

Aus dem
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Direktorin: Prof. Dr. Dr. Elisabeth Binder

**Untersuchung des Haut-Mikrobioms und –Metaboloms von Patienten
mit psychiatrischen Erkrankungen**

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

vorgelegt von

Yi Jing Yu
aus Wien

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Ludwig Schaaf

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Andreas Wollenberg
PD Dr. Cornelius Schüle

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Prof. Dr. Christoph Turck

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.2024

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und theoretische Grundlagen	1
1.1. Depression	1
1.1.1. Ätiologie der Depression.....	2
1.1.1.1. Zirkadianer Rhythmus.....	2
1.1.1.2. Monoaminerge und andere Neurotransmitter.....	2
1.1.1.3. Neuroendokrinologische Veränderungen.....	5
1.1.2. Diagnostik depressiver Störungen.....	5
1.1.3. Die antidepressive Therapie.....	5
1.2. Schlafentzug als antidepressive Therapie	6
1.2.1. Einleitung.....	6
1.2.2. Effekte des Schlafentzuges.....	7
1.2.3. Prädiktoren für ein Therapieansprechen und geeignete Patientengruppen.....	8
1.2.4. Die Wirkmechanismen der Schlafentzugstherapie.....	8
1.3. Das menschliche Mikrobiom und Metabolom	9
1.3.1. Einleitung.....	9
1.3.2. Das Darmmikrobiom und die „Darm-Hirn-Achse“.....	10
1.3.3. Das Metabolitenprofil der Haut als Reflektion des psychiatrischen Phänotyps.....	11
1.4. Grundlagen der Massenspektrometrie	13
1.4.1. Aufbau und Funktionsweise eines Massenspektrometers.....	13
1.4.2. Der Einsatz der Massenspektrometrie zur Erstellung von Metabolitenprofilen.....	14
1.4.3. Die „Direct-Injection“ – Methode.....	15
1.5. Problematik der Diagnostik und Therapie von Depression sowie Ziele der Arbeit	15

2. Fragestellungen	17
3. Untersuchungsteilnehmer, Material und Methoden	18
3.1. Studiendesign	18
3.2. Untersuchungsteilnehmer	18
3.2.1. Einschlusskriterien.....	19
3.2.2. Ausschlusskriterien.....	19
3.2.3. Merkmale der Studienteilnehmer.....	20
3.2.3.1. Patienten der PSD-Studie.....	20
3.2.3.2. Kontrollpersonen der PSD-Studie.....	21
3.2.3.3. Patienten der DC-Studie.....	22
3.3. Untersuchungsabläufe	23
3.3.1. Untersuchungsablauf in der PSD-Studie.....	23
3.3.1.1. Untersuchungsablauf für Patienten.....	23
3.3.1.2. Untersuchungsablauf für gesunde Kontrollprobanden.....	25
3.3.2. Untersuchungsablauf in der DC-Studie.....	26
3.4. Beurteilung des psychopathologischen Befindens	27
3.4.1. Messung der Wachtherapie-Response.....	27
3.4.2. Beurteilung des Therapieverlaufs bei Patienten der DC-Studie.....	27
3.4.2.1. Selbstbeurteilung mit PANAS, DASS-21 und SCL-90.....	28
3.4.2.2. Fremdbeurteilung mit MADRS und BPRS.....	29
3.5. Material und Methoden	30
3.5.1. Probeentnahme mittels Hautabstrichen („Skin Swabs“)......	30
3.5.2. Vorbereitung und Durchführung der Hautabstriche.....	30
3.5.3. Prozessierung und Aufbewahrung der Hautabstriche.....	32
3.5.4. Vorbereitung der Proben für die LC-MS-Analyse.....	32

3.5.5. Massenspektrometrische Analyse.....	34
3.5.6. Datenprozessierung.....	36
3.5.7. Statistische Analysen.....	37
3.5.8. Annotierung der Metaboliten und ihre Zuordnung zu Stoffwechsellaskaden.....	41
4. Ergebnisse.....	42
4.1. PSD-Studie.....	42
4.1.1. Überblick mittels Hauptkomponentenanalyse.....	42
4.1.2. Zweistichproben t-Test.....	43
4.1.2. a) Vergleich zwischen Patienten und Kontrollprobanden.....	43
4.1.2. b) Vergleich unterschiedlicher Untersuchungszeitpunkte innerhalb eines Schlafentzuges.....	50
4.1.2. c) Vergleich zwischen Therapie-Respondern und Non-Respondern.....	52
4.1.2. d) Vergleich zwischen Männern und Frauen.....	52
4.1.3. Medikamente in Skin Swabs.....	57
4.2. Tagklinik-Studie.....	57
4.2.1. Überblick mittels Hauptkomponentenanalyse.....	57
4.2.2. Erfassen von Zusammenhängen mithilfe der Spearman'schen Rangkorrelation.....	58
4.2.3. Zweistichproben t-Tests.....	65
4.2.4. Medikamente in Skin Swabs.....	68
5. Diskussion.....	70
5.1. PSD-Studie.....	70
5.1.1. Überblick mittels Hauptkomponentenanalyse.....	70
5.1.2. Zweistichproben t-Test.....	71
5.1.2. a) Vergleich zwischen Patienten und Kontrollprobanden.....	71
5.1.2. b) Vergleich unterschiedlicher Untersuchungszeitpunkte innerhalb eines	

Schlafentzuges.....	74
5.1.2. c) Vergleich zwischen Therapie-Respondern und Non-Respondern.....	75
5.1.2. d) Vergleich zwischen Männern und Frauen.....	76
5.1.3. Medikamente in Skin Swabs.....	78
5.2. Tagklinik-Studie.....	78
5.2.1. Überblick mittels Hauptkomponentenanalyse.....	78
5.2.2. Erfassen von Zusammenhängen mithilfe der Spearman'schen Rangkorrelation.....	78
5.2.3. Zweistichproben t-Tests.....	79
5.2.4. Medikamente in Skin Swabs.....	80
6. Zusammenfassung.....	82
7. Abkürzungsverzeichnis.....	85
8. Literaturverzeichnis.....	87
9. Anhänge.....	98
10. Danksagung.....	127
11. Eidesstattliche Versicherung.....	128

1. Einleitung

1.1. Depression

Depressive Erkrankungen stellen sowohl aufgrund ihrer Häufigkeit, als auch ihrer oft lebensbedrohlichen Folgen und Komplikationen eine ernstzunehmende Belastung dar. Dies gilt nicht nur für Betroffene, sondern auch das Gesundheitssystem; Der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organisation, WHO*) zufolge wird die Zahl von weltweit an Depression erkrankten Menschen auf ca. 322 Millionen und somit etwa 4,4% der Weltbevölkerung geschätzt (WHO, 2017). In Deutschland liegt die Prävalenz für depressive Symptomatik laut Ergebnisse des European Health Interview Survey (EHIS) bei 9,2%, wobei 10,8% der Frauen und 7,6% der Männer betroffen sind (Hapke et al., 2019).

Symptome der Depression sind vielfältig und können sich sowohl auf psychischer, als auch körperlicher Ebene manifestieren. Laut der *Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme*, auch ICD-10 genannt, zählen eine depressive, gedrückte Stimmung, Interessenverlust und Freudlosigkeit sowie die Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung zu den Hauptsymptomen einer depressiven Störung. Für die Stellung einer Diagnose müssen mindestens zwei der drei Hauptsymptome für mindestens zwei Wochen bestehen, während kürzere Zeiträume nur in Ausnahmefällen berücksichtigt werden. Um den Schweregrad der Störung zu bestimmen, wird die Anzahl an Zusatzsymptomen miteinbezogen (DGGPN et al. 2015).

Depressive Erkrankungen werden den sogenannten affektiven Störungen zugeordnet und treten in verschiedenen Formen auf. So ist die unipolare Depression durch das ausschließliche Vorkommen von depressiven Episoden gekennzeichnet, während Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung neben depressiven Episoden auch manische Phasen erleben. Unter einer Dysthymie versteht man hingegen eine meist leichter ausgeprägte Depression mit chronischem Verlauf, während die Zykllothymie im Sinne einer milder ausgeprägten, bipolaren affektiven Störung durch wechselnde hypomane und leicht depressive Phasen gekennzeichnet wird (Wittchen et al. 2015).

Auch hinsichtlich Schweregrad und zeitlichem Verlauf gibt es eine Trennung: So wird je nach Ausprägungsgrad zwischen leichten, mittelgradigen und schweren Depressionen mit oder ohne psychotischen Symptomen unterschieden. Da depressive Erkrankungen zudem häufig episodenhaft verlaufen, unterscheidet man deskriptiv zwischen einzelnen depressiven Episoden und rezidivierenden depressiven Störungen (DGGPN et al. 2015).

Affektive Störungen werden auf der Grundlage der ICD-10 oder des US-amerikanischen *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)* über genau definierte diagnostische Kriterien diagnostiziert. Zur genauen Abgrenzung der verschiedenen affektiven Störungen voneinander findet in dieser Arbeit die Klassifikation gemäß der ICD-10 Anwendung.

1.1.1. Ätiologie der Depression

Die genaue Ursache von depressiven Erkrankungen ist bis heute nicht vollständig geklärt. Nach dem Stand der heutigen Forschung scheint eine multifaktorielle Genese wahrscheinlich zu sein, wobei sowohl genetische, als auch neurobiologische, sozial-psychiatrische und weitere Umweltfaktoren zur Krankheitsentstehung beitragen. Basierend auf dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell soll dabei die Kombination aus erhöhter Anfälligkeit und Stress zum Krankheitsausbruch führen.

Im Zuge der letzten Jahrzehnte rückte dabei vor allem die Suche nach den genetischen und den nachgeschalteten neurobiologischen Entstehungsmechanismen von Depression in den Mittelpunkt der Ursachenforschung. Die heute wohl am weitesten verbreiteten Theorien beschäftigen sich mit den monoaminergen Neurotransmittern, genetischen Faktoren, neuroendokrinen Veränderungen sowie mit dem zirkadianen Rhythmus des Menschen (Amboss GmbH 2021). Im Nachfolgenden werden insbesondere die für diese Arbeit relevanten Hypothesen näher beschrieben.

1.1.1.1. Zirkadianer Rhythmus

Es gibt zunehmend Hinweise dafür, dass Abweichungen im zirkadianen Rhythmus im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen stehen. So bewirkt chronische Insomnie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression. Außerdem treten sogenannte „Rapid Eye Movement“ (REM) – Phasen, welche die Traumphasen unseres Schlafes kennzeichnen, bei depressiven Menschen nicht nur mit einer verkürzten Latenz, sondern auch in einer höheren Dichte auf (Berger 2018, Voderholzer et Hohagen 2020). Eine mögliche Rolle in diesem Phänomen könnte der Neurotransmitter Serotonin einnehmen, da der Eintritt von REM-Schlafphasen unter anderem mit einem verminderten Serotonin-Spiegel im Hirnstamm assoziiert ist und folglich durch Substanzen wie Antidepressiva, welche den Serotonin-Spiegel im Hirnstamm erhöhen, gestört werden kann. Dazu ist bekannt, dass das serotonerge System insgesamt seine niedrigste Aktivität während des Schlafes und seine höchste Aktivität im Wachzustand aufweist. Längeres Wachbleiben, beispielsweise in Form eines Schlafentzuges, aktiviert somit die serotonergen Neuronen und könnte die antidepressive Wirkung von bestimmten antidepressiven Medikamenten, wie beispielsweise die der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), simulieren (Murphy und Peterson 2015).

1.1.1.2. Monoaminerge und andere Neurotransmitter

Zu den wichtigsten Vertretern der monoaminergen Neurotransmitter werden Serotonin, Dopamin, Norepinephrin und Epinephrin gezählt. Grundlage für die Monoamin-Hypothese bildete die Beobachtung, dass zahlreiche antidepressive Medikamente die synaptische Konzentration des Neurotransmitters Serotonin und teilweise auch Norepinephrin erhöhen. Dies führte zur Annahme, dass ein Mangel an bestimmten Neurotransmittern verantwortlich für Depression ist, und dass bestimmte Neurotransmitter sogar mit bestimmten Symptomen in Zusammenhang gebracht werden können. Während Serotonin an der Regulation von Schlafverhalten und dem Auftreten von Suizidalität in Zusammenhang gebracht wird, soll Norepinephrin an dem Auftreten von Dysphorie, Fatigue, Apathie und kognitiver Dysfunktion beteiligt sein; Dopamin sei wiederum mitverantwortlich an Motivationsmangel und psychomotorischen Beschwerden

(Sheffler et al. 2022). Zudem scheinen erniedrigte Serumkonzentrationen von Vorläufern der Monoamine, wie beispielsweise Tryptophan (als Vorläufer von Serotonin), Tyrosin oder Phenylalanin (Vorläufer von Dopamin), insbesondere bei entsprechender Prädisposition (Moncrieff et al. 2022) einen Zusammenhang mit Depression aufzuweisen (Islam et al. 2020).

Eine der wichtigsten limitierenden Faktoren der Monoamin-Hypothese ist allerdings die häufig auftretende zeitliche Latenz zwischen Beginn der antidepressiven Therapie und dem Eintritt der stimmungsaufhellenden Wirkung. Diese lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass nicht der initiale, temporäre Anstieg des Serotonins im synaptischen Spalt für den therapeutischen Effekt des Medikaments verantwortlich ist, sondern viel mehr die Desensibilisierung von 5-HT_{1A}-Autorezeptoren, wodurch die Aktivität serotonerger Neuronen in den dorsalen Raphekernen erhöht werden soll (Turcotte-Cardin et al. 2019).

Neuere Forschungsansätze konzentrieren sich deswegen seit vielen Jahren auf die Rolle der ubiquitär im ZNS präsenten, primär exzitatorischen oder inhibitorischen Neurotransmitter in der Entstehung und Behandlung von Depressionen. Dabei ist Glutamat als der wichtigste exzitatorische Botenstoff entscheidend an der Regulation der neuronalen Plastizität beteiligt. Als inhibitorische Gegenspieler fungieren Gamma-Aminobuttersäure und Glycin (Sheffler et al. 2022).

Serotonin

Oben genannte These wird durch sämtliche Studienergebnisse unterstützt, welche keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Serumkonzentrationen von Serotonin oder peripherer Serotoninmetaboliten wie 5-Hydroxyindolessigsäure mit Depression feststellen konnten. Auch Untersuchungen über Störungen der serotonergen Neurotransmission auf Rezeptor- (5-HT_{1A}-Rezeptor) sowie Transportebene (SERT) bei Depressiven durch verminderte Bindung lieferten inkonsistente Ergebnisse. Hinzukommt, dass einige Studien sogar auf eine Reduktion der Serumkonzentration von Serotonin nach einer Langzeittherapie mit antidepressiven Medikamenten hinweisen (Moncrieff et al. 2022).

Dennoch scheint Serotonin eine gewisse Rolle in der Pathophysiologie von Depression zu spielen; So konnte in einigen Studien nachgewiesen werden, dass eine diätetische Reduktion von Tryptophan, der Vorläufersubstanz von Serotonin, bei vulnerablen Patientengruppen kurzzeitig eine depressive Symptomatik hervorrufen kann. Ein ähnlicher Effekt konnte bei der Verminderung von Alpha-Methyl-Para-Tyrosine in der Ernährung beobachtet werden. Ebenso konnten erniedrigte Plasmaspiegel von Tryptophan bei Patienten mit einer schwerergradigen Depression gemessen werden, wobei dieser scheinbar vermehrt ein Ergebnis von peripheren Entzündungsprozessen im Körper und die konsequente Induktion des Tryptophan-metabolisierenden Enzyms Indolamin 2,3 – Dioxygenase sein kann. In Zusammenschau mit der Beobachtung, dass SSRIs bei depressiven Patienten mit erhöhten Entzündungsparametern gehäuft eine abgeschwächte Wirkung zeigen, könnte somit die Möglichkeit bestehen, dass Inflammationsprozesse über die Verminderung von Tryptophan-Plasmaspiegel und Serotonin-Aktivität im ZNS depressive Symptome produzieren (Cowen et Browning 2015). In diesem Zusammenhang steht auch das gut etablierte Modell der „Inflammatory Depression“, auf das in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht weiter eingegangen werden soll (siehe dazu Übersichtsarbeit von Miller und Raison, 2016).

Dopamin

Depression wird mit Störungen im Belohnungssystem in Zusammenhang gebracht. Untersuchungen bildgeberischer, pharmakologischer und elektrophysiologischer Natur lieferten insbesondere Hinweise für eine Dysfunktion oder Downregulation des dopaminergen Systems (Belujon et al. 2017). Tierexperimentelle Studien, welche auf dem CMS-Modell (chronic mild stress) für Depression sowie dem Modell der erlernten Hilflosigkeit nach Seligman basieren, haben in Vergangenheit eine veränderte Expression von Dopamin-Rezeptoren im limbischen System gezeigt. Ebenso konnten im Vergleich zwischen gesunden Kontrollprobanden und Depressiven eine verminderte Dopamin-Freisetzung sowie eine reduzierte dopaminerge Aktivität im Striatum festgestellt werden (Hoobehfekr et al. 2021). In Post-Mortem-Studien fielen Veränderungen in der Expression von D3-Dopamin-Rezeptoren und Dopamin-Transportern auf (Kunugi et al. 2015), und verminderte Dopaminkonzentrationen in zerebrospinaler Flüssigkeit sowie Jugularvenenblut (Hasler 2016) scheinen die Rolle von Dopamin an der Pathogenese für Depression zu festigen. Insgesamt zeigte das Ergebnis einer rezent durchgeführten Metaanalyse (Romeo et al. 2018) einen möglichen positiven Effekt von niedrigdosierte, partiellen Dopaminagonisten als ergänzende Therapie zu klassischen Antidepressiva bei therapieresistenter Depression auf.

Noradrenalin

Auch die Rolle von Noradrenalin in der Pathophysiologie und Therapie von Depression ist nicht zu vernachlässigen. Zum einen innervieren noradrenerge Fasern vom Locus coeruleus das limbische System, welches an der Regulation von Emotion und Kognition teilnimmt; Zum anderen scheint eine Erhöhung der Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt durch SNRIs eine antidepressive Wirkung zu entfalten (Sansone et Sansone 2014). Post-Mortem-Studien konnten funktionelle biochemische Unterschiede im noradrenergen System von depressiven Patienten und Kontrollprobanden feststellen. Während in Tierstudien eine durch genetische Manipulation induzierte Erhöhung der neuroadrenergen Transmission einen protektiven Effekt vor stressinduziertem depressivem Verhalten zeigte, führte der Entzug von Noradrenalin bei remittierten Patienten zu einer gesteigerten Anfälligkeit, ein Rezidiv zu erleben (Moret et Briley 2011).

Acetylcholin, Glutamat und neurotrophe Faktoren

Die ebenfalls weit verbreitete cholinerg-aminerge Imbalance-Hypothese führt depressive Symptome auf ein relatives Übergewicht des cholinergen Systems zurück, während manische Symptome auf ein Überwiegen von Noradrenalin und Serotonin zurückgeführt werden. Die Hypothese basiert vor allem auf der depressiogenen Wirkung von Cholinesterasehemmern sowie dem möglichen Auslösen von manischen Symptomen nach dem Konsum von Amphetaminen. Ein weiterer Ansatz geht hingegen von einer Überaktivität im glutamatergen System bei Depressiven aus, und wird unter anderem durch die nachweislich antidepressive Wirkung von Ketaminen gestützt, welche Glutamatrezeptoren, die AMPA- Rezeptoren, aktivieren (Johnston et al. 2023).

Ebenfalls soll ein Mangel an neurotrophen Faktoren eine mögliche Ursache für depressive Beschwerden sein, da bei depressiven Patienten eine reduzierte Konzentration von Brain derived neurotrophic Factor nachgewiesen werden konnte. Passend dazu können bei oben genannter Erkrankung Veränderungen der Hirnmorphologie, insbesondere eine Atrophie des Hippocampus, beobachtet werden (Amboss GmbH 2021).

1.1.1.3. Neuroendokrinologische Veränderungen

Ein gut etabliertes Entstehungsmodell für Depressionen konzentriert sich auf die Rolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Stresshormon-Achse) und lieferte die Grundlage dafür, dass Depressionen bis heute als Stress-assoziierte Erkrankungen verstanden werden. Insbesondere Stress oder Traumata im frühen Lebensalter bewirken demnach langfristige strukturelle Veränderungen im ZNS, einschließlich neuroendokriner Regulationsstörungen der Stresshormon-Achse bis hin zu epigenetischen Modifikationen auf molekularer Ebene (Klengel und Binder, 2015; siehe dazu auch Kapitel 1.5 der vorliegenden Arbeit).

Im Zentrum der pathophysiologischen Auffälligkeiten der Enthemmung der Stresshormon-Achse steht die Hyperkortisolämie, die wiederum eine Vielzahl von endokrinen Veränderungen nach sich zieht, unter anderem in Bezug auf die Schilddrüsenfunktion inklusive der Sekretion des Thyreoida-stimulierenden-Hormons (Berger 2018).

1.1.2. Diagnostik depressiver Störungen

Die Diagnose depressiver Störungen erfolgt anhand der ausführlichen Anamnese und Erhebung des psychopathologischen Befunds mit Überprüfung der erforderlichen klinischen Kriterien gemäß der ICD-10 oder DSM-5. Um depressive Erkrankungen von normalen Stimmungsvarianten abzugrenzen, müssen ein signifikanter Leidensdruck oder eine Beeinträchtigung sozialer, beruflicher und anderer wichtiger Funktionsbereiche vorliegen. Zudem sollte zuvor stets ein Ausschluss fassbarer organischer Ursachen durch eine eingehende körperliche Untersuchung und Anamnese, eine Bildgebung des ZNS, ein Elektroenzephalogramm und ein Elektrokardiogramm erfolgen. Zusätzlich sollte eine Kontrolle von Blutbild, Elektrolyten, Schilddrüsenhormonen, Vitamin D, Vitamin B12 und Folsäure durchgeführt werden (Coryell W. 2018).

Während zum Screening vorwiegend Kurzfragebögen zum Einsatz kommen, werden zur Einschätzung des Schweregrades einer depressiven Episode am häufigsten die Hamilton-Depressionsskala (HAMD), das Beck-Depressions-Inventar (BDI) sowie das Inventar depressiver Symptome (IDS) angewendet.

Dabei spielen insbesondere das Ausmaß der Beschwerden sowie die körperliche, soziale und berufliche Behinderung und die Symptombdauer eine bedeutende Rolle. Zuletzt sollte stets eine Einschätzung des Suizidrisikos erfolgen.

1.1.3. Die antidepressive Therapie

Die Behandlung depressiver Störungen setzt sich im Wesentlichen aus zwei Komponenten zusammen: die medikamentöse Therapie mit Antidepressiva und die Psychotherapie. Bei der Auswahl der Therapiemethoden ist insbesondere der Schweregrad der Depression zu berücksichtigen. Während eine leichte Depression häufig bereits durch allgemeine Unterstützung und psychotherapeutische Gespräche behandelt werden kann, wird bei moderaten bis zu schweren depressiven Episoden die Pharmakotherapie als gleichwertig mit einer Psychotherapie angesehen. Bei schweren Depressionen wird hingegen eine Kombination von beiden Behandlungsmethoden empfohlen (Coryell W. 2018).

Zur pharmakologischen Behandlung von Depressionen können mehrere

Medikamentenklassen eingesetzt werden. Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotoninmodulatoren (5-HT₂ -Blocker), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, heterozyklische Antidepressiva, Monoaminoxidasehemmer (MAOH) und melatonerge Antidepressiva stellen hierbei die gängigsten Substanzklassen dar. Daneben werden auch Phytopharmaka wie Johanniskraut eingesetzt (Coryell W. 2018). In den letzten Jahren gewinnt zudem die Behandlung mit Psychodelika (LSD, Ketamin, Psilocybin) an Bedeutung (Kwonmok et al. 2023).

Die Wirksamkeit der Antidepressiva scheint dabei stark vom Schweregrad der Erkrankung abhängig zu sein; Während sie bei mildereren Formen der Depression fehlend oder gering ist, ist sie bei schwerer Depression umso deutlicher (Naber et Bullinger 2018). Bei fehlendem Ansprechen auf einzelne Antidepressiva werden teilweise Augumentationen mit weiteren Antidepressiva, Neuroleptika, Stimulanzien oder Phasenprophylaktika durchgeführt.

Auch die Effektivität der Psychotherapie wurde bereits durch zahlreiche Studien belegt. Dabei handelt es sich um eine effektive Behandlungsmethode, welche nicht nur zur Therapie akuter depressiver Symptome, sondern auch zu Verringerung der Rückfallwahrscheinlichkeit eingesetzt wird. Sie wird zumeist von ärztlichen oder psychologischen Psychotherapeuten durchgeführt.

Hinsichtlich der über wissenschaftliche Studien belegten Wirksamkeit ist die kognitive Verhaltenstherapie die Methode der Wahl, bei der Auswahl der Therapieverfahren sollten aber die Präferenzen und Hauptbeschwerden der Patienten sowie auslösende Faktoren der Erkrankung berücksichtigt werden (Berger 2018).

Weitere Therapieverfahren, wie beispielsweise die Elektrokonvulsionstherapie, Lichttherapie, Wachttherapie sowie Sport- und Bewegungstherapie werden häufig zur Ergänzung oben genannter Behandlungsformen eingesetzt. Auch die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die Tiefenhirnstimulation zeigten bisher vielversprechende Ergebnisse in diversen Studien (DGPPN et al. 2015). Die von unseren tagesklinischen Patienten wahrgenommenen Therapieformen werden im Unterkapitel **3.2.3.3** sowie **Anhang 4 b)** genauer behandelt.

Die Therapie erfolgt für gewöhnlich ambulant. In einigen Fällen, wie beispielsweise bei schweren, ambulant nicht therapierbaren Depressionen sowie Patienten mit erheblichen Suizidideationen, wird jedoch eine stationäre Aufnahme in Erwägung gezogen. Eine Alternative bietet die teilstationäre Behandlung in einer Tagesklinik, wodurch dem Patienten ermöglicht wird, die Nacht zuhause zu verbringen.

1.2. Schlafentzug als antidepressive Therapie

1.2.1. Einleitung

Bereits seit langer Zeit ist es bekannt, dass Melancholie häufig von Schlafstörungen begleitet wird. So leidet ein Großteil der depressiven Patienten an Schlafstörungen wie Einschlaf- und Durchschlafproblemen (Riemann et al. 2020). In zahlreichen psychiatrischen Diagnosesystemen, wie beispielsweise dem DSM-V, gehören ein vermehrtes Schlafbedürfnis oder Schlaflosigkeit zu den Hauptkriterien zur Erfassung einer depressiven Episode (DGPPN et al. 2015).

Auch zeigten bereits die ersten Schlaf-EEG-Untersuchungen von depressiven Patienten deutliche Auffälligkeiten: So wiesen diese im Vergleich zu Gesunden nicht nur eine verkürzte REM-Latenz, sondern auch eine gesteigerte REM-Dichte bei gleichzeitig reduzierter Tiefschlafmenge auf (Riemann et al. 2020).

Besonders deutlich wird der Zusammenhang zwischen Schlaf und Depression in Anbetracht der Wirksamkeit der Schlafentzugstherapie. Diese auch als Wachtherapie bezeichnete, schnell wirksame und nebenwirkungsarme Therapiemethode zur Behandlung von Depression basiert auf der therapeutischen Restriktion von Nachtschlaf. Sie findet unter kontrollierten Bedingungen während eines stationären Aufenthaltes statt und wird aufgrund ihrer leichten Durchführbarkeit häufig als Ergänzung zu medikamentösen und psychotherapeutischen Interventionen angewendet. Eine der häufigsten Indikationen ist hierbei eine bisher therapieresistente depressive Episode. Aufgrund des raschen Wirkungseintritts kann die Schlafentzugstherapie jedoch auch zur Überbrückung der Wirklatenz von Antidepressiva und Psychotherapie genutzt werden (Kuhn et al., 2017, DGPPN et al. 2015).

Unterschieden wird zwischen zwei Varianten der Therapiemethode: Die Totale Schlafentzugstherapie (*Total Sleep Deprivation*, TSD), bei welcher Patienten eine gesamte Nacht sowie den darauffolgenden Tag wachbleiben, und die Partielle Schlafentzugstherapie (*Partial Sleep Deprivation*, PSD), bei welcher die Patienten erst zur zweiten Nachthälfte zum Schlafentzug geweckt und anschließend zum Wachbleiben angehalten werden. Letztere Form wird heutzutage bevorzugt angewendet, da sie für die Patienten als deutlich angenehmer empfunden wird.

Beide Methoden sollen hierbei einen ähnlichen antidepressiven Effekt herbeiführen, wobei der TSD dem PSD gegenüber keinen signifikanten Vorteil aufweist (Elaine M. Boland et al., 2017).

1.2.2. Effekte des Schlafentzuges

Bereits nach einer vollständig durchwachten Nacht weist ein hoher Anteil der Patienten mit depressiven Störungen eine deutliche Besserung ihrer Beschwerden auf. Je nach Studie liegen die Ansprechraten zwischen 45% und 50% (Boland et al. 2017). Insbesondere bei der bipolaren Depression, die mit einer geringen Ansprechrate auf Antidepressiva assoziiert ist, kann bei über der Hälfte der Patienten ein therapeutischer Effekt erzeugt werden (Bosch et Breitenstein 2015).

Der Beginn des antidepressiven Effekts kann bereits während der Schlafentzugsnacht oder am darauffolgenden Morgen wahrgenommen werden, um sich anschließend über den ganzen folgenden Tag fortzusetzen (Ramirez-Mahaluf et al. 2020). Diese Stimmungsbesserung ist jedoch nur von kurzer Dauer; so erleiden über 80% der Patienten nach einer durchgeschlafenen Nacht wieder ein Rezidiv der depressiven Symptomatik. Aus diesem Grund fanden in den letzten Jahren zunehmend Bemühungen statt, eine anhaltende Remission durch eine Kombination der Wachtherapie mit beispielsweise Lithium, Antidepressiva oder einer Lichttherapie zu erzeugen. So gibt es Studien, welche bei bipolar-depressiven Patienten eine anhaltende antidepressive Wirkung bei 5-10% der Untersuchungsteilnehmer nach einem totalen Schlafentzug beobachten konnten (Bosch et Breitenstein 2015). Bei wiederholter Durchführung von Schlafentzügen zeigt sich außerdem eine gewisse, jedoch nicht vollständige Replizierbarkeit des antidepressiven Effekts (Kuhn et al. 2017).

Neben der ausgesprochen hohen Rückfallsrate nach einer „Erholungsnacht“ stellen außerdem Tagschlafepisoden oder gar ein Sekundenschlaf am Tag nach der Schlafentzugsnacht ein großes Hindernis dar; Denn diese können den antidepressiven Effekt deutlich abschwächen oder gar aufheben (Hemmeter et al. 2020).

1.2.3. Prädiktoren für ein Therapieansprechen und geeignete Patientengruppen

Die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieansprechen bei der Schlafentzugstherapie ist von vielen verschiedenen Faktoren abhängig. Während tageszeitliche Schwankungen der Stimmung, ein niedriges Patientenalter sowie eine späte Erstmanifestation der Erkrankung mit einer höheren Response-Rate assoziiert sind, hat der klinische Schweregrad der Depression scheinbar keinen bedeutenden Einfluss. Negativ auf das Therapieansprechen wirkt sich hingegen eine erhöhte genetische Belastung für Depression aus (Trautmann 2018).

Während die Schlafentzugstherapie aufgrund ihrer einfachen Durchführbarkeit und geringen Nebenwirkungsrate bei allen unipolaren, depressiven Episoden unabhängig vom Schweregrad ohne große Bedenken eingesetzt werden kann, ist sie bei bestimmten Patientengruppen kontraindiziert: Insbesondere bei Vorliegen einer Epilepsie sollte die Wachttherapie gemieden werden, da diese das Risiko für das Auftreten eines epileptischen Anfalls erhöhen kann. Auch bei schweren somatischen Erkrankungen, psychotischen Symptomen und akuter Suizidalität sollte von der Schlafentzugstherapie abgeraten werden. Bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung sollte die Notwendigkeit dieser Behandlung sorgfältig abgewogen werden, da ein Schlafentzug in diesem Fall einen Wechsel in eine hypomanische oder manische Episode auslösen kann (Kuhn et al. 2017).

1.2.4. Die Wirkmechanismen der Schlafentzugstherapie

Die Wirkmechanismen des therapeutischen Schlafentzuges sind trotz intensiver Forschung bis heute unzureichend geklärt. Dabei könnte ihre Erforschung nicht nur eine Stabilisierung und Verlängerung des stimmungsaufhellenden Effektes der Wachttherapie ermöglichen, da die Therapiemethode offensichtlich eine Art neurobiologischen Mechanismus ausgelöst, der über den Systemzustand „depressiv“ oder „nicht-depressiv“ entscheidet (Bosch et Breitenstein 2015). Das Verständnis der unterliegenden Mechanismen könnte neue Erkenntnisse über die Neurobiologie von Depression und die antidepressive Therapie im Allgemeinen liefern. Insbesondere hier besitzt die Wachttherapie einen besonderen Vorteil: Denn bei keiner anderen Therapieform können Patienten im Abstand von nur einem Tag in einem depressiven und (teil)remittierten Zustand untersucht werden, ohne jegliche pharmakologische oder psychotherapeutische Interferenz (Kuhn et al. 2017).

Einflüsse auf das Neurotransmittersystem

Eine weit verbreitete Theorie ist, dass Schlafentzug eine ausgleichende Wirkung auf Neurotransmitterungleichgewichte im Gehirn hat. So haben Studien erkennen lassen, dass eine Erhöhung des serotonergen, dopaminergen und noradrenergen Tonus für den therapeutischen Effekt der Wachttherapie von Bedeutung sein kann (Bosch et Breitenstein 2015). Auch die Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA) sowie Glutamat werden durch Schlafentzug beeinflusst. Dies zeigt uns beispielsweise eine Studie von del Cid-Pellitero et al. 2017, welche eine Zunahme von GABA-Rezeptoren auf neuronalen pyramidalmotorischen und anderen exzitatorischen Zellen bei Schlafentzug ermittelte,

während bei Glutamatrezeptoren eine Internalisierung mit späterer Rückverlagerung der Rezeptoren auf die Membran im Schlaf zu beobachten war.

Schlafhomöostase und zirkadianer Rhythmus

Weitere Hypothesen basieren vor allem auf der Beeinflussung der Schlafhomöostase und des Schlaf-Wach-Rhythmus. Bereits in der Vergangenheit führten Autoren wie Vogel et al. (1980) führten den antidepressiven Effekt der Schlafentzugstherapie auf die Unterdrückung der REM-Schlaf-Produktion zurück, welche bei depressiven Patienten nachgewiesenermaßen erhöht sind (Berger 2018, Vorderholzer et Hohagen 2020). Da das Wachbleiben eine stetige Akkumulation von Adenosin im ZNS bewirkt, wird auch eine erhöhte adenosinerge Hemmung auf cholinerge Neurone, welche den REM-Schlaf stimulieren und unter anderem bei Depressiven eine vermehrte Aktivität zeigen, diskutiert (Amboss GmbH 2021).

Hypothalamisch-hypophysäres System

Welche Rolle Glukokortioide in der therapeutischen Wirkung der Wachttherapie spielen, ist bisher noch nicht ausreichend geklärt. So zeigten mehrere Untersuchungen über die Cortisolsekretionsmuster von Gesunden und Depressiven während des Schlafentzuges keine signifikanten Unterschiede; Die Cortisolausschüttung wird in beiden Gruppen unabhängig von der Response gesteigert (Aigner 2012). Lediglich in älteren Untersuchungen konnten die Autoren Holsboer-Trachsler und Ernst (1986) nach der Schlafentzugstherapie eine Normalisierung des typischerweise bei endogener Depression pathologisch ausfallenden Dexamethason-Suppressions-Tests vernehmen.

Synaptisches Plastizitäts-Modell

Dieser neuere Erklärungsansatz basiert auf der Annahme, dass die synaptische Plastizität, welche die Grundlage für sämtliche adaptive Prozesse wie Lernen und Gedächtnis bildet, bei Patienten mit Depression im Vergleich zu gesunden Probanden beeinträchtigt ist. Das Modell postuliert hierbei, dass Schlafentzug zu einer Verbesserung der synaptischen Plastizität führt (Wolf et al. 2016). Es wird vermutet, dass andere schnell wirksame, antidepressive Therapiemethoden wie die Elektrokonvulsionstherapie und die Gabe von Ketamin mit einem ähnlichen Wirkmechanismus in Zusammenhang stehen.

1.3. Das menschliche Mikrobiom und Metabolom

1.3.1. Einleitung

Für lange Zeit hat sich die mikrobiologische Untersuchung des Menschen hauptsächlich auf die Identifikation von Bakterien, Pilzen oder Viren im Rahmen von akuten oder chronischen Infektionen beschränkt. Erst die Entwicklung neuartiger wissenschaftlicher Technologien wie der DNA-Sequenzanalyse sowie Fortschritte in Bereichen der Genomik, Proteomik und Metabolomik erlaubten auch die Entdeckung und Klassifizierung der umfangreichen und komplexen Gemeinschaft von Mikroorganismen, die in und auf unserem Körper leben (Blum et al. 2017).

Diese aus mehr als 100 Trillionen eukaryontischen Mikroorganismen bestehende Gesamtheit wird auch als Mikrobiom bezeichnet und hat eine geschätzte Masse von ein bis zwei

Kilogramm. Sie enthält insgesamt bis zu 150-mal so viel genetisches Material wie das gesamte menschliche Genom und besiedelt den ganzen Körper, beginnend vom Magen-Darm-Trakt bis hin zur Hautoberfläche und den Atemwegen. Dort können die Mikroben durch Interaktionen mit dem Wirtsorganismus geradezu alle Aspekte der menschlichen Physiologie und Biologie beeinflussen. Diese Interaktionen sind wiederum für beide Seiten von Nutzen: Die Bakterien beschützen den Menschen nämlich nicht nur vor bestimmten Pathogenen, sondern unterstützen ihn auch durch ihre Einflüsse auf die Energieregulation, die Darmbarriere und das Immunsystem. Im Gegenzug bietet der Mensch in seiner Funktion als Wirt den Bakterien wichtige Nährstoffe und ein geeignetes Milieu an, in dem sie sich vermehren können (Wang et al. 2017).

1.3.2. Das Darmmikrobiom und die „Darm-Hirn-Achse“

In den letzten Jahren ist vor allem das Darmmikrobiom zu einem zentralen Gegenstand zahlreicher Studien geworden. Bereits im Jahre 1910 erforschte der britische Wissenschaftler George Porter Phillips erstmalig den Einfluss von Milchsäurebakterien auf depressive Symptome (Phillips 1910). Seitdem werden stetig neue Ergebnisse veröffentlicht, welche darauf hinweisen, dass die Mikroorganismen in unserem Darm nicht nur einen bedeutenden Einfluss auf die gastrointestinale, sondern auch auf die extraintestinale Gesundheit haben. Nach aktuellem Kenntnisstand ist das Darmmikrobiom nicht nur der Regulation der Hirnentwicklung, sondern auch an der Steuerung diverser ZNS-Funktionen beteiligt (Stilling et al. 2014). Es nimmt eine zentrale Stellung in diversen Prozessen des ZNS wie Neuroinflammation, Aktivierung der Stressachsen und Neurotransmission ein und moduliert zudem höchst komplexe Eigenschaften wie Soziabilität und Ängstlichkeit. Dies ist auf mehrere Faktoren zurückzuführen: Denn einerseits besitzen die Darmmikroben die Fähigkeit, Neurotransmitter wie Gammaaminobuttersäure (GABA), Noradrenalin und Dopamin sowie neuroaktiv wirksame Metaboliten wie beispielsweise kurzkettige Fettsäuren zu produzieren; Andererseits modulieren sie die Aktivierung des Immunsystems. Darüber hinaus stehen Darmmikrobiom und ZNS auch über anatomische Strukturen wie dem Nervus Vagus und über bestimmte für die Gehirnfunktion essenzielle, über die Nahrung aufgenommene Aminosäuren wie beispielsweise Tryptophan, in Verbindung (Sherwin et al. 2018).

Wie bereits erläutert, stehen beide Organe somit eng miteinander in Verbindung und befinden sich im ständigen Austausch miteinander. Diese bidirektionale Kommunikation zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Darm wird im Englischen auch als „Gut-brain-axis“ bezeichnet. Somit kommt es auch nicht als Überraschung, dass über die Jahre immer mehr Hinweise für eine mögliche Beziehung zwischen diversen neuropsychiatrischen Erkrankungen und einer Dysfunktion der Darmflora gefunden wurden. So zeigten sich bei psychiatrischen Patienten, insbesondere in Bezug auf Depression, Hinweise einer Alteration der Darmflora (Sherwin et al. 2016). Es wird außerdem zunehmend bekannt, dass die Bakterien des Darms nicht nur den Verlauf von psychiatrischen Erkrankungen wie Depression, Schizophrenie und Autismus, sondern auch von neurodegenerativen Krankheiten wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson beeinflussen können (Mayer et al. 2014, Moos et al. 2016, Severance et al. 2015).

