw.	Exakte Sig. (2-seitig) U-Test
<b>HAT</b>	Ja	7	7,07	4,58	Z = -0,12
	Nein	8	5,86	1,30	.96
<b>HAT</b>	Ja	2	4,28	0,33	
	Nein	4	9,59	2,51	
<b>HDAC</b>	Ja	7	543,58	464,81	Z = -0,93
	Nein	8	361,23	259,22	.40
<b>HDAC</b>	Ja	2	691,24	788,41	
	Nein	4	397,11	220,78	

#### 4.3.12.4 Bipolar-manische Patienten

Die deskriptiven Daten der bipolar-manischen Patienten haben aufgrund der geringen Stichprobengrößen leider keine Aussagekraft. Die Ergebnisse dazu sind in Tabelle 73 zusammengefasst.

**Tabelle 73: HAT- und HDAC-Werte bei psychischen Krankheiten in der Familie ja/nein – bipolar-manische Patienten**

Psychische Krankheiten in der Familie		N	Mittelwert	Std. Abw.
<b>HAT</b>	Ja	5	4,36	4,60

Psychische Krankheiten in der Familie		N	Mittelwert	Std. Abw.
Woche 0	Nein	2	3,97	4,33
<b>HAT</b>	Ja	4	5,70	4,37
Woche 6	Nein	1	5,25	---
<b>HDAC</b>	Ja	5	644,53	266,69
Woche 0	Nein	2	1037,83	428,19
<b>HDAC</b>	Ja	4	539,42	60,70
Woche 6	Nein	1	482,96	---

### 4.3.13 Zusammenhang zwischen Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) und HAT- sowie HDAC-Aktivität

#### 4.3.13.1 Gesamtstichprobe der Patienten

Insgesamt ergaben sich allenfalls mittlere Zusammenhänge zwischen den Enzymaktivitäten und den CTQ-Skalen. Es waren geringe bis mittlere Zusammenhänge zwischen der HAT-Aktivität am Ende der Studie und den Skalen emotionaler Missbrauch, körperliche Misshandlung und sexueller Missbrauch (negativer Zusammenhang) vorhanden (siehe Tab. 74). Ähnlich hohe Zusammenhänge bestanden zwischen der HDAC-Aktivität am Beginn der Studie und den Skalen sexueller Missbrauch und körperliche Vernachlässigung und zwischen der HDAC-Aktivität am Ende der Studie und den Skalen emotionaler Missbrauch, sexuelle Gewalt, sexueller Missbrauch und emotionale Vernachlässigung (negativer Zusammenhang).

**Tabelle 74: Spearman-Korrelationen zwischen HAT- sowie HDAC-Werten und CTQ-Werten – Gesamtstichprobe der Patienten**

	CTQ Gesamt	Emotionaler Missbrauch	Körperliche Misshandlung	Sexuelle Gewalt/ sexueller Missbrauch	Emotionale Vernachlässigung	Körperliche Vernachlässigung
HAT Woche 0	-,099 p = ,498 n = 49	-,072 p = ,617 n = 50	,102 p = ,479 n = 50	,073 p = ,615 n = 50	-,138 p = ,344 n = 49	-,134 p = ,355 n = 50
HAT Woche 6	,060 p = ,800 n = 20	,242 p = ,305 n = 20	,291 p = ,214 n = 20	-,267 p = ,255 n = 20	,046 p = ,848 n = 20	,044 p = ,855 n = 20
HDAC Woche 0	,061 p = ,684 n = 47	-,123 p = ,406 n = 48	-,036 p = ,808 n = 48	,237 p = ,105 n = 48	,120 p = ,421 n = 47	,251 p = ,085 n = 48

HDAC Woche 6	,115 p = ,628 n = 20	,222 p = ,347 n = 20	,010 p = ,967 n = 20	,204 p = ,389 n = 20	-,291 p = ,213 n = 20	,094 p = ,694 n = 20
--------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	-----------------------------	----------------------------

### 4.3.13.2 Depressive Patienten

Mittlere positive Zusammenhänge waren bei den depressiven Patienten zwischen der HDAC-Aktivität zu Beginn der Studie und den Skalen körperliche Misshandlungen, sexuelle Gewalt, sexueller Missbrauch und körperliche Vernachlässigung vorhanden, der Zusammenhang zur Skala emotionale Vernachlässigung war hingegen negativ. Ein hoher positiver Zusammenhang zwischen HAT-Aktivität am Ende der Studie und der Skala emotionale Vernachlässigung ( $\rho = 0,81$ ) trat ebenso auf wie ein hoher negativer Zusammenhang zu dieser Skala hinsichtlich der HDAC-Aktivität ( $\rho = -0,70$ ).

**Tabelle 75: Spearman-Korrelationen zwischen HAT- sowie HDAC-Werten und CTQ-Werten – depressive Patienten**

	Gesamtwert	Emotionaler Missbrauch	Körperliche Misshandlung	Sexuelle Gewalt/sexueller Missbrauch	Emotionale Vernachlässigung	Körperliche Vernachlässigung
HAT Woche 0	-.10 p = .60 n = 29	-.10 p = .60 n = 30	-.04 p = .82 n = 30	.11 p = .57 n = 30	-.08 p = .68 n = 29	-.16 p = .41 n = 30
HAT Woche 6	.17 p = .67 n = 9	.03 p = .95 n = 9	.07 p = .86 n = 9	-.21 p = .59 n = 9	.81 p = .01 n = 9	-.05 p = .90 n = 9
HDAC Woche 0	.01 p = .95 n = 27	-.04 p = .83 n = 28	.26 p = .18 n = 28	.32 p = .09 n = 28	-.26 p = .19 n = 27	.30 p = .12 n = 28
HDAC Woche 6	-.02 p = .97 n = 9	.34 p = .37 n = 9	.27 p = .48 n = 9	.06 p = .88 n = 9	-.70 p = .04 n = 9	.00 p = 1.00 n = 9

### 4.3.13.3 Bipolar-depressive Patienten

Ein etwas anderes Bild – siehe Tabelle 76 – zeigte sich bei den bipolar-depressiven Patienten am Ende der Studie mit beiderseits negativen Zusammenhängen zwischen HAT- und HDAC-Aktivität und der Skala emotionale Vernachlässigung. Des Weiteren fallen der hohe negative Zusammenhang zwischen HAT-Aktivität am Ende der

Studie und der Skala sexuelle Gewalt/sexueller Missbrauch ( $\rho = -0,85$ ) sowie die mittleren positiven Zusammenhänge zwischen HAT-Aktivität am Ende der Studie und den Skalen körperliche Misshandlung und emotionaler Missbrauch auf. Im Unterschied zu den depressiven Patienten fallen ebenso die mittleren negativen Korrelationen der HDAC-Aktivität am Beginn der Studie zu den Skalen emotionaler Missbrauch und körperliche Misshandlung auf.

**Tabelle 76: Spearman-Korrelationen zwischen HAT- sowie HDAC-Werten und CTQ-Werten – bipolar-depressive Patienten**

	Gesamtwert	Emotionaler Missbrauch	Körperliche Misshandlung	Sexuelle Gewalt/sexueller Missbrauch	Emotionale Vernachlässigung	Körperliche Vernachlässigung
HAT Woche 0	-.03 p = .92 n = 13	-.06 p = .84 n = 13	.27 p = .38 n = 13	.04 p = .90 n = 13	-.12 p = .71 n = 13	-.11 p = .72 n = 13
HAT Woche 6	-.26 p = .62 n = 6	.32 p = .54 n = 6	.46 p = .36 n = 6	-.85 p = .03 n = 6	-.49 p = .33 n = 6	.21 p = .69 n = 6
HDAC Woche 0	-.27 p = .37 n = 13	-.45 p = .13 n = 13	-.46 p = .11 n = 13	.19 p = .54 n = 13	.41 p = .17 n = 13	.10 p = .74 n = 13
HDAC Woche 6	.31 p = .54 n = 6	.46 p = .35 n = 6	.21 p = .69 n = 6	.17 p = .75 n = 6	-.43 p = .40 n = 6	.09 p = .86 n = 6

#### 4.3.13.4 Bipolar-manische Patienten

Die Zusammenhänge bei den bipolar-manischen Patienten sind wegen der geringen Zellenbesetzungen äußerst zurückhaltend zu interpretieren. Es fanden sich hohe Zusammenhänge am Ende der Studie (Tab. 77), wobei sich das Vorzeichen der Korrelationen im Vergleich zu den anderen beiden Patientengruppen zum Teil umkehrte.

**Tabelle 77: Spearman-Korrelationen zwischen HAT- sowie HDAC-Werten und CTQ-Werten – bipolar-manische Patienten**

	Gesamtwert	Emotionaler Missbrauch	Körperliche Misshandlung	Sexuelle Gewalt/sexueller Missbrauch	Emotionale Vernachlässigung	Körperliche Vernachlässigung
HAT Woche	-.04 p = .94	-.02 p = .97	*	*	-.23 p = .61	.28 p = .54

0	n = 7	n = 7			n = 7	n = 7
HAT	.46	.62	*	*	-.87	.46
Woche	p = .43	p = .27			p = .05	p = .43
6	n = 5	n = 5			n = 5	n = 5
HDAC	.00	-.18	*	*	.38	-.03
Woche	p = 1.00	p = .70			p = .40	p = .94
0	n = 7	n = 7			n = 7	n = 7
HDAC	-.72	-.87	*	*	.98	-.72
Woche	p = .17	p = .05			p = .01	p = .17
6	n = 5	n = 5			n = 5	n = 5

\*Wegen identischer Skalenwerte und damit verbundener Rangbindungen wurden bei dem geringen Stichprobenumfang keine Koeffizienten berechnet.

## 5 Diskussion

Das gesamte Patientenkollektiv setzte sich aus 45 Patienten zusammen. Bei 24 Studienteilnehmern (53,3%) lag eine depressive und bei 21 (46,7%) eine bipolare Erkrankung nach DSM-IV vor; davon waren 14 bipolar-depressiv (31,1% der Gesamtstichprobe, 66,7% der bipolaren Patienten) und 7 bipolar-manisch (15,6% der Gesamtstichprobe, 33,3% der bipolaren Patienten).

Für die Auswertung der Laborwerte (die Biomarker HAT und HDAC) lagen zusätzlich Daten von weiteren 9 Patienten vor, bei denen jedoch die klinischen Werte nicht zur Verfügung standen.

Bei der folgenden Diskussion ist grundsätzlich zu bemerken, dass in der vorliegenden Stichprobe relativ geringe Stichprobengrößen vorlagen und durch die zusätzliche Aufspaltung der Patienten mit bipolarer Störung in bipolar-depressive und bipolar-manische Patienten weitere Teilstichproben mit geringen Größen entstanden. Dadurch war die Erreichung statistischer Signifikanzen deutlich erschwert (Bortz & Weber, 2005), sodass im Folgenden die erhaltenen Ergebnisse oftmals hinsichtlich ihrer Tendenzen oder Koeffizienten bezüglich ihrer absoluten Höhe statt ihrer Signifikanz betrachtet werden. Dies entspricht eher einem explorativen Vorgehen, kann jedoch für weiterführende Studien mit größeren Stichproben wertvolle Anregungen liefern.

### 5.1 Klinische Parameter

#### 5.1.1 Änderungen der Scores der angewendeten Ratingskalen im Verlauf der Studie

In keiner der drei Gruppen veränderten sich die HAMD-Scores signifikant im Studienverlauf. Zu Beginn (Woche 0) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die depressiven Patienten wiesen signifikant höhere HAMD-Scores auf als die bipolar-manischen Patienten. Bei Woche 2 war ebenso ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar. Die bipolar-manischen Patienten wiesen signifikant höhere HAMD-Scores auf als die bipolar-depressiven Patienten. Zu den weiteren Zeitpunkten (Woche 4 und 6) unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich ihrer HAMD-Scores nicht. Am Ende der Studie waren die depressiven und die bipolar-depressiven Patienten hinsichtlich ihrer Mittelwerte von

einer mittelgradigen depressiven Symptomatik zu einer leichten depressiven Symptomatik gewechselt (DGPPN et al., 2015), sodass von einem entsprechenden Therapieerfolg auszugehen ist. Bei den bipolar-manischen Patienten war sowohl am Anfang als auch am Ende der Studie eine leichte depressive Symptomatik feststellbar, die mit der Symptomatik der Erkrankung korrespondiert (Deisenhammer & Hausmann, 2012). Unter Umständen könnten hier auch Mischzustände vorgelegen haben.

In keiner der drei Gruppen veränderten sich die MADRS-Scores signifikant im Studienverlauf. Wie zu erwarten, waren bei den bipolar-manischen Patienten die MADRS-Scores am Anfang (Woche 0) am niedrigsten. Die Post-hoc-Tests ergaben, dass die depressiven Patienten und die bipolar-depressiven Patienten signifikant höhere MADRS-Scores aufwiesen als die bipolar-manischen Patienten. Dieser Unterschied war zu den weiteren Zeitpunkten zwischen den Gruppen jedoch nicht mehr signifikant. Bei den depressiven Patienten veränderten sich die mittleren MADRS-Scores zum Ende der Studie in Richtung einer leichten depressiven Symptomatik, während sich diese zu Beginn der Studie im Bereich einer mittelgradigen depressiven Symptomatik befanden (DGPPN et al., 2015). Die Scores der bipolar-depressiven Patienten befanden sich auch gegen Ende der Studie in der MADRS weiterhin im Bereich einer mittelgradigen depressiven Erkrankung. Die bipolar-manischen Patienten befanden sich zu beiden Zeitpunkten (Beginn und Ende) im Bereich einer leichten depressiven Symptomatik, was wiederum angesichts der Charakteristik der Erkrankung plausibel erscheint, da die Ausprägung der depressiven Symptomatik als vergleichsweise weniger ausgeprägt beschrieben wird bzw. dies als Hinweis für einen gewissen Grad an Mischzuständen verstanden werden kann (Deisenhammer & Hausmann, 2012).

