

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie**

**Klinik der Universität München**

Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. P. Falkai

**Untersuchung von**

**5-HIAA, Neopterin, sICAM-1 und MMP-9**

**im Verlauf einer psychotherapeutischen Behandlung**

**bei Patienten mit Major Depression**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Petra Thaler

aus

Lohr

2022

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Norbert Müller

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Markus Schwarz

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Elif Weidinger

Dekan: Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2022

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 Einleitung</b>  | <b>8</b>  |
| <b>1.1 Depression</b>  | <b>9</b>  |
| 1.1.1 Epidemiologie  | 9         |
| 1.1.2 Definition, Symptomatik und Differentialdiagnosen                          | 9         |
| 1.1.3 Komorbidität   | 11        |
| 1.1.4 Ätiologie  | 11        |
| 1.1.4.1 Genetische Aspekte   | 11        |
| 1.1.4.2 Neuroendokrinologische Aspekte   | 12        |
| 1.1.4.3 Neurodegeneration und verminderte Neurogenese                            | 13        |
| 1.1.4.4 Beteiligung des Neurotransmittersystems                                  | 14        |
| 1.1.4.5 Immunologische Aspekte   | 15        |
| 1.1.4.6 Psychotherapeutische Aspekte   | 15        |
| 1.1.4.7 Multifaktorieller Ansatz   | 16        |
| 1.1.5 Therapie   | 16        |
| 1.1.5.1 Psychotherapie   | 17        |
| 1.1.5.2 Medikamentöse Therapie   | 17        |
| 1.1.5.3 Andere Verfahren   | 18        |
| <b>1.2 Immunologie</b>   | <b>18</b> |
| 1.2.1 Immunologische Grundlagen  | 18        |
| 1.2.2 Immunologie und Depression   | 21        |
| 1.2.2.1 Hinweise auf Entzündungsprozesse bei depressiven Erkrankungen            | 21        |
| 1.2.2.2 Rolle der Serotoninverfügbarkeit, von Glutamat und Kynureninstoffwechsel | 22        |
| 1.2.2.3 Zytokine und Dysbalance in der HPA-Achse                                 | 28        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1.3 Serumparameter</b>                                      | <b>29</b> |
| 1.3.1 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA)                        | 29        |
| 1.3.1.1 Serotoninstoffwechsel mit 5-HIAA als Abbauprodukt      | 29        |
| 1.3.1.2 5-HIAA und Neuroendokrine Tumore                       | 31        |
| 1.3.1.3 5-HIAA und Depression                                  | 32        |
| 1.3.2 Neopterin  | 34        |
| 1.3.2.1 Historisches   | 34        |
| 1.3.2.2 Biosynthese  | 35        |
| 1.3.2.3 Rolle als Marker bei oxidativem Stress                 | 36        |
| 1.3.2.4 Rolle als biochemischer Marker in vivo                 | 37        |
| 1.3.3 (soluble) Interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 ((s)ICAM-1) | 39        |
| 1.3.3.1 Einteilung, Struktur und Funktion                      | 39        |
| 1.3.3.2 Rolle in neuronalem Gewebe                             | 42        |
| 1.3.4 Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)                       | 44        |
| 1.3.4.1 Einteilung, Struktur und Regulation                    | 44        |
| 1.3.4.2 Physiologie und pathologische Rolle                    | 48        |
| <b>2 Fragestellung</b>   | <b>51</b> |
| <b>3 Material und Methoden</b>                                 | <b>52</b> |
| <b>3.1 Studienkollektiv</b>                                    | <b>52</b> |
| <b>3.2 Beurteilung depressiver Symptomatik</b>                 | <b>56</b> |
| 3.2.1 Beck-Depressions-Inventar (BDI)                          | 56        |
| 3.2.2 Cohen`s Perceived Stress Scale (PSS)                     | 56        |
| 3.2.3 Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)                   | 57        |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 3.2.4      | Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)        | 57        |
| 3.2.5      | Hamilton Rating Scale for Depression-17 (HAMD-17)        | 58        |
| 3.2.6      | Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) | 58        |
| <b>3.3</b> | <b>Blutproben</b>  | <b>59</b> |
| 3.3.1      | Probengewinnung  | 59        |
| 3.3.2      | Messung mit ELISA  | 60        |
| 3.3.3      | Ultra Performance Liquid Chromatography                  | 61        |
| <b>3.4</b> | <b>Statistische Auswertung</b>                           | <b>63</b> |
| <b>4</b>   | <b>Ergebnisse</b>  | <b>64</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Deskriptives</b>                                      | <b>64</b> |
| 4.1.1      | Demographische Charakteristiken nach Studienzentren      | 64        |
| 4.1.2      | Vitalzeichen bei Baseline nach Studienzentren            | 66        |
| 4.1.3      | Psychometrische Tests bei Baseline nach Studienzentren   | 67        |
| 4.1.4      | Übersicht über Therapien nach Studienzentren             | 68        |
| 4.1.5      | Übersicht über Medikation nach Studienzentren            | 71        |
| 4.1.6      | Serumwerte bei Baseline nach Studienzentren              | 72        |
| <b>4.2</b> | <b>Verlaufsbeurteilung</b>                               | <b>73</b> |
| 4.2.1      | Verlauf psychometrischer Testverfahren                   | 73        |
| 4.2.1.1    | BDI  | 73        |
| 4.2.1.2    | PSS  | 75        |
| 4.2.1.3    | PSQI   | 76        |
| 4.2.1.4    | MADRS  | 78        |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 4.2.1.5    | HAMD-17  | 79        |
| 4.2.2      | Verlauf Serumwerte   | 81        |
| 4.2.2.1    | 5-HIAA   | 81        |
| 4.2.2.2    | Neopterin  | 82        |
| 4.2.2.3    | sICAM-1  | 84        |
| 4.2.2.4    | MMP-9  | 85        |
| <b>4.3</b> | <b>Zusammenhänge Regressionsmodell</b>   | <b>87</b> |
| 4.3.1      | für Zielgröße 5-HIAA bei V2  | 87        |
| 4.3.2      | für Zielgröße Neopterin bei V2   | 88        |
| 4.3.3      | für Zielgröße sICAM-1 bei V2   | 88        |
| 4.3.4      | für Zielgröße MMP-9 bei V2   | 90        |
| <b>4.4</b> | <b>Korrelation nach Spearman zwischen psychometrischen Tests und Serumparametern</b> | <b>92</b> |
| <b>5</b>   | <b>Diskussion</b>  | <b>93</b> |
| <b>5.1</b> | <b>Diskussion der Methoden</b>   | <b>93</b> |
| 5.1.1      | Studienkollektiv   | 93        |
| 5.1.2      | Psychometrische Testverfahren  | 94        |
| 5.1.3      | Blutproben   | 95        |
| 5.1.4      | Medikation   | 96        |
| 5.1.5      | Therapieangebot  | 97        |
| <b>5.2</b> | <b>Diskussion der Ergebnisse</b>   | <b>98</b> |
| 5.2.1      | Psychometrische Testverfahren  | 98        |
| 5.2.2      | Serumparameter   | 99        |
| 5.2.2.1    | 5-HIAA   | 99        |

|                               |            |
|-------------------------------|------------|
| 5.2.2.2 Neopterin             | 102        |
| 5.2.2.3 sICAM-1               | 109        |
| 5.2.2.4 MMP-9                 | 116        |
| <b>6 Zusammenfassung</b>      | <b>123</b> |
| <b>7 Literaturverzeichnis</b> | <b>126</b> |
| <b>8 Abkürzungen</b>          | <b>143</b> |
| <b>9 Anhang</b>               | <b>145</b> |
| 2 Anamnesebögen               |            |

# 1 Einleitung

Nach wie vor stellen affektive Erkrankungen mit Depression als eines der häufigsten psychiatrischen Krankheitsbilder in Klinik und ambulantem Umfeld ein erhebliches, nicht nur an hohe Kosten gekoppeltes Problem in der Gesellschaft, sondern ein insbesondere mit Leid verbundenes Gesundheitsproblem für den Betroffenen dar [Johansson et al., 2001] [Möller et al., 2003].

Zahlreiche Definitionsversuche, auch unter Einbezug ätiologischer Aspekte mündeten in heutige Diagnosekriterien, die sich an Symptomatik und Verlauf depressiver Erkrankungen orientieren. Trotz großer Bemühungen sind zugrunde liegende psychopathologische Mechanismen bis heute nicht geklärt.

Es wird von einer multifaktoriellen Genese mit komplexer Interaktion genetischer, psychosozialer und biologischer Faktoren ausgegangen. Neurobiochemisch wurden zunächst vor allem Veränderungen in Neurotransmittersystemen mit dem Auftreten von Depression in Zusammenhang gebracht. Immunologische Aspekte rückten zunehmend in den Vordergrund [Möller et al., 2003].

Vielfach belegt sind inzwischen immunologische Prozesse an depressivem Geschehen. Eine entzündliche Pathogenese wurde postuliert [Müller et al., 2009].

In diesem Zusammenhang sollen in vorliegender Studie die Parameter 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA), Neopterin, soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) und Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) im Rahmen einer Verlaufsuntersuchung psychotherapeutisch behandelte depressiver Patienten untersucht und beschrieben werden.



## **1.1 Depression**

### **1.1.1 Epidemiologie**

In der World Health Organization (WHO) World Mental Health (WMH) Umfrage, die in 14 Ländern durchgeführt wurde, fand sich für das Auftreten von affektiven Störungen eine Prävalenz von 0,8-9,6 %, wobei die affektiven Störungen nach den Angststörungen (in bis auf 2 Ländern) die 2. häufigste Erkrankung unter den psychischen Störungen darstellten [Demyttenaere et al., 2004].

In einer 2008 bis 2011 in Deutschland durchgeführten Untersuchung zur Gesundheit Erwachsener fand sich für das Auftreten depressiver Symptomatik ein Wert von 8,1% für Erwachsene (10,2 % bei Frauen, 6,1 % bei Männern) mit höchster Prävalenz bei 18-29 Jährigen. Mit steigendem Alter fällt die Prävalenz bei beiden Geschlechtern ab. Die Lebenszeitprävalenz wird mit 11,6 % (15,4 % bei Frauen, 7,8 % bei Männern) angegeben mit höchstem Wert bei 60-69 Jährigen [Busch et al., 2013].

Im Rahmen einer Literaturstudie zur Schätzung der Lebenszeitprävalenz für Suizid ergab sich für an affektiver Störung Erkrankte mit Hospitalisierung wegen Suizid in der Anamnese mit 8,6 % ein höheres Risiko als bei depressiven Patienten, die nicht auf Grund von Suizid hospitalisiert waren (4%). In der nicht an affektiver Störung erkrankten Bevölkerung betrug das Risiko weniger als 0,5 % [Bostwick and Pankratz, 2000]. Ferner ist vielfach belegt, dass Depression ungefähr doppelt so häufig bei Frauen auftritt, als bei Männern [Van de Velde et al., 2010]. Die Lebenszeitprävalenz von Depressionen bei schwerer und chronisch körperlich Kranken liegt bei ca. 40% [Möller et al., 2011].

### **1.1.2 Definition, Symptomatik und Differenzialdiagnosen**

Herunter-, niedergedrückt als Übersetzung des lateinischen Wortes „deprimere“, von dem sich der Begriff Depression ableitet, stellt ebenso einen Definitionsversuch dar, wie verschiedene Beschreibungen im klinischen Wörterbuch Pschyrembel (unter anderem agitierte, endogene, hypochondrische, larvierte, neurotische, pharmakogene, reaktive, somatogene Depression), die die Komplexität des Krankheitsbildes veranschaulichen [Pschyrembel et al., 1990].

Komplexität spiegelt sich auch in psychotherapeutischer Betrachtung wieder: Ein bedeutender Teil depressiver Symptomatik ist eng mit psychodynamischen Faktoren

verknüpft, die oft auf dem Boden einer depressiven oder narzistischen Persönlichkeit entstehen und auf allen Strukturniveaus, sowie als reaktive und posttraumatische Störung vorkommen können. Mit einem breiten Spektrum möglicher Ursachen werden sie als häufig auftretende, traurig, bedrückte Stimmung mit körperlichen Begleiterscheinungen beschrieben [Ermann, 2004]. Die heutigen, operationalisierten Diagnose- und Klassifikationssysteme (ICD-10-GM und DSM-IV) gehen weg von ätiologischen Gesichtspunkten von einer möglichst genauen Beschreibung der Krankheitssymptome aus [Möller et al., 2011].

Affektive Störungen werden nach Schweregrad und Verlauf nach ICD-10 (International Classification of Mental and Behavioral Disorders) in manische (F30), depressive (F32) Episode, bipolare affektive (F31), rezidivierende depressive (F33), anhaltende affektive (F34), andere affektive (F38) und nicht näher bezeichnete affektive (F39) Störungen eingeteilt [Dilling et al., 2010].

**Als Einschlusskriterien für die aktuelle Studie wurden die Symptome einer Major Depression (MD) nach DSM herangezogen:**

Gekürzt (nach DSM-IV-TR (Diagnostik and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-TR [Saß et al., 2003]) lassen sich die Kriterien einer MD wie folgt zusammenfassen:

Über dieselbe Periode von mindestens 2 Wochen bei veränderter Leistungsfähigkeit finden sich mindestens 5 der folgenden Symptome (mindestens ein Symptom ist entweder depressive Verstimmung oder verminderte Freude und Interesse):

Depressive Verstimmung, deutlich vermindertes Interesse oder Freude, Gewichtsverlust oder Änderung des Appetits, Schlafstörungen, psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung, Müdigkeit, Selbstwertminderung, Konzentrations- und Entscheidungsschwierigkeiten (jeweils für die meiste Zeit des Tages auftretend), Gedanken an den Tod, an Suizid bis hin zum Suizidversuch.

Die Symptome sind nicht durch einen medizinischen Krankheitsfaktor, Wahn oder Halluzinationen bedingt. Sie verursachen Leiden oder Beeinträchtigungen, gehen nicht auf Substanzeinnahme (Drogen, Medikamente) oder einen anderen Krankheitsfaktor zurück und dauern nach Verlust einer geliebten Person länger als 2 Monate an oder / und sind durch starke Symptomatik (z.B. deutliche Funktionsbeeinträchtigung, Suizidalität) geprägt. Die Kriterien einer gemischten Episode werden nicht erfüllt.

**Differenzialdiagnostisch** kommen bei Erwachsenen aus **psychiatrischer Sicht** ein Reihe von Erkrankungen wie Anpassungsstörung, verlängerte (komplizierte) Trauer, Verbitterungssyndrom, bipolare Störung, schizoaffektive Störung, Schizophrenie, beginnende Demenz, Angst- und Panikstörung, depressive Persönlichkeitsstörung, Alkoholabhängigkeit und Depression (2- 12% sekundär depressive Symptome), somatoforme Störungen sowie Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) in Betracht [Möller et al., 2011].

Aus **somatischer Sicht** ist unter anderem an Erkrankungen aus dem Formenkreis der Infektions- und Stoffwechselerkrankungen, kardiovaskulären, pulmonalen, tumorösen, oder gastrointestinalen Erkrankungen, Kollagenosen sowie Hirnerkrankungen zu denken [Berger et al., 2009].

### **1.1.3 Komorbidität**

Im Rahmen einer groß angelegten Studie zur Epidemiologie von Major Depressive Disorder in USA fand sich in ca.  $\frac{3}{4}$  der Fälle von Patienten mit chronisch depressiver Erkrankung mindestens eine zusätzliche psychische Erkrankung. Dabei handelte es sich in fast 60 % um Angsterkrankungen, in 24 % um Substanzerkrankungen und in 30% um Störungen der Impulskontrolle [Kessler et al., 2003]. Es besteht häufige Komorbidität zu somatischen, vor allem zu chronischen und systemischen Erkrankungen [Thom et al., 2019].

Eine von der WHO durchgeführte Ein-Jahres Prävalenzstudie für Depression, in die 245 400 Patienten aus 60 Ländern eingeschlossen waren, ergab, dass 9,3 bis 18 % der Teilnehmer mit einer einzelnen physischen Erkrankung unter Depression litten im Vergleich zu 3,2 % der Probanden ohne physische Erkrankung. Von Patienten mit 2 oder mehr physischen Erkrankungen litten 23% unter Depression [Kang et al., 2015].

### **1.1.4 Ätiologie**

#### **1.1.4.1 Genetische Aspekte**

In einer von Bertelsen et al. durchgeführten Dänischen Studie fanden sich zusammenfassend Konkordanzraten für unipolare Verläufe bei eineiigen Zwillingen von 50%, bei zweieiigen Zwillingen von 15-20%. Für bipolare Verläufe ergaben sich bei eineiigen Konkordanzraten von 80%, bei zweieiigen Zwillingen um 15-20% [Berger et al., 2009] [Härter et al. 2017].

Johansson et al. beschreibt anhand einer Übersicht und Vergleich verschiedener Studienergebnisse zu möglichen Zusammenhängen zwischen Genetik und affektiven Erkrankungen, dass es für bipolare sowie unipolare Depression ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Verwandte im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gibt. Für die Prävalenz in der Bevölkerung ergaben sich variierende Ergebnisse (2-19%), ebenso für das Risiko für Verwandte 1. Grades (5-25%). Ein frühes Auftreten der Erkrankung und mehrfache Erkrankungsepisoden erhöhen ferner die Wahrscheinlichkeit, an einer genetisch mitbedingten Form von MD zu leiden. Ergebnisse von Adoptions- und Zwillingsstudien weisen signifikant auf genetische Komponenten bei beiden Erkrankungen hin.

Die Beteiligung mehrerer Genvarianten erscheint wahrscheinlicher, als ein mutiertes Gen, Umweltbedingungen spielen ebenfalls eine Rolle in der Pathophysiologie depressiver Erkrankungen. Es wurden zahlreiche Untersuchungen zum Polymorphismus von Genen in Bezug auf monaminerge Funktionen durchgeführt. Für die meisten Polymorphismen wurden keine funktionellen Unterschiede zwischen den Allelen gefunden. Eine Ausnahme scheint ein Polymorphismus in der Promotor-Region des Serotonin-Transporters darzustellen, der die Expression des Transporters beeinflusst. Die kürzere, weniger aktive Variante des Serotonin-Transporter verbundenen Promotor-Region (5-HTTLPR)-Polymorphismus trat in Verbindung mit ängstlichen Merkmalen auf. Weitere Studien wiesen zum Teil unterschiedliche Ergebnisse auf. Zusammenhänge zu Merkmalen wie „Neurotizismus“ und „Suizidalem Verhalten“ unabhängig von psychiatrischen Diagnosen wurden vermutet [Johansson et al., 2001].

Epigenetische Ansätze untersuchen die Rolle von Umwelteinflüssen auch anhand von Tiermodellen und insbesondere die Rolle von Histon- Acetylierung und Methylierungsprozessen unter anderem mit dem Ziel, neue Therapieansätze zu entwickeln [Sun et al., 2012].

#### **1.1.4.2 Neuroendokrinologische Aspekte**

Studien der letzten 40 Jahre zeigten einen Zusammenhang depressiver Erkrankungen zu einer Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse. Der Mechanismus ist jedoch letztlich nicht geklärt [McCarthy et al., 2012]. Unter 1.2.2.3 wird der Zusammenhang zu immunologischen Aspekten und Zytokinen dargestellt. Größtenteils über das HPA-System wird der Umgang eines Individuums mit Stress

geregelt. Eine Überaktivierung stellt einen Vulnerabilitätsfaktor für depressive Erkrankungen dar. Unter physiologischen Bedingungen besteht eine Regulation über negative Feedback-Hemmung. Glukokortikoid-Rezeptor-Bindung in Hypothalamus und Hypophyse hemmt die Aktivität der HPA-Achse und die Ausschüttung von Glukokortikoid aus der Nebennierenrinde [Harkin et al., 2016].

Erhöhte Freisetzung des Corticotropin-Releasing Hormons (CRH) bewirkt Erhöhung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) und in Folge Hyperkortisolismus. Es kommt zu damit in Verbindung stehenden verschiedenen Stoffwechseleffekten (z.B. Hyperglykämie) [Möller et al., 2011]. Ein hoher Prozentsatz depressiver Patienten zeigt einen pathologischen Dexamethason-Suppressionstest im Sinne einer fehlenden Cortisol-Suppression, der allerdings auch bei anderen psychischen Erkrankungen zu finden und somit wenig spezifisch ist [Coppen et al., 1983].

Bei erniedrigtem Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH) und gehäuft reduzierter Antwort auf Stimulation mit Thyreotropin-Releasing Hormon (TRH) bei einem Teil depressiver Patienten liegen Hinweise auf eine gestörte Hypothalamus-Hypophysen-Achse (HPT-Achse) vor. Bei Patienten mit endogener Depression fanden sich die niedrigsten Werte. Es wurde ferner beobachtet, dass mit Elektrokonvulsionstherapie behandelte endogen depressive Patienten mit frühem Rückfall weiterhin nach Gabe von TRH eine reduzierte TSH-Reaktion zeigten. Der zugrunde liegende Mechanismus konnte jedoch nicht geklärt werden [Kirkegaard et al., 1998].

Auch bei anderen Hormonen wie Wachstumshormon, Melatonin und gonadalen Steroiden wurden Zusammenhänge zu Depression beforscht.

Heute geht man davon aus, dass verschiedene Neurotransmittersysteme in Sinne einer Dysbalance an der Entstehung von Depression beteiligt sind.

Dies führte weiter zum Konzept der gestörten Neuroplastizität und dem Einfluss von Signalinduktion, die auf zellulärer Ebene über verschiedene Zwischenschritte zu Genexpression und letztlich zu zahlreichen adaptiven Veränderungen führt [Möller et al., 2011].

#### **1.1.4.3 Neurodegeneration und verminderte Neurogenese**

Hinsichtlich Neurodegeneration können Veränderungen im Kynureninstoffwechsel mit neuroaktiven Metaboliten über Beeinflussung des Neurotransmitterstoffwechsels zu Veränderungen im Neuronen- und Glianetzwerk führen. Oxidativer Stress und die

Bildung freier Radikale kann hierbei eine Rolle spielen [Myint and Kim, 2014] [Möller et al., 2011].

Die Meinung, dass in ausgewachsenen Säugetieren und beim Menschen Nervenzellen im ZNS nicht neu gebildet werden können, wurde widerlegt, indem durch verbesserte immunzytochemische Möglichkeiten sich teilender Zellen nachgewiesen wurde, dass im Bereich des anterioren Seitenventrikels und der subgranulären Zone des Gyrus dentatus (Teil der Hippocampus-Formation) Neubildung von Nervenzellen stattfindet.

Bei erhöhter Stressbelastung im Tiermodell kommt es unter erhöhter Glukokortikoidausschüttung zu deutlichem Abfall der Neubildung von Nervenzellen im Hippocampus. Die wichtige Rolle dieser Region für Lern- und Gedächtnisvorgänge wurde unter anderem im Sinne einer inzwischen kontrovers diskutierten „Neurogenese-Theorie“ der Depression auch beim Menschen eingeordnet. Tierexperimentell konnte weiter nachgewiesen werden, dass durch Antidepressiva die Abbaurate von Neuronen im Gyrus dentatus in gestressten Tieren kompensiert wird.

Neuronale Plastizität im Gehirn stellt sich nicht nur über Neurogenese, sondern auch als ständiger Umbau von Synapsen und interneuronaler Kommunikation sowie über Änderungen der Genexpression dar [Fuchs and Flügge, 2005].

Eine besondere Rolle in Synaptogenese und synaptischer Plastizität spielt MMP-9 [Nagy et al., 2006] als Teil eines komplexen Protease-Regulationssystems in Synthese und Umbauprozessen extrazellulärer Matrix [Rodríguez et al., 2010].

#### **1.1.4.4 Beteiligung des Neurotransmittersystems**

Seit über 30 Jahren wird in Zusammenhang mit Depression vermindertes Auftreten der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin beforscht [Möller et al., 2003].

Schildkraut beschreibt in der Katecholamin-Hypothese für depressive Erkrankung einen Zusammenhang zu absoluter oder relativer Verminderung von Katecholaminen, insbesondere Noradrenalin an zentralen Rezeptoren [Schildkraut, 1965].

Von Coppen wurde 1967 die Wichtigkeit biochemischer Veränderungen und die Notwendigkeit von deren Normalisierung für die Genesung des Patienten betont. Er beschreibt die Fokussierung auf Untersuchungen des Dopamin-, Noradrenalin- und Serotoninsystems in Zusammenhang mit depressiver Symptomatik [Coppen, 1967].

Die Katecholaminmangel-Hypothese wurde zur Monaminmangel-Hypothese unter Einbezug von Serotonin (auch Serotoninmangel-Hypothese) und Dopamin erweitert.

Die Aufklärung der Wirkmechanismen antidepressiver Medikation am synaptischen Spalt an Nervenzellen (Hemmung der Wiederaufnahme der Neurotransmitter oder Blockade des Abbaus) stützte diese Ansichten [Berger et al., 2009].

Insbesondere Untersuchungen zu vermindertem 5-HIAA (als Abbauprodukt des Serotonins) in Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) werden unter 1.3.1 beschrieben.

Untersuchungen zu Dopamin ergaben Zusammenhänge zu einem reduzierten Dopaminumsatz und reduzierter Sensitivität zentraler Dopaminrezeptoren vor allem bei depressiven Patienten mit psychomotorischer Verlangsamung [Möller et al., 2003].

Es scheint ferner eine erhöhte Glutamatrezeptor-Aktivierung in der Depressionsentwicklung eine Rolle zu spielen, jedoch sind Ursache und Bedeutung nicht verstanden. Das glutamaterge System interagiert mit der serotoninergen und/oder noradrenergen Neurotransmission. Hierauf wird unter 1.2.2.2 näher eingegangen.

Letztlich ist trotz intensiver Forschung der Mechanismus im monaminergen System, der zur Entstehung depressiver Symptomatik beiträgt, nicht verstanden [Müller and Schwarz, 2007a].

#### **1.1.4.5 Immunologische Aspekte**

Immunologische Aspekte zur Ätiologie der Depression werden unter 1.2.2 näher erläutert.

#### **1.1.4.6 Psychotherapeutische Aspekte**

Verhaltenstherapeutische Ansätze gehen davon aus, dass für die Entstehung und Aufrechterhaltung von neurotischen und /oder psychosomatischen Störungen Lerngesetzmäßigkeiten verantwortlich sind. Die Behandlung berücksichtigt das unmittelbare Verhalten, sowie zugrunde liegende Abläufe im Denken, Handeln und Fühlen auch hinsichtlich sozialer Bezüge und versucht, diese unter anderem im Sinne einer verbesserten Selbstkontrolle und Bewältigung von Aufgaben zu verändern. Diesbezüglich negative Denkmuster werden von A.T. Beck und das Konzept erlernter Hilflosigkeit von Seligmann beschrieben. Durch Aufnahme entwicklungspsychologischer, emotions- und kognitionspsychologischer Prinzipien und Handlungsstrategien unter Beachtung der Wichtigkeit der therapeutischen

Beziehung hat sich die Verhaltenstherapie anderen Therapierichtungen, z.B. der psychoanalytischen angenähert.

Nach Ermann besteht aus psychodynamischer Sicht im Rahmen der Depression eine „Unterdrückung von Affekten und Impulsen durch Rückzug und Wendung gegen die eigene Person“. Dies beruht „auf Konflikten im Zusammenhang mit der Selbstbehauptung und der Regulierung des Selbstwertgefühls“, die in allen Entwicklungsstufen auftreten können [Ermann, 2004].

In einer Metaanalyse von L. Mandelli et al. fand sich ein signifikanter Zusammenhang am stärksten zu emotionalem Missbrauch, gefolgt von Vernachlässigung im Kindesalter und Depression im Erwachsenenalter [Mandelli et al., 2015].

Im Rahmen der International Study to Predict Optimized Treatment for Depression (iSPOT-D), die Vorhersagen zum Ansprechen medikamentöser antidepressiver Therapie depressiver Patienten mit „early life trauma“ untersuchte, wurde eine große Patientenzahl (n=1008) mit Symptomen einer MD und eine gesunde Kontrollgruppe anhand von standardisierten Fragebögen zu traumatischen Ereignissen vor dem 18. Lebensjahr befragt. Depressive Patienten berichteten über signifikant mehr „early life stress“ als Kontrollen, 62,5 % der depressiven Patienten über mehr als 2 traumatische Erlebnisse im Vergleich zu 28,4 % der Kontrollgruppe. Missbrauch, insbesondere im Alter bis zu 7 Jahren sagte schlechtere Ergebnisse für die über 8 Wochen durchgeführte medikamentöse antidepressive Therapie voraus [Williams et al., 2016].

#### **1.1.4.7 Multifaktorieller Ansatz**

Eine Modellvorstellung geht davon aus, dass mehrere, teilweise bereits genannte Faktoren, wie psychosoziale Belastungen, genetische Disposition, Persönlichkeitsfaktoren, traumatische Erfahrungen, Verlusterlebnisse, gelernte Hilflosigkeit, physikalische Einwirkungen (zum Beispiel Lichtentzug) über Veränderung in Neurotransmittersystemen zur Entstehung von Depression beitragen [Möller et al., 2003].

#### **1.1.5 Therapie**

Grundlage ist ein stützendes, verständnisvolles ärztliches Gespräch mit Abschätzung des Suizidrisikos sowie der Schwere der depressiven Symptomatik, Aufklärung über das Krankheitsbild und Psychoedukation [Möller et al., 2011].



### **1.1.5.1 Psychotherapie**

Es stehen verschiedene, störungsspezifische psychotherapeutische Behandlungsansätze, unter anderem kognitive Verhaltenstherapie, Mindfulness-based Cognitive Therapy für Depression, Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy sowie psychodynamische Kurzpsychotherapien als Behandlungsverfahren zur Verfügung [Möller et al., 2011].

Eine Studie, die den Vergleich psychodynamischer Kurzzeittherapie und kognitiver Verhaltenstherapie untersuchte, ergab, dass beide Therapieformen in der Behandlung von Depression gleiche Therapieeffekte erzielten [Leichsenring, 2001]. Die Untersuchung verhaltenstherapeutischer Ansätze verschiedener psychiatrischer Erkrankungen im Rahmen einer Metaanalyse zeigte für die Behandlung von unipolarer Depression eine hohe Effektstärke [Butler et al., 2006]. Im Rahmen einer Untersuchung von 34 wissenschaftlichen Veröffentlichungen wurde festgestellt, dass auch verhaltenstherapeutische Gruppentherapie effektiv ist [Oei and Dingle, 2008].

### **1.1.5.2 Medikamentöse Therapie**

Unter anderem finden sich Richtlinien für Psychopharmakotherapie z.B. in der jeweils aktuellen S3 Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie.

Es stehen verschiedene Substanzklassen, unter anderem trizyklische (ältere), tetrazyklische Antidepressiva, Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer, selektive Serotonin-, selektive Noradrenalin-Rückaufnahmehemmer (SSRI, NARI) und Medikamente, die auf beide Transmittersysteme wirken, die selektiven Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahmehemmer (SSNRI) zur Verfügung, ferner Melatonin-Rezeptoragonisten und Serotonin- 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptorantagonisten (Agomelatin), Lithium-Salze und Phytopharmaka (Johanniskraut) [Möller et al., 2011].

Eine Metaanalyse von Kirsch et al. ergab deutlichere Unterschiede in der Verbesserung der Wirksamkeit zwischen Antidepressiva gegenüber Placebo-Gruppe bei initial schwerer an Depression erkrankten Patienten mit insgesamt jedoch als gering beschriebener Wirksamkeit. Signifikante Effekte zeigten sich in schwer depressiven Patienten [Kirsch et al., 2008]. Die Metaanalyse von Fournier et al. fand ebenfalls eine vom Schweregrad des Patienten abhängige Wirkung für Antidepressiva und gab nur für sehr schwere Krankheitsausprägung einen klaren Nutzen für

Antidepressiva versus Placebo an. Für milde oder mittelgradige Ausprägung wird ein minimaler bis kein Effekt beschrieben [Fournier et al., 2010].

Ein neues antidepressives Therapieverfahren könnte die Anwendung von Cyclooxygenase (COX)-2 Inhibitoren darstellen [Müller and Schwarz, 2007b].

### 1.1.5.3 Andere Verfahren

Andere biologische Therapien stellen chronotherapeutische Verfahren, wie Schlafentzugsbehandlung und Lichttherapie dar.

Primäre Indikation für Elektrokonvulsionstherapie, die hohe und rasche Wirksamkeit zeigt, stellen schwere / melancholische Depressionen dar, insbesondere bei vorhandener Suizidalität [Möller et al., 2011].

## 1.2. Immunologie

### 1.2.1 Immunologische Grundlagen

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen einem **angeborenen**, unspezifischen und einem, damit in Verbindung stehenden **spezifischen** (= erworbenen, adaptiven) Immunsystem [Silbernagel et al., 2018].

An der **angeborenen** Immunantwort als älterem Teil des Immunsystems sind zelluläre Komponenten (vor allem Makrophagen, Granulozyten, Mastzellen und dendritische Zellen), sowie molekulare Komponenten (unter anderem Komplementproteine, Zytokine) beteiligt. Eine Aktivierung erfolgt schnell, wenn Krankheitserreger andere Barrieren (anatomische und chemische) überwunden haben. Es kommt letztlich hauptsächlich über Phagozytose zu Zerstörung des Pathogens.

Angeborenes und adaptives Immunsystem stehen miteinander in Verbindung [Kayser et al., 2014] [Muphy et al., 2018].

Die spezifische, zelluläre Immunantwort erfolgt durch T-Lymphozyten über Regulation der B-Zell-Reaktion [Muphy et al., 2018].

Das **adaptive Immunsystem** wird einige Tage später aktiv und bekämpft Infektionen mit für den Erreger hochspezifischen Mechanismen [Pezzutto et al., 2007].

Bei den lymphatischen Vorläuferzellen findet im Thymus (T-Zellen) und Knochenmark (B-Zellen) jeweils eine gegen ein spezifisches Antigen gerichtete Prägung statt. Die

Lymphozyten bewegen sich durch den Organismus (Blut, peripheres lymphatisches Gewebe, Lymphe). Wenn ein spezifisches Antigen gefunden wird, kommt es zu einer einleitenden Eliminierung des Antigens durch Aktivierung und Vermehrung mit monospezifischen Tochterzellen [Silbernagel et al., 2018].

B-Zellen sind für die spezifische humorale Abwehr zuständig, sezernieren nach Ausdifferenzierung zu Plasmazellen Antikörper und werden unter anderem durch TH2-Zellen (siehe unten) aktiviert.

T-Zellen sind für die spezifische zelluläre Abwehr zuständig (T-Zell-Aktivierung). Notwendig ist die Repräsentation des Antigens über human leucocyte antigen (HLA)-Klasse I bzw. II Proteine über antigenpräsentierende Zellen.

Man unterscheidet unter anderem CD (cluster of differentiation) 8-positive T-Zellen und CD4-positive T-Helferzellen.

Die CD8-positiven T-Zellen binden vor allem an HLA-I, wodurch es zur Bildung von zytotoxischen T-Zellen kommt, die immunregulierend wirken und auch selbst Apoptose („programmierten Selbstmord“) oder Nekrose herbeiführen.

CD4-positive T-Helferzellen binden vor allen an HLA-II assoziierte Präsentation von Antigen. Es kommt zur Umwandlung der CD4-Helferzellen zu unreifen T-Effektorzellen (TH0), aus denen sich TH1- und TH2-Helferzellen entwickeln [Silbernagel et al., 2018].

Zytokine sind Proteine, die das Wachstum und Differenzierung vor allem von Immunzellen beeinflussen. Die von Lymphozyten gebildeten Zytokine nennt man auch Interleukine (IL) [Muphy et al., 2018]. Auch Tumornekrosefaktoren ((TNF); TNF- $\alpha$  als „Prototyp“) und Interferone (IFN) sind Untergruppen der Zytokine.

Das TH1-Helfersystem bewirkt vor allem schnelle Immunantwort über zelluläre Immunabwehr mit Entzündungsreaktionen. TH1-Zellen produzieren Zytokine wie IFN- $\gamma$ , IL-2 und IL-12. Da auch andere Zellen (z.B. Monozyten, Makrophagen) diese Zytokine produzieren, spricht man von Typ-1 Immunantwort [Müller and Schwarz, 2007b].

Über TH2-Zellen wird vor allem der humorale, antikörperproduzierende Teil des Immunsystems aktiviert. Wie auch von bestimmten Monozyten/Makrophagen (M2) werden von TH2-Zellen vorwiegend IL-4, IL-10 und IL-13 produziert [Müller and Schwarz, 2007b]. IL-10 kann auch als antiinflammatorisches Zytokin wirken. Bei der Typ 2 Immunantwort kommt es (Aktivierung vorwiegend bei chronisch-entzündlichen, aber auch allergischen Prozessen) über B-Zellen zu Antikörperproduktion.

Es besteht für beide Systeme normalerweise ein funktionelles Gleichgewicht [Müller and Schwarz, 2007b].

Immunität vom Typ 1 (u.a. Aktivierung durch TNF- $\alpha$ ) zielt darauf ab, intrazelluläre Krankheitserreger zu beseitigen, während Immunität vom Typ 2 (u.a. Aktivierung über IL-6) vor allem Parasiten beseitigt und die barrierespezifische und die mukosale Immunantwort stärkt [Muphy et al., 2018] [Müller and Schwarz, 2007b].

Die Freisetzung pro-entzündlicher Zytokine (u.a. TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6) erfolgt vorwiegend durch Monozyten/Makrophagen [Müller and Schwarz, 2007b].

Das Nervengewebe besteht aus Nervenzellen (Neuronen) und die etwa 10-mal häufiger vorkommenden Gliazellen (Stützzellen). Beide Zelltypen sind für die normale Funktion notwendig. Informationsübertragung findet über Synapsen sowohl auf elektrischem, als auch chemischem Weg (Neurotransmitter) statt. Die Möglichkeit, Übertragungseigenschaften zu ändern, nennt man synaptische Plastizität.

Zu den Gliazellen gehören Astrozyten, die unter anderem einen Teil der Blut-Hirn-Schranke bilden und von eingewanderten Makrophagen abstammende Mikrogliazellen. Diese stellen Abwehrzellen dar, betreiben Phagozytose und können zytotoxische Substanzen (z.B. Wasserstoffperoxid) freisetzen. Aktivierte Mikroglia unterscheidet sich von ruhender Mikroglia unter anderem in ihrer Form und vor allem über die Antigenpräsentation durch major histocompatibility complex-Klasse II (MHC-Klasse-II) Moleküle sowie durch die Produktion von Entzündungsmediatoren und Zytokinen.

Die Blut-Hirn-Schranke wird ausgebildet vom Endothel der Kapillaren des ZNS, der darunter liegenden Basalmembran sowie der Gliagrenzmembran. Die Endothelzellen sind die entscheidende Transportbarriere, während den Astrozyten eine wichtige Vermittlerfunktion zwischen Nervensystem und Endothel zukommt.

Als graue Substanz werden dichtere Ansammlung von Zelleibern genannt, während die weiße Substanz vorwiegend aus Axonen der Nervenzellen und dem fettreichen Myelin der Gliazellen besteht [Welsch et al., 2018] [Silbernagel et al., 2018].

Mikrogliazellen und Astrozyten sind aus immunologischer Sicht wichtig und stehen in einem Gleichgewicht. Mikrogliazellen schütten vor allem pro-entzündliche sowie Typ-1 Zytokine aus, Astrozyten vor allem Typ-2 Zytokine [Müller et al., 2009].

## 1.2.2. Immunologie und Depression

### 1.2.2.1 Hinweise auf Entzündungsprozesse bei depressiven Erkrankungen

In zahlreichen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem Anstieg pro-entzündlicher Zytokine und dem Auftreten von Depression gefunden werden [Kubera et al., 2000] [Schiepers et al., 2005] [Valkanova et al., 2013] [Frommberger et al., 1997] [Liu et al., 2012] [Raison et al., 2006] [Tuglu et al., 2003].

Metaanalysen zeigten eine signifikant höhere Konzentration von TNF- $\alpha$  und IL-6 bei depressiven Patienten [Dowlati et al., 2010] sowie in zwischen 1967 und 2008 eingeschlossenen Studien einen positiven Zusammenhang zwischen CRP, IL-1, IL-6 und Depression [Hannestad et al., 2011].

Pro-entzündliche Zytokinaktivität zeigt sich in Verbindung mit „sickness behavior“: Physiologische Konzentrationen von entzündungsfördernden Zytokinen (u.a. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), die peripher aufgrund einer Infektion oder Entzündung gebildet werden, führen zu allgemeinen Krankheitssymptomen, wie Appetit- und Schlaflosigkeit, Rückzug von normalen Aktivitäten, Lethargie, Lustlosigkeit, Unfähigkeit, sich zu konzentrieren sowie Erschöpfung. Diese Symptomatik wurde als „sickness behavior“ definiert und ähnelt depressiver Symptomatik. Periphere Zytokine gelangen über afferente Nerven über Diffusion oder Transport in die zirkumventrikulären Organe sowie den Plexus choroideus in verschiedene Teile des Gehirns. Es wurde eine Hypothese aufgestellt, dass verlängerte Aktivierung des Immunsystems an einer Reihe von Erkrankungen, auch an Depression, beteiligt sein könnte [Dantzer and Kelley, 2007] [Müller et al., 2009].

Des Weiteren wurde unter therapeutischer Behandlung mit INF- $\alpha$  als pro-entzündliches Zytokin vermehrtes Auftreten von Depression bei Patienten mit Malignem Melanom sowie bei an chronischer Hepatitis C Erkrankten festgestellt. Eine positive Vorgeschichte hinsichtlich Depression vor Therapie erhöhte das Risiko eines erneuten Auftretens. Therapie mit INF- $\alpha$  führte in bis zu 50% zur Entwicklung depressiver Symptomatik [Raison et al., 2006] [Schaefer et al., 2004] [Udina et al., 2012].

Ferner kann die post partum Depression als Modell für ein Typ1/Typ2 Ungleichgewicht der Immunantwort dienen [Müller and Schwarz, 2007b]:

Eine normale Schwangerschaft ist durch Typ-2 Immunantwort der Mütter gekennzeichnet. Dass eine pathologische Erhöhung von Typ-1 Zytokinen in Mäusen

und beim Menschen mit einer erhöhten Abortrate verbunden und Abstoßungsreaktionen nach Fremdtransplantation vor allem mit zellulärer Immunantwort assoziiert ist, spricht dafür, dass eine Dominanz der Typ-2 Immunantwort in der Schwangerschaft einen Schutz gegen Abstoßung von fremdartigem Antigen (väterliches Gewebe im Fetus) darstellt [Maes et al., 2002].

Der Babyblues im Wochenbett (Heultage) kann einige Stunden bis mehrere Tage dauern und wird, je nach verwendeter Kriterien für die Einschätzung der Symptome mit 39-85 % Prävalenz angegeben [O'Hara et al., 1990]. Die Symptomatik kann durch eine post partum stattfindende Immunrebalancierung mit oft überschießender Dominanz der Typ-1 Immunantwort mit entsprechendem Anstieg pro-entzündlicher Zytokine erklärt werden [Müller and Schwarz, 2007b].

Darüber hinausgehend entwickeln 10-20 % der Mütter eine depressive Episode während der ersten 2-3 Monate nach Geburt. Generell besteht ein 3-fach erhöhtes Risiko, während der ersten 6-8 Wochen nach der Geburt an Depression zu erkranken [Josefsson et al., 2001]. Die mittlere Prävalenzrate für post partum auftretende Depression wird mit 13% angegeben [O'Hara and Swain, 1996].