Insbesondere in der Tierforschung ergaben sich starke Hinweise darauf, dass die Dysbiose - ein Begriff, welcher ein Ungleichgewicht im Mikrobiom beschreibt - einen kausalen Zusammenhang mit depressionsähnlichem Verhalten hat. Beispielsweise zeigen Mäuse, welchen zuvor Breitbandantibiotika verabreicht wurde und demzufolge eine Dysbiose erlebten, neben depressionsähnlichem Verhalten auch Veränderungen in der Hippocampusfunktion. Diese Veränderungen gingen interessanterweise nach einer probiotischen Behandlung mit *Lactobacillus casei* wieder zurück (Guida et al. 2018).

Äußerst eindrucksvoll sind zudem die Ergebnisse aus Tierstudien, in welchen Stuhlproben von depressiven Patienten in keimfreie Mäuse transplantiert wurden. Bei diesen Mäusen induzierte die Transplantation tatsächlich einen depressionsähnlichen Phänotyp mit Zeichen von Anhedonie, einer reduzierten Fähigkeit zum positiven emotionalen Erleben, und Angstzuständen. Interessanterweise wurde dieses Verhalten nicht bei Mäusen beobachtet, die stattdessen Stuhlproben von gesunden Kontrollpersonen erhielten (Kelly et al. 2016, Zheng et al. 2016). Gemeinsames Endziel diverser Forscher ist es zurzeit, durch die Modulation des Mikrobioms und seiner Metaboliten neue potenzielle Therapiemethoden für sämtliche psychiatrische und neurologische Erkrankungen zu finden.

1.3.3. Das Metabolitenprofil der Haut als Reflektion des psychiatrischen Phänotyps

Ähnlich wie der Darm wird auch die Haut als größtes Organ des Menschen von einer Vielzahl an Mikroben besiedelt. Dort ist die Verteilung der Mikroorganismen stark von der Ökologie der Hautoberfläche abhängig, welche an verschiedenen Körperstellen variiert und von endogenen sowie exogenen Faktoren abhängig ist (Grice et al. 2011). Daneben sind nicht nur Moleküle vom ansässigen Mikrobiom, sondern auch von körpereigenen Zellen und externen Ursprungs auf der Hautoberfläche vertreten (Bouslimani et al. 2017).

Das Metabolitenprofil der Haut, auch Haut-Metabolom genannt, schließt nicht nur die Metaboliten von Wirtszellen und Produkte von sämtlichen Stoffwechsellaskaden, sondern auch die des ansässigen Mikrobioms mit ein. Es repräsentiert dabei quantifizierbare Informationen über die normale Physiologie und Pathophysiologie der Haut. Während Ergebnisse einer Längsschnittstudie darauf hinweisen, dass das Mikrobiom - und somit auch die molekulare Zusammensetzung auf der Haut - ähnlich wie im Darm beim Individuum unabhängig von Umweltfaktoren weitgehend stabil ist, gilt es als wahrscheinlich, dass diese im Falle von Krankheit eine Änderung erfahren kann (Oh et al. 2016). So gibt es auch zunehmend Hinweise, dass depressive Erkrankungen mit Veränderungen im Metabolitenprofil assoziiert sind (Strawbridge et al. 2017).

Ebenso können extrinsische Faktoren wie antibiotische Behandlungen, die Einnahme von Probiotika, ein langfristiger Standortwechsel wie beispielsweise ein Umzug oder eine Ernährungsumstellung (Kang et al. 2015) eine Veränderung der Hautflora bewirken.

Schon seit längerer Zeit ist es bekannt, dass sowohl der Darm als auch die Haut als wichtige Organe des Immun- und neuroendokrinen Systems stark miteinander assoziiert sind – so sehr, sodass einige Autoren sogar von einer „Darm-Hirn-Achse“ sprechen (O’Neill et al. 2016,

Bowe et Logan 2011). Bereits vor über 80 Jahren stellten die Dermatologen John H. Stokes und Donald M. Pillsbury die Hypothese auf, dass psychologischer Stress und bestimmte Gemütszustände - wie beispielsweise Depressionen und Angststörungen - zu einer Veränderung der physiologischen Darmflora und somit zu einer erhöhten Permeabilität der Darmbarriere führen können. Durch die gesteigerte Durchlässigkeit für Endotoxine sollen unter anderem systemische Entzündungsprozesse gefördert werden, welche gemeinsam mit der Vermehrung von oxidativem Stress sowie der Beeinflussung von Zuckerhaushalt und Stimmungslage somit die Entstehung von Hautkrankheiten wie die Acne vulgaris begünstigen (Bowe et al. 2014).

Das Auftreten von Hautveränderungen kann wiederum zu einem schwer durchbrechbaren Zyklus führen, da diese und insbesondere inflammatorische und chronische Hautkrankheiten nachgewiesenermaßen häufiger mit psychiatrischen Erkrankungen, darunter vor allem Depressionen, einhergehen (Teichgräber et al. 2021, Farzanfar et al. 2018, Jafferany et Pastolero 2018).

Des Weiteren gehen psychiatrische Erkrankungen häufig mit Veränderungen des Stoffwechsels einher, welche sich ebenfalls in Hautveränderungen niederschlagen können. So kann eine langanhaltende Überaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, auch als Stressachse bezeichnet, bei vielen affektiven Erkrankungen nachgewiesen werden; So konnten erhöhte Kortisolwerte mit depressiver Symptomatik in Zusammenhang gebracht werden (Berger 2018).

Die vermehrte Produktion von Glukokortikoiden kann zu Veränderungen an der Haut führen: So führt sie einerseits zu einer gestörten Glucosetoleranz, was bekannterweise mit einer erhöhten Infektneigung von Hautwunden einhergeht; Andererseits üben die Hormone durch ihre regulierende Funktion auf Leukozyten, natürlichen Killerzellen, TH1-Lymphozyten sowie ihren Einfluss auf die Zytokin- und Antikörperproduktion eine insgesamt hemmende Wirkung auf das Immunsystem aus, was letztlich ebenfalls die Entstehung von bakteriellen Infektionen auf der Haut begünstigen kann (Herold et al. 2020, Karow et Lang-Roth 2022). Diese in der Dermatologie als Pyodermie bezeichnete Infektion von Haut und dazugehörigem Gewebe ist häufige Komorbidität von Depression. So wiesen in einer prospektiven Studie 170 von 142 169 depressiven Probanden Hautinfektionen auf, während nur 17 und 11 von ihnen unter gastrointestinalen oder ZNS-Infektionen litten (Anderson et al. 2016).

Letzlich ist noch zu bedenken, dass das Metabolitenprofil der Haut auch durch Veränderungen in der Körperpflege beeinflusst werden kann. Diese könnte bei depressiven Patienten aufgrund von Antriebsmangel vermindert sein, während sie beispielsweise bei Patienten mit Zwangsstörung im Rahmen eines Waschzwangs unangemessen erhöht sein kann.

Oben genannte Faktoren legen die Annahme nahe, dass Veränderungen des psychischen Zustandes, sei es über Störungen von Stoffwechselkaskaden, Schwächung des Immunsystems, einem Wandel der Darmflora oder anderen extrinsischen oder intrinsischen Faktoren, mit Veränderungen des Haut - Mikrobioms und -Metabolitenprofils einhergehen

können. Die Erforschung der Metabolitenprofile psychiatrischer Patienten und die damit assoziierten Stoffwechsellaskaden sind dabei nicht nur für das Verstehen des Pathomechanismus von Depression von Nutzen. Die Erfassung von möglichen Biomarkern können insbesondere Diagnostik und Therapie von depressiven Erkrankungen erleichtern.

1.4. Grundlagen der Massenspektrometrie

Die Massenspektrometrie ermöglicht eine qualitative und quantitative Messung von Verbindungen, die in Form von Ionen vorliegen. Aufgrund der bemerkenswerten Präzision dieser Methode können bei Biomolekülen sogar kleinste Veränderungen der Massen, wie beispielsweise der Austausch einer Aminosäure oder eine posttranslationale Modifikation, detektiert werden. Auch bei kleineren organischen Molekülen können anhand des Massenspektrums sowohl Rückschlüsse auf die Strukturformel, als auch auf Häufigkeit der einzelnen analysierten Ionen gezogen werden.

Aufgrund ihrer Vielseitigkeit wird die Massenspektrometrie in zahlreichen Gebieten angewandt. So findet sie sowohl in biotechnologischen, pharmazeutischen, klinischen, umwelttechnischen und in geologischen Fachgebieten Anwendung. In der Biochemie wird das Verfahren nicht nur für Messungen von molekularen Massen, sondern auch zur Überwachung von diversen biochemischen Reaktionen, zur Sequenzierung von Proteinen und Oligonukleotiden und zur Analyse von Proteinstrukturen eingesetzt (Ashcroft, o.D.).

1.4.1. Aufbau und Funktionsweise eines Massenspektrometers

Massenspektrometer bestehen aus drei Komponenten: Einer Ionenquelle, einem Analysator sowie einem Detektor.

Auf welche Art die zu untersuchende Probe zu Beginn der Ionenquelle zugeführt wird, hängt hierbei nicht nur von der Ionisationsmethode, sondern auch von der Art und Komplexität der Probe ab. Diese kann entweder direkt in die Ionenquelle eingebracht werden oder über eine Chromatografie zu oben genannter Quelle gelangen, wie beispielsweise durch die Kopplung des Massenspektrometers an eine Hochflüssigkeitschromatografie-Anlage (HPLC), einen Gaschromatografen (GC) oder eine Kapillarelektrophorese (CE). Diese trennt die Probe in ihre Komponenten auf, welche anschließend individuell durch das Massenspektrometer analysiert werden.

Mithilfe der Ionenquelle werden die zu untersuchenden Verbindungen ionisiert. Für den Ionisationsprozess gibt es mehrere unterschiedliche Verfahren, von welchen die Elektrospray-Ionisation (ESI) und die Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation (MALDI) am häufigsten vertreten sind. Dabei besteht (abhängig von der Protonenaffinität der Probe) bei den meisten Ionisationsmethoden die Möglichkeit, dass sowohl positiv als auch negativ geladene Ionen entstehen. Bevor eine Analyse durchgeführt wird, muss somit zuerst entschieden werden, ob positiv oder negativ geladene Ionen detektiert werden sollen.

Die Aufgabe des Analysators ist es anschließend, die durch die Ionisation entstandenen Ionen anhand ihres Masse-zu-Ladungs-Verhältnisses (m/z) zu trennen. Für diesen Vorgang gibt es eine große Zahl an unterschiedlichen Massenanalysatoren, von welchen vor allem die Quadrupol-time-of-flight (QTOF) – Analysatoren sowie die Sektorfeld-Massenspektrometer zu den bekanntesten Vertretern zählen. Alle Massenanalysatoren besitzen individuelle Besonderheiten und unterschiedliche Kompatibilitäten mit den verwendeten Ionisationsmethoden. Tandem – Massenspektrometer (MS-MS) besitzen sogar mehrere Analysatoren und können durch die Fragmentierung der Probe innerhalb des Gerätes und ihre anschließende Analyse zur Untersuchung der Struktur von organischen Stoffen und zur Sequenzierung von Peptiden genutzt werden.

Zuletzt trifft der Ionenstrom auf den Detektor auf, welcher diesen verstärkt und die Signale schließlich auf ein Datensystem überträgt, das die gewonnenen Informationen speichert und in Form eines Massenspektrums präsentiert. Die m/z -Werte der Ionen werden hierbei gegen ihre Intensitäten aufgetragen, wodurch die Anzahl der einzelnen Komponente in der Probe sowie die molekulare Masse und relative Häufigkeit dieser registriert wird. Die Intensität des Spektrums wird dabei von der Konzentration der Substanz zum Aufnahmezeitpunkt bestimmt. Abhängig von der Substanz und der chromatographischen Trennung zeigt der Konzentrationsverlauf näherungsweise die Form einer Gausskurve. Das von einem Ion somit hervorgerufene zweidimensionale Signal wird in der Metabolomik als „Feature“ bezeichnet (Ashcroft o.D.).

Die in dieser Arbeit gesammelten Daten wurden mit der Gerätekombination HPLC/ESI QTOF-MS gemessen, das heißt mit einer Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC), die über Elektrospray-Ionisierung (ESI) an ein Quadrupol-Time-of-flight Massenspektrometer (QTOF-MS) gekoppelt ist. Letztere wird auch als Flugzeitmassenspektrometrie bezeichnet; hierbei findet die Bestimmung des m/z – Verhältnisses durch die Messung der Flugzeit der Ionen statt.

1.4.2. Der Einsatz der Massenspektrometrie zur Erstellung von Metabolitenprofilen

Metaboliten sind kleine Moleküle, welche als Zwischenprodukte in biochemischen Stoffwechselwegen des menschlichen Körpers entstehen. Anders als Gene und Proteine, deren Funktionen unter dem Einfluss epigenetischer Regulationen und posttranslationaler Modifikationen stehen, können Metaboliten als direkte Signaturen von biochemischer Aktivität gesehen werden und somit den Phänotyp des Menschen reflektieren. Durch rasche Fortschritte auf dem Gebiet der Massenspektrometrie ist es heute möglich, tausende Metaboliten innerhalb kürzester Zeit von einer geringen Probenmenge zu erfassen.

Somit nahm die Untersuchung und Erstellung von Metabolitenprofilen, ein Fachgebiet das auch als Metabolomik bezeichnet wird, über die Jahre eine zunehmend wichtigere Rolle in der klinischen Diagnostik ein.

Grundsätzlich kann in der Metabolomik zwischen einer ungezielten und einer gezielten

Vorgehensweise unterschieden werden. Diese werden in Fachkreisen jeweils als „Targeted Metabolomics“ und „Untargeted Metabolomics“ bezeichnet.

Während sich die „Targeted Metabolomics“ mit spezifischen Metaboliten beschäftigt und auf einzelne ausgewählte Stoffwechsellkaskaden konzentriert, handelt es sich bei der „Untargeted Metabolomics“ um einen globalen Ansatz; denn hier besteht das Ziel darin, so viele Metaboliten wie möglich in einer Probe zu vermessen und ein allgemeines metabolisches Profil zu erstellen. Die „ungezielte“ Methode hat den Nachteil, dass zahlreiche Metaboliten bisher bezüglich ihrer Struktur und Funktion unbeschrieben bleiben. Trotzdem können sie als Biomarker fungieren, wenn sie sich im Falle einer Krankheit ändern (Patti et al. 2012). Diese Methode wird auch in dieser Arbeit angewendet.

1.4.3. Die „Direct Injection“ – Methode

In der Welt der Metabolomik spielt die Messgeschwindigkeit heute eine zunehmend wichtigere Rolle. Insbesondere bei Forschungen im Gebiet der Genomik, Pharmakologie, Toxikologie und Biotechnologie müssen je nach Studiendesign häufig mehrere tausend Proben innerhalb kurzer Zeit analysiert werden. Projekte dieser Größe sind durch den Einsatz von Chromatografie jedoch schwer durchzuführen, da die chromatografische Auftrennung der Verbindungen den Durchsatz auf 20 bis 50 Proben pro Tag limitiert. Um dieses Problem zu umgehen, wurde in dieser Arbeit die „direct injection“-Methode angewandt. Hierbei handelt es sich um ein neuartiges, hocheffizientes Analyseverfahren, welches bereits durch zahlreiche Autoren genutzt wurde, um die Laufzeit massenspektrometrischer Probemessungen zu reduzieren (Fuhrer et al. 2011). Abweichend von herkömmlichen Methoden wird in dieser Strategie der Schritt der chromatografischen Auftrennung ausgespart und die Probesubstanz über Injektion in einen Trägerstrom direkt in den Massenspektrometer eingebracht, wodurch die Laufzeit auf 1,5 Minuten pro Probe reduziert werden kann.

1.5. Problematik der Diagnostik und Therapie von Depression sowie Ziele der Arbeit

Wie bereits erwähnt beruht die Diagnostik depressiver Erkrankungen auf dem subjektiven Beschwerdevortrag sowie auf einer Verhaltensbeobachtung durch die Untersucher mit nachfolgender Einordnung der Symptome anhand kategorialer Klassifikationssysteme wie dem ICD-10 und DSM-5. Sie fassen eine Vielzahl heterogener und teils widersprüchlicher Symptome zusammen, deren komplexe biologische Grundlagen zu einem großen Teil noch nicht vollständig geklärt sind. Während für das Erkennen zahlreicher somatischer Erkrankungen bereits eine Vielzahl an objektiv messbaren Parametern zur Verfügung stehen, beruht die Diagnosestellung in der Psychiatrie und die damit verbundene Therapieplanung primär auf dem klinischen Bild (Bosch et Breitenstein 2015); Untersuchungsmethoden wie Elektroenzephalographie (EEG), Magnetresonanztomographie (MRT) und Labor dienen bis zum jetzigen Stand nur dem Ausschluss fassbarer organischer Ursachen (DGPPN, BÄK &

KVB 2015). Dies kann die Diagnose psychiatrischer Erkrankungen erschweren.

Ein weiteres Hindernis in der Behandlung von Depression ist die fehlende Möglichkeit für Ärzte und Betroffene, vorauszusagen, ob eine bestimmte antidepressive Therapie bei dem jeweiligen Patienten auch den gewünschten Behandlungserfolg erzielen kann. So sprechen nicht alle Patienten ausreichend auf die erste verordnete antidepressive Therapie an, zudem benötigen herkömmliche Antidepressiva in der Regel bis zu zwei Wochen, bis sie ihre Wirkung entfalten (Voderholzer et Hohagen 2020). Dies führt dazu, dass Therapieentscheidungen häufig nach einem „trial and error“-Prinzip vorgenommen werden müssen und Patienten in der Regel mehrere langwierige Therapieversuche durchlaufen müssen, um eine effektive und passende Behandlung zu finden.

Aus diesen Gründen haben in letzten Jahrzehnten immer mehr Bemühungen stattgefunden, objektive Marker zu identifizieren, die einerseits eine biologische Charakterisierung von depressiven Störungen, andererseits die Vorhersage des Behandlungserfolges von diversen Therapiemöglichkeiten erlauben sollen (Bosch et Breitenstein 2015, Frodl 2017). Diese als Biomarker bezeichneten biologischen Merkmale versprechen eine effizientere, individualisierte Behandlung depressiver Patienten und stellen einen wichtigen Baustein in der personalisierten Medizin dar. So wurden in den letzten Jahren bereits zahlreiche biologische Systeme im Detail analysiert, wobei der Fokus vor allem auf Markern im inflammatorischen, neuroendokrinen, metabolischen, Neurotransmitter- sowie Wachstumsfaktor – Bereich lag (Strawbridge et al. 2017). Auch im Max-Planck Institut für Psychiatrie in München fanden bereits zahlreiche Untersuchungen über solche Biomarker statt. So wurden bereits zahlreiche Arbeiten über den Zusammenhang zwischen Stress und Depression veröffentlicht, wobei unter anderem festgestellt werden konnte, dass eine bestimmte Genvariante des Corticotropin-Releasing-Hormon Bindungsproteins als Teil der hypothalamisch-hypophysären Achse möglicherweise ein Prädiktor dafür sein könnte, welche Patienten am ehesten auf welche antidepressive Medikation ansprechen könnten (O'Connell et al. 2018). Auch wurde eine Disinhibition von der stressinduzierten Transkription des FKBP5-Gens als eine mögliche Ursache für die Entstehung von mit Stress in Verbindung gebrachten psychiatrischen Erkrankungen identifiziert (Binder 2018). Des Weiteren konnten Hinweise gefunden werden, dass die Sensibilität von Glukokortikoid-Rezeptoren sowie eine Genvariation des Serotonin-Rezeptors 7 eine wichtige Rolle für das Ansprechen auf eine antidepressive Therapie spielen (Carrillo-Roa et al. 2017, Wei et al. 2020). Doch während die Suche nach geeigneten, prädiktiven Markern bereits zahlreiche, vielversprechende Kandidaten geliefert hat, wurde bisher noch kein Biomarker identifiziert, welcher präzise genug war, um einen Nutzen im klinischen Alltag zu finden (Kennis et al. 2020).

In den letzten Kapiteln wurden die möglichen Zusammenhänge des Darm-Mikrobioms sowie des Metabolitenprofils des Menschen mit psychiatrischen Erkrankungen bereits erläutert. In dieser Arbeit soll die Frage erörtert werden, ob diese Zusammenhänge auch beim Mikrobiom und Metabolitenprofil der Haut zu beobachten sind und wie sich Veränderungen

des psychiatrischen Zustandes auf das Haut-Metabolitenprofil niederschlagen. Ziel ist es somit, das bisher wenig erforschte Haut-Metabolom von Depressiven mithilfe von Hautabstrichen zu untersuchen und eventuelle Unterschiede dieser zu den Metabolitenprofilen Gesunder aufzudecken. Dieses Wissen kann genutzt werden, um die Diagnosestellung depressiver Erkrankungen zu erleichtern und objektivieren. Zugleich sollen Biosignaturen identifiziert werden, welche einerseits das Ansprechen von depressiven Patienten auf bestimmte antidepressive Therapien vorhersagen, andererseits die Verfolgung des Therapieverlaufes ermöglichen sollen. Hautabstriche stellen hierbei im Vergleich zu Blutabnahmen oder Stuhlprobenuntersuchungen eine besonders leicht durchführbare, nicht-invasive Untersuchungsmethode dar. Die Analyse der Metaboliten, die hierdurch erfasst werden, erlauben dabei nicht nur Rückschlüsse auf die ihnen vorgeschalteten Stoffwechsellaskaden, sondern durch Berücksichtigung mikrobieller Metaboliten auch indirekt auf das Haut-Mikrobiom.

2. Fragestellungen

Ziel dieser Arbeit ist es, das Haut-Mikrobiom und -Metabolom von Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zu analysieren und eine grobe Grundlage für zukünftige Forschungen zu bilden, welche (prädiktive) Biomarker identifizieren sollen, die das Ansprechen der Patienten auf diverse psychiatrische Therapien vorhersagen beziehungsweise die Verfolgung des Therapieverlaufs ermöglichen können.

Da das menschliche Haut-Mikrobiom und -Metabolom ein bisher noch wenig erforschtes Gebiet darstellt, ist besonders hervorzuheben, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine rein explorative Forschung handelt. Es sollen somit keine Hypothesen geprüft, sondern im besten Fall formuliert werden. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle keine Hypothesen, sondern nur grobe Fragestellungen formuliert. Ziel dieser Arbeit ist es dabei nicht, diese Fragestellungen zu beantworten, da dies nicht zuletzt aufgrund diverser Limitationen der durchgeführten Arbeit nicht möglich ist. Stattdessen sollen diese vorwiegend zur Diskussion sowie weiterführenden Erforschung der angeführten Themenbereiche anregen.

Dabei sollten folgende Fragestellungen diskutiert werden:

- A. . Finden sich Unterschiede zwischen dem Haut-Mikrobiom und Metabolitenprofil depressiver Patienten und gesunden Probanden?
- B. Verändert sich das Haut-Mikrobiom und -Metabolitenprofil der untersuchten psychiatrischen Patienten durch die vierwöchige psychiatrische Pharmako-, Psycho- und Soziotherapie in einer Tagesklinik?
- C. Kommt es bei den psychiatrischen Patienten infolge des therapeutischen Schlafenzuges zu kurzfristigen Änderungen des Hautmikrobioms und/oder Metabolitenprofils? Falls dies der Fall ist, zeigen sich diese Veränderungen auch bei den gesunden Kontrollprobanden?

- D. Falls sich die in B. und C. aufgeführten Veränderungen zeigen, gibt es dann eine Korrelation zwischen diesen Änderungen und einer Therapieresponse?

Weiters werfen die Untersuchungsergebnisse folgende Fragen auf, welche im Rahmen weiterer Studien erörtert werden sollten:

- A) Kann das auf der Haut ansässige Mikrobiom und Metabolitenprofil für die Detektion von Biomarkern für Patienten mit depressiven Erkrankungen und als Prädiktor für den Therapieverlauf verwendet werden?
- B) Auf welche Stoffwechsellkaskaden können die hier nachgewiesenen Veränderungen im Hautmetabolom zurückgeführt werden?
- C) Kann die Manipulation dieser Stoffwechsellkaskaden zur Therapie von Depression eingesetzt werden?
- D) Können die von den untersuchten Patienten eingenommenen Medikamente oder ihre Stoffwechselprodukte, mit besonderem Fokus auf Psychopharmaka, in den Hautproben detektiert werden und wenn ja, können Hautabstriche zum Therapiemonitoring genutzt werden?
- E) Unterscheidet sich das Metabolitenprofil zwischen Männern und Frauen?

3. Untersuchungsteilnehmer, Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Durchgeführt wurde eine Beobachtungsstudie mit Patienten mit depressiven Erkrankungen unter beliebiger Medikation sowie psychiatrisch gesunden Kontrollprobanden. Nach einer Prüfung der Eignung der Patienten und gesunden Kontrollprobanden für die Teilnahme an der Studie erfolgte eine ausführliche Aufklärung der Studienteilnehmer mit anschließender Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung. Um sowohl den Einfluss einer langzeitigen, ambulanten psychiatrischen Therapie in einer Tagesklinik, als auch den einer schnell wirksamen Schlafentzugstherapie auf das Haut-Mikrobiom und -Metabolitenprofil der Patienten zu untersuchen, wurde die Studie in zwei Teile aufgeteilt. Um die Orientierung zu erleichtern, werden diese ab dieser Stelle als PSD-Studie (PSD für Partial Sleep Deprivation Therapy) und DC-Studie (Day Clinic) bezeichnet.

Für die Patienten der PSD-Studie wurde zudem eine Kontrollgruppe mit alters- und geschlechtsparallelisierten, gesunden Versuchspersonen gebildet, um etwaige Unterschiede zwischen gesunden und psychiatrisch erkrankten Patienten aufdecken zu können.

Alle im Rahmen der Studie gesammelten Daten wurden der Patienten mithilfe von Verschlüsselungscodes pseudonymisiert.

3.2 Untersuchungsteilnehmer

Da sich die Patientenkollektive in den oben genannten beiden Gruppen voneinander unterscheiden, werden ihre Merkmale auch entsprechend in eigenen Unterpunkten abgehandelt. Da sich die Ein- und Ausschlusskriterien beider Patientengruppen jedoch weitgehend decken, werden sie hier zusammen aufgelistet.

3.2.1. Einschlusskriterien

Miteinbezogen wurden stationäre Patienten des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie sowie teilstationäre Patienten der dazugehörigen Tagesklinik ab 18 Jahren beiderlei Geschlechts. Diese litten unter diversen psychiatrischen Erkrankungen, primär aber unter einer depressiven Störung als Haupterkrankung. Der größte Teil der Patienten wies eine der folgenden ICD-10-Diagnosen auf:

F31.3: Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode

F31.4: Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome

F31.5: Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen

F32.0: Leichte depressive Episode

F32.1: Mittelgradige depressive Episode

F32.2: Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome

F32.3: Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen

F33.0: Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode

F33.1: Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode

F33.2: Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome

F33.3: Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen

F06.3: Organisch affektive Störungen

Eingeschlossen wurden vereinzelt auch Patienten mit folgenden Krankheitsbildern:

F34.0: Zykllothymie

F41.0: Panikstörung, episodisch paroxysmale Angst

F41.1: Generalisierte Angststörung

F41.2: Angst und depressive Störung, gemischt

F45.0: Somatisierungsstörung

F60.30: Emotional instabile Persönlichkeitsstörung

F25.9: Schizoaffective Störung

Für die Untersuchung des Effektes der Schlafentzugstherapie auf das Haut - Mikrobiom und -

Metabolitenprofil Gesunder wurden zudem alters- und geschlechtsparallelisierte Probanden rekrutiert.

3.2.2. Ausschlusskriterien

Aus der Studie wurden Patienten mit schweren akuten oder chronischen somatischen Erkrankungen sowie Patienten mit topischer dermatologischer Medikation ausgeschlossen. Für Untersuchungsteilnehmer, die im Rahmen der Studie an einem therapeutischen Schlafentzug teilnahmen, galt zusätzlich das Vorliegen einer Epilepsie als Ausschlusskriterium, da die Wachtherapie das Risiko für das Auftreten eines epileptischen Anfalls erhöhen kann.

Bei der Rekrutierung der gesunden Probanden wurde beachtet, dass diese weder schwere akute oder chronische somatische Erkrankungen, noch psychiatrische Erkrankungen, sei es in der eigenen Krankengeschichte oder innerhalb der Familie, aufwiesen. Weitere Ausschlusskriterien waren Drogenkonsum oder übermäßiger Alkoholkonsum mindestens vier Monate vor Studieneintritt, eine regelmäßige Medikamenteneinnahme oder die Verwendung topischer Medikation, Arbeit im Schichtbetrieb oder sonstige Gründe für ein unregelmäßiges Schlaf-Wach-Verhalten.

3.2.3. Merkmale der Studienteilnehmer

3.2.3.1. Patienten der PSD-Studie

Für diesen Teil der Studie wurden insgesamt 19 stationäre Patienten des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie im Zeitraum von Januar bis August 2018 rekrutiert, welche unabhängig von der Studie als Teil ihrer antidepressiven Behandlung an der Wachtherapie teilnahmen. Dabei wurden zwei der Patienten (Patient 13 und Patient 17) im Verlauf von der Studie exkludiert, einerseits wegen Abbruch der Schlafentzugstherapie, andererseits wegen nachhaltigem Rückzug des Einverständnisses.

Das verbliebene Patientenkollektiv setzte sich aus sechs Frauen und elf Männern zusammen. Der Altersdurchschnitt betrug insgesamt $45,71 \pm 14,67$ Jahre; bei den Männern lag dieser bei $40,36 \pm 14,8$ Jahren und bei den Frauen bei $55,5 \pm 7,74$ Jahren. Die Mehrheit der Patienten litt an einer unipolaren oder bipolaren depressiven Störung.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Verteilung der ICD-10-Diagnosen im Patientenkollektiv der PSD-Studie.

ICD-10-Diagnose	Bezeichnung	Anzahl der Patienten
F31.4	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1
F31.5	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen	1

	Symptomen	
F32.2	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1
F33.1	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	2
F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	10
F41.0	Panikstörung (episodisch paroxysmale Angst)	1
F06.3	F06.3 Organisch affektive Störungen	1

Tabelle 1: Repräsentation unterschiedlicher ICD-10-Diagnosen in der PSD-Studie

Eine Ausnahme bildeten zwei Patienten mit jeweils der Diagnose *F41.0 Panikstörung (episodisch paroxysmale Angst)* und *F06.3 Organisch affektive Störungen*, die sich trotz ihrer von einer „klassischen“ Depression abweichenden Diagnose einer Schlafentzugstherapie unterzogen. Die Haupt- und Nebendiagnosen aller an der Studie teilnehmenden Patienten werden im **Anhang 1** aufgelistet.

Um die Ergebnisse der Hautproben nicht zu verfälschen, wurden alle Patienten dazu angehalten, mindestens 24 Stunden vor Entnahme der Hautprobe weder zu duschen, noch jegliche Kosmetika oder Pflegeprodukte aufzutragen.

Die Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Studie folgende Medikamente ein:

Trancylpromin, Methanthelinium, Aripiprazol, Pregabalin, Amitriptylin, Candesartan, Pantoprazol, Budesonid, Venlafaxin, Bupropion, Fingolimod, Propanolol, Imipramin, Chlorprothixen, Lorazepam, Amlodipin, Ramipril, Milnacipran, Macrogol, Haloperidol, Latanoprost, Brinzolamid, Timolol, Levodopa, Gabapentin, Simvastatin, Baldrian, Phenprocoumon, Sertralin, Midodrin, Metamizol, Pramipexol, Paracetamol, Paroxetin, Mirtazapin, Quetiapin, Trimipramin, Beclometason dipropionat, Formoterol hemifumarat, Olanzapin, Desmopressin, Tadalafil, Distigmine, Armodipin, Estradiol, Zuclopenthixol und Bupropion. Die meisten der Patienten nahmen dabei mehrere Medikamente ein. Im **Anhang 2** ist die Medikation aller teilnehmenden Patienten im Detail aufgeführt. Falls diese zusätzlich an einer Licht- oder Elektrokrampftherapie teilnahmen, wurde dies ebenfalls vermerkt. Die Kontrollprobanden nahmen keinerlei Medikation ein.

3.2.3.2. Kontrollpersonen der PSD-Studie

Für die Kontrollgruppe wurden insgesamt zwölf freiwillige, gesunde Versuchspersonen im Zeitraum von September bis November 2018 rekrutiert.

Die Eignung der Probanden für die Studie in Bezug auf Ein- und Ausschlusskriterien wurde durch eine anamnestische Befragung überprüft.

Die Auswahl der Kontrollprobanden erfolgte zudem so, dass jedem der 17 Patienten eine gesunde Versuchsperson gleichen Geschlechts und ähnlichen Alters zugeordnet werden

konnte. So setzte sich die Kontrollgruppe aus vier Frauen und acht Männern zusammen. Insgesamt lag der Altersdurchschnitt in der Kontrollgruppe bei $40,5 \pm 12,74$ Jahren, bei den Männern bei $35,23 \pm 11,82$ Jahren und bei den Frauen bei $51 \pm 6,52$ Jahren.

Zum Vergleich werden Alter und Geschlecht von Patienten- und Kontrollgruppe nochmals in Tabelle 2 aufgeführt.

	Patienten (n=17)		Gesunde (n=12)	
Alter	45,71 ± 14,67		40,5 ± 12,74 Jahre	
	Männer (n=11)	Frauen (n=6)	Männer (n=8)	Frauen (n=4)
Alter	40,36 ± 14,8	55,5 ± 7,74	35,23 ± 11,82	51 ± 6,52

Tabelle 2: Durchschnittsalter von Patienten und gesunden Kontrollpersonen im Vergleich.

3.2.3.3. Patienten der DC-Studie

Für diese Längsschnittuntersuchung wurden acht teilstationäre psychiatrische Patienten von Juli 2018 bis Februar 2019 aus der Tagklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in die DC-Studie aufgenommen. Unter diesen acht Patienten befanden sich fünf Frauen und drei Männer. Der Altersdurchschnitt für beide Geschlechter betrug insgesamt $45,16 \pm 10,84$ Jahre, bei den Männern bei $47 \pm 3,74$ Jahren und bei den Frauen bei $44 \pm 13,27$ Jahren.

Aufgrund der begrenzten Anzahl an zur Verfügung stehenden Patienten wurden neben depressiven Patienten mit den Hauptdiagnosen *F32.1*, *F33* und *F41.2* auch Patienten mit anderen psychiatrischen Diagnosen miteingeschlossen. Eine Übersicht über die Verteilung der ICD-10-Diagnosen ist in Tabelle 3 dargestellt. Die Haupt- und Nebendiagnosen aller an der Studie teilnehmenden Patienten werden in **Anhang 3** aufgelistet.

ICD-10-Diagnose	Bezeichnung	Patientenzahl
F06.3	Organisch affektive Störung	1
F25.9	Schizoaffektive Störung	1
F32.1	Mittelgradige depressive Episode	1
F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	1
F34.0	Zyklothymie	1
F41.2	Angst und depressive Störung, gemischt	1
F45.0	Somatisierungsstörung	1
F60.30	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung	1

Tabelle 3: ICD-10-Diagnosen des Patientenkollektivs in der DC-Studie

Hinsichtlich der Medikation wurde keine Vorauswahl getroffen, jedoch bei jedem teilnehmenden Patienten ausführlich notiert und bei etwaigen Veränderungen im Hautmetabolom als Auslöser in Überlegungen miteinbeschlossen.

Die Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Studie folgende Medikamente ein:

Tranlycypromin, Diazepam, Valsartan, L-Thyroxin, Pantoprazol, Cholecalciferol, Fluconazol, Ibuprofen, Amitryptilinoxid, Quetiapin, Lamotrigin, Topiramat, Calcium, Progesteronsalbe, Östradiol-Gel, Budesonid/Formoterol-Spray, Metformin, Lacosamid, Insulin glargin, Insulin aspart, Salbutamol, Hydrocortison, Buscopan, Brivaracetam, Sultiam, Escitalopram, Thyreogland, Aripiprazol und Ramipril. Die meisten Patienten nahmen hierbei mehrere Medikamente ein. Im **Anhang 4 a)** sind alle Medikamente, welche zum Zeitpunkt der Studie von den Patienten eingenommen wurden, im Detail aufgeführt.

Ergänzt wurde die medikamentöse Therapie tagsüber mit einem umfangreichen Angebot an nicht-pharmakologischen Therapiemöglichkeiten, unter anderem der Psychotherapie und Psychoedukation, der arbeitsorientierten Therapie, Kunsttherapie, Kochgruppe, Achtsamkeitstraining, dem kognitiven Training sowie Volleyball und dem freien Training in der Turnhalle, dem freien Schwimmen, der progressiven Muskelrelaxation, Akupunktur und mehr. Die typischen Wochenpläne mit dem täglichen Therapieprogramm der tagesklinischen Patienten ist dem **Anhang 4 b)** zu entnehmen. Die Patienten wurden dabei je nach individuellem Bedarf in unterschiedliche Gruppen mit jeweils leichten Variationen im Tagesprogramm eingeteilt.

Auch hier wurden Patienten gebeten, mindestens 24 Stunden vor Entnahme der Hautprobe weder zu duschen, noch jegliche Kosmetika oder Pflegeprodukte aufzutragen. Falls eine Einhaltung dieser Anforderungen nicht möglich war, wurden etwaige Abweichungen protokolliert und bei den Analysen der Hautproben mitberücksichtigt.

3.3 Untersuchungsabläufe

3.3.1. Untersuchungsablauf in der PSD-Studie

Patienten und gesunde Versuchspersonen, die ihr informiertes Einverständnis für die Teilnahme an der Studie erklärten, wurden gebeten, am Tag vor der Schlafentzugsnacht (Tag 1) nicht mehr zu duschen oder jegliche Pflegeprodukte und Kosmetika an den zu untersuchenden Hautstellen aufzutragen, um die Ergebnisse der Hautabstriche nicht zu verfälschen.

3.3.1.1. Untersuchungsablauf für Patienten

Um den Therapieerfolg der PSD zu objektivieren und Therapie-Responder von Non-Respondern zu unterscheiden, wurden Patienten soweit möglich dazu aufgefordert, am Tag des PSD um 12 Uhr mittags ein Self-Rating mithilfe eines Selbstbeurteilungsbogens durchzuführen. Hierfür wurde der 6-Item-Hamilton Rating Scale for Depression (6-Item-

HAMD) eingesetzt (siehe 3.4.1.) Dieser wurde am Tag nach der Schlafentzugsnacht (Tag 2) nochmals um 12 Uhr mittags ausgehändigt, um den Einfluss der Wachtherapie auf die Depressivität der Patienten zu erfassen. Bei gesunden Probanden wurde kein Self-Rating durchgeführt.

Der Ablauf der Wachtherapie gestaltete sich folgendermaßen für die Patienten: In der Nacht des PSD gingen diese gegen 22.00 Uhr zu Bett, wo sie die erste Nachthälfte wie gewohnt schliefen. Um 02.30 Uhr wurden die Patienten durch das Pflegepersonal geweckt und der erste Hautabstrich durchgeführt (Swab 1). Die Hautproben wurden stets von derselben Person entnommen, um möglichst konsistente Ergebnisse zu erzielen. Anschließend blieben die Patienten unter der Aufsicht von einer studentischen Hilfskraft und oben genannter Probennehmerin bis 7.00 Uhr wach, zu welchem Zeitpunkt der zweite Hautabstrich durchgeführt wurde (Swab 2). Während der Schlafentzugsnacht beschäftigten sich die Patienten mit Aktivitäten wie Spaziergängen, Kochen, Brett- und Kartenspielen.

Ab 7.00 Uhr wurden die Patienten zurück auf ihre Stationen geführt, wo ihre weitere Betreuung vom Pflegepersonal übernommen wurde. Für den restlichen Tag gingen sie ihrem gewohnten Alltag auf Station nach. Dabei wurden sie sowohl zur Entfaltung des vollen Therapieeffektes, als zugunsten der Studie dazu angehalten, auch während des Tages auf jegliche Schlafphasen zu verzichten und möglichst erst am späten Abend zu Bett zu gehen. Gegen 18.00 Uhr wurde der dritte und letzte Hautabstrich entnommen (Swab 3).

Da die Durchführung des PSD bis zu zwei Mal wöchentlich möglich war, nahmen viele Patienten mehrmals an einer Wachtherapie teil. In solchen Fällen wurde der oben genannte Untersuchungsablauf wiederholt und erneut Hautabstriche durchgeführt.

Zum besseren Verständnis wird der Untersuchungsablauf nochmals in Tabelle 4 dargestellt.

Zeitraum	Uhrzeit	Schlaf	Selbstbeurteilungsbogen 6-Item-HAMD	Hautabstrich („Skin Swab“)
Tag 1	12.00 - 13.00		x	
Schlafentzugsnacht	22.00 - 02.30	x		
	02.30 - 03.00			x
	07.00 - 07.30			x

Tag 2	12.00 - 13.00		x	
	18.00 - 18.30			x

Tabelle 4: Untersuchungsablauf in der PSD-Studie (Patienten)

3.3.1.2. Untersuchungsablauf für gesunde Kontrollprobanden

Für die gesunden Versuchspersonen wurden eigene Zimmer im Schlaflabor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie zur Verfügung gestellt. Der Untersuchungsablauf gleichte mit einigen Ausnahmen dem der Patienten: So wurden die gesunden Probanden zusätzlich dazu gebeten, vor der Wachtherapie eine Kontrollnacht im Schlaflabor zu verbringen, um zuerst einen Ausgangswert zu ermitteln und um etwaige Unterschiede zwischen einer durchgeschlafenen und einer durchwachten Nacht aufzudecken. Diese fand in der Nacht unmittelbar vor der Schlafentzugsnacht statt, wobei die Probanden um 22.00 Uhr zu Bett gingen und ohne EEG-Ableitung in eigenen Zimmern schliefen. Um 7.00 Uhr wurden sie geweckt und ein Hautabstrich (Swab 0) durchgeführt.

