

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

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Die Rolle von MMP-9 und TIMP-1 als mögliche
Biomarker bei depressiven Störungen**

Dissertation
Zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Alexander Sasse

Berlin

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Rebecca Schennach

Mitberichterstatter: PD Dr. rer. nat. Theo Rein

Mitbetreuung durch den/die
promovierte Mitarbeiter/-in:

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

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.2020

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
2 Forschungsüberblick	6
3 Therapie	9
3.1 Pharmakotherapie	10
3.2 Psychotherapie	12
3.3 Verlauf und Prognose	13
4 Matrix-Metalloproteinase 9 (MMP-9), Tissue Inhibitor Factor of Metalloproteinases 1 (TIMP-1) als Therapieansatz	14
4.1 MMPs: Definition und Funktion	15
4.2 TIMPs: Definition und Funktion	18
4.3 MMPs und TIMPs und ihre Rolle in der Pathophysiologie	20
4.4 MMPS und TIMPS bei neuropsychiatrischen Erkrankungen	21
5 Material und Methoden	22
5.1 Studiendesign und Ablauf	23
5.2 Messinstrumente	24
5.2.1 Erfassung des Schweregrades der Depression	25
5.2.2 Feststellung der MMP 9-Konzentration	27
5.2.3 Bestimmung der TIMP 1 Konzentration	28
5.2.4 Chromosomenanalyse	30
5.2.5 Korrelation der Blutwerte für MMP-9, TIMP-1 und den Quotienten MMP-9/TIMP-1 mit den Schweregraden der Depression nach den jeweiligen Depressionsskalen	31
6 Statistische Auswertung	32
6.1 MMP-9 gesamt	33
6.2 TIMP-1 gesamt	34
6.3 Quotient MMP-9/TIMP-1 gesamt	36
6.4 Veränderung der MMP/TIMP Werte im Untersuchungs- verlauf bei depressiven Patienten	37
6.5 Auswertung der Depressions-Scores nach Untersuchungszeitpunkt	39
6.6 Ergebnisse der Blutwerte nach Therapieansprechen	41
6.6.1 Early-Improver / Non-Early-Improver	41

6.6.2 Responder / Non-Responder	44
6.6.3 Remitter / Non-Remitter	47
6.7 Ergebnisse der Blutwerte nach dem Schweregrad der depressiven Symptome	50
6.7.1 Schweregrade der depressiven Symptome nach HAM-D	50
6.7.2 Schweregrade der depressiven Symptome nach BDI	53
6.8 Vergleich der Werte zwischen den Schweregraden (nach Hamilton und BDI)	56
6.9 Ergebnisse der Blutwerte nach ICD-10 Diagnosen	57
6.9.1 Messergebnisse nach ICD-10 Diagnosen	57
6.9.2 Vergleich der Werte nach ICD 10-Diagnosen	58
6.10 Ergebnisse der Blutwerte nach Polymorphismen	59
6.10.1 Ergebnisse nach Allelen des MMP-9-Gens rs3918242	59
6.10.2 Ergebnisse nach Allelen des TIMP-1-Gens rs4898	60
6.11 Zusammenstellung der Ergebnisse	61
7 Diskussion	64
7.1 Diskussion hinsichtlich der Ergebnisse	65
7.2 Diskussion hinsichtlich der Methodik	67
8 Zusammenfassung und Ausblick	68
9 Abbildungsverzeichnis	70
10 Tabellenverzeichnis	71
11 Abkürzungsverzeichnis	74
12 Literaturverzeichnis	76

1 Einleitung

Die Depression gehört zu den häufigsten psychischen Erkrankungen weltweit. Nach Schätzungen der WHO leiden darunter mindestens 300 Millionen Menschen.¹ In Deutschland beträgt die Lebenszeitprävalenz einer diagnostizierten Depression bei Erwachsenen laut der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS-1) 11,6% (Frauen 15,4%; Männer 7,8%).² Die 12-Monats-Prävalenz liegt bei 6,0% (Frauen 8,1%; Männer 3,8%).³ In der DEGS-1-Studie nicht berücksichtigt wurden Patienten unter 18 und über 79 Jahren.

In der „International Classification of Diseases“, kurz ICD-10, wird die depressive Störung, auch depressive Episode, Major Depression, unipolare Depression oder Melancholie genannt, unter F 32 und die rezidivierende depressive Störung unter F 33 aufgelistet, und somit zu den affektiven Störungen (F 3) gezählt. Die Hauptsymptome nach ICD-10 sind folgende:

gedrückt-depressive Stimmung

Interessenverlust

erhöhte Ermüdbarkeit oder Verminderung des Antriebs.⁴

Neben der unipolaren Depression existiert auch die bipolare Depression, die nach ICD-10 unter F 31 codiert wird. Patienten mit einer bipolaren Störung erleben im Gegensatz zur unipolaren Ausprägung auch Hochstimmungen. Es gibt also auch manische Phasen, die mit Gefühlen von Euphorie und Impulsivität verbunden sind. Das Sexualverhalten ändert sich hin bis zu Promiskuität, der Patient leidet aber auch an Schlaflosigkeit und innerer Unruhe.⁵

Die ICD-10 Klassifikation unterscheidet bei depressiven Störungen zwischen den drei verschiedenen Schweregraden einer leichten, mittelgradigen und schweren depressiven Episode. Zusätzlich werden die schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen und das Auftreten von Verarmungs- und Versündigungswahn und depressivem Stupor unterschieden.⁶ Von einer depressiven Episode spricht man nach einer Mindestdauer der Symptomatik von 2 Wochen. Ab dem Auftreten der dritten depressiven Episode spricht man bei einem Patienten von einer rezidivierenden Depression.⁷

Die Unipolare Depression ist in ihrer somatisierten Form zusätzlich auch mit körperlichen Beschwerden, wie z.B. Rückenschmerzen, Kopfschmerzen oder Beklemmungen in der Brustregion verbunden.⁸ Von einer atypischen Depression spricht man, wenn sie auch mit vermehrtem Appetit und/oder Gewichtszunahme, sowie vermehrtem Schlaf verbunden ist.⁹ Die agitierte Depression ist dagegen gekennzeichnet durch eine starke innere Unruhe und eine Hyperkinetik der Arme und Hände.¹⁰

In den späten Herbst- und Wintermonaten lässt sich häufig auch eine Winterdepression erkennen, wobei zu den genauen Mechanismen, die dabei wirken, noch Forschungsbedarf besteht. Praszak-Rieder/ Willeit vermuten, die Winterdepression sei eine erfolglose Anpassung der Zellen an die rhythmischen Veränderungen der Umwelt.¹¹

Die organische Depression schließlich wird durch körperliche Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Störungen der Schilddrüsenfunktion oder nach Schlaganfällen hervorgerufen.¹²

2 Forschungsüberblick

Heute geht man von einer multifaktoriellen Genese depressiver Störungen aus.¹³ Ebenso gilt ein familiär gehäuftes Auftreten von affektiven Störungen als gesichert.¹⁴ Zu den "Kandidatengenen" der Depression zählen vor allem Gene, die für Proteine und Enzyme codieren, die an der Synthese, dem Abbau und an Stoffwechselfvorgängen der Neurotransmitter beteiligt sind.¹⁵ Auch McGuffin/ Farmer et al. sowie Kent/ Craddock deuten ihre Ergebnisse so, dass eine erhebliche genetische Disposition bei der Depressionsgenese eine Rolle spielt.¹⁶ Allerdings wird davon ausgegangen, dass die genetische Komponente nur ein Teilfaktor ist.¹⁷ Ein mindestens ebenso großer Einfluss wird externalen Faktoren zugeschrieben. Dabei können sich genetische Dispositionen und schicksalhafte Negativentwicklungen im Leben gegenseitig verstärken. Die Fachliteratur spricht dabei von der Genom-Umwelt-Kovarianz.¹⁸

Bereits Ende der sechziger Jahre des 20. Jahrhunderts sprachen Forschungen dafür, dass eine depressive Symptomatik auch mit einem Mangel der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin einhergeht.¹⁹ Zwar gilt als gesichert, dass der Depression eine Störung der Neurotransmitter-Systeme zugrunde liegt, doch trotz intensiver Studien konnte die Pathophysiologie der Depression nicht mit einem Monoamin-Mangel allein erklärt werden.²⁰ Vielmehr ist davon auszugehen, dass eine Veränderung der Dichte und der Empfindlichkeit der postsynaptischen Monoamin-Rezeptoren auch eine Rolle spielt.²¹ Daneben gewinnen Hypothesen zunehmend an Bedeutung, denen zufolge molekulare und zelluläre Vorgänge im Rahmen der von Neurotransmittern induzierten rezeptorgekoppelten Signaltransduktionskaskaden eine entscheidende Rolle spielen.²²

Jüngste Studien deuten darauf hin, dass die Major Depression mit Zeichen immunologischer Aktivierung einhergeht. Erklärt wird dies durch eine vermehrte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, Lipopolysacchariden²³ und reaktiven oxidativen Spezies.²⁴

In verschiedenen Studien wurde auch die Rolle von aktivierten Immunzellen, wie etwa T-Zellen und Monozyten untersucht.²⁵ Es wurde festgestellt, dass Zytokine mit vielen der Depression zugeschriebenen pathophysiologischen Prozessen, wie dem Neurotransmitterstoffwechsel und synaptischer Plastizität interagieren.²⁶ Rekombinante Zytokine verursachen neben Stimmungsschwankungen weitere Nebenwirkungen wie Orientierungslosigkeit und/oder Erschöpfung. Dies legte den Verdacht nahe, dass nicht nur pharmakologische, sondern auch endogene Zytokine eine Depression auslösen können.²⁷

Die Entstehung von Depressionen wird in vielen wissenschaftlichen Untersuchungen auch mit einer Degeneration von Nervenzellen erklärt. So wird Neurotrophinen wie etwa BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) ein antidepressiver Einfluss nachgesagt.²⁸ Demnach wirken sie auf degenerative Nervenzellen schonend und erholend und fördern die Regeneration neuronaler Plastizität, wie etwa die Neubildung von Synapsen und damit eine gesteigerte Möglichkeit neuronaler Kontakte.²⁹

MMP-9 ist nicht nur an Ab- und Umbauprozessen der extrazellulären Matrix beteiligt, sondern zudem auch an der Aktivierung von proBDNF zu BDNF. Bei depressiven Patienten konnten erniedrigte BDNF-Spiegel nachgewiesen werden. An der erwähnten neuroprotektiven Wirkung des BDNF mit Ausbildung einer stärkeren Plastizität von Nervenzellen, wird auch MMP-9 eine Bedeutung zugesprochen.³⁰ Mit einer Degeneration der Nervenzellen kommt es zu einem Rückgang der neuronalen Kommunikation durch den Abbau von Synapsen, mit entsprechenden Prozessen am betroffenen Gewebe, die eine erhöhte Expression und Konzentration von MMP-9 zur Folge haben können, und eine reaktive Hochregulierung von TIMP-1 (Tissue Inhibitor Factor 1), dem spezifischen Inhibitor des MMP-9. Auch die Rolle von TIMP-1 in der Pathogenese der Depression wurde aufgrund dieser Mechanismen bereits diskutiert.³¹

Es besteht die These, dass Antidepressiva eine regenerative Wirkung auf Nervenzellen haben, indem sie eine vermehrte Ausschüttung von Neurotrophinen durch eine Aktivierung von Stoffwechsellaskaden induzieren. Bis eine solche vermehrte Expressierung von Neurotrophinen und in der Folge deren Wirkung auf die Neurone einsetzt, können Wochen vergehen. Ein solcher pathogenetischer Weg würde die Wirklatenz der Antidepressiva, also ihre verzögert einsetzende klinische Wirkung erklären.³²

Die Entwicklung depressiver Episoden kann auch eine Folge von Stressreaktionen sein. Zumindest ist nachgewiesen, dass diese einen Risikofaktor bei der Entstehung von Depressionen darstellen.³³ Zu solchen psychischen Belastungen zählen z.B. der Verlust einer vertrauten Person oder des Arbeitsplatzes, anhaltende Belastungen am Arbeitsplatz, Beziehungsprobleme, finanzielle Nöte oder soziale Isolation. Auch Traumatisierungen wie sexueller Missbrauch oder das Erfahren von Gewalt können Depressionen auslösen, ebenso wie auch neutral besetzte Veränderungen, wie ein Orts- oder Arbeitsplatzwechsel.³⁴

Nachgewiesen ist auch, dass belastende und traumatische Erlebnisse in der Jugend- und Kindheitsphase bewusste und unbewusste seelische Narben hinterlassen und die Entwicklung depressiver Erkrankungen im Laufe des weiteren Lebens begünstigen.³⁵ Auslöser einer Depression können aber auch Störungen der Selbstwertentwicklung sein. So kann z.B. fehlende Anerkennung der Eltern oder auch die Erfahrung eigener Hilflosigkeit oft eine Depression auslösen.³⁶

Ebenso wie Traumata in der Lebensgeschichte kann auch das Einsetzen kognitiver Dysfunktionen vermehrt zur Ausbildung depressiver Symptome führen. Temperament und Persönlichkeit sind ebenfalls Faktoren, die Menschen anfällig für Stimmungsinstabilität werden lassen können.³⁷ Menschen mit zwanghafter oder asthenischer Persönlichkeitsstruktur scheinen verstärkt zu Depressionen zu neigen. Typische Charakterzüge zwanghafter Personen sind extreme Ordnungsliebe, Genauigkeit und Sauberkeit, asthenische Persönlichkeiten neigen zu geringem Selbstbewusstsein, klammerndem Beziehungsverhalten und mangelndem Durchsetzungsvermögen.³⁸

Depressionen können auch durch psychische Belastungen infolge somatischer Krankheitszustände ausgelöst werden, beispielsweise durch unheilbare Erkrankungen, entstellend-stigmatisierende Leiden und chronische Schmerzzustände. Aber auch der Missbrauch von Alkohol, Drogen und Medikamenten kann zu Depressionen führen. Ein weiterer Faktor kann Schlafmangel oder ein gestörter Tag-Nacht-Rhythmus sein, etwa bei Menschen, die häufig in der Nacht arbeiten müssen.

Nach Beck gehen depressive Störungen mit Wahrnehmungs- und Interpretationseinseitigkeit einher, die durch eine negative Wahrnehmung der eigenen Person, der Umwelt und der Zukunft, die sogenannte kognitive Triade, gekennzeichnet ist.³⁹ Depressive Patienten verarbeiten situative Auslöser mit realitätsfremden, verzerrten und negativen Kognitionen, die mit erlernter Hilflosigkeit und Verhaltensdefiziten, sowie einem Mangel an positiv verstärkenden Aktivitäten gepaart sind. Die negativ verzerrten kognitiven Schemata fungieren wie automatische Informationsverarbeiter und sind schnell, unfreiwillig und alternativlos.

Nach wiederholter Aktivierung werden die negativen Schemata in einem depressiven Modus organisiert, der Affektiv-, Verhaltens- und Motivationsschemata einschließt.⁴⁰

3 Therapie

Das Behandlungskonzept bei einer depressiven Erkrankung unterscheidet sich je nach der genauen Diagnose, sowie dem Schweregrad der vorliegenden Symptome. Neben der medikamentösen Therapie mit Antidepressiva kann auch eine Psychotherapie oder eine Kombinationstherapie beider Ansätze angewandt werden. Bei therapierefraktären Depressionen gibt es weitere Therapieansätze wie die Elektrokrampftherapie.

Die Behandlungsschemata der Pharmakotherapie werden in Akut-, Erhaltungs- und Langzeittherapie gegliedert. Bei der Akuttherapie ist das Ziel die vollständige Rückbildung der depressiven Symptome einschließlich einer möglichen Suizidalität. Die Erhaltungstherapie bedeutet eine Fortführung der Antidepressiva-Gabe über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr, um das Risiko eines Rezidivs der depressiven Symptomatik zu reduzieren. Bei Patienten, die bereits mehr als zwei depressive Episoden erlitten haben oder eine schwere depressive Episode mit ausgeprägten Einschränkungen der Alltagsbewältigung durchgemacht haben, ist eine Langzeittherapie empfehlenswert.

Neben Antidepressiva kann bei depressiven Episoden auch der Einsatz von Neuroleptika erwogen werden, die bei Schlafstörungen und zur Anxiolyse eingesetzt werden können. Starke Anspannungszustände und akute Suizidalität können auch den kurzfristigen Einsatz von Benzodiazepinen indizieren, die je nach Wirkstoff eine stärkere anxiolytische oder sedierende Komponente haben. Benzodiazepine oder auch das vergleichbar wirkende Pregabalin sind aufgrund ihres hohen Abhängigkeitspotentials nicht zur Dauermedikation geeignet und stellen aufgrund des rein symptomatischen Behandlungsansatzes keine sinnvolle Alternative zu einer Psychotherapie dar.

Bei einer leichten depressiven Episode dagegen kann, insbesondere wenn von einem Abklingen der Symptome ohne medikamentöse Behandlung auszugehen ist, auf Psychopharmaka zunächst verzichtet werden, und stattdessen eine aktiv abwartende psychiatrische Begleitung erfolgen. Sollte die Symptomatik nach spätestens 14 Tagen nicht abgeklungen sein, oder sich gar verschlechtert haben, so sollte mit dem Patienten der Einsatz einer Psychotherapie oder einer Pharmakotherapie mit Antidepressiva besprochen werden.⁴¹

3.1 Pharmakotherapie

Die S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression weist jedoch darauf hin, dass Antidepressiva nicht generell zur Erstbehandlung bei leichten depressiven Episoden eingesetzt werden sollten, sondern allenfalls unter besonders kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses.⁴² In Einzelfällen könnte eine medikamentöse Therapie einer leichten depressiven Episode erfolgen, falls der Patient den ausdrücklichen Wunsch äußert oder anamnestisch bereits gut auf den Einsatz einer medikamentösen Therapie angesprochen hat. Weitere Indikationen könnten ein ausbleibender therapeutischer Erfolg anderer Interventionen oder eine mittelgradige bis schwere depressive Episode in der Anamnese des Patienten sein.⁴³

Zur Behandlung einer akuten mittelgradigen depressiven Episode sollte Patienten eine medikamentöse Therapie mit einem Antidepressivum oder eine Psychotherapie als gleichwertige Therapieoption angeboten werden. Bei akuten schweren depressiven Episoden soll eine Kombinationsbehandlung mit medikamentöser Therapie und Psychotherapie empfohlen werden. Bei leichten oder mittelgradigen depressiven Episoden kann vor dem Beginn einer Pharmakotherapie alternativ ein Therapieversuch mit Johanniskraut erfolgen.⁴⁴

Vor der Einnahme von Johanniskraut sollten die betreffenden Patienten im Vorfeld über mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten aufgeklärt werden. Johanniskraut verändert die Aufnahmekapazität des Körpers für zahlreiche Medikamente, wie Antiepileptika oder Antikoagulantien, was in der Folge zu schwerwiegenden Gesundheitsschäden führen kann. Auch die Wirkung oraler Kontrazeptiva kann durch Johanniskraut eingeschränkt sein.⁴⁵ Entscheidet man sich für eine medikamentöse Therapie mit einem Antidepressivum, so sollte mit einer niedrigen Tagesdosis, der sogenannten Anfangsdosis begonnen werden, und das Medikament im Therapieverlauf aufdosiert werden.⁴⁶

Zu den gebräuchlichsten Antidepressiva gehören heutzutage die selektiven Serotonin-Inhibitoren (SSRI). Zu dieser Stoffklasse zählen unter anderem Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram und Escitalopram. SSRI wirken rasch antriebssteigernd, haben aber eine Latenz der stimmungsaufhellenden Wirkung von 2 bis 3 Wochen nach der ersten Einnahme.⁴⁷ Als Serotonin-Noradrenalin-Hemmer (SSNRI) werden auch Duloxetin und Venlafaxin eingesetzt. Dem Namen entsprechend beruht die antidepressive Wirkung dieser Medikamente auf einer durch Bindung an Serotonin- und Noradrenalintransportern vermittelten selektiven

Wiederaufnahmehemmung dieser Neurotransmitter in die Präsynapse.⁴⁸ Eine schwerwiegende Nebenwirkung der SSRI kann das Serotoninsyndrom sein. Dabei handelt es sich um ein potentiell lebensbedrohliches Syndrom, das mit Verwirrtheit, Delir, Zittern und Frösteln, Schwitzen, Veränderungen des Blutdrucks, sowie Myokloni und Mydriasis einhergeht, und vor allem zu Beginn der Therapie auftreten kann. Bei gleichzeitiger Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika kann es zu einer erhöhten Blutungsneigung kommen. Auch eine Hyponatriämie im Rahmen eines SIADH kann insbesondere bei älteren Patienten auftreten. Weitere Nebenwirkungen, auf die zu Beginn der Behandlung mit SSRI geachtet werden sollte, sind Diarrhoen, Suizidgedanken, sowie Angst- und Agitationszustände mit zunehmender motorischer Unruhe.

Auf diese potenziellen Nebenwirkungen sollten Patienten zu Beginn der medikamentösen Behandlung hingewiesen werden. Bei Auftreten solcher Beschwerden sollte umgehend ein Arzt aufgesucht werden.⁴⁹

Eine weitere eingesetzte Stoffklasse bei depressiven Erkrankungen sind die trizyklischen Antidepressiva. Diese sind nicht mehr Mittel der ersten Wahl, da sie häufiger Nebenwirkungen als SSRI und SNRI verursachen und wenig selektiv auf die Neurotransmitter-Systeme wirken. In den S3-Leitlinien Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression wird auf anticholinerge und chinidinartige Nebenwirkungen dieser Trizyklika hingewiesen, die bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, intestinalen Stenosen und schwerer Obstipation, kognitiven Störungen, Verwirrtheit und Delir, sowie Epilepsien schwerwiegende Gesundheitsschäden verursachen können.⁵⁰ Bei älteren Patienten ist es sinnvoll, bei trizyklischen Antidepressiva die Anfangsdosis noch einmal um die Hälfte zu reduzieren und gegebenenfalls langsam aufzudosieren.⁵¹

Depressive Episoden bipolarer Störungen können bevorzugt durch Antiepileptika, sogenannte Mood-Stabilizer wie Carbamazepin, Lamotrigin und Valproat behandelt werden. Sehr oft gehen Depressionen mit Angststörungen und Schlafstörungen einher. Diesbezüglich eignet sich bevorzugt eine Medikation mit Neuroleptika, wie etwa Quetiapin oder, insbesondere auch in der Gerontopsychiatrie, von Dipiperon und Melperon. Auch der Einsatz von Benzodiazepinen kann wegen ihrer angstlösenden, sowie beruhigend-sedierenden Wirkung erwogen werden.⁵² Die Indikation von Benzodiazepinen sollte jedoch aufgrund ihres starken Abhängigkeitspotentials grundsätzlich kritisch geprüft werden.

3.2 Psychotherapie

Neben der Pharmakotherapie ist die Psychotherapie ein weiterer wichtiger Faktor in der Behandlung depressiver Erkrankungen. Es haben sich verschiedene psychotherapeutische Verfahren etabliert, die je nach Indikation im ambulanten, teilstationären oder stationären Bereich durchgeführt werden können. Die Wirksamkeit der psychotherapeutischen Behandlungen ist in zahlreichen Studien belegt, ihre Effektivität und der Einsatz als Monotherapie oder in Kombination mit Psychopharmaka ist jedoch abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem Schweregrad, der Symptomvielfalt oder einer Chronifizierung der vorliegenden Depression.⁵³

Neben zahlreichen esoterischen Ansätzen gibt es auch eine Vielzahl von anerkannten psychotherapeutischen Ansätzen, die angewandt werden können. Dazu gehören vor allem

Gesprächspsychotherapie,

Kognitive Verhaltenstherapie,

Tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie,

Interpersonelle Psychotherapie und

Analytische Psychotherapie in Abgrenzung zur klassischen Psychoanalyse.