In keiner der drei Gruppen veränderten sich die YMRS-Scores signifikant im Studienverlauf. Zu allen vier Zeitpunkten unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich ihrer YMRS-Scores. Zu sämtlichen Zeitpunkten wiesen die bipolar-manischen Patienten signifikant höhere YMRS-Scores auf als die depressiven Patienten. Zum Zeitpunkt 6 Wochen bestand zusätzlich noch ein signifikanter Unterschied zwischen den bipolar-depressiven und den bipolar-manischen Patienten. Bei den bipolar-manischen Patienten zeigte sich jedoch eine tendenzielle Reduktion dahin gehend, dass sich der Mittelwert von einem Wert, der sich im klinisch auffälligen Bereich

befand, bis hin zu einem Mittelwert, der ein Ansprechen auf die Behandlung anzeigt, entwickelte (Amsterdam & Shults, 2010; Medda et al., 2015).

In allen drei Gruppen unterschieden sich die Verläufe der BDI-Scores über die verschiedenen Zeitpunkte nicht signifikant. Zu Beginn der Studie (Woche 0) unterschieden sich die Gruppen signifikant in ihren BDI-Scores. Die Post-hoc-Tests ergaben, dass die bipolar-manischen Patienten bedeutsam niedrigere BDI-Scores aufwiesen als die bipolar-depressiven und die depressiven. Zu Woche 2 und Woche 4 waren ebenso signifikante Unterschiede vorhanden, allerdings erbrachten die Post-hoc-Tests zu beiden Zeitpunkten lediglich signifikante Unterschiede zwischen den depressiven Patienten und den bipolar-manischen Patienten. Zum Zeitpunkt 6 Wochen unterschieden sich die drei Gruppen knapp nicht mehr signifikant in ihren BDI-Scores. Bei den depressiven Patienten veränderten sich die BDI-Werte während des Studienverlaufs vom mittelgradigen in den leichtgradigen Bereich, bei den bipolar-depressiven Patienten waren beide Werte im leichtgradigen Bereich anzusiedeln, während bei den bipolar-manischen Patienten zu Beginn und Ende der Studie laut Selbsteinschätzungen im BDI keine depressive Symptomatik vorlag (DGPPN et al., 2015). Somit sind die Selbsteinschätzungen der Patienten leicht besser zu werten als die Fremdeinschätzungen, was als gängiger Befund in der Literatur berichtet wird. In einer Meta-Analyse berichteten Achenbach und Kollegen (Achenbach, Krukowski, Dumenci, & Ivanova, 2005) eine Korrelation von  $r = 0,43$  zwischen den Selbst- und Fremdeinschätzungen bei depressiven Verfahren. Dabei war es so, dass die externen Beurteiler die Symptomatik als gravierender einschätzten als die Betroffenen selber. Des Weiteren ist anzumerken, dass eine größere Diskrepanz zwischen Selbst- und Fremdbeurteilung bei depressiven Symptomen zu einer schlechteren Prognose hinsichtlich des Ansprechens auf eine Behandlung unabhängig von der Schwere der Erkrankung führt (Rane et al., 2010).

In Bezug auf den Gesamtscore im Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) bestand zwischen depressiven Patienten und Patienten mit bipolarer Störung kein signifikanter Unterschied. Ebenso waren keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen auf den Subskalen des CTQ zu beobachten. Im Vergleich zu einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe zeigten sich keine Unterschiede auf den Skalen körperliche Misshandlung (Mittelwert 5,88, SD 2,18 in der repräsentativen Stichprobe, Mittelwerte von 5,00–6,96 in den klinischen Gruppen) und sexuelle Gewalt/sexuelle Misshandlung (Mittelwert 5,45, SD 1,66 in der

repräsentativen Stichprobe, Mittelwerte von 5,00–7,17 in den klinischen Gruppen). Höhere mittlere Skalenwerte im Vergleich zur repräsentativen Stichprobe waren jedoch in den Skalen emotionaler Missbrauch (Mittelwert 6,49, SD 2,60 in der repräsentativen Stichprobe, Mittelwerte von 9,14–10,75 in den klinischen Gruppen) und körperliche Vernachlässigung (Mittelwert 8,10, SD 3,00 in der repräsentativen Stichprobe, Mittelwerte von 11,67–13,86 in den klinischen Gruppen) und deutlich höhere Skalenwerte in der Skala emotionale Vernachlässigung (Mittelwert 10,05, SD 4,23 in der repräsentativen Stichprobe, Mittelwerte von 17,50–21,71 in den klinischen Gruppen) zu verzeichnen (Klinitzke et al., 2012).

Der Umstand, dass sich ein Teil der in dieser Studie beobachteten Patienten auch nach Studienablauf noch nicht im Stadium der Remission oder zumindest der Response befand, spiegelt sich auch in den Werten der Clinical Global Impression Scale (CGI) wider.

Bei den depressiven und den bipolar-depressiven Patienten war kein signifikanter Unterschied im Verlauf der CGI-1-Scores zu verzeichnen. Bei den bipolar-manischen Patienten zeigte sich jedoch eine signifikante Verbesserung über die Zeit. Die Post-hoc-Tests ergaben, dass der Unterschied von Woche 0 zu Woche 6 signifikant war. Zu keinem der Zeitpunkte zeigten sich signifikante Unterschiede in den CGI-1-Scores zwischen den drei Gruppen. Qualitativ betrachtet wechselten die depressiven Patienten von der Kategorie „deutlich krank“ zu Beginn nach „mäßig krank“ am Ende der Studie, die bipolar-manischen Patienten von der Kategorie „deutlich krank“ nach „leicht krank“, während die bipolar-depressiven Patienten in der Kategorie „deutlich krank“ verblieben.

Der CGI-2-Score dient der Beurteilung der Besserung des Krankheitszustandes im Vergleich zur vorausgehenden Untersuchung (*,1' steht für einen sehr viel besseren Krankheitszustand, ,7' für eine starke Verschlechterung*). Bei den depressiven, den bipolar-depressiven und den bipolar-manischen Patienten war kein signifikanter Unterschied im Verlauf der CGI-2-Scores zu verzeichnen. Weiters zeigten sich zu keinem der Zeitpunkte signifikante Unterschiede in den CGI-2-Scores zwischen den drei Gruppen. Gegen Ende der Untersuchung ergab sich bei den depressiven und den bipolar-depressiven Patienten eine minimale Verbesserung, bei den bipolar-manischen Patienten fiel diese Verbesserung sogar deutlich aus.

Bei den depressiven, den bipolar-depressiven und den bipolar-manischen Patienten war kein signifikanter Unterschied im Verlauf der CGI-3.1-Scores zu verzeichnen. Zu

keinem der Zeitpunkte zeigten sich signifikante Unterschiede in den CGI-3.1-Scores zwischen den drei Gruppen.

Der durchschnittliche CGI-3.1-Score lag bei Studienende in allen Patientengruppen im Bereich von 2. Das weist bei der vierstufigen Skala des CGI-3.1. (*1 = sehr gut bis Remission; 4 = unverändert oder Verschlechterung*) eher auf eine gute Wirksamkeit der eingeleiteten Therapie hin. Diesbezüglich stimmt der CGI-3.1-Score nicht eindeutig mit den CGI-2-Werten überein, wonach sich der Zustand der Patienten im Laufe des sechswöchigen Beobachtungs- und Therapiezeitraums kaum wesentlich gebessert hat, was einer guten Wirksamkeit der Therapie widerspricht. Allerdings muss auch bei der Beurteilung der CGI-Scores bedacht werden, dass die – insbesondere in der letzten Studienwoche – sehr geringen Fallzahlen eine Verzerrung der tatsächlichen Situation bewirken konnten. Im Wesentlichen sind die Ergebnisse in der CGI durchaus mit den Fremd- und Selbsteinschätzungen in den Depressionsskalen in Einklang zu bringen, die ebenso eine leichte Verbesserung der Symptomatik anzeigten. Dies spricht für die Sensitivität der CGI, die sich auch in anderen Untersuchungen gezeigt hat (Leucht & Engel, 2006).

Bei den depressiven, den bipolar-depressiven und den bipolar-manischen Patienten war kein signifikanter Unterschied im Verlauf der CGI-3.2-Scores zu verzeichnen. Zu keinem der Zeitpunkte zeigten sich signifikante Unterschiede in den CGI-3.2-Scores zwischen den drei Gruppen.

Der CGI-3.2-Score gestattet eine Beurteilung des Ausmaßes eventuell auftretender Nebenwirkungen (*1 = keine Nebenwirkungen, 4 = unerwünschte Nebenwirkungen überwiegen im Vergleich zur Wirksamkeit der Therapie*). Die Nebenwirkungen im Laufe der Studie wurden als relativ gering eingestuft.

### **5.1.2 Gesamteinschätzung der Resultate der Ratingskalen**

Grundsätzlich kann in allen drei diagnostischen Gruppen am Ende der Studie von einer Besserung der Symptomatik ausgegangen werden. Bei den depressiven und den bipolar-depressiven Patienten hat sich die Symptomatik von einer mittelgradigen depressiven Symptomatik hin zu einer leichten depressiven Symptomatik verändert. Die manische Symptomatik bei den bipolar-manischen Patienten kann in Richtung eines Ansprechens auf die Behandlung interpretiert werden. Diese Aussagen sind zwar aufgrund der zum Teil geringen Fallzahlen zurückhaltend zu interpretieren, die

Übereinstimmungen zwischen verschiedenen Einschätzungsskalen sind jedoch vorhanden und plausibel. Zusätzlich erwähnenswert erscheint, dass die Patienten an einer Universitätsklinik unter Umständen einen höheren Schweregrad aufweisen, z. B. durch Komorbiditäten oder durch bereits bestehende Therapieresistenz. Ferner könnte der Beobachtungszeitraum von sechs Wochen für diese Patientengruppen relativ gering sein. Des Weiteren ist bekannt, dass Patienten mit Manien generell gut auf eine Medikation ansprechen, welches sich auch in der vorliegenden Studie zeigte. Unterstützung erhalten diese Ausführungen durch Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, die die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie demonstrieren konnten (Vieta & Sanchez-Moreno, 2008; Yildiz, Nikodem, Vieta, Correll, & Baldessarini, 2015). In einer weiteren multizentrischen, naturalistischen Studie mit stationär behandelten, depressiven Patienten mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 7,5 Wochen, ergaben sich 69% Responder und 52% Remitter trotz hoher medizinischer und psychiatrischer Komorbidität und hoher Suizidalität (Seemuller et al., 2010).

### **5.1.3 Early Improver**

Die Kriterien für das sogenannte Early Improvement werden von verschiedenen Autoren unterschiedlich bestimmt, meist wird jedoch als Early Improvement eine Besserung des Ausgangswertes um 20% nach einer Dauer von 14 Tagen beschrieben. Einige Autoren vertreten die Ansicht, dass eine Besserung der depressiven Symptomatik zu einem frühen Zeitpunkt der Therapie als Prädiktor für den Outcome angesehen werden könnte. Henkel und Kollegen berichteten, dass Early Improvement ein Prädiktor für die Voraussage der Response mit 75% Spezifität und 59 % Sensitivität war. Für die Voraussage der Remission sei das Early Improvement noch sensitiver gewesen (80%), jedoch mit auf 43% begrenzter Spezifität (Henkel et al., 2009). Zu ähnlichen Schlüssen gelangten auch andere Autoren bei der Behandlung depressiver Patienten mit Quetiapin, die jedoch eine 30%ige Besserung des Zustands zugrunde legten (McIntyre et al., 2015). In die gleiche Richtung weist auch die Beobachtung, dass Patienten, bei denen kein Early Improvement zu verzeichnen war, seltener eine Response bzw. Remission erreichten (Lin, Chen, Yang, & Lane, 2016).

Auch in der vorgelegten Studie wurden die Early Improver nach den oben genannten Kriterien ermittelt. Anhand der Gesamtscores der vier angewendeten Ratingskalen

wurde – getrennt für jede Ratingskala und für die einzelnen Patientengruppen – die Reduktion der Gesamtscores um mindestens 20% nach 14 Tagen berechnet.

Allgemein zeigten sich ähnliche Raten des Early Improvement bei den depressiven Patienten und den bipolar-depressiven Patienten sowohl in den Fremdbeurteilungsskalen als auch im BDI. In der HAMD waren unter den depressiven Patienten, von denen Informationen zu den Zeitpunkten Woche 0 und Woche 2 vorlagen, 60% und unter den bipolar-depressiven Patienten 62,5% als Early Improver einzustufen. In der MADRS lagen die Raten bei 57,1% bei den depressiven Patienten und 30,0% bei den bipolar-depressiven Patienten. Im BDI war ein ähnliches Ergebnis festzustellen mit 52,4% Early Improver bei den depressiven Patienten und 30,0% bei den bipolar-depressiven Patienten. Aufgrund der geringen Stichprobengrößen waren beide Unterschiede nicht signifikant. Die MADRS wird im Vergleich zur HAMD als änderungssensitiver betrachtet; sie sei eher in der Lage, Behandlungseffekte zu entdecken und somit könnten weniger Patienten in die entsprechenden Studien einbezogen werden bis Behandlungseffekte entdeckt werden (Santen, Danhof, & Della Pasqua, 2009).