In der darauffolgenden Nacht wurde der Schlafentzug unter Anleitung der Probennehmerin durchgeführt, wobei darauf geachtet wurde, soweit möglich dieselben Untersuchungsbedingungen wie bei den Patienten herzustellen. Es wurden auch hier um 02.30 Uhr (Swab 1) und 07.00 Uhr (Swab 2) Hautabstriche abgenommen. Auf den abendlichen Abstrich um 18.00 Uhr wurde bei den Kontrollprobanden verzichtet.

Der genaue Untersuchungsablauf ist in Tabelle 5 dargestellt.

Zeitraum	Uhrzeit	Schlaf	Hautabstrich („Skin Swab“)
Kontrollnacht	22.00 - 07.00	x	
	07.00 - 07.30		x
Schlafentzugsnacht	22.00 - 02.30	x	

	02.30 - 03.00		x
	07.00 - 07.30		x

Tabelle 5: Untersuchungsablauf in der PSD-Studie (Kontrollprobanden)

3.3.2 Untersuchungsablauf in der DC-Studie

Unmittelbar nach der Aufnahme in die Tagklinik wurden Patienten, die ihr Einverständnis an der Studienteilnahme erklärt haben, über die Dusch- und Kosmetikakarenz am Tag der Probenentnahme informiert. Des Weiteren wurden Termine zur Abnahme der Hautabstriche vereinbart. Diese wurden zumeist zweimal, mindestens jedoch einmal wöchentlich in einem Zeitraum von etwa vier Wochen während ihres teilstationären Aufenthaltes durchgeführt. Um tageszeitlichen Schwankungen entgegenzuwirken, wurden die Hautabstriche stets im Zeitfenster zwischen 11 und 14 Uhr entnommen.

Zeitgleich zu jedem Abstrich wurden Selbstbeurteilungsfragebögen, unter anderem der *Positive and Negative Affect Schedule* (PANAS) und die *Depression, Anxiety and Stress Scale mit 12 Items* (DASS-21), an die Patienten ausgehändigt, welche zum Zeitpunkt der Probeentnahme ausgefüllt wurden. Als Ergänzung erhielten sie außerdem sowohl zum ersten, als auch zum letzten Untersuchungszeitpunkt den *Symptom-Check-List-Fragebogen* (SCL-90). Dieser sollte die von ihnen durch körperliche und psychische Symptome subjektiv empfundene Beeinträchtigung erfassen.

Zur Fremdbeurteilung ihres Therapieverlaufes wurden in wöchentlichen Abständen die *Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale* (MADRS) und die *Brief-Psychiatric-Rating-Scale* (BPRS) von Psychiatern/-innen und Psychologen/-innen der Tagklinik angewendet.

Der Untersuchungsablauf wird im Folgenden in Tabelle 6 dargestellt.

	Hautabstrich („Skin Swab“)	PANAS und DASS-21 (Selbstrating)	SCL-90 (Selbstrating)	MADRS und BPRS (Fremdrating)
Woche 1	2x	2x	1x	1x

Woche 2	2x	2x	-	1x
Woche 3	2x	2x	-	1x
Woche 4	2x	2x	1x	1x

Tabelle 6: Untersuchungsablauf bei Patienten der DC-Studie

3.4. Beurteilung des psychopathologischen Befindens

3.4.1. Messung der Wachtherapie-Response

Zur Beurteilung der Wirksamkeit des therapeutischen Schlafentzuges wurde *die 6-Item-Hamilton-Depression-Skala (6-Item-HAM-D)* eingesetzt. Diese ist als eine verkürzte Version der ursprünglichen *17-Item-Hamilton-Depression-Skala* zu verstehen, welche ein weitverbreitetes Diagnosewerkzeug zur Erfassung der Schwere einer depressiven Störung darstellt. Im Gegensatz zu Letzterer ist die 6-Item-HAM-D jedoch ein Selbstbeurteilungsinstrument und wird daher vom Patienten selbst ausgefüllt. Wie der Name bereits verrät, enthält der Fragebogen im Vergleich zu seiner originalen Form lediglich sechs Items, mit Schwerpunkt auf den Hauptsymptomen der Depression. Die Fragen beziehen sich dementsprechend auf die Stimmung, Selbstbewusstsein und Schuldgefühl, soziale Interaktionen und Interesse, psychomotorische Verlangsamung, Angstgefühl und somatische Symptome. Fünf der sechs Items besitzen einen Ausprägungsgrad von 0 bis 4, während das letzte Item einen Ausprägungsgrad von 0 bis 2 besitzt. Die einzelnen Ausprägungsgrade werden zu einer Gesamtzahl addiert, die von 0 (nicht depressiv) bis maximal 22 (stark depressiv) reichen kann.

Trotz seiner Kürze scheint er dem 17-Item-HAM-D jedoch keineswegs unterlegen zu sein: So besitzt er laut vielen Autoren eine vergleichbare, wenn nicht sogar eine höhere Sensitivität für die Erfassung von Veränderungen in der Depressivität (Dunlop et al. 2019, Kraun et al. 2020). Für den Zweck der Studie wurde der Fragebogen zu einem geringen Maß modifiziert und der Zeitraum, auf den die Fragen bezogen werden, von drei Tagen auf einen Tag reduziert. Eine Therapie-Response wurde in Anlehnung auf zahlreiche andere Studien zur Wachtherapie als eine Reduktion der 6-Item-HAM-D-Punktzahl des Vortages um 30% definiert.

Zu erwähnen ist hierbei, dass in der PSD-Studie aus organisatorischen und zeitlichen Gründen lediglich bei zwei der 17 teilnehmenden Patienten ein Self-Rating durchgeführt werden konnte. Diese nahmen jedoch mehrmals in der Wachtherapie teil, mit jeweils variierender Response-Rate.

Der für die Studie verwendete 6-Item-HAM-D-Fragebogen wurde dieser Arbeit als **Anhang 5**

hinzugefügt.

3.4.2. Beurteilung des Therapieverlaufs bei Patienten der DC-Studie

Zur Beurteilung der Psychopathologie der teilstationären Patienten aus der Tagklinik wurden sowohl Selbstbeurteilungs-, als auch Fremdbeurteilungsinstrumente eingesetzt. Zu Ersteren gehören der *Positive and Negative Affect Schedule* (PANAS), die *Depression, Anxiety and Stress Scale* mit 12 Items (DASS-21) und der *Symptom-Checklist-Fragebogen* (SCL-90), zu Letzteren die *Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale* (MADRS) und die *Brief-Psychiatric-Rating-Scale* (BPRS). Aufgrund der Heterogenität der Diagnosen, welche die untersuchten Patienten aufwiesen, wurden möglichst diagnosenübergreifende Fragebögen benutzt.

3.4.2.1. Selbstbeurteilung mit PANAS, DASS-21 und SCL-90

Die PANAS ist ein weit verbreitetes Instrument zur Erfassung der emotionalen Befindlichkeit und besteht aus 20 Adjektiven, die unterschiedliche Empfindungen und Gefühle beschreiben. Davon erfassen jeweils zehn Adjektive die Dimensionen *Positiver und Negativer Affekt*, wobei der positive Affekt einen enthusiastischen, aktiven und wachen Zustand bezeichnet und der negative Effekt das Ausmaß negativer Anspannung durch Niedergeschlagenheit, Ärger und Angst umfasst.

Zudem wird der positive Affekt mit sozialer Aktivität, Zufriedenheit und der Anzahl angenehmer Ereignisse verbunden, während bei negativem Affekt Korrelationen mit Stress, Gesundheitsproblemen und der Anzahl unangenehmer Ereignisse festgestellt wurden. Die Skala kann - je nachdem, wie die Fragestellung formuliert wird - sowohl aktuelle, zeitlich begrenzte Affekte als auch überdauernde, habituelle Affektivitätsmerkmale messen (Breyer et Bluemke 2016). Für unseren Zweck wurden die Patienten gebeten, die Fragen in Bezug auf die letzten Tage zu beantworten. Für jedes Adjektiv hat der Patient die Möglichkeit, zwischen fünf Abstufungen zu wählen: „ganz wenig oder gar nicht“, „ein bisschen“, „einigermaßen“, „erheblich“ oder „äußerst“, wobei jeder Antwort eine bestimmte Punktzahl zugeordnet wird. Für beide Dimensionen können anschließend Mittelwerte berechnet werden.

Die DASS-21 besteht aus drei Skalen, welche jeweils Depressivität, Angst und Stressbelastung erfassen. Jeder dieser Skalen umfasst sieben Items: Die *Depressions-Skala* beinhaltet die Elemente Dysphorie, Hoffnungslosigkeit, Abwertung des eigenen Lebens, Selbstironie, Interessensverlust, Freudlosigkeit und Trägheit; Die *Angst-Skala* misst das Ausmaß von autonomem Arousal, Muskelaktivität, situationsbezogene Angst und subjektives Erleben von Angst; Die *Stress-Skala* konzentriert sich auf Relaxationsstörungen, nervöses Arousal, Irritabilität, Reizbarkeit und Ungeduld. Alle Items sind vierstufig skaliert, wobei der Patient zwischen den Antwortmöglichkeiten „*Traf gar nicht auf mich zu*“, „*Traf bis zu einem gewissen Grad/manchmal auf mich zu*“, „*Traf in beträchtlichem Maße/ziemlich oft auf mich zu*“ oder „*Traf sehr stark/die meiste Zeit auf mich zu*“ wählen muss. Für jede Skala kann eine Gesamtsumme aus den Punktzahlen der einzelnen Items berechnet werden. Die aufgrund der jetzigen Datenlage vorgeschlagenen Grenzwerte liegen zurzeit bei 10 für Depression,

während für Angst ein Cut-Off-Wert von 6 und für Stress ein Wert von 10 als sinnvoll angesehen wird (Nilges et Essau 2015). Auch bei der DASS-21 wurden die Patienten gebeten, die Fragestellungen in Bezug auf die letzten zwei bis drei Tage zu beantworten.

Der SCL-90-Fragebogen ist ebenfalls ein Selbstbeurteilungsinstrument, welches sowohl zum Startpunkt, als auch zum Endpunkt der Studie jeweils einmal von den Patienten vervollständigt wurde. Er misst die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome einer Person innerhalb eines Zeitraumes von sieben Tagen und gehört zu den weltweit am häufigsten eingesetzten Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung der psychischen Belastung. Die darin befindlichen neun Skalen enthalten 90 Items und beschreiben die Bereiche Aggressivität/Feindseligkeit, Ängstlichkeit, Depressivität, Paranoides Denken, Phobische Angst, Psychotizismus, Somatisierung, Unsicherheit im Sozialkontakt und Zwanghaftigkeit.

3.4.2.2. Fremdbeurteilung mit MADRS und BPRS

Zur Fremdeinschätzung des psychopathologischen Zustandes der Patienten wurden einmal wöchentlich die MADRS und BPRS durch eine Psychologin und eine psychiatrische Oberärztin der Tagklinik des Max-Planck-Instituts durchgeführt.

Die *Montgomery - Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) ist ein Fragebogen zur Fremdbeurteilung des Schweregrades eines depressiven Syndroms. Der Beurteilungszeitraum bezieht sich dabei auf die vergangene Woche. Er beinhaltet zehn Fragen, welche jeweils auf einer siebenstufigen Skala von 0 bis 6 bewertet werden. Nach dem Aufsummieren ergibt sich ein Gesamtwert zwischen 0 und 60; Dabei gilt: Je höher die Punktzahl, desto höher der Schweregrad der Depression.

Die Fragen beziehen sich auf Symptome wie sichtbare und mitgeteilte Traurigkeit, innere Anspannung, reduzierten Schlaf und Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Antriebsmangel, Gefühl der Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken und Suizidgedanken.

Um eventuell vorhandene psychotische Symptome erfassen, wurde die MADRS mit der *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) ergänzt. Hierbei handelt es sich um ein weitverbreitetes Instrument der psychiatrischen Forschung, das sich insbesondere zur Messung von Depressivität, Angst, Halluzinationen und unüblichem Verhalten eignet. Insgesamt werden 18 Items behandelt, darunter somatische Beschwerden, Ängstlichkeit, emotionaler Rückzug, begriffliche Desorganisation, Schuldgefühle, Spannung, Manieriertheit/Posiertheit, Großartigkeitsgefühl, depressive Stimmung, Feindseligkeit, Misstrauen, halluzinatorisches Verhalten, motorische Retardierung, Mangel an Kooperation, ungewöhnliche Gedankeninhalte, Abgestumpftheit, Erregtheit und Desorientierung. Jedes Item ist siebenstufig skaliert, wobei die aufsummierte Gesamtpunktzahl den Schweregrad einer psychotischen Erkrankung reflektiert.

Alle in der DC-Studie angewandten Fragebögen befinden sich im **Anhang 6**.

3.5. Material und Methoden

3.5.1. Probeentnahme mittels Hautabstrichen („Skin Swabs“)

Die Untersuchung des auf der Haut ansässigen Mikrobioms und Metabolitenprofils mithilfe von Hautabstrichen, sogenannten „Skin Swabs“, wurde bisher bereits in zahlreichen Studien beschrieben (Protsyuk et al. 2018, Ogai et al. 2018, Bernigaud et al. 2019, Prast-Nielsen et al. 2019, Kong et al. 2017). Durch die Hautabstriche sollen hauptsächlich Metaboliten des körpereigenen Stoffwechsels sowie die des auf der Haut ansässigen Mikrobioms erfasst werden. Durch den Einsatz von Ethanol während des Vorgangs sollen Stoffwechselprozesse durch die Denaturierung von Enzymen gestoppt werden. Das nachfolgende Arbeitsprotokoll für die Entnahme, Durchführung, Prozessierung und Aufbewahrung der Hautabstriche ist angelehnt an die Publikation von Protsyuk et al. (2018) und wurde für die Verhältnisse in den Laboren des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie modifiziert.

3.5.2. Vorbereitung und Durchführung der Hautabstriche

Für die Hautabstriche wurden sterile Wattestäbchen verwendet, welche in mit 50%igem Ethanol gefüllten, sauberen Glasbehältern aufbewahrt wurden. Um die Holzstiele der Wattestäbchen von störenden Metaboliten zu befreien, wurden diese vorher drei Mal mit 50%igem Ethanol gespült und die Wattebausche für mindestens sieben Tage in Ethanol getränkt. Die Ethanol-Lösung in den Behältern wurde außerdem in regelmäßigen Zeitabständen ausgetauscht, um Verunreinigungen zu entfernen.

Die Durchführung der Hautabstriche erfolgte stets durch dieselbe Person, um möglichst konsistente Ergebnisse zu erzielen. Hierzu entnahm die untersuchende Person mithilfe von sauberen Nitril-Handschuhen und einer desinfizierten Pinzette ein in 50%iges Ethanol getränktes Wattestäbchen aus dem Glasbehälter. Um Kontaminationen vorzubeugen, musste jeglicher Kontakt zu fremden Oberflächen möglichst gemieden werden. Anschließend wurde eine etwa 2 cm² große Fläche auf der zu untersuchenden Hautpartie für insgesamt 20 Sekunden mit dem Wattetupfer gewischt. Zur Abtrennung des Wattebausches vom Holzstiel wurde eine saubere Präzisionsschere benutzt, welche knapp oberhalb des Wattebausches angesetzt wurde. Der abgeschnittene Wattetupfer wurde anschließend in ein mit 500 µl 50%igem Ethanol gefülltes, entsprechend gekennzeichnetes Eppendorfer-Reaktionsgefäß plaziert. Dabei war zu beachten, dass die Proben während des gesamten Vorgangs stets gekühlt blieben. Hierfür wurden die Probegefäße auf Eis transportiert.

Abschließend wurden diese zuerst für zwei Stunden bei 4°C, danach bis zur weiteren Verarbeitung der Proben bei -20°C gelagert.

Zusätzlich wurden bei jedem Hautabstrich die Uhrzeit der Probenentnahme, der Zeitpunkt der letzten Dusche sowie alle eventuell vom Patienten zuvor aufgetragene Kosmetika oder Pflegeprodukte notiert.

Um konsistente Ergebnisse zu erzielen und einen Vergleich zwischen Patienten zu ermöglichen war es von großer Bedeutung, dass stets dieselben Hautstellen für die Hautabstriche herangezogen wurden. Für diese Arbeit wurden hierfür vier für den Untersucher gut erreichbare Körperareale ausgewählt, welche mit folgenden Abkürzungen gekennzeichnet wurden:

a_re = Innenseite der rechten Unterarms

a_li = Innenseite des linken Unterarms

b = Mitte der Stirn

c_re = rechte Schläfe

c_li = linke Schläfe

d_re = rechts retroaurikulär

d_li = links retroaurikulär

Damit bei der späteren Analyse eine Differenzierung zwischen Metaboliten der Probenträger und Metaboliten der Patientenhaut möglich war, wurden des Weiteren mit dem Anbruch jedes neuen Abstrich-Behälters Leerproben als Blindwerte gesammelt. Dazu wurde ein sauberes Wattestäbchen aus dem frisch angebrochenen Glas entnommen, welches - ohne vorher einen Hautabstrich zu entnehmen – ebenfalls in ein mit 500 µl 50%igem Ethanol gefülltes Eppendorfer-Gefäß gegeben und zusammen mit den Patientenproben analysiert wurde.

Stoffbezeichnung	Summenformel	Bezugsquelle	CAS-Nummer
EMSURE ACS, ISO, Reag. Ph Eur Ethanol (absolute for analysis)	C ₂ H ₅ OH	MERCK KGaA, Darmstadt, D	64-17-5
Wasser, CHROMASOL LC-MS, Honeywell Riedel- de Haën	H ₂ O	Honeywell International Inc., Muskegon, MI, USA	7732-18-5

Tabelle 7: Für die Hautabstriche verwendeten Chemikalien.

3.5.3. Prozessierung und Aufbewahrung der Hautabstriche

48 bis 72 Stunden nach der Entnahme der Abstriche wurden die Metaboliten aus den Wattetupfern extrahiert. Eine Überschreitung der 72-Stunden-Grenze oder Erwärmung der Proben musste hierbei vermieden werden, um die Degradierung von labilen Molekülen zu verhindern.

Zunächst wurden pro Patient vier Filtertuben, demnach also eine für jede Körperstelle, vorbereitet und beschriftet. Diese mussten zuerst mit 10µl 50%igem Ethanol angefeuchtet und für zwei Minuten bei einer Temperatur von 4°C und 1100 rcf zentrifugiert werden. Mithilfe einer Pipette wurde anschließend unter Pressen des Wattetupfers an die Gefäßwand so viel Ethanol wie möglich aus den gekühlten Eppendorfer-Gefäßen extrahiert. Das Ethanol, welches nun die von der Patientenhaut abgetragenen Metaboliten enthielt, wurde anschließend in die Filtertuben umgefüllt. Dabei wurden jeweils die Proben der linken und rechten Körperhälfte miteinander kombiniert, was in insgesamt vier gefüllten Filtertuben resultierte. Diese wurden danach wieder bei einer Temperatur von 4°C und 1100 rcf für 10 Minuten zentrifugiert. Dieser Vorgang diente dazu, grobe Partikel wie Wattereste aus dem Ethanol zu entfernen.

Zum Abschluss wurden die Tubenfilter sowie die herausgefilterten Rückstände verworfen, wodurch nur noch die gefilterte Ethanolflüssigkeit in den Tuben übrig blieb. Diese wurde schließlich wieder in 1.5 ml Eppendorfer-Gefäße umpipettiert, welche wieder entsprechend beschriftet und zuletzt zum Trocknungsprozess in eine Kühlzentrifuge gestellt wurden.

Nach der vollständigen Trocknung wurden die Proben bis zur weiteren Analyse bei einer Temperatur von -20°C, für längere Aufbewahrungszeiten auch bei -80°C gelagert.

Produktname	Hersteller
Centrifuge Tube Filters Cellulose Acetate Membrane, pore size 0.22 µl, non-sterile	Corning Costar Spin-X
Vakuumbzentrifuge Speed Vac Plus SC210 A	BACHOFER

Tabelle 8: Für die Prozessierung der Hautabstriche benutzte Geräte und Materialien.

3.5.4. Vorbereitung der Proben für die LC-MS Analyse

Bevor die Proben mittels LC-MS analysiert werden konnten, mussten sie zum einen wieder aufgelöst, zum anderen aliquotiert werden, um Teilportionen der Proben für etwaige zukünftige Analysen zu erhalten.

Hierzu wurde zu den Patienten- sowie Leerproben jeweils 100 µl 50% Methanol pipettiert und die Lösung mithilfe eines Vortexmischers für etwa 20 Sekunden durchgemischt, um darin

bestehende Präzipitate vollständig aufzulösen. Nach 5 Sekunden in der Zentrifuge wurden jeweils zwei Aliquote von jeder Probe gebildet, indem 2 x 25 µl der Methanollösung in entsprechend vorbeschriftete 1.5 ml Eppendorfer-Gefäße transferiert wurden. Diese wurden anschließend wieder in der Vakuumzentrifuge getrocknet und für zukünftige Analysen bei einer Temperatur von -20°C oder -80°C gelagert.

Die nach der Aliquotierung verbliebenen 50 µl der gelösten Metaboliten wurden in der Folge für die Analyse herangezogen. Für die Messungen wurden die Lösungen in 96-Wells-Platten pipettiert. Dabei ist anzumerken, dass für die Proben jeder Körperstelle eigene Messungen durchgeführt wurden, was bei den Vorbereitungen entsprechend beachtet werden musste. Gleichzeitig mussten alle Proben sowohl im positiven, als auch im negativen Modus bemessen werden, sodass zwei unterschiedliche Pufferlösungen erforderlich waren: Bei Messungen im Positiv-Modus wurde eine Mischung aus 60%igem Acetonitril mit 0.1%iger Ameisensäure, bei Messungen im Negativ-Modus eine Pufferlösung mit einem pH-Wert von 9, bestehend aus 5mM Ammoniumacetat und 60%igem Acetonitril, verwendet (siehe Tabelle 9).

Alle Patienten- und Leerproben wurden anschließend in einem Verhältnis von 1:10 mit der entsprechenden Pufferlösung verdünnt. Dazu wurde jeweils 90 µl der Pufferlösung in die Vertiefungen der 96-Wells-Platte pipettiert, zu welchen anschließend wiederum 10 µl der Proben hinzugefügt wurden.

Zur Qualitätskontrolle (QC) wurden jeweils 2 µl von jeder Probe (mit Ausnahme der Leerproben) entnommen und in einem Eppendorfer-Gefäß kombiniert. Das dadurch entstandene Gemisch wurde anschließend in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen mit den oben genannten Pufferlösungen in die 96-Wells-Platte pipettiert. Die Verhältnisse in der QC - Verdünnungsreihe waren wie folgt: 1:40, 1:30, 1:20, 1:10, 1:5.

Stoffbezeichnung	Summenformel	Bezugsquelle	CAS-Nummer
LiChrosolv Methanol for liquid chromatography	CH ₃ OH	Merck KGaA, Darmstadt, D	67-56-1
Acetonitrile gradient grade for liquid chromatography LiChrosolv Reag. Ph Eur.	C ₂ H ₃ N	Merck KGaA, Darmstadt, D	75-05-08
Pierce Formic Acid, LC-MS Grade	CH ₂ O ₂	Thermo Fisher Scientific	64-18-6
Ammonium Acetat Optima LC/MS	C ₂ H ₇ NO ₂	Fisher Chemical	631-61-8

Tabelle 9: Für die Wiederauflösung der Proben verwendete Chemikalien.

3.5.5. Massenspektrometrische Analysen

Für die massenspektrometrischen Analysen wurde in dieser Arbeit eine 1100 Hochflüssigkeitschromatografie – Anlage (high pressure liquid chromatography, HPLC-Anlage) an ein Bruker Impact II TOF – Massenspektrometer, welche von der *Brukers Hystar* 3.2. Software gesteuert wurde, gekoppelt. Die verwendete HPLC-Anlage enthielt ein Pumpmodul, einen gekühlten Autosampler sowie einen Entgaser. Für nachfolgende Messungen wurde die HPLC-Anlage auf den „normal flow“ - Modus gestellt.

Zuerst wurde der Autosampler mit einem 6-Wege-Ventil verbunden, welches zur Massenkalkulation des Massenspektrometers verwendet wurde. Für alle Verbindungen wurden 0.13 mm ID Kapillaren eingesetzt. Anschließend wurde ein 2.5 µl - Loop an das 6-Wege-Ventil geschlossen, welches wiederum an eine Spritzenpumpe und ein Entsorgungselement gekoppelt wurde. Mithilfe der Spritzenpumpe wurde das Loop mit einer 10 mM Natriumformiat - Lösung gefüllt. Hierdurch konnte eine interne Massenkalkulation ermöglicht werden. Zuletzt wurde das Ventil mit der Ionenquelle, in diesem Fall eine Elektrospray-Ionenquelle (ESI), verbunden.

Für Messungen im Positiv-Ionen-Modus wurde eine LC-MS-Methode ausgeführt, welche eine isokratische Auftrennung mit einer Pufferlösung aus 60% Acetonitril und 0.1% Ameisensäure ermöglichte. Eine isokratische Trennung bezeichnet dabei in der Chromatografie die Konstanzhaltung der Zusammensetzung des gewählten Laufmittels während der Trennung. Bei Messungen im Negativ-Ionen-Modus wurde eine Pufferlösung aus 5mM Ammoniumacetat pH9 in 60% Acetonitril verwendet.

Die Proben wurden mit einem Endplattenoffset von 500 V und einer Kapillarspannung von 3500 V im Negativmodus sowie 4500 V im Positivmodus ionisiert. Das Zerstäubergas lief dabei mit einer Flussrate von 9 Litern pro Minute, einer Temperatur von 210°C und einem Druck von 2 Bar in die Quelle.

Nach Injektion der Probe betrug die Laufzeit insgesamt 1,5 Minuten mit einer Flussrate von 150 µl pro Minute. Zur ersten Minute wurde zudem ein Kalibrationsabschnitt mit einer Dauer von zehn Sekunden miteingeschlossen. Das erste im Chromatogramm sichtbare Signal, welches auch als „injection peak“ bezeichnet wird, verzeichnete dabei die Injektion der Probe, während die Kalibration das zweite Signal, die „calibration peak“, aufwarf.

Eine Auflistung der für die Messungen angewendeten Geräte und Chemikalien zeigen Tabellen 10 und 11.

Produktname	Hersteller
Agilent Technologies 1100 HPLC system	Agilent Technologies; Santa Clara (CA), USA

Bruker Impact II TOF MS system	Bruker Corporation; Billerica (MA), USA
--------------------------------	---

Tabelle 10: Für massenspektrometrische Analysen verwendete Geräte.

Stoffbezeichnung	Summenformel	Bezugsquelle	CAS-Nummer
Ammonium Acetat Optima LC/MS	C ₂ H ₇ NO ₂	Fisher Chemical	631-61-8
Acetonitrile gradient grade for liquid chromatography LiChrosolv Reag. Ph Eur.	C ₂ H ₃ N	Merck KGaA, Darmstadt, D	75-05-8
Wasser, CHROMASOL LC-MS, Honeywell Riedel-de Haën	H ₂ O	Honeywell International Inc., Muskegon, MI, USA	7732-18-5
Natriumformiat	HCOONa	Merck KGaA, Darmstadt, D	141-53-7
Ammonia solution 32%, HiPerSolv Chromanorm for HPLC	NH ₃	VWR Merck	1336-21-6
Pierce Formic Acid, LC-MS Grade	CH ₂ O ₂	Thermo Fisher Scientific	64-18-6

Tabelle 11: Für massenspektrometrische Analysen verwendete Chemikalien.

Zur Datenerfassung wurde ein hochauflösendes Q-TOF-Massenspektrometer eingesetzt. Hierbei handelt es sich um ein sogenanntes Hybridmassenspektrometer, bei welchem ein Quadrupol-Massenanalysator an einen Flugzeit-Massenspektrometer gekoppelt wird. Dieses wurde auf den Full-Modus-geschaltet und umfasste eine Spannbreite von 500-900 m/z. Die Steuerung erfolgte mithilfe der Software *Bruker Compass 1.9*, die Einstellung der Massengenauigkeit wurde wiederum mithilfe der *Bruker Compass DataAnalysis 4.4* - Software ermöglicht. Hierzu wurde zuerst eine interne Kalibrierung unter Verwendung von Clustern im Natriumformat im ESI-Positiv - und ESI-Negativ - Modus durchgeführt. Zuletzt wurden die gewonnenen LC/MS-Datensätze kalibriert und zu CDF (computable document format) - Dateien exportiert.

Zur Übersicht der in dieser Arbeit verwendeten Geräteeinstellungen wird auf Tabelle 12 verwiesen.

ESI - Einstellungen	pos/ neg mode
----------------------------	---------------

Endplattenversatz	500V
Kapillare	3500V (neg)/ 4500V (pos)
Vernebler	2 Bar
Trockengas Flussrate	9 l/min
Trockengas Temperatur	210° C

Tabelle 12: Übersicht der verwendeten Geräteeinstellungen.

3.5.6. Datenprozessierung

Zur Prozessierung der LC-MS-Datensätze kam die *proFIA – Software* als R-Paket zum Einsatz, welche mithilfe eines hausinternen R-Skriptes ausgeführt wurde. Nach der Erkennung und Quantifizierung der Signale („peaks“) aus den Rohdaten und der Detektion der m/z-Merkmale („Features“) wurde ein sogenanntes „Alignment“ durchgeführt. Hierdurch konnte die Retentionszeit aller chromatografisch aufgetrennten Substanzen korrigiert werden, wodurch eine Gruppierung der erfassten Features und ein Vergleich ihrer Intensitäten über alle Messungen hinweg erleichtert wurde.

Als Ergebnis konnte eine Datentabelle generiert werden, welche die einzelnen Features mit ihren jeweiligen m/z - Werten und Intensitäten umfasste. Zur Annotierung der Features wurden die exakten Massen mit Daten aus einer Referenzdatenbank abgeglichen. Hierzu wurde die *Human Metabolome Database Version 4.0*, eine frei zugängliche Online Datenbank für menschliche Metaboliten, herangezogen. Bei einer Auflösung von >50.000 unseres Q-TOF-Massenspektrometers wurden die medianen m/z-Werte der Features mit einer Massenabweichung von 3 parts per million (ppm) in der Datenbank abgesucht. Die Zuordnung der Massen zu den jeweils in Frage kommenden Metaboliten erfolgte hierbei manuell. Berücksichtigt wurden nur Metaboliten, welche laut Datenbank auf der menschlichen Haut oder im Schweißsekret nachgewiesen werden können. Miteinbezogen wurden auch Verbindungen mikrobiellen Ursprungs, wobei nur die Stoffwechselprodukte von auf der Haut lebenden Mikroorganismen gewählt wurden.

Für spezifische Fragestellungen, beispielsweise bei Fragen zur Medikation, konnten einzelne ausgewählte m/z – Features isoliert untersucht werden.

Zur Optimierung der Datenqualität wurden mehrere Qualitätskontrollen („QC“), bestehend aus einem Gemisch aus allen Patientenproben, gemeinsam mit den Proben gemessen. Die unter 3.5.3. erwähnte QC-Verdünnungsreihe diente nebenbei zur Testung linearer Reaktionen der einzelnen metabolischen Features. Zur Entfernung falsch positiver Features, welche aus

den für die Hautabstriche verwendeten Wattestäbchen stammen, wurden die zum Zeitpunkt der Studie entnommenen Leerproben zur Blindwertkorrektur eingesetzt.

3.5.7. Statistische Analysen

Die statistische Auswertung erfolgte ausschließlich mithilfe der Software *Perseus* des Max-Planck-Instituts für Biochemie sowie der frei verfügbaren Online-Plattform *MetaboAnalyst*. Für diese Arbeit wurde *Perseus* in der Version 1.6.14.0. verwendet, für *MetaboAnalyst* die Version 5.0.

Zunächst wurden die Daten mit einer internen Datenbank verglichen und Substanzen, welche als Verunreinigungen wie beispielsweise Inhaltsstoffe von Kosmetika identifiziert werden konnten, entfernt. Des Weiteren wurden sowohl jene Metaboliten, welche innerhalb von einer Untersuchungsgruppe in weniger als 70% der Proben vorkamen, als auch die Leerproben und QC-Proben von der Analyse ausgeschlossen.

Zur Beantwortung der in Unterpunkt 2 erwähnten Fragestellungen wurden Zweistichproben-t-Tests durchgeführt, um signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Untersuchungsgruppen aufzudecken. Vor Durchführung der t-Tests wurden die Daten nach Medianzentrierung mit dem Logarithmus transformiert. Fehlende Werte wurden anschließend im Rahmen einer probabilistischen Imputation durch Zufallszahlen aus der Normalverteilung ersetzt.

Um die Wahrscheinlichkeit einer Alphafehler-Kumulierung durch die Testung multipler Hypothesen zu reduzieren, wurde zusätzlich eine Falscherkennungsrate (auf Englisch „False Discovery Rate“, kurz FDR) nach Benjamini-Hochberg von < 0.05 gewählt. Mithilfe dieser konnte der p-Wert entsprechend angepasst. Die Ergebnisse wurden anschließend mithilfe von Vulkanplots veranschaulicht.

Die für die PSD-Studie und DC-Studie durchgeführten t-Tests mitsamt der jeweils dazugehörigen Fragestellungen und Vergleichsgruppen werden getrennt in Tabelle 13 und 14 dargestellt.

Testnr.	Untersuchungsgruppe	Zeitpunkt	Fragestellung
1	Patienten vs. Kontrollprobanden	T1, T2, T3	Vergleich Patienten vs. Kontrollprobanden zu allen Untersuchungszeitpunkten
2	Patienten vs. Kontrollprobanden	T1	Vergleich Patienten vs. Kontrollprobanden zu Beginn der Schlafentzugsnacht (2.30 Uhr)
3	Patienten vs. Kontrollprobanden	T2	Vergleich Patienten vs. Kontrollprobanden am Morgen nach der Schlafentzugsnacht (7.00 Uhr)
4	Patienten	T1 vs. T2	Vergleich aller Patienten um 2.30 vs.

			7.00 Uhr
5	Patienten	T1 vs. T3	Vergleich aller Patienten um 2.30 vs. 18.00 Uhr
6	Patienten	T2 vs. T3	Vergleich aller Patienten um 7.00 vs. 18.00 Uhr
7	Kontrollprobanden	T0 vs. T2	Vergleich aller Kontrollprobanden um 7.00 Uhr ohne PSE (Kontrollnacht) vs 7.00 Uhr nach der Schlafentzugsnacht
8	Kontrollprobanden	T1 vs. T2	Vergleich aller Kontrollprobanden um 2.30 vs. 7.00 Uhr
9	Responder vs. Nonresponder	T1, T2, T3	Vergleich Responder vs. Nonresponder zu allen Untersuchungszeitpunkten
10	Responder vs. Nonresponder	T1	Vergleich Responder vs. Nonresponder zu Beginn der Schlafentzugsnacht (2.30 Uhr)
11	Responder vs. Nonresponder	T2	Vergleich Responder vs. Nonresponder am Morgen nach der Schlafentzugsnacht (7.00 Uhr)
12	Responder vs. Nonresponder	T3	Vergleich Responder vs. Nonresponder am Abend nach der Schlafentzugsnacht (18.00 Uhr)
13	Männer vs. Frauen	T1, T2, T3	Vergleich Männer vs. Frauen

Table 13: Durchgeführte Zweistichproben-t-Tests zur PSD-Studie. Zur Aufschlüsselung der Kürzel **T0** bis **T4**: **T0** = Abstrich bei den gesunden Kontrollprobanden nach der Kontrollnacht um 7.00 Uhr; **T1** = Abstrich zu Beginn der Schlafentzugsnacht um 2.30 Uhr bei Kontrollprobanden und Patienten; **T2** = Abstrich zu Ende der Schlafentzugsnacht um 7.00 Uhr bei Kontrollprobanden und Patienten; **T3** = Abstrich am Tag nach der Schlafentzugsnacht um 18.00 Uhr bei Patienten

Test nr.	Untersuchungsgruppe	Zeitpunkt	Psychopathologische Dimension	Fragestellung
1	Patienten	alle	Positiver Affekt (PANAS)	Vergleich Zunahme vs. Abnahme des Punktescores seit dem letzten Untersuchungszeitpunkt
2	Patienten	alle	Negativer Affekt (PANAS)	Vergleich Zunahme vs. Abnahme des Punktescores seit dem letzten Untersuchungszeitpunkt

3	Patienten	alle	Angstgefühle (DASS-21)	Vergleich Zunahme vs. Abnahme des Punktescores seit dem letzten Untersuchungszeitpunkt
4	Patienten	alle	Depression (DASS-21)	Vergleich Zunahme vs. Abnahme des Punktescores seit dem letzten Untersuchungszeitpunkt
5	Patienten	alle	Stress	Vergleich Zunahme vs. Abnahme des Punktescores seit dem letzten Untersuchungszeitpunkt
6	Patienten	alle	SCL-90	Vergleich Zunahme vs. Abnahme des Punktescores seit dem letzten Untersuchungszeitpunkt
7	Patients	alle	MADRS	Vergleich Zunahme vs. Abnahme des Punktescores seit dem letzten Untersuchungszeitpunkt
8	Patients	alle	BPRS	Vergleich Zunahme vs. Abnahme des Punktescores seit dem letzten Untersuchungszeitpunkt
9	Männer vs. Frauen	alle	alle	Vergleich Männer vs. Frauen
10	Patient TK1	T1 vs. T8	alle	Vergleich Beginn vs. Ende der Studie
11	Patient TK2	T1 vs. T8	alle	Vergleich Beginn vs. Ende der Studie
12	Patient TK3	T1 vs. T8	alle	Vergleich Beginn vs. Ende der Studie
13	Patient TK4	T1 vs. T8	alle	Vergleich Beginn vs. Ende der Studie
14	Patient TK5	T1 vs. T8	alle	Vergleich Beginn vs. Ende der Studie
15	Patient TK6	T1 vs. T8	alle	Vergleich Beginn vs. Ende der Studie

16	Patient TK7	T1 vs. T8	alle	Vergleich Beginn vs. Ende der Studie
17	Patient TK8	T1 vs. T8	alle	Vergleich Beginn vs. Ende der Studie

Table 14: Durchgeführte Zweistichproben-t-Tests zur DC-Studie. Zur Aufschlüsselung der Kürzel: **TK1** bis **TK8** sind die Pseudonyme der acht Patienten, welche an der Studie teilgenommen haben; als **T1** bis **T8** sind die acht Abstriche, welche bei den Patienten in regelmäßigen Abständen durchgeführt wurden. **T1** kennzeichnet dabei den ersten, **T8** den letzten Abstrich im Zeitraum von etwa vier Wochen.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Veränderungen des psychopathologischen Befindens und Veränderungen im Metabolitenprofil der Tagklinik-Patienten zu untersuchen, wurde zusätzlich zu den Zweistichproben-t-Tests eine Rangkorrelation nach Spearman durchgeführt. Hierbei wurde der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient r_s mit dem dazugehörigem p-Wert zur Bestimmung der statistischen Signifikanz der Korrelation berechnet. Auch hier wurde eine Adjustierung des p-Wertes mittels der Benjamini-Hochberg-Prozedur durchgeführt, um einer Kumulation von Alphafehlern durch multiple Testung entgegenzuwirken. Zur Visualisierung der Ergebnisse wurde eine Heatmap mithilfe von *MetaboAnalyst 5.0* erstellt.

Zur weiteren Erläuterung der Rolle der annotierten, signifikanten Metaboliten in den Stoffwechselkaskaden des menschlichen Körpers und die Zuordnung der Metaboliten zu ihren jeweiligen metabolischen Stoffwechselwegen wurde das *Pathway Analysis* Modul der Online Plattform *Metaboanalyst 5.0* eingesetzt. Dieses spezifisch für metabolomische Untersuchungen entwickelte Tool basiert auf Informationen der *KEGG* - Datenbank, welche im Rahmen dieser Arbeit unter anderem auch zur manuellen Zuordnung einiger Metaboliten zu ihren jeweilig dazugehörigen Stoffwechselwegen genutzt wurde.

Zuletzt wurde eine Hauptkomponentenanalyse (auch *Principal Component Analysis*, PCA) auf *MetaboAnalyst 5.0* durchgeführt, um den umfangreichen Metabolomik-Datensatz zu vereinfachen und einen Überblick über die Gesamtdatenverteilung zu gewähren. Durch dieses Verfahren konnte eine Vielzahl an Variablen auf eine kleine Anzahl möglichst aussagekräftiger Hauptkomponenten reduziert werden.

3.5.8. Annotierung der Metaboliten und ihre Zuordnung zu Stoffwechselkaskaden

Die Annotierung der gemessenen m/z-Werte wurde mithilfe der im Unterpunkt 3.7 bereits erwähnten Datenbank, der Human Metabolome Database Version 4.0, durchgeführt. Zu erwähnen ist dabei, dass dieser Prozess aufgrund der großen Datenmenge lediglich bei den Ergebnissen der t-Tests und der Korrelationsanalysen durchgeführt werden konnte.

Hierfür wurde nach der Eingabe der mittleren m/z-Werte der Ionen sowie nach der Anpassung

der erforderlichen Sucheinstellungen nach möglichen Metaboliten gesucht, welche die eingegebenen Massen darstellen könnten. Für die Fragestellung „Adduct Type“ wurde die Option „Unknown“ gewählt, womit keine Filterung der Addukte vorgenommen wurde. Nach Selektion des jeweils für die Messung verwendeten Modus wurde die Fehlergrenze für das Molekulargewicht bei 3 ppm (= Millionstel, engl. „parts per million“) angesetzt, wodurch eine positive oder negative Abweichung von höchstens 3 Millionstel des eingegebenen Wertes toleriert wurde. Für die Messungen wurde ein Bruker Impact II TOF MS - System verwendet, welches ein Auflösungsvermögen von >60.000 aufwies.

Die Identifikation der Features und somit die Zuordnung von Metaboliten zu den gemessenen Massen erfolgte manuell. Dabei wurden ausschließlich Metaboliten berücksichtigt, welche laut Informationen der Datenbank auf der menschlichen Haut gefunden werden können. Dazu gehörten Produkte des körpereigenen Stoffwechsels sowie des Stoffwechsels der Hautflora und Substanzen, welche über den Schweiß ausgeschieden werden. Für die Identifikation von Stoffwechselprodukten, welche vom Haut-Mikrobiom produziert wurden, wurde in Anlehnung an die Untersuchungsergebnisse der Autoren Findley et al. 2013, Loomis et al. 2021 und Grice und Segre 2011 eine Liste an häufig vertretenen Hautkommensalen erstellt. Letztere beschäftigten sich unter anderem auch mit der topografischen Verteilung von Bakterien auf unterschiedlichen Stellen der Haut. Oben genannte Liste findet sich im **Anhang 7** dieser Arbeit.

Zu erwähnen ist an dieser Stelle, dass eine eindeutige Identifikation eines Features selten möglich ist. Aus diesem Grund wurden vielen Massen mehrere verschiedene Metaboliten zugeordnet.

Zuletzt wurden auch Medikamente, welche während der Studie von den Patienten eingenommen wurden, und ihre Stoffwechselprodukte in den Annotationsprozess miteinbezogen. Durch diese Methode konnte ein erheblicher Anteil der gemessenen m/z-Werte identifiziert werden. Der genaue Prozentsatz, welcher im Verhältnis zur Gesamtzahl aller Werte annotiert werden konnte, wird nachfolgend in den Ergebnissen dargestellt.

Die anschließende Zuordnung der annotierten Metaboliten zu ihren Stoffwechselkaskaden erfolgte sowohl durch einen manuellen Vergleich der Daten mit den Datenbanken *SMPDB Version 2.0* (engl. „Small Molecule Pathway Database“) und *KEGG* (engl. „Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes“), als auch mithilfe der „Pathway Analysis“ – Funktion der *MetaboAnalyst* - Plattform.

4. Ergebnisse

4.1. PSD – Studie

4.1.1. Überblick mittels Hauptkomponentenanalyse

Insgesamt wurden in den 132 Abstrichproben der PSD-Studienteilnehmer 13162 Ionen detektiert. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass sowohl Isotopenpeaks, als auch die Bildung unterschiedlicher Addukte einzelner Moleküle in der Ionenquelle Faktoren sind, welche in die hohe Zahl gemessener Ionen einfließen. Die tatsächliche Anzahl der Features sollte nach Entfernung der Addukte sowie Isotopen deutlich geringer sein.

Um zunächst einen allgemeinen Überblick über die Verteilung des gesamten Datensatzes zu verschaffen und mögliche Zusammenhänge und Muster zwischen Metabolitenprofilen erkrankter Patienten sowie gesunder Kontrollprobanden erläutern, wurde eine Hauptkomponentenanalyse (engl. „Principal Component Analysis“, PCA) durchgeführt (siehe Abbildung 1). Hierbei wurden sämtliche im Verlauf der Studie gesammelten Hautabstrichproben beider oben genannten Untersuchungsgruppen, unabhängig vom Untersuchungszeitpunkt und somit ohne Berücksichtigung des Therapieeffektes des Schlafentzuges, in die Analyse miteinbezogen. Dies erlaubte eine grobe Beantwortung der Fragestellung, ob sich die Metabolitenprofile von den psychiatrisch erkrankten Patienten und Gesunden im Allgemeinen unterscheiden. Gleichzeitig sollte mithilfe der PCA erörtert werden, ob das Metabolom des einzelnen Individuums im Verlauf der unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkte stabil bleibt, oder drastischen Veränderungen unterliegt.

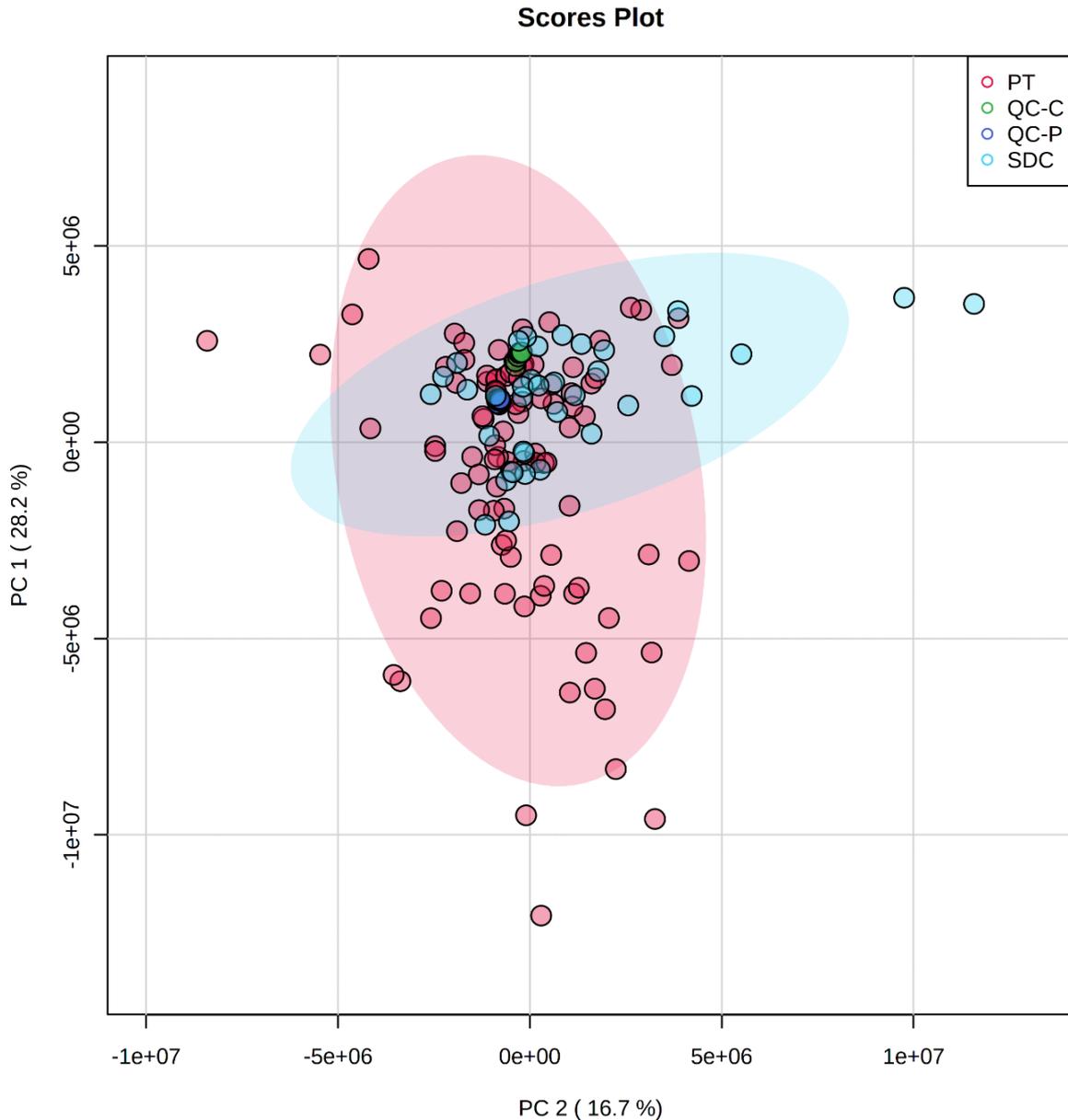


Abbildung 1: 2D Hauptkomponentenanalysen (PCA) - Scoreplot von Abstrichproben der Patienten (PT, rot) und gesunden Kontrollprobanden (SDC, hellblau). Auf den Achsen wird die Hauptkomponente 1 (PC 1) gegen die Hauptkomponente 2 (PC 2) aufgetragen. Jede einzelne Hautprobe ist als Punkt dargestellt, ihre Position ergibt sich aus den beiden Hauptkomponenten PC 1 und PC 2. Die Qualitätskontrolle der Patientenproben (QC-P) ist in dunkelblau, die der Kontrollprobanden (QC-C) in grün dargestellt. Es werden insbesondere die relativen Positionen der Proben zueinander betrachtet. Die flächigen Markierungen stellen die 95 % - Konfidenzintervalle der jeweiligen Gruppen dar. Auf eine Beschriftung der einzelnen Datenpunkte bzw. Patientenproben wurde zugunsten der Übersichtlichkeit verzichtet.

4.1.2. Zweistichproben t-Tests

4.1.2. a) Vergleich Patienten versus Kontrollprobanden

Im Rahmen des Zweistichproben t-Tests konnten insgesamt 424 signifikant unterschiedliche Features zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe eruiert werden. Zu beachten ist wieder, dass auch hier sämtliche Addukte in diese Zahl miteinfließen. Von dieser Gesamtsumme an Metaboliten konnten insgesamt 45 oder 10.6% annotiert werden (siehe Kuchendiagramm in Abbildung 2). Eine vollständige Liste der annotierten Metaboliten kann dem **Anhang 8** entnommen werden.

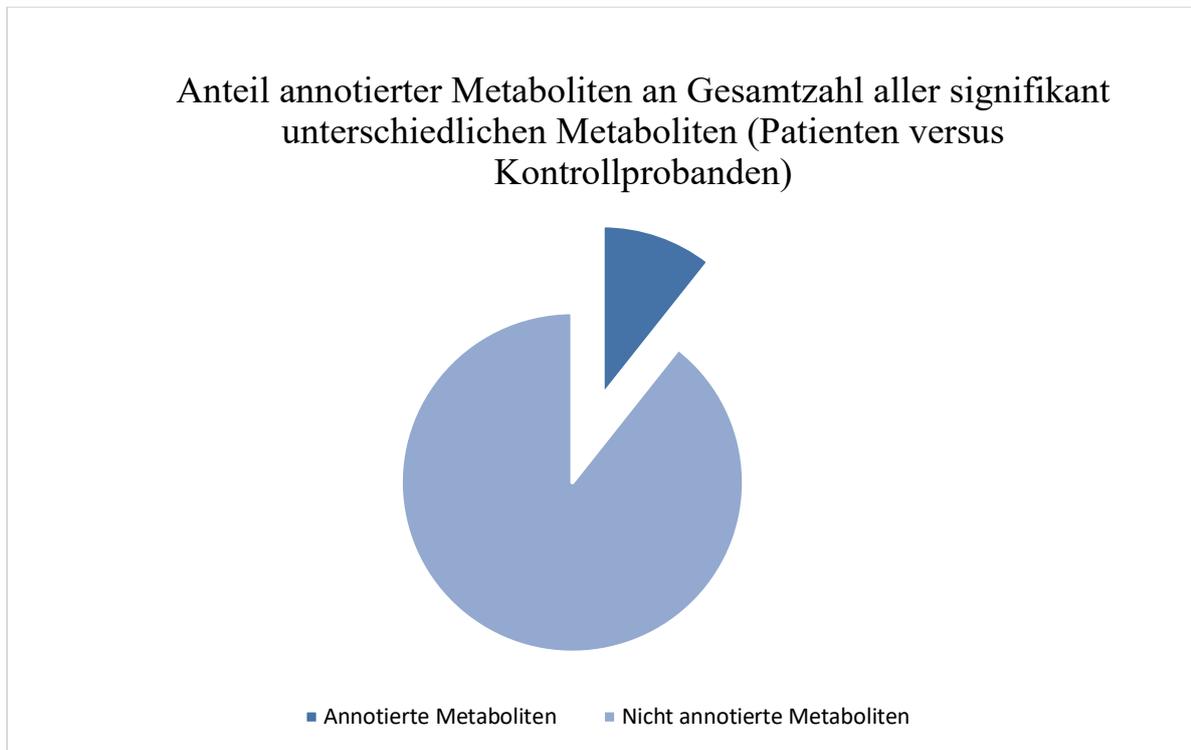


Abbildung 2: Kuchendiagramm mit Darstellung des Anteils der annotierten Metaboliten an der Gesamtanzahl aller im Zweistichproben t-Test errechneten, signifikant unterschiedlichen Metaboliten zwischen erkrankten Patienten und Kontrollprobanden.

Die visuelle Darstellung der Ergebnisse des Zweistichproben t-Tests in Form eines Vulkanplots sind Abbildung 3 zu entnehmen.

In nachfolgender Tabelle sind zudem die 20 signifikantesten Features in abnehmender Signifikanz aufgelistet. Hiervon konnten 2 annotiert werden.

Kürzel	mzMed	-log (p-Wert)	p-Wert	Difference	Metabolit
M164.12	164.1278	13.1234371	7.52598E-14	2.749969437	-
M472.36	472.368	11.5874283	2.58566E-12	-1.58899513	-
M466.41	466.41	10.5825629	2.61479E-11	-1.7785789	-
M422.38	422.3837	10.270631	5.36252E-11	-1.6518322	-
M316.28	316.2844	9.99508659	1.01138E-10	-2.33831463	-
M279.03	279.0301	9.93777624	1.15405E-10	-3.75878094	-
M510.43	510.4361	9.41657275	3.83202E-10	-1.66611188	-

M485.38	485.381	9.33263875	4.64902E-10	-1.90928092	-
M164.12	164.1277	9.20441133	6.24581E-10	2.022184649	-
M96.01	96.01515	9.09722089	7.99428E-10	-1.82766492	-
M237.02	237.028	8.72515038	1.883E-09	-1.59950777	-
M284.26	284.2678	8.71074939	1.94648E-09	-1.42145548	-
M292.03	292.0368	8.69246009	2.03021E-09	1.142350656	-
M389.29	389.291	8.67324112	2.12207E-09	-1.38761195	Caprinsäure
M302.26	302.2689	8.66017309	2.18689E-09	-1.61665917	-
M353.26	353.2668	8.58099125	2.62427E-09	-1.3174553	Stearinsäure
M254.99	254.9944	8.46319599	3.44195E-09	-1.56830975	-
M110.97	110.9755	8.09085611	8.1123E-09	-1.43885669	-
M516.39	516.394	8.00845915	9.80711E-09	-1.3007067	-
M282.25	282.2521	7.99250248	1.01741E-08	-1.56706427	-

Tabelle 15: Die Top 20 signifikantesten Ergebnisse des Zweistichproben t-Tests. Angegeben ist das Kürzel der Verbindung, der mittlere m/z-Wert, der negative Logarithmus des p-Wertes sowie der p-Wert selbst, die sog. „Difference“ und der annotierte Metabolit.

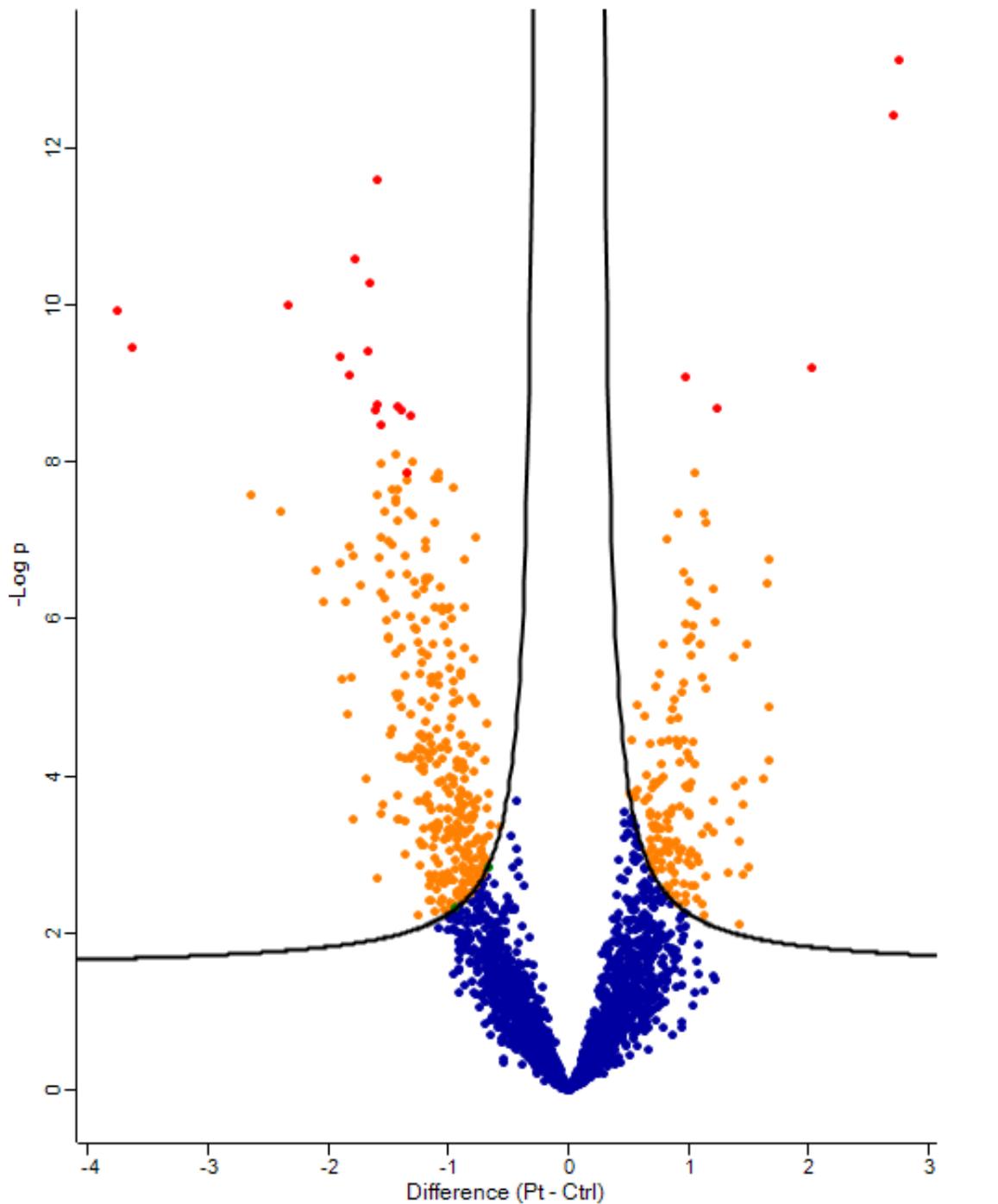


Abbildung 3: Darstellung der Ergebnisse des Zweistichproben t-Tests im Vulkanplot. Es wurde ein Vergleich zwischen Kontrollprobanden und Patienten durchgeführt. Die x-Achse stellt die sogenannte “Difference“ dar (definiert als die Differenz zwischen dem Mittelwert der Ausdruckswerte aller Patientenproben und dem Mittelwert der Ausdruckswerte aller Proben der Kontrollprobanden), die y-Achse den negativen Logarithmus des p-Wertes. Es wurde eine FDR von 0.05 gewählt und der p-Wert entsprechend angepasst. Die schwarze Kurve markiert die Grenze zwischen signifikanten und nicht signifikanten Ergebnissen nach der Korrektur des p-Wertes durch das Benjamini-Hochberg-Verfahren,

wobei die blau markierten Punkte die nicht signifikanten ($p > 0.05$), die orangenen Punkte die signifikanten ($p < 0.05$) und die roten Punkte die hoch signifikanten ($p < 0.01$) Ergebnisse darstellen.

Bei der Interpretation der Resultate waren neben der statistischen Signifikanz insbesondere auch die Stoffwechselkaskaden, an welchen die ermittelten Metaboliten üblicherweise beteiligt sind, und ihr Bezug zu psychiatrischen Erkrankungen von Interesse. In nachfolgender Tabelle 16 werden daher zusätzlich jene signifikanten Metaboliten aufgezählt, welche beispielsweise durch ihre Rolle in einer bestimmten Stoffwechselkaskade oder aufgrund Ergebnisse anderer Studien mit einer psychiatrischen Erkrankung in Verbindung gebracht werden können.

Difference	Metabolit	Kommentar
-1,3174553	Stearinsäure	Assoziation mit Schizophrenie (Yang et al. 2013, Xuan et al. 2011)
-1,8268212	Linolsäure	Assoziation mit Schizophrenie (Xuan et al. 2011)
-1,90277038	Ölsäure	Assoziation mit Schizophrenie (Xuan et al. 2011, Al Awam et al. 2015)
1,20765196 2	2-Aminobenzoessäure	beteiligt an Tryptophan-Stoffwechsel
1,48983632 9	Hydroxyphenyllactat	beteiligt an Tyrosin-Stoffwechsel
-0,79604312	Brenztraubensäure	beteiligt an Glutamat-Stoffwechsel (Neurotransmitter)
1,45439026 2	Norepinephrin	Beteiligt an der Katecholamin-Biosynthese sowie am Tyrosin-Stoffwechsel; Vorläufer von Epinephrin; Assoziation von Norepinephrin und Epinephrin mit Depression
-0,78208873	Palmitinsäure	Assoziation mit Schizophrenie (Xuan et al. 2011, Yang et al. 2013)
-0,8277917	3-Hydroxyanthranilsäure	Beteiligt an Tryptophan-Stoffwechsel; Tryptophan ist als Vorläufer von Serotonin mit Depression assoziiert
0,71607052 3	Gamma-Aminobuttersäure	inhibitorischer Neurotransmitter
-0,87048705	Ascorbinsäure	Beteiligung an Katecholamin-Biosynthese und Tyrosin-Stoffwechsel
	Fumarsäure	Beteiligung an Phenylalanin und Tyrosinstoffwechsel; Phenylalanin und Tyrosin sind Vorläufer von Dopamin
0,88205320 3	Beta-L-Arabinopyranose	gebildet von Mycobacterium smegmatis (Kommensale des Genitaltraktes)
	beta-D-arabinopyranose (-	gebildet von Debaryomyces (Hautkommensale)

	skin)	
0,97503516 9	Propionsäure	auch gebildet von Propionibacterium (Hautkommensale)
-1,25754898	L-Lactat	Assoziation mit Schizophrenie (Yang et al. 2013, Xuan et al. 2011, Cai et al. 2012)
	D-Lactat	Assoziation mit Schizophrenie (Fukushima et al. 2014), gebildet von Streptokokken und Corynebakterien (Hautkommensalen)
0,51262305 8	L-Leucin	Erhöhte Plasmaspiegel bei Schizophrenie (Bjerkenstedt et al. 1985)
	L-Isoleucin	Assoziation mit Schizophrenie (Bjerkenstedt et al. 1985, Do et al. 1995, Yang et al. 2013)
0,52731859 2	Acetylcholine	Neurotransmitter
-0,85948904	Alpha-Linolensäure	Erhöhte Plasmaspiegel bei Depression (Sublette et al. 2011)
-1,10055041	Vanillylmandelsäure	Abbauprodukt von Noradrenalin, beteiligt an Tyrosin-Stoffwechsel
0,72606534 5	L-Lysin	Erhöhte Plasmaspiegel bei Schizophrenie (Bjerkenstedt et al. 1985)

Tabelle 16: Aufgelistet sind jene annotierten Metaboliten, welche aufgrund ihren Bezugs zu psychiatrischen Erkrankungen von besonderem Interesse sind. Die Difference drückt die „Stärke“ der Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden an: Je höher oder niedriger der Wert, desto größer die Differenz zwischen beiden Untersuchungsgruppen; ein negativer Wert bedeutet ein Überwiegen des Metaboliten in der Kontrollgruppe, während ein positiver Wert auf eine vermehrte Expression in der Patientengruppe hinweist.

Zuletzt wurde mit allen signifikanten Ergebnissen des Zweistichprobentests, welche annotiert werden konnten, eine *Pathway Analysis* mithilfe des Metaboanalyst-Tools durchgeführt. Diese kombiniert eine Anreicherungsanalyse, welche eine Erfassung kohärenter Muster vordefinierter Substanzmengen in den erhobenen Daten erlaubt, mit einer Topologieanalyse, welche die Identifikation der für unsere Studienbedingungen relevantesten Stoffwechselwege ermöglicht. Nach Eingabe oben genannter Metaboliten erfolgte ein Abgleich unserer Daten mit der Datenbank der genannten Plattform, welche aktuell Informationen über 80 verschiedene menschliche Stoffwechselkaskaden beinhaltet. Um zu erörtern, ob unsere Metaboliten signifikant mit einem bestimmten Stoffwechselweg assoziiert sind oder ob es sich im Falle einer Häufung von Substanzen, welche einem bestimmten Stoffwechselweg angehören, um einen bloßen Zufall handelt, wurde eine sog. „Over Representation Analysis“ mithilfe des Hypergeometrischen Tests durchgeführt. Da Metaboliten abhängig von ihrer Position innerhalb einer Stoffwechselkaskade bei Herauf- und Herabregulierung unterschiedliche Auswirkungen auf die jeweilige Kaskade haben können, wurde zusätzlich die sogenannte „betweenness centrality“-Funktion selektiert. Mithilfe dieser wurde die sogenannte „Wichtigkeit“ der Verbindungen, welche von ihrem Einfluss auf den zugehörigen

Stoffwechselweg abhängig ist, kalkuliert. Hierdurch wurde ein sogenannter „Pathway Impact“ errechnet, welcher sich durch die Addition der „Wichtigkeitmaße“ jedes gematchten Metaboliten und anschließender Dividierung des Ergebnisses mit den „Wichtigkeitsmaßen“ aller Metaboliten im jeweiligen Stoffwechselweg ergibt. Hierbei handelte es sich um eine prozentuelle Angabe, wobei der maximale Wert bei 1 liegt.

In Tabelle 17 befindet sich ein Auszug der Ergebnisse der Pathway-Analyse. Aufgelistet sind die Stoffwechselwege mit den meisten „Hits“.

Stoffwechselweg	Total	Hits	p-Wert	FDR	Impact
Biosynthese von ungesättigten Fettsäuren	36	6	0.0033689	0.14886	0
Aminoacyl-tRNA Biosynthese	48	6	0.014192	0.29803	0
Pyruvat Metabolismus	22	4	0.012293	0.29803	0.29082
Glykolyse / Gluconeogenese	26	4	0.022107	0.3095	0.10149
Glycin, Serin und Threonin Metabolismus	33	4	0.048444	0.58132	0.24577
Arginine und Prolin Metabolismus	38	4	0.074643	0.78375	0.1427
Tyrosin Metabolismus	42	4	0.099854	0.8651	0.1145
Biosynthese von Valin, Leucin und Isoleucin	8	3	0.0035443	0.14886	0
Arginin Biosynthese	14	3	0.019171	0.3095	0.30457
Alanin, Aspartat und Glutamat Metabolismus	28	3	0.11329	0.8651	0.08894
Glutathion Metabolismus	28	3	0.11329	0.8651	0.35178
Histidin Metabolismus	16	2	0.14617	1	0.31147
Citratzyklus	20	2	0.20815	1	0.07615
Propanoat Metabolismus	23	2	0.25624	1	0
Galactose Metabolismus	27	2	0.32061	1	0.02924
Porphyrin und Chlorophyll Metabolismus	30	2	0.36812	1	0.02799
Glyoxylat und Dicarboxylat Metabolismus	32	2	0.39911	1	0.10582
D-Arginin und D-Ornithin Metabolismus	4	1	0.15989	1	0
Linolsäure Metabolismus	5	1	0.19576	1	1
Ascorbat und Aldarat Metabolismus	8	1	0.29455	1	0
Biotin Metabolismus	10	1	0.35366	1	0

Tabelle 17: Aufgelistet sind von links bis rechts: die Stoffwechselwege, die Gesamtanzahl aller im jeweiligen Stoffwechselweg enthaltenen Metaboliten, die Anzahl unserer annotierten Metaboliten, welche am angegebenen Stoffwechselweg beteiligt sind („hits“), der p-Wert und der nach der Benjamini-Hochberg-Methode adjustierte p-Wert („FDR“), sowie der *Pathway Impact*, welcher im Rahmen der Topologie-Analyse errechnet wurde. Dick hervorgehoben sind jene Stoffwechselwege, deren Aktivität nachweislich einen Zusammenhang mit Depressivität aufweisen könnten. Der p-Wert bzw. FDR ist hierbei von geringer Bedeutung, da dieser bei der geringen Anzahl annotierter Metaboliten erwarteterweise erhöht ist; primär stehen die Stoffwechsellkaskaden sowie die Anzahl der annotierten Metaboliten, welche an ihnen beteiligt sind, im Fokus.

4.1.2. b) Vergleich unterschiedlicher Untersuchungszeitpunkte innerhalb eines Schlafentzuges

Ähnlich wie im letzten Unterkapitel wurden Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden, dieses Mal jedoch zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Schlafentzuges, darunter Beginn (T1) und Ende (T2) der Nacht, untersucht; Jedoch wurde auch ein Vergleich zwischen Beginn (T1) und Ende der Schlafentzugstherapie (T2, bei Patienten auch T3) innerhalb beider Untersuchungsgruppen durchgeführt, um auch kurzfristige Veränderungen im Metabolitenprofil im Verlauf der Nacht und bei Möglichkeit auch am darauffolgenden Tag bei Patienten oder Probanden zu erfassen. Bei den Kontrollprobanden erfolgte zusätzlich ein Hautabstrich nach einer normal durchgeschlafenen Nacht (T0), welcher dem nach einer durchwachten Nacht (T2) entnommenen Hautabstrich gegenübergestellt wurde.

Bezüglich der ersteren Fragestellung konnten insgesamt 93 Verbindungen (siehe Tabelle 18) detektiert werden, welche bereits bei Beginn der Schlafentzugsnacht signifikant zwischen Patienten- und Kontrollgruppe verändert waren. Von diesen konnten fünf annotiert werden, darunter Caprinsäure, L-Isoleucin oder L-Leucin, N-Acetylgalactosamin, Ölsäure und Stearinsäure.

Kürzel	mzMed	-log(p-Wert)	p-Wert	Difference	Metabolit
M254.99	254,99443	6,3371728	4,60E-07	-2,287033	-
M96.01	96,01515	6,2199969	6,03E-07	-2,651947	-
M292.03	292,03677	5,4069127	3,92E-06	1,4050268	-
M262.02	262,0255	5,3240699	4,74E-06	1,0798551	-
M164.12	164,12761	5,2135114	6,12E-06	3,0674901	-
M173.01	173,01205	5,195117	6,38E-06	-2,527986	-
M280.23	280,23649	5,1360989	7,31E-06	-1,636644	-
M148.00	148,00028	5,1146954	7,68E-06	-1,035154	-
M164.12	164,1278	5,0724499	8,46E-06	2,9505228	L-Isoleucine / L-Leucine
M155.02	155,02899	4,8074457	1,56E-05	-2,955396	-

Tabelle 18: Auszug der Ergebnisse mit den Top 10 signifikantesten Metaboliten im Vergleich Patienten versus Probanden zu Beginn des Schlafentzuges (T1).

Signifikante Unterschiede zwischen beiden Untersuchungsgruppen konnten auch am Ende der Schlafentzugsnacht aufgedeckt werden. Hierbei wurde eine Gesamtanzahl an 22 Metaboliten gefunden, wovon drei annotiert wurden: Hydroxyphenyllactat, L-Isoleucin oder L-Leucin sowie Ölsäure. Insbesondere das Hydroxyphenyllactat ist hier von besonderem Interesse, da dieses als Zwischenprodukt des Tyrosin-Stoffwechsels indirekt mit Dopamin verlinkt ist, welches bekannterweise eine fundamentale Rolle bei depressiven Erkrankungen einnimmt.

Kürzel	mzMed	-log(p-Wert)	p-Wert	Difference	Metabolit
M265.11	265,117831	8,1392264	7,26E-09	2,6750817	Hydroxyphenyllactic acid
M279.03	279,030137	5,5179101	3,03E-06	-4,729317	-
M164.12	164,127799	5,2918644	5,11E-06	3,1114221	L-Isoleucine / L-Leucine
M276.04	276,04041	5,1738866	6,70E-06	1,4246672	-
M282.25	282,252101	4,7358372	1,84E-05	-1,810489	-
M164.12	164,127611	4,6743209	2,12E-05	2,850146	-
M316.28	316,284427	4,6350218	2,32E-05	-2,874272	-
M262.02	262,025498	4,6211071	2,39E-05	1,0035752	-
M197.56	197,560228	4,5734771	2,67E-05	-1,378637	-
M174.53	174,53388	4,3996626	3,98E-05	-1,224807	-

Tabelle 19: Top 10 signifikanteste Metaboliten im Vergleich Patienten versus Probanden am Ende des Schlafentzuges.

Die Stoffwechselwege, an welchen alle in Unterpunkt 4.1.2. b) erläuterten, annotierten Metaboliten beteiligt sind, sind in nachfolgender Tabelle 20 dargestellt.

Metabolit	Stoffwechselweg
Caprinsäure	Beta - Oxidation sehr langkettiger Fettsäuren
	Fettsäuresynthese
	Lipidmetabolismus
N-Acetylgalactosamin	kein spezifischer Stoffwechselweg
Ölsäure	Lipidmetabolismus

Stearinsäure	Mitochondriale Beta-Oxidation von sehr langkettigen gesättigten Fettsäuren
	Plasmalogensynthese
	Lipidmetabolismus
	Fettsäuremetabolismus
Hydroxyphenylmilchsäure	Tyrosinmetabolismus
L-Isoleucin/L-Leucin	Abbau von Valin, Leucin und Isoleucin

Tabelle 20: Annotierte Metaboliten aller unter 4.1.2. b) erwähnten Tests und die Stoffwechselwege, an welchen sie beteiligt sind.

In Rahmen der Verlaufskontrolle konnten beim Vergleich von Startpunkt sowie Ende eines Schlafentzuges lediglich innerhalb der Patientengruppe Unterschiede von Signifikanz eruiert werden. Hierbei zeigten sich sieben Verbindungen in den Hautabstrichen, welche zwischen Anfang (T1) und dem der schlaflosen Nacht folgendem Tag (T3) verändert waren. Eine Annotation dieser bleibt jedoch erfolglos. Interessanterweise zeigten sich dagegen in den Kontrollgruppen weder in Hinsicht auf den zeitlichen Verlauf, noch im Vergleich zwischen durchwachter und durchschlafener Nacht nennenswerte Veränderungen.

Eine komplette Auflistung aller annotierten Ergebnisse sind unter **Anhang 9** zu finden.

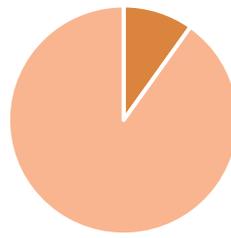
4.1.2. c) Vergleich zwischen Therapie-Respondern und Nonrespondern

Es wurde nach Unterschieden zwischen Therapie-Respondern sowie Non-Respondern gefahndet. Hierbei zeigten sich zwei Verbindungen signifikant zwischen oben genannten Gruppen verändert, welche jedoch nicht annotiert werden konnten.

4.1.2. d) Vergleich zwischen Männern und Frauen

Ein Nebenthema der Studie stellten die metabolomischen Differenzen zwischen unseren männlichen und weiblichen Studienteilnehmern dar. Im Vergleich der beiden Geschlechtergruppen miteinander, wobei sowohl Patienten, als auch Kontrollprobanden in die Analyse miteinbezogen wurden, wurden insgesamt 599 Verbindungen gefunden, in welchen sich beide Geschlechter signifikant unterscheiden. Eine Annotation konnte bei 59 der Substanzen erfolgen.

Anteil der annotierten Metaboliten an allen signifikant unterschiedlichen Metaboliten im Vergleich Männer versus Frauen



■ Annotierte Metaboliten ■ Nicht annotierte Metaboliten

Abbildung 4: Kuchendiagramm mit Veranschaulichung des Anteils der annotierten Metaboliten an der Gesamtanzahl aller im Zweistichproben t-Test errechneten, signifikant unterschiedlichen Metaboliten zwischen Männern und Frauen.

Die Ergebnisse des Zweistichproben t-Tests sind in Abbildung 5 in Form eines Vulkanplots dargestellt.

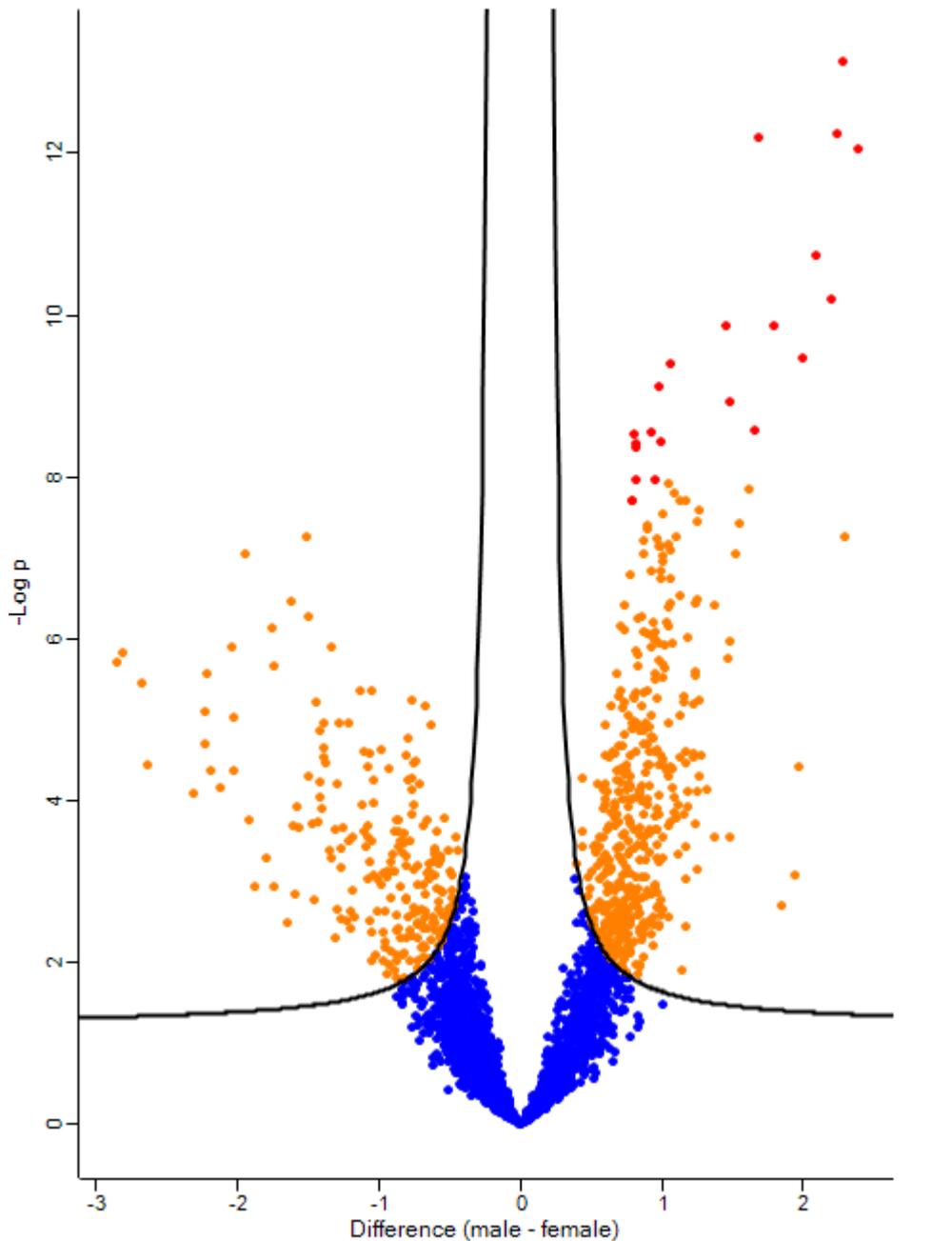


Abbildung 5: Darstellung der Ergebnisse des Zweistichproben t-Tests beim Vergleich Männer versus Frauen im Vulkanplot. In die Analyse wurden sowohl die Daten von Patienten, als auch von den Kontrollprobanden miteinbezogen.

Auf der x-Achse ist wieder die *Difference* zwischen Männern und Frauen aufgetragen, auf der y-Achse der negative Logarithmus des p-Wertes. Es wurde eine FDR von 0.05 gewählt. Die schwarze Kurve markiert die Grenze zwischen signifikanten und nicht signifikanten Ergebnissen nach der Korrektur des p-Wertes durch das Benjamini-Hochberg-Verfahren, wobei die blau markierten Punkte die nicht signifikanten ($p > 0.05$), die orangenen Punkte die signifikanten ($p < 0.05$) und die roten Punkte die hoch signifikanten ($p < 0.01$) Ergebnisse darstellen.

In nachfolgender Tabelle sind zudem die 20 signifikantesten Features in abnehmender Signifikanz aufgelistet. Hiervon konnten 2 Metaboliten annotiert werden. Für die Sichtung aller Annotationen wird an dieser Stelle auf **Anhang 10** verwiesen.

Kürzel	mzMed	-log (p-Wert)	p-Wert	Difference	Metabolit
M254.22	254,2208562	13,13977773	7,24807E-14	2,279713888	-
M267.23	267,2331584	12,24691575	5,66349E-13	2,23210527	-
M253.21	253,2174307	12,06178587	8,67389E-13	2,380996719	-
M276.03	276,0393714	9,862223675	1,37333E-10	1,448601842	-
M269.24	269,2487323	9,86045163	1,37895E-10	1,789313285	-
M125.52	125,5289913	9,392731202	4,04826E-10	1,066296165	-
M87.09	87,09979121	9,11813168	7,61848E-10	0,976227513	-
M387.27	387,2760195	8,941274574	1,14479E-09	1,474386974	-
M239.20	239,2017687	8,574358353	2,66466E-09	1,651074638	-
M91.01	91,01797649	8,555399468	2,78356E-09	0,92469564	-
M111.53	111,5313063	8,529109851	2,95726E-09	0,797170899	-
M130.08	130,0862284	8,435600141	3,66775E-09	0,986287448	-
M105.01	105,0153608	8,408228384	3,90635E-09	0,811249529	-
M255.02	255,0288578	8,368945814	4,27616E-09	0,821810924	-
M274.14	274,1406836	7,962646398	1,08982E-08	0,946085284	-
M83.02	83,02917842	7,957107084	1,10381E-08	0,815339453	-
M166.08	166,0862308	7,932925796	1,16701E-08	1,052485393	L-Phenylalanin
M136.07	136,0756393	7,796046581	1,59939E-08	1,092071194	-
M147.11	147,1129078	7,720547361	1,90306E-08	1,168342576	L-Lysin
M131.05	131,0528178	7,719473533	1,90777E-08	0,794532845	-

Tabelle 21: Ein Auszug der Ergebnisse des Zweistichproben t-Tests beim Vergleich Männer versus Frauen. Es sind die 20 signifikantesten Features aufgelistet, zwei davon konnten annotiert werden.

Eine Pathway Analysis wurde auch hier mit allen 59 annotierten Substanzen durchgeführt. Die Stoffwechselwege, an welchen diese Metaboliten am stärksten beteiligt sind, sind in nachfolgender Tabelle aufgelistet.

Stoffwechselweg	Total	Hits	p-Wert	FDR	Impact
Aminoacyl-tRNA Biosynthese	48	17	3,12E-10	2,62E-08	0.16667
Alanin, Aspartat und Glutamat Metabolismus	28	8	2,69E-02	0.00010249	0.6234
Arginin	14	6	3,66E-02	0.00010249	0.40609
Histidin Biosynthese	16	5	0.00015191	0.0025522	0.53278
Arginin und Proline Metabolismus	38	5	0.0096059	0.1001	0.35927
Pyrimidin Metabolismus	39	5	0.010725	0.1001	0.10898
Valin, Leucin und Isoleucin	8	4	8,96E-01	0.0018806	0

Biosynthese					
Glyoxylat und Dicarboxylat Metabolismus	32	4	0.024377	0.18616	0.07408
Glycin, Serin and Threonin Metabolismus	33	4	0.027023	0.18916	0.21707
D-Glutamin und D-Glutamat Metabolismus	6	3	0.00078466	0.010985	1
Glutathion Metabolismus	28	3	0.074035	0.44421	0.02675
Cystein und Methionin Metabolismus	33	3	0.10905	0.53885	0.1263
Biosynthese von ungesättigten Fettsäuren	36	3	0.13264	0.59232	0
Valin, Leucin und Isoleucin Biosynthese	40	3	0.16658	0.59232	0
Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan Biosynthese	4	2	0.0070875	0.08505	1
Stickstoffmetabolismus	6	2	0.016924	0.14216	0
Phenylalanin Metabolismus	10	2	0.046352	0.29951	0.35714
Butanoat Metabolismus	15	2	0.096647	0.5074	0.03175
Nicotinat und Nicotinamid Metabolismus	15	2	0.096647	0.5074	0.1943
Pantothenat und CoA Biosynthese	19	2	0.14401	0.59232	0
Citratzyklus	20	2	0.15652	0.59232	0.12019
Beta-Alanin Metabolismus	21	2	0.16923	0.59232	0
Porphyrin und Chlorophyll Metabolismus	30	2	0.28845	0.93191	0.02799
Aminozucker and Nukleotidzucker Metabolismus	37	2	0.38093	1	0
Tryptophan Metabolismus	41	2	0.43168	1	0.23722
Tyrosin Metabolismus	42	2	0.44404	1	0.16435
Purin Metabolismus	65	2	0.68238	1	0

Tabelle 22: Von links nach rechts: Betroffene Stoffwechselwege; die Gesamtanzahl aller im jeweiligen Stoffwechselweg enthaltenen Metaboliten; die Anzahl unserer annotierten Metaboliten, welche am angegebenen Stoffwechselweg beteiligt sind („hits“); der p-Wert und der nach der Benjamini-Hochberg-Methode adjustierte p-Wert („FDR“); der *Pathway Impact*, welcher im Rahmen der Topologie-Analyse errechnet wurde. Aufgelistet sind die Stoffwechselwege mit der höchsten Anzahl an „hits“.

4.1.3. Medikamente in Skin Swabs

Hierbei wurde gezielt im gesamten Datensatz der Patienten und Probanden nach Medikamenten, welche von den Studienteilnehmern hauptsächlich oral eingenommen wurden, sowie ihren Stoffwechselprodukten gesucht. Eine Detektion der oben genannten Substanzen in unseren Hautproben war jedoch nicht möglich.

4.2 Tagklinik -Studie

4.2.1. Überblick mittels Hauptkomponentenanalyse

Insgesamt konnten 63 Abstrichproben von den Patienten der Tagklinik gewonnen werden. Hiervon konnten mitsamt Isotopen sowie Addukten 7787 Verbindungen detektiert werden. Um einen Überblick über die Verteilung des Datensatzes zu ermöglichen, wurde auch hier eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt, in welcher die Daten aller im Verlauf der Studie entnommenen Hautabstriche miteinbezogen wurden. In nachfolgender Grafik werden die Ergebnisse in einem 2D-PCA-Scoreplot visualisiert.

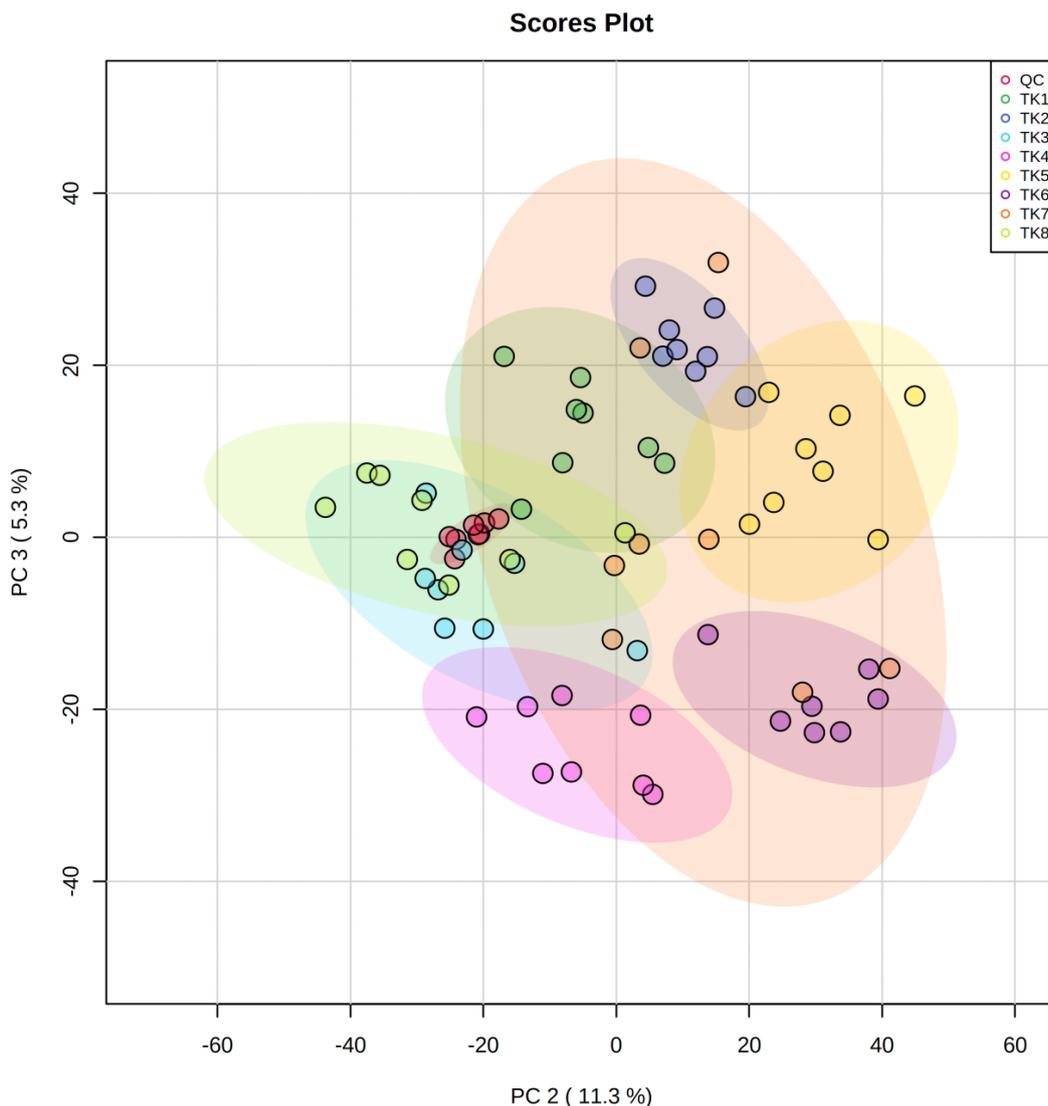


Abbildung 6: 2D Hauptkomponentenanalysen (PCA) - Scoreplot von jenem Datensatz, der aus den Abstrichproben aller Studienteilnehmer aus der Tagklinik des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie gewonnen wurde. Jeder Punkt repräsentiert eine Abstrichprobe. Die Patientenzugehörigkeit der Proben bzw. Datenpunkte wird durch die unterschiedliche Farbcodierung und der Legende oben rechts verdeutlicht. (Letztere zeigt die Pseudonyme der Patienten an, wobei TK1 für Studienteilnehmer Nummer 1 usw. steht). Die Position der Datenpunkte ergibt sich aus den beiden Hauptkomponenten PC 1 und PC 2, welche auf der x- und y-Achse gegeneinander aufgetragen sind. Die Qualitätskontrollen der Proben sind rot markiert (QC). Die flächigen Markierungen stellen die 95 %-Konfidenzintervalle der jeweiligen Gruppen dar. Auf eine detaillierte Beschriftung der einzelnen Datenpunkte bzw. Patientenproben mit Angabe des Zeitpunkts der Probeentnahme wurde zugunsten der Übersichtlichkeit verzichtet.

4.2.2. Erfassen von Zusammenhängen mithilfe der Spearman'schen Rangkorrelation

Mitunter wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman zur Identifikation potentieller Biomarker oder Metaboliten, welche einen möglichen Zusammenhang mit den errechneten Fragebögen-Scores aufweisen und somit indirekt die psychische Verfassung der Patienten reflektieren, angefertigt.

Hierbei errechnete sich eine Gesamtsumme an 6017 Substanzen mit signifikanter ($FDR < 0.05$) Korrelation zu mindestens einer der psychopathologischen Rating-Skalen. Insgesamt konnten 291 Stoffwechselprodukte annotiert werden.

Nachfolgende Abbildung zeigt die Top 45 signifikantesten Ergebnisse der Spearman'schen Rangkorrelation in Form einer Heatmap.

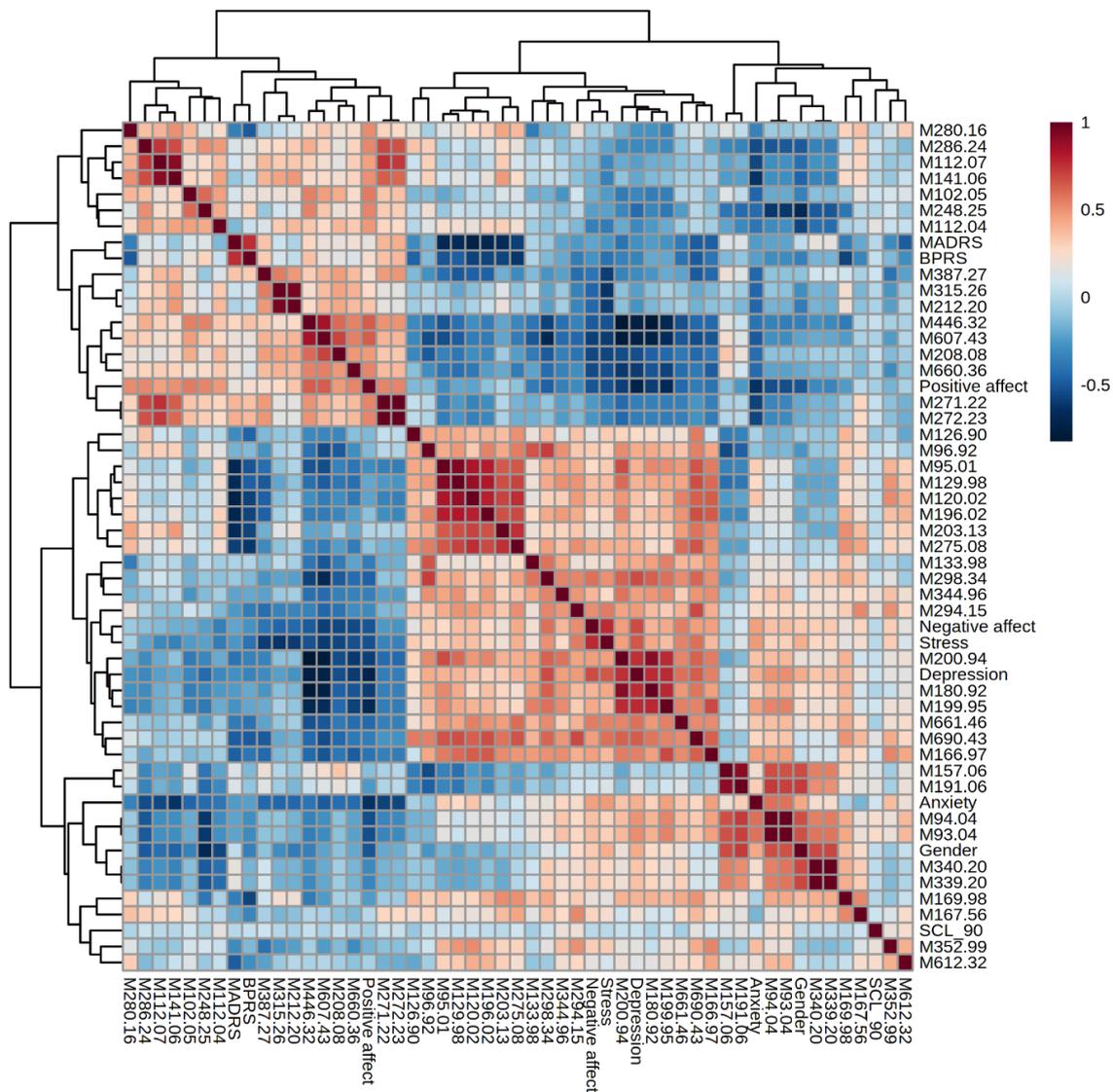


Abbildung 7: Dargestellt sind die Top 45 signifikantesten Ergebnisse der Spearman'schen Korrelationsanalyse. Auf den beiden Achsen sind einerseits die Kürzel der Metaboliten (erkennbar am Anfangsbuchstaben M, bspw. M612.32) aufgetragen, andererseits die Bezeichnungen der Rating-Skalen. Die Wertigkeit der Korrelation wird mithilfe von Farben veranschaulicht, wobei die rote Farbe für eine positive Korrelation, die blaue Farbe für eine negative Korrelation spricht. Die Helligkeit der Farben schlüsseln die Intensität der Korrelation auf; je dunkler der Farbton, desto stärker ist die bestehende Korrelation.

Kürzel	Mzmed	p-Wert	ρ	Ratingskala	Metabolit
M93.04	93,04571838	6,15E-11	0,711822	Positiver Affekt	
M94.04	94,04899466	1,64E-10	0,700606	Positiver Affekt	
M102.05	102,0559995	2,14E-10	0,697444	Positiver Affekt	

M112.04	112,0404532	2,33E-10	0,696444	Positiver Affekt	
M133.98	133,9807743	2,96E-10	0,69357	Positiver Affekt	
M298.34	298,3469316	3,34E-07	0,591323	Negativer Affekt	
M607.43	607,4351	4,68E-07	-0,585385	Negativer Affekt	
M661.46	661,4650576	2,10E-06	0,557276	Negativer Affekt	
M208.08	208,0828153	2,45E-06	-0,554168	Negativer Affekt	
M660.36	660,3637388	3,31E-06	-0,548206	Negativer Affekt	
M271.22	271,2279874	7,97E-13	-0,755911	Ängstlichkeit	
M272.23	272,2313578	8,64E-12	-0,732814	Ängstlichkeit	
M112.07	112,0758624	3,24E-11	-0,718896	Ängstlichkeit	Pyridin/Phenol
M141.06	141,0658037	2,51E-10	-0,695526	Ängstlichkeit	
M286.24	286,2467	9,37E-10	-0,679248	Ängstlichkeit	
M315.26	315,2640899	1,60E-07	-0,604005	Stress	
M212.20	212,2011821	3,06E-07	-0,592875	Stress	
M387.27	387,2765496	3,47E-07	-0,590681	Stress	
M607.43	607,4351	5,81E-07	-0,581476	Stress	
M269.04	269,043102	6,29E-07	0,58005	Stress	
M294.15	294,1565852	2,76E-17	0,832478	SCL_90	
M166.97	166,9781502	4,58E-17	0,829412	SCL_90	
M612.32	612,321376	1,75E-16	0,820987	SCL_90	
M352.99	352,9962	2,60E-16	0,818399	SCL_90	
M344.96	344,9601355	1,16E-15	0,808263	SCL_90	
M120.02	120,0252972	3,01E-09	-0,663913	MADRS	Phosphoglycolsäure

M196.02	196,0295917	5,42E-09	-0,655813	MADRS	
M203.13	203,1396381	5,46E-09	-0,655704	MADRS	
M95.01	95,01299714	6,61E-09	-0,653032	MADRS	
M129.98	129,9899977	1,08E-08	-0,646035	MADRS	
M169.98	169,9862494	5,65E-09	-0,655237	BPRS	
M275.08	275,0885	2,50E-07	-0,596373	BPRS	
M126.90	126,9049267	7,58E-07	-0,576612	BPRS	
M280.16	280,166	1,74E-06	-0,560948	BPRS	
M167.56	167,5629247	2,78E-06	-0,551674	BPRS	
M191.06	191,067432	1,16E-11	0,729782	Geschlecht	
M339.2	339,2001877	1,84E-10	0,699224	Geschlecht	
M340.2	340,2034411	3,36E-10	0,692034	Geschlecht	
M248.25	248,2585447	5,20E-10	-0,686675	Geschlecht	
M157.06	157,0617957	5,21E-10	0,686642	Geschlecht	

Tabelle 24: Auflistung der in Abbildung 7 abgebildeten Metaboliten. Von links nach rechts sind Kürzel der Metaboliten, das mittlere Masse-zu-Ladungs-Verhältnis, der p-Wert, das Spearman'sche Rho (dieses entsprechend den Ergebnissen der Heatmap farbcodiert), die betroffene Rating-Skala sowie die zugehörige Annotation aufgelistet.

Die in der oben aufgeführten Korrelationsanalyse resultierenden Ergebnisse stellen Verbindungen dar, die mit den bei den Tagklinik-Patienten angewandten Fragebögen-Scores positiv oder negativ korrelieren.

Nachfolgend werden in Tabelle 25 Metaboliten von speziellem Interesse aufgelistet, welche aufgrund ihrer zentralen Rolle im ZNS, ihrer Beteiligung an relevanten Stoffwechsellaskaden oder ihrer nachweislichen Assoziation mit bestimmten psychiatrischen Erkrankungen an dieser Stelle hervorgehoben werden.

Psychopathologischer	Spearman's Rho	Metabolit	Kommentar
-----------------------------	-----------------------	------------------	------------------

Parameter			
Positiver Affekt	-0,0154601	Ascorbinsäure	beteiligt an Katecholamin-Biosynthese und Tyrosin-Stoffwechsel
Positiver Affekt	0,0131404	L-Histidin	Erniedrigter Plasmaspiegel bei Schizophrenie (Bjerkenstedt et al. 1985)
Positiver Affekt	-0,010702	L-Lactat	Assoziation mit Schizophrenie (Yang et al. 2013, Xuan et al. 2011, Cai et al. 2012)
Positiver Affekt	-0,010702	D-Lactat	Erhöhte Plasmaspiegel bei Schizophrenie (Fukushima et al. 2014)
Negativer Affekt	-0,0100082	L-Valin	Erhöhte Plasmaspiegel bei Schizophrenie (Bjerkenstedt et al. 1985, Yang et al. 2013, Cai et al. 2012)
Negativer Affekt	0,00176779	Gamma-Aminobuttersäure	Inhibitorischer Neurotransmitter
Negativer Affekt	0,00120291	L-Lysin	Erhöhte Plasmaspiegel bei Schizophrenie (Bjerkenstedt et al. 1985)
Negativer Affekt	-0,01405	L-Aspartat	Assoziiert mit Schizophrenie (Yang et al. 2013, Xuan et al. 2011, Do et al. 1995)
Negativer Affekt	0,0165237	L-Threonin	Assoziiert mit Schizophrenie (Do et al. 1995, Fukushima et al. 2014)
Negativer Affekt	-0,0159267	Xanthurensäure	Beteiligt an Tryptophan-Stoffwechsel
Ängstlichkeit	-0,0174312	Taurin	Assoziation mit Schizophrenie (Do et al. 1995, Bjerkenstedt et al. 1985, Yang et al 2013)

Ängstlichkeit	-0,0105448	L-Isoleucin	Assoziation mit Schizophrenie (Bjerkenstedt et al. 1985, Do et al. 1995, Yang et al. 2013)
Ängstlichkeit	-0,0105448	L-Leucin	Erhöhte Plasmaspiegel bei Schizophrenie (Bjerkenstedt et al. 1985)
Ängstlichkeit	-0,0126979	Ascorbinsäure	Beteiligt an Katecholamin-Biosynthese und Tyrosin-Stoffwechsel
Depression	0,0141049	L-Isoleucin	Assoziation mit Schizophrenie (Bjerkenstedt et al. 1985, Do et al. 1995, Yang et al. 2013)
Depression	0,0141049	L-Leucin	Erhöhte Plasmaspiegel bei Schizophrenie (Bjerkenstedt et al. 1985)
Depression	0,0151297	Acetylcholin	Neurotransmitter
Depression	-0,0100852	Ölsäure	Assoziation mit Schizophrenie (Xuan et al. 2011, Al Awam et al. 2015)
Stress	-0,0135758	Taurin	Assoziiert mit Schizophrenie (Do et al. 1995, Bjerkenstedt et al. 1985, Yang et al. 2013)
Stress	-0,0136769	L-Isoleucin	Assoziation mit Schizophrenie (Bjerkenstedt et al. 1985, Do et al. 1995, Yang et al. 2013)
Stress	-0,0136769	L-Leucin	Erhöhte Plasmaspiegel bei Schizophrenie (Bjerkenstedt et al. 1985)
Stress	0,0120842	L-Threonin	Assoziiert mit Schizophrenie (Do et al. 1995, Fukushima et al. 2014)
Stress	0,0170907	L-Serin	Erhöhte Plasmaspiegel bei Schizophrenie (Hashimoto et al. 2003)

Stress	0,0170907	D-Serin	Assoziiert mit Schizophrenie (Hashimoto et al. 2003, Fukushima et al. 2014)
Stress	-0,0175347	L-Glutamin	Erhöhte Plasmaspiegel bei Schizophrenie (Bjerkenstedt et al. 1985), Glutamate metabolism
Stress	-0,0127162	D-Arabitol	gebildet von Debaryomyces (Hautkommensale)
SCL-90	0,0147167	L-Glutamin	Erhöhte Plasmaspiegel bei Schizophrenie (Bjerkenstedt et al. 1985), Glutamate metabolism
MADRS	-0,0159283	L-Serin	Erhöhte Plasmaspiegel bei Schizophrenie (Hashimoto et al. 2003)
MADRS	-0,0159283	D-Serin	Assoziiert mit Schizophrenie (Hashimoto et al. 2003, Fukushima et al. 2014)
MADRS	-0,0170358	L-Isoleucin	Assoziiert mit Schizophrenie (Bjerkenstedt et al. 1985, Do et al. 1995, Yang et al. 2013)
MADRS	-0,0170358	L-Leucin	Erhöhte Plasmaspiegel bei Schizophrenie (Bjerkenstedt et al. 1985)
BPRS	0,0119277	L-Isoleucin	Assoziiert mit Schizophrenie (Bjerkenstedt et al. 1985, Do et al. 1995, Yang et al. 2013)
BPRS		L-Leucin	Erhöhte Plasmaspiegel bei Schizophrenie (Bjerkenstedt et al. 1985)
BPRS	-0,0163097	L-Threonin	Assoziiert mit Schizophrenie (Do et al. 1995, Fukushima et al. 2014)
BPRS	0,0145154	alpha-Linolensäure	Erhöhte Plasmaspiegel bei Depression (Sublette et al. 2011)

Tabelle 25: Aufgelistet sind die Fragebögen-Scores, mit welchen die jeweiligen Metaboliten korrelieren, die Korrelationskoeffizienten, der Metabolit sowie die Erläuterung ihres Zusammenhanges mit psychiatrischen Erkrankungen. Miteinbeschlossen wurden nur Metaboliten, welche einen Korrelationskoeffizienten von mindestens > 0.01 oder < -0.01 aufwiesen.

4.2.3. Zweistichproben t-Tests

In Anlehnung an die vorausgehende Schlafentzugsstudie wurden auch mit dem Datensatz der Tagklinik-Studie Zweistichproben t-Tests durchgeführt. Hierbei sollten insbesondere folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Bestehen Differenzen im Hautmetabolom der Studienteilnehmer am Anfang versus Ende der Studie?
2. Zeigen sich Unterschiede zwischen jenen Patienten, die sich im Verlauf der Studie im Ratingscore verbessert versus jenen, welche sich verschlechtert haben?
Hierbei wurden separate t-Tests für alle Rating-Skalen durchgeführt.
3. Welche Unterschiede sind zwischen Männern und Frauen zu beobachten?
Ein FDR von < 0.05 wurde für alle Tests gewählt.

Da sich in dieser Arbeit sowohl beim Vergleich zwischen Anfangs- und Endpunkt, als auch zwischen sogenannten Therapie-Respondern und Non-Respondern keine signifikanten Unterschiede zeigten, können die ersten beiden Fragestellungen verneint werden.

Gegensätzlich dazu ließen sich im Vergleich zwischen Männern und Frauen in der Tagklinik insgesamt 693 signifikant unterschiedliche Substanzen feststellen. Eine Annotation gelang bei 82 dieser. Die Ergebnisse werden nachfolgend mithilfe eines Vulkanplots veranschaulicht und die signifikantesten Features tabellarisch aufgelistet. Eine vollständige Sammlung aller annotierten Ergebnisse sind im **Anhang 11** zu finden.

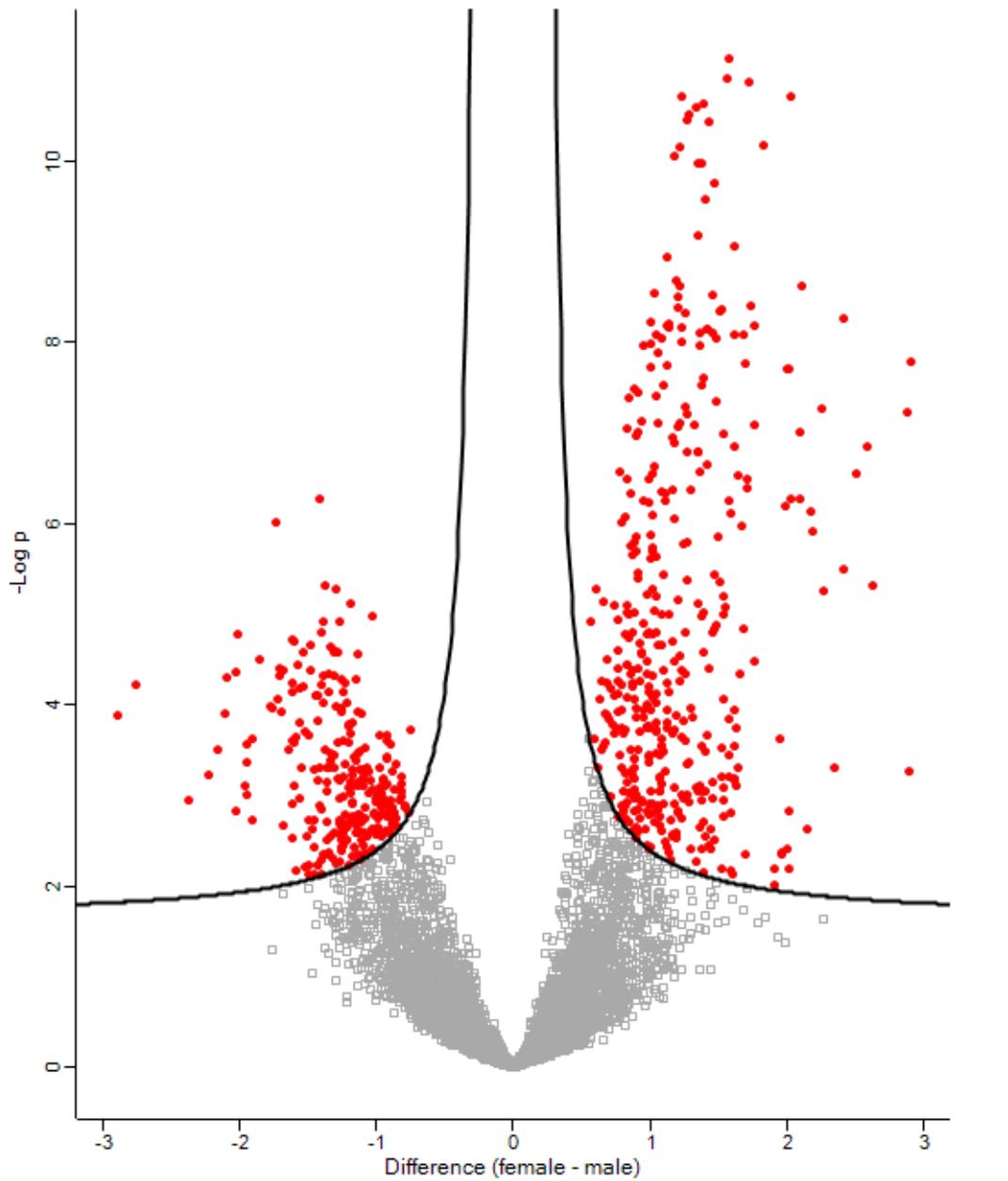


Abbildung 8: Vulkanplot zur Veranschaulichung der Ergebnisse des Zweistichproben t-Tests, in welchem nach Unterschieden zwischen Männern und Frauen gefahndet wurde. Die x-Achse stellt die *Difference* dar, während die y-Achse den negativen Logarithmus des p-Wertes darstellt. Die signifikanten Ergebnisse (FDR = 0.05) sind rot markiert.

Kürzel	mzMed	p-Wert	Difference	Metabolit
M444.27	444,2700676	7,47035E-12	-0,83448157	-
M402.26	402,2690365	1,25613E-11	-1,613965078	-
M350.24	350,2436	1,35436E-11	1,17830331	-
M282.25	282,2520693	1,93534E-11	-0,997168063	-
M241.21	241,2173459	1,94761E-11	-1,354372993	Pentadecansäure
M313.21	313,2134864	2,39342E-11	-1,18052108	Dihydrotestosteron
M413.32	413,3238582	2,56374E-11	-1,169930446	-
M297.06	297,0676635	3,11756E-11	0,871546338	-
M154.01	154,0123923	3,5116E-11	0,789663064	L-Asparaginsäure
M239.20	239,2017443	3,79849E-11	-1,608852531	-
M260.19	260,1960584	6,75114E-11	1,052544426	-
M107.52	107,5291887	7,18556E-11	0,932241516	-
M444.70	444,7064063	9,06285E-11	-1,330985497	-
M228.10	228,1049025	1,07485E-10	0,629602162	-
M166.06	166,0618317	1,09096E-10	0,838855204	-

Tabelle 26: Aufgelistet sind die 15 signifikantesten Ergebnisse im Zweistichproben t-Test Männer versus Frauen. Die letzte Spalte „Metabolit“ gibt die Annotation an.

Es wurde zusätzlich eine Pathway-Analyse durchgeführt, welche die Stoffwechselkaskaden, an welchen die annotierten Metaboliten teilhaben, anzeigt. Auch hier herrscht ein Fokus auf dem Aminosäurestoffwechsel.

Stoffwechselweg	Total	Hits	p-Wert	FDR	Impact
Aminoacyl-tRNA Biosynthese	48	15	6,14E-10	5,16E-08	0,16667
Valin, Leucin und Isoleucin Biosynthese	8	4	0,00024658	0,010356	0
Alanin, Aspartat und Glutamat Metabolismus	28	6	0,0012631	0,035368	0,42388
Arginin Biosynthese	14	4	0,0028574	0,051985	0,28934
Glycin, Serin und Threonin Metabolismus	33	6	0,0030943	0,051985	0,26257
Histidin Metabolismus	16	4	0,004845	0,06783	0,53278
Arginin und Prolin Metabolismus	38	6	0,0064295	0,076937	0,27327
Pyrimidin Metabolismus	39	6	0,0073273	0,076937	0,11337
Phenylalanin, Tyrosin und	4	2	0,011694	0,10914	1

Tabelle 27: Dargestellt sind die Stoffwechselwege, an welchen die annotierten Metaboliten laut Pathway-Analyse beteiligt sind. Von links nach rechts: Die Stoffwechselwege, die Gesamtanzahl aller im jeweiligen Stoffwechselweg enthaltenen Metaboliten, die Anzahl unserer annotierten Metaboliten, welche am angegebenen Stoffwechselweg beteiligt sind („hits“), der p-Wert und der nach der Benjamini-Hochberg-Methode adjustierte p-Wert („FDR“), sowie der *Pathway Impact*, welcher im Rahmen der Topologie-Analyse errechnet wurde.

4.2.4. Medikamente in Skin Swabs

Ein weiterer Interessenspunkt oben genannter Studien stellte die Detektion von Medikamenten, insbesondere Psychopharmaka, in den Hautabstrichen dar. Hierzu wurde gezielt in den Datensätzen der Schlafentzugs- sowie Tagklinikstudie nach den von Studienteilnehmern eingenommenen Medikamenten sowie teilweise ihren Stoffwechselprodukten gesucht. Das Screening erfolgte manuell und ähnlich dem zuvor erwähnten Annotationsprozess mithilfe der frei zugänglichen HMDB-Datenbank. Auf diese Weise konnten drei Medikamente, welche die Patienten der Tagklinik zur Dauer der Studie oral eingenommen oder dermal aufgetragen haben, in ihren Abstrichproben nachgewiesen werden: Lamotrigin, Topiramamat sowie eine topische Progesteronsalbe. Nachfolgende Abbildungen zeigen einfache Säulendiagramme, welche die Intensitäten der in den Hautabstrichen gefundenen Pharmaka in Bezug auf die Patientenproben abbilden.

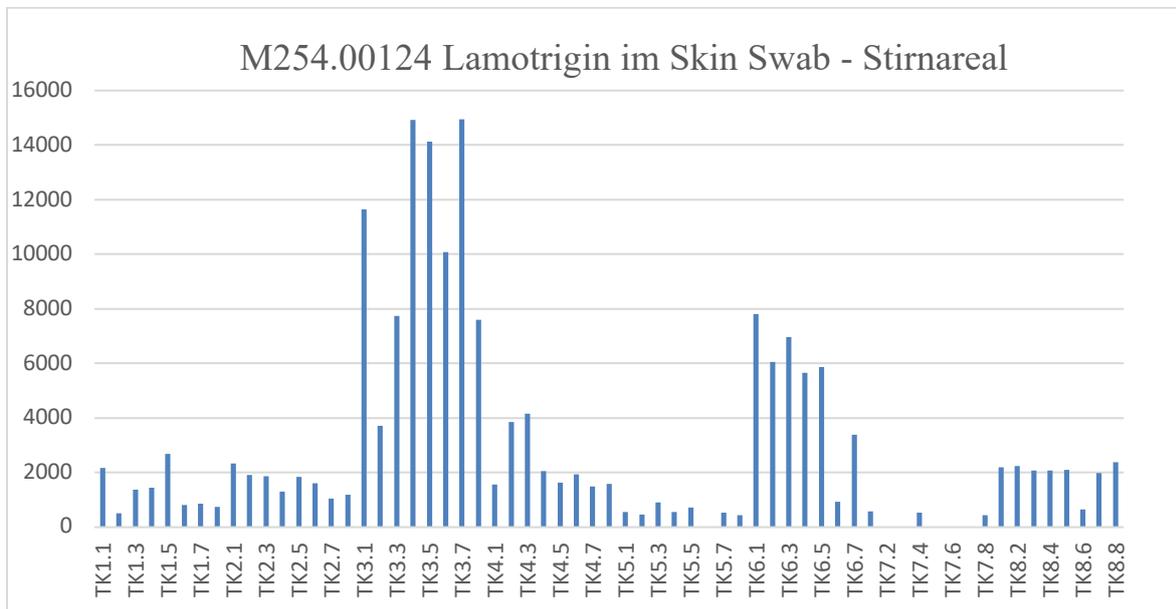


Abbildung 9: Einfaches Säulendiagramm zur Veranschaulichung der Intensitäten der Signale, welche von Lamotrigin in den individuellen Patientenproben aufgeworfen werden. Auf der x-Achse sind die Pseudonyme der Patienten aus der Tagklinik-Studie aufgelistet, zusammen mit dem Zeitpunkt der Probeentnahme in der ersten Nachkommastelle (Beispiel: Unter TK1.1 ist die erste entnommene Hautprobe des Patienten Nummer eins zu verstehen). Die y-Achse gibt hingegen die Intensität des Signals an, welches in den einzelnen Proben gemessen wurde. Zu erkennen sind die im Vergleich zu

den anderen Proben deutlichen, annähernd einheitlichen Intensitätserhöhungen in den Abstrichproben von Patient TK3 sowie TK6, welche anamnestisch eine durchgehende und tägliche Einnahme des Medikaments während der Studie angegeben haben. Die weniger ausgeprägten Intensitätserhöhungen in den anderen Patientenproben sind am ehesten als Hintergrundsignale zu deuten.

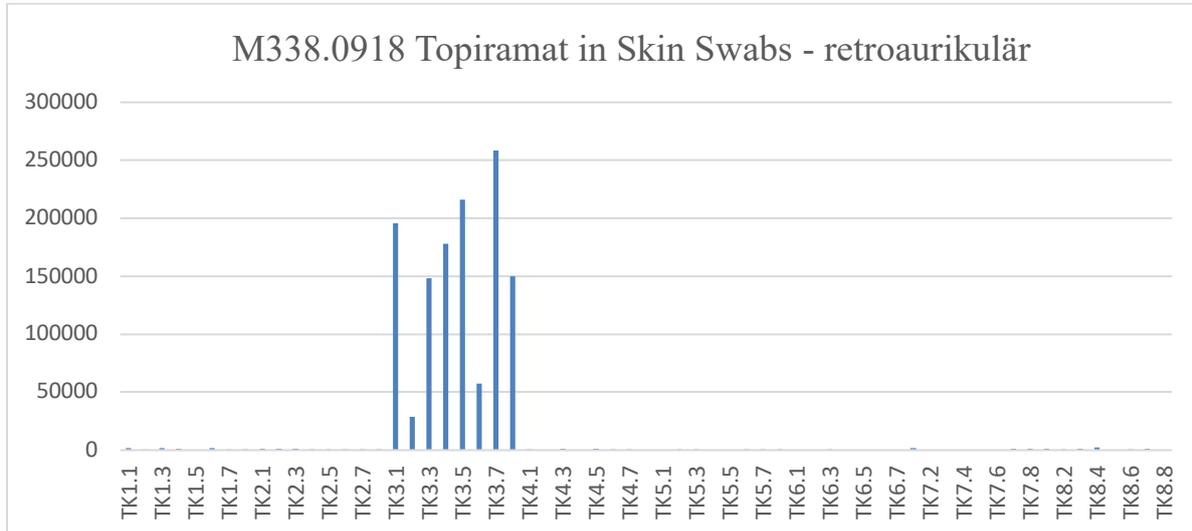


Abbildung 10: Einfaches Säulendiagramm. Abgebildet sind die Kürzel der Patientenproben auf der x-Achse sowie die Höhe der Signalintensitäten oder „Peaks“ auf der y-Achse. Es ist eine eindeutige Dominanz der Signale in den retroaurikulären Hautabstrichen des Patienten TK3 zu erkennen.