Die Gesprächspsychotherapie, auch personenzentrierte Psychotherapie genannt, geht auf den Erziehungswissenschaftler Carl Rogers zurück. Er stellte die Gefühle, Wünsche und Wertvorstellungen des Klienten (Patienten) in den Mittelpunkt der Therapie. Das Ziel dabei ist eine signifikante psychologische Veränderung des Selbstbilds der betroffenen Person. Voraussetzungen dafür sind bedingungslose positive Wertschätzung des Patienten, sowie Empathie, d.h. Einfühlungsvermögen und Kongruenz, also Wahrhaftigkeit, gegenüber dem Patienten.⁵⁴

Bei der kognitiven Verhaltenstherapie von Beck/ Ellis geht es, wie bereits kurz angerissen, um eine bewusste Auseinandersetzung des Patienten mit der Wahrnehmung seiner Umwelt und seiner Selbst. Das Ziel der Therapie ist, dass der Patient zu einer angemessenen Bewertung seiner Kognitionen kommt, um ggf. eine Korrektur irrationaler Kognitionen vorzunehmen. Ein positiveres Selbstbild und ein offener, vertrauensvoller Umgang mit der Umwelt bewirkt der Theorie nach eine Verbesserung der psychischen Situation.⁵⁵

Die tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie orientiert sich an den theoretischen Grundlagen der Psychoanalyse. Der Fokus der tiefenpsychologischen Therapie liegt sowohl auf den in der Tiefe des Unbewussten liegenden Wünschen, Motiven und Konflikten, die in das aktive Bewusstsein des Klienten zurückgeholt werden sollen, als auch auf verdrängten,

aber prägenden Einflüssen aus Kindheit und Jugendzeit. Neben der Verhaltenstherapie gehört sie in Deutschland zu den am häufigsten durchgeführten Formen der Psychotherapie.⁵⁶

Die von Klerman/ Weissmann begründete interpersonelle Psychotherapie (IPT) ist eine ambulante Kurzzeit-Therapie für Patienten mit akuten, nicht wahnhaften, unipolaren depressiven Störungen. Sie orientiert sich an der interpersonellen Schule Sullivans. Die Theorie der IPT sieht eine Depression als multifaktoriell bedingte Krankheit, die sich in einem interpersonellen Kontext entwickelt. Die Therapie orientiert sich daher an aktuellen Lebensumständen des Betroffenen, die mit der depressiven Episode in Zusammenhang stehen. Eine emotionale Verarbeitung der zwischenmenschlichen Probleme und soziale Kompetenz zur Bewältigung der Konflikte stehen im Zentrum der Therapie, bei gleichzeitiger gezielter Arbeit an der Reduzierung der depressiven Symptomatik.⁵⁷

In den S-3 Leitlinien Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression werden Empfehlungen zum Einsatz der Psychotherapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Symptomausprägung gegeben. Bei einer leichten depressiven Episode besteht zunächst neben einer aktiv-abwartenden Begleitung keine weitere Therapieempfehlung, bessern sich die Symptome binnen 14 Tagen nicht oder sind gar progredient, so ist in Absprache mit dem Patienten zunächst eine psychologische Beratung, psychoedukative Gespräche oder eine qualifiziert angeleitete Selbsthilfe, sowie Problemlöseansätze empfohlen. Führen auch diese Maßnahmen nicht zur Besserung, so wird eine Psychotherapie als Monotherapie empfohlen. Auch bei einer mittelschweren depressiven Episode wird empfohlen, dem Patienten eine Psychotherapie anzubieten. Bei schweren depressiven Episoden empfiehlt die Leitlinie neben einer Psychotherapie zusätzlich den Einsatz von Antidepressiva. Wird bei akuten mittelschweren bis schweren depressiven Episoden eine Monotherapie angestrebt, so ist die Psychotherapie als gleichwertig zur medikamentösen Therapie anzubieten. Bei depressiven Patienten mit psychotischen Symptomen wird stets eine medikamentöse Therapie empfohlen. Liegt eine chronische Depression, eine Dysthymie oder eine Double Depression vor, so wird eine Kombination aus Psychotherapie und Antidepressiva gegenüber einer Monotherapie empfohlen.⁵⁸

3.3 Verlauf und Prognose

Depressive Episoden sind in der Regel zeitlich begrenzt. Die durchschnittliche Dauer einer unbehandelten Episode beträgt etwa sechs Monate, bei einer behandelten Episode geht man

von durchschnittlich 12 bis 16 Wochen Dauer aus.⁵⁹ Jedoch gibt es auch chronifizierte Verläufe mit persistierender Symptomatik. Etwa 12 Prozent der Patienten leiden auch fünf Jahre nach Krankheitsbeginn noch an depressiven Symptomen, etwa 7 Prozent auch zehn Jahre nach Ausbruch der Symptome.⁶⁰

Nicht selten kommt es bei Patienten nach einer vollständigen Remission der depressiven Episode zu einem Wiederkehren der Symptomatik. Im Verlauf von zehn Jahren nach Beginn der ersten psychiatrischen Auffälligkeit kommt es bei etwa 75 Prozent der Betroffenen zu einer oder mehreren rezidivierenden depressiven Episoden.⁶¹ Durchschnittlich erleiden unipolar depressive Patienten im Laufe ihres Lebens vier depressive Episoden, bei bipolaren Patienten kommt es durchschnittlich zu sechs Phasen depressiver Symptomatik. Die Intervallphase zwischen der ersten depressiven Episode und dem ersten Rezidiv dauert durchschnittlich vier bis fünf Jahre bei unipolaren und drei bis vier Jahre bei bipolaren Patienten. Im Krankheitsverlauf werden diese Intervallphasen immer kürzer, während die depressiven Episoden mit zunehmendem Alter immer länger werden.⁶²

Die Prognose des Krankheitsverlaufes einer Depression ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Eine steigende Anzahl und Dauer früherer depressiver Episoden gilt als prognostisch ungünstig. Umso jünger ein Patient bei der Ersterkrankung ist, desto schlechter ist seine Prognose. Auch ein später Behandlungsbeginn nach Eintreten der depressiven Symptomatik verschlechtert die Prognose. Patienten mit fehlender sozialer Unterstützung haben ebenso eine schlechtere Prognose, wie Patienten mit ledigem Familienstand und weibliche Patienten allgemein. Weitere prognostisch ungünstige Faktoren sind das Vorliegen affektiver Störungen in der Familienanamnese, psychische oder somatische Komorbidität und das Vorliegen einer Double Depression, also des gleichzeitigen Auftretens einer depressiven Episode und einer Dysthymie.⁶³

4 Matrix-Metalloproteinase 9 (MMP-9), Tissue Inhibitor Factor of Metalloproteinases 1 (TIMP-1) als Therapieansatz

Wie bereits angedeutet, koexistieren Depressionen häufig mit somatischen Erkrankungen.⁶⁴ Menschen, die unter Depressionen leiden, erkranken häufiger an somatischen Krankheiten und umgekehrt. Es wurde nachgewiesen, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Hirn- und

Herzinfarkte, Multiple Sklerose und neoplastische Erkrankungen Dysfunktionen sind, die mit einem erhöhten Risiko von Depressionen einhergehen.⁶⁵

Als wahrscheinlichste Ursache für diese häufigere Komorbidität wird ein generalisierter Entzündungsprozess angenommen.⁶⁶ Entzündliche Erkrankungen beeinflussen neurodegenerative Prozesse des Zentralnervensystems (ZNS), indem sie die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) beeinflussen.⁶⁷

In den Forschungsfokus geriet in diesem Zusammenhang die Matrix-Metalloproteinase 9 (MMP-9), die sowohl bei depressiven Patienten als auch bei oxidativem Stress verstärkt nachgewiesen wurde.⁶⁸

Bereits bekannt war, dass oxidativer Stress eine Rolle bei der Aktivierung von MMP-9 spielt.⁶⁹ Daher wurde gefolgert, dass erhöhter oxidativer Stress, z.B. infolge einer Rückenmarksverletzung zu einer Hochregulierung von MMP-9 führt.⁷⁰

Im Allgemeinen werden MMPs in Form von Präproenzym, einer inaktiven Form von MMP (Pro-MMP), synthetisiert.⁷¹ Die Aktivierung erfolgt durch Ausschneiden der Signaldomäne unter dem Einfluss zahlreicher Entzündungsfaktoren oder einiger MMPs oder durch Einwirken auf die Oberfläche von Transmembran-MMP-Zellen (MT-MMP). Dafür ist jedoch ein Gewebeinhibitor von MMP erforderlich (TIMP).⁷² Bei dem Tissue Inhibitor Factor of Metalloproteinases 1 (TIMP-1) handelt es sich um ein endogenes Protein, das die Aktivität von MMPs hemmt.⁷³

4.1 MMPs: Definition und Funktion

Matrixmetalloproteinasen (MMPs), auch als Matrixine bezeichnet, sind calciumabhängige Zink-Endopeptidasen und gehören damit zu den Proteasen.⁷⁴ Metalloproteasen bestehen aus Aminosäuren und einem gebundenen Metallion, wobei dieses häufig ein Zink-, Cobalt- oder Mangan-Ion ist. Für die Spaltung einer Peptidbindung wird ein Wassermolekül benötigt, das durch die Metallionen gebunden wird. MMPs gehören zu den so genannten proteolytischen Enzymen oder Proteasen, den Enzymen, deren Funktion darin besteht, andere Proteine in wiederverwertbare Fragmente aufzuspalten. Insgesamt sind diese Enzyme in der Lage, alle Arten von extrazellulären Matrixproteinen abzubauen; sie können aber auch eine Anzahl von bioaktiven Molekülen verarbeiten. Es ist bekannt, dass sie an der Spaltung von Zelloberflächenrezeptoren, der Freisetzung von apoptotischen Liganden (wie dem FAS-Liganden) und der Chemokin- / Cytokin-Inaktivierung beteiligt sind.⁷⁵ Dabei wird

angenommen, dass MMPs eine besondere Rolle beim Zellaufbau, Zellproliferation, Stoffmigration (Adhäsion / Dispersion), Differenzierung, Angiogenese, Apoptose und Wirtsverteidigung spielen.

Matrixmetalloproteinasen (MMPs) wurden erstmals im Jahre 1962 bei Wirbeltieren einschließlich Menschen beschrieben, inzwischen sind sie aber auch bei wirbellosen Tieren und sogar auch Pflanzen gefunden worden. Sie unterscheiden sich von anderen Endopeptidasen durch ihre Abhängigkeit von Metallionen als Cofaktoren, ihre Fähigkeit, die extrazelluläre Matrix abzubauen, und ihre spezifische evolutionäre DNA-Sequenz.⁷⁶

Metalloproteasen können generell eingeteilt werden in Endopeptidasen und Exopeptidasen. Darüber hinaus lassen sie sich in sechs Kategorien nach Substraterkennung und Spaltungsmechanismus einteilen:

Kollagenasen, Stromelysine, Gelatinasen, Matrilysine, Membran-assoziierte MMPs und MMPs ohne Gruppenbezeichnung.⁷⁷ Dabei gelten folgende Klassifikationen:

Neutrale Zink-Metallopeptidasen (z.B. Thermolysin)

Zink-Carboxypeptidasen (z.B. Carboxypeptidase)

Insulinasen (z.B. Pitrilysin)

Cytosol-Aminopeptidasen (z.B. Leucinaminopeptidase)

Methionin-Aminopeptidasen (z.B. Methionin-Aminopeptidase)

Renale Dipeptidasen (z.B. Isoaspartyl-Dipeptidase)

Glycoproteasen

Neutrale Zink-Metalloproteasen

Charakteristisch für die Proteinfamilie der MMPs ist eine Sequenzhomologie. Die Grundstruktur jedes dieser Enzyme besteht aus einer Signalsequenz, einer ca. 80 Aminosäuren enthaltenden Propetid-Domäne mit dem Cystein-Switch Motiv, und einer aus ca. 170 Aminosäuren bestehenden katalytischen Domäne mit dem katalytischen Zink-Bindungsmotiv. Die meisten MMPs verfügen zusätzlich über eine C-terminale Hämapexin-Domäne, die ca. 200 Aminosäuren enthält, und die sogenannte Hinge-Region, eine variable, prolinreiche Linker-Region, die die katalytische und die Hämapexin-Domäne verbindet.

Die am gründlichsten untersuchten MMPs in ZNS-Pathologien sind MMP-2 und MMP-9.⁷⁸ Es wird angenommen, dass diese für Entwicklungs- und Regenerationsprozesse wie Neurogenese, axonales Wachstum und Regeneration, sowie Myelinbildung verantwortlich sind.⁷⁹ Darüber hinaus existieren zahlreiche Studien die zeigen, dass erhöhte Spiegel von Serum-MMP-9 charakteristisch für eine Depression sind. Daher schlussfolgern Rybakowski et al. dass MMP-9 als biochemischer Marker für das Staging der bipolaren Störung

instrumentalisiert werden kann.⁸⁰ Gemäß der International Classification of Matrix Metalloproteinase besteht MMP-9 aus den Kollagenen IV,V,VII,X und XIV, Gelatin, Entactin, Aggrecan, Elastin, Fibronectin, Osteonectin und Plasminogen.⁸¹ Die folgende Abbildung zeigt die chemische Struktur von MMP-9.

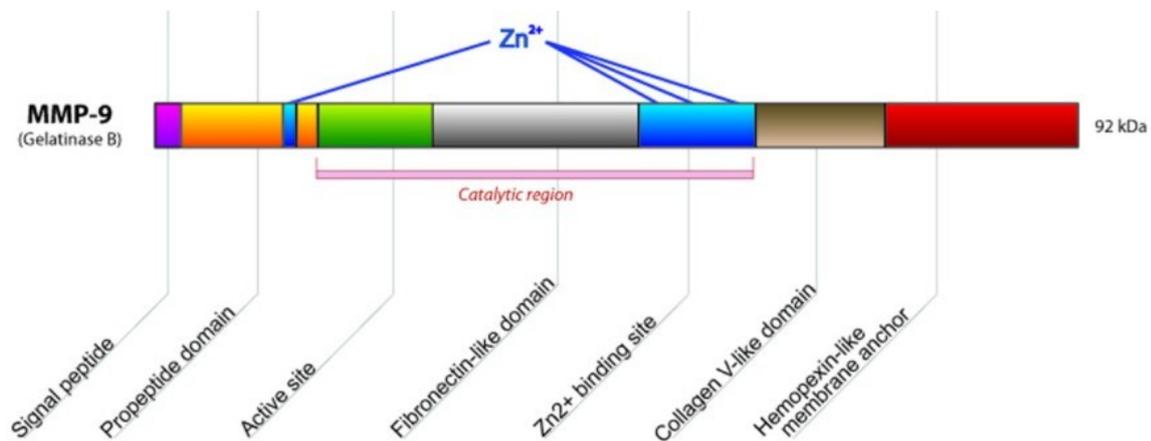


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Struktur von MMP-9. (Quelle: Tveita, A., Rekvig, O. P., Zykova, S. N.: Glomerular matrix metalloproteinases and their regulators in the pathogenesis of lupus nephritis, in: Arthritis Research & Therapy Nr. 10/2008 (6), S. 229)

Die Aktivierung von MMPs erfolgt durch die Abspaltung der Pro-Domäne, die in der Pro-Form das aktive Zentrum verschließt. Hierbei wird eine Koordination zwischen dem Cystein und dem Zink der Metalloproteinase aufgebrochen, und schließlich das Pro-Peptid abgespalten.⁸² Verantwortlich für diese Abspaltung sind in physiologischen Prozessen verschiedene Proteinasen, wie etwa Trypsin, Chymotrypsin, Plasmin und Cathepsin G.

Wie bereits erwähnt, kann eine Fehlregulierung des oben genannten Prozesses im Sinne einer erhöhten MMP-Aktivierung beispielsweise durch oxidativen Stress und toxische Substanzen hervorgerufen werden. So steigern gerade Oxidantien die Expression der MMPs. Durch eine erhöhte Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und reaktiven Stickstoffspezies (RNS) kommt es zu einer erhöhten Transkription von MMPs.⁸³

MMP-9 (Gelatinase B, 92-kDa-Typ-IV-Kollagenase) wurde erstmals im Jahre 1974 entdeckt.⁸⁴ Das Enzym wird als 92-kDa-Proenzym exprimiert, das zu dem reifen 83-kDa-Enzym aktiviert werden kann. Die Aktivierung von MMP-9 kann dabei durch die Entfernung der Prodomäne durch Serinproteasen oder andere MMPs vermittelt werden⁸⁵ oder kann eine direkte Reaktion auf oxidativen Stress sein, der den Cystein-Wechsel stört.⁸⁶ Während eine

beträchtliche Überlappung in den durch MMP-2 und -9 abgebauten Substraten existiert, ist MMP-9 nicht in der Lage, Kollagen I direkt zu proteolytisieren.⁸⁷

Lemjabbar zeigte, dass MMP-9 auch eine wichtige Rolle bei der Migration von Immunzellen spielt, und zudem auch für Störungen der Knochenentwicklung, insbesondere einer verzögerten Knochenverknappung aufgrund unzureichender Angiogenese in Wachstumsplatten⁸⁸ und einer reduzierten Osteoklastenrekrutierung verantwortlich ist.⁸⁹

4.2 TIMPs: Definition und Funktion

Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMP) sind eine bestimmte Form von natürlich vorkommenden Proteinen. Ihnen kommt im Körper die Aufgabe zu, das physiologische Gleichgewicht der für den Organismus notwendigen Ab- und Umbauprozesse an der extrazellulären Matrix durch Inhibition der proteolytischen Aktivitäten der MMPs zu wahren. Denn kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen den MMPs und ihren assoziierten TIMPs, so kann es zu einer Schädigung des Gewebes kommen, und als Folge daraus zu einer neoplastischen, kardiovaskulären oder neurologisch-psychiatrischen Erkrankung. Grundsätzlich bestehen TIMPs aus zwei strukturell und funktionell verschiedenen Domänen. Die N-terminale Domäne hat eine inhibitorische Wirkung auf die MMPs durch Bindung mit der katalytischen Domäne dieser Enzyme. Die C-terminale Domäne dagegen bindet die inaktiven Pro-Formen der Gelatinasen A und B.⁹⁰

Bisher sind vier dieser Inhibitoren von Matrix Metalloproteinasen bekannt. Die folgende Abbildung zeigt die Ausbildung von sechs charakteristischen „Loop“-Strukturen durch Disulfidbrücken. Dargestellt sind auch der N-Terminus als Bindungsstelle des MMP-9, und der C-Terminus als Bindungsstelle des proMMP.

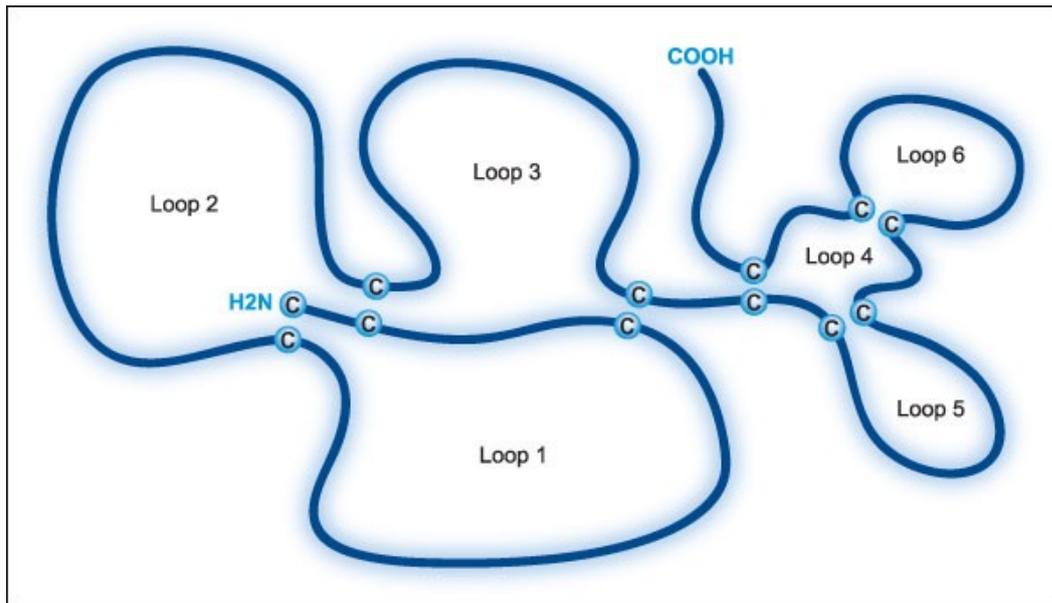


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Struktur von TIMP-1. Ausbildung von sechs charakteristischen „Loop“-Strukturen durch Disulfidbrücken (Quelle: Cao, J., Zucker, S.: *Biology and chemistry of matrix metalloproteinases (MMPs)*. Stony Brook, N.Y. Nr. 11/2014, <http://www.abcam.com/index.html?pageconfig=resource&rid=11034>, 02.11.2017.)

Bei TIMPs handelt es sich im Prinzip um ein Glykoprotein mit der Masse von 28 kDa. TIMP-1 verfügt dabei über eine Struktur mit zwei funktionellen Domänen, einer größeren, etwa 125 Aminosäuren enthaltenden N-terminalen Domäne und einer aus rund 65 Aminosäuren bestehenden C-terminalen Domäne.⁹¹ Insgesamt sechs Disulfidbrücken sorgen für eine Stabilisierung des Moleküls. Die beiden Domänen sind durch eine zentrale helikale Struktur verbunden. Die N-Terminale ist besonders wichtig für die Komplexbildung mit MMP-9 und die daraus folgende Inhibition des MMP-9.

Die Bindung an sich entsteht an der sogenannten Bindungskante des TIMP-1. Beteiligt sind die fünf Aminosäuren am N-Terminus des TIMP, sowie flankierend je ein Bereich seiner beiden Domänen, die auf diese Weise das aktive Zentrum des MMP-9 blockieren.⁹² Die fünf Aminosäuren am N-Terminus des TIMP und das aktive Zentrum des MMP-9 gehen dabei eine Art Substrat-Enzym-Bindung unter Entstehung von fünf Wasserstoffbrücken ein.⁹³ Die erste Aminosäure des N-Terminus des TIMP, ein Cystein, befindet sich nach der Bindung direkt beim Zink-Ion des MMP. Sowohl die Aminogruppe als auch das Sauerstoffatom des Cysteins interagieren mit dem Zink-Ion des Enzyms und verdrängen dabei das Wassermolekül, das zur Hydrolyse von Peptidbindungen benötigt wird.⁹⁴

TIMPs haben neben ihrem Einfluss auf MMPs noch weitere Funktionen, sie sind beteiligt an der Regulation von Zellwachstum und Endothelzellproliferation.⁹⁵ und an der Inhibition der Angiogenese.⁹⁶

TIMP-1 ist der am weitesten verbreitete Vertreter dieser Proteinfamilie. Er wird von zahlreichen menschlichen Geweben und Tumorzelllinien produziert.⁹⁷ Weiterhin reguliert TIMP-1 als spezifischer Inhibitor von MMP-9 dessen Aktivierung und Aktivität und ist damit verantwortlich für die Modifikationen an der Extrazellulärmatrix und damit die Umgestaltung von Geweben.

Da, wie beschrieben MMP-9 und TIMP-1 unter physiologischen Bedingungen in einem regulierenden Gleichgewicht stehen, lässt sich das Verhältnis zwischen MMP-9-Konzentration und TIMP-1-Konzentration durch Division bestimmen. Abweichungen des Quotienten werden somit zu einem Marker für eine Regulationsstörung des Körpers, die zu einer unkontrollierten Proteolyse bei Umbauprozessen der ECM und in der Folge zu Gewebsschädigungen der betroffenen Strukturen, wie etwa der Blut-Hirn-Schranke führen kann.

4.3 MMPs und TIMPs und ihre Rolle in der Pathophysiologie

Blickt man in die publizierte Fachliteratur lässt sich feststellen, dass MMPS und TIMPS eine große Rolle in der Pathophysiologie spielen.

So sprechen Catania et al. davon, dass MMPs bei einer Reihe von Nierenpathophysiologien, sowohl akuter als auch chronischer Ausprägung beteiligt sind. In einer Studie, in der sie sich auf die Expression und Lokalisierung von MMPs und TIMPs in der Niere konzentrierten, kamen sie zu dem Ergebnis, dass diese Proteine mit akuten Nierenverletzungen, Glomerulosklerose, tubulointerstitiellen Fibrosen, chronischer Allotransplantatnephropathie, diabetischer Nephropathie, polyzystischer Nierenerkrankung und Nierenzellkarzinomen einhergehen.⁹⁸

Goldman/ Shalev bringen das MMP- und TIMP-Gleichgewicht, bzw. dessen Ausschläge mit der Regression des Corpus luteum in Verbindung. Sie explorierten, dass diese mit einer signifikanten Erhöhung der Aktivität der Metalloproteinasen verbunden ist. In luteinisierten Granulosazellen von Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) verschiebt sich das MMP-TIMP-Gleichgewicht in Richtung einer größeren MMP-Aktivität. Kultivierte luteinisierte Granulosazellen, die von PCOS-Patienten erhalten wurden, sekretieren höhere Spiegel von MMP-9 und MMP-2 im Vergleich zu Granulosazellen von normalen Ovulationspatienten, wohingegen das sezernierte Basalniveau von TIMP-1 in beiden Typen

von Granulosazellen ähnlich war. Diese Ergebnisse zeigen eine höhere netto-gelatinolytische Aktivität innerhalb der luteinisierenden Granulosazellen von Patienten mit PCOS an.⁹⁹

Klein et al. brachten die MMP-Familie mit dem Wuchs von Krebsmetastasen, chronischen Entzündungen und den daraus folgenden Gewebeschäden sowie neurologischen Störungen in Verbindung. In ihrer Übersicht gaben sie einen Überblick über 23 Mitglieder der menschlichen MMP-Familie und beschrieben Funktionen, Verknüpfungen mit Krankheiten sowie strukturelle und mechanistische Merkmale.¹⁰⁰

Glaut man neuesten Forschungen, spielen MMPs und TIMPs auch bei Erkrankungen des zentralen (ZNS) und peripheren (PNS) Nervensystems eine wichtige Rolle.¹⁰¹ Kernpunkte in der Pathogenese dieser Erkrankungen sind die Demyelinisierung von Nerven, der Untergang der Blut-Hirn- beziehungsweise Blut-Nerven-Schranke und die Immigration mononukleärer Zellen.¹⁰²

4.4 MMPS und TIMPS bei neuropsychiatrischen Erkrankungen

In Analogie zu den Forschungsergebnissen des Einflusses von MMP-9 und TIMPs lag es nahe, auch neuropsychiatrische Erkrankungen auf deren Einflüsse zu untersuchen. Dies beschrieben auch beispielsweise Bobinska et al.. Das Forschungsziel ihrer Studie mit 234 Probanden war, Beziehungen zwischen der Genexpression von MMP-2, MMP-9 und TIMP-2 und der kognitiven Leistung zu analysieren. Nach Analyse der gesamten experimentellen Gruppe (N = 234) wurden signifikante Zusammenhänge zwischen der Expression der analysierten Gene und den Ergebnissen der Tests zur Messung kognitiver Funktionen gefunden. Eine erhöhte Expression sowohl auf der mRNA als auch auf dem Proteinniveau war in jedem Fall mit einer besseren Leistung aller durchgeführten Tests verbunden.

Insgesamt zeigten die Ergebnisse eine verminderte Expression von MMP-2-, MMP-9- und TIMP-2-Genen auf mRNA- und Proteinebene bei Depressionen. Insbesondere Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeitsfunktionen, direktes und verzögertes auditiv-verbales Gedächtnis sowie die Effektivität von Lernprozessen und verbale Beherrschung waren die zentralen Erkenntnisse.¹⁰³

Neuere Berichte zeigen nun, dass Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) eine wichtige Rolle bei pathologischen Prozessen im ZNS spielen.¹⁰⁴ Da Depression eine systemische Entzündungserkrankung ist¹⁰⁵ und MMPs an der Modulation entzündlicher Prozesse beteiligt sind, wie auch ausführlich in einem Übersichtsartikel von Bobinska beschrieben¹⁰⁶, ist die

Rolle von MMPs bei der Entwicklung und dem Verlauf von Depressionen von gesteigertem Interesse.

5 Material und Methoden

Angesichts dieser Erkenntnisse lag es nahe, weitergehende Forschungen zu den Zusammenhängen zwischen MMPs und TIMPs und Depression zu initiieren. Die folgende Studie geht von der Hypothese aus, dass man bei Patienten, die eine depressive Episode durchleben, aufgrund von oxidativem Stress eine erhöhte Konzentration von MMP-9 und TIMP-1 im Blutplasma nachweisen kann.

Die primäre Fragestellung der vorliegenden prospektiven Verlaufsstudie sollte also klären, ob eine signifikante Änderung der Konzentrationen von MMP-9, bzw. TIMP-1 bei Patienten mit einer depressiven Episode bestätigt werden kann. Zudem war von Interesse, ob sich eine Korrelation zwischen erhöhten MMP-9-Werten und dem Schweregrad einer Depression bestätigen lässt.