Die Anteile der Early Improver ähneln durchaus den Befunden in der Literatur. Henkel et al. berichten in der HAMD eine Rate von 68% Early Improver (Henkel et al., 2009), bei Zuercher-Huerlimann beträgt diese im BDI nach 20 und 30 Tagen 63,5% (Zuercher-Huerlimann, Grosse Holtforth, & Hermann, 2014). Szegedi et al. berichten für die HAMD bei der Behandlung mit Mirtazapin eine Rate von 72,7% und bei Paroxetin eine Rate von 64,9% (Szegedi et al., 2003). Sämtliche Autoren betonen die Wichtigkeit des Early Improvement für die Vorhersage einer stabilen Response und einer ebensolchen Remission. Dies könnte in einer weiteren Studie mit einer größeren Stichprobe mittels individueller Konfigurationen über diese verschiedenen Kategorien verfolgt werden.

Bei den bipolar-manischen Patienten waren 50% Early Improver in der YMRS zu beobachten, wobei dieser Wert etwas zu relativieren sein dürfte, da es sich absolut um lediglich 3 Patienten handelte. Eine ähnliche Rate des Early Improvement in der YMRS bei bipolar-manischen Patienten mit 39% fanden Machado-Vieira et al. (Machado-Vieira et al., 2013) und Kemp et al. mit 57% nach einer Woche (Kemp, Johnson, Wang, Tohen, & Calabrese, 2011). Auch hier stellte das Early Improvement in beiden Studien einen entscheidenden Prädiktor für den weiteren Verlauf hinsichtlich Response und Remission dar.

## 5.1.4 Response

Für die Berechnung des Anteils von Respondern werden ebenfalls von verschiedenen Autoren unterschiedliche Kriterien vorgeschlagen. So definierten Henkel und Kollegen die Response bei Besserung von 50% nach der HAMD-Skala 21 (Henkel et al., 2009), während Lin und Mitarbeiter von einer Response bei einer 60%igen Besserung auf der HAMD-17-Skala ausgehen (Lin et al., 2016). In der vorliegenden Studie wurde eine Response generell als Reduktion der Werte um 50% bei Studienende definiert, da diese die gängigere Definition darstellt.

Bei den depressiven Patienten fanden sich in der HAMD fünf Responder (41,7%, von denen zu beiden Zeitpunkten Daten vorhanden waren, siehe Tabelle 29), bei den bipolar-depressiven Patienten war dies ein Patient (14,3%) und bei den bipolar-manischen Patienten waren es zwei Patienten (40,0%). In der MADRS waren bei den depressiven Patienten 41,7% Responder zu verzeichnen, bei den bipolar-depressiven 14,3% und bei den bipolar-manischen 25,0%.

Ein ebenfalls vergleichbares Bild zeigt sich bei den BDI-Respondern. Etwas weniger Responder ergaben sich in der Gruppe der depressiven Patienten mit drei Patienten (27,3% derjenigen, für die zu beiden Zeitpunkten Daten vorlagen), bei den bipolar-depressiven Patienten waren es 14,3%, bei den bipolar-manischen Patienten 20,0%. Sämtliche Anteile in den Gruppen unterschieden sich nicht signifikant, wobei dies durch die jeweils geringen Fallzahlen bedingt war.

Die Responder-Raten in der vorliegenden Studie sind etwas niedriger als jene, die in früheren Studien aufgezeigt wurden. Farabaugh et al. berichten von einer Response-Rate von 61,4% in der HAMD (Farabaugh et al., 2010), Henkel et al. von einer Rate von 79,6% in der gleichen Skala (Henkel et al., 2009). Dies kann zum einen durch den Stichprobenfehler wegen der geringen Stichprobengröße, zum anderen beispielsweise durch Unterschiede in der Altersstruktur, im Behandlungssetting und in der Schwere und Dauer der Erkrankung bedingt sein.

Bei den bipolar-manischen Patienten wurde evaluiert, inwieweit sich Patienten verbessern, die zu Beginn (Woche 0) mehr als 13 Punkte in der YMRS-Skala aufwiesen. Von 5 Patienten, die zu Beginn mehr als 13 Punkte in der YMSR-Skala aufwiesen, waren 3 (60%) als Responder einzustufen. Dies korrespondiert zu der Untersuchung von Kemp et al., in der eine Response-Rate von 48% berichtet wird (Kemp et al., 2011).

### 5.1.5 Remissionen

Gemessen an der HAMD-Skala wurden in allen drei Gruppen ca. 40% Remitter ermittelt. In den Gesamtscores der MADRS-Bewertungsskala fanden sich bei den depressiven Patienten 33,3%, bei den bipolar-depressiven Patienten 14,3% und bei den bipolar-manischen Patienten 50,0% Remitter. Bei den Remittern nach BDI ergibt sich ein unterschiedliches Bild zwischen den Gruppen. Anteilsmäßig deutlich mehr Remitter gab es in der Gruppe der bipolar-manischen Patienten (80%) im Vergleich zu den bipolar-depressiven (28,6%) und den depressiven Patienten (18,2%). Dieser Unterschied verfehlte knapp die Signifikanz (Exakter Fisher-Test,  $p = 0,09$ ). Die Remitter-Anteile bei den depressiven Patienten waren etwas geringer als die in der Literatur mittels der HAMD-Skala ermittelten Werten und etwas näher an jenen, die anhand der BDI-Skala gewonnen wurden. Farabaugh et al. beschreiben in ihrer Studie einen Anteil von 56,6% Patienten mit Remission in der HAMD (Score  $< 8$  nach 8 Wochen) (Farabaugh et al., 2010), bei Henkel et al. betrug dieser Anteil 48,8% (HAMD-Score  $\leq 7$  nach durchschnittlich 60 Tagen) (Henkel et al., 2009). In einer Studie, in der kognitive Verhaltenstherapie zusätzlich zur Pharmakotherapie bei behandlungsresistenter Depression eingesetzt wurde, ergab sich nach 6 Monaten im BDI eine Remitter-Rate (BDI-II-Score  $< 10$ ) von 27,7% im Vergleich zu 15,0% in der Gruppe mit ausschließlicher Medikation (Wiles et al., 2014). Im ambulanten Setting wurden evidenzbasierte Therapien zur Behandlung der Depression überprüft. Dabei wurde eine Remission von 35% im BDI (BDI-II-Score  $< 10$ ) nach 26 Wochen Therapie festgestellt (Peeters et al., 2013). Bei stationär behandelten Patienten zeigte sich der Anteil von Remissionen mit 39,5%, wobei allerdings ein Wert  $< 15$  als Kriterium herangezogen wurde, da dieser laut statistischen Analysen am besten zwischen gesunden und beeinträchtigten Personen differenzierte (Harbeck, Kliem, Wollburg, Braukhaus, & Kroger, 2013). Dennoch widersprechen die vorliegenden Werte nicht völlig den Befunden der aktuellen Forschungslage, da sich gezeigt hat, dass selbst bei adäquater Medikation nicht mehr als 50% der Patienten eine Remission erreichen (Little, 2009).

Eine Remission in der YMRS war bei den bipolar-manischen Patienten nicht festzustellen. Dies dürfte jedoch im Wesentlichen auf die geringe Stichprobengröße in dieser Diagnosegruppe zurückzuführen sein. Kemp et al. berichten in ihrer Studie eine Remissionsrate von 36,9% (Kemp et al., 2011).

## 5.2 Laborwerte

Ziel der vorgelegten Arbeit war es zu beurteilen, ob HAT und HDAC – zwei Enzyme, die durch Acetylierung bzw. Deacetylierung von Histonen epigenetische Veränderungen auslösen und somit die Aktivität einer Reihe „untergeordneter“ Gene beeinflussen können – Assoziationen mit dem Outcome von Patienten mit affektiven Störungen aufweisen und weiters, ob die Aktivitäten bei erkrankten Menschen anders als bei gesunden Kontrollpersonen sind.

Dementsprechend wurden zunächst einmalig in einer gesunden Kontrollgruppe und zweimal im gesamten Patientenkollektiv (zu Beginn der Studie und bei Studienende nach Ablauf von sechs Wochen) die Werte der beiden Enzyme HAT und HDAC im Blut bestimmt.

Aus Sicht der Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es interessant zu prüfen, ob es Beziehungen zwischen den Aktivitäten dieser beiden Enzyme (HAT und HDAC) und dem Vorliegen einer affektiven Erkrankung gibt und ob sich Veränderungen der klinischen Parameter (und damit auch Veränderungen des Krankheitsschweregrades) auch in entsprechenden Veränderungen der Enzymaktivitäten niederschlagen.

### 5.2.1 HAT- und HDAC-Aktivität: Kontrollgruppe vs. Patienten

Der Vergleich der Gesamtstichprobe der Patienten mit den Kontrollpersonen hinsichtlich der HAT-Aktivität zu Beginn der Studie verpasste knapp die statistische Signifikanz ( $Z = -2,21$ ,  $p = 0,027$ ), da aufgrund mehrfacher Testung das Signifikanzniveau angepasst werden musste ( $p = 0,05/2 = 0,025$ ). Tendenziell weisen die Patienten höhere HAT-Werte auf als die Kontrollpersonen. Beim Vergleich der HAT-Aktivität der Patienten nach 6 Wochen war der Unterschied zu den Kontrollpersonen ebenso nicht signifikant ( $Z = -1,82$ ,  $p = 0,07$ ), dies dürfte jedoch im Wesentlichen am reduzierten Stichprobenumfang und der damit geringeren Teststärke gelegen haben.

Bei der Betrachtung der diagnostischen Subgruppen verfehlte der Unterschied in der HAT-Aktivität zwischen den Gruppen zu Studienbeginn ebenso knapp die statistische Signifikanz ( $H(2) = 7,49$ ,  $p = 0,06$ ; Kruskal-Wallis-Test). Es fällt auf, dass die

Schwankungen der Werte in der Gruppe der bipolar-depressiven Patienten deutlich geringer ausfallen als in den anderen Gruppen. Tendenziell weisen die bipolarmanischen Patienten und die Kontrollgruppe geringere HAT-Werte auf als die depressiven und die bipolar-depressiven Patienten.

Der Vergleich der Gesamtstichprobe der Patienten mit den Kontrollpersonen hinsichtlich der HDAC-Aktivität am Beginn der Studie erbrachte nach Korrektur für Mehrfachtestung einen signifikanten Unterschied ( $Z = -2,53$ ,  $p = 0,011$ ). Bei den Patienten lag eine niedrigere HDAC-Aktivität im Vergleich zu den Kontrollpersonen vor. Der Vergleich der Patienten nach 6 Wochen mit den Kontrollpersonen ergab keinen signifikanten Unterschied ( $Z = -1,59$ ,  $p = 0,11$ ), wobei tendenziell wiederum bei den Patienten eine niedrigere HDAC-Aktivität im Vergleich zu den Kontrollpersonen vorlag.

Bei der Betrachtung der diagnostischen Subgruppen wurde deutlich, dass bei den depressiven und den bipolar-depressiven Patienten mehrere Ausreißerwerte bei den HDAC-Werten zu verzeichnen waren (Abbildung 10). Speziell die Werte in der Kontrollgruppe zeigten große Schwankungen und einen deutlich höheren Median (Tabelle 39). Es zeigte sich, dass sich die Gruppen zu Studienbeginn signifikant in ihren Histon-Deacetylase-Werten unterschieden ( $H(3) = 12,07$ ,  $p = 0,007$ ; Kruskal-Wallis-Test). In der Kontrollgruppe traten die höchsten HDAC-Werte auf, bei den bipolar-depressiven Patienten die niedrigsten. Dieser Unterschied war signifikant ( $Z = 3,44$ ,  $p = 0,004$ ). Eine Erklärung durch Medikamente, welche die HDAC-Aktivität hemmen (z. B. Valproat, Lithium, Quetiapin) (Smith et al., 2010), ließ sich durch entsprechende Analysen in der vorliegenden Studie nicht finden. Patienten mit Valproatverordnung unterschieden sich in ihrer HDAC-Aktivität nicht bedeutsam von Patienten ohne Valproatverordnung, bei Lithium war eine Tendenz am Ende der Studie feststellbar, allerdings bestand die Gruppe mit Verordnungen aus lediglich zwei Patienten. In der Gruppe mit Quetiapinverordnung war ein Anstieg der HDAC zu beobachten. In einer möglichen Folgestudie sollte überprüft werden, ob der Unterschied wirklich auf die bipolar-depressiven Patienten zurückzuführen ist oder ob es sich nicht doch um einen Medikamenteneffekt handeln könnte. Psychosoziale Stressoren haben einen negativen Einfluss auf epigenetische Prozesse und sollten sich in veränderten Konzentrationen in HAT und HDAC manifestieren (Alegria-Torres et al., 2011). Chronischer Stress führte zu einem geringeren Anstieg der Acetylierung im Gehirn bei Mäusen (Covington et al., 2015; Ferland & Schrader, 2011). Daher

wären nach psychischer Traumatisierung eine geringere HAT-Aktivität und eine erhöhte HDAC-Aktivität zu erwarten (Ferland & Schrader, 2011). Dies zeigt sich überraschenderweise gleich zu Beginn der Auswertungen nicht, weist doch die Kontrollgruppe die höchsten HDAC-Werte auf. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei den depressiven Patienten ca. 9 Jahre und bei den bipolaren Patienten ca. 13 Jahre beträgt und daher vielfältige Einflüsse (z. B. medikamentöse Vorbehandlungen, psychischer Stress) stattgefunden haben können, die sich möglicherweise auf die Konzentration von HAT und HDAC auswirken (Alegria-Torres et al., 2011). Es erscheint wichtig, dies gleich zu Beginn der Diskussion zu erwähnen, da im Folgenden weitere Ergebnisse zu diskutieren sein werden, die von Vorbefunden aus der Literatur abweichen.