Untersuchungen von Maes et al. am Ende der Schwangerschaft und 3 Tage post partum ergaben signifikant erniedrigte Werte für Kynurenin im Plasma am Ende der Schwangerschaft im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen, während im frühen Wochenbett ein Anstieg von Kynurenin gemessen wurde bei Frauen mit vermehrt auftretender Angst- und Depressionsentwicklung. Die Änderung ging mit Immunaktivierung, unter anderem mit erhöhten Spiegel von IL-6 einher. Als Erklärung wurde die Induktion von Indolamin-2,3 Dioxygenase (IDO) durch inflammatorische Zytokine verbunden mit erhöhtem Abbau von Tryptophan über den Kynureninstoffwechselweg diskutiert [Maes et al., 2002]. Ergebnisse von Kohl et al. ergaben einen kontinuierlich niedrigen Tryptophanspiegel in von depressiver Symptomatik betroffener Mütter im Vergleich zu einem Anstieg des Wertes in der Kontrollgruppe post partum [Kohl et al., 2005].

#### **1.2.2.2 Rolle der Serotoninverfügbarkeit, von Glutamat und Kynureninstoffwechsel**

Es wird einleitend auf die Rolle des Serotonin- und Glutamatstoffwechsels eingegangen.

## **Serotonin:**

Das serotonerge System als eines der phylogenetisch ältesten Transmittersysteme im Gehirn wurde in Bezug auf die Rolle in der MD intensiv beforscht [Mann, 1999].

Unter anderem für die **5-Hydroxytryptamin (5-HT)-Mangelhypothese** (=Serotoninmangel-Hypothese) der Depression spricht, dass durch die Verabreichung von gut Blut-Hirn-Schranken-gängigen Aminpräkursoren (L-Tryptophan und L-5-Hydroxytryptophan (HTP)) eine Erhöhung der Serotonin-Produktion im Gehirn stattfindet [Kriegebaum et al., 2010a].

Einen deutlichen Zusammenhang zwischen Serotoninstoffwechsel und Depression zeigt ferner eine Studie, in der in Remission befindliche, mit Antidepressiva behandelte depressive Patienten unter Diät mit niedrigem Gehalt an Tryptophan einen (unter normaler Ernährung langsam wieder rückläufigen) depressiven Rückfall erlitten [Delgado et al., 1990].

Die meisten Untersuchungen sprechen in Bezug auf das serotonerge System für eine verminderte Aktivität. Zugrunde liegende Ursachen finden sich wahrscheinlich nicht im genannten System selbst. Eher liegt eine Dysfunktion im Rahmen einer interaktiven Rolle mit anderen, mit affektiven Erkrankungen in Verbindung stehenden neurobiologischen Systemen vor [Ressler and Nemeroff, 2000].

## **Glutamat:**

Im menschlichen ZNS ist Glutamat als wichtigster aktivierender Neurotransmitter an Entwicklungs- und Lernprozessen und synaptischer Plastizität beteiligt.

Bei gestörter Regulation am synaptischen Spalt über Rezeptor-Inaktivierung und Glutamat-Rückaufnahme kann Glutamat als starkes Neurotoxin wirken. Dies wird in Zusammenhang gebracht mit neurodegenerativen Erkrankungen wie unter anderem amyotropher Lateralsklerose und Morbus Alzheimer [Maragakis and Rothstein, 2001]. Glutamat kann an Glutamat N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren binden, deren exzessive Aktivierung zu neuronalem Zelltod führen kann [Sucher et al., 1996].

Crane schlug bereits 1959 Cyloserin als Antidepressivum vor [Crane, 1959], das in hoher Dosierung vorwiegend als NMDA-Rezeptorantagonist wirkt [Müller and Schwarz, 2007b]. Ketamin ist ebenfalls ein NMDA-Antagonist. Die Gabe im Tiermodell wies auf einen positiven Effekt auf Depression hin [Yilmaz et al., 2002]. Ebenfalls ergab sich in einer Studie zur Untersuchung eines antidepressiven Effektes von Ketamin als Anästhetikum während Elektrokonvulsionstherapie, dass im Vergleich zur Verwendung von Propofol antidepressive Effekte früher auftraten [Okamoto et al.,

2010]. Weiter zeigten sich im Rahmen einer klinischen Studie rasche antidepressive Effekte nach einmaliger intravenöser Gabe von Ketamin mit signifikanter Wirkung über eine Woche [Zarate et al., 2006]. Von Huber et al. wurde ein möglicher Nutzen von Amantadin als Antidepressivum, das neben der Wirkung auf andere Neurotransmittersysteme auch einen blockierenden Effekt auf NMDA-Rezeptoren hat, diskutiert [Huber et al., 1999].

Wie bereits weiter oben erwähnt, kann Glutamat bei Dysregulation von Rezeptor-Inaktivierung und Glutamat-Rückaufnahme neurotoxisch wirken. Glutamat-Transporter im ZNS sind in der Plasmamembran von Astrozyten und Neuronen zu finden, die über hohe Affinität zur Aufnahme von Glutamat verfügen und dieses aus dem Extrazellularraum (EZR) entfernen [Gegelashvili et al., 2001] [Maragakis and Rothstein, 2001].

Untersuchungen des zerebralen Cortex von Patienten, die an Depression erkrankt waren, ergaben einen verminderten Nachweis von Glutamat-Transportern und eines Glutamat-abbauenden Enzyms. Dies ließ auf die Möglichkeit erhöhten extrazellulären Vorkommens von Glutamat schließen mit neurotoxischer Wirkung [Choudary et al., 2005].

**Tryptophan** als essentielle Aminosäure ist sowohl Vorstufe des Serotonins, als auch von Kynurenin und dessen Stoffwechselprodukten. Das Enzym Indolamin-2,3 Dioxygenase (IDO) ist in den meisten humanen Zellen vorhanden. In physiologischen Prozessen im Falle von Gewebsinfektion wird IDO über Freisetzung von Interferonen von Leukozyten und Lymphozyten in gleichen oder anderen Zelltypen induziert. Durch darauf folgenden verstärkten Abbau von Tryptophan steht dieses für Viren, Bakterien und Parasiten für deren Wachstum nicht mehr zur Verfügung. IDO reguliert die Stoffwechselwege von Tryptophan und Serotonin [Grohmann et al., 2003]. In folgender Abbildung sind die Zusammenhänge der Stoffwechselwege von Tryptophan, Serotonin und Kynurenin bei Depression schematisch dargestellt.



## Abbildung 1

### Einfluss von Zytokinen auf den Stoffwechsel von Tryptophan, Serotonin und Kynurenin bei Depression

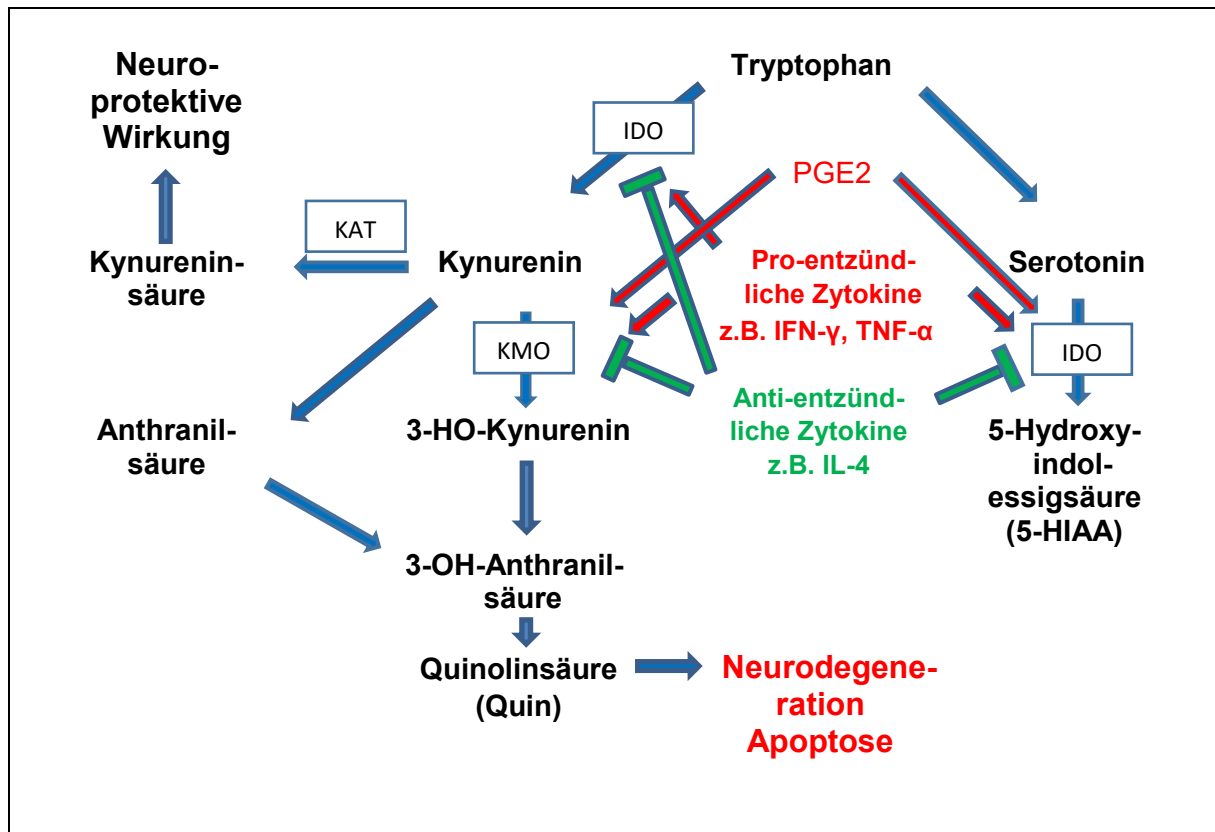


Fig. 1 aus "Inflammatory Biomarkers and Depression" [Müller et al., 2011]

(angepasst übernommen)

Über den überwiegenden Einfluss **pro-entzündlicher Zytokine** auf den Stoffwechsel von **Tryptophan**, **Serotonin** und **Kynurenin** bei Depression mit **Hochregulation** von **IDO** und **KMO** lässt sich erkennen, dass es zu verminderter Bildung von **Serotonin** (und dem Abbauprodukt **5-HIAA**) sowie vermehrtem Ablauf von Stoffwechselschritten mit Bildung von **Quinolinsäure** kommt, während **anti-entzündliche Zytokine** die Aktivität hemmen [Müller et al., 2011].

IDO Indolamin-2,3-Dioxygenase  
KMO Kynurenin-3-Monooxygenase  
KAT Kynurenin-Aminotransferase  
PGE2 Prostaglandin E2

Die **Umwandlung von Tryptophan zu Kynurein** erfolgt mit Hilfe der beiden Enzyme *Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO)* (in Abb. 1 nicht dargestellt) und *Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO)*.

Das entstandene **Kynurenin** wird in **3 verschiedenen**, vom Zelltyp abhängigen **Wegen** weiter **verstoffwechselt**:

In **Mikroglia** kommt es **(1)** über die *Kynurenin-3-Monooxygenase (KMO)* zur Synthese von 3-Hydroxy-Kynurenin und die Metaboliten 3-Hydroxy-Anthranilsäure und **Quinolinsäure (Quin)**. Diese entsteht auch **(2)** durch *Kynureninase* (in Abb. 1 nicht dargestellt) über Anthranilsäure.

In **Astrozyten** kommt es **(3)** zur Bildung von **Kynureninsäure** über *Kynurenin-Aminotransferase (KAT)* [Ogyu et al., 2018].

Über IDO wird der initiale und produktlimitierende Schritt im Stoffwechsel von Tryptophan vor allem unter transkriptionaler Kontrolle von IFN- $\gamma$ , welches der stärkste Aktivator von IDO ist, geregelt [Grohmann et al., 2003]. Andere pro-entzündliche Enzyme wie Prostaglandin E2 (PGE2), TNF- $\alpha$  und IL-1 können ebenfalls den Abbau von Tryptophan über IDO und Stimulation von KMO und Kynureninase fördern, während anti-entzündlich wirkende Zytokine (IL-4, IL-10) hemmenden Einfluss auf die Aktivität ausüben.

Über IDO-vermittelten vermehrten Abbau von Tryptophan in Richtung Kynureninstoffwechsel ist eine aufgrund verminderter Verfügbarkeit von Tryptophan reduzierte Synthese von Serotonin und damit verminderte Verfügbarkeit im Sinne der Serotoninmangel-Hypothese möglich [Chiarugi et al., 2001] [Weiss et al., 1999] [Braun et al., 2005] [Grohmann et al., 2003] [Robinson et al., 2005].

Befunde zu verminderten Spiegeln von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) als Abbauprodukt von Serotonin weisen auf eine mögliche IFN- $\gamma$  induzierte und über IDO vermittelte Verbindung zu beschriebenen Stoffwechselprozessen hin [Müller et al., 2009].

Die Einflussnahme von Typ-1 (aktivierend) und Typ-2 (hemmend) Zytokinen auf die Aktivität von KMO spielt eine wichtige Rolle, da es hierdurch im Falle der Einflussnahme pro-entzündlicher Typ-1 Zytokine zu einer Forcierung des Abbaus in Richtung Quin kommen kann [Müller et al., 2009].

Quin ist ein endogener Agonist des NMDA-Rezeptors. Es wurde über schädliche Effekte, wie Neurotoxizität, Excitotoxizität, Zytotoxizität und präoxidative Aktivität berichtet [Ogyu et al., 2018]. Die Neurotoxizität von Quin konnte im Labor signifikant

über NMDA-Rezeptorantagonisten gesenkt werden [Chiarugi et al., 2001]. Im Gehirn wird Quin hauptsächlich in Mikroglia und infiltrierenden Makrophagen gebildet, wobei die Kapazität zur Quin-Bildung in Makrophagen circa 30-mal höher ist. Aufgrund des Mangels von Kynurenin-Hydroxylase können Astrozyten kein Quin bilden, was zur Bildung größerer Mengen von Kynurenin und Kynureninsäure führt [Guillemin, 2012]. Kynureninsäure, die in Astrozyten synthetisiert und freigesetzt wird, besitzt blockierende Effekte auf den NMDA-Rezeptor. Ihr werden neuroprotektive und antikonvulsive Effekte zugeschrieben [Ogyu et al., 2018] [Chiarugi et al., 2001].

Über die Verstoffwechslung des in Astrozyten produzierten und freigesetzten Kynurenins durch Makrophagen oder Gliazellen im neuronalen Gewebe könnte es dennoch sekundär zu erhöhter Bildung von Quin mit indirekt neurotoxischer Wirkung kommen [Guillemin et al., 2001].

Untersuchungen an HIV-Erkrankten zu in CSF gemessener Quin, Kynureninsäure, L-Kynurenin und Entzündungsmarkern (wie Neopterin und Leukozyten) weisen auf eine Beziehung zwischen erhöhtem Umsatz im Kynureninstoffwechselweg und dem Ausmaß der intrazerebralen Immunstimulation hin. Es ergaben sich Zusammenhänge zwischen gemessenen Konzentrationen von Quin und dem Ausmaß der Symptomatik von HIV-Erkrankten. Eine Rolle von Quin in neuronaler Dysfunktion und für Zelltod wurde angenommen [Quearry et al., 1992].

Hinweise auf einen Zusammenhang zu depressiven Erkrankungen ergibt die Untersuchung an 27 Patienten mit Hepatitis C unter Therapie mit IFN- $\alpha$  nach 12 Wochen Therapie im Vergleich zu Patienten ohne Therapie. Ein signifikanter Rückgang des im peripheren Blut gemessenen Tryptophans bei behandelten Patienten fand sich nicht in CSF. Es wurden aber erhöhte CSF-Spiegel von Kynurenin und Quin gefunden, die mit depressiver Symptomatik korrelierten und über Aktivierung von IDO über IFN- $\alpha$  erklärbar sind [Raison et al., 2009].

Bei Patienten mit Suizidversuch fanden sich erhöhte CSF-Spiegel von Quin, nicht von Kynureninsäure. Ein erhöhtes Quin/Kynureninsäure-Verhältnis sprach für ein Übergewicht von NMDA-Rezeptorstimulation [Erhardt et al., 2012].

Untersuchungen von Savitz zeigten bei Patienten mit bipolarer Störung einen erniedrigten Quotienten von Kynureninsäure/Quin bei erkrankten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die Ergebnisse insgesamt ergaben, dass Änderungen im Kynureninstoffwechsel möglicherweise Strukturen im Hippocampus

und Amygdala in Zusammenhang mit Entzündungsgeschehen bei Patienten mit Depression beeinflussen [Savitz et al., 2015].

Insgesamt scheint sich die Dominanz der Typ-1 assoziierten Immunantwort im peripheren Immunsystem bei Depression zentral in einer übermäßigen Aktivierung von Mikrogliazellen im Vergleich zu Astrozyten wider zu spiegeln. Hierzu passend findet sich bei jedoch nicht konsistenter Studienlage eine Reduktion von Astrozyten im ZNS depressiver Patienten [Müller et al., 2009].

### **1.2.2.3 Zytokine und Dysbalance in der HPA-Achse**

Die bei depressiven Patienten häufig vorkommende Dysbalance im neuroendokrinen Regelkreis der HPA-Achse wurde bereits in 1.1.4.2 angesprochen. Es soll nun auf den Zusammenhang von Stress, Depression und die Beteiligung pro-entzündlicher Zytokine näher eingegangen werden.

Stress kann allgemein als Reaktion des Organismus auf physische oder psychische Beanspruchung durch Stressoren bezeichnet werden. Sie macht kurzfristig im Sinne einer Anpassungsreaktion an Anforderung durch Leistungs- und Energiebereitstellung Sinn, kann jedoch bei längerer Dauer zu negativen Folgen führen [Markgraf et al., 2009].

Die Aktivierung der HPA-Achse nach psychischen oder physischen Stressoren bewirkt eine vermehrte Freisetzung von CRH im Hypothalamus, was zur Sekretion von ACTH im Hypophysenvorderlappen führt. ACTH bewirkt in der Nebennierenrinde die Ausschüttung von Glukokortikoiden. Über diese besteht eine negative Feedback-Kontrolle für CRH und ACTH, wodurch weitere Produktion von Glukokortikoiden verhindert wird. Der Mechanismus dient auch über Aktivierung des Sympathikus mit Katecholaminausschüttung physiologisch durch Bereitstellung von Energie der Bewältigung von Gefahren [Markgraf et al., 2009].

In Stresssituationen kann es zu verstärkter Bildung von entzündungsfördernden Zytokinen (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) kommen [Connor and Leonard, 1998] [Salas et al., 1990] [Zhou et al., 1993]. In Versuchen bewirkte exogene Zytokingabe einen erhöhten Umsatz von Noradrenalin, Serotonin und Tryptophan in vielen Hirnregionen [Connor and Leonard, 1998]. Über pro-entzündliche Zytokine, insbesondere über IL-1 kommt es über Aktivierung der HPA-Achse durch Stimulation von CRH und ACTH zu einer weiteren Erhöhung des Glukokortikoidspiegels [Besedovsky and del Rey, 2000] [Licinio et al., 2000] [Salas et al., 1990]. Pro-entzündliche Zytokine können also

negative Feedback-Mechanismen über zirkulierende Kortikosteroide verhindern [Schiepers et al., 2005]. Dies kann nach Del Rey und Besedovsky über einen intakten Regelkreis von Zytokinen und HPA-Achse dazu beitragen, dass durch die Erhöhung von Glukokortikoiden über eine daraus resultierende immunsuppressive Wirkung autoimmunologische Prozesse, die zu einer Schädigung des Organismus führen könnten, vermindert oder abgeschwächt werden [Del Rey and Besedovsky, 2000]. Es kann also auch stressinduziert zu Induktion vonIDO und unter 1.1.4.2 beschriebenen Veränderungen im Stoffwechsel bei depressiven Patienten kommen.

Bei bestehenden Zusammenhängen zu frühen Lebensereignissen und genetischer Disposition handelt es sich bei der Störung der HPA-Achse um einen Risikofaktor für die Entstehung depressiver Erkrankungen. Im Tierversuch konnten nachhaltige Veränderungen in der HPA-Achse induziert werden, ebenso zeigten Untersuchungen von in Kindheit sexuell oder körperlich misshandelter Frauen eine verstärkte Aktivierung der HPA-Achse im Erwachsenenalter. Es wird ein Zusammenhang von Patienten mit Traumata im frühen Lebensalter und inflammatorischer Stoffwechsellage mit erhöhten Plasmakonzentrationen von IL-6, IL-1 und TNF- $\alpha$  bei Patienten mit Depression im Erwachsenenalter vermutet [Pariante et al., 2008].

Möglicherweise liegt bei depressiven Patienten über eine veränderte Rezeptorfunktion für Glukokortikoide eine gestörte negative Feedback-Wirkung, auch erkennbar an einem pathologischen Dexamethason-Test vor [Himmerich et al., 2012] [Du and Pang, 2015]. In dem Zusammenhang beeinflussen sich Glukokortikoide und Immunantwort über TH1 und TH2 wechselseitig [Besedovsky and del Rey, 2000].

## **1.3 Serumparameter**

### **1.3.1 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA)**

#### **1.3.1.1 Serotoninstoffwechsel mit 5-HIAA als Abbauprodukt**

Als Abbauprodukt des Serotonins ist 5-HIAA eng mit dem Serotoninstoffwechsel verknüpft, der im Folgenden in Übersicht dargestellt werden soll:

## **Vorkommen und Rolle von Serotonin beim Menschen**

Das Serotoninsystem ist ein weit verbreitetes neuronales System bei Säugetieren und entwickelt sich als eines der Ersten während der Embryonalentwicklung mit auch im Erwachsenenalter maßgeblich regulierender Rolle in fast jedem physiologischen Bereich unter anderem zirkadianer Rhythmik, Stimmung, Lernen und Gedächtnis. Als Mitgestalter bei synaptischer Plastizität spielt es in Anpassungsprozessen eine wichtige Rolle. Es interagiert mit dem brain derived neurotrophic factor (BDNF), anderen chemischen Botenstoffen und  $\gamma$ -aminobuttersäureergen, glutamatergen und dopaminergen Neurotransmittersystemen [Meltzer, 1989] [Sodhi et al., 2004].

Der größte Anteil von Serotonin (98%) finden sich außerhalb des ZNS. Zu 90% kommt es in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes vor, ferner unter anderem in Lunge, Pankreas, Niere und im Herzen. Es regelt die Darmperistaltik über ins Blut abgegebenes Serotonin und ist wichtig für die Blutplättchenaggregation.

Im ZNS befinden sich serotonerge Neurone vor allem in den Raphe Nuclei als Zellansammlungen paramedian des Hirnstammes.

Serotonin beeinflusst T-zellvermittelte Immunantwort, Phagozytose bei Makrophagen und den Beginn allergischer Reaktionen. Es ist in der Haut an Ödembildung, Vasodilatation und pro-entzündlichen Effekten beteiligt [Kriegebaum et al., 2010b].

## **Synthese von Serotonin**

Tryptophan gelangt über die Blut-Hirn-Schranke mittels large neutral amino acid transporter in das serotonerge Neuron. Im Weiteren findet die Synthese von Serotonin in *2 Schritten* statt:

### *1. Schritt* (produktlimitierend):

Hydroxylierung von L-Tryptophan zu L-5-Hydroxytryptophan (5-HTP) (katalysiert von Tryptophan-Hydroxylase; wichtige Kofaktoren: Tetrahydrobiopterin und Eisen (II)-Ionen)

### *2. Schritt:*

Entstehung von Serotonin (5-Hydroxytryptamin) durch Entfernung der Carboxygruppe des 5-HTPs (mithilfe der Aromatischen L-Aminosäure-Decarboxylase; Kofaktor: Pyridoxal-5'-Phosphat (Vitamin B6))

Serotonin kann die Blut-Hirn-Schranke so gut wie nicht überwinden.

## **Speicherung von Serotonin und Depolarisation am Synaptischen Spalt**

Die Speicherung von Serotonin geschieht in intrazellulären Vesikeln. Im ZNS sind diese in den Synapsen lokalisiert, während die periphere Speicherung über vom Golgi-Komplex stammende Granula erfolgt.

Für Transport und Speicherung in Vesikeln stehen 2 strukturell sehr ähnliche vesikuläre Monoamintransporter zur Verfügung.

Über ein Aktionspotential am präsynaptischen Ende des Neurons kommt es durch Depolarisation und Calcium-Einstrom in die Zelle zur Ausschüttung von Serotonin in den synaptischen Spalt. Die Bindung findet entweder an post- oder präsynaptischen Rezeptoren statt und bewirkt spezifische Signale. Serotonin wird über den Serotonin-Transporter aktiv ins präsynaptische Ende zurücktransportiert [Kriegebaum et al., 2010a].

### **Abbau von Serotonin**

- über erneute Speicherung in Vesikel
- über Abbau von Serotonin zu 5-HIAA:
  1. *Schritt* (produktlimitierend):  
Desaminierung zu 5-Hydroxyindolacetaldehyd (mit Hilfe von Wasserstoffperoxid, Sauerstoff, MAO-A und MAO-B)
  2. *Schritt*:  
Oxydation zu 5-HIAA (mit Hilfe von Aldehyd-Dehydrogenase)

5-HIAA wird in den Liquor abgegeben und nach Transport ins kardiovaskuläre System renal ausgeschieden.

Der Nachweis kann mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) sowohl für Serotonin als auch 5-HIAA in Liquor, Blut und Urin erfolgen [Kriegebaum et al., 2010a].

#### **1.3.1.2 5-HIAA und Neuroendokrine Tumore**

Im Rahmen des Auftretens Neuroendokriner Tumoren findet sich in 35 % der Fälle bei Mitteldarmtumoren (Jejunum, Ileum, Colon ascendens) und in Bronchien erhöhte Serotoninproduktion, die mit Lebermetastasen und Auftreten eines Karzinoidsyndroms (bestehend aus der Trias Flush, Diarrhoe und kardiale Symptome) einhergehen kann.

Die Diagnose erfolgt über den Nachweis erhöhter Mengen von 5-HIAA als Abbauprodukt des Serotonins im 24-Stunden-Urin. Es sollten im Vorfeld der Untersuchung die Einnahme serotoninreicher Nahrungsmittel (wie unter anderem Bananen, Auberginen, Avocados, Melonen, Tomaten, Walnüsse) vermieden werden, ferner auch die Einnahme von Antihypertensiva, Antihistaminika und Neuroleptika [Herold, 2019].

### **1.3.1.3 5-HIAA und Depression**

Wie bereits beschrieben, wurden erniedrigte Serotoninspiegel im Sinne der Serotoninmangel-Hypothese oft belegt.

Van Praag wertete 1972 niedrige Blutwerte für 5-HIAA im Sinne einer möglichen Fehlfunktion im serotonergen System. Zusammenhänge zwischen vermindertem Serotonin und 5-HIAA- Spiegeln in Liquor und Blut depressiver Patienten wurden immer wieder gefunden [Kriegebaum et al., 2010b].

Bereits in den 60er Jahren vermuteten Shaw et al. und Coppen et al. aufgrund von Ergebnissen in Zusammenhang mit der Gabe von Tryptophan und MAO-Hemmern und Befunden mit erniedrigter Konzentration von Tryptophan im Urin sowie im Vollblut gemessenem Serotonin bei depressiven Patienten einen Zusammenhang zwischen verändertem Serotoninstoffwechsel und Depression [Shaw et al., 1967] [Coppen et al., 1976].

Ergebnisse mit erniedrigten Spiegeln von 5-HIAA in CSF depressiver Patienten gingen in die gleiche Richtung [Ashcroft et al., 1966].

Einen deutlichen Zusammenhang zwischen Serotoninsystem und Depression zeigte auch eine spätere Studie, in der in Remission befindliche, mit Antidepressiva behandelte depressive Patienten unter Diät mit niedrigem Gehalt an Tryptophan einen (unter normaler Ernährung langsam wieder rückläufigen) depressiven Rückfall erlitten [Delgado et al., 1990].

Eine neuere Studie von Yoon et al. erkannte neben signifikanter Erniedrigung von in CSF gemessenem 5-HIAA bei mittel bis schwer depressiven Patienten eine Abhängigkeit zur Schwere der Symptomatik mit noch niedrigeren Spiegeln bei Patienten unter medikamentös antidepressiver Therapie. 5-HIAA-Spiegel wurden als schweregradabhängiger Marker für Depression vorgeschlagen mit der Einschränkung von erniedrigten Spiegeln unter antidepressiver Behandlung [Yoon et al., 2017].



## **Zusammenhang erniedrigter Spiegel von 5-HIAA und Suizidalität**

Bereits 1968 wurden Serotonin, Noradrenalin und 5-HIAA im Hinterhirn von 23 depressiven Suizidanten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die aus anderen Gründen gestorben war, gemessen. Es zeigte sich ein signifikant erniedrigter Wert für 5-HIAA im Hinterhirn der Suizidanten ohne signifikante Unterschiede für Serotonin und Noradrenalin [Bourne et al., 1968].

1983 wurden von Linnoila et al. der Liquor auf die Konzentration von Monoaminen und deren Metaboliten bei 36 Gewalttätern untersucht. Relativ niedrige 5-HIAA CSF-Konzentrationen fanden sich bei als impulsiv eingeordneten (im Vergleich zu paranoiden oder passiv-aggressiven (= nicht impulsiven)) Gewalttätern mit den niedrigsten Werten bei Personen, die einen Suizidversuch unternommen hatten. Ferner lagen Werte für 5-HIAA bei Gewalttätern, die mehrere Verbrechen begangen hatten, statistisch niedriger als bei jenen, denen nur ein Verbrechen zur Last gelegt wurde. Bei Gewalttätern, die ihr Vergehen bereut hatten, fanden sich hingegen keine erniedrigten Werte für 5-HIAA in CSF. Die Rolle von 5-HIAA als Marker für wiederholtes impulsives Verhalten, das sich auch gegen sich selbst richten kann, wurde diskutiert [Linnoila et al., 1983]. Gibbons und Davis diskutierten aufgrund statistischer Ergebnisse eine durch niedrige Spiegel von 5-HIAA charakterisierte biologische Subgruppe von Depression [Gibbons and Davis, 1986].

Bei Patienten, die sowohl unter Panikstörung, als auch MD litten, wurde im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine Erhöhung von 5-HIAA in CSF festgestellt. In einer Gruppe mit MD als alleiniger Diagnose fand sich im Gegensatz zu obigen Befunden kein signifikanter Unterschied in der 5-HIAA-Messung im Vergleich zu gesunden Kontrollen [Sullivan et al., 2006].

Wie im Vorfeld dargestellt, kann es im Falle vonIDO-Aktivierung über das Immunsystem zu einer verminderten Synthese von Serotonin aus Tryptophan durch eine Verschiebung des Tryptophanstoffwechsels zugunsten der Bildung von Kynurenin-Metaboliten kommen [Müller et al., 2009].

Dazu passend wurde in einer Studie von Bay-Richter et al. bei suizidalen Patienten in CSF erhöhte Spiegel von Quin und erniedrigte Spiegel von Kynureninsäure gefunden mit signifikanter Assoziation zwischen niedrigen Kynureninsäurespiegeln und erhöhten Spiegeln von IL-6 zu stärker suizidalen Symptomen. Vermehrtes Vorkommen inflammatorischer Zytokine war an ernstere Symptomatik gekoppelt. Aufgrund der beschriebenen langfristigen Veränderung im Kynureninstoffwechsel mit erhöhter

Produktion des NMDA-Rezeptoragonisten Quin wurde eine Behandlung mit NMDA-Rezeptorantagonisten vorgeschlagen [Bay-Richter et al., 2015].

Ein Zusammenhang zu einer möglichen genetischen Belastung hinsichtlich antisozialen Verhaltens wurde an Neugeborenen untersucht. Es fanden sich signifikant niedrigere Spiegel von in CSF gemessener 5-HIAA bei Kindern mit einer positiven Familiengeschichte hinsichtlich dissozialer Persönlichkeitsstörung als bei familiär diesbezüglich unbelasteten Kindern. Kein signifikanter Unterschied wurde ermittelt zwischen Kindern mit genannter Persönlichkeitsstörung in der Verwandtschaft, welche gewalttätig war oder nicht.

Letztlich bleibt jedoch die Interpretation, in welchem Ausmaß genetische, auch das Serotoninsystem betreffende und oder psychosoziale Aspekte eine Rolle spielen, schwierig [Constantino et al., 1997].

## **1.3.2 Neopterin**

### **1.3.2.1 Historisches**

Hopkins entdeckte 1889 ein gelbes Pigment eines Schmetterlingsflügels und isolierte es [Plata-Nazar and Jankowska, 2011].

1941 konnte Purmann zeigen, dass verschiedene Insektenpigmente jeweils eine gemeinsame Pteridin-Einheit enthalten. Der Name ist aus dem Griechischen (pteron: Flügel) entlehnt [Wachter, 2011]. Pteridin-Pigmente kommen in der Natur weit verbreitet vor (Amphibien, Reptilien, Fische) und werden als Farbstoff vor allem in Schmetterlingen und Insekten, in Säugetieren nur in geringen Mengen gefunden [Pfleiderer, 1994] [Plata-Nazar and Jankowska, 2011].

1963 isolierten Rembold und Buschmann aus 2000 Bienenlarven Neopterin als 2-Amino-4-Hydroxy-6-(D-erythro-1,2,3-trihydroxypropyl)-Pteridin [Rembold, H. and Buschmann, L., 1963].

Sakurai und Goto fanden 1967 auch beim Menschen in 500 l gesammeltem Urin kleine Mengen Neopterin [Sakurai and Goto, 1967].

Beim Menschen wurde ein Zusammenhang zu zellvermittelter Immunantwort Anfang der 80er Jahre erkannt [Plata-Nazar and Jankowska, 2011].

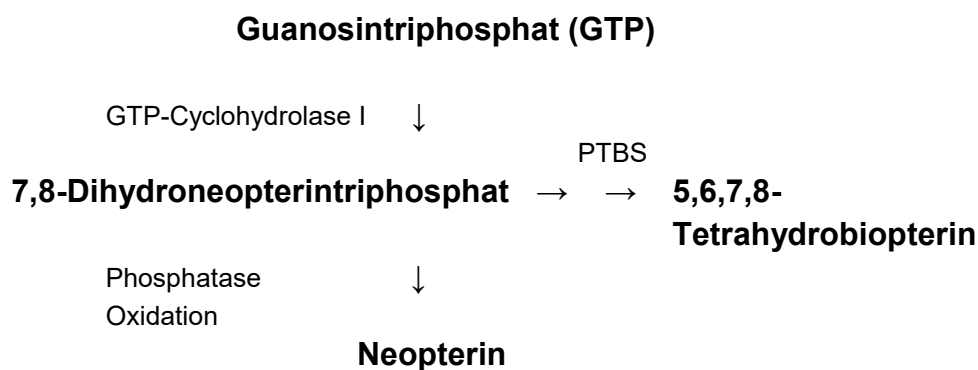
### 1.3.2.2 Biosynthese

1982 und 1983 wurde entdeckt, dass die Produktion von Neopterin von aktivierten T-Zellen ausgeht [Huber et al., 1983]. Makrophagen wurden über aktivierte T-Zellen vor allem unter Kontrolle von IFN- $\gamma$  zur Ausschüttung großer Mengen Neopterin aktiviert [Huber et al., 1984]. IFN- $\gamma$ , wie unter 1.2 bereits ausgeführt, ist ein wichtiges Zytokin der zellulären (TH1-vermittelten) Immunantwort. Die erhöhte Ausschüttung von Neopterin lässt sich in Körperflüssigkeiten nachweisen [Widner et al., 2002].

Eine Studie von Wirleitner et al. zeigte unter in vitro Bedingungen, dass auch kultivierte, von Monozyten abgeleitete dendritische Zellen im Schnitt 3,5 nmol/l Neopterin ausschütten mit signifikanter Erhöhung nach Stimulation mit IFN- $\gamma$ . Vergleichbar geschah dies auch (im Unterschied zu Monozyten/Makrophagen) nach Stimulation mit IFN- $\alpha$  und IFN- $\beta$ . Ferner konnten Lipopolysaccharide die Synthese von Neopterin verbessern, wohingegen TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-10 und IL-18 keine Stimulation bewirkten [Wirleitner et al. 2002].

### Abbildung 2

#### Synthese von Neopterin



#### Aus Fig. 1 [Widner et al., 2002]

(ohne Strukturformel für Neopterin übernommen); Beschreibung im folgenden Text.

PTBS          6-Pyruvoyl-Tetrahydropterin Synthase  
GTP          Guanosintriphosphat

Wie **Abb. 2** veranschaulicht, wird der Imidazol-Ring von **Guanosintriphosphat (GTP)**, welches den Ausgangspunkt der Biosynthese der Pteridine darstellt, von dem Enzym *GTP-Cyclohydrolase I* gespalten und in weiteren Schritten (nach Amadori-Umlagerung), **7,8-Dihydroneopterintriphosphat** als erstes isolierbares Zwischenprodukt gebildet [Wachter, 2011]. Dieses dient als Ausgangssubstrat zur Bildung von **5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin**. In menschlichen Monozyten/Makrophagen existiert ein relativer Mangel an *6-Pyruvoyl-Tetrahydropterin Synthase (PTBS)*, weshalb der Stoffwechselweg zur Bildung von **Neopterin** im Vergleich zu Biopterin-Derivaten (über *Dephosphorylierung* und *Oxidation*) verstärkt abläuft [Widner et al., 2002].

Neopterin zeichnet sich (im Gegensatz zu den Derivaten 7,8-Dihydroneopterin oder 5,6,7,8-Tetrahydroneopterin) durch eine stark fluoreszierende aromatische Ringstruktur aus. 6-D-Erythro-Neopterin ist die häufigste biologische Form.

Neopterin kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Die Ausscheidung erfolgt unverändert renal. Einfluss von Sonnenlicht führt zum Abbau [Plata-Nazar and Jankowska, 2011]. Eine spezifische Funktion von Neopterin ist nicht nachgewiesen. Die Rolle von Neopterin und seiner Derivaten konnte bisher noch nicht vollständig geklärt werden [Widner et al., 2002].

### **1.3.2.3 Rolle als Marker bei oxidativem Stress**

Es wurden Zusammenhänge zwischen Neopterinspiegel und Aktivität von Makrophagen, die über aerobe und anaerobe zytotoxische Prozesse Mikroorganismen intrazellulär abtöten können, erkannt. Eine erhöhte Sekretion von Neopterin geht mit erhöhter Produktion von reactive oxygen species (ROS) und niedrigen Serumspiegeln von Antioxidantien einher. Aus diesem Grund dient Neopterin zur Abschätzung von oxidativem Stress [Plata-Nazar and Jankowska, 2011] [Widner et al., 2002].

Im Falle einer Fehlregulation der ROS-Aktivität können unter anderem Wasserstoffperoxid und Hydroxid-Radikale ( $\text{OH}^-$ ) als wichtige Vertreter von ROS zu Zellschäden bis hin zu karzinogenen Veränderungen oder Entwicklung anderer Erkrankungen führen. Es wird beschrieben, dass ROS-Aktivität in normale physiologische Prozessen eingebunden ist und unter anderem eine Rolle in Immunantwort, Apoptose und in Verbindung mit Wachstumsfaktoren spielt [Seifried et al., 2007] [Finkel, 2011].

In einer 2003 publizierten Studie von Frick et al. wurde unter anderem die Serumkonzentration von Neopterin und Peroxiden bei Patienten mit unterschiedlicher Form von Demenz untersucht. Es fand sich neben signifikant erhöhter Werte für Neopterin und Peroxiden im Vergleich zu Kontrollen auch eine positive Korrelation für das Alter der Patienten und der Konzentration von Peroxiden und Neopterin. Ein erhöhter Bedarf an Antioxidantien in neurodegenerativen Erkrankungen wurde vermutet und angestiegene Werte von Neopterin in Zusammenhang mit Aktivierung des Immunsystems und vermehrtem oxidativem Stress interpretiert [Frick et al., 2003].

Untersuchungen von Hoffmann et al. in glatten Gefäßmuskelzellen ergaben einen stimulierenden Effekt von Neopterin auf Stickoxidsynthase (iNOS)-Genexpression über ebenfalls aktivierenden Effekt von Neopterin auf Nuklear Faktor- $\kappa$ B. Die weitere Beobachtung, dass antioxidative Behandlung der Zellen diesen Effekt vollständig unterdrückte, ließ vermuten, dass Neopterin über Änderung des Redox-Zustandes intrazellulär regulierend wirkt [Hoffmann et. al, 1996].

Baier-Bitterlich et. al konnten 1995 in vitro einen Zusammenhang zwischen hohen Konzentrationen von 7,8-Dihydroneopterin und gesteigerter Apoptose in Anwesenheit von TNF- $\alpha$  unter verstärkter Bildung von reaktiven Sauerstoffzwischenprodukten feststellen. Niedrigere Konzentrationen von Neopterin- und 7,8-Dihydroneopterin wirkten als Radikalfänger und könnten somit TNF-vermittelte Apoptose hemmen [Baier-Bitterlich et al., 1995].

Widner et al. fassen zusammen, dass Neopterin im Rahmen der Abwehrreaktion von aktivierten Monozyten/Makrophagen pro-oxidative Vorgänge wohl fördert. Gleichzeitig mag es die redox-sensitiven intrazellulären Signalübertragungswege beeinflussen, indem es beispielsweise die Expression von Nuklear Faktor- $\kappa$ B veranlasst oder Apoptose vorantreibt [Widner et al., 2002].

#### **1.3.2.4 Rolle als biochemischer Marker in vivo**

Hausen et al. geben einen Überblick über zahlreiche durchgeführte Studien, welche Neopterin in seiner Rolle als biochemischen Marker in vivo in einem weiten Spektrum von Erkrankungen (unter anderem vor allem virale Infektionserkrankungen, Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, autoimmune Thyreoiditis, Sarkoidose, Zöliakie und Multiple Sklerose, aseptische Meningoenzephalitis und maligne Erkrankungen) aufzeigen. Die durch Messung von Neopterin in Körperflüssigkeiten gewonnenen Informationen über den aktuellen Stand

zellvermittelter Immunität in vivo können nicht leicht durch andere Methoden erzielt werden [Hausen et al., 1989].

### **Klinischer Nutzen**

Neopterin gilt als klinischer Marker für Aktivierung des Immunsystems und als nützlich für das Monitoring von Infektionserkrankungen. Erhöhte Serumkonzentrationen werden bei Beteiligung von zellulär vermittelter Immunantwort gefunden. Die Bestimmung von Neopterin wird klinisch angewandt bei Infektionserkrankungen, Onkologie, Rheumatologie, Transplantationsmedizin, Transfusionsmedizin, Kardiologie, Neurologie und vielen andere Bereichen [Plata-Nazar and Jankowska, 2011].

Studien über Neopterin zeigten Zusammenhänge zu erhöhten Spiegeln und schlechterer Prognose bei Karzinompatienten, ferner zeigten sich erhöhte Spiegel von Neopterin bei Fortschreiten der Erkrankung bei an Humanem-Immundefizienz-Virus (HIV) Erkrankten mit prädiktivem Wert [Fuchs et al., 1988].

Neopterin kann bestimmt werden in Serum, Urin, CSF, Synovialflüssigkeit, Speichel, Aszites, Galle und Magensaft [Plata-Nazar and Jankowska, 2011].