Zusätzlich wurde untersucht, ob signifikante Änderungen des MMP-9/TIMP-1-Quotienten bei Personen nachweisbar sind, die eine depressive Episode durchleben, da eine größere Abweichung dieses Quotienten für eine gestörte Regulierung des MMP-9 durch TIMP-1 spricht.

Daneben wurden zusätzlich sekundäre Fragestellungen verfolgt, wobei beobachtet wurde, ob es zwischen verschiedenen Untergruppen der Patientengesamtheit signifikante Unterschiede der mittleren Serumkonzentration von MMP-9 und TIMP-1, sowie deren Quotienten gibt.

Untersucht wurden Unterschiede zwischen Patientengruppen mit schweren und weniger schweren Krankheitsverläufen, therapieresistenten Gruppen und Gruppen mit gutem Therapieansprechen, nach ICD-10-Diagnose aufgeteilte Gruppen, sowie Raucher und Nichtraucher. Eine Korrelation von Blutwerten und den Ergebnissen der gleichzeitig durchgeführten Fragebögen wurde zur Abklärung eines möglichen Zusammenhanges durchgeführt.

Die Frage einer möglichen genetischen Disposition zur Ausbildung einer depressiven Erkrankung wurde mittels Chromosomenanalysen untersucht. Im Rahmen dieser Analysen wurden bestimmte Polymorphismen in den für MMP-9, sowie TIMP-1 codierenden menschlichen Genen untersucht.

5.1 Studiendesign und Ablauf

Im Rahmen der vorliegenden Pilotstudie wurden die folgenden Einschlusskriterien für die Patientengruppe festgelegt:

Alter zwischen 18 und 69 Jahren

diagnostizierte depressive Episode einer unipolaren oder bipolaren Depression

Keine chronische somatische Vorerkrankung

Keine Suchtmittelabhängigkeit

Keine sonstige psychische Erkrankung, wie Persönlichkeitsstörungen, Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis oder Manien.

Die Einschlusskriterien der Kontrollpersonen waren folgendermaßen festgelegt:

Alter zwischen 18 und 69 Jahren

Keine psychischen Erkrankungen

Keine chronische somatische Vorerkrankung

Keine Suchtmittelabhängigkeit

Alle Patienten, die wegen einer depressiven Episode stationär in die psychiatrische Klinik der Ludwig-Maximilian-Universität in München aufgenommen wurden, und die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, wurden nach ihrer Bereitschaft zu einer Studienteilnahme befragt. Im Falle eines vorliegenden Interesses an der Teilnahme wurden die Patienten über den wissenschaftlichen Hintergrund und den Ablauf informiert. Die vollständige Aufklärung durch die Studienärzte, und die Bereitschaft einer freiwilligen Teilnahme an der Studie dokumentierten die Patienten durch ihre Unterschrift. Dabei bestätigten sie nochmals explizit darüber informiert worden zu sein, dass sie jederzeit und ohne Angaben von Gründen die Teilnahme beenden konnten.

Die Teilnahme an der vorliegenden Studie hatte für die Patienten keinerlei Einfluss auf ihre medikamentöse Behandlung. Die einzige invasive Maßnahme im Rahmen der Studie waren die insgesamt vier Blutabnahmen im Beobachtungszeitraum.

Insgesamt wurden für die Studie 86 Patienten rekrutiert, bei denen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme die Diagnose einer depressiven Episode bei affektiver Störung erhoben worden war. Bei vier dieser Personen wurde im Rahmen der genaueren Untersuchung während des stationären Aufenthalts die Diagnose einer instabilen Persönlichkeitsstörung

gestellt. Aufgrund der geänderten Hauptdiagnose mussten diese vier Personen aus der Studie eliminiert werden.

Es verblieben 82 Personen mit einer diagnostizierten affektiven Störung in der Studie, darunter 68 (82,9 %) mit einer unipolaren Depression (F32, F33), und 14 (17,1 %) mit einer depressiven Episode bei bipolarer Störung (F31). Von diesen 82 Patienten waren 45 weiblich (54,9 %) und 37 männlich (45,1 %). Das Durchschnittsalter der Patientengruppe lag bei 45,07 Jahren. Die 37 männlichen Patienten der Studie waren im Mittel 46,41 Jahre alt, bei den 45 weiblichen Patienten lag der Durchschnittswert bei 43,98 Jahren.

Unter den 48 Kontrollpersonen waren 23 Männer (47,9 %) und 25 Frauen (52,1 %). Das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe betrug 41,75 Jahre, bei den Männern 37,74 Jahre, bei den Frauen 45,44 Jahre. 40 der 82 Studienteilnehmer (48,8 %) waren Raucher, davon 16 von 37 Männern (43,2 %), und 24 von 45 weiblichen Patienten (53,3 %). In der Kontrollgruppe waren 18 der 48 Teilnehmer Raucher (37,5 %), es rauchten 8 von 23 männlichen Probanden (34,8 %) und 10 von 25 weiblichen Probanden (40 %).

34 der 82 Patienten (41,5 %) befanden sich zum ersten Mal in stationärer psychiatrischer Behandlung, wogegen 48 Patienten (58,5 %) zum wiederholten Male stationär in einer psychiatrischen Klinik waren.

Alle Grundsätze der Deklaration von Helsinki wurden berücksichtigt.¹⁰⁷

5.2 Messinstrumente

Die Basisdokumentation sollte der Erfassung der Krankengeschichte des Patienten dienen, sowie einige persönliche, sogenannte soziodemographische Daten abfragen. Sie sollten Auskunft über mögliche psychosoziale Stressoren geben. Im Einzelnen wurden folgende Punkte erfragt:

In der Krankengeschichte wurde erfasst, ob der Patient sich erstmals in stationärer Behandlung befand, bzw. die Anzahl der bisherigen stationären Aufenthalte insgesamt. Auch die aktuell behandelnde Klinik, sowie die bisherige Gesamtdauer aller stationären und ambulanten psychiatrischen Behandlungen wurden abgefragt.

Weitere Fragen betrafen die Art der momentanen Erkrankung, den Zeitraum, seitdem die Beschwerden bestehen und die Dauer, während der sich die Symptome ausgebildet hatten.

Ferner wurde das Alter beim Auftreten der ersten psychiatrischen Auffälligkeit, bei der ersten ambulanten und der ersten stationären psychiatrischen Behandlung abgefragt.

Erfasst wurden auch die medikamentöse Vorbehandlung und auch die Dauer einer möglichen wash-out-Phase ohne Medikamente vor der erneuten Anbehandlung.

Schließlich wurde die Art psychotherapeutischer Vorbehandlungen erfragt, sowie eine mögliche Suizidalität, beziehungsweise Suizidversuche, und die psychiatrische Familienanamnese des Patienten.

Im soziodemographischen Teil der Dokumentation wurde der Familienstand und die Wohnsituation des Patienten erfragt, sowie die Anzahl leiblicher Kinder, die Muttersprache, der höchste erreichte Schul-, bzw. Berufsabschluss, die jetzige berufliche Situation, der aktuelle oder zuletzt ausgeübte Beruf, und ob der Patient seinen Unterhalt durch Eigen- oder Fremdeinkommen bestreitet. Darüber hinaus wurde nach der ethnischen Herkunft gefragt und ob der Patient Raucher oder Nichtraucher ist. Nicht zuletzt wurde auch gefragt, ob eine chronische somatische Krankheit vorliege. Schließlich wurden auch Körpergröße und Gewicht des Patienten erfasst, woraus der body mass index (BMI) berechnet wurde.

5.2.1 Erfassung des Schweregrades der Depression

Zur Erfassung der Schwere der depressiven Störung kam die Hamilton Rating Scale for Depression zum Einsatz. Das von Max Hamilton Anfang der sechziger Jahre des 20. Jahrhunderts entwickelte Verfahren bestand ursprünglich aus 17 Fragen.¹⁰⁸ Inzwischen wurde die Skala weiterentwickelt und diversifiziert, so dass heute Versionen mit 21 Fragen¹⁰⁹ aber auch mit 24 Fragen existieren.¹¹⁰ Die S3-Leitlinie/NVL „Unipolare Depression“ gibt für die HAMD-17 Skala mit 17 Items folgende Cut-Off-Werte an:

0 – 8 Punkte: Keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert;

9 – 16 Punkte: Leichte Depression;

17 – 24 Punkte: Mittelschwere Depression;

≥ 25 Punkte: Schwere Depression.¹¹¹

Die Gütekriterien des HAMD stellen sich folgendermaßen dar: Die Interraterübereinstimmung zur Beurteilung der Reliabilität liegt im Bereich von $r = 0.52$ und $r = 0.98$, die innere Konsistenz liegt zwischen 0.73 und 0.91 in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt. Die inhaltliche Validität des HAMD ist dadurch gegeben, dass die erfassten Symptome alle zum klinischen Bild der Depression gehören und die Skala aufgrund klinischer Erfahrungen mit depressiven Patienten entwickelt wurde. Die kriterienorientierte Validität wurde nachgewiesen, so wurde eine Korrelation von $r = 0.48$ mit einer fünfstufigen

Globalskala zur Beurteilung der Schwere der Depression ermittelt. Für die HAMD-Skala wurde eine Korrelation von $r = 0.37$ mit dem BDI-II ermittelt, was einer Korrelation im mäßig positiven Bereich entspricht. Weitere Hinweise zur Validität stammen aus zahlreichen klinischen Studien mit Antidepressiva. Dabei wurden die Gesamtwerte im Verlauf der Behandlung niedriger und bildeten dadurch die Besserung der subjektiven Befindlichkeit des Patienten.¹¹²

Die S3-Leitlinie/NVL „Unipolare Depression“ weist aber auch darauf hin, dass die Stellung einer Depressionsdiagnose anhand des Cut-off-Wertes nicht empfohlen wird, weil der HAMD vor allem veränderungssensitiv konzipiert sei und sich somit eher für die Messung von Veränderungen im Verlauf eignet.¹¹³ Bei klinischen Studien zu Depressionen ist die HAMD als meist gebrauchte Skala jedoch ausreichend.¹¹⁴

Dennoch stellten Riedener/ Laux in ihrer Kritik fest, dass die aus Items der CPRS extrahierte Montgomery-Asberg-Depressionsskala der Hamilton-Depressionsskala überlegen sei.¹¹⁵ Deshalb lag es nahe, auch dieses Verfahren zur Beurteilung einer depressiven Phase heranzuziehen.

Auch die Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS) wurde eingesetzt.¹¹⁶ Die Skala misst die Ausprägung von 10 Depressionssymptomen eines Patienten (sichtbare Traurigkeit, mitgeteilte Traurigkeit, innere Anspannung, reduzierter Schlaf, reduzierter Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Antriebsmangel, Gefühl der Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken, Suizidgedanken), wobei der Schweregrad jeweils mithilfe einer 7-stufigen Lickert-Skala bestimmt wird. Eine Einstufung von „0“ entspricht dabei einer unauffälligen Stimmungslage, eine Einstufung von „6“ einer sehr starken Ausprägung des entsprechenden Symptoms. Die MADRS hat somit eine theoretische Ausprägung von 0-60 Punkten, wobei ein Testwert ab 7 Punkten einer leichten Depression, ein Testwert ab 20 Punkten einer mittelgradigen und ein Testwert ab 35 Punkten einer schweren Depression entspricht.¹¹⁷

Das Clinical Global Impression Testverfahren (CGI) ist ebenfalls eine Fremdrating-Skala. Hier geht es jedoch darum einen allgemeinen Eindruck über den Zustand des Patienten erheben zu können. Das Testverfahren misst die Veränderung des klinischen Zustands eines Patienten gegenüber dem Ausgangswert. Sie erfasst somit die allgemeine Schwere der Depression zu einem bestimmten Zeitpunkt.¹¹⁸

Ferner ist das CGI mit seinen vier globalen Skalen derzeit das einzige Instrument zur Bewertung von Behandlungseffekten auf den Schweregrad von Depressions-Symptomen, das vom Untersucher auf der Grundlage eines ausführlichen Interviews mit dem Patienten durchgeführt wird. Drei Punkte werden für die Wirksamkeitsbewertung verwendet: Änderung

des Schweregrades, therapeutische Wirksamkeit, Verträglichkeit, d.h. Relevanz von unerwünschten Ereignissen (ursprünglich "Nebenwirkungen") für den Patienten.¹¹⁹

Die Anwendung dieser drei Fremdrating-Skalen gewährleistet die für die vorliegende Untersuchung so wichtigen Gütekriterien Validität, Reliabilität und Objektivität.

Um die erwähnten Gütekriterien der vorliegenden Studie zu erfüllen wurde schließlich noch eine Selbstbeurteilungsskala zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik herangezogen. Die Wahl fiel dabei auf die Beck Depression Inventory Selbstbeurteilungsskala.¹²⁰ Dabei soll nicht die Depression an sich, sondern lediglich der Schweregrad der Depression erfasst werden. Der Patient selbst gibt hier eine Einschätzung seines aktuellen psychischen Zustandes. Beobachtungszeitraum soll dabei jeweils die Woche vor dem Datum der Bewertung sein, einschließlich des Bewertungstages selbst.

Die Cut-Off-Werte des BDI sind wie folgt definiert: 0 bis 9 Punkte entsprechen einer nicht-depressiven Stimmungslage, 10 bis 19 Punkte einer leichtgradigen Depression, 20 bis 29 Punkte einer mittelgradigen Depression und 30 und mehr Punkte einer schweren Symptomatik.¹²¹

5.2.2 Feststellung der MMP 9-Konzentration

Bei der Patientengruppe wurden insgesamt vier Blutentnahmen durchgeführt, wobei zwischen jeweils zwei Entnahmen ein Zeitraum von zwei Wochen lag. Beim ersten, dritten und vierten Termin wurden je ein Röhrchen Lithium-Heparin 7,5 ml, ein Röhrchen EDTA 2,7 ml und ein Röhrchen Homocystein 2,6 ml abgenommen, beim zweiten Termin lediglich ein Röhrchen Lithium-Heparin 7,5 ml. Bei der Kontrollgruppe wurden die Blutwerte insgesamt zweimal und im Abstand von mindestens vier Wochen bestimmt. Bei beiden Terminen wurden jeweils ein Röhrchen Lithium-Heparin 7,5 ml, ein Röhrchen EDTA 2,7 ml und ein Röhrchen Homocystein 2,6 ml abgenommen.

Die mit diesem Lithium-Heparin beschichteten Röhrchen wurden für die Bestimmung der Matrix Metalloproteinase 9 und Tissue Inhibitor of Metalloproteinases verwendet. Um die genaue MMP 9-Konzentration feststellen zu können, wurde ein sogenannter Sandwich-ELISA, oder auch indirekter ELISA durchgeführt. Die Abkürzung ELISA steht für Enzyme Linked Immunosorbent Assay. Es handelt sich um ein Nachweisverfahren (Assay), auf der Basis von Antikörperbindungen. Zunächst wurden 100 µl des Assay-Verdünnungsmittels RD1-34 in die Wells gegeben. Danach wurden 100 µl einer Plasmaprobe hinzugegeben und

im Verhältnis von 1:50 mit Calibrator Diluent RD5-10 verdünnt. Das Probengemisch sammelte sich in den Wells und wurde zwei Stunden im Schüttelinkubator bei 500 rpm +/- 50 rpm bei Raumtemperatur inkubiert und es entstand eine Antigen-Antikörper-Bindung an der Platte. Die Platte wird nun viermal gründlich mit 400 µl eines Waschpuffers gewaschen, um ungebundene Anteile der Plasmaprobe zu entfernen. Daraufhin wurden 200 µl eines MMP 9-Konjugates zugegeben, das einen sogenannten Detektions-Antikörper enthält, an dessen Ende ein Enzym gebunden war. Die Probe wurde bei Raumtemperatur für eine Stunde im Schüttler inkubiert. Während dieser Zeit band sich der Detektions-Antikörper an das Antigen und es entstand ein Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex.

Anschließend wurde der Objektträger erneut viermal gründlich ausgewaschen, um überschüssige Detektionsantikörper zu entfernen. Schließlich wurde das Antigen detektiert und quantifiziert, indem ein Substrat dazugegeben wurde, das an den Komplex bindet und, je nach vorhandener Konzentration, Farbreaktionen auslöst. Es wurden dann 200 µl einer jenes Substrat enthaltenden Lösung zugegeben. Das verwendete Substrat verband sich mit dem Enzym, welches wiederum an die Detektions-Antikörper gebunden war. Diese Lösung wurde bei Raumtemperatur lichtgeschützt auf der Tischplatte 30 Minuten lang inkubiert. Im Anschluss wurden 50 µl einer sogenannten Stop-Lösung hinzugegeben. Anhand der Farbreaktion konnte dann der Nachweis eines MMP- Proteins festgestellt werden. Für die Quantifizierung musste die optische Dichte der bearbeiteten Platte innerhalb von 30 Minuten unter einem Mikrotiterplatten-Lesegerät bei einer Wellenlänge von 450 nm bestimmt werden. Innerhalb von 30 Minuten nach Zugabe der Stop-Lösung wurde die optische Dichte aller Vertiefungen mit einem Mikrotiterplatten-Reader bei einer Wellenlänge von 450 nm gemessen. Da das Gerät mit einer Wellenlängen-Korrekturfunktion ausgestattet war, musste diese auf 540 nm oder 570 nm eingestellt werden. Dies diente zum Ausgleich optischer Fehler der Mikrotiterplatte.

Schließlich wurden die Werte in einem Diagramm mit logarithmischen Skalen auf der x- und der y-Achse erfasst und protokolliert. Auf der y-Achse wurde die optische Dichte angegeben, auf der x-Achse die MMP 9-Konzentration in ng/ml.¹²²

5.2.3 Bestimmung der TIMP 1 Konzentration

Für die Bestimmung der TIMP 1-Konzentration im Blut wurden ebenfalls Plasmaproben untersucht. Konkret wurde das Blutplasma in mit dem Antikoagulans Lithium-Heparin

beschichteten Röhrchen gewonnen, in Polypropylen-Hütchen pipettiert und zunächst 15 Minuten mit 1000 g zentrifugiert. Die Zentrifugation der Probe muss innerhalb von 30 Minuten nach der Blutabnahme erfolgen. Unmittelbar danach musste die Probe aliquotiert und bei einer Temperatur von -20° Celsius eingefroren werden.

Wie auch für MMP 9, so wurde auch für die Konzentrationsbestimmung von TIMP 1 ein sogenannter Sandwich-ELISA, oder auch indirekter ELISA durchgeführt. Die Schritte hierbei waren nahezu identisch. Es wurde ebenfalls eine mit 96 kleinen Vertiefungen versehene und mit coating-Antikörpern beschichtete Mikrotiterplatte verwendet. Zunächst wurden 100 μ l des Assay-Verdünnungsmittels RD1X in die Wells gegeben. Dann wurden 50 μ l einer Plasmaprobe hinzupipettiert, wobei die Probe im Verhältnis von 1:100 mit Calibrator Diluent RD5P (1X) zu verdünnen war. Das Probengemisch sammelte sich in den Wells und wurde zwei Stunden im Schüttelinkubator bei 500 rpm \pm 50 rpm und Raumtemperatur inkubiert. Danach war eine Antigen-Antikörper-Bindung an der Platte entstanden. Diese wurde nun dreimal gründlich mit 400 μ l eines Waschpuffers gewaschen, um ungebundene Anteile der Plasmaprobe zu entfernen. Daraufhin wurden 200 μ l eines TIMP 1-Konjugates zugegeben, das einen sogenannten Detektions-Antikörper enthielt, an dessen Ende ein Enzym gebunden war. Die Probe wurde anschließend wiederum bei Raumtemperatur für eine Stunde im Schüttler inkubiert. Währenddessen verband sich der Detektions-Antikörper ebenfalls mit dem Antigen und es entstand auch hier ein Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex.

Danach wurde die Platte erneut dreimal gründlich ausgewaschen, um überschüssige Detektionsantikörper zu entfernen.

Zur Quantifizierung des Antigens wurde auch hier ein Substrat dazugegeben, das an den Komplex bindet und, je nach vorhandener Konzentration, Farbreaktionen auslöst. Es wurden 200 μ l einer Lösung, die dieses Substrat enthielt, hinzupipettiert. Das verwendete Substrat band sich nun an das Enzym, welches wiederum an die Detektions-Antikörper gebunden war. Diese Lösung wurde bei Raumtemperatur lichtgeschützt auf der Tischplatte 30 Minuten lang inkubiert und anschließend mit 50 μ l einer sogenannten Stop-Lösung fixiert. Wie erwartet, kam es auch hier durch das an den Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex gebundene chromogene Substrat zu einer ablesbaren Farbreaktion. Mithilfe des Färbergebnisses war man nun in der Lage, die TIMP 1-Konzentration zu quantifizieren. Zuvor musste jedoch die optische Dichte der bearbeiteten Platte innerhalb von 30 Minuten unter einem Mikrotiterplatten-Lesegerät bei einer Wellenlänge von 450 nm bestimmt werden.

Innerhalb von 30 Minuten nach Zugabe der Stop-Lösung wurde schließlich die optische Dichte aller Vertiefungen mit einem Mikrotiterplatten-Reader bei einer Wellenlänge von 450

nm bestimmt. Die Korrektur-Wellenlänge wurde dabei wiederum auf 540 nm oder 570 nm eingestellt. Die Werte wurden abgelesen, protokolliert und in ein Diagramm mit logarithmischen Skalen auf der x- und der y-Achse eingetragen. Auf der y-Achse wurde die optische Dichte angegeben, auf der x-Achse die TIMP 1-Konzentration in ng/ml.¹²³

5.2.4 Chromosomenanalyse

Wie erwähnt sollte schließlich noch eine Chromosomenanalyse dazu dienen, die zentrale Forschungsfrage zu beantworten und sie zusätzlich zu untermauern. Bei der DNA-Präparation wurde wie folgt vorgegangen.

Aus 7,5 ml EDTA-Blut wurde die DNA mittels des „Invosorb Blood Giga“-Kits der Firma Invitek (Invitek, Berlin) nach Herstellerangaben präpariert.

Die Genotypisierung erfolgte mittels der FRET-Technik (Fluoreszenz Resonanz Energie Transfer) am Light Cycler PCR-System (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Der Nachweis gelang dann unter folgenden Bedingungen:

Vorwärts Primer: 5'-GAT CAC TTG AGT CAG AAG TTC GAA A-3';

Rückwärts Primer: 5'-TTT GGG GGG TGT AGT ATC ACT CT-3';

Donor Hybridisierungssonde: 5'-CAA TTC TCC TGC CTC AGC CTC CCG AGT A-Fluorescein-3'; Akzeptor Hybridisierungssonde: 5'-LC Red640-CTG GTA TTA TAG GCG TGC GCC-3'.

Anschließend erfolgte die PCR-Reaktion mit 50 ng DNA, 1 µl Reaktions-Mix, 0,5 µM eines jeden Primers, 0,1 µM der jeweiligen Hybridisierungssonde und 0,5 Units Taq Polymerase in einem Gesamtvolumen von 10 µl nach Herstellerangaben.

Die PCR-Bedingungen bestanden aus 95°C/10 Min, anschließend 40 Zyklen aus (95°C/30 Sek.; 53°C/30 Sek.; 72°C/30 Sek., jeweils mit einer Aufheizrate von 20°C/Sek.) und abschließend 72°C/10 Min.

Danach wurde eine Schmelzkurve generiert, indem eine konstante Temperatur von 40°C für 20 Sek. gehalten wurde, an die sich ein langsames Erhitzen auf 95°C (0,2°C/Sek.) anschloss.

Durch Auftrag des Fluoreszenzsignals gegen die Temperatur wurden Schmelzkurven für die jeweiligen Proben erhalten. Dabei zeigten sich Signale bei 57°C (T-Allel) und bei 61°C (C-Allel).

TIMP-1: 372 C/T, rs4898 erfolgte wie folgt:

Der SNP rs4829 wurden mittels der TaqMan® Methode mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen „Assay-on-Demand“ am ABI7000 System (Applied Biosystems, Fister City, CA, USA) durchgeführt (Assay-ID: C_11175659_10). Die PCR Reaktion wurde nach Herstellerangaben mit 50 ng DNA und TaqMan® Genotyping Master Mix in 10 µl Gesamtvolumen ausgeführt.

Alle Auswertungen erfolgten unter einfach blinden Bedingungen durch zwei unabhängige Personen. Das Laborpersonal hatte keinerlei Information zur Herkunft der DNA-Proben und wurde nicht über die Diagnosen der Patienten informiert.

5.2.5 Korrelation der Blutwerte für MMP-9, TIMP-1 und den Quotienten MMP-9/TIMP-1 mit den Schweregraden der Depression nach den jeweiligen Depressionsskalen

Eine erneute Blutabnahme diente dem Zweck, die Werte für MMP-9, TIMP-1 und den Quotienten MMP-9/TIMP-1, geordnet nach dem Therapieansprechen gemäß des Hamilton- und Montgomery-Scores, sowie des BDI zu ermitteln. Zuvor wurden die Patienten jedoch nach dem Wirkungsgrad der Therapie eingeteilt. Unterschieden wurde dabei in Remitter vs. Non-Remitter, und einmal in Responder vs. Non-Responder. Die Gruppe der Remitter beschreibt diejenigen Patienten, deren Symptome sich gemäß des jeweiligen Fragebogens auf das Niveau einer nicht depressiven Person zurückgebildet hatten. Quantitativ bedeutet dies für den Hamilton-Score einen Wert von maximal 8 Punkten, für den Montgomery-Score einen Wert von maximal 6 Punkten und für den BDI einen Wert von 0 bis 9 Punkten. Alle Patienten, die zum Ende des Studienverlaufes höhere Werte hatten, wurden in die Gruppe der Non-Remitter eingeordnet.

Zur besseren Korrelationsmöglichkeit der Blutwerte und der zugehörigen Symptomausprägungen wurden die Patienten je nach Schweregrad ihrer depressiven Symptomatik in 4 Gruppen eingeteilt. Es wurden gängige Definitionskriterien für die jeweiligen Depressions-Scores angewendet, um die Symptomausprägung in fehlend, leicht, mittel oder stark einzuteilen.¹²⁴

Fehlende, oder sehr leichte Symptomatik, die dem Niveau der nicht-depressiven Normalbevölkerung entspricht liegt demnach vor bei Hamilton-Werten bis 8 Punkten und Montgomery-Werten bis 6 Punkten, einem CGI von 1 oder 2 oder einem BDI von maximal 9 Punkten.