#### **5.2.1.1 Die HAT-Aktivität im Studienverlauf bei depressiven und bipolaren Patienten**

Bezüglich der HAT-Aktivität war der Unterschied zwischen den Gruppen zu Studienende nicht signifikant.

Die Unterschiede zwischen Studienbeginn und Studienende waren bei den depressiven Patienten, den bipolar-depressiven und den bipolar-manischen Patienten ebenso nicht signifikant. Tendenziell stiegen die Werte bei den bipolar-depressiven und den bipolar-manischen Patienten leicht an. Dies entspräche eher dem zu erwartenden Ausgangsbild (Ferland & Schrader, 2011).

#### **5.2.1.2 Die HDAC-Aktivität im Studienverlauf bei depressiven und bipolaren Patienten**

Bei der zweiten HDAC-Messung zeigten sich zwischen den Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede. Dies dürfte im Wesentlichen auf die geringen Stichprobenumfänge zurückzuführen sein, da die mit dem Kruskal-Wallis-Test assoziierte Effektstärke sich nahe an einem großen Effekt befindet ( $\eta^2 = 0,13$ , großer Effekt ab 0,14). Tendenziell haben die depressiven Patienten eine höhere HDAC-Aktivität als die beiden bipolaren Patientengruppen.

Die Unterschiede zwischen Studienbeginn und Studienende waren bei den depressiven Patienten, den bipolar-depressiven und den bipolar-manischen Patienten nicht signifikant. Tendenziell zeigt sich jedoch bei den depressiven Patienten ein Anstieg der HDAC-Aktivität und bei den bipolar-manischen Patienten eine Reduktion. Dies deutet auf einen Unterschied zwischen depressiven und

bipolaren Patienten hin, nach dem bei bipolaren Patienten eine leichte Erhöhung der HAT- und eine im Vergleich zu depressiven Patienten eher niedrigere HDAC-Aktivität vorhanden sein könnten. Diese relative Konfiguration bei depressiven Patienten würde wiederum eher zu der aus der Literatur extrahierten Vermutung passen (Covington et al., 2015; Ferland & Schrader, 2011), nach der chronischer Stress zu einer erniedrigten HAT- und zu einer erhöhten HDAC-Aktivität führe. Ein möglicher Beitrag von die HDAC-Aktivität beeinflussenden Medikamenten konnte, wie oben erwähnt, in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

## **5.2.2 Korrelationen zwischen klinischen und Laborwerten**

Um einschätzen zu können, ob die Werte der beiden untersuchten Enzyme HAT und HDAC als mögliche Biomarker dienen könnten, wurden in einem weiteren Schritt die Beziehungen zwischen der Aktivität der HAT bzw. HDAC und den klinischen Merkmalen untersucht, indem Korrelationen zwischen den Scores der angewendeten Ratingskalen und den ermittelten Laborwerten berechnet wurden.

### **5.2.2.1 Depressive Patienten**

Bei den depressiven Patienten fanden sich zwei numerisch hohe Korrelationen zwischen der HAT-Aktivität zu Beginn ( $r = .63$ ) und der HDAC-Aktivität gegen Ende der Studie ( $r = -0,67$ ) sowie dem in der sechsten Studienwoche ermittelten HAMD-Score.

Bei der MADRS-Bewertungsskala fanden sich zwei numerisch hohe Korrelationen zwischen der HAT-Aktivität zu Beginn ( $r = 0,54$ ) und der HDAC-Aktivität gegen Ende der Studie ( $r = -.62$ ) und dem in der sechsten Studienwoche ermittelten MADRS-Score.

Bei der BDI-Skala fand sich eine numerisch hohe Korrelation zwischen der HDAC-Aktivität gegen Ende der Studie ( $r = -0,56$ ) und dem in der sechsten Studienwoche ermittelten BDI-Score.

Dies bedeutet durchgängig, je höher der HAT-Wert, umso höher der Wert in den Depressionsskalen bzw. je niedriger der HAT-Wert, umso niedriger der Depressionswert. Andererseits bedeutet dies, dass je höher der HDAC-Wert ist, umso niedriger ist der Wert in den Depressionsskalen bzw. je niedriger der HDAC-Wert, umso höher ist der Depressionswert. Dies weicht von den Vermutungen ab, die sich aus der bisherigen Literatur extrahieren lassen (Covington et al., 2015; Ferland

& Schrader, 2011). Einschränkend ist aber zu bemerken, dass es sich bei der zitierten Literatur um Experimente an Mäusen handelt, deren Übertragbarkeit auf den Menschen fraglich sein dürfte. Des Weiteren ist zu beachten, dass sich die dort geschilderten Beobachtungen auf Messungen im Gehirn der Tiere beziehen, wobei ungewiss ist, inwieweit sich solche Resultate auf periphere Blutentnahmen anwenden lassen. Bei der Behandlung mit HDAC-Inhibitoren im Tierversuch konnte nämlich demonstriert werden, dass die Bioverfügbarkeit im Gehirn ein entscheidender Faktor ist, der bei peripherer Applikation nicht einfach vorausgesetzt werden kann (Hanson, La et al., 2013).

### **5.2.2.2 Bipolar-depressive Patienten**

Numerisch hohe Korrelationen waren zwischen den MADRS-Scores Woche 4 und der HDAC-Aktivität am Ende der Studie ( $r = 0,71$ ), zwischen den MADRS-Scores Woche 6 und der HAT-Aktivität am Ende der Studie ( $r = 0,70$ ) und zwischen den MADRS-Scores Woche 6 und der HDAC-Aktivität am Anfang der Studie ( $r = 0,75$ ) feststellbar. Letztere würde eher den Erwartungen entsprechen.

Unter Berücksichtigung der Höhe der Korrelationen und der Stichprobengrößen zeigten sich bei den BDI-Scores keine nennenswerten Zusammenhänge zu den Laborparametern.

Zwischen den YMRS-Scores Woche 4 und der HDAC-Aktivität am Ende der Studie zeigte sich eine numerisch hohe Korrelation von  $r = 0,85$ . Dies entspräche somit ebenso den Erwartungen (Covington et al., 2015).

### **5.2.2.3 Bipolar-manische Patienten**

Numerisch hohe Korrelationen zeigten sich zwischen den HAMD-Scores Woche 4 ( $r = 0,87$ ) und Woche 6 ( $r = 0,70$ ) und der HDAC-Aktivität am Ende der Studie.

Numerisch hohe Korrelationen waren zwischen dem MADRS-Score Woche 2 und der HAT-Aktivität am Ende der Studie ( $r = 0,70$ ) sowie der HDAC-Aktivität am Ende der Studie ( $r = -0,90$ ) feststellbar.

Numerisch hohe Korrelationen waren zwischen dem BDI-Score am Anfang der Studie und der HAT-Aktivität am Ende der Studie ( $r = 0,90$ ) sowie der HDAC-Aktivität am Ende der Studie ( $r = -0,80$ ) feststellbar. Weitere Zusammenhänge zeigten sich zwischen dem BDI-Score Woche 2 und der HAT-Aktivität am Ende der Studie ( $r = 0,87$ ), zwischen dem BDI-Score Woche 4 und der HDAC-Aktivität zu Beginn der

Studie ( $r = -0,74$ ) und zwischen dem BDI-Score Woche 6 und der HAT-Aktivität am Ende der Studie ( $r = 0,90$ ) sowie der HDAC-Aktivität am Ende der Studie ( $r = -0,70$ ).

Diese Muster entsprechen wiederum denen der depressiven Patienten.

Numerisch hohe Korrelationen zwischen den YMRS-Gesamtscores und den Laborparametern ergaben sich zu folgenden Zeitpunkten: YMRS-Score Woche 2 mit HAT-Aktivität zu Beginn der Studie ( $r = -0,74$ ), YMRS-Score Woche 4 mit HAT-Aktivität zu Beginn der Studie ( $r = -0,70$ ), YMRS-Score Woche 4 mit HDAC-Aktivität am Ende der Studie ( $r = -0,80$ ), YMRS-Score Woche 6 mit HDAC-Aktivität am Ende der Studie ( $r = -0,70$ ), für die allerdings auch gilt, dass sie wegen der zu geringen Stichprobengrößen lediglich als erste Hinweise zu betrachten sind. Die korrelativen Zusammenhänge zwischen HAT und YMRS wären als verminderte Acetylierung zu deuten und korrespondieren somit mit den Vorbefunden (Covington et al., 2015; Ferland & Schrader, 2011). Ansonsten könnte auch hier zu bedenken gegeben werden, dass die bipolaren Patienten bereits eine längere Krankheitsdauer aufweisen, die eventuell die Balance dieser beiden histonmodifizierenden Enzyme beeinflusst haben könnte (Barrett & Wood, 2008).

### **5.2.3 HAT-/HDAC-Aktivität bei Early Improvement**

Da die Zielsetzung der vorgelegten Studie der möglichen Assoziation zwischen den untersuchten Enzymaktivitäten und dem Therapieerfolg galt, wurde des Weiteren geprüft, ob es bezüglich der Enzymaktivitäten Unterschiede zwischen Patienten, die frühzeitig auf die Therapie ansprachen (sogenannte Early Improver) und den Patienten, die erst später oder gar nicht ansprachen, gab.

Bei den depressiven Patienten war eine tendenzielle Reduktion der HAT- und eine tendenzielle Erhöhung der HDAC-Aktivität unabhängig vom Improvement-Status in der HAMD während der Studie zu beobachten. Bei den Patienten, die nach der MADRS in Early und Non-Early Improver differenziert wurden, ergab sich ein tendenzieller Anstieg der HDAC-Werte im Untersuchungsverlauf bei den Early Improver, jedoch ergaben sich ebenfalls tendenziell höhere HDAC-Werte bei den Non-Early Improver. In der Differenzierung nach dem BDI wiesen die Non-Early Improver tendenziell niedrigere HAT-Werte am Ende der Studie und höhere HDAC-Werte zu Beginn und am Ende der Studie auf. Dies bedeutet, dass Early Improvement bei den depressiven Patienten offenbar keine konsistenten Assoziationen zu HAT und HDAC aufweist.

In der Gruppe der bipolar-depressiven Patienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der HDAC-Aktivität am Beginn der Studie. Die Early Improver in der MADRS wiesen eine signifikant höhere Aktivität als die Non-Early Improver auf ( $Z = -2,45$ ,  $p = 0,01$ , Mann-Whitney-U-Test). Dieser Trend setzte sich bis zum Ende der Studie fort, konnte jedoch wegen der geringen Stichprobengrößen nicht statistisch untermauert werden. Ein umgekehrtes Bild zeigte sich mit tendenziell höherer HAT-Aktivität bei den Non-Early Improver. Innerhalb der Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten. Tendenziell stieg die HAT-Aktivität bei den Non-Early Improver bis zum Ende der Studie an.

In der Gruppe der Non-Early Improver in der YMRS zeigte sich eine geringere HAT-Aktivität zu Beginn der Studie, die bis zum Ende deutlich anstieg, während die HDAC-Aktivität in beiden Gruppen im Verlauf abnahm. Dazu gibt es in der Literatur bislang keine entsprechenden Befunde, die an dieser Stelle diskutiert werden könnten.

#### **5.2.4 HAT-/HDAC-Aktivität bei Respondern**

Aufgrund der geringen Stichprobengrößen war es lediglich sinnvoll, die Responder bei den depressiven Patienten in der MADRS genauer zu betrachten. Tendenziell bestand bei den Respondern zu Beginn der Studie eine geringere HAT-Aktivität. Am Ende der Studie bestand dieser Unterschied in den Mittelwerten weiter. Am Ende der Studie lag bei den Respondern tendenziell eine höhere HDAC-Aktivität vor als bei den Non-Respondern, die sich zu Beginn der Studie in beiden Gruppen ähnlich gestaltete. Hier deutet sich ein ansatzweiser Zusammenhang zum Responder-Status an, der jedoch in einer größeren Stichprobe genauer untersucht werden sollte, da es diesbezüglich bisher in der Literatur keine entsprechenden Befunde gibt.

#### **5.2.5 HAT-/HDAC-Aktivität bei Remittern**

Aufgrund der geringen Stichprobengrößen war es lediglich sinnvoll, die Remitter bei den depressiven Patienten in der MADRS genauer zu betrachten. Tendenziell bestand bei den Remittern zu Beginn der Studie eine geringere HAT-Aktivität. Am Ende der Studie bestand dieser Unterschied in den Mittelwerten weiter. Am Ende der Studie lag bei den Remittern tendenziell eine höhere HDAC-Aktivität, die sich zu Beginn der Studie in beiden Gruppen ähnlich gestaltete, als bei den Non-Remittern vor. Auch hier deutet sich ein ansatzweiser Zusammenhang zum Remitter-Status an,

der jedoch in einer größeren Stichprobe genauer untersucht werden sollte, da es diesbezüglich bisher in der Literatur keine entsprechenden Befunde gibt.