Erhöhte Spiegel von Neopterin bei einer Patientin mit fortgeschrittener Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung und Patienten mit Alzheimer-Erkrankung zeigen die Beteiligung von zellvermittelter Immunreaktion. Über Stimulation durch IFN- $\gamma$  wird in zahlreichen ZellenIDO induziert. Diese baut über den Kynureninstoffwechselweg Tryptophan ab. Neben vermehrtem Abbau von Tryptophan wird bei Erkrankungen mit zellulärer Immunaktivierung auch eine erhöhte Bildung von Neopterin beobachtet [Widner et al., 2002]. Auch Müller führt aus, dass erhöhte Werte von Neopterin auf eine Beteiligung entzündlicher Prozessen in der Pathophysiologie der MD hinweisen und somit einen Marker für Aktivierung des Immunsystems darstellen. Damit könnte Neopterin auch ein Kandidat für einen Immunmarker in Bezug auf MD sein [Müller, 2014].

Inwieweit die Ergebnisse vorliegender Studie in diese Richtung weisen, wird unter 5.2.2.2 auch unter Einbezug der Studienlage hinsichtlich des Zusammenhangs von Depression und Neopterin diskutiert.

### **1.3.3 (Soluble) Interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 ((s)ICAM-1)**

#### **1.3.3.1 Einteilung, Struktur und Funktion**

##### **Einteilung**

Bei ICAM-1 (= intercellular adhesion molecule-1) handelt es sich um ein Zelloberflächen-Glykoprotein, das zunächst als monoklonaler Antikörper, der Phorbol-ester-stimulierte Aggregation von Leukozyten hemmt, definiert wurde [Dustin et al., 1986].

ICAMs gehören strukturell der Immunglobulin-Superfamilie an. Es wurden 5 ICAMs (ICAM 1-5) identifiziert, die gemeinsame Strukturen aufweisen [Hubbard and Rothlein, 2000]. Beim Menschen ist das ICAM-1-Gen auf Chromosom 19 lokalisiert [Greve et al., 1989].

##### **Struktur**

ICAM-1 besteht aus 5 Ig-like Domänen (D1-D5), einer kurzen transmembranen Region und einer kleinen Carboxyl-terminierten zytoplasmatischen Domäne (siehe Abb. 3). Normal bindende Liganden sind 2 Integrine: Leukozyte function-associated antigen-1 (LFA-1) und macrophage-1 antigen (Mac-1) [Bella et al., 1998].

Die Bindung zwischen ICAM-1 und LFA-1 findet vor allem zwischen der D1- Domäne und der Insertion (I)- Domäne (auf LFA-1) und die Bindung zwischen ICAM-1 und Mac-1 findet zwischen der D3- Domäne und der I-Domäne (auf Mac-1) statt.

Ferner binden die Hauptgruppe der Serotypen des Rhinovirus an die D1-Domäne [Bella et al., 1998]. Diese Bindung ermöglicht dem Virus, in die Wirtszelle einzudringen [Rossmann, 1994].

Von Plasmodium falciparum infizierte Erythrozyten erlangen ebenfalls die Fähigkeit, an Endothelzellen an D1- Domäne zu binden. Dies ist der 1. Schritt, der zu schweren Komplikationen und zerebraler Malaria führt. Die Bindungsstelle von ICAM-1 für Plasmodium falciparum infizierte Erythrozyten überlappt nach Berendt mit der LFA-1 Bindungsstelle, unterscheidet sich jedoch von den LFA-1, Mac-1 und human major-type Rhinovirus-Bindungsstellen [Berendt et al., 1992] [Ockenhouse et al., 1992].

Fibrinogen ist ebenfalls in der Lage, an die D1-Domäne von ICAM-1 zu binden [Bella et al., 1998]





ICAM-1 wird in zahlreichen Zelltypen, einschließlich Leukozyten und Endothelzellen exprimiert. Die Induktion erfolgt zellspezifisch über verschiedene Zytokine (TNF- $\alpha$ , IL-1 und IFN- $\gamma$ ) und wird gehemmt durch Glukokortikoide [Van de Stolpe and Van der Saag, 1996].

Eine Färbung und somit Darstellung von ICAM-1 war in vaskulären Endothelzellen in T-Zell-Bereichen von Lymphknoten und reaktiven hyperplastischen Tonsillen besonders intensiv [Dustin et al., 1986].

Insgesamt agiert ICAM-1 nicht nur als Leukozyten-Adhäsionsmolekül, sondern ist auch direkt an Entzündungsprozessen in den Wänden der Blutgefäße beteiligt. Es aktiviert Endothelzellen und steht in Verbindung mit der Vermehrung arteriosklerotischer Plaques. Bei Arteriosklerose zeigt sich eine erhöhte Expression von ICAM-1 [Lawson and Wolf, 2009].

Wie bereits beschrieben, ist ICAM-1 ein Bestandteil von Endothelzellen, welche über Lymphozyten-Attachement durch Bindung an das Integrin LFA-1, das auf Leukozyten präsent ist, die Migration dieser Zellen an Orte der Infektion erleichtern. Durch die Interaktion von LFA-1 und auch MAC-1 mit ICAM-1 und dem Formieren eines ICAM-1 Multimers wird in der Zellmembran Signaltransduktion initiiert. Diese kann zu Beeinflussung von entzündlichen Prozessen (über Leukozyten) und Immunprozessen (Produktion von Zytokinen) führen [Rieckmann et al., 1993] [Hubbard and Rothlein, 2000].

Neben der Rolle bei der Einwanderung von (aktiven) Leukozyten in infiziertes Gewebe wird eine mögliche pathogene Bedeutung in der Infektion mit Rhinoviren beschrieben [Van de Stolpe and Van der Saag, 1996]. In dem Zusammenhang beschreibt Staunton, dass die ICAM-1 Kontaktstellen zu LFA-1 und Rhinoviren ähnlich oder gleich sind [Staunton et al., 1989].

Veränderung der Expression von ICAM-1 kann vor allem durch Eingreifen in normale Immunfunktionen neben Arteriosklerose in einer Reihe anderer Erkrankungen eine Rolle spielen. Genannt werden maligne und viele entzündliche Erkrankungen (z.B. Autoimmun-Erkrankungen), Ischämie, einige neurologische Erkrankungen und allogene Organtransplantationen. Hieraus könnten sich therapeutische Möglichkeiten in der Zukunft ergeben [Van de Stolpe and Van der Saag, 1996].

Eine lösliche Form, sICAM-1 (= soluble ICAM-1), findet sich in verschiedenen Körperflüssigkeiten [Lawson and Wolf, 2009]. Sie entsteht durch alternatives Spleißen und Abspaltung von membrangebundenem ICAM-1 durch Proteolyse. Im Rahmen

entzündlicher Prozesse mit Beteiligung von ICAM-1 kommt es in Endothelzellen zu Freisetzung der Ektodomäne von ICAM-1, die dann als sICAM-1 zirkuliert. Da in vitro Studien eine direkte Korrelation zwischen abgetrenntem sICAM-1 und membrangebundenem ICAM-1 zeigten, wird davon ausgegangen, dass Hochregulation von ICAM-1 im Gehirn mit erhöhten Blut- und CSF-Spiegeln von sICAM-1 einhergeht [Müller, 2019].

Lösliches und membrangebundenem ICAM-1 stellen ein funktionales System dar. Weitere Erkenntnisse der immunregulatorischen Funktion sind notwendig, um die pathophysiologische Bedeutung in zahlreichen Erkrankungen besser zu erfassen [Van de Stolpe and Van der Saag, 1996].

### **1.3.3.2 Rolle in neuronalem Gewebe**

In vitro kam es bei der Untersuchung von Endothelzellen der kleinen Gefäße des menschlichen Gehirns unter anderem durch Stimulation mit Lipopolysacchariden und Zytokinen (IFN- $\gamma$ ) zu vermehrter Expression von ICAM-1 in Abhängigkeit von Konzentration und Dauer der Exposition. Eventuell sind diese Befunde relevant in Bezug auf entzündliche und demyelinisierende Prozesse im Zentralnervensystem [Wong and Dorovini-Zis, 1992].

Untersuchungen von Hess et al. ergaben einen Anstieg von mRNA-Transkripten von ICAM-1 in menschlichen mikrovaskulären Endothelzellen des Gehirns während der Reoxygenierung nach induzierter Hypoxie [Hess et al., 1994]. Im Rahmen der Untersuchung des Gehirns von 11 an ischämischem Apoplex verstorbener Menschen konnten im Infarktgebiet 15 Stunden nach dem Ereignis Granulozyten beobachtet werden. Ferner fand sich im Vergleich zur nicht vom Infarkt betroffenen Hemisphäre signifikant mehr ICAM-1 (bis zu 98% der Mikrogefäße waren nach 1,8 Tagen im Sinne eines Nachweises von ICAM-1 angefärbt). Es wurde ein möglicher Zusammenhang von ICAM-1-Expression und chemotaktischen Faktoren, die in den ersten 3 Tagen zu Infiltration von Granulozyten führten, vor dem Hintergrund therapeutischer Ansätze diskutiert (Antikörperinfusion, um ICAMs zu blockieren und über Leukozyten induzierten Schaden nach Apoplex zu vermindern) [Lindsberg et al., 1996].

Untersuchungen in Blut und CSF von 123 Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen ergaben, dass sICAM-1 ein zuverlässiger Marker für Entzündungsprozesse, die mit Störungen in der Blut-Hirn-Schranke einhergehen, ist [Rieckmann et al., 1993]. Neben der Bedeutung von ICAM-1 als Entzündungsmarker

auch für psychische Erkrankungen beschreibt Müller eine zentrale Rolle von ICAM-1 an der Blut-Hirn-Schranke. Diese spielt in der Pathologie psychischer Erkrankungen über die Regulierung der Ein- und Auswanderung von Molekülen, insbesondere von Bestandteilen des Immunsystems, eine wichtige Rolle in der Kommunikation des Immunsystems peripher und im ZNS [Müller, 2019].

Zusätzlich zu Endothelzellen kann ICAM-1 auch von anderen Zelltypen induziert werden, um an einer Immunantwort teilzunehmen. Es wurde auf Endothelzellen im Cerebrum, aktivierten Gliazellen und im Gehirn gebildeten Tumorzellen gefunden. Leukozyten können, nachdem sie die Blut-Hirn-Schranke überwunden haben, auf ICAM-1 im Gehirn treffen [Rieckmann et al., 1993]. Es kommt durch Einwanderung von Zellen der Immunabwehr (Makrophagen, Leukozyten) ins Gehirn zu weiterer Aktivierung des Immunsystems [Müller et al., 2009].

Da TNF- $\alpha$  ICAM-1 auf Endothelzellen hochregulieren kann, ist es wahrscheinlich, dass erhöhte sICAM-1 Spiegel in CSF von zerebralen oder meningealen Endothelzellen stammen. sICAM-1 kann durch Stimulation mit Lipopolysacchariden von zerebralen Endothelzellen in vitro freigesetzt werden, nicht jedoch in Blut- oder CSF-Zellen, die mit Lipopolysacchariden behandelt wurden. ICAM-1 spielt eine wichtige Rolle in Anfangsstadien von Autoimmun-Demyelinisierung [Rieckmann et al., 1993].

Unter Behandlung von Patienten mit TNF- $\alpha$  kam es zu einer Erhöhung von ICAM-1 Expression, ferner wurde eine Korrelation zwischen der Expression von ICAM-1 an vaskulären Endothelzellen im Gehirn und der Entwicklung von Depression gefunden. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass sICAM-1 an der Entwicklung einer TNF- $\alpha$  induzierten Depression beteiligt ist bei signifikant erhöhten Werten von ICAM-1 bei an Melanom erkrankten Patienten, die eine Depression entwickelten. Auch hier wurde vermutet, dass an der Entwicklung depressiver Symptomatik die Erhöhung der Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität beteiligt ist [Schaefer et al., 2004].

Im dorsolateralen präfrontal-Kortex wurde in Studien mit Positronen-Emissions-Tomographie ein verminderter Stoffwechsel bei depressiven Patienten gefunden. Post mortem Untersuchung des Gehirngewebes in diesem Bereich bei Patienten, die im späten Leben eine Depression entwickelt haben, ergab eine Erhöhung von ICAM-1 sowohl in der grauen als auch in der weißen Substanz im Vergleich zu Kontrollen. Es fand sich mehr Expression von ICAM-1 in der grauen, als in der weißen Substanz. Die Vermutung, dass die Expression von ICAM-1 durch ischämie-induzierte Entzündung verursacht wird, unterstützt die Gefäß-Depressions-Hypothese, die besagt, dass

Depression in höherem Alter mit Gefäßerkrankung einhergeht. Als Möglichkeit wird ferner diskutiert, dass es aufgrund der Depression selbst über die HPA-Achse und über Zytokine zu einer Erhöhung von ICAM-1 kommt. IL-1 und INF- $\gamma$  könnten über Stimulierung der HPA-Achse zur Hochregulation von ICAM-1 führen [Thomas et al., 2000].

Vor dem Hintergrund der Studienlage werden die Ergebnisse vorliegender Untersuchung für sICAM-1 (unter 5.2.2.3) in Bezug auf Depression diskutiert.

### **1.3.4 Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)**

#### **1.3.4.1 Einteilung, Struktur und Regulation**

##### **Einteilung**

Die große Gruppe der Proteasen erstreckt sich über den gesamten Bereich der Evolution und wird in 5 katalytische Hauptklassen eingeteilt, die neben der größten Gruppe der Metalloproteasen auch Serin-, Cystein-, Aspartat- und Threoninproteasen umfassen [Puente et al., 2003].

Gross und Lapiere berichteten 1962 über den Nachweis eines löslichen, kollagen-spaltenden Faktors in Zusammenhang mit der Metamorphose von Kaulquappen [Gross and Lapiere, 1962]. Später wurde eine große Gruppe klinisch relevanter Endopeptidasen entdeckt, die heute zur Gruppe der Matrix Metalloproteasen (MMP) mit 23 Mitgliedern beim Menschen zusammengefasst werden [Rodríguez et al., 2010]. Es handelt sich um extrazelluläre Matrixproteine. Bei einigen wurde auch intrazelluläre Aktivität nachgewiesen. Sie bilden die Hauptgruppe von Enzymen, die für Kollagen- und anderen Proteinabbau im EZR zuständig ist. Dieser spielt eine wichtige Rolle in vielen physiologischen Prozessen unter anderem in Entwicklung, Gewebeumbau und Reparatur und ist streng reguliert.

Beim Menschen wurden bisher 23 verschiedene MMPs identifiziert.

Die **Aufteilung** der MMPs erfolgt in folgende **6 Gruppen**:

Kollagenasen, Gelatinasen, Stromelysine, Matrilysine, Membran-Typ MMPs und nicht klassifizierte MMPs.

MMP-9 gehört zur Gruppe der **Gelatinasen** und wird auch Gelatinase B genannt. Sie wird am Genort 20q11.2-q13-1 synthetisiert. Die enzymatische Aktivität bezieht sich auf Gelatine, Kollagene (IV, V, VII, X, XIV), Elastin, Fibrillin und Osteonectin [Jabłońska-Trypuć et al., 2016].

## Struktur

Typische MMPs besitzen verschiedene Domänen (siehe Abbildung 4):

Sie bestehen für die meisten MMPs aus **Prä-Domäne** (entspricht **Signal-Sequenz** [Roeb, 2002]), **Propeptid-Domäne**, **katalytischer Domäne**, **Hinge-Region** und **Hämopexin-Domäne** [Jabłońska-Trypuć et al., 2016].

Das Amino-terminale **Propeptid** bedeckt die Zink beinhaltende **katalytische Domäne**. Über ein Cystein im Amino-terminalen Propeptid wird Zink über eine Schwefel Bindung in einem inaktiven Zustand gehalten. Lösen der Bindung („cystein-switch“) versetzt MMP in den aktiven Zustand. Bei **Aktivierung** erfolgt die **Abpaltung des Propeptids** [Vandooren et al., 2013] [Van Wart and Birkedal-Hansen, 1990] und der **Signal-Sequenz** [Roeb, 2002].

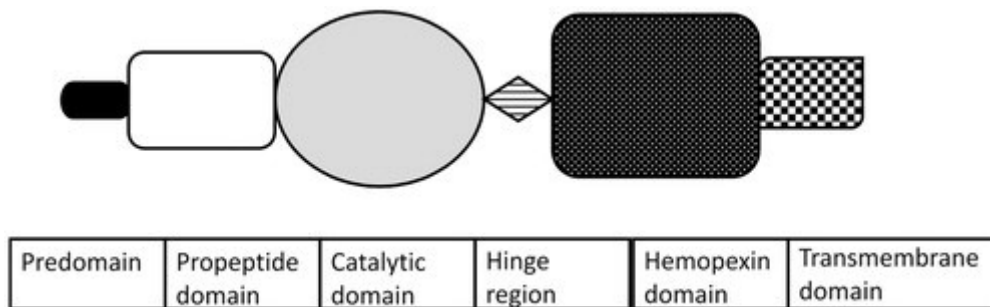
In der **katalytischen Domäne** befinden sich bei MMP-2 und MMP-9 Fibronectin Typ II-Domänen, die vermutlich der Verbesserung der Substrat-Bindung dienen. Zwischen der katalytischen und der Hämopexin-Domäne besitzt MMP-9 ferner eine Kollagen Typ V- like Domäne [Roeb et al., 2002].

Ein typisches MMP besitzt ferner ein **Linker-Peptid**, auch **Hinge-Region** genannt [Jabłońska-Trypuć et al., 2016]. Es dient der **Spezifität** entweder durch direkte Substratbindung oder durch Ausrichtung der Hämopexin- und der katalytischen Domäne [Roeb et al., 2002].

Die **Hämopexin-Domäne** dient als regulatorische Untereinheit [Roeb et al., 2002] und ist C-terminiert. Sie wird für die **Interaktion** mit anderen MMPs und dem Metallopeptidase-Inhibitor (tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP); TIMP-1 ist endogener Inhibitor von MMP-9) benötigt. Hämopexin-Domäne und Hinge-Region sind in MMP-7, MMP-26, MMP-23 nicht vorhanden [Jabłońska-Trypuć et al., 2016] [Hadler-Olsen et al., 2011].

## Abbildung 4

### Schematische Darstellung typischer Struktur von MMP



#### Übernommen von Tab. 1 [Jabłońska-Trypuć et al., 2016]

mit **Prä-Domäne** (*Signal-Sequenz* [Roeb, 2002]), **Propeptid-Domäne** (ca. 80 Aminosäuren), **katalytischer Domäne** (ca. 170 Aminosäuren), **Hinge-Region** (auch Linker-Peptid genannt; variable Länge) und **Hämopexin-Domäne** (ca. 200 Aminosäuren) [Jabłońska-Trypuć et al., 2016]. Eine **Transmembran-Domäne** (mit einer nicht separat dargestellten zytoplasmatischen Domäne) findet sich in Transmembran-MMPs (MMP-14, -15, -16-, -24) [Koch, 2007]. Die dargestellte **schematische Struktur** findet sich auch in **MMP-9 (ohne Transmembran-Domäne)**; zusätzlich weist MMP-9 in der katalytischen Domäne 3 Fibronectin Typ II Domänen sowie eine Kollagen Typ V-like Domäne zwischen der katalytischen und der Hämopexin-Domäne auf (in Abb. 5 nicht dargestellt; siehe auch Text oben) [Roeb et al., 2002].

#### Regulation

Verschiedene Regulationsmöglichkeiten finden über Transkription, Regulation von mRNA, Speicherung in Neutrophilen in sekretorischen Vesikeln mit der Möglichkeit einer schnellen (Minuten bis zu einer Stunde) oder langsameren Sekretion (6-12 Stunden) und Aktivierung extrazellulär über Proteasen und zahlreiche Inhibitoren statt. Eine indirekte Regulation wurde für MMP-1 und MMP-3 beschrieben, die die Expression von MMP-9 in Makrophagen durch Triggerung der Ausschüttung von TNF- $\alpha$  bewirken. Letzteres induziert COX-2 Expression und PGE2-Sekretion [Vandooren et al., 2013].

Zu den die Expression der MMPs fördernden Faktoren gehören pro-entzündliche Zytokine, Hormone und Wachstumsfaktoren (unter anderem transforming growth

factor und epidermalen Wachstumsfaktor). Zu den die Expression hemmenden Faktoren zählen Kortikosteroide, Retinsäuren, Heparin und IL-4.

Es findet eine direkte Aktivierung durch Aktivität von Proteasen (u.a. Plasmin, und Trypsin), und bestimmten MMPs statt. Aktivierung und Hemmung basieren auf einer Kaskade kontrollierter Prozesse [Jabłońska-Trypuć et al., 2016].

Nachdem MMP-9 sekretiert wurde, kann es ins Gewebe und den EZR diffundieren oder an der Oberfläche von Zellen an Rezeptoren binden.

Im Gehirn wurde MMP-9 in niedrigen Spiegel in zahlreichen Strukturen inklusive Hippocampus, Kleinhirn und zerebralem Kortex vor allem in Neuronen und im Vergleich dazu in verminderter Expression in Astrozyten und Mikroglia in vivo und in vitro nachgewiesen.

Nach Stimulation (z.B. mit Kainic-Säure) wurden deutlich erhöhte MMP-9 mRNA, Protein-Spiegel und enzymatische Aktivität beobachtet. Dieser Anstieg könnte von wohl vor allem neuronalen Zellen oder durch Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke eingewanderten Leukozyten und Makrophagen stammen [Vafadari et al., 2016] [Vandooren et al., 2013].

Unter den Substraten von MMP sind zahlreiche perizelluläre Proteine, die eine Rolle unter anderem in der Synaptogenese und synaptischen Plastizität spielen. MMPs können auch dazu beitragen, membrangebundenen TNF- $\alpha$  in ein potentes, lösliches Zytokin umzuwandeln. Dieses spielt in neurologischen Erkrankungen eine Rolle im Neuron-Glia Signalübertragungsweg. Am Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass MMP-9 die Physiologie in der Hippocampus-Region über Integrin-Rezeptoren beeinflusst bei gleichzeitigem Auftreten von Verhaltensdefiziten in Bezug auf vom Hippocampus abhängige Erinnerung [Nagy et al., 2006].

Ebenfalls Im Tierversuch mit Mäusen konnte in vivo ein Zusammenhang zwischen der Änderung der Menge von MMP-3 und MMP-9 in deren Hippocampus und räumlichem Lernen in der aktiven Lernphase gemessen werden. Eine Regulation findet wahrscheinlich über Neurotransmitter im Hippocampus und NMDA–Rezeptorfunktion statt [Meighan et al., 2006].

In kultivierten kortikalen Neuronen konnte nachgewiesen werden, dass es über einen Anstieg extrazellulärer Zink-Ionen zu Aktivierung von tropomyosin-related kinase (Trk)-Rezeptoren (vor allem TrkB) kommt. Es wurde ferner festgestellt, dass Trk-Aktivierung durch Zink extrazellulär über Aktivierung von Metalloproteasen vermittelt wird, die pro-BDNF aus Zellen freisetzen und zu mature-BDNF umwandeln [Hwang et al., 2005].

Der Wachstumsfaktor BDNF spielt eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung und Überleben von Neuronen sowie in synaptischer Plastizität. Es gibt Hinweise, dass BDNF involviert ist in Depression (Expression von BDNF ist vermindert bei depressiven Patienten). Veränderungen des Rezeptors TrkB und einer Variante (TrkB.T1) wurden in Zusammenhang mit Depression und Suizidalität gebracht. Auch über epigenetische Modulation der Rezeptoren in Zusammenhang mit Depression wird berichtet [Dwivedi, 2009].

Wie auch Tsuchimine [Tsuchimine et al. 2015] in seiner Untersuchung von weiblichen Kindern und Jugendlichen aufgreift, findet sich in mehreren Studien ein Zusammenhang zu erniedrigten Spiegeln von (mature-) BDNF und Depression bei Erwachsenen [Sen et al., 2008] [Castrén and Kojima, 2017] [Yoshida et al., 2012] [Molendijk et al., 2011], während Tsuchimine bei Kindern und Jugendlichen keinen signifikanten Unterschied von BDNF-Serumspiegeln im Vergleich zu Kontrollen fand.

#### **1.3.4.2 Physiologie und pathologische Rolle**

Für die Gruppe der Metzincin-Metalloproteinasen, der auch MMP-9 zugeordnet ist, wurde lange nur abbauende Enzymtätigkeit im EZR angenommen. Unter Einbezug der Beobachtung von TIMPs in die Forschung wurden feine Modulationsprozesse in sowohl physiologischen als auch pathologischen Prozessen des Nervensystems deutlich [Rivera et al., 2010].

MMPs sind über ein komplexes Protease-Regulationssystem als Schlüsselkomponente bei Säugetieren von der Embryonalentwicklung an direkt involviert in fast alle den Gewebeumbau betreffende biologische Prozesse.

Es besteht unter anderem eine Beteiligung an Knochenumbau, Angiogenese, Regulation von extrazellulärer Matrix in Synthese und Umbau, Zellmigration mit Abbau extrazellulärer Barrieren vor allem über komplexe Signaltransduktionswege, Metastasen-Bildung, Zellproliferation, Tumorwachstum, Apoptose, Entzündungsprozessen, angeborener Immunität und Wundheilung [Rodríguez et al., 2010].

Erhöhung der Werte für MMP-9 wurde bei zahlreichen körperlichen Erkrankungen, wie auch Koronarer Herzerkrankung (KHK) [Konstantino et al., 2009], Neoplasien [Sier et al., 1996] [Zheng et al., 2006], Multipler Sklerose [Waubant et al., 1999] [Javaid et al., 2013] und Migräne gefunden mit höchsten Spiegeln 2-4 Tage nach dem letzten Anfall. Eine abnorme Blutgefäßpermeabilität wurde diskutiert [Imamura et al., 2008]. Erhöhte



Werte waren mit schlechterer Prognose und verstärkter Krankheitsprogression vergesellschaftet.

Auch beim Guillain-Barré Syndrom korrelierte die Höhe von MMP-9 mit dem Ausmaß der Erkrankung. Eine wichtige Rolle in der Pathogenese wurde vermutet [Creange et al., 1999].

Es wurde Aktivierung von MMP-9 im Gehirn bei neuronalen Erkrankungen mit intensiver neuronaler und glialer Depolarisation wie Apoplex, Kopftrauma und Migräne gemessen und als mögliche Ursache eine Störung der Blut-Hirn-Schranke durch MMP-9 abhängige Mechanismen angenommen [Gursoy-Ozdemir et al., 2004].

Neben der Fähigkeit zur Störung der Blut-Hirn-Schranke mit Erleichterung der Einwanderung von Leukozyten scheint auch die Beteiligung an Immunantwort und Entzündungsreaktionen unter anderem über Aktivierung von Zytokinen und Chemokinen in Gehirnerkrankungen vorrangig eine Rolle zu spielen [Vafadari et al., 2016].

Der Zusammenhang von MMP-9 und Depression findet sich im Vergleich zu anderen Erkrankungen in weniger Studien untersucht.

Bei bipolaren Patienten ergaben sich Befunde, dass 24,5% Migräne als komorbide Erkrankung aufwiesen [Ortiz et al., 2010], welche ebenfalls mit erhöhten MMP-9 Werten vergesellschaftet ist [Imamura et al., 2008]. Ferner besteht bei bipolar Erkrankten auch ein erhöhtes Risiko für KHK. Dies zeigt eine Untersuchung an bipolar und unipolar Erkrankten, die beide ein erhöhtes Suizidrisiko aufweisen. Als häufigste Todesursache in beiden Gruppen fanden sich allerdings kardiovaskuläre Erkrankungen [Ösby et al., 2001].

Untersuchungen zum Polymorphismus von MMP-2-, MMP-7-, MMP-9- und TIMP-2- Genen zeigten wichtige Zusammenhänge zur Entwicklung von Depression [Bobińska et al., 2016]. Gemeinsamkeiten bei Untersuchungen an bipolar, insbesondere bipolar II erkrankten Patienten zum Polymorphismus des MMP-9 Gens ergaben Hinweise auf dessen Beteiligung an der Pathogenese der Erkrankung [Rybakowski et al., 2009].

In einer Multianalyse wurde eine Vielzahl biologischer Marker (bis zu 79 Proteine einschließlich Zytokine und Chemokine) hinsichtlich Depression und Schizophrenie untersucht. Es fanden sich für depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen vor allem signifikante Unterschiede für Insulin und MMP-9 [Domenici et al., 2010].

Snitker beschreibt MMP-9 als zunehmend wichtig erscheinenden Biomarker für mit Entzündungsprozessen in Verbindung stehende Erkrankungen und eine signifikante Korrelation von zirkulierendem MMP-9 und der Anzahl weißer Blutkörperchen in Zusammenhang mit der Untersuchung von Rauchern. Die Ergebnisse sprachen für weiße Blutkörperchen als Haupt-Entstehungsort für zirkulierendes MMP-9 [Snitker et al. 2013].

MMP-9 Messungen wurden auch in Zusammenhang mit Studien, die sich mit der Rolle von BDNF im Rahmen depressiver Erkrankungen befassten, durchgeführt [Mizoguchi et al., 2011] [Yoshida et al., 2012]. Sie werden zusammen mit oben erwähnten Studien sowie einer Untersuchung depressiver Patienten in Zusammenhang mit Entzündungszeichen am Zahnfleisch [Johannsen et al., 2007] unter 5.2.2.4 weiter ausgeführt.

## 2 Fragestellung

In zahlreichen Studien wurden, ausgehend von einer Beteiligung entzündlicher Prozesse an der Pathogenese der Depression eine Erhöhung pro-entzündlicher Komponenten des Immunsystems, wie IL-6, CRP und TNF- $\alpha$  festgestellt [Müller, 2014].

Neopterin, sICAM-1 und MMP-9 sind ebenfalls gut untersuchte Immunparameter, die an entzündlichen Prozessen beteiligt sind und in vielen Erkrankungen in erhöhter Konzentration nachgewiesen wurden. 5-HIAA gibt als Abbauprodukt von Serotonin indirekt Aufschluss über die Beteiligung des Neurotransmittersystems.

In vorliegender Studie soll nun über eine Verlaufsbeurteilung der Serumwerte für 5-HIAA, Neopterin, sICAM-1 und MMP-9 an einer stationär und tagesklinisch psychotherapeutisch behandelten Patientengruppe die Beteiligung entzündlicher Prozessen in MD untersucht werden.

Um Störgrößen auszuschließen, wurden Patienten ausgewählt, die hinsichtlich antientzündlich wirkender und antidepressiver Medikation unbehandelt waren (siehe 3.1).

Neben der Bestimmung der Serumwerte genannter Parameter zu Beginn und Ende der Therapie soll zu diesen Zeitpunkten zudem über psychometrische Testverfahren die depressive Symptomatik erfasst und statistische Zusammenhänge auch in Bezug auf verschiedene, in Gruppen zusammengefasste Therapierichtungen untersucht werden.

## 3 Material und Methoden

### 3.1. Studienkollektiv

Es wurden von Oktober 2011 bis Dezember 2013 insgesamt 63 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Die Patientenrekrutierung wurde neben meiner Person (Klinik Roseneck) von 2 weiteren Doktorandinnen an folgenden Kliniken durchgeführt:

#### Zentrum 1:

Psychosomatische Klinik Windach-Ammersee  
Tagesklinik Westend  
Prof. Dr. Dr. M. Zaudig  
Westendstraße 193/ Elsenheimer Straße 48  
80686 München

#### Zentrum 2:

Schön Klinik Roseneck  
Chefarzt Prof. Dr. U. Voderholzer  
Psychosomatische Klinik  
Am Roseneck 6  
83209 Prien am Chiemsee

#### Zentrum 3:

Psychosomatische Klinik Windach-Ammersee  
Prof. Dr. Dr. M. Zaudig  
Schützenstraße 100  
86949 Windach

Die Patientenrekrutierung der 63 Patienten verteilte sich wie folgt:

|            |    |           |
|------------|----|-----------|
| Zentrum 1: | 7  | Patienten |
| Zentrum 2: | 15 | Patienten |
| Zentrum 3: | 41 | Patienten |

## **Ein-/ Ausschlusskriterien:**

### Einschlusskriterien:

1. Vorliegen einer Major Depression nach DSM-IV- Kriterien (unipolar oder bipolar)
2. BDI > 10
3. Keine Psychopharmakotherapie für mindestens 6 Wochen
4. Indiziertes (z.B. der Patient möchte unterbrechen) Abbrechen der antidepressiven Therapie mit einer folgenden 2 wöchigen Absetzphase
5. Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren
6. vorliegende Einverständniserklärung

### Ausschlusskriterien:

1. Psychotische Depression, Drogen- oder Alkoholabhängigkeit, schizoaffektive Störungen, Schizophrenie, Zwangsstörung, Essstörung, Posttraumatische Belastungsstörung oder Borderline-Persönlichkeitsstörung
2. Bekannte aktuell nicht kompensierte systemische Erkrankung (z.B. systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis)
3. Bekannte dekompensierte Stoffwechselerkrankung
4. Adipositas ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ )
5. Schmerzmedikation
6. Bekannte andere signifikante dekompensierte somatische/neurologische Erkrankungen
7. Zwischenzeitlich suizidales Verhalten
8. Gebrauch jeglicher psychopharmakologischer Medikation außer Zopiclon, Zolpidem und Lorazepam

9. Aktueller oder früherer (letzter Monat) Gebrauch von somatischer Medikation, die die Stimmung oder das Immunsystem (zum Beispiel Kortikosteroide, antientzündliche Medikation, immunsuppressive Medikation) beeinflusst
10. Aktuelle oder kürzlich zurückliegende (letzter Monat) schwerwiegende Infektion oder entzündliche Erkrankung
11. Frauen, die schwanger sind, stillen oder in den letzten 6 Monaten entbunden haben
12. Aktuelles oder kürzlich zurückliegendes körperliches Trauma
13. Indikation für medikamentöse Therapie wurde vom behandelnden Arzt gestellt

Im Stations- und Tageskliniksetting wurden an die Stationsärzte Informationen über die Studie weitergegeben, mit deren Hilfe depressive Patienten rekrutiert wurden. Anhand medizinischer Unterlagen, einem Anamnesebogen für Patienten zur Selbstauskunft (siehe Anhang) und einem Anamnesebogen V1/V2 (siehe Anhang) wurde die Krankengeschichte erhoben. Zur Erfassung depressiver Symptomatik und komorbider Erkrankungen wurde eine Befragung mittels M.I.N.I. (siehe 3.2.6) und BDI (siehe 3.2.1) eingesetzt. Im Falle eines möglichen Studieneinschlusses des Patienten wurde dieser mündlich und schriftlich aufgeklärt und bei vorliegender schriftlicher Einverständniserklärung in die Studie aufgenommen.

Die Blutabnahme zu Visit 1 (= V1; Baseline) fand bei Aufnahme statt. Für Patienten, die ihre antidepressive medikamentöse Therapie kurz vor Aufnahme absetzten oder bei Aufnahme absetzen wollten und bei denen dies vertretbar erschien, wurde, um medikamentöse Effekte zu vermeiden, die Blutentnahme erst 2 Wochen nach Beendigung der Medikation durchgeführt. Die Blutabnahme bei Visit 2 folgte in einem Abstand von mindestens 4 Wochen am Ende der Therapie.

Im Anamnesebogen zur Selbstauskunft wurden systemische Erkrankungen (wie Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis), neurologische Erkrankungen, Diabetes mellitus (mit Frage nach Blutzuckerwerten), Infektionen oder entzündliche Erkrankungen, Einnahme eines Antibiotikums oder Auftreten eines körperlichen Traumas jeweils in Bezug auf den letzten Monat abgefragt. Die Anamnese wurde hinsichtlich regelmäßiger Medikamenteneinnahme (Einnahme von Cortison, Chemotherapie, Zytostatika oder anderer Medikation mit Einfluss auf das

Immunsystem, regelmäßige Schmerzmitteleinnahme) und gegebenenfalls durch Frage nach Stillen oder Entbindung in den letzten 6 Monaten ergänzt.

Ferner erfolgte eine ausführliche Erfassung demographischer Daten (unter anderem Alter, Beruf, Partnerschaft, Rauchen) sowie medizinischer Vorgeschichte (somatische Erkrankungen mit Operationen, psychiatrische Vorerkrankungen, stationäre und teilstationäre Aufenthalte in psychiatrischen und/oder psychosomatischen Kliniken, aktuelle und eventuell zurückliegende Medikation) sowie Vitalparameter (Blutdruck, Puls), Größe und Gewicht jeweils zum Zeitpunkt V1 und V2.

Ebenfalls wurden die unter 3.2 erläuterten psychometrischen Tests (BDI, M.I.N.I., PSS, PSQI, MADRS, HAMD-17) erhoben.

#### Zusammenfassung für V1:

Erhebung der Vitalparameter (RR, Puls), Größe, Gewicht, Nikotinkonsum

Erhebung einer Anamnese mittels Anamnesebogen

Fragebogenerhebung (BDI, M.I.N.I., PSS, PSQI, MADRS, HAMD-17)

Blutabnahme

#### Zusammenfassung für V2:

Erheben der Vitalparameter (RR, Puls), Gewicht, Nikotinkonsum, Medikationseinnahme im Verlauf

Anamneseerhebung für nachteilige Ereignisse

Fragebogenerhebung (BDI, PSS, PSQI, MADRS, HAMD-17)

Blutabnahme

## 3.2. Beurteilung depressiver Symptomatik

### 3.2.1 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Der BDI ist ein zur Selbstbeurteilung eingesetzter Fragebogen zur Erfassung des Vorhandenseins und des Schweregrades depressiver Symptomatik. Abgefragt wird über 21 Items affektive, kognitive und somatische Symptomatik.

Zu jedem Item soll sich der Patient für eine von 4 Aussagen unterschiedlichen Schweregrades in Bezug auf die letzte Woche bis einschließlich zum Zeitpunkt der Testerhebung entscheiden.

Die jeweilige Bewertung von 0-3 Punkten ergibt durch Addition einen BDI Summenwert (maximal 63 Punkte).

Schaipp beschreibt folgende, (von Hautzinger vorgeschlagene) **Grenzwerte** als praktikabel:

Werte **unter 11 Punkten** werden als **unauffällig**,

Werte **zwischen 11 und 17 Punkten** als **mild bis mäßig ausgeprägte** depressive Symptomatik bewertet.

**Ab** einem Summenwert von **18** besteht **klinische Relevanz**

[Schaipp, 2001].

### 3.2.2 Cohen`s Perceived Stress Scale (PSS)

Es handelt sich um ein Instrument zur Bewertung von Stress. Es beinhaltet Fragen nach Gefühlen und Gedanken in Bezug auf den letzten Monat mit der Aufforderung, die Häufigkeit des Auftretens einzuschätzen mit „nie“, „fast nie“, „manchmal“, „häufig“, oder „sehr häufig“.

Die Auswertung erfolgt, indem die Items 4,5,6,7,9,10 und 13 positiv gewertet werden mit umgekehrter Wertung: 0 („nie“) wird mit 4 Punkten bewertet, 1 („fast nie“) mit 3 Punkten und so weiter. Es ergibt sich ein maximaler Summenwert von 56.

Werte **um** einen **Stresswert von 13** gelten als **mittleres**, Werte **ab 20** als **hohes Stressniveau** [Cohen et al., 1983] [Cohen et al., 1994].



### 3.2.3 Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)

Der PSQI ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung. Er erfasst Schlafqualität und Schlafstörungen über ein Intervall von einem Monat. 19 individuelle Fragen bilden 7 Komponenten: Subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum, Tagesmüdigkeit.

5 Fragen können vom Partner/Mitbewohner beantwortet werden (wenn vorhanden). In die Auswertung gehen nur die Selbstbeurteilungsfragen ein (bis auf die 19. Frage nach einem Partner/Mitbewohner).

Für die Auswertung steht ein gesondertes Auswertungsblatt zur Verfügung.

Die Komponenten können jeweils einen Wertebereich von 0-3 annehmen. Den Gesamtscore erhält man aus der Summe der Komponentenscores mit einem maximalen Wert von 21. Je höher der Wert, desto geringer die Schlafqualität. Ein empirisch bestimmter Cut-off-Wert unterscheidet „gute“ und „schlechte“ Schläfer:

|                                     |                |               |
|-------------------------------------|----------------|---------------|
| <b>„gesunde Schläfer“</b>           | <b>≤ 5</b>     | <b>Punkte</b> |
| <b>„schlechte Schläfer“</b>         | <b>6–10</b>    | <b>Punkte</b> |
| <b>„chronische Schlafstörungen“</b> | <b>&gt; 10</b> | <b>Punkte</b> |

[Buysse et al., 1989]

### 3.2.4 Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

Der MADRS ist ein Fremdbeurteilungsverfahren, welches depressive Symptome über einen vorab festgelegten Zeitraum (für die Studie für eine Woche vor Aufnahme erfragt) erfasst. Der MADRS besteht aus 10 Items zur Schweregradbestimmung des depressiven Syndroms bei Patienten mit einer diagnostizierten depressiven Störung.

Die Bewertung erfolgt auf einer 7-stufigen Skala von 0 bis 6. Gerade Skalenstufen sind verbal umschrieben. Die Bewertung basiert v.a. auf Aussagen des Patienten, jedoch sind auch andere zur Verfügung stehende Informationen mit einzubeziehen. Die angekreuzten Skalenstufen werden aufsummiert. Der Summenwert kann zwischen 0 und 60 liegen. Ein Manual existiert nicht, ebenso wenig Normwerte.

Nach Erfassen verschiedener Studien werden zur Schweregradbestimmung folgende Cut-off-Werte vorgeschlagen:

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>Werte von 0-8</b>              | <b>asymptomatisch</b>                                   |
| <b>Werte von 9-17</b>             | <b>geringe Symptomatik</b>                              |
| <b>Werte von 18-34</b>            | <b>mittelgradige Symptomatik</b>                        |
| <b>Werte <math>\geq</math> 35</b> | <b>schwergradige Symptomatik</b> [Strauss et al., 2004] |

### **3.2.5 Hamilton Rating Scale for Depression-17 (HAMD-17)**

Die 1960 von Hamilton publizierte Hamilton Depressions-Skala (HAMD-Skala) ist das bis dato meist verwendete psychometrische Fremd-Beurteilungsverfahren für Depression.

Es gibt unterschiedliche Versionen mit 17, 21 und 24 Items. Im Rahmen der Studie wurden 17-Items ausgewertet. Der Untersucher bewertet anhand des klinischen Eindrucks durch Eigen- und auch fremdanamnestic Angaben klinische Symptombereiche der letzten 7 Tage.

Die Items sind 3-5-stufig skaliert (max. 56 Punkte).

Ein Cut-off Score wird nicht empfohlen, da die Skala in erster Linie änderungssensitiv konzipiert wurde. In Studien wird daher zumeist eine Änderung um 4-6 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert als klinisch relevant angesehen [Assion and Vollmoeller, 2006].

Richtungsweisend findet dennoch folgende Einteilung Verwendung:

|                                    |                                 |
|------------------------------------|---------------------------------|
| <b>0-8 Punkte</b>                  | <b>keine Depression</b>         |
| <b>9-16 Punkte</b>                 | <b>leichte Depression</b>       |
| <b>17-24 Punkte</b>                | <b>mittelgradige Depression</b> |
| <b><math>\geq</math> 25 Punkte</b> | <b>schwergradige Depression</b> |

### **3.2.6 Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)**

M.I.N.I. ist ein sorgfältig strukturiertes diagnostisches Interview für psychiatrische Erkrankungen nach DSM-IV und ICD-10 Kriterien. Mit einer Interview-Zeit von 15 Minuten wurde es entwickelt für ein kurzes psychiatrisches Interview für klinische Multicenter- und epidemiologische Studien sowie als erster Schritt in klinischen Settings [Sheehan et al., 1998].