Von leichter depressiver Symptomausprägung wird ausgegangen bei einem Hamilton-Score von 9 bis 16 und Montgomery-Werten von 7 bis 19 Punkten, einem CGI von 3 oder 4 oder einem BDI von 10 bis 19 Punkten.

Eine mittelschwere depressive Symptomatik liegt vor bei einem Hamilton-Wert von 17 bis 24 Punkten und einem Montgomery-Wert von 20 bis 34 Punkten, einem CGI von 5 oder einem BDI von 20 bis 29 Punkten.

Von einer schweren depressiven Symptomatik spricht man bei einem Hamilton-Score von 25 und mehr Punkten und Montgomery-Werten von 35 oder mehr Punkten, einem CGI von 6 oder 7 Punkten oder einem BDI von 30 und mehr Punkten.

Die Gruppe der Responder bestand aus der Patientenkohorte, deren Symptome am Ende des Beobachtungszeitraums quantitativ um mindestens 50 Prozent des jeweiligen Depressions-Scores reduziert werden konnten. Diejenigen Patienten, deren Symptomatik sich nach Hamilton-Score, bzw. nach BDI quantitativ um weniger als 50 Prozent besserte, bildeten die Gruppe der Non-Responder.

Eine weitere Unterteilung erfolgte nach Early Improvern und Non-Early Improvern. Early Improver wurden als dasjenige Patientenkollektiv definiert, dessen depressive Symptome sich innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen um 40 Prozent bessern, alle übrigen Patienten bilden die Gruppe der Non-Early Improver.

Aufgrund der Tatsache, dass einige Patienten nach dem ersten Termin aus der Studie ausschieden, wurde eine neue Patientenzuordnung notwendig: Der Hamilton-Wert konnte somit nur bei 78 der ursprünglich 82 Patienten ermittelt werden. Dementsprechend erfolgte die Zuordnung nach Montgomery und BDI analog. Hier wurden nur 77 der 82 Patienten in die jeweiligen Gruppen aufgenommen.

6 Statistische Auswertung

Wie eingangs erwähnt, wurden für diese Studie insgesamt 86 Patienten rekrutiert, bei denen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme die Diagnose einer depressiven Episode bei affektiver Störung erhoben wurde. Bei vier dieser Personen wurde im Rahmen der genaueren Untersuchung während des stationären Aufenthalts die Diagnose einer instabilen Persönlichkeitsstörung gestellt. Aufgrund der geänderten Hauptdiagnose mussten diese vier Personen aus der Studie ausgeschlossen werden. Die sich aus den Untersuchungen

ergebenden Daten wurden zunächst vor Ort erfasst, um sie anschließend in das Statistikprogramm SPSS 16.0 zu übertragen.

Zur statistischen Berechnung der Mittelwertgleichheiten wurde der T-Test verwendet. Die Berechnung der Varianzgleichheiten erfolgte mit dem Levene-Test.

Zudem wurde bei Vorliegen einer fehlenden Normalverteilung in einigen der Variablen der non-parametrische Friedman-Test für verbundene Stichproben, beziehungsweise der ebenfalls non-parametrische Kruskal-Wallis-Test verwendet.

Die Korrelationen wurden mittels der Korrelationsanalysen nach Spearman und Pearson untersucht.

6.1 MMP-9 gesamt

Es wurde die mittlere Plasma-Konzentration von MMP-9 in der Patientengruppe mit der entsprechenden Konzentration der Kontrollgruppe verglichen. Die folgende Tabelle zeigt die mittlere Plasmakonzentration von MMP-9 in der Patienten- und Kontrollgruppe zum ersten und letzten Untersuchungszeitpunkt. Die Untersuchungs- bzw. Messzeitpunkte sind in den folgenden Tabellen aus Platzgründen durchgehend als „Termine“ bezeichnet.

Variablen		n	Mittelwert	Standardfehler	Standardabweichung	Minimum	Maximum
MMP9 (erster Termin)	Kontrollen	48	60,1069	7,0888	49,1126	7,4	221
	Patienten	81	138,1861	15,9564	143,6080	15	606
MMP9 (letzter Termin)	Kontrollen	39	62,7367	7,7193	48,2071	10	197
	Patienten	74	131,0514	21,5647	185,5065	9,7	543

Tabelle 1: Mittlere Plasmakonzentration von MMP-9 in der Patienten- und Kontrollgruppe zum ersten und letzten Untersuchungstermin (Quelle: Eigene Darstellung)

Bei der Beobachtung der Blutwerte zeigte sich eine deutliche Erhöhung der durchschnittlichen MMP-9-Plasmakonzentrationen innerhalb der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, sowohl zum ersten als auch zum letzten Beobachtungstermin. Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, nahm innerhalb der Patientengruppe die durchschnittliche MMP-9 Konzentration im Verlauf der Behandlung nur in geringem Maße ab, innerhalb der Kontrollgruppe blieb sie zu beiden Blutabnahmezeitpunkten annähernd konstant.

Dies bestätigte sich auch beim Levene- und beim T-Test, wie die folgende Tabelle zeigt.

		Quotient der Varianzschätzer	Signifikanz
MMP9 (erster Termin)	Varianzen gleich	24,052	0,000
	Varianzen nicht gleich		
MMP9 (letzter Termin)	Varianzen gleich	12,947	0,000
	Varianzen nicht gleich		

Tabelle 2: Levene-Test der Varianzgleichheit (Quelle: Eigene Darstellung)

Wie in der Tabelle 2 dargestellt, zeigte sich im Levene-Test für MMP-9 keine Varianzgleichheit, sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe. (Signifikanz < 0,05).

Allerdings zeigte sich im T-Test eine signifikante Erhöhung der durchschnittlichen MMP-9-Plasmakonzentration in der depressiven Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die folgende Tabelle 3 stellt den T-Test für die Mittelwertgleichheit dar.

		T-Wert	Freiheits- grade	Sig. (2- seitig)	Mittlere Differenz
MMP9 (erster Termin)	Varianzen sind gleich	-3,638	127	0,000	-78,0792361
	Varianzen sind nicht gleich	-4,472	107,563	0,000	-78,0792361
MMP9 (letzter Termin)	Varianzen sind gleich	-2,256	111	0,026	-68,3147387
	Varianzen sind nicht gleich	-2,983	90,066	0,004	-68,3147387

Tabelle 3: T-Test für die Mittelwertgleichheit (Quelle: Eigene Darstellung)

In der Tabelle 3 lässt sich ablesen, dass eine signifikante Erhöhung der durchschnittlichen MMP-9-Plasmakonzentration in der depressiven Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe besteht.

6.2 TIMP-1 gesamt

Im Folgenden ging es um den Vergleich der mittleren Plasmakonzentrationen von TIMP-1 in der Patienten- und der Kontrollgruppe. Hier wurden die folgenden Werte protokolliert:

Variablen		n	Mittelwert	Standardfehler	Standardabweichung	Minimum	Maximum
TIMP1 (erster Termin)	Kontrollen	48	86,9585	4,2811	29,6602	40	180
	Patienten	81	94,3505	5,2872	47,5845	42	406
TIMP1 (letzter Termin)	Kontrollen	39	81,3331	4,5214	28,2359	40	185
	Patienten	74	95,0824	3,3191	28,5523	53	209

Tabelle 4: TIMP-1 gesamt, Patienten vs. Kontrollen (Quelle: Eigene Darstellung)

In der Tabelle 4 wird folgender Sachverhalt dargestellt: Die durchschnittlichen TIMP-1-Plasmakonzentrationen innerhalb der Patientengruppe waren sowohl zum ersten als auch zum letzten Beobachtungstermin leicht erhöht im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Innerhalb der Patienten-, wie auch der Kontrollgruppe blieben die Blutwerte größtenteils konstant im Verlauf zwischen erstem und letztem Beobachtungstermin. Es folgte der Levene –Test.

		Quotient der Varianzschätzer	Signifikanz
TIMP1 (erster Termin)	Varianzen gleich	0,260	0,611
	Varianzen nicht gleich		
TIMP1 (letzter Termin)	Varianzen gleich	0,002	0,965
	Varianzen nicht gleich		

Tabelle 5: Levene-Test der Varianzgleichheit (Quelle: Eigene Darstellung)

Hier zeigte sich für TIMP-1 eine Gleichheit der Varianzen der Patienten- und Kontrollgruppe (Signifikanz > 0,05; Tabelle 5).

Der T-Test für die Mittelwertgleichheit erbrachte folgende Ergebnisse:

		T-Wert	Freiheitsgrade	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz
TIMP1 (erster Termin)	Varianzen sind gleich	-0,970	127	0,334	-7,3919151
	Varianzen sind nicht gleich	-1,087	126,635	0,279	-7,3919151
TIMP1 (letzter Termin)	Varianzen sind gleich	-2,443	111	0,016	-13,7493690
	Varianzen sind nicht gleich	-2,451	78,174	0,016	-13,7493690

Tabelle 6: T-Test für die Mittelwertgleichheit (Quelle: Eigene Darstellung)

Ein signifikanter Unterschied zwischen den TIMP-1 Konzentrationen der Patienten- und Kontrollgruppe zum letzten Termin konnte nachgewiesen werden (Tabelle 6).

6.3 Quotient MMP-9/TIMP-1 gesamt

Es wurden die durchschnittlichen Quotienten der Plasmakonzentrationen von MMP-9, mit den Werten TIMP-1 in der Patienten- und Kontrollgruppe miteinander verglichen.

Variablen		n	Mittelwert	Standardfehler	Standardabweichung	Minimum	Maximum
MMP9/TIMP1 erster Termin	Kontrollen	48	0,7116	0,08449	0,5854	0,10	2,76
	Patienten	81	1,5859	0,19746	1,7771	0,12	8,76
MMP9/TIMP1 letzter Termin	Kontrollen	39	0,7451	0,07715	0,4818	0,18	2,39
	Patienten	74	1,2926	0,17616	1,5154	0,15	7,99

Tabelle 7: Mittlerer Quotient von MMP-9/TIMP-1 in der Patienten- und Kontrollgruppe zum ersten und letzten Untersuchungstermin (Quelle: Eigene Darstellung)

Der Quotient MMP-9/TIMP-1 war in der Patientengruppe deutlich erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe. Innerhalb der Patientengruppe nahm der Quotient MMP-9/TIMP-1 zwischen erstem und letztem Beobachtungstermin in einem mäßigen Ausmaß ab, bei den Kontrollpersonen blieb der Quotient zwischen erstem und zweitem Beobachtungszeitpunkt konstant (Tabelle 7).

Es folgte die statistische Betrachtung der Varianzgleichheit mit dem Levene-Test.

		Quotient der Varianzschätzer	Signifikanz
MMP9/TIMP1 erster Termin	Varianzen gleich	15,711	0,000
	Varianzen nicht gleich		
MMP9/TIMP1 letzter Termin	Varianzen gleich	14,509	0,000
	Varianzen nicht gleich		

Tabelle 8: Levene-Test der Varianzgleichheit (Quelle: Eigene Darstellung)

Der Levene-Test zeigte für den Quotienten MMP-9/TIMP-1 keine Varianzgleichheit in der Patienten- und Kontrollgruppe, da die Signifikanz $< 0,05$ ist (Tabelle 8).

Es folgte nun der T-Test für die Mittelwertgleichheit.

		T-Wert	Freiheits- -grade	Sig. (2- seitig)	Mittlere Differenz
MMP9/TIMP1 erster Termin	Varianzen sind gleich	-3,300	127	0,001	-0,87436
	Varianzen sind nicht gleich	-4,071	105,933	0,000	-0,87436
MMP9/TIMP1 letzter Termin	Varianzen sind gleich	-2,194	111	0,030	-0,54744
	Varianzen sind nicht gleich	-2,847	96,845	0,005	-0,54744

Tabelle 9: T-Test für die Mittelwertgleichheit (Quelle: Eigene Darstellung)

Der durchschnittliche Quotient der Serumkonzentrationen von MMP-9 geteilt durch TIMP-1 war in der Patientengruppe sowohl zum ersten als auch zum letzten Abnahmezeitpunkt signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe (siehe dazu Tabellen 8 und 9).

6.4 Veränderung der MMP/TIMP Werte im Untersuchungsverlauf bei depressiven Patienten

Die Entwicklung der Blutplasmakonzentrationen von MMP-9 und TIMP-1 und der Quotienten MMP-9/TIMP-1 zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten ist im Folgenden dargestellt (Tabelle 10, Abbildung 3 auf der folgenden bzw. fortfolgenden Seite).

Termin 1:

Variable	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler	Minimum	Maximum
MMP9	138,17	143,60	15,86	15	606
TIMP1	94,33	47,60	5,26	42	406
MMP9/TIMP1	1,59	1,77	0,20	0,12	8,76

Termin 2:

Variable	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler	Minimum	Maximum
MMP9	137,05	160,10	17,68	13	883
TIMP1	91,92	26,64	2,94	44	190
MMP9/TIMP1	1,56	1,73	0,19	0,16	8,74

Termin 3:

Variable	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler	Minimum	Maximum
MMP9	145,03	179,23	19,79	18	1143
TIMP1	94,92	26,65	2,94	53	173
MMP9/TIMP1	1,49	1,58	0,17	0,15	7,99

Termin 4:

Variable	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler	Minimum	Maximum
MMP9	122,58	147,91	16,33	9,7	543
TIMP1	94,31	28,33	3,13	53	209
MMP9/TIMP1	1,26	1,34	0,17	0,15	7,99

Tabelle 10: Blutwerte der Patienten nach Untersuchungsterminen (Quelle: Eigene Darstellung)

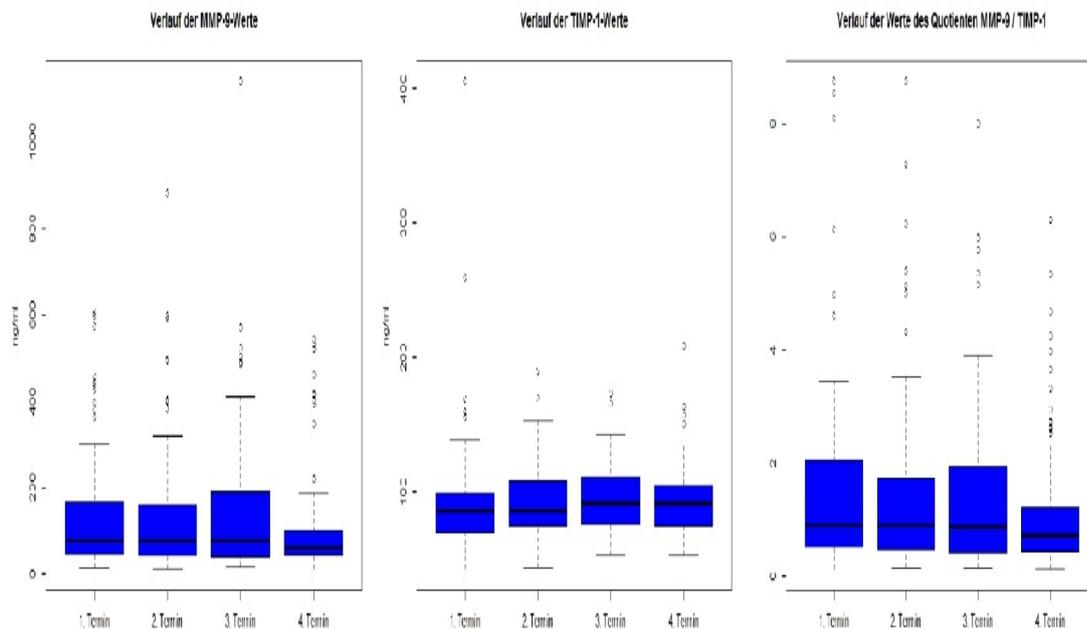


Abbildung 3: Verlauf der Werte von MMP-9, TIMP-1, sowie des Quotienten zu den Beobachtungsterminen. (Quelle: Eigene Darstellung)

Die erhobenen Blutplasma-Konzentrationen wurden auf signifikante Unterschiede geprüft und in der Tabelle 11 dargestellt. Bei einem Vergleich der Werte zwischen den Untersuchungszeitpunkten, der mit Hilfe des Friedman-Tests für verbundene Stichproben ermittelt wurde (non-parametrisch aufgrund von fehlender Normalverteilung in einigen der Variablen), zeigte sich folgender Sachverhalt:

Variable	n	Chi-Quadrat-Testgröße	Freiheitsgrade	p-Wert
MMP-9	67	4,835	3	0,1843
TIMP-1	67	7,153	3	0,0672
MMP-9 / TIMP-1	67	7,209	3	0,0655

Tabelle 11: Vergleich der Werte zwischen den Untersuchungszeitpunkten (Quelle: Eigene Darstellung)

Die Untersuchungszeitpunkte unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Dies betraf sowohl die MMP-9- und TIMP-1-Konzentrationen als auch den Quotienten MMP-9/TIMP-1.

6.5 Auswertung der Depressions-Scores nach Untersuchungszeitpunkt

Die Ergebnisse der Depressions-Scores im Verlauf der antidepressiven Behandlung der Patientengruppe zu den einzelnen Beobachtungsterminen sind in Tabelle 12 dargestellt.

Termin 1:

Variable	Mittelwert	Standard-abweichung	Standardfehler	Minimum	Maximum
HAM	25,96	7,09	0,78	8	46
BDI	44,61	9,08	1,00	26	68
CGI	5,00	0,66	0,07	3	6
MDRS	25,68	7,46	0,82	9	42

Termin 2:

Variable	Mittelwert	Standard-abweichung	Standardfehler	Minimum	Maximum
HAM	17,49	8,73	0,96	0	37
BDI	37,87	10,17	1,12	21	64
CGI	4,44	1,21	0,13	1	7
MDRS	17,39	9,67	1,07	0	42

Termin 3:

Variable	Mittelwert	Standard-abweichung	Standardfehler	Minimum	Maximum
HAM	15,59	9,07	1,00	0	44
BDI	35,45	9,92	1,10	21	63
CGI	3,85	1,37	0,15	1	7
MDRS	15,35	9,92	1,10	0	52

Termin 4:

Variable	Mittelwert	Standard-abweichung	Standardfehler	Minimum	Maximum
HAM	13,21	7,69	0,85	0	30
BDI	32,85	8,46	0,93	21	57
CGI	3,45	1,34	0,15	1	6
MDRS	12,84	7,93	0,88	0	31

Tabelle 12: Ergebnisse der Depressions-Scores zu den verschiedenen Untersuchungsterminen (Quelle: Eigene Darstellung)

Die Tabelle 12 zeigt im Behandlungsverlauf eine deutliche Abnahme des Mittelwertes des Hamilton-Scores als Maß für die Ausprägung der depressiven Symptomatik, insbesondere zwischen der Baseline und dem zweiten Termin. Eine leichte Abnahme der depressiven Symptome erfolgte auch jeweils zu den Terminen nach vier und sechs Wochen. Einen annähernd identischen Verlauf zur Entwicklung des Hamilton-Scores zeigte auch der Montgomery Score. Auch für den BDI als Maß der Eigenbewertung der Ausprägung depressiver Symptome durch die betroffenen Patienten, wurde ein ähnlicher Verlauf des Mittelwertes mit einer deutlichen Verbesserung der Depression im Verlauf der ersten zwei Behandlungswochen, sowie einer jeweils leichten Verbesserung nach vier und sechs Wochen beobachtet. Der CGI zeigte eine schrittweise Verbesserung der depressiven Symptomatik zwischen Baseline und zweitem, sowie drittem und viertem Termin, und einer konstanten Phase zwischen zweitem und drittem Termin. Insgesamt sprechen diese Beobachtungen für eine tendenziell erfolgreiche antidepressive Behandlung der Patientengruppe im Studienverlauf, nicht aller Einzelpersonen der Gruppe. Die folgende Grafik zeigt nochmals übersichtlich die Entwicklung des Depressions-Scores im Laufe der Behandlung.

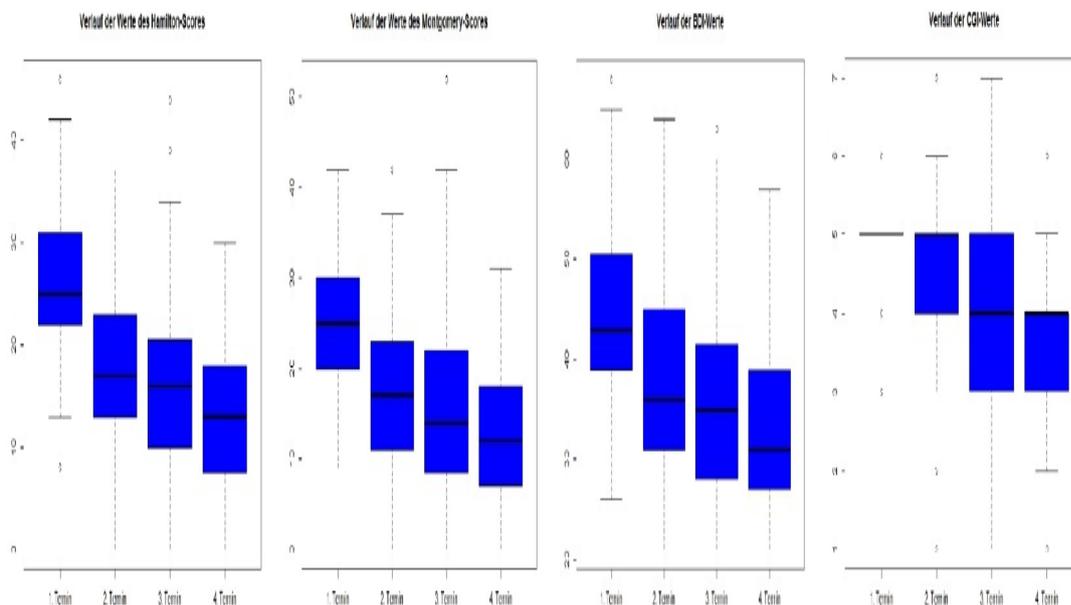


Abbildung 4: Entwicklung der Depressions-Scores im Behandlungsverlauf. (Quelle: Eigene Darstellung)

6.6 Ergebnisse der Blutwerte nach Therapieansprechen

Im Folgenden sind die Vergleiche der gemessenen durchschnittlichen Plasmakonzentrationen von MMP-9, TIMP-1 und des durchschnittlichen Quotienten MMP-9/TIMP-1 in der Patientengruppe, eingeteilt in Responder vs. Non-Responder, Remitter vs. Non-Remitter und Early Improver vs. Non-Early Improver, unter Berücksichtigung des Hamilton-Scores, beziehungsweise des BDI dargestellt. Die jeweiligen Definitionen finden sich in Kapitel 5.2.5, auf das hier nochmals kurz verwiesen wird.

6.6.1 Early-Improver / Non-Early-Improver

Tabelle 13 auf der folgenden Seite zeigt die mittleren Blutwerte für die Gruppen der Early Improver bzw. Non-Early Improver unter Berücksichtigung des Therapieansprechens nach Hamilton-Score, Tabelle 14 die entsprechenden Werte für das Therapieansprechen nach BDI-Werten.

MMP9	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Early-Improver	48	127,1	140,0	20,2	15	598
Non- Early-Improver	30	154,0	154,3	28,2	26	606
Termin 2						
Early-Improver	48	128,0	160,0	23,1	13	883
Non- Early-Improver	30	152,8	164,3	30,0	21	599
Termin 3						
Early-Improver	45	118,4	141,8	21,1	18	572
Non- Early-Improver	29	186,3	221,9	41,2	28	1143
Termin 4						
Early-Improver	41	109,2	138,4	21,6	12	543
Non- Early-Improver	26	143,7	162,3	31,8	9,7	522

TIMP1	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Early-Improver	48	88,5	25,0	3,6	42	160
Non- Early-Improver	30	102,0	70,0	12,8	53	406
Termin 2						
Early-Improver	45	94,2	27,0	4,0	44	190
Non- Early-Improver	27	87,4	26,2	5,0	60	170
Termin 3						
Early-Improver	45	94,8	27,4	4,1	53	173
Non- Early-Improver	29	95,2	26,0	4,8	54	143
Termin 4						

Early-Improver	41	94,6	27,7	4,3	53	209
Non- Early-Improver	26	93,8	29,9	5,9	55	164

Quotient	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Early-Improver	48	1,5	1,8	0,3	0,24	8,76
Non- Early-Improver	30	1,7	1,8	0,3	0,12	8,08
Termin 2						
Early-Improver	45	1,4	1,7	0,3	0,16	8,74
Non- Early-Improver	27	1,9	1,9	0,4	0,28	7,28
Termin 3						
Early-Improver	45	1,2	1,4	0,2	0,15	5,98
Non- Early-Improver	29	1,9	1,7	0,3	0,32	7,99
Termin 4						
Early-Improver	41	1,1	1,2	0,2	0,14	5,34
Non- Early-Improver	26	1,5	1,5	0,3	0,15	6,29

Tabelle 13: Therapieansprechen Early-Improver / Non- Early-Improver (nach Hamilton-Score) (Quelle: Eigene Darstellung)

MMP9	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Early-Improver	46	117,4	126,4	18,6	15	598
Non- Early-Improver	31	157,2	161,3	29,0	26	606
Termin 2						
Early-Improver	46	135,6	169,2	24,9	13	883
Non- Early-Improver	31	142,2	153,4	27,6	18	599
Termin 3						
Early-Improver	45	145,7	204,0	30,4	18	1143
Non- Early-Improver	29	143,9	135,5	25,2	18	525
Termin 4						
Early-Improver	41	96,8	121,2	18,9	12	543
Non- Early-Improver	26	163,2	177,3	34,8	9,7	522

TIMP1	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Early-Improver	46	87,4	25,4	3,7	49	160
Non- Early-Improver	31	101,7	68,4	12,3	42	406
Termin 2						
Early-Improver	45	92,5	22,9	3,4	51	153
Non- Early-Improver	26	88,8	32,4	6,4	44	190
Termin 3						
Early-Improver	45	98,6	28,3	4,2	53	173
Non- Early-Improver	29	89,2	23,1	4,3	54	142
Termin 4						
Early-Improver	41	96,1	28,9	4,5	56	209
Non- Early-Improver	26	91,5	27,7	5,4	53	164

Quotient	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler	Minimum	Maximum
----------	---	------------	---------------------	-----------------	---------	---------

Termin 1						
Early-Improver	46	1,4	1,8	0,3	0,24	8,76
Non- Early-Improver	31	1,7	1,8	0,3	0,12	8,08
Termin 2						
Early-Improver	45	1,4	1,8	0,3	0,16	8,74
Non- Early-Improver	26	1,8	1,7	0,3	0,21	7,28
Termin 3						
Early-Improver	45	1,4	1,7	0,3	0,15	7,99
Non- Early-Improver	29	1,6	1,4	0,3	0,26	5,77
Termin 4						
Early-Improver	41	1,0	1,0	0,2	0,14	5,34
Non- Early-Improver	26	1,7	1,7	0,3	0,15	6,29

Tabelle 14: Therapieansprechen Early-Improver/Non-Early-Improver (nach BDI) (Quelle: Eigene Darstellung)

Tabelle 15 auf der folgenden Seite zeigt die signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten in den Gruppen der Early Improver bzw. Non-Early Improver.

Variable	n (HAM/BDI)	nach Hamilton-Score		nach BDI	
		Testgröße	p-Wert	Testgröße	p-Wert
MMP-9					
1. Termin	78 / 77	627,5	0,3447	599,5	0,2405
2. Termin	78 / 77	623,0	0,3216	621,5	0,3445
3. Termin	74 / 74	410,0	0,0074	553,5	0,2754
4. Termin	67 / 67	468,5	0,4101	432,0	0,1959
TIMP-1					
1. Termin	78 / 77	754,5	0,7269	655,0	0,5502
2. Termin	72 / 71	737,0	0,1334	697,5	0,1812
3. Termin	74 / 74	654,5	0,9867	780,0	0,1595
4. Termin	67 / 67	572,5	0,6157	574,0	0,6021
MMP-9 / TIMP-1					
1. Termin	78 / 77	634,0	0,3821	612,0	0,2985
2. Termin	72 / 71	457,0	0,0810	450,0	0,1088
3. Termin	74 / 74	417,0	0,0087	508,0	0,1112
4. Termin	67 / 67	462,0	0,3669	406,0	0,1039

Tabelle 15: Vergleich der Werte zwischen Early-Improver und Non-Early-Improver (Mann-Whitney-Test) (Quelle: Eigene Darstellung)

Unter Berücksichtigung des Hamilton-Scores wies die Kohorte der Early-Improver zum 3. Termin signifikant niedrigere MMP9-Werte auf als die Gruppe der Non-Early-Improver. Dies spiegelte sich wider bei der Ermittlung des Quotienten. Wie die Tabelle zeigt, ist auch hier der Unterschied zwischen Early-Improvern und Non-Early-Improvern nach Hamilton-Score zum 3. Termin signifikant.

Alle anderen Werte und Zeitpunkte zeigten keinen signifikanten Unterschied. Tendenziell ist allerdings ein niedrigerer Wert bei den Early Improvern zum 2. Termin nach Hamilton erkennbar.

6.6.2 Responder / Non-Responder

Die Tabelle 16 auf der folgenden Seite zeigt die mittleren Blutwerte für die Gruppen der Responder bzw. Non-Responder unter Berücksichtigung des Therapieansprechens nach dem Hamilton-Score, Tabelle 17 auf der folgenden Seite die entsprechenden Werte für das Therapieansprechen nach BDI-Werten.

MMP9	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Responder	40	172,0	161,3	25,5	26	606
Non-Responder	38	101,1	117,6	19,1	15	598
Termin 2						
Responder	34	172,9	196,1	31,0	18	883
Non-Responder	38	100,3	103,4	16,8	13	402
Termin 3						
Responder	36	200,1	219,6	36,6	26	1143
Non-Responder	38	92,8	109,5	17,8	18	493
Termin 4						
Responder	32	172,6	183,3	32,4	9,7	543
Non-Responder	35	76,8	85,5	14,5	12,0	404

TIMP1	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Responder	40	100,4	62,1	9,8	49	406
Non-Responder	38	86,5	23,6	3,8	42	156
Termin 2						
Responder	34	91,2	27,4	4,7	51	170
Non-Responder	38	92,1	26,4	4,3	44	190
Termin 3						
Responder	36	97,2	28,3	4,7	54	166
Non-Responder	38	92,8	25,2	4,1	53	173
Termin 4						
Responder	32	94,3	33,6	5,9	53	209
Non-Responder	35	94,3	23,0	3,9	56	151

Quotient	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Responder	40	2,0	2,0	0,3	0,12	8,76

Non-Responder	38	1,2	1,4	0,2	0,22	8,54
Termin 2						
Responder	34	2,1	2,2	0,4	0,21	8,74
Non-Responder	38	1,1	1,1	0,2	0,16	5,13
Termin 3						
Responder	36	2,0	1,7	0,3	0,32	7,99
Non-Responder	38	1,0	1,3	0,2	0,20	5,98
Termin 4						
Responder	32	1,7	1,6	0,3	0,15	6,29
Non-Responder	35	0,8	0,8	0,1	0,14	4,25

Tabelle 16: Therapieansprechen Responder / Non-Responder nach Hamilton-Score (Quelle: Eigene Darstellung)

MMP9	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Responder	34	171,7	159,6	27,4	26	606
Non-Responder	43	108,5	119,4	18,2	15	598
Termin 2						
Responder	34	181,5	208,5	35,8	18	883
Non-Responder	43	104,0	103,1	15,7	13	402
Termin 3						
Responder	32	196,3	234,6	41,5	20	1143
Non-Responder	42	105,9	109,4	16,9	18	493
Termin 4						
Responder	28	176,0	185,3	35,0	9,7	543
Non-Responder	39	84,2	99,9	16,0	12	417

TIMP1	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Responder	34	106,9	63,8	10,9	64	406
Non-Responder	43	82,2	25,5	3,9	42	160
Termin 2						
Responder	29	96,9	25,7	4,8	61	170
Non-Responder	42	87,2	26,8	4,1	44	190
Termin 3						
Responder	32	98,5	26,6	4,7	54	166
Non-Responder	42	92,2	26,7	4,1	53	173
Termin 4						
Responder	28	101,6	33,7	6,4	53	209
Non-Responder	39	89,1	22,8	3,7	56	151

Quotient	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Responder	34	1,8	1,8	0,3	0,12	8,08
Non-Responder	43	1,4	1,8	0,3	0,24	8,76
Termin 2						
Responder	29	2,1	2,3	0,4	0,21	8,74
Non-Responder	42	1,2	1,1	0,2	0,16	5,13
Termin 3						

Responder	32	1,9	1,8	0,3	0,21	7,99
Non-Responder	42	1,2	1,3	0,2	0,15	5,98
Termin 4						
Responder	28	1,7	1,6	0,3	0,15	6,29
Non-Responder	39	1,0	1,0	0,2	0,14	4,69

Tabelle 17: Therapieansprechen Responder / Non-Responder nach BDI (Quelle: Eigene Darstellung).

In der Tabelle 18 auf der folgenden Seite sind die Untersuchungsergebnisse zwischen den Mittelwerten in den Gruppen der Responder bzw. Non-Responder dargestellt.

Diese zeigten sich wie folgt:

Variable	n (HAM/BDI)	nach Hamilton-Score		nach BDI	
		Testgröße	p-Wert	Testgröße	p-Wert
MMP-9					
1. Termin	78 / 77	976,5	0,0308	941,5	0,0312
2. Termin	78 / 77	919,5	0,1119	866,0	0,1676
3. Termin	74 / 74	994,5	0,0008	843,5	0,0621
4. Termin	67 / 67	738,0	0,0258	766,5	0,0052
TIMP-1					
1. Termin	78 / 77	792,0	0,7528	966,5	0,0159
2. Termin	72 / 71	605,5	0,6517	753,5	0,0920
3. Termin	74 / 74	734,5	0,5886	761,0	0,3341
4. Termin	67 / 67	507,5	0,5138	668,0	0,1223
MMP-9 / TIMP-1					
1. Termin	78 / 77	962,0	0,0435	878,0	0,1335
2. Termin	72 / 71	831,0	0,0369	748,0	0,1055
3. Termin	74 / 74	997,0	0,0006	821,0	0,1055
4. Termin	67 / 67	772,0	0,0073	704,0	0,0447

Tabelle 18: Vergleich der Werte zwischen Responder und Non-Responder (Mann-Whitney-Test) (Quelle: Eigene Darstellung)

Aus der Tabelle geht hervor, dass Responder durchweg kleinere MMP-9-Werte als Non-Responder aufweisen. Dies gilt über alle Zeitpunkte hinweg und sowohl nach Hamilton- als auch nach BDI-Test.

Signifikant ist dieser Unterschied nur zum 1. Termin und zum 4. Termin sowohl für den Hamilton-Test als auch für den BDI, für den Hamilton-Test zudem auch zum 3. Termin.

Bei den TIMP1-Werten ergibt sich nur ein signifikanter Unterschied, nämlich hinsichtlich des BDI-Tests zum 1. Termin: Hier wiesen die Responder wieder signifikant niedrigere Werte als die Non-Responder auf.

Die Quotienten zwischen MMP9 und TIMP1 unterscheiden sich für den Hamilton-Score zu allen Terminen signifikant zwischen Respondern und Non-Respondern. Auch hier wiesen die Patienten der Responder-Kohorte niedrigere Werte auf als die Non-Responder-Gruppe. Für

den BDI ergab sich nur zum 4. Termin ein signifikanter Unterschied, auch hier wurden bei den Respondern niedrigere Werte als bei der Non-Responder- Gruppe gemessen.

6.6.3 Remitter / Non-Remitter

Die Tabelle 19 auf der folgenden Seite zeigt die mittleren Blutwerte für die Gruppen der Remitter bzw. Non-Remitter unter Berücksichtigung des Therapieansprechens nach Hamilton-Score, die Tabelle 20, eine Seite weiter, die entsprechenden Werte für das Therapieansprechen nach BDI-Werten.

MMP9	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Remitter	20	107,2	134,1	30,0	15	598
Non- Remitter	58	147,9	148,6	19,5	26	606
Termin 2						
Remitter	20	104,8	120,3	26,9	13	400
Non- Remitter	58	148,8	172,4	22,6	16	883
Termin 3						
Remitter	20	102,6	125,9	28,2	18	493
Non- Remitter	54	160,7	194,0	26,4	18	1143
Termin 4						
Remitter	17	75,4	86,7	21,0	12	394
Non- Remitter	50	138,6	161,2	22,8	9,7	543

TIMP1	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Remitter	20	83,7	22,9	5,1	42	127
Non- Remitter	58	97,1	53,3	7,0	46	406
Termin 2						
Remitter	20	88,4	21,8	4,9	44	123
Non- Remitter	52	92,9	28,5	4,0	51	190
Termin 3						
Remitter	20	92,1	30,2	6,8	53	173
Non- Remitter	54	96,0	25,4	3,5	54	166
Termin 4						
Remitter	17	94,7	25,0	6,1	56	151
Non- Remitter	50	94,2	29,6	4,2	53	209

Quotient	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Remitter	20	1,4	1,8	0,4	0,24	8,54
Non- Remitter	58	1,7	1,8	0,2	0,12	8,76
Termin 2						

Remitter	20	1,2	1,3	0,3	0,16	5,13
Non- Remitter	52	1,7	1,9	0,2	0,17	8,74
Termin 3						
Remitter	20	1,2	1,6	0,4	0,15	5,98
Non- Remitter	54	1,6	1,6	0,2	0,21	7,99
Termin 4						
Remitter	17	0,8	0,8	0,2	0,14	2,94
Non- Remitter	50	1,4	1,5	0,2	0,15	6,29

Tabelle 19: Therapieansprechen Remitter / Non-Remitter (nach Hamilton-Score) (Quelle: Eigene Darstellung)

MMP9	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Remitter	32	110,1	135,8	24,0	15	598
Non- Remitter	45	150,0	145,2	21,6	26	606
Termin 2						
Remitter	32	107,5	111,9	19,8	13	402
Non- Remitter	45	160,1	188,0	28,0	18	883
Termin 3						
Remitter	31	112,1	122,2	21,9	18	493
Non- Remitter	43	168,7	209,2	31,9	18	1143
Termin 4						
Remitter	28	80,0	95,8	18,1	12	404
Non- Remitter	39	153,1	170,8	27,3	9,7	543

TIMP1	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Remitter	32	84,0	22,1	3,9	42	132
Non- Remitter	45	99,6	59,0	8,8	53	406
Termin 2						
Remitter	31	91,4	28,5	5,1	44	190
Non- Remitter	40	91,0	25,3	4,0	61	170
Termin 3						
Remitter	31	93,0	26,2	4,7	53	173
Non- Remitter	43	96,3	27,2	4,1	54	166
Termin 4						
Remitter	28	92,1	21,9	4,1	62	151
Non- Remitter	39	95,9	32,3	5,2	53	209

Quotient	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Remitter	32	1,4	2,0	0,4	0,24	8,76
Non- Remitter	45	1,7	1,6	0,2	0,12	8,08
Termin 2						
Remitter	31	1,2	1,3	0,2	0,16	5,13
Non- Remitter	40	1,9	2,0	0,3	0,21	8,74
Termin 3						
Remitter	31	1,3	1,5	0,3	0,15	5,98
Non- Remitter	43	1,6	1,6	0,2	0,22	7,99

Termin 4						
Remitter	28	0,9	0,9	0,2	0,14	4,25
Non- Remitter	39	1,5	1,5	0,2	0,15	6,29

Tabelle 20: Therapieansprechen Remitter / Non- Remitter (nach BDI) (Quelle: Eigene Darstellung)

In der Tabelle 21 auf der folgenden Seite wurden die signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten in den Gruppen der Remitter bzw. Non-Remitter erfasst.

Variable	n (HAM/BDI)	nach Hamilton-Score		nach BDI	
		Testgröße	p-Wert	Testgröße	p-Wert
MMP-9					
1. Termin	78 / 77	459,5	0,1697	538,0	0,0606
2. Termin	78 / 77	428,5	0,0840	606,0	0,2407
3. Termin	74 / 74	372,5	0,0421	513,5	0,0947
4. Termin	67 / 67	324,0	0,1475	377,5	0,0327
TIMP-1					
1. Termin	78 / 77	518,0	0,4815	677,5	0,6641
2. Termin	72 / 71	499,0	0,7966	637,5	0,8437
3. Termin	74 / 74	473,0	0,4182	614,5	0,7883
4. Termin	67 / 67	455,0	0,6707	537,5	0,9190
MMP-9 / TIMP-1					
1. Termin	78 / 77	478,0	0,2454	567,0	0,1154
2. Termin	72 / 71	395,0	0,1175	463,0	0,0694
3. Termin	74 / 74	389,0	0,0670	523,0	0,1176
4. Termin	67 / 67	310,0	0,0990	383,0	0,0383

Tabelle 21: Vergleich der Werte zwischen Remitter und Non-Remitter (Mann-Whitney-Test) (Quelle: Eigene Darstellung)

Die Tabelle 21 zeigt Folgendes:

Die Patienten-Kohorte der Remitter weist durchweg niedrigere MMP-9-Werte auf als die der Non-Remitter. Allerdings ist der Unterschied nur nach Hamilton-Score zum 3. Termin bzw. nach BDI zum 4. Termin signifikant. Nach Hamilton-Score zum 2. Termin, sowie BDI zum 1. und 3. Termin sind tendenzielle Unterschiede zu erkennen.

Die TIMP1-Werte unterscheiden sich nicht voneinander bzgl. Remitter/Non-Remitter.

Die Quotienten unterscheiden sich nur nach BDI zum 4. Termin signifikant voneinander. Hier weisen Remitter signifikant niedrigere Werte auf als Non-Remitter. Nach Hamilton zum 3. und 4. Termin und nach BDI zum 2. Termin ist der Trend zu niedrigeren Werten in der Remitter-Gruppe erkennbar.

6.7 Ergebnisse der Blutwerte nach dem Schweregrad der depressiven Symptome

Weiterhin wurden die Mittelwerte der MMP-9- und TIMP-1-Konzentrationen, sowie des MMP-9/TIMP-1-Quotienten, in den nach Schweregrad der Depression gruppierten Patientendaten berechnet. Dies erfolgte sowohl auf Basis des Hamilton-Scores als Fremdrating-Skala, als auch auf Basis des BDI als Selbstrating-Skala.

6.7.1 Schweregrade der depressiven Symptome nach HAM-D

Im Folgenden sind die Mittelwerte der MMP-9- und TIMP-1-Konzentrationen, sowie des MMP-9/TIMP-1-Quotienten, in den nach Schweregrad der Depression auf Basis des HAM-D gruppierten Patientendaten berechnet. Dabei wurden die Mittelwerte der Konzentrationen zu allen vier Messzeitpunkten erhoben (siehe Tabelle 22).

MMP9	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Grad 1	0	-	-	-	-	-
Grad 2	11	122,5	74,5	22,5	35	258
Grad 3	42	107,1	108,2	16,7	15	446
Grad 4	27	187,8	194,6	37,5	22	606
Termin 2						
Grad 1	12	92,1	105,9	30,6	13	400
Grad 2	33	117,2	122,5	21,3	16	495
Grad 3	25	175,5	206,1	41,2	21	883
Grad 4	8	180,5	204,1	72,2	25	590
Termin 3						
Grad 1	16	90,2	90,8	22,7	18	329
Grad 2	34	165,7	226,1	38,2	18	1143
Grad 3	21	130,1	124,5	27,2	30	505
Grad 4	3	307,7	197,5	114,0	139	525
Termin 4						
Grad 1	17	75,4	86,7	21,0	12	394
Grad 2	36	110,8	138,9	23,2	20	543
Grad 3	13	214,8	203,0	56,3	9,7	522
Grad 4	1	151,0	-	-	151	151

TIMP1	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Grad 1	0	-	-	-	-	-
Grad 2	11	96,2	32,6	9,8	64	169

Grad 3	42	87,6	24,1	3,7	42	160
Grad 4	27	103,8	74,0	14,2	46	406
Termin 2						
Grad 1	11	91,0	14,6	4,4	75	111
Grad 2	31	95,0	31,5	5,7	44	190
Grad 3	23	89,7	25,3	5,3	60	170
Grad 4	7	84,1	25,4	9,6	61	139
Termin 3						
Grad 1	16	89,9	26,0	6,5	53	135
Grad 2	34	99,0	28,6	4,9	55	173
Grad 3	21	94,7	24,9	5,4	54	142
Grad 4	3	76,7	12,7	7,3	67	91
Termin 4						
Grad 1	17	94,7	25,0	6,1	56	151
Grad 2	36	92,0	27,1	4,5	53	209
Grad 3	13	103,2	34,7	9,6	64	164
Grad 4	1	55,0	-	-	55	55

Quotient	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Grad 1	0	-	-	-	-	-
Grad 2	11	1,3	0,7	0,2	0,41	2,79
Grad 3	42	1,3	1,5	0,2	0,24	8,76
Grad 4	27	2,1	2,3	0,4	0,12	8,54
Termin 2						
Grad 1	11	1,0	1,4	0,4	0,16	5,13
Grad 2	31	1,3	1,2	0,2	0,17	5,00
Grad 3	23	2,0	2,0	0,4	0,28	8,74
Grad 4	7	2,5	2,7	1,0	0,54	7,28
Termin 3						
Grad 1	16	1,1	1,4	0,4	0,15	5,98
Grad 2	34	1,5	1,8	0,3	0,16	7,99
Grad 3	21	1,4	1,1	0,2	0,34	3,91
Grad 4	3	3,8	1,9	1,1	2,08	5,77
Termin 4						
Grad 1	17	0,8	0,8	0,2	0,14	2,94
Grad 2	36	1,2	1,3	0,2	0,19	5,34
Grad 3	13	3,0	1,9	0,5	0,15	6,29
Grad 4	1	2,8	-	-	2,75	2,75

Tabelle 22: Einteilung der Schweregrade der depressiven Symptome nach Hamilton-Score zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. (Quelle: Eigene Darstellung)

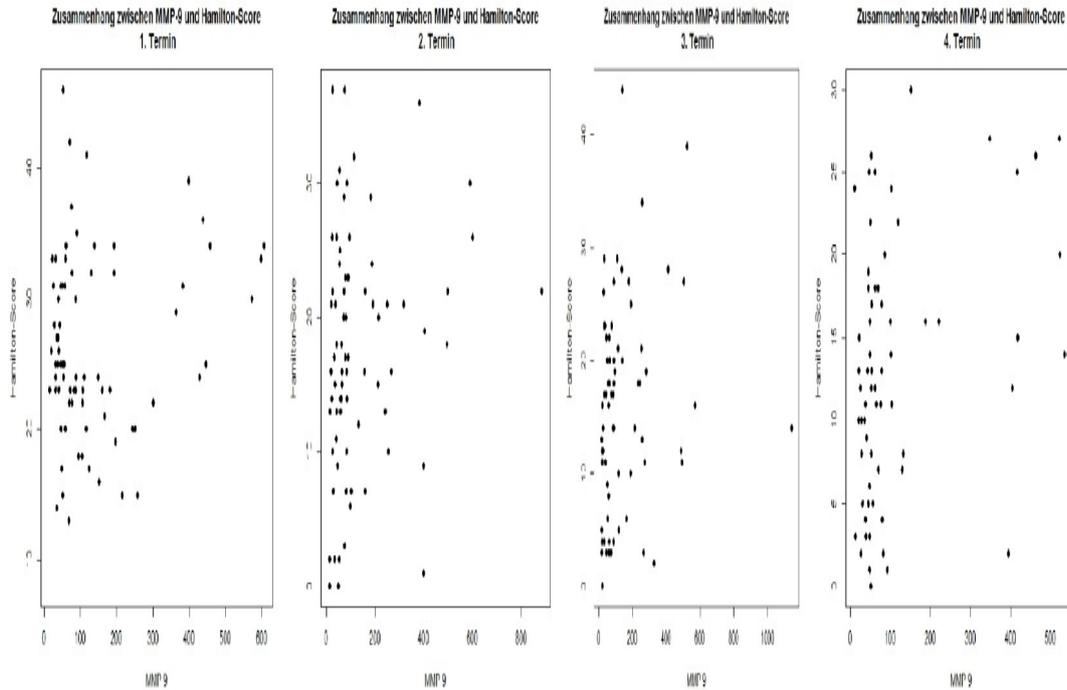


Abbildung 5: Graphische Darstellung des Zusammenhanges zwischen MMP-9 und den nach Hamilton gruppierten Schweregraden. Ein starker linearer Zusammenhang ist nicht erkennbar (Quelle: Eigene Darstellung)

Da tendenziell höhere MMP-9 Konzentrationen und daraus folgend auch höhere MMP-9/TIMP-1 Quotienten in Patientengruppen mit schwererer Ausprägung der depressiven Symptomatik gemessen wurden, wurde die Stärke des Zusammenhanges dieser Variablen mittels Korrelationsanalysen untersucht.

Variablen	Pearson	Spearman
MMP-9 mit HAM		
Termin 1	0,1738	0,0033
Termin 2	0,1684	0,1907
Termin 3	0,1719	0,2651
Termin 4	0,3161	0,3376
TIMP-1 mit HAM		
Termin 1	0,0499	-0,0247
Termin 2	-0,0247	-0,0853
Termin 3	-0,0511	-0,0237
Termin 4	-0,0246	-0,0995
Quotient mit HAM		
Termin 1	0,1810	0,0236
Termin 2	0,2329	0,2872
Termin 3	0,2173	0,2769
Termin 4	0,3280	0,3698

Tabelle 23: Korrelationskoeffizienten zwischen den Blutwerten und dem Hamilton-Score (Quelle: Eigene Darstellung)

Die Korrelationen zwischen den einzelnen Variablen waren nur schwach ausgeprägt und weisen demnach nicht auf einen kausalen Zusammenhang hin (Tabelle 23).

6.7.2 Schweregrade der depressiven Symptome nach BDI

Es wurden die Mittelwerte der MMP-9- und TIMP-1-Konzentrationen, sowie des MMP-9/TIMP-1-Quotienten, in den nach Schweregrad der Depression auf Basis des BDI gruppierten Patientendaten berechnet. Dabei wurden die Mittelwerte der Konzentrationen zu allen vier Messzeitpunkten erhoben (siehe Tabelle 24).

