

Wirkung stationärer psychosomatischer Komplextherapie auf Parameter des neuroendokrin-immunregulatorischen Netzwerks bei Patienten mit Depression

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Melanie Neusetzer
aus Berlin

Gießen 2019

Aus dem medizinischen Zentrum für Psychoneuroimmunologie
der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Kruse

Gutachter: Prof. Dr. med. Eva Peters

Gutachter: Prof. Dr. med. Gregor Bein

Tag der Disputation: 23.11.2020

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung	1
Abstract	2
1 Einleitung.....	4
1.1 Definition der Depression	5
1.1.1 Depressive Episode	5
1.1.2 Rezidivierende depressive Störung	6
1.2 Charakteristik und Funktion von Zytokinen und Chemokinen	6
1.2.1 Zytokine	6
1.2.2 Chemokine	7
1.3 Stress als Risikofaktor einer Depression	7
1.4 Rolle der Immunaktivierung in der Pathophysiologie der Depression	8
1.5 Charakterisierung des Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) vor dem Hintergrund depressiver Erkrankungen	12
1.5.1 Einfluss von Zytokinen auf BDNF	14
1.6 Charakterisierung des Secreted mammalian Ly-6/urokinase plasminogen activator receptor related protein-1 (SLURP-1) vor dem Hintergrund depressiver Erkrankungen	16
1.7 Charakterisierung von Leptin vor dem Hintergrund depressiver Erkrankungen.....	18
1.8 Charakterisierung von CRP vor dem Hintergrund depressiver Erkrankungen.....	20
1.9 Zielsetzung.....	21
2 Material.....	23
2.1 Geräte und Gebrauchsmaterialien	23
2.2 Chemikalien	25

3	Methoden	26
3.1	Erhebung klinischer Daten	26
3.2	Stichprobe und Studiendesign.....	26
3.3	Probengewinnung.....	28
3.3.1	Serumgewinnung.....	29
3.3.2	Isolation und Stimulation peripherer mononukleärer Zellen im Blut	29
3.4	Messung neuroendokrin-immunregulatorischer Parameter	31
3.4.1	Bestimmung von BDNF im Serum	31
3.4.2	Bestimmung von SLURP-1 im Serum	33
3.4.3	Bestimmung von Leptin im Serum	35
3.4.4	Zytokin-Messung stimulierter peripherer mononukleärer Zellen	36
3.5	Beschreibung der verwendeten Testinstrumente	39
3.5.1	SF-12	39
3.5.2	PSQ 20 (The Perceived Stress Questionnaire).....	40
3.5.3	STAI-X1/X2 (State-Trait Angst Inventar)	41
3.5.4	HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale)	42
3.6	Statistische Analyse	43
4	Ergebnisse	45
4.1	Soziodemographische und klinische Charakteristik der Studienpopulation	45
4.1.1	Klinische Basisdaten	45
4.1.2	Soziodemographische Daten	48
4.2	Vergleich psychischer Belastung und neuroendokrin-immunregulatorischer Parameter vor Beginn der psychosomatischen Komplextherapie beider Gruppen.....	49
4.2.1	Gegenüberstellung der psychischen Belastung vor der Therapie	49
4.2.2	Gegenüberstellung der Zytokin-Konzentrationen vor der Therapie	49
4.2.3	Gegenüberstellung der Cortisol-, BDNF-, SLURP-1-, Leptin- und CRP-Konzentrationen vor der Therapie	51

4.3	Korrelationen neuroendokrin-immunregulatorischer Parameter mit psychischer Belastung vor Beginn der psychosomatischen Komplextherapie	54
4.3.1	Korrelationen zwischen Zytokinen und psychischer Belastung	54
4.3.2	Korrelationen zwischen Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin, Leukozyten, CRP und psychischer Belastung	56
4.3.3	Korrelationen der Parameter des neuroendokrin-immunregulatorischen Netzwerkes untereinander	59
4.4	Veränderungen neuroendokrin-immunregulatorischer Parameter und psychischer Belastung über den Zeitraum der psychosomatischen Komplextherapie	62
4.4.1	Veränderungen der Zytokin-Konzentrationen	62
4.4.2	Veränderungen der Cortisol-, BDNF-, SLURP-1-, Leptin- und CRP-Konzentrationen	65
4.4.3	Entwicklung der psychischen Belastung.....	67
4.5	Vergleich neuroendokrin-immunregulatorischer Parameter nach der psychosomatischen Komplextherapie und des Therapie-Outcome beider Gruppen.....	68
4.5.1	Gegenüberstellung der Zytokin-Konzentrationen nach beendeter Behandlung	68
4.5.2	Gegenüberstellung der Cortisol-, BDNF-, SLURP-1-, Leptin und CRP-Konzentrationen nach beendeter Therapie	68
4.5.3	Gegenüberstellung des Therapie-Outcome beider Gruppen	69
4.6	Einfluss immunregulatorischer Parameter auf das Therapie-Outcome.....	71
4.6.1	Einfluss immunregulatorischer Parameter auf das Outcome der Lebensqualität	71
4.6.2	Einfluss immunregulatorischer Parameter auf das Outcome der Depressivität.....	73
4.6.3	Einfluss immunregulatorischer Parameter auf das Outcome der Freude	75
5	Diskussion	77
5.1	Überblick der Studienergebnisse	77
5.1.1	Einfluss möglicher Störfaktoren auf die Studienergebnisse	79

5.2	Charakterisierung des Zytokinprofils depressiver Patienten	79
5.2.1	Diskussion unterschiedlicher Methodik der Zytokinbestimmung	80
5.3	Beziehung zwischen Zytokinen und psychischer Belastung.....	81
5.4	Beziehung pro- und anti-inflammatorischer Zytokine untereinander.....	82
5.5	Auswirkungen der psychosomatischen Komplextherapie auf psychische Belastung und Zytokinprofil	83
5.6	Einfluss der Zytokin-Ausgangskonzentrationen und -veränderungen auf das Therapie-Outcome.....	85
5.7	Interpretation unterschiedlicher Zytokinprofile und -veränderungen bei depressiven Patienten einer Stichprobe im Kontext einer psychosomatischen Komplexbehandlung.....	86
5.7.1	Diskussion klinischer Subtypen als Erklärungsansatz	86
5.7.2	Diskussion inflammatorischer Subtypen als Erklärungsansatz.....	87
5.8	Cortisol im Kontext des neuroendokrin-immunregulatorischen Netzwerks vor dem Hintergrund einer psychosomatischen Komplextherapie	90
5.9	BDNF im Kontext des neuroendokrin-immunregulatorischen Netzwerks vor dem Hintergrund einer psychosomatischen Komplextherapie	93
5.10	SLURP-1 im Kontext des neuroendokrin-immunregulatorischen Netzwerks vor dem Hintergrund einer psychosomatischen Komplextherapie	97
5.11	Leptin im Kontext des neuroendokrin-immunregulatorischen Netzwerks vor dem Hintergrund einer psychosomatischen Komplextherapie	99
5.12	CRP im Kontext des neuroendokrin-immunregulatorischen Netzwerks vor dem Hintergrund einer psychosomatischen Komplextherapie	103
5.13	Limitationen der Studie	105
6	Zusammenfassung und Ausblick.....	106
7	Abkürzungsverzeichnis	108
8	Tabellenverzeichnis.....	109

9	Abbildungsverzeichnis.....	111
10	Literaturverzeichnis.....	112
11	Anhang	139
12	Publikationsverzeichnis	149
13	Erklärung zur Dissertation	I
14	Danksagung	II

Kurzfassung

Hintergrund und Zielsetzung: Pathophysiologische Vorgänge auf hormonaler, neuronaler und immunologischer Ebene tragen zur Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Erkrankungen bei. Häufig wird von einem pro-inflammatorischen Zustand und einer Beeinträchtigung der HPA-Achse bei depressiven Patienten berichtet. Dennoch sind die Ergebnisse diesbezüglich teilweise kontrovers. Ziel dieser Arbeit war es, das Zytokinprofil von peripheren Blutmononukleären Zellen (PBMZ) depressiver Patienten zu charakterisieren und deren Zusammenhang mit psychischer Belastung und neuroendokrin-immunregulatorischen Parametern im Kontext einer psychosomatischen Komplexbehandlung zu untersuchen.

Methodik: Es wurde bei 73 Patienten mit mittelgradig depressiver Episode oder rezidivierender depressiver Störung vor und nach psychosomatischer Komplexbehandlung eine morgendliche Blutabnahme durchgeführt. Zusätzlich wurde die psychische Belastung anhand der Selbstbeurteilungs-Fragebögen SF-12, PSQ, STAI und HADS erhoben. Aus dem gewonnenen Serum wurden die Konzentrationen von Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin und CRP ermittelt. Die Bestimmung der Zytokine erfolgte aus den Überständen zuvor stimulierter PBMZ. Die Stichprobe wurde mit einer Median-split-Methode anhand von TNF- α in zwei Gruppen unterteilt.

Ergebnisse: Es zeigte sich zu Beginn der Therapie eine signifikant höhere Produktion von IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17-A, Eotaxin, IFN- γ und TNF- α , sowie höhere Konzentrationen von CRP und Cortisol bei Patienten mit hoher TNF- α -Produktion. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich soziodemographischer Daten und der psychischen Belastung. In beiden Gruppen konnten positive Korrelationen zwischen pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen beobachtet werden. Nach erfolgter Komplextherapie ließ sich bei allen Patienten eine signifikante Abnahme der psychischen Belastung feststellen. In der Gruppe mit hoher TNF- α -Produktion zeigte sich ein signifikanter Abfall pro- und anti-inflammatorischer Zytokine und des Cortisol-Spiegels, während BDNF anstieg. Weiterhin zeigte sich ein tendenzieller Anstieg von SLURP-1. Im Gegensatz dazu nahmen die Zytokin-Produktion und tendenziell die Leptin-Spiegel in der Vergleichsgruppe zu. Bei Gegenüberstellung der Therapie-Erfolge beider Gruppen zeigte sich nach Adjustierung potenzieller Confounder, dass Patienten mit initial höherer TNF- α -Produktion signifikant niedrigere HADS-Depressionswerte sowie einen höheren Score der PSQ-Subskala Freude aufwiesen. In Regressionsanalysen konnte zudem

gezeigt werden, dass höhere Zytokin-Ausgangskonzentrationen mit einem besseren Therapie-Outcome der psychosomatischen Komplexbehandlung assoziiert waren.

Schlussfolgerung: Die Daten zeigen, dass bei depressiven Patienten eine höhere Produktion eines pro-inflammatorischen Indikatorzytokins mit der erhöhten Produktion einer breiten Palette von Zytokinen assoziiert ist, was für das Vorliegen eines generalisierten inflammatorischen Status bei Patienten mit depressiver Erkrankung sprechen könnte. Zudem konnte innerhalb einer Stichprobe von depressiven Patienten im Vergleich von Patienten mit hoher und niedriger TNF- α -Produktion durch PBMZ zu Beginn der Behandlung gezeigt werden, dass das Zytokinprofil sich im Rahmen einer psychosomatischen Behandlung divergent verändert. Eine initial höhere Zytokinproduktion und Abnahme der Zytokine über den Zeitraum der Therapie waren dabei assoziiert mit einem besseren Therapie-Outcome. Gleichzeitig konnte ein gruppenabhängiger Anstieg von BDNF-, SLURP-1- und Leptin- Konzentrationen bei gleichzeitiger Abnahme der psychischen Belastung beobachtet werden, was auf eine Normalisierung neuroendokriner Prozesse hindeutet. Insgesamt sprechen die beobachteten Ergebnisse beider Gruppen für das Vorliegen unterschiedlicher Subtypen der Depression im Sinne inflammatorischer Phänotypen mit wechselseitigem Einfluss auf hormonaler und neuronaler Ebene. Die Unterscheidung in Subtypen mit verschiedenen Immunprofilen könnte zu individuell abgestimmten Konzepten in der Behandlung der Depression führen und ein engmaschiges Monitoring durch neuroendokrino-immunregulatorische Parameter erlauben.

Abstract

Background and Purpose: Pathophysiological processes at hormonal, neuronal, and immunological levels contribute to the development and course of depressive disorders. Several studies have shown a pro-inflammatory state as well as a dysfunction of the HPA-axis in depressive patients. However, the results on this matter are controversial. This study therefore investigated the differences of cytokine profiles of peripheral blood mononuclear cells within a sample of depressive patients with the aim of identifying their connection with mental stress and several neuroendocrine-immune-regulatory parameters in the context of multi-modal psychosomatic treatment.

Methods: Before and after treatment blood samples were obtained from 73 patients with moderate depressive episodes or recurrent depressive disorder in the morning. At the same time, mental distress was evaluated through the self-report questionnaires SF-12,

PSQ, STAI, and HADS. Cortisol, BDNF, SLURP-1, leptin and CRP were determined in serum. For measurement of cytokines, supernatants collected from previously stimulated PBMC were used. According to the inflammation-level, the subjects were separated into two groups based on the TNF- α -level's median.

Results: At baseline a significantly higher production of IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17-A, eotaxin, IFN- γ and TNF- α as well as higher cortisol- and CRP -levels were found in the group with high TNF- α -production. With respect to demographic data, medication and self-reported mental distress, no differences between the groups could be observed. Both groups showed positive correlations between pro- and anti-inflammatory cytokines. After treatment, mental distress had dropped significantly in both groups. At the same time, the group with high TNF- α -production showed a decrease in cortisol and pro- and anti-inflammatory cytokine levels while the concentration of BDNF increased. Furthermore, a tendency of an increase of SLURP-1 was observed. By contrast, cytokines rose as well as leptin levels tended to increase in patients with low TNF- α -production. Finally, a comparison of the two groups after completion of treatment revealed significantly lower HADS depression scores and higher PSQ-subscale joy score in patients with high TNF- α -production. No other group differences could be observed. Additional analysis has shown that higher cytokine levels at baseline were associated with a better outcome of multi-modal psychosomatic treatment.

Conclusion: The data shows that in depressive patients, higher production of a pro-inflammatory indicator cytokine is associated with increased production of a wide range of cytokines. This may indicate the presence of a generalized inflammatory status in patients with depressive diseases. Different cytokine-profiles and divergent changes in cytokines in context of multi-modal psychosomatic treatment were shown. An initially higher cytokine production and the decrease of the cytokines over the period of the therapy were associated with a better therapy outcome. The group-dependent rise in BDNF-, SLURP-1-, and leptin-concentrations with concomitant decrease in mental distress indicates a normalization of neuroendocrine processes. The observed results suggest the existence of different subtypes of depression, like inflammatory phenotypes with mutual effects on hormonal and neuronal levels. Differentiation into subtypes with different immune profiles could lead to individualized concepts in the treatment of depression, closely monitored through neuroendocrine-immunoregulatory parameters.

1 Einleitung

Weltweit wird eine steigende Prävalenz an psychischen Erkrankungen beobachtet, wobei Depressionen den größten Anteil ausmachen (World Health Organisation 2016b; Kessler et al. 2012). Im Zeitraum von 1990 bis 2013 ist die Anzahl an Menschen, die unter Depressionen und oder Angststörungen leiden, um beinahe 50 % gestiegen (World Health Organisation 2016b). Schätzungsweise leiden derzeit weltweit etwa 350 Millionen Menschen an einer depressiven Erkrankung (World Health Organisation 2016a). Laut Aussagen der WHO werden Depressionen bis zum Jahr 2030 die häufigste Volkskrankheit weltweit sein (World Health Organisation 2011).

Die Hintergründe der Entstehung einer Depressiven Störung sind komplex. Obwohl genetische und epigenetische Komponenten sowie ein Mangel an monoaminen Neurotransmittern als wichtige ursächliche Faktoren identifiziert wurden (Lesch 2004; Krishnan und Nestler 2008; Hirschfeld 2000), reicht deren alleinige Betrachtung nicht aus, um die Pathogenese von Depressiven Erkrankungen vollständig zu erklären. Den erhältlichen antidepressiven Pharmaka, die weitgehend den Monoamin-Metabolismus adressieren, konnte zwar eine Effektivität hinsichtlich der Reduktion depressiver Symptome nachgewiesen werden, dennoch kommt es bei etwa 30% der depressiven Patienten trotz Mehrfachbehandlung nicht zu einer Remission (Trivedi et al. 2006). Daher ist es erforderlich, neurobiologische Angriffspunkte für die Entwicklung neuer Medikamente zu erforschen und damit verbundene Biomarker, die für die Diagnostik und Verlaufsbeobachtung einer depressiven Episode essenziell sein könnten, zu detektieren (Miller et al. 2009). In diesem Zusammenhang erlangt die psychoneuroimmunologische Hypothese, nach der sowohl das Immun- als auch das Hormonsystem und insbesondere deren Interaktionen eine weitreichende Rolle in der Pathophysiologie der Depression einnehmen, immer größeres Interesse (Leonard und Myint 2009). Von zentraler Bedeutung ist dabei ein eingehenderes Verständnis der Funktion und Wechselwirkungen von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen, Hormonen, neurotrophen Faktoren, sowie Komponenten des Non-neuronalen-cholinergen Systems, um Therapie- und Präventionsmöglichkeiten zu verbessern.

In der hier vorliegenden Arbeit sollen immunregulatorische Prozesse und deren Interaktionen mit neuronaler und hormonaler Ebene vor dem Hintergrund depressiver Erkrankungen und ihrer Therapie untersucht und diskutiert werden. Im Folgenden wird hierzu zunächst der Begriff der Depression in Anlehnung an die internationale Klassifikation (ICD-10) genauer definiert. Daran anschließend werden die Charakteristik und Funktion von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen, Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin und CRP exemplarisch als Parameter des neuroendokrin-immunregulatorischen Netzwerks erläutert und in den Kontext depressiver Erkrankungen eingeordnet. Abschließend wird die Zielsetzung dieser Studie entwickelt.

1.1 Definition der Depression

Depressionen werden gemäß des ICD-10 den Affektiven Störungen zugeordnet. Dazu gehören neben der depressiven Episode und der rezidivierenden depressiven Störung auch bipolar affektive Störungen, manische Episoden und anhaltende affektive Störungen (Graubner 2015).

1.1.1 Depressive Episode

Die depressive Episode (F32.-) kann je nach Schweregrad in eine leichte (F32.0), mittelgradige (F32.1) oder schwere Episode eingeteilt werden. Die depressive Episode ist gekennzeichnet durch gedrückte Stimmung, verminderte Aktivität und Antriebsmangel des Betroffenen. Weiterhin kommt es häufig zu Freudlosigkeit, Interessenverlust und verstärkter Ermüdbarkeit. Genannte Befindlichkeiten repräsentieren die Hauptsymptome der depressiven Episode. Voraussetzung für die Diagnosestellung ist das Vorhandensein von mindestens zwei der genannten Symptome über einen Mindestzeitraum von zwei Wochen. Bei der leichten Depressiven Episode leiden die betroffenen Personen häufig unter zwei bis drei der beschriebenen Symptome, fühlen sich im Allgemeinen davon beeinträchtigt, können aber ihre meisten Aktivitäten bewerkstelligen. Die mittelgradige Episode zeichnet sich durch das Vorhandensein von mindestens vier oder mehr Symptomen aus. Betroffenen Personen fällt es sehr schwer ihre alltäglichen Aktivitäten zu bewältigen. Bei einer schweren depressiven Episode liegt eine Vielzahl oben beschriebener quälender Symptome vor. Oftmals treten Suizidgedanken auf bzw. kommt es zu Suizidhandlungen (Graubner 2015).

1.1.2 Rezidivierende depressive Störung

Die rezidivierende depressive Störung (F33.-) ist durch das Auftreten wiederholter depressiver Episoden gekennzeichnet. Die erste Episode kann über eine Zeitspanne von einigen Wochen bis zu vielen Monaten andauern. Um eine rezidivierende depressive Störung diagnostizieren zu können, muss eine mindestens über zwei Wochen andauernde depressive Episode bekannt sein. Zudem muss ein mindestens zwei Monate anhaltendes symptomarmes/-freies Intervall zwischen vorausgegangener und gegenwärtiger depressiver Episode liegen. Analog der depressiven Episode, kann die rezidivierende depressive Störung in eine gegenwärtig leichte Episode (F33.0), gegenwärtig mittelgradige Episode (F33.1) und gegenwärtig schwere Episode (F33.3) unterteilt werden (Graubner 2015).

1.2 Charakteristik und Funktion von Zytokinen und Chemokinen

1.2.1 Zytokine

Zytokine sind kurzlebige Botenstoffe, die für die Kommunikation von Zellen untereinander unabdingbar sind. Zu den Zytokinen werden Tumornekrosefaktoren (TNF), Interleukine (IL) und Interferone (IFN) gezählt (Kidd 2003). Zytokine werden hauptsächlich von Zellen des Immunsystems, wie Lymphozyten oder Makrophagen sezerniert und spielen eine zentrale Rolle bei entzündlichen Reaktionen. Außerdem beeinflussen sie den Neurotransmittermetabolismus, neuroendokrine Funktionen sowie die synaptische Plastizität und begünstigen die für Depressionen charakteristischen Verhaltensänderungen (Raison et al. 2006; Dantzer et al. 2008; Khairova et al. 2009). Je nach ihrer funktionellen Rolle während einer Entzündungsreaktion werden Zytokine als pro-inflammatorisch bzw. anti-inflammatorisch bezeichnet (Dinarello 2000). Dabei besteht unter gesunden Bedingungen in der Regel eine Balance zwischen pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen (Jeon und Kim 2016).

1.2.1.1 Pro- und anti-inflammatorische Zytokine

Zu den pro-inflammatorischen Zytokinen werden Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-12p70 (IL-12p70), Interleukin-17A (IL-17A), der Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) und Interferon- γ (IFN- γ) gezählt. Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-5

(IL-5) und Interleukin-10 (IL-10) werden in der Regel als anti-inflammatorische Zytokine bezeichnet. (Dinarello 2000; Trinchieri 2003; Kolls und Linden 2004).

1.2.1.2 TH1- und TH2-Zytokine

Weiterhin können die Zytokine in Abhängigkeit des funktionellen Profils der produzierenden T-Helfer-Zellen kategorisiert werden. Die TH1-T-Zellen vermitteln zelluläre Immunreaktionen und produzieren IFN- γ und IL-2, wohingegen TH2-T-Zellen Antikörper-vermittelte Immunreaktionen fördern und vorwiegend IL-4, IL-5 und IL-10 freisetzen. IL-1 β , TNF- α und IL-6 hingegen werden hauptsächlich von Makrophagen produziert (Mosmann und Coffman 1989).

1.2.2 Chemokine

Chemokine sind chemotaktische Zytokine und umfassen eine Familie kleiner Proteine, die eine wichtige Rolle bei der Rekrutierung von Leukozyten an Entzündungs- oder Verletzungsstellen spielen. Sie vermitteln ihre Wirkung durch Bindung und Aktivierung von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. In Folge kommt es zur Aktivierung von Signalkaskaden, die Formänderungen und Zellbewegungen initiieren (Murdoch und Finn 2000). Eotaxin ist ein Chemokin, von dem lange Zeit vermutet wurde, dass es selektiv eosinophile Granulozyten anlockt (Lampinen et al. 2004). Nach neueren Erkenntnissen werden Eotaxin darüber hinaus auch chemotaktische Effekte auf neutrophile und basophile Granulozyten sowie T-Lymphozyten und Makrophagen zugeschrieben (Menzies-Gow et al. 2002; Jinquan et al. 1999).

1.3 Stress als Risikofaktor einer Depression

Stressvolle Lebensereignisse und chronische Belastung werden häufig im Kontext des Beginns einer Depression beobachtet. Daher gilt Stress als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression (Muscatell et al. 2009). Von zentraler Bedeutung ist dabei eine überschießende Reaktion des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HPA), welches das Stresshormonsystem des Körpers repräsentiert (Ehlert et al. 2001). Es wird angenommen, dass psychischer Stress die Empfindlichkeit des Immunsystems gegenüber hormonellen Signalen, welche normalerweise entzündliche Prozesse unterdrücken, herabsetzt (Miller et al. 2002) und es so zu einem pro-inflammatorischen Zustand kommt, wie er auch unter Stress

nachgewiesen werden konnte (Maes et al. 1998; Madrigal et al. 2002; Kiecolt-Glaser et al. 2003; O'Connor et al. 2003).

Unter normalen Bedingungen können pro-inflammatorische Zytokine, die in Gegenwart eines Stressors freigesetzt werden, die HPA-Achse aktivieren und die Freisetzung von Glukokortikoiden induzieren (Besedovsky et al. 1991; Leonard 2010). Durch die Freisetzung von Cortisol, einer der stärksten anti-inflammatorischen Substanzen des Körpers, wird die Transkription von Genen pro-inflammatorischer Zytokine unterdrückt und die HPA-Achsen-Aktivität durch negative Feedback-Regulation gehemmt. Unter langanhaltendem Stress kann jedoch eine entgegengesetzte Dynamik entstehen, wobei es zu einer HPA-Achsen vermittelten Erhöhung der Entzündungsaktivität kommt. Es wird angenommen, dass diesem Phänomen eine sogenannte Glukokortikoid-Resistenz zugrunde liegt (Avitsur et al. 2001; Miller et al. 2002; Slavich und Irwin 2014). Die Glukokortikoid-Resistenz bewirkt, trotz erhöhter Cortisol-Spiegel, eine zunehmende Unempfindlichkeit der Immunzellen gegenüber der entzündungshemmenden Wirkung von Glukokortikoiden. Dies kann wiederum zu einer überschießenden Entzündung führen und damit das Risiko für die Entwicklung einer depressiven Erkrankung erhöhen (Avitsur et al. 2001; Slavich und Irwin 2014).

1.4 Rolle der Immunaktivierung in der Pathophysiologie der Depression

Dass Immunaktivierung und Entzündungsprozesse einen wichtigen Bestandteil der Pathophysiologie depressiver Störungen ausmachen, wird seit den frühen 1990er Jahren vermutet. Zunächst wurde eine erhöhte pro-inflammatorische Zytokin-Sekretion durch Zellen der angeborenen Immunität, den Makrophagen, als verantwortlich für den Beginn und die Aufrechterhaltung einer Depression diskutiert (Smith 1991). In den darauffolgenden Jahren wurden neben einer entzündlichen Reaktion im Rahmen einer Aktivierung von Monozyten und erhöhter Produktion pro-inflammatorischer Zytokine auch eine Akute-Phase-Antwort und eine T-Zell-Aktivierung infolge einer Zell-vermittelten Immunaktivierung beschrieben (Maes 2011).

Seitdem haben sich viele Studien mit der Beziehung zwischen Immunaktivierung und Depression beschäftigt. Dabei konnte gezeigt werden, dass depressive Störungen mit einer Imbalance des Immunsystems und damit verbundenem Anstieg pro-

inflammatorischer Zytokine assoziiert sind. Zur Quantifizierung der Zytokine wurden überwiegend Serum oder Plasma der Patienten verwendet (Yang et al. 2007; Tuglu et al. 2003; Sutcgil et al. 2007; Dahl et al. 2014). In einzelnen Studien wurden die Zytokine hingegen aus Überständen Mitogen-stimulierter PBMC oder Vollblut bestimmt (Maes et al. 1994; Seidel et al. 1995; Suarez et al. 2003; Kim et al. 2008). Dabei ließen sich erhöhte Plasma- oder Serum-Spiegel von IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α und IFN- γ bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachweisen (Kim et al. 2002; Tuglu et al. 2003; Leo et al. 2006; Sutcgil et al. 2007; Dahl et al. 2014). Äquivalent dazu zeigte sich auch unter Verwendung stimulierter PBMC eine erhöhte Produktion von IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α und IFN- γ bei Patienten mit depressiver Störung verglichen mit der Kontrollgruppe (Maes et al. 1994; Seidel et al. 1995; Suarez et al. 2003; Kim et al. 2008). Zudem wurde eine positive Korrelation zwischen Schwere depressiver Symptome und Höhe der pro-inflammatorischen Zytokine sowohl aus Überständen stimulierter PBMC als auch im Serum beschrieben (Suarez et al. 2003; Thomas et al. 2005). Zum Teil wurden darüber hinaus erniedrigte Level im Serum bzw. eine erniedrigte Expression der anti-inflammatorischen Zytokine IL-4 und IL-10 festgestellt (Sutcgil et al. 2007; Dhabhar et al. 2009).

Des Weiteren ließ sich ein signifikanter Abfall der Zytokin-Serum/Plasma-Spiegel sowie der durch Stimulanzen induzierten Zytokinproduktion pro-inflammatorischer Zytokine nach einer medikamentösen antidepressiven Therapie beobachten (Seidel et al. 1995; Kenis und Maes 2002; Kim et al. 2002; Tuglu et al. 2003; Leo et al. 2006). Auch nach einer kognitiven Psychotherapie wurde eine Reduktion pro-inflammatorischer Zytokine beobachtet. Eine Pilot-Studie evaluierte IL-6-Serumkonzentrationen im Rahmen einer kognitiven Verhaltenstherapie und konnte einen Rückgang der IL-6-Spiegel verbunden mit einer Verbesserung der depressiven Symptomatik feststellen (Gazal et al. 2013). Andere Autoren beobachteten eine signifikante Abnahme von IL-6 und TNF- α im Serum bei gleichzeitiger Reduktion depressiver Symptome nach einer kognitiven Verhaltenstherapie (Moreira et al. 2015). Dahl et al. beschreiben eine Normalisierung der zuvor erhöhten Zytokine IL-5, IL-6, IL-10, IFN- γ und TNF- α im Plasma nach einer Psychotherapie im Rahmen einer depressiven Episode bei gleichzeitiger Reduktion depressiver Symptome. Die Wahl des Therapieverfahrens war dabei individuell von Patienten und Therapeuten festgelegt worden (Dahl et al. 2016).

IL-17A ist an der Immunaktivierung und -pathogenese einer Vielzahl entzündlicher Erkrankungen, wie entzündlicher Darmerkrankungen (Shen und Durum 2010), Psoriasis (Maeda et al. 2012) und Multipler Sklerose (Hong und Hutton 2010) beteiligt. Da diese häufig von einer psychischen Ko-Morbidität begleitet sind, wurde vermutet, dass IL-17A auch eine Rolle in der Pathogenese der Depression spielen könnte (Kim et al. 2013). Die Ergebnisse von Davami et al., welche erhöhte IL-17-Serumspiegel bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen feststellten, unterstützen diese Hypothese (Davami et al. 2015). Kim et al. hingegen konnten keine signifikanten Unterschiede der IL-17-Plasmaspiegel zwischen gesunden und depressiven Probanden nachweisen. Auch nach einer antidepressiven Pharmakotherapie ließ sich keine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert beobachten (Kim et al. 2013).

Im Kontext depressiver Erkrankungen haben mehrere Studien vorrangig ein verändertes TH1/TH2-Zytokin Verhältnis beschrieben. Hauptsächlich wurde dabei eine Imbalance zugunsten einer verstärkten TH1-Aktivität beobachtet (Myint et al. 2005; Kim et al. 2008; Gabbay et al. 2008; Maes 2011). Zudem konnte gezeigt werden, dass die TH1/TH2-Zytokin Ratio nach einer medikamentösen antidepressiven Therapie signifikant abnimmt (Kubera et al. 2001). Andere Studien gehen jedoch von einer TH2-dominierten Antwort bei Depressions-Patienten aus (Pavón et al. 2006b). Kim et al. hingegen vermuten eine Aktivierung monozytischer pro-inflammatorischer Zytokine bei gleichzeitiger Hemmung von TH1 und TH2 Zytokinen bei Depressiven (Kim et al. 2007).

Kontrovers zu den Studien, die eine gestörte TH1/TH2 Balance diskutieren fallen die Ergebnisse einer Studie von Simon et al. aus, welche gleichzeitig 20 Zytokine im Serum bei depressiven Patienten und gematchten Kontrollen untersuchten. Dabei konnten sie eine Erhöhung der pro-inflammatorischen Zytokine IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 und IFN- γ bei den depressiven Probanden nachweisen. Zusätzlich ließen sich, unter anderem, erhöhte Werte von IL-12p70 und Eotaxin sowie der beiden anti-inflammatorischen Zytokine IL-4 und IL-10 feststellen. Demnach waren sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Zytokine sowie TH1- und TH2-Zytokine bei den depressiven Probanden dieser Studie erhöht. Die Autoren vermuten daher, dass Depressionen mit einem generalisierten chronisch entzündlichen Zustand assoziiert sind und dass einige anti-inflammatorische Zytokine kompensatorisch als Reaktion auf das pro-inflammatorische Profil aktiviert werden (Simon et al. 2007). Auch Dahl et al. unterstützen die Auffassung einer generalisierten inflammatorischen Antwort im Kontext

der Depression. So konnten sie ebenfalls erhöhte pro- und anti-inflammatorische und TH1- und TH2-Zytokine im Plasma bei depressiven Probanden nachweisen. Nach einer erfolgreichen 12-wöchigen individuell gestalteten Psychotherapie waren die meisten der Zytokine signifikant abgesunken und unterschieden sich nicht mehr von gesunden Kontrollprobanden (Dahl et al. 2014).

Obwohl überwiegend von erhöhten pro-inflammatorischen Zytokinen und einer Normalisierung der Zytokin-Werte bei Verbesserung der Symptome bei Patienten mit depressiven Störungen berichtet wird, liegen auch gegenläufige Ergebnisse vor. Weizman et al. beobachteten bei depressiven Patienten eine geringere Produktion von IL-1 β durch stimulierte PBMC im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, während die Produktion von IL-1 β nach einer vier-wöchigen Therapie mit einem Antidepressivum signifikant anstieg (Weizman et al. 1994). In einer Studie, welche die Konzentrationen verschiedener Zytokine bei Stichproben mit hohem und niedrigem Niveau eigens berichteter depressiver Symptome verglich, wurden signifikant niedrigere Serum-Spiegel von IL-6 bei den Teilnehmern mit höheren Scores einer Selbstbewertungs-Depressions-Skala gemessen (Podlipny et al. 2010). Weiterhin zeigten ambulante weibliche depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden normale Serum-Werte von Cortisol und pro-inflammatorischen Zytokinen. Jedoch fiel nach einer antidepressiven Pharmakotherapie ein signifikanter Anstieg von IL-1 β , IL-6 und IFN- γ auf, während sich keine Veränderung der Cortisol-Spiegel beobachten ließ (Marques-Deak et al. 2007). Ähnliche Ergebnisse berichteten Kagaya et al., die bezüglich eines Vergleichs von Zytokinkonzentrationen im Plasma von depressiven Probanden vor einer medikamentösen antidepressiven Therapie und Kontrollprobanden keinen Unterschied feststellen konnten. Nach der Behandlung, verbunden mit einer Verbesserung depressiver Symptome, ließ sich jedoch ein signifikanter Anstieg von TNF- α beobachten (Kagaya et al. 2001).

Unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage wurden teils divergente Beobachtungen immunologischer Prozesse im Rahmen depressiver Erkrankungen publiziert. Es gilt daher Verhalten, Aktivität und Wechselwirkungen pro- und anti-inflammatorischer Zytokine im Rahmen psychodynamischer Therapien zu evaluieren und mögliche Erklärungsansätze inkonsistenter Ergebnisse zu erarbeiten.

1.5 Charakterisierung des Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) vor dem Hintergrund depressiver Erkrankungen

In der Forschung der Pathophysiologie von depressiven Erkrankungen hat die Beeinträchtigung neurotropher Signalwege großes Interesse erlangt. Insbesondere wurde die Rolle des *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) umfassend untersucht (Kenis et al. 2011). BDNF ist ein zu der Familie der neurotrophen Faktoren gehörendes 27-kDa Polypeptid, welches seine Wirkung über seinen spezifischen Rezeptor TrkB vermittelt (Karege et al. 2002b; Hashimoto et al. 2004; Numakawa et al. 2010). BDNF ist an einer Vielzahl neuronaler Prozesse beteiligt, die an der Ausbildung und Reifung von Neuronen während der Entwicklung eine Rolle spielen (Post 2007). Allerdings wird BDNF auch im adulten Gehirn im Cortex und im Hippocampus in hohem Maße exprimiert (Phillips et al. 1990), wo es einen wichtigen Part in der Differenzierung und dem Überleben der Neurone sowie in der Vermittlung der synaptischen Plastizität übernimmt (Ernfors et al. 1994; Jones et al. 1994). Darüber hinaus hat der neurotrophe Faktor Einfluss auf das Wachstum der Dendriten und ist für Lern- sowie Gedächtnisprozesse essenziell (Post 2007; Cunha et al. 2010).

Im Tiermodell zeigte sich unter Einfluss von Stress eine verringerte Expression von BDNF in relevanten Hirnarealen (Smith et al. 1995; Murakami et al. 2005). Die kontinuierliche Gabe von Antidepressiva führte hingegen zu einer gesteigerten BDNF-Expression (Russo-Neustadt et al. 1999). Bei Tieren, denen BDNF in das Gehirn injiziert wurde, wurden antidepressive Effekte beobachtet (Shirayama et al. 2002). In post-mortem Analysen des menschlichen Gehirns von depressiven Patienten zeigte sich eine verringerte BDNF-Konzentration im Vergleich zu Patienten, die zuvor mit Antidepressiva behandelt wurden (Chen et al. 2001).

Neben dem Hirngewebe lässt sich BDNF auch im menschlichen Blut nachweisen (Radka et al. 1996), wo es von Thrombozyten aufgenommen und eingelagert wird (Fujimura et al. 2002). Konform dazu wurden in zahlreichen Studien bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden verminderte BDNF-Level im Serum beschrieben (Karege et al. 2002b; Shimizu et al. 2003; Aydemir et al. 2006; Lee et al. 2007). Ergänzend zeigte sich, dass BDNF-Spiegel im Serum negativ mit der Schwere der depressiven Symptome korrelieren (Shimizu et al. 2003; Gervasoni et al. 2005; Gonul et al. 2005). Zudem wurde nach einer kontinuierlichen pharmakologischen antidepressiven

Therapie ein Anstieg der BDNF-Level im Serum depressiver Patienten beobachtet (Aydemir et al. 2005; Gervasoni et al. 2005; Gonul et al. 2005; Aydemir et al. 2006).

In einer Metanalyse von Sen et al. ließen sich die Beobachtungen niedriger BDNF-Level bei depressiven Störungen sowie ansteigender Konzentrationen nach antidepressiver medikamentöser Behandlung reproduzieren. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass BDNF für eine potenzielle Verwendung als Biomarker für psychiatrische Erkrankungen oder als Marker für eine antidepressive Wirkungskraft in Betracht gezogen werden könnte (Sen et al. 2008).

Pan et al. berichteten, dass BDNF die Blut-Hirnschranke überwinden kann (Pan et al. 1998). Auf der Grundlage von Versuchen mit Ratten wurde angenommen, dass BDNF-Spiegel im Serum die Konzentration an BDNF im Hirngewebe widerspiegeln (Karege et al. 2002a; Klein et al. 2011). Jedoch konnte nachgewiesen werden, dass auch periphere Zellen, wie Endothelzellen und Leukozyten, in der Lage sind BDNF zu synthetisieren und ins Blut abzugeben (Nakahashi et al. 2000; Gielen et al. 2003). Zwischen Zellen des Nervensystems und Leukozyten wurden zahlreiche Ähnlichkeiten hinsichtlich Rezeptor-Expression und Mechanismen der Transduktionsprozesse gefunden. Bei diversen neuropsychiatrischen Erkrankungen gehen Veränderungen von Stoffwechsel und zellulärer Funktion im zentralen Nervensystem (ZNS) mit einer Modifizierung der Funktion und des Metabolismus von Leukozyten im Blut einher (Gladkevich et al. 2004). Auf dieser Grundlage basiert die Vorstellung, dass Leukozyten den Stoffwechsel von Gehirnzellen widerspiegeln können und somit ein nützliches peripheres Modell zur Untersuchung neuropsychiatrischer Pathologien darstellen (Gladkevich et al. 2004; Iga et al. 2008).

Cattaneo et al. verglichen in einer Studie an 21 depressiven Patienten die BDNF-mRNA-Level aus Leukozyten mit dem BDNF-Proteingehalt im Serum vor und nach einer pharmakologischen antidepressiven Therapie. Dabei ließ sich zu allen Zeitpunkten eine Korrelation zwischen BDNF-mRNA-Gehalt in Leukozyten und BDNF-Konzentration im Serum nachweisen. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe waren beide Werte vor der Therapie signifikant erniedrigt und stiegen nach der Behandlung auf Werte an, welche dem Niveau der gesunden Probanden entsprachen. Zudem korrelierte der Anstieg der BDNF-mRNA mit der klinischen Verbesserung während der Behandlung. Die Autoren kamen daher zu der Auffassung, dass die Verbesserung der depressiven Symptome mit

einem Anstieg von BDNF aus Leukozyten einhergeht. Daraus wurde geschlussfolgert, dass peripheres BDNF eine Wirkung auf die Funktion des Gehirns haben könnte (Cattaneo et al. 2010).

Diese Hypothese wird durch Beobachtungen einer weiteren Studie unterstützt, bei der der Effekt von peripher verabreichtem BDNF auf depressionsähnliches Verhalten bei Ratten überprüft wurde. Nach kontinuierlicher peripherer Gabe von BDNF über einen Zeitraum von 14 Tagen wurden antidepressive Effekte im Hinblick auf das Verhalten der Versuchstiere beobachtet. Zudem zeigte sich auf zellulärer Ebene eine gesteigerte Neurogenese im Hippocampus sowie eine Erhöhung der BDNF-Expression im Gehirn. Dabei bleibt unklar, ob BDNF aus der Peripherie in das Gehirn gelangt oder ob der zentrale Effekt von peripher verabreichtem BDNF durch einen indirekten Mechanismus die BDNF-Signalwege im Gehirn beeinflusst. Weiterhin verbleibt die Frage, ob eine Abnahme des BDNF-Gehaltes im Gehirn zur Abnahme der BDNF-Level im Serum bei depressiven Patienten beiträgt oder eine verminderte Ausschüttung aus der Peripherie zu verminderten BDNF-Serumspiegeln führt (Schmidt und Duman 2010).

1.5.1 Einfluss von Zytokinen auf BDNF

Obwohl der Zusammenhang zwischen pro-inflammatorischen Zytokinen und BDNF bisher nur anteilig erforscht ist, gibt es einige Hinweise, dass die Aktivierung des Immunsystems zu einer Änderung der BDNF-Konzentration beiträgt (Hayley et al. 2005). Im Einklang mit der Annahme, dass Zytokine depressive Zustände unter anderem über den Einfluss auf BDNF vermitteln, wurde berichtet, dass IL-1 β und TNF- α die Expression von BDNF in der Amygdala reduzieren (Churchill et al. 2006; Anisman 2009). Weiterhin stört IL-1 β die BDNF-induzierte Signaltransduktion und reduziert die durch BDNF vermittelte Neuroprotektion (Tong et al. 2008). Barrientos et al. untersuchten die Auswirkungen von sozialer Isolierung bei Ratten auf deren Gedächtnisfunktion im Hinblick auf Veränderungen von BDNF. Dabei kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass eine Hippocampus-abhängige Beeinträchtigung des Gedächtnisses über eine IL-1- β vermittelte Herunterregulierung der BDNF-Transkription erfolgt. Eine erhöhte Konzentration von IL-1 β im Gehirn kann dabei durch Stress oder periphere Immunaktivierung hervorgerufen werden. Die Blockade der IL-1-Rezeptoren verhinderte hingegen die Entwicklung einer Gedächtnisstörung sowie die durch soziale Isolierung bedingte Reduktion von BDNF (Barrientos et al. 2003).

In einer weiteren Studie an Ratten wurde intraperitoneal LPS als peripherer Immunaktivator injiziert und der Effekt auf BDNF im Gehirn analysiert. Dabei zeigte sich nach LPS-Injektion eine signifikante Reduktion von BDNF in allen kortikalen Regionen sowie im Hippocampus. Da LPS ein starker Stimulator von pro-inflammatorischen Zytokinen ist und intraperitoneale Injektionen von LPS pro-inflammatorische Zytokine sowohl in der Zirkulation als auch im Gehirn erhöhen, ist anzunehmen, dass die Aktivierung des Immunsystems und damit verbundene entzündliche Reaktionen die neuroprotektive Funktion von BDNF beeinträchtigen (Guan und Fang 2006). Dieser Annahme entsprechend, zeigten die Daten einer Studie an Patienten mit chronischer Hepatitis C einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung depressiver Symptome während einer IFN- α -Therapie und der Änderungen der BDNF-Spiegel im Serum. Die BDNF-Spiegel sanken im Verlauf der Behandlung und waren invers mit dem Gesamtwert eines Fremdbeurteilungs-Fragebogens, der den Schweregrad depressiver Symptome erfasste, assoziiert. Gleichzeitig gemessene pro-inflammatorische Zytokine prognostizierten niedrige nachfolgende BDNF-Level, wobei niedrige BDNF-Level und erhöhte Zytokinlevel unabhängig voneinander zu der Vorhersage der Entwicklung depressiver Symptome während der Behandlung mit IFN- α beitrugen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die depressive Wirkung der durch IFN- α -induzierten Immunaktivierung und ein damit verbundener Anstieg pro-inflammatorischer Zytokine teilweise durch Veränderung der BDNF-Konzentration und somit Änderung der neuroprotektiven Kapazität erklärt werden kann (Kenis et al. 2011).

Bei Patienten mit depressiver Störung wurden im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erhöhte IL-6-Level bei gleichzeitig erniedrigten BDNF-Spiegeln im Plasma festgestellt, wobei jedoch keine Korrelation zwischen den beiden Parametern beobachtet werden konnte (Yoshimura et al. 2010). Jedoch werden auch gegenläufige Ergebnisse beschrieben. So fanden Patas et al. eine positive Beziehung zwischen BDNF und IL-6-Spiegeln im Blut von depressiven Patienten mit melancholischen Eigenschaften (Patas et al. 2014).

1.6 Charakterisierung des Secreted mammalian Ly-6/urokinase plasminogen activator receptor related protein-1 (SLURP-1) vor dem Hintergrund depressiver Erkrankungen

Acetylcholin (ACh) ist eines der am weitesten verbreiteten intrazellulären Signalmoleküle im Körper. Die beiden Rezeptorgruppen, durch welche die ACh-Signalisierung vermittelt wird, wurden ursprünglich in nikotinische und muskarine Rezeptoren unterteilt. Diese Nomenklatur beruht auf der Grundlage ihrer unterschiedlichen Ansprechbarkeit auf Nikotin oder Muskarin (Bencherif et al. 2011). Nikotinische ACh-Rezeptoren gehören zu der Familie der transmembranen ligandengesteuerten Ionenkanäle. Die nikotinischen Rezeptoren spielen eine zentrale Rolle in der Modulation synaptischer Neurotransmission und grundlegender intrazellulärer Kommunikation. Zudem sind sie an der Steuerung der Lebensfähigkeit der Neuronen sowie der synaptischen Architektur beteiligt. Die individuellen Bindungsaffinitäten sowie pharmakologischen und funktionellen Eigenschaften der nikotinischen Rezeptoren ergeben sich aus der Kombination einer Vielzahl unterschiedlicher Untereinheiten, wodurch verschiedene Subtypen gebildet werden (Gotti et al. 2009; Bencherif et al. 2011). Ein wichtiger Vertreter der nikotinischen Rezeptoren ist der $\alpha 7$ -Rezeptor-Subtyp ($\alpha 7$ -nAChR). Neuronale $\alpha 7$ -nACh-Rezeptoren sind an kognitiven Prozessen beteiligt und werden als therapeutisches Ziel in der Behandlung von Schizophrenie und Alzheimer genutzt. (Leiser et al. 2009).