Im Rahmen der Studie wurde das Interview für Screening-Zwecke, zur Erfassung der Diagnose MD und von Ausschlusskriterien verwendet.

### **3.3 Blutproben**

#### **3.3.1 Probengewinnung**

Pro Patient erfolgte jeweils in den einzelnen Zentren am Morgen eine Blutabnahme in vorliegendem Fall zur Bestimmung von MMP-9, sICAM-1, Neopterin und 5-HIAA.

Eine Kontrollgruppe gesunder Probanden gab es nicht.

Das Blut wurde nach Abnahme über einen Zeitraum von circa 2 Stunden senkrecht in den Abnahmeröhrchen in einem etwas abgedunkelten Laborraum stehen gelassen. Die Serumröhrchen wurden dann bei Zimmertemperatur jeweils bei 1850 G für 10 min, die Plasmaröhrchen bei 500 G für 10 min zentrifugiert, der Überstand jeweils abpipettiert und in beschrifteten Eppendorf Tubes bei -80°C gelagert.

Pro Patient wurden auch zur Bestimmung weiterer Immunparameter in etwa folgende Probenmengen gewonnen:

2 große (je 7,5 ml) Serumröhrchen (Gewinnung von 1x 0,5 ml, 2x 1,2 ml), 1 kleines (4,5 ml) Serumröhrchen (2x 1,2 ml Aliquots) 1 Heparin/Plasma Röhrchen (mindestens 1x 1,2 ml Aliquot).

Im Falle von Zentrum 2 wurden nach Abschluss der Probengewinnung die in der Klinik Roseneck tiefgefroren zwischengelagerten Proben auf Trockeneis in die Tiefkühlschränke der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie der LMU (Nußbaumstraße 7, 80336 München) transportiert.

Die Messungen der Patientenproben erfolgten im Februar/März 2016 jeweils im Institut für Laboratoriumsmedizin im Klinikum der Universität München, im Falle der Parameter MMP-9, sICAM-1 und Neopterin im Labor der Ziemssenstraße 1 (80336 München) und im Falle von 5-HIAA in Großhadern (Marchioninstraße 15, 81377 München).

### **3.3.2 Messung mit ELISA**

Die Messung von MMP-9 erfolgte mit dem Human MMP-9 Quantikine ELISA Kit DMP 900 der Firma R&D Systems.

Für die Messung von sICAM-1 wurde Human ICAM-1 ELISA Kit der Firma Ray Biotech verwendet.

Neopterin wurde mit Neopterin ELISA EIA-I476, DRG Instruments GmbH gemessen. Die Ergebnisse für MMP-9, sICAM und Neopterin wurden jeweils in der Einheit ng/ml angegeben.

#### **Die Bestimmung erfolgte jeweils mittels ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay):**

Es handelt sich um ein antikörperbasiertes Testverfahren. Meist wird ein sogenanntes Sandwich Verfahren verwendet. Hierbei wird das Antigen von 2 Antikörpern erkannt, wobei einer an der Mikrotiterplatte gebunden ist (capture-antibody). Der 2. Antikörper (Sekundär- oder Nachweisantikörper) kann direkt enzymmarkiert sein (Konjugat). Die teilweise Koppelung der Antikörper mit Biotin ermöglicht die Verwendung eines einheitlichen Konjugats aus einem Streptavidin-Enzym-Komplex. Antigen- und Enzymmenge sind immer direkt proportional [Rink et al., 2015].

(Streptavidin besitzt eine hohe Affinität zu Biotin und geht mit ihm eine starke Bindung ein)

#### **Am Beispiel von sICAM ELISA bedeutete das:**

Der Essay benutzte einen für humanes sICAM-1 spezifischen Antikörper, der auf eine Mikrotiterplatte aufgetragen wurde. Standard und Proben wurden in die Vertiefungen pipettiert und sICAM-1 (aus dem zu messenden Serum) wurde durch den immobilisierten Antikörper (capture-antibody) gebunden. Die Vertiefungen wurden ausgewaschen und biotinyliertes Anti-human sICAM-1 (Konjugat) zugegeben. Nach Auswaschen des ungebundenen biotinylierten Antikörpers, wurde HRP-konjugiertes Streptavidin auf die Vertiefungen pipettiert. Die Platte wurde erneut gewaschen, eine TMB Substrat-Lösung hinzugegeben. Die Farbe entwickelte sich im Verhältnis zur Menge des gebundenen sICAM-1. Die Stop-Lösung (Schwefelsäure) veränderte die Farbe von blau zu gelb. Die Intensität der Farbe wurde in einem Photometer gemessen. Mit Hilfe der Standardlösungen mit bekannter Antikörperkonzentration wurde eine Kalibrierungskurve erstellt. Die Konzentration von sICAM-1 war

proportional zur gemessenen Farbintensität. (HRP bewirkte über Oxidation in TMB Substrat-Lösung eine Farbänderung.)

|                     |  |
|---------------------|--|
| HRP                 | horseradish peroxidase (Meerrettichperoxidase) |
| TMB Substrat-Lösung | 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin in Pufferlösung  |

### 3.3.3 Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC)

Die Bestimmung erfolgte mittels einer Labormethode zur quantitativen Bestimmung von Metaboliten des Kynureninstoffwechsels mittels chromatographischer Trennung durch Ultra Performance Liquid Chromatographie mit Electrospray-Ionisierung. Dabei werden die Peptide, die sich in Lösung befinden, in ein elektrisches Feld gesprüht und ionisiert.

Das chromatographische System bestand aus einem Waters Acquity UPLC Separations Modul, das an ein Xevo TQ MS Triple-Quadrupole Massenspektrometer angeschlossen war, das mit einer Z-Spray ESI (electrospray-ionization) Ionenquelle ausgestattet war (Waters Corp., Milford, MA, U.S.). Für die Trennung wurde Kinetex XB-C18, 2,6 µm, 2,1x150 mm Säule (Phenomenex. Torrance, California, U.S.) verwendet.

Die Reagenzien für die Protein-Fällungsreaktion, Derivatisierung und Chromatographie wurden von Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, U.S.) und Biosolve (Valkenswaard, NL) bezogen.

Standards und Kontrollproben: Die verschiedenen Kynurenine, auch 5-HIAA wurden von Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, U.S.) bezogen. Standards und Kontrollen wurden durch Zugabe eines definierten Volumens der Stammlösung zu humanem Serum bestimmt, das aus einer Blutbank stammte. Kontrollproben wurden erzeugt, um niedrige und hohe Mengen des Analyts zu erhalten.

Ein Gesamt-Probenvolumen von 300 µl Serum wurde verwendet. Analyte wurden von Proben und Kalibratoren/Kontrollen extrahiert durch Zugabe von 50 µl von 2,0 M Urea und 50 µl von interner Standardlösung, die KYNA-D5, PIC-D4 und TRP-D5 enthielt. Zwei Ausfällungsschritte durch nacheinander Zufügen von Methanol/Ethanol und CAN wurden durchgeführt. Der Überstand wurde in zwei Portionen unterteilt, die separat verdampft wurden. Eines dieser Teile wurde direkt in mobiler Phase rekonstituiert, während der andere Teil für Derivatisierung durch Zugabe von HCL/Butanol verwendet

wurde. Nach Verdampfung bis zur Trockenheit wurde dieser Teil ebenfalls in mobiler Phase rekonstituiert.

Chromatographie: 7,5 µl der wiederhergestellten Proben/Kalibratoren/Kontrollen wurden in das LC-MS/MS System gefüllt. 5-HIAA wurde aus der underivatisierten Probe bestimmt. Eine Gradienten Methode mit Gesamtdauer von 7,5 min wurde für die chromatographische Trennung verwendet. Mobile Phase A bestand aus 0,1% Ameisensäure und 0,01% HFBA in Wasser; Mobile Phase B war Methanol. Die Flow Rate wurde auf 0,25 ml/min eingestellt, die Säulen Temperatur auf 30°C. Die Retentionszeit für die Analyten lag zwischen 3,1 und 6,0 min.

MS Bedingungen: Der Xevo TQ MS arbeitete in atmospheric pressure electrospray ionization (ESI) positivem Modus (ESI+). Ionenquellen Einstellungen: Kapillaren-Spannung, 1.00 kV; Desolvatisierungs Temperaturen 650 °C; Quellen-Temperatur 150 °C; Nitrogen wurde gebraucht als Desolvatisierungs Gas mit einer Cone Gas-Flow-Rate von 1200 l/h; Argon wurde als Kollisionsgas verwendet bei einer Flow-Rate von 0,15 ml/min. Die Analyten und internen Standards wurden ermittelt durch Verwendung von multi reaction monitoring (MRM) Technik. Systembedienung, Datenerfassung und Datenverarbeitung wurden über MassLynx V4.1 software (Waters, Milford, USA) gesteuert.

#### Abkürzungen:

|         |   |
|---------|---|
| CAN     | Ammoniumcer(IV)-nitrat                  |
| ESI     | Electrospray ionization                 |
| HFBA    | Hepatofluorbuttersäureanhydrid          |
| KYNA-D5 | deuterierte Kynureninsäure              |
| MS      | Mass spectrometry                       |
| LC-MS   | Liquid-chromatography-mass spectrometry |
| PIC-D4  | Paired-ion chromatography reagent-D4    |
| TRP-D5  | deuteriertes Tryptophan                 |
| TQ MS   | Triple-Quadrupol Massenspektrometer     |
| UPLC    | Ultra performance liquid chromatography |

### 3.4 Statistische Auswertung

Nach Zusammentragen der Patientendaten mit Einträgen in Tabellen und Zusammenführung der Analyseergebnisse aller Zentren erfolgte die statistische Auswertung teils in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LMU, teils unterstützt durch Dr. Michael Obermeier (Gesellschaft für Therapieforschung, München).

Die statistische Auswertung erfolgte in R. Für die deskriptiven Daten wurden bei kategorialen Größen Anzahl und Prozentwert berechnet, bei den stetigen Größen Mittelwert, Standardabweichung, maximaler- und minimaler Wert. Es wurde ferner teilweise die Gesamtzahl der ausgewerteten Patienten mit „N“ sowie die Anzahl der Fehlwerte in Klammern mit dargestellt.

Für die Auswertung der psychometrischen Tests im Verlauf V1 (zu Beginn der Therapie) im Vergleich zu V2 (am Ende der Therapie) wurde ein verbundener t-Test und für die Laborparameter ein verbundener Kruskal-Wallis-Test verwendet.

Bei den Zusammenhangsanalysen Laborparameter versus Therapiegruppen („Bewegungstherapie“, „Physikalische Maßnahmen“ und „Achtsamkeit“) wurde ein lineares Regressionsmodell verwendet. Da Größen wie „Einzeltherapie“ und „störungsspezifische Gruppentherapie“ fast alle Patienten erhielten, kamen sie nicht als eigene Variable mit ins Modell.

Der Zusammenhang zwischen Laborparametern und psychometrischen Tests wurde in einer Korrelation nach Spearman dargestellt.

Allgemein wurde als Grenze für die Signifikanz 0,05 gewählt, das heißt **p-Werte  $\leq$  0,05** deuten auf einen statistisch signifikanten Effekt hin und sind mit \* gekennzeichnet, **p-Werte  $\leq$  0,01** mit \*\* und **p-Werte  $\leq$  0,001** mit \*\*\*.

Da es sich um eine explorative Analyse handelt- diese psychoneuroimmunologischen Parameter wurden bisher im Verlauf psychotherapeutischer Interventionen nicht untersucht- wurde auf eine Korrektur für multiples Testen (Bonferroni-Korrektur) verzichtet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptives

#### 4.1.1 Demographische Charakteristiken nach Studienzentren

Die Anamnese erfolgte mit vorgefertigten Anamnesebögen (siehe Anhang).

Die demographischen Daten der **63 eingeschlossenen Patienten** wurden in folgender Tabelle zusammengefasst:

**Tabelle 1: Demographische Charakteristiken nach Studienzentren**

|                       | Zentrum 1          | Zentrum 2         | Zentrum 3          | alle Zentren       |
|-----------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Alter:</b>         |                    |                   |                    |                    |
| N (fehlend)           | 7 (0)              | 15 (0)            | 40 (1)             | 62 (1)             |
| <b>MW ± SD</b>        | <b>51.6 ± 11.0</b> | <b>51.9 ± 6.6</b> | <b>42.0 ± 11.7</b> | <b>45.5 ± 11.5</b> |
| [min-max]             | [31.0-63.0]        | [44.0-63.0]       | [19.0-60.0]        | [19.0-63.0]        |
| <b>Geschlecht:</b>    |                    |                   |                    |                    |
| männlich (%)          | 2 (28.6%)          | 7 (46.7%)         | 17 (41.5%)         | 26 (41.2%)         |
| weiblich (%)          | 5 (71.4%)          | 8 (53.3%)         | 24 (58.5%)         | 37 (58.7%)         |
| fehlend (%)           | 0 (0.0%)           | 0 (0.0%)          | 0 (0.0%)           | 0 (0.0%)           |
| <b>Partnerschaft:</b> |                    |                   |                    |                    |
| ja (%)                | 3 (42.9%)          | 11 (73.3%)        | 20 (48.8%)         | 34 (54.0%)         |
| fehlend (%)           | 0 (0.0%)           | 0 (0.0%)          | 0 (0.0%)           | 0 (0.0%)           |
| <b>Kinder:</b>        |                    |                   |                    |                    |
| ja (%)                | 4 (57.1%)          | 9 (60.0%)         | 20 (48.8%)         | 33 (52.4%)         |
| fehlend (%)           | 0 (0.0%)           | 2 (13.3%)         | 0 (0.0%)           | 2 (3.1%)           |



|                 | Zentrum 1 | Zentrum 2 | Zentrum 3  | alle Zentren |
|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| <b>Nikotin:</b> |           |           |            |              |
| ja (%)          | 1 (14.3%) | 0 (0.0%)  | 12 (29.2%) | 13 (20.6%)   |
| fehlend (%)     | 0 (0.0%)  | 0 (0.0%)  | 0 (0.0%)   | 0 (0.0%)     |
| <b>Alkohol:</b> |           |           |            |              |
| ja (%)          | 0 (0.0%)  | 0 (0.0%)  | 3 (7.3%)   | 3 (4.8%)     |
| fehlend (%)     | 0 (0.0%)  | 0 (0.0%)  | 0 (0.0%)   | 0 (0.0%)     |

|           |   |
|-----------|---|
| fehlend   | fehlende Angaben  |
| [min-max] | [minimaler-maximaler Wert]  |
| MW        | Mittelwert  |
| N         | Anzahl der jeweils untersuchten Patienten                                 |
| SD        | Standardabweichung  |
| (%)       | Angabe in % bezogen auf die Gesamtzahl der jeweils untersuchten Patienten |
| Alkohol   | über die soziale Norm hinausgehender Alkoholkonsum                        |

Von **insgesamt 63** in die Studie eingeschlossenen Patienten befanden sich **7** in **Zentrum 1**, **15** in **Zentrum 2** und **41** in **Zentrum 3**. Das **mittlere Alter** lag bei **45,5 Jahren** (19-63 Jahre; SD 11,5). Mit **58,7%** waren mehr **Frauen** in die Studie eingeschlossen, in Zentrum 1 waren 5 von 7 Patienten weiblich (71,4%).

**54,0%** lebte in **Partnerschaft**. In Zentrum 2 lag der Wert höher (73,3%) als in den anderen beiden Zentren (Zentrum 1: 42,9%; Zentrum 3: 48,8%).

**20,6%** aller Patienten waren **Raucher**. In Zentrum 2 gaben alle Patienten an, nicht zu rauchen, in Zentrum 1 rauchte einer von 7 Patienten (14,3%).

**52,4%** der Patienten hatten **mindestens 1 Kind** (insgesamt 2 fehlende Angaben).

**Über die soziale Norm** hinausgehender **Alkoholkonsum** wurde bei **4,8%** der Patienten erfragt, wobei das Ausmaß für eine Alkoholabhängigkeit nicht erreicht wurde. Alle 3 Patienten befanden sich in Zentrum 3.

#### 4.1.2 Vitalzeichen bei Baseline nach Studienzentren

Tabelle 2: Vitalzeichen bei Baseline nach Studienzentren

|                                     | Zentrum 1                           | Zentrum 2                           | Zentrum 3                            | alle Zentren                        |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>RR syst.: N</b><br>(fehlend)     | 7 (0)                               | 15 (0)                              | 40 (1)                               | 62 (1)                              |
| RR syst.: <b>MW ± SD</b> [min-max]  | <b>119.1 ± 15.4</b><br>[90.0-140.0] | <b>125.0 ± 9.6</b><br>[100.0-140.0] | <b>125.1 ± 12.4</b><br>[100.0-162.0] | <b>124.4 ± 12.1</b><br>[90.0-162.0] |
| <b>RR diast.: N</b><br>(fehlend)    | 7 (0)                               | 15 (0)                              | 40 (1)                               | 62 (1)                              |
| RR diast.: <b>MW ± SD</b> [min-max] | <b>75.8 ± 8.2</b><br>[60.0-85.0]    | <b>78.6 ± 6.9</b><br>[65.0-90.0]    | <b>79.4 ± 8.2</b><br>[60.0-95.0]     | <b>78.8 ± 7.9</b><br>[60.0-95.0]    |
| <b>Größe: N</b> (fehlend)           | 7 (0)                               | 15 (0)                              | 41 (0)                               | 63 (0)                              |
| Größe: <b>MW ± SD</b> [min-max]     | <b>171.8 ± 6.2</b><br>[161.0-179.0] | <b>170.8 ± 9.0</b><br>[156.0-193.0] | <b>172.7 ± 9.3</b><br>[157.0-196.0]  | <b>172.1 ± 8.8</b><br>[156.0-196.0] |
| <b>Gew.: N</b> (fehlend)            | 7 (0)                               | 15 (0)                              | 41 (0)                               | 63 (0)                              |
| Gew.: <b>MW ± SD</b> [min-max]      | <b>69.4 ± 9.5</b><br>[56.0-83.0]    | <b>73.6 ± 12.3</b><br>[59.0-91.0]   | <b>72.2 ± 17.6</b><br>[41.0-113.0]   | <b>72.2 ± 15.6</b><br>[41.0-113.0]  |
| <b>BMI: N</b> (fehlend)             | 7 (0)                               | 15 (0)                              | 41 (0)                               | 63 (0)                              |
| BMI: <b>MW ± SD</b> [min-max]       | <b>23.5 ± 2.9</b><br>[20.9-29.4]    | <b>25.1 ± 2.6</b><br>[20.6-28.7]    | <b>23.9 ± 3.9</b><br>[16.4-31.0]     | <b>24.1 ± 3.5</b><br>[16.4-31.0]    |

|                  |   |
|------------------|---|
| (fehlend)        | fehlende Angaben                          |
| Gew.             | Gewicht in kg                             |
| [min-max]        | [minimaler-maximaler Wert]                |
| MW               | Mittelwert                                |
| N                | Anzahl der jeweils untersuchten Patienten |
| SD               | Standardabweichung                        |
| RR syst., diast. | Blutdruck systolisch, diastolisch in mmHg |
| BMI              | Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )      |
| Größe            | in cm                                     |

Der **Blutdruck** aller an der Studie teilnehmenden Patienten lag **im Mittel** bei **124,4 mmHg systolisch** (90,0-162,0 mmHg; SD 12,1) und **78,8 mmHg diastolisch** (60,0-95,0 mmHg; SD 7,9), die **Größe** bei **172,1 cm** (156,0 -196,0 cm; SD 8,8), das **Gewicht** bei **72,2 kg** (41,0-113,0 kg; SD 15,6), der **BMI** bei **24,1 kg/m<sup>2</sup>** (16,4-31,0 kg/m<sup>2</sup>; SD 3,5). Ein Patient in Zentrum 3 war untergewichtig (BMI 16,4 kg/m<sup>2</sup>), der maximale BMI lag bei 31,0 kg/m<sup>2</sup> (ebenfalls in Zentrum 3). Nicht aus der Tabelle abzulesen ist, dass insgesamt 3 Patienten (alle in Zentrum 3) einen BMI von 30 kg/m<sup>2</sup> etwas überschritten (Einschlusskriterium bis 30 kg/m<sup>2</sup>). Hierauf wird unter 5.1.1 näher eingegangen.

#### 4.1.3 Psychometrische Tests bei Baseline nach Studienzentren

**Tabelle 3: Psychometrische Tests bei Baseline nach Studienzentren**

|              |                | Zentrum 1         | Zentrum 2         | Zentrum 3         | alle Zentren      |
|--------------|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>BDI</b>   | V1: N          | 7 (0)             | 15 (0)            | 41 (0)            | 63 (0)            |
|              | (fehlend)      |                   |                   |                   |                   |
| <b>BDI</b>   | V1: MW         | <b>21.7 ± 7.8</b> | <b>15.3 ± 5.3</b> | <b>20.2 ± 8.3</b> | <b>19.2 ± 7.9</b> |
|              | ± SD [min-max] | [6-29]            | [10-26]           | [4-36]            | [4-36]            |
| <b>PSS</b>   | V1: N          | 7 (0)             | 15 (0)            | 41 (0)            | 63 (0)            |
|              | (fehlend)      |                   |                   |                   |                   |
| <b>PSS</b>   | V1: MW         | <b>36.0 ± 4.8</b> | <b>33.0 ± 5.8</b> | <b>35.0 ± 7.4</b> | <b>34.6 ± 6.8</b> |
|              | ± SD [min-max] | [26-41]           | [20-45]           | [15-50]           | [15-50]           |
| <b>PSQI</b>  | V1: N          | 7 (0)             | 15 (0)            | 41 (0)            | 63 (0)            |
|              | (fehlend)      |                   |                   |                   |                   |
| <b>PSQI</b>  | V1: MW         | <b>11.7 ± 3.6</b> | <b>9.9 ± 2.6</b>  | <b>11.0 ± 3.7</b> | <b>10.8 ± 3.5</b> |
|              | ± SD [min-max] | [7-16]            | [5-15]            | [3-19]            | [3-19]            |
| <b>MADRS</b> | V1: N          | 7 (0)             | 14 (1)            | 41 (0)            | 62 (1)            |
|              | (fehlend)      |                   |                   |                   |                   |
| <b>MADRS</b> | V1: MW         | <b>19.8 ± 6.3</b> | <b>23.0 ± 2.9</b> | <b>22.6 ± 6.7</b> | <b>22.4 ± 6.0</b> |
|              | ± SD [min-max] | [9-26]            | [18-28]           | [8-35]            | [8-35]            |

|                                   | Zentrum 1                   | Zentrum 2                    | Zentrum 3                    | alle Zentren                |
|-----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| <b>HAMD-17</b> V1: N<br>(fehlend) | 7 (0)                       | 15 (0)                       | 41 (0)                       | 63 (0)                      |
| HAMD-17 V1: MW<br>± SD [min-max]  | <b>15.5 ± 6.1</b><br>[4-22] | <b>16.6 ± 4.2</b><br>[10-24] | <b>17.6 ± 5.6</b><br>[10-36] | <b>17.1 ± 5.3</b><br>[4-36] |

|           |  |
|-----------|--|
| fehlend   | fehlende Angaben   |
| [min-max] | minimaler-maximaler Wert                                 |
| MW        | Mittelwert   |
| N         | Anzahl der jeweils untersuchten Patienten                |
| SD        | Standardabweichung                                       |
| V1        | Untersuchungszeitpunkt zu Beginn der Therapie (Baseline) |

Bis auf einen Test (MADRS) lagen alle Testergebnisse vor. Bei V1 ergab sich für jeweils **alle Zentren im Mittel** für die Testung mit **BDI** ein Wert von **19,2** (entspricht klinischer Relevanz für depressive Symptomatik), für **PSS** ein Wert von **34,6** (entspricht hohem Stressniveau), für **PSQI** ein Wert von **10,8** (entspricht knapp „chronischen Schlafstörungen“), für **MADRS** ein Wert von **22,4** (entspricht mittelgradiger Ausprägung depressiver Symptomatik) und für **HAMD-17** ein Wert von **17,1** (entspricht knapp mittelgradig depressiver Symptomatik).

Bis auf die Mittelwerte in Zentrum 2 für die Testung mit BDI lagen die Ergebnisse für die einzelnen Zentren jeweils auf ähnlichem Niveau. Insbesondere der Vergleich der Mittelwerte für die Testung mit BDI in Zentrum 2 (15,3 ± 5,3) im Vergleich zu Zentrum 3 (20,2 ± 8,3) wird in Zusammenhang mit einzelnen Serumparametern (siehe 5.2.2) diskutiert. Vor welchem Hintergrund Patienten, die einen BDI > 10 nicht erreichten, in die Studie eingeschlossen wurden, wird unter 5.1.1 erläutert.

#### 4.1.4 Übersicht über Therapien nach Studienzentren

Aufgrund eines großen, sich über 3 Therapiezentren erstreckenden therapeutischen Angebotes war für eine statistische Bearbeitung die Unterteilung in Überbegriffe notwendig.

Die Einteilung stellte einen Versuch dar, ähnliche therapeutische Ansätze (Einteilung in „Einzeltherapie“, „Störungsspezifische Gruppentherapie“) grob zusammenzufassen

und von „Bewegungstherapie“ und „Physikalischen Maßnahmen“ abzugrenzen. Ferner wurden unter „Achtsamkeit“ Therapien zusammengefasst, die wenig problemfokussiert arbeiten sowie die Entspannungsfähigkeit fördern.

„Einzeltherapie“:

Einzel-Psychotherapie

„Störungsspezifische Gruppentherapie“:

Gruppen für Gestaltungstherapie, konzentrierte Bewegungstherapie, Angst-, Zwangs-Depressions-, Essstörungs-, Tinnitus- und Schmerzbewältigung, Ressourcengruppe, Materialgruppe, Gruppe für Burnout, Gruppe für Selbstsicherheitstraining, Emotionale Kommunikationsgruppe, Wahrnehmungsgruppe, Gruppe Bewegungstherapie, Gruppe Biofeedback

„Bewegungstherapie“:

Konditionstraining, Gerätesequenztraining, Kreislaufgymnastik, Walking, Wassergymnastik

„Physikalische Maßnahmen“:

Manuelle Therapie, Wirbelsäulengymnastik, Fango, Krankengymnastik, Gymnastik, Atemtherapie

„Achtsamkeit“:

Achtsamkeitsgruppe, Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) Gruppe, Qi Gong, Progressive Muskelentspannung nach Jacobson (PMR), Therapie zur Spannungsregulation, Medistream

**Tabelle 4: Übersicht über Therapien nach Studienzentren**

|  | Zentrum 1<br>n/N (%) | Zentrum 2<br>n/N (%) | Zentrum 3<br>n/N (%) | alle<br>Zentren<br>n/N (%) |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------------|
| <b>Einzeltherapie</b>                          | 7/7<br>(100.0%)      | 15/15<br>(100.0%)    | 40/40<br>(100.0%)    | 62/62<br>(100.0%)          |
| <b>Störungsspezifische<br/>Gruppentherapie</b> | 7/7<br>(100.0%)      | 15/15<br>(100.0%)    | 39/40<br>(97.5%)     | 61/62<br>(98.4%)           |
| <b>Bewegungstherapie</b>                       | 1/7<br>(14.3%)       | 11/15<br>(73.3%)     | 37/40<br>(92.5%)     | 49/62<br>(79.0%)           |
| <b>Physikalische Maßnahmen</b>                 | 1/7<br>(14.3%)       | 13/15<br>(86.7%)     | 27/40<br>(67.5%)     | 41/62<br>(66.1%)           |
| <b>Achtsamkeit</b>                             | 1/7<br>(14.3%)       | 14/15<br>(93.3%)     | 28/40<br>(70.0%)     | 43/62<br>(69.4%)           |

n Anzahl der Patienten, die am entsprechenden therapeutischen Angebot teilnahm  
SD Standardabweichung  
N Anzahl der jeweils untersuchten Patienten  
(%) Angabe in % bezogen N

Erfasst wurden 62 Patienten, von denen **alle** „**Einzeltherapie**“ und fast alle „**störungsspezifische Gruppentherapie**“ erhielten. An „**Bewegungstherapie**“ nahmen insgesamt **79,0%** teil. In Zentrum 3 war der Anteil der Patienten mit 92,5% am höchsten, in Zentrum 1 mit 14,3% am geringsten.

„**Physikalische Maßnahmen**“ erhielten insgesamt **66,1%** der Patienten; hier lag in Zentrum 2 mit 86,7% die Teilnahme am höchsten.

**69,4%** der Patienten nahmen am Therapieangebot „**Achtsamkeit**“ teil mit höchstem Anteil (93,3%) in Zentrum 2.

#### 4.1.5 Übersicht über Medikation nach Studienzentren

Tabelle 5: Übersicht über Medikation nach Studienzentren

|                        | Zentrum 1<br>n/N (%) | Zentrum 2<br>n/N (%) | Zentrum 3<br>n/N (%) | alle Zentren<br>n/N (%) |
|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|
| Psychopharmaka         | 0/7 (0.0%)           | 1/15 (6.7%)          | 2/41 (4.9%)          | 3/63 (4.8%)             |
| Schmerzmedikation      | 0/7 (0.0%)           | 3/15 (20.0%)         | 6/41 (14.6%)         | 9/63 (14.3%)            |
| Antihypertensiva       | 1/7 (14.3%)          | 3/15 (20.0%)         | 4/41 (9.8%)          | 8/63 (12.7%)            |
| Schilddrüsenmedikation | 1/7 (14.3%)          | 4/15 (26.7%)         | 3/41 (7.3%)          | 8/63 (12.7%)            |

n Anzahl der Patienten, die entsprechende Medikation erhielt  
 N Anzahl der jeweils untersuchten Patienten  
 (%) Angabe in % bezogen auf N

**4,8%** aller Patienten erhielten **Psychopharmaka**: Von 2 Patienten wurde Lorazepam eingenommen.

Zur Einnahme von **Schmerzmedikation** kam es bei insgesamt **14,3%** der Patienten. Jeweils kurzzeitig eingenommen wurden Ibuprofen, Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Metamizol (siehe 5.1.4).

Ein Patient erhielt ferner ein Antidepressivum (Agomelatin), ein anderer regelmäßig Mesalazin (5-Aminosalicylsäure; (2x 1,5 g Granulat)), beides eigentlich Ausschlusskriterien. Die Patienten werden gesondert diskutiert (siehe 5.2.2).

**Antihypertensiva** erhielten **12,7%** aller Patienten.

**Schilddrüsenmedikation** nahmen ebenfalls insgesamt **12,7%** der Patienten ein. Eingeschlossen wurden Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage.

Für alle Medikamentengruppen zeigten sich in Zentrum 2 jeweils die höchsten Werte.

#### 4.1.6 Serumwerte bei Baseline nach Studienzentren

**Tabelle 6: Serumwerte bei Baseline nach Studienzentren**

|                                       | Zentrum 1     | Zentrum 2     | Zentrum 3     | alle Zentren  |
|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>5-HIAA</b> , V1: N<br>(fehlend)    | 7 (0)         | 15 (0)        | 41 (0)        | 63 (0)        |
| 5-HIAA ng/ml, V1                      |               |               |               |               |
| MW ± SD                               | 63.3 ± 17.9   | 70.4 ± 10.8   | 70.4 ± 15.3   | 69.6 ± 14.6   |
| [min-max]                             | [41-89]       | [49-88]       | [41-103]      | [41-103]      |
| <b>Neopterin</b> , V1: N<br>(fehlend) | 7 (0)         | 15 (0)        | 41 (0)        | 63 (0)        |
| Neopterin ng/ml, V1                   |               |               |               |               |
| MW ± SD                               | 1.9 ± 0.6     | 2.9 ± 1.6     | 2.0 ± 1.1     | 2.2 ± 1.3     |
| [min-max]                             | [1-3]         | [2-8]         | [1-7]         | [1-8]         |
| <b>sICAM-1</b> , V1: N<br>(fehlend)   | 7 (0)         | 15 (0)        | 41 (0)        | 63 (0)        |
| sICAM-1 ng/ml, V1                     |               |               |               |               |
| MW ± SD                               | 122.8 ± 56.9  | 116.1 ± 37.0  | 183.2 ± 101.0 | 160.5 ± 90.4  |
| [min-max]                             | [64-233]      | [57-198]      | [37-570]      | [37-570]      |
| <b>MMP-9</b> , V1: N<br>(fehlend)     | 7 (0)         | 15 (0)        | 41 (0)        | 63 (0)        |
| MMP-9 ng/ml, V1                       |               |               |               |               |
| MW ± SD                               | 625.4 ± 349.7 | 443.7 ± 264.1 | 813.5 ± 283.7 | 704.5 ± 323.3 |
| [min-max]                             | [232-1030]    | [100-1120]    | [290-1401]    | [100-1404]    |

fehlend            fehlende Messungen  
 [min-max]        minimaler-maximaler Wert  
 MW                Mittelwert  
 N                  Anzahl der jeweils untersuchten Patienten  
 SD                Standardabweichung  
 V1                Untersuchungszeitpunkt zu Beginn der Therapie (Baseline)

Für alle 63 Patienten konnten zu Beginn der Therapie Werte für die in der Tabelle aufgeführten Parameter ermittelt werden.

Für **5-HIAA** ergab sich für alle 3 Zentren ein **Mittelwert** von **69,6 ng/ml** (41-103 ng/ml; SD 14,6) mit fast gleichen Mittelwerten für Zentrum 2 und 3.

Für **Neopterin** fand sich für alle Zentren im **Mittel** ein Wert von **2,2 ng/ml** (1-8 ng/ml, SD 1,3) mit für Zentrum 2 (2,9 ng/ml) höchstem Mittelwert.



Der Wert für **sICAM-1** lag im **Mittel** für alle Zentren bei **160,5 ng/ml** (37-570 ng/ml; SD 90,4) mit höchstem Mittelwert (183,2 ng/ml) in Zentrum 3.

Im **Mittel** für alle Zentren ergab sich für **MMP-9** ein Wert von **704,5 ng/ml** (100-1404 ng/ml; SD 323,3). Der Mittelwert lag in Zentrum 2 mit 443,7 ng/ml am niedrigsten, in Zentrum 3 am höchsten (813,5 ng/ml).

Auffälligkeiten werden im Rahmen der Diskussion unter 5.2.2 aufgegriffen.

## 4.2 Verlaufsbeurteilung

### 4.2.1 Verlauf psychometrischer Testverfahren

Verwendet wurde jeweils ein verbundener t-Test. Er dient dem Vergleich zweier Gruppen, deren Werte einer Normalverteilung unterliegen.

Die Werte der jeweiligen Testverfahren (BDI, PSS, PSQI, MADRS, HAMD-17), die die depressive Symptomatik zu Beginn (Visit 1) und am Ende (Visit 2) des therapeutischen Verlaufes erfassten, wurden verglichen. Die Berechnungen erfolgten für die Zentren einzeln und zusammengefasst.

#### 4.2.1.1 BDI

**Tabelle 7: Verlauf BDI**

|                  | Visit 1 | Visit 2 | change | p-Wert |
|------------------|---------|---------|--------|--------|
| <b>Zentrum 1</b> |         |         |        |        |
| N                | 7       | 7       |        |        |
| fehlend          | 0       | 0       |        |        |
| MW               | 21.71   | 14.57   | -7.14  | 0.0663 |
| SD               | 7.87    | 10.11   |        |        |
| Min              | 6.0     | 2.0     |        |        |
| Max              | 29.0    | 29.0    |        |        |

|                     | Visit 1 | Visit 2 | change | p-Wert    |
|---------------------|---------|---------|--------|-----------|
| <b>Zentrum 2</b>    |         |         |        |           |
| N                   | 15      | 14      |        |           |
| fehlend             | 0       | 1       |        |           |
| MW                  | 15.33   | 6.29    | -9.21  | 0.0001*** |
| SD                  | 5.35    | 6.44    |        |           |
| Min                 | 10.0    | 0.0     |        |           |
| Max                 | 26.0    | 23.0    |        |           |
| <b>Zentrum 3</b>    |         |         |        |           |
| N                   | 41      | 41      |        |           |
| fehlend             | 0       | 0       |        |           |
| MW                  | 20.22   | 9.85    | -10.37 | 0.0000*** |
| SD                  | 8.38    | 8.31    |        |           |
| Min                 | 4.0     | 0.0     |        |           |
| Max                 | 36.0    | 43.0    |        |           |
| <b>alle Zentren</b> |         |         |        |           |
| N                   | 63      | 62      |        |           |
| fehlend             | 0       | 1       |        |           |
| MW                  | 19.22   | 9.58    | -9.74  | 0.0000*** |
| SD                  | 7.92    | 8.34    |        |           |
| Min                 | 4.0     | 0.0     |        |           |
| Max                 | 36.0    | 43.0    |        |           |

|         |  |
|---------|--|
| change  | Berechnung aus der Differenz der Werte bezogen auf Visit1 und Visit2 |
| fehlend | fehlende Messungen   |
| Min     | kleinster gemessener Wert  |
| Max     | größter gemessener Wert  |
| MW      | Mittelwert   |
| N       | Anzahl der jeweils untersuchten Patienten                            |
| SD      | Standardabweichung   |
| Visit 1 | Untersuchungszeitpunkt zu Beginn der Therapie (Baseline)             |
| Visit 2 | Untersuchungszeitpunkt zum Ende der Therapie                         |

Für **alle Zentren zusammen** ergaben sich für den **BDI** bei V2 **signifikant niedrigere Werte** (Mittelwert V1 19,2 (entspricht klinischer Relevanz), V2 9,6 (entspricht unauffälliger Symptomatik)). **Im Gegensatz zu Zentrum 2 und 3** fand sich in den Ergebnissen **für Zentrum 1** mit p= 0,066 **kein signifikanter Unterschied** (Mittelwert BDI V1 21,7 (entspricht klinisch relevanter Symptomatik) im Vergleich zum Mittelwert

BDI V2 14,6 (entspricht mild bis mäßiger Ausprägung)). Die **Mittelwerte** für **Zentrum 2** lagen im Vergleich zu den anderen beiden Zentren **am niedrigsten** (V1: 15,3; V2: 6,3). Patienten mit BDI  $\leq 10$  werden unter 5.2.1 gesondert diskutiert.

#### 4.2.1.2 PSS

**Tabelle 8: Verlauf PSS**

|                  | Visit 1 | Visit 2 | change | p-Wert    |
|------------------|---------|---------|--------|-----------|
| <b>Zentrum 1</b> |         |         |        |           |
| N                | 7       | 7       |        |           |
| fehlend          | 0       | 0       |        |           |
| MW               | 36.00   | 28.14   | -7.86  | 0.0703    |
| SD               | 4.83    | 9.19    |        |           |
| Min              | 26.0    | 13.0    |        |           |
| Max              | 41.0    | 36.0    |        |           |
| <b>Zentrum 2</b> |         |         |        |           |
| N                | 15      | 15      |        |           |
| fehlend          | 0       | 0       |        |           |
| MW               | 33.00   | 16.80   | -16.20 | 0.0000*** |
| SD               | 5.89    | 9.19    |        |           |
| Min              | 20.0    | 5.0     |        |           |
| Max              | 45.0    | 32.0    |        |           |
| <b>Zentrum 3</b> |         |         |        |           |
| N                | 41      | 41      |        |           |
| fehlend          | 0       | 0       |        |           |
| MW               | 35.07   | 22.29   | -12.78 | 0.0000*** |
| SD               | 7.44    | 8.35    |        |           |
| Min              | 15.0    | 7.0     |        |           |
| Max              | 50.0    | 42.0    |        |           |

|                     | Visit 1 | Visit 2 | change | p-Wert    |
|---------------------|---------|---------|--------|-----------|
| <b>alle Zentren</b> |         |         |        |           |
| N                   | 63      | 63      |        |           |
| fehlend             | 0       | 0       |        |           |
| MW                  | 34.68   | 21.63   | -13.05 | 0.0000*** |
| SD                  | 6.84    | 9.11    |        |           |
| Min                 | 15.0    | 5.0     |        |           |
| Max                 | 50      | 42.0    |        |           |

|         |  |
|---------|--|
| change  | Berechnung aus der Differenz der Werte bezogen auf Visit1 und Visit2 |
| fehlend | fehlende Messungen   |
| Min     | kleinster gemessener Wert  |
| Max     | größter gemessener Wert  |
| MW      | Mittelwert   |
| N       | Anzahl der jeweils untersuchten Patienten                            |
| SD      | Standardabweichung   |
| Visit 1 | Untersuchungszeitpunkt zu Beginn der Therapie (Baseline)             |
| Visit 2 | Untersuchungszeitpunkt zum Ende der Therapie                         |

**Bis auf Zentrum 1** (p-Wert 0,070) lag ein **signifikantes Ergebnis** für die Testung mit **PSS** vor. Für **alle Zentren** zusammen errechnete sich ein **Mittelwert von 34,7** (entspricht hohem Stressniveau) bei **V1** im Vergleich zu **21,6** (der Wert liegt an der Grenze (20) zu mittlerem Stressniveau) bei **V2**.

#### 4.2.1.3 PSQI

**Tabelle 9: Verlauf PSQI**

|                  | Visit 1 | Visit 2 | change | p-Wert |
|------------------|---------|---------|--------|--------|
| <b>Zentrum 1</b> |         |         |        |        |
| N                | 7       | 7       |        |        |
| fehlend          | 0       | 0       |        |        |
| MW               | 11.71   | 9.29    | -2.43  | 0.0754 |
| SD               | 3.64    | 5.09    |        |        |
| Min              | 7.0     | 4.0     |        |        |
| Max              | 16.0    | 18.0    |        |        |

|                     | Visit 1 | Visit 2 | change | p-Wert    |
|---------------------|---------|---------|--------|-----------|
| <b>Zentrum 2</b>    |         |         |        |           |
| N                   | 15      | 15      |        |           |
| fehlend             | 0       | 0       |        |           |
| MW                  | 9.93    | 5.87    | -4.07  | 0.0004*** |
| SD                  | 2.66    | 2.85    |        |           |
| Min                 | 5.0     | 0.0     |        |           |
| Max                 | 15.0    | 10.0    |        |           |
| <b>Zentrum 3</b>    |         |         |        |           |
| N                   | 41      | 41      |        |           |
| fehlend             | 0       | 0       |        |           |
| MW                  | 11.02   | 6.80    | -4.22  | 0.0000*** |
| SD                  | 3.76    | 4.01    |        |           |
| Min                 | 3.0     | 1.0     |        |           |
| Max                 | 19.0    | 19.0    |        |           |
| <b>alle Zentren</b> |         |         |        |           |
| N                   | 63      | 63      |        |           |
| fehlend             | 0       | 0       |        |           |
| MW                  | 10.84   | 6.86    | -3.98  | 0.0000*** |
| SD                  | 3.51    | 3.95    |        |           |
| Min                 | 3.0     | 0.0     |        |           |
| Max                 | 19.0    | 19.0    |        |           |

|         |  |
|---------|--|
| change  | Berechnung aus der Differenz der Werte bezogen auf Visit1 und Visit2 |
| fehlend | fehlende Messungen   |
| Min     | kleinster gemessener Wert  |
| Max     | größter gemessener Wert  |
| Mean    | Mittelwert   |
| N       | Anzahl der jeweils untersuchten Patienten                            |
| SD      | Standardabweichung   |
| Visit 1 | Untersuchungszeitpunkt zu Beginn der Therapie (Baseline)             |
| Visit 2 | Untersuchungszeitpunkt zum Ende der Therapie                         |

**Bis auf Zentrum 1** ( $p=0,075$ ) fand sich eine **signifikante Abnahme** der Werte für **PSQI**. Für alle Zentren zusammen ergab sich ein **Mittelwert von 10,8** (an unterer Grenze (10) zu „chronischen Schlafstörungen“) bei **V1** und **6,9** bei **V2** (an unterer Grenze (6) zu „schlechtem Schläfer“).