MMP9	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Grad 1	2	77,0	38,2	27,0	50	104
Grad 2	24	146,7	139,3	28,4	32	598
Grad 3	31	105,6	118,1	21,2	15	457
Grad 4	22	160,0	171,3	36,5	26	606
Termin 2						
Grad 1	17	106,5	117,2	28,4	13	400
Grad 2	29	105,7	107,0	19,9	16	498
Grad 3	22	192,6	221,5	47,2	18	883
Grad 4	9	170,0	194,7	64,9	25	599
Termin 3						
Grad 1	24	86,8	86,4	17,6	18	329
Grad 2	29	177,3	241,2	44,8	18	1143
Grad 3	15	160,6	137,3	35,5	30	525
Grad 4	6	183,3	176,6	72,1	35	505
Termin 4						
Grad 1	28	80,0	95,8	18,1	12	404
Grad 2	23	108,2	127,4	26,6	20	543
Grad 3	13	247,6	218,1	60,5	9,7	534
Grad 4	3	88,0	54,7	31,6	52	151

TIMP1	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Grad 1	2	88,5	29,0	20,5	68	109
Grad 2	24	86,7	26,3	5,4	42	169
Grad 3	31	86,6	24,7	4,4	46	160
Grad 4	22	111,9	80,0	17,1	53	406
Termin 2						
Grad 1	16	90,3	21,4	5,4	51	125
Grad 2	28	89,5	23,8	4,5	44	153
Grad 3	20	95,2	30,9	6,9	52	190
Grad 4	7	88,1	37,9	14,3	61	170

Termin 3						
Grad 1	24	94,7	30,2	6,2	53	173
Grad 2	29	94,0	24,5	4,5	59	166
Grad 3	15	99,1	23,7	6,1	71	133
Grad 4	6	89,7	33,9	13,8	54	142
Termin 4						
Grad 1	28	92,1	21,9	4,1	62	151
Grad 2	23	98,3	33,4	7,0	56	209
Grad 3	13	95,3	33,2	9,2	53	164
Grad 4	3	80,3	23,4	13,5	55	101

Quotient	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
Grad 1	2	1,0	0,8	0,6	0,46	1,53
Grad 2	24	1,9	2,2	0,4	0,41	8,76
Grad 3	31	1,2	1,2	0,2	0,24	4,98
Grad 4	22	1,7	1,9	0,4	0,12	8,08
Termin 2						
Grad 1	16	1,1	1,3	0,3	0,16	5,13
Grad 2	28	1,2	1,3	0,2	0,17	6,23
Grad 3	20	2,2	2,4	0,5	0,21	8,74
Grad 4	7	2,1	1,7	0,6	0,59	5,39
Termin 3						
Grad 1	24	1,0	1,3	0,3	0,15	5,98
Grad 2	29	1,6	1,8	0,3	0,22	7,99
Grad 3	15	1,7	1,6	0,4	0,34	5,77
Grad 4	6	2,0	1,4	0,6	0,42	3,60
Termin 4						
Grad 1	28	0,9	0,9	0,2	0,14	4,25
Grad 2	23	1,1	1,1	0,2	0,19	4,69
Grad 3	13	2,4	2,0	0,6	0,15	6,29
Grad 4	3	1,3	1,2	0,7	0,51	2,75

Tabelle 24: Einteilung der Schweregrade der depressiven Symptome nach BDI (Quelle: Eigene Darstellung)

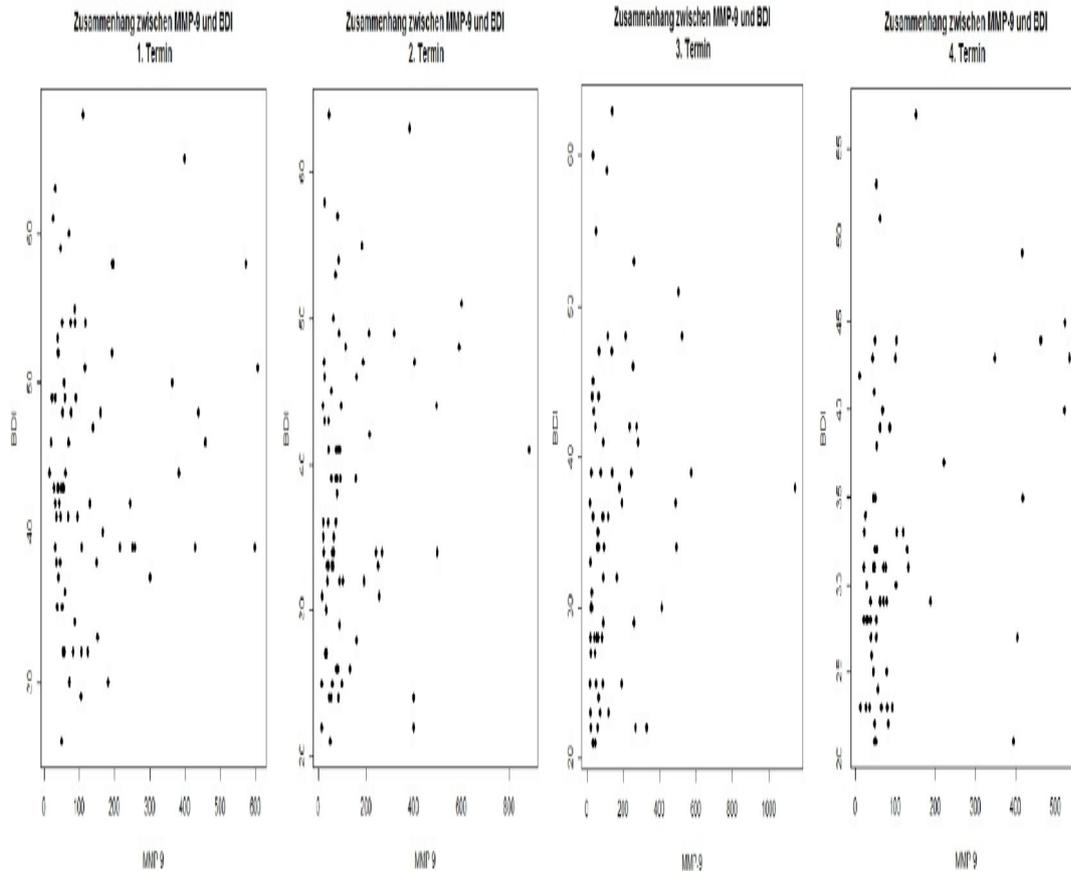


Abbildung 6: Graphische Darstellung des Zusammenhanges zwischen MMP-9 und den nach BDI gruppierten Schweregraden (Quelle: Eigene Darstellung)

Variablen	Pearson	Spearman
MMP-9 mit BDI		
Termin 1	0,1055	-0,0040
Termin 2	0,1745	0,1818
Termin 3	0,1842	0,3116
Termin 4	0,3211	0,3181
TIMP-1 mit BDI		
Termin 1	0,1809	0,0026
Termin 2	-0,0426	-0,0875
Termin 3	-0,0233	0,0003
Termin 4	-0,0107	-0,0591
Quotient mit BDI		
Termin 1	0,0574	-0,0301
Termin 2	0,2370	0,2830
Termin 3	0,1985	0,3128
Termin 4	0,3499	0,3340

Tabelle 25: Korrelationskoeffizienten zwischen den Blutwerten und dem BDI (Quelle: Eigene Darstellung)

Auch die schwache Korrelation zwischen Blutwerten und BDI-Scores weist auf keinen kausalen Zusammenhang hin.

6.8 Vergleich der Werte zwischen den Schweregraden (nach Hamilton und BDI)

Die Tabelle 26 zeigt die Anzahl der Patienten in den Einzelgruppen, Tabelle 27 stellt die Ergebnisse des Signifikanz-Tests dar.

Hamilton	1	2	3	4	Gesamt
1. Termin	0 0,0%	12 14,8%	42 51,9%	27 33,3%	81
2. Termin	12 15,4%	33 42,3%	25 32,1%	8 10,3%	78
3. Termin	16 21,3%	35 46,7%	21 28,0%	3 4,0%	75
4. Termin	17 25,4%	36 53,7%	13 19,4%	1 1,5%	67

BDI	1	2	3	4	Gesamt
1. Termin	2 2,5%	24 30,4%	31 39,2%	22 27,8%	79
2. Termin	17 22,1%	29 37,7%	22 28,6%	9 11,7%	77
3. Termin	25 33,3%	29 38,7%	15 20,0%	6 8,0%	75
4. Termin	28 41,8%	23 34,3%	13 19,4%	3 4,5%	67

Tabelle 26: Häufigkeitstabellen der Schweregrade zu allen Terminen (Quelle: Eigene Darstellung)

Variable	n (HAM /BDI)	nach Hamilton			nach BDI		
		χ^2 - Testgröße	df	p-Wert	χ^2 - Testgröße	df	p-Wert
MMP-9							
1. Termin	80/79	4,1334	2	0,1266	3,5720	2	0,3115
2. Termin	78/77	2,8892	3	0,4090	2,8959	3	0,4080
3. Termin	74/74	6,1813	3	0,1031	5,7895	3	0,1223
4. Termin	67/67	6,2330	3	0,1008	6,5259	3	0,0887
TIMP-1							
1. Termin	80/79	0,5342	2	0,7656	0,5542	2	0,9068
2. Termin	72/71	1,5817	3	0,6636	1,4506	3	0,6937
3. Termin	74/74	2,7354	3	0,4342	0,7881	3	0,8523
4. Termin	67/67	3,6732	3	0,2990	0,8794	3	0,8304

MMP-9 / TIMP-1							
1. Termin	80/79	3,3880	2	0,1838	3,4005	2	0,3339
2. Termin	72/71	6,8560	3	0,0766	5,7216	3	0,1260
3. Termin	74/74	7,3595	3	0,0613	5,5867	3	0,1335
4. Termin	67/67	6,3210	3	0,0970	8,1641	3	0,0427

Tabelle 27: Vergleich der Werte zwischen den Schweregraden zu allen Terminen. Kruskal-Wallis-Test (non-parametrisch, da oftmals keine Normalverteilung gegeben) (Quelle: Eigene Darstellung)

Es ergibt sich lediglich nach BDI ein signifikanter Unterschied beim 4. Untersuchungstermin bezüglich des Quotienten MMP-9 / TIMP-1.

6.9 Ergebnisse der Blutwerte nach ICD-10 Diagnosen

Im Verlauf der stationären Behandlung wurden die genauen Diagnosen nach ICD-10 in manchen Fällen angepasst. So wurde bei 10 der 81 auswertbaren Studienpatienten im Behandlungsverlauf eine depressive Episode bei bipolarer affektiver Störung (F 31) diagnostiziert. Bei 71 Patienten wurde die bei stationärer Aufnahme erhobene Diagnose einer erstmaligen (F 32) oder wiederkehrenden (F 33) depressiven Episode bei unipolarer affektiver Erkrankung beibehalten.

Im Folgenden sind die mittleren Serumkonzentrationen von MMP-9 und TIMP-1, sowie deren Quotient und die Ergebnisse der verschiedenen Depressions-Scores für die Patientengruppe zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten dargestellt (Tabelle 28).

6.9.1 Messergebnisse nach ICD-10 Diagnosen

MMP9	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
F 31	10	219,3	229,4	72,5	37	606
F 32 & F 33	71	126,7	125,4	14,9	15	598
Termin 2						
F 31	9	237,9	232,5	77,5	13	599
F 32 & F 33	70	124,1	145,7	17,4	13	884
Termin 3						
F 31	9	198,2	214,4	71,5	21	525
F 32 & F 33	65	137,7	174,5	21,6	18	1143
Termin 4						
F 31	7	207,9	206,2	77,9	26	462

F 32 & F 33	60	112,6	138,5	17,9	9,7	543
-------------	----	-------	-------	------	-----	-----

TIMP1	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
F 31	10	115,1	62,4	19,7	64	260
F 32 & F 33	71	91,4	44,9	5,3	42	406
Termin 2						
F 31	9	93,7	30,5	10,2	67	170
F 32 & F 33	64	91,7	26,3	3,3	44	190
Termin 3						
F 31	9	99,3	26,8	8,9	65	142
F 32 & F 33	65	94,3	26,8	3,3	53	173
Termin 4						
F 31	7	103,1	32,9	12,4	69	164
F 32 & F 33	60	93,3	27,9	3,6	53	209

Quotient	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
F 31	10	2,0	2,3	0,7	0,42	8,08
F 32 & F 33	71	1,5	1,7	0,2	0,12	8,76
Termin 2						
F 31	9	2,4	2,3	0,8	0,17	7,28
F 32 & F 33	64	1,4	1,6	0,2	0,16	8,74
Termin 3						
F 31	9	1,9	2,0	0,7	0,32	5,77
F 32 & F 33	65	1,4	1,5	0,2	0,15	7,99
Termin 4						
F 31	7	1,8	1,7	0,6	0,22	4,25
F 32 & F 33	60	1,2	1,3	0,2	0,14	6,29

Tabelle 28: Plasmawerte nach ICD 10-Diagnose: F 31 vs. F 32 & F 33 (Quelle: Eigene Darstellung)

6.9.2 Vergleich der Werte nach ICD 10-Diagnosen

Variable	N	Testgröße W	p-Wert
MMP9			
Termin 1	81	450,5	0,1726
Termin 2	79	407,0	0,1580
Termin 3	74	322,5	0,6256
Termin 4	67	235,5	0,6083
TIMP1			
Termin 1	81	418,0	0,3695
Termin 2	73	285,5	0,9732
Termin 3	74	324,0	0,6081
Termin 4	67	251,5	0,4005
Quotient			
Termin 1	81	415,0	0,3930

Termin 2	73	370,0	0,1715
Termin 3	74	323,0	0,6198
Termin 4	67	252,0	0,3950

Tabelle 29: Signifikanz-Test zum Vergleich der Werte nach ICD-10: F31 und ICD-10 F32 & F33 (Mann-Whitney-Test)
(Quelle: Eigene Darstellung)

Die verschiedenen Werte unterschieden sich nicht bezüglich der beiden nach ICD-10-Diagnosen eingeteilten Patientengruppen.

6.10 Ergebnisse der Blutwerte nach Polymorphismen

Eine mögliche genetische Veranlagung zur Entwicklung einer Depression, beziehungsweise zu einer schwereren oder therapieresistenten Verlaufsform wurde ebenfalls untersucht. Dazu erfolgte die Einteilung der Patienten in verschiedene Gruppen gemäß der Ausprägung der Allele in den entsprechenden, in der Literatur vorbeschriebenen Genen für MMP-9 (rs 3918242) und TIMP-1 (rs 4898). C steht in den Statistiken für die DNA-Base Cytosin, T für Thymin.

6.10.1 Ergebnisse nach Allelen des MMP-9-Gens rs3918242

Es folgt der Vergleich der mittleren Plasmakonzentrationen von MMP-9 in den nach Polymorphismen für das für MMP-9 codierende Gen rs3918242 eingeteilten Gruppen der Patientengesamtheit.

MMP-9	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
C-C	57	136,3	133,2	17,6	15	573
C-T	22	143,0	176,1	37,5	20	606
Termin 2						
C-C	56	130,7	163,8	21,9	13	883
C-T	21	154,8	160,2	35,0	13	590
Termin 3						
C-C	52	142,7	194,6	27,0	18	1143
C-T	20	154,4	145,7	32,6	21	525
Termin 4						
C-C	47	124,7	154,4	22,5	9,7	543

C-T	18	124,5	141,1	33,3	20	462
-----	----	-------	-------	------	----	-----

Tabelle 30: MMP-9 nach rs 3918242-Polymorphismen. (Quelle: Eigene Darstellung)

Variable	N	Testgröße W	p-Wert
MMP9			
Termin 1	79	645,0	0,8482
Termin 2	77	536,5	0,5596
Termin 3	72	470,0	0,5337
Termin 4	65	398,5	0,7249

Tabelle 31: Vergleich der MMP9-Werte bezüglich rs3918242 (Mann-Whitney-Test) (Quelle: Eigene Darstellung)

Hier ergibt sich für keinen Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied in den MMP9-Werten zwischen den rs3918242-Gruppen.

6.10.2 Ergebnisse nach Allelen des TIMP-1-Gens rs4898

Hier der Vergleich der mittleren Plasmakonzentrationen von TIMP-1 in den nach Polymorphismen für das für TIMP-1 codierende Gen rs4898 eingeteilten Gruppen der Patientengesamtheit (siehe Tabelle 32 und 33 auf der folgenden Seite).

TIMP1	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler	Minimum	Maximum
Termin 1						
C-C	24	101,8	41,4	8,5	58	260
C-T	17	81,5	25,2	6,1	54	160
T-T	38	94,4	58,4	9,5	42	406
Termin 2						
C-C	21	101,4	24,4	5,3	61	170
C-T	17	87,8	22,8	5,5	51	125
T-T	33	85,6	26,9	4,7	44	190
Termin 3						
C-C	22	101,4	28,0	6,0	55	173
C-T	16	85,8	25,3	6,3	53	134
T-T	34	92,8	23,5	4,0	54	143
Termin 4						
C-C	20	97,9	23,4	5,2	68	164
C-T	14	88,1	28,9	7,7	53	157
T-T	31	91,9	23,7	4,3	55	151

Tabelle 32: TIMP1 nach rs 4898-Polymorphismen. (Quelle: Eigene Darstellung)

Variable	N	χ^2 -Testgröße	p-Wert
TIMP1			
Termin 1	79	4,4700	0,1070
Termin 2	71	6,9976	0,0302
Termin 3	72	3,3785	0,1847
Termin 4	65	1,5083	0,4704

Tabelle 33: Vergleich der TIMP1-Werte bezüglich rs 4898 (Kruskal-Wallis-Test) (Quelle: Eigene Darstellung)

Nur am 2. Untersuchungstermin ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den rs4898-Gruppen bzgl. der TIMP-1-Werte. Die Gruppe C-C weist die höchsten TIMP1-Werte auf, die Gruppe T-T weist die niedrigsten Werte auf.

6.11 Zusammenstellung der Ergebnisse

An dieser Stelle sollen nun die explorierten Ergebnisse der Untersuchungen zusammengestellt werden. Unterschieden wird dabei zwischen den einzelnen Untersuchungen.

MMP 9 gesamt:

Es zeigte sich eine deutliche Erhöhung der durchschnittlichen MMP-9-Plasmakonzentrationen innerhalb der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, sowohl zum ersten als auch zum letzten Beobachtungstermin. Innerhalb der Patientengruppe nahm die durchschnittliche MMP-9 Konzentration im Verlauf der Behandlung nur in geringem Maße ab, innerhalb der Kontrollgruppe blieb sie zu beiden Blutabnahmezeitpunkten annähernd konstant.

Dies bestätigte sich auch beim Levene- und beim T-Test.

Allerdings zeigte sich im T-Test eine signifikante Erhöhung der durchschnittlichen MMP-9-Plasmakonzentration in der depressiven Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Insgesamt lässt sich somit feststellen, dass eine signifikante Erhöhung der durchschnittlichen MMP-9-Plasmakonzentration in der depressiven Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe besteht.

TIMP1 gesamt:

Die durchschnittlichen TIMP-1-Plasmakonzentrationen innerhalb der Patientengruppe waren sowohl zum ersten als auch zum letzten Beobachtungstermin leicht erhöht im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Innerhalb der Patienten-, wie auch der Kontrollgruppe blieben die Blutwerte größtenteils konstant im Verlauf zwischen erstem und letztem Beobachtungstermin.

Eine signifikante Erhöhung der mittleren TIMP-1 Konzentration der Patienten-Gruppe im Vergleich zur Gruppe der Kontrollpersonen zum letzten Termin konnte nachgewiesen werden.

Quotient MMP-9/TIMP-1 gesamt:

Der Quotient MMP-9/TIMP-1 war in der Patientengruppe deutlich erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe. Innerhalb der Patientengruppe nahm der Quotient MMP-9/TIMP-1 zwischen erstem und letztem Beobachtungstermin in einem mäßigen Ausmaß ab, bei den Kontrollpersonen blieb der Quotient zwischen erstem und zweitem Beobachtungszeitpunkt konstant. Die Werte des Quotienten in den Gruppen mit schwerer Depression waren jedoch teils deutlich erhöht, im Vergleich zu denjenigen mit einem leichteren Krankheitsverlauf. Ein signifikanter Zusammenhang konnte aber aufgrund der niedrigen Fallzahlen in den Gruppen nicht nachgewiesen werden.

Der Levene-Test zeigte für den Quotienten MMP-9/TIMP-1 keine Varianzgleichheit in der Patienten- und Kontrollgruppe.

Damit konnte festgestellt werden: Der durchschnittliche Quotient der Serumkonzentrationen von MMP-9 und TIMP-1 war in der Patientengruppe sowohl zum ersten als auch zum letzten Abnahmezeitpunkt signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Veränderung der MMP/TIMP Werte im Untersuchungsverlauf bei depressiven Patienten:

Die Untersuchungszeitpunkte unterschieden sich nicht signifikant voneinander bezüglich der MMP-9- und TIMP-1-Konzentrationen, sowie des Quotienten MMP-9/TIMP-1. Es wurden keine Veränderungen festgestellt.

Auswertung der Depressions-Scores nach Untersuchungszeitpunkt:

Es wurde eine deutliche Abnahme des Mittelwertes des Hamilton-Scores als Maß für die Ausprägung der depressiven Symptomatik, insbesondere zwischen der Baseline und dem zweiten Termin festgestellt. Eine leichte Abnahme der depressiven Symptome erfolgte auch jeweils zu den Terminen nach vier und sechs Wochen. Einen annähernd identischen Verlauf zur Entwicklung des Hamilton-Scores zeigte auch der Montgomery Score. Auch für den BDI als Maß der Eigenbewertung der Ausprägung depressiver Symptome durch die betroffenen Patienten, wurde ein ähnlicher Verlauf des Mittelwertes mit einer deutlichen Verbesserung der Depression im Verlauf der ersten zwei Behandlungswochen, sowie einer jeweils leichten Verbesserung nach vier und sechs Wochen beobachtet. Der CGI zeigte eine schrittweise Verbesserung der depressiven Symptomatik zwischen Baseline und zweitem, sowie drittem und viertem Termin, und einer konstanten Phase, zwischen zweitem und drittem Termin.

Somit kann festgestellt werden: Die Beobachtungen sprechen für eine tendenziell erfolgreiche antidepressive Behandlung der Patientengruppe im Studienverlauf.

Ergebnisse der Blutwerte nach Therapieansprechen:

1. Early Improver / Non-Early Improver

Unter Berücksichtigung des Hamilton-Scores wies die Kohorte der Early-Improver zum 3. Termin signifikant niedrigere MMP-9-Werte auf als die Gruppe der Non-Early-Improver.

Auch im Hinblick auf den Quotienten MMP-9/TIMP-1 ist der Durchschnittswert der Early-Improver zu den Non-Early-Improver nach Hamilton-Score zum 3. Termin signifikant niedriger. Tendenziell ist zudem ein niedrigerer Wert bei den Early Improver zum 2. Termin nach Hamilton erkennbar.

Keine signifikanten Unterschiede gab es unter Berücksichtigung des Hamilton-Scores zwischen den Gruppen der Early Improver und der Non-Early Improver hinsichtlich der gemessenen Durchschnittskonzentrationen von TIMP-1.

Unter Berücksichtigung des BDI gab es weder bei den mittleren MMP-9- und TIMP-1-Konzentrationen noch beim Quotienten MMP-9/TIMP-1 signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Early Improver und der Non-Early Improver.

2. Responder / Non-Responder

Die Gruppe der Responder wies signifikant niedrigere durchschnittliche MMP-9-Werte aus als diejenige der Non-Responder zum ersten, dritten und vierten Termin unter Berücksichtigung des Hamilton-Tests, sowie zum ersten und letzten Termin unter Berücksichtigung des BDI.

Bei den TIMP-1-Werten ergibt sich lediglich hinsichtlich des BDI-Scores zum 1. Termin ein signifikanter Unterschied mit signifikant niedrigeren TIMP-1-Werten in der Responder-Gruppe. Unter Berücksichtigung des Hamilton-Scores gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Hinsichtlich des MMP-9/TIMP-1-Quotienten liegen für den Hamilton-Score zu allen Terminen signifikant niedrigere Werte in der Responder-Gruppe vor. Unter Berücksichtigung des BDI-Scores liegt lediglich zum 4. Termin ein signifikant niedrigerer Quotient bei der Gruppe der Responder vor.

3. Remitter / Non Remitter

Signifikante Unterschiede zwischen den MMP-9-Mittelwerten der Remitter- bzw. Non-Remitter-Gruppe gab es unter Berücksichtigung des Hamilton-Scores zum 3. Termin und nach BDI-Einteilung zum letzten Termin. Dabei waren jeweils die mittleren MMP-9-Konzentrationen der Remitter-Gruppe signifikant niedriger.

Die mittleren TIMP1-Werte unterschieden sich nicht voneinander zwischen der Remitter- und der Non-Remitter-Gruppe, weder nach Hamilton- noch nach BDI-Einteilung.

Die Quotienten unterschieden sich nur nach BDI zum 4. Termin signifikant voneinander. Hier wies die Gruppe der Remitter signifikant niedrigere Werte auf als die der Non-Remitter. Nach dem Hamilton-Test war zum 3. und 4. Termin und nach BDI zum 2. Termin ein Trend zu niedrigeren Werten in der Remitter-Gruppe erkennbar.

Auffällig ist eine tendenzielle Erhöhung der MMP-9 Plasmakonzentrationen im Therapieverlauf bei den Gruppen der Non-Responder, Non-Remitter und Non-Early Improver, also denjenigen Patienten, deren depressive Symptomatik sich im Verlauf der antidepressiven Therapie nicht, oder nur minimal besserte, und bei denen nach Beginn der antidepressiven Behandlung keine schnellen Verbesserung der Symptomatik eintrat, im Vergleich zu den Patientengruppen mit gutem Therapieansprechen. Zu zahlreichen Terminen konnte unter Berücksichtigung des Hamilton-Scores und des BDI eine signifikante Erhöhung der MMP-9 Werte in den Gruppen mit jeweils schlechterem Therapieansprechen beobachtet werden.

Blutwerte nach dem Schweregrad der depressiven Symptome:

Es wurden tendenziell höhere MMP-9 Konzentrationen und daraus folgend auch höhere MMP-9/TIMP-1 Quotienten in Patientengruppen mit schwererer Ausprägung der depressiven Symptomatik gemessen. Bei der Stärke des Zusammenhanges ergaben sich keine Unterschiede. Korrelationen zwischen den einzelnen Variablen waren nur schwach ausgeprägt und wiesen demnach nicht auf einen kausalen Zusammenhang hin.

Ergebnisse der Blutwerte nach ICD-10-Diagnosen:

Es bestehen keine Unterschiede bezüglich der unterschiedlichen ICD-Diagnosen.

Ergebnisse der Blutwerte nach Polymorphismen (Genetik):

Eine mögliche genetische Veranlagung zur Entwicklung einer Depression, bzw. zu einer schwereren oder therapieresistenten Verlaufsform konnte anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht nachgewiesen werden.

7 Diskussion

Bisher wurden nur sehr wenige Studien veröffentlicht, die einen Zusammenhang zwischen den Blutplasmakonzentrationen der Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9) und des Tissue Inhibitor Factor of Metalloproteinases-1 (TIMP-1) und dem Vorliegen depressiver

Erkrankungen untersuchen. Dennoch gibt es einige Autoren, die in ihren Studien ähnlich gelagerte Untersuchungen beschreiben.

7.1 Diskussion hinsichtlich der Ergebnisse

Die in der vorliegenden Studie explorierte signifikante Erhöhung der MMP-9 Konzentration im Blutplasma von unipolar depressiven Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe (T-Test: p-Werte: erster Termin 0,000; letzter Termin 0,004) bestätigt die von Domenici et al. beobachteten Ergebnisse. Die Forscher hatten im Jahre 2010 ebenfalls eine signifikant erhöhte Plasmakonzentration von MMP-9 im Blut von Patienten mit einer depressiven Episode gegenüber Personen einer nicht-depressiven Kontrollgruppe festgestellt.¹²⁵ Bezüglich der TIMP-1 Konzentration wurde wie in der vorliegenden Studie keine signifikante Abweichung zwischen der Gruppe der Patienten mit einer Depression und der Kontrollgruppe beobachtet.¹²⁶ Da bei Domenici et al. entsprechend der Ergebnisse der vorliegenden Studie eine erhöhte MMP-9 Konzentration in der Patientengruppe, bei jeweils vergleichbaren TIMP-1 Werten zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe gemessen wurde, kann dies als Hinweis auf eine gestörte Regulation des MMP-9/TIMP-1 Verhältnisses bei Personen mit einer depressiven Episode gewertet werden. Während in der vorliegenden Studie ein signifikant erhöhter MMP-9/TIMP-1-Quotient bei den depressiven Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen wurde, finden sich vergleichbare Auswertungen des Quotienten in der Literatur bislang nicht.

Auch Yoshida et al. kamen aufgrund der Ergebnisse ihrer Studie 2012 zu dem Schluss, dass MMP-9 in die Pathogenese der Major Depression involviert ist. Zudem berichtete Yoshida über den Einfluss des MMP-9 bei der Umwandlung von proBDNF zu BDNF. Da Yoshida signifikant erniedrigte BDNF-Spiegel in der Patientengruppe fand, ging er bei BDNF von einem weiteren möglichen Biomarker der Depression aus.¹²⁷

In der vorliegenden Studie konnte zudem im Behandlungsverlauf die Entwicklung der MMP-9 und TIMP-1-Serumkonzentrationen in Korrelation zum Schweregrad der Depression beobachtet werden. Es fanden sich tendenzielle Zusammenhänge mit niedrigeren MMP-9-Werten bei erfolgreichem Behandlungsverlauf. Jedoch konnten, auch aufgrund der niedrigen Fallzahlen in den jeweiligen Untergruppen, keine signifikanten Korrelationen nachgewiesen werden. Rybakowski, der in mehreren Studien die Auswirkungen von MMP-9 auf verschiedene, auch psychiatrische, Erkrankungen untersuchte, wies im Jahre 2013 erhöhte

MMP-9-Werte bei jungen Patienten mit bipolaren Störungen nach, und beobachtete zudem einen signifikanten Zusammenhang zwischen MMP-9-Serumkonzentrationen und dem Auftreten depressiver Phasen.¹²⁸ Er schloss damit auf eine pathogene Rolle für dieses Enzym bei neuropsychiatrischen Störungen wie Schizophrenie, bipolaren Erkrankungen und multipler Sklerose. Auch in der zuvor erwähnten Studie von Yoshida konnte bei depressiven Patienten eine Korrelation der MMP-9-Spiegel mit dem Schweregrad der Depression nachgewiesen werden.¹²⁹

Hinsichtlich der genetischen Analysen fanden sich in der vorliegenden Studie keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen den verschiedenen Allel-Ausprägungen auf den untersuchten MMP-9 und TIMP-1 codierenden Genen und dem Vorliegen einer Depression. Diese Ergebnisse decken sich mit den Erkenntnissen von Rybakowski, der in der oben erwähnten Studie keine Auswirkungen der -1562 C/T-Polymorphismen des rs3918242-Gens auf das Vorliegen einer depressiven Erkrankung beobachtete.¹³⁰

Drago et al. untersuchten in einer Studie 2014, inwieweit genetische Variationen innerhalb von Metalloproteinasen sich auf die Prophylaxe depressiver Phasen bei bipolaren Patienten auswirken. Auch in dieser Studie fanden sich in Bezug auf die Polymorphismen des MMP-9 codierenden Gens rs3918242 keine Signifikanzen für ein vermehrtes Auftreten depressiver Ereignisse oder einen prophylaktischen Effekt.¹³¹

2016 zeigten dagegen Bobinska et al. in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem C/C Genotypen und dem C-Allel des C1562T MMP-9 Polymorphismus und einem erhöhten Risiko für rezidivierende Depressionen im mittleren Alter, während für Träger des T-Allels ein vermindertes Risiko für eine entsprechende Erkrankung bestand.¹³² Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurde bei Bobinska et al. eine deutlich größere Patientenkollektiv beobachtet.

Relevante Studienergebnisse für Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Depressionen und Polymorphismen des TIMP-1 codierenden rs4898-Gens finden sich in der Literatur bislang nicht.

Im Hinblick auf das Ansprechen der Therapie konnten in der vorliegenden Untersuchung zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlungsverläufe signifikant erniedrigte Werte für MMP-9 und den MMP-9/TIMP-1-Quotienten in den Gruppen der Responder und Remitter, aber auch bei den Early Improvern nachgewiesen werden. Dies legt den Verdacht nahe, daß ein effektiveres und früheres Therapieansprechen mit einem Absinken der MMP-9 Konzentration im Serum einhergeht, und somit das Verhältnis zwischen MMP-9 und TIMP-1 reguliert. Es fehlen jedoch Vergleichsstudien, die genau diese Sachverhalte bestätigen.

7.2 Diskussion hinsichtlich der Methodik

Zu diskutieren ist, ob eine Studie mit 134 Teilnehmern, darunter 86 Patienten und 48 Kontrollpersonen, groß genug ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu produzieren. In vergleichbaren Studien, wie den oben erwähnten Arbeiten von Rybakowski¹³³ mit 54 Patienten (bei 29 Kontrollpersonen), oder Yoshida¹³⁴ mit 69 Patienten (bei 78 Kontrollpersonen) wurden geringere Patientenzahlen rekrutiert. In die Studie von Bobinska¹³⁵ wurden dagegen 302 Personen, davon 203 Patienten, eingeschlossen. Zusammenfassend kann bei dem vorliegenden Gesamtkollektiv von einem aussagekräftigen Studienergebnis ausgegangen werden.

In den Untergruppen waren die Fallzahlen dagegen teilweise sehr klein. Insbesondere in den nach Schweregrad der Depression definierten Gruppen fanden sich tendenzielle Korrelationen zu den gemessenen Serumparametern, die aufgrund der geringen Fallzahlen keine Signifikanz hatten.

In die Patientengruppe der vorliegenden Studie wurden sowohl unipolar depressive Patienten als auch bipolare Patienten, die an einer depressiven Episode leiden, eingeschlossen. Dies steht im Gegensatz zu vielen vergleichbaren Studien, die sich bei den Einschlusskriterien auf eine bestimmte Subdiagnose festlegen.

Die Studie wurde als klinische Längsstudie angelegt. Somit ließen sich Aussagen zur Entwicklung der MMP-9 und TIMP-1-Werte, sowie des gemeinsamen Quotienten im Krankheitsverlauf in Korrelation zu dem Schweregrad der Symptomatik treffen. Beobachtungen über Entwicklung und Zusammenhang dieser Parameter im zeitlichen Verlauf gab es in der Literatur bislang nicht.

Die in der vorliegenden Studie erfolgte Bestimmung des MMP-9/TIMP-1 Quotienten als Ausdruck der Regulierung und möglicher Regulierungsstörungen dieser Proteine wurde bisher in Studien mit vergleichbarer Fragestellung nicht ausgewertet.

8 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurden die Plasmakonzentrationen von MMP-9 und TIMP-1 im Verlauf depressiver Episoden untersucht. Zudem wurde der Quotient MMP-9/TIMP-1 beobachtet.

Dabei konnten signifikante Erhöhungen der Konzentration von MMP-9, sowie des Quotienten von MMP-9 und TIMP-1 in der depressiven Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zu Beginn wie auch zum Ende des Beobachtungszeitraumes beobachtet werden. Vereinzelt konnten in der Patientengruppe auch signifikant erhöhte TIMP-1 Konzentrationen nachgewiesen werden. Die Konzentrationsunterschiede waren aber weniger ausgeprägt als bei den Werten für MMP-9 und für den Quotienten. Der tendenzielle Zusammenhang zwischen erhöhten Werten der MMP-9 Konzentrationen und des MMP-9/TIMP-1-Quotienten und einer schwerer ausgeprägten depressiven Symptomatik war statistisch nicht signifikant, was größtenteils an den niedrigen Fallzahlen dieser Untergruppen lag. Eine erneute Beobachtung mit größeren Fallzahlen könnte zum Nachweis entsprechender Zusammenhänge führen, ein Aspekt, der als Forschungsdesiderat anzusehen ist.

Insgesamt ist MMP-9 sicherlich der interessanteste der in der vorliegenden Studie analysierten Parameter. Erhöhte MMP-9-Blutplasmaspiegel wurden wiederholt in depressiven Patientengruppen signifikant nachgewiesen, so dass sich in Zukunft verstärkt die Frage nach pathogenetischen Zusammenhängen stellen wird.

Ein Zusammenhang zwischen MMP-9 und BDNF wurde in früheren Arbeiten diskutiert. Ein durch MMP-9 bedingt erniedrigtes BDNF als Ursache einer degenerierten Plastizität von Neuronen, und dadurch der Entwicklung einer Depression, wäre eine mögliche Erklärung und bietet einen Ansatzpunkt für weitere Studien.

Die in früheren Arbeiten formulierte Annahme, dass eine depressive Symptomatik Ausdruck einer peripheren Entzündungsreaktion ist, kann ebenfalls ein Ansatz sein. Viele Erkrankungen, bei denen man eine verstärkte Expression und Aktivität von MMP-9 nachweisen kann, wie chronische Entzündungen, Neoplasien und auch psychiatrische Krankheiten, haben die gemeinsame Eigenschaft einer dysfunktionalen Regulation der Umbauprozesse der extrazellulären Matrix. Die Erhöhung, speziell der MMP-9-Plasmakonzentration bei depressiven Symptomen, ist auf die Assoziation des MMP-9 auf Stoffwechselprozesse bei Barrierestörungen der Blut-Hirn-Schranke zurückzuführen. In diesem Zusammenhang könnte möglicherweise eine genauere Eingrenzung der Lokalisation von peripheren Entzündungsherden, die die depressive Symptomatik auslösen, zu

weiterführenden Erkenntnissen für die Diagnostik und Behandlung von depressiven Störungen führen.

Ob TIMP-1 sich als Biomarker der Depression etablieren kann, ist den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nach eher nicht zu erwarten. Zwar gab es zum Abschlusstermin eine signifikante Konzentrationserhöhungen in der Patientengruppe gegenüber den Kontrollen, was aber an einem Abfall der mittleren TIMP-1-Konzentration in der Kontrollgruppe lag, während die Werte der Patientengruppe konstant blieben. Somit sind die Auswertungen - im Vergleich zu den Ergebnissen für MMP-9 - unauffällig.

Dagegen zeigten die Untersuchungen des Quotienten MMP-9/TIMP-1 zahlreiche signifikante Erhöhungen bei den Depressiven. Dies erklärt sich damit, dass bei den Patienten die MMP-9-Werte häufiger und stärker erhöht waren als die TIMP-1-Werte. Diese Beobachtung zeigt, dass es bei den depressiven Patienten häufiger zu einer Fehlregulierung im Gleichgewicht zwischen MMP-9 und TIMP-1 kam, als bei der gesunden Kontrollgruppe. Ein erhöhter Quotient dieser Werte scheint somit auf eine pathologische Ursache hinzuweisen. Ein spezifischer Zusammenhang zur Depression erscheint aber unwahrscheinlich. Ein Ansatz weiterer Studien kann eine erneute Beobachtung des Quotienten mit höheren Fallzahlen sein – sowohl bei Depressionen als auch bei anderen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen.

Festzustellen ist, dass MMP-9 bei zahlreichen, insbesondere auch ZNS-assoziierten, Krankheiten erhöht ist. Diese Arbeit wie auch vorangegangene Studien konnten nachweisen, dass dies auch für die Depression gilt. Ob sich MMP-9 als spezifischer Biomarker für Depressionen etablieren kann, wird wohl erst zu beantworten sein, wenn man seine Rolle in der Pathogenese dieser Erkrankung genauer ergründet hat.

9 **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Struktur von MMP-9	17
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Struktur von TIMP-1	19
Abbildung 3: Verlauf der Werte von MMP-9, TIMP-1, sowie des Quotienten Zu den Beobachtungsterminen	38
Abbildung 4: Entwicklung der Depressions-Scores im Behandlungsverlauf	40
Abbildung 5: Graphische Darstellung des Zusammenhanges zwischen MMP-9 und den nach Hamilton gruppierten Schweregraden	52
Abbildung 6: Graphische Darstellung des Zusammenhanges zwischen MMP-9 und den nach BDI gruppierten Schweregraden	55

10 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Mittlere Plasmakonzentration von MMP-9 in der Patienten- und Kontrollgruppe zum ersten und letzten Untersuchungstermin	33
Tabelle 2: Levene-Test der Varianzgleichheit	34
Tabelle 3: T-Test für die Mittelwertgleichheit	34
Tabelle 4: TIMP-1 gesamt, Patienten vs. Kontrollen	35
Tabelle 5: Levene-Test der Varianzgleichheit	35
Tabelle 6: T-Test für die Mittelwertgleichheit	35
Tabelle 7: Mittlerer Quotient von MMP-9/TIMP-1 in der Patienten- und Kontrollgruppe zum ersten und letzten Untersuchungs-termin	36
Tabelle 8: Levene-Test der Varianzgleichheit	36
Tabelle 9: T-Test für die Mittelwertgleichheit	37
Tabelle 10: Blutwerte der Patienten nach Untersuchungsterminen	37-38
Tabelle 11: Vergleich der Werte zwischen den Untersuchungszeitpunkten	38
Tabelle 12: Ergebnisse der Depressions-Scores zu den verschiedenen Untersuchungsterminen	39

	Seite
Tabelle 13: Therapieansprechen Early-Improver / Non- Early-Improver (nach Hamilton-Score)	41-42
Tabelle 14: Therapieansprechen Early-Improver/Non-Early-Improver (nach BDI)	42-43
Tabelle 15: Vergleich der Werte zwischen Early-Improver und Non-Early-Improver (Mann-Whitney-Test)	43
Tabelle 16: Therapieansprechen Responder / Non-Responder (nach Hamilton-Score)	44-45
Tabelle 17: Therapieansprechen Responder / Non-Responder (nach BDI)	45-46
Tabelle 18: Vergleich der Werte zwischen Responder und Non-Responder (Mann-Whitney-Test)	46
Tabelle 19: Therapieansprechen Remitter / Non-Remitter (nach Hamilton-Score)	47-48
Tabelle 20: Therapieansprechen Remitter / Non- Remitter (nach BDI)	48-49
Tabelle 21: Vergleich der Werte zwischen Remitter und Non-Remitter (Mann-Whitney-Test)	49
Tabelle 22: Einteilung der Schweregrade der depressiven Symptome nach Hamilton-Score	50-51
Tabelle 23: Korrelationskoeffizienten zwischen den Blutwerten und dem Hamilton-Score	52-53

	Seite
Tabelle 24: Einteilung der Schweregrade der depressiven Symptome nach BDI	53-54
Tabelle 25: Korrelationskoeffizienten zwischen den Blutwerten und dem BDI	55
Tabelle 26: Häufigkeitstabellen der Schweregrade zu allen Terminen	56
Tabelle 27: Vergleich der Werte zwischen den Schweregraden zu allen Terminen. Kruskal-Wallis-Test	56-57
Tabelle 28: Plasmawerte nach ICD 10-Diagnose: F 31 vs. F 32 & F 33	57-58
Tabelle 29: Signifikanz-Test zum Vergleich der Werte nach ICD-10: F31 und ICD-10 F32 & F33 (Mann-Whitney-Test)	58-59
Tabelle 30: MMP-9 nach rs 3918242-Polymorphismen	59-60
Tabelle 31: Vergleich der MMP9-Werte bezüglich rs3918242 (Mann-Whitney-Test)	60
Tabelle 32: TIMP1 nach rs 4898-Polymorphismen	60
Tabelle 33: Vergleich der TIMP1-Werte bezüglich rs 4898 (Kruskal-Wallis-Test)	61

11 Abkürzungsverzeichnis

ADS	Allgemeine Depressionskala
Bd.	Band
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMI	Body Mass Index
CGI	Clinical Global Impression
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d.h.	das heißt
et al.	Et alii (und andere)
f.	folgende
ff.	fortfolgende
Hrsg.	Herausgeber
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression
ICD-10	International Classification of Diseases
lt.	laut
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Scale
MMP-9	Matrix-Metalloprotease 9
Nr.	Nummer
o.J.	ohne Jahresangabe
o.O.	ohne Ortsangabe
O.V.	ohne Verfasser
S.	Seite
SSNRI	Serotonin-Noradrenalin-Hemmer
TIMP-1	Tissue Inhibitor Factor of Metalloproteinases 1
u.a.	und andere/r/s
u.ä.	und ähnliche/r/s
u.U.	unter Umständen
v.a.	vor allem
vgl.	Vergleiche
WHO	World Health Organization

z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
zit.	Zitiert
ZNS	Zentrales Nervensystem

12 Literaturverzeichnis / Quellenangaben

- 1 WHO: Depression Fact sheet, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>, 26.10.2017. (Schätzung)
- 2 Busch, M. A., Maske, U. E., Ryl, L. D., Schlack, R., Hapke, U.: Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) Nr. 5/6/2013, S. 733-739
- 3 Busch, M. A., Maske, U. E., Ryl, L. D., Schlack, R., Hapke, U.: Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) Nr. 5/6/2013, S. 733-739
- 4 Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M. H., Schulte-Markwort, E., Remschmidt, H.: Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) klinisch-diagnostische Bern 2015.
- 5 Härter, M., Klesse, C., Bermejo, I., Berger, M., Schneider, F.: Unipolare Depression Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie aus der aktuellen S3- und Nationalen Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“, in: Deutsches Ärzteblatt Nr. 107(40)/2010, S. 700-708.
- 6 Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M. H., Schulte-Markwort, E., Remschmidt, H.: Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) klinisch-diagnostische Bern 2015.
- 7 Möller, H. J., Laux, G., Deister, A.: Psychiatrie Und Psychotherapie, Stuttgart 2009, S. 76-109.
- 8 Haack, H. P., Kick, H.: How frequently is a headache the expression of endogenous depression?, in: Deutsche Medizinische Wochenschau Nr. 11/1986, 16, S. 621-24.
- 9 Seemuller, F., Riedel, M., Wickelmeier, F., Adli, M., Mundt, C., Marneros, A., Laux, G., Bender, W., Heuser, I., Zeiler, J., Gaebel, W., Jäger, M., Möller, H.-J., Henkel, V.: Atypical symptoms in hospitalised patients with major depressive episode: frequency, clinical characteristics, and internal validity, in: Journal of Affective Disorders Nr. 108.3/2008, S. 271-278.
- 10 Peitl, M. V.: Symptoms of agitated depression and/or akathisia, in: Psychiatria Danubina Nr. 23.1 (2011), S. 801-810.
- 11 Praschak-Rieder, N., Willeit, N.: Imaging of Seasonal Affective Disorder and Seasonality Effects on Serotonin and Dopamine Function in the Human Brain, in: Current Topics in Behavioral Neurosciences Nr. 11/2012, S. 149-167.
- 12 Möller, H. J., Laux, G., Deister, A.: Psychiatrie Und Psychotherapie, Stuttgart 2009, S. 76-109.
- 13 Ebel, H., Beichert, K.: Depressive Störungen bei Patienten der Allgemeinmedizin: Früherkennung und therapeutische Ansätze, in: Deutsches Ärzteblatt, Nr. 99/2002 (3), S. A 124–130.
- 14 Schosser, A., Kindler J., Mossaheb, N., Aschauer A. N.: Genetische Aspekte affektiver Erkrankungen und der Schizophrenie, in: Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie Nr. 7 (4) 2006, S. 19-24.
- 15 Schosser, A., Kindler J., Mossaheb, N., Aschauer A. N.: Genetische Aspekte affektiver Erkrankungen und der Schizophrenie, in: Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie Nr. 7 (4) 2006, S. 19-24.
- 16 McGuffin, P., Katz, R., Watkins, S., Rutherford, J.: A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression, in: Archives of General Psychiatry Nr. 53/1996, (2), S. 129-136, sowie auch: Farmer, A., Harris, T., Redman, K., Mahmood, A., McGuffin, P.: Cardiff depression study. A sib-pair study of life events and familiarity in major depression, in: British Journal of Psychiatry, Nr. 176/2000, S. 150-155, und auch: Jones, I., Kent, L., Craddock, N.: Genetics of affective disorders, in: Psychiatric Genetics and Genomics (2002) S. 211-245.

- 17 Hegerl, U., Althaus, D., Reiners, H.: Das Rätsel Depression: Eine Krankheit wird entschlüsselt, München 2016, S. 86-87.
- 18 Kendler, K., Karkowski, S. L. M., Prescott, C. A.: Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression, in: American Journal of Psychiatry Nr. 156/199 (6), S. 837-841.
- 19 Schildkraut, J. J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence, in: American Journal of Psychiatry, Nr. 122/1965 (5), 509-522 sowie auch: Coppen, A.: The biochemistry of affective disorders, in: British Journal of Psychiatry Nr. 113/196 (504), S. 1237-1264.
- 20 Van der Does, A. J.: The effects of tryptophan depletion on mood and psychiatric symptoms, in: Journal of Affective Disorders, Nr. 64/2001 (2-3), S. 107-119.
- 21 Möller, H. J., Laux, G., Deister, A.: Psychiatrie Und Psychotherapie, Stuttgart 2009, S. 76-109.
- 22 Manji, H. K., McNamara, R., Chen, G., Lenox, R. H.: Signalling pathways in the brain: cellular transduction of mood stabilisation in the treatment of manic-depressive illness, in: Australian and New Zealand Journal of Psychiatry Nr. 33/1999, S. 65-83.
- 23 Maes, M., Kubera, M., Leunis, J. C.: The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression, in: Neuro Endocrinology Letters Nr. 29/2008 (1), S. 117-124.
- 24 Schmidt, R. F.: Physiologie des Menschen, Heidelberg 2005, S. 957.
- 25 Maes, M.: Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. In: Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, Nr. 35/2011, S. 664-675.
- 26 Raison, C. L., Capuron, L., Miller, A. H.: Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression, in: Trends in Immunology Nr. 27/2006 (1), S. 24-31.
- 27 Dantzer, R., Kelley, K. W.: Stress and immunity: an integrated view of relationships between the brain and the immune system, in: Life Science Nr. 44/1989 (26), S. 1995-2008.
- 28 Dwivedi, Y.: Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide, in: Neuropsychiatric Disease and Treatment Nr. 5/2009, S. 433-449.
- 29 Wang, Q., Green, S. H.: Functional role of neurotrophin-3 in synapse regeneration by spiral ganglion neurons on inner hair cells after excitotoxic trauma in vitro, in: Journal of Neuroscience, Nr. 31/2011 (21), S. 7938-7949.
- 30 Yoshida, T., Masatomo, I., Tomihisa, M., Nakazato, M., Watanabe, H., Shiraishi, T., Akihiro, S., Tasuku, H., Nobuhisa, Hashimoto, K.: Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder, in: PLOS.One. Nr. 7/2012 (8) e42676.
- 31 Domenici, E., Wille, D. R., Tozzi, F., Prokopenko, I., Miller, S., McKeown, A., Brittain, C., Gigling, I., Turck, C. W., Holsboer, F., Bullmore, E. T., Middleton, L., Merlo-Pich, E., Alexander, R. C., Muglia, P.: Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections, in: PLOS.One Nr. 5/2010 (2), e9166.
- 32 Möller, H. J., Laux, G., Deister, A.: Psychiatrie Und Psychotherapie, Stuttgart 2009, S. 76-109.
- 33 Paykel, E. S.: The evolution of life events research in psychiatry, in: Journal of Affective Disorders Nr. 62/2001 (3), S. 141-149.
- 34 Möller, H. J., Laux, G., Deister, A.: Psychiatrie Und Psychotherapie, Stuttgart 2009, S. 76-109.
- 35 Dorrepaal, E., Thomaes, K., Smit, J. H., Hoogendoorn, A., Veltman, D. J., Van Balkom, A. J.: Clinical Phenomenology of Childhood Abuse-Related Complex PTSD in a Population of Female Patients: Patterns of Personality Disturbance, in: Journal of Trauma & Dissociation Nr. 13/2012 (3), S. 271-290.

- 36 Orth, U., R. Robins, W., Roberts, B. W.: Low self-esteem prospectively predicts depression in adolescence and young adulthood, in: Journal of Personality and Social Psychology Nr. 95/2008 (3), S. 695-708.
- 37 Hassel, S., McKinnon, M. C., Cusi, A. M., MacQueen, G. M.: An Overview of Psychological and Neurobiological Mechanisms by which Early Negative Experiences Increase Risk of Mood Disorders, in: Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry Nr. 20/2011 (4), S. 277-288.
- 38 Möller, H. J., Laux, G., Deister, A.: Psychiatrie Und Psychotherapie, Stuttgart 2009, S. 76-109.
- 39 Beck, A.T., Rush, J., Shaw, B. F., Emery, G.: Cognitive therapy of depression, New York 1987 sowie auch: Beck, A.: Cognitive therapy and the emotional disorders, Oxford 1976.
- 40 Beck, A.T., Rush, J., Shaw, B. F., Emery, G.: Cognitive therapy of depression, New York 1987 sowie auch: Beck, A.: Cognitive therapy and the emotional disorders, Oxford 1976.
- 41 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK), Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK) (Hrsg.): S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Langfassung. Hier: Pharmakotherapie, Therapiegrundsätze für die Akutbehandlung, S. 33.
- 42 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK), Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK) (Hrsg.): S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Langfassung. Hier: Pharmakotherapie, Therapiegrundsätze für die Akutbehandlung, S. 33.
- 43 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK), Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis

Depressionsstationen) (BDK) (Hrsg.): S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Langfassung. Hier: Pharmakotherapie, Therapiegrundsätze für die Akutbehandlung, S. 33.

44 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK), Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK) (Hrsg.): S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Langfassung. Hier: Pharmakotherapie, Therapiegrundsätze für die Akutbehandlung, S. 33.

45 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fach-gesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK), Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK) (Hrsg.): S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Langfassung. Hier: Pharmakotherapie, Therapiegrundsätze für die Akutbehandlung, S. 34.

46 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fach-gesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK), Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK) (Hrsg.): S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Langfassung. Hier: Pharmakotherapie, Therapiegrundsätze für die Akutbehandlung, S. 34.

47 Szegedi, A., Schwertfeger, N., Benkert, O., Grunze, H., Forsthoff, A.: , in: Holsboer, F.: Handbuch der Psychopharmakotherapie, Heidelberg 2008, S. 873-910.

48 Wilhelm, J. C., Xu, M., Cocurano, D., Chmilewski, S., Lau, K. S., Bassell, G. J., English, A. W.: Cooperative roles of BDNF expression in neurons and Schwann cells are modulated by exercise to facilitate nerve regeneration, in: Journal of Neuroscience Nr. 32/2012 (14), S. 5002-5009, hier besonders S. 805-07.

49 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fach-gesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK), Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK) (Hrsg.): S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Langfassung. Hier: Pharmakotherapie, Therapiegrundsätze für die Akutbehandlung, S. 34/35.

50 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fach-gesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK), Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK) (Hrsg.): S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Langfassung. Hier: Pharmakotherapie, Therapiegrundsätze für die Akutbehandlung, S. 34.

51 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fach-gesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK), Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK) (Hrsg.): S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Langfassung. Hier: Pharmakotherapie, Therapiegrundsätze für die Akutbehandlung, S. 34.

52 Goa, K. L., Heel, R. C.: Zopiclone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as an hypnotic, in: Drugs Nr. 32/1986 (1), S. 48-65.

53 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK), Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und

Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK) (Hrsg.): S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Langfassung. Hier: Psychotherapie, Therapiegrundsätze für die Akutbehandlung, S. 93.

54 Rogers, C.: Client-Centered Therapy. Its Current Practice, Implications, and Theory. Boston 1951.

55 Beck, A.T., Rush, J., Shaw, B. F., Emery, G.: Cognitive therapy of depression, New York 1987 sowie auch: Beck, A.: Cognitive therapy and the emotional disorders, Oxford 1976.

56 Woller, W., Leichsenring, F., Leweke, F., Kruse, J.: Psychodynamic psychotherapy for posttraumatic stress disorder related to childhood abuse--Principles for a treatment manual, in: Bulletin of the Menninger Clinic Nr. 76/2012 (1), S. 69-93, sowie auch: Lieberz, K. Tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie, in: Deutsches Ärzteblatt Nr.12/1998, S. 1909-1912.

57 Weissman, M. M., Bland, A. C., Canino, K. J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H. G., Joyce, P. R., Karam, E. G., Lee, C. K., Lellouch, J., Lepine, J. P., Newman, S. C., Rbio-Stipek, M., Wells, J. E., Wickramaratne, P. J., Yeh, E. K.: Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder, in: JAMA Nr. 276/1996 (4), S. 293-299.

58 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK), Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK) (Hrsg.): S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Langfassung. Hier: Pharmakotherapie, Therapiegrundsätze für die Akutbehandlung, S. 33.

59 Möller, H. J., Laux, G., Deister, A.: Psychiatrie Und Psychotherapie, Stuttgart 2009, S. 76-109.

60 Keller, M. B., Hirschfeld, R. M., Hanks, D.: Double depression: a distinctive subtype of unipolar depression, in: Journal of Affective Disorder Nr. 45/1997, (1-2), S. 65-73.

61 Angst, J.: How recurrent and predictable is depressive illness?, in: Long Term Treatment In Depression 1992, S. 29-39 sowie auch: Lavori, P. W.: Recurrence after recovery in unipolar MDD, in: International Journal of Methods in Psychiatric Research 1994, S. 211-229.

62 Möller, H. J., Laux, G., Deister, A.: Psychiatrie Und Psychotherapie, Stuttgart 2009, S. 76-109.

63 Möller, H. J., Laux, G., Deister, A.: Psychiatrie Und Psychotherapie, Stuttgart 2009, S. 76-109, Härter, M., Baumeister, H., Reuter, K., Jakobi, F., Höfler, M., Bengel, J., Wittchen, H. U.: Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases, in: Psychotherapy and Psychosomatics, Nr. 76/2007 (6), S. 354-360 und auch: Trivedi, M. H., Morris, D. W., Pan, J. Y., Grannemann, B. D., Rush, A. J.: What moderator characteristics are associated with better prognosis for depression?, in: Neuropsychiatric Disease and Treatment Nr.1/2005 (1), S. 51-57.

- 64 Zardawi, I. M.: Phaeochromocytoma masquerading as anxiety and depression, in: *American Journal of Case Reports* Nr. 14/2013 S.161–163.
- 65 Banaś, A., Wichowicz, H., Gałuszko, M., Jakuszkowiak, K.: Comorbidity of somatic and depressive disorders, in: *Psychiatr Prakt Ogólnolek* Nr. 5/2005 (2), S.69–73.6. Jabłoński, M., Furgał, M., Dudek, D., Zięba, A.: The position of psychooncology in contemporary psychiatry, in: *Psychiatria Polska* Nr. 42/2008 (5), S. 749–765.7. Łabuz-Roszak, B., Kubicka-Bączyk, K., Pierzchała, K.: Quality of life in multiple sclerosis – association with clinical features, fatigue and depressive syndrome, in: *Psychiatria Polska* Nr. 46/2013 (3) S433–442.
- 66 Maes, M., Galecki, P., Chang, Y. S., Berk, M.: A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness, in: *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* Nr. 35/2011 (3) S.676–692.10. Vgl. Maes, M., Berk, M., Goehler, L., Song, C., Anderson, G., Galecki, P., Leonard, B.: Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways, in: *BMC Medical Research Methodology* Nr. 10/2012, S. 66.11. Vgl. Maes, M., Kubera, M., Mihaylova, I., Geffart, M., Galecki, P., Leunis, J. C., Berk, M.: Increased autoimmune responses against auto-epitopes modified by oxidative and nitrosative damage in depression: implications for the pathways to chronic depression and neuroprogression, in: *Journal of Affective Disorders* Nr. 149/2013 (1–3), S. 23–29 sowie: Kapfhammer, H. P.: The relationship between depression, anxiety and heart disease – a psychosomatic challenge. *Psychiatria Danubina* Nr. 23/2011 (4) S. 412–424.
- 67 Maiese K.: Connecting the Dots from blood brain barrier dysfunction to neuroinflammation and Alzheimer's disease, in: *Current Neurovascular Research* Nr. 11/2014 (3) S.187–189.20. Vgl. Galecki, P., Talarowska, M., Anderson, G., Berk, M., Maes, M.: Mechanisms underlying neurocognitive dysfunctions in recurrent major depression, in: *Medical Science Monitor* Nr. 21/2015, S. 1535–1547.
- 68 Domenici, E., Wille, D. R., Tozzi, F., Prokopenko, I., Miller, S., McKeown, A., Brittain, C., Gigling, I., Turck, C. W., Holsboer, F., Bullmore, E. T., Middleton, L., Merlo-Pich, E., Alexander, R. C., Muglia, P.: Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections, in: *PLOS.One* Nr. 5/2010 (2), e9166.
- 69 Kameda, K., Matsunaga, T., Abe, N., Hanada, H., Ishizaka, H., Ono, H., Saitoh, M., Fukui, K., Fokudada, I., Osanai, T., Okumura, A.: Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease. Possible role for left ventricular remodeling, in: *European Heart Journal*, Nr. 24/2003, S. 2180-2185.
- 70 Fengshan-Yu, F., Kamada, H., Nijzuma, K., Hidenori, E., Chan, P. H.: Induction of mmp-9 expression and endothelial injury by oxidative stress after spinal cord injury, in: *Journal of Neurotrauma* Nr. 25/2008 (3), S. 184-195.
- 71 Bernardo, M. M., Fridman, R.: TIMP-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-2) regulates MMP-2 (matrix metalloproteinase-2) activity in the extracellular environment after pro-MMP-2 activation by MT1 (membrane type 1)-MMP, in: *Biochemical Journal* Nr. 374/2003, S. 739–745. Sowie auch: Toth, M., Bernardo, M. M., Gervasi, D. C., Soloway, P. D., Wang, Z., Bigg, H. F., Overall H. C., DeClerk, Y. A., Tschesche, H., Cher, M. L., Brown, S., Mobashery, S., Fridman, R.: Tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-2 acts synergistically with synthetic matrix metalloproteinase (MMP) inhibitors but not with TIMP-4 to enhance the (Membrane type 1)-MMP-dependent activation of pro-MMP-2, in: *Journal of Biological Chemistry* Nr. 275/2000 (52), S. 41415–41423.
- 72 Egeblad, M., Werb, Z.: New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression, in: *Nature Reviews Cancer* Nr. 2/2002; S.163–176 sowie: Nabeshima, K., Inoue, T., Shimao, Y., Sameshima, T.: Matrix metalloproteinases in tumor invasion: role for cell migration, in: *Pathology International* Nr. 52/2002, S. 255–264 und: Nagase, H.: Activation mechanism of matrix metalloproteinases, in: *Journal of Biological Chemistry* Nr.

- 378/1997, S. 151–160 Ferner: Toth, M., Chvyrkova, I., Bernardo, M. M., Fridman, R.: Pro-MMP-9 activation by the MTI-MMP/MMP-2 axis and MMP-3; role of TIMP-2 and plasma membranes, in: *Biochemical and Biophysical Research Communications* Nr. 308/2003, S. 386–395.
- 73 Lipka, D., Boratynski, J.: Metalloproteinazy MMP. Metalloproteinases. Structure and function, in: *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej* Nr. 62/2008, S. 328–336.
- 74 Verma, R. P., Hansch, C.: Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q)SARs, in: *Bioorganic & Medicinal Chemistry* Nr.15/2007(6), S. 2223–22268.
- 75 Van Lint, P., Libert, C.: Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation, in: *Journal of Leukocyte Biology* Nr. 82/2007 (6), S. 1375–1381.
- 76 Gross, J., Lapiere, C. M.: Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay, in: *Proceedings of the National Academy of Sciences* Nr. 48/1962 (6), S. 1014–1022.
- 77 Bode, W.: Structural basis of matrix metalloproteinase function, in: *Proteases and the Regulation of Biological Processes*, Portland London 2003, S. 1-14.
- 78 Nascimento, G. C., Rizzi, E., Gerlach, R. F., Leite-Panissi, C. R. A.: Expression of MMP-2 and MMP-9 in the rat trigeminal ganglion during the development of temporomandibular joint inflammation, in: *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* Nr. 46/2013, S. 956–967.
- 79 Nascimento, G. C., Rizzi, E., Gerlach, R. F., Leite-Panissi, C. R. A.: Expression of MMP-2 and MMP-9 in the rat trigeminal ganglion during the development of temporomandibular joint inflammation, in: *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* Nr. 46/2013, S. 956–967 sowie: Rosell, A., Lo, E. H.: Multiphasic roles for matrix metalloproteinases after stroke, in: *Current Opinion in Pharmacology* Nr. 8/2008 (1), S. 82–89 und: Jonsson, S., Lundberg, A. K., Jonasson, L.: Overexpression of MMP-9 and its inhibitors in blood mononuclear cells after myocardial infarction – is it associated with depressive symptomatology?, in: *PLOS One* Nr. 9/2014 (8), S. e105572.
- 80 Rybakowski, J., Remlinger-Morenda, A., Czech-Kuchraska, A., Losy, J.: Increased serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in young patients during bipolar depression, in: *Journal of Affective Disorders* Nr. 146/2013 (2), S. 286-289.
- 81 Zitka, O., Kukacka, J., Krizkova, S., Huska, D., Adam, V., Masarik, M., Prusa, R., Kizek, R.: Matrix Metalloproteinases, in: *Current Medicinal Chemistry* Nr.17/2010, S. 3751-3768, hier: S. 3753.
- 82 Springman, E. B., Angleton, E. L., Birkedal-Hansen, H., Van Wart, H. D.: Multiple modes of activation of latent human fibroblast collagenase: evidence for the role of a Cys73 active-site zinc complex in latency and a "cysteine switch" mechanism for activation, in: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Nr. 87/1990 (1), S. 364-368, sowie: Van Wart, H. E., Birkedal-Hansen, H.: The cysteine switch: a principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family, in: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Nr. 87/1990 (14), S. 5578-5582 und: Kroncke, K. D.: Cysteine-Zn²⁺ complexes: unique molecular switches for inducible nitric oxide synthase-derived NO, in: *FASEB Journal* Nr. 15/2001 (13), S. 2503-2507.
- 83 Zaragoza, C., Soria, E., Lopez, E., Browning, D., Balbin, M., Lopez-Otin, C., Lamas, S.: Activation of the mitogen activated protein kinase extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 by the nitric oxide-cGMP-cGMP-dependent protein kinase axis regulates the expression of matrix metalloproteinase 13 in vascular endothelial cells, in: *Molecular Pharmacology* Nr. 62/2002 (4), S. 927-935 sowie auch: Lin, S. K., Kok, S. H., Kuo, N. Y., Lee, M. S., Wang, C. C., Lan, W. H., Hasiao, M., Goldring, S. R., Hong, C. Y.: Nitric oxide

promotes infectious bone resorption by enhancing cytokine-stimulated interstitial collagenase synthesis in osteoblasts, in: *Journal of bone and mineral research* Nr. 18/2003 (1), S.39-46.

84 Sopata, I., Danciewicz, A. M.: Presence of a gelatin-specific proteinase and its latent form in human leucocytes. *Biochimica et Biophysica Acta* Nr. 370/1974, S. 510–523.

85 Ogata, Y., Enghild, J. J., Nagase, H.: Matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) activates the precursor for the human matrix metalloproteinase 9, in: *Journal of Biological Chemistry* Nr. 267/1992, S. 3581–3584.

86 Maeda, H., Okamoto, T., Akaike, T.: Human matrix metalloprotease activation by insults of bacterial infection involving proteases and free radicals, in: *Journal of Biological Chemistry* Nr. 379/1998, S. 193–200.

87 Chakrabarti, S., Patel, K. D.: Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and MMP-9 in pulmonary pathology, in: *Experimental Lung Research*. Nr. 31/2005, S. 599–621.

88 Vu, T. H., Shipley, J. M., Bergers, G., Berger, J. E., Helms, J. A., Hanahan, D., Shapiro, S. D., Senior, R. M., Werb, Z.: MMP-9/gelatinase B is a key regulator of growth plate angiogenesis and apoptosis of hypertrophic chondrocytes, in: *Cell* Nr. 93/1998, S. 411–422.

89 Engsig, M. T., Chen, Q. J., Vu, T. H., Pedersen, A. C., Therkidsen, B., Lund, L. R., Henriksen, K., Lenhard, T., Foged, N. T., Werb, Z., Delaisse, J. M.: Matrix metalloproteinase 9 and vascular endothelial growth factor are essential for osteoclast recruitment into developing long bones, in: *Journal of Cell Biology* Nr. 151/2000, S. 879–889.

90 Wojtowicz-Praga, S. M., R., Dickson, B., Hawkins, M. J.: Matrix metalloproteinase inhibitors, in: *Investigational New Drugs* Nr. 15/1997 (1), S. 61-75. Sowie auch: Yu, A. E., Hewitt, R. G., Connor, E.W., Stetler-Stevenson, W. G.: Matrix metalloproteinases. Novel targets for directed cancer therapy, in: *Drugs Aging* Nr. 3/1997, S. 229-244.

91 Murphy, G., Houbrechts, A., Crocket, t, M. I., Williamson, R. A., O`Shea, M., Docherty, A. J.: The N-terminal domain of tissue inhibitor of metalloproteinases retains metalloproteinase inhibitory activity, in: *Biochemistry* Nr. 30-33/1991, S. 8097-8102.

92 Gomis-Ruth, F. X., Maskos, K., Bode, W., Betz, M. M.: Mechanism of inhibition of the human matrix metalloproteinase stromelysin-1 by TIMP-1, in: *Nature* 389.6646 (1997), S. 77-81.

93 Bode, W.: Structural basis of matrix metalloproteinase function, in: *Biochemical Society Symposium* Nr. 70/2003, S. 1-14. Sowie auch: Brew, K., Nagase, H.: The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity, in: *Biochimica et Biophysica Acta* Nr. 1803/2010 (1), S. 55-71.

94 Murphy, G., Stanton, H., Cowell, s., Butler, G., Knäuper, V., Gavrilovicz, J.: Mechanisms for pro matrix metalloproteinase activation, in: *APMIS* Nr. 107/1999 (1), S. 38-44.

95 Sang, Q. X.: Complex role of matrix metalloproteinases in angiogenesis, in: *Cell Research* Nr. 8/1998 (3), S. 171-177. Sowie auch: Zeng, Z. S., Guillem, J. G.: Distinct pattern of matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 mRNA expression in human colorectal cancer and liver metastases, in: *British Journal of Cancer* Nr. 72/1995 (3), S. 575-582.

96 Willenbrock, F., Murphy, G., Phillips, I. R., Brocklehurst, K.: The second zinc atom in the matrix metalloproteinase catalytic domain is absent in the full-length enzymes: a possible role for the C-terminal domain, in: " *FEBS Letters* Nr. 358/1995 (2), S. 189-92. Sowie auch: Gomez, D. E., Alonso, D. F., Yoshiji, H., Thorgeirsson, U. P.: Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions, in: *European Journal of Cell Biology* Nr.74/1997 (2), S. 111-122.

97 Sato, H., Kida, Y., Mai, M., Sasaki, T., Tanaka, J., Seiki, M.: Expression of genes encoding type IV collagen-degrading met-alloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in various human tumor cells, in: *Oncogene* Nr. 7/1992 (1), S. 77-83

- sowie auch: Zeng, Z. S., Cohen, A. M., Zhang, Z. F., Stetler-Stevenson, W., Guillem, J. G.: Elevated tissue inhibitor of metalloproteinase 1 RNA in colorectal cancer stroma correlates with lymph node and distant metastases, in: *Clinical Cancer Research* Nr. 1/1995 (8), S. 899-906.
- 98 Catania, J. M., Chen, G., Parrish, A. R.: Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiologies, in: *American Journal of Physiology* Nr. 292/2007 (3), S. F905-F911.
- 99 Goldman, S., Shalev, E.: MMPS and TIMPS in ovarian physiology and pathophysiology, in: *Frontiers in Bioscience* Nr. 9/2004 (1), S. 2474-2483.
- 100 Klein G, Vellenga, E., Fraaije, M. W., Kamps, W. A., Bont, E. S.: The possible role of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in cancer, e.g. acute leukemia, in: *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Nr.50/2004, S. 87–100.
- 101 Hartung, H. P., Kieseier, B. C.: The role of matrix metalloproteinases in autoimmune damage to the central and peripheral nervous system, in: *Journal of Neuroimmunology* Nr. 107/2000 (2), S. 140-147.
- 102 Kieseier B.C., Seifert, T., Giovannoni, G., Hartung, H. P.: Matrix metalloproteinases in inflammatory demyelination: targets for treatment, in: *Neurology* Nr. 53/1999 (1), S. 20-25. Sowie auch: Hartung, H. P., Kieseier, B. C.: The role of matrix metalloproteinases in autoimmune damage to the central and peripheral nervous system, in: *Journal of Neuroimmunology* Nr. 107/2000 (2), S. 140-147.
- 103 Bobinska, K., Szemraj, J., Galecki, P., Talarowska, M.: The role of MMP genes in recurrent depressive disorders and cognitive functions, in: *Acta Neuropsychiatrica* Nr. 28/2016 (4), 221-231.
- 104 Milward, E. A., Fitzsimmons, C., Szklarczyk, A., Conant, K: The matrix metalloproteinases and CNS plasticity: an overview, in: *Journal of Neuroimmunology* Nr.187/2007 (1–2), S. 9–19.
- 105 Maes, M., Berk, M., Goehler, L, Song, C., Anderson, G., Galecki, P., Leonard, B.: Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways, in: *BMC Medical Research Methodology* Nr. 10/2012, S. 66. sowie auch: Maes, M., Nowak, G., Caso, J. R, Leza, J. C., Song, C., Kubera, M., Klein, H., Galecki, P., Noto, C., Glaab, E., Balling, R., Berk, M.: Toward omics-based, systems biomedicine, and path and drug discovery methodologies for depression-inflammation research, in: *Molecular Neurobiology*, Nr. 53/2016, (5) S. 2927–2935. Ferner: Talarowska M, Szemraj J, Berk M, Meas, M., Galecki, P.: Oxidant/antioxidant imbalance is an inherent feature of depression, in: *BMC Medical Research Methodology*; Nr. 15/2015, S. 71 und: Morris, G., Berk, M., Galecki P., Walder, K., Maes, M.: The neuro-immune pathophysiology of central and peripheral fatigue in systemic immune-inflammatory and neuro-immune diseases, in: *Molecular Neurobiology* Nr. 53/2016 (2) S. 1195-1219.
- 106 Bobińska, K.: Metalloproteinases – their role in inflammatory processes and central nervous system diseases, in: *Medical Science Review*; r. 2/2015, S. 35–40.
- 107 Als Deklaration von Helsinki wird eine Deklaration des Weltärztebundes zu Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen bezeichnet. Sie wurde von der 18. Generalversammlung des Weltärztebundes in Helsinki im Juni 1964 verabschiedet und mehrfach aktualisiert. Vgl. Bundesärztekammer (Hrsg.): Deklaration von Helsinki, Fassung von 2013, deutsche Übersetzung, http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/International/Deklaration-von-Helsinki_2013_DE.pdf, 04.11.2017.
- 108 Warren, P. A.: *Behavioral Health Disability: Innovations in Prevention and Management*, New York 2011.
- 109 Assion, H. – J., Angst, J.: *Handbuch bipolare Störungen: Grundlagen - Diagnostik - Therapie*, Stuttgart 2006.
- 110 Jäger, M.: *Aktuelle psychiatrische Diagnostik: Ein Leitfaden für das tägliche Arbeiten mit ICD und DSM*, Stuttgart 2015.

111 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK), Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK) (Hrsg.): S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Langfassung, S. 121ff.

112 Hamilton, M.: Hamilton Anxiety Scale (HAMA). Internationale Skalen für Psychiatrie. Ed Beltz Test GmbH. Göttingen. CIPS, 1996.

113 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK), Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK) (Hrsg.): S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Langfassung, S. 121ff.

114 Assion, H. – J., Angst, J.: Handbuch bipolare Störungen: Grundlagen - Diagnostik - Therapie, Stuttgart 2006, S. 78.

115 Riederer, P., Laux, G., Pöldinger, W.: Neuro-Psychopharmaka: Ein Therapie-Handbuch Band 1: Allgemeine Grundlagen der Pharmakopsychiatrie, Wien 1992, S. 142.

116 Leentjens, A., Verhey, F., Lousberg, R., Spitsbergen, H., Wilmink, F.: The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg Depression Rating Scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson Diseases, in: International Journal of Geriatric Psychiatry, Nr. 15/2000, S. 644-649.

117 Zank, S., Schacke, C.: Evaluation von Effekten gerontopsychiatrischer und geriatrischer Tagesstätten auf ihre Besucher(innen) und deren Angehörigen, Schriftreihe des Bundesministeriums für Familie, Senioren, Frauen und Jugend, Stuttgart, Bd. 20/2001, S. 210, sowie: Vgl. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK), Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK) (Hrsg.): S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Langfassung, S. 121ff.

118 Leon, A. C., Shear, M. K., Klerman, G. L., Portera, L., Rosenbaum, J. F., Goldenberg, I.: A comparison of symptom determinants of patient and clinician global ratings in patients with panic disorder and depression, in: *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Nr. 13/1993, (5), S. 327-331.

119 Benes, H., Kohnen, R.: Assessment of Restless Legs Syndrome Features with Standardized Methods, in: Wayne, A., Hening, M. D., Allen, R. P., Chokroverty, S., Earley, C. J.: *Restless Legs Syndrom*, Cambridge, Mass. 2009, S. 297-298.

120 Hautzinger, M., et al. *Beck-Depressions-Inventar (BDI)*, Bearbeitung Der deutschen Ausgabe. Testhandbuch. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle. 1994, 7.

121 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK), Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK) (Hrsg.): *S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression*. Langfassung, S. 121ff.

122 Das Diagramm folgt im Statistik-Teil.

123 Das Diagramm folgt im Statistik-Teil.

124 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK), Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK) (Hrsg.): *S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression*. Langfassung, S. 121ff.

125 Domenici, E., Wille, D.R., Tozzi, F., Prkopenko, I., Miller, S., McKeown, A., Brittain, C., Rujesko, D., Giegling, I., Turck, C. W., Holzboer, F., Bullmore, E. T., Middleton, L., Merlo-Pich, E., Alexander, R. C., Muglia, P.: Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections, in: *PLoS.One*. Nr. 5/2010 (2), e9166.

126 Domenici, E., Wille, D.R., Tozzi, F., Prkopenko, I., Miller, S., McKeown, A., Brittain, C., Rujesko, D., Giegling, I., Turck, C. W., Holzboer, F., Bullmore, E. T., Middleton, L., Merlo-Pich, E., Alexander, R. C., Muglia, P.: Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections, in: *PLoS.One*. Nr. 5/2010 (2), e9166.

127 Yoshida, T., Ishikawa, M., Niitsu, T., Nakazato, M., Watanabe, H., Shiraishi, T., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Hasegawa, T., Enohara, M., Kimura, A., Iyo, M., Hashimoto, K.: Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder." *PLoS.One*. 7.8 (2012): e42676.

- 128 Rybakowski J.K., Remlinger-Molenda A., Czech-Kucharska A., Wojcicka M., Michalak M., Losy J.: Increased serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in young patients during bipolar depression. *J Affect Disord* 2013;146: S.286-289.
- 129 Yoshida, T., Ishikawa, M., Niitsu, T., Nakazato, M., Watanabe, H., Shiraishi, T., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Hasegawa, T., Enohara, M., Kimura, A., Iyo, M., Hashimoto, K.: Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder." *PLoS.One.* 7.8 (2012): e42676.
- 130 Rybakowski, J.K., Remlinger-Molenda, A., Czech-Kucharska, A., Wojcicka, M., Michalak, M., Losy, J.: Increased serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in young patients during bipolar depression. *J Affect Disord* 2013;146: S.286-289.
- 131 Drago, A., Monti, B., DeRonchi, D., Serretti, A.: Genetic variations within Metalloproteinases impact on the prophylaxis of depressive phases in Bipolar Patients. *Neuropsychobiology* 2014; 69(2): 76-82.
- 132 Bobinska, K., Szemraj, J. Czarny, P., Galecki, P.: Role of MMP-2, MMP-7, MMP-9 and TIMP-2 in the development of recurrent depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 2016 Nov. 15; 205: 119-129.
- 133 Rybakowski J.K., Remlinger-Molenda A., Czech-Kucharska A., Wojcicka M., Michalak M., Losy J.: Increased serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in young patients during bipolar depression. *J Affect Disord* 2013;146: S.286-289.
- 134 Yoshida, T., Ishikawa, M., Niitsu, T., Nakazato, M., Watanabe, H., Shiraishi, T., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Hasegawa, T., Enohara, M., Kimura, A., Iyo, M., Hashimoto, K.: Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder." *PLoS.One.* 7.8 (2012): e42676.
- 135 Bobinska, K., Szemraj, J. Czarny, P., Galecki, P.: Role of MMP-2, MMP-7, MMP-9 and TIMP-2 in the development of recurrent depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 2016 Nov. 15; 205: 119-129.

Eidesstattliche Versicherung

Sasse, Alexander

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „MMP 9 und TIMP 1 als mögliche Biomarker bei depressiven Störungen“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

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

München, 10.12.2020

Alexander Sasse