Steigendes Interesse gilt der Bedeutung nicht-neuronaler $\alpha 7$ Nicotin-Rezeptoren. Allgemein werden Zellen außerhalb des neuronalen Netzwerkes, welche ACh synthetisieren, enthalten oder freisetzen, dem non-neuronalen-cholinergen System (NNCS) zugeordnet (Wessler und Kirkpatrick 2008). Dabei kommt dem NNCS eine entscheidende Rolle in der Regulation der Immunfunktion zu (Kawashima et al. 2015). Die meisten Immunzellen exprimieren nikotinische ACh-Rezeptoren, was darauf hinweist, dass in T-Zellen synthetisiertes und sezerniertes ACh auf autokrinem und parakrinem Weg auf ACh-Rezeptoren wirkt und somit die Immunfunktionen moduliert (Kawashima et al. 2015). Neben anderen Subtypen wurden $\alpha 7$ -nACh-Rezeptoren auf T- und B-Zellen, sowie auf Makrophagen und dendritischen Zellen gefunden (Kawashima et al. 2007; Fujii et al. 2014). Dabei wurden dem $\alpha 7$ -nACh-Rezeptor anti-inflammatorische Effekte nachgewiesen (Bencherif et al. 2011). Bei einem Versuch mit

$\alpha 7$ -nAChR-Gen defizienten Mäusen wurde eine vermehrte Genexpression proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α , IFN- γ und IL-6 beobachtet (Fujii et al. 2007).

Neueren Erkenntnissen zufolge werden die durch $\alpha 7$ -nAChR vermittelten immunmodulatorischen Effekte durch das *secreted mammalian Ly-6/urokinase plasminogen activator receptor related protein-1* (SLURP-1) beeinflusst (Fujii et al. 2014). SLURP-1 gehört zu der Ly-6/uPAR Familie (Miwa et al. 2012) und agiert als allosterischer Ligand des $\alpha 7$ -nACh-Rezeptors, der die durch ACh vermittelte Wirkung modifiziert (Chimienti et al. 2003). Aufmerksamkeit erlangte das Protein durch die Feststellung, dass der autosomal rezessiv vererbten inflammatorischen Palmoplantarkeratose, Mal de Meleda, eine Mutationen im SLURP-1-Gen zugrunde liegt (Fischer et al. 2001). Es konnte gezeigt werden, dass SLURP-1 auf autokrinem und parakrinem Weg Zellwachstum und -differenzierung von Keratinozyten reguliert (Arredondo et al. 2007). Neben Keratinozyten der Haut wird SLURP-1-mRNA in Mamma, Lunge, Trachea, Magen, Ösophagus, Darm und Kornea exprimiert und in Körperflüssigkeiten sezerniert. (Mastrangeli et al. 2003; Norman et al. 2004; Favre et al. 2007; Kalantari-Dehaghi et al. 2015). Zudem wurde das Protein in den meisten Organen des Immunsystems detektiert. Dabei konnte SLURP-1 in Thymus und Milz sowie in verschiedenen Immunzellen, inklusive peripherer mononukleärer Zellen, dendritischer Zellen und Makrophagen nachgewiesen werden (Kawashima et al. 2007; Moriwaki et al. 2007).

Chernyavsky et al. untersuchten den Effekt von SLURP-1 auf humanes Darmepithel sowie Immunzellen im Kontext chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Dabei zeigte sich, dass SLURP-1 einen anti-inflammatorischen Effekt durch Hemmung der Produktion inflammatorischer Mediatoren in Enterozyten, Kolonozyten, T-Zellen und Makrophagen erzeugen konnte. Im Einzelnen wurde die TNF- α -Produktion in T-Zellen sowie die IL-1 β und IL-6 Sekretion aus Makrophagen durch SLURP-1 herunterreguliert (Chernyavsky et al. 2014).

Da SLURP-1 eine regulatorische Rolle entzündlicher Vorgänge übernimmt, scheint eine Verbindung mit psychischem Stress und depressiven Erkrankungen, welche mit einem inflammatorischen Zustand assoziiert sind, möglich. Nach jetzigem Kenntnisstand gibt es jedoch bisher keine Studie die SLURP-1 bei depressiven Probanden untersucht hat. Auch die Auswirkung von mentalem Stress auf das Verhalten von SLURP-1 ist bisher

kaum erforscht. In einer randomisierten kontrollierten Studie untersuchten Peters et al. die Interaktion zwischen NNCS und mentalem Stress im Kontext einer Atopischen Dermatitis (AD). Hierfür wurden Hautbiopsien bei allen AD-Patienten sowie deren gesunden Kontrollprobanden vor und nach dem Trier social stress test (TSST) entnommen und die Expression von SLURP-1 sowie dem $\alpha 7$ -nACh-Rezeptor ermittelt. Dabei zeigte sich, dass die $\alpha 7$ -nAChR-mRNA sowie die SLURP-1-mRNA deutlich weniger in AD-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden exprimiert wurde. Nach akutem Stresseinfluss zeigte sich ein signifikanter Abfall der SLURP-1 mRNA bei den gesunden Probanden, während sich bei den AD-Patienten kein signifikanter Unterschied feststellen ließ (Peters et al. 2014).

1.7 Charakterisierung von Leptin vor dem Hintergrund depressiver Erkrankungen

Da Gewichtsverlust und reduzierter Appetit typische Symptome der Depression ausmachen, wurde vermutet, dass Leptin eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Depression spielen könnte. Leptin ist ein Protein, welches im Fettgewebe synthetisiert und durch das „obese“-Gen kodiert wird. Es übernimmt die Rolle eines Botenstoffs aus dem Fettgewebe an das Gehirn, wo es durch die Bindung spezifischer Rezeptoren im Hypothalamus die Nahrungsaufnahme drosselt und einen steigenden Energieverbrauch bewirkt (Jequier 2002). Nährstoffmangelzustände führen zu verminderten Leptin-Spiegeln, während ein Energieüberschuss erhöhte Leptin-Konzentrationen bewirkt. Adipositas ist mit höheren Leptin-Spiegeln assoziiert, was zum Teil durch die vermehrte Produktion der Adipozyten bedingt ist (Brennan und Mantzoros 2006). Darüber hinaus sind Leptin-Rezeptoren in Bereichen des Gehirns, die mit emotionalen Reaktionen in Zusammenhang stehen, wie beispielsweise dem Hippocampus weit verbreitet (Huang et al. 1996; Lu et al. 2006).

Da Leptin die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann (Banks et al. 1996), wurde angenommen, dass Leptin regulatorische Funktionen wie die Stimmungsregulation im ZNS übernimmt (Hirano et al. 2007). In diesem Kontext haben einige Studien Abweichungen der Leptin-Werte bei depressiven Patienten beschrieben. Im Tierversuch zeigte sich ein antidepressiver Effekt Leptins (Lu et al. 2006). So wurden bei chronisch gestressten Ratten erniedrigte Leptin-Spiegel beschrieben, wobei aufgetretene

depressions-ähnliche Symptome nach der Verabreichung von Leptin rückläufig waren (Ge et al. 2013; Lu et al. 2006). Analog dazu konnten in klinischen Studien bei einer Vielzahl depressiver Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen niedrigere Leptin-Level im Blut nachgewiesen werden (Kraus et al. 2001; Yang et al. 2007; Jow et al. 2006). Zudem wurde beschrieben, dass eine antidepressive Pharmakotherapie zu einer Erhöhung der Leptin-Spiegel bei weiblichen und männlichen Patienten führte (Esel et al. 2005).

Allerdings wurden auch divergente Ergebnisse publiziert, die von unveränderten (Deuschle et al. 1996) bis zu erhöhten (Antonijevic et al. 1998; Pasco et al. 2008) Leptin-Spiegeln reichen. Andere Autoren sahen Veränderungen der Leptinwerte bei Depressionen durch den BMI vermittelt. So zeigten Morris et al., dass Probanden mit normalem Gewicht mit moderater bis schwerer Depression niedrigere Leptin-Konzentrationen aufwiesen als diejenigen mit nur leichten oder keinen depressiven Symptomen. Im Gegensatz dazu zeigten übergewichtige Probanden mit moderater bis schwerer Depression höhere Leptin-Spiegel als Schwergewichtige mit leichter/keiner Depression (Morris et al. 2012). Dementsprechend könnten Unterschiede des BMIs ursächlich für abweichende Leptin-Spiegel bei depressiven Patienten sein.

Angenommen wird, dass die mit Fettleibigkeit verbundenen hohen Leptin-Spiegel einer Leptin-Resistenz geschuldet sind, wobei ursächlich eine abnehmende Effizienz negativer Feedbackmechanismen vermutet wird (Lu 2007; Ubani und Zhang 2015). Die Leptin-Resistenz kann sich dabei auf mehreren Ebenen manifestieren. So kann es zu einer Beeinträchtigung des Leptin-Transports über die Blut-Hirn-Schranke, der Funktion des Leptin-Rezeptors sowie der Leptin-Signaltransduktion kommen (Munzberg und Myers, JR 2005). Ubani et al. zeigten, dass ein Leptin-Mangel bei normalgewichtigen Frauen ebenso wie erhöhte Leptin-Spiegel im Rahmen einer Resistenz bei adipösen Frauen gleichsam mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Depressionen einhergehen. Demnach können sowohl Leptin-Insuffizienz als auch -Resistenz die individuelle Vulnerabilität für Depressionen erhöhen (Ubani und Zhang 2015).

Für die antidepressive Wirkung von Leptin scheint eher die Funktionalität als die absolute Konzentration des zirkulierenden Hormons verantwortlich zu sein (Lu 2007). Der antidepressive Effekt von Leptin wird vermutlich auf mehreren Ebenen vermittelt. Zum einen wurde eine hemmende Wirkung von Leptin auf die HPA-Achse beobachtet (Stieg et al. 2015; Bornstein et al. 1997; Heiman et al. 1997). Zum anderen wurde eine

modulierende Rolle Leptins in der monoaminen Neurotransmission beschrieben (Fulton et al. 2006; Hommel et al. 2006; Akter et al. 2014). So zeigten Gen-defiziente Mäuse, denen die Fähigkeit zur Leptin-Produktion fehlte, eine geringere Freisetzung von Dopamin und eine verminderte Konzentration der Tyrosinhydroxylase, dem geschwindigkeitsbegrenzenden Enzym der Dopaminsynthese. Durch eine periphere Injektion von Leptin ließen sich diese Effekte rückgängig machen (Fulton et al. 2006; Hommel et al. 2006; Akter et al. 2014). Ein weiterer Mechanismus scheint eine neurotrophe Wirkung des Hormons zu sein. Im Tiermodell zeigte sich, dass Leptin durch Steigerung der BDNF-Expression im Hypothalamus depressive Symptome reduzieren konnte (Komori et al. 2006; Yamada et al. 2011). Demnach scheint BDNF eine der Schlüsselrollen in der durch Leptin vermittelten neurotrophen Effekte zu spielen (Mainardi et al. 2013; Stieg et al. 2015).

Die Beziehung zwischen Leptin und Immunkfunktion bei Patienten mit Depression ist bisher nur wenig untersucht. Yang et al., die die Serum-Spiegel von IL-6, IL-1 β , TNF- α und Leptin bei depressiven Patienten erhoben, konnten keine Korrelation zwischen Leptin und Zytokinen feststellen. Die Level von IL-6 und TNF- α waren höher als bei Kontrollprobanden, während die Leptin-Spiegel signifikant niedriger waren. Darüber hinaus waren die Leptinwerte sowohl bei den Patienten als auch Kontrollen bei weiblichen Probanden höher als bei den männlichen Probanden. Zudem korrelierten die Leptin-Level positiv mit dem BMI und negativ mit dem Schweregrad der depressiven Symptome (Yang et al. 2007).

1.8 Charakterisierung von CRP vor dem Hintergrund depressiver Erkrankungen

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Plasmaprotein, welches zu den Akute-Phase-Proteinen gehört und in der Leber durch vorwiegende Stimulation von IL-6 synthetisiert und anschließend ins Blut sezerniert wird. Das Protein gilt als sensitiver systemischer Marker für Entzündungen und Gewebeschäden. Über Aktivierung des Komplementsystems initiiert CRP die Phagozytose und setzt weitere humorale und zelluläre Abwehrmechanismen in Gang (Gewurz et al. 1982; Pepys und Baltz 1983; Sproston und Ashworth 2018). Publierte Daten legen nahe, dass CRP positiv mit der

Häufigkeit und Schwere depressiver Erkrankungen assoziiert ist (Howren et al. 2009; Valkanova et al. 2013).

1.9 Zielsetzung

In der hier vorliegenden Dissertation sollen die Interaktionen von endokrinem System, Immunsystem, Nervensystem und Non-neuronalem-cholinergem System im Rahmen depressiver Erkrankungen am Beispiel von stationären Patienten mit mittelgradiger depressiver Episode sowie rezidivierender depressiver Störung untersucht werden. Ein besonderer Fokus obliegt der Frage nach einem Zusammenhang zwischen dem Ausmaß subjektiv erlebter psychosozialer Belastung, gemessen anhand verschiedener Selbstbeurteilungsfragebögen und der Größenordnung von Parametern des neuroendokrin-immunregulatorischen Netzwerks. Diesbezüglich sollen mögliche Beziehungen von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen sowie von Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin und CRP untereinander und Wechselwirkungen mit der individuellen psychischen Beeinträchtigung beleuchtet werden. Im Kontext einer stationären psychosomatischen Komplextherapie soll dementsprechend das Verhalten der neuroendokrin-immunregulatorischen Parameter vor und nach der Behandlung im Zusammenhang mit der Veränderung der psychischen Belastung untersucht werden. Vor dem Hintergrund teils kontroverser Publikationen hinsichtlich immunregulatorischer Prozesse bei depressiven Erkrankungen gilt potenziellen Unterschieden auf biomolekularer Ebene innerhalb der Studienpopulation depressiver Patienten in Abhängigkeit des inflammatorischen Niveaus ein besonderes Interesse. Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

Zytokine

- Beeinflussen Faktoren, wie die Einnahme antidepressiver Medikamente, BMI, Geschlecht, Alter und Diagnose, die Ausgangskonzentrationen der pro- und anti-inflammatorischen Zytokine?
- Welche Zytokinprofile zeigen depressive Patienten mit hoher versus niedriger TNF- α -Produktion vor Beginn der psychosomatischen Komplexbehandlung und lassen sich Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen?
- Unterscheiden sich depressive Patienten mit niedriger und hoher TNF- α -Produktion hinsichtlich ihrer psychischen Belastung zum Ausgangszeitpunkt?

- Gibt es eine Assoziation zwischen den Ausgangswerten der Zytokin-Produktion und der Schwere der psychischen Belastung vor Beginn der Therapie?
- Lassen sich Korrelationen zwischen der Produktion pro- und anti-inflammatorischer Zytokine detektieren?
- Zeigen Patienten beider Gruppen ein Ansprechen auf die psychosomatische Komplexbehandlung hinsichtlich einer signifikanten Reduktion der psychischen Belastung?
- Verändert sich das Zytokinprofil über den Zeitraum der Therapie?
- Unterscheiden sich die Zytokin-Konzentrationen beider Gruppen nach erfolgter Therapie?
- Lassen sich Unterschiede bei Patienten mit niedriger im Vergleich zu hoher TNF- α -Produktion hinsichtlich ihres Therapie-Outcome nach psychosomatischer Komplexbehandlung nachweisen?
- Haben die Veränderungen der Zytokinproduktion eine Auswirkung auf das Therapie-Outcome?

Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin, CRP

- Beeinflussen Faktoren, wie die Einnahme antidepressiver Medikamente, BMI, Geschlecht, Alter und Diagnose, die Ausgangskonzentrationen von Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin und CRP?
- Gibt es Unterschiede der beiden Gruppen hinsichtlich der Cortisol-, BDNF, SLURP-1, Leptin- und CRP-Ausgangskonzentrationen?
- Gibt es eine Assoziation zwischen den Ausgangswerten von Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin und CRP und der Schwere der psychischen Belastung vor Beginn der Therapie?
- Korrelieren die Ausgangskonzentrationen von Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin und CRP untereinander und mit der Produktion pro- und anti-inflammatorischer Zytokine?
- Verändern sich die Cortisol-, BDNF-, SLURP-1-, Leptin- und CRP-Konzentrationen über den Zeitraum der Therapie?
- Unterscheiden sich die Spiegel von Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin und CRP beider Gruppen nach erfolgter Therapie?
- Hat die CRP-Ausgangskonzentration einen Einfluss auf das Therapie-Outcome?

2 Material

2.1 Geräte und Gebrauchsmaterialien

Tabelle 1: Verwendete Geräte

Verwendete Geräte	Handelsname	Hersteller
CO ₂ -Inkubator	Heracell 150i	Thermo Fisher Scientific Inc. (Waltham, USA)
Inkubator	Heraeus 6000	Thermo Fisher Scientific Inc. (Waltham, USA)
Magnetrührer mit Heizplatte	IKAMAG RCT basic	IKA®-Werke GmbH & Co. KG (Staufen, Deutschland)
Mikroskop	Leica DFC 295	Leica Mikrosystems (Heerbrugg, Schweiz)
Mikrotiterplatten-Lesegerät	Tristar LB 941 Multimode Mikroplattenleser	Berthold Technologies (Bad Wildbad, Deutschland)
Multiplex-Lesegerät	Bio-Plex 200 System	Bio-Rad (Hercules, USA)
Orbitalschüttler	Mini-Schüttler	Braun Melsungen AG (Melsungen, Deutschland)
PH-Meter	PH 521	WTW (Weilheim, Deutschland)
Software Datenauswertung Mikrotiterplatten-Lesegerätes	MikroWin 2000	Mikrotek Laborsysteme GmbH (Overath, Deutschland)
Software für Datenauswertung des Multiplex-Lesegerätes	Bio-Plex Manager Software 6	Bio-Rad (Hercules, USA)
Tief-Kühlschrank	Ultra low temperature freezer -80°C	Eppendorf Vertrieb (Hamburg, Deutschland)
Tief-Kühlschrank	TSX Series Freezer, -80°C	Thermo Fisher Scientific Inc. (Waltham, USA)
Vakuum-Mikroplatten Waschgerät	Multi Screen HTS Vacuum Manifold	Merck Millipore (Billerica, USA)
Vortex-Mischer	Fisherbrand™ Mischer, Vortex	Thermo Fisher Scientific Inc. (Waltham, USA)
Zählkammer	Neubauer improved 631-1111	VWR (Radnor, Pennsylvania)
Zentrifuge	Heraeus Megafuge 11R	Thermo Fisher Scientific Inc. (Waltham, USA)
Zentrifuge	Minifuge RF	Heraeus (Hanau, Deutschland)
Zentrifuge	Rotina 380R	Hettich GmbH & Co.KG (Tuttlingen, Deutschland)

Tabelle 2: Verwendete Gebrauchsmaterialien

Verwendete Gebrauchsmaterialien	Handelsname	Hersteller
8-Kanal-Multipipette	Eppendorf Research 8-Kanal Pipette 30 bis 300 µl	Eppendorf Vertrieb, (Hamburg, Deutschland)
96-Well-Mikroplatte	Falcon 96-Well-Mikrotiterplatte (Rundboden)	Thermo Fisher Scientific Inc., (Waltham, USA)
Adapter Blutentnahmeröhrchen	Vacutainer Multiple Sample Luer Adapter	Becton, Dickinson & Co. (Franklin Lakes, USA)
Blutabnahme-Kanüle	Safety-Multifly® 21G	Sarstedt AG (Nümbrecht, Deutschland)
Blutentnahmeröhrchen Heparin	BD Vacutainer Heparinröhrchen 10ml Li-Heparin 17 IU/ml	Becton, Dickinson & Co. (Franklin Lakes, USA)
Blutentnahmeröhrchen Serum	BD Vacutainer SST II Advance Serumröhrchen	Becton, Dickinson & Co. (Franklin Lakes, USA)
Blutentnahmeröhrchen für Basislabor	S-Monovette® (EDTA 2,6 ml, Serum 5,5ml, Citrat 1,8ml)	Sarstedt AG (Nümbrecht, Deutschland)
Deckgläser für Neubauerzählkammer	Hämatocytometer 20x26x0,4mm	BRAND GmbH & Co KG (Wertheim, Deutschland)
Einmalhandschuhe	Vasco Nitril white	Braun Melsungen AG (Melsungen, Deutschland)
Konische Zentrifugenröhrchen 15 ml	Falcon Röhrchen 15ml konisch mit Schraubverschluss	Thermo Fisher Scientific Inc., (Waltham, USA)
Konische Zentrifugenröhrchen 50 ml	Falcon Röhrchen 50ml konisch mit Schraubverschluss	Thermo Fisher Scientific Inc., (Waltham, USA)
Kryoboxen zur Lagerung	weiß, Standard, 136x136x50mm	Ratiolab GmbH (Dreieich, Deutschland)
Pipetten	Research Plus 0,5-100µl, 10- 100µl, 100-500µl, 1-10ml	Eppendorf Vertrieb, (Hamburg, Deutschland)
Pipettenspitzen	Typ Eppendorf 5 µl, 200µl, 1000µl, 10ml	Sarstedt AG (Nümbrecht, Deutschland)
Reagiergefäße (Polypropylengefäße) 1,5ml	Safe Seal Reagiergefäße 1,5ml	Sarstedt AG (Nümbrecht, Deutschland)
Stauschlauch	Standard	Bayer AG (Leverkusen, Deutschland)
Transferpipette steril 3,5ml	Transferpipette steril 3,5ml	Sarstedt AG (Nümbrecht, Deutschland)

Tabelle 3: Verwendete Kits

Verwendete Kits	Artikelnummer	Hersteller
BDNF ELISA Kit	G7610	Promega (Fitchburg, USA)
SLURP-1 ELISA Kit	CSB-EL021784HU	Cusabio (Houston, USA)
Leptin-ELISA Kit	RE53151	IBL International GMBH (Hamburg, Deutschland)
Bio-Plex Pro Human Cytokine Group I 11-plex Assay Kit	M000006D5Z	Bio-Rad (Hercules, USA)

2.2 Chemikalien

Tabelle 4: Verwendete Chemikalien

Verwendete Chemikalien	Handelsname/Artikelnummer	Hersteller
AIM V	AIM V Medium, Gibco	Thermo Fisher Scientific Inc. (Waltham, USA)
Aqua dest.	30820025	Braun Melsungen AG (Melsungen, Deutschland)
Biocoll	Biocoll Separating Solution 6115	Biochrom (Berlin, Deutschland)
BSA	Bovine Serum Albumin	Sigma-Aldrich Chemie GmbH (München, Deutschland)
DMSO 33%	Dimethyl Sulfoxide, D2438	Sigma-Aldrich Chemie GmbH (München, Deutschland)
DPBS (Dulbecco's Phosphate-Buffered Salines)	14190-094, Gibco	Thermo Fisher Scientific Inc. (Waltham, USA)
NaCl 0,9% (isotonische Natriumchloridlösung)	2246228	Braun Melsungen AG (Melsungen, Deutschland)
Natronlauge 1mol/l (1N)	1.09137.1000	Merck KGaA (Darmstadt, Deutschland)
PHA	Lectin L1668-5 MG	Sigma-Aldrich Chemie GmbH (München, Deutschland)
Salzsäure 1mol/l (1N)	1.09137.1000	Merck KGaA (Darmstadt, Deutschland)

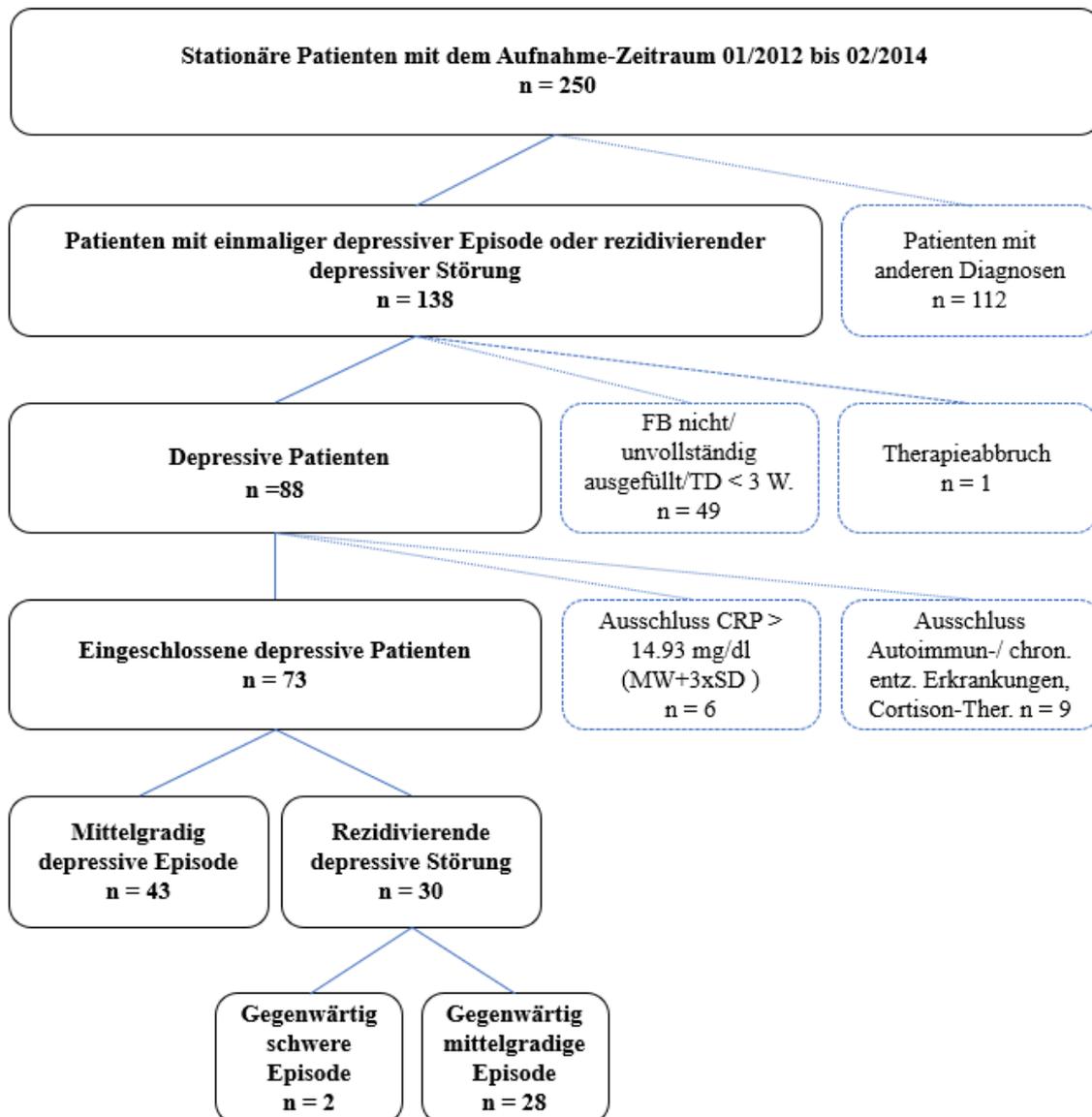
3 Methoden

3.1 Erhebung klinischer Daten

Die Datenerhebung erfolgte über einen Zeitraum von 28 Monaten in der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Gießen und Marburg (UKGM). Das Forschungsvorhaben wurde durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Gießener Uniklinik genehmigt. Alle Patienten wurden ausführlich über die Durchführung und Zielsetzung der Studie informiert. Es erfolgte eine umfassende Aufklärung über Freiwilligkeit der Teilnahme, Datenschutz und Pseudonymisierung der Daten. Eine Einwilligungserklärung über das Einverständnis für die wissenschaftliche Auswertung von Fragebögen und erfasster Laborparameter wurde von den Probanden unterschrieben.

3.2 Stichprobe und Studiendesign

Insgesamt befanden sich 250 Patienten im Zeitraum von Januar 2012 bis April 2014 in stationärer Behandlung in der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie des UKGM. Patienten wurden bis zum stationären Aufnahmezeitpunkt vom 12.02.2014 in die Studie eingeschlossen. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, deren Aufnahmezeitpunkt nicht mehr als 24 Stunden vor dem ersten Untersuchungstermin (T1) lag. Weitere Bedingungen für den Studieneinschluss waren eine Mindestbehandlungsdauer von drei Wochen sowie ein ordnungsgemäßer Abschluss der Psychotherapie, sodass ein zweiter Untersuchungstermin (T2) ermöglicht werden konnte. Bei 138 Patienten wurde eine einmalige depressive Episode oder eine rezidivierende depressive Störung diagnostiziert. 50 dieser Patienten mussten aufgrund eines Therapieabbruches oder nicht/nur unvollständig ausgefüllter Fragebögen von der Studie ausgeschlossen werden. Weitere sechs Patienten wurden aufgrund erhöhter CRP-Werte von der Studie ausgeschlossen. Als Grenzwert wurde ein CRP-Wert von 14,93 mg/dl festgelegt, was dem Mittelwert der CRP-Konzentration bei Aufnahme +3 Standardabweichungen entsprach. Weitere neun Patienten wurden aufgrund des Vorliegens einer Autoimmunerkrankung bzw. Chronisch entzündlicher Erkrankung oder einer bestehenden systemischen Behandlung mit Cortison-haltigen Präparaten ausgeschlossen, sodass sich ein Studienkollektiv von 73 depressiven Patienten ergab. Die Probandenauswahl ist in Abbildung 1 verbildlicht.



FB = Fragebögen, TD = Therapiedauer

Abbildung 1: Patientenauswahl

Das Studienkollektiv setzt sich aus 49 weiblichen und 24 männlichen Patienten zusammen. Bei 43 der Patienten wurde eine mittelgradige depressive Episode diagnostiziert. Bei 28 Patienten lag eine rezidivierende depressive Störung mit gegenwärtig mittelgradiger Episode vor. Zwei Patienten erhielten die Diagnose einer rezidivierenden depressiven Störung mit gegenwärtig schwerer Episode. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei $40,89 \pm 12,74$ Jahren und variierte zwischen minimal 18 und maximal 67 Jahren. Alle Patienten erhielten im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzepts eine psychosomatische Komplextherapie über

mindestens drei bis maximal 12 Wochen. Die Behandlung umfasste tiefenpsychologisch fundierte Einzel- und Gruppentherapien unter Berücksichtigung gezielter verhaltenstherapeutischer Elemente. Ergänzend erhielten die Patienten Kunst- und Musiktherapie sowie Bewegungs- und Entspannungstherapien. Zudem wurden den Patienten Kenntnisse der Psychoedukation vermittelt. Bezugspflegegespräche und somatische ärztliche Visiten waren ebenfalls Bestandteil der Behandlung.

In die Studie eingeschlossen wurden in dem entsprechenden Zeitraum aufgenommene stationäre Patienten bei denen im Rahmen der Therapie eine Depression vom behandelnden Therapeuten gemäß des ICD-10 diagnostiziert wurde. Zur Evaluierung der Krankheitsbeschwerden wurde allen Patienten erstmalig am Tag der stationären Aufnahme ein Fragebogenset, bestehend aus SF 12 (Selbstbeurteilungsskala zur Lebensqualität), PSQ (Perceived Stress Questionnaire), STAI (State-Trait-Angstinventar) und HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) ausgehändigt und um ein gewissenhaftes und sorgfältiges Ausfüllen gebeten.

Zur Erhebung labordiagnostischer Parameter erfolgte parallel eine venöse Blutabnahme zwischen 8.00 und 9.00 Uhr morgens desselben Tages. Nach vorheriger Aufbereitung wurden anschließend aus dem Serum die Konzentrationen an BDNF, SLURP-1 und Leptin ermittelt. Zusätzlich wurden aus den Überständen einer zuvor stimulierten Zellkultur peripherer mononukleärer Zellen des Blutes die Zytokine IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-17A, TNF- α , IFN- γ und das Chemokin Eotaxin bestimmt. Die Ermittlung der psychischen Belastung sowie die Erhebung der Laborparameter wurden analog zum Zeitpunkt der Entlassung wiederholt. Darüber hinaus wurden klinische Parameter wie Geschlecht, Alter und Body Mass Index (BMI) sowie weitere Einflussgrößen, wie Behandlungsdauer, Medikamenteneinnahme und zusätzlich vorliegende somatische und psychische Erkrankungen erfasst.

3.3 Probengewinnung

Zur Erfassung der laborchemischen Ausgangs- und Verlaufswerte erfolgte am Tag der stationären Aufnahme sowie am Tag der Entlassung der Patienten im Zeitfenster zwischen 8.00 - 9.00 Uhr morgens je eine Blutentnahme durch Punktion einer peripheren Vene. Die Patienten wurden gebeten am Morgen der Untersuchung auf Kaffee, Tee und Nikotin zu verzichten. Zudem sollte eine übermäßige körperliche Anstrengung vor der

Untersuchung vermieden werden. Es erfolgte die Abnahme von jeweils zwei Serumröhrchen sowie eines Heparinröhrchens. Zusätzlich wurden weitere Blutröhrchen (Serum-, EDTA- und Citrat-Röhrchen), die zur Ermittlung der Basislaborparameter benötigt wurden, mit abgenommen. Unmittelbar im Anschluss der Blutentnahme wurde das gewonnene Studienblut aufbereitet. Die Analyse des Basislabors erfolgte durch das Zentrallabor des UKGM und umfasste ein kleines Blutbild (Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, HB, HK, MCV, MCH, MCHC), Elektrolyte (Na, K), Gerinnung (TPZ, PTT), Leber- und Nierenwerte (Kreatinin, LDH, GOT, GPT, γ -GT), Schilddrüsenwert (TSH), CRP und Cortisol. Die Bestimmung des CRP erfolgte anhand der Turbidimetrie-Methode aus dem Serum. Die Cortisol-Bestimmung erfolgte ebenfalls aus dem Serum mittels Lumineszenz Immunoassay.

3.3.1 Serumgewinnung

Die Serumröhrchen wurden bei 4°C für 10 Minuten mit 2500 rpm mit Bremse zentrifugiert. Anschließend wurde das Serum in jeweils 500 μ l Portionen in Eppendorf-Gefäße pipettiert und bei - 80°C eingefroren.

3.3.2 Isolation und Stimulation peripherer mononukleärer Zellen im Blut

3.3.2.1 Durchführung

Die im Folgenden beschriebene Durchführung der Zellisolation wurde bei allen Proben standardmäßig unter sterilen Bedingungen und unter Raumtemperatur durchgeführt.

Aus den Heparinröhrchen wurde 7 ml Vollblut entnommen und in ein 50 ml Zentrifugiergefäß überführt. Das Zentrifugiergefäß mit enthaltenem Vollblut wurde anschließend auf 14 ml Volumen mit sterilem DPBS aufgefüllt, sodass ein Blut/DPBS-Gemisch im Verhältnis von 1:1 entstand. Als Nächstes wurden 6 ml des Blut/DPBS-Gemisches vorsichtig mit einer Pasteurpipette auf ein mit Biocoll-Trennlösung bestücktes 15 ml Zentrifugiergefäß aufgeschichtet ohne dass sich die beiden Substanzen dabei vermischten. Anschließend wurden alle Proben für 20 Minuten bei Raumtemperatur mit 2400 rpm ohne Bremse zentrifugiert. Durch den Zentrifugationsschritt kommt es zu einer Auftrennung des Blutgemisches. Am Boden sammeln sich Erythrozyten. Darüber befindet sich eine mononukleäre Zellschicht, der sogenannte Interphasering, hauptsächlich bestehend aus Lymphozyten und Monozyten. Oberhalb des Interphaserings lagert sich Thrombozyten-reiches Plasma ab. Der Interphasering (etwa 6 ml) am

Übergang zwischen Plasma und Biocoll-Trennlösung wurde vorsichtig mit einer sterilen Plastikpipette abgesaugt und in ein neues 15 ml Zentrifugiergefäß überführt und auf 12 ml mit sterilem DPBS aufgefüllt. Es folgte ein weiterer Zentrifugationsschritt für 10 Minuten mit Bremse bei 1800 rpm. Als Nächstes wurde der durch die Zentrifugation entstandene Überstand abgekippt und verworfen. Das am Boden des Zentrifugiergefäßes entstandene Zellpellet wurde mit 1 ml AIM V aufgefüllt. Anschließend wurde das Zentrifugiergefäß geschwenkt bis sich das Zellpellet gut mit dem AIM V vermischte.

3.3.2.2 Zellzahlbestimmung

Die Anzahl der mononukleären Zellen wurde mit Hilfe eines Mikroskops mit einer Neubauer Zählkammer bestimmt. Zunächst wurde das Zell-AIM-V-Gemisch im Verhältnis 1:100 mit isotoner steriler NaCl-Lösung verdünnt. Dazu wurden 2 µl des Zellgemisches entnommen und in einem Eppendorfgefäß mit 198 µl NaCl vermischt. Von dieser Verdünnung wurden 7 µl mit einer Pipette entnommen und in die Zählkammer transferiert. Die Zellzahl wurde auf $1,25 \times 10^6$ Zellen eingestellt und die Zellen in den vier Quadranten ausgezählt. Der Mittelwert der ausgezählten Zellen wurde anschließend durch 1,25 geteilt, woraus sich die Menge in ml an hinzuzugebendem AIM V pro Probe ergab.

3.3.2.3 Zellstimulation

Auf Mikroplatten mit 96 Wells wurden je Probe 160 µl Zellen steril pipettiert sowie 40 µl PHA-Gebrauchslösung (Phytohaemagglutinin) als Stimulans hinzugegeben und vorsichtig durch auf- und abpipettieren vermischt. Anschließend wurden die Mikroplatten im Brutschrank bei 37 °C und 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert.

3.3.2.4 Ernten der Zellüberstände

Nach 24-stündiger Inkubation wurden alle Mikroplatten bei 1100 rpm bei 4 °C für 20 min ohne Bremse zentrifugiert. Je Well wurden danach 130 µl Überstand der Stimulation in ein 1,5 ml Polypropylengefäß überführt und anschließend bei - 80 °C eingefroren.

3.4 Messung neuroendokrin-immunregulatorischer Parameter

3.4.1 Bestimmung von BDNF im Serum

Die Durchführung erfolgte mit dem BDNF ELISA Kit der Firma Promega. Die Zusammensetzung der verwendeten Puffer und Lösungen finden sich in Tabelle 5.

3.4.1.1 Beschichten der Mikroplatte mit monoklonalem Anti-BDNF Antikörper (mAb)

Zunächst wurde der unverdünnte Anti-BDNF mAb aus dem Kühlschrank entnommen und auf Eis gelegt. Für das Beschichten der 96-Well-Mikroplatte wurden in ein 50 ml fassendes Röhrchen 9,99 ml des Carbonate Coating Puffers sowie 10 µl Anti-BDNF mAb hinzugegeben und gut mittels Vortexgerät vermischt. Anschließend wurden mithilfe einer Mehrkanalpipette 100µl verdünnter Anti-BDNF-AK in jedes Well pipettiert. Die Mikroplatte wurde mit Klebefolie abgedeckt und über Nacht bei 4 °C im Kühlschrank inkubiert.

3.4.1.2 Blocken der Mikroplatte

Zur Vorbereitung des Blockens der bereits beschichteten Mikroplatte wurde diese aus dem Kühlschrank entnommen und zum Leeren der Wells dreimal auf einem Papiertuch abgeklopft. Im Anschluss wurde jedes Well mithilfe einer Multikanalpipette mit je 250 µl TBST-Wasch-Puffer gewaschen und danach die Mikroplatte dreimal auf Papiertüchern abgeklopft. Im Anschluss wurde in jedes Well 200 µl des Block & Sample 1x Buffers pipettiert. Abschließend wurde die Mikroplatte mit Klebefolie abgedeckt und bei Raumtemperatur für eine Stunde inkubiert.

3.4.1.3 Erstellung der BDNF Standardkurve

Die 96-Well-Platte wurde zunächst entleert und dreimal auf einem Papiertuch abgeklopft. Anschließend erfolgte ein Waschvorgang mit 250 µl TBST-Puffer und folgendem dreimaligen Abklopfen der Mikroplatte auf Papiertüchern.

Zur Erstellung einer Standardkurve wurde bei jedem BDNF-ELISA ein BDNF-Standard mit folgenden Konzentrationen angesetzt: 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62,5 pg/ml, 31,3 pg/ml, 15,6 pg/ml, 7,8 pg/ml, 0 pg/ml. Der Standard setzte sich dabei zusammen aus einer Verdünnungsreihe des unverdünnten BDNF-Standards in 1x Block & Sample Buffer. Zur Herstellung der Stocklösung bzw. des höchsten Standards wurde der unverdünnte BDNF-Standard zunächst mittels Vortexgerät vermischt. Um eine Konzentration von 500 pg/ml zu erreichen, wurde der unverdünnte BDNF-Standard im

Verhältnis 1:2000 in Block & Sample 1x Buffer verdünnt. Dazu wurden 10 µl des unverdünnten BDNF-Standards in 390 µl des Block & Sample 1x Buffer transferiert (Verdünnung von 1:40), anschließend wurden wiederum 10 µl der entstandenen Lösung in 490 µl von Block & Sample 1x Buffers verdünnt (1:50 Verdünnung), woraus letztendlich eine 1: 2000 Verdünnung des Standards resultierte. Anschließend wurde eine serielle 1:2 Verdünnung in zwei dafür bestimmten Spalten entlang der Well-Platte von oben nach unten durchgeführt, sodass die oben beschriebenen Konzentrationen entstanden. In die erste Reihe wurden dafür pro Well jeweils 200 µl der Stocklösung gegeben. In die folgenden Reihen wurden 100 µl des Block & Sample 1x Buffers vorgelegt und mit 100 µl des entsprechenden Standards aufgefüllt, sodass auch hier ein Gesamtvolumen von 200 µl entstand. Dem letzten sogenannten 0 Standard wurde kein BDNF hinzugefügt.

3.4.1.4 Zugabe der Proben

Es wurden je 100 µl der aufgetauten Probe und 100 µl Standard in Doppelbestimmung in die verbliebenen Wells pipettiert und mit Klebefolie abgeklebt. Anschließend wurde die Mikroplatte auf einem Schüttler (400 ± 100 rpm) für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Danach erfolgten fünf Waschschrte mit TBST-Waschpuffer.

3.4.1.5 Zugabe von polyklonalem Anti-Human BDNF-Antikörper (pAb)

Zunächst wurde Anti-Human BDNF pAb durch auf- und abpipettieren vermischt. Danach wurden 20 µl des Anti-Human BDNF pAb in einem 50 ml Zentrifugenröhrchen mit 9,98 ml des Block & Sample 1x Buffer verdünnt und anschließend gründlich vermischt. Mit einer Multikanalpipette wurden in jedes Well je 100 µl des verdünnten Anti-Human BDNF pAb pipettiert. Die Mikroplatte wurde mit einer Folie abgedeckt und für zwei Stunden auf einem Schüttler bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wurde die Platte fünfmal mit TBST-Waschpuffer gewaschen.

3.4.1.6 Zugabe von Anti-IgY HRP Conjugate

Anti-IgY HRP Conjugate wurde durch auf- und abpipettieren vermischt. Anschließend wurden in einem 50 ml fassenden Zentrifugenröhrchen 9,95 ml des Block & Sample 1x Buffers vorgelegt und danach 50 µl Anti-IgY HRP Conjugate hinzugegeben und gut vermischt. Daraufhin wurden 100 µl des verdünnten Anti-IgY HRP Conjugates in jedes Well pipettiert. Die Mikroplatte wurde mit Folie abgeklebt und für eine Stunde auf dem Schüttler bei Raumtemperatur inkubiert. Im Anschluss erfolgten fünf Waschschrte mit TBST-Waschpuffer.

3.4.1.7 Farbentwicklung

Im abgedunkelten Raum wurden zunächst 100 µl TMB One Solution in jedes Well pipettiert und anschließend für zehn Minuten im Dunkeln auf dem Schüttler inkubiert. Dabei entwickelte sich eine Blaufärbung in den Wells. Um die Reaktion zu stoppen wurden im Anschluss je 15 ml 1N Salzsäure in jedes Well pipettiert. Dadurch wurde ein Farbumschlag von blau nach gelb sichtbar. Im Folgenden wurde die Mikroplatte zeitnah bei 450 nm mit dem Mikrotiterplatten-Lesegerät gemessen.

Tabelle 5: Verwendete Puffer und Lösungen BDNF ELISA

Puffer & Lösungen BDNF ELISA	Zusammensetzung
Carbonate Coating Puffer 25mM	1 ml Stockpuffer-Lösung Na ₂ CO ₃ 1 ml Stockpuffer-Lösung NaHCO ₃ 5 ml Aqua dest. PH auf 9,7 einstellen (mittels NaOH bzw. HCL) und mit Aqua dest. auf 10 ml auffüllen
Stockpuffer-Lösung Natriumcarbonat 250 mM	2,649 g Na ₂ CO ₃ 100 ml Aqua dest.
Stockpuffer-Lösung Natriumbicarbonat 250 mM	2,1 g NaHCO ₃ 100 ml Aqua dest.
TBST-Wasch-Puffer	3,152g TRIS HCL 8,766 g NaCl Mit Aqua dest. auf 700 ml auffüllen und mit Magnetprüher auf dem Magnet-Heiz-Block lösen PH auf 7,6 einstellen (mittels NaOH bzw. HCL) und 500 µl 0.05% (v/v) Tween® 20 zugeben mit Magnetprüher vermischen Mit Aqua dest. auf ein 1 L Gesamtvolumen auffüllen
Block & Sample 1x Puffer	42,4 ml destilliertes Wasser 10,6 ml Block & Sample 5x Puffer Stocklösung
1N Salzsäure	82,7 ml konzentrierte Salzsäure 917,3 ml Aqua dest.

3.4.2 Bestimmung von SLURP-1 im Serum

Die Durchführung erfolgte mit dem SLURP-1 ELISA Kit der Firma Cusabio. Die Zusammensetzung verwendeter Puffer und Lösungen findet sich in Tabelle 6.

3.4.2.1 Ansetzen der Standardreihe

Zu Beginn wurde der Standard für 39 Sekunden bei 6.000 - 10.000 rpm zentrifugiert. Anschließend wurde 1 ml Sample Diluent hinzugegeben. Um ein vollständiges Vermischen der entstandenen 300 ng/ml Standard-Stocklösung zu erreichen, wurde diese für mindestens 15 Minuten unter gelegentlichem Schwenken stehen gelassen. In sieben verschiedene 1,5 ml Polypropylengefäßen (Standard 0 - 6) wurden jeweils 250 µl Sample Diluent vorgelegt und mit der Standard-Stocklösung (300 ng/ml) in 2-facher Verdünnung die Standard-Verdünnungsreihe pipettiert. Dadurch entstanden folgende

Konzentrationen: 300 ng/ml (höchster Standard = Stocklösung), 150 ng/ml, 75 ng/ml, 37,5 ng/ml, 18,75 ng/ml, 9,38 ng/ml, 4,68 ng/ml, 0 ng/ml (Null-Standard bestehend aus Sample Diluent).

3.4.2.2 Zugabe der Proben

Es wurden jeweils 100 µl Standard und Probe per Well in Doppelbestimmung in die 96-Well-Mikroplatte pipettiert. Anschließend wurde die Mikroplatte mit Klebefolie abgedeckt und für zwei Stunden bei 37 °C inkubiert.

3.4.2.3 Zugabe von Biotin-Antikörper

Nach erfolgter Inkubation wurde der flüssige Inhalt der Mikroplatte entleert und die Platte dreimal auf Papier abgeklopft. Anschließend wurden in jedes Well je 100 µl Biotin-Antikörper pipettiert. Die Platte wurde erneut mit Klebefolie abgedeckt und bei 37 °C für eine Stunde inkubiert.

3.4.2.4 Zugabe von HRP-avidin

Im Weiteren wurde die Mikroplatte entleert und mit einer Multikanalpipette dreimal mit je 200 µl verdünntem Wasch-Puffer per Well gewaschen. Zwischen den Waschschritten wurde die Platte mitsamt dem enthaltenen Wasch-Puffer für 2 Minuten stehen gelassen, bevor sie entleert wurde. Nach dem letzten Waschschriff wurde die Platte nach dem Entleeren gut abgeklopft, sodass jeglicher Rest des Wasch-Puffers entfernt wurde. Anschließend wurden 100 µl HRP-avidin in jedes Well pipettiert und die Mikroplatte wurde ein weiteres Mal abgeklebt. Danach wurde die Platte erneut bei 37 °C für eine weitere Stunde inkubiert.

3.4.2.5 Farbentwicklung und Messung

Nach der Inkubation erfolgten fünf Waschschriffe nach der bereits beschriebenen Vorgehensweise. Anschließend wurden 90 µl TMB Substrat in jedes Well pipettiert. Es folgte die Inkubation im Dunkeln für 15-30 Minuten bei 37 °C. Anschließend wurden je Well 50 µl Stopp-Lösung hinzugegeben. Um eine Durchmischung sicher zu stellen, wurde die Mikroplatte für einen kurzen Moment auf den Schüttler gestellt. Durch diesen Vorgang wurde die Reaktion gestoppt und die Mikroplatte verfärbte sich von blau nach gelb. Daraufhin wurde die Platte mit einem Mikrotiterplatten-Lesegerät bei 450 nm innerhalb von fünf Minuten gemessen (Referenzwellenlänge 540 nm oder 570 nm).

Tabelle 6: Puffer und Lösungen SLURP-1 ELISA

Puffer & Lösungen SLURP-1 ELISA	Zusammensetzung
Biotin-Antikörper	10 µl Biotin-Antikörper 990 µl Biotin-Antikörper Diluent
HRP-avidin	10 µl HRP-avidin 990 µl HRP-avidin Diluent
Verdünnter Wasch-Puffer	20 ml konzentrierte Waschlösung 500 ml Aqua dest.

3.4.3 Bestimmung von Leptin im Serum

Die Durchführung erfolgte mit dem Leptin-ELISA Kit der Firma IBL International GMBH. Die Zusammensetzung verwendeter Puffer und Lösungen findet sich in Tabelle 7.

3.4.3.1 Zugabe von Standard und Proben

Als erstes wurden je 15 µl des Standards, der beiden Kontrollen und der Proben in Doppelbestimmung in die entsprechenden Wells pipettiert. Anschließend wurden je 100 µl Assay Puffer zu jedem Well hinzugegeben und die Platte für zehn Sekunden gut geschüttelt, um eine vollständige Durchmischung zu erreichen. Danach erfolgte eine 120-minütige Inkubation bei Raumtemperatur. Im Anschluss wurde der Inhalt der Wells durch kräftiges Ausschütteln entleert. Es folgten drei Waschschrte mit verdünnter Waschlösung. Die Flüssigkeit wurde entleert und verbleibende Reste durch mehrmaliges Ausklopfen auf Papier entfernt.

3.4.3.2 Zugabe des Antiserums

Darauffolgend wurden 100 µl Antiserum in jedes Well pipettiert und die Mikroplatte bei Raumtemperatur für 30 Minuten inkubiert. Anschließend wurde der Inhalt der Wells entleert und die Mikroplatte dreimal mit verdünnter Waschlösung gewaschen und wieder auf saugfähigem Papier abgeklopft.

3.4.3.3 Zugabe des Enzyme Complex

Im nächsten Schritt wurden 100 µl Enzyme Complex in jedes Well gegeben und die Platte erneut für 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Beendigung der Inkubationszeit wurde der Inhalt der Mikroplatte erneut entleert und die Mikroplatte erneut dreimal gewaschen.

3.4.3.4 Zugabe der Substrate Solution

Anschließend wurden jeweils 100 µl Substrate Solution in jedes Well pipettiert und für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert.

3.4.3.5 Messung der Platte

Durch Zugabe von 50 µl Stopplösung pro Well wurde die enzymatische Reaktion gestoppt. Anschließend wurde innerhalb von zehn Minuten die 96-Well Mikroplatte bei 450 ± 10 nm mit einem Mikrotiterplatten-Lesegerät gemessen.

Tabelle 7: Puffer und Lösungen Leptin ELISA

Puffer & Lösungen Leptin ELISA	Zusammensetzung
Standard 0-5	Lyophilisierter Standard 0-5 mit je 0,5 ml Aqua dest. rekonstituieren 10 Minuten ruhen lassen
Kontrollen (high, low)	Inhalt der beiden Kontrollfläschchen mit je 0,5 ml Aqua dest. rekonstituieren 10 Minuten ruhen lassen
Wasch-Puffer	30 ml 40-fach konzentrierte Waschlösung 1170 ml Aqua dest.

3.4.4 Zytokin-Messung stimulierter peripherer mononukleärer Zellen

Es wurden folgende Zytokine bestimmt: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-17A, Eotaxin, IFN- γ und TNF- α . Die Quantifizierung der Zytokine erfolgte in xMAP Technologie. Für die Messung wurde das Bio-Plex Pro Human Cytokine Group I 11-plex Assay Kit der Firma Biorad verwendet. Als Proben dienten die Zellüberstände von zuvor mit PHA stimulierten peripheren mononukleären Blutzellen. Die Isolation und Stimulation der Zellen erfolgten nach dem bereits weiter oben erläuterten Verfahren. Die Zusammensetzung der verwendeten Lösungen findet sich in Tabelle 8.

3.4.4.1 Abweichung vom Protokoll

In einer vorherigen Testmessung wurde die optimale Konzentration der im Kit enthaltenden Reagenzien und Proben ermittelt. Basierend auf den Ergebnissen der Testmessung wurde von den Anweisungen des Herstellers abgewichen und nur die Hälfte der im Protokoll vorgegeben Menge an Stock Coupled Beads, Detektions-Antikörpern sowie Streptavidin-PE verwendet. Das fehlende Volumen wurde durch höhere Anteile an Assay Puffer beziehungsweise Verdünnungsmittel der Detektions-Antikörper ausgeglichen, sodass das Gesamtvolumen dem des Protokolls entsprach. Von einer Verdünnung der Proben wurde abgesehen.

3.4.4.2 Vorbereitung des Standards

Die Zytokinmessung erfolgte aus den Zellüberständen von zuvor mit PHA stimulierten peripheren mononukleären Zellen. Als Zellkulturmedium wurde, wie weiter oben erwähnt, AIM V verwendet. Da das verwendete Verdünnungsmittel für den Standard dem

Kulturmedium entsprechen sollte, wurde eine Lösung aus PHA-Stocklösung und AIM V hergestellt. Zur Stabilisierung wurde der Lösung BSA hinzugesetzt. Dabei wurden zur Herstellung des Verdünnungsmittels für den Standard 12,5 µl (5 mg/ml) PHA, 125 µl BSA (10 %) sowie 2363 µl AIM V verwendet. Der lyophilisierte Standard wurde zu 500 µl der hergestellten Verdünnungslösung gegeben und anschließend für fünf Sekunden mittels Vortexgerät vermischt und schließlich 30 Minuten auf Eis inkubiert.

3.4.4.3 Ansetzten der Standardreihe

Zur Vorbereitung der Standardreihe wurden neun 1,5 ml Polypropylengefäße bereitgestellt (Standard 1 - 8 und Nullstandard). In das erste Polypropylengefäß für den 1. Standard wurden 72 µl des Verdünnungsmittels pipettiert. In alle weiteren Gefäße wurden jeweils 150 µl Verdünnungsmittel vorgelegt. Als nächstes wurden 128 µl des verdünnten Standards in das Gefäß des 1. Standards hinzugegeben und für fünf Sekunden mithilfe eines Vortexgerätes vermischt. Anschließend wurden 50 µl des 1. Standards in das Gefäß des 2. Standards transferiert. Die Verdünnungsreihe wurde entsprechend einer 1:4 Verdünnung bis zu Standard 8 fortgeführt. Der Nullstandard bestand ausschließlich aus Verdünnungsmittel.

3.4.4.4 Vorbereitung der Proben

Nach Entnahme aus dem Gefrierschrank wurden die Proben auf Eis gelegt und langsam aufgetaut. Anschließend wurden 65 µl jeder Probe in ein neues Polypropylengefäß transferiert und jeweils 2,5 µl BSA hinzugegeben.

3.4.4.5 Vorbereitung der Coupled Beads

Zunächst wurden 5462,5 µl des Assay Puffers in ein 15 ml Zentrifugengefäß vorgelegt. Die Stocklösung der Coupled Beads wurde bei mittlerer Geschwindigkeit für 30 Sekunden gevortext. Anschließend wurden 287,5 µl der Coupled Beads Stocklösung zu dem vorgelegten Assay Puffer hinzupipettiert und mithilfe eines Vortexgerätes vermischt. Um die Beads vor Licht zu schützen, wurde anschließend das Gefäß mit den verdünnten Coupled Beads mit Alufolie umwickelt.

3.4.4.6 Zugabe der Coupled Beads

Zunächst wurden die Wells mit 100 µl Assay Puffer benetzt. Die Flüssigkeit wurde durch Vakuum-Filtration wieder entfernt und die Platte abschließend auf Papiertüchern abgeklopft. Die verdünnten Coupled Beads wurden für 30 Sekunden gevortext. Danach wurden mit einer Multikanalpipette je 50 µl der verdünnten Coupled Beads in jedes Well

pipettiert. Es folgten zwei Waschschrirte mit jeweils 100 μl Wasch-Puffer mit anschließender Vakuum-Filtration zum Entfernen der Flüssigkeit.

3.4.4.7 Zugabe der Standards und Proben

Die verdünnten Standards und die Proben wurden ebenfalls fünf Sekunden gevortext. Anschließend wurden je 50 μl der entsprechenden Standards in die dafür vorgesehenen Wells der ersten beiden Spalten der 96-Mikroplatte pipettiert. Gleichfalls wurden 50 μl pro Well jeder Probe in Einfachbestimmung transferiert. Die Mikroplatte wurde mit Klebefolie abgedeckt und durch zusätzliche Aluminiumfolie vor Licht geschützt. Daraufhin erfolgte eine 30-minütige Inkubation bei Raumtemperatur auf einem Schüttler mit $600 \pm \text{rpm}$.

3.4.4.8 Vorbereitung und Zugabe der Detektions-Antikörper

Die Vorbereitung der Antikörper sollte zehn Minuten vor der Verwendung erfolgen. Dazu wurden 2850 μl Antikörper-Verdünnungsmittel in ein 15 ml Zentrifugiergefäß vorgelegt. Die Stocklösung des Detektions-Antikörpers wurde für 15 - 20 Sekunden bei mittlerer Geschwindigkeit gevortext. Anschließend wurden 150 μl der Antikörper Stocklösung zu dem Verdünnungsmittel hinzugegeben, sodass ein Gesamtvolumen von 3000 μl entstand. Nach der 30-minütigen Inkubation der Mikroplatte erfolgten erneut drei Waschschrirte mit jeweils 100 μl Wasch-Puffer. Im Anschluss wurden nach fünf-sekündigem Vortexen jeweils 25 μl der verdünnten Detektions-Antikörper in jedes Well pipettiert. Erneut wurde die Mikroplatte mit Klebefolie und Aluminiumfolie abgedeckt und für 30 Minuten bei Raumtemperatur auf dem Schüttler bei $600 \pm 50 \text{ rpm}$ inkubiert.

3.4.4.9 Vorbereitung und Zugabe von Streptavidin-PE

Zehn Minuten vor Ende der Inkubationszeit wurde Streptavidin-PE vorbereitet. Dazu wurden zunächst 5970 μl Assay Puffer in ein 15 ml fassendes Zentrifugengefäß vorgelegt. Streptavidin-PE wurde zunächst für fünf Sekunden bei mittlerer Geschwindigkeit gevortext und anschließend wurden 30 μl zu dem vorgelegten Assay Puffer hinzupipettiert. Die entstandene Lösung wurde erneut gevortext und bis zur Verwendung mit Aluminiumfolie vor Licht geschützt. Nach Beendigung der Inkubationszeit der Mikroplatte erfolgten weitere drei Waschschrirte. Nach erneutem fünf-sekündigem Vortexen des verdünnten Streptavidin-PE wurden mithilfe einer Multikanalpipette 50 μl davon in jedes Well pipettiert. Die Mikroplatte wurde im Anschluss mit Klebefolie und Aluminiumfolie abgedeckt und für weitere zehn Minuten bei Raumtemperatur auf dem Schüttler bei $600 \pm 50 \text{ rpm}$ inkubiert. Nach der Inkubation wurde die Mikroplatte erneut

dreimal gewaschen. Das verdünnte Streptavidin wurde für fünf Sekunden gevortext und anschließend 50 µl in jedes Well pipettiert. Die Mikroplatte wurde erneut mit Klebefolie und Aluminiumfolie abgedeckt und für weitere zehn Minuten auf dem Schüttler bei 600 ± 50 rpm bei Raumtemperatur inkubiert.

3.4.4.10 Messen der 96-Well-Mikroplatte

Im Anschluss an den vorangegangenen Inkubationsschritt erfolgten weitere drei Waschschriffe. Anschließend wurde zum Resuspensieren der Beads 125 µl Assay Puffer in jedes Well hinzugegeben. Die Platte wurde erneut abgedeckt und vor Licht geschützt und anschließend für 30 Sekunden bei 600 ± 50 rpm geschüttelt. Nach Entfernen der Klebefolie wurde die Mikroplatte im Multiplex-Lesegerät platziert und anschließend gemessen.

Tabelle 8: Lösungen Zytokinmessung

Lösungen Zytokinmessung	Zusammensetzung
PHA Stocklösung (5 mg/ml)	5 mg Lectin in 1 ml sterilem DMSO lösen
PHA Gebrauchslösung	PHA Stocklösung im Verhältnis 1:200 mit AIM V verdünnen

3.5 Beschreibung der verwendeten Testinstrumente

Die psychische Belastung der Patienten wurde anhand von Selbstbeurteilungsskalen vor und nach der Therapie erfasst. Zur Beurteilung der Lebensqualität wurde der SF-12 Fragebogen herangezogen. Das Stresserleben wurde anhand des PSQ ermittelt, welcher sich in die vier Kategorien Sorgen, Anspannung, Freude und Anforderung unterteilen lässt. Mithilfe des STAI wurde das Vorkommen von Angst erfragt. Weiterhin wurde Angstempfinden auch mit dem HADS A beurteilt. Die Depressivität wurde mit dem HADS D quantifiziert. Durch den Gesamtscore des HADS wurde die allgemeine psychische Beeinträchtigung gemessen. Alle verwendeten Fragebögen im Original finden sich im Anhang A3.

3.5.1 SF-12

Der SF-12 ist eine Kurzfassung des SF-36, der 1992 im Rahmen der Medical Outcome Studie entwickelt wurde (Ware, JR und Sherbourne 1992). Von Bullinger et al. wurde der SF-36 1995 ins Deutsche übersetzt. Der SF-36 erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Berücksichtigung acht unterschiedlicher Subskalen, die die

verschiedenen Aspekte des Wohlbefindens repräsentieren und sich den Bereichen körperliche Gesundheit und psychische Gesundheit zuordnen lassen. Die Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes kann entweder für einen Zeitraum der letzten vier Wochen (chronische Form) oder der letzten sieben Tage (akute Form) durchgeführt werden. Der Fragebogen existiert als Selbstbeurteilungsform sowie als Fremdbeurteilungsform. Die Subskalen setzen sich aus folgenden Komponenten zusammen: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion, Psychisches Wohlbefinden. Durch Gewichtung der Subskalen ist die Bildung zweier übergeordneter Summenskalen: Körperliche Summenskala und Psychische Summenskala möglich (Bullinger et al. 1995; Bullinger 1995). Die zwölf Items des SF-12 setzen sich aus acht Fragen mit drei bis sechs Antwortmöglichkeiten und vier Fragen mit dichotomer Antwortskala zusammen. Jeder Antwortmöglichkeit ist ein Punktwert zugeordnet. Für die Auswertung müssen einige Items invertiert oder rekaliibriert und die Rohwerte transformiert werden. Diesbezüglich wird von den Herausgebern des Fragebogens ein Auswertungsprogramm zur Verfügung gestellt. Als Ergebnis wird je ein Wert für die Körper-Summenskala und die Psychische Summenskala aufgeführt, deren Wertebereich zwischen 0 - 100 liegt. Hohe Werte entsprechen dabei einer hohen Lebensqualität (Bullinger und Kirchberger 1998).

In dieser Studie wurde die akute Selbstbeurteilungsform verwendet, wobei auf die vergangene Woche Bezug genommen wurde. Zudem wurde nur die Psychische Summenskala betrachtet.

3.5.2 PSQ 20 (The Perceived Stress Questionnaire)

Der PSQ wurde 1993 von Levenstein et al. als 30-Item Version in englischer und italienischer Sprache entwickelt (Levenstein et al. 1993). Im Jahr 2001 wurde der PSQ von Fliege et al. ins Deutsche übersetzt, überarbeitet und validiert. Der ursprüngliche Umfang von 30 Items wurde auf 20 Items reduziert. Der Fragebogen ist ein Selbstbeurteilungsverfahren und dient der Erfassung von subjektiv wahrgenommenem Stress der letzten vier Wochen auf kognitiver und emotionaler Ebene. Dabei soll nicht die Stressursache, sondern vielmehr die Reaktion auf die Belastung des jeweiligen Individuums berücksichtigt werden. Die 20 Items können in die vier Skalen Sorgen, Anspannung, Freude und Anforderung unterteilt werden. Dabei werden jeder Skala fünf

Items zugeordnet. Die Skalen Sorgen, Anspannung und Freude repräsentieren die interne Stressreaktion, während die Skala Anforderung die Wahrnehmung externer Stressoren widerspiegelt. Zudem kann ein Gesamtscore aus allen Items erhoben werden, der das Ausmaß des Stresserlebens abbildet. Jedes Item ist als Feststellung formuliert. Die Antwortmöglichkeiten sind vierstufig aufgebaut und umfassen die Optionen „fast nie“, „manchmal“, „häufig“ und „meistens“. Jeder Antwortmöglichkeit ist ein Punktwert von 1 - 4 zugeordnet. Die Skalenwerte sowie der Gesamtscore sind Mittelwerte, die sich aus den Punktwerten der jeweiligen Items zusammensetzen und die mittels linearer Transformation in Werte zwischen 0 - 1 umgerechnet werden. Durch Multiplikation mit 100 ergibt sich ein Skalenrange zwischen 1 - 100. Ein hoher Wert entspricht einer hohen Ausprägung der jeweiligen Skala. Zur Berechnung des Gesamtscores wird die Skala Freude invertiert, sodass hohe Werte für ein hohes Level an erlebtem Stress stehen (Fliege et al. 2001). Der PSQ stellt sich als geeignetes Instrument zur Objektivierung des Stresserlebens dar und verfügt über eine gute Reliabilität, Validität (Conbach's alpha der Skalen- und Gesamtwerte 0,77 - 0,94) und Änderungssensitivität (Fliege et al. 2005).

3.5.3 STAI-X1/X2 (State-Trait Angst Inventar)

Das State-Trait Angst Inventar ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung von Angst und wurde 1970 von Spielberger et al. entwickelt (Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L. & Lushene, R.E. 1970). Von Laux et al. wurde 1981 das STAI ins Deutsche übersetzt. Der Fragebogen kann ab 15 Jahren eingesetzt werden und findet Anwendung im klinischen Bereich und in der Angst- und Stressforschung. Das STAI besteht aus zwei unabhängigen Skalen State-Angst (X1) und Trait-Angst (X2), die einzeln oder in Kombination betrachtet werden können. Jede Skala setzt sich aus 20 Items zusammen, die jeweils als Feststellungen formuliert werden. Die State-Angstskala erfasst Angst als „vorrübergehenden emotionalen Zustand“, während bei der Trait-Angstskala Angst als Eigenschaft im Sinne eines relativ überdauernden Persönlichkeitsmerkmals erfasst wird. Die Trait-Angst bezieht sich dabei auf individuelle Unterschiede in der Neigung zu Angstreaktionen. Mithilfe der State-Angstskala soll das momentane Gefühlserleben des Patienten ermittelt werden. Die Hälfte der Feststellungen ist dabei so formuliert, dass sie Angstsymptome widerspiegeln, während die andere Hälfte eher angstfreie Zustände erfragt. Anhand der Trait-Skala soll erhoben werden, wie sich der Patient im Allgemeinen fühlt. Analog zu der State-Skala repräsentieren 13 Items die Anwesenheit von Angst und sieben Items Angstfreiheit. Die Beantwortung beider Skalen erfolgt anhand vier

verschiedener Intensitätsangaben, welche von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ reichen und jeweils einem Punktwert von 1 - 4 zugeordnet sind. Zur Auswertung der beiden Summenskalen werden jeweils die Punktwerte der 20 Items addiert, sodass die minimal erreichte Punktzahl bei 20 liegt und maximal 80 Punkte erreicht werden können. Die Items, welche Angstfreiheit repräsentieren, müssen dafür zunächst invertiert werden. Der berechnete Summenwert verkörpert das Ausmaß an Angst. Die interne Konsistenz der beiden Skalen beträgt $\alpha = 0,9$. Die Retestreliabilität liegt bei der Trait-Angstskala nach 63 Tagen zwischen $r = 0,77$ und $r = 0,90$. Bei der State-Angstskala liegen die Retestreliabilitäten im Bereich von $r = 0,22$ bis $r = 0,53$. Die Validität wurde als konvergente und divergente Validität ermittelt (Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C.D. 1981).

3.5.4 HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale)

Die HADS-D ist die deutsche äquivalente Version des 1983 von Zigmond et al. entwickelten englischen HADS (Zigmond und Snaith 1983). Der Fragebogen ist für Jugendliche und Erwachsene im Alter von 15 bis 90 Jahren einsetzbar. Die HADS-D ermöglicht durch Selbstbeurteilung die Erhebung von ängstlicher und depressiver Symptomatik der vergangenen Wochen im Kontext einer somatischen Erkrankung oder möglicherweise psychogenen Körperbeschwerden (Herrmann C, Buss U, Snaith RP 1995). Überdies wird in diversen Studien die Anwendung bei psychiatrischen Patienten beschrieben (Silverstone 1994; Spinhoven et al. 1997; Nayani 1989). Der Fragebogen eignet sich sowohl als Screeningverfahren als auch zur Verlaufsbeurteilung sowie zur Schweregradbeurteilung. Die HADS-D setzt sich aus 14 Items zusammen, welche in zwei Subskalen unterteilt sind, anhand derer das Ausmaß von Angst und Depressivität ermittelt wird. Jedem Item sind spezifische vierstufige Antwortmöglichkeiten unterstellt, denen jeweils ein Punktwert von 0 - 3 zugeordnet ist. Die Summenwerte der beiden Subskalen können Werte zwischen 0 und 21 annehmen. Orientierend gelten Werte jeder Subskala < 7 als unauffällig/normal, Werte von 8 - 10 als grenzwertig/mild und Werte > 10 als sicher auffällig. In der Subskala Angst werden Symptome wie Nervosität, allgemeine Befürchtungen und Sorgen, motorische Spannung sowie Entspannungsdefizite berücksichtigt (Herrmann C, Buss U, Snaith RP 1995). Diese Symptome sind weitgehend konform mit den Kriterien einer generalisierten Angststörung des ICD-10 (Graubner 2015). Darüber hinaus wird das Vorhandensein einer panikartigen Symptomatik erfragt. Die Depressionsskala beinhaltet Fragen zu Verlust an Motivation und Lebensfreude,

Freudlosigkeit, Interessenverlust und Verminderung des Antriebs, welche als Leitsymptome depressiver Episoden im ICD-10 gelten (Herrmann C, Buss U, Snaith RP 1995; Graubner 2015). Die Gesamtsumme der Subskalenwerte kann als Maß für die allgemeine psychische Beeinträchtigung angesehen werden (Zigmond und Snaith 1983; Herrmann C, Buss U, Snaith RP 1995). Die HADS-D kann aufgrund standardisierter Durchführung und Auswertung als objektiv angesehen werden. Die interne Konsistenz der deutschen Version (Cronbachs Alpha) liegen für Angst- und Depressionsskala bei $\alpha = 0,80$. Die Retest-Reliabilität bei bis zu 14 Tagen liegt bei der Angstskala bei $r_{tt} = 0,81$ und der Depressionsskala bei $r_{tt} = 0,89$ und nimmt bei längerer Intervalldauer auf $r_{tt} = 0,7$ ab (Herrmann C, Buss U, Snaith RP 1995).

3.6 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 24 und Excel. Da bei den Zytokinen eine Vielzahl an Messwerten unter der Nachweisgrenze lag, wurden diese Werte bei den entsprechenden Zytokinen für beide Zeitpunkte imputiert. Dafür wurde das Minimum der jeweiligen Zytokin-Konzentration in der Gesamtstichprobe bestimmt und dieser Wert mit 0,5 multipliziert. Anschließend wurden alle Messwerte unter der Nachweisgrenze für das entsprechende Zytokin durch diesen Wert ersetzt. Diese Verfahrensweise wurde für T1 und T2 separat durchgeführt. Aufgrund stark divergierender Zytokin-Level der Gesamtgruppe wurden die depressiven Patienten anhand ihres Entzündungsniveaus in zwei Gruppen aufgeteilt. Hierfür wurde die Median-Split-Methode angewendet, bei welcher der Median einer Variablen den Cut-Off-Wert zur Trennung zweier Subgruppen bildet. Als adäquater Repräsentant des Entzündungsniveaus wurde der TNF- α Wert zum Ausgangszeitpunkt (T1) als Variable für den Median-Split gewählt. Der Median von TNF- α der Gesamtgruppe zum Zeitpunkt T1 lag bei 29,04 pg/ml. Im Folgenden werden daher alle Patienten, deren TNF- α -Wert zum Zeitpunkt T1 $\leq 29,04$ pg/ml war, als niedrig - nTNF-Gruppe bezeichnet. Die hoch - hTNF-Gruppe setzt sich dementsprechend aus allen Patienten zusammen, welche TNF- α -Level $> 29,04$ pg/ml zum Zeitpunkt T1 aufwiesen. Der Vergleich nominaler soziodemographischer sowie klinischer Daten der beiden Gruppen wurde mithilfe des Pearson-Chi- X^2 -Test durchgeführt. Metrische klinische Daten wurden bei Vorliegen einer Normalverteilung zwischen den Gruppen mit dem T-Test für unabhängige Stichproben und für non-parametrische Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Um Veränderungen innerhalb einer Gruppe über den

Zeitraum der Therapie zu ermitteln, wurde für parametrische Daten der T-Test für abhängige Stichproben und der Wilcoxon-Test für nicht-normalverteilte Daten verwendet. Für die Überprüfung der Zusammenhänge der Laborparameter untereinander sowie der psychosozialen Belastung, ermittelt anhand der Selbstbeurteilungsskalen, wurden Rang-Korrelationsanalysen nach Spearman durchgeführt. Für Leptin wurde eine Partielle Korrelationsanalyse mit Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI verwendet. Um den Einfluss der neuroendokrin-immunregulatorischen Parameter auf die psychische Belastung und den Therapieeffekt zu untersuchen sowie mögliche Confounding-Effekte potenzieller Störvariablen zu detektieren, wurde die lineare multivariate Regression unter Verwendung der Gesamtstichprobe angewendet. Als Verfahrensweise für den Variableneinschluss wurde die Methode „Einschluss“ verwendet. Die Anforderungen, die die Daten zur Durchführung von Regressionsmodellen erfüllen sollten, wie Linearität eines Zusammenhangs, Homoskedastizität und Normalverteilung der Residuen, wurden im Vorfeld der Analysen rechnerisch und durch visuelle Inspektion der Streudiagramme überprüft. In einigen Punkten erfüllen die Daten die Anforderungen nicht vollständig. Entsprechend ist die Aussagekraft der Ergebnisse geschmälert. Von einem starken Confounding-Effekt wurde ausgegangen, wenn der Einfluss des Prädiktors keine Signifikanz mehr erreichte und sich der Regressionskoeffizient des Prädiktors um $> 10\%$ veränderte. Um die Veränderungen der Fragebögen-Ergebnisse sowie der Laborparameter darzustellen, wurde die Differenz der Werte zwischen den Zeitpunkten vor und nach der psychosomatischen Komplexbehandlung berechnet ($T_2 - T_1$) und mit Δ gekennzeichnet. Um mögliche Confounding-Effekte zu identifizieren, wurde jedes Modell in weiteren Schritten für Störvariablen adjustiert. Für die statistischen Berechnungen wurden die Variablen Geschlecht (männlich = 0, weiblich = 1), Medikamenteneinnahme (Nein = 0, Ja = 1) sowie Gruppen- und Diagnosezugehörigkeit (nTNF-Gruppe = 0, hTNF-Gruppe = 1; F32 = 0; F33 = 1) in Dummy-Variablen umgewandelt. Das zweiseitige Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Da eine Reihe von Vergleichen zwischen Gruppen und Messzeitpunkten die Gefahr einer Alphafehler-Kumulierung erhöht, wurde im Kontext multipler Gruppenvergleiche jeweils eine Bonferroni-Korrektur vorgenommen. Hierzu wurde das übliche Alphafehler-Niveau von 5 % durch die Anzahl der durchzuführenden Vergleiche dividiert ($0,05 / 4$ Vergleiche = neues Alphafehler-Niveau 0,0125). Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde bei den Gruppenvergleichen als Tendenz interpretiert.

4 Ergebnisse

4.1 Soziodemographische und klinische Charakteristik der Studienpopulation

Im Folgenden werden die soziodemographischen und klinischen Basisdaten beider Gruppen deskriptiv dargestellt und mithilfe von Pearson-Chi- X^2 -Test, T-Test für unabhängige Stichproben und Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen.

4.1.1 Klinische Basisdaten

Die nTNF-Gruppe setzte sich aus insgesamt 37 depressiven Patienten zusammen, wovon 26 der Patienten weiblich (70,3%) und 11 männlich (29,7%) waren. Die hTNF-Gruppe bestand aus 36 depressiven Patienten mit 23 weiblichen (63,9%) und 13 männlichen (36,1%) Patienten. Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen ($X^2 = 0,337$; $p = 0,562$).

Zu Beginn der Studie lag das durchschnittliche Alter der Patienten der nTNF-Gruppe bei $38,38 \pm 12,46$ Jahren und das durchschnittliche Alter der hTNF-Gruppe bei $43,47 \pm 12,67$ Jahren. Dabei zeigte sich im T-Test für unabhängige Stichproben kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters zwischen den Gruppen ($T(71) = -1,731$; $p = 0,088$). Beide Gruppen unterschieden sich ebenfalls nicht in Hinblick auf ihren BMI ($Z(n_1=37, n_2=36) = -0,662$; $p = 0,508$).

In der nTNF-Gruppe befanden sich 23 Patienten (65,2%) bei denen eine mittelgradige depressive Episode (F32.1) diagnostiziert wurde und 14 Patienten (37,8%) mit rezidivierender depressiver Störung (F33), davon 13 mit gegenwärtig mittelgradiger Episode (F33.1) und ein Patient mit gegenwärtig schwerer Episode (F33.2).

Die hTNF-Gruppe setzte sich zusammen aus 20 Patienten (55,6%) mit mittelgradiger depressiver Episode und 16 Patienten (44,4%) mit rezidivierender depressiver Störung, wovon ein Patient an einer schweren gegenwärtigen Episode litt, während bei den restlichen 15 Patienten eine mittelgradige depressive Episode diagnostiziert wurde. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Diagnoseverteilung zwischen den beiden Gruppen ($X^2 = 0,329$; $p = 0,566$).

Beide Gruppen zeigten eine durchschnittlich gleich lange Therapiedauer ($Z(n_1=37, n_2=36) = -1,049, p = 0,294$). Der Median beider Gruppen lag bei sieben Wochen. Das Minimum der Therapiedauer war bei beiden Gruppen drei Wochen. Das Maximum der Therapielänge lag bei der nTNF-Gruppe bei elf Wochen und bei der hTNF-Gruppe bei dreizehn Wochen. Die Daten sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Darstellung klinischer Basisvariablen

	nTNF-Gruppe	hTNF-Gruppe	p
	N=37	N=36	
Geschlecht			
Weiblich	26 (70,3 %)	23 (63,9 %)	0,562 ^a
Männlich	11 (29,7 %)	13 (36,1 %)	
Alter (Jahre)	38,38 ± 12,46	43,47 ± 12,67	0,088 ^b
BMI (kg/m ²)	26,69 ± 7,74	26,56 ± 5,74	0,508 ^c
Diagnose			
F32.1	23 (65,2 %)	20 (55,6 %)	0,566 ^a
F33.1/F33.2	13/1 (37,8%)	15/1 (44,4 %)	
Therapiedauer (in Wochen)	6,59 ± 2,33	7,19 ± 2,35	0,294 ^c

Die Daten sind als MW ± SD oder als absolute (N) und relative (%) Häufigkeit angegeben;

^a Pearson-Chi-X²-Test; ^b T-Test für unabhängige Stichproben; ^c Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben

4.1.1.1 Medikation vor und nach der psychosomatischen Komplexbehandlung

Mithilfe des Pearson-Chi-X²-Tests wurden die beiden Gruppen im Hinblick auf ihre Dauer- und Bedarfsmedikation zu den Zeitpunkten vor und nach der psychosomatischen Behandlung verglichen. Es konnten weder signifikante Unterschiede in der dauerhaften noch in der Medikation bei Bedarf zwischen den beiden Gruppen zu beiden Zeitpunkten festgestellt werden.

Eine detaillierte Darstellung von absoluten Werten und Prozentwerten sowie der jeweiligen p-Werte sind in Tabelle 10 zusammengestellt.

Tabelle 10: Darstellung der Medikation vor und nach der Behandlung

Medikamente	T1			T2		
	nTNF-Gruppe	hTNF-Gruppe	p ^a	nTNF-Gruppe	hTNF-Gruppe	p ^a
Dauerhaft						
Tranquilizer	0 (0,0 %)	2 (5,6 %)	0,157	0 (0,0 %)	1 (2,8 %)	0,314
Antidepressiva	10 (27,0 %)	15 (41,7 %)	0,245	14 (37,8 %)	17 (47,2 %)	0,470
Neuroleptika	1 (2,7 %)	0 (0,0 %)	0,307	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	-
Opiode	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	-	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	-
NSAR	3 (8,1 %)	4 (11,1 %)	0,720	1 (2,7 %)	5 (13,5 %)	0,088
Antikonvulsiva	3 (8,1 %)	2 (5,6 %)	0,618	4 (10,8 %)	1 (2,8 %)	0,164
Sonstige	15 (40,5 %)	20 (55,6 %)	0,279	19 (51,3 %)	21 (56,8 %)	0,629
Keine Angabe	3 (8,1 %)	1 (2,8 %)	-	2 (5,4 %)	1 (2,8 %)	-
Bei Bedarf						
Tranquilizer	0 (0,0 %)	1 (2,8 %)	0,321	1 (2,7 %)	0 (0,0 %)	0,341
Antidepressiva	1 (2,7 %)	0 (0,0 %)	0,307	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	-
Neuroleptika	1 (2,7 %)	2 (5,6 %)	0,572	3 (8,1 %)	2 (5,6 %)	0,643
Opiode	1 (2,7 %)	0 (0,0 %)	0,307	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	-
NSAR	6 (16,2 %)	6 (16,7 %)	0,956	6 (16,2 %)	4 (11,1 %)	0,495
Antikonvulsiva	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	-	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	-
Sonstige	2 (5,4 %)	3 (8,3 %)	0,667	3 (8,1 %)	1 (2,8 %)	0,303
Keine Angabe	3 (8,1 %)	1 (2,8 %)	-	2 (5,4 %)	1 (2,8 %)	-

Die Daten sind als absolute (N) und relative (%) Häufigkeit angegeben

^a Pearson-Chi-X²-Test

4.1.1.2 Basislabor-Parameter

Um mögliche körperliche Erkrankungen, die das Entzündungsniveau beeinflussen bzw. depressives Verhalten begünstigen könnten, zu detektieren, erhielten alle Patienten zum Zeitpunkt T1 ein Basislabor. Dies umfasste ein kleines Blutbild, Gerinnungsparameter, Elektrolyte, Nieren- und Leberwerte sowie TSH als Parameter für Schilddrüsenerkrankungen. Dabei lagen die durchschnittlichen klinischen Parameter bei beiden Gruppen im Normbereich. Die beiden Gruppen unterschieden sich in keinem der gemessenen Basislabor-Parameter.

4.1.2 Soziodemographische Daten

Bildungsstand, Schulabschluss, Berufsabschluss und die aktuelle berufliche Situation wurden anhand einer Likert-Skala erfasst. Absolute und relative Häufigkeiten finden sich in Tabelle 11. Es ließen sich im Vergleich mit dem Pearson-Chi- X^2 -Test keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Schulabschlusses ($X^2 = 1,220$; $p = 0,748$) des Berufsabschlusses ($X^2 = 5,505$; $p = 0,481$) und der beruflichen Situation ($X^2 = 12,024$; $p = 0,526$) zwischen nTNF-Gruppe und der Vergleichsgruppe nachweisen. Den Familienstand betreffend konnten ebenfalls keine Unterschiede verzeichnet werden (Fester Partner: $X^2 = 0,382$, $p = 0,826$; Verheiratet: $X^2 = 0,006$, $p = 0,937$; Kinder: $X^2 = 2,078$, $p = 0,531$).

Tabelle 11: Darstellung soziodemographischer Daten

	nTNF-Gruppe N=37	hTNF-Gruppe N=36	p ^a
<u>Arbeit und Bildungsstand</u>			
Schulabschluss			
Sonstige	1 (2,7 %)	0 (0,0%)	0,748
Hauptschulabschluss	9 (24,3 %)	10 (27,8 %)	
Realschulabschluss	16 (43,2 %)	14 (38,9 %)	
Abitur	10 (27,0 %)	11 (30,6 %)	
Keine Angabe	1 (2,7 %)	1 (2,8 %)	
Berufsabschluss			
Ohne Berufsabschluss	4 (10,8 %)	3 (8,3 %)	0,481
Sonstige	1 (2,7 %)	3 (8,3 %)	
In Ausbildung	3 (8,1 %)	3 (8,3 %)	
Lehre	26 (70,2 %)	19 (52,8 %)	
Meister	0 (0,0 %)	2 (5,6 %)	
FH/Uni	2 (5,4 %)	5 (13,9 %)	
Keine Angabe	1 (2,7 %)	1 (2,8 %)	
Berufliche Situation			
Berufstätig Vollzeit	8 (21,6 %)	14 (38,9 %)	0,526
Berufstätig Teilzeit	7 (18,9 %)	9 (25,0 %)	
Gelegentlich berufstätig	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
Mithelfender Familienangehöriger	1 (2,7 %)	0 (0,0 %)	
Hausfrau-/mann	0 (0,0 %)	1 (2,8 %)	
In Ausbildung	4 (10,8 %)	1 (2,8 %)	
Altersrente	1 (2,7 %)	1 (2,8 %)	
EU-/BU-Rente dauerhaft	3 (8,1 %)	0 (0,0 %)	
EU-/BU-Rente auf Zeit	0 (0,0 %)	1 (2,8 %)	
Arbeitslos	8 (21,6 %)	5 (13,9 %)	
And. ohne berufliche Beschäftigung	4 (10,8 %)	3 (8,3 %)	
Keine Angabe	1 (2,7 %)	1 (2,8 %)	
<u>Familienstand</u>			
Fester Partner	22 (59,5 %)	23 (63,9 %)	0,826
Verheiratet	11 (29,7 %)	11 (30,6 %)	0,937
Kinder vorhanden	20 (54,1 %)	22 (61,1 %)	0,531

Die Daten sind als absoluter (N) und relativer (%) Häufigkeit angegeben; ^a Pearson-Chi- X^2 -Test

4.2 Vergleich psychischer Belastung und neuroendokrinoimmunregulatorischer Parameter vor Beginn der psychosomatischen Komplextherapie beider Gruppen

4.2.1 Gegenüberstellung der psychischen Belastung vor der Therapie

Um mögliche Unterschiede hinsichtlich der Schwere der psychischen Belastung bei depressiven Patienten mit niedriger und hoher TNF-Produktion zum Ausgangszeitpunkt zu untersuchen, wurden die einzelnen Fragebögen-Scores in Abhängigkeit der Normalverteilung mittels Mann-Whitney-U-Test und T-Test für unverbundene Stichproben verglichen.

Wie in Tabelle 12 dargestellt, ließen sich keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen hinsichtlich Lebensqualität, Stresserleben, Angst, Depressivität und allgemeiner psychischer Beeinträchtigung nachweisen. Dabei zeigte sich auch kein Unterschied zwischen den Subkategorien des PSQ Sorgen, Anspannung, Freude und Anforderung.

Tabelle 12: Darstellung der psychischen Belastung anhand der Selbstbeurteilungs-Fragebögen vor Beginn der Therapie (T1)

Fragebögen	nTNF-Gruppe			hTNF-Gruppe			Wert	p ^a
	MW ± SD	Median	N	MW ± SD	Median	N		
<i>T1</i>								
<i>SF 12</i>	35,90 ± 5,67	35,76	36	35,70 ± 5,51	35,26	33	Z -0,216	0,829 ^a
<i>PSQ Gesamt</i>	64,90 ± 15,87	67,50	32	67,06 ± 20,17	74,17	30	Z -0,508	0,612 ^a
<i>Sorgen</i>	65,00 ± 24,19	66,67	32	65,29 ± 26,33	73,33	29	Z -0,130	0,896 ^a
<i>Anspannung</i>	73,33 ± 17,19	73,33	32	72,89 ± 25,31	76,67	30	Z -0,406	0,685 ^a
<i>Freude</i>	28,33 ± 18,16	30,00	32	23,68 ± 19,81	20,00	29	T 0,958	0,342 ^b
<i>Anforderung</i>	49,58 ± 24,59	53,33	32	55,11 ± 25,31	60,00	30	Z -1,041	0,298 ^a
<i>STAI State</i>	54,62 ± 11,07	54,50	32	55,90 ± 11,92	57,00	29	T -0,432	0,667 ^b
<i>STAI Trait</i>	58,22 ± 8,32	59,50	32	58,28 ± 10,80	58,00	29	T -0,023	0,982 ^b
<i>HADS Gesamt</i>	22,74 ± 6,31	21,00	35	22,91 ± 7,26	24,00	35	Z -0,312	0,755 ^a
<i>Angst</i>	10,94 ± 4,04	10,00	36	11,31 ± 4,40	11,00	35	Z -0,312	0,755 ^a
<i>Depressivität</i>	11,78 ± 3,91	12,00	36	11,60 ± 4,31	11,00	35	Z -0,219	0,826 ^a

^a Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben; ^b T-Test für unverbundene Stichproben; α-Niveau nach Bonferroni adjustiert α = 0,0125

4.2.2 Gegenüberstellung der Zytokin-Konzentrationen vor der Therapie

Zur Charakterisierung der Zytokinprofile depressiver Patienten mit hoher versus niedriger TNF-α-Produktion vor Beginn der psychosomatischen Komplexbehandlung und zur Detektion potenzieller Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden die Mittelwerte und Mediane der Zytokin-Konzentrationen dargestellt und mittels Mann-

Whitney-U-Test verglichen. Zudem wurde eine mögliche Beeinflussung durch Confounder auf die Ausgangskonzentrationen mittels Regressionsanalysen berechnet.

Die TH1/TH2-Ratio, dargestellt anhand des IFN- γ /IL-10-Verhältnis und neun der insgesamt elf bestimmten Zytokine waren vor Beginn der Therapie (T1) signifikant niedriger in der nTNF-Gruppe verglichen mit den Patienten der hTNF-Gruppe: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IFN- γ , TNF- α und Eotaxin. Keine signifikanten Unterschiede wurden bezüglich der IL-5- sowie der IL-12p70-Konzentrationen gefunden (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Darstellung der Zytokin-Konzentrationen vor Beginn der Therapie (T1)

Zytokine	nTNF-Gruppe (n =37)		hTNF-Gruppe (n = 36)		Wert	p ^a
	MW \pm SD	Median	MW \pm SD	Median		
<u>T1</u>						
<i>IL-1β</i>	2,40 \pm 3,08	1,52	44,99 \pm 114,05	5,53	Z -4,585	0,000
<i>IL-2</i>	2,14 \pm 2,73	1,27	14,63 \pm 22,39	8,23	Z -5,184	0,000
<i>IL-4</i>	0,04 \pm 0,12	0,00	0,90 \pm 1,37	0,28	Z -4,805	0,000
<i>IL-5</i>	0,64 \pm 0,63	0,23	1,02 \pm 1,62	0,23	Z -0,150	0,881
<i>IL-6</i>	51,69 \pm 120,81	16,5	1371,99 \pm 3171,64	85,67	Z -4,358	0,000
<i>IL-10</i>	1,36 \pm 0,90	1,23	9,16 \pm 24,83	1,72	Z -2,787	0,005
<i>IL-12p70</i>	2,21 \pm 2,11	1,49	3,92 \pm 5,36	1,83	Z -1,744	0,081
<i>IL-17A</i>	1,47 \pm 3,42	0,04	9,64 \pm 13,60	2,87	Z -4,338	0,000
<i>IFN-γ</i>	4,08 \pm 5,96	0,93	56,00 \pm 78,23	18,39	Z -4,411	0,000
<i>TNF-α</i>	13,94 \pm 7,54	13,11	282,47 \pm 488,33	82,01	Z -7,349	0,000
<i>Eotaxin</i>	1,14 \pm 1,54	0,19	7,02 \pm 8,13	3,91	Z -4,741	0,000
<i>IFN-γ/IL-10</i>	4,05 \pm 6,84	2,12	14,85 \pm 16,88	9,51	Z -3,576	0,000

^a Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben; Alle Konzentrationen sind in pg/ml angegeben;
 α -Niveau nach Bonferroni adjustiert $\alpha = 0,0125$

4.2.2.1 Auswirkungen potenzieller Confounder auf die Zytokin-Produktion

Um modulatorische Effekte von potenziellen Störvariablen wie Geschlecht, Alter, BMI, Diagnose und Einnahme von Antidepressiva vor Beginn der Behandlung auf die Zytokinproduktion zu testen, wurden lineare Regressionsanalysen mit dem jeweiligen Zytokin als abhängige Variable durchgeführt. Wie in Tabelle 14 exemplarisch dargestellt, zeigte sich ein Einfluss des Geschlechts auf die IL-1 β -Produktion. Dem Regressionsmodell ist zu entnehmen, dass männliche depressive Patienten höhere IL-1 β -Konzentrationen aufwiesen als Patientinnen. Da sich bei den weiteren bestimmten Zytokinen kein signifikanter Einfluss der hier berücksichtigten Confounder nachweisen ließ, finden sich die Regressionsmodelle aller weiteren Zytokine übersichtshalber tabellarisch im Anhang A1.

Tabelle 14: Einfluss von Confoundern auf die IL-1 β -Konzentration

Regressionsmodell	F (5,68)	R ²	Beta	p
Prädiktoren	1,907	0,131		
Alter			0,137	0,321
BMI			-0,121	0,371
Geschlecht			-0,356	0,008
Diagnosezugehörigkeit			0,004	0,977
Antidepressiva-Einnahme T1			0,160	0,237

Multivariate Regression: Abhängige Variable IL-1 β

4.2.3 Gegenüberstellung der Cortisol-, BDNF-, SLURP-1-, Leptin- und CRP-Konzentrationen vor der Therapie

Um mögliche Unterschiede bei depressiven Patienten mit hoher und niedriger TNF-Produktion hinsichtlich der Cortisol-, BDNF-, SLURP-1-, Leptin- und CRP-Ausgangskonzentrationen zu erfassen, wurden in Abhängigkeit der Normalverteilung T-Tests für unverbundene Stichproben oder Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Zudem wurde ein möglicher Einfluss durch Confounder auf die Ausgangskonzentrationen mittels Regressionsanalysen berechnet. Weiterführend wurden unter Berücksichtigung möglicher Confounder Regressionsanalysen zur Verifizierung eines möglichen Unterschieds der Ausgangskonzentrationen berechnet.

Wie in Tabelle 15 dargestellt, ließen sich keine signifikanten Unterschiede von Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin und CRP zwischen beiden Gruppen feststellen.

Tabelle 15: Darstellung der Cortisol-, BDNF-, SLURP-1-, Leptin-, und CRP-Konzentrationen vor Beginn der Therapie (T1)

Parameter	nTNF-Gruppe (n =37)		hTNF-Gruppe (n =36)		Wert	p ^a
	MW \pm SD	Median	MW \pm SD	Median		
<i>T1</i>						
<i>Cortisol</i>	16,64 \pm 4,95	15,80	18,36 \pm 5,49	18,65	T -1,402	0,165 ^a
<i>BDNF</i>	41,40 \pm 16,00	41,07	38,22 \pm 15,07	35,37	T 0,876	0,384 ^a
<i>SLURP-1</i>	9,36 \pm 5,39	8,10	8,35 \pm 6,66	7,38	Z -1,148	0,251 ^b
<i>Leptin</i>	12,84 \pm 14,72	6,59	10,93 \pm 8,40	8,31	Z -0,364	0,716 ^b
<i>CRP</i>	1,15 \pm 1,66	0,56	2,16 \pm 3,00	1,28	Z -1,297	0,195 ^b

^a T-Test für unverbundene Stichproben; ^b Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben
Cortisol: μ g/dl, CRP: mg/dl; BDNF, SLURP-1, Leptin: ng/ml; α -Niveau nach Bonferroni adjustiert $\alpha = 0,0125$

Nach Adjustierung von BMI, Alter, Geschlecht, Diagnose und antidepressiver Medikation konnten in der hTNF-Gruppe jedoch höhere Cortisol- und CRP-Spiegel im Vergleich zur nTNF-Gruppe nachgewiesen werden (siehe Tabelle 16 und Tabelle 17).

Tabelle 16: Gruppenvergleich Cortisol unter Adjustierung von Confoundern

Regressionsmodell	F (6,68)	R²	Beta	p
Prädiktoren	1,841	0,158		
Alter			-0,228	0,099
BMI			-0,068	0,610
Geschlecht			0,157	0,230
Diagnosezugehörigkeit			0,028	0,823
Antidepressiva-Einnahme T1			-0,188	0,166
Gruppenzugehörigkeit			0,241	0,048

Multivariate Regression: Abhängige Variable Cortisol

Tabelle 17: Gruppenvergleich CRP unter Adjustierung von Confoundern

Regressionsmodell	F (6,68)	R²	Beta	p
Prädiktoren	3,941	0,276		
Alter			-0,079	0,532
BMI			0,478	0,000
Geschlecht			0,068	0,576
Diagnosezugehörigkeit			-0,098	0,391
Antidepressiva-Einnahme T1			0,058	0,641
Gruppenzugehörigkeit			0,244	0,031

Multivariate Regression: Abhängige Variable CRP

4.2.3.1 Auswirkungen potenzieller Confounder auf die Konzentrationen von Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin und CRP

Es ließen sich keine Einflüsse der hier berücksichtigten Confounder auf die Cortisol- und BDNF-Konzentration nachweisen. Die entsprechenden Regressionsmodelle finden sich übersichtshalber tabellarisch im Anhang A2.

Bezüglich der SLURP-1-Spiegel stellte sich ein signifikanter Einfluss der Einnahme antidepressiver Medikation heraus. Patienten mit einer antidepressiven Vormedikation wiesen höhere SLURP-1-Spiegel auf (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Einfluss von Confoundern auf die SLURP-1-Konzentration

Regressionsmodell	F (5,68)	R²	Beta	p
Prädiktoren	2,133	0,145		
Alter			0,102	0,455
BMI			-0,210	0,120
Geschlecht			-0,084	0,519
Diagnosezugehörigkeit			-0,018	0,883
Antidepressiva-Einnahme T1			0,350	0,011

Multivariate Regression: Abhängige Variable SLURP-1

Weiterhin konnten signifikante Effekte von BMI, Alter und Geschlecht auf die Leptin-Konzentration beobachtet werden. Ein höherer BMI war mit erhöhten Leptin-Spiegeln assoziiert. Weibliche Patienten wiesen höhere Leptin-Level auf. Unter Berücksichtigung von BMI, Geschlecht und Einnahme von Antidepressiva nahmen die Leptin-Spiegel mit steigendem Alter ab (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Einfluss von Confoundern auf die Leptin-Konzentration

Regressionsmodell	F (5,68)	R²	Beta	p
Prädiktoren	32,598	0,721		
Alter			-0,221	0,006
BMI			0,902	0,000
Geschlecht			0,402	0,000
Diagnosezugehörigkeit			-0,140	0,051
Antidepressiva-Einnahme T1			0,005	0,943

Multivariate Regression: Abhängige Variable Leptin

Bei CRP ließ sich ein signifikanter positiver Einfluss des BMI feststellen. Die CRP-Konzentration nahm daher mit steigendem BMI zu (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Einfluss von Confoundern auf die CRP-Konzentration

Regressionsmodell	F (5,68)	R²	Beta	p
Prädiktoren	3,541	0,219		
Alter			-0,053	0,683
BMI			0,485	0,000
Geschlecht			0,046	0,710
Diagnosezugehörigkeit			-0,098	0,409
Antidepressiva-Einnahme T1			0,094	0,460

Multivariate Regression: Abhängige Variable CRP

4.3 Korrelationen neuroendokrin-immunregulatorischer Parameter mit psychischer Belastung vor Beginn der psychosomatischen Komplextherapie

4.3.1 Korrelationen zwischen Zytokinen und psychischer Belastung

Um mögliche Zusammenhänge zwischen den Ausgangswerten der Zytokin-Produktion und der psychischen Belastung zu detektieren, wurden Korrelationsanalysen nach Spearman zwischen den Zytokin-Konzentrationen und den Fragebögen-Scores für beide Gruppen berechnet.

4.3.1.1 nTNF-Gruppe

Die Ergebnisse der nTNF-Gruppe sind in Tabelle 21 repräsentiert. Es bestand eine positive Korrelation zwischen dem Stresserleben und IL-6 ($r(30) = 0,410$, $p = 0,020$), IL-10 ($r(30) = 0,463$, $p = 0,008$) und IFN- γ ($r(30) = 0,463$, $p = 0,008$).

Das empfundene Ausmaß an Sorgen korrelierte positiv mit den IL-10-Spiegeln ($r(32) = 0,484$, $p = 0,005$). Die Anspannung korrelierte positiv mit IL-6 – und IFN- γ -Spiegeln (IL-6: $r(30) = 0,366$, $p = 0,040$; IFN- γ : $r(30) = 0,487$, $p = 0,005$). Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Ausmaß an Freude und IL-2 ($r(30) = -0,375$, $p = 0,035$) sowie IL-10 ($r(30) = -0,402$, $p = 0,023$).

IL-10 korrelierte positiv mit dem STAI State- ($r(30) = 0,457$, $p = 0,009$), dem STAI Trait- ($r(30) = 0,496$, $p = 0,004$) und dem HADS-Angst-Fragebogen-Score ($r(34) = 0,406$, $p =$

0,014). Weiterhin korrelierte der HADS Angst-Score positiv mit den IFN- γ -Spiegeln ($r(34) = 0,373, p = 0,025$).

Die allgemeine psychische Beeinträchtigung und Depressivität korrelierten positiv mit den IL-10-Spiegeln ($r(33) = 0,575, p = 0,000; r(34) = 0,448, p = 0,006$).

Tabelle 21: Korrelationen zwischen Zytokinen und psychischer Belastung nTNF-Gruppe

Korrelation	IL-1 β	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-10	IL-12	IL-17	IFN- γ	TNF- α	Eotaxin
<i>nTNF-Gruppe</i>											
<i>SF 12</i>	-0,146	0,070	-0,123	0,104	-0,163	-0,204	-0,096	0,132	-0,125	0,151	-0,288
<i>PSQ Gesamt</i>	0,271	0,082	0,034	0,328	0,410*	0,463**	0,110	0,004	0,463**	0,000	-0,044
<i>Sorgen</i>	0,167	0,003	-0,122	0,275	0,195	0,484**	0,187	0,056	0,346	-0,046	0,033
<i>Anspannung</i>	0,187	-0,027	0,006	0,323	0,366*	0,287	0,064	0,033	0,487**	-0,061	-0,156
<i>Freude</i>	-0,246	-0,375*	-0,037	-0,065	-0,316	-0,402*	-0,066	0,170	-0,236	-0,071	-0,183
<i>Anforderung</i>	0,126	-0,017	0,241	0,241	0,245	0,193	0,038	0,160	0,346	0,048	-0,141
<i>STAI State</i>	0,226	0,260	0,095	0,275	0,310	0,457**	0,019	0,137	0,275	0,223	-0,083
<i>STAI Trait</i>	0,208	0,062	-0,049	0,311	0,194	0,496**	0,189	0,162	0,238	-0,092	-0,015
<i>HADS Gesamt</i>	0,200	0,148	-0,030	0,239	0,307	0,575**	0,239	0,174	0,231	0,081	0,039
<i>Angst</i>	0,131	-0,006	0,145	0,184	0,201	0,406*	0,103	0,246	0,373*	0,127	0,137
<i>Depressivität</i>	0,078	0,299	-0,194	0,130	0,148	0,448**	0,259	0,050	-0,048	0,003	-0,122

Korrelationsanalyse nach Spearman; es sind die Korrelationskoeffizienten dargestellt;
* Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

4.3.1.2 hTNF-Gruppe

Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen Zytokinen und psychischer Belastung der hTNF-Gruppe sind in Tabelle 22 veranschaulicht.

Die Lebensqualität korrelierte negativ mit den IL-6-Spiegeln ($r(31) = -0,416, p = 0,016$). Es zeigte sich zudem eine negative Korrelation zwischen IL-12 und dem Ausmaß an Sorgen ($r(27) = -0,370, p = 0,048$). IL-4 korrelierte negativ mit Angst als Eigenschaft (STAI Trait: $r(27) = -0,379, p = 0,043$). Es bestand darüber hinaus eine positive Korrelation zwischen IL-5-Spiegel und depressiven Symptomen ($r(33) = 0,455, p = 0,006$) sowie der allgemeinen psychischen Beeinträchtigung (HADS Gesamt: $r(33) = 0,385, p = 0,022$).

Tabelle 22: Korrelationen zwischen Zytokinen und psychischer Belastung hTNF-Gruppe

Korrelation	IL-1 β	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-10	IL-12	IL-17	IFN- γ	TNF- α	Eotaxin
<i>hTNF-Gruppe</i>											
<i>SF 12</i>	-0,137	0,178	-0,208	0,002	-0,416*	-0,259	0,186	-0,115	-0,176	0,081	-0,262
<i>PSQ Gesamt</i>	-0,283	0,157	-0,181	0,233	-0,172	0,034	-0,152	0,163	-0,240	-0,023	-0,203
<i>Sorgen</i>	-0,296	0,068	-0,185	0,154	-0,105	-0,059	-0,370*	-0,001	-0,262	-0,212	-0,159
<i>Anspannung</i>	-0,302	-0,008	-0,246	0,205	-0,230	-0,118	-0,124	-0,019	-0,300	-0,038	-0,324
<i>Freude</i>	0,090	-0,142	0,026	-0,311	0,031	-0,154	0,179	-0,220	0,014	-0,131	0,052
<i>Anforderung</i>	-0,183	0,199	-0,097	0,219	-0,047	0,076	-0,053	0,294	-0,164	0,009	-0,110
<i>STAI State</i>	-0,139	0,055	-0,125	0,203	-0,023	0,057	-0,176	-0,102	-0,144	-0,034	-0,195
<i>STAI Trait</i>	-0,335	-0,108	-0,379*	0,086	-0,197	-0,152	-0,195	-0,140	-0,329	-0,261	-0,351
<i>HADS Gesamt</i>	-0,124	0,085	-0,047	0,385*	-0,135	-0,002	-0,147	0,063	-0,076	-0,018	0,001
<i>Angst</i>	-0,223	0,004	-0,175	0,135	-0,196	-0,106	-0,197	-0,132	-0,209	-0,220	-0,111
<i>Depressivität</i>	0,000	0,041	0,038	0,455**	-0,034	0,094	-0,240	0,188	0,059	0,137	0,068

Korrelationsanalyse nach Spearman; es sind die Korrelationskoeffizienten dargestellt;
 * Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

4.3.2 Korrelationen zwischen Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin, Leukozyten, CRP und psychischer Belastung

Um mögliche Zusammenhänge zwischen der Ausgangskonzentration von Cortisol-, BDNF-, SLURP-1-, Leptin- und CRP und der psychischen Belastung zu detektieren, wurden Korrelationsanalysen nach Spearman zwischen den Parametern und den Fragebögen-Scores für beide Gruppen berechnet. Für Leptin wurden unter Berücksichtigung der Confounder Alter, Geschlecht und BMI partielle Korrelationsanalysen berechnet.

4.3.2.1 nTNF-Gruppe

Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen der nTNF-Gruppe sind in Tabelle 23 veranschaulicht.

Cortisol: Die Cortisol-Spiegel korrelierten in der nTNF-Gruppe negativ mit dem Stresserleben (PSQ Gesamt: $r(30) = -0,406$, $p = 0,021$), dem Ausmaß an Sorgen ($r(30) = -0,418$, $p = 0,017$) und Anforderung ($r(30) = -0,513$, $p = 0,003$). Darüber hinaus bestand ein ebenfalls negativer Zusammenhang zwischen der Angst als Persönlichkeitsmerkmal

(STAI Trait Score: $r(30) = -0,505$, $p = 0,003$). Des Weiteren zeigte sich eine negative Korrelation mit der gesamten psychischen Beeinträchtigung (HADS Gesamt: $r(33) = -0,462$, $p = 0,005$) sowie mit dem Grad an Angstempfinden (HADS Angst: $r(34) = -0,357$, $p = 0,033$) und an depressiven Symptomen (HADS Depressivität: $r(34) = -0,418$, $p = 0,011$).

BDNF/SLURP-1: Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen von BDNF und SLURP-1 mit der psychischen Belastung.

Leptin: Eine positive Korrelation konnte zwischen Leptin-Spiegeln und Stresserleben nachgewiesen werden (PSQ Gesamt: $r(25) = 0,398$, $p = 0,040$). Gleichermäßen zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen Leptin und dem Ausmaß an Anspannung ($r(25) = 0,441$, $p = 0,021$). Darüber hinaus korrelierten die Leptin-Level negativ mit der Freude ($r(25) = -0,420$, $p = 0,029$).

CRP: Die CRP-Konzentration korrelierte positiv mit der Eigenschafts-Angst (STAI Trait: $r(30) = 0,498$, $p = 0,004$). Darüber hinaus bestand ein positiver Zusammenhang mit der gesamten psychischen Beeinträchtigung (HADS Gesamt: $r(33) = -0,418$, $p = 0,012$) sowie dem Grad an depressiven Symptomen (HADS Depressivität: $r(33) = 0,429$, $p = 0,009$).

Tabelle 23: Korrelationen zwischen Parametern des neuroendokrinen-immunregulatorischen Netzwerks und psychischer Belastung nTNF-Gruppe

Korrelation	Cortisol	BDNF	SLURP-1	Leptin	Leuko	CRP
<i>nTNF-Gruppe</i>						
<i>SF 12</i>	-0,002	-0,084	-0,081	0,014	0,211	-0,267
<i>PSQ Gesamt</i>	-0,406*	-0,097	0,015	0,398*	-0,153	0,273
<i>Sorgen</i>	-0,418*	-0,330	0,043	0,084	-0,063	0,309
<i>Anspannung</i>	-0,201	-0,071	0,169	0,441*	0,002	0,262
<i>Freude</i>	-0,083	0,056	-0,107	-0,420*	0,232	-0,031
<i>Anforderung</i>	-0,513**	0,206	-0,218	0,298	-0,194	0,125
<i>STAI State</i>	-0,320	0,012	-0,080	0,152	-0,033	0,129
<i>STAI Trait</i>	-0,505**	-0,078	-0,099	0,183	-0,088	0,498**
<i>HADS Gesamt</i>	-0,462**	-0,169	-0,007	-0,051	-0,001	0,418*
<i>Angst</i>	-0,357*	-0,092	-0,092	-0,214	0,015	0,166
<i>Depressivität</i>	-0,418*	-0,180	0,073	0,158	0,010	0,429**

Korrelationsanalyse nach Spearman; es sind die Korrelationskoeffizienten dargestellt;
 * Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

4.3.2.2 hTNF-Gruppe

Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen der hTNF-Gruppe sind in Tabelle 24 dargestellt.

Cortisol: Die Cortisol-Spiegel korrelierten negativ mit der Anspannung ($r(28) = -0,361$, $p = 0,050$).

BDNF: Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen BDNF und der psychischen Belastung.

SLURP-1: Die SLURP-1-Konzentration korrelierte negativ mit dem Stresserleben (PSQ Gesamt: $r(28) = -0,550$, $p = 0,002$), dem Ausmaß an Sorgen ($r(27) = -0,517$, $p = 0,004$) und Anspannung ($r(28) = -0,410$, $p = 0,025$).

Leptin: Es ließen sich negative Korrelationen zwischen Leptin und Stresserleben ($r(23) = -0,653$, $p = 0,000$), Sorgen ($r(23) = -0,479$, $p = 0,015$), Anspannung ($r(23) = -0,651$, $p = 0,000$), Anforderung ($r(23) = -0,484$, $p = 0,014$) gesamter psychischer Beeinträchtigung (HADS Gesamt: $r(23) = -0,521$, $p = 0,008$), Angstempfinden (HADS Angst: $r(23) = -0,402$, $p = 0,046$) und depressiven Symptomen (HADS Depressivität: $r(23) = -0,470$, $p = 0,018$) feststellen. Ein positiver Zusammenhang bestand zwischen Leptin und dem Ausmaß an Freude ($r(23) = 0,500$, $p = 0,011$).

Tabelle 24: Korrelationen zwischen Parametern des neuroendokrinen-immunregulatorischen Netzwerks und psychischer Belastung hTNF-Gruppe

Korrelation	Cortisol	BDNF	SLURP-1	Leptin	Leuko	CRP
<i>hTNF-Gruppe</i>						
<i>SF 12</i>	-0,057	0,137	-0,007	0,198	0,068	0,013
<i>PSQ Gesamt</i>	-0,330	-0,034	-0,550**	-0,653**	0,020	0,327
<i>Sorgen</i>	-0,178	0,042	-0,517**	-0,479*	0,046	0,156
<i>Anspannung</i>	-0,361*	-0,073	-0,410*	-0,651**	-0,066	0,246
<i>Freude</i>	0,366	0,139	0,257	0,500*	-0,100	-0,414*
<i>Anforderung</i>	-0,242	-0,110	-0,512**	-0,484*	-0,023	0,169
<i>STAI State</i>	-0,078	0,072	-0,019	-0,311	-0,053	0,060
<i>STAI Trait</i>	-0,150	0,117	-0,279	-0,254	0,058	0,260
<i>HADS Gesamt</i>	-0,138	0,098	-0,229	-0,521**	0,131	0,355*
<i>Angst</i>	0,023	0,166	-0,218	-0,402*	0,029	0,178
<i>Depressivität</i>	-0,209	-0,081	-0,256	-0,470*	0,156	0,365*

Korrelationsanalyse nach Spearman; es sind die Korrelationskoeffizienten dargestellt;
* Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

CRP: CRP korrelierte negativ mit der Freude ($r(27) = -0,414$, $p = 0,025$). Eine positive Beziehung bestand mit der gesamten psychischen Beeinträchtigung (HADS Gesamt: $r(33) = 0,355$, $p = 0,036$) und depressiven Symptomen (HADS Depressivität: $r(33) = 0,365$, $p = 0,031$).

4.3.3 Korrelationen der Parameter des neuroendokrinen-immunregulatorischen Netzwerkes untereinander

Um Zusammenhänge zwischen den Ausgangskonzentrationen von Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin und CRP und der Produktion der Zytokine zu erfassen, wurden Korrelationsanalysen nach Spearman bzw. eine partielle Korrelationsanalyse für Leptin berechnet.

4.3.3.1 nTNF-Gruppe

Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen der neuroendokrinen-immunregulatorischen Parameter untereinander finden sich für die nTNF-Gruppe in Tabelle 25, 26 und 27. Es ließ sich ein negativer Zusammenhang zwischen SLURP-1 und der IL-4- ($r(35) = -0,384$, $p = 0,019$) und IL-17-Konzentration ($r(35) = -0,434$, $p = 0,007$) nachweisen. SLURP-1 korrelierte positiv mit Leukozyten ($r(35) = 0,366$, $p = 0,026$). Negative Korrelationen konnten zwischen Leukozyten und IL-4 sowie IFN- γ festgestellt werden ($r(35) = -0,372$, $p = 0,024$; $r(35) = -0,334$, $p = 0,043$). CRP korrelierte positiv mit IL-10 und IL-12 (IL-10: $r(35) = 0,334$, $p = 0,044$; IL-12: $r(35) = 0,401$, $p = 0,014$).

Tabelle 25: Korrelationen zwischen Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin, Leukozyten und CRP mit Zytokinen nTNF-Gruppe

Korrelation	IL-1 β	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-10	IL-12	IL-17	IFN- γ	TNF- α	Eotaxin
<u>nTNF-Gruppe</u>											
<i>Cortisol</i>	0,024	0,189	0,204	-0,258	0,124	-0,031	0,035	0,020	0,002	0,006	0,146
<i>BDNF</i>	0,192	-0,301	-0,064	-0,037	0,085	-0,246	-0,252	0,166	-0,148	-0,055	0,114
<i>SLURP-1</i>	-0,132	-0,104	-0,384*	0,029	0,027	-0,160	-0,108	-0,434**	-0,254	-0,090	-0,026
<i>Leptin</i>	-0,100	-0,044	-0,156	0,068	-0,199	-0,065	-0,220	0,076	0,000	-0,011	-0,237
<i>Leuko</i>	0,062	-0,221	-0,372*	-0,188	0,064	-0,321	-0,153	-0,296	-0,334*	-0,183	0,142
<i>CRP</i>	0,221	-0,014	-0,003	0,111	0,271	0,334*	0,401*	0,007	0,008	-0,185	0,175

Korrelationsanalyse nach Spearman; es sind die Korrelationskoeffizienten dargestellt; Leuko = Leukozyten
* Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

Tabelle 26: Korrelationen zwischen Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin, Leukozyten und CRP untereinander nTNF-Gruppe

Korrelation	Cortisol	BDNF	SLURP-1	Leptin	Leuko	CRP
<u>nTNF-Gruppe</u>						
<i>Cortisol</i>		-0,120	-0,023	0,113	-0,074	0,047
<i>BDNF</i>	-0,120		-0,047	0,243	0,109	-0,020
<i>SLURP-1</i>	-0,023	-0,047		-0,143	0,366*	-0,099
<i>Leptin</i>	0,055	0,263	-0,099		-0,002	-0,065
<i>Leuko</i>	-0,074	0,109	0,366*	-0,316		0,114
<i>CRP</i>	0,047	-0,020	-0,099	-0,105	0,114	

Korrelationsanalyse nach Spearman; es sind die Korrelationskoeffizienten dargestellt; Leuko = Leukozyten
 * Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

Es fanden sich jeweils positive Korrelationen zwischen pro- und anti- inflammatorischen Zytokinen in der nTNF-Gruppe (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Korrelationen zwischen den Zytokinen nTNF-Gruppe

Korrelation	IL-1 β	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-10	IL-12	IL-17	IFN- γ	TNF- α	Eotaxin
<u>nTNF-Gruppe</u>											
<i>IL-1β</i>		0,195	0,348*	-0,021	0,860**	0,276	-0,086	-0,079	0,269	0,400*	0,148
<i>IL-2</i>	0,195		0,327*	-0,250	0,249	0,465**	0,147	0,226	-0,057	0,678**	0,024
<i>IL-4</i>	0,348*	0,327*		-0,066	0,329*	0,276	0,040	0,275	0,446**	0,440**	0,224
<i>IL-5</i>	-0,021	-0,250	-0,066		0,022	0,254	0,322	0,142	0,608**	-0,085	-0,305
<i>IL-6</i>	0,860**	0,249	0,329*	0,022		0,345*	-0,026	0,003	0,295	0,368*	0,100
<i>IL-10</i>	0,276	0,465**	0,276	0,254	0,345*		0,617**	0,460**	0,359*	0,298	0,210
<i>IL-12</i>	-0,086	0,147	0,040	0,322	-0,026	0,617**		0,353*	0,249	0,104	0,125
<i>IL-17</i>	-0,079	0,226	0,275	0,142	0,003	0,460**	0,353*		0,190	0,306	-0,039
<i>IFN-γ</i>	0,269	-0,057	0,446**	0,608**	0,295	0,359*	0,249	0,190		0,087	0,014
<i>TNF-α</i>	0,400*	0,678**	0,440**	-0,085	0,368*	0,298	0,104	0,306	0,087		-0,028
<i>Eotaxin</i>	0,148	0,024	0,224	-0,305	0,100	0,210	0,125	-0,039	0,014	-0,028	

Korrelationsanalyse nach Spearman; es sind die Korrelationskoeffizienten dargestellt;
 * Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

4.3.3.2 hTNF-Gruppe

Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen der hTNF-Gruppe sind in Tabelle 28, 29 und 30 veranschaulicht. BDNF korrelierte positiv mit Leukozyten ($r(34) = 0,366$, $p = 0,028$) und Thrombozyten ($r(34) = 0,340$, $p = 0,042$, nicht dargestellt). SLURP-1 korrelierte negativ mit CRP ($r(34) = -0,357$, $p = 0,032$). Leptin korrelierte unter Adjustierung positiv mit IL-2 ($r(30) = 0,438$, $p = 0,011$). Es zeigte sich eine positive Korrelation der Leukozyten mit CRP ($r(34) = 0,377$, $p = 0,023$), IL-1 β ($r(34) = 0,366$, $p = 0,045$), IL-4 ($r(34) = 0,361$, $p = 0,031$), IFN- β ($r(34) = 0,406$, $p = 0,014$) und Eotaxin ($r(34) = 0,352$, $p = 0,035$). CRP korrelierte positiv mit IFN- γ ($r(34) = 0,372$, $p = 0,026$).

Tabelle 28: Korrelationen zwischen Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin, Leukozyten, CRP und Zytokinen hTNF-Gruppe

Korrelation	IL-1 β	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-10	IL-12	IL-17	IFN- γ	TNF- α	Eotaxin
<u>hTNF-Gruppe</u>											
Cortisol	-0,200	-0,134	-0,240	-0,157	-0,069	0,012	-0,046	-0,114	-0,143	-0,216	-0,178
BDNF	0,197	0,214	0,241	0,008	0,169	-0,086	0,100	0,029	0,125	0,111	0,192
SLURP-1	-0,006	-0,168	-0,062	-0,101	-0,024	-0,179	-0,137	-0,173	-0,036	-0,197	-0,087
Leptin	-0,067	0,438*	-0,198	-0,204	-0,126	-0,174	0,177	-0,244	-0,042	0,100	-0,092
Leuko	0,336*	0,081	0,361*	0,160	0,201	0,191	0,298	0,229	0,406*	0,210	0,352*
CRP	0,248	0,288	0,281	0,181	0,120	0,173	0,304	0,255	0,372*	0,326	0,319

Korrelationsanalyse nach Spearman; es sind die Korrelationskoeffizienten dargestellt; Leuko = Leukozyten
* Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

Tabelle 29: Korrelationen zwischen Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin, Leukozyten und CRP untereinander hTNF- Gruppe

Korrelation	Cortisol	BDNF	SLURP-1	Leptin	Leuko	CRP
<u>hTNF-Gruppe</u>						
Cortisol		0,022	-0,088	0,047	-0,234	-0,064
BDNF	0,022		0,069	-0,198	0,366*	0,306
SLURP-1	-0,088	0,069		-0,112	-0,182	-0,357*
Leptin	0,047	-0,198	-0,091		-0,033	-0,223
Leuko	-0,234	0,366*	-0,182	-0,059		0,377*
CRP	-0,064	0,306	-0,357*	-0,223	0,377*	

Korrelationsanalyse nach Spearman; es sind die Korrelationskoeffizienten dargestellt; Leuko = Leukozyten
* Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

Es fanden sich jeweils positive Korrelationen zwischen pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Korrelationen zwischen den Zytokinen hTNF-Gruppe

Korrelation	IL-1 β	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-10	IL-12	IL-17	IFN- γ	TNF- α	Eotaxin
<i>hTNF-Gruppe</i>											
<i>IL-1β</i>		0,407*	0,780**	0,148	0,741**	0,534**	0,178	0,495**	0,843**	0,537**	0,833**
<i>IL-2</i>	0,407*		0,628**	0,254	0,360*	0,612**	0,360*	0,689**	0,534**	0,730**	0,497**
<i>IL-4</i>	0,780**	0,628**		0,295	0,702**	0,711**	0,290	0,669**	0,901**	0,725**	0,918**
<i>IL-5</i>	0,148	0,254	0,295		0,028	0,236	0,282	0,425**	0,285	0,233	0,316
<i>IL-6</i>	0,741**	0,360*	0,702**	0,028		0,538**	-0,067	0,383*	0,697**	0,375*	0,682**
<i>IL-10</i>	0,534**	0,612**	0,711**	0,236	0,538**		0,218	0,806**	0,684**	0,594**	0,646**
<i>IL-12p70</i>	0,178	0,360*	0,290	0,282	-0,067	0,218		0,367*	0,292	0,460**	0,265
<i>IL-17A</i>	0,495**	0,689**	0,669**	0,425**	0,383*	0,806**	0,367*		0,657**	0,729**	0,630**
<i>IFN-γ</i>	0,843**	0,534**	0,901**	0,285	0,697**	0,684**	0,292	0,657**		0,673**	0,922**
<i>TNF-α</i>	0,537**	0,730**	0,725**	0,233	0,375*	0,594**	0,460**	0,729**	0,673**		0,590**
<i>Eotaxin</i>	0,833**	0,497**	0,918**	0,316	0,682**	0,646**	0,265	0,630**	0,922**	0,590**	

Korrelationsanalyse nach Spearman; es sind die Korrelationskoeffizienten dargestellt;

* Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

4.4 Veränderungen neuroendokrin-immunregulatorischer Parameter und psychischer Belastung über den Zeitraum der psychosomatischen Komplextherapie

4.4.1 Veränderungen der Zytokin-Konzentrationen

Zur Erfassung möglicher Veränderungen des Zytokinprofils beider Gruppen wurden die Zytokin-Konzentrationen vor und nach der Behandlung mittels Wilcoxon-Test für beide Gruppen separat verglichen.

4.4.1.1 nTNF-Gruppe

Es ließ sich ein signifikanter Anstieg von IL-1 β , IL-4, IL-6 und IL-17A über den Zeitraum der Behandlung feststellen. Bei IL-5, IFN- γ , TNF- α und Eotaxin konnte eine Tendenz

eines Anstiegs verzeichnet werden. IL-2-, IL-10- und IL-12- Produktion sowie die IFN γ /IL-10-Ratio unterschieden sich nicht signifikant (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Veränderungen der Zytokin-Konzentrationen nTNF-Gruppe

Zytokine	T1 (n = 37)		T2 (n = 37)		Wert	p ^a
	MW \pm SD	Median	MW \pm SD	Median		
<u>nTNF-Gruppe</u>						
<i>IL-1β</i>	2,40 \pm 3,08	1,52	34,29 \pm 119,83	2,78	Z -3,055	0,002
<i>IL-2</i>	2,14 \pm 2,73	1,27	3,48 \pm 5,48	1,17	Z -0,981	0,327
<i>IL-4</i>	0,04 \pm 0,12	0,00	0,46 \pm 0,12	0,02	Z -2,576	0,010
<i>IL-5</i>	0,64 \pm 0,63	0,24	0,91 \pm 1,01	0,24	Z -2,038	<u>0,042</u>
<i>IL-6</i>	51,69 \pm 120,81	16,5	1139,04 \pm 3933,74	35,94	Z -2,980	0,003
<i>IL-10</i>	1,36 \pm 0,90	1,23	3,93 \pm 10,97	1,20	Z -1,438	0,151
<i>IL-12p70</i>	2,21 \pm 2,11	1,49	2,89 \pm 2,88	2,12	Z -1,573	0,116
<i>IL-17A</i>	1,47 \pm 3,42	0,05	5,41 \pm 12,91	0,21	Z -2,826	0,005
<i>IFN-γ</i>	4,08 \pm 5,96	0,93	27,06 \pm 72,95	3,75	Z -2,015	<u>0,044</u>
<i>TNF-α</i>	13,94 \pm 7,54	13,11	148,69 \pm 657,27	16,7	Z -2,255	<u>0,024</u>
<i>Eotaxin</i>	1,14 \pm 1,54	0,19	4,34 \pm 7,76	2,66	Z -2,253	<u>0,024</u>
<i>IFN-γ/IL-10</i>	4,05 \pm 6,84	2,12	7,08 \pm 9,62	2,69	Z -1,637	0,102

^a Wilcoxon-Test; alle Konzentrationen sind in pg/ml angegeben; α -Niveau nach Bonferroni adjustiert $\alpha = 0,0125$

4.4.1.2 hTNF-Gruppe

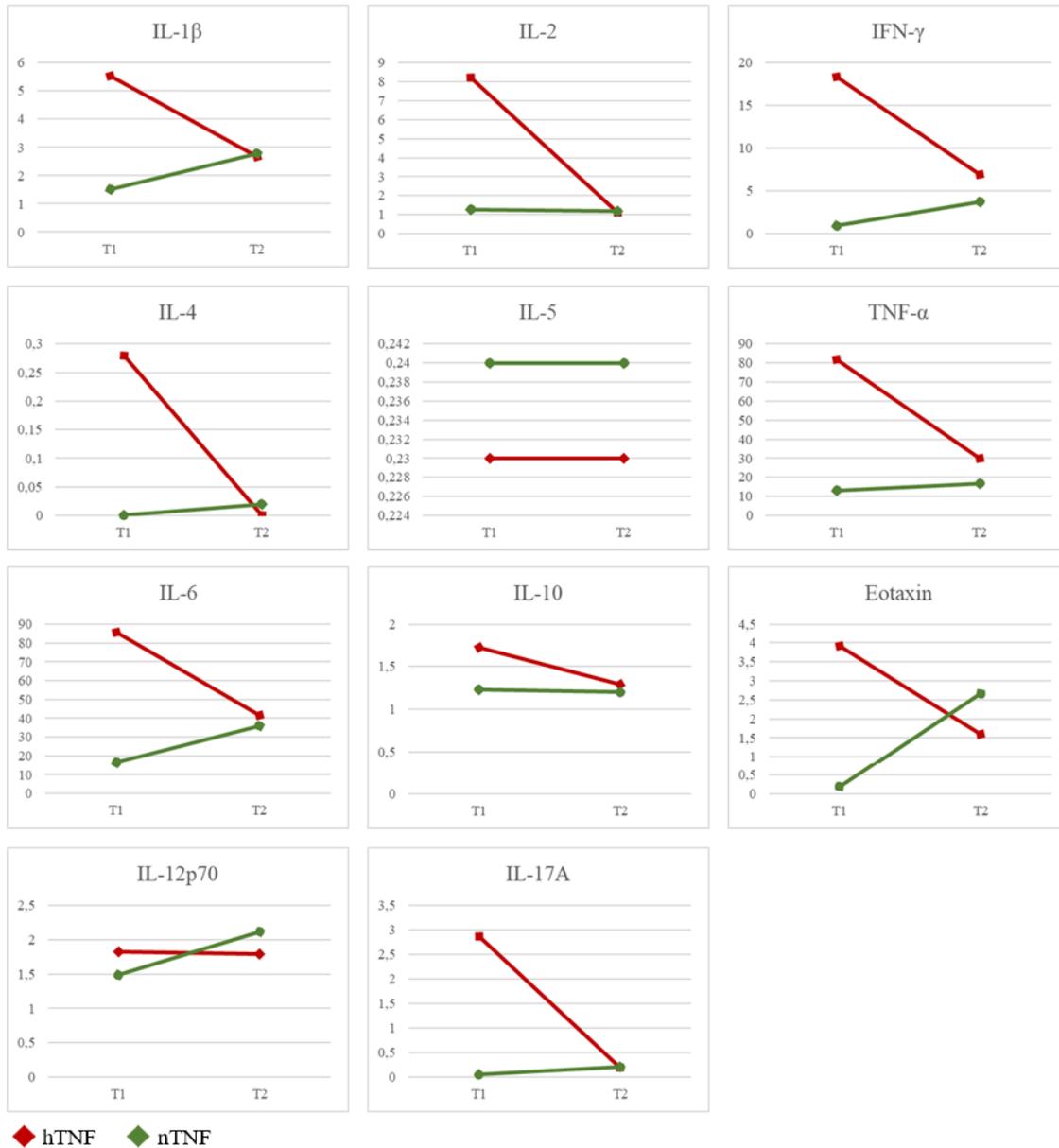
In der hTNF-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Abfall von, IL-2, IL-4, IFN- γ , TNF- α , und der IFN- γ /IL-10-Ratio. Hinsichtlich der IL-1 β -, IL-6-, IL-10-, IL-17A- und Eotaxin-Konzentration zeigte sich die Tendenz einer Abnahme. Die Konzentrationen von IL-5 und IL-12 veränderten sich nicht über den Zeitraum der psychosomatischen Komplexbehandlung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 32 veranschaulicht.

Tabelle 32: Veränderungen der Zytokin-Konzentrationen hTNF-Gruppe

Zytokine	T1		T2		Wert	p ^a
	MW \pm SD	Median	MW \pm SD	Median		
<u>hTNF-Gruppe</u>						
<i>IL-1β</i>	44,99 \pm 114,05	5,53	22,7 \pm 91,07	2,66	Z -2,404	<u>0,016</u>
<i>IL-2</i>	14,63 \pm 22,39	8,23	4,11 \pm 5,26	1,10	Z -3,731	0,000
<i>IL-4</i>	0,90 \pm 1,37	0,28	0,33 \pm 0,9	0,00	Z -2,691	0,007
<i>IL-5</i>	1,02 \pm 1,62	0,23	0,93 \pm 2,01	0,23	Z -0,224	0,823
<i>IL-6</i>	1371,99 \pm 3171,64	85,67	1011,31 \pm 3636,72	41,61	Z -2,278	<u>0,023</u>
<i>IL-10</i>	9,16 \pm 24,83	1,72	3,65 \pm 8,40	1,29	Z -2,419	<u>0,016</u>
<i>IL-12p70</i>	3,92 \pm 5,36	1,83	2,61 \pm 2,01	1,79	Z -1,163	0,245
<i>IL-17A</i>	9,64 \pm 13,60	2,87	4,59 \pm 11,07	0,20	Z -2,091	<u>0,037</u>
<i>IFN-γ</i>	56,00 \pm 78,23	18,39	20,59 \pm 53,70	6,91	Z -3,140	0,002
<i>TNF-α</i>	282,47 \pm 488,33	82,01	83,59 \pm 188,68	30,10	Z -3,315	0,001
<i>Eotaxin</i>	7,02 \pm 8,13	3,91	3,34 \pm 5,74	1,59	Z -2,359	<u>0,018</u>
<i>IFN-γ/IL-10</i>	14,85 \pm 16,88	9,51	6,22 \pm 8,05	3,35	Z -2,765	0,006

^a Wilcoxon-Test; alle Konzentrationen sind in pg/ml angegeben; α -Niveau nach Bonferroni adjustiert $\alpha = 0,0125$

Die Veränderungen der Zytokin-Produktion beider Gruppen über den Zeitraum der Komplextherapie wurden zur besseren Veranschaulichung mithilfe der Mediane graphisch in Abbildung 2 dargestellt.



Alle Konzentrationen sind in pg/ml angegeben

Abbildung 2: Darstellung der Veränderungen anhand der Mediane der Zytokin-Konzentrationen beider Gruppen

4.4.2 Veränderungen der Cortisol-, BDNF-, SLURP-1-, Leptin- und CRP-Konzentrationen

Zur Detektion möglicher Veränderungen von Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin und CRP beider Gruppen wurden die Konzentrationen vor und nach der Behandlung in Abhängigkeit der Normalverteilung mittels Wilcoxon-Test oder T-Test für verbundene Stichproben für beide Gruppen separat verglichen.

4.4.2.1 nTNF-Gruppe

Es konnten keine signifikanten Veränderungen von BDNF, SLURP-1, Cortisol und CRP über den Zeitraum der psychosomatischen Komplexbehandlung festgestellt werden. Es zeigte sich die Tendenz einer Zunahme der Leptin-Spiegel. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 33.

Tabelle 33: Veränderungen der Konzentrationen von Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin und CRP nTNF-Gruppe

Parameter	T1		T2		Wert	p ^a
	MW ± SD	Median	MW ± SD	Median		
<u>nTNF-Gruppe</u>						
<i>Cortisol</i>	16,64 ± 4,95	15,80	16,76 ± 5,22	17,00	T -0,170	0,866 ^a
<i>BDNF</i>	41,40 ± 16,00	41,07	39,65 ± 18,33	38,51	T 1,039	0,306 ^a
<i>SLURP-1</i>	9,36 ± 5,39	8,10	9,58 ± 7,07	7,27	Z -1,064	0,288 ^b
<i>Leptin</i>	12,84 ± 14,72	6,59	13,59 ± 13,08	7,76	Z -2,074	<u>0,038</u> ^b
<i>Cortisol</i>	16,64 ± 4,95	15,80	16,76 ± 5,22	17,00	T -0,170	0,866 ^a
<i>CRP</i>	1,15 ± 1,66	0,56	1,27 ± 1,80	0,66	Z -0,671	0,502 ^b

^a T-Test verbundene Stichproben; ^b Wilcoxon-Test, BDNF, SLURP-1, Leptin: ng/ml; Cortisol: µg/dl, CRP: mg/dl; α-Niveau nach Bonferroni adjustiert α = 0,0125

4.4.2.2 hTNF-Gruppe

Die Cortisol- und BDNF-Spiegel stiegen signifikant nach der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert an. Zudem zeigte sich die Tendenz einer Zunahme der SLURP-1-Spiegel. Es gab keinen Unterschied der Leptin- und CRP-Konzentration.

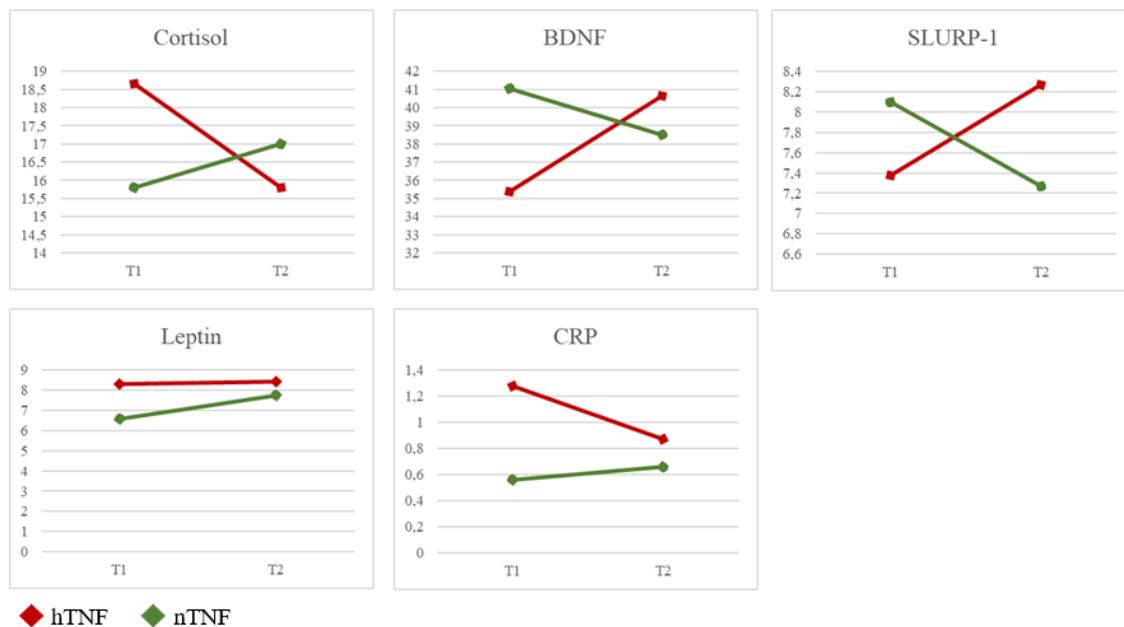
Die Ergebnisse sind in Tabelle 34 veranschaulicht.

Tabelle 34: Veränderungen der Konzentrationen von Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin und CRP hTNF-Gruppe

Parameter	T1		T2		Wert	p ^a
<u>h-TNF-Gruppe</u>	MW ± SD	Median	MW ± SD	Median		
<i>Cortisol</i>	18,36 ± 5,49	18,65	16,24 ± 5,80	15,80	T 2,847	0,007^a
<i>BDNF</i>	38,22 ± 15,07	35,37	41,98 ± 15,53	40,64	T -2,945	0,006^a
<i>SLURP-1</i>	8,35 ± 6,66	7,38	9,16 ± 5,28	8,27	Z -2,027	<u>0,043^b</u>
<i>Leptin</i>	10,93 ± 8,40	8,31	11,34 ± 8,61	8,42	Z -0,737	0,461 ^b
<i>CRP</i>	2,16 ± 3,00	1,28	2,13 ± 3,97	0,87	Z -1,144	0,253 ^b

^a T-Test verbundene Stichproben; ^b Wilcoxon-Test, BDNF, SLURP-1, Leptin: ng/ml; Cortisol: µg/dl, CRP: mg/dl; α-Niveau nach Bonferroni adjustiert α = 0,0125

Die Veränderungen der Konzentrationen von Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin und CRP beider Gruppen über den Zeitraum der Komplextherapie wurden mithilfe der Mediane zur besseren Veranschaulichung graphisch in Abbildung 3 dargestellt.



BDNF, SLURP-1 und Leptin in ng/ml; Cortisol in µg/dl, CRP in mg/d

Abbildung 3: Darstellung der Veränderungen anhand der Mediane der Cortisol-, BDNF-, SLURP-1-, Leptin- und CRP-Konzentrationen

4.4.3 Entwicklung der psychischen Belastung

Um das Ansprechen der Patienten beider Gruppen auf die Therapie im Sinne einer möglichen Reduktion der psychischen Belastung zu untersuchen, wurden die Fragebögen-Scores vor und nach der Behandlung mittels Wilcoxon-Tests verglichen. Die Lebensqualität (SF 12), die Gesamt-Stresswahrnehmung (PSQ Gesamt), die Wahrnehmung von Sorgen, Anspannung und Anforderung, das Angstempfinden, (STAI, HADS A), die allgemeine psychische Beeinträchtigung (HADS-Gesamtscore) und die Depressivität (HADS D) nahmen in beiden Gruppen signifikant ab. In beiden Gruppen zeigte sich darüber hinaus ein signifikanter Anstieg der Freude. Die Ergebnisse sind in Tabelle 35 und Tabelle 36 dargestellt.

Tabelle 35: Veränderungen der psychischen Belastung nTNF-Gruppe

Fragebögen	T1			T2			Wert	p
	MW ± SD	Median	N	MW ± SD	Median	N		
<i>nTNF-Gruppe</i>								
<i>SF 12</i>	35,90 ± 5,67	35,76	36	39,63 ± 6,79	39,35	35	Z -2,624	0,009^a
<i>PSQ Gesamt</i>	64,90 ± 15,87	67,50	32	46,11 ± 19,45	50,00	36	Z -4,434	0,000^a
<i>Sorgen</i>	65,00 ± 24,19	66,67	32	45,74 ± 24,54	50,00	36	Z -3,931	0,000^a
<i>Anspannung</i>	73,33 ± 17,19	73,33	32	47,78 ± 22,68	50,00	36	Z -4,654	0,000^a
<i>Freude</i>	28,33 ± 18,16	30,00	32	42,22 ± 24,94	43,33	36	T -3,025	0,005^b
<i>Anforderung</i>	49,58 ± 24,59	53,33	32	33,15 ± 17,85	33,33	36	Z -3,466	0,001^a
<i>STAI State</i>	54,62 ± 11,07	54,50	32	45,92 ± 14,99	45,00	36	T 3,983	0,000^b
<i>STAI Trait</i>	58,22 ± 8,32	59,50	32	48,29 ± 11,11	50,00	35	T 5,153	0,000^b
<i>HADS Gesamt</i>	22,74 ± 6,31	21,00	35	15,38 ± 8,00	16,00	37	Z -4,275	0,000^a
<i>Angst</i>	10,94 ± 4,04	10,00	36	7,46 ± 3,74	7,00	37	Z -3,948	0,000^a
<i>Depressivität</i>	11,78 ± 3,91	12,00	36	7,92 ± 5,04	8,00	37	Z -4,387	0,000^a

^a Wilcoxon-Test; ^b T-Test für abhängige Stichproben; α -Niveau nach Bonferroni adjustiert $\alpha = 0,0125$

Tabelle 36: Veränderungen der psychischen Belastung hTNF-Gruppe

Fragebögen	T1			T2			Wert	p
	MW ± SD	Median	N	MW ± SD	Median	N		
<i>hTNF-Gruppe</i>								
<i>SF 12</i>	35,70 ± 5,51	35,26	33	42,65 ± 8,55	45,51	33	Z -3,41	0,001^a
<i>PSQ Gesamt</i>	67,06 ± 20,17	74,17	30	41,31 ± 22,03	43,33	35	Z -4,392	0,000^a
<i>Sorgen</i>	65,29 ± 26,33	73,33	29	38,10 ± 27,80	33,33	35	Z -3,577	0,000^a
<i>Anspannung</i>	72,89 ± 25,31	76,67	30	46,10 ± 24,75	46,67	35	Z -4,049	0,000^a
<i>Freude</i>	23,68 ± 19,81	20,00	29	52,57 ± 24,08	46,67	35	T -5,449	0,000^b
<i>Anforderung</i>	55,11 ± 25,31	60,00	30	33,62 ± 23,66	26,67	35	Z -3,852	0,000^a
<i>STAI State</i>	55,90 ± 11,92	57,00	29	42,43 ± 14,40	38,00	35	T 5,712	0,000^b
<i>STAI Trait</i>	58,28 ± 10,80	58,00	29	45,46 ± 11,86	44,00	35	T 5,460	0,000^b
<i>HADS Gesamt</i>	22,91 ± 7,26	24,00	35	12,56 ± 8,83	11,00	34	Z -4,792	0,000^a
<i>Angst</i>	11,31 ± 4,40	11,00	35	6,86 ± 4,78	6,00	35	Z -4,766	0,000^a
<i>Depressivität</i>	11,60 ± 4,31	11,00	35	5,76 ± 4,65	5,00	34	Z -4,696	0,000^a

^a Wilcoxon-Test; ^b T-Test für abhängige Stichproben; α -Niveau nach Bonferroni adjustiert $\alpha = 0,0125$

4.5 Vergleich neuroendokrin-immunregulatorischer Parameter nach der psychosomatischen Komplextherapie und des Therapie-Outcome beider Gruppen

4.5.1 Gegenüberstellung der Zytokin-Konzentrationen nach beendeter Behandlung

Um potenzielle Unterschiede der Zytokin-Produktion nach beendeter Therapie zu erfassen, wurden die Zytokin-Konzentrationen beider Gruppen zum Zeitpunkt T2 mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Im Vergleich der Zytokin-Level beider Gruppen nach der Behandlung zeigte sich bei keinem der gemessenen Zytokine sowie der TH1/TH2-Ratio ein signifikanter Unterschied. Die Ergebnisse sind tabellarisch in Tabelle 37 dargestellt.

Tabelle 37: Darstellung der Zytokin-Konzentrationen nach beendeter Behandlung (T2)

Zytokine	nTNF-Gruppe (n =37)		hTNF-Gruppe (n = 36)		Wert	p ^a
	MW ± SD	Median	MW ± SD	Median		
<u>T2</u>						
<i>IL-1β</i>	34,29 ± 119,83	2,78	22,7 ± 91,07	2,66	Z -0,160	0,873
<i>IL-2</i>	3,48 ± 5,48	1,17	4,11 ± 5,26	1,10	Z -0,490	0,624
<i>IL-4</i>	0,46 ± 1,23	0,02	0,33 ± 0,90	0,00	Z -0,500	0,617
<i>IL-5</i>	0,91 ± 1,01	0,23	0,93 ± 2,01	0,23	Z -0,954	0,340
<i>IL-6</i>	1139,04 ± 3933,74	35,94	1011,31 ± 3636,72	41,61	Z -0,309	0,757
<i>IL-10</i>	3,93 ± 10,97	1,20	3,65 ± 8,40	1,29	Z -0,453	0,651
<i>IL-12</i>	2,89 ± 2,88	2,12	2,61 ± 2,01	1,79	Z -0,166	0,869
<i>IL-17A</i>	5,41 ± 12,91	0,20	4,59 ± 11,07	0,20	Z -0,012	0,991
<i>IFN-γ</i>	27,06 ± 72,95	3,75	20,59 ± 53,70	6,91	Z -0,147	0,883
<i>TNF-α</i>	148,69 ± 657,27	16,7	83,59 ± 188,68	30,10	Z -1,495	0,135
<i>Eotaxin</i>	4,34 ± 7,76	2,66	3,34 ± 5,74	1,59	Z -0,559	0,576
<i>IFN-γ/IL-10</i>	7,08 ± 9,62	2,69	6,22 ± 8,05	3,35	Z -0,127	0,899

^a Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben, alle Konzentrationen sind in pg/ml angegeben;
α-Niveau nach Bonferroni adjustiert α = 0,0125

4.5.2 Gegenüberstellung der Cortisol-, BDNF-, SLURP-1-, Leptin und CRP-Konzentrationen nach beendeter Therapie

Um potenzielle Unterschiede von Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin und CRP nach beendeter Therapie zu erfassen, wurden die Konzentrationen beider Gruppen zum Zeitpunkt T2 in Abhängigkeit der Normalverteilung mit dem Mann-Whitney-U-Test oder T-Test für unverbundene Stichproben verglichen. Dabei konnten bei keinem der

Parameter nach Beendigung der Therapie Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen festgestellt werden (siehe Tabelle 38).

Tabelle 38: Darstellung der Cortisol-, BDNF-, SLURP-1-, Leptin- und CRP-Spiegel nach beendeter Behandlung (T2)

Parameter	nTNF-Gruppe (n = 37)		hTNF-Gruppe (n = 36)		Wert	p ^a
	MW ± SD	Median	MW ± SD	Median		
T2						
<i>Cortisol</i>	16,76 ± 5,22	17,00	16,24 ± 5,80	15,80	T 0,403	0,689 ^a
<i>BDNF</i>	39,65 ± 18,33	38,51	41,98 ± 15,53	40,64	T 0,583	0,562 ^a
<i>SLURP-1</i>	09,58 ± 07,07	7,27	09,16 ± 05,28	8,27	Z -0,232	0,817 ^b
<i>Leptin</i>	13,59 ± 13,08	7,76	11,34 ± 08,61	8,42	Z -0,254	0,800 ^b
<i>CRP</i>	1,27 ± 1,80	0,66	2,13 ± 3,97	0,87	Z -1,297	0,195 ^b

^a T-Test für unverbundene Stichproben; ^b Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben; BDNF, SLURP-1, Leptin: ng/ml; Cortisol: µg/dl, CRP: mg/dl; α-Niveau nach Bonferroni adjustiert α = 0,0125

4.5.3 Gegenüberstellung des Therapie-Outcome beider Gruppen

Zur Identifizierung möglicher Unterschiede hinsichtlich des Therapie-Outcome nach psychosomatischer Behandlung bei Patienten mit niedriger im Vergleich zu hoher TNF-α-Produktion wurden die Fragebögen-Scores zum Zeitpunkt T2 mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Dabei zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test in der hTNF-Gruppe die Tendenz eines besseres Therapie-Ergebnis bezüglich der allgemeinen psychischen Beeinträchtigung (HADS Gesamtscore) und der Depressivität (HADS Depressivität). Bei den anderen Fragebögen-Scores konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 39 präsentiert.

Tabelle 39: Darstellung der psychischen Belastung anhand der Selbstbeurteilungs-Fragebögen nach beendeter Behandlung (T2)

Fragebögen	nTNF-Gruppe			hTNF-Gruppe			Wert	p ^a
	MW ± SD	Median	N	MW ± SD	Median	N		
T2								
<i>SF 12</i>	39,63 ± 6,79	39,35	35	42,65 ± 8,55	45,51	33	Z -1,607	0,108 ^a
<i>PSQ Gesamt</i>	46,11 ± 19,45	50,00	36	41,31 ± 22,03	43,33	35	Z -1,151	0,250 ^a
<i>Sorgen</i>	45,74 ± 24,54	50,00	36	38,10 ± 27,80	33,33	35	Z -1,258	0,205 ^a
<i>Anspannung</i>	47,78 ± 22,68	50,00	36	46,10 ± 24,75	46,67	35	Z -0,451	0,652 ^a
<i>Freude</i>	42,22 ± 24,94	43,33	36	52,57 ± 24,08	46,67	35	T -1,778	0,080 ^b
<i>Anforderung</i>	33,15 ± 17,85	33,33	36	33,62 ± 23,66	26,67	35	Z -0,394	0,964 ^a
<i>STAI State</i>	45,92 ± 14,99	45,00	36	42,43 ± 14,40	38,00	35	T 0,999	0,321 ^b
<i>STAI Trait</i>	48,29 ± 11,11	50,00	35	45,46 ± 11,86	44,00	35	T 1,030	0,307 ^b
<i>HADS Gesamt</i>	15,38 ± 8,00	16,00	37	12,56 ± 8,83	11,00	34	Z -2,116	0,034 ^a
<i>Angst</i>	7,46 ± 3,74	7,00	37	6,86 ± 4,78	6,00	35	Z -1,029	0,303 ^a
<i>Depressivität</i>	7,92 ± 5,04	8,00	37	5,76 ± 4,65	5,00	34	Z -2,020	0,043 ^a

^a Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben; ^b T-Test für unverbundene Stichproben; α-Niveau nach Bonferroni adjustiert α = 0,0125

Um das Therapie-Outcome unter Berücksichtigung der Adjustierung von Alter, BMI, Geschlecht und Antidepressiva-Einnahme zum Zeitpunkt T1 zwischen beiden Gruppen zu vergleichen, wurden für jeden Fragebogen-Score mehrere Regressionsmodelle berechnet.

In Modell 1 wurde allein der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf den jeweiligen Fragebogen-Score zum Zeitpunkt T2 untersucht. Dem Modell 2 wurden die Confounder Alter, Geschlecht und BMI hinzugefügt. In Modell 3 wurde zusätzlich die Variable Antidepressiva-Einnahme zum Zeitpunkt T1 aufgenommen. Der Übersicht halber werden nur die signifikanten Ergebnisse dargestellt.

Die in Tabelle 40 dargestellten Modelle repräsentieren den Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die Depressivität nach erfolgter Komplexbehandlung. Den Modellen ist zu entnehmen, dass unter Adjustierung aller Confounder ein signifikant niedriger HADS-D-Score in der hTNF-Gruppe zu verzeichnen ist ($F(66,5) = 1,569$, p (Gruppe) = 0,041). Das Modell 3 konnte insgesamt 11,4 % der Varianz von HADS D zum Zeitpunkt T2 erklären.

Tabelle 40: Vergleich der Depressivität zum Zeitpunkt T2 beider Gruppen

Aufgenommene Variablen	Modell 1 (Beta)	Modell 2 (Beta)	Modell 3 (Beta)
Gruppe	-0,219	-0,211	-0,259*
Alter		0,007	-0,104
Geschlecht		0,110	0,085
BMI		0,064	0,177
Antidepressiva			0,141
Freiheitsgrade	70	70	66
R2	0,048	0,063	0,114

Multivariate Regression: Abhängige Variable HADS D T2

* Ergebnis ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Ergebnis ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

Tabelle 41 beinhaltet die Regressionsmodelle anhand derer der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die PSQ-Subskala Freude berechnet wurde. Dabei zeigte sich unter Adjustierung aller Confounder, dass Patienten der hTNF-Gruppe nach der erfolgten Therapie mehr Freude empfanden als in der Vergleichsgruppe ($F(66,5) = 1,245$, p (Gruppe) = 0,041). Das Modell 3 konnte insgesamt 9,3 % der Varianz vom PSQ-Freude-Score zum Zeitpunkt T2 erklären.

Tabelle 41: Vergleich der Freude zum Zeitpunkt T2 beider Gruppen

Aufgenommene Variablen	Modell 1 (Beta)	Modell 2 (Beta)	Modell 3 (Beta)
Gruppenzugehörigkeit	0,209	0,212	0,262*
Alter		-0,022	0,094
Geschlecht		-0,058	-0,011
BMI		0,072	-0,061
Antidepressiva			-0,189
Freiheitsgrade	70	70	66
R2	0,044	0,052	0,093

Multivariate Regression: Abhängige Variable PSQ Freude T2

* Ergebnis ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Ergebnis ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

4.6 Einfluss immunregulatorischer Parameter auf das Therapie-Outcome

Um den Einfluss immunregulatorischer Parameter auf das Therapie-Outcome zu untersuchen, wurden multiple Regressionsanalysen exemplarisch für die Lebensqualität, Depressivität und Freude durchgeführt. Dabei wurden unter Berücksichtigung möglicher Confounding-Effekte jeweils 4 Modelle berechnet. Im ersten Modell wurde der Einfluss des jeweiligen Parameters auf die abhängige Variable untersucht. In Modell 2 wurde zusätzlich die Variable Gruppe mit in die Berechnung aufgenommen. In Modell 3 und 4 wurden die Confounder Alter, Geschlecht, BMI und Antidepressiva zum Zeitpunkt T1 hinzugefügt. Im Folgenden sind die aussagekräftigen Ergebnisse dargestellt.

4.6.1 Einfluss immunregulatorischer Parameter auf das Outcome der Lebensqualität

4.6.1.1 Einfluss immunregulatorischer Parameter zum Zeitpunkt T1 auf Δ SF12

Betrachtet wurde die Beziehung zwischen der IL-6-Ausgangskonzentration und der Veränderung des SF12 über den Zeitraum der Behandlung. Die Höhe von IL-6 wirkte sich positiv auf Δ SF12 aus ($F(1,64) = 6,370$, $p = 0,014$). Je höher die Ausgangskonzentration von IL-6 war, desto mehr stieg die Lebensqualität nach der Komplexbehandlung an. Durch Modell 1 konnten 9,2 % der Varianz der abhängigen Variable erklärt werden. In Modell 3 ließ sich nach Adjustierung für Gruppe, Alter, BMI und Geschlecht keine signifikante positive Beziehung zwischen IL-6 und Δ SF12 mehr nachweisen. Allerdings konnte erneut ein signifikantes Ergebnis unter Hinzunahme der

Variable Antidepressiva beobachtet werden. Daher ist von keinem höhergradigen Confounding-Effekt auszugehen. Die Modelle sind in Tabelle 42 dargestellt.

Tabelle 42: Einfluss von IL-6 auf die Veränderung des SF12 über den Zeitraum der Behandlung

Aufgenommene Variablen	Modell 1 (Beta)	Modell 2 (Beta)	Modell 3 (Beta)	Modell 4 (Beta)
IL-6	0,303*	0,265*	0,258	0,277*
Gruppe		0,130	0,136	0,126
Alter			-0,016	-0,022
Geschlecht			-0,032	0,012
BMI			-0,105	-0,060
Antidepressiva				-0,129
Freiheitsgrade	64	64	64	60
R ²	0,092	0,107	0,119	0,120

Multivariate Regression: Abhängige Variable Δ SF12

* Ergebnis ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Ergebnis ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

4.6.1.2 Einfluss der Veränderung immunregulatorischer Parameter auf Δ SF12

Die entsprechenden Modelle finden sich in Tabelle 43 und Tabelle 44. Wie tabellarisch dargestellt, zeigte sich auch nach Kontrolle der Confounder ein signifikant negativer Einfluss sowohl der Veränderungen der IL-6- Konzentration ($F(1,64) = 6,074$, $p = 0,016$) als auch der IL-10-Konzentration ($F(1, 64) = 7,081$, $p = 0,01$) über den Zeitraum der Therapie auf das Outcome der Lebensqualität. Demnach war das Outcome hinsichtlich der Lebensqualität umso besser, je mehr die Zytokinkonzentration über den Zeitraum der Behandlung abnahm. Durch IL-6 ließen sich 8,8 % der Varianz und durch IL-10 10,1% von Δ SF12 erklären.

Tabelle 43: Einfluss der Veränderung von IL-6 auf Δ SF12

Aufgenommene Variablen	Modell 1 (Beta)	Modell 2 (Beta)	Modell 3 (Beta)	Modell 4 (Beta)
Δ IL-6	-0,297*	-0,271*	-0,274*	-0,273*
Gruppe		0,165	0,157	0,146
Alter			0,031	0,021
Geschlecht			-0,089	-0,063
BMI			-0,110	-0,074
Antidepressiva				-0,084
Freiheitsgrade	64	64	64	60
R ²	0,088	0,115	0,132	0,121

Multivariate Regression: Abhängige Variable Δ SF12

* Ergebnis ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Ergebnis ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

Tabelle 44: Einfluss der Veränderung von IL-10 auf $\Delta SF12$

Aufgenommene Variablen	Modell 1 (Beta)	Modell 2 (Beta)	Modell 3 (Beta)	Modell 4 (Beta)
$\Delta IL-10$	-0,318**	-0,286*	-0,283*	-0,305*
Gruppe		0,146	0,148	0,136
Alter			-0,011	-0,020
Geschlecht			-0,084	-0,043
BMI			-0,097	-0,046
Antidepressiva				-0,128
Freiheitsgrade	64	64	64	60
R ²	0,101	0,121	0,136	0,138

Multivariate Regression: Abhängige Variable $\Delta SF12$

*Ergebnis ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Ergebnis ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

4.6.2 Einfluss immunregulatorischer Parameter auf das Outcome der Depressivität

4.6.2.1 Einfluss immunregulatorischer Parameter zum Zeitpunkt T1 auf $\Delta HADS$ D

Die entsprechenden Modelle finden sich in Tabelle 45 und Tabelle 46. Die Prädiktoren IL-10 ($F(1,68) = 7,014$, $p = 0,01$) und IFN- γ ($F(1,68) = 7,365$, $p = 0,08$) zeigten beide einen signifikant negativen Einfluss auf $\Delta HADS$ D. Je höher die Ausgangskonzentrationen waren, desto mehr nahm die Depressivität nach erfolgter Behandlung ab.

IL-10 konnte 9,5 % und IFN- γ 9,9 % der Varianz der abhängigen Variable erklären.

Tabelle 45: Einfluss von IL-10 auf $\Delta HADS-D$

Aufgenommene Variablen	Modell 1 (Beta)	Modell 2 (Beta)	Modell 3 (Beta)	Modell 4 (Beta)
IL-10	-0,308**	-0,280*	-0,313**	-0,311*
Gruppe		-0,137	-0,156	-0,175
Alter			0,157	0,126
Geschlecht			0,079	0,127
BMI			-0,293**	-0,163
Antidepressiva				-0,102
Freiheitsgrade	0,095	0,113	68	64
R ²	68	68	0,197	0,189

Multivariate Regression: Abhängige Variable $\Delta HADS$ D

*Ergebnis ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Ergebnis ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

Tabelle 46: Einfluss von IFN- γ auf Δ HADS-D

Aufgenommene Variablen	Modell 1 (Beta)	Modell 2 (Beta)	Modell 3 (Beta)	Modell 4 (Beta)
IFN- γ	-0,315**	-0,284*	-0,333*	-0,321*
Gruppe		-0,070	-0,088	-0,114
Alter			0,204	0,171
Geschlecht			0,037	0,076
BMI			-0,290*	-0,167
Antidepressiva				-0,076
Freiheitsgrade	68	68	68	64
R ²	0,099	0,103	0,188	0,173

Multivariate Regression: Abhängige Variable Δ HADS D

* Ergebnis ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Ergebnis ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

4.6.2.2 Einfluss der Veränderung immunregulatorischer Parameter auf Δ HADS

D

Es zeigte sich ein positiver Einfluss der IL-10-Veränderung auf die Veränderungen des HADS D, welcher auch nach Adjustierung möglicher Confounder signifikant blieb (siehe Tabelle 47). Das Modell zeigte, dass je mehr die IL-10-Konzentration über den Zeitraum der Therapie abfiel, desto positiver fiel das Outcome hinsichtlich depressiver Symptome aus ($F(1,68) = 7,682, p = 0,007$). Durch Δ IL-10 konnten 10,3% der Varianz von Δ HADS D erklärt werden.

Tabelle 47: Einfluss der Veränderung von IL-10 auf Δ HADS-D

Aufgenommene Variablen	Modell 1 (Beta)	Modell 2 (Beta)	Modell 3 (Beta)	Modell 4 (Beta)
Δ IL-10	0,321**	0,294*	0,332**	0,336**
Gruppe		-0,137	-0,151	-0,165
Alter			0,144	0,123
Geschlecht			0,096	0,154
BMI			-0,296*	-0,173
Antidepressiva				-0,128
Freiheitsgrade	68	68	68	64
R ²	0,103	0,121	0,208	0,205

Multivariate Regression: Abhängige Variable Δ HADS D

* Ergebnis ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Ergebnis ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

4.6.3 Einfluss immunregulatorischer Parameter auf das Outcome der Freude

4.6.3.1 Einfluss immunregulatorischer Parameter zum Zeitpunkt T1 auf Δ Freude (PSQ)

Wie in Tabelle 48 dargestellt, ließ sich eine positive Beziehung zwischen Ausgangskonzentration von IL-10 und der Veränderungen der Freude (PSQ) nach beendeter Therapie nachweisen ($F(1,60) = 6,437$, $p = 0,014$). Je höher die IL-10-Ausgangskonzentration war, desto besser war das Therapie-Outcome hinsichtlich des PSQ Freude-Scores. IL-10 konnte 9,8% der Varianz der abhängigen Variable erklären. Ein Confounding-Effekt ließ sich nicht nachweisen. Bei CRP und Δ Freude (PSQ) ließ sich ebenfalls ein positiver Zusammenhang nachweisen ($F(1,60) = 8,333$, $p = 0,005$). Durch CRP konnten 12,4 % der Varianz von Δ Freude (PSQ) erklärt werden (siehe Tabelle 49).

Tabelle 48: Einfluss von IL-10 auf Δ Freude (PSQ)

Aufgenommene Variablen	Modell 1 (Beta)	Modell 2 (Beta)	Modell 3 (Beta)	Modell 4 (Beta)
IL-10	0,314*	0,272*	0,288*	0,304*
Gruppe		0,172	0,190	0,219
Alter			-0,118	-0,081
Geschlecht			0,032	0,074
BMI			0,150	0,125
Antidepressiva				-0,134
Freiheitsgrade	60	60	60	56
R ²	0,098	0,126	0,156	0,171

Multivariate Regression: Abhängige Variable Δ Freude (PSQ)

* Ergebnis ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Ergebnis ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

Tabelle 49: Einfluss von CRP auf Δ Freude (PSQ)

Aufgenommene Variablen	Modell 1 (Beta)	Modell 2 (Beta)	Modell 3 (Beta)	Modell 4 (Beta)
CRP	0,352**	0,312*	0,364*	0,335*
Gruppe		0,161	0,156	0,181
Alter			-0,085	-0,057
Geschlecht			0,026	0,049
BMI			-0,073	-0,062
Antidepressiva				-0,084
Freiheitsgrade	60	60	60	56
R ²	0,124	0,148	0,162	0,164

Multivariate Regression: Abhängige Variable Δ Freude (PSQ)

* Ergebnis ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Ergebnis ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

4.6.3.2 Einfluss der Veränderung immunregulatorischer Parameter auf Δ Freude (PSQ)

Wie in Tabelle 50 dargestellt, ließ sich ein negativer Einfluss der Veränderung von IL-10 auf die Veränderung der Freude(PSQ) nach der Komplexbehandlung nachweisen ($F(1,60) = 8,717$, $p = 0,005$). Je mehr die IL-10-Konzentration über den Zeitraum der Therapie abnahm, desto mehr nahm die Freude nach der Behandlung zu. Durch Modell 1 konnten 12,9 % der abhängigen Variable erklärt werden. Ein Confounding-Effekt durch die potenziellen Störvariablen konnte ausgeschlossen werden.

Tabelle 50: Einfluss der Veränderung von IL-10 auf Δ Freude (PSQ)

Aufgenommene Variablen	Modell 1 (Beta)	Modell 2 (Beta)	Modell 3 (Beta)	Modell 4 (Beta)
Δ IL-10	-0,359**	-0,322*	-0,335**	-0,347*
Gruppe		0,169	0,187	0,213
Alter			-0,104	-0,075
Geschlecht			0,005	0,043
BMI			0,160	0,140
Antidepressiva				-0,118
Freiheitsgrade	60	60	60	56
R ²	0,129	0,156	0,184	0,197

Multivariate Regression: Abhängige Variable Δ Freude (PSQ)

* Ergebnis ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Ergebnis ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

5 Diskussion

Pathophysiologische Vorgänge auf hormonaler, neuronaler und immunregulatorischer Ebene tragen zur Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Erkrankungen bei. Im Fokus zahlreicher Studien lag dabei die Interaktion von Hormon- und Nervensystem mit dem Immunsystem und deren Einfluss auf die psychische Gesundheit. Häufig wird von einer Beeinträchtigung der HPA-Achse und einem pro-inflammatorischen Zustand bei depressiven Patienten berichtet (Leonard und Myint 2009). Dennoch sind die Ergebnisse diesbezüglich teilweise kontrovers und die Effekte klinischer Routinebehandlungen wie der psychosomatischen Komplextherapie auf Stressmediatoren und Immunsystem unklar.

Ziel dieser Arbeit war es, bei depressiven Patienten mit hoher TNF- α -Produktion im Vergleich zu niedriger TNF- α -Produktion, das Zytokinprofil und weitere Mediatoren auf hormonaler, neuronaler und non-neuronaler Ebene zu charakterisieren sowie potenzielle Unterschiede hinsichtlich der Expression dieser neuroendokrin-immunregulatorischen Marker zu detektieren und mögliche Zusammenhänge dieser mit der Schwere der Erkrankung zu identifizieren. Darüber hinaus sollte ein Einfluss der Zytokinexpression auf den Therapieerfolg einer multimodalen stationären psychosomatischen Komplextherapie untersucht werden.

5.1 Überblick der Studienergebnisse

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass depressive Patienten einer Stichprobe, unabhängig von Alter, Geschlecht, BMI, Diagnosezugehörigkeit und Einnahme von Antidepressiva, hinsichtlich der Zytokinproduktion Unterschiede aufwiesen. Dabei ließ sich in der Gruppe mit initial niedriger Produktion des Indikatorzytokins TNF- α auch eine signifikant niedrigere Produktion weiterer pro- als auch anti-inflammatorischer Zytokine im Vergleich zu der Gruppe mit hoher TNF- α -Produktion vor Beginn der Therapie nachweisen. Ein Unterschied hinsichtlich der psychischen Belastung konnte zum Ausgangszeitpunkt nicht detektiert werden.

In beiden Gruppen zeigten sich positive Korrelationen zwischen pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen, sodass sich ein rein pro-inflammatorischer Zustand bei

keiner der Gruppen bestätigen ließ. Darüber hinaus ließen sich positive sowie negative Korrelationen zwischen der psychischen Belastung vor Beginn der Behandlung und pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen nachweisen. Vereinzelt ließen sich Korrelationen der Zytokine mit SLURP-1, Leptin und CRP nachweisen. Eine Beziehung zwischen BDNF sowie Cortisol mit anderen Parametern des neuroendokrin-immunregulatorischen Netzwerks konnte nicht erfasst werden. Allerdings wies die Gruppe mit erhöhter TNF- α -Produktion signifikant höhere Cortisol-Spiegel im Serum zum Zeitpunkt T1 auf. In beiden Gruppen ließ sich darüber hinaus eine negative Korrelation zwischen dem Stresshormon und psychischer Belastung beobachten. Weiterhin konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass SLURP-1 negativ mit der psychischen Belastung korrelierte. Bei Leptin zeigten sich hingegen in der nTNF-Gruppe positive Korrelationen, während in der Vergleichsgruppe negative Korrelationen beobachtet wurden. Zwischen der BDNF-Konzentration und der psychischen Belastung konnte kein Zusammenhang detektiert werden.

Nach Beendigung der psychosomatischen Komplextherapie ließ sich in beiden Gruppen eine signifikante Verbesserung der psychischen Belastung beobachten. In der Gruppe mit initial hoher TNF- α -Produktion zeigten sich ein signifikant niedrigerer HADS-Depressions-Score sowie ein höherer PSQ-Freude-Score verglichen mit Patienten mit niedriger TNF- α -Produktion. Bezüglich der Zytokinlevel veränderte sich das Zytokinprofil über den Zeitraum der Therapie divergent. Während in der Gruppe mit hoher TNF-Produktion die Level an pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen abfielen, stieg die Zytokinproduktion in der Vergleichsgruppe an. Anhand verschiedener Regressionsmodelle ließ sich nachweisen, dass eine initial höhere Zytokinproduktion sowie Abnahme der Zytokine über den Zeitraum der Behandlung mit einem besseren Therapie-Outcome assoziiert war. In der nTNF-Gruppe konnte darüber hinaus die Tendenz eines Anstiegs der Leptin-Level über den Zeitraum der Therapie verzeichnet werden. In der hTNF-Gruppe ließ sich hingegen eine signifikante Erhöhung von BDNF sowie die Tendenz eines SLURP-1-Anstiegs über den Zeitraum der psychosomatischen Komplexbehandlung beobachten.

5.1.1 Einfluss möglicher Störfaktoren auf die Studienergebnisse

Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich BMI, Geschlechterverteilung, Alter, Diagnosezugehörigkeit, Medikation, Bildungsstand, Familienverhältnissen und Therapiedauer. Eine gute Vergleichbarkeit beider Gruppen ist daher gegeben. Um dennoch eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse durch potenzielle Confounder zu vermeiden, wurden in einigen Fällen zusätzlich Regressionsanalysen unter Adjustierung oben genannter Faktoren berechnet. Der Nikotinkonsum der Patienten wurde nicht erhoben und könnte daher zu einer Verzerrung der Ergebnisse beitragen. Allerdings ließ sich in mehreren Studien, die den Nikotinkonsum kontrollierten, kein Einfluss der Rauchgewohnheiten auf die erhobenen Zytokin-Level nachweisen (Tuglu et al. 2003; Wichers et al. 2006; Dunjic-Kostic et al. 2013).

5.2 Charakterisierung des Zytokinprofils depressiver Patienten

Um modulatorische Effekte von potenziellen Störvariablen wie Geschlecht, Alter, BMI, Diagnose und Einnahme von Antidepressiva vor Beginn der Behandlung auf die Zytokinproduktion zu testen, wurden für jedes Zytokin separat Regressionsmodelle berechnet. Dabei ließ sich ausschließlich ein Einfluss des Confounders Geschlecht auf die IL-1 β -Produktion nachweisen. Demnach wiesen männliche depressive Patienten gegenüber Patientinnen eine signifikant höhere IL-1 β -Produktion auf. Da sich beide Gruppen hinsichtlich der Geschlechterverteilung nicht unterschieden, ist keine Verzerrung der Gruppenvergleiche hinsichtlich IL-1 β zu erwarten. Bei allen weiteren Zytokinen konnte kein Einfluss der getesteten Confounder nachgewiesen werden.

Im Vergleich beider Gruppen zeigte die hTNF-Gruppe neben einer höheren Produktion des Indikatorzytokins TNF- α auch eine signifikant höhere Produktion der pro- und anti-inflammatorischen Zytokine IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL17A, IFN- γ sowie des Chemokins Eotaxin. Darüber hinaus ließ sich in der hTNF-Gruppe eine höhere TH1/TH2-Ratio in Form des IFN- γ /IL-10-Verhältnisses nachweisen, was für eine Verschiebung der TH1/TH2-Balance in Richtung einer TH1-Antwort bei den Patienten mit hoher TNF- α -Produktion spricht. Diese Beobachtung ist konsistent mit den Ergebnissen mehrerer Studien, die ein Ungleichgewicht zwischen TH1- und TH2-Zytokinen mit einer

Verschiebung in Richtung einer TH1-Antwort bei depressiven Patienten dokumentierten (Myint et al. 2005; Gabbay et al. 2008; Kim et al. 2008).

Ergänzend fiel in beiden Gruppen auf, dass die pro-inflammatorischen Zytokine deutlich höhere Mittelwerte und mediane Konzentrationen aufwiesen als die anti-inflammatorischen Zytokine. Eine klare Aussage einer Überexpression pro-inflammatorischer Zytokine in beiden Gruppen lässt das Studiendesign nicht zu und wäre nur in einem unmittelbaren Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden möglich. Dennoch ist durchaus die Tendenz eines pro-inflammatorischen Zustands insbesondere in der hTNF-Gruppe zu erkennen. Diese Beobachtungen sind konform mit den Ergebnissen diverser Studien, die erhöhte Spiegel von IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α und IFN- γ sowohl im Serum als auch aus Überständen stimulierter PBMC bei depressiven Patienten feststellten (Maes et al. 1994; Seidel et al. 1995; Tuglu et al. 2003; Leo et al. 2006; Yang et al. 2007; Sutcgil et al. 2007; Dahl et al. 2014). Allen Studien gemeinsam war eine Klassifizierung der depressiven Patienten nach den DSM IV-Kriterien. Während bei Yang et al. die Ergebnisse auf Untersuchungen bei ambulanten depressiven Patienten basierten, wurden bei den weiteren Studien Patienten mit einmaliger depressiver Episode sowie mit rezidivierender depressiver Störung im stationären Setting untersucht. Der Altersdurchschnitt sowie das Geschlechterverhältnis unterschieden sich nur unwesentlich von dem der Patienten beider Gruppen dieser Studie.

5.2.1 Diskussion unterschiedlicher Methodik der Zytokinbestimmung

Hinsichtlich der Zytokinbestimmung fanden sich unterschiedliche Verfahrensweisen. Dabei detektierten einige Studien die Zytokinproduktion Mitogen stimulierter PBMC oder Vollblut-Kulturen (Maes et al. 1994; Seidel et al. 1995; Suarez et al. 2003; Kim et al. 2008), während andere die Zytokinkonzentration im Serum (Tuglu et al. 2003; Leo et al. 2006; Yang et al. 2007; Sutcgil et al. 2007) oder Plasma (Dahl et al. 2014) bestimmten. Da angenommen wird, dass die Zytokinproduktion stimulierter PBMC in etwa die Konzentration an zirkulierenden Zytokinen im Blut widerspiegelt, sollte eine Vergleichbarkeit trotz unterschiedlicher Methodik gegeben sein (Cyranski et al. 2007). Bei der direkten Bestimmung aus Serum oder Plasma besteht jedoch die Gefahr, dass es zu unterschiedlichen Konzentrationen zwischen dem Ort der Zytokinfreisetzung und der Blutkonzentration kommen kann. Darüber hinaus kann die relativ kurze Halbwertszeit von Zytokinen zu Verfälschungen der Ergebnisse beitragen (Koola 2016). Aufgrund

dessen erfolgte die Zytokinmessung in der hier vorliegenden Arbeit aus Zellüberständen von zuvor mit PHA stimulierten peripheren mononukleären Blutzellen.

5.3 Beziehung zwischen Zytokinen und psychischer Belastung

Bezüglich der psychischen Belastung zu Beginn der psychosomatischen Komplexbehandlung ließen sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede erkennen.

In der nTNF-Gruppe konnten mehrere ausschließlich positive Korrelationen zwischen psychischer Belastung, gemessen anhand SF-12, PSQ und STAI, sowie insbesondere depressiver Symptome, ermittelt am HADS D und pro-inflammatorischen Zytokine detektiert werden. Genauer ließen sich positive Beziehungen zwischen IL-6 und IFN- γ mit dem PSQ-Gesamtscore und dessen Subskalen Anspannung und Angst nachweisen. IL-2 korrelierte gleichermaßen negativ mit der Subskala Freude. Diese Ergebnisse decken sich mit Studien, die ebenfalls eine Assoziation zwischen Schwere der psychischen Belastung und Höhe pro-inflammatorischer Zytokine im Serum bzw. Überexpression proinflammatorischer Zytokine durch LPS-stimulierte PBMC dokumentierten (Suarez et al. 2003; Thomas et al. 2005; Vogelzangs et al. 2016). Darüber hinaus zeigten sich allerdings in der hier vorliegenden Studie auch positive Korrelationen zwischen anti-inflammatorischen Zytokinen und psychischer Belastung. Eine negative Korrelation ließ sich entsprechend zwischen IL-10 und der Subskala Freude nachweisen. Außerdem korrelierte IL-10 positiv mit dem HADS Depressivitäts- und Angst-Score und den beiden Subkategorien des STAI. Zusammenfassend zeigte sich demnach eine Assoziation sowohl bei anti- als auch pro-inflammatorischen Zytokinen bzw. TH1- und TH2-Zytokinen mit dem Ausmaß der psychischen Belastung

Auch in der hTNF-Gruppe ließen sich positive und vereinzelte negative Korrelationen zwischen Zytokinen und psychischer Belastung nachweisen. IL-5 korrelierte positiv mit dem HADS-Gesamtscore und dem HADS Depressivitäts-Score. Die IL-6-Produktion korrelierte darüber hinaus negativ mit der Lebensqualität. Zwischen IL-4 und der Eigenschafts-Angst, ermittelt anhand des STAI Trait, ließ sich hingegen eine signifikante negative Beziehung verzeichnen. Weiterhin zeigte sich eine negative Beziehung zwischen IL-12 und der PSQ-Subskala Sorgen. Der Nachweis negativer Korrelationen zwischen Zytokin-Produktion und psychischer Belastung steht im Einklang mit den

Ergebnissen von Schmidt et al., welche inverse Korrelationen zwischen sowohl pro- als auch anti-inflammatorischen Zytokinen im Serum und depressiven Symptomen bei einer Studienpopulation von 30 depressiven ambulanten sowie stationären Patienten beschrieben (Schmidt et al. 2016).

Der Nachweis positiver und negativer Korrelationen zwischen der Produktion pro- und anti-inflammatorischer Zytokine mit der psychischen Belastung in der hTNF-Gruppe im Vergleich mit ausschließlich positiven Korrelationen beider Zytokin-Gruppen mit der Belastung in der nTNF-Gruppe könnte ein Anhaltspunkt für unterschiedliche immunologische Prozesse im Kontext der Entwicklung und Aufrechterhaltung der Erkrankung bei depressiven Patienten sein. Gleichermaßen können die positiven Korrelationen der Zytokine mit der psychischen Belastung in beiden Gruppen, trotz differierendem inflammatorischen Niveau, für eine unterschiedliche individuelle Vulnerabilität depressiver Patienten gegenüber inflammatorischer Aktivität im Rahmen depressogener Effekte sprechen. Dies könnte erklären, wie Immunprozesse die Entstehung von Depressionen auch bei niedrigen Leveln inflammatorischer Marker begünstigen könnten (Raison und Miller 2011).

Diese Hypothese ist vereinbar mit der Vorstellung unterschiedlicher inflammatorischer Subtypen. Geht man dabei von einer, wie im Folgenden noch näher erläuterten, Immunsuppression bei den Patienten der nTNF-Gruppe aus, so könnte es bei Genesung, verbunden mit einer Normalisierung der immunologischen Aktivität, auch zu einer Normalisierung der Empfindlichkeit gegenüber inflammatorischer Stimuli kommen.

5.4 Beziehung pro- und anti-inflammatorischer Zytokine untereinander

In beiden Gruppen konnten fast ausschließlich positive Korrelationen zwischen pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen untereinander gefunden werden. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von Dahl et al., die ebenfalls bei depressiven Patienten einer Tagesklinik signifikant positive Korrelationen zwischen IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-10 und IFN- γ im Plasma vor Beginn einer psychotherapeutischen antidepressiven Therapie feststellten (Dahl et al. 2014). Die Autoren sahen dies als Hinweis für einen generalisierten inflammatorischen Status mit anti-inflammatorischer Kompensation bei depressiven Patienten, wie er von Simon et al. beschrieben wird. Simon et al. hatten bei

49 Patienten mit einmaliger und rezidivierender depressiver Episode insgesamt 20 Zytokine und Chemokine im Serum mittels Luminex-Technologie detektiert. Dabei konnten sie bei den depressiven Patienten unter anderem signifikant höhere Spiegel der pro-inflammatorischen Zytokine IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12p70, IFN- γ , TNF- α , Eotaxin und der anti-inflammatorischen Zytokine IL-4 und IL-10 gegenüber Alter und Geschlecht kontrollierten gesunden Vergleichsprobanden feststellen. Auch in der Untergruppe der Patienten ohne bisherige Antidepressiva-Exposition ließen sich die Ergebnisse replizieren, sodass eine Verfälschung der Ergebnisse durch die vorherige Einnahme von Antidepressiva ausgeschlossen werden konnte. Simon et al. vermuten daher, dass einige anti-inflammatorische Zytokine als kompensatorische Antwort auf ein generalisiertes pro-inflammatorisches Profil aktiviert werden (Simon et al. 2007).

5.5 Auswirkungen der psychosomatischen Komplextherapie auf psychische Belastung und Zytokinprofil

In beiden Gruppen ließen sich signifikante Veränderungen der Zytokin-Konzentrationen über den Zeitraum der Behandlung nachweisen. Obwohl bei beiden Gruppen nach erfolgter psychosomatischer Behandlung eine Verbesserung der psychischen Belastung einschließlich depressiver Symptomatik, gemessen anhand SF-12, PSQ, STAI und HADS, beobachtet werden konnte, zeigte sich eine unterschiedliche Entwicklung der Zytokinproduktion.

In der nTNF-Gruppe ließ sich ein auf dem 0,0125-Niveau signifikanter Anstieg der pro- als auch anti-inflammatorischen Zytokine IL-1 β , IL-4, IL-6 und IL-17A beobachten, während das TH1/TH2-Verhältnis unverändert blieb. Weiterhin zeigte sich ein auf dem 0,05-Niveau signifikanter tendenzieller Anstieg von IL-5, IFN- γ , TNF- α und Eotaxin. Aufgrund der Gefahr der Akkumulierung des α -Fehlers bei Messwiederholung wurde im Kontext multipler Gruppenvergleiche das α -Fehler-Niveau mittels Bonferroni-Korrektur auf $\alpha = 0,0125$ adjustiert. Da die Bonferroni-Korrektur ein sehr konservatives Verfahren darstellt und damit das Risiko steigt eigentlich signifikante Ergebnisse nicht als solche zu erkennen (Kowalski und Enck 2010), wurden die Ergebnisse auf dem 0,05-Signifikanzniveau als Tendenz angesehen.

In der hTNF-Gruppe ließ sich hingegen ein signifikanter Abfall der pro- und anti-inflammatorischen Zytokine IFN- γ , TNF- α , IL-2 und IL-4 sowie der TH1/TH2-Ratio

erkennen, was auf eine Verschiebung der Zytokin-Balance in Richtung einer TH2-Antwort hindeutet (Myint et al. 2005). Weiterhin zeigte sich die Tendenz eines Abfalls der Produktion von IL-6, IL-10, IL-17A und Eotaxin. Das beobachtete konvergente Verhalten pro- und anti-inflammatorischer Zytokine lässt sich im Sinne des generalisierten inflammatorischen Status mit anti-inflammatorischer Kompensation erklären (Simon et al. 2007).

Die signifikant verminderte Zytokin-Produktion in der hTNF-Gruppe ist gut vereinbar mit der allgemeinen Auffassung einer Abnahme der Zytokin-Produktion bei Verbesserung der Symptomatik nach einer psychosomatischen Behandlung (Gazal et al. 2013; Moreira et al. 2015; Dahl et al. 2016) oder medikamentösen antidepressiven Therapie (Kenis und Maes 2002; Tuglu et al. 2003; Leo et al. 2006). Die Ergebnisse in der nTNF-Gruppe widersprechen primär dieser Hypothese. Einige Autoren berichteten jedoch von einem Anstieg pro-inflammatorischer Zytokine in Serum oder stimulierten Zellüberständen bei gleichzeitiger Verbesserung der depressiven Symptomatik im Rahmen einer antidepressiven Pharmakotherapie (Weizman et al. 1994; Kagaya et al. 2001; Marques-Deak et al. 2007). Dabei wurde vermutet, dass die Zytokinproduktion während der akuten Phase der Depression im Rahmen immunsuppressiver Vorgänge unterdrückt wurde und sich bei Genesung wieder normalisierte (Weizman et al. 1994).

Ein Unterschied der Zytokin-Konzentration nach erfolgter Therapie ließ sich in der hier vorliegenden Studie nicht nachweisen. Dies könnte dafür sprechen, dass es bei Patienten beider Gruppen zu einer Normalisierung der Zytokinproduktion nach Verbesserung der depressiven Symptomatik kommt. Vermutlich normalisierte sich eine potenzielle überschießende Immunantwort in der hTNF-Gruppe mit Rückgang der psychischen Belastung. In der nTNF-Gruppe könnte es hingegen mit zunehmender Genesung zu einer Aufhebung einer potenziellen Immunsuppression gekommen sein. Zur Bestätigung dieser Hypothese ist ein unmittelbarer Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden notwendig.

5.6 Einfluss der Zytokin-Ausgangskonzentrationen und -veränderungen auf das Therapie-Outcome

Anhand von Regressionsanalysen konnte gezeigt werden, dass eine höhere Ausgangskonzentration an sowohl pro-inflammatorischen Parametern als auch an anti-inflammatorischen Parametern unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit mit einem besseren Therapie-Outcome hinsichtlich Depressivität, Lebensqualität und Freude assoziiert war. So ließ sich unabhängig von potenziellen Confoundern nachweisen, dass je höher die IL-6-Ausgangskonzentration war, desto mehr verbesserte sich die Lebensfreude (SF12-Score) nach der psychosomatischen Komplextherapie. Gleichmaßen nahm die Depressivität gemessen anhand des HADS-D-Score nach der Behandlung umso mehr ab und die PSQ-Subskala Freude desto mehr zu, je höher die IL-10-Ausgangskonzentration war. Darüber hinaus zeigte sich, je höher die IFN- γ -Ausgangskonzentration war, desto mehr nahmen die depressiven Symptome über den Zeitraum der Therapie ab.

Diese Ergebnisse untermalen die Beobachtung eines besseren Therapie-Outcome hinsichtlich der Depressivität und Freude in der hTNF-Gruppe, deren Zytokinproduktion zum Zeitpunkt T1 signifikant gegenüber der nTNF-Gruppe erhöht war. Die Daten decken sich mit der Publikation von Schmidt et al., die höhere pro- als auch anti-inflammatorische Zytokine vor einer medikamentösen antidepressiven Therapie bei Patienten mit besserem Outcome nach der Therapie feststellten. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass Zytokin-Ausgangskonzentrationen mögliche Indikatoren für ein Therapieoutcome darstellen könnten (Schmidt et al. 2016).

Ergänzend ließ sich in der vorliegenden Studie zeigen, dass bei Patienten, bei denen die Zytokinproduktion von sowohl pro- als auch anti-inflammatorischen Zytokinen über den Zeitraum der psychosomatischen Komplexbehandlung abnahm, ein besseres Therapieoutcome assoziiert war. Exemplarisch zeigte sich, dass je mehr die IL-6- als auch die IL-10- Konzentrationen abnahmen, desto mehr nahm die Lebensqualität zu. Ebenso konnte festgestellt werden, dass je mehr die IL-10-Konzentration abfiel, desto mehr verringerten sich depressive Symptome und desto mehr nahm die Wahrnehmung von Freude zu.

5.7 Interpretation unterschiedlicher Zytokinprofile und - veränderungen bei depressiven Patienten einer Stichprobe im Kontext einer psychosomatischen Komplexbehandlung

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Hypothese, dass inflammatorische Zytokine im Rahmen einer Immunaktivierung eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Depression spielen, breiter Unterstützung erfreut (Howren et al. 2009; Dowlati et al. 2010; Lotrich 2014). Diesbezüglich wurden jedoch auch kontroverse Ergebnisse publiziert. Während die meisten Studien höhere Spiegel pro-inflammatorischer Zytokine bei Depressiven dokumentierten (Dahl et al. 2014), stellten andere keinen Unterschied zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontroll-Probanden hinsichtlich inflammatorischer Marker fest (Brambilla und Maggioni 1998; Marques-Deak et al. 2007; Whooley et al. 2007) oder wiesen niedrigere Spiegel von inflammatorischen Zytokinen bei Depressiven nach (Brambilla et al. 2004; Becking et al. 2013). Obwohl diese widersprüchlichen Ergebnisse teils methodischen Unterschieden zwischen den Studien geschuldet sein dürften, wie etwa die Stichprobengröße und Auswahl potenzieller Confounder (Howren et al. 2009; Becking et al. 2013), wurden bereits verschiedene Hypothesen veröffentlicht, die mögliche Erklärungsansätze für die Inkonsistenz der Ergebnisse bieten.

5.7.1 Diskussion klinischer Subtypen als Erklärungsansatz

Einige Autoren vermuten eine mangelnde Unterscheidung zwischen klinischen Subtypen als ursächlich. So liegt die Meinung vor, dass sich Patienten mit einer melancholischen Depression und solche mit einer nicht-melancholischen bzw. atypischen Depression hinsichtlich ihrer Immunaktivität unterscheiden (Rothermundt et al. 2001a; Rothermundt et al. 2001b; Rudolf et al. 2014; Dunjic-Kostic et al. 2013). Nicht-melancholische Patienten zeigten demnach primär einen hyperinflammatorischen Zustand, während bei melancholischen Patienten eine verminderte Produktion pro-inflammatorischer Zytokine nach Stimulation festgestellt wurde (Rothermundt et al. 2001a; Rothermundt et al. 2001b; Kaestner et al. 2005; Rudolf et al. 2014). Nach einer pharmakologischen antidepressiven Therapie ließ sich ein Anstieg pro- und anti-inflammatorischer Zytokine im Sinne einer Normalisierung bei den melancholischen Patienten erkennen (Rothermundt et al. 2001a).

Die Datenlage hinsichtlich klinischer Subtypen ist jedoch nicht einheitlich. So dokumentierten andere Autoren höhere Serumspiegel an CRP und IL-6 bei melancholischen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, wohingegen

sich die Zytokin-Konzentrationen bei Patienten mit atypischer Depression nicht von denen gesunder Probanden unterschieden (Karlović et al. 2012). Marquez-Deak et al. konnten keinen Einfluss der klinischen Sub-Klassifizierung der Depression auf Unterschiede in der Zytokinaktivität feststellen (Marques-Deak et al. 2007). Eine Klassifizierung von Subtypen der Depression anhand von klinischen Fragebögen wurde in der hier vorliegenden Arbeit nicht vorgenommen, weshalb diesbezüglich keine klare Aussage zu treffen ist. Da die atypische Depression jedoch separat im ICD-10 als F32.8 codiert ist und keiner in dieser Studie eingeschlossenen Patienten diese Diagnose von dem jeweils behandelnden Therapeuten erhielt, ist eine unterschiedliche Zytokinaktivität aufgrund verschiedener klinischer Depressions-Subtypen eher unwahrscheinlich. Dennoch sollte dieser Punkt in Folgestudien genauer berücksichtigt werden, um eine Beeinflussung dahingehend auszuschließen.

5.7.2 Diskussion inflammatorischer Subtypen als Erklärungsansatz

In der vorliegenden Studie ließ sich kein Einfluss rezidivierender depressiver Störungen im Vergleich zu einer einmaligen depressiven Episode auf inflammatorische Mediatoren nachweisen. Unabhängig von einer Unterteilung klinischer Symptomatik, vermuten einige Autoren, dass die Aktivierung entzündlicher Prozesse weder notwendig noch allein ausreichend ist, um Depressionen hervorzurufen. Diese Hypothese basiert auf den Beobachtungen, dass sich nicht bei jedem depressiven Individuum eine erhöhte inflammatorische Aktivität nachweisen lässt, die meisten Menschen mit erhöhtem Entzündungsniveau keine depressive Erkrankung entwickeln (Lotrich 2014) und nur bei einem Teil von Patienten, die eine Interferon- α -Behandlung erhielten, depressive Symptome auftraten (Asnis und La Garza 2006). Darüber hinaus konnten anti-inflammatorischen Therapien im Rahmen der Behandlung depressiver Patienten bisher keine generalisierte Wirksamkeit nachgewiesen werden (Raison et al. 2013). Daraus wurde geschlossen, dass Patienten mit depressiver Erkrankung und einem erhöhten Entzündungsniveau einen biologisch relevanten Subtyp der Depression, den sogenannten „inflammatorischen Subtypen“ repräsentieren, bei welchem Immunprozesse einen besonderen Stellenwert in der Krankheitsentwicklung einnehmen (Raison und Miller 2011; Krishnadas und Cavanagh 2012).

Als ursächlich für die Entwicklung depressiver Symptome in Anwesenheit von pro-inflammatorischen Signalen wird eine unterschiedliche Vulnerabilität auf verschiedenen

Ebenen gesehen. Diese reichen von genetischer Variabilität serotonerger Systeme, Unempfindlichkeit gegenüber dem negativen Glukokortikoid-Feedbackmechanismus, eine verminderte parasymphatische Signalgebung sowie eine verminderte Produktion von BDNF bis hin zur Schlafqualität (Raison und Miller 2011; Lotrich 2014). Demnach reicht eine geringere entzündliche Aktivität bei Individuen mit höherer Vulnerabilität aus, um depressive Symptome hervorzurufen (Raison und Miller 2011). Vor dem Hintergrund dieser Hypothese lassen sich die unterschiedlich hohen Zytokin-Level beider Gruppen der vorliegenden Studie erklären. So könnte die hTNF-Gruppe dem „inflammatorischen Subtypen“ der Depression zugeordnet werden. Patienten der nTNF-Gruppe, bei denen eine deutlich niedrigere generalisierte Zytokinproduktion nachgewiesen werden konnte, könnten möglicherweise eine höhere Vulnerabilität gegenüber inflammatorischen Stimuli aufweisen, sodass die geringere entzündliche Aktivität bereits ausreicht, um depressive Symptome hervorzurufen.

Jedoch bietet diese Hypothese keine hinreichende Erklärung für die mit der Verbesserung der depressiven Symptomatik einhergehende Zunahme der Zytokin-Konzentrationen nach der Therapie in der nTNF-Gruppe verglichen mit dem Ausgangswert. Möglicherweise präsentieren die depressiven Patienten mit niedriger Zytokin-Produktion einen eigenständigen Subtypen der Depression, der mit einer zeitweiligen Immunsuppression und damit assoziierter erniedrigter Zytokin-Aktivität einhergeht. Im Rahmen der zunehmenden Gesundung könnte es dann zu einer Aufhebung der Immunsuppression und anschließender Annäherung der Zytokin-Konzentration an ein normales Aktivitäts-Niveau kommen. Diese Annahme unterstützend hatten bereits Weizman et al. von einer Zunahme der Zytokin-Produktion aus PBMC von 10 depressiven Patienten nach einer vierwöchigen antidepressiven Therapie mit Clomipramin berichtet. Vor Beginn der Therapie wurden geringere Spiegel von IL-1 und IL-2 aus Überständen stimulierter PBMC bei den depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden festgestellt. Die Autoren kamen daher zu dem Schluss, dass eine Suppression der Zytokin-Produktion bei Depressiven vorliegt (Weizman et al. 1994). Blume et al. veröffentlichten darüber hinaus ihre Vermutung über das Vorkommen von Teilmengen von depressiven Patienten bei denen es zu einer gesteigerten Entzündungsreaktion kommt, während bei anderen eine Immunsuppression ohne jegliche inflammatorische Reaktion hervorgerufen wird (Blume et al. 2011).

Fornaro et al. konnten ebenfalls unterschiedliche Zytokinmuster in einer Gruppe von 30 ambulanten depressiven Patienten während einer antidepressiven Therapie mit Duloxetin feststellen. Die Patienten wurden in besagter Studie hinsichtlich des klinischen Ansprechens auf die medikamentöse Therapie nach 6 Wochen in Früh-Responder (Reduktion >50% des Ausgangswertes im Hamilton-Depression-Score) und Non-Früh-Responder unterteilt. Vor Beginn der medikamentösen Therapie wies die Früh-Responder-Gruppe signifikant höhere Serum-Konzentrationen an pro-inflammatorischen Zytokinen im Vergleich mit der Non-Früh-Responder-Gruppe auf. Zudem zeigte die Früh-Responder-Gruppe eine deutlich höhere TH1/TH2-Ratio. Über den Zeitraum der sechswöchigen Duloxetin-Therapie zeigten Früh-Responder und Non-Früh-Responder gegensätzliche Zytokin-Trends. Während bei der Früh-Responder-Gruppe ein Abfall von pro-inflammatorischen Zytokinen sowie der TH1/Th2-Ratio zu beobachten war, zeigten die Non-Früh-Responder einen signifikanten Anstieg von IL-1 β , IL-12, IFN- γ sowie der TH1/TH2-Ratio, während IL-10 signifikant zum Ausgangswert abfiel. Die Duloxetin-Therapie der Non-Früh-Responder Gruppe wurde anschließend um weitere sechs Wochen verlängert. Nach erfolgter 12-wöchiger Therapie zeigten die ursprünglichen Non-Responder eine deutliche Verbesserung der depressiven Symptome. Zu diesem Zeitpunkt ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zytokinwerten beider Gruppen mehr nachweisen.

Obwohl Fornaro et al. das Zytokinprofil im Serum ambulanter depressiver Patienten im Rahmen einer ausschließlich medikamentösen antidepressiven Therapie untersuchten, sind die Resultate durchaus auf die Ergebnisse dieser Studie übertragbar. Wie in der Studie von Fornaro et al. war der Großteil der Zytokine in der nTNF-Gruppe signifikant im Vergleich zur hTNF-Gruppe erniedrigt. Darüber hinaus stiegen in der nTNF-Gruppe die Zytokine über den Zeitraum der Behandlung an und die TH1/TH2-Ratio verschob sich in Richtung einer TH1-Antwort. Der gegenteilige Effekt zeigte sich in der hTNF-Gruppe, wobei es zu einer Abnahme der Zytokin-Produktion kam und sich das TH1/TH2-Verhältnis zugunsten von TH2 verschob. Obwohl sich die depressive Symptomatik in der nTNF-Gruppe zwar signifikant verbesserte, zeigte sich unter Berücksichtigung möglicher Confounder, dass Patienten dieser Gruppe nach der psychosomatischen Behandlung verglichen mit denen aus der hTNF-Gruppe unter mehr depressiven Symptomen litten und weniger Freude empfanden. Das Verhalten der Zytokine der beiden Gruppen über

den Zeitraum der Behandlung deckt sich mit den Zytokinmustern der Früh-Responder bzw. Non-Früh-Responder.

Als denkbare Ursache der gegenläufigen Zytokin-Trends vermuten Fornaro et al. ebenfalls das Vorhandensein von Subtypen der Depression mit unterschiedlichen biologischen Hintergründen. Andererseits ziehen die Autoren auch die Möglichkeit, dass divergierende immunologische Veränderungen durch unterschiedliche Phasen in der Pathophysiologie der Depression bedingt werden könnten, in Betracht. Demnach könnten Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf der depressiven Erkrankung entgegengesetzte Zytokin-Veränderungen aufweisen (Fornaro et al. 2013). Folglich könnten Aktivierung und Unterdrückung des Immunsystems bei depressiven Patienten als Teil eines Prozesses, der in verschiedenen Stadien der Krankheit auftritt oder als gegensätzliche Prozesse bei verschiedenen Individuen im Sinne unterschiedlicher Phänotypen der Depression vorkommen (Shattuck 2016).

5.8 Cortisol im Kontext des neuroendokrinen immunregulatorischen Netzwerks vor dem Hintergrund einer psychosomatischen Komplextherapie

Erhöhte Cortisol-Spiegel bei depressiven Patienten wurden von einer Vielzahl an Autoren beschrieben (Holsboer 2001; Parker et al. 2003; Carroll et al. 2007). Dementsprechend erlangte die Erforschung der Rolle der HPA-Achse im Kontext depressiver Erkrankungen auch vor dem Hinblick potenzieller Interaktionen auf neuronaler und immunregulatorischer Ebene immer größeres Interesse.

In der hier vorliegenden Arbeit ließen sich die Cortisolwerte beider Gruppen zum Ausgangszeitpunkt verglichen mit gängigen Referenzwerten im hohen Normbereich einordnen. Eine aussagekräftige Einteilung der Werte lässt sich allerdings nur im unmittelbaren Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden treffen.

Nach Adjustierung für die Confounder BMI, Alter, Geschlecht, Diagnose und antidepressive Medikation konnte in dieser Studie ein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit im Regressionsmodell nachgewiesen werden. Demnach wiesen Patienten der hTNF-Gruppe signifikant höhere Cortisol-Spiegel im Vergleich zu denen der nTNF-Gruppe auf. In Korrelationsanalysen ließen sich in beiden Gruppen negative

Beziehungen zwischen Cortisol und psychischer Belastung beobachten. Diese Beobachtungen sind konträr zu der vorherrschenden Meinung einer positiven Korrelation zwischen Cortisol-Spiegeln und depressiver Symptomatik (Li et al. 2013).

Verantwortlich für dieses Ergebnis könnte zum einen die fehlende Berücksichtigung weiterer potenzieller Confounder sein. So konnte nachgewiesen werden, dass die Aufwachzeit und die Schlafdauer der vorherigen Nacht einen Einfluss auf die Morgen-Cortisol-Spiegel haben (Doane et al. 2011). Darüber hinaus könnten auch die stationäre Aufnahme sowie die Studienteilnahme als stressreiches Ereignis den Zusammenhang zwischen psychischer Belastung und Cortisol beeinflussen. So konnte eine Studie, welche die Assoziation der physiologischen Stressantwort und depressiven Symptomen an Brustkrebspatienten untersuchte, eine negative Korrelation zwischen Serum-Cortisol und depressiven Symptomen nachweisen. Die Autoren schlussfolgerten, dass Cortisol anfänglich depressive Symptome während der Belastung der ersten Diagnose und Behandlung abpuffern kann, sich diese Beziehung aber im Laufe der Zeit zu ändern scheint (Wu et al. 2014). Diese Annahme beruht auf den Ergebnissen von Het et al., die eine negative Korrelation zwischen erhöhten Cortisol-Spiegeln und negativer Stimmung nach akutem Stress feststellten und die Hypothese eines stimmungspuffernden Effekts von Cortisol aufstellten (Het et al. 2012). In einer vorhergehenden Studie konnten die Autoren bereits zeigen, dass vor akuter Stresseinwirkung erhöhte Cortisol-Level eine schützende Wirkung auf die Stimmung während einer Stresssituationen hatten (Het und Wolf 2007). In wieweit sich diese Ergebnisse auf die vorliegende Studie übertragen lassen, kann an dieser Stelle nicht mit Sicherheit gesagt werden. Dennoch kann die Hypothese von Het et al. durchaus als Erklärungsansatz dienen. Eine mögliche Beeinflussung der inversen Korrelation zwischen Cortisol und psychischer Belastung durch nicht ermittelte Confounder muss in nachfolgenden Studien genauer überprüft werden.

In beiden Gruppen ließen sich keine Korrelationen zwischen Cortisol und Zytokinen sowie mit keinem der anderen Parameter des neuroendokrin-immunregulatorischen Netzwerks nachweisen. Konform dazu berichteten Karlović et al. ebenfalls keine signifikanten Korrelationen zwischen TNF- α sowie IL-6 und Cortisol-Spiegeln im Serum bei depressiven Patienten mit und ohne Melancholie nachweisen zu können (Karlović et al. 2012). Andere Autoren konnten in einer Studie mit 46 depressiven Patientinnen gleichermaßen keine Beziehung zwischen Morgen-Cortisol im Serum und der Produktion

an IL-1 β , IL-6 und IFN- γ aus mit LPS stimulierter Vollblutkulturen detektieren (Marques-Deak et al. 2007). Auch Anisman et al. fanden keine signifikanten Korrelationen zwischen IL-1 β und IL-2 aus PHA-stimulierten PBMC und den Plasma-Spiegeln an Cortisol bei depressiven ambulanten Patienten, unabhängig von dem Vorliegen einer atypischen oder typischen Depression (Anisman et al. 1999). Chen et al. berichteten hingegen von einer positiven Korrelation zwischen Cortisol und IL-2 im Serum bei depressiven Patienten (Chen et al. 2017).

Auch wenn in der hier vorliegenden Studie keine direkte Beziehung zwischen Cortisol und Zytokinen oder BDNF, SLURP-1 und Leptin nachgewiesen werden konnte, so ließ sich zumindest in der hTNF-Gruppe ein signifikanter Abfall sowohl der Cortisol-Spiegel als auch der Zytokin-Konzentrationen erkennen. Gleichsamer Beobachtungen wurden bereits von Hernández et al. publiziert (Hernández et al. 2008). In der nTNF-Gruppe konnte hingegen keine Veränderung des Cortisol-Spiegels bei gleichzeitigem Anstieg der Zytokin-Konzentrationen festgestellt werden. Die Beobachtungen eines gleichbleibenden Cortisol-Levels trotz klinischer Verbesserung in der nTNF-Gruppe decken sich mit den Ergebnissen von Marques-Deak et al., welche neben Cortisol-Spiegeln auch das Verhalten pro-inflammatorischer Zytokine über den Zeitraum einer antidepressiven Pharmakotherapie untersuchten. Dabei stellten sie bei gleichbleibenden Cortisol-Spiegeln erhöhte Konzentrationen pro-inflammatorischer Zytokine im Vergleich zum Ausgangswert fest (Marques-Deak et al. 2007). Die Cortisol-Spiegel nach erfolgter Therapie unterschieden sich nicht signifikant.

Als Ursache verschiedener immunregulatorischer Abläufe im Zusammenhang der Cortisol-Produktion kommt unter anderem eine unterschiedliche Glukokortikoid-Sensitivität in Betracht. Trotz der primär immunsuppressiven Wirkung des Glukokortikoids wurden neben erhöhten Cortisol-Spiegeln gleichzeitig pro-inflammatorische Zustände bei Patienten mit depressiven Erkrankungen beobachtet (Connor und Leonard 1998; Pavón et al. 2006a; Raison et al. 2006). Diesem Phänomen liegt vermutlich eine Glukokortikoid-Resistenz zugrunde, die durch eine Beeinträchtigung der Glukokortikoid-Rezeptorsignalisierung infolge der erhöhten pro-inflammatorischen Zytokine begünstigt wird (Avitsur et al. 2001; Miller et al. 2002; Pace und Miller 2009; Slavich und Irwin 2014). Durch die Beeinträchtigung der Glukokortikoid-Rezeptor-Funktion wird die Feedback-Inhibierung der HPA-Achse gestört. Infolge kommt es zu einer Hyperaktivität des Hypophysen-Hypothalamus-

Nebennierenrinden-Systems, wodurch eine Hyperkortisolämie hervorgerufen wird (McQuade und Young 2000). Die Glukokortikoid-Resistenz bewirkt eine zunehmende Unempfindlichkeit der Immunzellen gegenüber der entzündungshemmenden Wirkung von Glukokortikoiden, was zu einer überschießenden Entzündung führt (Avitsur et al. 2001; Slavich und Irwin 2014). So könnte angenommen werden, dass in der hTNF-Gruppe eine Glukokortikoid-Resistenz vorlag, während in der nTNF-Gruppe die Sensitivität gegenüber Glukokortikoiden erhalten geblieben zu sein scheint. Durch die erhaltende immunsuppressive Wirkung des Cortisols könnte so in der nTNF-Gruppe die Zytokin-Produktion unterdrückt worden sein. Es erscheint denkbar, dass es sich bei der Glukokortikoid-Resistenz um ein Subtypen-spezifisches Phänomen handelt. Das Konzept der vorhandenen Glukokortikoid-Sensitivität und Resistenz könnte demnach eine Möglichkeit sein, die Uneinheitlichkeit der aktuellen Studienlage bezüglich der Cortisol-Level während einer depressiven Episode mit anschließender Remission zu erklären.

5.9 BDNF im Kontext des neuroendokrin-immunregulatorischen Netzwerks vor dem Hintergrund einer psychosomatischen Komplextherapie

BDNF ist ein neurotropher Faktor, der sowohl im Gehirn (Phillips et al. 1990) als auch von Leukozyten im Blut exprimiert wird (Nakahashi et al. 2000; Gielen et al. 2003) und dem antidepressive Effekte auf neuronaler Ebene zugeschrieben werden (Shirayama et al. 2002; Ernfors et al. 1994; Post 2007).

In der hier vorliegenden Arbeit konnte kein Einfluss des Alters, BMI, Geschlecht, Diagnose oder Einnahme von Antidepressiva vor Beginn der psychosomatischen Komplexbehandlung auf die BDNF-Spiegel detektiert werden.

Weiterhin ließen sich keine signifikanten Unterschiede der BDNF-Spiegel zwischen den Gruppen vor Beginn der psychosomatischen Komplexbehandlung nachweisen. Es konnte keine Beziehungen zwischen BDNF und psychischer Belastung nachgewiesen werden. Hinsichtlich der Assoziation von BDNF und depressiver Symptomatik wurden bisher divergente Ergebnisse beschrieben. Während einige Studien eine negative Korrelation zwischen Serum-BDNF-Spiegeln und der Schwere depressiver Symptome, erhoben

anhand der Hamilton Rating Scale for Depression bzw. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, beobachteten (Shimizu et al. 2003; Gervasoni et al. 2005; Gonul et al. 2005), konnte in einer großangelegten Studie an 700 depressiven Patienten kein Zusammenhang zwischen BDNF-Spiegeln und Ausmaß der Depressivität festgestellt werden (Molendijk et al. 2010).

Eine mögliche Erklärung der fehlenden Korrelation der Schwere depressiver Symptome und BDNF-Level im Serum sehen Jevtović et al. in einer bisher nur unzureichend erforschten komplexen Beziehung zwischen peripherem und kortikalem BDNF. Eine positive Korrelation zwischen kortikalem und peripherem BDNF wurde wiederholt beschrieben. Da Neuronen jedoch nicht die einzige Quelle der BDNF-Produktion darstellen, kann die periphere BDNF-Konzentration die kortikale Produktion nur in begrenztem Umfang abbilden. Dieses könnte die Ursache für eine fehlende Assoziation mit depressiven Symptomen sein (Karege et al. 2005; Jevtovic et al. 2011).

Die signifikante Zunahme der BDNF-Spiegel in der hTNF-Gruppe über den Zeitraum der psychosomatischen Komplexbehandlung lässt sich in den Kontext anderer Studien einordnen, die verminderte BDNF-Konzentrationen im Serum depressiver Patienten, verglichen mit gesunden Kontrollprobanden, dokumentierten (Karege et al. 2002b; Shimizu et al. 2003; Aydemir et al. 2006) und einen Anstieg der BDNF-Level nach einer antidepressiven Therapie verzeichneten (Gonul et al. 2005; Gervasoni et al. 2005; Aydemir et al. 2005). Die Auswirkungen einer Psychotherapie, speziell einer psychodynamisch orientierten stationären Komplextherapie, auf die BDNF-Konzentration sind bisher kaum erforscht.

Koch et al. konnten bei depressiven Patienten vor und nach einer interpersonalen Psychotherapie trotz Verbesserung der depressiven Symptomatik keine Veränderungen der BDNF-Spiegel im Plasma feststellen (Koch et al. 2009). Da parallele Verläufe von BDNF in Serum und Plasma beschrieben wurden (Karege et al. 2005), sind die Ergebnisse trotz unterschiedlicher Detektion der BDNF-Konzentration mit denen der nTNF-Gruppe, in der kein signifikanter Unterschied zwischen den BDNF-Spiegeln vor und nach der Behandlung nachgewiesen werden konnte, vergleichbar.

Aus einer Metaanalyse geht hervor, dass die Serum-BDNF-Spiegel bei Respondern der Therapie im Rahmen einer pharmakologischen antidepressiven Behandlung signifikant mehr ansteigen als bei sogenannten Non-Respondern. Demnach könnte die BDNF-

Konzentration im Serum als Biomarker für den Therapieerfolg betrachtet werden (Polyakova et al. 2015). Folgt man dieser Hypothese, so könnte der fehlende Anstieg der BDNF-Spiegel in der nTNF-Gruppe im Sinne des schlechteren Therapie-Outcome interpretiert werden. Andere Autoren fanden einen negativen Zusammenhang zwischen Dauer der depressiven Episode und Serum-BDNF-Spiegeln. So hatten depressive Patienten mit einer über ein Jahr anhaltenden depressiven Episode niedrigere BDNF-Spiegel im Serum als Patienten mit kürzerer Dauer (Birkenhager et al. 2012).

Da der Beginn der depressiven Episode in der vorliegenden Studie nicht erhoben wurde, ist ein Einfluss der Episoden-Dauer auf die BDNF-Konzentration nicht auszuschließen. Da die beiden Gruppen sich jedoch hinsichtlich ihrer Ausgangs-BDNF-Konzentration nicht signifikant unterschieden, ist ein direkter Einfluss auf die BDNF-Spiegel eher unwahrscheinlich. Allerdings könnte sich die Dauer der depressiven Episode ggf. auf eine potenzielle Veränderung der BDNF-Konzentration im Rahmen einer Verbesserung depressiver Symptome auswirken. Andererseits könnte der Anstieg der BDNF-Spiegel in der hTNF-Gruppe sowie die fehlende Veränderung der BDNF-Konzentration in der nTNF-Gruppe dafürsprechen, dass BDNF nur bei einem bestimmten Subtyp depressiver Erkrankungen pathophysiologische Prozesse beeinflusst. So wurde in anderen Studien bereits eine mögliche zukünftige Rolle der BDNF-Konzentration im Serum als nützlicher Biomarker für die Subtypisierung depressiver Erkrankungen angenommen (Halaris et al. 2015).

Darüber hinaus zeigte sich in der hTNF-Gruppe eine positive Korrelation zwischen der Anzahl an Thrombozyten und der BDNF-Konzentration im Serum. In der nTNF-Gruppe verfehlte die Korrelation nur knapp das Signifikanzniveau. Diese Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen von Ninan et al., die ebenfalls eine positive Korrelation zwischen Thrombozyten und BDNF im Plasma detektierten (Ninan et al. 2014). Obwohl einige Autoren beschrieben, dass periphere BDNF-Spiegel die Konzentration an BDNF im Hirngewebe widerspiegeln (Karege et al. 2002a; Klein et al. 2011), konnten andere keinen Zusammenhang zwischen Veränderungen der Expression von BDNF-mRNA und Protein im Gehirn und der Plasma-Konzentration nachweisen (Lanz et al. 2012). Demnach ist es denkbar, dass periphere BDNF-Quellen einen großen Anteil der BDNF-Spiegel im Blut ausmachen (Patas et al. 2014). So wurde bereits publiziert, dass BDNF im Blut hauptsächlich in hohen Mengen in Thrombozyten gespeichert wird. Diese können BDNF konstitutiv im Plasma binden, speichern und auf bestimmte Stimuli z.B. bei einem

Gerinnungsprozess freisetzen (Fujimura et al. 2002). Thrombozyten sind jedoch nicht in der Lage BDNF selbst zu synthetisieren. Die Veränderung von Serum oder Plasma BDNF während einer depressiven Episode könnte einer verminderten Freisetzung von BDNF aus Thrombozyten geschuldet sein (Karege et al. 2005).

Cattaneo et al. fanden hingegen eine positive Korrelation zwischen BDNF-mRNA-Leveln in Leukozyten und BDNF-Spiegeln im Serum bei depressiven Patienten vor und nach einer Behandlung mit Antidepressiva. Die Autoren nahmen daher an, dass die bei depressiven Patienten beobachteten Veränderungen der BDNF-Spiegel zumindest teilweise mit der Synthese und Sekretion von BDNF aus Leukozyten und weniger durch die Freisetzung aus Thrombozyten bedingt sind (Cattaneo et al. 2010). In einer klinischen Studie mit 1070 depressiven Patienten ließ sich eine Assoziation zwischen BDNF-Spiegeln im Serum und Leukozyten-Anzahl nachweisen. Allerdings ließ sich dieser positive Zusammenhang nur bei melancholischen Patienten feststellen. Bei nicht-melancholischen Patienten ließ sich eine derartige Assoziation nicht beobachten (Patas et al. 2014). Diese Ergebnisse sind konform mit der Beobachtung einer positiven Korrelation zwischen BDNF-Konzentration und Leukozytenanzahl in der hTNF-Gruppe. Auch wenn die Unterteilung in melancholisch und nicht melancholische depressive Patienten in dieser Studie eher weniger zutreffend erschien, so ist es durchaus denkbar, dass die Ausschüttung von BDNF aus Leukozyten einem bestimmten Subtyp der Depression vorbehalten ist.

Hinsichtlich einer möglichen Assoziation zwischen BDNF und Zytokinen wurden bisher unterschiedliche Ergebnisse publiziert. Im Gegensatz zu Patas et al., die eine positive Beziehung zwischen Serum-BDNF und Plasma-IL-6-Spiegeln in der Gruppe der depressiven Patienten mit melancholischen Eigenschaften nachweisen konnten (Patas et al. 2014), beobachteten Yoshimura et al. bei depressiven Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erhöhte IL-6-Level im Plasma bei gleichzeitig erniedrigten BDNF-Spiegeln. Eine signifikante Korrelation zwischen den beiden Parametern konnte, wie in der hier vorliegenden Studie, jedoch nicht beobachtet werden (Yoshimura et al. 2010). Bei Krebs-Patienten mit Depression waren hohe Plasma-IL-6-Spiegel hingegen signifikant mit niedrigeren BDNF-Spiegeln im Serum assoziiert (Jehn et al. 2015). Obwohl in der hier vorliegenden Studie keine signifikanten Korrelationen zwischen BDNF-Spiegeln im Serum und der Zytokin-Produktion aus stimulierten PBMC nachgewiesen werden konnte, ist die Abnahme der Zytokinproduktion bei gleichzeitigem

Anstieg der BDNF-Spiegel einhergehend mit der Verbesserung der depressiven Symptomatik über den Zeitraum der psychosomatischen Komplexbehandlung in der hTNF-Gruppe konform mit der Hypothese, dass inflammatorische Mediatoren die Neuroplastizität im Rahmen einer depressiven Episode durch Herunterregulation von BDNF reduzieren (Schmidt et al. 2011). In der nTNF-Gruppe ließ sich ein solcher Verlauf nicht beobachten. Während die Zytokinproduktion anstieg, unterschieden sich die BDNF-Spiegel nach der Therapie nicht signifikant. Nach erfolgreicher psychodynamischer Therapie konnte kein Unterschied der BDNF-Spiegel zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Die unterschiedlichen Ergebnisse beider Gruppen könnten letztendlich für die Existenz verschiedener Subtypen mit unterschiedlichen immunmodulatorischen Prozessen im Kontext der BDNF-Ausschüttung sprechen.

5.10 SLURP-1 im Kontext des neuroendokrinen immunregulatorischen Netzwerks vor dem Hintergrund einer psychosomatischen Komplextherapie

Neueren Erkenntnissen zufolge kommt dem non-neuronalen-cholinergen System eine bedeutsame immunregulatorische Funktion zu (Kawashima et al. 2015). Eine wichtige Rolle spielt dabei der $\alpha 7$ -nACh-Rezeptor, der auf verschiedenen Immunzellen exprimiert wird (Kawashima et al. 2007; Fujii et al. 2014) und dem anti-inflammatorische Effekte nachgewiesen wurden (Bencherif et al. 2011). SLURP-1, ein allosterischer Ligand des $\alpha 7$ -nACh-Rezeptors, wird unter anderem aus Immunzellen freigesetzt und verstärkt die durch ACh vermittelte Wirkung des $\alpha 7$ -nACh-Rezeptors (Chimienti et al. 2003; Kawashima et al. 2007; Moriwaki et al. 2007). Auf diese Weise beeinflusst SLURP-1 die über den $\alpha 7$ -nACh-Rezeptor vermittelten immunmodulatorischen Effekte (Fujii et al. 2014). Dabei konnten mehrere Studien eine SLURP-1 vermittelte Hemmung pro-inflammatorischer Zytokine im Sinne einer entzündungshemmenden Wirkung beobachten (Narumoto et al. 2010; Narumoto et al. 2013; Chernyavsky et al. 2014). So beschrieben Chernyavsky et al. in einer Studie mit Zelllinien von humanen intestinalen Epithelzellen und Immunzellen eine SLURP-1 vermittelte Herunterregulierung pro-inflammatorischer Zytokine in T-Zellen und Makrophagen (Chernyavsky et al. 2014).

Nach jetzigem Kenntnisstand gibt es bisher keine Studien, die SLURP-1 im Kontext depressiver Erkrankungen untersucht haben. Allerdings wurde dem $\alpha 7$ -nACh-Rezeptor kürzlich eine Rolle in der Pathophysiologie der Depression nachgesagt (Zhang et al. 2016). In präklinischen Studien wurde bereits ein antidepressiver Effekt von Medikamenten, die nAChRs adressieren, nachgewiesen (Philip et al. 2010). Darüber hinaus wurden die Auswirkungen von mentalem Stress auf das Verhalten von SLURP-1 in der Haut bei Patienten mit Atopischer Dermatitis, einer Erkrankung des entzündlichen Formenkreis und gesunden Kontrollprobanden untersucht. Dabei exprimierten Patienten mit Atopischer Dermatitis weniger SLURP-1-mRNA als gesunde Kontrollprobanden (Peters et al. 2014). Weiterhin dokumentierten Peters et al. einen Abfall der SLURP-1-mRNA nach akutem Stresseinfluss bei gesunden Probanden (Peters et al. 2014).

Vor diesem Hintergrund scheint es durchaus möglich, dass SLURP-1 als allosterischer Ligand des $\alpha 7$ -nACh-Rezeptors in Abhängigkeit des inflammatorischen Zustands einen Resilienzfaktor im Rahmen depressiver Erkrankungen darstellt.

In der hier vorliegenden Arbeit unterschieden sich die SLURP-1-Level beider Gruppen zum Ausgangszeitpunkt nicht signifikant. In der hTNF-Gruppe ließ sich eine negative Korrelation mit dem Stresserleben, erhoben anhand des PSQ-Gesamt-Scores sowie seinen Subkategorien Sorgen und Anspannung, nachweisen. Auch wenn sich keine direkte Assoziation zwischen depressiven Symptomen in Form des HADS D-Scores und der SLURP-1-Konzentration feststellen ließ, lässt die negative Korrelation mit dem aktuellen Stresserleben vermuten, dass SLURP-1 im Serum depressiver Patienten in Abhängigkeit der Stärke der psychischen Belastung vermindert ist. In der nTNF-Gruppe ließen sich hingegen keine signifikanten Korrelationen zwischen SLURP-1 und psychischer Belastung feststellen.

Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit zeigte sich in der Regressionsanalyse, dass Patienten mit antidepressiver Vormedikation im Vergleich zu Patienten ohne vorherige Antidepressiva-Einnahme höhere SLURP-1-Spiegel aufwiesen. Dies könnte darauf hinweisen, dass SLURP-1 antidepressive Effekte unterstützt bzw. selbst eine antidepressive Wirkung entfaltet. Diese Hypothese steht im Einklang mit der Beobachtung der Tendenz zunehmender SLURP-1-Spiegel mit einhergehender Verbesserung depressiver Symptome in der hTNF-Gruppe nach vollendeter

psychosomatischer Komplextherapie. BMI, Alter, Geschlecht und Diagnose hatten keinen Einfluss auf die SLURP-1-Konzentration.

Passend zu den weiter oben beschriebenen immunmodulatorischen Effekten von SLURP-1 ließ sich in der vorliegenden Arbeit eine negative Korrelation mit inflammatorischen Mediatoren beobachten. So konnte in der nTNF-Gruppe ein negativer Zusammenhang zwischen SLURP-1 und IL-17 und in der hTNF-Gruppe eine negative Beziehung zwischen CRP und SLURP-1 nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich in der nTNF-Gruppe ein negativer Zusammenhang der SLURP-1-Konzentration mit den IL-4-Spiegeln, was sich vor dem Hintergrund eines generalisierten inflammatorischen Zustands mit kompensatorischer anti-inflammatorischer Antwort erklären lässt (Simon et al. 2007). Die positive Korrelation zwischen SLURP-1 und der Leukozytenanzahl in der nTNF-Gruppe ist möglicherweise auf die Fähigkeit von PBMC, SLURP-1 produzieren zu können, zurückzuführen (Kawashima et al. 2007). Nach vollendeter Komplexbehandlung ließ sich kein Unterschied der SLURP-1-Spiegel beider Gruppen feststellen.

Unter Einbezug aller Ergebnisse dieser Studie und vor dem Hintergrund bereits publizierter Studien, ist ein antidepressiver Effekt von SLURP-1 in Abhängigkeit des inflammatorischen Zustands bzw. unterschiedlicher Subtypen zu vermuten. Weiterführende Studien sind notwendig, um die Funktion von SLURP-1 im Kontext von depressiven Erkrankungen weiter zu ergründen.

5.11 Leptin im Kontext des neuroendokrin-immunregulatorischen Netzwerks vor dem Hintergrund einer psychosomatischen Komplextherapie

Leptin, ein aus Adipozyten freigesetztes Neurohormon, spielt eine wichtige Rolle in der Regulation von Körpergewicht und Nahrungsaufnahme. Darüber hinaus wird Leptin vermehrt im Kontext depressiver Störungen untersucht. Diesbezüglich wurden bisher inkonsistente Ergebnisse publiziert. In Tierstudien ließ sich ein anti-depressiver Effekt von Leptin nachweisen (Lu et al. 2006). Analog dazu konnten in klinischen Studien bei einer Vielzahl depressiver Patienten verminderte Leptin-Level im Blut im Vergleich mit Kontrollprobanden nachgewiesen werden (Kraus et al. 2001; Yang et al. 2007; Jow et al.

2006). Andere Autoren berichteten hingegen von unveränderten (Deuschle et al. 1996) bis hin zu erhöhten Leptin-Spiegeln bei depressiven Patienten (Antonijevic et al. 1998; Pasco et al. 2008). Esel et al. beschrieben zudem, dass eine antidepressive Therapie zu einer Erhöhung der Leptin-Spiegel bei weiblichen und männlichen Patienten führte (Esel et al. 2005). Andere Studien konnten hingegen keine Veränderungen der Leptin-Spiegel nach einer Pharmakotherapie beobachten (Ozsoy et al. 2014; Hinze-Selch 2000) bzw. einen Anstieg nur bei tri- und tetrazyklischen Antidepressiva unabhängig vom Ansprechen der Therapie verzeichnen (Schilling et al. 2013). Zur Untersuchung von Leptin-Spiegeln im Kontext einer psychosomatischen Behandlung wurden bisher keine Daten publiziert.

Höhere Leptin-Konzentrationen bei weiblichen Patienten und ein positiver Zusammenhang zwischen BMI und Leptin-Spiegeln wurden bereits mehrfach dokumentiert (Hellstrom et al. 2000; Yang et al. 2007). Konform dazu zeigte sich auch in dieser Studie, dass ein höherer BMI mit erhöhten Leptin-Spiegeln assoziiert war und weibliche Patienten höhere Leptin-Level aufwiesen. Konträr zu bisher publizierten Ergebnissen konnte darüber hinaus unter Adjustierung von BMI und Geschlecht eine negative Assoziation zwischen Alter und Leptin-Konzentration festgestellt werden (Cao et al. 2018; Naufel et al. 2018). Um einen potenziellen Confounding-Effekt zu vermeiden, wurden die Korrelationsanalysen für Leptin als partielle Korrelationen mit Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI berechnet. Da sich die beiden Gruppen hinsichtlich dieser Faktoren nicht unterschieden, war eine Vergleichbarkeit der Patienten der nTNF- und der hTNF-Gruppe gegeben. Dabei ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Leptin-Konzentrationen beider Gruppen vor der psychosomatischen Komplextherapie nachweisen.

Ein positiver Zusammenhang der Leptin-Level mit der Schwere an depressiven Symptomen wurde bereits publiziert (Esel et al. 2005). Die positiven Korrelationen von Leptin und dem Ausmaß an Stresserleben und Anspannung, sowie eine negative Korrelation mit der Freude in der nTNF-Gruppe unter Kontrolle von Alter, BMI und Geschlecht sind konform mit den Ergebnissen von Esel et al. (Esel et al. 2005). Geht man allerdings von einem primär antidepressiven Effekt von Leptin aus (Lu et al. 2006), ist hingegen ein negativer Zusammenhang von Leptin und depressiven Symptomen zu erwarten. Dieser Auffassung entsprechend, konnte bereits in mehreren Studien eine negative Korrelation zwischen Leptin-Konzentration und Schwere depressiver

Symptome sowie Ausmaß an Stressempfinden nachgewiesen werden (Yang et al. 2007; Lawson et al. 2012). In diesen Kontext lassen sich die Ergebnisse der negativen Korrelationen zwischen Leptin und Stresserleben sowie depressiven Symptomen und Angstepfinden in der hTNF-Gruppe einordnen.

Unter Adjustierung der Variablen BMI, Alter und Geschlecht ließ sich in der hTNF-Gruppe eine positive Korrelation zwischen Leptin und IL-2-Spiegeln detektieren, während in der Vergleichsgruppe keine signifikante Korrelation mit anderen Parametern des neuroendokrin-immunregulatorischen Netzwerks nachgewiesen werden konnten. Die Ergebnisse der hTNF-Gruppe stehen im Einklang mit der Auffassung, dass Leptin die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine begünstigt und gleichermaßen eine TH1-Antwort und somit die Ausschüttung von IL-2 fördert (Loffreda et al. 1998; La Cava und Matarese 2004). Alternativ wäre auch ein kompensatorischer Anstieg Leptins im Rahmen erhöhter pro-inflammatorischer Zytokine denkbar. Insgesamt ist der Zusammenhang von Leptin und Immunfunktion im Rahmen depressiver Erkrankungen bisher nur unzureichend erforscht. Eine Studie konnte eine positive Korrelation zwischen Leptin und IL-6 sowie CRP bei depressiven Patienten nachweisen (Chirinos et al. 2013). Andererseits beobachteten Yang et al. bei depressiven Patienten verglichen mit gesunden Kontrollprobanden erhöhte IL-6- und TNF- α -Level bei gleichzeitig signifikant niedrigeren Leptin-Spiegeln. Eine signifikante negative Korrelation zwischen Leptin und pro-inflammatorischen Zytokinen konnten die Autoren jedoch nicht nachweisen (Yang et al. 2007).

Eine statistisch signifikante Veränderung der Leptin-Konzentration über den Zeitraum der Behandlung ließ sich in der hTNF-Gruppe nicht nachweisen. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Ozsoy et al., welche ebenfalls keine Veränderungen der Leptin-Spiegel bei depressiven Patienten über einen Zeitraum einer pharmakologischen antidepressiven Therapie feststellen konnten (Ozsoy et al. 2014). In der nTNF-Gruppe konnte allerdings ein tendenzieller Anstieg der Leptin-Spiegel nach der Behandlung detektiert werden. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Esel et al., die einen Anstieg der Leptin-Spiegel im Serum nach einer allein medikamentösen antidepressiven Therapie dokumentierten. Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden konnten die Autoren dabei höhere Ausgangs-Leptin-Spiegel bei den weiblichen depressiven Patienten feststellen (Esel et al. 2005). Nach erfolgter psychodynamischer Behandlung ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Leptin-Spiegeln erkennen. Nach jetzigem

Kenntnisstand sind bisher keine Daten publiziert, welche Leptin im Kontext psychosomatischer Therapien beleuchten.

Die diskrepanten Ergebnisse beider Gruppen bezüglich des Zusammenhangs von Leptin mit der psychischen Belastung und inflammatorischen Mediatoren lassen mehrere Interpretationen zu. Die Daten könnten einerseits für die Hypothese sprechen, dass nicht die Höhe der Serum-Konzentration von Leptin mit der Depressivität korreliert, sondern vielmehr die Fähigkeit des Hormons, eine Wirkung auf Rezeptor- bzw. Post-Rezeptor-Ebene zu induzieren, im Vordergrund steht (Zupancic und Mahajan 2011; Milaneschi et al. 2014). So konnten Ubani et al. zeigen, dass niedrige Leptin-Spiegel bei normalgewichtigen Frauen ebenso wie erhöhte Leptin-Konzentrationen im Rahmen einer Leptin-Resistenz bei adipösen Frauen gleichsam mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Depressionen einhergehen (Ubani und Zhang 2015). Daher vermuten die Autoren, dass vielmehr die Funktionalität von Leptin als die absolute Konzentration des zirkulierenden Hormons mit der Entwicklung einer Depression assoziiert ist (Lu 2007). Ergebnisse von Korrelationsanalysen könnten in Folge verzerrt sein. Allerdings könnte die Richtung der Veränderung der Leptin-Konzentration in Abhängigkeit der psychischen Belastung dennoch von Bedeutung sein.

Andererseits könnten die Ergebnisse auch auf unterschiedliche Phänotypen der Depression auf biomolekularer Ebene hinweisen. So könnte eine Leptin-Resistenz nur bei bestimmten Subtypen vorkommen (Milaneschi et al. 2017) und so die divergenten Korrelationsergebnisse erklären. Neueste Studien berichten von einem immunmetabolischen Subtyp, der durch ein spezifisches Profil auf klinischer, genetischer und neurobiologischer Ebene gekennzeichnet ist. Dabei wird vermutet, dass es bei diesem Subtypen sowohl zu Veränderungen der immuninflammatorischen Aktivierung als auch der neuroendokrinen Regulatoren des Energiestoffwechsels einschließlich Leptin kommt (Lamers et al. 2018; Milaneschi et al. 2018).

Hinsichtlich des tendenziellen Anstiegs von Leptin in der nTNF-Gruppe sollte auch ein möglicher Einfluss der Leptin-Spiegel unabhängig von depressiver Symptomatik bedacht werden. So könnte eine Gewichtszunahme infolge gewichtssteigernder neu angesetzter antidepressiver Medikation die Leptin-Konzentration beeinflussen. Dementgegen sprechen allerdings die Ergebnisse von Hinze et. al, die im Rahmen einer longitudinalen Studie an Patienten, die mit Amitriptylin und Paroxetin behandelt wurden, keine

Erhöhung der Leptin-Konzentration bei durch psychotrope Substanzen induzierter Gewichtszunahme feststellen konnten (Hinze-Selch 2000). Da der BMI nach Beendigung der psychosomatischen Komplexbehandlung nicht bestimmt wurde, ist eine Gewichtsveränderung über den Zeitraum der Behandlung nicht auszuschließen.

Um ein klares Bild hinsichtlich Leptin und seiner Rolle in der Pathophysiologie depressiver Erkrankungen zu bekommen, werden Folgestudien benötigt, die die Leptin-Spiegel in kurzen Intervallen während einer psychosomatischen Behandlung untersuchen und auch den Gewichtsverlauf genau dokumentieren.

5.12 CRP im Kontext des neuroendokrin-immunregulatorischen Netzwerks vor dem Hintergrund einer psychosomatischen Komplextherapie

Das C-reaktive Protein gehört zu den Akute-Phase-Proteinen und ist ein sensitiver systemischer Marker für Entzündungen und Gewebeschäden (Pepys und Hirschfield 2003). Eine Assoziation erhöhter CRP-Spiegel bei depressiven Patienten wurde bereits in mehreren Studien beschrieben (Howren et al. 2009; Valkanova et al. 2013).

Nach Adjustierung potenzieller Confounder wie Alter, BMI, Geschlecht, Diagnosezugehörigkeit und Antidepressiva-Einnahme zeigten sich in dieser Studie in der hTNF-Gruppe signifikant höhere CRP Spiegel zum Ausgangszeitpunkt als in der Vergleichsgruppe. Weiterhin zeigte sich eine positive Beziehung zwischen CRP-Konzentration und BMI. Dieses Ergebnis ist konform mit der Beobachtung von Ma et al., die ebenfalls eine positive Korrelation zwischen CRP und BMI feststellen konnten (Ma et al. 2010).

In beiden Gruppen ließ sich eine positive Beziehung zwischen der psychischen Belastung und CRP nachweisen. So zeigte sich sowohl in der nTNF- als auch in der hTNF-Gruppe eine signifikante positive Korrelation mit dem HADS-Depressivitäts-Score. Darüber hinaus korrelierte CRP ebenfalls positiv mit dem Stai-Trait-Score in der nTNF-Gruppe und negativ mit der PSQ-Subskala Freude in der hTNF-Gruppe. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit Ergebnissen einer Metaanalyse, die eine positive Assoziation zwischen CRP und depressiven Symptomen feststellte (Valkanova et al. 2013).

Weiterhin ließen sich in beiden Gruppen vereinzelt positive Korrelationen mit sowohl pro- als auch anti-inflammatorischen Zytokinen detektieren, was sich vor dem Hintergrund eines generalisierten pro-inflammatorischen Status mit anti-inflammatorischer Kompensation erklären lässt (Simon et al. 2007). Eine positive Korrelation von IL-6 und CRP bei depressiven Patienten wurden bereits exemplarisch von Karlović et al. beschrieben (Karlović et al. 2012)

Eine direkte signifikante Veränderung der CRP-Konzentrationen über den Zeitraum der psychosomatischen Komplexbehandlung ließ sich in beiden Gruppen dieser Studie nicht feststellen. Dies ist konträr zu Publikationen anderer Studien, die eine Abnahme der CRP-Level nach einer medikamentösen antidepressiven Therapie verbunden mit Verbesserung der depressiven Symptome dokumentierten (Tuglu et al. 2003; Hiles et al. 2012). Eine weitere Studie konnte zwar ebenfalls einen Abfall der CRP-Konzentration nach einer antidepressiven Therapie mit SSRI feststellen, jedoch war dies unabhängig davon ob sich die depressiven Symptome verbesserten. Die Autoren nahmen daher an, dass Antidepressiva unabhängig von der antidepressiven Wirkung eine entzündungshemmende Wirkung auslösen können (O'Brien et al. 2006). Andererseits konnte eine Metaanalyse, die unter anderem das Verhalten von CRP vor und nach einer medikamentösen antidepressiven Therapie untersuchte, keine signifikanten Veränderungen der CRP-Konzentration feststellen (Strawbridge et al. 2015). In einer Studie an depressiven Patienten, die eine Psychotherapie durchliefen, ließ sich nach erfolgreicher Therapie ebenfalls keine Veränderung der CRP-Spiegel trotz zeitgleicher Veränderung von Zytokinen nachweisen (Dahl et al. 2016), was im direkten Einklang mit den Ergebnissen dieser Arbeit steht. Nach beendeter Therapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied der CRP-Level beider Gruppen, was wiederum äquivalent zur Zytokinaktivität für eine Normalisierung immunologischer Prozesse sprechen könnte.

In durchgeführten Regressionsanalysen zeigte sich ein signifikanter Einfluss der CRP-Ausgangslevel auf die Veränderungen der Freude über den Zeitraum der Therapie. Je höher dabei der CRP-Ausgangswert war, desto mehr nahm das Ausmaß an Freude zu. Dies lässt vermuten, dass konform zu einer initial erhöhten Zytokinproduktion auch höhere CRP-Ausgangskonzentrationen mit einem besseren Therapie-Erfolg assoziiert sind. Ähnliche Beobachtungen machten auch Harley et. al, die das Therapie-Outcome einer medikamentösen antidepressiven Therapie bei depressiven Patienten in

Abhängigkeit der Ausgangs-CRP-Level untersuchten. Ein erhöhtes CRP-Level war dabei mit einem besseren Therapie-Erfolg assoziiert (Harley et al. 2010).

5.13 Limitationen der Studie

Das Studiendesign dieser Arbeit ermöglichte die primäre Zielsetzung potenzielle Unterschiede innerhalb einer Studienpopulation von depressiven Patienten hinsichtlich der Parameter des neuroendokrin-immunologischen Netzwerks im Rahmen einer psychosomatischen Komplexbehandlung zu detektieren. Aufgrund einer fehlenden Kontroll-Gruppe war jedoch kein Vergleich mit gesunden Probanden möglich. Obwohl in dieser Arbeit klassische Confounder berücksichtigt wurden, lagen keine Daten zu weiteren potenziellen Störvariablen, wie z.B. Rauchen, Alkoholenuss oder das Vorliegen somatischer Erkrankungen vor, sodass ein Einfluss dieser auf die Ergebnisse im Gruppenvergleich nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. Um eine Verkleinerung der Stichprobe zu vermeiden, erfolgte eine Datenimputation der unter der Nachweisgrenze liegenden Zytokinlevel sowie der Verzicht auf Bereinigung möglicher Ausreißer der Zytokin-Konzentrationen bei teils hohen Standardabweichungen. Möglicherweise könnte dadurch eine Verzerrung der Ergebnisse begünstigt worden sein. Eine weitere Limitation dieser Arbeit stellen die teils nicht vollständig erfüllten Voraussetzungen der Regressionsanalyse sowie die nur geringen Werte des Bestimmtheitsmaß R^2 der Modelle dar. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist daher geschmälert, kann aber durchaus als Trend angesehen werden.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gelang es, unterschiedliche Zytokinprofile innerhalb einer Stichprobe depressiver Patienten zu charakterisieren. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede der Zytokin-Ausgangskonzentrationen sowie Cortisol- und CRP-Spiegeln zwischen Patienten mit hoher und niedriger TNF- α -Produktion. Darüber hinaus konnte ein positiver Zusammenhang zwischen Schwere depressiver Symptome und Höhe der Zytokin-Produktion nachgewiesen werden. Trotz unterschiedlich hoher Zytokin-Konzentrationen ließ sich in beiden Gruppen eine positive Beziehung zwischen pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen beobachten. Dies könnte auf einen generellen inflammatorischen Status mit anti-inflammatorischer Kompensation im Kontext depressiver Erkrankungen hinweisen. Über den Verlauf der psychosomatischen Therapie zeigten beide Gruppen gegenläufige Veränderungen der Zytokin-Konzentrationen. Dabei ließ sich in der hTNF-Gruppe ein Abfall der Zytokin- sowie Cortisol-Konzentration beobachten, während die Zytokinproduktion in der Vergleichsgruppe signifikant zunahm. Obwohl in beiden Gruppen eine Verbesserung der psychischen Belastung nach beendeter stationärer Therapie detektiert werden konnte, wiesen Patienten in der hTNF-Gruppe ein signifikant besseres Therapie-Outcome hinsichtlich depressiver Symptome und dem Empfinden von Freude auf. Dabei konnte in Regressionsanalysen nachgewiesen werden, dass initial höhere Zytokin-Ausgangswerte mit einem besseren Therapie-Outcome assoziiert waren. Weiterhin zeigte sich, dass bei Patienten, deren Zytokin-Konzentration über den Zeitraum der Komplextherapie abnahm, auch deren depressive Symptome signifikant stärker zurückgingen und sie mehr Freude und Lebensqualität entwickelten. Es ist daher anzunehmen, dass die Ausgangskonzentrationen von sowohl pro- als auch anti-inflammatorischen Zytokinen vor Beginn einer Psychotherapie Indikatoren für das Therapie-Outcome darstellen können. Es ließ sich keine direkte Assoziation zwischen BDNF und psychischer Belastung nachweisen. Ein signifikanter Unterschied der BDNF-Level beider Gruppen konnte weder vor noch nach der psychosomatischen Komplextherapie beobachtet werden. Der signifikante Anstieg der BDNF-Konzentration in der hTNF-Gruppe bei gleichzeitiger Verbesserung der psychischen Belastung über den Zeitraum der Therapie weist auf eine Normalisierung neuroendokriner Prozesse hin. Eine potenzielle Rolle von BDNF als Resilienzfaktor im Kontext depressiver Erkrankungen muss in weiteren Studien genauer beleuchtet werden. Des Weiteren ließ sich eine negative Beziehung

zwischen SLURP-1 und der allgemeinen psychischen Beeinträchtigung detektieren. Zudem konnte in beiden Gruppen eine negative Korrelation mit sowohl pro- als auch anti-inflammatorischen Parametern nachgewiesen werden. In der hTNF-Gruppe zeigte sich ein tendenzieller Anstieg der SLURP-1-Level nach beendeter Behandlung. Demnach erscheint ein möglicher antidepressiver Effekt von SLURP-1 im Sinne einer anti-inflammatorischen Wirkung möglich. Auf Grundlage dieser Ergebnisse ist eine Abhängigkeit dieses Effekts vom inflammatorischen Zustand zu vermuten. Weiterhin ließ sich ein tendenzieller Anstieg Leptins in der nTNF-Gruppe über den Zeitraum der stationären Behandlung beobachten. In der Vergleichsgruppe konnten hingegen keine Unterschiede festgestellt werden. Der Zusammenhang zwischen Leptin und psychischer Belastung sowie pro-inflammatorischer Mediatoren war in beiden Gruppen gegenläufig. Inwieweit eine Leptin-Resistenz die Assoziation des Hormons mit depressiven Störungen beeinflusst, ist Gegenstand weiterer Folgestudien.

Zusammenfassend lassen die Daten dieser Studie vermuten, dass bei depressiven Patienten unterschiedliche Subtypen auf immunologischer Ebene im Sinne eines inflammatorischen und non-inflammatorischen Phänotyps unterteilt werden können. Dabei ist anzunehmen, dass es beim inflammatorischen Phänotyp zu einer Überexpression pro- und anti-inflammatorischer Zytokine im Sinne eines generalisierten inflammatorischen Status mit anti-inflammatorischer Kompensation kommt, während beim non-inflammatorischen Phänotyp das Immunsystem anteilig supprimiert wird. Darüber hinaus scheint es in Abhängigkeit inflammatorischer Prozesse zu einer charakteristischen Wechselwirkung mit Parametern des hormonalen, neuronalen sowie non-neuronalen-cholinergen Systems zu kommen. Die Identifizierung verschiedener Subtypen bei depressiven Erkrankungen auf biomolekularer Ebene bietet die Möglichkeit zukünftig gezielt Therapiestrategien zu entwickeln und psychotherapeutische sowie medikamentöse Behandlungen durch Monitoring neuroendokrin-immunregulatorischer Biomarker individuell einzusetzen. Hierfür ist es in Folgestudien notwendig in kürzeren Abständen entsprechende Biomarker während einer psychotherapeutischen und separat auch pharmakologischen Therapie engmaschig zu bestimmen und weitere Confounder, wie Tabak- und Alkoholkonsum und Gewichtsveränderungen über den Zeitraum der Behandlung zu berücksichtigen. Dabei sollte ein unmittelbarer Vergleich mit gesunden Probanden erfolgen, um entsprechende Ergebnisse besser interpretieren zu können.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
AD	Atopische Dermatitis
AK	Antikörper
BDI	Beck Depression Inventory
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Bovine Serum Albumin
CRP	C-reaktives Protein
DMSO	Dimethyl Sulfoxide
DPBS	Dulbecco's Phosphate-Buffered Salines
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse
IFN	Interferon
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, gültige Ausgabe 10
IL	Interleukin
kDa	Kilodalton
LPS	Lipopolysaccharid
mAb	monoklonaler Antikörper
mRNA	messenger ribonucleic acid
nAChR	Nikotinischer Acetylcholinrezeptor
NNCS	Non-neuronales-cholinerges System
pAb	Polyklonaler Antikörper
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells
PHA	Phytohaemagglutinin
PSQ	Perceived Stress Questionnaire
rpm	Revolutions per minute (Umdrehungen pro Minute)
SF 12	Selbstbeurteilungsskala zur Lebensqualität
SLURP-1	Secreted mammalian Ly-6/urokinase plasminogen activator receptor related protein-1
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
STAI	State-Trait-Angstinventar
TH-Zelle	T-Helfer-Zelle
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TrkB	Tropomyosin receptor kinase B
TSST	Trier social stress test
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verwendete Geräte	23
Tabelle 2: Verwendete Gebrauchsmaterialien	24
Tabelle 3: Verwendete Kits	24
Tabelle 4: Verwendete Chemikalien	25
Tabelle 5: Verwendete Puffer und Lösungen BDNF ELISA	33
Tabelle 6: Puffer und Lösungen SLURP-1 ELISA	35
Tabelle 7: Puffer und Lösungen Leptin ELISA	36
Tabelle 8: Lösungen Zytokinmessung	39
Tabelle 9: Darstellung klinischer Basisvariablen	46
Tabelle 10: Darstellung der Medikation vor und nach der Behandlung	47
Tabelle 11: Darstellung soziodemographischer Daten	48
Tabelle 12: Darstellung der psychischen Belastung anhand der Selbstbeurteilungs- Fragbögen vor Beginn der Therapie (T1)	49
Tabelle 13: Darstellung der Zytokin-Konzentrationen vor Beginn der Therapie (T1) ...	50
Tabelle 14: Einfluss von Confoundern auf die IL-1 β -Konzentration	51
Tabelle 15: Darstellung der Cortisol-, BDNF-, SLURP-1-, Leptin-, und CRP- Konzentrationen vor Beginn der Therapie (T1)	51
Tabelle 16: Gruppenvergleich Cortisol unter Adjustierung von Confoundern	52
Tabelle 17: Gruppenvergleich CRP unter Adjustierung von Confoundern	52
Tabelle 18: Einfluss von Confoundern auf die SLURP-1-Konzentration	53
Tabelle 19: Einfluss von Confoundern auf die Leptin-Konzentration	53
Tabelle 20: Einfluss von Confoundern auf die CRP-Konzentration	54
Tabelle 21: Korrelationen zwischen Zytokinen und psychischer Belastung nTNF- Gruppe	55
Tabelle 22: Korrelationen zwischen Zytokinen und psychischer Belastung hTNF- Gruppe	56
Tabelle 23: Korrelationen zwischen Parametern des neuroendokrinen immunregulatorischen Netzwerks und psychischer Belastung nTNF-Gruppe	57
Tabelle 24: Korrelationen zwischen Parametern des neuroendokrinen immunregulatorischen Netzwerks und psychischer Belastung hTNF-Gruppe	58

Tabelle 25: Korrelationen zwischen Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin, Leukozyten und CRP mit Zytokinen nTNF-Gruppe.....	59
Tabelle 26: Korrelationen zwischen Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin, Leukozyten und CRP untereinander nTNF-Gruppe.....	60
Tabelle 27: Korrelationen zwischen den Zytokinen nTNF-Gruppe.....	60
Tabelle 28: Korrelationen zwischen Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin, Leukozyten, CRP und Zytokinen hTNF-Gruppe	61
Tabelle 29: Korrelationen zwischen Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin, Leukozyten und CRP untereinander hTNF- Gruppe.....	61
Tabelle 30: Korrelationen zwischen den Zytokinen hTNF-Gruppe.....	62
Tabelle 31: Veränderungen der Zytokin-Konzentrationen nTNF-Gruppe	63
Tabelle 32: Veränderungen der Zytokin-Konzentrationen hTNF-Gruppe	63
Tabelle 33: Veränderungen der Konzentrationen von Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin und CRP nTNF-Gruppe.....	65
Tabelle 34: Veränderungen der Konzentrationen von Cortisol, BDNF, SLURP-1, Leptin und CRP hTNF-Gruppe.....	66
Tabelle 35: Veränderungen der psychischen Belastung nTNF-Gruppe.....	67
Tabelle 36: Veränderungen der psychischen Belastung hTNF-Gruppe.....	67
Tabelle 37: Darstellung der Zytokin-Konzentrationen nach beendeter Behandlung (T2)	68
Tabelle 38: Darstellung der Cortisol-, BDNF-, SLURP-1-, Leptin- und CRP-Spiegel nach beendeter Behandlung (T2)	69
Tabelle 39: Darstellung der psychischen Belastung anhand der Selbstbeurteilungs-Fragebögen nach beendeter Behandlung (T2).....	69
Tabelle 40: Vergleich der Depressivität zum Zeitpunkt T2 beider Gruppen.....	70
Tabelle 41: Vergleich der Freude zum Zeitpunkt T2 beider Gruppen	71
Tabelle 42: Einfluss von IL-6 auf die Veränderung des SF12 über den Zeitraum der Behandlung.....	72
Tabelle 43: Einfluss der Veränderung von IL-6 auf Δ SF12.....	72
Tabelle 44: Einfluss der Veränderung von IL-10 auf Δ SF12.....	73
Tabelle 45: Einfluss von IL-10 auf Δ HADS-D	73
Tabelle 46: Einfluss von IFN- γ auf Δ HADS-D.....	74
Tabelle 47: Einfluss der Veränderung von IL-10 auf Δ HADS-D	74
Tabelle 48: Einfluss von IL-10 auf Δ Freude (PSQ)	75

Tabelle 49: Einfluss von CRP auf Δ Freude (PSQ).....	75
Tabelle 50: Einfluss der Veränderung von IL-10 auf Δ Freude (PSQ).....	76

9 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Patientenauswahl.....	27
Abbildung 2: Darstellung der Veränderungen anhand der Mediane der Zytokin- Konzentrationen beider Gruppen	64
Abbildung 3: Darstellung der Veränderungen anhand der Mediane der Cortisol-, BDNF- , SLURP-1-, Leptin- und CRP-Konzentrationen.....	66

10 Literaturverzeichnis

Akter, Shamima; Pham, Ngoc Minh; Nanri, Akiko; Kurotani, Kayo; Kuwahara, Keisuke; Jacka, Felice N. et al. (2014): Association of serum leptin and ghrelin with depressive symptoms in a Japanese working population: a cross-sectional study. In: *BMC psychiatry* 14, S. 203.

Anisman, H.; Ravindran, A. V.; Griffiths, J.; Merali, Z. (1999): Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. In: *Molecular Psychiatry* 4 (2), S. 182–188.

Anisman, Hymie (2009): Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. In: *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 34 (1), S. 4–20.

Antonijevic, I. A.; Murck, H.; Frieboes, R. M.; Horn, R.; Brabant, G.; Steiger, A. (1998): Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. In: *Journal of psychiatric research* 32 (6), S. 403–410.

Arredondo, Juan; Chernyavsky, Alexander I.; Grando, Sergei A. (2007): SLURP-1 and -2 in normal, immortalized and malignant oral keratinocytes. In: *Proceedings of the 2nd International Symposium on Non-neuronal Acetylcholine* 80 (24–25), S. 2243–2247.

Asnis, Gregory M.; La Garza, Richard 2nd de (2006): Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. In: *Journal of clinical gastroenterology* 40 (4), S. 322–335.

Avitsur, Ronit; Stark, Jennifer L.; Sheridan, John F. (2001): Social Stress Induces Glucocorticoid Resistance in Subordinate Animals. In: *Hormones and Behavior* 39 (4), S. 247–257.

Aydemir, Cigdem; Yalcin, Esra Sürer; Aksaray, Sabahat; Kisa, Cebrail; Yildirim, Sema Gulen; Uzbay, Tayfun; Goka, Erol (2006): Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. In: *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 30 (7), S. 1256–1260.

Aydemir, Omer; Deveci, Artuner; Taneli, Fatma (2005): The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed

patients: a preliminary study. In: *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29 (2), S. 261–265.

Banks, W. A.; Kastin, A. J.; Huang, W.; Jaspan, J. B.; Maness, L. M. (1996): Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. In: *Peptides* 17 (2), S. 305–311.

Barrientos, R. M.; Sprunger, D. B.; Campeau, S.; Higgins, E. A.; Watkins, L. R.; Rudy, J. W.; Maier, S. F. (2003): Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist. In: *Neuroscience* 121 (4), S. 847–853.

Becking, K.; Boschloo, L.; Vogelzangs, N.; Haarman, B. C. M.; Riemersma-van der Lek, R.; Penninx, B. W. J. H.; Schoevers, R. A. (2013): The association between immune activation and manic symptoms in patients with a depressive disorder. In: *Translational Psychiatry* 3 (10), e314.

Bencherif, Merouane; Lippiello, Patrick M.; Lucas, Rudolf; Marrero, Mario B. (2011): Alpha7 nicotinic receptors as novel therapeutic targets for inflammation-based diseases. In: *Cellular and Molecular Life Sciences* 68 (6), S. 931–949.

Besedovsky, H. O.; del Rey, A.; Klusman, I.; Furukawa, H.; Monge Arditi, G.; Kabiersch, A. (1991): Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. In: *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 40 (4-6), S. 613–618.

Birkenhager, Tom K.; Geldermans, Sarah; van den Broek, Walter W.; van Beveren, Nico; Fekkes, Durk (2012): Serum brain-derived neurotrophic factor level in relation to illness severity and episode duration in patients with major depression. In: *Journal of psychiatric research* 46 (3), S. 285–289.

Brambilla, F.; Maggioni, M. (1998): Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 97 (4), S. 309–313.

Brambilla, F.; Monteleone, P.; Maj, M. (2004): Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in children with major depressive disorder or dysthymia. In: *Journal of affective disorders* 78 (3), S. 273–277.

Brennan, Aoife M.; Mantzoros, Christos S. (2006): Drug Insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology--emerging clinical applications. In: *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism* 2 (6), S. 318–327.

- Bullinger, M.; Kirchberger, I. (1998): SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handbuch für die deutschsprachige Fragebogen-Version. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Bullinger, Monika (1995): German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: Preliminary results from the IQOLA project. In: *Quality of Life in Social Science and Medicine* 41 (10), S. 1359–1366.
- Bullinger, Monika; Kirchberger, Inge; Ware, John (1995): The German SF-36 health survey translation and psychometric testing of a generic instrument for the assessment of health-related quality of life. In: *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften = Journal of public health* 3 (1), S. 21.
- Cao, Bing; Chen, Yan; Brietzke, Elisa; Cha, Danielle; Shaukat, Aisha; Pan, Zihang et al. (2018): Leptin and adiponectin levels in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of affective disorders* 238, S. 101–110.
- Cattaneo, Annamaria; Bocchio-Chiavetto, Luisella; Zanardini, Roberta; Milanese, Elena; Placentino, Anna; Gennarelli, Massimo (2010): Reduced peripheral brain-derived neurotrophic factor mRNA levels are normalized by antidepressant treatment. In: *International Journal of Neuropsychopharmacology* 13 (1), S. 103.
- Chen, Biao; Dowlatshahi, Dar; MacQueen, Glenda M.; Wang, Jun-Feng; Young, L.Trevor (2001): Increased hippocampal bdnf immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. In: *Biological psychiatry* 50 (4), S. 260–265.
- Chen, Yili; Ouyang, Juan; Liu, Sujie; Zhang, Shihong; Chen, Peisong; Jiang, Tang (2017): The Role of Cytokines in the Peripheral Blood of Major Depressive Patients. In: *Clinical laboratory* 63 (7), S. 1207–1212.
- Chernyavsky, Alex I.; Galitovskiy, Valentin; Shchepotin, Igor B.; Grando, Sergei A. (2014): Anti-Inflammatory Effects of the Nicotinic Peptides SLURP-1 and SLURP-2 on Human Intestinal Epithelial Cells and Immunocytes. In: *BioMed Research International* 2014, S. 7.
- Chimienti, Fabrice; Hogg, Ronald C.; Plantard, Laure; Lehmann, Caroline; Brakch, Nouredine; Fischer, Judith et al. (2003): Identification of SLURP-1 as an epidermal neuromodulator explains the clinical phenotype of Mal de Meleda. In: *Human molecular genetics* 12 (22), S. 3017–3024.

Chirinos, Diana A.; Goldberg, Ronald; Gellman, Marc; Mendez, Armando J.; Gutt, Miriam; McCalla, Judith R. et al. (2013): Leptin and its association with somatic depressive symptoms in patients with the metabolic syndrome. In: *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine* 46 (1), S. 31–39.

Churchill, Lynn; Taishi, Ping; Wang, Mingfei; Brandt, Judith; Cearley, Cassia; Rehman, Abdur; Krueger, James M. (2006): Brain distribution of cytokine mRNA induced by systemic administration of interleukin-1beta or tumor necrosis factor alpha. In: *Brain Research* 1120 (1), S. 64–73.

Connor, Thomas J.; Leonard, Brian E. (1998): Depression, stress and immunological activation: The role of cytokines in depressive disorders. In: *Life sciences* 62 (7), S. 583–606.

Cunha, Carla; Brambilla, Riccardo; Thomas, Kerrie L. (2010): A Simple Role for BDNF in Learning and Memory? In: *Frontiers in Molecular Neuroscience* 3, S. 1.

Cyranowski, Jill M.; Marsland, Anna L.; Bromberger, Joyce T.; Whiteside, Theresa L.; Chang, Yuefang; Matthews, Karen A. (2007): Depressive symptoms and production of proinflammatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells stimulated in vitro. In: *Brain, behavior, and immunity* 21 (2), S. 229–237.

Dahl, J.; Ormstad, H.; Aass, H. C. D.; Sandvik, L.; Malt, U. F.; Andreassen, O. A. (2016): Recovery from major depressive disorder episode after non-pharmacological treatment is associated with normalized cytokine levels. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 134 (1), S. 40–47.

Dahl, Johan; Ormstad, Heidi; Aass, Hans Christian D.; Malt, Ulrik Fredrik; Bendz, Lil Traskman; Sandvik, Leiv et al. (2014): The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. In: *Psychoneuroendocrinology* 45, S. 77–86.

Dantzer, Robert; O'Connor, Jason C.; Freund, Gregory G.; Johnson, Rodney W.; Kelley, Keith W. (2008): From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. In: *Nature reviews. Neuroscience* 9 (1), S. 46–56.

Davami, Mohammad Hasan; Baharlou, Rasoul; Ahmadi Vasmehjani, Abbas; Ghanizadeh, Ahmad; Keshtkar, Mitra; Dezhkam, Iman; Atashzar, Mohammad Reza (2015): Elevated IL-17 and TGF- β Serum Levels: A Positive Correlation between T-

helper 17 Cell-Related Pro-Inflammatory Responses with Major Depressive Disorder. In: *Basic and clinical neuroscience* 7 (2), S. 137–142.

Deuschle, M.; Blum, W. F.; Englaro, P.; Schweiger, U.; Weber, B.; Pflaum, C. D.; Heuser, I. (1996): Plasma leptin in depressed patients and healthy controls. In: *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 28 (12), S. 714–717.

Dhabhar, F. S.; Burke, H. M.; Epel, E. S.; Mellon, S. H.; Rosser, R.; Reus, V. I.; Wolkowitz, O. M. (2009): Low serum IL-10 concentrations and loss of regulatory association between IL-6 and IL-10 in adults with major depression. In: *Journal of psychiatric research* 43 (11), S. 962–969.

Dinarello, C. A. (2000): Proinflammatory cytokines. In: *Chest* 118 (2), S. 503–508.

Doane, Leah D.; Franz, Carol E.; Prom-Wormley, Elizabeth; Eaves, Lindon J.; Mendoza, Sally P.; Hellhammer, Dirk H. et al. (2011): Negative emotionality, depressive symptoms and cortisol diurnal rhythms: analysis of a community sample of middle-aged males. In: *Hormones and Behavior* 60 (2), S. 202–209.

Dowlati, Yekta; Herrmann, Nathan; Swardfager, Walter; Liu, Helena; Sham, Lauren; Reim, Elyse K.; Lanctot, Krista L. (2010): A meta-analysis of cytokines in major depression. In: *Biological psychiatry* 67 (5), S. 446–457.

Dunjic-Kostic, Bojana; Ivkovic, Maja; Radonjic, Nevena V.; Petronijevic, Natasa D.; Pantovic, Maja; Damjanovic, Aleksandar et al. (2013): Melancholic and atypical major depression — Connection between cytokines, psychopathology and treatment. In: *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 43, S. 1–6.

Ehlert, Ulrike; Gaab, Jens; Heinrichs, Markus (2001): Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis. In: *Biological Psychology* 57 (1–3), S. 141–152.

Ernfors, P.; Lee, K. F.; Jaenisch, R. (1994): Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. In: *Nature* 368 (6467), S. 147–150.

Esel, E.; Ozsoy, S.; Tutus, A.; Sofuoglu, S.; Kartalci, S.; Bayram, F. et al. (2005): Effects of antidepressant treatment and of gender on serum leptin levels in patients with major

depression. In: *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29 (4), S. 565–570.

Favre, Bertrand; Plantard, Laure; Aeschbach, Lorene; Brakch, Noureddine; Christen-Zaech, Stephanie; Viragh, Pierre A. de et al. (2007): SLURP1 is a late marker of epidermal differentiation and is absent in Mal de Meleda. In: *The Journal of investigative dermatology* 127 (2), S. 301–308.

Fischer, J.; Bouadjar, B.; Heilig, R.; Huber, M.; Lefevre, C.; Jobard, F. et al. (2001): Mutations in the gene encoding SLURP-1 in Mal de Meleda. In: *Human molecular genetics* 10 (8), S. 875–880.

Fliege, Herbert; Rose, Matthias; Arck, Petra; Levenstein, Susan; Klapp, Burghard F. (2001): Validierung des “Perceived Stress Questionnaire“ (PSQ) an einer deutschen Stichprobe. In: *Diagnostica* 47 (3), S. 142–152.

Fliege, Herbert; Rose, Matthias; Arck, Petra; Walter, Otto B.; Kocalevent, Rueya-Daniela; Weber, Cora; Klapp, Burghard F. (2005): The Perceived Stress Questionnaire (PSQ) reconsidered: validation and reference values from different clinical and healthy adult samples. In: *Psychosomatic medicine* 67 (1), S. 78–88.

Fornaro, Michele; Rocchi, Giulio; Escelsior, Andrea; Contini, Paola; Martino, Matteo (2013): Might different cytokine trends in depressed patients receiving duloxetine indicate differential biological backgrounds. In: *Journal of affective disorders* 145 (3), S. 300–307.

Fujii, T.; Horiguchi, K.; Sunaga, H.; Moriwaki, Y.; Misawa, H.; Kasahara, T. et al. (2014): SLURP-1, an endogenous $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor allosteric ligand, is expressed in CD205+ dendritic cells in human tonsils and potentiates lymphocytic cholinergic activity. In: *Journal of Neuroimmunology* 267 (1-2), S. 43–49.

Fujii, Y. X.; Fujigaya, H.; Moriwaki, Y.; Misawa, H.; Kasahara, T.; Grando, S. A.; Kawashima, K. (2007): Enhanced serum antigen-specific IgG1 and proinflammatory cytokine production in nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit gene knockout mice. In: *Journal of Neuroimmunology* 189 (1-2), S. 69–74.

Fujimura, Hironobu; Altar, C. Anthony; Chen, Ruoyan; Nakamura, Takashi; Nakahashi, Takeshi; Kambayashi, Jun-ichi et al. (2002): Brain-derived neurotrophic factor is stored

in human platelets and released by agonist stimulation. In: *Thrombosis and haemostasis* 87 (4), S. 728–734.

Fulton, Stephanie; Pissios, Pavlos; Manchon, Ramon Pinol; Stiles, Linsey; Frank, Lauren; Pothos, Emmanuel N. et al. (2006): Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. In: *Neuron* 51 (6), S. 811–822.

Gabbay, Vilma; Klein, Rachel G.; Alonso, Carmen M.; Babb, James S.; Nishawala, Melissa; Jesus, Georgette de et al. (2008): Immune system dysregulation in adolescent major depressive disorder. In: *Journal of affective disorders* 115 (1-2), S. 177–182.

Gazal, Marta; Souza, Luciano D.; Fucolo, Briane A.; Wiener, Carolina D.; Silva, Ricardo A.; Pinheiro, Ricardo T. et al. (2013): The impact of cognitive behavioral therapy on IL-6 levels in unmedicated women experiencing the first episode of depression: a pilot study. In: *Psychiatry research* 209 (3), S. 742–745.

Ge, Jin-Fang; Qi, Cong-Cong; Zhou, Jiang-Ning (2013): Imbalance of leptin pathway and hypothalamus synaptic plasticity markers are associated with stress-induced depression in rats. In: *Behavioural brain research* 249, S. 38–43.

Gervasoni, N.; Aubry, J.-M.; Bondolfi, G.; Osiek, C.; Schwald, M.; Bertschy, G.; Karege, F. (2005): Partial Normalization of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Remitted Patients after a Major Depressive Episode. In: *Neuropsychobiology* 51 (4), S. 234–238.

Gewurz, H.; Mold, C.; Siegel, J.; Fiedel, B. (1982): C-reactive protein and the acute phase response. In: *Advances in internal medicine* 27, S. 345–372.

Gielen, A.; Khademi, M.; Muhallab, S.; Olsson, T.; Piehl, F. (2003): Increased Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression in White Blood Cells of Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis Patients. In: *Scandinavian Journal of Immunology* 57 (5), S. 493–497.

Gladkevich, Anatoliy; Kauffman, Henk F.; Korf, Jakob (2004): Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 28 (3), S. 559–576.

Gonul, A. Saffet; Akdeniz, F.; Taneli, F.; Donat, O.; Eker, Ç.; Vahip, S. (2005): Effect of treatment on serum brain–derived neurotrophic factor levels in depressed patients. In: *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 255 (6), S. 381–386.

Gotti, Cecilia; Clementi, Francesco; Fornari, Alice; Gaimarri, Annalisa; Guiducci, Stefania; Manfredi, Irene et al. (2009): Structural and functional diversity of native brain neuronal nicotinic receptors. In: *Biochemical pharmacology* 78 (7), S. 703–711.

Graubner, Bernd (2015): ICD-10 GM 2016 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10.Revision German Modification. 1. Aufl.: Deutscher Ärzte-Verlag.

Guan, Zhiwei; Fang, Jidong (2006): Peripheral immune activation by lipopolysaccharide decreases neurotrophins in the cortex and hippocampus in rats. In: *Brain, behavior, and immunity* 20 (1), S. 64–71.

Halaris, Angelos; Sharma, Aparna; Meresh, Edwin; P, Ghanshyam; ey; Kang, Robin et al. (2015): Serum BDNF: A Potential Biomarker for Major Depressive Disorder and Antidepressant Response Prediction. In: *Journal of Depression and Anxiety* 4 (2), S. 1–8.

Harley, J.; Luty, S.; Carter, J.; Mulder, R.; Joyce, P. (2010): Elevated C-reactive protein in depression: a predictor of good long-term outcome with antidepressants and poor outcome with psychotherapy. In: *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 24 (4), S. 625–626.

Hashimoto, Kenji; Shimizu, Eiji; Iyo, Masaomi (2004): Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. In: *Brain Research Reviews* 45 (2), S. 104–114.

Hayley, S.; Poulter, M. O.; Merali, Z.; Anisman, H. (2005): The pathogenesis of clinical depression: Stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. In: *Neuroscience* 135 (3), S. 659–678.

Hellstrom, L.; Wahrenberg, H.; Hruska, K.; Reynisdottir, S.; Arner, P. (2000): Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels. In: *Journal of internal medicine* 247 (4), S. 457–462.

Hernández, María Eugenia; Mendieta, Danelia; Martínez-Fong, Daniel; Loría, Frida; Moreno, Julia; Estrada, Iris et al. (2008): Variations in circulating cytokine levels during 52 week course of treatment with SSRI for major depressive disorder. In: *European Neuropsychopharmacology* 18 (12), S. 917–924.

Herrmann C, Buss U, Snaith RP (1995): Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version. 3. aktualisierte Auflage 2011. Bern: Hans Huber.

Het, Serkan; Schoofs, Daniela; Rohleder, Nicolas; Wolf, Oliver T. (2012): Stress-induced cortisol level elevations are associated with reduced negative affect after stress: indications for a mood-buffering cortisol effect. In: *Psychosomatic medicine* 74 (1), S. 23–32.

Het, Serkan; Wolf, Oliver T. (2007): Mood changes in response to psychosocial stress in healthy young women: effects of pretreatment with cortisol. In: *Behavioral neuroscience* 121 (1), S. 11–20.

Hiles, S. A.; Baker, A. L.; Malmanche, T. de; Attia, J. (2012): Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis. In: *Psychological medicine* 42 (10), S. 2015–2026.

Hinze-Selch, D. (2000): Effects of Antidepressants on Weight and on the Plasma Levels of Leptin, TNF- α and Soluble TNF Receptors A Longitudinal Study in Patients Treated with Amitriptyline or Paroxetine. In: *Neuropsychopharmacology* 23 (1), S. 13–19.

Hirano, Shoko; Miyata, Shigeo; Kamei, Junzo (2007): Antidepressant-like effect of leptin in streptozotocin-induced diabetic mice. In: *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 86 (1), S. 27–31.

Hirschfeld, R. M. (2000): History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. In: *The Journal of clinical psychiatry* 61 Suppl 6, S. 4–6.

Hommel, Jonathan D.; Trinko, Richard; Sears, Robert M.; Georgescu, Dan; Liu, Zong-Wu; Gao, Xiao-Bing et al. (2006): Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. In: *Neuron* 51 (6), S. 801–810.

Hong, Jian; Hutton, George J. (2010): Regulatory effects of interferon-beta on osteopontin and interleukin-17 expression in multiple sclerosis. In: *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research* 30 (10), S. 751–757.

Howren, M. Bryant; Lamkin, Donald M.; Suls, Jerry (2009): Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. In: *Psychosomatic medicine* 71 (2), S. 171–186.

Huang, X. F.; Koutcherov, I.; Lin, S.; Wang, H. Q.; Storlien, L. (1996): Localization of leptin receptor mRNA expression in mouse brain. In: *NeuroReport* 7 (15-17), S. 2635–2638.

- Iga, Jun-ichi; Ueno, Shu-ichi; Ohmori, Tetsuro (2008): Molecular assessment of depression from mRNAs in the peripheral leukocytes. In: *Annals of medicine* 40 (5), S. 336–342.
- Jehn, C. F.; Becker, B.; Flath, B.; Nogai, H.; Vuong, L.; Schmid, P.; Luftner, D. (2015): Neurocognitive function, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and IL-6 levels in cancer patients with depression. In: *Journal of Neuroimmunology* 287, S. 88–92.
- Jeon, Sang Won; Kim, Yong Ku (2016): Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? In: *World journal of psychiatry* 6 (3), S. 283–293.
- Jequier, Eric (2002): Leptin signaling, adiposity, and energy balance. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 967, S. 379–388.
- Jevtovic, Sasa; Karlovic, Dalibor; Mihaljevic-Peles, Alma; Seric, Vesna; Vrkic, Nada; Jaksic, Nenad (2011): Serum Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): the severity and symptomatic dimensions of depression. In: *Psychiatria Danubina* 23 (4), S. 363–369.
- Jinquan, T.; Quan, S.; Feili, G.; Larsen, C. G.; Thestrup-Pedersen, K. (1999): Eotaxin activates T cells to chemotaxis and adhesion only if induced to express CCR3 by IL-2 together with IL-4. In: *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 162 (7), S. 4285–4292.
- Jones, K. R.; Fariñas, I.; Backus, C.; Reichardt, L. F. (1994): Targeted disruption of the BDNF gene perturbs brain and sensory neuron development but not motor neuron development. In: *Cell* 76 (6), S. 989–999.
- Jow, G.-M.; Yang, T.-T.; Chen, C.-L. (2006): Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. In: *Journal of affective disorders* 90 (1), S. 21–27.
- Kaestner, Florian; Hettich, Michael; Peters, Marion; Sibrowski, Walter; Hetzel, Günter; Ponath, Gerald et al. (2005): Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity. In: *Journal of affective disorders* 87 (2–3), S. 305–311.
- Kagaya, A.; Kugaya, A.; Takebayashi, M.; Fukue-Saeki, M.; Saeki, T.; Yamawaki, S.; Uchitomi, Y. (2001): Plasma Concentrations of Interleukin-1 β , Interleukin-6, Soluble

Interleukin-2 Receptor and Tumor Necrosis Factor α of Depressed Patients in Japan. In: *Neuropsychobiology* 43 (2), S. 59–62.

Kalantari-Dehaghi, Mina; Parnell, Erinn A.; Armand, Tara; Bernard, Hans-Ulrich; Grando, Sergei A. (2015): The nicotinic acetylcholine receptor-mediated reciprocal effects of the tobacco nitrosamine NNK and SLURP-1 on human mammary epithelial cells. In: *International immunopharmacology* 29 (1), S. 99–104.

Karege, Felicien; Bondolfi, Guido; Gervasoni, Nicola; Schwald, Michele; Aubry, Jean-Michel; Bertschy, Gilles (2005): Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. In: *Biological psychiatry* 57 (9), S. 1068–1072.

Karege, Felicien; Schwald, Michele; Cisse, Mbaye (2002a): Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. In: *Neuroscience letters* 328 (3), S. 261–264.

Karege, Félicien; Perret, Guillaume; Bondolfi, Guido; Schwald, Michèle; Bertschy, Gilles; Aubry, Jean-Michel (2002b): Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. In: *Psychiatry research* 109 (2), S. 143–148.

Karlović, Dalibor; Serretti, Alessandro; Vrkić, Nada; Martinac, Marko; Marčinko, Darko (2012): Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF- α and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. In: *Psychiatry research* 198 (1), S. 74–80.

Kawashima, Koichiro; Fujii, Takeshi; Moriwaki, Yasuhiro; Misawa, Hidemi; Horiguchi, Kazuhide (2015): Non-neuronal cholinergic system in regulation of immune function with a focus on $\alpha 7$ nAChRs. In: *4th International Symposium on Non-neuronal Acetylcholine* 29 (1), S. 127–134.

Kawashima, Koichiro; Yoshikawa, Ken; Fujii, Yoshihito X.; Moriwaki, Yasuhiro; Misawa, Hidemi (2007): Expression and function of genes encoding cholinergic components in murine immune cells. In: *Proceedings of the 2nd International Symposium on Non-neuronal Acetylcholine* 80 (24–25), S. 2314–2319.

Kenis, Gunter; Maes, Michael (2002): Effects of antidepressants on the production of cytokines. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 5 (4), S. 401–412.