#### 4.2.1.4. MADRS

Tabelle 10: Verlauf MADRS

|                  | Visit 1 | Visit 2 | change | p-Wert    |
|------------------|---------|---------|--------|-----------|
| <b>Zentrum 1</b> |         |         |        |           |
| N                | 7       | 7       |        |           |
| fehlend          | 0       | 0       |        |           |
| MW               | 19.86   | 9.71    | -10.14 | 0.0003*** |
| SD               | 6.39    | 4.39    |        |           |
| Min              | 9.0     | 4.0     |        |           |
| Max              | 26.0    | 16.0    |        |           |
| <b>Zentrum 2</b> |         |         |        |           |
| N                | 14      | 15      |        |           |
| fehlend          | 1       | 0       |        |           |
| MW               | 23.00   | 5.07    | -18.43 | 0.0000*** |
| SD               | 2.94    | 3.33    |        |           |
| Min              | 18.0    | 0.0     |        |           |
| Max              | 28.0    | 12.0    |        |           |
| <b>Zentrum 3</b> |         |         |        |           |
| N                | 41      | 41      |        |           |
| fehlend          | 0       | 0       |        |           |
| MW               | 22.68   | 7.76    | -14.93 | 0.0000*** |
| SD               | 6.75    | 5.74    |        |           |
| Min              | 8.0     | 0.0     |        |           |
| Max              | 35.0    | 23.0    |        |           |

|                     | Visit 1 | Visit 2 | change | p-Wert    |
|---------------------|---------|---------|--------|-----------|
| <b>alle Zentren</b> |         |         |        |           |
| N                   | 62      | 63      |        |           |
| fehlend             | 1       | 0       |        |           |
| MW                  | 22.44   | 7.33    | -15.18 | 0.0000*** |
| SD                  | 6.05    | 5.25    |        |           |
| Min                 | 8.0     | 0.0     |        |           |
| Max                 | 35.0    | 23.0    |        |           |

|         |  |
|---------|--|
| change  | Berechnung aus der Differenz der Werte bezogen auf Visit1 und Visit2 |
| fehlend | fehlende Messungen   |
| Min     | kleinster gemessener Wert  |
| Max     | größter gemessener Wert  |
| MW      | Mittelwert   |
| N       | Anzahl der jeweils untersuchten Patienten                            |
| SD      | Standardabweichung   |
| Visit 1 | Untersuchungszeitpunkt zu Beginn der Therapie (Baseline)             |
| Visit 2 | Untersuchungszeitpunkt zum Ende der Therapie                         |

Für **MADRS** ergab sich für **alle Zentren** ein **signifikanter Unterschied** V1 zu V2 (p=0,000 für alle Zentren).

Im **Mittel** ergab sich bei **V1** für alle Zentren ein Wert von **22,4** (entspricht mittelgradig depressiver Ausprägung), bei **V2** von **7,3** (mit < 8 als asymptotisch eingestuft).

#### 4.2.1.5 HAMD-17

**Tabelle 11: Verlauf HAMD-17**

|                  | Visit 1 | Visit 2 | change | p-Wert  |
|------------------|---------|---------|--------|---------|
| <b>Zentrum 1</b> |         |         |        |         |
| N                | 7       | 7       |        |         |
| fehlend          | 0       | 0       |        |         |
| MW               | 15.57   | 9.00    | -6.57  | 0.0131* |
| SD               | 6.19    | 4.86    |        |         |
| Min              | 4.0     | 3.0     |        |         |
| Max              | 22.0    | 16.0    |        |         |

|                     | Visit 1 | Visit 2 | change | p-Wert    |
|---------------------|---------|---------|--------|-----------|
| <b>Zentrum 2</b>    |         |         |        |           |
| N                   | 15      | 14      |        |           |
| fehlend             | 0       | 1       |        |           |
| MW                  | 16.60   | 3.86    | -12.64 | 0.0000*** |
| SD                  | 4.26    | 2.54    |        |           |
| Min                 | 10.0    | 0.0     |        |           |
| Max                 | 24.0    | 9.0     |        |           |
| <b>Zentrum 3</b>    |         |         |        |           |
| N                   | 41      | 41      |        |           |
| fehlend             | 0       | 0       |        |           |
| MW                  | 17.63   | 6.59    | -11.05 | 0.0000*** |
| SD                  | 5.66    | 4.92    |        |           |
| Min                 | 10.0    | 0.0     |        |           |
| Max                 | 36.0    | 24.0    |        |           |
| <b>alle Zentren</b> |         |         |        |           |
| N                   | 63      | 62      |        |           |
| fehlend             | 0       | 1       |        |           |
| MW                  | 17.16   | 6.24    | -10.90 | 0.0000*** |
| SD                  | 5.38    | 4.67    |        |           |
| Min                 | 4.0     | 0,0     |        |           |
| Max                 | 36.0    | 24.0    |        |           |

|         |  |
|---------|--|
| change  | Berechnung aus der Differenz der Werte bezogen auf Visit1 und Visit2 |
| fehlend | fehlende Messungen   |
| Min     | kleinster gemessener Wert  |
| Max     | größter gemessener Wert  |
| MW      | Mittelwert   |
| N       | Anzahl der jeweils untersuchten Patienten                            |
| SD      | Standardabweichung   |
| Visit 1 | Untersuchungszeitpunkt zu Beginn der Therapie (Baseline)             |
| Visit 2 | Untersuchungszeitpunkt zum Ende der Therapie                         |

Für **alle 3 Zentren** ergab sich ein **signifikanter Unterschied** der Werte für **HAMD-17** mit einem **Mittelwert bei V1** für alle Zentren von **17,2** (untere Grenze (17) zu „mittelgradiger Depression“) und **6,2** bei **V2** („keine Depression“).



## 4.2.2 Verlauf Serumwerte

Es wurde der Kruskal-Wallis Test verwendet. Dieser basiert auf Rängen, d.h. er ordnet Daten der Größe nach und testet diese Ordnung.

### 4.2.2.1 5-HIAA

**Tabelle 12: Verlauf 5-HIAA**

|                  | Visit 1 | Visit 2 | change | p-Wert |
|------------------|---------|---------|--------|--------|
| <b>Zentrum 1</b> |         |         |        |        |
| N                | 7       | 7       |        |        |
| fehlend          | 0       | 0       |        |        |
| MW (ng/ml)       | 63.33   | 78.90   | 15.57  | 0.4232 |
| SD               | 17.92   | 15.52   |        |        |
| Min (ng/ml)      | 41.0    | 50.7    |        |        |
| Max (ng/ml)      | 89.4    | 92.2    |        |        |
| <b>Zentrum 2</b> |         |         |        |        |
| N                | 15      | 15      |        |        |
| fehlend          | 0       | 0       |        |        |
| MW (ng/ml)       | 70.45   | 77.13   | 6.67   | 0.4497 |
| SD               | 10.82   | 17.66   |        |        |
| Min (ng/ml)      | 48.7    | 42.1    |        |        |
| Max (ng/ml)      | 88.4    | 104.4   |        |        |
| <b>Zentrum 3</b> |         |         |        |        |
| N                | 41      | 39      |        |        |
| fehlend          | 0       | 2       |        |        |
| MW (ng/ml)       | 70.46   | 66.84   | -4.59  | 0.4361 |
| SD               | 15.30   | 25.24   |        |        |
| Min (ng/ml)      | 40.9    | -37,5   |        |        |
| Max (ng/ml)      | 102.6   | 110.5   |        |        |

|                     | Visit 1 | Visit 2 | change | p-Wert |
|---------------------|---------|---------|--------|--------|
| <b>alle Zentren</b> |         |         |        |        |
| N                   | 63      | 61      |        |        |
| fehlend             | 0       | 2       |        |        |
| MW (ng/ml)          | 69.67   | 70.75   | 0.50   | 0.4209 |
| SD                  | 14.61   | 22.98   |        |        |
| Min (ng/ml)         | 40.9    | 0.0     |        |        |
| Max (ng/ml)         | 102.6   | 110.5   |        |        |

|         |  |
|---------|--|
| change  | Berechnung aus der Differenz der Werte bezogen auf Visit1 und Visit2 |
| fehlend | fehlende Messungen   |
| Min     | kleinster gemessener Wert  |
| Max     | größter gemessener Wert  |
| MW      | Mittelwert   |
| N       | Anzahl der jeweils untersuchten Patienten                            |
| SD      | Standardabweichung   |
| Visit 1 | Untersuchungszeitpunkt zu Beginn der Therapie (Baseline)             |
| Visit 2 | Untersuchungszeitpunkt zum Ende der Therapie                         |

Es ergaben sich im Vergleich V1 zu V2 in **allen Zentren keine signifikanten Unterschiede** im Verlauf.

#### 4.2.2.2 Neopterin

**Tabelle 13: Verlauf Neopterin**

|                   | Visit 1 | Visit 2 | change | p-Wert |
|-------------------|---------|---------|--------|--------|
| <b>Zentrum: 1</b> |         |         |        |        |
| N                 | 7       | 7       |        |        |
| fehlend           | 0       | 0       |        |        |
| MW (ng/ml)        | 1.92    | 1.83    | -0.10  | 0.4232 |
| SD                | 0.69    | 1.00    |        |        |
| Min (ng/ml)       | 1.4     | 1.0     |        |        |
| Max (ng/ml)       | 3.4     | 3.8     |        |        |

|                     | Visit 1 | Visit 2 | change | p-Wert |
|---------------------|---------|---------|--------|--------|
| <b>Zentrum 2</b>    |         |         |        |        |
| N                   | 15      | 15      |        |        |
| fehlend             | 0       | 0       |        |        |
| MW (ng/ml)          | 2.91    | 2.94    | 0.02   | 0.4497 |
| SD                  | 1.68    | 1.44    |        |        |
| Min (ng/ml)         | 1.6     | 1.5     |        |        |
| Max (ng/ml)         | 8.1     | 5.8     |        |        |
| <b>Zentrum: 3</b>   |         |         |        |        |
| N                   | 41      | 40      |        |        |
| fehlend             | 0       | 1       |        |        |
| MW (ng/ml)          | 2.05    | 2.14    | 0.06   | 0.4699 |
| SD                  | 1.18    | 1.37    |        |        |
| Min (ng/ml)         | 0.8     | 0.9     |        |        |
| Max (ng/ml)         | 7.2     | 7.3     |        |        |
| <b>alle Zentren</b> |         |         |        |        |
| N                   | 63      | 62      |        |        |
| fehlend             | 0       | 1       |        |        |
| MW (ng/ml)          | 2.24    | 2.30    | 0.03   | 0.4759 |
| SD                  | 1.32    | 1.38    |        |        |
| Min (ng/ml)         | 0.8     | 0.9     |        |        |
| Max (ng/ml)         | 8.1     | 7.3     |        |        |

|         |  |
|---------|--|
| change  | Berechnung aus der Differenz der Werte bezogen auf Visit1 und Visit2 |
| fehlend | fehlende Messungen   |
| Min     | kleinster gemessener Wert  |
| Max     | größter gemessener Wert  |
| MW      | Mittelwert   |
| N       | Anzahl der jeweils untersuchten Patienten                            |
| SD      | Standardabweichung   |
| Visit 1 | Untersuchungszeitpunkt zu Beginn der Therapie (Baseline)             |
| Visit 2 | Untersuchungszeitpunkt zum Ende der Therapie                         |

Auch ein Vergleich der Werte für Neopterin zeigte **für alle Zentren keine statistische Relevanz**, jedoch lagen der Mittelwerte in Zentrum 2 für V1 und V2 (jeweils 2,9 ng/ml) höher als in den beiden anderen Zentren.

#### 4.2.2.3 sICAM-1

Tabelle 14: Verlauf sICAM-1

|                   | Visit 1 | Visit 2 | change | p-Wert |
|-------------------|---------|---------|--------|--------|
| <b>Zentrum: 1</b> |         |         |        |        |
| N                 | 7       | 7       |        |        |
| fehlend           | 0       | 0       |        |        |
| MW (ng/ml)        | 122.81  | 125.92  | 3.11   | 0.4232 |
| SD                | 56.93   | 58.86   |        |        |
| Min (ng/ml)       | 64.3    | 67.1    |        |        |
| Max (ng/ml)       | 232.8   | 231.2   |        |        |
| <b>Zentrum: 2</b> |         |         |        |        |
| N                 | 15      | 15      |        |        |
| fehlend           | 0       | 0       |        |        |
| MW (ng/ml)        | 116.17  | 111.75  | -4.42  | 0.4497 |
| SD                | 37.09   | 25.17   |        |        |
| Min (ng/ml)       | 57.3    | 71.8    |        |        |
| Max (ng/ml)       | 198.1   | 167.7   |        |        |
| <b>Zentrum: 3</b> |         |         |        |        |
| N                 | 41      | 40      |        |        |
| fehlend           | 0       | 1       |        |        |
| MW (ng/ml)        | 183.21  | 187.72  | 3.12   | 0.4699 |
| SD                | 101.02  | 97.60   |        |        |
| Min (ng/ml)       | 36.6    | 40.9    |        |        |
| Max (ng/ml)       | 569.8   | 563.1   |        |        |

|                     | Visit 1 | Visit 2 | change | p-Wert |
|---------------------|---------|---------|--------|--------|
| <b>alle Zentren</b> |         |         |        |        |
| N                   | 63      | 62      |        |        |
| fehlend             | 0       | 1       |        |        |
| MW (ng/ml)          | 160.54  | 162.36  | 1.30   | 0.4759 |
| SD                  | 90.48   | 88.20   |        |        |
| Min (ng/ml)         | 36.6    | 40.9    |        |        |
| Max (ng/ml)         | 569.9   | 563.1   |        |        |

|         |  |
|---------|--|
| change  | Berechnung aus der Differenz der Werte bezogen auf Visit1 und Visit2 |
| fehlend | fehlende Messungen   |
| Min     | kleinster gemessener Wert  |
| Max     | größter gemessener Wert  |
| MW      | Mittelwert   |
| N       | Anzahl der jeweils untersuchten Patienten                            |
| SD      | Standardabweichung   |
| Visit 1 | Untersuchungszeitpunkt zu Beginn der Therapie (Baseline)             |
| Visit 2 | Untersuchungszeitpunkt zum Ende der Therapie                         |

Für **sICAM-1** ergaben sich im Verlauf für **alle Zentren** ebenfalls **keine signifikanten Unterschiede**. Die Mittelwerte bei V1 (183,2 ng/ml) und V2 (187,7 ng/ml) lagen in Zentrum 3 höher als in den anderen beiden Zentren. Auch fand sich jeweils minimaler und maximaler Wert für V1 und V2 in Zentrum 3.

#### 4.2.2.4 MMP-9

**Tabelle 15: Verlauf MMP-9**

|                  | Visit 1 | Visit 2 | change | p-Wert |
|------------------|---------|---------|--------|--------|
| <b>Zentrum 1</b> |         |         |        |        |
| N                | 7       | 7       |        |        |
| fehlend          | 0       | 0       |        |        |
| MW (ng/ml)       | 625.42  | 711.76  | 86.34  | 0.4232 |
| SD               | 349.75  | 257.96  |        |        |
| Min (ng/ml)      | 232.2   | 314.9   |        |        |
| Max (ng/ml)      | 1030.0  | 1026.9  |        |        |

|                     | Visit 1 | Visit 2 | change | p-Wert |
|---------------------|---------|---------|--------|--------|
| <b>Zentrum 2</b>    |         |         |        |        |
| N                   | 15      | 15      |        |        |
| fehlend             | 0       | 0       |        |        |
| MW (ng/ml)          | 443.77  | 445.02  | 1.25   | 0.4497 |
| SD                  | 264.14  | 282.71  |        |        |
| Min (ng/ml)         | 100.5   | 123.3   |        |        |
| Max (ng/ml)         | 1119.9  | 1195.7  |        |        |
| <b>Zentrum 3</b>    |         |         |        |        |
| N                   | 41      | 40      |        |        |
| fehlend             | 0       | 1       |        |        |
| MW (ng/ml)          | 813.50  | 769.84  | -31.63 | 0.4699 |
| SD                  | 283.70  | 281.60  |        |        |
| Min (ng/ml)         | 289.7   | 329.7   |        |        |
| Max (ng/ml)         | 1404.4  | 1495.6  |        |        |
| <b>alle Zentren</b> |         |         |        |        |
| N                   | 63      | 62      |        |        |
| fehlend             | 0       | 1       |        |        |
| MW (ng/ml)          | 704.57  | 684.70  | -10.36 | 0.4759 |
| SD                  | 323.31  | 307.49  |        |        |
| Min (ng/ml)         | 100.5   | 123.3   |        |        |
| Max                 | 1004.4  | 1495.6  |        |        |

|         |  |
|---------|--|
| change  | Berechnung aus der Differenz der Werte bezogen auf Visit1 und Visit2 |
| fehlend | fehlende Messungen   |
| Min     | kleinster gemessener Wert  |
| Max     | größter gemessener Wert  |
| MW      | Mittelwert   |
| N       | Anzahl der jeweils untersuchten Patienten                            |
| SD      | Standardabweichung   |
| Visit 1 | Untersuchungszeitpunkt zu Beginn der Therapie (Baseline)             |
| Visit 2 | Untersuchungszeitpunkt zum Ende der Therapie                         |

Auch für **MMP-9** ergaben sich **für alle Zentren keine signifikanten Unterschiede** im Verlauf. Jedoch fällt auf, dass die Mittelwerte in Zentrum 3 (813,5 ng/ml bei V1; 769,8 ng/ml bei V2) deutlich höher lagen als die Mittelwerte in Zentrum 2 (443,8 ng/ml bei V1; 445,0 ng/ml bei V2). Dies soll unter 5.2.2.4 diskutiert werden.

### 4.3. Zusammenhänge Regressionsmodell

Im Folgenden wurde ein Regressionsmodell für jeweils einen Serumparameter bei V 2 berechnet. Die unabhängigen Variablen bilden die Serumparameter bei V 1 sowie die Therapiearten, die unter „Bewegungstherapie“, „Physikalische Maßnahmen“, und „Achtsamkeit“ zusammengefasst wurden. Berechnet wurde der Einfluss der unabhängigen Variablen auf den Blutwert bei V 2. Dieser ging als abhängige Variable ins Modell ein.

#### 4.3.1 für Zielgröße 5-HIAA bei V2

**Tabelle 16: Regressionsmodell für Zielgröße 5-HIAA bei V2**

|                            | Estimate | Std. Error | t value | Pr(> t ) |
|----------------------------|----------|------------|---------|----------|
| (Intercept)                | 46.4342  | 14.9213    | 3.1119  | 0.0029   |
| 5-HIAA V1                  | 0.4634   | 0.2192     | 2.1138  | 0.039    |
| Bewegungstherapie          | -4.2628  | 8.1208     | -0.5249 | 0.6017   |
| Physikalische<br>Maßnahmen | 0.2356   | 7.0175     | 0.0336  | 0.9733   |
| Achtsamkeit                | -6.9447  | 6.8008     | -1.0212 | 0.3116   |

Pr(>t/t) Irrtumswahrscheinlichkeit

Std. Error Standardfehler

t value t-Wert

V1 Visit 1; Untersuchungszeitpunkt zu Beginn der Therapie (Baseline)

Es ergab sich für die genannten Therapieformen **kein statistisch signifikanter Einfluss** für 5-HIAA.

### 4.3.2 für Zielgröße Neopterin bei V2

**Tabelle 17: Regressionsmodell für Zielgröße Neopterin bei V2**

|                         | Estimate | Std. Error | t value | Pr(> t ) |
|-------------------------|----------|------------|---------|----------|
| (Intercept)             | 0.9922   | 0.4478     | 2.2155  | 0.0307   |
| Neopterin ng/ml V1      | 0.4359   | 0.1262     | 3.4547  | 0.001    |
| Bewegungstherapie       | 0.1611   | 0.4502     | 0.3579  | 0.7218   |
| Physikalische Maßnahmen | 0.3849   | 0.372      | 1.0347  | 0.3052   |
| Achtsamkeit             | -0.0794  | 0.3766     | -0.211  | 0.8337   |

Pr(>t/t) Irrtumswahrscheinlichkeit

Std. Error Standardfehler

t value t-Wert

V1 Visit 1; Untersuchungszeitpunkt zu Beginn der Therapie (Baseline)

Für die genannten Therapieformen ergab sich ebenfalls **kein statistisch signifikanter Einfluss** für Neopterin.

### 4.3.3 für Zielgröße sICAM-1 bei V2

**Tabelle 18: Regressionsmodell für Zielgröße sICAM-1 bei V2**

|                         | Estimate        | Std. Error | t value | Pr(> t )       |
|-------------------------|-----------------|------------|---------|----------------|
| (Intercept)             | 10.3021         | 11.1351    | 0.9252  | 0.3588         |
| sICAM ng/ml V1          | 0.9441          | 0.0385     | 24.5529 | 0              |
| Bewegungstherapie       | 14.4817         | 9.6576     | 1.4995  | 0.1393         |
| Physikalische Maßnahmen | 6.9593          | 7.9538     | 0.875   | 0.3853         |
| Achtsamkeit             | <b>-19.7657</b> | 8.1203     | -2.4341 | <b>0.0181*</b> |

Pr(>t/t) Irrtumswahrscheinlichkeit

Std. Error Standardfehler

t value t-Wert

V1 Visit 1; Untersuchungszeitpunkt zu Beginn der Therapie (Baseline)

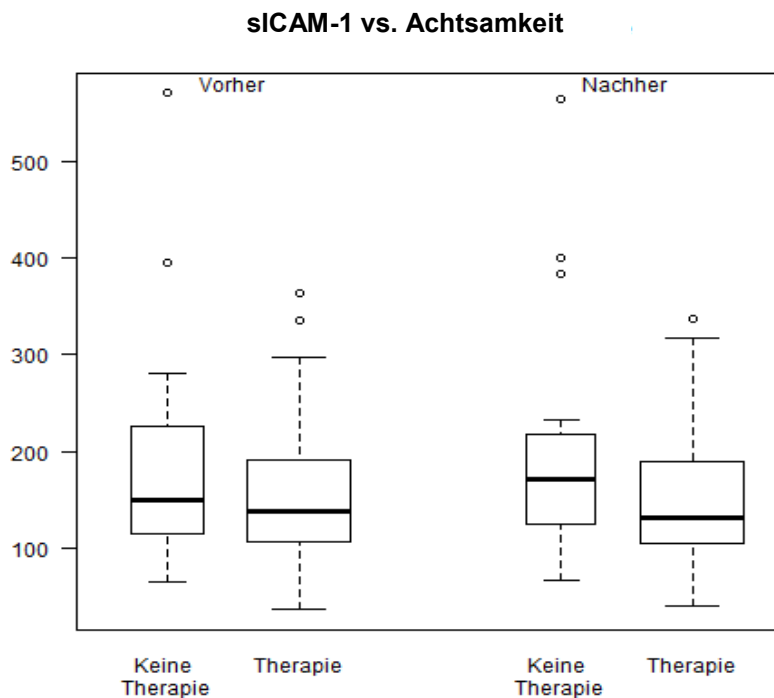


In Bezug auf die zusammengefasste Gruppe „**Achtsamkeit**“ zeigt sich mit einem **p-Wert von 0,018** ein **signifikanter Einfluss auf sICAM-1**.

In der nachfolgenden **Darstellung mit Boxplot** (siehe auch 4.3.4) reicht die Box vom 25%-Quantil bis 75%-Quantil mit dem Median (50%) als Querstrich (fett gedruckt). Am unteren und oberen Ende der gestrichelten Linien findet sich der jeweils minimale (0%-Quantil) und maximale (100%-Quantil) Wert der berechneten Daten.

**Abbildung 5**

Darstellung des Zusammenhangs **sICAM-1** und „**Achtsamkeit**“ im Boxplot



**y-Achse: Werte sICAM-1 in ng/ml**

keine Therapie: Patienten, die keine Achtsamkeit erhielten.  
 Therapie: Patienten, die Achtsamkeit erhielten  
 Vorher: zum Zeitpunkt Visit 1 (Baseline; vor Therapie)  
 Nachher: zum Zeitpunkt Visit 2 (nach Therapie)  
 ◦ aus der Berechnung herausgenommene Werte

Im **Boxplot** wird dargestellt, dass der **Median** von **sICAM-1** in der Gruppe **ohne Therapie ansteigt**, während er in der Gruppe mit „**Achtsamkeit**“ am Ende der Therapie (um **19,8 ng/ml**; siehe Tabelle 18) **absinkt**.

#### 4.3.4 für Zielgröße MMP-9 bei V2

**Tabelle 19: Regressionsmodell für Zielgröße MMP-9 bei V2**

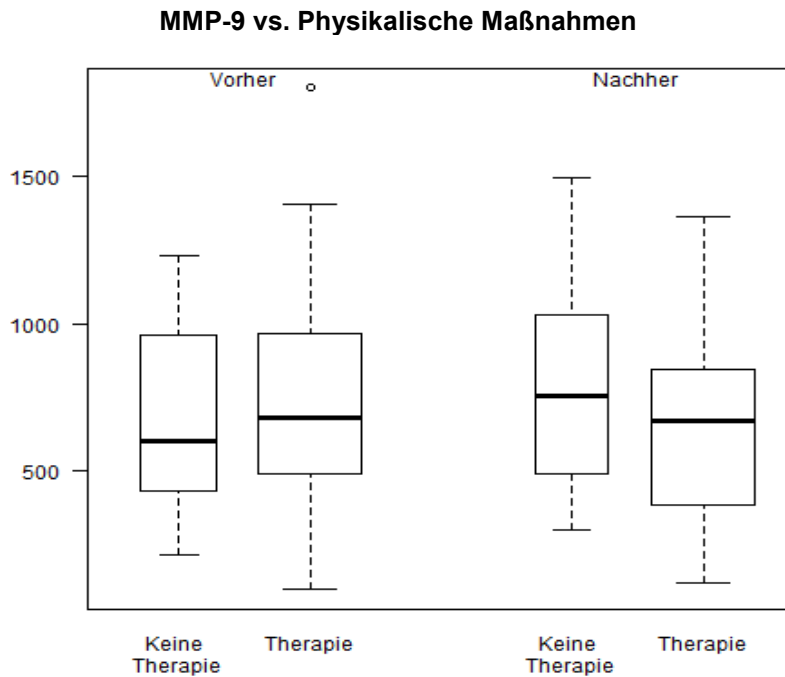
|                         | <b>Estimate</b>  | <b>Std. Error</b> | <b>t value</b> | <b>Pr(&gt; t )</b> |
|-------------------------|------------------|-------------------|----------------|--------------------|
| (Intercept)             | 340.2375         | 81.578            | 4.1707         | 0.0001             |
| MMP 9 ng/ml V1          | 0.6964           | 0.0805            | 8.6503         | 0                  |
| Bewegungstherapie       | -47.0917         | 76.7044           | -0.6139        | 0.5417             |
| Physikalische Maßnahmen | <b>-148.4099</b> | 60.9543           | -2.4348        | <b>0.0181*</b>     |
| Achtsamkeit             | -9.9873          | 62.3578           | -0.1602        | 0.8733             |

Pr(>t/t)      Irrtumswahrscheinlichkeit  
 Std. Error    Standardfehler  
 t value        t-Wert  
 V1              Visit 1; Untersuchungszeitpunkt zu Beginn der Therapie (Baseline)

Der Einsatz der unter „**Physikalische Maßnahmen**“ zusammengefassten Therapien führt zu einem um rechnerisch **148,4 ng/ml niedrigeren Wert von MMP-9 bei V2 im Vergleich zu Patienten ohne „Physikalische Maßnahmen“**. Es handelt sich um eine **signifikante (p-Wert 0,018) Effektschätzung**.

## Abbildung 6

Darstellung des Zusammenhangs **MMP-9** und „**Physikalische Maßnahmen**“ im **Boxplot**



**y-Achse:** Werte MMP-9 in ng/ml

keine Therapie: Patientengruppe, die keine „Physikalischen Maßnahmen“ erhielt.  
Therapie: Patientengruppe, die „Physikalische Maßnahmen“ erhielt  
Vorher: zum Zeitpunkt Visit 1 (Baseline; vor Therapie)  
Nachher: zum Zeitpunkt Visit 2 (nach Therapie)  
° aus der Berechnung herausgenommene Werte

Im **Boxplot** in Bezug auf „**Physikalische Maßnahmen**“ wird (als jeweils fettgedruckter Strich) der **Median des MMP-9 Wertes** dargestellt. In der Gruppe **ohne „Physikalische Maßnahmen“ steigt der Wert für MMP-9 an**, während er in der Gruppe mit „**Physikalischen Maßnahmen**“ ganz **diskret absinkt**.

#### 4.4 Korrelation nach Spearman zwischen psychometrischen Tests und Serumparametern

Der Zusammenhang zwischen den Variablen Serumparameter und Testverfahren wurde mit der Spearman-Korrelation berechnet. Hierbei werden Daten der Größe nach geordnet und Ränge gebildet, welche in die Berechnung eingehen. Die Werte für die Korrelation bewegen sich von -1 (negative Korrelation) über Werte bei 0 (keine Korrelation) bis +1 (positive Korrelation).

**Tabelle 20: Korrelation nach Spearman zwischen Psychometrischen Tests und Serumparametern**

|                               | HAMD-17 chg             | MADRS chg                          | BDI chg                              | PSQI chg                 |
|-------------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| <b>5-HIAA ng/ml</b><br>chg    | cor= -0.033<br>(p=0.80) | cor= -0.0005<br>(p=1.00)           | cor= -0.092<br>(p=0.48)              | cor= -0.038<br>(p=0.778) |
| <b>Neopterin ng/ml</b><br>chg | cor= -0.081<br>(p=0.52) | cor= -0.1<br>(p=0.43)              | <b>cor= -0.22</b><br><b>(p=0.08)</b> | cor=0.051<br>(p=0.69)    |
| <b>sICAM-1 ng/ml</b><br>chg   | cor=0.036<br>(p=0.78)   | cor=0.083<br>(p=0.51)              | cor= -0.1<br>(p=0.43)                | cor= -0.024<br>(p=0.85)  |
| <b>MMP-9 ng/ml</b><br>chg     | cor=0.094<br>(p=0.46)   | <b>cor=0.24</b><br><b>(p=0.06)</b> | cor=0.073<br>(p=0.57)                | cor=-.0.096<br>(p=0.45)  |

chg            change: Differenz der Werte V1/V2  
cor            Korrelationskoeffizient  
p              p-Wert

Korreliert wurde jeweils die Differenz in Bezug auf Änderung der Werte für die einzelnen Serumparameter und psychometrischen Tests von V1 zu V2. Insgesamt fanden sich keine statistisch relevanten Effekte. Jedoch ergaben sich **Trends** für eine **positive Korrelation (cor=0,24)** für **MMP-9** und **MADRS (p=0,06)** und für eine **negative Korrelation (cor=- 0,22)** für **Neopterin** und **BDI (p=0,08)**.

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion der Methoden

#### 5.1.1. Studienkollektiv

Es wurden 63 Patienten in die Studie eingeschlossen. Beginn der Einnahme von Medikation, die nicht den Studien-Einschlusskriterien entsprachen (Antidepressiva, regelmäßige Einnahme von Analgetika, niedrig dosierte Antidepressiva als Schlafmedikation) im Verlauf, vorzeitige Abreise von Patienten oder organisatorische Schwierigkeiten führten zum Ausschluss. Dies war insgesamt bei 19 Patienten der Fall.

Die Rekrutierung unter Berücksichtigung der in Punkt 3.1 genannten Einschlusskriterien gestaltete sich insgesamt als nicht einfach, da viele Patienten aufgrund der Einnahme von Antidepressiva oder Schmerzmedikation nicht in Frage kamen oder sich bei Eintritt bei bestehender Krankheitssymptomatik dem zusätzlichen Prozedere der Studie nicht aussetzen wollten.

Vor diesem Hintergrund wurden 7 Patienten eingeschlossen, die einen BDI-Wert von  $> 10$  nicht erreichten. Der Einschluss erfolgte aufgrund vorwiegend klinischer Beurteilung der Symptomatik: 2 Patienten erreichten das Einschlusskriterium (BDI  $> 10$ ) mit einem BDI von 10 knapp nicht. 5 der 7 Patienten erfüllten die Kriterien einer MD im M.I.N.I. und 2 Patienten wiesen im PSS ein hohes, einer ein mittleres Stressniveau auf. 2 Patienten mit als mittelgradig gewerteter Symptomatik im HAMD-17 (einer war ebenfalls im MADRS als mittelgradig gewertet), die in PSS ein hohes Stressniveau aufwiesen, wurden eingeschlossen ohne Wertung von MD im M.I.N.I..

Ferner wurden 3 Patienten mit BMI von  $30,5 \text{ kg/m}^2$ ,  $30,6 \text{ kg/m}^2$  und  $31,0 \text{ kg/m}^2$ , die bei Aufnahme knapp über der Einschluss-Grenze (BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ) lagen, nicht ausgeschlossen.

Von den insgesamt 63 Patienten waren mit 58,7% mehr Frauen in die Studie eingeschlossen. In Zentrum 1 waren 5 der 7 Patienten weiblich (71,4%). Häufigeres Auftreten von Depression bei Frauen entspricht der Studienlage (siehe 1.1.1) [Busch et al., 2013]. Das mittlere Alter lag bei 45,5 Jahren.

20,6 % der Patienten gaben Nikotinkonsum an. In der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland wurden 24,5 % aktive Raucher ermittelt [Huber et al., 2018]. Somit lag

die hier ermittelte Raucherquote leicht unter dem Durchschnitt. 4,8 % der Patienten gaben über die soziale Norm hinausgehenden Alkoholkonsum an, ohne jedoch das Ausmaß für Abhängigkeit (Ausschlusskriterium) zu erreichen.

Ein Studie zu Prävalenz, Schweregrad und Komorbidität ergab, dass psychische Störungen weit verbreitet sind, sich jedoch ernste Fälle auf eine relativ kleine Fallzahl mit hoher Komorbidität beziehen [Kessler et al., 2005]. Patienten mit hoher Komorbidität waren in der untersuchten Patientengruppe (siehe Ein- und Ausschlusskriterien) nicht vertreten.

Aufgrund des Zeitintervalls der Patientenrekrutierung (von Oktober 2011 bis Dezember 2013) könnten saisonal abhängige Depressionen (3 Herbst/Winter- gegenüber 2 Sommerperioden) häufiger erfasst worden sein. Als Ursache der bei Frauen vermehrt auftretenden Erkrankung wird eine verminderte Dauer der Intensität und Lichteinstrahlung bei erhöhter Vulnerabilität des serotonergen Systems diskutiert [Konstantinidis et al., 2003].

Ein Vergleich mit einer geeigneten Kontrollgruppe fand nicht statt, was die Validität der Ergebnisse einschränkt.

### **5.1.2. Psychometrische Testverfahren**

Die Tests waren fast vollständig erfasst. Eine Testung mit MADRS fehlte. Verwendet wurden, wie in 3.2 dargestellt, BDI, PSS, PSQI, MADRS und HAMD-17.

Der **BDI** wird sehr oft eingesetzt bei hoher Inhaltsvalidität, Änderungssensitivität und Diskriminanzvalidität, um depressive und nicht depressive Patienten zu unterscheiden [Richter et al., 1994]. Er zeigte sich in der Studie als praktikables Instrument, um depressive Patienten zu erfassen. Ein Wert über 10 diene als Einschlusskriterium.

Testung mittels **PSS** wird vielfach eingesetzt. Die im PSS erfasste Stresssymptomatik kann leicht durch tägliche Ereignisse oder Veränderung von Coping-Strategien beeinflusst werden, weshalb die prädiktive Validität nach 4-6 Wochen schnell abfällt [Cohen et al., 1994]. Zur Beurteilung des Stressniveaus im Vergleich V1/V2 schien der Test unter definierten stationären/teilstationären Bedingungen im Behandlungszeitraum geeignet.

Über den **PSQI** ist keine differenzialdiagnostische Einteilung von Schlafstörungen möglich, jedoch eine schnelle Übersicht über Schlafstörungssymptomatik [Buysse et al., 1989]. Diese war für vorliegendes Anliegen ausreichend.

Der Testaufbau im **MADRS** ist so gewählt, dass insbesondere Sensitivität für Therapieeffekte besteht. Beim MADRS als Fremdbeurteilungsverfahren wird ein Training für die Interviewer empfohlen, wenn eine Anwendung in einer Studie geplant ist [Strauss et al., 2004]. Wie auch bei den anderen über Interview durchgeführten Testverfahren ist insbesondere beim MADRS eine unterschiedliche Bewertung der Schweregradsymptomatik bei 3 verschiedenen Interviewern möglich.

Beim **HAMD-17** handelt es sich um ein Testverfahren, das vor allem änderungssensitiv konzipiert wurde. Es wird zumeist eine Änderung um 4-6 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert als relevante Änderung angesehen. Fragen zu somatischer Symptomatik und Schlaf wirken sich überproportional aus [Assion and Vollmoeller, 2006]. Der Schweregrad der depressiven Symptomatik könnte bei weniger Beeinträchtigung durch körperliche Symptome eventuell nicht ausreichend erfasst sein. Es wurde unter 3.2.5 richtungsweisend eine Schweregradeinteilung genannt, die jedoch nicht als Einschlusskriterium diente.

Insgesamt fällt im Rahmen der Verlaufsbeurteilung der psychometrischen Testverfahren (siehe 4.2.1) auf, dass, bei Betrachtung der Standardabweichung in allen Zentren die Werte für die Testungen BDI, PSS und PSQI zunehmen, während sich bei MADRS und HAMD-17 eine Abnahme des Wertes für die Standardabweichung im Vergleich V1 zu V2 findet. Für Zentrum 1 zeigen sich bei kleiner Patientenzahl von 7 besonders hohe Standardabweichungen für BDI, PSS und PSQI. Für diese Tests ergeben sich auch keine statistisch signifikanten Ergebnisse im t-test.

### **5.1.3 Blutproben**

Die Blutentnahme erfolgte morgens zwischen 7.00 und 10.00 Uhr und in Zentrum 2 in den meisten Fällen nüchtern.

Der Zeitraum nach Blutentnahme, in dem die Blutproben sedimentierten, um dann zentrifugiert zu werden, variierte etwas (2-4 Stunden).

Die Proben standen vor dem Zentrifugieren in einem leicht abgedunkelten Laborraum, um möglichem Einfluss durch Licht entgegenzuwirken.

Besondere Ernährungsrichtlinien hinsichtlich Serotonin/Tryptophangehalt wurden von den Studienteilnehmern vor Blutentnahme nicht eingehalten. Für die Bestimmung von 5-HIAA sind also falsch positive Ergebnisse durch Aufnahme serotoninhaltiger Nahrungsmittel möglich [Herold, 2019].

Durch Einfrieren und Auftauen der Proben (vor Messung) könnten sich veränderte Messwerte ergeben haben. Der Transport der Proben nach München (Zentrum 2) erfolgte nach Abschluss der Probenerhebung für alle Proben gleichzeitig auf Trockeneis und dauerte circa 2 Stunden. Hierbei kam es auch bei der erneuten Einlagerung der Proben in den Tiefkühlschrank der LMU in München zu keiner Verzögerung.

Die Messung der Parameter erfolgte in den Laboren jeweils für alle Proben zum gleichen Zeitpunkt. Es handelte sich bei den Messungen (ELISA und UPLC) um in der Forschung erprobte und zuverlässige Messverfahren.

#### **5.1.4 Medikation**

Insgesamt 4,8% der Patienten erhielten Psychopharmaka.

Im Rahmen der Einschlusskriterien zugelassen und eingenommen wurde Lorazepam von 2 Patienten (in einem Fall wurde die Bedarfsmedikation im Verlauf des Aufenthaltes abgesetzt).

Zur Einnahme von Schmerzmedikation (eigentlich Ausschlusskriterium) kam es insgesamt bei 14,3 % der Patienten. Da die Einnahme von Ibuprofen, Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Metamizol bedarfsweise und (bis auf eine Ausnahme) selten erfolgte, wurden die Pat. nicht ausgeschlossen.

In Zentrum 2 wurde bei einem Patienten die Blutabnahme bei Visit 1 wegen Einnahme von Ibuprofen vor Aufnahme auf die Folgewoche verschoben.

Ferner wurde ein Patient unter antidepressiver Medikation (Agomelatin) eingeschlossen, ein anderer nahm regelmäßig 5-Aminosalicylsäure (2x 1,5 g Granulat) ein; beides Medikation, die eigentlich Ausschlusskriterien darstellen. Die Einzelverläufe werden unter 5.2.2 gesondert erwähnt.

Der 63 jährige Patient mit regelmäßiger Einnahme von Mesalazin gab anamnestisch unter anderem eine asymptomatische Divertikulose an.

Ein 44 jähriger Patient erhielt aufgrund einer Kontroll-Zystoskopie während des Aufenthaltes wegen Z.n. Urothel-CA (pTaG1; ED: 2001) Novaminsulfon und Ciprofloxacin (2x 500 mg tgl.) über 5 Tage circa 3 Wochen vor Blutabnahme bei V2. Seit Behandlung 2001 konnte kein Rezidiv oder Metastasen festgestellt werden. Auch die während des Aufenthaltes durchgeführte Kontrollzystoskopie war unauffällig. Der Patient wurde deshalb nicht aus der Studie ausgeschlossen.



Antihypertensiva (Metoprolol, Ramipril, Amlodipin, Nebivolol, Olmesartan, Candesartan Hydrochlorothiazid, Valsartan) wurden von 12,7 % der Patienten eingenommen. Für die Messung von 5-HIAA (im Rahmen der Diagnose von enterochromaffinen Tumoren) wird, wenn möglich, ein Absetzen der Medikation vor Messung empfohlen, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen [Herold, 2019]. Dies erfolgte in der Studie nicht.

Schilddrüsenmedikation (Levothyroxin, Jodid, Levothyroxin/Kaliumjodid) wurde ebenfalls von 12,7 % eingenommen bei anamnestisch jeweils nicht entgleister Stoffwechsellage oder anamnestisch erhobener Entzündungszeichen. Bei beiden Medikamenten handelte es sich um in der Studie erlaubte Medikation.

### **5.1.5 Therapieangebot**

Alle Therapiezentren boten klassische und bewährte Behandlungsmethoden in verhaltenstherapeutischer Ausrichtung an.

Behandlungsschwerpunkte der Kliniken lagen für Erwachsene in der Behandlung von Angststörungen, Burnout, Depression, Persönlichkeitsstörung, Posttraumatischer Belastungsstörung, Schmerz-, Zwangs- sowie in der Klinik Roseneck auch Essstörung. Das Therapieangebot wurde, soweit im Klinik- und tagesstationären Setting möglich, individuell gestaltet.