### **5.2.6 Bewertung der Zusammenhänge bei Early Improver, Respondern und Remittern**

Allgemein deutet sich ein Muster an, dass Patienten mit Early Improvement, Response und Remission eher geringere HAT- und eher höhere HDAC-Werte im Vergleich zu den jeweiligen Gruppen ohne Erfüllung des entsprechenden Erfolgskriteriums aufweisen. Dies würde wiederum von den bereits geschilderten tierexperimentellen Befunden abweichen, wobei allerdings anzumerken ist, dass die HDAC-Ausgangswerte der Patientengruppen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe bereits niedriger lagen und folglich von einem geringeren Ausgangswert auszugehen war. Die oben genannten Konstellationen beziehen sich auf bipolar-depressive Patienten (Early Improvement) und depressive Patienten (Responder und Remitter). Untersuchungen an größeren Stichproben sollten diesen Ergebnissen nachgehen, zumal es im Humanbereich keine entsprechenden Untersuchungen gibt und im tierexperimentellen Bereich gewonnene Resultate andeuten, dass HDAC-Inhibitoren oder eine Kombination von HDAC-Inhibitoren und Antidepressiva für behandlungsresistente depressive Erkrankungen eine mögliche zukünftige Behandlungsmöglichkeit darstellen könnte (Fuchikami et al., 2016; Karsli-Ceppioglu, 2016).

### **5.2.7 HAT-/HDAC-Aktivität bei Rauchern**

Da Rauchen mit etlichen Veränderungen des inneren Milieus einhergeht und eine Reihe von Enzymen auf Rauchen mit Veränderungen reagiert (Tonnesen & Vermeire, 2000), wurde auch im vorliegenden Patientenkollektiv nach einem eventuellen Einfluss des Raucherstatus auf die Aktivitäten der beiden untersuchten Enzyme gesucht.

In der Gesamtstichprobe der Patienten fanden sich zu Studienbeginn eine tendenziell höhere HAT-Aktivität und eine niedrigere HDAC-Aktivität bei Nichtrauchern im Vergleich zu Rauchern ( $Z = -2,44$ ,  $p = 0,015$ ). Da jedoch für multiples Testen adaptiert werden musste ( $p = 0,05/4 = 0,0125$ ), waren diese

Ergebnisse nicht als signifikant zu betrachten. Innerhalb der Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten.

In der Gruppe der depressiven Patienten fanden sich eine tendenziell höhere HAT-Aktivität und eine niedrigere HDAC-Aktivität bei Nichtrauchern im Vergleich zu Rauchern, sodass sich das Ergebnis der Gesamtstichprobe in dieser Substichprobe bestätigt. Innerhalb der Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten. Zu Studienende befanden sich in der Gruppe der Nichtraucher lediglich noch drei Personen, sodass die Aussagekraft sehr eingeschränkt ist. Tendenziell war eine höhere HDAC-Aktivität bei Rauchern feststellbar. Dies widerspricht scheinbar Befunden in der Literatur, denen zufolge Rauchen die Aktivität der HDAC verringert (Alegria-Torres et al., 2011; Chen et al., 2012; Stapleton et al., 2011). Allerdings bezogen sich diese Ergebnisse auf HDAC in alveolaren Makrophagen, sodass eine Übertragbarkeit auf periphere Verhältnisse in der vorliegenden Studie fraglich erscheint.

Nichtsdestotrotz weist diese Feststellung darauf hin, dass bei der Auswertung biochemischer Merkmale im Allgemeinen und der HAT- bzw. HDAC-Aktivität im Besonderen auch die Erfassung von Lifestyle-Merkmalen, wie etwa Rauchen, von entscheidender Bedeutung sein kann und bei der Rekrutierung von Studienteilnehmern beachtet werden sollte. Auch hier deutet sich weiterer Forschungsbedarf mit größeren Stichproben an.

### **5.2.8 Zusammenhang zwischen HAT-/HDAC-Aktivität und weiteren soziodemografischen Variablen**

In der Kontrollgruppe ergaben sich niedrige Korrelationen zwischen dem Alter und der HAT- und HDAC-Aktivität, die als nicht bedeutsam anzusehen sind. In der Gesamtstichprobe der Patienten waren numerisch mittlere bis höhere Korrelationen vor allem am Ende der Studie zu beobachten. Je älter die Patienten waren, umso höher war die HAT-Aktivität und umso geringer die HDAC-Aktivität am Ende der Studie. Eine mittlere negative Korrelation zwischen dem Alter und der HDAC-Aktivität war ebenso zu Beginn der Studie feststellbar.

Bei den depressiven Patienten waren numerisch mittlere Korrelationen am Ende der Studie zu beobachten. Je älter die Patienten waren, umso höher war die HAT-

Aktivität und umso geringer die HDAC-Aktivität am Ende der Studie. Einschränkend ist allerdings anzumerken, dass es sich hierbei lediglich um 10 Patienten handelt.

Ein durchaus vergleichbarer Alterseffekt zeigt sich hinsichtlich der Korrelationsmuster bei den bipolar-depressiven Patienten mit einer tendenziell positiven mittleren Korrelation zwischen Alter und HAT-Aktivität ( $\rho = 0,26$ ) und einer deutlichen negativen Korrelation zwischen Alter und HDAC-Aktivität am Ende der Studie ( $\rho = -0,83$ ).

Die zuvor geschilderten Zusammenhänge finden sich bei den bipolar-manischen Patienten nicht. Hier war lediglich zu Beginn der Studie ein deutlicher negativer Zusammenhang zwischen Alter und HAT-Aktivität feststellbar ( $\rho = -0,61$ ).

Geschlechtsunterschiede in der HAT- und HDAC-Aktivität waren weder in der Kontrollgruppe noch in der Gesamtgruppe der Patienten oder in den Substichproben der jeweiligen Diagnosen zu beobachten.

Anknüpfungspunkte in der Literatur konnten zu diesen Resultaten nicht gefunden werden. Wenn jedoch Lebensstil und kritische Lebensereignisse Einflüsse auf epigenetische Prozesse nehmen können, so ist zu vermuten, dass dies ebenso durch das Alter erfolgen kann (Alegria-Torres et al., 2011).

In der Gesamtstichprobe der Patienten waren numerisch mittlere Korrelationen vor allem am Ende der Studie zu beobachten. Je älter die Patienten waren, umso höher war die HAT-Aktivität und umso geringer die HDAC-Aktivität am Ende der Studie. Eine mittlere negative Korrelation zwischen dem Alter und der HDAC-Aktivität war ebenso zu Beginn der Studie feststellbar.

Ein ähnliches Muster wie beim Alter der Patienten bei Studienteilnahme ergab sich bei den depressiven Patienten beim Alter bei Ersterkrankung. Auch hier waren gegen Ende der Studie ein mittlerer positiver Zusammenhang zur HAT-Aktivität und ein recht deutlicher negativer Zusammenhang zur HDAC-Aktivität feststellbar. Dies bedeutet somit z. B., je älter die Patienten bei Ersterkrankung, umso ist höher die HAT-Aktivität; je jünger die Patienten bei Ersterkrankung, umso höher ist die HDAC-Aktivität am Ende der Studie.

Deutlicher ausgeprägt ist diese Konstellation bei den bipolar-depressiven Patienten mit einem hohen Zusammenhang zwischen Alter bei Ersterkrankung und HAT-Aktivität am Ende der Studie ( $\rho = 0,87$ ) und einem mittleren Zusammenhang zu HDAC-Aktivität am Ende der Studie ( $\rho = -0,41$ ). Allerdings muss immer wieder auf

die geringen Stichprobengrößen verwiesen werden und damit darauf, dass es sich somit eher um hypothesengenerierende Ergebnisse handeln kann.

Ein wiederum ähnliches Muster ist auch bei den bipolar-manischen Patienten am Ende der Studie zu beobachten, mit Korrelationen von  $\rho = 0,56$  zwischen Alter bei Ersterkrankung und HAT-Aktivität sowie  $\rho = -0,56$  zur HDAC-Aktivität.

Diese Ergebnisse würden implizieren, dass jüngeres Alter bei Erkrankungsbeginn recht hohe Zusammenhänge zu Variablen aufweist, die wiederum wahrscheinlich Assoziationen mit günstigen Krankheitsverläufen haben könnten.

Unterschiede in der Gesamtstichprobe der Patienten mit und ohne psychische Krankheiten in der Familie traten gegen Ende der Studie auf. Diejenigen mit familiärer Belastung wiesen eine signifikant geringere HAT-Aktivität ( $Z = -2,70$ ,  $p = 0,007$ ) und eine tendenziell höhere HDAC-Aktivität auf als diejenigen ohne familiäre Belastung. Dieses Resultat bestätigt sich in der Tendenz in der Substichprobe der depressiven Patienten. Diese genetische Vorbelastung manifestiert sich in den Parametern so wie es die tierexperimentellen Befunde nahelegen (Covington et al., 2015; Ferland & Schrader, 2011) und weichen somit von den vorher beschriebenen Mustern ab. Auch hier wäre in Folgeuntersuchungen interessant zu erfassen, inwieweit sich anhand verschiedener zugrunde liegender Merkmale Subgruppen mit verschiedenen Auswirkungen auf epigenetische Prozesse finden lassen. Ein ähnliches Bild wie bei den depressiven Patienten war bei den bipolar-depressiven Patienten feststellbar. Dies war jedoch wegen der geringen Stichprobengrößen statistisch nicht sinnvoll testbar.

Insgesamt ergaben sich lediglich mittlere Zusammenhänge ( $\rho < 0,30$ ) zwischen den Enzymaktivitäten und den CTQ-Skalen in der Gesamtstichprobe der Patienten. Es waren geringe bis mittlere Zusammenhänge zwischen der HAT-Aktivität am Ende der Studie und den Skalen emotionaler Missbrauch, körperliche Misshandlung und sexueller Missbrauch (negativer Zusammenhang) vorhanden. Ähnlich hohe Zusammenhänge bestanden zwischen der HDAC-Aktivität am Beginn der Studie und den Skalen sexueller Missbrauch und körperliche Vernachlässigung und zwischen der HDAC-Aktivität am Ende der Studie und den Skalen emotionaler Missbrauch, sexuelle Gewalt, sexueller Missbrauch und emotionale Vernachlässigung (negativer Zusammenhang).

Mittlere positive Zusammenhänge waren bei den depressiven Patienten zwischen der HDAC-Aktivität zu Beginn der Studie und den Skalen körperliche

Misshandlungen, sexuelle Gewalt, sexueller Missbrauch und körperliche Vernachlässigung des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) vorhanden, der Zusammenhang zur Skala emotionale Vernachlässigung war hingegen negativ. Ein hoher positiver Zusammenhang zwischen HAT-Aktivität am Ende der Studie und der Skala emotionale Vernachlässigung ( $\rho = 0,81$ ) trat ebenso auf wie ein hoher negativer Zusammenhang zu dieser Skala hinsichtlich der HDAC-Aktivität ( $\rho = -0,70$ ).

Ein etwas anderes Bild zeigte sich bei den bipolar-depressiven Patienten mit beiderseits negativen Zusammenhängen am Ende der Studie zwischen HAT- und HDAC-Aktivität und der Skala emotionale Vernachlässigung. Des Weiteren fallen der hohe negative Zusammenhang zwischen HAT-Aktivität am Ende der Studie und der Skala sexuelle Gewalt/sexueller Missbrauch auf ( $\rho = -0,85$ ) sowie auch die mittleren positiven Zusammenhänge zwischen HAT-Aktivität am Ende der Studie und den Skalen körperliche Misshandlung und emotionaler Missbrauch. Im Unterschied zu den depressiven Patienten fallen ebenso die mittleren negativen Korrelationen der HDAC-Aktivität am Beginn der Studie zu den Skalen emotionaler Missbrauch und körperliche Misshandlung auf.

Die Zusammenhänge bei den bipolar-manischen Patienten sind wegen der geringen Zellenbesetzungen äußerst zurückhaltend zu interpretieren. Es fanden sich hohe Zusammenhänge am Ende der Studie, wobei sich das Vorzeichen der Korrelationen im Vergleich zu den anderen beiden Patientengruppen zum Teil umkehrte.

Hinweise auf differenzielle Muster könnten sich beispielsweise bei den gegenläufigen Zusammenhängen zwischen der Skala emotionale Vernachlässigung und der HAT- und HDAC-Aktivität bei depressiven und bipolar-depressiven Patienten ergeben. Allgemein lassen die Zusammenhänge in den verschiedenen Gruppen erkennen, dass psychosoziale Stressoren offenbar einen negativen Einfluss auf epigenetische Prozesse haben und sich dies in entsprechenden Assoziationen mit HAT- und HDAC-Werten manifestiert (Alegria-Torres et al., 2011). Trotz der zum Teil geringen Stichprobenumfänge in den einzelnen Diagnosegruppen erscheint es angebracht, diese in zukünftigen Untersuchungen getrennt zu betrachten, da sich in den Zusammenhängen durchaus unterschiedliche Muster andeuten, die bei der Zusammenfassung in eine Gesamtpatientenstichprobe nivelliert werden.

## 5.3 Allgemeine Diskussion und Ausblick

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, einen Beitrag zur Beantwortung der Frage zu leisten, ob die beiden Enzyme – die Histon-Acetyltransferase (die Acetylgruppen an Histone anhängt) und die Histon-Deacetylase (die Acetylgruppen von den Histonen entfernt) – Assoziationen mit dem Outcome bei affektiven Erkrankungen aufweisen bzw. ob ein Unterschied zu einer gesunden Kontrollgruppe besteht. Die Entscheidung für die Prüfung dieser beiden Enzyme fiel nicht zuletzt aufgrund der Tatsache, dass eine ganze Reihe von Antidepressiva ausgeprägte HDAC-hemmende Wirkungen besitzt (Jochems et al., 2014). Ein Zusammenhang zwischen diesem Enzym und Depressionen ist daher anzunehmen. Ein Einfluss HDAC-hemmender Medikamente auf die Enzymaktivitäten konnte in der vorliegenden Studie allerdings nicht festgestellt werden.

Um die eingangs genannte Frage zu prüfen, war es notwendig festzustellen, ob die Aktivitäten der genannten Enzyme mit der Ausprägung bzw. mit Veränderungen wichtiger klinischer Merkmale von Depressionen zusammenhängen.

Bei der Planung und Durchführung der vorliegenden Studie wurde großer Wert darauf gelegt, den klinischen Zustand der für diesen Zweck rekrutierten Patienten so realitätsgetreu wie möglich zu definieren. Hierzu wurden in die Berechnungen der Korrelationen die Summenscores von vier verschiedenen Ratingskalen einbezogen (HAMD, MADRS, YMRS, BDI). Zusätzlich wurde der Schweregrad der Erkrankung auch anhand der CGI-Scores beurteilt, um den Krankheitszustand der Patienten und dessen Änderungen möglichst exakt zu definieren. Anhand dieser klinischen Merkmale und einer profunden statistischen Auswertung wurde nach möglichen Beziehungen zu den vorgeschlagenen „Biomarker-Kandidaten“ gesucht.

Wie eingangs erwähnt, wurde bei einer Reihe von antidepressiv wirksamen Substanzen – darunter mehrere empirisch angewendete Substanzen wie die Stimmungsstabilisatoren Lithium, Quetiapin oder Valproinsäure (Ignácio et al., 2017; McGowan & Kato, 2008; Smith et al., 2010), aber auch SSRI (Sarkar et al., 2014; Schmauss, 2015) – eine ausgeprägte HDAC-inhibierende Wirkung beobachtet. Darüber hinaus legen experimentelle Ergebnisse nahe, dass die antidepressiven Wirkungen dieser Medikamente eben auf dieser HDAC-Inhibition basieren könnten (Covington et al., 2015; Hobara et al., 2010; Stertz et al., 2014; Wu et al., 2013). Eine direkte Infusion eines HDAC-Inhibitors in die präfrontale Region bei Mäusen

erbrachte eine deutliche Besserung einer depressionsähnlichen Symptomatik (Covington et al., 2015). HDAC-defiziente Mäuse zeigten antidepressives Verhalten und die Applikation eines HDAC-Inhibitors bei nicht HDAC-defizienten Mäusen erbrachte einen positiven Einfluss im Sinne antidepressiven Verhaltens (Fukada et al., 2012). Ein selektiver HDAC1/2-Inhibitor bewirkte bei Mäusen einen antidepressiven Effekt (Schroeder et al., 2013).

Es wird zum einen empfohlen, HDAC-Inhibitoren, welche die durch Antidepressiva ausgelöste Gentranskription erleichtern, zusätzlich zu Antidepressiva einzusetzen, zum anderen diese bei medikamentenresistenter Depression als alleinige Medikation zu versuchen (Fuchikami et al., 2016). Allerdings existieren bisher noch keine randomisierten Studien in diesem Bereich. Die Rolle der HDAC-Inhibition bei der klinischen Wirksamkeit von Valproat ist unklar (Sweatt et al., 2013).

HDAC unterdrückt die basale Transmission und die Potenzierung exzitatorischer Synapsen und verstärkt die inhibitorische synaptische Transmission (Hanson, Deng et al., 2013; Hanson, La et al., 2013). Dies könnte den antidepressiven Effekt der HDAC-Inhibitoren erklären, welche die exzitatorische Signalweiterleitung fördern. Dabei kommt es jedoch auf die direkte Verfügbarkeit der HDAC-Inhibitoren im Gehirn an, die zum Teil zu gering war, um in dieses Regelsystem angemessen eingreifen zu können (Hanson, La et al., 2013).

Es gibt allerdings auch kritische Einwände gegen den Einsatz von HDAC-Inhibitoren bei affektiven Erkrankungen. Mazzio und Soliman betonen die Komplexität der epigenetischen Veränderungsprozesse, denn daran seien sehr viele verschiedene Proteine, Histonmodifikationen und DNA-Methylierungsmuster beteiligt. Des Weiteren gebe es eine nahezu unbegrenzte Kombination an Umweltfaktoren, die Einfluss auf das Epigenom nehmen können (Mazzio & Soliman, 2012). Daher erscheint das Herausgreifen einzelner Enzymaktivitäten und deren Verbindung zu einzelnen Erkrankungen angesichts dieser Komplexität zu monokausal. Dies zeigt sich auch bei dem unklaren Effekt von Valproat auf die Inhibition von HDAC (McGowan & Kato, 2008). Allgemein befinden sich epigenetische Überlegungen bei affektiven Störungen noch im Anfangsstadium, sodass definitive Aussagen aktuell noch nicht möglich erscheinen, jedoch entsprechendes Potenzial in diesen gesehen wird (Grayson et al., 2010; Mill & Petronis, 2007). Ungeklärt sind allerdings noch die Toxizität der HDAC-Inhibitoren und die Beobachtung entsprechender Nebenwirkungen in Langzeitstudien (Peedicayil, 2014). Die bisherigen HDAC-

Inhibitoren wirken unspezifisch auf die HDAC-Enzyme. Daher ist das Erreichen einer hohen Spezifität dringende Aufgabe für die Zukunft.

Gegen die praktische Nutzung der HDAC als Biomarker spricht eine Reihe von Argumenten. So gibt es kaum Patienten mit klinisch relevanter Depression, die nicht bereits mit einem der verschiedenen HDAC-Inhibitoren (ob nun gezielt oder nicht) vorbehandelt wurden. Dem ist zu entnehmen, dass bei den meisten depressiven Patienten die Aktivität der HDAC bereits durch vorausgehende Medikationen beeinflusst sein dürfte. Darüber hinaus wird einer der potentesten HDAC-Inhibitoren – Natriumbutyrat (Lopes-Borges et al., 2015; Valvassori et al., 2016) – in kaum definierbaren Mengen mit der Nahrung aufgenommen bzw. nahrungsabhängig von der Darmflora produziert. Physische Aktivität führt – wie unlängst berichtet wurde – ebenfalls zu einer signifikanten Reduktion der HDAC-Aktivität (Melas et al., 2013).

Bis in die Gegenwart hinein wird in der Fachliteratur ein möglicherweise entscheidender Faktor nur unzureichend beachtet: Es ist eine ganze Reihe von HDAC-Isoenzymen bekannt, die im Organismus teils gegensätzliche Funktionen ausüben (Peedicayil, 2014; Renthal et al., 2007). Die Histon-Acetylierung ist eine Chromatinmodifikation, die an kritischen Stellen in Genregulationen während vieler neuraler Prozesse involviert ist (Barrett & Wood, 2008). Diese beiden histonmodifizierenden Enzyme (HAT und HDAC) arbeiten zusammen und balancieren sich gegenseitig aus, um die Genexpression zu modulieren (Barrett & Wood, 2008). Histone sind sehr basale Proteine, deren Funktion es ist, die DNA innerhalb des Zellkerns zu organisieren (Sweatt et al., 2013). Alle behavioralen Effekte von HDAC-Inhibitoren können durch die Veränderungen der Acetylierung in vielen intrazellulären Prozessen herrühren (Sweatt et al., 2013). Mechanismen, welche die HDAC-Aktivität kontrollieren, sind eher wenig bekannt (Sweatt et al., 2013). HDAC-Inhibitoren sollen gegen Entzündungen, gegen Neurotoxizität und neuroprotektiv wirken (Qiu, Xiao, Li, & Li, 2017). Die genannten Aspekte weisen auf die breit gefächerte Palette der Wirkungen der HDAC im Organismus hin. Des Weiteren scheint die HDAC-Aktivität für das Wachstum und die Proliferation von Tumorzellen von entscheidender Bedeutung zu sein (Perego, Zuco, Gatti, & Zunino, 2012). Aus diesen Gründen erscheinen Veränderungen der HDAC-Aktivität im Organismus kein geeigneter „Gradmesser“ für eine konkrete Erkrankung, z. B. für Depression bzw. deren Outcome, zu sein.

Weniger empirische Forschung lässt sich über die Histon-Acetyltransferase – die HAT – finden. Dieses Enzym scheint durch Antidepressiva nicht direkt beeinflusst zu werden. In der Fachliteratur finden sich nur wenige Arbeiten, in denen überhaupt die Aktivität der HAT – meist im Tierexperiment – erwähnt wird (Chou et al., 2014; Sterrenburg et al., 2011).

Psychosoziale Stressoren haben offensichtlich einen negativen Einfluss auf epigenetische Prozesse und zeigen sich in veränderten Konzentrationen der HAT und HDAC (Alegria-Torres et al., 2011). Einige Autoren berichten von einer erniedrigten HAT- und einer erhöhten HDAC-Aktivität (Covington et al., 2015; Ferland & Schrader, 2011) als Reaktion auf psychischen Stress. Chronischer Stress führte jedoch in einer weiteren Untersuchung zu einer erniedrigten HDAC5-Aktivität im *Nucleus accumbens* von Mäusen, sodass eine angemessene Balance der Histon-Acetylierung wichtig für die Unterscheidung zwischen einer adaptiven Reaktion und einer psychiatrischen Erkrankung ist (Renthal et al., 2007). Diese unterschiedlichen HDAC-Aktivitäten werden auch von anderen Autoren beschrieben (Sun, Kennedy, & Nestler, 2013) und führen zu dem Schluss, dass es noch viel Arbeit bedarf, um die epigenetische Basis der Depression zu verstehen.

## 5.4 Limitationen

Die vorgelegte Studie wurde mit großer Sorgfalt geplant und durchgeführt. Nichtsdestotrotz tauchten bei der Auswertung der gewonnenen Daten einige Limitationen auf, die bei der Interpretation der Resultate berücksichtigt werden müssen.

1. Die Zahl der Patienten war insbesondere in der 6. Studienwoche sehr gering; nach Aufteilung der Patienten in einzelne Subgruppen (,depressiv‘ vs. ,bipolar-depressiv‘ vs. ,bipolar-manisch‘; ,Early Improver‘ vs. ,Non-Early Improver‘; ,Responder‘ vs. ,Non-Responder‘ etc.) fanden sich bei Studienende in einigen Subgruppen nur noch fünf oder noch weniger Fälle. Eine derart geringe Fallzahl reicht für eine belastbare statistische Auswertung nicht aus bzw. ermöglicht mitunter keine statistische Auswertung. Signifikanzen, die sich in größeren Stichproben gezeigt hätten, waren mit diesen Stichprobengrößen nicht erreichbar und die Studie war somit „underpowered“ (Bortz & Weber, 2005). In diesen Situationen konnten bestenfalls Trends erkannt und interpretiert werden.

2. Die Prüfung des Einflusses individueller Lifestyle-Faktoren auf die Aktivitäten der HAT und HDAC könnte durchaus interessant sein. In der vorliegenden Studie wurde nur der Raucherstatus ermittelt. Aus der Literatur ist bekannt, dass körperliche Aktivität und Ernährungsfaktoren zumindest die Aktivität der HDAC beeinflussen können. Diese und weitere Faktoren (u.a. Kaffee- oder Alkoholkonsum) wurden im Rahmen der vorliegenden Studie nicht untersucht, was jedoch wünschenswert gewesen wäre.

3. Um aussagefähige Antworten auf die Frage, ob bzw. welche Rolle die Aktivität der HDAC bei Depressionen spielt, zu erhalten, wäre es wichtig, die unterschiedlichen HDAC-Isoenzyme und deren Aktivität auch getrennt zu beurteilen, da belegt ist, dass einzelne HDAC-Isoenzyme auch gegensätzliche Wirkungen haben können.

Die hier angedeuteten Limitationen könnten bei der Planung weiterführender Studien zu diesem nach wie vor aktuellen und interessanten Thema hilfreich sein.

## 6 Zusammenfassung

Die Hauptfrage der vorliegenden Arbeit war, ob HAT und HDAC – zwei Enzyme, die durch Acetylierung oder Deacetylierung von Histonen epigenetische Veränderungen auslösen und somit die Aktivität einer Reihe „untergeordneter“ Gene beeinflussen können – Assoziationen mit dem Outcome von Patienten mit affektiven Störungen aufweisen und sich im Vergleich mit den Aktivitäten von gesunden Kontrollpersonen unterscheiden.

Das gesamte Patientenkollektiv setzte sich aus 45 Patienten zusammen. Bei 24 Studienteilnehmern (53,3%) lag eine depressive und bei 21 (46,7%) eine bipolare Erkrankung nach DSM-IV vor; davon waren 14 bipolar-depressiv (31,1% der Gesamtstichprobe, 66,7% der bipolaren Patienten) und 7 bipolar-manisch (15,6% der Gesamtstichprobe, 33,3% der bipolaren Patienten).

Für die Auswertung der Laborwerte (die Biomarker HAT und HDAC) lagen zusätzlich Daten von weiteren neun Patienten vor, bei denen jedoch die klinischen Werte nicht zur Verfügung standen.