Kenis, Gunter; Prickaerts, Jos; van Os, Jim; Koek, Ger H.; Robaey, Geert; Steinbusch, Harry W. M.; Wichers, Marieke (2011): Depressive symptoms following interferon- α

therapy: mediated by immune-induced reductions in brain-derived neurotrophic factor?
In: *International Journal of Neuropsychopharmacology* 14 (2), S. 247–253.

Kessler, Ronald C.; Petukhova, Maria; Sampson, Nancy A.; Zaslavsky, Alan M.; Wittchen, Hans-Ullrich (2012): Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. In: *International journal of methods in psychiatric research* 21 (3), S. 169–184.

Khairova, Rushaniya A.; Machado-Vieira, Rodrigo; Du, Jing; Manji, Husseini K. (2009): A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 12 (4), S. 561–578.

Kidd, Parris (2003): Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. In: *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic* 8 (3), S. 223–246.

Kiecolt-Glaser, Janice K.; Preacher, Kristopher J.; MacCallum, Robert C.; Atkinson, Cathie; Malarkey, William B.; Glaser, Ronald (2003): Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100 (15), S. 9090–9095.

Kim, Jae-Won; Kim, Yong-Ku; Hwang, Jung-A; Yoon, Ho-Kyoung; Ko, Young-Hoon; Han, Changsu et al. (2013): Plasma Levels of IL-23 and IL-17 before and after Antidepressant Treatment in Patients with Major Depressive Disorder. In: *Psychiatry Investigation* 10 (3), S. 294–299.

Kim, Y-K; Suh, I-B; Kim, H.; Han, C-S; Lim, C-S; Choi, S-H; Licinio, J. (2002): The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. In: *Molecular Psychiatry* 7 (10), S. 1107–1114.

Kim, Yong-Ku; Lee, Sung-Woo; Kim, Su-Hyun; Shim, Se-Hoon; Han, Sang-Woo; Choi, So-Hyun; Lee, Bun-Hee (2008): Differences in cytokines between non-suicidal patients and suicidal patients in major depression. In: *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 32 (2), S. 356–361.

Kim, Yong-Ku; Na, Kyeong-Sae; Shin, Kyung-Ho; Jung, Han-Yong; Choi, So-Hyun; Kim, Jung-Bum (2007): Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive

disorder. In: *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 31 (5), S. 1044–1053.

Klein, Anders B.; Williamson, Rebecca; Santini, Martin A.; Clemmensen, Christoffer; Ettrup, Anders; Rios, Maribel et al. (2011): Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. In: *International Journal of Neuropsychopharmacology* 14 (3), S. 347.

Koch, J. M.; Hinze-Selch, D.; Stingele, K.; Huchzermeier, C.; Göder, R.; Seeck-Hirschner, M.; Aldenhoff, J. B. (2009): Changes in CREB Phosphorylation and BDNF Plasma Levels during Psychotherapy of Depression. In: *Psychother Psychosom* 78 (3), S. 187–192.

Kolls, Jay K.; Linden, Anders (2004): Interleukin-17 family members and inflammation. In: *Immunity* 21 (4), S. 467–476.

Komori, T.; Morikawa, Y.; Nanjo, K.; Senba, E. (2006): Induction of brain-derived neurotrophic factor by leptin in the ventromedial hypothalamus. In: *Neuroscience* 139 (3), S. 1107–1115.

Kowalski, A.; Enck, P. (2010): Statistische Methoden bei Mehrfachtestung – die Bonferroni-Korrektur. In: *Psychother Psych Med* 60 (07), S. 286–287.

Kraus, T.; Haack, M.; Schuld, A.; Hinze-Selch, D.; Pollmacher, T. (2001): Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. In: *Neuroendocrinology* 73 (4), S. 243–247.

Krishnadas, Rajeev; Cavanagh, Jonathan (2012): Depression: an inflammatory illness? In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 83 (5), S. 495–502.

Krishnan, Vaishnav; Nestler, Eric J. (2008): The molecular neurobiology of depression. In: *Nature* 455 (7215), S. 894–902.

Kubera, M.; Lin, A. H.; Kenis, G.; Bosmans, E.; van Bockstaele, D.; Maes, M. (2001): Anti-Inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon-gamma/interleukin-10 production ratio. In: *Journal of clinical psychopharmacology* 21 (2), S. 199–206.

La Cava, Antonio; Matarese, Giuseppe (2004): The weight of leptin in immunity. In: *Nature reviews. Immunology* 4 (5), S. 371–379.

Lamers, F.; Milaneschi, Y.; Jonge, P. de; Giltay, E. J.; Penninx, B W J H (2018): Metabolic and inflammatory markers: associations with individual depressive symptoms. In: *Psychological medicine* 48 (7), S. 1102–1110.

Lampinen, M.; Carlson, M.; Hakansson, L. D.; Venge, P. (2004): Cytokine-regulated accumulation of eosinophils in inflammatory disease. In: *Allergy* 59 (8), S. 793–805.

Lanz, Thomas A.; Bove, Susan E.; Pilsmaier, Catherine D.; Mariga, Abigail; Drummond, Elena M.; Cadelina, Gregory W. et al. (2012): Robust changes in expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA and protein across the brain do not translate to detectable changes in BDNF levels in CSF or plasma. In: *Biomarkers* 17 (6), S. 524–531.

Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C.D. (1981): Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung. Weinheim: Beltz Test GmbH.

Lawson, Elizabeth A.; Miller, Karen K.; Blum, Justine I.; Meenaghan, Erinne; Misra, Madhusmita; Eddy, Kamryn T. et al. (2012): Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat. In: *Clinical endocrinology* 76 (4), S. 520–525.

Lee, Bun-Hee; Kim, Hyun; Park, Sun-Hwa; Kim, Yong-Ku (2007): Decreased plasma BDNF level in depressive patients. In: *Journal of affective disorders* 101 (1–3), S. 239–244.

Leiser, Steven C.; Bowlby, Mark R.; Comery, Thomas A.; Dunlop, John (2009): A cog in cognition: how the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor is geared towards improving cognitive deficits. In: *Pharmacology & therapeutics* 122 (3), S. 302–311.

Leo, Roberto; Di Lorenzo, Giorgio; Tesauro, Manfredi; Razzini, Cinzia; Forleo, Giovanni B.; Chiricolo, Gaetano et al. (2006): Association between enhanced soluble CD40 ligand and proinflammatory and prothrombotic states in major depressive disorder: pilot observations on the effects of selective serotonin reuptake inhibitor therapy. In: *The Journal of clinical psychiatry* 67 (11), S. 1760–1766.

Leonard, Brian E. (2010): The concept of depression as a dysfunction of the immune system. In: *Current immunology reviews* 6 (3), S. 205–212.

Leonard, Brian E.; Myint, Ayumu (2009): The psychoneuroimmunology of depression. In: *Human psychopharmacology* 24 (3), S. 165–175.

Lesch, Klaus Peter (2004): Gene-environment interaction and the genetics of depression. In: *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 29 (3), S. 174–184.

Levenstein, S.; Prantera, C.; Varvo, V.; Scribano, M. L.; Berto, E.; Luzi, C.; Andreoli, A. (1993): Development of the Perceived Stress Questionnaire: a new tool for psychosomatic research. In: *Journal of Psychosomatic Research* 37 (1), S. 19–32.

Li, Hongwei; Gao, Zhensong; Wu, Qiang; Huang, Peishan; Lin, Chunhu; Chen, Gengyi (2013): Relationship of hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis function and suicidal behavior in patients with depression. In: *Shanghai archives of psychiatry* 25 (1), S. 32–39.

Loffreda, S.; Yang, S. Q.; Lin, H. Z.; Karp, C. L.; Brengman, M. L.; Wang, D. J. et al. (1998): Leptin regulates proinflammatory immune responses. In: *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 12 (1), S. 57–65.

Lotrich, Francis E. (2014): Inflammatory cytokine-associated depression. In: *Brain Research* 1617, S. 113–125.

Lu, Xin-Yun (2007): The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? In: *Gastrointestinal/Endocrine and metabolic diseases* 7 (6), S. 648–652.

Lu, Xin-Yun; Kim, Chung Sub; Frazer, Alan; Zhang, Wei (2006): Leptin: a potential novel antidepressant. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (5), S. 1593–1598.

Ma, Yunsheng; Chiriboga, David E.; Pagoto, Sherry L.; Rosal, Milagros C.; Li, Wenjun; Merriam, Philip A. et al. (2010): Association between Depression and C-Reactive Protein. In: *Cardiology Research and Practice* 2011, S. 286509.

Madrigal, J.L.M.; Hurtado, O.; Moro, M. A.; Lizasoain, I.; Lorenzo, P.; Castrillo, A. et al. (2002): The increase in TNF- α levels is implicated in NF- κ B activation and inducible nitric oxide synthase expression in brain cortex after immobilization stress. In: *Neuropsychopharmacology* 26 (2), S. 155–163.

Maeda, Shinji; Hayami, Yoshihito; Naniwa, Taio; Ueda, Ryuzo (2012): The Th17/IL-23 Axis and Natural Immunity in Psoriatic Arthritis. In: *International journal of rheumatology* 2012, S. 539683.

Maes, M. (2011): Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. In: *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35 (3), S. 664–675.

Maes, M.; Song, C.; Lin, A.; Jongh, R. de; van Gastel, A.; Kenis, G. et al. (1998): The effects of psychological stress on humans: Increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. In: *Cytokine* 10 (4), S. 313–318.

Maes, Michael; Scharpé, Simon; Meltzer, Herbert Y.; Okayli, Ghadeer; Bosmans, Eugène; D'Hondt, Peter et al. (1994): Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: Further evidence for an immune response. In: *Psychiatry research* 54 (2), S. 143–160.

Mainardi, Marco; Pizzorusso, Tommaso; Maffei, Margherita (2013): Environment, leptin sensitivity, and hypothalamic plasticity. In: *Neural plasticity* 2013, S. 438072.

Marques-Deak, A. H.; Neto, F. Lotufo; Dominguez, W. V.; Solis, A. C.; Kurciant, D.; Sato, F. et al. (2007): Cytokine profiles in women with different subtypes of major depressive disorder. In: *Journal of psychiatric research* 41 (1–2), S. 152–159.

Mastrangeli, R.; Donini, S.; Kelton, C. A.; Chaomei, H. E.; Bressan, A.; Milazzo, F. et al. (2003): ARS Component B: Structural characterization, tissue expression and regulation of the gene and protein (SLURP-1) associated with Mal de Meleda. In: *European Journal of Dermatology* 13 (6), S. 560–570.

McQuade, R.; Young, A. H. (2000): Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. In: *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 177, S. 390–395.

Menzies-Gow, Andrew; Ying, Sun; Sabroe, Ian; Stubbs, Victoria L.; Soler, Dulce; Williams, Timothy J.; Kay, A. Barry (2002): Eotaxin (CCL11) and eotaxin-2 (CCL24) induce recruitment of eosinophils, basophils, neutrophils, and macrophages as well as features of early- and late-phase allergic reactions following cutaneous injection in human

atopic and nonatopic volunteers. In: *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 169 (5), S. 2712–2718.

Milaneschi, Yuri; Lamers, Femke; Bot, Mariska; Drent, Madeleine L.; Penninx, Brenda W.J.H. (2017): Leptin Dysregulation Is Specifically Associated With Major Depression With Atypical Features: Evidence for a Mechanism Connecting Obesity and Depression. In: *Biological psychiatry* 81 (9), S. 807–814.

Milaneschi, Yuri; Peyrot, Wouter; Lamers, Femke; Boomsma, Dorret; Penninx, Brenda (2018): F129. Immunometabolic Depression: A Unique Biological and Genetic Profile. In: *Biological psychiatry* 83 (9), S287-S288.

Milaneschi, Yuri; Sutin, Angelina R.; Terracciano, Antonio; Canepa, Marco; Gravenstein, Kristofer S.; Egan, Josephine M. et al. (2014): The association between leptin and depressive symptoms is modulated by abdominal adiposity. In: *Psychoneuroendocrinology* 42, S. 1–10.

Miller, Andrew H.; Maletic, Vladimir; Raison, Charles L. (2009): Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. In: *Biological psychiatry* 65 (9), S. 732–741.

Miller, Gregory E.; Cohen, Sheldon; Ritchey, A. Kim (2002): Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. In: *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 21 (6), S. 531–541.

Miwa, Julie M.; Lester, Henry A.; Walz, Andreas (2012): Optimizing Cholinergic Tone Through Lynx Modulators of Nicotinic Receptors: Implications for Plasticity and Nicotine Addiction. In: *Physiology* 27 (4), S. 187.

Molendijk, M. L.; Bus, B. A. A.; Spinhoven, Ph; Penninx, B W J H; Kenis, G.; Prickaerts, J. et al. (2010): Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state–trait issues, clinical features and pharmacological treatment. In: *Molecular Psychiatry* 16, 1088 EP -.

Moreira, F. P.; Cardoso, T.D.A.; Mondin, T. C.; Souza, L.D.D.M.; Silva, R.; Jansen, K. et al. (2015): The effect of proinflammatory cytokines in Cognitive Behavioral Therapy. In: *Journal of Neuroimmunology* 285, S. 143–146.

Moriwaki, Yasuhiro; Yoshikawa, Ken; Fukuda, Hiromi; Fujii, Yoshihito X.; Misawa, Hidemi; Kawashima, Koichiro (2007): Immune system expression of SLURP-1 and SLURP-2, two endogenous nicotinic acetylcholine receptor ligands. In: *Proceedings of the 2nd International Symposium on Non-neuronal Acetylcholine* 80 (24–25), S. 2365–2368.

Morris, Alanna A.; Ahmed, Yusuf; Stoyanova, Neli; Hooper, W. Craig; Staerke, Christine de; Gibbons, Gary et al. (2012): The Association between Depression and Leptin is Mediated by Adiposity. In: *Psychosomatic medicine* 74 (5), S. 483–488.

Mosmann, T. R.; Coffman, R. L. (1989): TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. In: *Annual review of immunology* 7, S. 145–173.

Munzberg, Heike; Myers, Martin G., JR (2005): Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. In: *Nature neuroscience* 8 (5), S. 566–570.

Murakami, Shuji; Imbe, Hiroki; Morikawa, Yoshihiro; Kubo, Chiharu; Senba, Emiko (2005): Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. In: *Neuroscience Research* 53 (2), S. 129–139.

Murdoch, Craig; Finn, Adam (2000): Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. In: *Blood* 95 (10), S. 3032.

Muscatell, Keely A.; Slavich, George M.; Monroe, Scott M.; Gotlib, Ian H. (2009): Stressful Life Events, Chronic Difficulties, and the Symptoms of Clinical Depression. In: *The Journal of nervous and mental disease* 197 (3), S. 154–160.

Myint, Aye-Mu; Leonard, Brian E.; Steinbusch, Harry W.M.; Kim, Yong-Ku (2005): Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression. In: *Journal of affective disorders* 88 (2), S. 167–173.

Nakahashi, Takeshi; Fujimura, Hironobu; Altar, C. Anthony; Li, Jess; Kambayashi, Jun-ichi; Tandon, Narendra N.; Sun, Bing (2000): Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. In: *FEBS Letters* 470 (2), S. 113–117.

Narumoto, Osamu; Horiguchi, Kazuhide; Horiguchi, Satomi; Moriwaki, Yasuhiro; Takano-Ohmuro, Hiromi; Shoji, Shunsuke et al. (2010): Down-regulation of secreted lymphocyte antigen-6/urokinase-type plasminogen activator receptor-related peptide-1 (SLURP-1), an endogenous allosteric alpha7 nicotinic acetylcholine receptor modulator,

in murine and human asthmatic conditions. In: *Biochemical and Biophysical Research Communications* 398 (4), S. 713–718.

Narumoto, Osamu; Niikura, Yuichi; Ishii, Satoshi; Morihara, Hirofumi; Okashiro, Saki; Nakahari, Takashi et al. (2013): Effect of secreted lymphocyte antigen-6/urokinase-type plasminogen activator receptor-related peptide-1 (SLURP-1) on airway epithelial cells. In: *Biochemical and Biophysical Research Communications* 438 (1), S. 175–179.

Naufel, Maria Fernanda; Boldarine, Valter Tadeu; Oyama, Lila Missae; do Nascimento, Claudia Maria Oller; Silva Dos Santos, Gianni Mara; Hachul, Helena; Ribeiro, Eliane Beraldi (2018): Age and leptinemia association with anxiety and depression symptoms in overweight middle-aged women. In: *Menopause (New York, N.Y.)*.

Nayani, S. (1989): The evaluation of psychiatric illness in Asian patients by the Hospital Anxiety Depression Scale. In: *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 155, S. 545–547.

Ninan, Philip T.; Shelton, Richard C.; Bao, Weihang; Guico-Pabia, Christine J. (2014): BDNF, interleukin-6, and salivary cortisol levels in depressed patients treated with desvenlafaxine. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 48, S. 86–91.

Norman, Barbara; Davis, Janine; Piatigorsky, Joram (2004): Postnatal gene expression in the normal mouse cornea by SAGE. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 45 (2), S. 429–440.

Numakawa, Tadahiro; Suzuki, Shingo; Kumamaru, Emi; Adachi, Naoki; Richards, Misty; Kunugi, Hiroshi (2010): BDNF function and intracellular signaling in neurons. In: *Histology and histopathology* 25 (2), S. 237–258.

O'Brien, Sinead M.; Scott, Lucinda V.; Dinan, Timothy G. (2006): Antidepressant therapy and C-reactive protein levels. In: *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 188, S. 449–452.

O'Connor, K. A.; Johnson, J. D.; Hansen, M. K.; Wieseler Frank, J. L.; Maksimova, E.; Watkins, L. R.; Maier, S. F. (2003): Peripheral and central proinflammatory cytokine response to a severe acute stressor. In: *Brain Research* 991 (1-2), S. 123–132.

Ozsoy, Saliha; Besirli, Asli; Abdulrezzak, Ummuhan; Basturk, Mustafa (2014): Serum Ghrelin and Leptin Levels in Patients with Depression and the Effects of Treatment. In: *Psychiatry Investig* 11 (2), S. 167–172.

Pace, Thaddeus W. W.; Miller, Andrew H. (2009): Cytokines and Glucocorticoid Receptor Signaling: Relevance to Major Depression. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1179, S. 86–105.

Pan, W.; Banks, W. A.; Fasold, M. B.; Bluth, J.; Kastin, A. J. (1998): Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. In: *Neuropharmacology* 37 (12), S. 1553–1561.

Pasco, Julie A.; Jacka, Felice N.; Williams, Lana J.; Henry, Margaret J.; Nicholson, Geoffrey C.; Kotowicz, Mark A.; Berk, Michael (2008): Leptin in depressed women: Cross-sectional and longitudinal data from an epidemiologic study. In: *Journal of affective disorders* 107 (1–3), S. 221–225.

Patas, Konstantinos; Penninx, Brenda W. J. H.; Bus, Boudewijn A. A.; Vogelzangs, Nicole; Molendijk, Marc L.; Elzinga, Berniet M. et al. (2014): Association between serum brain-derived neurotrophic factor and plasma interleukin-6 in major depressive disorder with melancholic features. In: *Brain, behavior, and immunity* 36, S. 71–79.

Pavón, Lenin; Sandoval-López, Gabriel; Eugenia Hernández, María; Loría, Frida; Estrada, Iris; Pérez, Mayra et al. (2006a): Th2 cytokine response in Major Depressive Disorder patients before treatment. In: *Journal of Neuroimmunology* 172 (1), S. 156–165.

Pavón, Lenin; Sandoval-López, Gabriel; Eugenia Hernández, María; Loría, Frida; Estrada, Iris; Pérez, Mayra et al. (2006b): Th2 cytokine response in Major Depressive Disorder patients before treatment. In: *Journal of Neuroimmunology* 172 (1–2), S. 156–165.

Pepys, M. B.; Baltz, M. L. (1983): Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. In: *Advances in immunology* 34, S. 141–212.

Pepys, Mark B.; Hirschfield, Gideon M. (2003): C-reactive protein: a critical update. In: *The Journal of Clinical Investigation* 111 (12), S. 1805–1812.

Peters, Eva Milena Johanne; Michenko, Anna; Kupfer, Jorg; Kummer, Wolfgang; Wiegand, Silke; Niemeier, Volker et al. (2014): Mental stress in atopic dermatitis--

neuronal plasticity and the cholinergic system are affected in atopic dermatitis and in response to acute experimental mental stress in a randomized controlled pilot study. In: *PloS one* 9 (12), e113552.

Philip, Noah S.; Carpenter, Linda L.; Tyrka, Audrey R.; Price, Lawrence H. (2010): Nicotinic acetylcholine receptors and depression: a review of the preclinical and clinical literature. In: *Psychopharmacology* 212 (1), S. 1–12.

Phillips, H. S.; Hains, J. M.; Laramée, G. R.; Rosenthal, A.; Winslow, J. W. (1990): Widespread expression of BDNF but not NT3 by target areas of basal forebrain cholinergic neurons. In: *Science* 250 (4978), S. 290.

Podlipny, J.; Hess, Z.; Vrzalova, J.; Rosolova, H.; Beran, J.; Petrlova, B. (2010): Lower serum levels of interleukin-6 in a population sample with symptoms of depression than in a population sample without symptoms of depression. In: *Physiological Research* 59 (1), S. 121–126.

Polyakova, Maryna; Stuke, Katharina; Schuemberg, Katharina; Mueller, Karsten; Schoenknecht, Peter; Schroeter, Matthias L. (2015): BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: A systematic & quantitative meta-analysis. In: *Journal of affective disorders* 174 (Supplement C), S. 432–440.

Post, R. M. (2007): Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. In: *Journal of psychiatric research* 41 (12), S. 979–990.

Radka, S. F.; Holst, P. A.; Fritsche, M.; Altar, C. A. (1996): Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. In: *Brain Research* 709 (1), S. 122–130.

Raison, Charles L.; Capuron, Lucile; Miller, Andrew H. (2006): Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. In: *Trends in immunology* 27 (1), S. 24–31.

Raison, Charles L.; Miller, Andrew H. (2011): Is Depression an Inflammatory Disorder? In: *Current Psychiatry Reports* 13 (6), S. 467–475.

Raison, Charles L.; Rutherford, Robin E.; Woolwine, Bobbi J.; Shuo, Chen; Schettler, Pamela; Drake, Daniel F. et al. (2013): A Randomized Controlled Trial of the Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonist Infliximab in Treatment Resistant Depression: Role of Baseline Inflammatory Biomarkers. In: *JAMA psychiatry* 70 (1), S. 31–41.

Rothermundt, M.; Arolt, V.; Fenker, J.; Gutbrodt, H.; Peters, M.; Kirchner, H. (2001a): Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. In: *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 251 (2), S. 90–97.

Rothermundt, M.; Arolt, V.; Peters, M.; Gutbrodt, H.; Fenker, J.; Kersting, A.; Kirchner, H. (2001b): Inflammatory markers in major depression and melancholia. In: *Journal of affective disorders* 63 (1-3), S. 93–102.

Rudolf, S.; Greggersen, W.; Kahl, K. G.; Hüppe, M.; Schweiger, U. (2014): Elevated IL-6 levels in patients with atypical depression but not in patients with typical depression. In: *Psychiatry research* 217 (1-2), S. 34–38.

Russo-Neustadt, Amelia; Beard, Ryan C.; Cotman, Carl W. (1999): Exercise, Antidepressant Medications, and Enhanced Brain Derived Neurotrophic Factor Expression. In: *Neuropsychopharmacology* 21 (5), S. 679–682.

Schilling, Claudia; Gilles, Maria; Blum, Werner F.; Daseking, Emmerich; Colla, Michael; Weber-Hamann, Bettina et al. (2013): Leptin plasma concentrations increase during antidepressant treatment with amitriptyline and mirtazapine, but not paroxetine and venlafaxine: leptin resistance mediated by antihistaminergic activity? In: *Journal of clinical psychopharmacology* 33 (1), S. 99–103.

Schmidt, Frank M.; Schröder, Thomas; Kirkby, Kenneth C.; Sander, Christian; Suslow, Thomas; Holdt, Lesca M. et al. (2016): Pro- and anti-inflammatory cytokines, but not CRP, are inversely correlated with severity and symptoms of major depression. In: *Psychiatry research* 239 (Supplement C), S. 85–91.

Schmidt, Heath D.; Duman, Ronald S. (2010): Peripheral BDNF Produces Antidepressant-Like Effects in Cellular and Behavioral Models. In: *Neuropsychopharmacology* 35 (12), S. 2378–2391.

Schmidt, Heath D.; Shelton, Richard C.; Duman, Ronald S. (2011): Functional Biomarkers of Depression: Diagnosis, Treatment, and Pathophysiology. In: *Neuropsychopharmacology* 36 (12), S. 2375–2394.

Seidel, A.; Arolt, V.; Hunstiger, M.; Rink, L.; Behnisch, A.; Kirchner, H. (1995): Cytokine production and serum proteins in depression. In: *Scandinavian Journal of Immunology* 41 (6), S. 534–538.

Sen, Srijan; Duman, Ronald; Sanacora, Gerard (2008): Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Antidepressant Medications: Meta-Analyses and Implications. In: *Neurostimulatory and Neuroablative Treatments for Depression* 64 (6), S. 527–532.

Shattuck, Eric C. (2016): The dilemma of immune stimulation and suppression during depression: One step closer to a solution? In: *Brain, behavior, and immunity* 54, S. 15–16.

Shen, Wei; Durum, Scott K. (2010): Synergy of IL-23 and Th17 cytokines: new light on inflammatory bowel disease. In: *Neurochemical Research* 35 (6), S. 940–946.

Shimizu, E.; Hashimoto, K.; Okamura, N.; Koike, K.; Komatsu, N.; Kumakiri, C. et al. (2003): Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. In: *Biological psychiatry* 54 (1), S. 70–75.

Shirayama, Yukihiro; Chen, Andrew C.-H.; Nakagawa, Shin; Russell, David S.; Duman, Ronald S. (2002): Brain-Derived Neurotrophic Factor Produces Antidepressant Effects in Behavioral Models of Depression. In: *J. Neurosci.* 22 (8), S. 3251.

Silverstone, P. H. (1994): Poor efficacy of the Hospital Anxiety and Depression Scale in the diagnosis of major depressive disorder in both medical and psychiatric patients. In: *Journal of Psychosomatic Research* 38 (5), S. 441–450.

Simon, N. M.; McNamara, K.; Chow, C. W.; Maser, R. S.; Papakostas, G. I.; Pollack, M. H. et al. (2007): A Detailed Examination of Cytokine Abnormalities in Major Depressive Disorder. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 18 (3), S. 230–233.

Slavich, George M.; Irwin, Michael R. (2014): From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. In: *Psychological bulletin* 140 (3), S. 774–815.

Smith, M. A.; Makino, S.; Kvetnansky, R.; Post, R. M. (1995): Effects of stress on neurotrophic factor expression in the rat brain. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 771, S. 234–239.

Smith, R. S. (1991): The macrophage theory of depression. In: *Medical Hypotheses* 35 (4), S. 298–306.

Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L. & Lushene, R.E. (1970): Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.

Spinhoven, P.; Ormel, J.; Sloekers, P. P.; Kempen, G. I.; Speckens, A. E.; van Hemert, A. M. (1997): A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. In: *Psychological medicine* 27 (2), S. 363–370.

Sproston, Nicola R.; Ashworth, Jason J. (2018): Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. In: *Frontiers in immunology* 9, S. 754.

Stieg, Mareike R.; Sievers, Caroline; Farr, Olivia; Stalla, Günter K.; Mantzoros, Christos S. (2015): Leptin: A hormone linking activation of neuroendocrine axes with neuropathology. In: *This issue includes a Special Section on Biomarkers in the Military - New Findings from Prospective Studies* 51, S. 47–57.

Strawbridge, R.; Arnone, D.; Danese, A.; Papadopoulos, A.; Herane Vives, A.; Cleare, A. J. (2015): Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 25 (10), S. 1532–1543.

Suarez, E. C.; Krishnan, R. R.; Lewis, J. G. (2003): The relation of severity of depressive symptoms to monocyte-associated proinflammatory cytokines and chemokines in apparently healthy men. In: *Psychosomatic medicine* 65 (3), S. 362–368.

Sutçigil, Levent; Oktenli, Cagatay; Musabak, Ugur; Bozkurt, Ali; Cansever, Adnan; Uzun, Ozcan et al. (2007): Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. In: *Clinical & developmental immunology* 2007, S. 76396.

Thomas, A. J.; Davis, S.; Morris, C.; Jackson, E.; Harrison, R.; O'Brien, J. T. (2005): Increase in interleukin-1 β in late-life depression. In: *American Journal of Psychiatry* 162 (1), S. 175–177.

Tong, Liqi; Balazs, Robert; Soiampornkul, Rungtip; Thangnipon, Wipawan; Cotman, Carl W. (2008): Interleukin-1 beta impairs brain derived neurotrophic factor-induced signal transduction. In: *Neurobiology of aging* 29 (9), S. 1380–1393.

Trinchieri, Giorgio (2003): Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. In: *Nat Rev Immunol* 3 (2), S. 133–146.

Trivedi, Madhukar H.; Rush, A. John; Wisniewski, Stephen R.; Nierenberg, Andrew A.; Warden, Diane; Ritz, Louise et al. (2006): Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice. In: *AJP* 163 (1), S. 28–40.

Tuglu, C.; Kara, S. H.; Caliyurt, O.; Vardar, E.; Abay, E. (2003): Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. In: *Psychopharmacology* 170 (4), S. 429–433.

Ubani, Chinedu C.; Zhang, Jian (2015): The role of adiposity in the relationship between serum leptin and severe major depressive episode. In: *Psychiatry research* 228 (3), S. 866–870.

Valkanova, Vyara; Ebmeier, Klaus P.; Allan, Charlotte L. (2013): CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. In: *Journal of affective disorders* 150 (3), S. 736–744.

Vogelzangs, N.; Jonge, P. de; Smit, J. H.; Bahn, S.; Penninx, B. W. (2016): Cytokine production capacity in depression and anxiety. In: *Translational Psychiatry* 6, e825 EP -

Ware, J. E., JR; Sherbourne, C. D. (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. In: *Medical care* 30 (6), S. 473–483.

Weizman, R.; Laor, N.; Podliszewski, E.; Notti, I.; Djaldetti, M.; Bessler, H. (1994): Cytokine production in major depressed patients before and after clomipramine treatment. In: *Biological psychiatry* 35 (1), S. 42–47.

Wessler, I.; Kirkpatrick, C. J. (2008): Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. In: *British journal of pharmacology* 154 (8), S. 1558–1571.

Whooley, Mary A.; Caska, Catherine M.; Hendrickson, Bethany E.; Rourke, Meghan A.; Ho, Joseph; Ali, Sadia (2007): Depression and inflammation in patients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. In: *Biological psychiatry* 62 (4), S. 314–320.

Wichers, Marieke C.; Kenis, Gunter; Leue, Carsten; Koek, Ger; Robaey, Geert; Maes, Michael (2006): Baseline Immune Activation as a Risk Factor for the Onset of Depression During Interferon-Alpha Treatment. In: *Biological psychiatry* 60 (1), S. 77–79.

World Health Organisation (2011): Global burden of mental disorders and the need for a comprehensive, coordinated response from health and social sectors at the country level. reported by the Secretariat. Executive Board 130 th session. Online verfügbar unter http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB130/B130_9-en.pdf, zuletzt geprüft am 21.10.2016.

World Health Organisation (2016a): Depression Fact Sheet. Online verfügbar unter <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>, zuletzt geprüft am 21.10.2016.

World Health Organisation (2016b): Investing in treatment for depression and anxiety leads to fourfold return. Washington DC, USA. Online verfügbar unter <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/depression-anxiety-treatment/en/>, zuletzt geprüft am 21.10.2016.

Wu, Salene M.; Yang, Hae-Chung; Thayer, Julian F.; Andersen, Barbara L. (2014): Association of the physiological stress response with depressive symptoms in patients with breast cancer. In: *Psychosomatic medicine* 76 (4), S. 252–256.

Yamada, Nobuko; Katsuura, Goro; Ochi, Yukari; Ebihara, Ken; Kusakabe, Toru; Hosoda, Kiminori; Nakao, Kazuwa (2011): Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. In: *Endocrinology* 152 (7), S. 2634–2643.

Yang, Kun; Xie, Guangrong; Zhang, Zhongxing; Wang, Changhong; Li, Wenbo; Zhou, Weiqiang; Tang, Yanqing (2007): Levels of serum interleukin (IL)-6, IL-1beta, tumour necrosis factor-alpha and leptin and their correlation in depression. In: *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 41 (3), S. 266–273.

Yoshimura, Reiji; Umene-Nakano, Wakako; Hoshuyama, Tsutomu; Ikenouchi-Sugita, Atsuko; Hori, Hikaru; Katsuki, Asuka et al. (2010): Plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and interleukin-6 in patients with dysthymic disorder: comparison with age- and sex-matched major depressed patients and healthy controls. In: *Human psychopharmacology* 25 (7-8), S. 566–569.

Zigmond, A. S.; Snaith, R. P. (1983): The hospital anxiety and depression scale. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 67 (6), S. 361–370.

Zupancic, Melanie L.; Mahajan, Aman (2011): Leptin as a neuroactive agent. In: *Psychosomatic medicine* 73 (5), S. 407–414.

11 Anhang

A1 Tabellarische Darstellung der Auswirkungen potenzieller Confounder auf die Zytokin-Konzentrationen

Regressionsmodell	F (5,68)	R ²	Beta	p
Prädiktoren	1,803	0,125		
Alter			0,217	0,118
BMI			0,194	0,155
Geschlecht			0,003	0,983
Diagnosezugehörigkeit			-0,087	0,488
Antidepressiva-Einnahme T1			-0,066	0,624

Multivariate Regression: Abhängige Variable IL-2

Regressionsmodell	F (5,68)	R ²	Beta	p
Prädiktoren	1,803	0,125		
Alter			0,192	0,166
BMI			-0,074	0,585
Geschlecht			-0,222	0,093
Diagnosezugehörigkeit			-0,114	0,362
Antidepressiva-Einnahme T1			0,257	0,061

Multivariate Regression: Abhängige Variable IL-4

Regressionsmodell	F (5,68)	R ²	Beta	p
Prädiktoren	0,583	0,044		
Alter			0,100	0,488
BMI			0,073	0,606
Geschlecht			0,014	0,918
Diagnosezugehörigkeit			-0,057	0,665
Antidepressiva-Einnahme T1			0,136	0,336

Multivariate Regression: Abhängige Variable IL-5

Regressionsmodell	F (5,68)	R²	Beta	p
Prädiktoren	0,578	0,044		
Alter			0,103	0,473
BMI			-0,064	0,653
Geschlecht			-0,161	0,241
Diagnosezugehörigkeit			-0,097	0,460
Antidepressiva-Einnahme T1			0,097	0,495

Multivariate Regression: Abhängige Variable IL-6

Regressionsmodell	F (5,68)	R²	Beta	P
Prädiktoren	0,721	0,054		
Alter			0,089	0,535
BMI			-0,074	0,600
Geschlecht			-0,041	0,761
Diagnosezugehörigkeit			-0,175	0,180
Antidepressiva-Einnahme T1			0,182	0,198

Multivariate Regression: Abhängige Variable IL-10

Regressionsmodell	F (5,68)	R²	Beta	p
Prädiktoren	0,718	0,054		
Alter			0,041	0,773
BMI			-0,073	0,603
Geschlecht			-0,174	0,203
Diagnosezugehörigkeit			-0,141	0,279
Antidepressiva-Einnahme T1			0,161	0,253

Multivariate Regression: Abhängige Variable IL-12p70

Regressionsmodell	F (5,68)	R²	Beta	p
Prädiktoren	1,777	0,124		
Alter			0,224	0,108
BMI			-0,114	0,399
Geschlecht			-0,251	0,059
Diagnosezugehörigkeit			-0,032	0,798
Antidepressiva-Einnahme T1			0,201	0,141

Multivariate Regression: Abhängige Variable IL-17A

Regressionsmodell	F (5,68)	R²	Beta	p
Prädiktoren	2,204	0,149		
Alter			0,240	0,081
BMI			-0,080	0,550
Geschlecht			-0,231	0,078
Diagnosezugehörigkeit			-0,104	0,397
Antidepressiva-Einnahme T1			0,255	0,059

Multivariate Regression: Abhängige Variable IFN- γ

Regressionsmodell	F (5,68)	R²	Beta	p
Prädiktoren	1,952	0,134		
Alter			0,190	0,169
BMI			0,014	0,919
Geschlecht			-0,221	0,093
Diagnosezugehörigkeit			-0,036	0,771
Antidepressiva-Einnahme T1			0,244	0,073

Multivariate Regression: Abhängige Variable TNF- α

A2 Tabellarische Darstellung der Auswirkungen potenzieller Confounder auf die Cortisol- und BDNF-Konzentration

Regressionsmodell	F (5,68)	R²	Beta	p
Prädiktoren	1,444	0,103		
Alter			-0,202	0,151
BMI			-0,062	0,651
Geschlecht			0,136	0,309
Diagnosezugehörigkeit			0,028	0,822
Antidepressiva-Einnahme T1			-0,153	0,267

Multivariate Regression: Abhängige Variable Cortisol

Regressionsmodell	F (5,68)	R²	Beta	p
Prädiktoren	1,406	0,100		
Alter			0,253	0,074
BMI			0,057	0,680
Geschlecht			0,213	0,112
Diagnosezugehörigkeit			-0,041	0,748
Antidepressiva-Einnahme T1			-0,208	0,133

Multivariate Regression: Abhängige Variable BDNF

A3 Einwilligungserklärung und verwendete Fragebögen

Patientenetikett

(Patientencode)

(Untersuchungscode)

(Datum)

Einwilligungserklärung

Für die wissenschaftliche Auswertung der Fragebögen, Aufzeichnungen und erfassten Laborwerte und zur Qualitätssicherung ist Ihre schriftliche Einwilligung nötig. Diese ist völlig freiwillig und unabhängig von der Behandlung. Sie können Ihre Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass Ihnen hieraus Nachteile für Ihre weitere Behandlung entstehen. Die Daten werden pseudonymisiert, d.h. nicht unter Ihrem Namen, sondern unter einem mehrstelligen Code gespeichert. Die Verbindung zwischen Ihrem Namen und Ihren Daten kann nur mit einer Schlüsselliste hergestellt werden, die getrennt aufbewahrt wird. Für die wissenschaftliche Endauswertung werden Ihre Daten vollständig anonymisiert, d.h. es gibt keinen Bezug mehr zu Ihrem Namen. Sie haben jederzeit ein Einsichts- und Widerrufsrecht Ihrer Daten.

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass die von mir ausgefüllten Fragebögen, labordiagnostischen Befunde und gelegentlich durchgeführte Video- oder Audioaufnahmen von Therapiesitzungen im Rahmen der internen Qualitätssicherung der Klinik verwendet werden dürfen. Eine Auswertung in Forschungsprojekten erlaube ich in anonymisierter Form.

Ort, Datum

Unterschrift

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass mit mir zum Zwecke von Nachuntersuchungen Kontakt aufgenommen werden darf.

Ort, Datum

Unterschrift

In diesen Fragen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Bitte beantworten Sie jede der Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten das Feld ankreuzen, das in Bezug auf die **vergangene Woche** am besten auf Sie zutrifft.

	ausgezeichnet 1	sehr gut 2	gut 3	weniger gut 4	schlecht 5
1) Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?					

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.

Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?	ja, stark eingeschränkt 1	ja, etwas eingeschränkt 2	nein, überhaupt nicht eingeschränkt 3
2) mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen			
3) mehrere Treppenabsätze steigen			

Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund Ihrer **körperlichen** Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

	ja 1	nein 2
4) Ich habe weniger geschafft als ich wollte.		
5) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.		

Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund **seelischer Probleme** irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

	ja 1	nein 2
6) Ich habe weniger geschafft als ich wollte.		
7) Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.		

	überhaupt nicht 1	ein bisschen 2	mäßig 3	ziemlich 4	sehr 5
8) Inwieweit haben Schmerzen Sie in der vergangenen Woche bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?					

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in der vergangenen Woche gegangen ist.

Wie oft waren Sie in der vergangenen Woche..	immer 1	meistens 2	ziemlich oft 3	manchmal 4	selten 5	nie 6
9) ... ruhig und gelassen?						
10) ... voller Energie?						
11) ... entmutigt und traurig?						

	immer 1	meistens 2	manchmal 3	selten 4	nie 5
12) Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in der vergangenen Woche Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?					



Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Feststellungen. Bitte lesen Sie jede durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie häufig die Feststellung auf Ihr Leben **in den letzten 4 Wochen** zutrifft. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung das Feld unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange. Bitte lassen Sie keine Frage aus. Wenn etwas nicht zutrifft, kreuzen Sie bitte das linke Kästchen an.

	fast nie 1	manch- mal 2	häufig 3	meistens 4
1) Sie fühlen sich ausgeruht.				
2) Sie haben das Gefühl, dass zu viele Forderungen an Sie gestellt werden.				
3) Sie sind gereizt oder grantig.				
4) Sie haben zuviel zu tun.				
5) Sie fühlen sich einsam oder isoliert.				
6) Sie befinden sich in Konfliktsituationen.				
7) Sie haben das Gefühl, Dinge zu tun, die Sie wirklich mögen.				
8) Sie fühlen sich müde.				
9) Sie fürchten, Ihre Ziele nicht erreichen zu können.				
10) Sie fühlen sich ruhig.				
11) Sie müssen zu viele Entscheidungen treffen.				
12) Sie fühlen sich frustriert.				
13) Sie sind voller Energie.				
14) Sie fühlen sich angespannt.				
15) Ihre Probleme scheinen sich aufzutürmen.				
16) Sie fühlen sich gehetzt.				
17) Sie fühlen sich sicher und geschützt.				
18) Sie haben viele Sorgen.				
19) Sie fühlen sich von anderen unter Druck gesetzt.				
20) Sie fühlen sich entmutigt.				
21) Sie haben Spaß.				
22) Sie haben Angst vor der Zukunft.				
23) Sie haben das Gefühl, Dinge zu tun, weil Sie sie tun müssen und nicht weil Sie sie tun wollen.				
24) Sie fühlen sich kritisiert oder bewertet				
25) Sie sind leichten Herzens.				
26) Sie fühlen sich mental erschöpft.				
27) Sie haben Probleme, sich zu entspannen.				
28) Sie fühlen sich mit Verantwortung überladen.				
29) Sie haben genug Zeit für sich.				
30) Sie fühlen sich unter Termindruck.				

Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich **jetzt**, d.h. **in diesem Moment** fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren **augenblicklichen** Gefühlszustand am besten beschreibt.

	über- haupt nicht 1	ein wenig 2	ziem- lich 3	sehr 4
1) Ich bin ruhig.				
2) Ich fühle mich geborgen.				
3) Ich fühle mich angespannt.				
4) Ich bin bekümmert.				
5) Ich bin gelöst.				
6) Ich bin aufgeregt.				
7) Ich bin besorgt, dass etwas schiefgehen könnte.				
8) Ich fühle mich ausgeruht.				
9) Ich bin beunruhigt.				
10) Ich fühle mich wohl.				
11) Ich fühle mich selbstsicher.				
12) Ich bin nervös.				
13) Ich bin zappelig.				
14) Ich bin verkrampft.				
15) Ich bin entspannt.				
16) Ich bin zufrieden.				
17) Ich bin besorgt.				
18) Ich bin überreizt.				
19) Ich bin froh.				
20) Ich bin vergnügt.				
Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben.				



STAI-X2

Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich *im Allgemeinen* fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die am besten beschreibt, wie Sie sich *im Allgemeinen* fühlen.

	über- haupt nicht 1	ein wenig 2	ziem- lich 3	sehr 4
21) Ich bin vergnügt.				
22) Ich werde schnell müde.				
23) Mir ist zum Weinen zumute.				
24) Ich glaube, mir geht es schlechter als anderen Leuten.				
25) Ich verpasse günstige Gelegenheiten, weil ich mich nicht schnell genug entscheiden kann.				
26) Ich fühle mich ausgeruht.				
27) Ich bin ruhig und gelassen.				
28) Ich glaube, dass mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen.				
29) Ich mache mir zu viel Gedanken über unwichtige Dinge.				
30) Ich bin glücklich.				
31) Ich neige dazu, alles schwer zu nehmen.				
32) Mir fehlt es an Selbstvertrauen.				
33) Ich fühle mich geborgen.				
34) Ich mache mir Sorgen über mögliches Missgeschick.				
35) Ich fühle mich niedergeschlagen.				
36) Ich bin zufrieden.				
37) Unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich.				
38) Enttäuschungen nehme ich so schwer, dass ich sie nicht vergessen kann.				
39) Ich bin ausgeglichen.				
40) Ich werde nervös und unruhig, wenn ich an meine derzeitigen Angelegenheiten denke.				
Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben.				



Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, dass körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung. Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutrifft. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Ich fühle mich angespannt oder überreizt

- meistens
 oft
 von Zeit zu Zeit/gelegentlich
 überhaupt nicht

Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst

- fast immer
 sehr oft
 manchmal
 überhaupt nicht

Ich kann mich heute noch so freuen wie früher

- ganz genau so
 nicht ganz so sehr
 nur noch ein wenig
 kaum oder gar nicht

Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend

- überhaupt nicht
 gelegentlich
 ziemlich oft
 sehr oft

Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte

- ja, sehr stark
 ja, aber nicht allzu stark
 etwas, aber es macht mir keine Sorgen sollte
 überhaupt nicht

Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren

- ja, stimmt genau
 ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich
 möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
 ich kümmere mich so viel darum wie immer

Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen

- ja, so viel wie immer
 nicht mehr ganz so viel
 inzwischen viel weniger
 überhaupt nicht

Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein

- ja, tatsächlich sehr
 ziemlich
 nicht sehr
 überhaupt nicht

Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf

- einen Großteil der Zeit
 verhältnismäßig oft
 von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
 nur gelegentlich / nie

Ich blicke mit Freude in die Zukunft

- ja, sehr
 eher weniger als früher
 viel weniger als früher
 kaum bis gar nicht

Ich fühle mich glücklich

- überhaupt nicht
 selten
 manchmal
 meistens

Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand

- ja, tatsächlich sehr oft
 ziemlich oft
 nicht sehr oft
 überhaupt nicht

Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen

- ja, natürlich
 gewöhnlich schon
 nicht oft
 überhaupt nicht

Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen

- oft
 manchmal
 eher selten
 sehr selten



12 Publikationsverzeichnis

E.M.J. Peters, M. Neusetzer (11/2020): Multimodal Psychotherapeutic Inpatient Therapy of Depression Is Successful in Patients With High Cytokine Production. n
Frontiers in Psychiatry

13 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige

Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

14 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Eva Peters für die Überlassung des Themas der Dissertation und die freundliche und kompetente Betreuung.

Zudem möchte ich mich bei Sandra Laux, Helga Fischer und Susanne Tumala für ihre herzliche Aufnahme im Labor-Team sowie die gute Zusammenarbeit bedanken. Ein weiterer Dank gilt Dr. Melanie Conrad für die Einführung in die Labortechniken und die nette Zeit im Labor.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern und Freunden für die stetige Unterstützung und Motivation bedanken.