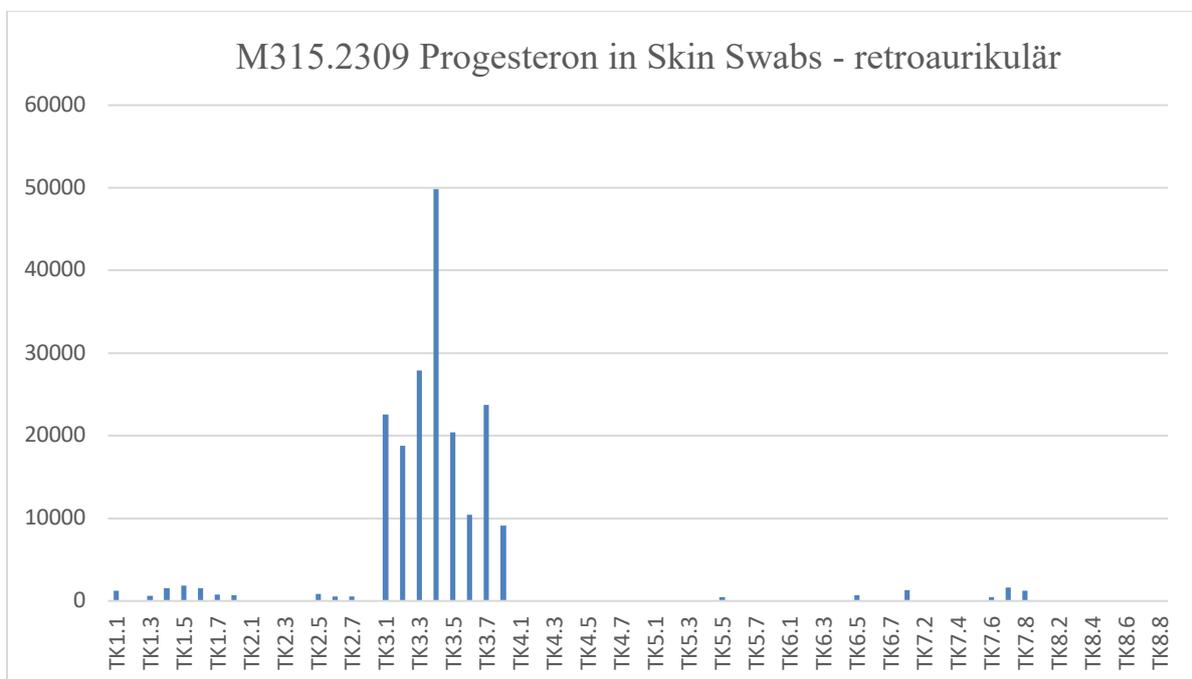


Abbildung 11: Einfaches Säulendiagramm mit den Kürzeln der Patientenproben auf der x-Achse sowie die Höhe der Signalintensitäten oder „Peaks“ auf der y-Achse. Auch hier sind die Signale in den

retroaurikulären Hautabstrichen des Patienten TK3 im Vergleich zu den Proben anderer Patienten überproportional erhöht.

Sowohl Lamotrigin, als auch Topiramate konnten in allen Abstricharealen der Patienten 3 und 6 nachgewiesen werden (siehe Tabelle 29). Interessanterweise konnte die Progesteronsalbe, welche laut Angaben von Patient TK3 auf den Armen aufgetragen wurde, nur in den retroaurikulären Abstrichproben detektiert werden.

Label	Mzmed	Medikament	Hautareal	Patient
M254.00341	254.0034132	Lamotrigin	Unterarme	TK 3 und TK 6
M254.00124	254.0012427	Lamotrigin	Stirn	TK 3 und TK 6
M254.00127	254.0012791	Lamotrigin	retroaurikulär	TK 3 und TK 6
M338.0926	338.092672	Topiramate	Unterarme	TK 3
M338.0911	338.0911135	Topiramate	Stirn	TK 3
M338.0918	338.0918	Topiramate	retroaurikulär	TK 3
M315.2309	315.2309323	Progesteronsalbe	retroaurikulär	TK 3

Tabelle 29: Alle in den Skin Swabs nachgewiesenen Medikamente. Lediglich die Progesteronsalbe war nicht in allen Abstricharealen zu finden.

Eine vollständige Auflistung aller von den Studienteilnehmern der Schlafentzugs- sowie Tagklinikstudie eingenommenen Medikamente ist den **Anhängen 2 und 4** zu entnehmen.

5. Diskussion

Bevor die Ergebnisse der beiden Studien diskutiert werden, werden an dieser Stelle die oben angewandten statistischen Methoden noch einmal ausführlicher behandelt.

Für die statistische Auswertung der Daten wurden keine multivariaten Verfahren, sondern zahlreiche einfache t-Tests sowie Korrelationsanalysen angewendet. Um der daraus resultierenden Kumulierung von Alphafehlern entgegenzuwirken, wurde eine dementsprechende Korrektur vorgenommen. Aufgrund der explorativen Natur dieser Arbeit wurde hierbei nicht die konservative Bonferroni-Adjustierung gewählt, sondern stattdessen eine Korrektur mittels der Falscherkennungsrate („FDR“) vorgenommen. Diese ermöglicht ebenfalls eine Korrektur des Alphafehlers, erzielt jedoch im Vergleich zur oben genannten Bonferroni-Korrektur eine höhere statistische Power und erleichtert somit die Entdeckung signifikanter Ergebnisse trotz der hier vorliegenden, kleinen Stichprobe.

Des Weiteren muss noch einmal hervorgehoben werden, dass in beiden Studien Bemühungen stattfanden, hauptsächlich Patienten mit einheitlichen Diagnosen zu inkludieren. Dies war jedoch aufgrund diverser, vorrangig organisatorischer Gründe nicht möglich, sodass insgesamt doch eher heterogene Patientengruppen mit jeweils unterschiedlicher Medikation in

beiden Studien untersucht wurden. Dies ist neben den üblichen Störfaktoren wie beispielsweise Alter, Nikotinabusus, Geschlecht ebenfalls bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

5.1. PSD – Studie

5.1.1. Überblick mittels Hauptkomponentenanalyse

Wie bereits erwähnt handelt es sich hierbei um eine Analyse sämtlicher im Verlauf der Studie gesammelten Hautabstrichproben beider Untersuchungsgruppen, unabhängig vom Untersuchungszeitpunkt und somit ohne Berücksichtigung des Therapieeffektes des Schlafentzuges.

Dieses Verfahren erlaubte eine grobe Beantwortung der Fragestellung, ob sich die Metabolitenprofile von den psychiatrisch erkrankten Patienten und Gesunden im Allgemeinen unterscheiden. Gleichzeitig sollte mithilfe der PCA erörtert werden, ob das Metabolom des einzelnen Individuums im Verlauf der unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkte stabil bleibt, oder drastischen Veränderungen unterliegt.

Ein Blick auf das Resultat der Hauptkomponentenanalyse in Abbildung 1 beantwortet oben genannte erste Fragestellung. Sie zeigt, dass sich die Datenpunkte der beiden Untersuchungsgruppen PT (Patienten) und SDC („Sleep deprivation controls“, Kontrollprobanden) zu einem großen Teil überlagern. Dies lässt die Annahme zu, dass sich die Metabolitenprofile der meisten Patienten in den beiden Hauptkomponenten nicht erheblich von denen der Kontrollprobanden unterscheiden und dass es Überschneidungen in beiden Gruppen gibt. Eine genaue Trennung zwischen dem Hautmetabolom der Patienten und dem der gesunden Kontrollprobanden anhand dieser Methode ist grundsätzlich nicht möglich.

Ebenso ersichtlich an oben genannter Abbildung ist der sogenannte „Klumpeneffekt“. Dieser ist insbesondere in der Gruppe der Kontrollprobanden zu beobachten und deutet darauf hin, dass die Metabolitenprofile zwischen den gesunden Probanden untereinander viele Ähnlichkeiten aufweisen.

Dieser Effekt ist bei der Patientengruppe aufgrund der ausgeprägteren Streuung der Datenpunkte in einem deutlich geringeren Ausmaß zu beobachten; Insbesondere bei einzelnen Patienten, in diesem Fall bei Patient Nummer 6, 7, 8 sowie 14 ist eine stärkere Abweichung von der Mehrheit der anderen Patienten ersichtlich. Somit liegt die Annahme nahe, dass unsere an depressiven Erkrankungen leidende Probanden möglicherweise eine größere Variation im Hautmetabolom – nicht nur untereinander, sondern auch individuell im zeitlichen Verlauf betrachtet – aufweisen. Diese könnte dabei durch unterschiedlichste Faktoren bedingt sein, beispielsweise durch Ernährung, Lebensstil, Körperhygiene, körperliche Aktivität, Umwelt oder eine allgemein höhergradigere Instabilität des Metabolom bei psychiatrischen Erkrankungen; Da sich insbesondere bei oben genannten Patienten

teilweise deutliche Unterschiede zwischen einzelnen Untersuchungszeitpunkten zeigen, ist auch eine sich von gesunden Versuchspersonen variierende Reaktion auf die Schlafentzugstherapie oder Effekt des Schlafentzuges auf das Hautmetabolom als Ursache für eine derartige Streuung vorstellbar. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Therapieresponse und einer Veränderung der Datenpunktposition konnte jedoch in diesem Fall nicht eruiert werden.

5.1.2. Zweistichproben t-Tests

5.1.2. a) Vergleich Patienten versus Kontrollprobanden

Anhand der Ergebnisse des Zweistichproben t-Tests im Unterpunkt 4.1.2. zwischen Kontrollprobanden sowie Patienten kann die Aussage getroffen werden, dass sich insgesamt das Haut-Mikrobiom und -Metabolitenprofil depressiver Patienten von dem der geschlechts- und altersparallelisierten, gesunden Probanden unterscheidet. Ob diese signifikant unterschiedlichen Metaboliten dabei Kandidaten für mögliche Biomarker darstellen können, welche potenziell eine Unterscheidung zwischen primär an Depression erkrankten Patienten mit psychiatrisch Gesunden ermöglichen könnten, ist Gegenstand weiterführender Forschung.

Bei der Interpretation der Resultate waren neben der statistischen Signifikanz insbesondere auch die Stoffwechsellaskaden, an welchen die ermittelten Metaboliten üblicherweise beteiligt sind, und ihr Bezug zu psychiatrischen Erkrankungen von Interesse. In Tabelle 16 wurden daher zusätzlich jene signifikanten Metaboliten aufgezählt, welche beispielsweise durch ihre Rolle in einer bestimmten Stoffwechsellaskade oder aufgrund Ergebnisse anderer Studien mit einer psychiatrischen Erkrankung in Verbindung gebracht werden können.

Hervorzuheben in dieser Liste sind insbesondere die Fettsäuren, wie beispielsweise die Stearinsäure, Ölsäure und (alpha-) Linolensäure, welche allesamt bei den Kontrollprobanden im größeren Maße vorhanden sind. Bei diesen Metaboliten bestehen laut Studien Assoziationen zu Schizophrenie, ähnlich wie bei L-Leucin sowie L-Isoleucin, welche gemeinsam mit der Linolensäure an Stoffwechselwegen beteiligt sind, die auch in der Pathway-Analyse unter Tabelle 17 zu finden sind (die erwähnten Stoffwechselwege sind dort dick hervorgehoben). Auch wurde besonderes Augenmerk auf Stoffwechselprodukte, welche am Tryptophan-, Tyrosin- sowie Phenylalanin-Stoffwechsel teilnehmen, gelegt, da diese Aminosäuren Vorstufen wichtiger, bekannterweise mit Depression assoziierter Neurotransmitter wie Dopamin und Serotonin darstellen. Insbesondere das Tryptophan ist in diesem Zusammenhang als Zwischenprodukt des Serotonin- und Melatonin-Stoffwechsel interessant; Denn die Erhöhung der Serotoninkonzentrationen im Gehirn stellt den Wirkmechanismus der gängigsten Antidepressivagruppe dar, während Melatonin ein wichtiges Hormon in der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus ist, welcher durch die Schlafentzugstherapie dysreguliert wird.

Auch Katecholamine und Neurotransmitter sowie die an ihren metabolischen Kaskaden beteiligte Substanzen wurden aufgrund ihrer Funktion im ZNS hervorgehoben.

Außerdem wurden Stoffwechselprodukte von üblichen Hautkommensalen wie Debaryomyceten und Propionibakterien miteinbezogen. Hierbei ist beispielweise ein vermehrtes Auftreten von Beta-D-Arabinopyranose – ein Stoffwechselprodukt der Hefegattung Debaryomyces, einem typischen Hautkommensalen – in den Hautabstrichen der Patienten zu vermerken. Dabei ist insbesondere der Hefepilz Debaryomyces hansenii für sein vermehrtes Auftreten auf der Haut von Psoriasis vulgaris – Patienten bekannt (Mehdi et al. 2014); eine Hauterkrankung, welche aufgrund von immunologischen, neurochemischen und genetischen Faktoren eine starke Assoziation mit Depression aufweist. Dabei werden sowohl depressive Erkrankungen als Auslöser, als auch als Folge einer psoriatischen Hauterkrankung diskutiert (Sahi et al. 2020).

Ebenso zeigte sich in den Hautabstrichen der Schlafentzugpatienten vermehrt Propionsäure. Dabei handelt es sich um einen Metaboliten des Hautbakteriums Propionibacterium acne, welches für seine inflammatorischen und immunmodulatorischen Eigenschaften bekannt ist und bekannterweise entzündliche Phasen der Hautkrankheit Akne vulgaris fördern soll (Platsidaki et Dessinioti 2018). Auch hier wurde eine signifikante Korrelation der Krankheit mit Depressionen und Angststörungen eruiert (Samuels et al. 2020). Zu beachten ist auch der mögliche Zusammenhang zwischen entzündlicher Aktivität und depressiven Symptomen, wie kürzlich in einer Studie festgestellt werden konnte (Kappelman et al. 2021).

Besonders interessant ist außerdem auch das Überwiegen von D-Lactat in den Skin Swabs der Kontrollprobanden der PSD-Studie. Denn D-Lactat ist ein Stoffwechselprodukt von zwei bekannten Hautkeimen: Den Streptokokken sowie den Corynebakterien. Während ein langjährig erhöhter Streptokokken-Titer laut einer Fallstudie nach Bechter et al. 2007 bei einer Patientin mit therapieresistenter Depression im Bezirkskrankenhaus der Universität Ulm die mutmaßliche Ursache ihrer depressiven Symptome war, zeigten andere Studien zu Corynebakterien eine negative Assoziation des Bakteriums mit Depression. Beispielweise wurde bei Zhang et al. 2019 eine vermehrte Besiedlung von Corynebakterien im Darmmikrobiom von Ratten mit einer besseren Resilienz in Verbindung gebracht.

In Anbetracht der Ergebnisse ist eine vermehrte Hoch- oder Herabregulierung der in der Tabelle 16 und 17 beschriebenen Stoffwechselwege als Erklärung für die signifikanten Differenzen zwischen Patienten und Kontrollprobanden vorstellbar. Die veränderte metabolische Aktivität könnte dabei sowohl ein Produkt, als auch Ursache für die Anwesenheit oder das Fehlen einer depressiven Störung sein. Zu beachten ist natürlich, dass - obwohl bei beiden Untersuchungsgruppen für möglichst identische Untersuchungsbedingungen gesorgt wurde – eine veränderte metabolische Aktivität beziehungsweise ein verändertes Metabolitenprofil unter den Studienprobanden selbstverständlich auch zahlreiche andere Ursachen wie beispielweise unterschiedliche Körperhygiene oder Ernährung haben kann. Die Ergebnisse können nichtsdestotrotz eine Grundlage für die weitere Erforschung der metabolischen Differenzen zwischen Depressiven und Nicht-Depressiven bilden, welche zum einen für die Diagnostik, zum anderen für das Verständnis der Pathogenese von Depression von Bedeutung sein können.

5.1.2. b) Vergleich unterschiedlicher Untersuchungszeitpunkte innerhalb eines Schlafentzuges

An dieser Stelle werden zugunsten der Übersichtlichkeit nochmals die unterschiedlichen Abnahmezeitpunkte für die Hautabstriche zusammengefasst.

Hautabstriche wurden sowohl in der Patientengruppe, als auch in der Kontrollgruppe zu Beginn des Schlafentzuges zwischen 02 Uhr bis 02:30 Uhr (Swab 1 bzw. T1) sowie gegen Ende der Schlafentzugsnacht um 07 Uhr (Swab 2 bzw. T2) entnommen.

Zusätzlich wurde - nur in der Patientengruppe, nicht jedoch in der Kontrollgruppe - ein dritter Abstrich am selben Abend um 18 Uhr (Swab 3 bzw. T3) durchgeführt. Ebenfalls wurde nur in der Kontrollgruppe ein zusätzlicher Abstrich nach einer durchgeschlafenen Nacht (Swab 0 bzw. T0) abgenommen. Letzterer wurde durchgeführt, um zu eruieren, ob mögliche Unterschiede zwischen Anfang und Ende der Schlafentzugsnacht in der Kontrollgruppe auf den Schlafentzug selbst, oder lediglich auf beispielsweise zirkadiane Effekte zurückzuführen sind.

Grund für diese Unterschiede in Patienten- und Kontrollgruppen waren von organisatorischer Natur, welche eine Sammlung von Proben bei den Patienten nach einer durchgeschlafenen Nacht beziehungsweise bei der Kontrollgruppe am Folgeabend nicht ermöglichen konnte. Bei den unten genannten Vergleichen wurde versucht, mögliche zirkadianen Einflüsse auf das Hautmikrobiom und –metabolom zu berücksichtigen, weshalb Gegenüberstellungen zwischen Kontroll- und Patientengruppe nur zu denselben Untersuchungszeitpunkten durchgeführt wurden (beispielsweise wird Swab 1 von der Patientengruppe mit Swab 1 der Kontrollgruppe verglichen, wobei beide zu Beginn des Schlafentzuges zwischen 02 Uhr und 02:30 Uhr abgenommen wurden). Ob Veränderungen im Rahmen eines Schlafentzuges innerhalb der Patientengruppe möglicherweise nur auf zirkadian bedingte Einflüsse auf das Hautmikrobiom und –Metabolom zurückgeführt werden können, kann aufgrund der fehlenden Durchführung von Abstrichen nach einer Kontrollnacht (bzw. durchgeschlafenen Nacht) leider nicht eruiert werden.

Bereits zu Beginn der Schlafentzuges (Swab 1 bzw. T1, bei beiden Gruppen abgenommen zwischen 02 Uhr und 02:30 Uhr) konnten insgesamt 93 Verbindungen detektiert werden (siehe Tabelle 18), in welchen sich die Patienten- und Kontrollgruppe signifikant unterscheiden. Von diesen konnten fünf annotiert werden, darunter Caprinsäure, L-Isoleucin oder L-Leucin, N-Acetylgalactosamin, Ölsäure und Stearinsäure. Somit kann die Annahme getroffen werden, dass gewisse Unterschiede zwischen Kranken und Gesunden bereits zu Beginn der Schlafentzugstherapie bestehen.

Signifikante Unterschiede zwischen beiden Untersuchungsgruppen konnten auch am Ende der Schlafentzugsnacht (Swab 2 bzw. T2, bei beiden Gruppen um 07 Uhr abgenommen) aufgedeckt werden. Hierbei wurde eine Gesamtanzahl an 22 Metaboliten gefunden, wovon drei annotiert wurden: Hydroxyphenyllactat, L-Isoleucin oder L-Leucin sowie Ölsäure. Insbesondere das Hydroxyphenyllactat ist hier von besonderem Interesse, da dieses als

Zwischenprodukt des Tyrosin-Stoffwechsels indirekt mit Dopamin verlinkt ist, welches bekannterweise eine fundamentale Rolle bei depressiven Erkrankungen einnimmt.

In Rahmen der Verlaufskontrolle konnten beim Vergleich von Start- (T1) sowie Endpunkt (T3) eines Schlafentzuges lediglich innerhalb der Patientengruppe einige Unterschiede von Signifikanz eruiert werden. Eine Annotation dieser blieb, wie bereits in den Ergebnissen erwähnt, erfolglos. Hingegen zeigten sich in den Kontrollgruppen in Hinsicht auf den zeitlichen Verlauf keine nennenswerten Veränderungen zwischen Anfang (T1) und Ende (T2) der schlaflosen Nacht. Wichtig ist hierbei nochmals hervorzuheben, dass die Unterschiede in der Patientengruppe lediglich im Vergleich zwischen Anfangspunkt des Schlafentzuges und dem darauffolgenden Abend (2 Uhr vs. 18 Uhr) zu detektieren waren, während im Vergleich von den Abstrichen, die zwischen 2 Uhr und 7 Uhr durchgeführt wurden, ebenfalls keine Unterschiede zu erkennen waren.

Grund für das Fehlen von Unterschieden zwischen Anfang und Ende des Schlafentzuges bei den gesunden Kontrollprobanden ist somit möglicherweise, dass beim Vergleich zwischen Zeitpunkt T1 und T3 bei den Patienten (2 Uhr vs. 18 Uhr) bis zu zwölf Stunden mehr Zeit verstrichen sind, als beim Vergleich zwischen Zeitpunkt T1 und T2 bei den Kontrollprobanden (2 Uhr vs. 7 Uhr). Es könnte somit davon ausgegangen werden, dass sich Änderungen im Hautmetabolitenprofil erst nach längerer Zeit niederschlagen. Möglich ist außerdem eine Beeinflussung oder Kontamination des Hautmetaboloms im Verlauf des Stationsalltages. Eine unmittelbare Auswirkung auf die molekulare Zusammensetzung auf der Haut nach lediglich einer durchwachten Nacht war jedenfalls nicht zu erfassen.

Paradoxerweise zeigten sich bei den Kontrollprobanden im Vergleich zwischen durchgeschlafener Nacht (T0) und durchwachter Nacht (T2) ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Metabolom, obwohl die Zeit zwischen beiden Abstrichen mindestens 24 Stunden betrug. Dies würde gegen oben genannte Theorie sprechen, dass der Mangel an detektierbaren Unterschieden zwischen Anfang und Ende des Schlafentzuges bei den gesunden Versuchspersonen auf die kurze Zeitspanne zwischen beiden Abstrichen zurückzuführen sei. Zudem verließen die gesunden Versuchspersonen zwischen den beiden Probeentnahmezeitpunkten das Krankenhaus, sodass eine Kontamination oder Beeinflussung des Hautmetaboloms durch externe Faktoren ebenfalls möglich war. Die Möglichkeit, dass die Schlafentzugstherapie ausschließlich bei den depressiven Patienten gewisse biologische Prozesse in Lauf gebracht hat, welche bei den Gesunden nicht stattgefunden haben, ist somit nicht auszuschließen.

5.1.2. c) Vergleich zwischen Therapie-Respondern und Nonrespondern

Zwischen Therapie-Respondern sowie Non-Respondern zeigten sich lediglich zwei Verbindungen signifikant verändert, welche jedoch beide nicht annotiert werden konnten. Dies ist unter anderem vermutlich auf die bedauerenswert kleine Stichprobe in diesem Zweistichproben t-Test zurückzuführen, da aus organisatorischen Gründen bei vielen Patienten kein Scoring und somit keine Identifizierung von Therapie-Respondern und Non-Respondern bei der ohnehin bereits kleinen Anzahl an Studienteilnehmern möglich war. Eine

größere Anzahl an Studienteilnehmern mit umfangreicherem Scoring würde wohl ein aussagekräftigeres Ergebnis ermöglichen. Eine Identifikation von Metaboliten, welche sich zwischen Respondern und Non-Respondern unterscheiden, könnten interessante Hinweise für den bisher noch ungeklärten Wirkmechanismus der Schlafentzugstherapie liefern.

5.1.2. d) Vergleich zwischen Männern und Frauen

Von den 599 Verbindungen, in welchen sich die männlichen und weiblichen Teilnehmer unserer Studie signifikant unterschieden, fanden sich wiederum bei 16 dieser Übereinstimmungen mit Metaboliten aus der *Gender Metabolomics* - Datenbank der zuvor bereits mehrmals erwähnten *The Human Metabolome Database*. Erstere Datenbank zeigt eine Ansammlung von Stoffwechselprodukten, welche auf Basis unterschiedlicher Studien im Blutserum bei Männern oder Frauen signifikant erhöht oder vermindert sind. Die *Gender Metabolomics* ist ein Forschungsgebiet, welches sich spezifisch mit den molekularen Unterschieden zwischen beiden biologischen Geschlechtern auseinandersetzt. Während die biologischen Differenzen zwischen Männern und Frauen bereits verhältnismäßig wohlverstanden sind, nimmt die geschlechtsspezifische Medizin weiterhin keine signifikante Rolle im klinischen Alltag ein. Dabei stellt diese einen wichtigen Baustein in der personalisierten Medizin dar, welche eine auf die Patienten maßgeschneiderte Prävention, Diagnostik und Therapie mit Berücksichtigung aller individuellen Eigenschaften ermöglichen soll. Die Kenntnis der metabolomischen Differenzen zwischen Mann und Frau ermöglicht beispielsweise die Beantwortung der Fragestellung, wieso bei bestimmten Geschlechtern die Anfälligkeit für spezifische Krankheiten erhöht ist; Zudem ist die Therapieresponse bei gewissen Behandlungen sowie Symptomatik vieler Erkrankungen geschlechterspezifisch ausgeprägt, welches die Erstellung eines optimalen Therapieplans erschweren kann. Unsere Studienergebnisse zeigen, dass die bis jetzt erforschten metabolomischen Unterschiede im Blutserum zum Teil auch auf der Haut zu finden sind.

Angesichts der Invasivität, mit welcher eine Blutabnahme verbunden ist, könnten Hautabstriche eine bessere Alternative zur Probengewinnung darstellen.

Metabolit	p-Wert H	Difference H	Plasmaspiegel	p-Wert P
1,5-Anhydrosorbitol	0,00301297 7	0,724805242	Männer > Frauen	6,72E-17
Ascorbinsäure	0,00110257 2	- 0,986989044	Frauen > Männer	3,39E-08
D-Ornithin	0,00051735 3	0,709390956	Männer > Frauen	5,80E-12

D-Serin	0,00942854 5	- 0,724708023	Frauen > Männer	5,30E-12
L-Glutamin	2,32531E- 05	0,967741407	Männer > Frauen	8,40E-12
L-Histidin	0,0030447	0,682518179	Männer > Frauen	4,00E-07
L-Isoleucin	2,52679E- 05	0,819037508	Männer > Frauen	0
L-Leucin	2,52679E- 05	0,819037508	Männer > Frauen	0
L-Methionin	3,68745E- 05	0,745230696	Männer > Frauen	1,00E-36
L-Phenylalanin	1,16701E- 08	1,052485393	Männer > Frauen	3,50E-23
L-Proline	4,31841E- 05	0,745126104	Männer > Frauen	0
L-Tryptophan	1,57698E- 06	0,826315883	Männer > Frauen	2,80E-36
L-Tyrosin	1,42551E- 07	0,921244588	Männer > Frauen	4,60E-20
L-Valin	1,2284E-05	0,90598979	Männer > Frauen	0
Ornithin	0,00051735 3	0,709390956	Männer > Frauen	5,80E-12
Harnsäure	1,07672E- 05	0,88646192	Männer > Frauen	0

Tabelle 23: Aufgeführt sind die Metaboliten, welche laut Zweistichproben tests in den Hautproben zwischen Männern und Frauen signifikant unterschiedlich sind und auch in der *Gender Metabolomics* - Datenbank der *HMDB*-Plattform aufgelistet sind. Anders als in unserer Studie handelt es sich bei letzteren um Ergebnisse aus Plasmaspiegelmessungen. Der „p-Wert H“ gibt den p-Wert des in dieser Arbeit durchgeführten t-Tests an, während „p-Wert P“ den p-Wert, der im Rahmen der Serumuntersuchungen errechnet wurde, widerspiegelt. Die *Difference* stellt wie gewohnt die Differenz zwischen den Mittelwerten der Männer minus den Mittelwerten der Frauen dar.

Bei Betrachtung oben aufgeführter Tabelle ist vor allem erwähnenswert, dass sich auch die *Difference* in unseren Ergebnissen mit jenen aus den Plasmaspiegel-Studien decken. Beim Vergleich mit einer Publikation von den Autoren Krumsiek et al. 2015 über geschlechterspezifische Stoffwechselunterschiede im Blutserum ist auch in unseren Untersuchungen der Aminosäurenstoffwechsel stark betroffen.

5.1.3. Medikamente in Skin Swabs

Die Detektion von Medikamenten, welche die Patienten während der Schlafentzugsstudie hauptsächlich oral eingenommen haben, sowie ihren Stoffwechselprodukten war in den Hautproben nicht möglich. Grund hierfür könnte beispielsweise eine mangelnde Sekretion dieser systemisch eingenommenen Pharmaka auf der Hautoberfläche oder eine unzureichende Dosis oder Plasmaspiegel des Medikaments sein. Das Thema wird in den späteren Kapiteln nochmals aufgegriffen.

5.2 Tagklinik -Studie

5.2.1. Überblick mittels Hauptkomponentenanalyse

Die Ergebnisse der PCA in Abbildung 6 bestärken die von Oh et al. 2016 postulierte Hypothese, dass das Hautmetabolom des Menschen über längere Zeit weitgehend stabil bleibt. Mit Ausnahme von Patient Nummer 7, bei welchem eine größere Streuung der Datenpunkte zu sehen ist, scheint sich bei den anderen Patienten während der vierwöchigen Untersuchung keine weitläufigen Veränderungen im Metabolom ergeben zu haben. Beim Vergleich der Daten mit den Fragebögen-Scores der Patienten ließen sich keine eindeutigen Korrelationen zwischen einer Verbesserung oder Verschlechterung des psychopathologischen Zustandes mit einer Veränderung der Position der Datenpunkte feststellen.

5.2.2. Erfassen von Zusammenhängen mithilfe der Spearman'schen Rangkorrelation

Die unter 4.2.2. angeführten Ergebnisse der Korrelationsanalyse stellen Verbindungen mit positiven oder negativen Korrelationen zu den Fragebögen-Scores, welche die tagesklinischen Patienten erzielt haben, dar. Sie können die Folge oder Ursache einer veränderten Stoffwechselaktivität sein, welche mit einer Veränderung des psychopathologischen Befindens einhergeht. Auch sie bilden eine Grundlage für die weitergehende Erforschung von Biomarkern, welche der Verfolgung des Therapieverlaufs und Darstellung des psychiatrischen Wohlbefindens einerseits, andererseits zum Verständnis der darunterliegenden biologischen Prozesse dienen sollten.

In Tabelle 25 wurden annotierte Metaboliten dieser Analyse aufgelistet, welche aufgrund ihrer unterschiedlichen, nachgewiesenen Bezüge zu psychiatrischen Erkrankungen hervorgehoben wurden. Wie bereits erwähnt bestehen bei Tyrosin, Phenylalanin sowie Tryptophan als Vorläufersubstanzen von Serotonin und Dopamin eine Verbindung zur Depression. Auch andere Neurotransmitter wurden berücksichtigt, ebenso die

Zwischenprodukte von üblichen Kommensalen der Hautflora.

5.2.3. Zweistichproben t-Tests

Wie im Ergebnisteil bereits erörtert wurde, ließen sich sowohl beim Vergleich zwischen Anfangs- und Endpunkt, als auch zwischen sogenannten Therapie-Respondern und Non-Respondern keine signifikanten Unterschiede feststellen. Grund für die mangelnde Veränderung des Hautmetaboloms und -mikrobioms in den vier Wochen des teilstationären Aufenthalts könnte, wie bereits bei der Diskussion der PCA-Ergebnisse erwähnt wurde, die zeitliche Stabilität der molekularen Zusammensetzung auf der Haut sein (Oh et al. 2016).

Im Widerspruch dazu stehen die Ergebnisse der PSD-Studie, in Rahmen welcher signifikante Unterschiede bei den Patienten bereits in weniger als 24 Stunden vor und nach der Schlafentzugsnacht erfasst werden konnten.

Zu bedenken ist jedoch auch, dass hierbei lediglich ein allgemeiner Vergleich zwischen dem Anfang und Ende der Studienteilnahme gemacht wurde, wobei weder Therapieverlauf, noch Diagnosen oder andere externe Faktoren in der Analyse berücksichtigt wurden. Die Korrelationsanalyse nach Spearman ermöglichte hingegen eine Detektion von Metaboliten, welche sich entsprechend gewählter psychopathologischer Parameter verändern. Sie sind somit vermutlich besser geeignet, um den Therapieverlauf oder die Krankheitszustände der Patienten darzustellen und zu verfolgen. Ebenfalls zu beachten ist, dass die Patienten der Tagklinik-Studie nur in den ersten vier Wochen ihrer teilstationären Therapie untersucht wurden. Im Gegensatz zu schnell wirksamen Behandlungsmethoden wie der Schlafentzugstherapie wurden in der Tagklinik vorwiegend Therapien wie beispielsweise psychotherapeutische Gespräche genutzt, welche ihren Heileffekt erst über längere Zeiträume hinaus entfalten.

Ähnlich wie in der PSD-Studie konnten beim Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Studienteilnehmern der Tagklinik ebenfalls zahlreiche Unterschiede aufgedeckt werden. Von den 82 annotierten Substanzen deckten sich wiederum 16 davon mit den Ergebnissen des oben bereits einmal erwähnten „Gender Metabolomics“ – Datensatzes der HMDB-Datenbank. Gegensätzlich zum Vergleich in der PSD-Studie ist dieses Mal jedoch keine eindeutige Korrelation zwischen der in unserem Zweistichproben t-Test ermittelten *Difference* und dem Plasmaspiegel zu eruieren.

Metabolit	p-Wert H	Difference H	Plasmaspiegel	p-Wert P
D-Arabitol	0,000563192	1,050946727	Male>Female	8,33E-11
D-Ornithin	0,000191252	1,480138242	Male>Female	5,80E-12
D-Prolin	2,37834E-07	1,215375311	Male>Female	0

D-Serin	2,54208E-05	1,025776669	Female>Male	5,30E-12
L-Glutamin	2,22983E-05	-0,978679678	Male>Female	8,40E-12
L-Histidin	8,22374E-07	0,645215397	Male>Female	4,00E-07
L-Isoleucin	0,001154543	0,648050922	Male>Female	0
L-Leucin	0,001154543	0,648050922	Male>Female	0
L-Phenylalanin	2,43408E-09	0,795190434	Male>Female	3,50E-23
L-Prolin	2,37834E-07	1,215375311	Male>Female	0
L-Serin	2,54208E-05	1,025776669	Female>Male	5,30E-12
L-Tryptophan	0,001248322	1,253387922	Male>Female	2,80E-36
L-Tyrosin	0,000116	0,992503295	Male>Female	4,60E-20
L-Valin	4,04585E-08	1,467564727	Male>Female	0
Ornithin	0,000191252	1,480138242	Male>Female	5,80E-12
Harnsäure	4,39491E-09	-0,82960416	Male>Female	0

Tabelle 28: Aufgeführt sind die Metaboliten, welche laut Zweistichproben tests in den Hautproben zwischen Männern und Frauen signifikant unterschiedlich sind und auch in der *Gender Metabolomics* - Datenbank der HMDB-Plattform aufgelistet sind. Anders als in unserer Studie handelt es sich bei letzterer um Ergebnisse aus Plasmaspiegelmessungen. Der „p-Wert H“ gibt den p-Wert des in dieser Arbeit durchgeführten t-Tests an, während der „p-Wert P“ den p-Wert, der im Rahmen der Serumuntersuchungen errechnet wurde, widerspiegelt. Die *Difference* stellt die Differenz zwischen den Mittelwerten der Frauen minus den Mittelwerten der Männer dar.

5.2.4. Medikamente in Skin Swabs

Insgesamt konnten drei Medikamente, welche die tagesklinischen Patienten zur Dauer der Studie oral eingenommen oder dermal aufgetragen haben, in ihren Abstrichproben nachgewiesen werden: Lamotrigin, Topiramamat sowie eine topische Progesteronsalbe.

Die Erfassung von Medikamenten in Körpermaterialien ist aus unterschiedlichen Gründen von zentraler medizinischer Bedeutung. Zum einen kann hierdurch die Compliance von Patienten überprüft werden, zum anderen kann durch die Bestimmung der Medikamentenspiegel eine Optimierung der individuellen Dosierung durchgeführt werden. Dies ist insbesondere bei Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite von Vorteil, da hierdurch einer Unter- oder Überdosierung vermieden und somit das maximale

Wirkungspotenzial des Pharmakons ausgeschöpft werden kann, während Nebenwirkungen möglichst minimiert werden. Während in unserer Studie das Vorhandensein von Topiramate, Lamotrigin und der topisch angewandten Progesteronsalbe eindeutig in den Hautproben der Patienten zu eruieren war, konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Dosis der oben genannten Medikamente und ihrer Intensität gefunden werden. Zu beachten ist hier jedoch, dass die Konzentration und Menge eines beispielsweise oral eingenommenen Pharmakons auf der Haut von vielen unterschiedlichen Faktoren beeinflusst werden kann: So spielen Sekretionsart - bei einer Sekretion des Medikaments über den Schweiß kann beispielsweise die körperliche Aktivität ein entscheidender Einflussfaktor sein - und die Körperstelle, an welcher die Hautproben entnommen werden, höchstwahrscheinlich eine wichtige Rolle. Auch Alter, Stoffwechselaktivität von Leber und Niere, Körpergewicht sowie die Halbwertszeit des Medikaments können zu einer Diskrepanz zwischen Plasmakonzentration und der Konzentration in den Hautproben führen. Zu beachten ist außerdem die Einnahmezeit des Pharmakons sowie der Abnahmezeitpunkt der Hautprobe, welche nicht in unseren Untersuchungen notiert wurden. Interessant wäre außerdem die Ermittlung von unteren Grenzwerten, unterhalb welcher eine Detektion von Pharmaka auf der Haut nicht mehr möglich ist.

Eine weitere Erforschung dieser Thematik unter Berücksichtigung der oben erwähnten Einflüsse könnte wertvolle Informationen für ein zukünftiges pharmakologisches Monitoring mithilfe von Hautabstrichen liefern und das bisherige, überwiegend durch die Bestimmung der Medikamentenkonzentrationen im Blutplasma stattgefundene Drugmonitoring, ergänzen oder gar ersetzen. Vorteil wäre hier vor allem die im Vergleich zu Blutabnahmen fehlende Invasivität der Methode.

Zusammenfassend sind die Vor- und Nachteile der Probengewinnung über Hautabstriche für oben genannte Zwecke zu nennen. Der größte ausschlaggebende Faktor für die weitere Nutzung von Skin Swabs für diagnostische und Forschungszwecke ist neben der für den Patienten angenehmeren Methode der Probeentnahme vor allem die Einfachheit der Durchführung. Nach kurzer Einschulung kann somit sogar der Patient selbst Abstriche entnehmen und zur weiteren Analyse versenden, während beispielsweise die Abnahme einer Blutprobe weiterhin stets mit einem Arztbesuch verbunden ist. Somit bietet sich eine bequemere, schnellere Testungsmöglichkeit an, welche selbstständig zuhause durchgeführt werden könnte, was den Aufwand für sowohl das medizinische Personal, als auch den Patienten selbst deutlich vermindern kann. Ein weiterer Vorteil der Hautabstriche ist, dass diese mit einem sehr hohen Durchsatz durchgeführt werden können, da insbesondere durch die Anwendung der „Direct injection“- Methode die Untersuchung einer großen Anzahl an Proben innerhalb kurzer Zeit ermöglicht wird. Über die Massenspektrometrie können Metaboliten exakt gemessen und quantifiziert werden.

Dennoch müssen auch Nachteile wie die Abhängigkeit der Hautproben von unterschiedlichen physiologischen und externen Einflüssen genannt werden. Beispielsweise können Wasch- und Pflegeprodukte die Ergebnisse verfälschen oder eine vermehrte Schweißsekretion die Konzentration von Medikamenten auf der Haut verdünnen. Als ein den Menschen vor

diversen Umwelteinflüssen schützendes Organ ist die Haut durch ihre ständige Interaktion mit der Umgebung besonders störanfällig.

Der häufige Einsatz von Ethanol auf der Haut sowie das Reiben, welches mit dem Prozess der Probeentnahme verbunden ist, kann zudem schädigend und austrocknend für die Haut sein. Unabhängig davon muss hinterfragt werden, wie viel Zeit zwischen einzelnen Hautabstrichen vergehen sollte, wenn sie an derselben Körperstelle durchgeführt werden, damit eine ausreichende Regenerationszeit für die Hautmoleküle auf den oberen Hautschichten gewährleistet werden kann.

Problematisch ist zusätzlich die fehlende Datenlage über das Ausmaß der Korrelation zwischen Plasma- und Hautkonzentrationen von Metaboliten und Medikamenten.

Weiterführende Untersuchungen zur Beantwortung dieser Fragestellungen werden notwendig zu sein, um Hautabstriche als reliable Methode für Messungen von Medikamentenspiegeln einsetzen zu können.