Wie bereits unter 4.1.4 dargestellt, war es notwendig, im Rahmen dieser Studie aufgrund des umfangreichen Therapieangebotes eine Unterteilung in größere Gruppen vorzunehmen. Bei komplexem Therapieangebot in den verschiedenen Einrichtungen stellt dies jedoch nur eine grobe Einteilung dar.

Da nicht alle (oder fast alle) Patienten (anders als bei „Einzeltherapie“ und „störungsspezifischer Gruppentherapie“) an „Bewegungstherapie“, „Physikalische Maßnahmen“ und „Achtsamkeit“ teilnahmen, konnten diese Unterteilungen für die Berechnung von Zusammenhängen im Regressionsmodell für die einzelnen Serumparameter verwendet werden.

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

### 5.2.1 Psychometrische Testverfahren

Bei V1 sprachen für alle Zentren die Mittelwerte des BDI für klinische Relevanz und die Werte der Testung mit MADRS für mittelgradige Ausprägung depressiver Symptomatik. Richtungsweisend ergab sich für die gesetzten Grenzwerte für den HAMD-17 ebenfalls knapp mittelgradige Ausprägung der Symptomatik. Das Stressniveau wurde als hoch eingestuft. Ferner ergab sich für Schlafstörungssymptomatik knapp ein Wert für „chronische Schlafstörungen“. Zu beachten ist, dass auch 7 Patienten mit BDI-Werten  $\leq 10$  eingeschlossen wurden. Es lag also eine hinsichtlich der subjektiven Ausprägung depressiver Symptomatik eine eher heterogene Patientengruppe vor, was sich tendenziell an der Standardabweichung für den Test mit BDI von 7,9 (bezogen auf alle Zentren) ablesen lässt. Zum Zeitpunkt V2 ergaben sich für alle Tests jeweils signifikante Unterschiede der Werte im Sinne von Verbesserung der Symptomatik. Dies traf auch jeweils auf die einzelnen Zentren zu bis auf Zentrum 1 im BDI-Verlauf ( $p=0,066$ ), wobei Zentrum 1 wegen der kleinsten Stichprobengröße den geringsten statistischen Einfluss hatte. In den Einzelverläufen aus den psychometrischen Tests in Zentrum 1 lassen sich 4 protrahierte Verläufe ablesen (bei insgesamt nur 7 in die Studie eingeschlossenen Patienten).

Ergebnisse einer Studie zur Klärung der Indikationsstellung Tagesklinik versus stationärer Behandlung ergaben ähnliche Beeinträchtigungsschwere beider Gruppen. Hinsichtlich stationär behandelter Patienten zeigte sich eine in Testverfahren dokumentierte deutliche Verbesserung im Therapieverlauf [Zeeck et al., 2009].

Eine Untersuchung von 437 Patienten zur Effektivität einer stationären psychodynamischen Psychotherapie ergab in der Langzeitkatamnese eine signifikante Verbesserung über erfasste Fragebögen. Die Ergebnisse entsprachen denen vergleichbarer Studien [Huber et al., 2009].

Ungeachtet der Therapierichtung entsprechen die im Rahmen dieser Studie dokumentierten signifikanten Ergebnisse im Sinne einer Verbesserung der depressiven Symptomatik den dargestellten größeren Untersuchungen.

Zwischen psychometrischen Tests und den untersuchten Serumparametern ergaben sich in der Korrelation nach Spearman jeweils keine signifikanten Ergebnisse.

## **5.2.2 Serumparameter**

Wie unter 1.2 beschrieben, kommt es in MD vor allem über aktivierte Makrophagen und T-Zellen zu einer Typ-1 Immunantwort mit erhöhter Freisetzung pro-entzündlicher Zytokine [Müller et al., 2009]. Über Aktivierung vonIDO (siehe 1.2.2.2) findet vermehrter Abbau von Tryptophan und verminderte Serotoninsynthese statt, während die vermehrte Bildung von Produkten des Kynureninstoffwechsels zum einen schädigenden (Quin), zum anderen neuroprotektiven Charakter (Kynureninsäure) haben können. Neben der Beeinflussung von Neurotransmittersystemen wirken pro-entzündliche Zytokine auf die HPA-Achse durch Störung negativer Feedback-Regulation (siehe 1.2.2.3).

Die gemessenen Serumparameter werden vor diesem Hintergrund diskutiert.

### **5.2.2.1 5-HIAA**

Wie auch unter 1.2.2.2 und 1.3.1 dargestellt, spielt Serotonin eine Rolle bei der T-zell-vermittelten Immunantwort [Kriegebaum et al., 2010]. In dem Zusammenhang wurde 5-HIAA als Abbauprodukt von Serotonin im Rahmen der Verlaufsbeobachtung untersucht.

Bei Immunaktivierung wäre eine Reduktion des Wertes für 5-HIAA als Abbauprodukt von Serotonin über MAO-Aktivität aufgrund verminderter Bildung von Serotonin über Tryptophan zu erwarten gewesen.

Sun beschreibt die Möglichkeit des direkten Abbaus von Serotonin überIDO in Anthraniloylalkylamin-Fragment [Sun, 1989]. Dies führt zu erniedrigten Spiegeln von Serotonin und zu erniedrigter Konzentration von 5-HIAA [Sun,1989] [Myint et al., 2013].

In einer Studie von Myint et al. zur Untersuchung des Kynureninstoffwechsels in 95 Patienten mit MD und 93 gesunden Kontrollen fanden sich bei Eintritt in die Klinik signifikant erhöhte Konzentrationen von Kynurenin, erniedrigte Spiegel von Tryptophan und ein erniedrigtes Verhältnis von 5-HIAA/Kynurenin bei reduziertem Spiegel von 5-HIAA im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Hinsichtlich 5-HIAA zeigte sich zum Ende des stationären Aufenthaltes unter Medikation mit Antidepressiva ein Trend zur Erhöhung des Wertes. Dies kann nach Myint damit erklärt werden, dass Aktivität vonIDO nicht nur Tryptophan reduziert, sondern auch Serotonin und seinen direkten Vorläufer 5-Hydroxytryptophan. Nach Korrektur der erhöhtenIDO Aktivität

nach Therapie bleibt mehr Serotonin für den Abbau über MAO zu 5-HIAA, was sich in einem erhöhten Spiegel von 5-HIAA äußert. Die Studie ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Kynurenin/Tryptophan-Verhältnis und dem Ansprechen auf Therapie, was für die Beteiligung des Tryptophanstoffwechsels an der Pathophysiologie der MD spricht [Myint et al., 2013].

Wie in 4.2.2.1 dargestellt, zeigte sich in vorliegender Studie in der Verlaufsbeobachtung für 5-HIAA unter Verwendung des verbundenen Kruskal-Wallis Tests für alle Zentren zusammen (und auch für die einzelnen Zentren) mit einem  $p=0,240$  keine signifikante Veränderung der Serum-Werte für 5-HIAA.

Jedoch fehlte der Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Theoretisch könnte es sich bei vorliegenden Serumwerten auch um bei V1 erniedrigte und im Verlauf nicht signifikant angestiegene Werte handeln. In diesem Fall hätte sich zwar ein Zusammenhang zwischen 5-HIAA und depressiver Symptomatik, bezogen auf den untersuchten Zeitrahmen, jedoch kein Korrelat zur deutlichen Verbesserung der klinischen Symptome in einem Anstieg von 5-HIAA gezeigt.

Ein wesentlicher Unterschied zur Studie von Myint besteht darin, dass die Patienten bei Myint während des stationären Aufenthaltes (nicht bei Baseline) psychiatrische Medikation erhielten. Ein Einfluss könnte über die in einer Studie beobachtete Senkung des Spiegels von IFN- $\gamma$  bei medikamentös antidepressiv behandelte Patienten bestanden haben [Myint et al., 2005].

Neben der Verlaufsbeurteilung bei hinsichtlich Antidepressiva unbehandelte Patienten könnte eine mögliche Erklärung für fehlende signifikante Messunterschiede V1 im Vergleich zu V2 für 5-HIAA in vorliegender Studie auch ein unterschiedlicher Schweregrad in der Ausprägung depressiver Symptomatik gewesen sein: Der HAMD-17 in vorliegender Studie lag mit im Mittel 17,2 niedriger als im Mittel 26,6 in der Studie von Myint, in der zudem alle Patienten stationär aufgenommen waren.

Auch eine neuere Studie von Poletti et al. bestätigte, allerdings bei bipolar Erkrankten, verminderte periphere Spiegel für 5-HIAA sowie verminderte Konzentration von peripherer Kynureninsäure. Bei entsprechenden bildgebenden Befunden wurde erhöhten Spiegeln von 5-HIAA (als Maß für den Serotoninspiegel) und Kynureninsäure ein protektiver Effekt für Mikrostrukturen der weißen Hirnsubstanz zugesprochen [Poletti et al., 2018].

In Bezug auf Beteiligung des Serotoninstoffwechsels führten 1980 Praag und de Haan Hinweise für eine Untergruppe mit endogener Depression an, die ein zentrales Defizit

von Serotonin aufwies. Die Beobachtung, dass bei einem Großteil der Patienten dieses Defizit auch bei Besserung der Symptomatik weiter bestehen blieb, wurde so interpretiert, dass der zentrale Serotoninstoffwechsel nicht als direkt kausal, sondern als prädisponierender Faktor in der Symptomentwicklung angesehen wurde. Die Ansicht wurde durch eine reduzierte Rezidivrate bei unipolarer und bipolarer Depression unter Gabe von 5-HTP bestätigt [van Praag and de Haan, 1980].

Diese Ergebnisse würden denen in vorliegender Studie (bei fehlender Kontrollgruppe) bei angenommen erniedrigten Werten von 5-HIAA bei V1 und fehlender signifikanter Änderung für V2 bei sich in psychometrischen Tests bestätigter Verbesserung klinischer Symptomatik zumindest nicht widersprechen.

Hinsichtlich 5-HIAA fand Asberg bereits 1976 eine bimodale Verteilung in der 5-HIAA-Konzentration im Liquor von depressiven Patienten mit signifikanter Korrelation zur Schwere der Symptomatik bei Patienten mit sehr niedrigen Spiegeln, nicht jedoch bei Patienten mit höherer Konzentration. Eine biochemische Subgruppe wurde als Erklärung vorgeschlagen [Asberg et al., 1976].

Zur Annahme, dass in vorliegendem Patientenkollekt die Schwere der Symptomatik für messbare Veränderungen für 5-HIAA nicht ausreichte, würden, wie unter 4.4 dargestellt, auch fehlende statistisch relevante Zusammenhänge zwischen in der Korrelation nach Spearman untersuchten psychometrischen Tests und 5-HIAA passen. Ebenso wenig ergaben sich relevante Zusammenhänge im Regressionsmodell zwischen 5-HIAA und unter 4.1.4 dargestellten, unter den Überbegriffen („Bewegungstherapie“, „Physikalische Maßnahmen“ und „Achtsamkeit“) zusammengefassten Therapieformen (4.3.1).

Die Studien von Poletti, van Praag, de Haan und Asberg könnten also einen Hinweis darauf geben, dass erniedrigte 5-HIAA Spiegel in Zusammenhang mit messbarer Beteiligung des Serotoninstoffwechsels für eine Untergruppe eher von schwerer Symptomatik betroffener Patienten in Zusammenhang stehen, in der möglicherweise auch Suizidalität eine größere Rolle spielt.

Die hier untersuchte Patientengruppe unterscheidet sich deutlich von teilweise in Studien ausgewählten Teilnehmern, bei denen Gewalt gegen sich und andere insbesondere bei hohem Ausmaß an Impulsivität eine Rolle spielt (siehe 1.3.1.3). Zu erwähnen ist, dass sich die Untersuchungen auf 5-HIAA in CSF oder auf Nachweise im Gehirngewebe bezogen [Yoon et al., 2017] [Gibbons and Davis, 1986].

Eher in Vereinbarung mit vorliegenden Studienergebnissen stehend, fanden Sullivan et al., wie ebenfalls unter 1.3.1.3 bereits angeführt, im Rahmen einer Untersuchung von insgesamt 48 weiblichen, nicht psychopharmakologisch medizierten Patienten, die teilweise auch unter einer Panikstörung litten, in der Gruppe nur depressiver Frauen keinen signifikanten Unterschied in der Messung von 5-HIAA in CSF im Vergleich zu gesunden Kontrollen [Sullivan et al., 2006].

Die Einzelbetrachtung der Werte des Patienten unter Einnahme eines 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor-Hemmers und Melatonin-Rezeptoragonisten (Agomelatin) zeigte ein Absinken des Wertes von 5-HIAA (V1: 87,9 ng/ml; V2: 50,4 ng/ml) bei im Verlauf nicht wesentlicher Besserung der klinischen Symptomatik in der Testpsychologie. Theoretisch könnte es hier zu einem weiteren Absinken des Serotonins und in Folge zu erniedrigt gemessenem 5-HIAA bei V2 gekommen sein.

Wie in 4.1.3 ersichtlich, lag hinsichtlich des Schwerebildes der depressiven Erkrankung eine sich im MADRS und HAMD-17 abbildende mittelgradige, hinsichtlich des Stressniveaus (PSS) hochgradige Symptomatik vor.

Es handelte sich also, wie weiter oben bereits vermutet, bei vorliegender Studie möglicherweise um kein Patientenkollektiv, das einen Schweregrad depressiver Symptomatik erreichte, welcher für eine messbare Veränderung von 5-HIAA im Serum notwendig gewesen wäre. Die Hypothese, dass es über das Immunsystem über IDO-Aktivierung zu einer Verschiebung des Tryptophanstoffwechsels zu Ungunsten der Synthese von Serotonin und in Folge auch vermindertem Spiegel des Abbauproduktes 5-HIAA kommt, lässt sich bei, wie auch Myint in ihren Studien ausführt, komplexer Stoffwechselsituation zumindest über die alleinige Bestimmung von 5-HIAA im Serum in vorliegender Patientengruppe nicht bestätigen.

Eine Einschränkung hinsichtlich statistischer Auswertung bestand jedoch aufgrund der kleinen untersuchten Patientenzahl und fehlender Kontrollgruppe.

#### **5.2.2.2 Neopterin**

Wie unter 1.3.2.3 und 1.3.2.4 ausführlicher berichtet, erlaubt die Messung von Neopterin eine Schätzung von oxidativem Stress in vivo [Plata-Nazar and Jankowska, 2011] [Widner et al., 2002] und gibt Informationen über den aktuellen Stand der zellvermittelten Immunität, die unter anderem beim Monitoring von Infektionserkrankungen eine wichtige Rolle spielen [Hausen et al., 1989]. An der Regulation der Ausschüttung von Neopterin aus Monozyten/Makrophagen sind neben

IFN- $\gamma$  auch aktivierte T-Zellen beteiligt. IFN- $\gamma$  ist ein wichtiges Interleukin der zellulären Immunantwort [Widner et al., 2002].

In Bezug auf vorliegende Studie wäre bei Beteiligung zellvermittelter (TH1) Immunantwort mit Neopterin als sensitivem Marker [Müller et al., 2009] eine signifikante Erhöhung über den im ELISA als physiologischen Rang (0,3-3,0 ng/ml) angegebenen Wert zu erwarten gewesen. Dies war mit einem Mittelwert von 2,2 ng/ml für alle Zentren und bei im Normbereich liegenden Mittelwerten, die sich im Bereich von 1,9 ng/ml (Zentrum 1) bis 2,9 ng/ml (Zentrum 2) bewegten, auch für die einzelnen Zentren nicht der Fall (siehe 4.1.6). Da eine gesunde Kontrollgruppe fehlte, kann ergänzend kein Vergleich herangezogen werden.

Die Studienlage hinsichtlich der Untersuchung von Neopterin im Rahmen von depressiven Erkrankungen ergibt kein eindeutiges Bild.

Maes konnte in mehreren interessanten Studien Zusammenhänge zwischen erhöhten Spiegel von Neopterin und Depression nachweisen:

In einer 1994 veröffentlichten Studie untersuchte er im Vergleich zu gesunden Kontrollen in Zusammenhang mit Messungen des Zinkspiegels auch Neopterin an 48 unipolar depressiv erkrankten Patienten, die in Gruppen mit leichter depressiver Episode und MD ohne und mit Melancholie eingeteilt wurden. Es fand sich ein signifikant erhöhter Spiegel von Neopterin im Plasma bei Patienten mit MD und eine signifikant negative Korrelation zwischen Zink- und Neopterin Spiegel im Blut in der gesamten Studie. Dies wurde als Aktivierung der zellulären Immunantwort gedeutet. Hinsichtlich des Zinkspiegels zeigten sich bei schwer depressiven Patienten (mit oder ohne Melancholie) signifikant niedrigere Spiegel, bei weniger ausgeprägter Depression Zwischenwerte. Ferner fand sich eine signifikant negative Korrelation zwischen Zinkspiegeln im Serum und Schwere der Erkrankung. Über die Annahme der Aktivierung der zellvermittelten Immunantwort (aufgrund des erhöhten Plasma-Neopterins) wurde über in dem Zusammenhang beobachtete erhöhte Spiegel für IL-1 und IL-6 als Hauptregulatoren der Metallothionein Gene und des Zinkstoffwechsels berichtet. Ein möglicher sekundärer Zinkmangel durch IL-induzierten Verbrauch in der Metallothionein-Synthese unter anderem in der Leber wurde diskutiert [Maes et al., 1994a].

In die gleiche Richtung wies eine ebenfalls 1994 veröffentlichte Studie, in der sich signifikant erhöhte Spiegel von Neopterin bei depressiven Patienten fanden, wobei 61% von Patienten mit melancholischer Symptomatik mit 90%iger Spezifität Spiegel

von  $> 7$  nmol/l aufwiesen. Es wurden Zusammenhänge zum Tryptophanstoffwechsel nachgewiesen sowie bei signifikant erhöhter Sekretion von IFN- $\gamma$  auch die Verbindung zu immunologischem Geschehen dargestellt [Maes et al., 1994b].

In einer Studie, die 2012 veröffentlicht wurde und an der 85 depressive Patienten und 26 gesunde Kontrollen teilnahmen, untersuchte Maes Zusammenhänge zwischen Neopterin, IL-1, TNF- $\alpha$ , Depression und chronischem Erschöpfungssyndrom. Es wurden signifikant höhere Neopterinpiegel bei depressiven Patienten gemessen, insbesondere in einer Untergruppe mit melancholischer Symptomatik. Ferner fand sich eine positive Korrelationen zwischen Neopterin im Serum (und aus dem Serum gewonnener pro-entzündlicher Zytokine) und der Anzahl vorheriger depressiver Episoden. Es wurde überlegt, ob dies eventuell zum Staging rezidivierender Depressionen beitragen könnte. Ferner wurde vermutet, dass Neopterin eine Rolle in der Pathophysiologie, z.B. durch die Aktivierung von oxidativem und nitrosativem Stress und Apoptose-Signalwegen spielt. Zellvermittelte Immunität und Entzündungsprozesse wurden als mögliche Verbindung mit dem Beginn einer depressiven Episode und insbesondere mit dabei auftretender melancholischer- und Erschöpfungssymptomatik gesehen [Maes et al., 2012].

Ferner ergab eine von Dunbar durchgeführte Untersuchung zur Messung von Plasma- und Urinkonzentration von Neopterin bei 26 depressiven und 22 an Schizophrenie erkrankten Patienten, die akut ins Krankenhaus eintraten, im Vergleich zu Kontrollen, dass das Verhältnis Neopterin/Kreatinin im Plasma nur bei depressiven Patienten signifikant erhöht war. Die Einnahme von Psychopharmaka hatte darauf keinen Effekt. Eine veränderte zellvermittelte Immunität wurde angenommen [Dunbar et al., 1992].

Ebenfalls eine Erhöhung des Neopterinpiegels fand sich in einer Gruppe von 30 Patienten mit MD im Vergleich zu Kontrollen bei Patienten mit 2 oder mehr depressiven Episoden. Es zeigte sich ferner auch hier, dass die Anzahl früherer depressiver Episoden einen statistisch relevanten Zusammenhang zum Neopterinpiegel aufwies. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit MD und Kontrolle ergab sich nicht für Alter, Ausbildungsstand, Rauchen und Geschlecht [Celik et al., 2010].

Zusammenhänge zwischen der Aktivierung der HPA-Achse und Zytokinen (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) wurden unter 1.2.2.3 erläutert. O`Tool beschrieb im Rahmen ihrer Studie spezifischer, dass z.B. die Stimulation der Sekretion von CRH durch IL-1 und IL-6 und die der ACTH-Sekretion durch IL-2 und IL-6 erfolgt. Plasma-Neopterin wurde zu



Beginn und nach Stimulation mit CRH- und ACTH- Stimulationstest an 35 unmedizierten, erwachsenen Patienten mit MD und 35 gesunden Kontrollen gemessen, ferner zur Beurteilung der HPA-Achse ACTH und Cortisol bestimmt. In Rahmen der CRH-Stimulation wurde bei Gesunden ein ACTH- und Cortisolanstieg in hohem physiologischen Bereich und nach ACTH- Stimulation ein Cortisolanstieg, der dem hochgradigem physiologischem Stress entspricht, ermittelt. Es wurde bei depressiven Patienten ein Trend in Richtung erniedrigtem Neopterin/Kreatinin-Verhältnis bei Baseline beschrieben. Dies wurde in Zusammenhang mit bei depressiven Patienten signifikant erhöhtem Cortisolspiegel bei Baseline diskutiert, der den Neopterin Spiegel über eine chronische leichte Suppression von T-Lymphozyten-Aktivität durch Reduktion der Neopterinausschüttung durch Makrophagen in Richtung diskrete Erniedrigung der Werte beeinflusst haben könnte. Es konnte kein relevanter Anstieg von Neopterin bei Patienten und Kontrollen nach Stimulation gemessen werden und es fand sich auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Plasma-Neopterin und Plasma-ACTH oder Cortisol. Für Plasma-Neopterin zeigte sich zudem keine signifikante Korrelation zur Dauer der aktuellen depressiven Episode, Anzahl bisheriger depressiver Episoden, melancholischem Subtyp oder Summenwert in der Hamilton Rating-Skale for Depression [O'Toole et al., 1998].

Ergebnisse einer Studie von Landmann et al. im Vorfeld wiesen in die gleiche Richtung: Untersuchungen von 22 depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen zur Bestimmung von Immunparametern vor und nach Dexamethason-Suppression und nach 4 und 12 Wochen antidepressiver Therapie mit Moclobemid ergaben in der Messung von Plasma-IFN- $\gamma$  und Neopterin keinen Unterschied zwischen Patienten vor Therapie und Kontrollen. Ebenso ergab sich kein Unterschied als Reaktion auf Dexamethason. Auch ein Zusammenhang zu klinischer Symptomatik wurde nicht beobachtet [Landmann et al., 1997].

Tiemeier et al. untersuchten eine große Anzahl 60 jähriger und älterer Patienten mit depressiven Erkrankungen nach DSM-IV und fanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Werte für Neopterin im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Neben Patienten mit MD waren auch Personen mit Minor Depression und Dysthymie in die Studie eingeschlossen. Somit lag in diesem Fall eine heterogene Patientengruppe vor [Tiemeier et al., 2006].

Wie in 4.2.2.2 dargestellt, zeigte sich auch in vorliegender Studie in der Verlaufsbeobachtung unter Verwendung des verbundenen Kruskal-Wallis Tests weder

für das gesamte Patientenkollektiv noch für einzelne Zentren eine signifikante Veränderung der Serumwerte für Neopterin im Vergleich Beginn (V1) zu Ende (V2) der Therapie.

Im Regressionsmodell (siehe 4.3.2) ergab sich ebenfalls kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen Serumspiegeln von Neopterin und den in Überbegriffen zusammengefassten Therapieformen (siehe 4.1.4) „Bewegungstherapie“, „Physikalische Maßnahmen“ und „Achtsamkeit“.

Zur Frage hinsichtlich eines Zusammenhangs zur Anzahl depressiver Episoden ergaben sich in oben genannten Studien widersprüchliche Ergebnisse. Während Maes und Celik einen positiven statistischen Zusammenhang zwischen Serum-Neopterin und der Anzahl vorheriger depressiver Episoden beschrieben, fanden sich in eine solche Richtung weisende Ergebnisse bei O`Toole und Landmann in Zusammenhang mit Untersuchungen der HPA-Achse nicht.

Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass auch in der hier untersuchten Patientengruppe über Neopterin nachweisbare entzündliche Prozesse nicht in statistisch relevanter Weise in Zusammenhang mit depressiver Symptomatik gebracht werden konnten. Die Ergebnisse sind möglicherweise in eine ähnliche Richtung zu deuten, wie die Untersuchung von Tiermeier, in der das Patientenkollektiv nicht den Schweregrad depressiver Symptomatik erreichte, wie in genannten Studien, in denen insbesondere zu melancholischer Symptomatik ein signifikanter Zusammenhang zur Spiegelerhöhung von Neopterin auffiel.

Wie unter 4.4 dargestellt, fand sich in vorliegender Studie in der Korrelation nach Spearman zwischen dem Unterschied der Messungen V1 zu V2 in den psychometrischen Tests (BDI, PSS, PSQI, MADRS, HAMD-17) und der Änderung der Serumwerte V1 zu V2 für Neopterin keine Signifikanz, jedoch in Zusammenhang mit dem BDI ( $p=0,08$ ) ein Trend hierzu mit negativer Korrelation ( $cor= -0,22$ ). Dies würde bedeuten, dass eine durch Senkung der Werte im BDI bei V2 angezeigte Verbesserung depressiver Symptomatik, die sich für die Mittelwerte aller Zentren und für die einzelnen Zentren bis auf Zentrum 1 (siehe 4.2.1.1) auch signifikant ergab, tendenziell mit höheren Werten von Neopterin bei V2 einhergehen würde im Vergleich zu V1. Dies widerspräche der Vorstellung von Neopterin als Marker für entzündliches Geschehen, der das Ausmaß aktuell bestehender depressiver Symptomatik anzeigt. Dennoch wäre eine Interpretation denkbar, die auch von O`Toole in oben erwähnter Studie in Zusammenhang mit einem Trend zu erniedrigtem Neopterin/Kreatinin

Verhältnis bei depressiven Patienten zu Baseline diskutiert wurde: Aufgrund eines chronisch erhöhten Cortisolspiegels (der im Zusammenhang mit der hier diskutierten Studie allerdings nicht mitgemessen wurde) könnte es zu leichter Suppression von T-Lymphozyten-Aktivität kommen, die, wie auch unter 1.3.2.2 erläutert, unter Kontrolle von IFN- $\gamma$  für die Ausschüttung von Neopterin aus aktivierten Makrophagen wichtig ist [O'Toole et al., 1998]. In vorliegender Studie könnte also eine zu Beginn tendenziell niedrigere Serumkonzentration von Neopterin im Verlauf, unter Besserung der Symptomatik und in dem Zusammenhang wieder normalisierter T-Lymphozyten-Aktivität zumindest bei einem Teil der Patienten wieder leicht angestiegen sein. Allerdings, wie bereits erwähnt, ließ sich keine signifikante Veränderung für Neopterin im Verlauf (Testung durch Kruskal-Wallis Test) nachweisen. Möglicherweise ist bei der kleinen Gruppe untersuchter Patienten die Irrtumswahrscheinlichkeit aber doch so hoch, dass die Korrelation zufällig entstanden ist. Der Korrelationskoeffizient ist mit 0,22 sehr niedrig.

Für Zentrum 3 errechnete sich für das Alter ein um fast 10 Jahre niedrigerer Mittelwert im Vergleich zu den anderen Zentren. Wie sich unter 4.2.2.2 in Tabelle 13 zeigt, lagen in vorliegender Studie die Mittelwerte der gemessenen Serumwerte für Neopterin (Zentrum 1: 1,9 ng/ml; Zentrum 2: 2,9 ng/ml; Zentrum 3: 2,0 ng/ml) alle in dem für den verwendeten ELISA für Neopterin angegebenen physiologischen Bereich (0,3-3,0 ng/ml). Der Mittelwert in Zentrum 2 (höheres Durchschnittsalter) lag im Vergleich zu den anderen beiden Zentren im oberen physiologischen Bereich. Ein Vergleich mit einer Kontrollgruppe wäre auch in diesem Zusammenhang interessant. Celik gab, wie oben dargestellt, für seine Studie an, dass im Vergleich zu gesunden Kontrollen für das Alter in Bezug auf Neopterin Spiegel keine signifikanten statistischen Zusammenhänge bestanden [Celik et al., 2010]. Die weiter unten in Zusammenhang mit der Einzelbetrachtung der Werte angeführten Studien gaben eher Hinweise darauf, dass für ältere Personen höhere Normwerte für Neopterin bestehen. Dies ließ sich tendenziell für Zentrum 2 (mittleres Durchschnittsalter 51,9 Jahre) in Vergleich zu Zentrum 3 (mittleres Durchschnittsalter 42,0 Jahre) bestätigen, nicht jedoch für Zentrum 1 (mittleres Durchschnittsalter 51,6 Jahre) mit im Vergleich zu den beiden anderen Zentren niedrigstem Wert für den Mittelwert für Neopterin bei allerdings kleinster Zahl an Studienteilnehmern.

Ferner ließ sich über den im Vergleich zu Zentrum 2 (Mittelwert BDI 15,3) höheren BDI-Wert in Zentrum 3 (Mittelwert BDI 20,2) für letztgenanntes Zentrum eine

tendenziell schwerere subjektive Einschätzung depressiver Symptomatik ablesen. Die Tendenz zu stärkerer depressiver Symptomatik zeigten auch im Vergleich leicht höherer Mittelwerte in Zentrum 3 für HAMD-17 (Mittelwert Zentrum 2: 16,6; Zentrum 3: 17,6), PSQI (Mittelwert Zentrum 2: 9,9; Zentrum 3: 11,0) und PSS (Mittelwert Zentrum 2: 33,0; Zentrum 3: 35,0). Tendenziell spielten also auch Schlafstörungen und erhöhtes Stressniveau in Zentrum 3 eine etwas größere Rolle. Die Mittelwerte für MADRS (Zentrum 2: 23,0; Zentrum 3: 22,6) unterschieden sich in V1 nur wenig. Ein sich vor allem über Testung mittels BDI abbildendes höheres Ausmaß an von Patienten eingeschätzter depressiver Symptomatik könnte also in Zentrum 3 tendenziell mit einem zu Beginn der Therapie höheren Spiegel für Neopterin einhergegangen sein. Der Mittelwert für Zentrum 3 (2,0 ng/ml) lag jedoch niedriger als für Zentrum 2 (2,9 ng/ml).

In der Einzelbetrachtung lagen bei 3 Patienten Neopterin Spiegel zwischen 5,4 und 8,1 ng/ml vor. Bei dem Patienten mit dem höchsten Wert, welcher am Ende des Aufenthaltes mit 2,0 ng/ml im Normbereich lag, wurde die Blutabnahme aufgrund der Einnahme von Paracetamol wegen Kopfschmerzen kurz vor Klinikeintritt um circa eine Woche verschoben. Möglicherweise spielte in Zusammenhang mit Kopfschmerzsymptomatik ein Infekt trotz vom Patienten angegebener Beschwerdefreiheit zum Zeitpunkt der Blutentnahme noch eine Rolle.

Ferner zeigte ein Wert von 7,1 ng/ml bei Aufnahme einen leichten Anstieg vor Entlassung, in dem anderen Fall (4,6 ng/ml bei V1 und 4,1 ng/ml bei V2) fand sich für den Neopterin Spiegel eine diskret rückläufige Tendenz.

Bei 7 erhöhten Werten, die zwischen 3,0 und 4,6 ng/ml lagen, fanden sich in 5 Fällen vor Entlassung Werte im physiologischen Bereich (dies betraf auch den Patienten unter Agomelatin-Behandlung), in einem Fall war ein leichter Anstieg, in einem anderen ein leichter Abfall des Wertes zu verzeichnen.

Das Alter der Patienten mit den 3 höchsten Werten für Neopterin lag im Schnitt bei 54 Jahren, das Alter der Patienten mit Werten für Neopterin zwischen 3,0 und 4,6 ng/ml (ohne den Patienten unter Agomelatin) im Mittel bei 42,2 Jahren. Möglicherweise flossen, wie weiter oben (Vergleich Zentrum 2 zu Zentrum 3) bereits erwähnt, altersabhängige Einflüsse ein. Bei gesunden älteren Personen fanden sich teilweise erhöhte Werte für Neopterin [Ledochowski et al., 2001]. Auch in Studien werden altersabhängige Normwerte angegeben. In einer Studie von Werner et al. von 1987 wird für über 76-Jährige ein Cut-off Wert für Serum-Neopterin von 19 nmol/l verwendet

(dies entspricht einem Wert von 4,8 ng/ml). Generell wird jedoch von einem Wert < 10 nmol/l in gesunder Bevölkerung (Kinder und Erwachsene) ausgegangen [Plata-Nazar and Jankowska, 2011].

Der mit 5-Aminosalicylsäure behandelte Patient wies bei V1 und V2 jeweils Werte im physiologischen Bereich auf.

Möglicherweise können genannte Einzelverläufe teilweise als Zeichen latenter Entzündung mit größtenteils rückläufiger Tendenz im Rahmen der Depressionsentwicklung gedeutet werden. Allerdings fanden sich auch 4 Verläufe, in denen die Werte bei V1 im Normbereich und bei V2 zwischen 5,0 und 6,0 ng/ml lagen.

Zusammengefasst ergaben sich für die Serumwerte von Neopterin weder für die Verlaufsbeobachtung V1 zu V2 noch für die im Rahmen der Studie definierten Therapieformen statistisch relevante Zusammenhänge. Ein Trend zu negativer Korrelation nach Spearman für Neopterin und BDI wurde weiter oben in Zusammenhang mit Untersuchungsergebnissen von O`Toole diskutiert. Bei kleiner Patientengruppe ergaben sich Einschränkungen für die statistischen Berechnungen.

Trotz im verwendeten ELISA angegebener physiologischer Rangwerte für Neopterin wäre bei wichtiger Rolle von Neopterin als Marker für Aktivierung des Immunsystems ein Vergleich mit Gesunden als Kontrollgruppe gegebenenfalls auch zur Erfassung kleinerer Nuancen interessant gewesen.

### **5.2.2.3 sICAM-1**

Wie bereits unter 1.3.3 dargelegt, spielt ICAM-1 eine wichtige Rolle in Entzündungsprozessen und stellt hierfür einschließlich bei Störungen der Blut-Hirn-Schranke einen wichtigen Marker dar.

ICAM-1 führt zum Einwandern von Immunzellen auch in Gehirngewebe (Makrophagen, Lymphozyten) mit weiterer Aktivierung der Immunantwort [Müller et al., 2009].

Untersuchungen zu ICAM-1 wurden im Zusammenhang mit einer Reihe schwerwiegender Erkrankungen durchgeführt.

In einer Untersuchung von Patienten mit Malignem Melanom fanden sich unter Therapie mit IFN- $\alpha$  erhöhte Spiegel von in CSF gemessenem sICAM-1 bei Patienten, die eine Depression entwickelten. Die Induktion von sICAM-1 durch IFN- $\alpha$  mit Veränderung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke wurde in Zusammenhang mit depressiver Symptomatik diskutiert [Rieckmann et al., 1993].

Eine Studie von Jander et al. beschrieb einen erhöhten Index (= über im Serum und in CSF parallel gemessene Spiegel von sICAM-1 errechneter Wert als Maß für die intrathekale Freisetzung von sICAM-1) von sICAM-1 bei an viraler Meningoenzephalitis, bakterieller Meningitis und Multipler Sklerose (hier in geringerem Ausmaß) erkrankten Patienten, nicht jedoch bei Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom. In Meningoenzephalitis-Patienten fand sich ferner ein Rückgang des sICAM-1 Index im Verlauf bei Verbesserung der Symptomatik. Außer bei Patienten mit bakterieller Meningitis zeigten sich jedoch keine signifikanten Veränderungen zu im Serum gemessenem sICAM-1 im Vergleich zu Kontrollen. Es wurde angenommen, dass erhöhte intrathekale Ausschüttung von sICAM-1 ein Maß für die lokale Aktivierung von Makrophagen und Lymphozyten darstellt [Jander et al., 1993].

Möglicherweise spiegelt die im Serum gemessene Konzentration von sICAM-1, ähnlich wie in der Studie dargelegt, auch bei symptomatisch weniger schwerwiegendem akutem Infektionsverlauf nicht das Ausmaß der intrathekalen sICAM-1 Konzentration wieder. Somit wäre ein im Serum gemessener unauffälliger Verlauf von sICAM-1 auch bei vorhandenem entzündlichem Prozess mit Beteiligung von ICAM-1 im neuronalem Gewebe möglich.

Insgesamt könnte sICAM-1 als Marker für Veränderung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke jedoch auch in Bezug auf depressive Symptomatik mit einem Schwerebild von Erkrankung vergesellschaftet sein, welches die aktuell untersuchte Patientengruppe nicht erreichte. Dies könnte vorliegende Ergebnisse für sICAM-1 erklären, für die sich im Verlauf (siehe 4.2.2.3; Kruskal-Wallis Test) keine signifikanten Veränderungen für die Untersuchungszeitpunkte V1 und V2 zeigten.

Ferner wurde, wie mehrere Studien zeigen, nachgewiesen, dass ICAM-1 maßgeblich an pathologischen Prozessen in Blutgefäßen des Gehirns beteiligt ist:

Wie in 1.3.3 dargestellt, wurde in pathophysiologischer Hinsicht die Vermutung eines Zusammenhangs zwischen der Expression von ICAM-1 an vaskulären Endothelzellen im Gehirn und der Entwicklung von Depression gestellt. Untersuchungen zu Patienten mit Depression in höherem Alter zeigten erhöhte Spiegel von sICAM-1 im Vergleich zu Kontrollen, was im Sinne einer Unterstützung der Hypothese der entzündlichen vaskulären Beteiligung an Depression interpretiert wurde [Dimopoulos et al., 2006]. Auch, wie in 1.3.3.2 ausführlicher dargelegt, konnten Untersuchungen von post mortem Hirngewebe eine signifikante Erhöhung der Expression von ICAM-1 in der grauen mehr als in der weißen Substanz des dorsolateralen präfrontal-Kortex

nachweisen, was als Ischämie in diesem Bereich diskutiert wurde und ebenfalls die Hypothese einer vaskulären Beteiligung an Depression unterstützte [Thomas et al., 2002].

Da es sich bei genannten Untersuchungen zum Teil um Nachweise von ICAM-1 im Gehirn handelt, bleibt spekulativ, ob sich genannte Erhöhung der Konzentration in beschriebenen Gehirnarealen auch peripher im Serum, wie in der Untersuchung von Dimopoulos nachgewiesen, gezeigt hätte. Jedenfalls scheint höheres Alter und Depression für einen Anstieg der Werte von ICAM-1 eine Rolle zu spielen.

Die vorliegenden Ergebnisse für sICAM-1, die in einem Patientenkollektiv mit einem durchschnittlichen Alter von 45,5 Jahren erfasst wurden, zeigten im Verlauf (siehe 4.2.2.3; Kruskal-Wallis Test) keine signifikanten Veränderungen. Tendenziell hätten sich für sICAM-1 in Zentrum 2 (Mittelwert Alter: 51,9 Jahre) im Vergleich zu Zentrum 3 (Mittelwert Alter: 42,0 Jahre) höhere Werten finden können. Das Gegenteil war jedoch der Fall: Der Mittelwert für sICAM-1 lag für V1 in Zentrum 2 bei 116,1 ng/ml und in Zentrum 3 bei 183,2 ng/ml. Möglicherweise wurden oben dargestellte Pathologien in hier untersuchtem Patientenkollektiv aufgrund zu niedrigen Alters nicht erreicht.

Wie bereits in der Diskussion für Neopterin dargelegt, lässt sich aus Tabelle 3 (siehe 4.1.3) für Zentrum 3 im Vergleich zu Zentrum 2 eine sich vor allem über Testung mittels BDI abbildende schwerere subjektive Einschätzung depressiver Symptomatik ablesen, die mit einem zu Beginn der Therapie höheren Mittelwert für sICAM-1 in Zentrum 3 (183,2 ng/ml) im Vergleich zu Zentrum 2 (116,1 ng/ml) einherging. Dies ließe sich in Richtung Beteiligung von sICAM-1 an Depressionsgeschehen deuten.

Wie ebenfalls bereits erwähnt, wird unter 4.1.1 dargestellt, dass ein weiterer Unterschied zwischen Zentrum 2 und 3 darin besteht, dass sich in Zentrum 2 ausschließlich Nichtraucher und in Zentrum 3 29,2 % Raucher befanden.

In Untersuchungen von sICAM-1 an weiblichen moderaten Rauchern mittleren Alters zeigte sich eine signifikant höhere Konzentration von sICAM-1 in der Rauchergruppe im Vergleich zu Studienteilnehmerinnen, die nie geraucht hatten [Bergmann et al., 1998]. Rauchen als häufige Ursache für subklinisches Entzündungsgeschehen [Snitker et al., 2013] könnte also wohl unabhängig oder ergänzend zu depressiver Symptomatik einen Einfluss in Richtung Erhöhung der Serumwerte für sICAM-1 in Zentrum 3 im Vergleich zu Zentrum 2 gehabt haben.

Ohne Kontrollgruppe konnte keine Aussage über möglicherweise erhöhte Werte zu Beginn (V1) getroffen werden. Bei gutem therapeutischem Ansprechen der Patienten,

das sich in signifikanter Verbesserung der Werte in den psychometrischen Tests (siehe 4.2.1) zeigte, konnte in Zusammenhang mit einem Rückgang pathologischer immunologischer Prozesse ein Abfall vermeintlich erhöhter Werte von sICAM-1 erwartet werden. Dies ließ sich bei statistisch nicht relevanter Veränderung des Wertes für sICAM-1 im Verlauf in vorliegender Studie weder für einzelne Zentren noch bezogen auf das untersuchte Gesamtkollektiv nachweisen. Möglicherweise spielten mit sICAM-1 in Verbindung stehende pathologische Prozesse keine oder nur eine untergeordnete Rolle. Bei kleiner untersuchter Patientenzahl ist es auch möglich, dass Veränderungen statistisch nicht erfasst wurden.

Zerebrale Strukturen betreffend wurde ICAM-1 Erhöhung auch bei schweren Störungen, wie ischämischem Insult nachgewiesen: Für ICAM-1 wurde die Beteiligung an der Pathophysiologie („Thrombinflammation“) beim ischämischen Schlaganfall untersucht. Tierexperimentell an Mäusen wurde eine Interaktion von regulatorischen T-Zellen mit Endothelzellen über LFA-1 und ICAM-1 nachgewiesen, wodurch es zu erhöhter Gefahr von Thrombusbildung und im Weiteren zu verminderter zerebraler Durchblutung und mikrovaskulärer Dysfunktion kam [Kraft et al., 2018].

Unter 1.3.3.2 beschriebene Untersuchung an menschlichen Gehirnen, die an Patienten nach ischämischem Insult post mortem durchgeführt wurde, ergab ebenfalls einen deutlichen Nachweis von ICAM-1 im Bereich der Gefäße betroffener Gehirnareale [Lindsberg et al., 1996]. Auch bei der im Tierversuch ausgelösten Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis konnte die Beteiligung von ICAM-1 nachgewiesen werden [Chunyan, 2005]. Hinsichtlich Infektion wurde eine erhöhte Serumkonzentration von ICAM-1 in bakterieller Meningitis festgestellt [Fassbender et al., 1997].