Die depressiven und die bipolar-depressiven Patienten verbesserten sich im Laufe der Studiendauer vor allem in der Hamilton Depression Scale von einer mittelgradigen hin zu einer leichten depressiven Erkrankung. Bei den bipolar-manischen Patienten verbesserte sich ebenso die manische Symptomatik in der Young Mania Rating Scale, sodass in allen drei Gruppen eine Verbesserung der Symptomatik vorlag.

Höhere mittlere Skalenwerte im Vergleich zur repräsentativen Stichprobe waren in den CTQ-Skalen emotionaler Missbrauch und körperliche Vernachlässigung und deutlich höhere Skalenwerte in der Skala emotionale Vernachlässigung zu verzeichnen.

Die Raten der Early Improver waren vergleichbar mit den in der Literatur berichteten, die Responder- und Remitter-Raten waren etwas geringer.

Die Kontrollgruppe wies höhere HDAC-Werte auf als die Gesamtstichprobe der Patienten und die einzelnen klinischen Gruppen. Dies weicht von der Vermutung ab, dass nach psychischem Stress eine Reduzierung der Acetylierung und somit geringere HAT- und erhöhte HDAC-Werte bei Patienten vorhanden sein sollten. Allerdings stammen diese Ergebnisse aus Tierversuchen und die Patienten in der

vorliegenden Arbeit hatten durchschnittliche Erkrankungsdauern zwischen 9 und 13 Jahren, sodass zahlreiche Vorbehandlungen Einflüsse ausgeübt haben könnten.

Bei den Patienten mit Verbesserungen zeigten sich eine eher niedrigere HAT- und eine erhöhte HDAC-Aktivität. Dies ist jedoch in Relation zum offenbar nicht so hohen Ausgangsniveau der HDAC zu sehen bzw. könnte ein Hinweis dafür sein, dass bei geringeren Abweichungen von den Werten gesunder Kontrollprobanden eher ein besserer Outcome besteht.

Der Einfluss des Lebensstils zeigte sich beim Rauchen eher in einer erhöhten HDAC-Aktivität.

Zusammenhänge zwischen Subskalen des CTQ und HAT- und HDAC-Aktivität weisen darauf hin, dass psychosoziale Stressoren Auswirkungen auf epigenetische Vorgänge haben können.

Die genannten Ergebnisse haben aufgrund der zum Teil geringen Stichprobenumfänge hypothesengenerierenden Charakter und sollten anhand größerer Stichproben repliziert werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- Achenbach, T. M., Krukowski, R. A., Dumenci, L., & Ivanova, M. Y. (2005). Assessment of adult psychopathology: meta-analyses and implications of cross-informant correlations. *Psychological Bulletin*, *131*(3), 361–382.
- Alegria-Torres, J. A., Baccarelli, A., & Bollati, V. (2011). Epigenetics and lifestyle. *Epigenomics*, *3*(3), 267–277.
- Amsterdam, J. D., & Shults, J. (2010). Efficacy and mood conversion rate of short-term fluoxetine monotherapy of bipolar II major depressive episode. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *30*(3), 306–311.
- Angst, J. (1998). The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *Journal of Affective Disorders*, *50*(2–3), 143–151.
- Angst, J. (2013). Bipolar disorders in DSM-5: strengths, problems and perspectives. *International Journal of Bipolar Disorders*, *1*, 12.
- Aoyama, T., Okamoto, T., Kohno, Y., Fukiage, K., Otsuka, S., Furu, M., . . . Toguchida, J. (2008). Cell-specific epigenetic regulation of ChM-I gene expression: crosstalk between DNA methylation and histone acetylation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *365*(1), 124–130.
- Barrett, R. M., & Wood, M. A. (2008). Beyond transcription factors: the role of chromatin modifying enzymes in regulating transcription required for memory. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *15*(7), 460–467.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*(6), 561–571.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Hautzinger, M. (2001). *Beck-Depressions-Inventar (BDI): Testhandbuch* (2., überarb. Aufl., 1. Nachdr). Bern: Huber.
- Beneke, M., & Rasmus, W. (1992). "Clinical Global Impressions" (ECDEU): some critical comments. *Pharmacopsychiatry*, *25*(4), 171–176.
- Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. N., O'Neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., . . . Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine*, *11*, 200.
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., & Newcomb, M. D. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse and Neglect*, *27*, 169–190.
- Bortz, J., Lienert, G. A., & Boehnke, K. (2008). *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik: Mit 247 Tabellen* (3., korrigierte Auflage). *Springer-Lehrbuch*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Bortz, J., & Weber, R. (2005). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler: Mit 242 Tabellen* (6., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl.). *Springer-Lehrbuch*. Heidelberg: Springer Medizin.
- Bourin, M., & Thibaut, F. (2014). Can Antipsychotic Agents be Considered as Real Antimanic Treatments? *Frontiers in Psychiatry*, *5*, 60.
- Carey, T. S., Cao, Z., Choi, I., Ganguly, A., Wilson, C. A., Paul, S., & Knott, J. G. (2015). BRG1 Governs Nanog Transcription in Early Mouse Embryos and Embryonic Stem Cells via Antagonism of Histone H3 Lysine 9/14 Acetylation. *Molecular and Cellular Biology*, *35*(24), 4158–4169.

- Chen, Y., Huang, P., Ai, W., Li, X., Guo, W., Zhang, J., & Yang, J. (2012). Histone deacetylase activity is decreased in peripheral blood monocytes in patients with COPD. *Journal of Inflammation (London, England)*, 9, 10.
- Chou, A. H., Chen, Y. L., Hu, S. H., Chang, Y. M., & Wang, H. L. (2014). Polyglutamine-expanded ataxin-3 impairs long-term depression in Purkinje neurons of SCA3 transgenic mouse by inhibiting HAT and impairing histone acetylation. *Brain Research*, 1583, 220–229.
- Covington, H. E. 3rd., Maze, I., Vialou, V., & Nestler, E. J. (2015). Antidepressant action of HDAC inhibition in the prefrontal cortex. *Neuroscience*, 298, 329–335.
- Craddock, N., Owen, M. J., & O'Donovan, M. C. (2006). The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene as a candidate for psychiatric phenotypes: evidence and lessons. *Molecular Psychiatry*, 11(5), 446–458.
- Crits-Christoph, P., Connolly, M. B., Gallop, R., Barber, J. P., Tu, X., Gladis, M., & Siqueland, L. (2001). Early improvement during manual-guided cognitive and dynamic psychotherapies predicts 16-week remission status. *The Journal of Psychotherapy Practice and Research*, 10(3), 145–154.
- Dahlke, F., Lohaus, A., & Gutzmann, H. (1992). Reliability and clinical concepts underlying global judgments in dementia: implications for clinical research. *Psychopharmacology Bulletin*, 28(4), 425–432.
- Deisenhammer, E. A., & Hausmann, A. (2012). Affektive Störungen (ICD-10 F3). In W. W. Fleischhacker & H. Hinterhuber (Eds.), *Lehrbuch Psychiatrie* (pp. 153–195). Vienna: Springer.
- DGBS e.V. und DGPPN e.V. (2012). *S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion.*
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BpTÄ, . . . DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe. (2015). *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung.*
- Fabbri, C., Porcelli, S., & Serretti, A. (2014). From pharmacogenetics to pharmacogenomics: the way toward the personalization of antidepressant treatment. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 59(2), 62–75.
- Falkai, P., & Döpfner, M. (Eds.). (2015). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5®*. Göttingen: Hogrefe.
- Farabaugh, A., Sonawalla, S., Johnson, D. P., Witte, J., Papakostas, G. I., Goodness, T., . . . Harley, R. (2010). Early improvements in anxiety, depression, and anger/hostility symptoms and response to antidepressant treatment. *Annals of Clinical Psychiatry : Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 22(3), 166–171.
- Farrell, C., & O'Keane, V. (2016). Epigenetics and the glucocorticoid receptor: A review of the implications in depression. *Psychiatry Research*, 242, 349–356.
- Ferland, C. L., & Schrader, L. A. (2011). Regulation of histone acetylation in the hippocampus of chronically stressed rats: a potential role of sirtuins. *Neuroscience*, 174, 104–114.
- Fountoulakis, K. N., Gazouli, M., Kelsoe, J., & Akiskal, H. (2015). The pharmacodynamic properties of lurasidone and their role in its antidepressant efficacy in bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(3), 335–342.

- Fuchikami, M., Yamamoto, S., Morinobu, S., Okada, S., Yamawaki, Y., & Yamawaki, S. (2016). The potential use of histone deacetylase inhibitors in the treatment of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *64*, 320–324.
- Fukada, M., Hanai, A., Nakayama, A., Suzuki, T., Miyata, N., Rodriguiz, R. M., . . . Kawaguchi, Y. (2012). Loss of deacetylation activity of Hdac6 affects emotional behavior in mice. *PLoS One*, *7*(2), e30924.
- Galizia, I., Oldani, L., Macritchie, K., Amari, E., Dougall, D., Jones, T. N., . . . Young, A. H. (2016). S-adenosyl methionine (SAME) for depression in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *10*, CD011286.
- Grayson, D. R., Kundakovic, M., & Sharma, R. P. (2010). Is there a future for histone deacetylase inhibitors in the pharmacotherapy of psychiatric disorders? *Molecular Pharmacology*, *77*(2), 126–135.
- Guy, W. (1976). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, *6*(4), 278–296.
- Hanson, J. E., Deng, L., Hackos, D. H., Lo, S.-C., Lauffer, B. E., Steiner, P., & Zhou, Q. (2013). Histone deacetylase 2 cell autonomously suppresses excitatory and enhances inhibitory synaptic function in CA1 pyramidal neurons. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *33*(14), 5924–5929.
- Hanson, J. E., La, H., Plise, E., Chen, Y.-H., Ding, X., Hanania, T., . . . Zhou, Q. (2013). SAHA enhances synaptic function and plasticity in vitro but has limited brain availability in vivo and does not impact cognition. *PLoS One*, *8*(7), e69964.
- Harbeck, S., Kliem, S., Wollburg, E., Braukhaus, C., & Kroger, C. (2013). Remission, Response und deren Prädiktion bei stationären Depressionspatienten [Remission, response, and its prediction in depressive inpatients]. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, *63*(7), 272–279.
- Henkel, V., Seemuller, F., Obermeier, M., Adli, M., Bauer, M., Mundt, C., . . . Riedel, M. (2009). Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *Journal of Affective Disorders*, *115*(3), 439–449.
- Hobara, T., Uchida, S., Otsuki, K., Matsubara, T., Funato, H., Matsuo, K., . . . Watanabe, Y. (2010). Altered gene expression of histone deacetylases in mood disorder patients. *Journal of Psychiatric Research*, *44*(5), 263–270.
- Ignácio, Z. M., Réus, G. Z., Abelaira, H. M., Maciel, A. L., Moura, A. B. de, Matos, D., . . . Quevedo, J. (2017). Quetiapine treatment reverses depressive-like behavior and reduces DNA methyltransferase activity induced by maternal deprivation. *Behavioural Brain Research*, *320*, 225–232.
- Jochems, J., Boulden, J., Lee, B. G., Blendy, J. A., Jarpe, M., Mazitschek, R., . . . Berton, O. (2014). Antidepressant-Like Properties of Novel HDAC6-Selective Inhibitors with Improved Brain Bioavailability. *Neuropsychopharmacology*, *39*(2), 389–400.
- Karsli-Ceppioglu, S. (2016). Epigenetic Mechanisms in Psychiatric Diseases and Epigenetic Therapy. *Drug Development Research*, *77*(7), 407–413.

- Kazantsev, A. G., & Thompson, L. M. (2008). Therapeutic application of histone deacetylase inhibitors for central nervous system disorders. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 7(10), 854–868.
- Kemp, D. E., Johnson, E., Wang, W. V., Tohen, M., & Calabrese, J. R. (2011). Clinical utility of early improvement to predict response or remission in acute mania: focus on olanzapine and risperidone. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(9), 1236–1241.
- Kennedy, P. J., & Harvey, E. (2015). Histone Deacetylases as Potential Targets for Cocaine Addiction. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 14(6), 764–772.
- Ketter, T. A., Miller, S., Dell'Osso, B., Calabrese, J. R., Frye, M. A., & Citrome, L. (2014). Balancing benefits and harms of treatments for acute bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 169 Suppl 1, 33.
- Klinitzke, G., Romppel, M., Hauser, W., Brahler, E., & Glaesmer, H. (2012). Die deutsche Version des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) – psychometrische Eigenschaften in einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe [The German Version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): psychometric characteristics in a representative sample of the general population]. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 62(2), 47–51.
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455(7215), 894–902.
- Kronmüller, K.-T., Backenstrass, M., Victor, D., Postelnicu, I., Schenkenbach, C., Joest, K., . . . Mundt, C. (2011). Quality of marital relationship and depression: results of a 10-year prospective follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 128(1–2), 64–71.
- Kuratomi, G., Iwamoto, K., Bundo, M., Kusumi, I., Kato, N., Iwata, N., . . . Kato, T. (2008). Aberrant DNA methylation associated with bipolar disorder identified from discordant monozygotic twins. *Molecular Psychiatry*, 13(4), 429–441.
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., . . . Paulus, W. (2016). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56–92.
- Leucht, S., & Engel, R. R. (2006). The relative sensitivity of the Clinical Global Impressions Scale and the Brief Psychiatric Rating Scale in antipsychotic drug trials. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(2), 406–412.
- Lin, C. H., Chen, M. C., Yang, W. C., & Lane, H. Y. (2016). Early improvement predicts outcome of major depressive patients treated with electroconvulsive therapy. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 26(2), 225–233.
- Lingjaerde, O., Ahlfors, U. G., Bech, P., Dencker, S. J., & Elgen, K. (1987). The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 334, 1–100.
- Little, A. (2009). Treatment-resistant depression. *American Family Physician*, 80(2), 167–172.
- Lopes-Borges, J., Valvassori, S. S., Varela, R. B., Tonin, P. T., Vieira, J. S., Goncalves, C. L., . . . Quevedo, J. (2015). Histone deacetylase inhibitors reverse

- manic-like behaviors and protect the rat brain from energetic metabolic alterations induced by ouabain. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 128, 89–95.
- Lukasiewicz, M., Gerard, S., Besnard, A., Falissard, B., Perrin, E., Sapin, H., . . . Azorin, J. M. (2013). Young Mania Rating Scale: how to interpret the numbers? Determination of a severity threshold and of the minimal clinically significant difference in the EMBLEM cohort. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 22(1), 46–58.
- Machado-Vieira, R., Luckenbaugh, D. A., Soeiro-de-Souza, M. G., Marca, G., Henter, I. D., Busnello, J. V., . . . Zarate, C. A., JR. (2013). Early improvement with lithium in classic mania and its association with later response. *Journal of Affective Disorders*, 144(1-2), 160–164.
- Maier, W., & Philipp, M. (1985). Comparative analysis of observer depression scales. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 72(3), 239–245.
- Mazzio, E. A., & Soliman, K. F. A. (2012). Basic concepts of epigenetics: impact of environmental signals on gene expression. *Epigenetics*, 7(2), 119–130.
- McGowan, P. O., & Kato, T. (2008). Epigenetics in mood disorders. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 13(1), 16–24.
- McIntyre, R. S., Gorwood, P., Thase, M. E., Liss, C., Desai, D., Chen, J., & Bauer, M. (2015). Early Symptom Improvement as a Predictor of Response to Extended Release Quetiapine in Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 35(6), 706–710.
- Medda, P., Toni, C., Mariani, M. G., Simone, L. de, Mauri, M., & Perugi, G. (2015). Electroconvulsive therapy in 197 patients with a severe, drug-resistant bipolar mixed state: treatment outcome and predictors of response. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(9), 1168–1173.
- Melas, P. A., Lennartsson, A., Vakifahmetoglu-Norberg, H., Wei, Y., Åberg, E., Werme, M., . . . Lavebratt, C. (2013). Allele-specific programming of Npy and epigenetic effects of physical activity in a genetic model of depression. *Translational Psychiatry*, 3(5), e255.
- Mill, J., & Petronis, A. (2007). Molecular studies of major depressive disorder: the epigenetic perspective. *Molecular Psychiatry*, 12(9), 799–814.
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 134, 382–389.
- Muhlbacher, M., Egger, C., Kaplan, P., Simhandl, C., Grunze, H., Geretsegger, C., . . . Stuppach, C. (2011). Reliabilität und Übereinstimmungsvalidität der deutschen Version der Young Mania Rating Scale (YMRS-D) [Reliability and concordance validity of a German version of the Young Mania Rating Scale (YMRS-D)]. *Neuropsychiatrie: Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation: Organ der Gesellschaft Österreichischer Nervenärzte und Psychiater*, 25(1), 16–25.
- Peedicayil, J. (2014). Epigenetic approaches for bipolar disorder drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 9(8), 917–930.
- Peeters, F., Huibers, M., Roelofs, J., van Breukelen, G., Hollon, S. D., Markowitz, J. C., . . . Arntz, A. (2013). The clinical effectiveness of evidence-based interventions for depression: a pragmatic trial in routine practice. *Journal of Affective Disorders*, 145(3), 349–355.

- Perego, P., Zuco, V., Gatti, L., & Zunino, F. (2012). Sensitization of tumor cells by targeting histone deacetylases. *Biochemical Pharmacology*, 83(8), 987–994.
- Qiu, X., Xiao, X., Li, N., & Li, Y. (2017). Histone deacetylases inhibitors (HDACis) as novel therapeutic application in various clinical diseases. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 72, 60–72.
- Rane, L. J., Fekadu, A., Wooderson, S., Poon, L., Markopoulou, K., & Cleare, A. J. (2010). Discrepancy between subjective and objective severity in treatment-resistant depression: prediction of treatment outcome. *Journal of Psychiatric Research*, 44(15), 1082–1087.
- Renthal, W., Maze, I., Krishnan, V., Covington, H. E. 3., Xiao, G., Kumar, A., . . . Nestler, E. J. (2007). Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli. *Neuron*, 56(3), 517–529.
- Santen, G., Danhof, M., & Della Pasqua, O. (2009). Sensitivity of the Montgomery Asberg Depression Rating Scale to response and its consequences for the assessment of efficacy. *Journal of Psychiatric Research*, 43(12), 1049–1056.
- Sarkar, A., Chachra, P., Kennedy, P., Pena, C. J., Desouza, L. A., Nestler, E. J., & Vaidya, V. A. (2014). Hippocampal HDAC4 contributes to postnatal fluoxetine-evoked depression-like behavior. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 39(9), 2221–2232.
- Saß, H. (2003). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: Textrevision – DSM-IV-TR* (übersetzt nach der Textrevision der 4. Aufl.). Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.
- Schloesser, R. J., Huang, J., Klein, P. S., & Manji, H. K. (2008). Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(1), 110–133.
- Schmauss, C. (2015). An HDAC-dependent epigenetic mechanism that enhances the efficacy of the antidepressant drug fluoxetine. *Scientific Reports*, 5, 8171.
- Schmidtke, A., Fleckenstein, P., Moises, W., & Beckmann, H. (1988). Untersuchungen zur Reliabilität und Validität einer deutschen Version der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *Schweizerisches Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 139, 51–65.
- Schmitt, A., Malchow, B., Hasan, A., & Falkai, P. (2014). The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 8, 19.
- Schroeder, F. A., Lewis, M. C., Fass, D. M., Wagner, F. F., Zhang, Y. L., Hennig, K. M., . . . Petryshen, T. L. (2013). A selective HDAC 1/2 inhibitor modulates chromatin and gene expression in brain and alters mouse behavior in two mood-related tests. *PloS One*, 8(8), e71323.
- Seemuller, F., Riedel, M., Obermeier, M., Bauer, M., Adli, M., Kronmuller, K., . . . Moller, H. J. (2010). Outcomes of 1014 naturalistically treated inpatients with major depressive episode. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 20(5), 346–355.
- Seifuddin, F., Pirooznia, M., Judy, J. T., Goes, F. S., Potash, J. B., & Zandi, P. P. (2013). Systematic review of genome-wide gene expression studies of bipolar disorder. *BMC Psychiatry*, 13, 213.
- Smith, L. A., Cornelius, V. R., Azorin, J. M., Perugi, G., Vieta, E., Young, A. H., & Bowden, C. L. (2010). Valproate for the treatment of acute bipolar depression:

- systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 122(1–2), 1–9.
- Stapleton, M., Howard-Thompson, A., George, C., Hoover, R. M., & Self, T. H. (2011). Smoking and asthma. *Journal of the American Board of Family Medicine: JABFM*, 24(3), 313–322.
- Sterrenburg, L., Gaszner, B., Boerrigter, J., Santbergen, L., Bramini, M., Elliott, E., . . . Kozicz, T. (2011). Chronic stress induces sex-specific alterations in methylation and expression of corticotropin-releasing factor gene in the rat. *PloS One*, 6(11), e28128.
- Stertz, L., Fries, G. R., Aguiar, B. W. d., Pfaffenseller, B., Valvassori, S. S., Gubert, C., . . . Kauer-Sant'Anna, M. (2014). Histone deacetylase activity and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in a pharmacological model of mania. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 36(1), 39–46.
- Stratford, H. J., Cooper, M. J., Di Simplicio, M., Blackwell, S. E., & Holmes, E. A. (2015). Psychological therapy for anxiety in bipolar spectrum disorders: a systematic review. *Clinical Psychology Review*, 35, 19–34.
- Sun, H., Kennedy, P. J., & Nestler, E. J. (2013). Epigenetics of the depressed brain: role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(1), 124–137.
- Sweatt, J. D., Meaney, M. J., Nestler, E. J., & Schahram, A. (Eds.). (2013). *Epigenetic regulation in the nervous system: Basic mechanisms and clinical impact*. Amsterdam: Elsevier Acad. Press.
- Szegedi, A., Muller, M. J., Anghelescu, I., Klawe, C., Kohnen, R., & Benkert, O. (2003). Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(4), 413–420.
- Thomson, N. C., Chaudhuri, R., & Livingston, E. (2004). Asthma and cigarette smoking. *The European Respiratory Journal*, 24(5), 822–833.
- Tomita, T., Yasui-Furukori, N., Nakagami, T., Tsuchimine, S., Ishioka, M., Kaneda, A., . . . Kaneko, S. (2014). Therapeutic reference range for plasma concentrations of paroxetine in patients with major depressive disorders. *Therapeutic Drug Monitoring*, 36(4), 480–485.
- Tonnesen, P., & Vermeire, P. A. (2000). Promoting a future without tobacco: also a continuing task for respiratory medicine in Europe. *European Respiratory Journal*, 16, 1031–1034.
- Tuglu, C., Kara, S. H., Caliyurt, O., Vardar, E., & Abay, E. (2003). Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology*, 170(4), 429–433.
- Vaccarino, V., Brennan, M.-L., Miller, A. H., Bremner, J. D., Ritchie, J. C., Lindau, F., . . . Hazen, S. L. (2008). Association of major depressive disorder with serum myeloperoxidase and other markers of inflammation: a twin study. *Biological Psychiatry*, 64(6), 476–483.
- Valvassori, S. S., Dal-Pont, G. C., Steckert, A. V., Varela, R. B., Lopes-Borges, J., Mariot, E., . . . Quevedo, J. (2016). Sodium butyrate has an antimanic effect and protects the brain against oxidative stress in an animal model of mania induced by ouabain. *Psychiatry Research*, 235, 154–159.

- Vieta, E., & Sanchez-Moreno, J. (2008). Acute and long-term treatment of mania. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(2), 165–179.
- Viinamaki, H., Hintikka, J., Tanskanen, A., Honkalampi, K., Antikainen, R., Koivumaa-Honkanen, H., . . . Lehtonen, J. (2002). Partial remission in major depression: a two-phase, 12-month prospective study. *Nordic Journal of Psychiatry*, 56(1), 33–37.
- Wagner, K. J., Mollenberg, O., Rentrop, M., Werner, C., & Kochs, E. F. (2005). Guide to anaesthetic selection for electroconvulsive therapy. *CNS Drugs*, 19(9), 745–758.
- Weltgesundheitsorganisation. (2009). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines* (Reprinted.). Geneva: World Health Organization.
- Weyer, G., & Koeppen, D. (Eds.). (2015). *Internationale Skalen für Psychiatrie* (6., überarb. und erw. Aufl.). Göttingen: Beltz-Test.
- Wiles, N., Thomas, L., Abel, A., Barnes, M., Carroll, F., Ridgway, N., . . . Lewis, G. (2014). Clinical effectiveness and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care: the CoBaT randomised controlled trial. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 18(31), 1–167.
- Wu, S., Zheng, S. D., Huang, H. L., Yan, L. C., Yin, X. F., Xu, H. N., . . . Liu, X. Y. (2013). Lithium Down-regulates Histone Deacetylase 1 (HDAC1) and Induces Degradation of Mutant Huntingtin *The Journal of Biological Chemistry*, 288(49), 35500–35510.
- Yildiz, A., Nikodem, M., Vieta, E., Correll, C. U., & Baldessarini, R. J. (2015). A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania. *Psychological Medicine*, 45(2), 299–317.
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133(5), 429–435.
- Zimmerman, M., Posternak, M. A., & Chelminski, I. (2004). Derivation of a definition of remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. *Journal of Psychiatric Research*, 38(6), 577–582.
- Zuercher-Huerlimann, E., Grosse Holtforth, M., & Hermann, E. (2014). Long-term effects of the treatment of depressive female inpatients in a naturalistic study: is early improvement a valid predictor of outcome? *Depression Research and Treatment*, 2014, 1–8.

## 8 Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt den Patientinnen und Patienten, die an dieser Untersuchung teilgenommen haben.

Herrn Prof. Falkai danke ich für die Bereitstellung der Infrastruktur der Klinik.

Herrn PD Dr. Peter Zill und dem gesamten Laborteam (Sylvia de Jonge, Stephanie Behrens, Karin Neumaier) möchte ich herzlichst für die freundliche Unterstützung und Auswertung der Laborproben danken.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Richard Musil für seine Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Für die fachkundige und konstruktive statistische Beratung bedanke ich mich bei Herrn Frederic Klein.

Mein Dank gilt auch Johannes Dorr und Rahsan Karakavouz, die mit mir zusammen die Laborproben zusammengetragen haben.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, allen voran meinen Eltern, meinem Bruder Ludwig und Christopher für all die Unterstützung und den Beistand während meines Studiums und der Erstellung dieser Arbeit. Ihr unerschütterlicher Glaube an mich und ihre Hilfe haben enorm zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

## Eidesstattliche Versicherung

Dobmeier, Johanna

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*Aktivität der epigenetisch relevanten Enzyme Histondeacetylase und  
Histonacetyltransferase als mögliche Biomarker in der Behandlung bipolarer und  
depressiver Patienten*

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 habe und nach ihrer Herkunft unter der Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

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

**Amberg, 02.02.2019**

Ort, Datum

**Johanna Dobmeier**

Unterschrift