6. Zusammenfassung

Depressive Störungen stellen aufgrund ihrer Häufigkeit und lebensbedrohlichen Folgen eine ernstzunehmende Belastung dar. Die Grundsäulen bei der Behandlung einer Depression werden von antidepressiven Medikamenten und von der Psychotherapie gebildet. Daneben gibt es unterstützende Therapieformen, wie beispielsweise die therapeutische Schlafentzugstherapie, deren Wirkweise noch nicht gänzlich erforscht ist. Angesichts der langen Wirklatenz herkömmlicher Antidepressiva ist die mangelnde Möglichkeit für Ärzte und Betroffene, vorauszusagen, ob eine bestimmte antidepressive Therapie bei dem jeweiligen Patienten auch den gewünschten Behandlungserfolg erzielen kann, ein großes Hindernis.

Ziel der Arbeit war es, sich einen ersten Überblick über das Haut-Mikrobiom und -Metabolitenprofil von Menschen mit psychiatrischen Erkrankungen sowie Gesunden zu verschaffen sowie potenzielle Zusammenhänge zu einer Therapie-Response zu finden. Insgesamt fand ein grobes Screening für potenzielle Biomarker statt, welche die Diagnostik, die Verfolgung des Therapieverlaufes sowie die Erfassung der Therapieresponse im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen erleichtern sollen. Zu betonen ist hierbei, dass die diagnostische und therapeutische Wertigkeit eines Metaboliten der Haut letztendlich nur in einem prospektiven und hypothesenprüfenden Experiment überprüft werden kann, sodass die hier genannten Metaboliten auf jeden Fall im Rahmen von weiteren Studien in Bezug auf ihre Rolle als mögliche Biomarker untersucht werden müssen. Dies ist einer explorativen Arbeit wie dieser nicht möglich, da diese nur zur Generierung von Hypothesen, nicht jedoch zur Prüfung von Hypothesen geeignet ist. Insgesamt müssen außerdem homogenere Untersuchungsgruppen ausgewählt werden, um die in der Arbeit erwähnten Fragestellungen ernsthaft beantworten zu können.

Ultimatives Ziel im Sinne der personalisierten Medizin ist es, zukünftig prädiktive Marker zu eruieren, welche die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient auf eine bestimmte Therapie

anspricht, vorhersagen sollen. In diesem Zusammenhang sind auch die molekularen Differenzen und unterschiedlichen Stoffwechselaktivitäten zwischen Männern und Frauen zu berücksichtigen. Analysen des Haut-Mikrobioms und -Metaboloms mittels Hautabstrichen könnten nach weiteren Untersuchungen eine neuartige, gut zugängliche Untersuchungsmethode darstellen, welche in Bezug auf psychiatrische Erkrankungen bisher noch nicht in Betracht gezogen wurde.

Die Dissertation wurde in zwei Teile gegliedert. Nach Bewilligung der Studie durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie schriftlicher Einverständniserklärung wurden im ersten Teil Hautproben von 19 stationären, depressiven Patienten im Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München gesammelt. Die Probeentnahme erfolgte jeweils von sieben verschiedenen Hautregionen im Zuge einer partiellen Schlafentzugstherapie (02:30 Uhr, 7 Uhr und 18 Uhr). Zur Messung der Therapieresponse wurde der 6-Item-Hamilton Rating Scale for Depression eingesetzt. Als alters- und geschlechtsparallelisierte Kontrollgruppe wurden zwölf gesunde Personen rekrutiert, von welchen sowohl nach einer durchgeschlafenen Kontrollnacht (8 Uhr), als auch im Zuge einer Schlafentzugsnacht (02:30 Uhr, 7 Uhr) Hautproben entnommen wurden.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden acht teilstationäre Patienten mit affektiven Störungen von der Tagklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Max Planck Instituts in München in die Studie aufgenommen. Von diesen wurden zwei Mal wöchentlich Hautproben für einen Zeitraum von vier Wochen gewonnen, während die Patienten an diversen tagesklinischen Therapien (beispielsweise Psycho-, Ergo-, Kunst- und Arbeitstherapie) teilnahmen. Die Therapiefortschritte wurden sowohl mit Selbstbeurteilungsfragebögen, als auch mit Fremdbeurteilungsskalen festgehalten.

Nach der Extraktion der Metaboliten aus den Proben erfolgten massenspektrometrischen Analysen. Die so gewonnenen Daten wurden nach dem Prinzip der ungezielten Metabolomik verarbeitet und die Metaboliten mithilfe von Online-Datenbanken (insbesondere der Human Metabolome Database) annotiert und ihren zugehörigen Stoffwechsellkaskaden sowie Hautkommensalen zugeordnet.

Bezüglich des ersten Teils der Arbeit wurden mittels Zweistichproben-t-Test Vergleiche zwischen Patienten und Kontrollgruppe, Therapie-Respondern und Non-Respondern sowie Männern und Frauen durchgeführt. Des Weiteren wurden beide Gruppen jeweils separat auf metabolische Unterschiede zu verschiedenen Zeitpunkten der Schlafentzugsnacht untersucht. Im zweiten Teil der Arbeit wurde mittels Zweistichproben-t-Tests und einer R

angkorrelation nach Spearman eruiert, ob Veränderungen des Metabolitenprofils der Haut bei entsprechender Veränderung unterschiedlicher psychopathologischer Parameter (beispielsweise Depression, Stress, Angstgefühle) festzustellen sind. Zusätzlich erfolgten Vergleiche zwischen dem Metabolom jedes einzelnen Patienten zu Beginn und Ende der vierwöchigen Studie mittels t-Test.

Zudem wurde außerdem nach metabolomischen Unterschieden zwischen Männern und

Frauen gefahndet, sowie ein Screening nach Medikamenten durchgeführt, welche von Studienteilnehmern eingenommen wurden.

Als Resultat zeigten sich im ersten Teil signifikante Unterschiede im Metabolom zwischen depressiven Patienten und Kontrollprobanden (424 Metaboliten) sowie Therapie-Respondern und Non-Respondern (2 Metaboliten). Veränderungen von Signifikanz zeigten sich auch bei den Patienten zwischen Beginn und Ende des Schlafentzuges (7 Metaboliten), während solche bei den Gesunden nicht festzustellen waren. Von den Ergebnissen konnten multiple Metaboliten annotiert werden, welche in der Literatur einen Zusammenhang mit psychiatrischen Krankheiten aufweisen.

Beispielsweise zeigten sich zwischen Kontrollprobanden und depressiven Patienten signifikante Unterschiede bezüglich Stoffwechselprodukten, welche am Tryptophan-, Tyrosin- sowie Phenylalanin-Stoffwechsel teilnehmen. Diese Aminosäuren sind insbesondere interessant, da sie Vorstufen wichtiger, bekannterweise mit Depression assoziierter Neurotransmitter wie Dopamin und Serotonin darstellen. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang das Tryptophan als Zwischenprodukt des Serotonin- und Melatonin-Stoffwechsels; Denn die Erhöhung der Serotoninkonzentrationen im Gehirn stellt den Wirkmechanismus der gängigsten Antidepressivagruppe dar, während Melatonin ein wichtiges Hormon in der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus ist, welcher durch die Schlafentzugstherapie dysreguliert wird.

Außerdem wurden Stoffwechselprodukte von üblichen Hautkommensalen in die Analysen miteinbezogen. Hierbei ist beispielweise bei den Schlafentzugspatienten ein vermehrtes Auftreten von Beta-D-Arabinopyranose, einem Stoffwechselprodukt der Hefegattung *Debaryomyces*, sowie von Propionsäure, einem Metaboliten des Hautbakteriums *Propionibacterium acne*, zu vermerken. Diese Mikroorganismen werden mit Hauterkrankungen wie Psoriasis sowie *Acne vulgaris* in Zusammenhang gebracht, welche wiederum eine starke Assoziation zu Depressionen aufweisen.

Bei den tagesklinischen Patienten ließen sich hingegen weder beim Vergleich zwischen Anfangs- und Endpunkt der Studie, noch zwischen sogenannten Therapie-Respondern und Non-Respondern signifikante Unterschiede feststellen. Dennoch konnten Metaboliten festgehalten werden, welche sich in Korrelation zu verschiedenen psychopathologischen Parametern (Angst, depressive Verstimmung etc.) veränderten. Auch hierunter waren neben vielen anderen Verbindungen oben erwähnte Vorstufen von Dopamin und Serotonin vertreten.

Insgesamt zeigten sich außerdem zahlreiche signifikante Unterschiede (681 Metaboliten) im Hautmetabolom von männlichen und weiblichen Studienteilnehmern. Viele dieser ließen sich nach dem Vergleich der Ergebnisse mit dem „Gender Metabolomics“ – Datensatz der „Human Metabolome Database“ auch im Blutplasma darstellen. Insgesamt konnten außerdem drei Medikamente, welche Patienten zur Dauer der Studie oral eingenommen oder dermal aufgetragen haben, in ihren Abstrichproben nachgewiesen werden: Lamotrigin, Topiramate sowie eine topische Progesteronsalbe.

7. Abkürzungverzeichnis

5-HT1A-Autorezeptoren: Serotonin-1-A-Autorezeptoren

5-HT2 -Blocker: Serotonin-2-Blocker

6-Item-HAMD: 6-Item-Hamilton Rating Scale for Depression
AIDS: acquired immunodeficiency syndrome

BDI: Beck-Depressions-Inventar

BPRS: Brief-Psychiatric-Rating-Scale

CDF: computable document formate

CE: Kapillarelektrophorese

DASS-21: Depression, Anxiety and Stress Scale mit 12 Items

DC: Tagklinik

DGPPN: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – V

EEG: Elektroenzephalographie

EHIS: European Health Interview Survey

ESI: Elektrospray-Ionisation

FDR: False Discovery Rate

GABA: Gamma-Aminobuttersäure

GC: Gaschromatograf

HAMD: Hamilton-Depressionsskala

HMDB: Human Metabolome Database

HPLC: Hochflüssigkeitschromatografie-Anlage

HVA: Homovanillinmandelsäure

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10

IDS: Inventar depressiver Symptome

KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

LC-MS: liquid chromatography mass spectrometry

MADRS: Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale

MALDI: Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation

MAOH: Monoaminoxidasehemmer

MAO-A: Monoaminoxidase-A

MHPG: 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol
MRT: Magnetresonanztomographie
MS-MS: Tandem – Massenspektrometer
m/z: Masse-zu-Ladungs-Verhältnis
PANAS: Positive and Negative Affect Schedule
PCA: Principal Component Analysis
ppm: parts per million
PSD: Partielle Schlafentzugstherapie (engl. „Partial sleep deprivation“)
PT: Patienten der Schlafentzugstherapie-Studie
QC: Qualitätskontrolle
QTOF: Quadrupol-time-of-flight
QTOF-MS: Quadrupol-Time-of-flight Massenspektrometer
REM-Phasen: Rapid Eye Movement – Phasen
rTMS: repetitive transkranielle Magnetstimulation
SCL-90: Symptom-Check-List-Fragebogen
SDC: Sleep Deprivation Controls, Kontrollprobanden der Schlafentzugstherapie-Studie
SNRI: Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SMPDB: Small Molecule Pathway Database
SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TK: Tagklinik
TSD: Totale Schlafentzugstherapie
TSH: Thyreotropin
VMA: Vanillinmandelsäure
WHO: World Health Organization
ZNS: Zentrales Nervensystem

8. Literaturverzeichnis

Aigner A.M. (2012). *Die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale als Prädiktor der Response in der Wachtherapie bei depressiven Patienten*. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

Al Awam K, Haußleiter IS, Dudley E, Donev R, Brüne M, Juckel G, Thome J. (2015). *Multiplatform metabolome and proteome profiling identifies serum metabolite and protein signatures as prospective biomarkers for schizophrenia*. J Neural Transm (Vienna). 2015 Aug;122 Suppl 1:S111-22. doi: 10.1007/s00702-014-1224-0. Epub 2014 May 1. PMID: 24789758.

Allen D. R., McWhinney B. C. (2019). *Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry: A Paradigm Shift in Toxicology Screening Applications*. The Clinical biochemist. Reviews, 40(3), 135–146.

AMBOSS GmbH; Kapitel: Depression, Sektion: Ätiologie
[<https://next.amboss.com/de/article/PP0WUT?q=depression#Z992ea889338baceb63e016ee83bfc473>; Kapitel zuletzt aktualisiert am: 19.11.2021; Kapitel zitiert am: 15.01.2022 um 15:46 Uhr]

Andersson N.W., Goodwin R.D., Okkels N., Gustafsson L.N., Taha F., Cole S.W., Munk-Jørgensen P. (2016). *Depression and the risk of severe infections: prospective analyses on a nationwide representative sample*. Int J Epidemiol. 2016 Feb;45(1):131-9.

Ashcroft, Alison E. (ohne Datumsangabe). *An introduction to Mass Spectrometry*. Von <http://www.astbury.leeds.ac.uk> abgerufen:
<http://www.astbury.leeds.ac.uk/facil/MStut/mstutorial.html> (abgerufen im November 2020)

Bechter K., Bindl A., Horn M., Schreiner V. (2007). *Therapieresistente Depression mit Fatigue. Fall einer vermutlichen streptokokkenassoziierten Autoimmunkrankheit*. Nervenarzt 2007 · 78:338–341 DOI 10.1007/s00115-006-2178-8 © Springer Medizin Verlag 2006

Belujon P, Grace AA (2017). *Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders*. Int J Neuropsychopharmacol. 2017 Dec 1;20(12):1036-1046. doi: 10.1093/ijnp/pyx056. PMID: 29106542; PMCID: PMC5716179.

Berger Mathias (2018). *Psychische Erkrankungen*. 6. Auflage Elsevier, Urban & Fischer Verlag 2018, ISBN: 978-3-437-22485-0.

Bernigaud, C., Chosidow, O. (2019). Are swabs an appropriate way to sample for skin microbiome research?. *Br J Dermatol*, 181: 444-445.

Binder EB. (2018). *Dissecting the molecular mechanisms of gene x environment interactions: implications for diagnosis and treatment of stress-related psychiatric disorders*. *Eur J Psychotraumatol*. 2018 Jan 17;8(sup5):1412745. doi: 10.1080/20008198.2017.1412745. PMID: 29372006; PMCID: PMC5774411.

Bjerkstedt L, Edman G, Hagenfeldt L, Sedvall G, Wiesel FA: *Plasma amino acids in relation to cerebrospinal fluid monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy controls*. *Br J Psychiatry*. 1985 Sep;147:276-82.

Blum H.E. (2017). *The human microbiome*. *Adv Med Sci*. 2017 Sep;62(2):414-420.

Boland EM, Rao H, Dinges DF, Smith RV, Goel N, Detre JA, Basner M, Sheline YI, Thase ME, Gehrman PR (2017). *Meta-Analysis of the Antidepressant Effects of Acute Sleep Deprivation*. *J Clin Psychiatry*. 2017 Sep/Oct;78(8):e1020-e1034. doi: 10.4088/JCP.16r11332. PMID: 28937707.

Bosch O., Breitenstein B. (2015). *Biomarker in der Depressionsbehandlung: mehr als nur Worte?*. *Zeitschrift für Psychiatrie Psychologie und Psychotherapie*. 63. 217–232.

Bouslimani A., Porto C., Rath C.M., Wang M., Guo Y., Gonzalez A., Berg-Lyon D., Ackermann G., Moeller Christensen G.J., Nakatsuji T., Zhang L., Borkowski A.W., Meehan M.J., Dorrestein K., Gallo R.L., Bandeira N., Knight R., Alexandrov T., Dorrestein P.C. (2017). *Molecular cartography of the human skin surface in 3D*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Apr 28;112(17):E2120-9.

Bowe W., Patel N.B., Logan A.C. (2014). *Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine*. *Benef Microbes*. 2014 Jun 1;5(2):185-99.

Breyer B., Bluemke, M. (2016). *Deutsche Version der Positive and Negative Affect Schedule PANAS (GESIS Panel)*. 10.6102/zis242.

Cai HL, Li HD, Yan XZ, Sun B, Zhang Q, Yan M, Zhang WY, Jiang P, Zhu RH, Liu YP, Fang PF, Xu P, Yuan HY, Zhang XH, Hu L, Yang W, Ye HS. (2012) *Metabolomic analysis of biochemical changes in the plasma and urine of first-episode neuroleptic-naïve schizophrenia patients after treatment with risperidone*. *J Proteome Res*. 2012 Aug 3;11(8):4338-50. doi: 10.1021/pr300459d. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22800120.

Carrillo-Roa T, Labermaier C, Weber P, Herzog DP, Lareau C, Santarelli S, Wagner KV, Rex-Haffner M, Harbich D, Scharf SH, Nemeroff CB, Dunlop BW, Craighead WE, Mayberg HS, Schmidt MV, Uhr M, Holsboer F, Sillaber I, Binder EB, Müller MB. (2017) *Common genes associated with antidepressant response in mouse and man identify key role of*

glucocorticoid receptor sensitivity. PLoS Biol. 2017 Dec 28;15(12):e2002690. doi: 10.1371/journal.pbio.2002690. PMID: 29283992; PMCID: PMC5746203.

Coryell W. (2018). *Depressive Störungen*. MSD Manual Ausgabe für medizinische Fachkreise, letzter Stand: Mai 2018. Abgerufen unter: <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/psychische-st%C3%B6rungen/affektive-st%C3%B6rungen/depressive-st%C3%B6rungen> ,abgerufen am 15.01.2022.

Cowen PJ, Browning M. (2015). *What has serotonin to do with depression?* World Psychiatry. 2015 Jun;14(2):158-60. doi: 10.1002/wps.20229. PMID: 26043325; PMCID: PMC4471964.

del Cid-Pellitero E, Plavski A, Mainville L and Jones BE (2017). *Homeostatic Changes in GABA and Glutamate Receptors on Excitatory Cortical Neurons during Sleep Deprivation and Recovery*. Front. Syst. Neurosci. 11:17. doi: 10.3389/fnsys.2017.00017

DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe *Unipolare Depression**. *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Leitlinienreport, 2. Auflage*. 2015. Version 4. Available from: www.depression.versorgungsleitlinien.de; [cited: 06.01.2022]; DOI: 10.6101/AZQ/000333

(*Organisationen, die in der Leitliniengruppe kooperierten: DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, ACKPA, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW, BDk, BDP, BPM, BVDN, BVDP, BVVP, CPKA, DÄVT, DFT, DGGPP, DGPT, DGVT, DPG, DPV, DPtV, DVT, GwG, Stiftung Deutsche Depressionshilfe).

Do KQ, Lauer CJ, Schreiber W, Zollinger M, Gutteck-Amsler U, Cuenod M, Holsboer F. (1995). *Gamma-Glutamylglutamine and taurine concentrations are decreased in the cerebrospinal fluid of drug-naive patients with schizophrenic disorders*. J Neurochem. 1995 Dec;65(6):2652-62.

Dunlop B.W., Parikh S.V., Rothschild A.J., Thase M.E., DeBattista C., Conway C.R., Forester B.P., Mondimore F.M., Shelton R.C., Macaluso M., Logan J., Traxler P., Li J., Johnson H., Greden J.F. (2019). *Comparing sensitivity to change using the 6-item versus the 17-item Hamilton depression rating scale in the GUIDED randomized controlled trial*. BMC Psychiatry **19**, 420.

Farzanfar D, Dowlati Y, French LE, Lowes MA, Alavi A (2018). *Inflammation: A Contributor to Depressive Comorbidity in Inflammatory Skin Disease*. Skin Pharmacol Physiol. 2018;31(5):246-251. doi: 10.1159/000490002. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29953999.

Findley, K., Oh, J., Yang, J., Conlan, S., Deming, C., Meyer, J. A., Schoenfeld, D., Nomicos, E., Park, M., NIH Intramural Sequencing Center Comparative Sequencing Program, Kong, H. H., & Segre, J. A. (2013). *Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin*. Nature, 498(7454), 367–370.

- Frodl T. (2017). *Recent advances in predicting responses to antidepressant treatment*. F1000Research, 6, F1000 Faculty Rev-619.
- Fuhrer T., Heer D., Begemann B., Zamboni N. (2011). *High-throughput, accurate mass metabolome profiling of cellular extracts by flow injection-time-of-flight mass spectrometry*. Anal Chem. 2011 Sep 15;83(18):7074-80.
- Fukushima T, Iizuka H, Yokota A, Suzuki T, Ohno C, Kono Y, Nishikiori M, Seki A, Ichiba H, Watanabe Y, Hongo S, Utsunomiya M, Nakatani M, Sadamoto K, Yoshio T. *Quantitative analyses of schizophrenia-associated metabolites in serum: serum D-lactate levels are negatively correlated with gamma-glutamylcysteine in medicated schizophrenia patients*. PLoS One. 2014 Jul 8;9(7):e101652. doi: 10.1371/journal.pone.0101652. PMID: 25004141; PMCID: PMC4086900.
- Gelenberg AJ, Wojcik JD, Gibson CJ, Wurtman RJ. *Tyrosine for depression*. J Psychiatr Res. 1982-1983;17(2):175-80. doi: 10.1016/0022-3956(82)90019-x. PMID: 6764934.
- Grice E. A., Segre J.A. (2011). *The skin microbiome*. Nature reviews. Microbiology, 9(4), 244–253.
- Guida F., Turco F., Iannotta M., De Gregorio D., Palumbo I., Sarnell G., Furiano A., Napolitano F., Boccella S., Luongo L., Mazzitelli M., Usiello A., De Filippis F., Iannotti F.A., Piscitelli F., Ercolini D., de Novellis V., Di Marzo V., Cuomo R., Maione S. (2018). *Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice*. Brain, Behavior, and Immunity, Volume 67, 2018, Pages 230-245.
- Hapke U., Cohrdes C., Nübel J. (2019). *Depressive Symptomatik im europäischen Vergleich – Ergebnisse des European Health Interview Survey (EHIS) 2*. Journal of Health Monitoring 4(4): 62–70.
- Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, Komatsu N, Watanabe H, Shinoda N, Nakazato M, Kumakiri C, Okada S, Hasegawa H, Imai K, Iyo M: *Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry. 2003 Jun;60(6):572-6.
- Hasler G. (2016). *Pathophysiology of Depression: Do We Have Any Solid Evidence of Interest to Clinicians?* World Psychiatry. 9 (3): 155–161.
- Herold, Gerd (2020). *Innere Medizin 2020*, Berlin, Boston: De Gruyter, 2020. <https://doi.org/10.1515/9783110688481>
- Holsboer-Trachsler E., Ernst K. (1986). *Sustained antidepressive effect of repeated partial sleep deprivation*. Psychopathology 19: 172-176.
- Hoobehfekr, S., Moghaddam, H.S., Shalbafan, M., Hashemi, M.G., Pirmoradi, M.M., Sakenian, A., Poopak, A., Kashefnejad, S., Yarahmadi, M. and Akhondzadeh, S. (2021),

Efficacy and safety of tianeptine as adjunctive therapy in major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Psychiatry Clin. Neurosci., 75: 57-62. <https://doi.org/10.1111/pcn.13180>

Islam, M.R., Ali, S., Karmoker, J.R., Kadir M.F., Ahmed M.U., Nahar Z., Islam S.M.A., Islam M.S., Hasnat A., Islam S. (2020). *Evaluation of serum amino acids and non-enzymatic antioxidants in drug-naïve first-episode major depressive disorder.* BMC Psychiatry 20, 333. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02738-2>

Jafferany M, Pastolero P (2018). *Psychiatric and Psychological Impact of Chronic Skin Disease.* Prim Care Companion CNS Disord. 2018 Apr 26;20(2):17nr02247. doi: 10.4088/PCC.17nr02247. PMID: 29701929.

Johnston JN, Henter ID, Zarate CA Jr.(2023). *The antidepressant actions of ketamine and its enantiomers.* Pharmacol Ther. 2023 May 3;246:108431. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108431.

Kang D., Shi B., Erfe M.C., Craft N., Li H. (2015). *Vitamin B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis.* Sci Transl Med. 2015 Jun 24; 7(293):293ra103.

Kappelmann N, Arloth J, Georgakis MK, Czamara D, Rost N, Ligthart S, Khandaker GM, Binder EB. (2021). *Dissecting the Association Between Inflammation, Metabolic Dysregulation, and Specific Depressive Symptoms: A Genetic Correlation and 2-Sample Mendelian Randomization Study.* JAMA Psychiatry. 2021 Feb 1;78(2):161-170. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3436. PMID: 33079133; PMCID: PMC7577200.

Karow Thomas, Lang-Roth Ruth (2022). *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2023/2024. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis.* 31., überarbeitete und aktualisierte Auflage, Thomas Karow (Verlag), 978-3-9821223-3-5 (ISBN)

Kelly J.R., Borre Y., O'Brien C., Patterson E., El Aidy S., Deane J., Kennedy P.J., Beers S., Scott K., Moloney G., Hoban A.E., Scott L., Fitzgerald P., Ross P., Stanton C., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G. (2016). *Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat.* J Psychiatr Res. 82:109–18.

Kennis, M., Gerritsen, L., van Dalen, M. (2020). *Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis.* Mol Psychiatry 25, 321–338.

Klengel T, Binder EB (2015). *Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene × Environment Interactions.* Neuron. 2015 Jun 17;86(6):1343-57. doi: 10.1016/j.neuron.2015.05.036. PMID: 26087162.

Ko K, Kopra E.I., Cleare A.I., Rucker J.J. (2023). *Psychedelic therapy for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis*. J Affect Disord 2023 Feb 1;322:194-204. doi: 10.1016/j.jad.2022.09.168. Epub 2022 Oct 7.

Koike S, Bundo M, Iwamoto K, Suga M, Kuwabara H, Ohashi Y, Shinoda K, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Yamasue H, Kasai K: *A snapshot of plasma metabolites in first-episode schizophrenia: a capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry study*. Transl Psychiatry. 2014 Apr 8;4:e379. doi: 10.1038/tp.2014.19.

Kong H. , Andersson B., Clavel T., Common J., Jackson S., Olson N., Segre J., Traidl-Hoffmann C. (2017). *Performing Skin Microbiome Research: A Method to the Madness*. *Journal of Investigative Dermatology*. 137. 10.1016/j.jid.2016.10.033.

Kraun L., O'Rourke N., Osher Y., Bersudsky Y., Belotherkovsky D., Bachner Y.G. (2020). *Is the 6-item, self-report HAM-D an effective depression screening measure with bipolar disorder?* *Perspect Psychiatr Care*. 2020; 56: 900– 904.

Krumsiek, J., Mittelstrass, K., Do, K. T., Stückler, F., Ried, J., Adamski, J., Peters, A., Illig, T., Kronenberg, F., Friedrich, N., Nauck, M., Pietzner, M., Mook-Kanamori, D. O., Suhre, K., Gieger, C., Grallert, H., Theis, F. J., & Kastenmüller, G. (2015). *Gender-specific pathway differences in the human serum metabolome*. *Metabolomics : Official journal of the Metabolomic Society*, 11(6), 1815–1833. <https://doi.org/10.1007/s11306-015-0829-0>

Kuhn M., Riemann D., Berger M., Nissen C. (2017). *Praxis der Wachtherapie*. 10.1007/978-3-662-50347-8_18.

Kunugi H., Hori H., Ogawa S. (2015). *Biochemical markers subtyping major depressive disorder*. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 69 (10): 597–608.

Loomis, K.H., Wu, S.K., Ernlund, A. (2021). *A mixed community of skin microbiome representatives influences cutaneous processes more than individual members*. *Microbiome* 9, 22.

Mayer E.A., Padua D., Tillisch K. (2014). *Altered brain-gut axis in autism: comorbidity or causative mechanisms?* *Bioessays*. 2014 Oct;36(10):933-9.

Mehdi Taheri Sarvtin, Mohammad Taghi Hedayati, Mahdi Abastabar, Tahereh Shokohi (2014). *Debaryomyces hansenii colonization and its protein profile in psoriasis*. *Iran J Dermatol* 2014; 17: 134-137

Meyer J.H., Ginovart N., Boovariwala A. (2006). *Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: An explanation for the monoamine imbalance of major depression*. *Archives of General Psychiatry*. 63 (11): 1209–16.

Miller.A.H. , Raison C.L. (2016). *The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target*. Nat Rev Immunol. 2016 January; 16(1): 22–34. doi:10.1038/nri.2015.5.

Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. (2022). *The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence*. Mol Psychiatry. 2022 Jul 20. doi: 10.1038/s41380-022-01661-0. Epub ahead of print. PMID: 35854107.

Moos W. H., Faller D. V., Harpp D. N., Kanara I., Pernokas J., Powers W. R., Steliou K. (2016). *Microbiota and Neurological Disorders: A Gut Feeling*. BioResearch open access, 5(1), 137–145.

Moret C, Briley M (2011). *The importance of norepinephrine in depression*. Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7(Suppl 1):9-13. doi: 10.2147/NDT.S19619. Epub 2011 May 31. PMID: 21750623; PMCID: PMC3131098.

Murphy MJ, Peterson MJ. (2015). *Sleep Disturbances in Depression*. Sleep Med Clin. 2015 Mar;10(1):17-23. doi: 10.1016/j.jsmc.2014.11.009. Epub 2014 Dec 12. PMID: 26055669; PMCID: PMC5678925.

Naber D, Bullinger M (2018). *Should antidepressants be used in minor depression?* Dialogues Clin Neurosci. 2018 Sep;20(3):223-228. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.3/dnaber. PMID: 30581292; PMCID: PMC6296391.

Nilges P., Essau C. (2015). *DASS21-G 2015 mit Auswertung*.

O'Connell CP, Goldstein-Piekarski AN, Nemeroff CB, Schatzberg AF, Debattista C, Carrillo-Roa T, Binder EB, Dunlop BW, Craighead WE, Mayberg HS, Williams LM. *Antidepressant Outcomes Predicted by Genetic Variation in Corticotropin-Releasing Hormone Binding Protein*. Am J Psychiatry. 2018 Mar 1;175(3):251-261. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17020172. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29241359; PMCID: PMC5832545.

Ogai K., Nagase S., Mukai K., Iuchi T., Mori Y., Matsue M., Sugitani K., Sugama J., Okamoto S. (2018). *A Comparison of Techniques for Collecting Skin Microbiome Samples: Swabbing Versus Tape-Stripping*. Frontiers in Microbiology Volume 9, 2362.

O'Neill C.A., Monteleone G., McLaughlin J.T., Paus R. (2016). *The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications*. BioEssays, 38,11,1167-1176, 1521-1878.

Oh J., Byrd A. L., Park M., NISC Comparative Sequencing Program, Kong H.H., Segre J. A. (2016). *Temporal Stability of the Human Skin Microbiome*. Cell, 165(4), 854–866.

Patti G. J., Yanes O., Siuzdak G. (2012). *Innovation: Metabolomics: the apogee of the omics trilogy*. Nature reviews. Molecular cell biology, 13(4), 263–269.

Phillips J.G.P. (1910). *The treatment of melancholia by the lactic acid Bacillus*. Br. J. Psychiatry 56: 422–431.

Platsidaki E, Dessinioti C (2018). *Recent advances in understanding Propionibacterium acnes (Cutibacterium acnes) in acne*. F1000Res. 2018 Dec 19;7:F1000 Faculty Rev-1953. doi: 10.12688/f1000research.15659.1. PMID: 30613388; PMCID: PMC6305227.

Prast-Nielsen S., Tobin A.M., Adamzik K., Powles A., Hugerth L.W., Sweeney C., Kirby B., Engstrand L., Fry L. (2019). *Investigation of the skin microbiome: swabs vs. biopsies*. Br J Dermatol. 2019 Sep;181(3):572-579.

Protsyuk I., Melnik A., Nothias L., Rappez L., Phapale P., Aksenov A.A., Bouslimani A., Ryazanov S., Dorrestein P.C., Alexandrov T. (2018). *3D molecular cartography using LC-MS facilitated by Optimus and 'ili software*. Nat Protoc 13, 134–154.

Ramirez-Mahaluf Juan P., Rozas-Serri Enzo, Ivanovic-Zuvic Fernando, Risco Luis, Vöhringer Paul A. (2020). *Effectiveness of Sleep Deprivation in Treating Acute Bipolar Depression as Augmentation Strategy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Frontiers in Psychiatry, Volume 11, 2020. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2020.00070> DOI=10.3389/fpsyt.2020.00070. ISSN=1664-0640

Riemann, D., Krone, L. B., Wulff, K., & Nissen, C. (2020). *Sleep, insomnia, and depression*. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 45(1), 74–89. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0411-y>

Romeo B, Blecha L, Locatelli K, Benyamina A, Martelli C (2018). *Meta-analysis and review of dopamine agonists in acute episodes of mood disorder: Efficacy and safety*. J Psychopharmacol. 2018 Apr;32(4):385-396. doi: 10.1177/0269881118760661. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29543103.

Sahi, F. M., Masood, A., Danawar, N. A., Mekaiel, A., & Malik, B. H. (2020). *Association Between Psoriasis and Depression: A Traditional Review*. Cureus, 12(8), e9708. <https://doi.org/10.7759/cureus.9708>

Samuels DV, Rosenthal R, Lin R, Chaudhari S, Natsuaki MN. (2020) *Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review*. J Am Acad Dermatol. 2020 Aug;83(2):532-541. doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.040. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32088269.

Sansone RA, Sansone LA. (2014). *Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison*. Innov Clin Neurosci. 2014 Mar;11(3-4):37-42. PMID: 24800132; PMCID: PMC4008300.

Severance E.G., E. Prandovszky, J. Castiglione, R.H. Yolken (2015). *Gastroenterology issues in schizophrenia: why the gut matters*. Curr. Psychiatry Rep. 17: 27.

Sheffler ZM, Reddy V, Pillarisetty LS. [Updated 2022 May 8]. *Physiology, Neurotransmitters*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539894/>

Sherwin, E., Sandhu, K. V., Dinan, T. G., Cryan, J. F. (2016). *May the Force Be With You: The Light and Dark Sides of the Microbiota–Gut–Brain Axis in Neuropsychiatry*. CNS Drugs, 30(11), 1019–1041.

Sherwin E., Dinan T.G., Cryan J.F. (2018). *Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease*. Ann N Y Acad Sci. 2018 May;1420(1):5-25.

Stilling R.M., Dinan T.G., Cryan J.F. (2014). *Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis*. Genes Brain Behav. 2014 Jan;13(1):69-86.

Strawbridge, R., Young, A. H., Cleare, A. J. (2017). *Biomarkers for depression: recent insights, current challenges and future prospects*. Neuropsychiatric disease and treatment, 13, 1245–1262.

Sublette ME, Segal-Isaacson CJ, Cooper TB, Fekri S, Vanegas N, Galfalvy HC, Oquendo MA, Mann JJ. *Validation of a food frequency questionnaire to assess intake of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with and without major depressive disorder*. J Am Diet Assoc. 2011 Jan;111(1):117-123.e1-2. doi: 10.1016/j.jada.2010.10.007. PMID: 21185973; PMCID: PMC3012380

Teichgräber F, Jacob L, Koyanagi A, Shin JI, Seiringer P, Kostev K (2021). *Association between skin disorders and depression in children and adolescents: A retrospective case-control study*. J Affect Disord. 2021 Mar 1;282:939-944. doi: 10.1016/j.jad.2021.01.002. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33601738.

Trautmann N. (2018). *Das Ansprechen auf therapeutischen Schlafentzug: Klinische und genetische Charakterisierung*. Inauguraldissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg.

Turcotte-Cardin V., Vahid-Ansari F., Luckhart C., Daigle M., Geddes S.D., Tanaka K.F., Hen R., James J., Merali Z., Béique J.C., Albert P.R. (2019). *Loss of Adult 5-HT1A Autoreceptors Results in a Paradoxical Anxiogenic Response to Antidepressant Treatment*. Journal of Neuroscience 20 February 2019, 39 (8) 1334-1346; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0352-18.2018>

Vogel G.W., Vogel F., McAbee R.S., Thurmond A.J. (1980). *Improvement of depression by REM sleep deprivation: new findings and a theory*. Arch Gen Psychiatry 37:247–253.

Wang B.H., Yao M.F., Lv L.X., Ling Z.X., Li L.J. (2017). *The Human Microbiota in Health and Disease*. Engineering, Volume 3, Issue 1, 2017, Pages 71-82.

Wei YB, McCarthy M, Ren H, Carrillo-Roa T, Shekhtman T, DeModena A, Liu JJ, Leckband SG, Mors O, Rietschel M, Henigsberg N, Cattaneo A, Binder EB, Aitchison KJ, Kelsoe JR (2020). *A functional variant in the serotonin receptor 7 gene (HTR7), rs7905446, is associated with good response to SSRIs in bipolar and unipolar depression*. Mol Psychiatry. 2020 Jun;25(6):1312-1322. doi: 10.1038/s41380-019-0397-1. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30874608; PMCID: PMC6745302.

Wittchen H.U., Jacobi F., Klose M. und Ryl L. (2010). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, Heft 51, Depressive Erkrankungen. Robert Koch-Institut, Berlin 2010, S7-12.

Wolf E., Kuhn M., Normann C., Mainberger F., Maier J.G., Maywald S., Bredl A., Biber K., van Calker D., Riemann D., Sterr A., Nissen C. (2016). *Synaptic plasticity model of therapeutic sleep deprivation in major depression*. Sleep Med Rev 30: 53–62.

Xuan J, Pan G, Qiu Y, Yang L, Su M, Liu Y, Chen J, Feng G, Fang Y, Jia W, Xing Q, He L. *Metabolomic profiling to identify potential serum biomarkers for schizophrenia and risperidone action*. J Proteome Res. 2011 Dec 2;10(12):5433-43. doi: 10.1021/pr2006796. Epub 2011 Nov 8. PMID: 22007635.

Yang J, Chen T, Sun L, Zhao Z, Qi X, Zhou K, Cao Y, Wang X, Qiu Y, Su M, Zhao A, Wang P, Yang P, Wu J, Feng G, He L, Jia W, Wan C. *Potential metabolite markers of schizophrenia*. Mol Psychiatry. 2013 Jan;18(1):67-78. doi: 10.1038/mp.2011.131. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22024767; PMCID: PMC3526727.

Zhang K., Fujita Y., Chang L., Qu Y., Pu Y., Wang S., Shirayama Y. and Hashimoto K. (2019): *Abnormal composition of gut microbiota is associated with resilience versus susceptibility to inescapable electric stress*. Zhang et al. Translational Psychiatry (2019) 9:231 <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0571-x>

Zheng P., Zeng B., Zhou C., Liu M., Fang Z., Xu X., Zeng L., Chen J., Fan S., Du X., Zhang X., Yang D., Yang Y., Meng H., Li W., Melgiri N.D., Licinio J., Wei H., Xie P. (2016). *Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism*. Mol Psychiatry. 2016 Jun;21(6):786-96.

9. Anhänge

Anhang 1: Haupt- und Nebendiagnosen sowie Geschlecht aller Patienten der PSD-Studie.

Patienten-ID	Geschlecht	Haupt/-Nebendiagnose	ICD-10 Code	Diagnose
Pt 1	M	Hauptdiagnose	F33.1	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
Pt 2	M	Hauptdiagnose	F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
		Nebendiagnose	F84.5	Asperger-Syndrom
PT3	M	Hauptdiagnose	F32.2	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
		Nebendiagnose	G35.9	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
Pt 4	M	Hauptdiagnose	F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
Pt 5	W	Hauptdiagnose	F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
		Nebendiagnose	F60.31	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ
Pt 6	W	Hauptdiagnose	F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
		Nebendiagnosen	G25.80 + D35.2	Periodische Beinbewegungen im Schlaf + Gutartige Neubildung: Hypophyse
Pt 7	M	Hauptdiagnose	F31.5	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen

				Symptomen
		Nebendiagnose	G40.9	Epilepsie: nicht näher bezeichnet
Pt 8	W	Hauptdiagnose	F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
		Nebendiagnose	I67.3	Progressive subkortikale vaskuläre Enzephalopathie
			I48.9	Vorhofflimmern und Vorhofflattern, nicht näher bezeichnet
			G20.10	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung
Pt 9	W	Hauptdiagnose	F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
Pt 10	W	Hauptdiagnose	F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
		Nebendiagnose	E03.9	Hypothyreose, nicht näher bezeichnet
			E55.9	Vitamin-D-Mangel, nicht näher bezeichnet
			I10.90	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet
Pt 11	M	Hauptdiagnose	F41.0	Panikstörung (episodisch paroxysmale Angst)
		Nebendiagnose	F41.2	Angst und depressive Störung, gemischt
			F40.1	Soziale Phobien
Pt 12	M	Hauptdiagnose	F33.1	Rezidivierende depressive Störung,

				gegenwärtig mittelgradige Episode
Pt 13	M	Hauptdiagnose	F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
Pt 14	M	Hauptdiagnose	F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
Pt 15	M	Hauptdiagnose	F06.3	Organische affektive Störungen
		Nebendiagnose	G35.10	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
Pt 16	W	Hauptdiagnose	F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
Pt 17	M	Hauptdiagnose	F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
Pt 18	W	Hauptdiagnose	F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
		Nebendiagnose	F41.0	Panikstörung (episodisch paroxysmale Angst)
Pt 19	M	Hauptdiagnose	F31.4	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome

Anhang 2: Medikation der Patienten aus der PSD-Studie sowie ihre Teilnahme an Licht- und Elektrokrampftherapie.

Patienten-ID	Lichttherapie	Elektrokrampftherapie	Medikation
Pt 1.1/d1	nein	nein	Trancylpromin, Methanthelinium

Pt 1.2/d1	nein	nein	Trancylpromin, Methanthelinium
Pt 2.1/d1	nein	nein	Aripiprazol, Pregabalin, Amitryptilin, Candesartan, Pantoprazol, Budesonid, Venlafaxin
Pt 2.2/d1	nein	nein	Aripiprazol, Pregabalin, Amitryptilin, Candesartan, Pantoprazol, Budesonid, Venlafaxin
Pt 3.1/d1	nein	nein	Bupropion, Venlafaxin, Fingolimod
Pt 3.2/d1	nein	nein	Bupropion, Venlafaxin, Fingolimod
Pt 4.1/d1	nein	nein	Venlafaxin
Pt 4.2/d1	nein	nein	Venlafaxin
Pt 5.1/d1	nein	nein	Propanolol, Imipramin, Chlorprothixen, Lorazepam
Pt 5.2/d1	nein	nein	Propanolol, Imipramin, Chlorprothixen, Lorazepam
Pt 6.1/d1	nein	nein	Amlodipin, Ramipril, Milnacipran
Pt 6.2/d1	nein	nein	Amlodipin, Ramipril, Milnacipran
Pt 6.1/d2	nein	nein	Amlodipin, Ramipril, Milnacipran
Pt 6.2/d2	nein	nein	Amlodipin, Ramipril, Milnacipran
Pt 6.3/d2	nein	nein	Amlodipin, Ramipril, Milnacipran
Pt 6.1/d3	nein	nein	Amlodipin, Ramipril, Milnacipran
Pt 6.2/d3	nein	nein	Amlodipin, Ramipril, Milnacipran, Lorazepam
Pt 6.3/d3	nein	nein	Amlodipin, Ramipril, Milnacipran

Pt 6.2/d4	nein	nein	Amlodipin, Ramipril, Milnacipran
Pt 6.1/d4	nein	nein	Amlodipin, Ramipril, Milnacipran
Pt 6.3/d4	nein	nein	Amlodipin, Ramipril, Milnacipran
Pt 7.1/d1	ja	ja	Macrogol, Tranlycypromin, Haloperidol, Latanoprost, Brinzolamid, Timolol
Pt 7.2/d1	ja	ja	Macrogol, Tranlycypromin, Haloperidol, Latanoprost, Brinzolamid, Timolol
Pt 7.1/d2	ja	ja	Macrogol, Tranlycypromin, Haloperidol, Latanoprost, Brinzolamid, Timolol, Lorazepam
Pt 7.2/d2	ja	ja	Macrogol, Tranlycypromin, Haloperidol, Latanoprost, Brinzolamid, Timolol, Lorazepam
Pt 7.1/d3	ja	ja	Macrogol, Tranlycypromin, Haloperidol, Latanoprost, Brinzolamid, Timolol, Lorazepam
Pt 7.2/d3	ja	ja	Macrogol, Tranlycypromin, Haloperidol, Latanoprost, Brinzolamid, Timolol, Lorazepam
Pt 7.3/d3	ja	ja	Macrogol, Tranlycypromin, Haloperidol, Latanoprost, Brinzolamid, Timolol, Lorazepam
Pt 7.1/d4	ja	ja	Macrogol, Tranlycypromin, Haloperidol, Latanoprost, Brinzolamid, Timolol, Lorazepam
Pt 7.2/d4	ja	ja	Macrogol, Tranlycypromin, Haloperidol, Latanoprost, Brinzolamid, Timolol, Lorazepam
Pt 7.3/d4	ja	ja	Macrogol, Tranlycypromin, Haloperidol, Latanoprost, Brinzolamid, Timolol, Lorazepam

Pt 7.1/d5	ja	ja	Macrogol, Tranlycypromin, Haloperidol, Latanoprost, Brinzolamid, Timolol, Lorazepam
Pt 7.2/d5	ja	ja	Macrogol, Tranlycypromin, Haloperidol, Latanoprost, Brinzolamid, Timolol, Lorazepam
Pt 7.3/d5	ja	ja	Macrogol, Tranlycypromin, Haloperidol, Latanoprost, Brinzolamid, Timolol, Lorazepam
Pt 8.1/d1	nein	nein	Levodopa, Gabapentin, Propanolol, Simvastatin, Baldrian, Phenprocoumon, Sertralin, Midodrin, Metamizol, Lorazepam, Pramipexol, Paracetamol, Macrogol
Pt 8.2/d1	nein	nein	Levodopa, Gabapentin, Propanolol, Simvastatin, Baldrian, Phenprocoumon, Sertralin, Midodrin, Metamizol, Lorazepam, Pramipexol, Paracetamol, Macrogol
Pt 8.3/d1	nein	nein	Levodopa, Gabapentin, Propanolol, Simvastatin, Baldrian, Phenprocoumon, Sertralin, Midodrin, Metamizol, Lorazepam, Pramipexol, Paracetamol, Macrogol
Pt 9.1/d1	nein	nein	Paroxetin
Pt 9.2/d1	nein	nein	Paroxetin
Pt 9.3/d1	nein	nein	Paroxetin
Pt 10.1/d1	nein	nein	Venlafaxin, Ramipril, Mirtazapin
Pt 10.2/d1	nein	nein	Venlafaxin, Ramipril, Mirtazapin
Pt 10.3/d1	nein	nein	Venlafaxin, Ramipril, Mirtazapin

Pt 10.1/d2	nein	nein	Venlafaxin, Ramipril, Mirtazapin, Quetiapin
Pt 10.2/d2	nein	nein	Venlafaxin, Ramipril, Mirtazapin, Quetiapin
Pt 10.3/d2	nein	nein	Venlafaxin, Ramipril, Mirtazapin, Quetiapin
Pt 11.1/d1	nein	nein	Trimipramin, Pregabalin
Pt 11.2/d1	nein	nein	Trimipramin, Pregabalin
Pt 11.3/d1	nein	nein	Trimipramin, Pregabalin
Pt 12.1/d1	nein	nein	/
Pt 12.2/d1	nein	nein	/
Pt 12.3/d1	nein	nein	/
Pt 12.1/d2	nein	nein	/
Pt 12.2/d2	nein	nein	/
Pt 14.1/d1	nein	nein	Sertralin, Beclometason dipropionat, Formoterol hemifumarat, Mirtazapin
Pt 14.2/d1	nein	nein	Sertralin, Beclometason dipropionat, Formoterol hemifumarat, Mirtazapin
Pt 14.3/d1	nein	nein	Sertralin, Beclometason dipropionat, Formoterol hemifumarat, Mirtazapin
Pt 14.1/d2	nein	nein	Sertralin, Beclometason dipropionat, Formoterol hemifumarat
Pt 14.2/d2	nein	nein	Sertralin, Beclometason dipropionat, Formoterol hemifumarat

Pt 14.3/d2	nein	nein	Sertralin, Beclometason dipropionat, Formoterol hemifumarat
Pt 14.1/d3	nein	nein	Sertralin, Beclometason dipropionat, Formoterol hemifumarat
Pt 14.2/d3	nein	nein	Sertralin, Beclometason dipropionat, Formoterol hemifumarat
Pt 14.3/d3	nein	nein	Sertralin, Beclometason dipropionat, Formoterol hemifumarat
Pt 14.1/d4	nein	nein	Sertralin, Beclometason dipropionat, Formoterol hemifumarat
Pt 14.2/d4	nein	nein	Sertralin, Beclometason dipropionat, Formoterol hemifumarat
Pt 14.3/d4	nein	nein	Sertralin, Beclometason dipropionat, Formoterol hemifumarat
Pt 14.1/d5	nein	nein	Sertralin
Pt 14.2/d5	nein	nein	Sertralin, Beclometason dipropionat, Formoterol hemifumarat
Pt 14.3/d5	nein	nein	Sertralin
Pt 15.1/d1	nein	nein	Olanzapin, Desmopressin, Fingolimod, Tadalafil, Distigmine, Armolipid, Sertralin, Desmopressin
Pt 15.2/d1	nein	nein	Olanzapin, Desmopressin, Fingolimod, Tadalafil, Distigmine, Armolipid, Sertralin, Desmopressin
Pt 15.3/d1	nein	nein	Olanzapin, Desmopressin,

			Fingolimod, Tadalafil, Distigmine, Armodipid, Sertralin, Desmopressin
Pt 16.1/d1	nein	nein	Amitryptilin, Estradiol
Pt 16.2/d1	nein	nein	Amitryptilin, Estradiol
Pt 16.3/d1	nein	nein	Amitryptilin, Estradiol
Pt 16.1/d2	nein	nein	Amitryptilin
Pt 16.2/d2	nein	nein	Amitryptilin
Pt 16.3/d2	nein	nein	Amitryptilin
Pt 16.1/d3	nein	nein	Amitryptilin
Pt 16.2/d3	nein	nein	Amitryptilin
Pt 16.3/d3	nein	nein	Amitryptilin
Pt 16.1/d4	nein	nein	Amitryptilin
Pt 16.2/d4	nein	nein	Amitryptilin
Pt 16.3/d4	nein	nein	Amitryptilin
Pt 16.1/d5	nein	nein	Amitryptilin
Pt 16.2/d5	nein	nein	Amitryptilin
Pt 16.3/d5	nein	nein	Amitryptilin
Pt 18.1/d1	nein	ja	Lorazepam, Amitryptilin, Zuclopenthixol
Pt 18.2/d1	nein	ja	Lorazepam, Amitryptilin, Zuclopenthixol
Pt 18.3/d1	nein	ja	Lorazepam, Amitryptilin, Zuclopenthixol
Pt 19.1/d1	nein	ja	Bupropion, Quetiapin
Pt 19.2/d1	nein	ja	Bupropion, Quetiapin

Pt 19.3/d1	nein	ja	Bupropion, Quetiapin
Pt 19.1/d2	nein	ja	Bupropion, Quetiapin
Pt 19.2/d2	nein	ja	Bupropion, Quetiapin

Zur Aufschlüsselung des Patienten-IDs am Beispiel Pt. 1.1/d1: Pt 1 gibt das Pseudonym des Patienten an, die erste Nachkommastelle den Zeitpunkt des Hautabstriches (.1 für 2:30 Uhr, .2 für 7 Uhr, .3 für 18 Uhr), d1 steht für den ersten Schlafentzug, d2 für den zweiten Schlafentzug usw.

Anhang 3: Haupt- und Nebendiagnosen aller Patienten der DC-Studie.

Patientenr.	Geschlecht	Haupt-/Nebendiagnose	ICD 10-Code	Diagnose
TKYY1	W	Hauptdiagnose	F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
		Nebendiagnose	I10.00	Benigne essentielle Hypothyreose nach medizinischen Maßnahmen
		Nebendiagnose	E66.00	Adipositas durch übermäßige Kalorienzufuhr
TKYY2	M	Hauptdiagnose	F32.1	Mittelgradige depressive Episode
		Nebendiagnose	F34.1	Dysthymie
		Nebendiagnose	Z73	Probleme mit Bezug auf Schwierigkeiten bei der Lebensbewältigung
		Nebendiagnose	K21.9	Gastroösophageale Refluxkrankheit ohne Ösophagitis

TKYY3	W	Hauptdiagnose	F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
TKYY4	W	Hauptdiagnose	F41.2	Angst und depressive Störung, gemischt
TKYY5	M	Hauptdiagnose	F34.0	Zyklothymie
		Nebendiagnose	I45.1	Rechtsschenkelblock
TKYY6	W	Hauptdiagnose	F06.3	Organisch affektive Störung
		Nebendiagnose	Q85.8	Sonstige Phakomatosen, anderenorts nicht klassifiziert
		Nebendiagnose	G40.2	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen
TKYY7	W	Hauptdiagnose	F60.30	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung
		Hauptdiagnose	F45.0	Somatisierungsstörung
TKYY8	M	Hauptdiagnose	F25.9	Schizoaffektive Störung
		Nebendiagnose	I11.90	Hypertensive Herzkrankheit
		Nebendiagnose	I10.90	Arterielle Hypertonie
		Nebendiagnose	E55.9	Vitamin D-Mangel

Anhang 4 a): Medikation der Patienten aus der DC-Studie.

Patientennummer	Medikation
TKYY1	Tranlycypromin, Diazepam, Valsartan, L-Thyroxin, Pantoprazol, Cholecalciferol, Fluconazol
TKYY2	Pantoprazol, Ibuprofen
TKYY3	Amitryptilinoxid, Quetiapin (ret. + unret.), Lamotrigin, Topiramat, L-Thyroxin, Cholecalciferol, Calcium, Progesteronsalbe, Östradiol-Gel, Budesonid/Formoterol-Spray
TKYY4	Quetiapin bei Bedarf, L-Thyroxin, Metformin, Lacosamid, Insulin glargin, Insulin aspart, Beclometason dipropionat+Formoterol-Spray, Salbutamol bei Bedarf
TKYY5	Hydrocortison 2x im Verlauf des Monats, Buscopan bei Bedarf
TKYY6	Lamotrigin, Brivaracetam, Sultiam, Escitalopram, Thyreogland
TKYY7	Keine
TKYY8	Quetiapin retard (Woche 1-3), Aripiprazol (Woche 3-4), Quetiapin unretardiert, Rampril

Anhang 4 b): Wochenplan mit täglichem Therapieprogramm der tagesklinischen Patienten

Blaue Gruppe:

MONTAG	DIENSTAG	MITTWOCH	DONNERSTAG	FREITAG
8.00 - 8.45 Frühstück	8.00 - 8.45 Frühstück	8.00 - 8.30 Frühstück & 8.30 - 8.45 Achtsamkeit	8.00-8.45 Frühstück	8.00 - 8.45 Frühstück
8.45 - 10.00 Kreatives und therapeu- tisches Schreiben Aufenthaltsraum	8.45 -10.00 Arbeitsorientierte Therapie AT-Raum	8.45 - 10.00 Psychotherapiegruppe Aufenthaltsraum	8.45 - 10.00 Arbeitsorientierte Therapie AT-Raum	8.45 - 10.00 Tiergestützte Therapie im Park Treffpunkt vor den Aufzügen
10.00 - 10.30 Pause	10.00 - 10.30 Pause	10.00 - 10.30 Pause	10.00 Blutdruckmessung	10.00 - 10.30 Pause
10.30 - 11.45 Kunsttherapie KT-Raum	10.30 - 11.45 Kochgruppe Küche	10.30 - 11.45 Psychoedukation BWT-Raum	10.30 - 11.45 Psychotherapiegruppe Aufenthaltsraum	10.30 - 11.30 kognitives Training KT-Raum
11.45 - 13.00 Mittagspause	11.45 - 13.00 Mittagspause	11.45 - 14.00 Mittagspause	11.45 - 13.30 Mittagspause	ab 11.45 Mittagspause
13.00 - 14.15 Interaktionsgruppe Aufenthaltsraum	13.00 - 14.15 Yoga BWT-Raum	14.00 - 15.30 Arbeitsorientierte Therapie Alltagskompetenztraining AT-Raum	13.30 - 14.15 PMR BWT-Raum	ab 13.30 Coffee to stay Aufenthaltsraum
14.30 - 15:30 Akupunktur Ruheraum	14.30 - 15:30 Einzelgespräch nach Vereinbarung		ab 14.15 eigene Termine Einzelgespräche nach Vereinbarung	13.00 - 13.50 Volleyball 14.00 - 14.50 Freies Training Turnhalle Haupthaus
	16.00 - 16.50 Freies Schwimmen Haupthaus-Schwimmhalle nur nach Anmeldung über die Ergotherapie		<i>Raumnummern</i> 4. Stock	<i>Raumnummern</i> 3. Stock
			Aufenthaltsraum 4.15	AT-Raum 3.05
			Küche 4.13	BWT-Raum 3.04
			Gruppenraum 4.04	KT-Raum 3.06
			Ruheraum 4.06	
			Blutentnahmen 4.20	

Gelbe Gruppe:

MONTAG, 04.11.2019	DIENSTAG, 05.11.2019	MITTWOCH, 06.11.2019	DONNERSTAG, 07.11.2019	FREITAG, 08.11.2019
8.00 - 8.30 Frühstück Visite	8.00 - 8.45 Frühstück Visite	8.00 - 8.45 Frühstück	8.00 - 8.45 Frühstück	8.00 - 8.45 Frühstück
8.45 - 10.00 Arbeitsorientierte Therapie AT-Raum	9.00 - 10.00 Alltagsstrukturgruppe KT-Raum	8.45 - 09.30 Akupunktur Entspannungsraum	08.45 - 09.45 Achtsamkeit BWT-Raum	8.45 - 10.00 Arbeitsorientierte Therapie AT-Raum
10.00 - 10.30 Pause	10.00 - 10.30 Pause	10.00 - 10.30 Pause	10.00 Blutdruckmessung	10.00 - 10.30
10.30 - 11.45 Kochgruppe Küche	10.30 - 11.45 Bewegung BWT-Raum	10.30 - 11.45 Psychotherapiegruppe Gruppenraum	10.30-11.45 Arbeitsorientierte Therapie AT-Raum	10.30 - 11.45 Psychotherapiegruppe Gruppenraum
11.45 - 13.00 Mittagspause	11.45 - 13.00 Mittagspause	11.45 - 14.00 Mittagspause	11.45 - 13.30 Mittagspause	ab 11.45 Mittagspause
13.00 - 14.15 Kreatives und therapeutisches Schreiben Gruppenraum	13.00 - 14.15 kognitives Training KT-Raum	14.00 - 15.30 Kunsttherapie KT-Raum	13.30 - 14.15 PMR BWT-Raum	ab 13.30 Coffee to stay Aufenthaltsraum
	16.00 - 16.50 Freies Schwimmen Haupthaus-Schwimmbad nur nach Anmeldung über die Ergotherapie		ab 14.15 Arztgespräche/ Einzel- / Einzel- gespräche nach Vereinbarung	13.00 - 13.50 Volleyball 14.00 - 14.50 Freies Training Turnhalle Haupthaus nur nach Anmeldung

Grüne Gruppe:

MONTAG, 04.11.2019	DIENSTAG, 05.11.2019	MITTWOCH, 06.11.2019	DONNERSTAG, 07.11.2019	FREITAG, 08.11.2019
8.00 - 8.45 Frühstück Visite	8.00 - 8.45 Frühstück Visite	8.00 - 8.45 Frühstück	8.00 - 8.45 Frühstück	8.00 - 8.45 Frühstück
8.45 - 10.00 Arbeitsorientierte Therapie AT-Raum	8.45 - 09.30 Akupunktur Entspannungsraum	8.45 - 10.00 Tiergestützte Therapie im Park Treff vor den Aufzügen	8.45 - 10.00 Zeitungsgruppe Aufenthaltsraum	8.45 - 10.00 Kognitives Training KT-Raum
10.00 - 10.30 Pause	10.00 - 10.30 Pause	10.00 - 10.30 Pause	10.00 Blutdruckmessung	10.00 - 10.30 Pause
10.30 - 11.45 Kreatives und therapeutisches Schreiben Aufenthaltsraum	10.30 - 11.45 Bewegung BWT-Raum	10.30 - 11.45 Psychoedukation BWT-Raum	10.30 - 11.45 Kochgruppe Küche	10.30 - 11.30 Arbeitsorientierte Therapie AT-Raum
11.45 - 13.00 Mittagspause	11.45 - 13.00 Mittagspause	11.45 - 13.45 Mittagspause	11.45 - 13.30 Mittagspause	ab 11.45 Mittagspause
13.00 - 15.00 Kunsttherapie KT-Raum	13.00 - 14.15 Psychotherapiegruppe Aufenthaltsraum	14.00 - 15.15 Psychotherapiegruppe Aufenthaltsraum	13.30 - 14.15 PMR BWT-Raum	ab 13.30 Coffee to stay Aufenthaltsraum
	16.00 - 16.50 Freies Schwimmen Haupthaus-Schwimmhalle Anmeldung über die Ergotherapie		ab 14.15 Arztgespräche/ Einzel- / Einzelgespräche nach Vereinbarung	13.00 - 13.50 Volleyball 14.00 - 14.50 Freies Training Haupthaus Sporthalle nur nach Anmeldung

Anhang 5: 6-Item-HAM-D-Fragebogen (siehe PDF-Datei).

Anhang 6: Fragebögen der DC-Studie (siehe PDF-Dateien).

Anhang 7: Liste mit häufigen Hautkommensalen der menschlichen Haut, angelehnt an Findley et al. 2013, Loomis et al. 2021 und Grice und Segre 201.

Pilze	Bakterien
Rhodotorula	Corynebacterium
Candida	Propionibacterium
Penicillium chrysogenum/lanosum	Micrococcus
Malassezia globosa/restricta/sympodialis	Bacteroidetes
Debaromyces	Cyanobacteria
Cryptococcus	Actinobacteria
Aspergillus candidus/terreus/versicolor	Firmicutes
Alternaria	Staphylococcus
Chaetomium	Proteobacteria
Chrysosporium	Brevibacterium
Cladosporium	Acinetobacter
Mucor	Streptococcus
Trichophyton	Bacillus
Rhodotorula	Roseomonas
	Paenibacillus

Anhang 8: Alle annotierten, signifikant unterschiedlichen Metaboliten aus dem Zweistichproben t-Test im Vergleich Patienten versus Kontrollprobanden in der PSD-Studie.

- log(p-Wert)	p-Wert	Difference	mzMed	Metabolit
2,6435525 46	0,002272205	0,882053203	171,0276572	(S)-2-hydroxybutyric acid/ beta-L-arabinopyranose/ beta-D-arabinopyranose/ D-Ribose
6,3820949 54	4,14863E-07	1,207651962	275,1026157	2-Aminobenzoic acid
2,9317092	0,001170283	-0,827791704	222,0368954	3-Hydroxyanthranilic acid
3,2532722 79	0,00055812	-0,933134147	284,0992211	4a-Carbinolamine tetrahydrobiopterin
3,4596278 34	0,000347034	-1,791542952	219,0180324	4-ene-Valproic acid/ 2-ene-Valproic acid
6,9440600 99	1,13747E-07	-1,463338583	277,0714224	4-Hydroxybenzoic acid
3,3093638 49	0,000490497	-1,103728479	415,1527123	5a-Dihydrotestosterone sulfate/ Androsterone sulfate
3,6781157 41	0,000209838	0,6388954	244,0442188	5-Aminolevulinic acid/ 6-4-Hydroxyproline
3,7675962 01	0,000170767	0,527318592	212,0905036	Acetylcholine
2,3671884 44	0,004293501	1,1041417	201,0381033	alpha-L-galactose/ L-Sorbose/ alpha-D-Glucose/ Beta-D-Galactose
3,4627979 7	0,00034451	-0,859489042	584,4727604	alpha-Linolenic acid/ gamma-Linolenic acid

3,0757899 59	0,000839866	-0,724630538	277,217413	alpha-Linolenic acid/ gamma-Linolenic acid
8,6732411 18	2,12207E-09	-1,38761195	389,2910414	Capric acid
2,3923801 17	0,004051538	0,972699981	220,0669192	Citrulline
5,9780101 84	1,05194E-06	-1,511716005	612,504095	Dihydroandrosterone
3,0344989 57	0,000923636	-0,834582492	313,2134599	Dihydrotestosterone
2,9499135 09	0,001122242	-0,77234124	167,9969467	Dimethyl trisulfide
2,8295297 41	0,001480711	0,716070523	216,0490982	gamma-Aminobutyric acid
5,1346209 86	7,33464E-06	0,728284792	200,0543497	Glucosamine
3,4971125 99	0,000318337	-0,793684789	352,0547847	Glutathion
3,5072601 2	0,000310985	1,009084312	112,0868735	Histamine
5,6730873 61	2,12282E-06	1,489836329	265,117831	Hydroxyphenyllactic acid
3,3700078 82	0,000426572	0,697526055	173,1044592	L-Arginine/ D-Arginine
6,9359482 85	1,15892E-07	-1,826821203	279,2330905	Linoleic acid
2,4884592 51	0,003247437	-0,92665155	298,2740058	Linoleic acid/ Palmitic acid
3,7904693	0,000162006	0,512623058	198,0750467	L-Isoleucine/

82				L-Leucine
2,2412290 44	0,005738138	-1,257548981	269,0876214	L-Lactic acid/ Hydroxypropionic acid/ D-Lactic acid/ Dihydroxyacetone
3,3854808 43	0,000411642	0,726065345	213,0854584	L-Lysine
2,5823996 09	0,002615775	0,834470566	164,029823	L-Threonine/ L-Allothreonine
4,2999158 09	5,01284E-05	-0,813793537	296,0654032	Malic acid
3,9217616 54	0,00011974	1,024477158	123,0552285	Niacinamide
3,9550586 65	0,000110902	1,454390262	253,1290407	Norepinephrine
6,7066242 56	1,96506E-07	-1,902770379	281,2487353	Oleic acid
2,9556857 99	0,001107425	-0,782088734	325,2349518	Palmitic acid/ Leukotriene A4
2,8153555 25	0,001529835	0,772104544	273,0874652	p-Aminobenzoic acid/ 2-Aminobenzoic acid
2,7163478 83	0,001921552	-0,818021306	241,217365	Pentadecanoic acid
2,4806540 6	0,003306328	0,975035169	158,0922024	Propionic acid/ Glycine
4,4596857 91	3,46988E-05	0,5279366	196,0226618	Pyroglutamic acid
5,5029074 74	3,14118E-06	-0,796043122	147,0299678	Pyruvic acid
2,7803507 91	0,001658247	-0,870487051	175,0249369	Pyruvic acid/ Ascorbic acid/ Fumaric acid/

				Itaconic acid
3,9594379 5	0,00010979	-0,870466575	351,1950059	Retinal / 11beta-Hydroxyprogesterone
8,5809912 5	2,62427E-09	-1,317455298	353,2667983	Stearic acid
5,0083351 4	9,80991E-06	-1,567399689	283,2644249	Stearic acid
2,4880125 65	0,003250779	0,901250558	251,0285916	Urocanic acid
3,3945113 89	0,00040317	-1,100550415	205,0687519	Vanillylmandelic acid/ Mannitol

Anhang 9:

- a) Annotierte, signifikant unterschiedliche Metaboliten vom Zweistichproben t-Test im Vergleich zwischen Patienten und Kontrollprobanden zu Beginn des Schlafentzuges (T1, PSD-Studie).

-log(p-Wert)	p-Wert	Difference	mzMed	Metabolit
3,748160265	0,000178583	-1,495619299	389,2910414	Capric acid
5,072449867	8,4635E-06	2,950522752	164,1277993	L-Isoleucine
3,105500047	0,000784332	-2,014768384	279,2330905	N-Acetylgalactosamine
2,884145337	0,001305734	-1,788086964	281,2487353	Oleic acid
3,054155279	0,000882764	-1,30551128	353,2667983	Stearic acid

- b) Annotierte, signifikant unterschiedliche Metaboliten vom Zweistichproben t-Test im Vergleich zwischen Patienten und Kontrollprobanden gegen Ende der Schlafentzugsnacht (T2, PSD-Studie).

-log(p-Wert)	p-Wert	Difference	mzMed	Metabolit
8,139226431	7,25727E-09	2,675081712	265,117831	Hydroxyphenyllactic acid

5,291864446	5,10664E-06	3,111422118	164,1277993	L-Isoleucine
3,486479644	0,000326227	-2,141189284	281,2487353	Oleic acid

Anhang 10:

Annotierte, signifikant unterschiedliche Metaboliten vom Zweistichproben t-Test im Vergleich zwischen Männern und Frauen in der PSD-Studie.

-log(p-Wert)	p-Wert	Difference	mzMed	Metabolit
2,521004239	0,003012977	0,724805242	247,129473	1,5-Anhydrosorbitol/alpha-L-Fucose
5,057996864	8,7499E-06	0,921532331	115,086585 7	3-Amino-2-piperidone
2,743383173	0,00180558	0,555822831	130,051024 4	5-Aminolevulinic acid/4-Hydroxyproline
4,454202079	3,51397E-05	-2,627610789	204,124172 2	Acetylcholine
2,957593022	0,001102572	-0,986989044	157,013842 7	Ascorbic acid
2,487542028	0,003254303	0,875183536	123,043784 6	Benzoic acid
2,972831719	0,001064555	0,613161898	191,019702 6	Citric acid
3,419648175	0,000380498	0,808679637	174,088426 2	Citrulline
2,662359065	0,00217591	0,524083721	114,066033 5	Creatinine
3,496906407	0,000318488	0,760396778	275,104084 4	cyclic Melatonin
2,423477906	0,003771569	0,849839153	243,108779 5	Cytidine

3,117706802	0,000762594	0,506733009	226,083164 6	Deoxycytidine
2,493128152	0,003212712	0,595289945	260,124184 3	Deoxycytidine/Thymidine
4,098580474	7,96929E-05	-2,300460932	204,124191 4	Dexpanthenol/Acetylcholine
2,299881863	0,005013236	-1,299342557	115,036712	Ethanol
2,616865449	0,002416209	0,496656433	115,003713 8	Fumaric acid
3,780422894	0,000165797	-0,528919818	170,043844 1	gamma-Aminobutyric acid
3,497517654	0,00031804	-1,053132398	216,049034 9	gamma-Aminobutyric acid
2,430632286	0,003709947	-0,540979548	200,054294 8	Glucosamine
4,361677806	4,34833E-05	1,02923022	213,098018 4	Glycyl-Histidine
2,334732662	0,004626657	0,604863952	390,161968 7	Haloperidol 1,2,3,6-tetrahydropyridine
3,643619487	0,000227185	0,946131971	112,086873 5	Histamine
5,325518174	4,72587E-06	0,819293203	90,0549497 6	L-Alanine
3,265755911	0,000542306	0,627247715	131,046245 9	L-Asparagine/Glycyl-glycine
2,832046135	0,001472156	0,47461675	191,067533 9	L-Asparagine
2,949130004	0,001124268	0,772866211	132,030256 9	L-Aspartic acid
3,217426074	0,000606141	0,401260299	241,030931	L-Cystine

			5	
4,175846604	6,67042E-05	0,778664853	148,060399 1	L-Glutamic acid/D-Glutamic acid
4,633518592	2,32531E-05	0,967741407	145,061856 4	L-Glutamine
2,516455431	0,0030447	0,682518179	154,062233 2	L-Histidine
3,719269264	0,000190867	1,231181042	279,233136 7	Linoleic acid
4,597430531	2,52679E-05	0,819037508	130,087381 1	L-Isoleucine/L-Leucine
3,328209485	0,000469668	-0,90042124	209,091467 1	L-Kynurenine
7,720547361	1,90306E-08	1,168342576	147,112907 8	L-Lysine
4,766613839	1,71154E-05	-0,797436589	213,085458 4	L-Lysine
4,433274199	3,68745E-05	0,745230696	148,044071 2	L-Methionine
7,932925796	1,16701E-08	1,052485393	166,086230 8	L-Phenylalanine
4,364676124	4,31841E-05	0,745126104	114,056106 5	L-Proline
3,902328876	0,000125219	0,583248229	106,049877 6	L-Serine/D-Serine
2,025555321	0,009428545	-0,724708023	150,014093 3	L-Serine/D-Serine
2,483294994	0,003286283	0,500103688	118,051004 2	L-Threonine/L-Allothreonine
2,177503997	0,006645016	-0,693153145	164,029823	L-Threonine/L-Allothreonine

5,80217343	1,57698E-06	0,826315883	205,096898 1	L-Tryptophan
6,846029505	1,42551E-07	0,921244588	182,081106 4	L-Tyrosine
4,910659132	1,2284E-05	0,90598979	118,086242 4	L-Valine
3,059749707	0,000871466	-0,937456054	230,064729 7	L-Valine/N,N,N-trimethylglycinium
3,594969128	0,000254115	0,918076999	123,055203 1	Niacinamide
6,421022404	3,79295E-07	1,375456008	281,248784 9	Oleic acid
3,286213277	0,000517353	0,709390956	131,082648 2	Ornithine/D-Ornithine
2,06463937	0,00861709	0,716257528	255,232951 6	Palmitic acid
2,493297857	0,003211457	0,714701581	241,217365	Pentadecanoic acid
4,944927903	1,1352E-05	-0,633933018	139,040444 5	Phenol
3,561763561	0,000274307	1,473041306	229,118548 2	Prolylhydroxyproline
2,703444651	0,001979499	0,695408349	128,035341 3	Pyroglutamic acid
2,463593222	0,003438799	-0,72991362	205,961687 2	Pyroglutamic acid
2,178517774	0,006629522	-0,668444399	168,005311	Pyroglutamic acid
3,239030928	0,000576725	0,602947539	185,056699 7	Thymine
4,967895987	1,07672E-05	0,88646192	167,021058 2	Uric acid

3,75717478	0,000174914	-0,863127301	137,035716 9	Urocanic acid
------------	-------------	--------------	-----------------	---------------

Anhang 11: Annotierte, signifikant unterschiedliche Metaboliten vom Zweistichproben t-Test zwischen Männern und Frauen der DC-Studie.

-log(p-Wert)	p-Wert	Difference	mzMed	Metabolit
4,224347353	0,002906459	0,789663064	154,0123923	L-Aspartic acid
2,536635871	0,001313877	1,19809038	273,1565962	3-Amino-2-piperidone
2,881445197	0,000175285	0,820387359	153,0649325	3-Hydroxyanthranilic acid
3,756254598	6,11567E-05	0,986168064	191,0195933	Citric acid
4,213556267	8,16069E-09	-1,396941967	130,0508311	5-Aminolevulinic acid/4-Hydroxyproline/2-Pyrrolidinone
8,088273275	0,001500455	1,042428979	116,0717486	L-Valine
2,823777066	0,000701968	2,009511605	204,124175	Acetylcholine
3,153682887	0,001124522	-1,193672781	335,220635	Acetylcholine
2,949032017	4,02143E-08	1,537109849	349,2389	Arachidonic acid/Alpha-Pinene-oxide/Dihydrotestosterone
7,395619176	0,000338971	1,048346371	170,0806414	Choline
3,469838055	1,35436E-11	1,043814793	383,0469423	Citric acid
10,86826668	2,56374E-11	1,720404216	174,0884401	Citrulline
10,59112603	0,000250868	1,33823576	196,070203	Citrulline
3,600554817	0,000288746	1,26110743	252,0146551	Citrulline/Inositol 1,4,5-trisphosphate
3,539483422	3,6067E-06	0,660797509	114,0659723	Creatinine/Formaldehyde
5,442890408	1,80916E-06	1,095076947	264,0598666	Cytidine

5,742523219	1,09435E-08	0,861872576	304,0341998	Cytidine monophosphate
7,960842606	8,84606E-10	0,9500072	88,04029485	L-Alanine
9,053249961	7,5054E-05	1,619534478	205,0834012	L-Glutamine
4,124625882	0,000563192	1,050946727	211,0821636	D-Arabitol
3,249343788	0,007366736	0,821228787	260,1235266	Deoxycytidine/Thymidine
2,132724879	0,001216056	1,301329287	318,1171346	Dexpanthenol
2,915046266	9,75627E-06	-1,18052108	313,2134864	Dihydrotestosterone
5,010716325	4,52679E-08	0,882252516	205,9839894	DL-O-Phosphoserine
7,344209959	0,000191252	1,480138242	245,0751543	D-Ornithine/Ornithine
3,718394674	0,000161347	-0,755627271	102,0559701	gamma-Aminobutyric acid
3,792237833	0,001837764	-1,5603753	162,1125485	Glucosylsphingosine
2,735710273	1,00672E-07	-1,271171302	530,3311836	Glucosylsphingosine
6,997092999	8,05925E-06	2,096081739	213,0984872	Glycyl-Histidine
5,093705194	0,000283849	0,837885613	110,0722922	Histamine
3,546912373	8,86732E-05	1,090529867	90,05497198	L-Alanine
4,052207698	0,000261177	0,891566505	96,06365002	L-Alanine
3,583065534	2,73603E-07	0,67076673	156,0280153	L-Alanine
6,562879188	0,002752925	0,780369068	140,0332688	L-Allothreonine/L-Threonine
2,560205604	0,001421532	1,189318345	254,0012427	Lamotrigine
2,847243289	0,001008092	0,915143733	113,0352064	L-Asparagine/Glycyl-glycine
2,996499827	7,32195E-09	0,893668602	133,0609626	L-Asparagine/Glycyl-glycine
8,135373198	6,37172E-05	1,415189054	132,030268	L-Aspartic acid
4,195743477	0,000112535	0,994042617	154,0125939	L-Aspartic acid

3,948712656	0,000802609	0,951946409	169,9862494	L-Aspartic acid
3,095496045	2,22983E-05	-0,978679678	145,0618782	L-Glutamine
4,651728835	0,000885103	1,089050537	191,0674779	L-Glutamine/Glycylglycine/L-Asparagine
3,053006392	8,22374E-07	0,645215397	154,0622621	L-Histidine
6,08493057	0,002349781	1,014672795	118,0510148	L-Allothreonine/L-Threonine
2,628972539	5,50172E-05	-1,028287023	279,2330488	Linoleic acid
4,259501233	0,001154543	0,648050922	198,0750846	L-Isoleucine/L-Leucine/Aminocaproic acid
2,937589949	9,08331E-08	0,942223143	245,185874	L-Isoleucine/L-Leucine/Aminocaproic acid
7,041755832	3,27783E-07	0,837538881	130,0874259	L-Leucine/L-Isoleucine
6,484414035	9,54961E-07	0,838455725	145,0981907	L-Lysine
6,020014152	2,43408E-09	0,795190434	164,0717276	L-Phenylalanine
8,613665083	2,37834E-07	1,215375311	114,0560908	L-Proline/D-Proline
6,623725221	2,54208E-05	1,025776669	104,035264	L-Serine/D-Serine/Formamide
4,594810746	5,16658E-08	0,772503723	141,9911199	L-Serine/D-Serine
7,286797156	0,001248322	1,253387922	203,0829669	L-Tryptophan/Pyridine
2,903673308	0,000116	0,992503295	180,0662015	L-Tyrosine
3,935540182	3,65279E-06	1,612019894	218,0227761	L-Tyrosine
5,437375427	4,04585E-08	1,467564727	118,086345	L-Valine
7,392990404	0,003799679	0,850851145	144,0280248	Methylamine
2,420253086	0,001196818	-1,454424299	141,0658037	Nicotinic acid
2,921971786	0,00269046	-0,992496742	281,2486735	Oleic acid

2,570173439	0,000506623	-1,262480148	235,0495216	Pelargonic acid
3,295314992	0,003532739	-1,354372993	241,2173459	Pentadecanoic acid
2,451888475	0,000770519	-1,234885058	275,2581443	Pentadecanoic acid
3,113216617	0,003963725	-1,098358952	303,2893733	Pentadecanoic acid
2,401896535	0,000358968	-1,026291962	112,075929	Phenol/Pyridine
3,444944039	5,30925E-05	1,078284821	194,0331957	Phosphocreatine/L-Histidine
4,274966898	9,15735E-09	-1,144107328	269,1871162	Pilocarpine
8,038230146	0,001208338	1,477872641	128,0353394	Pyroglutamic acid
2,917811679	1,1488E-07	1,285717204	152,0320137	Pyroglutamic acid/Pyruvic acid
6,939754349	0,001353912	1,159268463	165,9912882	Pyroglutamic acid
2,868409523	2,35214E-06	-0,899293576	174,040718	Pyroglutamic acid
5,628536124	0,000808058	1,047640063	257,0776697	Pyroglutamic acid
3,092557625	0,000185675	-1,200355393	351,1938604	Retinal
3,73124733	9,91857E-09	0,814480695	321,0610978	Salicylic acid/4-Hydroxybenzoic acid
8,003550732	1,32103E-06	1,235156713	221,0927383	Serotonin
5,879087239	0,004185083	1,011268882	185,0566092	Thymine
2,378295917	0,009959122	1,960319769	338,0918	Topiramate
2,001778933	0,00085139	1,90908882	172,0949012	Triethanolamine/Choline/L-Phenylalanine
3,06987137	4,39491E-09	-0,82960416	167,0211453	Uric acid
8,35705024	0,004343076	1,52363721	137,0356513	Urocanic acid
2,362202548	1,38894E-06	1,136735289	347,2435842	Valproic acid/Caproic acid
5,85731775	1,04741E-07	0,903807044	226,0119078	Xanthurenic acid

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich für die wunderbare Mitarbeit aller Patienten und Patientinnen bedanken, welche sich trotz ihrer schwierigen Lebensumstände dazu bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen und somit diese Arbeit ermöglicht haben.

Besonderer Dank gilt selbstverständlich auch Herrn Prof. Dr. Ludwig Schaaf und Herrn Prof. Dr. Chris Turck für die Überlassung des Themas, die wunderbare wissenschaftliche Betreuung, Anregungen hinsichtlich interessanter Fragestellungen sowie konstruktiver Kritik während der Erstellung der Dissertation.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Turck, insbesondere bei Herrn Dr. Frederik Dethloff, Karin Yeoh, Jinqiu Xiao und Božidar Novak für die großartige Unterstützung sowie angenehme Arbeitsatmosphäre und zahlreichen Hilfestellungen bei allen Fragen im Bereich der Analysen und Statistik bedanken.

Frau PD Dr. Elisabeth Frieß, Katharina Rek und Herrn Dr. Bastian Wollweber danke ich für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung und Durchführung der Patienteninterviews in der Tagklinik sowie im stationären Bereich des Max-Planck-Instituts.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden, welche mich stets ermutigt und unterstützt haben.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Yu, Yi Jing

Name, Vorname

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

Untersuchung des Haut-Mikrobioms und -Metaboloms von Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen

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.

Wien 18.07.2024

Ort, Datum

Yi Jing Yu

Unterschrift Yi Jing Yu