Auch in diesen Zusammenhängen handelte es sich um tendenziell schwere, die neuronalen und vaskulären Strukturen schädigende Krankheitsbilder. Zusammen mit genannten Studien älterer Patienten, in denen sich ebenfalls pathologische Prozesse an Gefäßen unter ICAM-1 Beteiligung nachweisen ließen, lässt sich vermuten, dass es möglicherweise eine Untergruppe von Patienten gibt, deren Depression mit erhöhtem Nachweis von ICAM-1 einhergeht. Bei angenommenen chronisch entzündlichen Prozessen an kleinen Gefäßen im Gehirn mit im Serum nachweisbarem ICAM-1 wäre allerdings fraglich, wie sich dies im Verlauf bei Besserung der depressiven Symptomatik äußern würde. Es ist vorstellbar, dass auch bei deren Rückgang weiterhin erhöhter Werte für sICAM-1 bestehen blieben.



In einer solchen Patientengruppe könnte sICAM-1 möglicherweise als Prädiktor für erneut auftretende Depression dienen. Untersuchungen zur Rolle von sICAM-1 wurden in Zusammenhang mit KHK durchgeführt unter anderem an 335 gesunden Männern mittleren Alters im Rahmen einer prospektiven Studie für Myokardinfarkt zur Erfassung eines Zusammenhangs mit Depression und den Serumparametern ICAM-1, CRP und IL-6. Im Durchschnitt hatten Männer mit depressiver Verstimmung jeweils erhöhtes CRP (45%), IL-6 (16%) und ICAM-1 (10%) unabhängig von sozialen und anderen kardialen Risikofaktoren. Die Ergebnisse unterstützen einen Zusammenhang von auch leichter depressiver Symptomatik und Entzündungsparametern und ließen weiter einen Zusammenhang zwischen depressiver Stimmung und KHK auch nach Normalisierung der Entzündungsparameter vermuten. Hinsichtlich KHK wurde neben IL-6, CRP und Fibrinogen auch ICAM-1 als prädiktiver Faktor beschrieben [Empana et al., 2005].

Dem gegenüber steht eine Studie, in der anhand der Untersuchung von 443 über 18 jähriger Personen durch Bestimmung von E-Selektin, P-Selektin und sICAM-1 der Zusammenhang der Merkmale „Hoffnungslosigkeit“ und „depressive Symptomatik“ zu endothelialer Dysfunktion untersucht wurde. Unter Berücksichtigung von Alters- und Geschlechtsunterschieden ergaben sich lineare positive Zusammenhänge zwischen „Hoffnungslosigkeit“ und sICAM-1 als einzigem der gemessenen Parameter. Für „depressive Symptomatik“ und sICAM-1 konnte keine statistische Relevanz nachgewiesen werden. Klinische Risikofaktoren wie systolische Blutdruckwerte, Rauchen und BMI änderten diese Zusammenhänge nicht wesentlich. Es wurde vermutet, dass spezifische psychologische Faktoren wie „Hoffnungslosigkeit“ möglicherweise eine direktere Rolle als depressive Symptomatik insgesamt spielen [Do et al., 2010].

Diese Untersuchungsergebnisse sprechen im Gegensatz zur Studie von Empana eher dafür, dass sICAM-1 möglicherweise in tendenziell schwerere depressive Symptomatik (mit Hoffnungslosigkeit als Symptom) involviert ist und in dem Zusammenhang eine spezifische Rolle in einer Untergruppe depressiver Erkrankungen spielt. In vorliegender Studie könnte dies dahingehend interpretiert werden, dass es zu keiner Erhöhung der Werte für sICAM-1 (und somit auch im Verlauf zu keiner Absenkung) kam, da das Ausmaß der Schwere der Symptomatik in der vorliegenden Patientengruppe jedenfalls nicht statistisch relevant erreicht wurde.

Eine Untersuchung von 30 Patienten nach Herzversagen mittels BDI zum Zeitpunkt Baseline und 12 Monate später mit Bestimmung von sICAM-1, IL-6 und CRP (Bestimmung nur zu Baseline) zeigte, dass lediglich sICAM-1 mit BDI Scores 12 Monate später signifikant korrelierte unabhängig von Werten des BDI bei Baseline, kardiovaskulären Risikofaktoren, Schwere der Herzerkrankung und Medikation. Die Ergebnisse unterstreichen die Rolle von möglicherweise fortschreitendem Entzündungsgeschehen im Rahmen depressiver Entwicklung [Wirtz et al., 2010].

Auch diese, im Rahmen einer kleineren Studie erhaltenen Ergebnisse weisen auf sICAM-1 als möglichen prädiktiven Faktor für Depression hin. In der hier untersuchten Studie zeigte sich in der Korrelation nach Spearman kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem verwendeten Psychometrischen Testverfahren und sICAM-1 (siehe 4.4). Dies würde eventuell zur These eines fortschreitenden Entzündungsgeschehens auch bei klinisch noch nicht im Rahmen von ICD-10-Diagnostik einzuordnender depressiver Symptomatik passen.

Im Rahmen vorliegender Studie stellte der untersuchte Zeitraum des stationärem- oder teilstationären Aufenthaltes lediglich einen an depressive Symptomatik gekoppelten Ausschnitt dar, in dem zu Beginn und Ende der Therapie keine Veränderung von sICAM-1 gemessen wurde. Bei fehlender Kontrollgruppe und angenommener erhöhter Werte, die auch schon im Vorfeld bestanden haben könnten, würde dies die These von sICAM-1 als prädiktiven Parameter eher unterstützen. Verlaufsbeobachtungen über größere Zeiträume unter Einbezug einer Kontrollgruppe könnten hier mehr Aufschluss geben.

Wie unter 4.3.3 im Regressionsmodell mit Zielgröße für sICAM-1 in Bezug auf die Therapieformen „Bewegungstherapie“, „Physikalische Maßnahmen“ und „Achtsamkeit“ (die als unabhängige Variablen ins Modell mit eingingen) dargestellt, fiel ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,018$ ) zu „Achtsamkeit“ auf. An dieser nahmen 69,3 % aller Patienten teil. Aufgrund dieser statistischen Relevanz wurde ein Boxplot (siehe 4.3.3) erstellt. In allen dargestellten Gruppen (mit und ohne „Achtsamkeit“ als Therapie, jeweils zum Zeitpunkt V1 und V2) gab es Werte (insgesamt 8), die aufgrund starker Abweichungen im Vergleich zu den übrigen Werten als „Ausreißer“ nicht in die Berechnung mit einbezogen wurden.

In der Patientengruppe ohne „Achtsamkeit“ verschiebt sich der Median im Vergleich V1 zu V2 („vorher“ zu „nachher“) nach Therapie nach oben, die Verteilung der Werte bewegt sich bei V2 in einem kleineren Rahmen von Messwerten.

Im Gegensatz dazu verschiebt sich der Median bei Patienten, die „Achtsamkeit“ erhielten, im Vergleich V1 zu V2 nach unten, wird also kleiner.

Im Vergleich der Werte ohne und mit „Achtsamkeit“ fällt auf, dass der Median ohne Therapie jeweils höher liegt als mit Therapie. Es ergibt sich rechnerisch ein um 19,7 ng/ml verringerter Wert für sICAM-1 bei V2 für Patienten, die als „Achtsamkeit“ definierte Therapien erhielten im Vergleich zu Patienten ohne.

Wie unter 4.1.4 dargestellt, wurde unter dem Begriff „Achtsamkeit“ neben Gruppen für Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) auch Möglichkeiten der Anspannungsreduktion durch Progressive Muskelentspannung nach Jakobson (PMR), Gruppentherapien zur Spannungsregulation sowie passive Entspannungsmöglichkeit durch Medistream zusammengefasst. Generell ist die Wirksamkeit von MBSR und Mindfulness-based Cognitive Therapie bei Depression und Angst auch im Rahmen größerer Studien nachgewiesen [Marchand, 2012] [Hofmann et al., 2010] und trägt möglicherweise in vorliegender Patientengruppe zu einer zusätzlichen Verbesserung der Symptomatik einhergehend mit beschriebener Veränderung des Wertes für sICAM-1 bei.

Auch hier ist jedoch anzumerken, dass aufgrund der sehr kleinen untersuchten Patientengruppe falsch positive Ergebnisse vorkommen können und die Korrelation zufällig aufgetreten ist.

Weitere Untersuchungen mit größerer Patientenzahl und engerer Definition der Therapieformen wären notwendig, um den errechneten Zusammenhang näher zu explorieren.

In einer Untersuchung von Seth wurde freies zirkulierendes ICAM-1 im Serum von 16 jungen Probanden gemessen, wobei die Konzentration variierte. In einer nicht denaturierenden Gel-Separations-Methode zeigte sich, dass ICAM-1 mindestens in 3 Isoformen zirkulierte und die Proportionen unter den Probanden variierten [Seth et al., 1991].

Möglicherweise lassen sich unter Einbezug auch dieser Erkenntnisse klarere Ergebnisse über die Beteiligung von sICAM-1 an pathologischen Prozessen und einer möglichen Rolle für Verlaufskontrollen bei depressiven Erkrankungen erhalten.

#### **5.2.2.4 MMP-9**

MMP-9 ist, wie in 1.3.4 dargelegt, in zahlreichen Gehirnbereichen nachgewiesen [Vandooren et al., 2013] und spielt auch in neuronalen Strukturen eine wichtige regulatorische Rolle in Ab- und Umbauprozessen mit Einflussnahme auf Synaptogenese und synaptische Plastizität [Nagy et al., 2006].

Zusammenhänge zu Erinnerungsvermögen und Lernprozessen wurden tierexperimentell nachgewiesen [Meighan et al., 2006] [Nagy et al., 2006].

MMP-9 ist an Immunantwort und Entzündungsreaktionen unter anderem durch Aktivierung verschiedener Zytokine und Chemokine beteiligt und kann ferner zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke mit Förderung von Entzündungsprozessen beitragen [Vafadari et al., 2016].

Die Rolle als wichtiger Modulator für synaptische Plastizität wird auch in Zusammenhang mit der Umwandlung von pro-BDNF zu mature-BDNF beschrieben. [Ethell and Ethell, 2007] [Hwang et al., 2005].

MMP-9 fördert neuronale Plastizität vorwiegend über Spaltung extrazellulärer Matrixproteine. Bei wiederholten zerebralen Krampfanfällen wurden bleibende strukturelle Veränderungen im Gehirn nachgewiesen. In dem Zusammenhang wurden von Mizoguchi et al. die Rolle von MMP-9 an Mäusen, in denen Krampfanfälle durch Pentylentetrazol induziert wurden, untersucht. Man fand eine erhöhte MMP-9-Aktivität und Expression im Hippocampus. Weitere Untersuchungen in dieser Studie zeigten eine Beteiligung von MMP-9 an der Umwandlung pro-BDNF zu mature-BDNF im Hippocampus [Mizoguchi et al., 2011].

Bezogen auf depressive Patienten wurde in einer Studie von Yoshida, in der 69 Patienten mit MD und 79 Kontrollen eingeschlossen waren, Spiegel von pro-BDNF, mature-BDNF und MMP-9 untersucht. Es handelte sich um ambulante Patienten, die die DSM-IV Kriterien für MD erfüllten. 65 Patienten wurden mit antidepressiver Medikation behandelt. In dieser Studie zeigte sich im Vergleich zu Kontrollen kein Unterschied in den Spiegeln von pro-BDNF und MMP-9, jedoch erniedrigte Werte in mature-BDNF-Spiegeln bei depressiven Patienten. Auch aufgrund von Ergebnissen anderer Studien (siehe 1.3.4.1) wurden signifikant erniedrigte BDNF-Spiegel bei Patienten mit MD auch erwartet [Yoshida et al., 2012].

Als Möglichkeit der Einflussnahme auf den MMP-9 Spiegel wurde ein kompensatorischer Anstieg der MMP-9 Expression als Reaktion auf erniedrigte Spiegel von mature-BDNF überlegt, für dessen Werte selbst (im Gegensatz zu einer

Studie von Shimizu et al., in der BDNF mit der Schwere der Depression von mit Antidepressiva unmedizierten Patienten negativ korrelierte [Shimizu et al., 2003]), sich in oben beschriebener Studie keine Signifikanz für mature-BDNF oder pro-BDNF hinsichtlich eines Zusammenhangs mit dem Schweregrad depressiver Symptomatik ergab.

Wie in 4.2.2.4 dargestellt, zeigte sich auch in vorliegender Untersuchung, dass in der Verlaufsbeobachtung für MMP-9 unter Verwendung des Kruskal-Wallis Tests keine signifikante Veränderung der Serumwerte für MMP-9 im Vergleich Beginn (V1) zu Ende (V2) der Therapie auftrat.

In Tabelle 15 (siehe 4.2.2.4) fällt jedoch für Zentrum 3 insbesondere im Vergleich zu Zentrum 2 ein für MMP-9 deutlich erhöhter Mittelwert (813,5 ng/ml) zum Zeitpunkt V1 (Zentrum 1: 625,4 ng/ml, Zentrum 2: 443,8 ng/ml) auf.

In Bezug auf diesen Unterschied wären Vergleichswerte zu einer gesunden Kontrollgruppe besonders interessant, um gegebenenfalls von erhöhten Werten (in Zentrum 3) ausgehen zu können.

Wie bereits erwähnt, lässt sich ein Unterschied zwischen Zentrum 2 und 3 im Alter der Patienten erkennen: Der Alters-Mittelwert von 51,9 Jahren (SD 6,6) liegt in Zentrum 2 über dem von Zentrum 3 (42,0 Jahre (SD 11,7)). Dies könnte dafür sprechen, dass bei im Schnitt jüngeren Patienten (wie im Zentrum 3) höhere Werte für MMP-9 gemessen wurden. Interessant in diesem Zusammenhang sind Untersuchungen von Rybakowski, der an bipolar Erkrankten eine signifikante Korrelation mit dem Alter zeigen konnte. Bei Patienten, die 45 Jahre und jünger waren, wurden erhöhte MMP-9 Spiegel in akuter Depression und in folgender Remission gemessen [Rybakowski et al., 2013]. Obwohl auf bipolare Verläufe bezogen, könnte vorliegende Studie, wie sich über erhöhte Werte für MMP-9 bei V1 in Zentrum 3 im Vergleich zu Zentrum 2 jeweils ohne signifikante Veränderung zu V2 zeigt, in eine ähnliche Richtung weisen.

Wie bereits in der Diskussion für Neopterin und sICAM-1 dargelegt, lässt sich in Tabelle 3 (siehe 4.1.3) für Zentrum 3 in Vergleich zu Zentrum 2 eine sich vor allem über Testung mittels BDI abbildende schwerere subjektive Einschätzung depressiver Symptomatik ablesen. Dies könnte über einen zu Beginn der Therapie höheren Mittelwert für MMP-9 in Zentrum 3 (813,5 ng/ml) im Vergleich zu Zentrum 2 (443,7 ng/ml) in Zusammenhang stehen.

Ebenfalls erwähnt wurde bereits, dass sich in Zentrum 3 29,2 % Raucher und in Zentrum 2 keine Raucher befanden (Tabelle 1, siehe 4.1.1). Snitker führte im Rahmen

einer Studie zur Untersuchung der Korrelation von Serum-MMP-9 Spiegeln und weißen Blutkörperchen bei Rauchern aus, dass sich erhöhte Werte für MMP-9 bei subklinischen chronischen Entzündungen wie KHK, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und metabolischem Syndrom finden. Weil Rauchen ebenfalls eine häufige Ursache für subklinisches Entzündungsgeschehen darstellt, untersuchten Snitker et al. Unterschiede zwischen aktuellen Rauchern, ehemaligen Rauchern und Personen, die nie geraucht hatten, an 356 gesunden Männern unter anderem in Bezug auf Serumspiegel für MMP-9. Es fanden sich in der Gruppe aktueller Raucher die höchsten Mittelwerte für MMP-9 ( $663,3 \pm 43,4$  ng/ml), bei ehemaligen Rauchern im Mittel  $568,9 \pm 39,3$  ng/ml und mit  $529,7 \pm 20,6$  ng/ml die niedrigsten Werte in der Gruppe von Personen, die nie geraucht hatten. Mit um 25,2% höheren Werten bei aktuellen Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern und mit um 14% niedrigeren Werten bei ehemaligen Rauchern im Vergleich zu aktuellen Rauchern zeigten sich statistisch relevante Ergebnisse [Snitker et al., 2013].

Für die aktuelle Studie wäre eine Erhöhung der Werte in Zentrum 3 (Mittelwert  $813,5 \pm 283,7$  ng/ml) im Vergleich zu Zentrum 2 ( $443,8 \pm 264,1$ ) also auch über den Einfluss von Rauchen in Zentrum 3 nachvollziehbar. Bei eingeschränkter Vergleichbarkeit der beiden Studienkollektive und in vorliegender Untersuchung deutlich kleinerer untersuchter Zahl von Studienteilnehmern mit höherer Standardabweichung und fehlender Kontrollgruppe im Vergleich zu Snitkers Studiengruppe fällt dennoch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass sich in Zentrum 2 nur 29,2 % Männer und Frauen als Raucher befanden, ein im Vergleich höherer Mittelwert (Gruppe aktuelle Raucher in Snitkers Untersuchung:  $663,3$  ng/ml; Zentrum 3 in vorliegender Studie  $813,5$  ng/ml) in der hier untersuchten Studie auf. Dies mag damit in Zusammenhang stehen, dass es sich bei der Patientengruppe in Zentrum 3 um depressive Patienten handelt. In Zentrum 1 bei allerdings kleiner Patientenzahl von 7 mit einem Raucher (14,3 %) und höchster Standardabweichung aller Zentren (Tabelle 6; siehe 4.1.6) findet sich bei einem BDI von im Mittel 21,7 mit einem Wert von  $625,4 (\pm 349,8)$  ng/ml für MMP-9 ein zwischen den Ergebnissen für Zentrum 2 und 3 liegender Mittelwert. Weitere Untersuchung zu Überlegungen, inwieweit sich bei depressiven Patienten Rauchen auf die Höhe des MMP-9 Spiegels auswirkt, wären interessant.

Es fiel auf, dass sich in vorliegender Studie in der Korrelation nach Spearman, in der Zusammenhänge zu den Unterschieden der Messungen V1 zu V2 zwischen MMP-9 und psychometrischen Testverfahren dargestellt wurden (Tabelle 20; siehe 4.4), zwar

keine Signifikanz zeigte, in Bezug auf die Testung mit MADRS jedoch ein Trend ( $p=0,06$ ) mit positiver Korrelation ( $cor=0,24$ ) zu erkennen war.

Wie in 4.2.1.4 dargestellt, ergab sich für alle Studienzentren für MADRS im Vergleich V1 zu V2 eine signifikante Verbesserung der Werte (von einem Mittelwert für alle Zentren von 22,4 (V1) auf 7,3 (V2)). Die hierdurch angezeigte Besserung depressiver Symptomatik im Verlauf korrelierte also tendenziell mit niedrigeren Werten von MMP-9 bei V2 im Vergleich zu V1. Die Studienlage ist nicht einheitlich.

In der Untersuchung von Yoshida fand sich eine positive Korrelation zwischen Schwere der depressiven Symptomatik und Serum-MMP-9 Spiegel (gemessen mit HAMD-Scale) [Yoshida et al., 2012].

Auch eine Studie aus dem Gebiet der Peridontologie untersuchte Entzündungsmarker in Zusammenhang mit Depression: Die Studie schloss 20 über längere Zeit wegen mit Arbeitsstress assoziierter Depression krankgeschriebene Frauen im Vergleich zu 29 gesunden Kontrollen ein. Es wurden Zahnfleischstatus und Entzündungsmarker (IL-1 $\beta$ , IL-6, MMP-8, MMP-9) in der Sulkus-Flüssigkeit am Zahnfleisch untersucht, wo sich signifikant erhöhte Entzündungszeichen bei den depressiv Erkrankten mit tieferen Zahnfleischtaschen sowie signifikant erhöhte Werte von IL-6, jedoch ohne signifikante Veränderung von MMP-8 und MMP-9 im Vergleich zu gesunden Kontrollen fanden [Johannsen et al., 2007]. Auch, da keine Messung im Serum stattfand, sind die Ergebnisse mit hier vorliegender Studie eingeschränkt vergleichbar.

Die Untersuchung im Rahmen einer Multianalyse (von insgesamt 1022 Patienten und 968 Kontrollen) von Patienten mit rezidivierender Depression ergab jedoch für depressive Patienten insbesondere signifikant erhöhte Werte für Insulin und MMP-9 im Vergleich zu Kontrollen.

Auch nach statistischen Berechnungen, die den BMI als Co-Variable und mögliche diätetische Störfaktoren mit einbezogen, blieb eine hohe Signifikanz für die Zunahme des Insulinspiegels bestehen [Domenici et al., 2010]. Wie Domenici beschreibt, weist unter anderem eine Studie von Winokur in die gleiche Richtung: Hier ergab sich in einer Untersuchung von 28 depressiven Patienten im oralem Glukosetoleranztest ein im Vergleich zu gesunden Kontrollen verstärkter Anstieg von basalen Glukose- und Insulinspiegeln. Winokur interpretierte diesen Zustand der Insulinresistenz in MD als Ausdruck einer generalisierten biologischen Störung mancher depressiver Patienten [Winokur et al., 1988]. Ferner fanden sich, wie die Studie von Gonçalves an 25 Patienten und 25 gesunden Kontrollen zeigte, signifikant erhöhte Spiegel von pro-

MMP-9, MMP-8 und TIMP-1 sowie unter anderem IL-6 und sICAM-1 bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz [Gonçalves et al., 2009]. Die Auswertungen der Studie von Domenici ergaben ferner, dass Akute Phase Proteine ( $\alpha$ 2-Makroglobulin, CRP,  $\beta$ 2-Mikroglobulin) statistisch im Partial Least Squares-Verfahren zur Separation zwischen Patienten und gesunden Kontrollen beitragen [Domenici et al., 2010]. Genannte Ergebnisse der Studie von Domenici sind vereinbar mit der Theorie einer entzündlichen Beteiligung an der Depressionsgenese, wobei rezidivierend Erkrankte erfasst wurden.

Im Vergleich lag bei hier untersuchter Studie eine wesentlich kleinere Patientengruppe vor, weshalb Veränderungen des Serumspiegels von MMP-9 statistisch gegebenenfalls nicht erfasst wurden. Im Patientenkollektiv der Multianalyse von Domenici lag zudem möglicherweise ein höherer Schweregrad depressiver Symptomatik vor.

Es ist bekannt, dass antidepressive Medikation den Spiegel von BDNF im Serum erhöht [Hashimoto, 2010] [Molendijk et al., 2011] und sich bei oben beschriebenen Zusammenhang möglicherweise auch auf den Spiegel von MMP-9 auswirken könnte. Aufgrund des Studiendesigns in vorliegender Studie kann diese Einflussgröße (keine antidepressive Medikation, bis auf einen Patienten, der Agomelatin einnahm) weitgehend ausgeschlossen werden.

Ein Kritikpunkt an vorliegender Studie ist, wie bereits erwähnt, das Fehlen einer gesunden Kontrollgruppe. Die Verlaufsbeobachtung mit Messung der Serumspiegel von MMP-9 zu Beginn und Ende der Therapie zeigte keinen statistisch relevanten Unterschied, jedoch könnte auch hier eine bereits zu Beginn bestehende Erhöhung der Werte vorgelegen haben ohne statistisch signifikante Änderung im Verlauf.

Im Regressionsmodell (siehe 4.3.4), in dem Zusammenhänge zwischen der Zielgröße MMP-9 und Therapieformen, die unter „Bewegungstherapie“, „Physikalische Maßnahmen“ und „Achtsamkeit“ zusammengefasst wurden, dargestellt sind, fand sich für MMP-9 bei V2 für den Bereich „Physikalische Maßnahmen“ eine signifikante Effektschätzung ( $p=0,018$ ). Insgesamt erhielten 66,1 % aller Patienten „Physikalische Maßnahmen“. Im Boxplot lässt sich erkennen, dass sich in der Patientengruppe ohne „Physikalische Maßnahmen“ der Median nach oben verschiebt, also größer wird, während er bei Patienten, die keine „Physikalischen Maßnahmen“ erhielten, im Vergleich V1 zu V2 ganz diskret absinkt.



Wie unter 4.3.4 bereits dargestellt, führte der Einsatz „physikalischer Maßnahmen“ rechnerisch zu einem um 148,4 ng/ml niedrigeren Wert von MMP-9 bei Ende der Therapie.

Unter dem Begriff „physikalische Maßnahmen“ wurde, wie in 4.1.4 detailliert aufgeführt, eine Gruppe von Therapien zusammengefasst, in der passive Mobilisation und aktives Üben an Gelenken, Üben von Atemtechnik sowie Wärmeapplikation und manuelle Techniken eine Rolle spielten.

In dieser Gruppe fanden sich Patienten, die unter Störungen des Bewegungsapparates litten. Es ist anzunehmen, dass über 1:1-Kontakt im Vergleich zu den anderen unter „störungsspezifischer Gruppentherapie“, „Bewegungstherapie“ und „Achtsamkeit“ zusammengefassten Therapiegruppen körperliche Berührung eine größere Rolle spielte.

Eine Analyse von 7 Studien zu qualifizierter Massagetherapie an einer heterogenen Patientengruppe (stationär, ambulant, Menschen im Arbeitsprozess, Bewohner eines Seniorenheimes), die Depression, Angst, Erschöpfung/Müdigkeit und Stress als Erstdiagnose aufwiesen, konnte in allen Studien eine signifikante Verminderung von Angstsymptomen, in 5 Studien verminderte Depressivität und in 3 Untersuchungen signifikante Verbesserung von Stresssymptomatik feststellen. In diesem Artikel wird ferner darauf hingewiesen, dass die Haut spezielle Rezeptoren besitzt, die bei leichten und taktilen Reizen direkt ins limbische System projizieren und zu Ausschüttung von Oxytocin führen, welches eine wichtige Rolle in inter- und intrapsychischen Prozessen spielt und ferner bei Tier und Mensch Cortisolspiegel senkt [Baumgart et al., 2011].

Ergänzend zeigt eine Studie von Chukhraev et al., dass es bei Patienten mit chronischer Dorsopathie, die verschiedene Arten kombinierter Physiotherapie erhielten, neben einer Verbesserung der Schmerzsymptomatik auch zu einer Reduktion von Angst- und Depressionssymptomatik kam [Chukhraev et al., 2017].

Zusätzliche Therapieeffekte könnten sich also in Form verminderte MMP-9 Werte gezeigt haben.

Dargestellter Zusammenhänge bleiben für vorliegenden Untersuchungsergebnisse jedoch letztlich spekulativ.

Zusammenfassend erscheint die Studienlage nicht konsistent. Ein Hauptproblem könnten, auch in Bezug auf vorliegende Studie, zu kleine Studienkollektive sein. Ferner fehlt, wie bereits erwähnt, für hier diskutierte Ergebnisse der Vergleich mit einer Kontrollgruppe. Es entsteht jedoch insgesamt der Eindruck, dass MMP-9 bei

depressiven Erkrankungen in ein komplexes Regulationsgeschehen mit möglicherweise systemischer Beteiligung eingebunden ist.

## 6 Zusammenfassung

Erhöhung pro-inflammatorischer Komponenten des Immunsystems ist ebenso wie die Beteiligung des Serotoninstoffwechsels in Bezug auf depressive Erkrankungen oft belegt.

Vor allem unter dem Einfluss pro-entzündlicher Zytokine kommt es zu Verschiebung des Tryptophan- in Richtung Kynureninstoffwechsels zu Ungunsten der Bildung von Serotonin und dessen Abbauprodukt 5-HIAA.

Neopterin, (s)ICAM-1 und MMP-9 als in zahlreichen Erkrankungen gut untersuchte Immunparameter und 5-HIAA als Serotoninabbauprodukt wurden im Rahmen dieser Studie mit der Frage nach entzündlicher Beteiligung bei MD untersucht.

Hinsichtlich 5-HIAA wurde in Studien unter anderem ein Zusammenhang zu eher schwerer Ausprägung von Depression sowie zu impulsivem Verhalten und Suizidalität beschrieben.

Neopterin erlaubt die Einschätzung von oxidativem Stress in vivo und ist ein sensitiver Marker für den aktuellen Stand zellvermittelter Immunantwort. Studien ergaben Hinweise auf Zusammenhänge zu melancholischer Symptomatik und früheren depressiven Phasen in Form erhöhter Werte.

(S)ICAM-1 ist entscheidend an der Bindung von Leukozyten und deren Transmigration aus Blutgefäßen ins Gewebe beteiligt, stellt einen frühen Indikator für Entzündungsgeschehen und insbesondere einen zuverlässigen Marker für Erkrankungen dar, die mit Störungen der Blut-Hirn-Schranke einhergehen. Letzterer wird aufgrund regulatorischer Funktion für die Zellen des Immunsystems hinsichtlich Pathophysiologie psychischer Erkrankungen eine wichtige Rolle zugewiesen.

MMP-9 als Teil eines komplexen Protease-Regulationssystems ist unter anderem in wichtiger Funktion an Gewebeumbauprozessen des Extrazellularraumes beteiligt. Es stellt einen wichtigen Marker für mit Entzündungsprozessen in Verbindung stehende Erkrankungen dar und wurde mit schlechterer Prognose und verstärkter Krankheitsprogression assoziiert. MMP-9 scheint über Beteiligung an Immunantwort und Entzündungsprozessen auch bei Erkrankungen des Gehirns eine wichtige Rolle zu spielen.

Die Studienlage ergibt für alle untersuchten Serumparameter kein einheitliches Bild in Bezug auf depressive Erkrankungen.

In vorliegender Untersuchung wurden Serumspiegel von 5-HIAA, (s)ICAM-1, Neopterin und MMP-9 bei 63 Patienten mit MD, die tagesklinisch oder stationär psychotherapeutisch behandelt wurden, unter Einbezug psychometrischer Testverfahren zu Beginn und Ende der Therapie untersucht. Die Patienten waren (bis auf 2 Ausnahmen) hinsichtlich antientzündlicher und antidepressiver Medikation unbehandelt.

Im Rahmen der Verlaufsbeobachtung ergaben sich für die zu Beginn und Ende der Psychotherapie gemessenen Serumparameter keine signifikanten Änderungen. Ergebnisse der verwendeten psychometrischen Testverfahren (BDI, PSS, PSQI, MADRS, HAMD-17) zeigten in allen Tests signifikante Verbesserung klinischer Symptomatik an.

Aufgrund eines großen therapeutischen Angebotes war eine Einteilung der Therapieformen in Überbegriffe notwendig. Die unter „Bewegungstherapie“, „Physikalische Maßnahmen“ und „Achtsamkeit“ zugeordneten Therapien gingen im Regressionsmodell für die Berechnung jeweils eines Serumparameters bei V2 ein. Es ergaben sich für die Zielgrößen sICAM-1 in Bezug auf „Achtsamkeit“ und für MMP-9 in Bezug auf „Physikalische Maßnahmen“ statistisch signifikante Ergebnisse. Dies könnte einen Hinweis darauf geben, dass sich mögliche zusätzliche Therapieeffekte über die beiden Immunparameter abbilden lassen.

Bei verhaltenstherapeutischer Ausrichtung in allen 3 Therapiezentren war das therapeutische Angebot in den Einrichtungen zwar ähnlich, jedoch heterogener als es bei Untersuchung in nur einer Einrichtung der Fall gewesen wäre. Die für vergleichende Berechnungen notwendige Unterteilung der Therapierichtungen in größere Gruppen (siehe 4.1.4) stellte deshalb nur eine grobe Einteilung dar.

Bei kleiner Patientenzahl und nicht a priori gebildeter Teststrategien sind weitere Untersuchungen mit enger definierten Therapieformen notwendig.

Die Korrelation nach Spearman zwischen psychometrischen Tests und Serumwerten zeigte zwar keine signifikanten Ergebnisse, jedoch Trends auf eine positive Korrelation ( $cor=0,24$ ) zwischen MMP-9 und MADRS ( $p=0,06$ ) und eine negative Korrelation ( $cor=-0,22$ ) zwischen Neopterin und BDI ( $p=0,08$ ).

Kritisch anzumerken ist das Fehlen einer Kontrollgruppe, was auch die Interpretation der Ergebnisse für die Serumparameter erschwerte.

Die im Rahmen psychometrischer Testverfahren ermittelte signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik bildete sich im Verlauf nicht in der Messung der untersuchten Serumwerte ab. Dies wurde dahingehend gedeutet, dass in hier untersuchter Patientengruppe Entzündungs- oder neuronale Umbauprozesse möglicherweise eine untergeordnete Rolle spielten oder sich aufgrund der kleinen Patientengruppe keine statistisch signifikanten Ergebnisse für den Verlauf zeigten.

Wie unter 5.2.2 in der Diskussion der einzelnen Serumparameter mehrfach dargelegt, mag auch eine Rolle spielen, dass in hier untersuchter Studiengruppe die Schwere der Symptomatik depressiver Patienten aus anderen Studienkollektiven nicht erreicht wurde.

Verlaufsbeobachtungen für Neopterin ergaben jedoch Hinweise auf mögliche Beteiligung entzündlichen Geschehens bei einzelnen Patienten.

Insgesamt ist eine immunologische Beteiligung an Depressionsgeschehen vielfach belegt bei jedoch für einzelne Immunparameter teilweise widersprüchlichen Ergebnissen.

Vorliegende Studie spricht dafür, dass im Weiteren größer angelegte Untersuchungen notwendig sind, um Patientengruppen in Bezug auf depressive Erkrankungen möglicherweise auch über Immunparameter besser definieren und gezielter weiter beforschen zu können.

## 7 Literaturverzeichnis

- Asberg, M., Thoren, P., Traskman, L., Bertilsson, L. and Ringberger, V., 1976. "Serotonin depression"- a biochemical subgroup within the affective disorders? *Science*. 191, 478-480.
- Ashcroft, G., Crawford, T., Eccleston, D., Sharman, D., Macdougall, E., Stanton, J. and Binns, J.K., 1966. 5-Hydroxyindole compounds in the cerebrospinal fluid of patients with psychiatric or neurological diseases. *The Lancet*. 288, 1049-1052.
- Assion, H.-J. and Vollmoeller, W., 2006. *Handbuch Bipolare Störungen: Grundlagen - Diagnostik - Therapie*, edn. 1, Kohlhammer, 2006.
- Baier-Bitterlich, G., Fuchs, D., Murr, C., Reibnegger, G., Werner-Felmayer, G., Sgonc, R., Böck, G., Dierich, M.P. and Wachter, H., 1995. Effect of neopterin and 7,8-dihydroneopterin on tumor necrosis factor- $\alpha$  induced programmed cell death. *FEBS Letters*. 364, 234-238.
- Baumgart, S., Müller-Oerlinghausen, B. and Schendera, C.F.G, 2011. Wirksamkeit der Massagetherapie bei Depression und Angsterkrankungen sowie bei Depressivität und Angst als Komorbidität – Eine systematische Übersicht kontrollierter Studien. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin*. 21, 167-182.
- Bay-Richter, C., Linderholm, K.R., Lim, C.K., Samuelsson, M., Träskman-Bendz, L., Guillemin, G.J., Erhardt, S. and Brundin, L., 2015. A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-d-aspartate receptor in depression and suicidality. *Brain, Behavior, and Immunity*. 43, 110-117.
- Bella, J., Kolatkar, P.R., Marlor, C.W., Greve, J.M. and Rossmann, M.G., 1998. The structure of the two amino-terminal domains of human ICAM-1 suggests how it functions as a rhinovirus receptor and as an LFA-1 integrin ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 95, 4140-4145.
- Berendt, A.R., McDowall, A., Craig, A.G., Bates, P.A., Sternberg, M.J., Marsh, K., Newbold, C.I. and Hogg, N., 1992. The binding site on ICAM-1 for Plasmodium falciparum-infected erythrocytes overlaps, but is distinct from, the LFA-1-binding site. *Cell*. 68, 71-81.
- Berger, M., 2009. "Affektive Störungen", *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*, edn. 3, Urban & Fischer, München-Jena.
- Bergmann, S., Siekmeier, R., Mix, C. and Jaross, W., 1998. Even moderate cigarette smoking influences the pattern of circulation monocytes and the concentration of sICAM-1. *Respiration Physiology*. 114, 269-275.
- Besedovsky, H. and del Rey, A.Z., 2000. The cytokine-HPA axis feed-back circuit. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 59, II26-II30.
- Bobińska, K., Szemraj, J., Czarny, P. and Gałeccki, P., 2016. Role of MMP-2, MMP-7, MMP-9 and TIMP-2 in the development of recurrent depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 205, 119-129.
- Bostwick, J.M. and Pankratz, V.S., 2000. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *American Journal of Psychiatry*. 157, 1925-1932.

- Bourne, H., Bunney, W., Colburn, R., Davis, J., Davis, J.N., Shaw, D.M. and Coppen, A.J., 1968. Noradrenaline, 5-hydroxytryptamine, and 5-hydroxyindoleacetic acid in hindbrains of suicidal patients. *The Lancet*. 292, 805-808.
- Braun, D., Longman, R.S. and Albert, M.L., 2005. A two-step induction of indoleamine 2, 3 dioxygenase (IDO) activity during dendritic-cell maturation. *Blood*. 106, 2375-2381.
- Busch, M.A., Maske, U.E., Ryl, L., Schlack, R. and Hapke, U., 2013. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 56, 733-739.
- Butler, A.C., Chapman J.E., Forman E.M. and Beck, A.T., 2006. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clinical Psychology Review*. 26, 17-31.
- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R. and Kupfer, D.J., 1989. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*. 28, 193-213.
- Castrén, E. and Kojima, M., 2017. Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiology of disease*. 97, 119-126.
- Celik, C., Erdem, M., Cayci, T., Ozdemir, B., Ozgur Akgul, E., Kurt, Y.G., Yaman, H., Isintas, M., Ozgen, F. and Ozsahin, A., 2010. The association between serum levels of neopterin and number of depressive episodes of major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 34, 372-375.
- Chiarugi, A., Calvani, M., Meli, E., Traggiai, E. and Moroni, F., 2001. Synthesis and release of neurotoxic kynurenine metabolites by human monocyte-derived macrophages. *Journal of Neuroimmunology*. 120, 190-198.
- Choudary, P., Molnar, M., Evans, S., Tomita, H., Li, J., Vawter, M., Myers, R., Bunney, W., Akil, H., Watson, S.J. and Jones, E.G., 2005. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 102, 15653-15658.
- Chukhraev, N., Vladimirov, A., Zukow, W., Chukhraiyeva, O. and Levkovskaya, V., 2017. Combined physiotherapy of anxiety and depression disorders in dorsopathy patients. *Journal of Physical Education and Sport*. 17, 414.
- Chunyan, X.I.E., 2005. The detection and significance of ICAM-1 and VCAM-1 in EAE rat brain [J]. *Journal of Chongqing Medical University*. 2.
- Cohen, S., Kamarck, T. and Mermelstein, R., 1983. A global measure of perceived Stress. *Journal of Health and Social Behavior*. 24, 385-396.
- Cohen, S., Kamarck, T. and Mermelstein, R., 1994. Perceived stress scale. *Measuring Stress: A guide for health and social scientists*. 235-283.
- Connor, T.J. and Leonard, B.E., 1998. Depression, stress and immunological activation: The role of cytokines in depressive disorders. *Life Sciences*. 62, 583-606.
- Constantino, J.N., Morris, J.A. and Murphy, D.L., 1997. CSF 5-HIAA and family history of antisocial personality disorder in newborns. *American Journal of Psychiatry*. 154, 1771-1773.

- Coppen, A., 1967. The biochemistry of affective disorders. *British Journal of Psychiatry*. 113, 1237-1264.
- Coppen, A., Abou-Saleh, M., Milln, P., Metcalfe, M., Harwood, J. and Bailey, J., 1983. Dexamethasone suppression test in depression and other psychiatric illness. *British Journal of Psychiatry*. 142, 498-504.
- Coppen, A., Rowsell, A., Turner, P. and Padgham, C., 1976. 5-Hydroxytryptamine (5-HT) in the whole-blood of patients with depressive illness. *Postgraduate Medical Journal*. 52, 156-158.
- Crane, G.E., 1959. Cyloserine as an antidepressant agent. *American Journal of Psychiatry*. 115, 1025-1026.
- Creange, A., Sharshar, T., Planchenault, T., Christov, C., Poron, F., Raphael, J.-C. and Gherardi, R.K., 1999. Matrix metalloproteinase-9 is increased and correlates with severity in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 53, 1683-1683.
- Dantzer, R. and Kelley, K.W., 2007. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*. 21, 153-160.
- Delgado, P.L., Charney, D.S., Price, L.H., Aghajanian, G.K., Landis, H. and Heninger, G.R., 1990. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Archives of General Psychiatry*. 47, 411-418.
- Del Rey, A. and Besedovsky, H.O., 2000. The cytokine-HPA axis circuit contributes to prevent or moderate autoimmune processes. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 59, II31-II35.
- Demyttenaere, K., Bruffaerts, R., Posada-Villa, J., Gasquet, I., Kovess, V., Lepine, J. P., Angermeyer, M. C., Bernert, S., De Girolamo, G. and Morosini, P., 2004. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Journal of American Medical Association*. 291, 2581-2590.
- Dilling, H., Freyberger, H.J., 2010. Weltgesundheitsorganisation Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. Mit Glossar und Diagnostischen Kriterien ICD-10: DCR-10 und Referenztabellen ICD-10 v.s. DSM-N-TR, 5. überarbeitete Auflage unter Berücksichtigung der German Modification (GM) der ICD-10, Huber, Bern, 2010.
- Dimopoulos, N., Piperi, C., Salonicoti, A., Mitsionis, C., Liappas, I., Lea, R.W. and Kalofoutis, A., 2006. Elevation of plasma concentration of adhesion molecules in late-life depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*. 21, 965-971.
- Do, D.P., Dowd, J.B., Ranjit, N., House, J.S. and Kaplan, G.A., 2010. Hopelessness, depression, and early markers of endothelial dysfunction in US adults. *Psychosomatic Medicine*. 72, 613.
- Domenici, E., Willé, D.R., Tozzi, F., Prokopenko, I., Miller, S., McKeown, A., Brittain, C., Rujescu, D., Giegling, I. and Turck, C.W., 2010. Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections. *PLoS one*. 5, e9166.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E.K. and Lanctôt, K.L., 2010. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*. 67, 446-457.



- Du, X. and Pang, T.Y., 2015. Is dysregulation of the HPA-Axis a core pathophysiology mediating comorbid depression in neurodegenerative diseases? *Frontiers in Psychiatry*. 6, 32.
- Dunbar, P.R., Hill, J., Neale, T.J. and Mellsop, G.W., 1992. Neopterin measurement provides evidence of altered cell-mediated immunity in patients with depression, but not with schizophrenia. *Psychological Medicine*. 22, 1051-1057.
- Dustin, M.L., Rothlein, R., Bhan, A.K., Dinarello, C.A. and Springer, T.A., 1986. Induction by IL 1 and interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *The Journal of Immunology*. 137, 245-254.
- Dwivedi, Y., 2009. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 5, 433.
- Empana, J., Sykes, D., Luc, G., Juhan-Vague, I., Arveiler, D., Ferrieres, J., Amouyel, P., Bingham, A., Montaye, M. and Ruidavets, J.B., 2005. Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation*. 111, 2299-2305.
- Erhardt, S., Lim, C.K., Linderholm, K.R., Janelidze, S., Lindqvist, D., Samuelsson, M., Lundberg, K., Postolache, T.T., Träskman-Bendz, L., Guillemin, G.J. and Brundin, L., 2012. Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. *Neuropsychopharmacology*. 38, 743.
- Ermann, M., 2004. *Psychosomatische Medizin und Psychotherapie. Ein Lehrbuch auf psychoanalytischer Grundlage*, edn. 4, Kohlhammer, Stuttgart, p. 194.
- Ethell, I.M. and Ethell, D.W., 2007. Matrix metalloproteinases in brain development and remodeling: Synaptic functions and targets. *Journal of Neuroscience Research*. 85, 2813-2823.
- Fassbender, K., Schminke, U., Ries, S., Ragoschke, A., Kischka, U., Fatar, M. and Hennerici, M., 1997. Endothelial-derived adhesion molecules in bacterial meningitis: association to cytokine release and intrathecal leukocyte-recruitment. *Journal of Neuroimmunology*. 74, 130-134.
- Finkel, T., 2011. Signal transduction by reactive oxygen species. *Journal of Cell Biology*. 94, 7-15.
- Fournier, J.C., DeRubeis, R.J., Hollon, S.D., Dimidjian, S., Amsterdam, J.D., Shelton, R.C. and Fawcett, J., 2010. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*. 303, 47-53.
- Frick, B., Neurauter, G., Diez-Ruiz, A., Schroecksnadel, K., Wirleitner, B., Leblhuber, F. and Fuchs, D., 2003. Neopterin and oxidation products in the blood of patients with various forms of dementia. *Pteridines*. 14.3, 88-93.
- Frommberger, U.H., Bauer, J., Haselbauer, P., Fräulin, A., Riemann, D. and Berger, M., 1997. Interleukin-6-(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 247, 228-233.
- Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, G., Werner, E.R., Dierich, M.P. and Wachter, H., 1988. Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity: Application in HIV infection. *Immunology Today*. 9, 150-155.

- Fuchs, E. and Flügge, G., 2005. Depressionen: Eine Störung der Neuroplastizität? *Psychoneuro*. 31, 197-203.
- Gegelashvili, G., Robinson, M.B., Trotti, D. and Rauen, T., 2001. Regulation of glutamate transporters in health and disease. *Progress in Brain Research*. Elsevier, 132, 267-286.
- Gibbons, R.D. and Davis, J.M., 1986. Consistent evidence for a biological subtype of depression characterized by low CSF monoamine levels. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 74, 8-12.
- Gonçalves, F.M., Jacob-Ferreira, A.L., Gomes, V.A., Casella-Filho, A., Chagas, A.C., Marcaccini, A. M., Gerlach R.F. and Tanus-Santos, J.E., 2009. Increased circulating levels of matrix metalloproteinase (MMP)-8, MMP-9, and pro-inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 403, 173-177.
- Greve, J.M., Davis, G., Meyer, A.M., Forte, C.P., Yost, S.C., Marlor, C.W., Kamarck, M.E. and McClelland, A., 1989. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell*. 56, 839-847.
- Grohmann, U., Fallarino, F. and Puccetti, P., 2003. Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends in Immunology*. 24, 242-248.
- Gross, J. and Lapiere, C.M., 1962. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 48, 1014.
- Guillemin, G.J., Kerr, S.J., Smythe, G.A., Smith, D.G., Kapoor, V., Armati, P.J., Croitoru, J. and Brew, B.J., 2001. Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes: a paradox for neuronal protection. *Journal of Neurochemistry*. 78, 842-853.
- Guillemin, G.J., 2012. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *The FEBS Journal*. 279, 1356-1365.
- Gursoy-Ozdemir, Y., Qiu, J., Matsuoka, N., Bolay, H., Bermppohl, D., Jin, H., Wang, X., Rosenberg, G.A., Lo, E.H. and Moskowitz, M.A., 2004. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *The Journal of Clinical Investigation*. 113, 1447-1455.
- Hadler-Olsen, E., Fadnes, B., Sylte, I., Uhlin-Hansen, L. and Winberg, J.O., 2011. Regulation of matrix metalloproteinase activity in health and disease. *The FEBS Journal*. 278, 28-45.
- Härter, M., Schorr, S., Schneider, F., DGPPN, BÄK, KBV and AWMF, 2017. *S3 Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression*, edn. 2, Springer, Berlin, Heidelberg.
- Hannestad, J., DellaGioia, N. and Bloch, M., 2011. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 36, 2452.
- Harkin, A., Hughes, M.M. and Connor, T.J., 2016. Stress-related immune markers in depression: implications for treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 19.6.
- Hashimoto, K., 2010. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 64, 341-357.
- Hausen, A., Fuchs, D., Reibnegger, G., Werner Ernst, R. and Wachter, H., 1989. Neopterin in clinical use. *Pteridines*. 1.1, 3-16.
- Herold, G., 2019. *Innere Medizin*, Herold, Gerd, Köln.

- Hess, D.C., Zhao, W., Carroll, J., McEachin M. and Buchanan, K., 1994. Increased expression of ICAM-1 during reoxygenation in brain endothelial cells. *Stroke*. 25, 1463-1467.
- Himmerich, H. and Schneider, F., 2012. "Psychoendokrinologie", *Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie*, Springer, Heidelberg.
- Hoffmann, G., Schobersberger, W., Frede, S., Pelzer, L., Fandrey, J., Wachter, H., Fuchs, D. and Grote, J., 1996. Neopterin activates transcription factor nuclear factor- $\kappa$ B in vascular smooth muscle cells. *FEBS letters*. 391, 181-184.
- Hofmann, S.G., Sawyer, A.T., Witt, A.A. and Oh, D., 2010. The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: A meta-analytic review. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 78, 169.
- Hubbard, A.K. and Rothlein, R., 2000. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. *Free Radical Biology and Medicine*. 28, 1379-1386.
- Huber, C., Fuchs, D., Hausen, A., Margreiter, R., Reibnegger, G., Spielberger, M. and Wachter, H., 1983. Pteridines as a new marker to detect human T cells activated by allogeneic or modified self major histocompatibility complex (MHC) determinants. *The Journal of Immunology*. 130, 1047-1050.
- Huber, C., Batchelor, J.R., Fuchs, D., Hausen, A., Lang, A., Niederwieser, D., Reibnegger, G., Swetly, P., Troppmair, J. and Wachter, H., 1984. Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *The Journal of Experimental Medicine*. 160, 310-316.
- Huber, D., Albrecht, C., Hautum, A., Henrich, G., Klug, G., 2009. Langzeit-Katamnese zur Effektivität einer stationären psychodynamischen Psychotherapie. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*. 55, 189-199.
- Huber, M.B., Präger, M., Coyle, K., Coyle, D., Lester-George, A., Trapero-Bertran, M., Nemeth, B., Cheung, K.L., Stark, R.,...and Leidl, R., 2018. Cost-effectiveness of increasing the reach of smoking cessation interventions in Germany: results from the EQUIPTMOD. *Addiction*. 113, 52-64.
- Huber, T., Dietrich, D. and Emrich, H.M., 1999. Possible use of amantadine in depression. *Pharmacopsychiatry*. 32, 47-55.
- Hwang, J.J., Park, M.-H., Choi, S.-Y. and Koh, J.-Y., 2005. Activation of the Trk signaling pathway by extracellular zinc role of metalloproteinases. *Journal of Biological Chemistry*. 280, 11995-12001.
- Imamura, K., Takeshima, T., Fusayasu, E. and Nakashima, K., 2008. Increased plasma matrix metalloproteinase-9 levels in migraineurs. *The Journal of Head and Face Pain*. 48, 135-139.
- Jabłońska-Trypuć, A., Matejczyk, M. and Rosochacki, S., 2016. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 31, 177-183.
- Jander, S., Heidenreich, F. and Stoll, G., 1993. Serum and CSF levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in inflammatory neurologic diseases. *Neurology*. 43, 1809-1809.

- Javaid, M.A., Abdallah, M.-N., Ahmed, A.S. and Sheikh, Z., 2013. Matrix metalloproteinases and their pathological upregulation in multiple sclerosis: an overview. *Acta Neurologica Belgica*. 113, 381-390.
- Johannsen, A., Rydmark, I., Söder, B. and Åsberg, M., 2007. Gingival inflammation, increased periodontal pocket depth and elevated interleukin-6 in gingival crevicular fluid of depressed women on long-term sick leave. *Journal of Periodontal Research*. 42, 546-552.
- Johansson, C., Jansson, M., Linnér, L., Yuan, Q.-P., Pedersen, N.L., Blackwood, D., Barden, N., Kelsoe, J. and Schalling, M., 2001. Genetics of affective disorders. *European Neuropsychopharmacology*. 11, 385-394.
- Josefsson, A., Berg, G., Nordin, C. and Sydsjö, G., 2001. Prevalence of depressive symptoms in late pregnancy and postpartum. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 80, 251-251.
- Kang, H.-J., Kim, S.-Y., Bae, K.-Y., Kim, S.-W., Shin, I.-S., Yoon, J.-S. and Kim, J.-M., 2015. Comorbidity of depression with physical disorders: research and clinical implications. *Chonnam Medical Journal*. 51, 8-18.
- Kayser, F.H., Böttger, E.C., Deplazes, P., Haller, O. and Roers, A., 2014. *Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie*, edn. 13, Thieme.
- Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K.R., Rush, A.J., Walters, E.E. and Wang, P.S., 2003. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Journal of the American Medical Association*. 289, 3095-3105.
- Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R. and Walters, E.E., 2005. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 62, 593-602.
- Kirkegaard, C. and Faber, J., 1998. The role of thyroid hormones in depression. *European Journal of Endocrinology*. 138, 1-9.
- Kirsch, I., Deacon, B.J., Huedo-Medina, T.B., Scoboria, A., Moore, T.J. and Johnson, B.T., 2008. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 5, e45.
- Koch, S., 2007. Die Expression und Aktivität von Matrix Metalloproteinase-1 wird durch Stickstoffmonoxid, reduzierte Thiole und Zytokine reguliert. Dissertation Heinrich Heine Universität Düsseldorf.
- Kohl, C., Walch, T., Huber, R., Kemmler, G., Neuraüter, G., Fuchs, D., Sölder, E., Schröcksnadel, H. and Sperner-Unterweger, B., 2005. Measurement of tryptophan, kynurenine and neopterin in women with and without postpartum blues. *Journal of Affective Disorders*. 86, 135-142.
- Konstantinidis, A., Heiden, A., Kasper, S., Pjrek, E., Stastny, J., Thierry, N., Wimmer, R. and Winkler, D., 2003. Diagnose, Ätiologie und Therapie der saisonal abhängigen Depression (SAD). *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*. 4, 26-30.
- Konstantino, Y., Nguyen, T.T., Wolk, R., Aiello, R.J., Terra, S.G. and Fryburg, D.A., 2009. Potential implications of matrix metalloproteinase-9 in assessment and treatment of coronary artery disease. *Biomarkers*. 14, 118-129.

- Kraft, P., Langhauser, F. and Kleinschnitz, C., 2018. Thromboinflammation beim ischämischen Schlaganfall – pathophysiologisches Konzept und translationale Relevanz. *Aktuelle Neurologie*. 45, 534-541.
- Kriegebaum, C., Gutknecht, L., Schmitt, A., Lesch, K.P. and Reif, A., 2010a. Serotonin Kompakt –Teil 1. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*. 78, 319-331.
- Kriegebaum, C., Gutknecht, L., Schmitt, A., Lesch, K.P. and Reif, A., 2010b. Serotonin Kompakt –Teil 2. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*. 78, 332-342.
- Kubera, M., Kenis, G., Bosmans, E., Zieba, A., Dudek, D., Nowak, G. and Maes, M., 2000. Plasma levels of interleukin-6, interleukin-10, and interleukin-1 receptor antagonist in depression: comparison between the acute state and after remission. *Polisch Journal of Pharmacology*. 52, 237-241.
- Landmann, R., Schaub, B., Link, S. and Wacker, H.R., 1997. Unaltered monocyte function in patients with major depression before and after three months of antidepressive therapy. *Biological Psychiatry*. 41, 675-681.
- Lawson, C. and Wolf, S., 2009. ICAM-1 signaling in endothelial cells. *Pharmacological Reports*. 61, 22-32.
- Ledochowski, M., Murr, C., Jäger, M. and Fuchs, D., 2001. Dehydroepiandrosterone, ageing and immune activation. *Experimental Gerontology*. 36, 1739-1747.
- Leichsenring, F., 2001. Comparative effects of short-term psychodynamic psychotherapie and cognitive-behavioral therapie in depression: a meta-analytic approach. *Clinical Psychology Review*. 21, 401-419.
- Licinio, J. and Frost, P., 2000. The neuroimmune-endocrine axis: pathophysiological implications for the central nervous system cytokines and hypothalamus-pituitary-adrenal hormone dynamics. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 33, 1141-1148.
- Lindsberg, P.J., Carpe' n, O., Paetau, A., Karjalainen-Lindsberg, M.-L. and Kaste, M., 1996. Endothelial ICAM-1 expression associated with inflammatory cell response in human ischemic stroke. *Circulation*. 94, 939-945.
- Linnoila, M., Virkkunen, M., Scheinin, M., Nuutila, A., Rimon, R. and Goodwin, F.K., 1983. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sciences*. 33, 2609-2614.
- Liu, Y., Ho, R.C.-M. and Mak, A., 2012. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *Journal of Affective Disorders*. 139, 230-239.
- Maes, M., D`haese, P.C., Scharpé, S., D`Hondt, P., Cosyns, P. and De Broe, M. E., 1994a. Hypozincemia in depression. *Journal of Affecitve Disorders*. 31, 135-140.
- Maes, M., Scharpé, S., Meltzer, H.Y., Okayli, G., Bosmans, E., d'Hondt, P., Bossche, B.V. and Cosyns, P., 1994b. Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: further evidence for an immune response. *Psychiatry Research*. 54, 143-160.

- Maes, M., Verkerk, R., Bonaccorso, S., Ombelet, W., Bosmans and E., Scharpé, S., 2002. Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sciences*. 71, 1837-1848.
- Maes, M., Mihaylova, I., Kubera, M. and Ringel, K., 2012. Activation of cell-mediated immunity in depression: association with inflammation, melancholia, clinical staging and the fatigue and somatic symptom cluster of depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 36, 169-175.
- Mandelli, L., Petrelli, C. and Serretti, A., 2015. The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. Childhood trauma and adult depression. *European Psychiatry*. 30, 665-680.
- Mann, J.J., 1999. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology*. 21, 99-105.
- Maragakis N.J and Rothstein, J.D., 2001. Glutamate transporters in neurologic disease. *Archives of Neurology*. 58, 365-370.
- Marchand, W.R., 2012. Mindfulness-based stress reduction, mindfulness-based cognitive therapy, and Zen meditation for depression, anxiety, pain, and psychological distress. *Journal of Psychiatric Practice*. 18, 233-252.
- Margraf, J., Müller-Spahn, F.J., 2009. *Psychyrembel. Psychiatrie. Klinische Psychologie. Psychotherapie*, De Gruyter, Berlin.
- McCarthy, D.J., Alexander, R., Smith, M.A., Pathak, S., Kaness, S., Lee, C.-M. and Sanacora, G., 2012. Glutamate-based depression GBD. *Medical Hypotheses*. 78, 675-681.
- Meighan, S.E., Meighan, P.C., Choudhury, P., Davis, C.J., Olson, M.L., Zornes, P.A., Wright, J.W. and Harding, J.W., 2006. Effects of extracellular matrix-degrading proteases matrix metalloproteinases 3 and 9 on spatial learning and synaptic plasticity. *Journal of Neurochemistry*. 96, 1227-1241.
- Meltzer, H., 1989. Serotonergic Dysfunction in Depression. *British Journal of Psychiatry*. 155, 25-31.
- Mizoguchi, H., Nakade, J., Tachibana, M., Ibi, D., Someya, E., Koike, H., Kamei, H., Nabeshima, T., Itohara, S. and Takuma, K., 2011. Matrix metalloproteinase-9 contributes to kindled seizure development in pentylentetrazole-treated mice by converting pro-BDNF to mature BDNF in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*. 31, 12963-12971.
- Möller, H.-J., Laux, G., Kapfhammer, H.-P., 2003. Chpts. 49, 50, *Psychiatrie und Psychotherapie*, edn. 2, Springer, Heidelberg.
- Möller, H.-J., Laux, G., Kapfhammer, H.-P., 2011. Chpts. 55, 56, *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Spezielle Psychiatrie*, vol. 2, edn. 4, Springer, Berlin.
- Molendijk, M.L., Bus, B.A., Spinhoven, P., Penninx, B.W., Kenis, G., Prickaerts, J., Voshaar, R.O. and Elzinga, B.M., 2011. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state–trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Molecular Psychiatry*. 16, 1088-1095.

- Müller, N. and Schwarz, M.J., 2007a. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Molecular Psychiatry*. 12, 988-1000.
- Müller, N. and Schwarz, M.J., 2007b. Immunologische Aspekte bei depressiven Störungen. *Der Nervenarzt*. 78, 1261-1273.
- Müller, N., Myint, A.-M. and Schwarz, M.J., 2009. The impact of neuroimmune dysregulation on neuroprotection and neurotoxicity in psychiatric disorders—relation to drug treatment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 11, 319-332.
- Müller, N., Myint, A.-M. and Schwarz, M.J., 2011. Inflammatory Biomarkers and Depression. *Neurotoxicity Research*. 19, 308-318.
- Müller, N., 2014. Immunology of Major Depression. *Neuroimmunomodulation*. 21, 123-130.
- Müller, N., 2019. The Role of intercellular Adhesion Molecule-1 in the Pathogenesis of Psychiatric Disorders. *Frontiers in Pharmacology*. 10, 1251.
- Murphy, K., Weaver, C., 2018. *Janeway Immunologie*, edn. 9, Springer Spektrum, Berlin.
- Myint, A.-M., Leonard B.E., Steinbusch H.W. and Kim Y.K., 2005. Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression. *Journal of Affective Disorders*. 88.2, 167-173.
- Myint, A.M., Bondy, B., Baghai, T.C., Eser, D., Nothdurfter, C., Schüle, C., Zill, P., Müller, N., Rupprecht, R. and Schwarz, M.J., 2013. Tryptophan metabolism and immunogenetics in major depression: a role for interferon- $\gamma$  gene. *Brain, Behavior and Immunity*. 31, 128-133.
- Myint, A.-M. and Kim, Y.-K., 2014. Network beyond IDO in psychiatric disorders: Revisiting neurodegeneration hypothesis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 48, 304-313.
- Nagy, V., Bozdagi, O., Matynia, A., Balcerzyk, M., Okulski, P., Dzwonek, J., Costa, R.M., Silva, A.J., Kaczmarek, L. and Huntley, G.W., 2006. Matrix metalloproteinase-9 is required for hippocampal late-phase long-term potentiation and memory. *The Journal of Neuroscience*. 26.7, 1923-1934.
- Ockenhouse, C.F., Betageri, R., Springer, T.A. and Staunton, D.E., 1992. Plasmodium falciparum-infected erythrocytes bind ICAM-1 at a site distinct from LFA-1, Mac-1, and human rhinovirus. *Cell*. 68, 63-69.
- Ogyu, K., Kubo, K., Noda, Y., Iwata, Y., Tsugawa, S., Omura, Y., Wada, M., Tarumi, R., Plitman, E.,... and Nakajima, S., 2018. Kynurenine pathway in depression: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 90, 16-25.
- Oei, T.P. and Dingle, G., 2008. The effectiveness of group cognitive behaviour therapy for unipolar depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*. 107, 5-21.
- O'Hara, M.W., Zekoski, E.M., Philipps, L.H. and Wright, E.J., 1990. Controlled prospective study of postpartum mood disorders: comparison of childbearing and nonchildbearing women. *Journal of abnormal psychology*. 99.1, 3.
- O'Hara, M.W. and Swain, A.M., 1996. Rates and risk of postpartum depression—a meta-analysis. *International Review of Psychiatry*. 8, 37-54.

- Okamoto, N., Nakai, T., Sakamoto, K., Nagafusa, Y., Higuchi, T. and Nishikawa, T., 2010. Rapid antidepressant effect of ketamine anesthesia during electroconvulsive therapy of treatment-resistant depression: comparing ketamine and propofol anesthesia. *The Journal of ECT*. 26, 223-227.
- Ortiz, A., Cervantes, P., Zlotnik, G., Van De Velde, C., Slaney, C., Garnham, J., Turecki, G., O'Donovan, C. and Alda, M., 2010. Cross-prevalence of migraine and bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 12, 397-403.
- Ösby, U., Brandt, L., Correia, N., Ekblom, A. and Sparén, P., 2001. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Archives of General Psychiatry*. 58, 844-850.
- O'Toole, S.M., Chiappelli, F. and Rubin, R.T., 1998. Plasma neopterin in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function. *Psychiatry Research*. 79, 21-29.
- Pariante, C.M. and Lightman, S.L., 2008. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*. 31, 464-468.
- Pezzutto, A., Ulrichs, T., Burmester, G.-R., 2007. *Taschenatlas der Immunologie. Grundlagen- Labor-, Klinik*, edn. 2, Georg Thieme, Stuttgart.
- Pfleiderer, W., 1994. Natürliche Pteridin-Pigmente: Schmetterlings- und Augen-farbstoffe. *CHIMIA International Journal for Chemistry*. 48, 488-489.
- Plata-Nazar K. and Jankowska, A., 2011. Clinical usefulness of determining the concentration of neopterin. *Pteridines*. 22, 77-89.
- Poletti, S., Myint, A.M., Schütze, G., Bollettini, I., Mazza, E., Grillitsch, D., Locatelli, C., Schwarz, M., Colombo, C. and Benedetti, F., 2018. Kynurenine pathway and white matter microstructure in bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 268, 157-168.
- Pschyrembel, W., Zink, C., Dornblüth, O., 1990. *Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch*, edn. 256, Walter de Gruyter, Berlin.
- Puente, X.S., Sánchez, L.M., Overall, C.M. and López-Otín, C., 2003. Human and mouse proteases: a comparative genomic approach. *Nature Reviews Genetics*. 4, 544-558.
- Quearry, B.J., Crowley, J.S., Lee, K., Saito, K., Heyes, M.P., Markey, S.P., Lackner, A., Smith, M., Larsen, S.A.,...and Davis, L.E., 1992. Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain*. 115, 1249-1273.
- Raison, C.L., Capuron, L. and Miller, A.H., 2006. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*. 27, 24-31.
- Raison, C.L., Dantzer, R., Kelley, K.W., Lawson, M.A., Woolwine, B.J., Vogt, G., Spivey, J.R., Saito, K. and Miller, A.H., 2009. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- $\alpha$ : relationship to CNS immune responses and depression. *Molecular Psychiatry*. 15, 393-403.
- Rembold, H. and Buschmann, L., 1963. Struktur und synthese des neopterin. *Chemische Berichte*. 96, 1406-1410.



- Ressler, K.J. and Nemeroff, C.B., 2000. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and Anxiety*. 12, 2-19.
- Richter, P., Werner, J. and Bastine, R., 1994. Psychometrische Eigenschaften des Beck Depressionsinventars (BDI): Ein Überblick. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*. 23, 3-19.
- Rieckmann, P., Nünke, K., Burchhardt, M., Albrecht, M., Wiltfang, J., Ulrich, M. and Felgenhauer, K., 1993. Soluble intercellular adhesion molecule-1 in cerebrospinal fluid: an indicator for the inflammatory impairment of the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Journal of Neuroimmunology*. 47, 133-140.
- Rink, L., Kruse, A., Hajo, H., 2015. *Immunologie für Einsteiger*, edn. 2, Springer Spektrum, Berlin.
- Rivera, S., Khrestchatisky, M., Kaczmarek, L., Rosenberg, G.A. and Jaworski, D.M., 2010. Metzincin proteases and their inhibitors: foes or friends in nervous system physiology? *Journal of Neuroscience*. 30, 15337-15357.
- Robinson, C.M., Hale, P.T. and Carlin, J.M., 2005. The role of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ -responsive regulatory elements in the synergistic induction of indoleamine dioxygenase. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 25, 20-30.
- Rodríguez, D., Morrison, C.J. and Overall, C.M., 2010. Matrix metalloproteinases: what do they not do? New substrates and biological roles identified by murine models and proteomics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 1803, 39-54.
- Roeb, E., Schleinkofer, K., Kernebeck, T. Pötsch, S., Jansen, B., Behrmann, I., Matern, S. and Grötzinger, J., 2002. The matrix metalloproteinase 9 (mmp-9) hemopexin domain is a novel gelatin binding domain and acts as an antagonist. *Journal of Biological Chemistry*. 277, 50326-50332.
- Rossmann, M.G., 1994. Viral cell recognition and entry. *Protein Science*. 3, 1712-1725.
- Rybakowski, J.K., Remlinger-Molenda, A., Czech-Kucharska, A., Wojcicka, M., Michalak, M. and Losy, J., 2013. Increased serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in young patients during bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*. 146, 286-289.
- Rybakowski, J.K., Skibinska, M., Leszczynska-Rodziewicz, A., Kaczmarek, L., and Hauser, J., 2009. Matrix metalloproteinase-9 gene and bipolar mood disorder. *Neuromolecular Medicine*. 11, 128-132.
- Sakurai, A. and Goto, M., 1967. Neopterin: Isolation from Human Urine. *The Journal of Biochemistry*. 61, 142-145.
- Salas, M.A., Evans, S.W., Levell, M.J. and Whicher, J.T., 1990. Interleukin-6 and ACTH act synergistically to stimulate the release of corticosterone from adrenal gland cells. *Clinical & Experimental Immunology*. 79, 470-473.
- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M., Houben, I., 2003. *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen-Textrevison-DSM-IV-TR. Übersetzt nach der Textrevison der vierten Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der American Psychiatric Association*, Hogrefe, Göttingen.

- Savitz, J., Dantzer, R., Wurfel, B.E., Victor, T.A., Ford, B.N., Bodurka, J., Bellgowan, P.S.F., Teague, T.K. and Drevets, W.C., 2015. Neuroprotective kynurenine metabolite indices are abnormally reduced and positively associated with hippocampal and amygdalar volume in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 52, 200-211.
- Schaefer, M., Horn, M., Schmidt, F., Schmid-Wendtner, M.H., Volkenandt, M., Ackenheil, M., Mueller, N. and Schwarz, M.J., 2004. Correlation between sICAM-1 and depressive symptoms during adjuvant treatment of melanoma with interferon- $\alpha$ . *Brain, Behavior, and Immunity*. 18, 555-562.
- Schaipp, C., 2001. *Validität und diagnostische Brauchbarkeit ausgewählter indirekter und direkter Befragungsmethoden zur Diagnostik von Aggressivität, Neurotizismus bzw. psychischer Stabilität*, Herbert Utz, München.
- Schiepers, O.J.G., Wichers, M.C. and Maes, M., 2005. Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 29, 201-217.
- Schildkraut, J.J., 1965. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry*. 122, 509-522.
- Seifried, H.E., Anderson, D.E., Fisher, E.I. and Milner, J.A., 2007. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 18, 567-579.
- Sen, S., Duman, R. and Sanacora, G., 2008. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biological Psychiatry*. 64, 527-532.
- Seth, R., Raymond, F. and Makgoba, M.W., 1991. Circulating ICAM-1 isoforms: diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders. *The Lancet*. 338, 83-84.
- Shaw, D.M., Camps, F.E. and Eccleston, E.G., 1967. 5-Hydroxytryptamine in the hind-brain of depressive suicides. *The British Journal of Psychiatry*. 113, 1407-1411.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., and Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 59, Suppl 20, 22-33, quiz 34-57.
- Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Komatsu, N., Kumakiri, C., Nakazato, M., Watanabe, H., Shinoda and N., Okada, S., 2003. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry*. 54, 70-75.
- Sier, C.F.M., Kubben, F.J.G.N.M., Ganesh, S., Heerding, M.M., Griffioen, G., Hanemaaijer, R., Van Krieken, J.H.J.M., Lamers, C.B.H.W. and Verspaget, H.W., 1969. Tissue levels of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 are related to the overall survival of patients with gastric carcinoma. *British Journal of Cancer*. 74, 413-417
- Silbernagel, S., Despopoulos, A., Draguhn, A., 2018. *Taschenatlas Physiologie*, edn. 9, Georg Thieme, Stuttgart.

- Snitker, S., Xie, K., Ryan, K.A., Yu, D., Schuldiner, A.R., Mitchell, B.D. and Gong, D.W., 2013. Correlation of circulating MMP-9 with white blood cell count in humans: effect of smoking. *PLOS One*. 8, e66277.
- Sodhi, M. and Sanders-Bush, E., 2004. Serotonin and brain development. *International Review of Neurobiology*. 59, 111-174.
- Staunton, D.E., Merluzzi, V.J., Rothlein, R., Barton, R., Marlin, S.D. and Springer, T.A., 1989. A cell adhesion molecule, ICAM-1, is the major surface receptor for rhinoviruses. *Cell*. 56, 849-853.
- Strauss, B., Schumacher, J., 2004. *Klinische Interviews und Ratingskalen*, edn. 1, Hogrefe, Göttingen.
- Sucher, N.J., Awobuluyi, M., Choi, Y.-B. and Lipton, S.A., 1996. NMDA receptors: from genes to channels. *Trends in pharmacological sciences*. 17, 348-335.
- Sullivan, G.M., Oquendo, M.A., Huang, Y.-y. and Mann, J.J., 2006. Elevated cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid levels in women with comorbid depression and panic disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 9, 547-556.
- Sun, Y., 1989. Indoleamine 2,3-dioxygenase--a new antioxidant enzyme. *Matria Medica Polona. Polisch Journal of Medicine and Pharmacy*. 21, 244-250.
- Sun, H., Kennedy, P.J. and Nestler, E.J., 2012. Epigenetics of the depressed brain: role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacology*. 38, 124.
- Thom, R., Silbersweig, D.A. and Boland, R.J., 2019. Major depressive disorder in medical illness: a review of assessment, prevalence, and treatment options. *Psychosomatic Medicine*. 81, 246-255.
- Thomas, A.J., Ferrier, I.N., Kalaria, R.N., Woodward, S.A., Ballard, C., Oakley, A., Perry, R.H. and O'Brien, J. T., 2000. Elevation in late-life depression of intercellular adhesion molecule-1 expression in the dorsolateral prefrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*. 157, 1682-1684.
- Thomas, A.J., Ferrier, I.N., Kalaria, R.N., Davis, S. and O'Brien, J.T., 2002. Cell adhesion molecule expression in the dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in major depression in the elderly. *British Journal of Psychiatry*. 181, 129-134.
- Tiemeier, H., Fekkes, D., Hofman, A., van Tuijl, H.R., Kiliaan, A.J. and Breteler, M.M., 2006. Plasma pterins and folate in late life depression: the Rotterdam Study. *Psychiatry Research*. 145, 199-206.
- Tsuchimine, S., Saito, M., Kaneko, S. and Yasui-Furukori, N., 2015. Decreased serum levels of polyunsaturated fatty acids and folate, but not brain-derived neurotrophic factor, in childhood and adolescent females with depression. *Psychiatry Research*. 225(1-2), 187-190.
- Tuglu, C., Kara, S.H., Caliyurt, O., Vardar, E. and Abay, E., 2003. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology*. 170, 429-433.

- Udina, M., Castellví, P., Moreno-España, J., Navinés, R., Valdés, M., Fornis, X., Langohr, K., Solà, R., Vieta, E. and Martín-Santos, R., 2012. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 73, 1128-1138.
- Vafadari, B., Salamian, A. and Kaczmarek, L., 2016. MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy. *Journal of Neurochemistry*. 139, 91-114.
- Valkanova, V., Ebmeier, K.P. and Allan, C.L., 2013. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders*. 150, 736-744.
- Van de Stolpe, A. and Van der Saag, P.T., 1996. Intercellular adhesion molecule-1. *Journal of Molecular Medicine*. 74, 13-33.
- Van de Velde, S., Bracke, P. and Levecque, K., 2010. Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression. *Social Science & Medicine*. 71 305-313.
- Vandooren, J., Van den Steen, P.E. and Opdenakker, G., 2013. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 48, 222-272.
- Van Praag, H. and de Haan, S., 1980. Depression vulnerability and 5-hydroxytryptophan prophylaxis. *Psychiatry Research*. 3, 75-83.
- Van Wart, H.E. and Birkedal-Hansen, H., 1990. The cysteine switch: a principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 87, 5578-5582.
- Wachter, H., Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, G., Weiss, G., Werner, E.R., and Werner-Felmayer, G., 2011. *Neopterin: biochemistry-methods-clinical application*. Walter de Gruyter, 2011.
- Waubant, E., Goodkin, D., Gee, L., Bacchetti, P., Sloan, R., Stewart, T., Andersson, P.-B., Stabler, G. and Miller, K., 1999. Serum MMP-9 and TIMP-1 levels are related to MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*. 53, 1397-1397.
- Weiss, G., Murr, C., Zoller, H., Haun, M., Widner, B., Ludescher, C. and Fuchs, D., 1999. Modulation of neopterin formation and tryptophan degradation by Th1-and Th2-derived cytokines in human monocytic cells. *Clinical and Experimental Immunology*. 116, 435.
- Welsch, U. Kummer, W. Deller, T., 2018. *Histologie- Das Lehrbuch. Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie*, edn. 5, Urban & Fischer, Elsevier.
- Widner, B., Laich, A., Sperner-Unterweger, B., Ledochowski, M. and Fuchs, D., 2002. Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression—what is the link? *Brain, Behavior, and Immunity*. 16, 590-595.
- Williams, L.M., Debattista, C., Duchemin, A.M., Schatzberg, A.F. and Nemeroff, C.B., 2016. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. *Translational Psychiatry*. 6, e799.

- Winokur, A., Maislin, G., Phillips, J.L. and Amsterdam, J.D., 1988. Insulin resistance after oral glucose tolerance testing in patients with major depression. *American Journal of Psychiatry*. 145, 325-330.
- Wirleitner, B., Reider, D., Ebner, S., Böck, G., Widner, D., Jaeger, M., Schennach, H., Romani, N. and Fuchs, D., 2002. Monocyte-derived dendritic cells release neopterin. *Journal of Leukocyte Biology*. 72, 1148-1153.
- Wirtz, P.H., Redwine, L.S., Linke, S., Hong, S., Rutledge, T., Greenberg, B.H. and Mills, P.J., 2010. Circulating levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) independently predict depressive symptom severity after 12 months in heart failure patients. *Brain, Behavior, and Immunity*. 24, 366-369.
- Wong, D. and Dorovini-Zis, K., 1992. Upregulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in primary cultures of human brain microvessel endothelial cells by cytokines and lipopolysaccharide. *Journal of Neuroimmunology*. 39, 11-21.
- Yilmaz, A., Schulz, D., Aksoy, A. and Canbeyli, R., 2002. Prolonged effect of an anesthetic dose of ketamine on behavioral despair. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 71, 341-344.
- Yoon, H., Hattori, K., Ogawa, S., Sasayama, D., Ota, M., Teraishi, T. and Kunugi, H., 2017. Relationships of cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels with clinical variables in major depressive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 78, 947-956.
- Yoshida, T., Ishikawa, M., Niitsu, T., Nakazato, M., Watanabe, H., Shiraishi, T., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N. and Hasegawa, T., 2012. Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. *PLoS one*. 7, e42676.
- Zarate, C.A., Singh, J.B., Carlson, P.J., Brutsche, N.E., Ameli, R., Luckenbaugh, D.A., Charney, D.S. and Manji, H.K., 2006. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*. 63, 856-864.
- Zeeck, A., Hartmann, A., Küchenhoff, J., Weiss, H., Sammet, I., Gaus, E., Semm, E., Harms, D., Eisenberg, A.,...and von Wietersheim, J., 2009. Differenzielle Indikationsstellung stationärer und tagesklinischer Psychotherapie: die DINSTAP-Studie. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*. 59, 354-363.
- Zheng, H., Takahashi, H., Murai, Y., Cui, Z., Nomoto, K., Niwa, H., Tsuneyama and K., Takano, Y., 2006. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma. *Anticancer Research*. 26, 3579-3583.
- Zhou, D., Kusnecov, A.W., Shurin, M.R., DePaoli, M. and Rabin, B.S., 1993. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*. 133, 2523-2530.

## 8 Abkürzungen

|           |   |
|-----------|---|
| ACTH      | Adrenocorticotropes Hormon  |
| BDI       | Beck-Depressions-Inventar   |
| BDNF      | Brain-derived neurotrophic factor   |
| BMI       | Body-Mass-Index   |
| CD        | Cluster of Differentiation  |
| COX-2     | Cyclooxygenase-2  |
| CRH       | Corticotropin-Releasing Hormon  |
| CRP       | C-reaktives Protein   |
| CSF       | Cerebrospinalflüssigkeit  |
| DSM-IV    | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV                            |
| ELISA     | Enzyme-linked immunosorbent assay   |
| EZR       | Extrazellularraum   |
| GTP       | Guanosintriphosphat   |
| HAMD      | Hamilton Rating Scale for Depression  |
| 5-HIAA    | 5-hydroxyindoleacetic acid (5-Hydroxyindolessigsäure)                               |
| HIV       | Humanes Immundefizienz Virus  |
| HLA       | Human leucocyte antigen   |
| HPA-Achse | Hypothalamic-pituitary-adrenal (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden)- Achse   |
| HPLC      | High performance liquid chromatography  |
| HPT-Achse | Hypothalamic-pituitary-thyroid (Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen)-Achse         |
| 5-HT      | 5-Hydroxytryptamin (= Serotonin)  |
| 5-HTP     | 5-Hydroxytryptophan   |
| ICAM      | Intercellular adhesion molecule   |
| IDO       | Indolamin-2,3-Dioxygenase   |
| IFN       | Interferon  |
| Ig        | Immunglobulin   |
| ICD-10    | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 |
| KAT       | Kynurenin-Aminotransferase  |
| KHK       | Koronare Herzkrankheit  |

|          |   |
|----------|---|
| KMO      | Kynurenin-3-Monooxygenase                     |
| LFA-1    | Leukozyte function-associated antigen 1       |
| Mac-1    | Macrophage-1 antigen                          |
| MAO      | Monoaminoxidase                               |
| MADRS    | Montgomery Asberg Depression Rating Scale     |
| MD       | Major Depression                              |
| M.I.N.I. | Mini International Neuropsychiatric Interview |
| MMP      | Matrix Metalloproteinase                      |
| NA       | Noradrenalin                                  |
| NMDA     | N-Methyl-D-Aspartat                           |
| PGE2     | Prostaglandin E2                              |
| PMR      | Progressive Muskelentspannung nach Jakobson   |
| PSQI     | Pittsburgh Schlafqualitätsindex               |
| PSS      | Cohen`s Perceived Stress Scale                |
| Quin     | Quinolinsäure                                 |
| ROS      | Reactive oxygen species                       |
| SD       | Standardabweichung                            |
| TIMP     | tissue inhibitor of metalloproteinase         |
| TP       | Tryptophan                                    |
| TNF      | Tumornekrosefaktor                            |
| TRH      | Thyreotropin-Releasing Hormon                 |
| Trk      | tropomyosin related kinase                    |
| TSH      | Thyroidea-stimulierendes Hormon               |
| UPLC     | Ultra Performance Liquid Chromatography       |
| V1/V2    | Visit 1/Visit 2                               |
| ZNS      | Zentralnervensystem                           |

## 9 Anhang

### Anamnesebogen

#### Kontaktdaten

Teilnehmer: DPSY

NAME:

Geburtsdatum:

TELEFON:

#### Demographische Daten

Alter:

Beruf:

Wohnort:

Wohnsituation:

Einkünfte:

Familiensituation:

#### Medizinische Vorgeschichte

Somatische Vorerkrankungen:

Operationen:

Psychiatrische Vorerkrankungen:

Vergangene stationäre Psychiatrie-Aufenthalte:



## **Therapie**

Aktuelle Medikation:

Andere therapeutische Behandlungen (Psychotherapie, Ergotherapie...):

## **Baseline**

Vitalparameter: Blutdruck:

Puls:

Größe:

Gewicht:

Nikotinkonsum:

Alkoholkonsum:

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir bitten Sie, folgende Fragen durchzulesen und die zutreffenden Antworten anzukreuzen.  
Somit können wir Ihren Gesundheitszustand individuell berücksichtigen.

Name:

Geburtsdatum:

|   | ja   | nein   |
|---|--|--|
| <p>Leiden Sie an einer systemischen Erkrankung wie z.B. Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, etc.?</p> <p>Wenn ja, an welcher? _____<br/>_____</p>   | <input type="checkbox"/>                             | <input type="checkbox"/>                             |
| <p>Sind bei Ihnen neurologische Erkrankungen bekannt?</p> <p>Wenn ja, welche? _____</p>   | <input type="checkbox"/>                             | <input type="checkbox"/>                             |
| <p>Leiden Sie an Diabetes mellitus?</p> <p>Wenn ja, sind Ihre Blutzuckerwerte im Normbereich?</p>   | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> |
| <p>Hatten Sie innerhalb des <i>letzten Monats</i> eine Infektion oder eine entzündliche Erkrankung? (z.B. Mittelohrentzündung, Lungenentzündung) oder haben Sie innerhalb des letzten Monats Antibiotika eingenommen?</p> <p>Wenn ja, welche? _____</p> | <input type="checkbox"/>                             | <input type="checkbox"/>                             |
| <p>Haben Sie innerhalb des <i>letzten Monats</i> ein körperliches Trauma erlitten (Brüche, Operationen)?</p>  | <input type="checkbox"/>                             | <input type="checkbox"/>                             |
| <p>Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?</p> <p>Wenn ja, welche? _____<br/>_____</p>   | <input type="checkbox"/>                             | <input type="checkbox"/>                             |

|  |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|
| <p>Erhalten Sie Cortison, Chemotherapie, Zytostatika oder andere Medikamente mit Einfluss auf das Immunsystem?</p> <p>Wenn ja, welche? _____</p> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <p>Nehmen Sie regelmäßig Schmerzmittel ein?</p> <p>Wenn ja, welche? _____</p>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <p>Sind Sie schwanger, stillen Sie oder haben innerhalb der letzten 6 Monate entbunden?</p>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. Norbert Müller für die Möglichkeit, über dieses interessante Thema zu promovieren, Herrn Prof. Dr. Ulrich Voderholzer für die Herstellung des Kontaktes nach München und die Möglichkeit, Patientendaten in der Schön Klinik Roseneck zu erheben. Besonderer Dank gilt Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Schön Klinik Roseneck für organisatorische Unterstützung sowie Hilfestellung in der Medizinzentrale.

Vielen Dank an Frau Julia Niedeggen und Fr. Yasemin Kisla für die Datenerhebung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU in München und der Psychosomatischen Klinik Windach-Ammersee, an Frau Dr. Elif Weidinger für die kompetente und wertschätzende Betreuung der Arbeit und an Dr. Michael Obermeier.

Ferner ist es mir ein Anliegen, mich für die mentale Unterstützung bei meiner Familie und meinen Freunden zu bedanken.

# Eidesstattliche Versicherung



Thaler, Petra

-----  
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**„Untersuchung von 5-HIAA, Neopterin, sICAM-1 und MMP-9 im Verlauf einer psychotherapeutischen Behandlung bei Patienten mit Major Depression“**

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.

Prien, 23.11.2021

-----  
Ort, Datum

Petra Thaler

-----  
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand