

Aus der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. C. Herrmann-Lingen)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Assoziationen psychometrisch erfasster
Parameter mit Markern der
Immunaktivierung bei Patientinnen und
Patienten mit depressiven Syndromen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Katharina Annette von Knebel

aus

Göttingen

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer: Prof. Dr. mult. T. Meyer

Ko-Betreuer: Prof. Dr. H. Reichardt

Prüfungskommission

Referent: Prof. Dr. mult. T. Meyer

Ko-Referent: Prof. Dr. H. Reichardt

Drittreferent: Prof. Dr. med. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 18.10.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Assoziationen psychometrisch erfasster Parameter mit Markern der Immunaktivierung bei Patientinnen und Patienten mit depressiven Syndromen" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie und Symptomatik depressiver Syndrome.....	1
1.2 Hypothesen zur Ätiopathogenese von Depressionen.....	2
1.3 Zusammenhang zwischen Depressionen und Zytokinspiegeln	5
1.4 Transkriptionsfaktoren als intrazelluläre Marker der Immunaktivierung	11
1.5 Zielsetzung dieser Arbeit	18
2 Material und Methoden.....	20
2.1 Materialien.....	20
2.2 Studiendesign und Patientenkollektiv	24
2.3 Anamnesebogen.....	25
2.4 Psychometrische Messverfahren.....	26
2.5 Blutproben	29
2.6 Klinisch-chemische Laboruntersuchungen.....	29
2.7 Isolierung von mononukleären Zellen des peripheren Blutes	31
2.8 Zellstimulation und Proteinnachweis im Western-Blot.....	31
2.9 Durchflusszytometrische Analysen.....	33
2.10 Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay (ELISA).....	38
2.11 Statistische Auswertung	39
2.12 Ethikantrag.....	39
3 Ergebnisse	40
3.1 Epidemiologische Charakterisierung des Studienkollektivs	40
3.2 Psychometrische Untersuchung der Gesamtkohorte.....	44
3.3 Nachweis der stimulationsabhängigen Kernakkumulation von pSTAT3 und NF- κ B in PBMCs	60
3.4 Durchflusszytometrische Resultate.....	61
3.5 Zytokinmessungen.....	65
3.6 Zusammenhänge von Zytokinkonzentrationen mit durchflusszytometrischen Daten von I κ B α und pSTAT3 im Studienverlauf.....	66
3.7 Korrelationen von psychometrischen Daten mit Ergebnissen der Durchflusszytometrie	67
3.7.1 Depressive Symptomatik und Degradation von I κ B α	67
3.7.2 STAT3-Phosphorylierung und Soziale Inhibition, Typ-D-Persönlichkeit, Einsamkeit sowie Flourishing.....	70
3.8 Assoziationen von psychometrischen und durchflusszytometrischen Parametern.....	77
3.8.1 Zusammenhänge zwischen depressiver Symptomatik im Therapieverlauf und der Stabilität von I κ B α nach einer Psychotherapie	77

3.8.2	Phosphorylierungsstatus von STAT3 am Studienbeginn als ein unabhängiger Prädiktor für die Soziale Inhibition	79
3.8.3	STAT3-Aktivierbarkeit am Studienbeginn und in der Verlaufsbeobachtung in Zusammenhang mit der Sozialen Inhibition.....	81
3.8.4	Typ-D-Persönlichkeit im Zusammenhang mit der Aktivierbarkeit von STAT3 am Therapiebeginn.....	85
3.8.5	Insignifikante Regressionsanalyse von Einsamkeit und STAT3.....	86
3.8.6	Flourishing und STAT3-Aktivierbarkeit am Studienbeginn.....	87
4	Diskussion	88
4.1	Zytokine und Ansprechen auf eine antidepressive Psychotherapie.....	89
4.2	LPS-induzierte Degradation von IκBα im klinischen Verlauf einer Psychotherapie....	92
4.3	STAT3-Aktivierbarkeit bei depressiven Patientinnen und Patienten mit Sozialer Inhibition.....	103
4.4	Stärken und Limitationen	111
5	Zusammenfassung.....	114
6	Anhang.....	116
6.1	Verwendete Fragebögen	116
7	Literaturverzeichnis	120

Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANOVA	<i>Analysis of variance</i> (Varianzanalyse)
APS	Ammoniumperoxodisulfat
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Bovines Serumalbumin
CBT	<i>Cognitive behavioral therapy</i> (kognitive Verhaltenstherapie)
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
COX	Cyclooxygenase
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRP	C-reaktives Protein
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Desoxyribonukleinsäure)
DPBS	<i>Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline</i> (Dulbecco's Phosphat-gepufferte Salzlösung)
DRII-Gene	Depressions-relevante Interferon-induzierte Gene
DS14	Typ-D-Skala
DTT	Dithiothreitol
EDTA	<i>Ethylendiamintetraacetat</i> (Ethylendiamin-N,N,N',N'-tetraessigsäure)
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> (Enzym-gekoppelter Immunadsorptionstest)
FACS	<i>Fluorescence-activated cell sorting</i> (Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung)
FCS	<i>Fetal calf serum</i> (fetales Kälberserum)
FSC	<i>Forward scatter</i> (Vorwärtsstreuung)
GAPDH	Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase
GBD	Global Burden of Disease-Studie
gp130	Glykoprotein 130
x g	x Erdbeschleunigung $g \approx 9,81 \text{ m/s}^2$
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HADS-A	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> - Subskala Angst
HADS-D	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> - Subskala Depression
Hb	Hämoglobin
HEPES	N-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazino-ethansulfonsäure
HPA-Achse	<i>Hypothalamic-pituitary-adrenal</i> (Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinde)-Achse
ICD-10-GM	<i>International Statistical Classifications of Diseases and Related Health Problems, German Modification, 10th Revision</i>

IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IFN	Interferon
IgE/G	Immunglobulin E/G
I κ B α	Inhibierender Faktor-kappa B alpha
IKK	Inhibierender Faktor-kappa B Kinase-Komplex
IL	Interleukin
IL-1ra	IL-1-Rezeptor-Antagonist
iNOS	Induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase
LD	Laktatdehydrogenase
LIF	<i>Leukemia inhibitory factor</i>
LPS	Lipopolysaccharide
JAK	Janus-Kinase
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KLF4	<i>Krüppel-like factor 4</i> (Krüppel-ähnlicher Faktor 4)
KO	<i>Knock-out</i>
MBT	Mind-Body-Therapie
mRNA	<i>Messenger ribonucleic acid</i> (Boten-Ribonukleinsäure)
MRT	Magnetresonanztomografie
MyD88	<i>Myeloid differentiation primary-response protein 88</i>
NAD ⁺	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid in der reduzierten Form
NF- κ B	<i>Nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells</i> (Nukleärer Faktor-kappa B)
NEMO	<i>NF-κB essential modulator</i>
NIK	NF- κ B-induzierende Kinase
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
nNOS	Neuronale Stickstoffmonoxid-Synthase
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
NSC	<i>Neural stem-like cells</i> (neuronale Stammzell-ähnliche Zellen)
OFC	<i>Orbitofrontal cortex</i> (Orbitofrontaler Kortex)
PAGE	Polyacrylamid-Gelelektrophorese
PAMPs	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i> (Pathogen-assoziierte molekulare Muster)
PBMCs	<i>Peripheral blood mononuclear cells</i> (mononukleäre Zellen des peripheren Blutes)
PE	Phycoerythrin
PBS	<i>Phosphate-buffered saline</i> (Phosphat gepufferte Salzlösung)
PenStrep	Penicillin-Streptomycin
pSTAT	Phosphorylierter Signaltransduktor und Aktivator der Transkription
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
pSTAT3	Tyrosinphosphoryliertes STAT3
PUFA	<i>Polyunsaturated fatty acids</i> (mehrfach ungesättigte Fettsäuren)
PVDF	Polyvinylidenfluorid
P-5'-P	Pyridoxal-5-phosphat

RANK	<i>Receptor activator of nuclear factor kappa B</i>
RHD	Rel-Homologie-Domäne
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
rpm	<i>Revolutions per minute</i> (Umdrehungen pro Minute)
RT	Raumtemperatur
r _{tt}	Re-Test-Reliabilität
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
SDS	Natriumdodecylsulfat
SERT	Serotonintransporter
SH2	<i>Src homology 2</i>
STAT	Signaltransduktor und Aktivator der Transkription
SSC	<i>Side scatter</i> (Seitenstreuung)
SSRI	<i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i> (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
TAD	Transaktivierungsdomäne
TBS-T	Tris-gepufferte Salzlösung mit 0,05% Tween
TDO	Tryptophan-2,3-Dioxygenase
TEMED	N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin
TH-Zelle	T-Helfer-Lymphozyt
TLR	Toll-like-Rezeptor
TMB	3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin
TNF α	Tumornekrosefaktor-alpha
Tris	Tris-(Hydroxymethyl)-Aminomethan
Tris-HCl	Tris-Hydrochlorid
TRYCAT	<i>Tryptophan catabolites</i> (Tryptophan Katabolite)
Typ-D	Typ-D-Persönlichkeit ("D" für <i>distressed</i>)
U	<i>Units</i> (Einheiten)
UCLA	University of California, Los Angeles
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Symptomatik depressiver Syndrome

Depressive Erkrankungen zählen zu den häufigsten psychischen Störungen weltweit. Mit Prävalenzen von regionsabhängig 2,6 bis 5,9% wird die Zahl der unter einer Depression leidenden Menschen von der World Health Organization (WHO) auf über 322 Millionen geschätzt (WHO 2017), etwa eine von sechs Personen erkrankt während ihres Lebens (Bromet et al. 2011; Leitlinie Unipolare Depression 2015). Frauen sind um den Faktor 1,5 bis 2 häufiger betroffen als Männer (Jacobi et al. 2014; WHO 2017; Eid et al. 2019). Als Hauptursache für lebensbeeinträchtigende Gesundheitsschäden haben sich die depressiven Erkrankungen seit fast drei Jahrzehnten durchgesetzt und zeigen weiter stark ansteigende Prävalenzen (Liu et al. 2020), die Relevanz dieses Krankheitsbildes unmissverständlich unterstreichend.

Den affektiven Störungen zugeordnet manifestieren sich depressive Syndrome als klinisch vielfältiges Krankheitsbild mit Zeichen deutlich gedrückter Stimmung (von lat.: *deprimere*; niederdrücken), dem Verlust von Freude, Interesse und Antrieb sowie mit Gefühlen der Selbstwertlosigkeit und Schuld (Leitlinie Unipolare Depression 2015). Zudem können somatische Beschwerden wie Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Konzentrationsprobleme, Gewichts- oder Appetitveränderungen auftreten. Kennzeichnend ist das Bestehen der Symptome über einen längeren Zeitraum von mindestens zwei Wochen. Die genannten Kriterien, die Teil der Klassifikation nach der *International Statistical Classifications of Diseases and Related Health Problems – German Modification* in der 10. Revision (ICD-10-GM Version 2020) sind, lassen eine Abgrenzung der Depression von normalen Stimmungsschwankungen verlässlich zu. Während Patientinnen und Patienten mit einer leichten depressiven Episode (F32.0) alltägliche Aktivitäten oft noch fortführen können, gehen mittelgradige und schwere depressive Episoden (F32.1 – 2) zumeist mit deutlicher Einschränkung in der Alltagsbewältigung einher und können über das Auftreten von stark belastenden Symptomen hinaus bis hin zu Suizidgedanken und -handlungen aggravieren.

Psychische wie somatische Komorbiditäten schränken die Lebensqualität und die Lebenszeiterwartung depressiver Patientinnen und Patienten oft weiter ein. Steffen et al. (2020) zeigten, dass die meisten psychischen Störungen bei depressiven Deutschen mindestens doppelt so häufig auftreten wie bei gesunden Kontrollpersonen, besonders oft sind komorbide Angst- und Panikstörungen und Substanzmittelabhängigkeit, was vereinbar ist mit Ergebnissen anderer internationaler Studien (Kessler et al. 2007; Lai et al. 2015; Lamers et al. 2011).

Außerdem sind vielfältige Zusammenhänge zwischen somatischen und depressiven Erkrankungen gut belegt. Erhöhte Risiken für das Entstehen somatischer Erkrankungen bei depressiven Patientinnen und Patienten sind dabei ebenso von Bedeutung (Penninx et al. 2013) wie umgekehrt ein hohes Vorkommen von depressiven Störungen bei somatisch Erkrankten, was ein komplexes und bidirektionales psychosomatisches Zusammenspiel vermuten lässt. Meta-Analysen von longitudinal angelegten Studien haben gezeigt, dass Depressionen in der Folge nicht nur das Risiko für beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfälle, Diabetes mellitus und Adipositas erhöhen, sondern ebenso das Risiko für die Gesamtmortalität steigern (Penninx et al. 2013). Andersherum haben Patientinnen und Patienten mit chronisch-somatischen Krankheiten wie der koronaren Herzkrankheit (KHK) (Nicholson et al. 2006), chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Neuendorf et al. 2016; Barberio et al. 2021), Tumorleiden (Wang et al. 2020) oder rheumatische Erkrankungen (Baerwald et al. 2019), eine höhere Prävalenz von Depressionen (Härter et al. 2007), wiederum häufig einhergehend mit höheren Mortalitäten (Barth et al. 2004; Katon et al. 2005). Auch die entzündliche zentralnervöse Erkrankung multiple Sklerose sowie zerebrovaskuläre Erkrankungen und der Morbus Parkinson sind assoziiert mit der Depression (Lieberman 2006; Lo Fermo et al. 2010; Taylor et al. 2013).

Aufgrund der Epidemiologie, ihrer klinischen und individuellen Bedeutung und der Auswirkung auf gesellschaftliche, gesundheitspolitische und gesundheitsökonomische Fragestellungen haben depressive Erkrankungen einen großen Stellenwert in Medizin und Wissenschaft. Hochrelevant sind in diesem Kontext weitere Erkenntnisse zur Pathophysiologie von Depressionen sowie die Erforschung und Entwicklung neuartiger diagnostischer und prophylaktischer Marker zur Früherkennung und Verbesserung bestehender Therapieansätze, wie sie auch in der vorliegenden Arbeit im Zentrum des Interesses stehen.

1.2 Hypothesen zur Ätiopathogenese von Depressionen

Die Depression wird heute als ein noch nicht vollständig verstandenes, multifaktoriell bedingtes Krankheitsbild gesehen. Ätiopathogenetisch scheinen biologische, psychische sowie psychosoziale Faktoren eine Rolle zu spielen (Otte et al. 2016). Es finden sich darunter polygenetische Aspekte mit familiärer Heritabilität bis zu 35% (Geschwind und Flint 2015), Lebensstilfaktoren und Umwelteinflüsse wie beispielsweise traumatisches Kindheitserleben (Li et al. 2016), Einsamkeit (Erzen und Çikrikci 2018), akuter und chronischer Stress sowie psychische Belastung und mangelnde Stressbewältigungsstrategien (Otte et al. 2016; Patel et al. 2016). Die frühe Lebensphase im Besonderen ist vulnerabel für nachhaltige Veränderungen in neuroendokrinen Regelkreisen (Heim et al. 2008; Wadhwa et al. 2011). Darüber hinaus existieren epigenetische Hinweise darauf, dass traumatische Erfahrungen und toxischer Stress begünstigende Einflüsse auf die Entstehung von depressiven Erkrankungen haben

könnten (Klengel et al. 2013).

Stress ist einer der wichtigsten prädisponierenden Faktoren für die Entstehung einer depressiven Erkrankung (Paykel et al. 1969) und depressive Personen reagieren mit höheren stressinduzierten Kortisolwerten als Gesunde (Burke et al. 2005). Eine chronisch gesteigerte Aktivität in der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*; HPA-Achse), eine gestörte negative Feedbackfunktion sowie Hyperkortisolismus und Glukokortikoid-Resistenz bei Depressiven wurden wiederholt berichtet (Holsboer et al. 2000; Raison und Miller 2003; Stetler und Miller 2011). In Funktionstests zeigt sich dies beispielsweise als herabgesetzte Unterdrückbarkeit von Kortisol im Dexamethason-Suppressionstest (Arana et al. 1985; Juruena et al. 2006) und eine persistierende Non-Suppression trotz klinischer Besserung stellte sich in Studien als negativer Prädiktor für eine erneute depressive Episode heraus (Ribeiro et al. 1993). Dennoch scheint es Unterschiede zwischen Subgruppen von depressiven Patientinnen und Patienten zu geben. Juruena et al. (2018) sichteteten in einer Meta-Analyse Studien über typische, melancholische und atypischen Depressive und fanden unterschiedliche Aktivitäten der HPA-Achse sowie höhere Kortisolspiegel infolge von Stresstests bei melancholischen im Vergleich zu atypisch depressiven Probandinnen und Probanden. In Bezug auf kognitive Funktionen ergaben die Untersuchungen vermehrte neuropsychologische Beeinträchtigungen bei melancholischen im Vergleich zu nicht-melancholischen Depressiven sowie gesunden Vergleichspersonen (Beckmann Bosaipo et al. 2017).

Stressinduzierte, peripher veränderte Glukokortikoidspiegel können der Neurotrophin-Hypothese zufolge durch einen induzierten Mangel an *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) und einer damit verbundenen Störung der Neuroplastizität und Neurogenese in Nervenzellen des Hippocampus zur Beeinflussung der Gehirnfunktion auf zellulärer Ebene führen (Molendijk et al. 2014). Verringerte BDNF-Serumwerte bei Depressiven im Vergleich zu Gesunden wurden mehrfach beschrieben und diese korrelieren invers mit psychometrisch evaluierter Depression (Hashimoto et al. 2004; Satomura et al. 2011). Durch antidepressive Therapien kann sich BDNF normalisieren, doch bei anhaltender und unbehandelter Depression kommt es zu Atrophien der auf Glukokortikoide sehr sensibel reagierenden hippocampalen Strukturen (Lee et al. 2002). Mehrere Gruppen zeigten zudem für die Depression spezifische Volumenverringerungen der Basalganglien und des Hippocampus in der Bildgebung des zentralen Nervensystems (ZNS), die in depressiven Episoden ausgeprägter imponieren als bei Patientinnen und Patienten in Remission (Kempton et al. 2011). Weitere strukturelle Veränderungen des Gehirns betreffen unter anderem kleinere Volumina von Thalamus, Frontallappen, orbitofrontalen Kortex (OFC) und erhöhte periventrikuläre und subkortikale Hyperintensitäten in der Magnetresonanztomographie (MRT).

Dass ein Mangel der monoaminigen Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin am Krankheitsbild der Depression beteiligt sein könnte, wurde erstmals in den 1960er Jahren beobachtet, nämlich bei der klinischen Verwendung des Antihypertensivums Reserpin, das die Konzentrationen an Monoaminen absinken ließ und zu depressiven Beschwerden einiger Patientinnen und Patienten führte (Schildkraut 1965; Coppen 1967). Die Monoaminmangel-Hypothese wurde in den folgenden Jahrzehnten weiter gestärkt durch die Entdeckung der ersten antidepressiven Medikamente, den trizyklischen Antidepressiva und den Monoaminoxidase-Inhibitoren, und der Erweiterung dieser Medikamentenklasse um die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und die selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Diese Pharmaka erhöhen die Verfügbarkeit von Monoaminen im synaptischen Spalt durch eine Wiederaufnahmehemmung bzw. die Inhibition abbauender Enzyme und sind in ihrer Wirksamkeit gut belegt (Arroll et al. 2009; Linde et al. 2015; Otte et al. 2016). Eine kürzlich veröffentlichte Studie beschrieb erstmals eine direkte, cholesterinabhängige Bindung von antidepressiven Medikamenten an den BDNF-Rezeptor *in vitro* und *in vivo* im Gehirn von Mäusen und darüber hinaus ließ sich im Falle von Mutationen an der identifizierten Bindungsstelle für Antidepressiva eine Beeinträchtigung der neuronalen Plastizität und verhaltensbezogener Reaktionen erkennen (Casarotto et al. 2021). Die Autoren gaben damit basierend auf ihren Ergebnissen auch eine Erklärung dafür, weshalb ein klinisches Ansprechen auf antidepressive Pharmaka erst nach einer deutlichen Latenz eintritt, ein Phänomen, das bisher als ungeklärt galt (Hindmarch 2001). Monoaminbasierte Antidepressiva sind seit Jahrzehnten fester Bestandteil der pharmakologischen Therapie von Depressionen, jedoch besteht eine hohe Rate von 30 bis 50% an Non-Respondern in der Erstbehandlung und die Remissionsrate wird mit weniger als 50% angegeben (Casacalenda et al. 2002; Rush et al. 2006; Mrazek et al. 2014).

Ein neuerer Ansatz der Pharmakologie nimmt eine möglicherweise gesteigerte Aktivität des glutamatergen Systems in den Fokus. Glutamat, der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS, ist unter anderem Ligand am gut erforschten N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor). In Tiermodellen und später auch in Studien am Menschen zeigten NMDA-Antagonisten wie Ketamin oder Amantadin antidepressive Effekte (Zarate et al. 2006; Müller und Schwarz 2007) und das die Glutamatfreisetzung hemmende Antikonvulsivum Lamotrigin verbessert depressive Symptome in unipolaren wie bipolaren Depressiven (Solmi et al. 2016). In Magnetresonanztomographien wurden erhöhte Glutamatspiegel im Okzipitalkortex bei depressiven Probandinnen und Probanden im Vergleich zu Gesunden nachgewiesen (Sanacora et al. 2004) und in Gehirnen von Suizidalen fand man reduzierte Bindungsstellen für Glycin am NMDA-Rezeptor (Nowak et al. 1995), was ein Herunterregulieren desselben aufgrund hoher Neurotransmitterspiegel vermuten lässt.

Trotz Fortschritten im Verständnis der Neurobiologie hinsichtlich der Depressionserkrankungen kann bisher kein etablierter Mechanismus alle Aspekte der Krankheit und ihrer

Entstehung ausreichend erklären. Aus neuroimmunologischen Überlegungen heraus entstand die These einer Dysregulation des Immunsystems in der Pathogenese von depressiven Erkrankungen, dessen Aspekte in den folgenden Kapiteln vorgestellt werden sollen.

1.3 Zusammenhang zwischen Depressionen und Zytokinspiegeln

Zusammenhänge zwischen depressiven Störungen und der Aktivierung des peripheren Immunsystems wurden bereits in den frühen 1990er Jahren erstmals beschrieben (Smith 1991; Maes et al. 1992; Maes 1995) und sind in den vergangenen Jahren intensiver Forschung unterzogen worden. Inzwischen gibt es zahlreiche Hinweise darauf, dass Inflammation eine entscheidende Rolle in der Pathogenese von Depressionen spielt (Dantzer et al. 2008; Miller und Raison 2016; Roohi et al. 2021). Das Immunsystem des Menschen besteht aus dem phylogenetisch älteren angeborenen und dem höher entwickelten erworbenen Immunsystem, die zur Bekämpfung und Eliminierung eingedrungener Pathogene oder entarteter körpereigener Zellen eng zusammenarbeiten (Liang et al. 2004). Immer mehr deutet auf die entscheidende Rolle der Zytokine und den Antworten des angeborenen Immunsystems im Zusammenhang mit depressiven Krankheitsbildern hin. Während adaptive Immunantworten durch das erworbene Immunsystem spezifisch, aber verzögert eintreten, erkennt das angeborene Immunsystem, bestehend aus Phagozyten wie Makrophagen, Neutrophilen und dendritischen Zellen, Pathogen-assoziierte molekulare Muster (*pathogen-associated molecular patterns*; PAMPs), also hoch konservierte und für Pathogene spezifische Moleküle, vor allem über die Familie der Toll-like-Rezeptoren 1 – 10 (TLR1 – TLR10) und kann eine rasche, erste Immunantwort einleiten (Kawai und Akira 2011; Werling und Jungi 2003). Beispielsweise werden Bestandteile der Zellmembran von Bakterien wie Lipopolysaccharide (LPS) erkannt und über TLR4 auf Makrophagen gebunden. Die stimulierten Makrophagen leiten in der Folge die Phagozytose ein und sezernieren zusätzlich Zytokine und Chemokine in das Gewebe, was die Permeabilität von Gefäßwänden erhöht und weitere Immunzellen anlockt.

Zytokine sind kleine Peptide, die von verschiedenen Immunzellen des menschlichen Körpers nach extrazellulärer Stimulation in das umliegende Gewebe freigesetzt werden und im Blut zirkulieren können. Sie entfalten ihre pleiotropen Wirkungen über eine intrazelluläre Aktivierung von induzierbaren Transkriptionsfaktoren. So stimuliert beispielsweise bakterielles LPS über die Bindung an den auf Makrophagen exprimierten TLR den Transkriptionsfaktor NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells*), der die nukleäre Genexpression von Zytokinen fördert. Zytokine selbst können über ihre Rezeptoren auf Zelloberflächen intrazellulär Proteine der Signaltransduktor und Aktivator der Transkription (STAT)-Familie aktivieren (Liang et al. 2004; Hillmer et al. 2016). An ihren Zielzellen, darunter Neuronen, vermitteln Zytokine zahlreiche Funktionen, die der Regulierung der Immunantwort dienen, und sie sind an der angeborenen Immunität, der Antigenpräsentation

und Knochenmarkdifferenzierung sowie der Zellrekrutierung und -aktivierung beteiligt (Borish und Steinke 2003). Ob sich eine Immunantwort ausprägt und ob diese zytotoxischer, humoraler, zellvermittelter oder allergischer Natur ist, hängt davon ab, welche Zytokine bei einer Immunaktivierung produziert werden. Zytokine, die von mononukleären Phagozyten sezerniert werden, dazu zählen auch die Mikroglia des ZNS und andere Antigen-präsentierenden Zellen, sind beispielsweise Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor- α (TNF α), und IL-1 β (Steinke und Borish 2006). IL-6 aktiviert Lymphozyten auf lokaler Ebene und induziert systemisch Fieber, wie auch Zytokine der IL-1-Familie und TNF α . Zusätzlich ist IL-6 der potenteste Induktor für die Produktion von Akute-Phase-Proteinen in der Leber, als prominentes Beispiel für diese sei das C-reaktive Protein (CRP) genannt, welches in Studien bereits mehrfach mit depressiven Symptomen assoziiert worden ist (Valkanova et al. 2013). Während IL-1 und TNF α ihre eigene Synthese sowie die von IL-6 hochregulieren, beendet IL-6 eine solche inflammatorische Kaskade mittels Inhibition der IL-1- und TNF α -Produktion und zeigt damit obendrein eine antientzündliche Funktion (Borish und Steinke 2003). IL-1 (respektive seine zwei ähnlich wirkenden Unterformen IL-1 α und IL-1 β) wird insbesondere von Makrophagen und Epithelzellen sezerniert und ist zusätzlich an der Aktivierung von T-Lymphozyten und Makrophagen beteiligt. TNF α und IL-1 zeigen viele Parallelen hinsichtlich ihrer biologischen Aktivitäten, allerdings steht TNF α im Unterschied zu IL-1 in keinem Zusammenhang mit der Proliferation von Lymphozyten. Nach Stimulation vor allem durch LPS – bakterielle Endotoxine, die an die TLR2 und TLR4 auf Monozyten binden – wird TNF α sezerniert. Es aktiviert im Folgenden neutrophile Granulozyten und unterstützt durch Induktion von Adhäsionsmolekülen an Endothelzellen den Austritt der Granulozyten in die Entzündungsherde. Zudem stimuliert TNF α eine antitumorale Immunantwort mittels direkter zytotoxischer Effekte auf Tumorzellen und ist Mediator bei toxischem Schock und Sepsis (Borish und Steinke 2003). Dagegen wirken Zytokine der IL-10-Familie vorrangig antiinflammatorisch und werden von verschiedenen Immunzellen, darunter T-Helfer-(TH)1- und TH2-Lymphozyten und zytotoxische T-Zellen, aber insbesondere von B-Lymphozyten und Monozyten produziert. IL-10 hemmt Zytokine, die mit zellulärer Immunität und allergischer Entzündung assoziiert sind, und stimuliert gleichzeitig humorale und zytotoxische Immunantworten (Steinke und Borish 2006).

Patientinnen und Patienten mit depressiven Syndromen zeigen in zahlreichen Untersuchungen erhöhte Konzentrationen an zirkulierenden Zytokinen und ihren löslichen Rezeptoren im Blut und im Liquor, wie zum Beispiel IL-1, IL-6 und TNF α (Miller et al. 2009; Dowlati et al. 2010; Liu et al. 2012; Haapakoski et al. 2015; Köhler et al. 2017). Während insbesondere für IL-6 und TNF α die Evidenz recht groß ist, ist die Datenlage für IL-10 uneindeutiger. So wurden von Dowlati et al. (2010) in einer Meta-Analyse und von Hiles et al. (2012a) in einem Review keine Unterschiede in den IL-10-Messungen zwischen depressiven und gesunden Testpersonen berichtet. Bei Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren

gingen erhöhte IL-10-Werte dagegen mit höheren Scores für Depression einher und blieben im multiplen Regressionsmodell weiterhin Prädiktor für depressive Symptome (Meyer et al. 2011). Eine Meta-Analyse mit 82 berücksichtigten Studien kam zu dem Ergebnis, dass im peripheren Blut neben IL-6, TNF α und weiteren Zytokinen auch IL-10 bei Depressiven erhöht war (Köhler et al. 2017). Roque und ihre Arbeitsgruppe (2009) sprechen dem IL-10 eine zentrale Rolle als Mediator zwischen HPA-Achse und unausgewogener Zytokinproduktion zu. TNF α wurde über die Assoziation mit Depression hinaus auch mit einer Typ-D-Persönlichkeit („D“ für „*distressed*“), die mit sozialer Inhibition und negativer Affektivität einhergeht, bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht (Denollet et al. 2003; Conraads et al. 2006). In der Evaluation der deutschen Typ-D-Skala fanden die Autorinnen und Autoren wiederum Zusammenhänge in der Subskala Soziale Inhibition mit höheren Werten für Angst und Depressivität sowie einer geringeren Ausprägung von Selbstwirksamkeit und Geselligkeit (Grande et al. 2004).

Es wurden zudem erhöhte *messenger ribonucleic acid* (mRNA)-Level von IL-1, IL-6 und TNF α im Blut gefunden, die sich als Prädiktoren für das Ansprechen auf eine Antidepressiva-Therapie herausstellten (Hepgul et al. 2013). In einer Übersichtsarbeit berichten die Autoren Bufalino et al. (2013), dass Polymorphismen in Genen inflammatorischer Marker wie IL-1 β , TNF α und CRP das Risiko für eine Depression erhöhen und solche in Genen von unter anderem IL-6 mit dem Ansprechen auf eine Behandlung in Verbindung gebracht werden können. Überdies waren T-Zell-regulierende Genvarianten assoziiert mit Entstehung und Verlauf depressiver Erkrankungen (Bufalino et al. 2013). Die zugrunde liegenden Mechanismen, wie Zytokine depressive Zustände beeinflussen können, sind noch nicht abschließend geklärt. Hypothesen nehmen insbesondere neurobiologische Prozesse in den Fokus, wie in **Abbildung 1** schematisch dargestellt. Ergänzend zu den Erläuterungen zuvor werden einige für diese Arbeit relevante Forschungsergebnisse im Folgenden vorgestellt.

Peripher sezernierte Zytokine agieren zumeist kurzfristig auf lokaler Ebene, können jedoch auch in das Gehirn gelangen und dort neuroendokrine Abläufe, den Neurotransmitter-Metabolismus und neuronale Plastizität beeinflussen sowie Immunzellen des ZNS aktivieren (Raison et al. 2006; Makhija und Karunakaran 2013) – allesamt Bereiche, die in der Pathophysiologie der Depression relevant sind (Raison et al. 2006; Dantzer et al. 2008). Da im Gehirn ansässige Mikroglia eine der Hauptquellen für proinflammatorische Zytokine im ZNS darstellen, bleibt jedoch genauer zu klären, ob zentralnervöse entzündliche Prozesse bei Depressiven aus peripheren Zuständen der Inflammation entspringen und psychischer Stress bzw. andere ZNS-interne Mechanismen direkte Auswirkungen auf Immunantworten im Gehirn induzieren (Miller et al. 2009). Eine bidirektionale Kommunikation und Interaktion zwischen Gehirn und dem peripheren Immunsystem über humorale und neurale Wege wird jedenfalls beschrieben (Maier 2003; Schiepers et al. 2005; Wohleb et al. 2015).

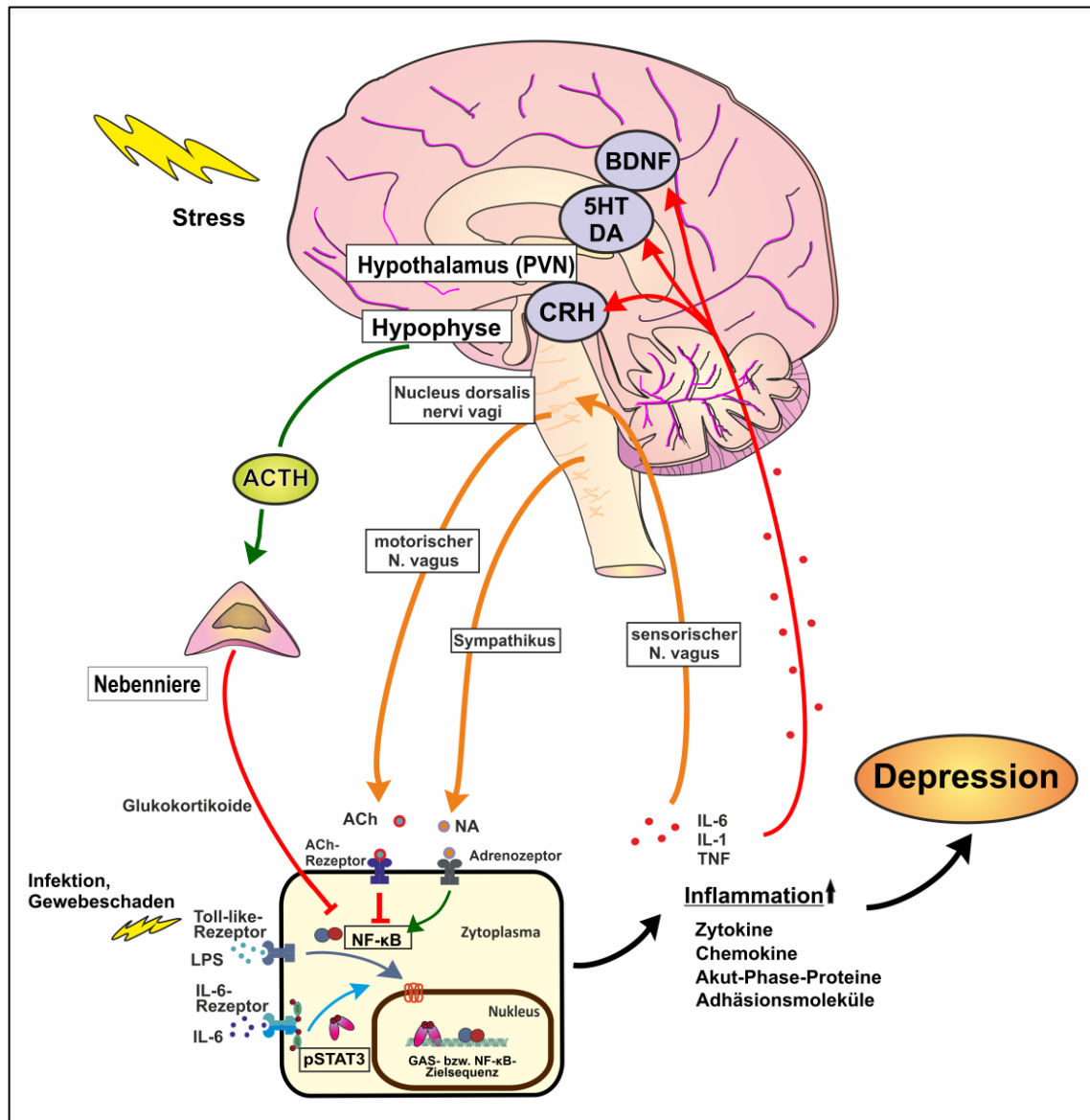


Abbildung 1: Stress, neuroinflammatorische Interaktionen und Depression. Eine Stimulation von TLR durch immunologische Reize hat in immunkompetenten Zellen die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-κB zur Folge und führt zur Sezernierung proinflammatorischer Mediatoren wie den Zytokinen TNF α , IL-1, IL-6. Über Stellen erhöhter Durchlässigkeit der BHS, aktive Transportmechanismen und afferente Nervenfasern (wie dem sensorischen Nervus vagus) gelangen die Zytokine in das Gehirn, wo sie für die Entstehung einer Depression relevanten Signalwege initiieren, darunter eine Beeinträchtigung der Neuroplastizität und Neurogenese aufgrund veränderter Konzentrationen von Wachstumsfaktoren wie BDNF, einen veränderten Metabolismus der Neurotransmitter Serotonin (5HT) und Dopamin (DA) sowie eine Stimulation der Ausschüttung des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) im Nucleus paraventricularis (PVN) des Hypothalamus, und die nachfolgende Bildung bzw. Freisetzung von ACTH im Vorderlappen der Hypophyse und von Glukokortikoiden durch die Nebenniere. Neuro-immune Reaktionen entstehen über sympathische Nerven durch (wiederholte) Stressexposition und Freisetzung von Noradrenalin (NA), das an α - und β -Adrenozeptoren bindet und proinflammatorische Wirkungen nach sich zieht. Die Hemmung der efferenten vagalen Aktivität durch Stressoren führt zu einer herabgesetzten Freisetzung von Acetylcholin (ACh), das normalerweise an die α 7-Untereinheit des nicotinergischen ACh-Rezeptor (α 7nAChR) bindet und antiinflammatorisch wirkt.

So können Zytokine die Blut-Hirn-Schranke (BHS) dort überwinden, wo sie beschädigt ist, über die zirkumventrikulären Organe oder aber durch aktive Transportmechanismen (Banks et al. 1995; Schiepers et al. 2005; Janssen et al. 2010). Es konnte gar gezeigt werden, dass IL-6 und TNF α die BHS-Permeabilität erhöhen können und Blockierung dieser Zytokinaktivitäten zur Restabilisierung der BHS nach Stress führt (Menard et al. 2017; Cheng et al. 2018).

Das Sickness-Behavior wird als adaptive Reaktion auf eine akute, meist infektiöse Krankheit verstanden und geht einher mit sozialem Rückzug, vermindertem Appetit, Lethargie, Konzentrationsschwäche, Reizbarkeit und depressiver Stimmung sowie verändertem Schlafverhalten, Muskelschmerzen und Fieber (Hart 1988; Dantzer 2001; Maes et al. 2012). Es zeigt damit deutliche Überschneidungen mit dem Krankheitsbild einer Depression. Angenommen wird, dass dieses psychopathologische Syndrom durch proinflammatorische Zytokine vermittelt ist und Energiere Ressourcen auf die Bekämpfung von Infektionen und die Wundheilung konzentriert (Dantzer 2001; Müller und Schwarz 2007). Die Arbeitsgruppe Reichenberg (2001) konnte in einem Placebo-kontrollierten Experiment durch eine intravenöse Injektion von Salmonellen-Endotoxinen bei gesunden Probandinnen und Probanden einen Zytokinanstieg von unter anderem IL-6 und TNF α sowie gleichzeitig depressive und ängstliche Symptome wie auch Gedächtniseinschränkungen hervorrufen. Die psychopathologischen Merkmale waren dabei assoziiert mit der Höhe der gemessenen Zytokinsekretionen. Auch in Laborversuchen mit Tiermodellen riefen systemische Applikationen von Zytokinen oder LPS, einem potenten Induktor inflammatorischer Reaktionen, Sickness-Behavior hervor (Dantzer et al. 2008). Wenn von einer Beteiligung des Immunsystems an der Pathogenese der Depression die Rede ist, stellt sich auch die Frage, ob Menschen mit depressiven Beschwerden häufiger oder stärker von Infektionen betroffen sind. Tatsächlich gibt die Literatur Hinweise auf eine Assoziation von Depression mit einem erhöhten Risiko von Infektionen (Seminog und Goldacre 2013; Andersson et al. 2016) sowie mit einem geringeren Ansprechen auf Impfungen, das durch die Behandlung mit Antidepressiva jedoch wieder normalisiert werden kann (Irwin et al. 2013).

Zytokine lassen sich zudem durch pharmakologische antidepressive Therapien beeinflussen, wobei sich die Datenlage als heterogen erweist. Eine große Meta-Analyse von Köhler et al. (2018) mit 45 eingeschlossenen Studien kommt zu dem Ergebnis, dass nach einer medikamentösen Therapie mit Antidepressiva die Serumlevel von IL-6, TNF α und IL-10 signifikant reduziert sind. Ein therapieinduziertes Absinken von IL-6 nach Behandlung wurde in der Übersichtsarbeit von Hiles et al. (2012b) bestätigt, die Reduktion von IL-6 und TNF α konnte in einer weiteren Meta-Analyse lediglich für SSRI gezeigt werden, bei anderen pharmakologischen Subklassen fand man keine deutlichen Auswirkungen auf Zytokinlevel im Blut (Hannestad et al. 2011). Andersherum reduzieren Anti-Zytokin-Therapien mit den TNF α -Blockern bzw. -Antikörpern Adalimumab, Etanercept und Infliximab und dem IL-6-Blocker

Tocilizumab depressive Symptome bei Personen mit chronisch-entzündlichem Status mit einem vergleichbaren Effekt wie bei etablierten Antidepressiva (Kappelmann et al. 2018). Im Tiermodell mit TNF α -Blockern konnten ähnliche antidepressive Ergebnisse erzielt werden (Krügel et al. 2013), doch größere klinische Studien zur Anwendung bei Depression fehlen bislang. Bei Therapieresistenz scheint der Effekt abnehmender proinflammatorischer Zytokine möglicherweise nur zum Teil stattzufinden (Syed et al. 2018); erhöhte Marker der Immunaktivierung wurden in Assoziation mit therapieresistenter Depression sowie schlechtem Ansprechen auf Antidepressiva gebracht (Miller et al. 2009; Strawbridge et al. 2015; Chamberlain et al. 2019).

Eine überschießende Aktivierung der HPA-Achse bei Depressiven tritt stressinduziert auf (siehe Kapitel 1.2) und proinflammatorische Zytokine scheinen die HPA-Achse zu beeinflussen (Schiepers et al. 2005; Miura et al. 2008; Janssen et al. 2010). So stimulieren in das ZNS gelangte oder vor Ort produzierte proinflammatorische Zytokine wie IL-6 die Genexpression und Synthese des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH), woraufhin das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) eine Sekretion von Glukokortikoiden auslöst. Die HPA-Achse ist damit aktiv und kann ihrerseits eine Zytokinausschüttung bewirken (**Abbildung 1**) (Janssen et al. 2010). Ein synergistisches Geschehen von erlebtem Stress und einer Immunaktivierung in chronischer Ausprägung ist dabei wahrscheinlich und bringt wiederholt die Zytokine als entscheidende Vermittler ins Spiel.

Im Zentrum der Interaktion des glutamatergen Systems mit dem Serotoninhaushalt bei depressiven Störungen finden sich ebenfalls die Zytokine wieder. Ein Anstieg von proinflammatorischen Zytokinen durch Stressoren psychischer oder organischer Genese, die wiederum die HPA-Achse aktivieren, hat im glutamaterg-serotonergem Zusammenhang immunmodulatorische Auswirkungen über den Tryptophanmetabolismus (Müller und Schwarz 2007; Maes et al. 2011). Die Aminosäure Tryptophan wird durch ihre Verstoffwechslung zu Serotonin einerseits und als Substrat der Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) andererseits in seiner Verfügbarkeit begrenzt, sodass sie der mikrobiellen Vermehrung von beispielsweise Viren und Bakterien nicht mehr zur Verfügung steht, was zur körpereigenen Immunantwort beiträgt (Carlin et al. 1989). Die IDO kann induziert werden durch Interferon- γ (IFN γ), IL-6, und TNF α sowie durch LPS und durch oxidativen Stress (Maes et al. 2011). Der konsekutive Serotoninmangel aufgrund weniger verfügbaren Tryptophans im ZNS durch gesteigerte IDO-Aktivierung wird assoziiert mit Erkenntnissen bei depressiven Patientinnen und Patienten mit serotonergem Defizit (Carlin et al. 1989; Grohmann et al. 2003; Rosa-Neto et al. 2004). Durch die Aktivität der IDO wird in Mikrogliazellen des ZNS sowie in eingewanderten Monozyten und Makrophagen der Kynurenin-Stoffwechselweg aktiviert, der über verschiedene neurotoxische Stoffwechselprodukte und dem Endprodukt Chinolinsäure – sogenannte TRYCAT (*tryptophan catabolites*) – NMDA-Rezeptor-agonistisch und damit glutamaterg wirkt. In der Folge können diese Tryptophankatabolite zusätzlich zu

Atrophien unter anderem des Hippocampus durch Neurotoxizität eine direkte depressiogene Wirkung ausüben (Müller und Schwarz 2007; Miura et al. 2008; Maes et al. 2011). Ähnlich kann auch die Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO), das hepatische Isoenzym der IDO, den Kynurenin-Metabolismus stimulieren (Lichtblau et al. 2013). IDO und insbesondere TDO reagieren schließlich außer auf Zytokine auch auf die Stimulation mit Glukokortikoiden und Prolaktin (Kawaguchi et al. 2008; Maes et al. 2011), was möglicherweise das Risiko einer Depression im Wochenbett bedingt durch eine erhöhte Prolaktinausschüttung postpartal erhöht (Lichtblau et al. 2013) und bei depressiven Personen mit Hyperkortisolismus eine depressiogene Wirkung noch verstärken könnte. Weitere Hinweise stammen aus pharmakologischen Beobachtungen, in denen eine Therapie mit Interferon- α (IFN α) bei Hepatitis-C-Patientinnen und -Patienten depressive Beschwerden induziert und ein Ansteigen der IDO-Aktivität, des Kynurenins und ein Absinken des Serotonins zur Folge hatte (Bonaccorso et al. 2002). Die genannten Aspekte bestärken die Theorie einer pathogenetischen Bedeutung von Zytokinen bei der Entstehung der Depression.

1.4 **Transkriptionsfaktoren als intrazelluläre Marker der Immunaktivierung**

Transkriptionsfaktoren sind Proteine, die durch Bindung an die Desoxyribonukleinsäure (DNA) und Rekrutierung der Ribonukleinsäure(RNA)-Polymerase positiv oder negativ regulierend in die Initiation der Transkription eingreifen. Der in eukaryotischen Zellen ubiquitär exprimierte Transkriptionsfaktor NF- κ B ist zentral koordinierend in immunologische Antworten des Körpers eingebunden und kann als schnell aktivierbarer Regulator Veränderungen der Genexpression bewirken (Ghosh et al. 1998; Pahl 1999). Es unterliegen zahlreiche Zielgene der transkriptionellen Regulation von NF- κ B, darunter Zytokine und Wachstumsfaktoren, Adhäsionsmoleküle, Faktoren der Apoptose oder Akute-Phase-Proteine. NF- κ B stellt eine Familie von DNA-bindenden Proteinen dar, die aus fünf Mitgliedern besteht, nämlich p65 (RelA), cRel, RelB, p50 und p52, die über die Rel-Homologie-Domäne (RHD) Hetero- oder Homodimere zwischen den Untereinheiten bilden können (Hayden und Ghosh 2011). Die RHD dient zugleich der DNA-Bindung und Kerntranslokation. Darüber hinaus enthalten p65, cRel und RelB eine Transaktivierungsdomäne (TAD) im C-Terminus, wodurch sie die Expression von Zielgenen aktivieren können. Dagegen entstehen p50 und p52 proteolytisch aus ihren Vorläufern p105 bzw. p100 und gelten als transkriptionelle Repressoren, da ihnen die TAD-Domäne fehlt und sie als Homodimere die Zielgenexpression nicht aktivieren können (Hayden und Ghosh 2011). Das klassische und zugleich am häufigsten vorkommene NF- κ B-Dimer setzt sich aus einer p50- und einer p65-Untereinheit zusammen (Baldwin 1996).

In den meisten Zellen liegt NF- κ B im Komplex mit den hemmenden Proteinen der Inhibierenden Faktor-kappa B(I κ B)-Familie, darunter I κ B α , I κ B β , I κ B ϵ , I κ B γ , p100 und p105, in deaktivierter Form im Zytoplasma vor, sodass es nicht an seinen Wirkungsort, die DNA im Zellkern, gelangen kann (Pahl 1999; Hayden und Ghosh 2011). Zusätzlich besitzen I κ B α und I κ B β eine C-terminale Prolin-, Glutamat-, Serin- und Threonin-reiche Sequenz, die eine direkte Hemmung der NF- κ B-DNA-Interaktion ermöglicht (Ernst et al. 1995). Je nach gebildetem NF- κ B-Dimer liegt eine unterschiedliche Affinität der inhibitorischen Proteine vor, so ist I κ B α beispielsweise hoch affin für p50-Dimere (Karin und Ben-Neriah 2000). Durch zahlreiche Aktivatoren können unterschiedliche intrazelluläre Signalwege induziert werden, die entweder im kanonischen oder dem nicht-kanonischen NF- κ B-Signalweg münden. Extrazelluläre Stimuli sind neben Viren, Bakterien oder Parasiten auch biochemische Reize und zelluläre Botenstoffe, wozu proinflammatorische Zytokine, Hormone und Wachstumsfaktoren zählen. Überdies erfolgt eine Stimulation von NF- κ B durch physikalische Stressoren wie Ultraviolett- und Röntgenstrahlen oder chemischen Stress wie Zigarettenrauch und andere Karzinogene (Ahn und Aggarwal 2005; Sethi et al. 2008). Als Folge, beispielsweise nach Bindung eines Liganden wie TNF α , IL-1 β oder LPS an spezifische Rezeptoren oder TLR, wird der I κ B-Kinase-Komplex (IKK) aktiv. Dieser enthält die katalytischen I κ B-Kinasen α und β (IKK α und IKK β) und die regulatorische Einheit I κ B-Kinase γ (IKK γ), auch NF- κ B *essential modulator* (NEMO) genannt, und phosphoryliert die NF- κ B-hemmenden I κ B α und I κ B β an jeweils zwei konservierten Serinresten an deren N-terminalen regulatorischen Domänen (Karin und Ben-Neriah 2000; Sethi et al. 2008). Nun erfolgt, ebenfalls an regulatorischen Untereinheiten der I κ B-Proteine, eine Polyubiquitinierung an Lysinresten, was letztlich eine Markierung für das 26S-Proteosom darstellt und zur Degradierung der I κ B-Proteine führt (Chen et al. 1995; Scherer et al. 1995; Karin und Ben-Neriah 2000; Sethi et al. 2008). Frei gewordenes NF- κ B kann an Importin gebunden in den Zellkern translozieren und an das κ B-Motiv in den Promotoren von NF- κ B-Zielgenen binden, womit die Gentranskription beispielsweise von Genen wie IL-6 aktiviert wird. Der soeben dargestellte und in **Abbildung 2** schematisch gezeigte kanonische Signalweg ist jener, der auch vom klassischen NF- κ B-Dimer p50/p65 durchlaufen wird und innerhalb kurzer Zeit eine schnelle Aktivierung auf entsprechende Stimuli auslösen kann.

Der nicht-kanonische Signalweg dagegen ist langsamer im Ablauf, an der Reifung von B-Lymphozyten beteiligt sowie besonders wichtig während der Organogenese und um die Milzarchitektur aufrecht zu erhalten (Senfleben et al. 2001; Hayden und Ghosh 2011). Er ist abhängig von der NF- κ B-induzierenden Kinase (NIK), die nach der Stimulation von Rezeptoren wie CD40 (*cluster of differentiation 40*) oder *receptor activator of nuclear factor kappa B* (RANK) aktiviert wird und ein IKK α -Homodimer stimuliert, das mit NIK gemeinsam p100

zu p52 prozessiert. Es resultieren RelB/p52-Komplexe, die eine nukleäre Translokation vollziehen und nun Gene steuern können (Dejardin 2006; Bortolotto et al. 2014).

Um die Aktivität von NF- κ B physiologisch zu begrenzen, wird dessen Signalweg mithilfe von Autoregulation kontrolliert. Im klassischen, kanonischen Weg wird die Aktivierung der Signalkaskade durch die Phosphorylierung von I κ B-Proteinen und folglich einer Enthemmung von NF- κ B eingeleitet, wie oben beschrieben. Eine daraufhin erhöhte Genexpression von beispielsweise proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1 und TNF α führt zunächst zu einer erneuten Freisetzung von NF- κ B und damit einer verstärkten immunologischen Antwort.

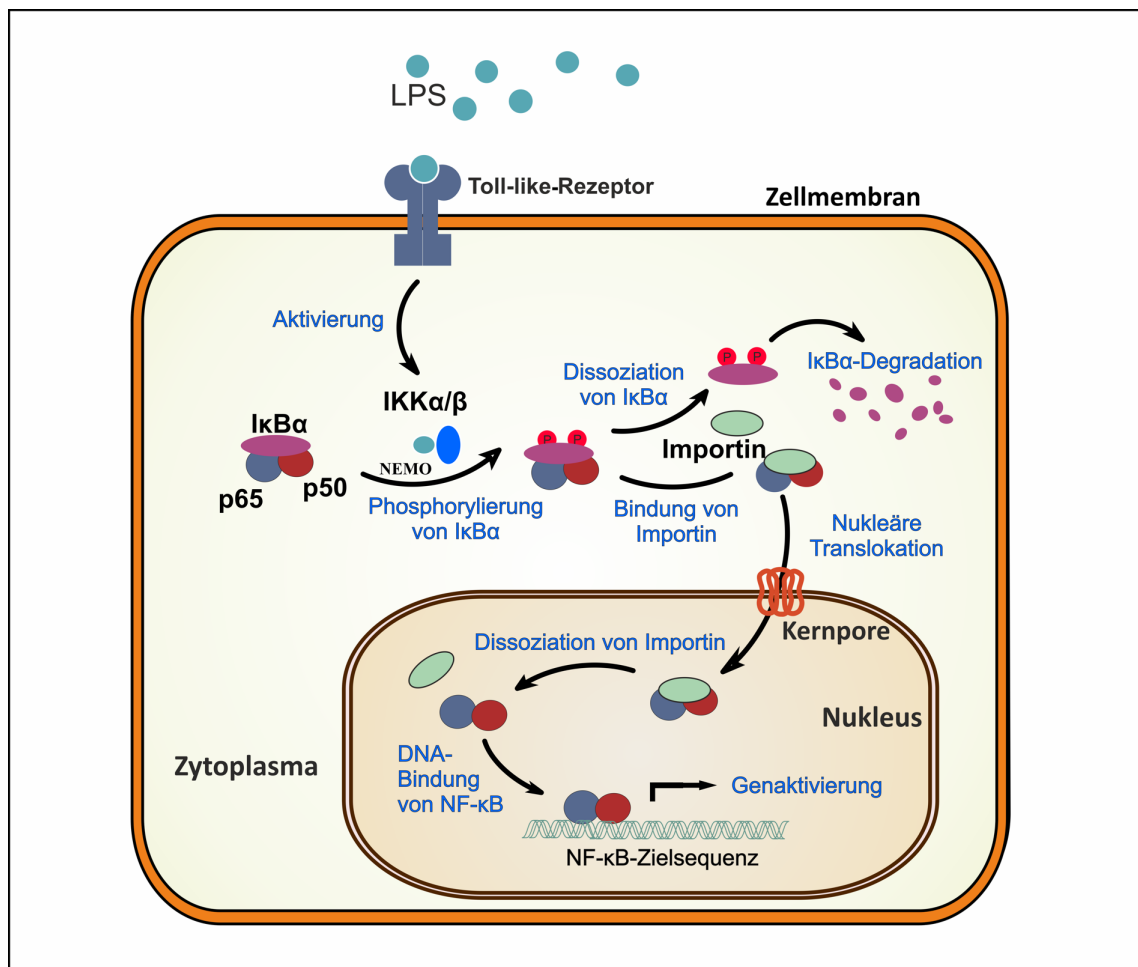


Abbildung 2: Die NF- κ B-Aktivierung im schematischen Modell. NF- κ B liegt im inaktiven Zustand gebunden an I κ B α im Zytoplasma vor. Extrazelluläre Liganden binden an der Zelloberfläche an Rezeptoren, wie exemplarisch LPS an den Toll-like-Rezeptor, und induzieren eine Aktivierung der I κ B-Kinasen IKK α und IKK β und NEMO, die gemeinsam den IKK bilden. In Folge einer Phosphorylierung von I κ B α dissoziiert dieses und es erfolgt die Degradation durch das Proteasom. Ein nun frei liegendes nukleäres Importsignal im NF- κ B-Molekül bewirkt die Bindung von Importin und eine anschließende Translokation des NF- κ B/Importin-Komplexes in den Zellkern. Nach Ablösung von Importin erfolgt die DNA-Bindung des p65/p50-Dimers an ein κ B-Motiv in den Promotoren von NF- κ B-Zielgenen und der Signalweg mündet in der Initiation der Transkription.

Um diese selbstverstärkenden Kreisläufe zu unterbrechen, existiert ein negativer Feedbackmechanismus, der über gleichzeitige Neusynthese des hemmenden I κ B α zur direkten Bindung und Rücktransport von NF- κ B in das Zytoplasma und damit Inaktivierung desselben führt (Sun et al. 1993; Karin und Ben-Neriah 2000).

NF- κ B spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation von psychosozialen Stress in zellulären Antworten. So reagierten periphere mononukleäre Zellen des Blutes (*peripheral blood mononuclear cells*; PBMCs) gesunder Freiwilliger nach einem psychosozialen Stresstest mit der DNA-Bindung von NF- κ B (Bierhaus et al. 2003). Es konnte auch gezeigt werden, dass akuter Stress bei an Depression leidenden Männern höhere IL-6-Werte und eine ausgeprägtere NF- κ B-Antwort induziert als bei Gesunden (Pace et al. 2006). Eine andere Arbeitsgruppe fand bei Personen mit stark ausgeprägten Depressionssymptomen nach einem mentalen Stresstest einen signifikant höheren Anstieg von IL-6-Konzentrationen im Blut als bei solchen mit weniger Beschwerden (Fagundes et al. 2013). Bei Patientinnen und Patienten mit depressiven Syndromen im Vergleich zu Kontrollpersonen wurden zudem erhöhte NF- κ B-Aktivitäten in Mono- und Lymphozyten des Blutes sowohl vor wie auch nach Stimulation mit TNF α festgestellt (Miklowitz et al. 2016). Dabei ergaben sich Korrelationen zwischen der Ausprägung der depressiven Symptomatik und der Höhe der gemessenen NF- κ B-Aktivität.

Die Familie der STAT-Proteine besteht aus sieben Mitgliedern (STAT1 – STAT4, STAT5a, STAT5b und STAT6) und sie stellt eine weitere Gruppe von Transkriptionsfaktoren dar, die vorwiegend im Zytoplasma zu finden sind und nach Aktivierung durch Zytokine oder Wachstumsfaktoren eine direkte nukleäre Translokation vollziehen, ohne auf Second-Messenger angewiesen zu sein (Ihle 2001; Levy und Darnell 2002). Sie sind entscheidend involviert in immunologische Prozesse des angeborenen wie des erworbenen Immunsystems und haben Einfluss auf proliferative und zahlreiche andere zelluläre Abläufe (Levy und Darnell 2002). Die Spezifität jedes einzelnen STAT für einen bestimmten Rezeptor ist determiniert durch die Erkennung der charakteristischen Phosphotyrosinsequenz auf dem aktivierten Rezeptor durch die jeweilige *Src-Homology-2*-Domäne (SH2-Domäne) des STAT-Proteins (Levy und Darnell 2002; Hillmer et al. 2016). Für die Signalübertragung von IL-6 (**Abbildung 3**) dient ein Rezeptorkomplex, der den IL-6-Rezeptor und das Glykoprotein 130 (gp130) beinhaltet (Mihara et al. 2011). Der Ligand bindet extrazellulär an seinen spezifischen Rezeptor auf Zelloberflächen und durch die Homodimerisierung von gp130 werden assoziierte zytoplasmatische Janus-Kinasen (JAK) in unmittelbare Nähe zueinander gebracht (Mihara et al. 2011). Die JAK vollziehen eine gegenseitige Autoaktivierung, bevor sie Tyrosinreste im Carboxyterminus der Rezeptoren phosphorylieren. STAT-Proteine werden dadurch rekrutiert, binden an die phosphorylierten Rezeptoren und werden wiederum von den aktivierten JAK carboxyterminal an einem Tyrosinrest phosphoryliert.

Jeweils zwei tyrosinphosphorylierte STAT-Proteine formieren sich zu Dimeren, die mithilfe von Importin in den Nukleus translozieren, an Gamma-aktivierte Stellen (GAS) binden und das Expressionsniveau von Zytokin-abhängigen Zielgenen modulieren (Levy und Lee 2002). Durch nukleäre Phosphatasen werden die STAT-Proteine dephosphoryliert und gelangen über Kernporen wieder zurück in das Zytoplasma (Boengler et al. 2008). Eine post-translationale Modifizierung des aus 770 Aminosäuren bestehenden STAT3-Moleküls mittels Phosphorylierung, Methylierung und Acetylierung ist möglich und kann einer zusätzlichen funktionellen Regulierung dienen (Stark und Darnell 2012). Neben Homodimeren können STAT-Proteine auch Heterodimere formen, beispielsweise STAT1/STAT3 oder STAT3/STAT5, wodurch es zur Induktion vielfältiger Transkriptionsprogramme kommt (Mogensen 2019). Auch wurden Funktionen von unphosphoryliertem STAT3 beobachtet (Yang und Stark 2008).

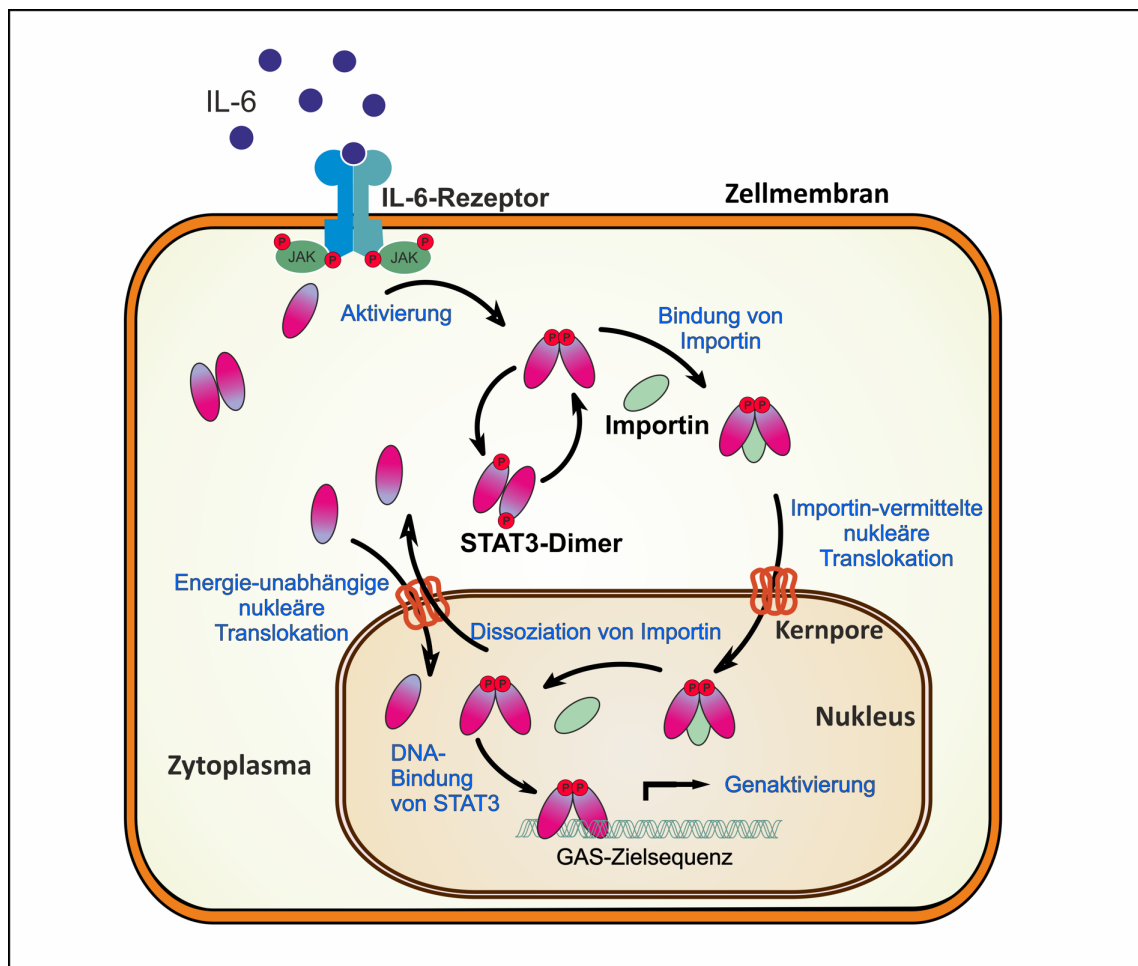


Abbildung 3: Aktivierung von STAT3 – der JAK-STAT-Signalweg im Modell. IL-6 bindet an seinen membranständigen Rezeptor und initiiert die Dimerisierung zweier Rezeptoruntereinheiten. Eine durch zytoplasmatische JAK-Proteine katalysierte Phosphorylierungskaskade bewirkt die gegenseitige Aktivierung von JAK und die Tyrosinphosphorylierung der Rezeptoren. STAT3-Proteine können an den Phosphotyrosinen der Rezeptoren binden, werden phosphoryliert und formen über die SH2-Domäne parallel konfigurierte Dimere, die Importin-vermittelt in den Nukleus translozieren. Transkriptionell aktive STAT3-Dimere binden an DNA-Sequenzen responsiver Gene, sogenannte GAS-Elemente.

Nach der Entdeckung der STAT-Familie in den 1990er Jahren im Zusammenhang mit der intrazellulären Signaltransduktion von Interferonen ist der beschriebene JAK-STAT-Signalweg heute einer der am besten untersuchten Signalwege (Schindler und Darnell 1995; Levy und Darnell 2002).

Wie zuvor erwähnt, werden STAT-Signalwege von Zytokinen, darunter IL-6, IL-10 und Interferone, aktiviert (Levy und Darnell 2002; Mogensen 2019). Während STAT3 insbesondere durch IL-6 und IL-10 stimuliert wird, erfolgt die Aktivierung von STAT1 hauptsächlich durch Stimulation mit Interferonen. Typ-I-Interferone, nämlich IFN α und IFN β , werden von Zellen des angeborenen Immunsystems in Reaktion insbesondere auf virale, aber auch bakterielle Pathogene produziert (Colonna et al. 2002; Negishi et al. 2017; Mogensen 2019). Das Typ-II-Interferon IFN γ wird von natürlichen Killerzellen und T-Zellen sezerniert und entfaltet antivirale Wirkungen hauptsächlich über die Aktivierung von Makrophagen (Negishi et al. 2017). Dabei kommt es durch IFN γ -Stimulation zur Ausbildung von STAT1-Homodimeren, wohingegen die Aktivierung mit IFN α zusätzlich in der Formierung von STAT1/STAT2-Heterodimeren komplexiert mit dem Interferon-regulatorischen Faktor 9 resultiert (Darnell et al. 1994; Wenta et al. 2008).

STAT3 ist bedeutend an der Regulation der Granulopoese, der Entwicklung und Funktion von dendritischen Zellen sowie an der T- und B-Zell-Regulation beteiligt (Hillmer et al. 2016). Gleichzeitig stellt STAT3 die Begrenzung von Entzündungsreaktionen sicher, indem es unter anderem die Induktion der *Suppressors-Of-Cytokine-Signaling-1*- bzw. *-3*-Proteine (SOCS-Proteine) steuert. SOCS-Proteine können die Rezeptor-vermittelte Signaltransduktion durch Inhibition der katalytischen Region von JAK oder über die Bindung an phosphorylierte Zytokinrezeptoren unterbrechen und durch eine solche Negativregulation die dauerhafte Aktivierung von Zielgenen verhindern sowie Fehlregulationen vorbeugen (Starr und Hilton 1999; Hillmer et al. 2016).

Loss-of-Function-Mutationen im *STAT3*-Gen sind maßgeblich beteiligt an der Entstehung des seltenen autosomal-dominant vererbten Hyper-IgE Syndroms, das durch eine gestörte Entwicklung von IL-17 produzierenden T-Zellen charakterisiert ist und mit Dermatitis, Furunkeln, zystenbildenden Pneumonien, Knochenanomalien und erhöhten Immunglobulin E(IgE)-Spiegeln im Serum einhergeht (Holland et al. 2007; Renner et al. 2008). *Gain-of-Function*-Mutationen in der Keimbahn dagegen manifestieren sich klinisch mit diversen Zeichen der Lymphoproliferation und Autoimmunität (Haddad 2015; Milner et al. 2015). Als Downstream-Ziel von IL-6 spielt STAT3 eine bedeutende Rolle in inflammatorischen Geschehen, welche auch zur Tumorentstehung führen können (Hodge et al. 2005; Mogensen 2019). In Mausmodellen, in denen die IL-6/STAT3-Signalübertragung gestört ist, zeigten Tebbutt et al. (2002) exemplarisch eine STAT3-Hyperaktivierung und die konsekutive Entstehung von chronischer Gastritis und Tumoren im distalen Magen. Eine konstitutive

Hyperaktivierung von STAT3 wurde zudem wiederholt in Tumorzellen nachgewiesen (Ihle 2001; Yang et al. 2007), und eine Antagonisierung von STAT3 führt zu Apoptose, Hemmung der Angiogenese und Aktivierung von dendritischen Zellen, die Tumorzellen eliminieren (Meyer und Vinkemeier 2007). STAT3 ist somit in inflammatorischen Signalwegen eingebunden, mit der Entstehung von Tumoren assoziiert und agiert in der Onkogenese gegenteilig zu STAT1 (Haura et al. 2005; Hodge et al. 2005) – eine Überexpression von STAT3 wird damit als potenziell schädlich eingeschätzt. Eine defekte Signalübertragung von STAT1 ist hingegen assoziiert mit angeborenen Immundefekten (Mogensen 2019).

Bei der Behandlung chronisch-viraler Erkrankungen wie der Hepatitis C werden antiviral wirkende Interferone eingesetzt. In 30 – 50% der mit Interferon- α (IFN α) behandelten Fälle entwickeln sich dabei therapieabhängig grippeähnliche Symptome wie auch klinisch relevante depressive Beschwerden, die häufig zum Abbruch der Zytokintherapie zwingen (Hauser et al. 2002; Udina et al. 2012). Dabei korrelieren Dauer und Dosis der IFN α -Gabe mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens depressiver Symptomatik, welche erfahrungsgemäß gut auf eine Behandlung mit SSRI anspricht. Zusätzlich verringert eine signifikante Zunahme depressiver Symptome die Wahrscheinlichkeit, das Hepatitis-Virus zu eliminieren (Raison et al. 2005). Eine erhöhte Expression von Depressions-relevanten Interferon-induzierten Genen (DRII-Gene) in postmortalem Gehirngewebe von suizidalen Patientinnen und Patienten im Vergleich zu Hirngewebe von gesunden Vergleichspersonen konnten Hoyobecerra et al. (2013) nachweisen, wobei diese DRII-Gene vermutlich durch den IFN-abhängigen Transkriptionsfaktor STAT1 reguliert werden. Dem proinflammatorischen IL-6 konnte dagegen eine Bedeutung bei der durch STAT3 vermittelten kognitiven Flexibilität im OFC der Ratte zugeschrieben werden (Donegan et al. 2014).

Modulationen im JAK-STAT-Signalweg sind darüber hinaus mit antidepressiven Wirkungen verbunden. Zum Beispiel zeigen für Mikroglia bzw. für serotonerge Raphe-Kerne des Hirnstamms spezifische STAT3-*Knock-Out*(KO)-Mäuse antidepressive Eigenschaften bzw. aktive Coping-Strategien und reduziertes emotionales Verhalten unter Stress (Kwon et al. 2017; Reisinger et al. 2020). Zudem gibt es indirekte Hinweise auf einen möglichen antidepressiven Effekt von JAK-Inhibitoren in Tier und Mensch (Shariq et al. 2018). *In vitro* und in der Maus wurde ein direkter regulatorischer Einfluss der IL-6-induzierten STAT3-Signalübertragung auf die Expression des Serotonintransporter(*SERT*)-Gens und auf depressionsähnliches Verhalten gezeigt (Kong et al. 2015). Demzufolge könnten hohe IL-6/STAT3-Aktivitäten zu reduzierter Expression von *SERT* und zu depressivem Verhalten führen. In Übereinstimmung damit fanden Reisinger et al. (2020), dass STAT3 im serotonergen System als molekularer Mediator für die Kontrolle der emotionalen Reaktivität eine bedeutende Rolle spielt. Auch Kwon et al. (2017) fanden heraus, dass eine Dysfunktion von STAT3 über Interaktionen von Neuronen und Mikroglia zu antidepressiven Verhaltensweisen führt, was einen neuen therapeutischen Ansatz darstellen könnte. Es lässt sich somit auf eine Verbindung

zwischen Immunsystem, serotonerger Transmission und affektiven Erkrankungen wie der Depression schließen.

Die Arbeitsgruppe Wohleb et al. (2015) beschreibt in ihrer Übersichtsarbeit ein Modell der stressbedingten bidirektionalen neuroimmunen Kommunikation. Darin spielen Monozyten des Immunsystems durch deren Einwandern in das ZNS und dem dortigen Regulieren von Stimmung und Verhalten eine zentrale Rolle. Es wird angenommen, dass eine neuroimmune Sensibilisierung aufgrund wiederholter Stress-Exposition über sympathische Nerven und die Aktivierung der HPA-Achse zur Mobilisierung myeloider Zellen des Knochenmarks und zur Umverteilung unreifer Monozytenprogenitoren führt. Die rasch freigesetzten Monozyten wandern in die perivaskulären Bereiche des Gehirns und verstärken die durch geprimte Mikroglia initiierte neuroinflammatorische Signalgebung. Erhöhte proinflammatorische Zytokine könnten solche Prozesse verstärken und damit zu wiederkehrendem bzw. anhaltendem ängstlich-depressiven Verhalten führen.

1.5 Zielsetzung dieser Arbeit

Die bei depressiven Syndromen vermutete erhöhte Aktivität von NF- κ B, welche mit der vermehrten Produktion von Zytokinen und somit möglicherweise mit einer erhöhten Aktivität von Proteinen der STAT-Familie einhergeht, stellt eine über längere Zeit andauernde Aktivierung des Immunsystems mit unter Umständen ungünstigen gesundheitlichen Konsequenzen dar. So ist die systemische Inflammation möglicherweise ein Risikofaktor für erhöhte Mortalität durch nachfolgende Krankheiten, und die Depression selbst könnte wiederum Ausdruck eines inflammatorischen Geschehens im Körper sein. Erhöhte Werte von proinflammatorischen IL-6 und TNF α sowie veränderte IL-10-Level scheinen im Zusammenspiel mit Modifikationen in den von ihnen induzierbaren NF- κ B- sowie JAK-STAT-Signalwegen in Immunzellen wichtige Mediatoren in der Pathogenese von depressiven Syndromen zu sein. Während in bisherigen Studien die isolierte Betrachtung veränderter Konzentrationen an zirkulierenden Zytokinen oder die vermehrte Aktivität des hiermit unmittelbar verknüpften nukleären Transkriptionsfaktors NF- κ B fokussiert wurden, ist wenig bekannt über die Interaktion der NF- κ B- und STAT-Signalwege mit depressiven Syndromen. Auch sind prospektive Beobachtungen der möglichen Änderung von Zytokinexpressionen im Verlauf einer psychotherapeutischen Intervention bislang kaum durchgeführt und ausgewertet worden.

In der vorliegenden Arbeit soll zunächst das Ansprechen auf eine vier- bis sechswöchige stationäre, multimodale Psychotherapie mit psychodynamischem Konzept überprüft werden. Depression und Angst werden am Aufnahmetag sowie am Therapieende evaluiert durch den *Hospitality-Anxiety-And-Depression-Scale*(HADS)-Fragebogen. Zudem soll die

Prävalenz einer Typ-D-Persönlichkeit mit deren Komponenten Soziale Inhibition und Negative Affektivität bei Patientinnen und Patienten mit depressivem Syndrom eruiert werden. Dies ist von Interesse, da Zusammenhänge zwischen Typ-D-Persönlichkeit mit kardiovaskulären Erkrankungen und erhöhtem $\text{TNF}\alpha$ beschrieben worden sind. Als weitere psychometrische Parameter werden persönliche Ressourcen und Potentiale mit der Flourishing-Skala und erlebte Einsamkeit mit der Einsamkeitsskala abgefragt. Mit den Fragebögen sollen potenziell beeinflussende Faktoren auf die Depression geprüft werden.

Das Hauptaugenmerk soll jedoch auf Korrelationsanalysen der psychometrisch erhobenen Parameter mit intra- und extrazellulären Markern der Immunaktivierung bei Personen mit depressivem Syndrom gelegt werden. Während Zytokine extrazelluläre Mediatoren der Immunantwort darstellen, sollen die Transkriptionsfaktoren NF- κ B und STAT3 als intrazelluläre Vermittler auf der Ebene der Genexpression in ihrer Stimulierbarkeit getestet werden. Es wird deshalb untersucht, ob NF- κ B und STAT3 in PBMCs depressiver Patientinnen und Patienten *ex vivo* mit LPS bzw. IL-6 stimulierbar sind und ob diese Stimulierbarkeit zusammenhängt mit dem Erfolg einer multimodalen, stationären Psychotherapie bzw. sich verändernden psychometrischen Parametern. In stimulierten PBMCs soll das aktivierte STAT3 als tyrosinphosphoryliertes STAT3 (pSTAT3) in der Durchflusszytometrie (*fluorescence-activated cell sorting*; FACS) gemessen werden, die Aktivität von NF- κ B wird indirekt über den Abbau des NF- κ B-hemmenden Proteins I κ B α durchflusszytometrisch bestimmt (Beg und Baldwin 1993). Zudem werden die Zytokine IL-6 und $\text{TNF}\alpha$ sowie IL-10 in dieser Studie nicht nur einmalig, sondern im Verlauf vor und nach einer multimodalen Psychotherapie quantitativ im Serum mittels *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) bestimmt und auf Korrelationen mit I κ B α und STAT3 geprüft.

2 Material und Methoden

2.1 Materialien

Tabelle 1: Chemikalien und Reagenzien

Produkt	Hersteller
Ammoniumperoxiddisulfat (APS)	Carl Roth, Karlsruhe
Bovines Serumalbumin (BSA)	Carl Roth
Bromphenolblau	Sigma-Aldrich, Taufkirchen
Complete-Mini-Protease-Inhibitoren	Roche, Rotkreuz, Schweiz
Dimethylsulfoxid (DMSO)	AppliChem, Darmstadt
Dithiothreitol (DTT)	AppliChem
Dulbecco´s Phosphat-gepufferte Salzlösung (DPBS) (1X)	Gibco, Karlsruhe
Ethylendiamin-N,N,N',N'-Tetraessigsäure (EDTA)	Sigma-Aldrich
Ethanol	Carl Roth
Fetales Kälberserum	Biochrom, Berlin
Glycerin	Carl Roth
Glycin	Carl Roth
N-(2-Hydroxyethyl)-1-Piperazino-Ethansulfonsäure (HEPES)	Carl Roth
Histopaque-1077	Sigma-Aldrich
IGEPAL-CA-360	Carl Roth
Isopropanol	Carl Roth
Kaliumchlorid	Merck Millipore, Darmstadt
β-Mercaptoethanol	Sigma-Aldrich
Methanol	Carl Roth
Natriumchlorid	Carl Roth
Natriumorthovanadat (Na ₃ VO ₄)	ACROS Organics, New Jersey, USA
Pefabloc (SC)	Carl Roth
Penicillin/ Streptomycin (je 5000 U/ml)	Life Technologies, Carlsbad, USA

Produkt	Hersteller
Phosphat-gepufferte Salzlösung (PBS)	Life Technologies
Rotiphere Gel 30	Carl Roth
N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin (TEMED)	Carl Roth
Tetramethylbenzidine (TMB)	Sigma-Aldrich
Tris-Hydrochlorid (Tris-HCl)	Carl Roth
Tris-(Hydroxymethyl)-Aminomethan (Tris-Base)	Carl Roth
Tween-20	Sigma-Aldrich

Tabelle 2: Lösungen, Puffer und Medien

Produkt	Hersteller
FACS Clean Solution	BD Biosciences, Heidelberg
FACS Flow Sheath Fluid	BD Biosciences
FACS Shutdown Solution	BD Biosciences
ELISA Waschpuffer 20x	BioLegend, San Diego, CA, USA
Lyse/Fix Buffer 5x	BD Biosciences
Perm Buffer III	BD Biosciences
Rosewell Park Memorial Institut (RPMI)1640 mit L-Glutamin	Lonza, Basel, Schweiz
Stain Buffer (FBS)	BD Biosciences
Stopp-Lösung für TMB-Substrat	BioLegend

Die Zusammensetzungen von im eigenen Labor hergestellten Lösungen, Puffern und Medien sind in den jeweiligen Kapiteln aufgeführt. Dabei verwendetes zweifach-destilliertes Reinwasser wurde mit dem Arium Pro System (Sartorius, Göttingen) aufbereitet.

Tabelle 3: Zellstimulanzien

Produkt	Hersteller
Humanes rekombinantes Interleukin-6	Biomol GmbH, Hamburg
Interferon- γ	Biomol GmbH
Lipopolysaccharide	Sigma-Aldrich

Für Western-Blot-Versuche wurden die in **Tabelle 4** aufgeführten Antikörper eingesetzt. Die Primärantikörper Anti-GAPDH(Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase) sowie Anti-Phospho-STAT3 und Anti-NF- κ B wurden vor dem Applizieren 1:1000 in 4% BSA mit Tris-gepufferter Salzlösung mit 0,05% Tween (TBS-T; 137 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl, 0,05% Tween-20, pH 7,4) verdünnt. Als Sekundärantikörper fungierte das polyklonale, an IRDye 800 CW gekoppelte Anti-Kaninchen-Immunglobulin-G(IgG) aus der Ziege, welches in einer Konzentration von 1:10.000 in 4% BSA mit TBS-T verwendet wurde.

Tabelle 4: In Western-Blot-Analysen verwendete Antikörper

Antikörper	Hersteller
Phospho-STAT3 (Tyr705)	Cell Signaling, Danvers, USA
Phospho-NF- κ B p65 (Ser536) (93H1)	Cell Signaling
GAPDH (14C10)	Cell Signaling
IRDye 800CW Anti-Kaninchen-IgG aus der Ziege	LI-COR Biosciences, Bad Homburg

Die FACS-Analysen wurden mit PE-konjugierten monoklonalen Antikörpern gegen I κ B α und pSTAT3 durchgeführt. In jeweils 100 μ l Zellsuspension wurden entweder 5 μ l Anti-STAT3 oder 20 μ l Anti-I κ B α gegeben. Die verwendeten Antikörper lagen dabei vom Hersteller vorverdünnt vor. Weitere Details können **Tabelle 5** und dem entsprechenden Kapitel entnommen werden.

Tabelle 5: FACS-Antikörper

Antikörper	Klon	Hersteller
PE-konjugierter monoklonaler Anti-I κ B α aus der Maus	25/I κ B α /MAD-3	BD Biosciences
PE-konjugierter monoklonaler Anti-STAT3 (pY705) aus der Maus	4/P-STAT3	BD Biosciences

Tabelle 6: Reaktionskits

Kit	Hersteller
Human TNF α ELISA MAX Deluxe Set	BioLegend
Human IL-6 ELISA MAX Deluxe Set	BioLegend
Human IL-10 ELISA MAX Deluxe Set	BioLegend

Tabelle 7: Geräte

Gerät	Hersteller
Durchflusszytometer FACS Canto II	BD Biosciences
Elektrophorese-System Minigel-Twin	Biometra, Göttingen
Fastblot B44	Biometra
Gefrierbehälter Cryo Freezing Container, Mr. Frosty, Nalgene	Thermo Fisher Scientific, Dreieich
Hämatologie-Analysensystem CELL-DYN Sapphire	Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA
Inkubator B 5061 EC-CO2	Heraeus, Hanau
Inkubator Heracell 240	Heraeus
Klinische Chemie-Analysensystem ARCHITECT c8000	Abbott Diagnostics
Kühlschrank Liebherr Comfort -20°C	Liebherr-International Deutschland GmbH, Biberach an der Riß
Mikropipetten Reference 2 (0,5 – 10 µl) und Research plus (0,1 – 2,5 µl, 2 – 20 µl, 20 – 200 µl, 100 – 1000 µl)	Eppendorf, Hamburg
Mikrotiterplatten-Luminometer Infinite M200 Pro	Tecan Austria GmbH, Grödig, Österreich
Mikroskop Primo Star	Zeiss, Jena
Mikrozentrifuge 5415 R	Eppendorf
Multipette M4	Eppendorf
Neubauer Zählkammer, modifiziert	Henneberg-Sander GmbH, Giessen-Lützellinden
Odyssey Sa Imaging System	LI-COR Biosciences, Bad Homburg
Pipetting Aid Easypet 3	Eppendorf
Schüttler, Heidolph Duomax 1030	Heidolph, Schwabach
Semi-Dry Transfer-Apparatur	PEQLAB Biotechnologie GmbH, Erlangen
Sicherheitsbänke HERAsafe KS9, KS18	Thermo Fisher Scientific
Tiefkühlschrank VIP series -86°C	SANYO Electric Co., Ltd., Moriguchi, Osaka, Japan
Vortex Genie-2	Scientific Industries, Bohemia, New York, USA
Wasserbad	Schuett Biotec, Göttingen
Wasserbad W 12	Labortechnik Medingen, Dresden
Zentrifugen 5804, 5804-R	Eppendorf

Tabelle 8: Verbrauchsmaterialien

Produkt	Hersteller
Deckgläschen für Zählkammer, 25 x 60 mm	Menzel-Gläser, Braunschweig
Eppendorf Safe-Lock Röhrchen, farblos (1,5 ml, 2,0 ml)	Eppendorf
FACS-Röhrchen 5 ml	BD Biosciences
Handschuhe: Nitril Next Gen	Meditrade, Kiefersfelden
Handschuhe: Vasco Nitril	B. Braun, Melsungen
Mikrotiterplatten Nunc MaxiSorp ELISA Plates, unbeschichtet	BioLegend
Parafilm	Bemis, Neenah, Wisconsin, USA
Pipettenspitzen (0,5 – 20 µl, 10 – 300 µl, 100 – 1000 µl)	Greiner bio-one GmbH, Frickenhausen
Plattenversiegelungsmembran (Plate Sealers)	BioLegend
Polyvinylidenfluorid (PVDF)-Membran	Merck Millipore, Darmstadt
Rundbodenröhrchen Falcon-Röhrchen Polystrene, non-steril (5 ml)	Th. Geyer GmbH & Co. KG Renningen
Safety-Multifly-Kanüle, 21 G	Sarstedt, Nümrecht
Serologische Pipetten CELLSTAR (5 ml, 10 ml, 25 ml)	Greiner bio-one GmbH
S-Monovetten, EDTA, rot (2,7 ml)	Sarstedt
S-Monovetten, Lithium-Heparin, orange (4,9 ml, 9 ml)	Sarstedt
Whatman-Blotting-Papier	GE Healthcare, Little Chalfont, UK
Zellkulturschalen, CELLSTAR (6- und 12-Well)	Greiner bio-one GmbH
Zentrifugenröhrchen, (15 ml, 50 ml)	Sarstedt

2.2 Studiendesign und Patientenkollektiv

In die prospektiv angelegte Studie wurden in der Zeit von Februar 2017 bis August 2017 N = 65 Patientinnen und Patienten mit depressivem Syndrom als Aufnahme- oder Einweisungsdiagnose eingeschlossen. Rekrutiert wurden Probandinnen und Probanden aus der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen von den Stationen 4095 und 2024 sowie aus der Tagesklinik. Weitere Testpersonen befanden sich zur psychotherapeutischen Behandlung im Asklepios Fachklinikum Tiefenbrunn. Das Therapiekonzept gestaltete sich psychodynamisch mit verhaltenstherapeutischen Einzel- und Gruppentherapien, Psychoedukation sowie Elementen aus

Musik-, Bewegungs- und Kunsttherapie und wurde von den beteiligten Therapeutinnen und Therapeuten individuell mit der Patientin oder dem Patienten geplant. Unsere Studie hatte auf die Therapigestaltung keinen Einfluss, ebenso wenig auf etwaige Medikation, die vor oder nach Aufnahme angesetzt wurde. Der Tee-, Kaffee- oder Nikotinkonsum wurde nicht eingeschränkt. Eingeschlossen wurden all diejenigen Patientinnen und Patienten, die sich nach ausführlicher Information und Aufklärung für die Teilnahme an diesem Studienprojekt aussprachen. Ausschlusskriterien waren unzureichende Deutschkenntnisse, die einer sachgerechten Aufklärung oder Einholung der Zustimmung im Wege gestanden hätten, eine Minderjährigkeit der Patientin oder des Patienten und das Vorliegen einer psychiatrischen Komorbidität wie Drogenabusus oder eines psychotischen Krankheitsbildes, welche eine Aufklärung ebenfalls nicht zugelassen hätten. Auch betreute Patienten, die nicht in der Lage zur selbstständigen Einwilligung in diese Studie waren, wurden nicht eingeschlossen. Alle erhobenen personenbezogenen Daten wurden stets in pseudoanonymisierter Art und Weise gespeichert. Diese Verblindung wurde im gesamten Studienverlauf nicht aufgehoben.

Am Tag der stationären oder teilstationären Aufnahme sowie nach fünf bis sechs Wochen multimodal-psychotherapeutischer Betreuung wurden von den Teilnehmerinnen und Teilnehmern Blutproben durch venöse Punktion gewonnen sowie psychometrische Parameter mittels Fragebögen erhoben. Den freiwilligen Teilnehmerinnen und Teilnehmern wurden dazu die in Kapitel 2.4 vorgestellten psychometrische Fragebögen zur eigenständigen Beantwortung ausgehändigt mit der Bitte, diese für sich allein und ohne langes Überlegen auszufüllen. Im Rahmen der ärztlichen Aufnahme wurden die erforderlichen Blutproben gewonnen. Zusätzlich wurde gemeinsam mit den Teilnehmenden ein pseudonomysierter Anamnesebogen ausgefüllt. Kurz vor Entlassung erfolgte eine zweite Erhebung psychometrischer Parameter und die erneute Gewinnung von Blutproben. Die Fragebögen wurden nach Angaben der Autorinnen oder Autoren ausgewertet, aus dem Blut wurden PBMCs isoliert und die Stimulierbarkeit von I κ B α und STAT3 mittels Durchflusszytometrie überprüft. Die Zytokine IL-6, TNF α und IL-10 wurden in ELISA-Analysen aus dem Serum bestimmt. Abschließend erfolgte eine statistische Datenauswertung mit dem Schwerpunkt auf Korrelationsanalysen zwischen Psychometrie- und den Labordaten.

2.3 Anamnesebogen

Zur Erörterung von Basisdaten, dem kardiovaskulären Risikoprofil und von Begleiterkrankungen wurden gemeinsam mit dem Patienten und unterstützend aus der Krankenakte allgemeine, soziodemografische Daten sowie relevante somatische und psychopathologische Befunde erhoben. Dazu wurde ein Anamnesebogen in Papierform entworfen, der pseudonomysiert verarbeitet wurde. Im Rahmen der Soziodemografik wurden Alter, Geschlecht und Familienstand abgefragt, zudem wurden biometrische Daten (Körpergröße und -gewicht)

zur Bestimmung des Body-Mass-Index, definiert als dem Quotienten des in kg gemessenen Körpergewichtes dividiert durch das Quadrat der in m gemessenen Körpergröße, $BMI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$, erfasst.

Als aktuelle Verdachtsdiagnose wurde die von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten unabhängig von der Studie gestellte klinische Einweisungs- oder Verdachtsdiagnose übernommen. Stets inkludierte diese eine depressive Komponente, zumeist als depressives Syndrom, welches sich in leichter, mittelgradiger oder schwerer depressiver Episode präsentieren konnte. Darüber hinaus konnten andere psychopathologischen Komorbiditäten vorliegend sein und wurden in einem solchen Fall schriftlich festgehalten. Auch somatische Begleiterkrankungen mit Schwerpunkt auf chronischen und kardiovaskulären Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, KHK, stattgehabter Myokardinfarkt oder Apoplex (Schlaganfall) sowie Niereninsuffizienz (ohne Schweregrad), wurden beschrieben. Eine arterielle Hypertonie und der Raucherstatus als weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden ebenso notiert wie die aktuell eingenommenen Medikamente. Somatische Diagnosen wurden aufgenommen, sofern diese aus dem anamnestischen Gespräch mit dem Teilnehmenden oder aber aus der stationären Krankenakte hervorgingen. Beispielsweise wurden Patientinnen oder Patienten dann als Diabetiker eingeordnet, wenn eine entsprechende Diagnose oder eine Therapie mit Insulin oder oralen Antidiabetika der Krankenakte entnommen werden konnte. Ebenso führte eine glaubhafte Selbstauskunft über das Vorliegen eines Diabetes mellitus zur Dokumentation der Erkrankung im Anamnesebogen.

2.4 Psychometrische Messverfahren

Der HADS-Fragebogen (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) ist ein gut akzeptiertes und innerhalb von zwei bis sechs Minuten rasch zu bearbeitendes Instrument zur Selbstbeurteilung von depressiven und ängstlichen Symptomen innerhalb der vergangenen Wochen (Bjelland et al. 2002). Dabei geht es in erster Linie nicht um die Diagnosestellung einer manifesten Depression oder Angststörung, sondern um die Erfassung auch leichter psychischer Beeinträchtigung im Bereich der beiden Subskalen Angst und Depression. Er umfasst 14 Fragen, davon je 7 zu ängstlicher (HADS-A) und weitere 7 zu depressiver Symptomatik (HADS-D), die in abwechselnder Reihenfolge präsentiert werden. Auf einer 4-Punkte-Likert-Skala kann von 0 bis 3 Punkte geantwortet und die Summenzahl beider Subskalen berechnet werden. Die von den Erstautoren empfohlene Interpretation der Punktesummen definiert einen HADS-D-Score von ≤ 7 als physiologisch. Zwischen 8 und 10 Punkten ist eine Störung möglich, ab 11 Punkten wahrscheinlich (Zigmond und Snaith 1983). Gleiche Cut-Off-Werte gelten für die HADS-A-Skala. Ursprünglich entworfen im Jahre 1983 als englische Version von Snaith und Zigmond wurde der HADS anno 1995 ins Deutsche übersetzt und herausgegeben (Herrmann 1997). Zahlreiche publizierte Studien

validieren den Fragebogen und zeigen den zweckmäßigen klinischen Einsatz im internationalen Bereich (Herrmann 1997) sowie im deutschen Sprachraum (Herrmann-Lingen et al. 2011). Mit einer guten Re-Test-Reliabilität von $r_{tt} > 0,8$ für Intervalle bis zu zwei Wochen sowie etwa 0,7 bei längerer Intervalldauer zeigt der Fragebogen eine gute Stabilität, hält folglich auch situationsabhängigen Einflüssen stand. Im Verlauf einer Therapie auftretende Änderungen bzgl. Angst- und Depressionssymptomatik werden von beiden Subskalen erfasst, die Änderungssensitivität ist hinreichend bestätigt worden (Herrmann 1997; Hinz et al. 2009). Für die interne Konsistenz liegen Werte von Cronbach's $\alpha = 0,8$ für die Angst-Skala sowie $\alpha = 0,81$ für die Depressions-Skala vor. Hervorzuheben für diese Arbeit ist die Sensitivität des HADS nicht nur im Verlauf von Krankheiten, sondern ebenso infolge psychotherapeutischer und pharmakologischer Interventionen (Herrmann 1997). Der vollständige HADS-Fragebogen ist im Anhang zu finden (**Tabelle A1**).

Die Typ-D-Skala (DS14) beurteilt Komponenten des psychologischen Konstrukts der Typ-D-Persönlichkeit („*distressed*“), welche durch eine Kombination ausgeprägter negativer Affektivität und sozialer Inhibition charakterisiert ist. Denollet entwickelte die DS14 auf der Basis seiner 1998 erarbeiteten DS16-Skala und demonstrierte mit seiner Arbeitsgruppe wiederholt einen Zusammenhang zwischen Typ-D-Persönlichkeit und der Prognose einer KHK mit Modulationen des Immunsystems (Denollet 1998; 2005; Kupper und Denollet 2018). In einer Veröffentlichung von Timmermans et al. (2019) wurde das Konstrukt der aus den Subskalen Negative Affektivität und Soziale Inhibition bestehenden Typ-D-Persönlichkeit reevaluiert, und es wurde belegt, dass die Soziale Inhibition als eine von der Negativen Affektivität getrennte Komponente innerhalb des Typ-D-Musters einzuordnen ist und beide Persönlichkeitseigenschaften mit einer erhöhten Vulnerabilität für emotionalen Distress bei KHK-Patienten assoziiert sind. In die deutsche Sprache übersetzt und validiert wurde die Typ-D-Skala von Grande et al. (2004). Die zwei Subskalen der DS14, Negative Affektivität bzw. Soziale Inhibition, umfassen jeweils sieben Items. Erörtert werden soll hierbei nicht etwa die aktuelle Stimmungslage, sondern das Typ-D-Muster, also eine stabile Persönlichkeitseigenschaft. Beispiele für Items der Negativen Affektivität sind: „Ich fühle mich oft unglücklich“ oder „Ich sehe die Dinge pessimistisch“. Für Items der Sozialen Inhibition sind die zu beurteilenden Aussagen beispielsweise „Ich fühle mich oft im Umgang mit anderen gehemmt“ und „Ich bin vom Wesen her verschlossen“. Ziel ist die Erfassung einer stabilen Tendenz des Charakters der Testperson in Richtung der jeweiligen Subskalen. Die Antwortmöglichkeiten erstrecken sich über einer aufsteigende Likert-Skala von 0 („trifft überhaupt nicht zu“) bis 4 („trifft voll und ganz zu“). Es ergeben sich kontinuierliche Gesamtwerte von 0 bis 28 je Subskala, ein Cut-Off-Wert wurde bei jeweils ≥ 10 angelegt. Liegt die Punktzahl sowohl für Negative Affektivität als auch für Soziale Inhibition über dem Cut-Off, so wird von positiver oder auffälliger Typ-D-Persönlichkeit gesprochen. Die Werte

für Cronbach's α wurden mit 0,86 für die Subskala Soziale Inhibition und 0,87 für Negative Affektivität bestimmt. Die vollständige Typ-D-Skala ist in **Tabelle A2** zu finden.

Zur Messung subjektiver Einsamkeit wurde die *University of California Los Angeles Loneliness Scale* (UCLA-Einsamkeitsskala) in ihrer Originalversion von Russell et al. (1978) entwickelt. Die überarbeitete *Revised University of California Los Angeles Loneliness Scale* (UCLA-RLS) mit insgesamt 20 Items ist eindimensional konzipiert und umfasst Fragen nach der subjektiv empfundenen sozialen Isolation der Probanden (Russell et al. 1980). Die zugehörigen Reliabilitäts- und Validitätsanalysen zeigten die methodische Eignung. So wird die interne Reliabilitätsmessung mit einem Cronbach's $\alpha = 0,94$ und die Re-Test-Reliabilität über einen Zeitraum von zwei Monaten mit $r_{tt} = 0,73$ angegeben. In dieser Arbeit wurde eine von Windisch und Kniel (1988) durch die Übersetzung ins Deutsche leicht modifizierte Version der Einsamkeitsskala mit 18 Items eingesetzt (**Tabelle A3**), deren Reliabilitätskoeffizient mit $\alpha = 0,9$ ähnlich dem der englischen Originalskala ist. Diese soll hier zeigen, wie stark sich Patientinnen und Patienten mit depressivem Syndrom einsam fühlen bzw. einen Verlust oder Mangel an sozialen Beziehungen aufweisen. Auf einer fünfstufigen Häufigkeitsskala („nie“, „selten“, „manchmal“, „häufig“, „immer“) wurden Fragen basierend auf dem Konzept von Weiss (1974) überwiegend zur emotionalen und sozialen Einsamkeit gestellt. Zehn der Fragen wurden als positive Items formuliert (Beispiel: „Ich fühle mich im Einklang mit den Menschen, die ich kenne“), sodass diese zur Auswertung zunächst umcodiert werden müssen. Durch Bildung eines Summenscores ergab sich eine Quantifizierung erlebter Einsamkeit der Testpersonen: je höher der Wert, desto mehr Einsamkeit wird erlebt.

Die Flourishing-Skala in ihrer deutschen Version (FS-D) ist ein Messinstrument, mithilfe dessen das psychologische wie soziale Wohlbefinden überprüft werden kann. *Flourishing*, das „Aufblühen“ der Persönlichkeit, wird mit acht zu beantwortenden Fragen von der Testperson selbst eingeschätzt (Esch et al. 2013). Persönliche perspektivische Potenziale und Ressourcen werden mit dieser kurzen psychometrischen Methode beleuchtet; dabei spielen Aspekte zu sozialen Beziehungen, Sinnhaftigkeit des eigenen Lebens, Engagement und Interesse an alltäglichen Aktivitäten, Optimismus sowie Selbstwahrnehmung hinsichtlich eigener Kompetenzen eine Rolle. Die Erstveröffentlichung der Flourishing-Skala erfolgte durch Diener et al. (2010). Eine autorisierte Übersetzung ins Deutsche wurde von Esch und Mitarbeitenden vorgenommen (**Tabelle A4**) und erwies sich in der 2013 veröffentlichten Arbeit als stabiles, reliables und valides Messinstrument. Cronbach's α lag bei 0,87 in der englischen und zwischen $\alpha = 0,79$ und $\alpha = 0,85$ in der deutschen Version, die Re-Test-Reliabilität bei Diener und Kollegen ergab $r_{tt} = 0,71$.

Zum Zeitpunkt der stationären oder tagesklinischen Aufnahme der Patientinnen und Patienten wurden die folgenden Fragebögen ausgegeben: HADS, DS14, Einsamkeitsskala und Flourishing-Skala. Zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung nach fünf bis sechs

Wochen wurde um erneute Beantwortung der Fragebögen HADS und Einsamkeitsskala gebeten.

2.5 Blutproben

Die Blutentnahmen erfolgten im Sitzen oder Liegen nach lokaler Hautdesinfektion durch Punktion einer peripheren Vene mittels Einwegkanülen mit insgesamt sechs Monovetten. Davon dienten eine 2,7 ml fassende, Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) enthaltende und eine mit Lithium-Heparin beschichtete Monovette mit 4,9 ml Volumen der Bestimmung allgemeiner klinisch-chemischer Laborparameter durch das Zentrallabor der Universitätsmedizin Göttingen. Das Vollblut weiterer vier Lithium-Heparin-Monovetten größeren Volumens (je 9 ml) wurde unmittelbar nach Gewinnung weiterverarbeitet. Zunächst wurden etwa 3 ml des Blutes abgenommen, in Eppendorf-Röhrchen überführt und zentrifugiert (10 min bei 13.200 rpm). Der Überstand wurde abpipettiert, sofort bei -80°C tiefgefroren und später als Serumprobe für die ELISA-Zytokintestung verwendet. Aus dem restlichen Vollblut erfolgte die Isolierung mononukleärer Zellen des peripheren Blutes für die FACS-Analyse.

Der eigentlichen Studie vorangestellt, und um die Stimulierbarkeit von mononukleären Zellen des Blutes mittels Western-Blot-Analysen zu überprüfen, wurde separates Vollblut von einigen wenigen, gesunden Freiwilligen gewonnen. Die Blutentnahme und die Isolierung der Zellen wurden dabei analog der hier und im Folgenden beschriebenen Vorgehensweisen durchgeführt. Das Western-Blotting und die dazugehörigen methodischen Schritte werden detailliert in Kapitel 2.8 erläutert.

2.6 Klinisch-chemische Laboruntersuchungen

EDTA- und Lithium-Heparin-Blut wurden in Zusammenarbeit mit dem Zentrallabor der Universitätsmedizin Göttingen zur Bestimmung von Routineparameter klinisch-chemisch untersucht. Die Analyse von Parametern des kleinen Blutbildes erfolgte mit dem Hämatologie-Analysensystem CELL-DYN Sapphire (Abbott Diagnostics). Erythrozytenzahlen $[\text{N}/\mu\text{l}]$, Hämoglobinkonzentration (Hb) $[\text{g}/\text{dl}]$, Hämatokrit (Hk) $[\%]$, Leukozyten $[\text{N}/\text{nl}]$ und Thrombozytenzahlen $[\text{N}/\mu\text{l}]$ wurden dabei mittels fokussierter Durchflusszytometrie bzw. Absorptionsspektrometrie (Hb) bestimmt. Zur Quantifizierung der Konzentrationen von Alanin-Aminotransferase (ALT) $[\text{U}/\text{l}]$, Aspartat-Aminotransferase (AST) $[\text{U}/\text{l}]$ und Kreatinin $[\text{mg}/\text{dl}]$ im Serum wurde das Architect c8000 Analysensystem der Klinischen Chemie (Abbott Diagnostics) eingesetzt und nach Empfehlungen der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) verfahren.

Die Transaminasen ALT und AST wurden mithilfe von gekoppelten optisch-enzymatischen Tests und der NADH-Methode bestimmt (Bergmeyer et al. 1986a; 1986b). Die Tests basierten auf spektroskopischen Messungen, wobei die im Patientenserum vorliegende ALT mit Beteiligung von Pyridoxal-5'-phosphat (P-5'-P) den Übergang einer Aminogruppe von L-Alanin zu 2-Oxoglutarat katalysierte, es entstand Pyruvat und L-Glutamat. Durch die Laktatdehydrogenase (LD) wurde Pyruvat anschließend zu L-Laktat reduziert, wobei NADH (reduzierte Form von Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid) als Reaktionspartner zu NAD^+ (Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid) oxidiert wurde. Nachgewiesen wurde die Abnahme der Extinktion (optische Dichte) bei einer Wellenlänge von 340 nm, welche bedingt war durch die Oxidation von NADH zu NAD^+ .

Ein gleichartiges Verfahren wurde zur Messung der AST eingesetzt. Dabei ist die nachzuweisende AST in der Probe in Anwesenheit von P-5'-P das Enzym zur Übertragung einer Aminogruppe von L-Aspartat zu 2-Oxoglutarat mit den Produkten Oxalacetat und L-Glutamat. Oxalacetat wurde in einer weiteren enzymatischen Reaktion mithilfe der Malatdehydrogenase und mit NADH als Reaktionspartner zu L-Malat reduziert. Die Entstehung von NAD^+ führte zur Extinktionsabnahme bei einer Wellenlänge von 340 nm und wies damit indirekt die Konzentration der AST nach.

Die Bestimmung des Kreatininwertes erfolgte nach mehreren enzymatischen Reaktionen mittels kolorimetrischem Farbttest (Thomas 2012). Das Verfahren beinhaltete zunächst zwei Hydrolysierungsschritte durch die Kreatininase und die Kreatinase. Das Reaktionsprodukt Sarkosin wurde durch die Sarkosinoxidase zu Glycin, Formaldehyd und Wasserstoffperoxid hydrolysiert. Es folgte eine letzte Reaktion mit Beteiligung von 4-Aminophenazon und 2,4,6-Triiodo-3-Hydrobenzoesäure, welche mit dem Wasserstoffperoxid zu einem roten Chinon-Farbstoff reagierten. Die Entstehung dieses Endproduktes war proportional zur Kreatininkonzentration im Patientenserum und ließ sich photometrisch bei einer Wellenlänge von 545 nm bestimmen.

Als untere Nachweisgrenze in der Messung mit dem Architect c8000 Analysensystem gaben Pauli et al. (2005) für die ALT einen mittleren Wert von 0,43 (0,00 – 0,71) U/l, für die AST von 0,33 (0,06 – 0,70) U/l und für die Konzentration des Kreatinins 2,63 (1,56 – 4,83) $\mu\text{mol/l}$ an. Der Intra- und Interassay-Variationskoeffizient liegt laut den Autoren bei 0,4% und 3,0%.

Geplant war überdies hinaus die Evaluation des CRP sowie des *Low-Density-Lipoproteins* (LDL). Jedoch traten unerwartet logistische Probleme auf, die zu quantitativ unzureichenden Patientendaten führten, sodass die Auswertung dieser Parameter leider nicht möglich war.

2.7 Isolierung von mononukleären Zellen des peripheren Blutes

Um die PBMCs aus 4 x 9 ml heparinisierten Vollbluts der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer zu isolieren, wurde das Prinzip der Dichtegradientenzentrifugation genutzt. Die dafür verwendete Ficoll-Lösung aus Polysaccharose und Natriumdiatrizoat, eingestellt auf eine Dichte von 1,077 g/ml, führt dazu, dass durch Zentrifugation Erythrozyten durch Polysaccharose aggregieren, Granulozyten leicht hypertonisch werden und beide Zellarten sedimentieren. Lymphozyten und andere mononukleäre Zellen verbleiben an der Grenzfläche Plasma zu Ficoll und können isoliert werden. Die einzelnen Schritte im Detail werden im Folgenden beschrieben.

Vorbereitend wurde das Vollblut im Verhältnis von 1:2 mit PBS (136 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 8,2 mM Na₂HPO₄ x 2 H₂O, 1,5 mM KH₂PO₄, pH 7,4) verdünnt. 20 ml vorgelegte Ficoll-Lösung wurden mit 30 ml verdünntem Vollblut in einem 50 ml-Falcon-Röhrchen vorsichtig überschichtet. Anschließend wurde der Ansatz bei 20°C und 400 x g für 40 min ohne Aktivierung der Bremse zentrifugiert. Dabei wurden die Bestandteile des Blutes mithilfe der Ficoll-Lösung anhand ihrer spezifischen Dichte aufgetrennt. Durch Zentrifugation zeigten die unterschiedlichen Zellfraktionen eine charakteristische Schichtung, wobei die mittig liegende, weißlich-trübe Interphase dem Ring aus PBMCs, also Lymphozyten und Monozyten, entsprach. Die PBMC-Schicht wurde abpipettiert und zweimalig in Nährmedium (RPMI, 10% FCS, 1% Penicillin/Streptomycin) bei 1200 rpm und Raumtemperatur (RT) jeweils 10 min mit Bremse gewaschen. Nach jedem Waschgang wurde der Überstand abgekippt, sodass nur das Zellpellet im Zentrifugat verblieb. Um die Zellzahl zu bestimmen, wurde in einem Eppendorfer-Gefäß eine 1:10 Verdünnung (10 µl und 90 µl Zellsuspension) mit PBS angesetzt und mithilfe einer Neubauer-Zählkammer gezählt. Die Zellen wurden in Einfriermedium (RPMI, 50% FCS, 10% DMSO) überführt und portionsweise zu etwa 4 – 6 x 10⁶ Zellen in Cryo-Röhrchen bei -80°C eingefroren. Dazu wurde ein Gefrierbehälter verwendet, um ein langsames und stetiges Herunterkühlen der Zellen um 1°C pro min sicherzustellen und damit so wenig Zellverlust wie möglich zu gewährleisten.

2.8 Zellstimulation und Proteinnachweis im Western-Blot

Zur Vorbereitung auf Untersuchungen an Patientenproben wurden zunächst die Tyrosinphosphorylierung von STAT3 sowie die Expression von NF-κB nach Stimulation von PBMCs mittels Western-Blot-Analysen überprüft. Hierzu wurden zytosolische und nukleäre Zellisolate aus unterschiedlich stimulierten PBMCs gewonnen, diese gelelektrophoretisch aufgetrennt und immunchemisch im Western-Blot mit Antikörpern gegen pSTAT3 und NF-κB sowie GAPDH getestet. Stimuliert wurden die aliquotierten Zellen in Nährmedium mit 50 ng/ml IL-6, 5 ng/ml IFN γ , der Kombination aus IL-6 und IFN γ oder mit 30 ng/ml LPS. Ein weiterer Ansatz wurde unbehandelt gelassen. Die Zellansätze inkubierten für

30 min (IL-6, IFN γ) bzw. 60 min (LPS) bei 37°C und 5% CO₂. Sie wurden im Anschluss direkt geerntet und in 1,5 ml-Eppendorfer-Röhrchen 3 min bei 12.000 rpm und 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert und verworfen und die Zellen vor der Weiterverarbeitung mit PBS gewaschen.

Aus den zuvor stimulierten Zellen wurden für die Western-Blot-Analyse zytosolische und nukleäre Zellextrakte gewonnen. Die nachfolgend erläuterten Arbeitsschritte fanden stets auf Eis statt. Die Extraktionspuffer wurden frisch hergestellt und kühl gehalten. Der zytoplasmatische Extraktionspuffer (20 mM HEPES, 10 mM KCl, 10% (v/v) Glycerin, 1 mM EDTA, 0,1 mM Na₃VO₄, pH 7,4) wurde unmittelbar vor der Verwendung mit 1% Complete-Mini-Protease-Inhibitoren, 3 mM DTT, 0,4 mM Pefabloc und 0,1% IGEPAL-CA-360 komplementiert. Vorbereitete Zellen wurden mit 45 μ l zytoplasmatischem Extraktionspuffer je Ansatz resuspendiert und für 5 min auf Eis ruhen gelassen. Die lysierten Zellen wurden zentrifugiert (40 s bei 12.000 rpm und 4°C) und die entstandenen Zellpellets als Sedimente auf Eis gelagert. Der Überstand wurde in neuen Reaktionsgefäßen nochmals zentrifugiert (5 min bei 12.000 rpm und 4°C) und nun die zytosolische Fraktion im Überstand in beschriftete Eppendorfer-Gefäße überführt. Den im ersten Zentrifugationsvorgang entstandenen Zellpellets wurde 45 μ l nukleärer Extraktionspuffer (20 mM HEPES, 420 mM KCl, 20% (v/v) Glycerin, 1 mM EDTA, 0,1 mM Na₃VO₄, pH 7,4) und zur Vervollständigung direkt vor Verwendung 1% Complete-Mini-Protease-Inhibitoren, 3 mM DTT, 0,4 mM Pefabloc und 0,1% IGEPAL-CA-360 hinzugefügt und der Ansatz resuspendiert. Nach 30 min Inkubation auf Eis erfolgte eine Zentrifugation für 15 min bei 12.000 rpm und 4°C. Der Überstand, die nukleären Extrakte, wurden in entsprechend beschriftete Eppendorfer-Gefäße überführt. Die Zellisolate wurden für 3 min bei 96°C denaturiert und abschließend bei -80°C eingefroren.

Mithilfe der Natriumdodecylsulfat(SDS)-Polyacrylamid-Gelelektrophorese (PAGE) konnten Proteine aus Zellextrakten elektrophoretisch nach Gewicht und Ladung aufgetrennt und im Anschluss über ein Immunoblotting detektiert werden. Als Trägermaterial wurde dabei ein Polyacrylamidgel bestehend aus Trenn- und Sammelgel verwendet. Das Trenngel setzte sich zusammen aus 30% Rotiphorese Gel 30 (Acrylamid/Bisacrylamid 37,5:1), 0,03% APS, 0,16% TEMED und 25% Trenngelpuffer (1,5 M Tris-HCl(Hydrochlorid), 0,04% SDS, pH 8,8). Das Sammelgel wurde aus 16% Rotiphorese Gel 30, 0,06% APS, 0,2% TEMED und 25% Sammelgelpuffer (0,5 M Tris-HCl, 0,4% SDS, pH 6,8) hergestellt. Zwischen zwei mit kleinem Abstand aneinander fixierten Glasplatten wurde das Trenngel vorsichtig eingegossen und mit Isopropanol als Hilfsmittel zur besseren Verteilung des Gels geglättet. Das überschichtete Isopropanol wurde nach etwa 20-minütiger Polymerisation des Trenngels wieder dekantiert und das Sammelgel mittels eines Plastikammes für erneute 20 min so eingebracht, dass sich die später erforderlichen Geltaschen zur Probenauftragung

bilden konnten. Nach Polymerisierung des Sammelgels wurde der Kamm entfernt. Als Vorbereitung der zu testenden zellulären Extrakte wurde den Ansätzen SDS-Protein-Blaupuffer (350 mM Tris-HCl, 8% SDS, 30% Glycerin, 10% β -Mercaptoethanol, 0,04% Bromphenolblau) hinzugefügt, die Proben im Anschluss für 3 min bei 96°C denaturiert und eine Menge von je 16 μ l in eine der Geltaschen pipettiert. Ein vertikales Elektrophoresesystem mit einer angelegten Spannung von 11 mA pro Gel trennte die Proteine mithilfe von SDS-Laufpuffer innerhalb von etwa 2 bis 2,5 Stunden auf.

Die mittels SDS-PAGE aufgetrennten Proteine der Zellextrakte wurden im nächsten Schritt nach der Semi-Dry-Methode im elektronischen Blotter auf eine PVDF-Membran transferiert. Zuvor wurde die Membran für 5 min in 100% Methanol aktiviert, um eine Hydrophilie zu generieren. Vier Whatman-Blotting-Papiere sowie die PVDF-Membran wurden in Transferpuffer (25 mM Tris-Base, 150 mM Glycin, 10% Methanol, pH 8,0) eingeweicht. Das proteinbeladene Gel wurde vorsichtig und unter Luftausschluss auf die PVDF-Membran gelegt und beidseits mit je zwei Whatman-Papieren bedeckt. Dem Blotting für 90 min bei einer Stromstärke von 80 mA folgte ein Waschen in TBS-T und das Blockieren des Blots in 4%-igem BSA in TBS-T-Lösung für 60 min bei RT unter Schütteln. Freie unspezifische Bindungsstellen wurden dabei abgesättigt. Zur Detektion von phosphoryliertem STAT3 und NF- κ B erfolgte die Inkubation der Membran mit jeweils einem entsprechenden Primärantikörper (Anti-Phospho-STAT3, Anti-Phospho-NF- κ B (p65), Anti-GAPDH), zuvor verdünnt auf eine Konzentration von 1:1000 in 4% BSA in TBS-T, über Nacht bei 4°C auf dem Schüttler. Anti-GAPDH diente der Ladekontrolle. Am Folgetag wurde der Antikörper in fünf Waschschritten von je 5 min in TBS-T entfernt. Ein fluoreszierender Sekundärantikörper (IRDye-gekoppelt) wurde 1:10.000 in 4% BSA in TBS-T verdünnt auf den Blot appliziert und die Inkubation erfolgte im abgedunkelten Raum für 60 min unter Schütteln. Um die unspezifische Immunoreaktivität zu entfernen, folgten wiederholt fünf Waschungen in TBS-T für jeweils 5 min. Die Proteinbanden konnten nun mithilfe des LI-COR Odyssey Sa Imaging System sichtbar gemacht werden. Für die Analyse der geblotteten Proteine mit einem anderen Erstantikörper, wurde die Membran 60 min in Ablösepuffer (2% SDS, 0,7%-Mercaptoethanol, 62,5 mM Tris-HCl, pH 6,8) im 60°C-Wasserbad inkubiert und daraufhin viermalig für 15 min in TBS-T gewaschen, sodass der Antikörper vollständig entfernt war. Nach dem erneuten Blockieren mit 4% BSA in TBS-T konnte der Blot für eine Inkubation mit einem anderen Primärantikörper verwendet und die entsprechenden Proteinbanden detektiert werden.

2.9 Durchflusszytometrische Analysen

Das Verfahren der Durchflusszytometrie erlaubt die Analyse einzelner Zellen in Suspension auf der Grundlage von Streulicht- und Fluoreszenzeigenschaften. Im FACS-Gerät wird die

zu untersuchende Probe von einer Stahlkapillare aus dem Messröhrchen angesaugt und in den Transportstrom geleitet. Durch die hohe Geschwindigkeit dieses Stroms und der daraus folgenden hohen Beschleunigung der Probezellen kommt es zur Auftrennung von Zellaggregaten und der so genannten hydrodynamische Fokussierung, sodass die Zellen nun einzeln von einem nachgeschalteten, quer zum Strom verlaufenden Laserstrahl abgetastet werden können. Das Passieren des Laserstrahls von jeder einzelnen Zelle führt zur Lichtbrechung, die mittels eines optischen Detektors erfasst wird. Dabei können über die Vorwärtsstreuung (*forward scatter*, FSC) und die im 90°-Winkel dazu gerichtete Seitenstreuung (*side scatter*, SSC) Rückschlüsse auf Zellgröße bzw. Granularität der Zelle gezogen werden. Des Weiteren können zuvor mit fluoreszierenden Antikörpern gekoppelte Zielstrukturen (in dieser Arbeit pSTAT3 und IκBα) detektiert werden. Die an Antikörper gebundenen Fluoreszenzfarbstoffe absorbieren das Anregungslicht und emittieren daraufhin ein Licht mit charakteristischer Wellenlänge. Je höher die Intensität des Fluoreszenzlichts, desto mehr Antikörper binden an der gesuchten Struktur. In dieser Arbeit wurde Phycoerythrin (PE), ein rot fluoreszierendes Fluorchrom, verwendet. Das durch das optische System analog erfasste Streuverhalten der Zellen wird abschließend in digitale Informationen transformiert und erlaubt somit eine Auswertung. Ausführlich beschrieben wurde die Technik der fluoreszenzbasierten Durchflusszytometrie von Herzenberg et al. im Jahre 1976. Heutzutage findet die Durchflusszytometrie als renommierte Methode der Zelluntersuchung Anwendung in Forschung und Klinik.

Zur Vorbereitung der durchflusszytometrischen Analysen wurden die in Cryo-Röhrchen bei -80°C gelagerten PBMCs im Wasserbad bei 37°C aufgetaut, in Nährmedium gewaschen und 8 min bei RT und 300 x g abzentrifugiert (so auch alle folgenden Zentrifugations-schritte). Der Überstand wurde dekantiert und verworfen, die Zellpellets in 4 ml Nährmedium mit einer Pipette vorsichtig resuspendiert und im Anschluss in jeweils vier Ansätzen zu 1 ml in einer 12-Well-Zellkulturplatte ausplattiert. Jeder Ansatz enthielt etwa $1 - 1,5 \times 10^6$ Zellen.

Nach einer Ruhezeit von 10 min blieben zwei der Ansätze unbehandelt, während die PBMCs eines weiteren Ansatzes mit LPS (30 ng/ml) für 60 min stimuliert wurden. Diese Zellen dienten der späteren Analyse von IκBα. Die Zellen eines letzten Ansatzes wurden einer Stimulation mit IL-6 (50 ng/ml) für 30 min unterzogen und später zur Analyse von pSTAT3 verwendet (**Abbildung 4**). Während der Ruhezeit und der Inkubation befanden sich die Zellen im Inkubator bei 37°C und 5% CO₂.

Nach der Stimulation wurden die Zellen rasch geerntet und nach Herstellerangaben weiterverarbeitet. Dazu wurden die vier Ansätze einer Patientenprobe aus der 12-Well-Platte abpipettiert, die *wells* mit 1 ml FACS Stain Buffer nachgespült und in FACS-Röhrchen überführt. Sofortige Zentrifugation bei 300 x g und die darauffolgende Fixierung mit FACS

Lyse/Fix Buffer für 10 min im Wasserbad bei 37°C sicherte die Inaktivierung von intrazellulären Enzymen wie Kinasen, Phosphatasen und anderen Proteasen, sodass der Phosphorylierungsstatus der PBMCs erhalten blieb. Nach der Fixierung wurden die Ansätze zentrifugiert, mit FACS Stain Buffer gewaschen und erneut zentrifugiert, der Überstand wurde stets dekantiert und verworfen und nur die Zellpellets blieben erhalten.

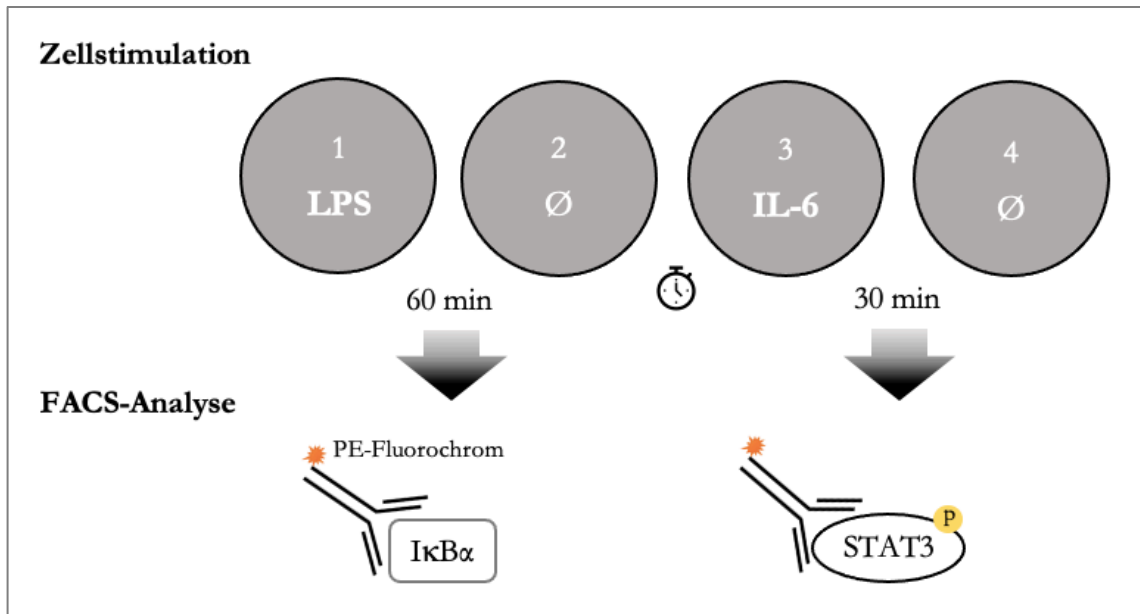


Abbildung 4: Stimulation von PMBCs und intrazelluläre Färbung. (Schematische Darstellung). PBMCs aus Ansatz 1 wurden stimuliert mit LPS (30 ng/dl) für 60 min, Zellen aus Ansatz 3 mit IL-6 (50 ng/dl) für 30 min. Unbehandelt blieben die Ansätze 2 und 4. Ein PE-gekoppelter Antikörper gegen IκBα bzw. pSTAT3 konnte nachfolgend im Durchflusszytometer detektiert werden.

Zur Permeabilisierung der Zellen wurden diese mit 1 ml vorgekühltem FACS Perm Buffer III, welcher während des Vortexens zugegeben wurde, behandelt und bei -20°C für 30 min inkubiert. Nach zweimaligem Waschen mit FACS Stain Buffer und Zentrifugieren erfolgte die Inkubation mit den jeweiligen fluoreszierenden Antikörpern in etwa 100 µl Zellsuspension für 20 min bei RT wie folgt: Ein unstimulierter sowie der mit IL-6 stimulierte Zellansatz wurde mit 20 µl des PE-konjugierten, monoklonalen Anti-STAT3 (pY705) aus Maus behandelt. Der zweite unstimulierte Ansatz sowie die mit LPS vorbehandelten Zellen inkubierten mit jeweils 5 µl des PE-konjugierten monoklonalen Anti-IκBα aus Maus. Die Zellen wurden abschließend mit FACS Stain Buffer gewaschen und zentrifugiert. Zusätzlich zum Rückfluss wurden 100 µl FACS Stain Buffer pro Ansatz für die Analyse mit dem Durchflusszytometer hinzugegeben.

Die vorbereiteten Zellsuspensionen wurden nach Stimulation und intrazellulärer Färbung mit dem FACS-Gerät (BD FACS Canto II, Biosciences, Heidelberg) und der dazugehörigen BD FACS Diva Software (Version 6.1.2, BD Biosciences) analysiert. Die Auswertung erfolgte mithilfe der FlowJo-Software (Version 7.6.5, Tree Star, Inc., Ashland, USA).

Vorbereitend auf die Auswertung wurde zunächst die zu untersuchende, charakteristische Zellpopulation der Lymphozyten und mononukleären Zellen dargestellt. Dazu wurden Größe und Granularität der Zellen über deren Streulichtparameter – Vorwärtsstreulicht und Seitenstreulicht – in einem Zweiparameter-Streudiagramm (*dot plot*) erfasst (**Abbildung 5**). Das Vorwärtsstreulicht korreliert mit der Größe der Zellen, das Seitenstreulicht mit deren Granularität. Somit konnten lebende von toten Zellen bzw. Zelltrümmern unterschieden und damit einerseits die erfolgreiche Aufreinigung und Isolierung der PBMCs geprüft sowie andererseits ein zu erfassender Bereich (*gates*) für Folgemessungen innerhalb der lebendigen Zellpopulation ausgewählt werden.

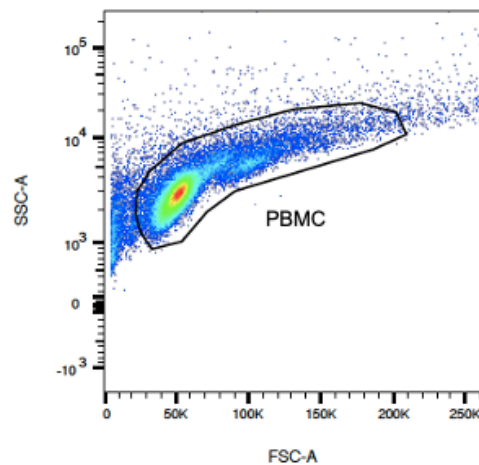


Abbildung 5: FACS-Gating-Strategie. Identifizierung der lebenden Zellen (PBMCs) mittels Vorwärts-(FSC-A) und Seitenstreulicht (SSC-A).

Die FlowJo-Software wurde verwendet, um die Messergebnisse auszuwerten und univariate Histogramme zu erstellen. Es wurden jeweils zwei Messungen in Bezug zueinander gesetzt; je eine der unstimulierten Zellproben diente als Vergleichswert. Mithilfe von PE-konjugierten Antikörpern gegen $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ sollte die LPS-induzierte Degradation dieses NF- κB -hemmenden Komplexes detektiert werden, und es zeigte sich in den Histogrammen nach Stimulation der PBMCs ein Shift der Fluoreszenzintensität nach links (**Abbildung 6**). Die arithmetischen Mittelwerte (*mean*) der beiden Messungen wurden berechnet und die Abnahme dieser mittels Subtraktion bestimmt. Für die Analyse der Phosphorylierung von STAT3 wurden die Werte hervorgehend aus Ansatz 3, dessen Zellen zuvor einer 30-minütigen Stimulation mit IL-6 unterzogen worden waren, sowie die Messung der Zellen aus Ansatz 4, die unstimuliert blieben und somit lediglich die Grundphosphorylierung von STAT3 abbildeten, verrechnet (vgl. **Abbildung 4**).

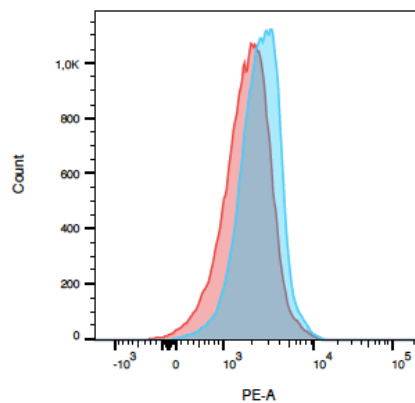


Abbildung 6: Degradation von IκBα. Histogramm-Auswertung der durchflusszytometrischen Messungen nach Stimulation mit LPS (30 ng/ml) für 60 min. Dargestellt sind die Fluoreszenzsignale des an PE-gekoppelten IκBα-Antikörpers ohne (blau) und mit Stimulation (rot).

Es wurde die prozentuale Phosphorylierung von STAT3, abgeleitet aus der Stärke des Fluoreszenzsignals, ermittelt. Beide Histogramme wurden übereinander gelegt und sich zur Abgrenzung der zwei Behandlungsbedingungen der Talmethode bedient (**Abbildung 7**): Der Cut-Off wurde im Tal des zweigipfligen Histogramms der stimulierten Zellen gesetzt und entsprechend auf den Graphen der unstimulierten mononukleären Zellen übertragen. Die Differenz beider prozentualen Werte wurde zur Bestimmung der Phosphorylierung der PBMCs durch IL-6-Stimulation mittels Subtraktion bestimmt.

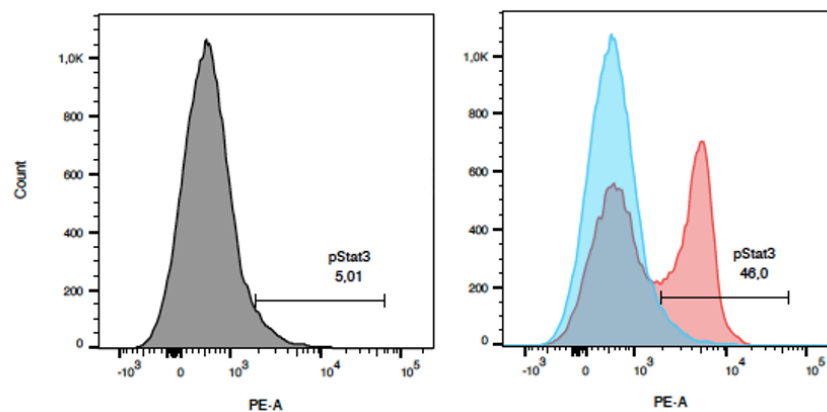


Abbildung 7: Phosphorylierung von STAT3. Beispiel einer durchflusszytometrischen Auswertung im Histogramm nach Färbung mit PE-konjugiertem Anti-pSTAT3. Links: Ohne Stimulation (Grundphosphorylierung). Rechts: Nach Stimulation mit IL-6 (50 ng/ml) für 30 min (rot), im direkten Vergleich zu den unstimulierten Proben (blau). Angegeben ist der Wert der Phosphorylierung in Prozent.

2.10 Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay (ELISA)

Die Quantifizierung der Zytokine IL-6, IL-10 und TNF α im Serum erfolgte unter Verwendung der ELISA-Technik, einer Enzym-gekoppelten Adsorptionstestung. Es wurden Reaktionskits der Firma BioLegend eingesetzt und die Messungen nach Empfehlungen des Herstellers durchgeführt. Alle Kits basierten auf dem Prinzip des Sandwich-ELISA, welches hier am Beispiel der Bestimmung von IL-6 kurz beschrieben werden soll. Die Vertiefungen einer 96-Well-Platte wurden am Tag vor der eigentlichen Messung mit 100 μ l Fangantikörper-Lösung – einer Lösung aus humanen IL-6-spezifischen monoklonalen Antikörpern der Ratte und 1x Coating Buffer A des Testkits – beschichtet und verschlossen über Nacht in der Kältekammer bei ca. 4°C inkubiert. Am folgenden Tag nach 16 – 18 Stunden und bei RT erfolgten vier gleichartige Waschschrte mit 300 μ l Waschpuffer (PBS, 0,05% Tween-20) je well. Um unspezifische Bindungsstellen zu blockieren, wurden 200 μ l 1x Assay Diluent A hinzugefügt und das Reagenz bei RT eine Stunde lang auf dem Schüttler inkubiert. Während der Inkubationszeit wurde die Standard-Verdünnungsreihe mit 1x Assay Diluent A und 0 – 500 pg/ml humanem IL-6 vorbereitet. Diese diente der späteren Erstellung einer Standardkurve zur Auswertung. Wiederholt wurde die 96-Well-Platte viermalig mit Waschpuffer gewaschen. Daraufhin wurden jeweils 100 μ l aufgetauter Serumproben sowie gleiche Mengen der Standardlösungen in die wells der Mikrotiterplatte eingebracht. In den folgenden zwei Stunden Inkubation bei RT auf dem Schüttler erfolgte die Reaktion zwischen gesuchtem IL-6 im Serum und dem entsprechendem, auf der Platte fixiertem Fangantikörper. Anschließend wurde viermalig gewaschen, bevor 100 μ l Detection-Antibody-Lösung pro well hinzugegeben wurde. Der Ansatz konnte für eine weitere Stunde unter Schütteln reagieren und es bildeten sich die Antikörper-Antigen-Antikörper-Sandwiches. Erneut wurde viermalig gewaschen. Auf die Behandlung mit Avidin-konjugierter *horseradish peroxidase* (HRP; Meerrettichperoxidase) für 30 min bei RT auf dem Schüttler folgte ein letzter Waschgang mit fünf Zyklen, wobei der Waschpuffer in jedem Waschschrte für 30 bis 60 Sekunden einweichen konnte, um hohe Hintergrundsignale zu reduzieren. Nun schloss sich der letzte Reaktionsschrte an: 100 μ l frisch zubereitetes TMB-Substrat (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin) pro well und 15-minütige Inkubation im Dunkeln sowie das Stoppen der Reaktion durch Hinzufügen von 100 μ l Stop Solution führten schlussendlich zum proportionalen Farbumschlag von blau zu gelb bei positiven Ansätzen. Mit dem Mikrotiterplatten-Luminometer Infinite M200 Pro wurde die Absorption photometrisch bei 450 nm gemessen. Unter Zuhilfenahme der Standardkurve konnte die quantitative Bestimmung von IL-6 im Patientenserum durchgeführt werden. Die zu erwartende minimal nachweisbare Konzentration gab der Hersteller mit 4 pg/ml für IL-6 und mit 2 pg/ml für IL-10 und TNF α an.

2.11 Statistische Auswertung

Sämtliche Daten wurden pseudonymisiert erhoben, aufbewahrt und computergestützt ausgewertet. Die Vollständigkeit der Daten wurde nach abgeschlossener Erhebung überprüft sowie systematische Fehler vor der Auswertung ausgeschlossen. Die Ergebnisse der soziodemografischen und klinischen Analysen wurden in Mittelwerten mit Standardabweichung angegeben, Häufigkeiten sind in Prozentangaben aufgeführt. Für Subgruppenvergleiche erfolgte die Aufteilung der Kohorte entlang der STAT3-Phosphorylierung und I κ B α -Expression anhand von Quartilen. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit einem t-Test für unabhängige Stichproben bzw. mit der ANOVA (*analysis of variance*) ermittelt. Der gepaarte t-Test wurde für die Testung auf Veränderungen von Werten derselben Testperson im Verlauf und zur Überprüfung der Zellstimulierbarkeit eingesetzt. Ergebnisse psychometrischer Messungen wurden als kontinuierliche Werte angegeben mit Ausnahme der Typ-D-Persönlichkeit, die als unauffällig oder auffällig deklariert wurde. Durch Korrelationsanalysen nach Pearson wurden die gemessenen Laborparameter mit den Ergebnissen psychometrischer Messskalen der jeweiligen Fragebögen verglichen. Die nominale Skalierung des Typ-D-Charakters in Verbindung mit metrisch skalierten Laborparametern machte die Verwendung des Eta-Koeffizienten erforderlich. Berechnete Effektstärken wurden nach Cohen (1988) interpretiert. Für die linearen bzw. logistischen Regressionsmodelle wurden als prädefinierte konfundierende Variablen Geschlecht, Alter sowie BMI verwendet. Als abhängige Variablen wurden in den Modellen die kontinuierlichen Werte der Fragebögenerhebungen eingesetzt. Für die Korrelations- und Regressionsanalysen wurden die I κ B α -Werte aufgrund fehlender Normalverteilung logarithmiert. Fehlende Werte (*missing values*) wurden im Rahmen der Imputation durch Mittelwerte ersetzt. Alle statistischen Auswertungen für diese Studie erfolgten auf einem Personal Computer mit dem Programm SPSS Statistical-Package Version 26 für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Ein Zusammenhang wurde als statistisch signifikant angesehen, wenn der Signifikanzwert bei $p \leq 0,05$ lag.

2.12 Ethikantrag

Das Studiendesign wurde der Ethik-Kommission der Universitätsmedizin Göttingen vorgelegt und im Dezember 2016 genehmigt (Antragsnummer 9/9/16).

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Charakterisierung des Studienkollektivs

In die Studie wurden initial 65 Patientinnen und Patienten mit depressivem Syndrom als Aufnahme- oder Einweisungsdiagnose eingeschlossen, davon 24 (36,9%) männlichen und 41 (63,1%) weiblichen Geschlechts im Alter von 18 bis 76 Jahren. Am Ende der stationären oder tagesklinischen Psychotherapie nach vier bis sechs Wochen konnten 60 Teilnehmerinnen und Teilnehmer reevaluiert werden. Fünf Patientinnen und Patienten brachen die Therapie zwischenzeitlich ab, diese unterschieden sich in keinem der klinisch-epidemiologischen Parametern von den in der Studie verbliebenden Probandinnen und Probanden, mit Ausnahme eines häufiger berichteten Schlaganfalls in der Anamnese (40% vs. 1,7%, $p < 0,001$). Zur Untersuchung von Unterschieden zwischen Männern und Frauen im Patientenkollektiv bezüglich epidemiologischer und klinischer Merkmale wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt, Abhängigkeiten wurden im Chi-Quadrat-Test ermittelt. Zum Aufnahmezeitpunkt waren die männlichen Studienteilnehmer im Durchschnitt 42,4 Jahre alt, die Standardabweichung betrug 14,6. Die untersuchten Frauen wiesen ein ähnliches Durchschnittsalter von 41,4 Jahren (SD 16,9) auf. Körpergröße und -gewicht unterschieden sich erwartungsgemäß hoch signifikant zwischen den Geschlechtern ($p < 0,001$). Der mittlere BMI lag mit $28,3 \text{ kg/m}^2$ (SD 6,8) bei den Männern und mit $26,8 \text{ kg/m}^2$ (SD 7,3) bei den Frauen im präadipösen Bereich, zwischen den Geschlechtergruppen war kein statistischer Unterschied auszumachen. Mit 44,6% waren die meisten der Patientinnen und Patienten ledig, 24,6% lebten in einer Ehe und 23,1% befanden sich im geschiedenen Ehestatus. Fünf Patientinnen waren verwitwet. Im Hinblick auf die laborchemisch bestimmten Blutparameter zeigte sich eine signifikant niedrigere Anzahl der Thrombozyten im Blut der männlichen Probanden im Vergleich zu den Teilnehmerinnen (251 ± 50 vs. $301 \pm 103 \times 10^3/\mu\text{l}$, $p = 0,011$). Weitere statistisch signifikante Unterschiede mit höheren Werten im Blut der Männer – vereinbar mit den geschlechtsspezifischen Referenzwerten der Universitätsmedizin Göttingen – fanden sich bezüglich des Hämoglobinwertes ($p < 0,001$), der Transaminasen ALT und AST ($p = 0,024$ bzw. $p = 0,017$) sowie hinsichtlich des Kreatinins im Serum ($p < 0,001$). Die gemessenen Leberenzyme in den Blutproben der Männer überstiegen im Mittel die geschlechteradaptierten Laborreferenzwerte für AST und ALT (45 bzw. 35 U/L) leicht um 3 bzw. 2 U/l. Detaillierte Daten sind in **Tabelle 9** aufgeführt.

Bezugnehmend auf kardiovaskuläre Risikofaktoren befanden sich zum Aufnahmezeitpunkt 24 (36,9%) Raucherinnen und Raucher im Patientenkollektiv. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern war nicht auszumachen. Die Prävalenz des Rauchens war damit im Vergleich zur Gesamtbevölkerung Deutschlands (22,1% der Frauen und 28,4% der Män-

ner; Finger et al. 2019) erhöht. Eine arterielle Hypertonie lag bei gut einem Drittel der Teilnehmerinnen und Teilnehmer vor, davon waren zehn männlichen und zwölf weiblichen Geschlechts, entsprechend 41,7% der Männer bzw. 29,3% der Frauen. Hinsichtlich der anamnestisch erhobenen somatischen Vorerkrankungen war bei sechs Personen (9,2%) ein Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt worden, Männer waren nicht-signifikant häufiger betroffen als Frauen (12,5% vs. 7,3%).

Tabelle 9: Charakterisierung des Patientenkollektivs im Geschlechtervergleich

	Gesamtkohorte	Männlich	Weiblich	p-Wert
N	65	24 (36,9)	41 (63,1)	
Alter [Jahre]	41,8 ± 16,1	42,4 ± 14,9	41,4 ± 16,9	0,815
Körpergröße [cm]	170,9 ± 10,6	181,1 ± 7,5	165,0 ± 7,1	< 0,001
Körpergewicht [kg]	80,3 ± 23,0	92,5 ± 21,0	73,1 ± 21,2	< 0,001
BMI [kg/m²]	27,3 ± 7,1	28,3 ± 6,8	26,8 ± 7,3	0,405
Ehestatus [N (%)]				0,180
Ledig	29 (44,6)	11 (45,8)	18 (43,9)	
Verheiratet	16 (24,6)	5 (20,8)	11 (26,8)	
Geschieden	15 (23,1)	8 (33,3)	7 (17,1)	
Verwitwet	5 (7,7)	0	5 (12,2)	
Hb [g/dl]	14,1 ± 1,2	14,9 ± 1,2	13,67 ± 1,0	< 0,001
Leukozyten [10³/μl]	6,8 ± 1,8	7,0 ± 1,4	6,7 ± 2,0	0,661
Thrombozyten [10³/μl]	283 ± 90	251 ± 50	301 ± 103	0,011
ALT [U/l]	36 ± 29	48 ± 38	29 ± 19	0,024
AST [U/l]	31 ± 15	37 ± 20	27 ± 9	0,017
Kreatinin [mg/dl]	0,85 ± 0,26	1,02 ± 0,28	0,75 ± 0,19	< 0,001
Rauchen	24 (36,9)	9 (37,5)	15 (36,6)	0,941
Arterielle Hypertonie	22 (33,8)	10 (41,7)	12 (29,3)	0,308
Diabetes mellitus Typ 2	6 (9,2)	3 (12,5)	3 (7,3)	0,486
KHK	6 (9,2)	4 (16,7)	2 (4,9)	0,113
Myokardinfarkt	4 (6,2)	4 (16,7)	0	0,007
Schlaganfall	3 (4,6)	1 (4,2)	2 (4,9)	0,895
Niereninsuffizienz	3 (4,6)	2 (8,3)	1 (2,4)	0,274

Soziodemografische, anthropomorphe und laborchemische Parameter sowie Häufigkeiten von kardiovaskulären Risikofaktoren und somatischen Vorerkrankungen in der Studienpopulation. Kontinuierliche Werte sind aufgeführt als Mittelwerte ± SD, Häufigkeiten werden in Prozent (%) angegeben.

An einer diagnostizierten KHK litten mit vier Personen mehr männliche als weibliche Patienten (16,7% vs. 4,9%), jedoch ohne statistische Signifikanz. Einen Myokardinfarkt überstanden hatten ausschließlich Probanden männlichen Geschlechts ($N = 4 \triangleq 16,7\%$), dieses Merkmal zeigte damit einen statistisch signifikanten Unterschied zu den weiblichen Teilnehmerinnen ($p = 0,007$). Bei insgesamt drei der Patienten fand sich ein Schlaganfall in der Krankenvorgeschichte. Eine Niereninsuffizienz unterschiedlichen Grades war im Mittel bei 4,6% der Studienteilnehmer zu finden. Die aufgeführten Daten sowie weitere Informationen finden sich in **Tabelle 9**.

Bei Betrachtung der psychopathologischen Aufnahme- bzw. Einweisungsdiagnosen waren keine signifikanten geschlechterspezifischen Unterschiede auszumachen. Bei allen eingeschlossenen Studienteilnehmenden bestand eine depressive Symptomatik. Im Mittel lag die Prävalenz einer diagnostizierten depressiven Episode in der Gesamtkohorte bei 90,8% (59 von 65), darunter war die depressive Episode mittleren Grades mit 62,7% (37 von 59) dominierend. Auffallend war die Tendenz der Verteilung hin zur Ausprägung einer höhergradigen Depression bei den weiblichen Teilnehmern: 18,2% der Männer, aber 37,8% der Frauen litten unter einer schweren Depression. Als weitere Komorbiditäten im Patientenkollektiv lagen in abnehmenden Häufigkeiten somatoforme Störungen (40%), Panikstörungen (24,6%), Phobien (18,5%), Essstörungen (9,2%), Angststörungen und posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS; jeweils 4,6%) vor. Eine Patientin wurde mit Borderline-Syndrom diagnostiziert. Ergänzend zu den psychopathologischen Diagnosen ergab die Anamnese, dass sich mit 62,5% der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer die Mehrheit bereits in der Vergangenheit einer Psychotherapie unterzogen hatte. Dabei wurde nicht differenziert, ob die Therapie ambulanter oder stationärer Art gewesen war. Für weitere und detaillierte Daten wird auf **Tabelle 10** verwiesen.

In Bezug auf die zum Studienzeitpunkt eingenommenen Medikamente konnten Antidepressiva als die am häufigsten verschriebenen oralen Therapeutika identifiziert werden. Im Mittel nahmen geschlechterübergreifend 64,4% aller Teilnehmerinnen und Teilnehmer ein Antidepressivum ein. Dem gegenübergestellt fand sich die Prävalenz einer manifesten Depression von 90,8%. Etwa ein Drittel der Gesamtkohorte wurde antihypertensiv behandelt, bei 27,7% war die Einnahme von Betablockern verordnet. Weitere pharmakologische Versorgung erfolgte mit Neuroleptika (18,5%), Acetylsalicylsäure (ASS; 15,4%), Antikoagulantien (12,3%), Glukokortikoiden (9,2%) und Benzodiazepinen (3,1%). Geschlechterspezifische Unterschiede waren nicht auszumachen. Nähere Informationen finden sich in **Tabelle 10**.

Tabelle 10: Psychopathologische Diagnosen und orale Medikation im Patientenkollektiv

	Gesamtkohorte	Männlich	Weiblich	p-Wert
N	65	24 (36,9)	41 (63,1)	
Depressive Episode	59 (90,8)	22 (91,7)	37 (90,2)	0,452
Leicht	4 (6,8)	2 (9,1)	2 (5,4)	
Mittelgradig	37 (62,7)	16 (72,7)	21 (56,8)	
Schwer	18 (30,5)	4 (18,2)	14 (37,8)	
Angststörung	3 (4,6)	2 (8,3)	1 (2,4)	0,274
Panikstörung	16 (24,6)	6 (25)	10 (24,4)	0,956
Phobien	12 (18,5)	5 (20,8)	7 (17,1)	0,706
PTBS	3 (4,6)	0	3 (7,3)	0,175
Somatoforme Störungen	26 (40)	9 (37,5)	17 (41,5)	0,753
Essstörung	6 (9,2)	2 (8,3)	4 (9,8)	0,848
Borderline-Syndrom	1 (1,5)	0	1 (2,4)	0,441
Psychotherapie in der Anamnese (N = 64)*	40 (62,5)	14 (58,3)	26 (65)	0,674
Antidepressiva	42 (64,4)	15 (62,5)	27 (65,9)	0,785
Antihypertensiva	22 (33,8)	9 (37,5)	13 (31,7)	0,634
Betablocker	18 (27,7)	7 (29,2)	11 (26,8)	0,839
Neuroleptika	12 (18,5)	3 (12,5)	9 (22)	0,343
ASS	10 (15,4)	5 (20,8)	5 (12,2)	0,352
Antikoagulantien	8 (12,3)	4 (16,7)	4 (9,8)	0,413
Glukokortikoide	6 (9,2)	1 (4,2)	5 (12,2)	0,281
Benzodiazepine	2 (3,1)	1 (4,2)	1 (2,4)	0,697

*Insgesamt N = 40 Frauen mit Beantwortung der Frage nach „Psychotherapie in der Anamnese“

Aufgeführt sind die Häufigkeiten in Prozent (%) innerhalb der Gesamtkohorte oder des betrachteten Geschlechts.

3.2 Psychometrische Untersuchung der Gesamtkohorte

Die im Kapitel 2.4 erläuterten psychometrischen Fragebögen wurden von den Testpersonen zu Beginn und zum Ende der Studie bzw. Therapie bearbeitet. Die Typ-D-Skala und die Flourishing-Skala beantworteten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer nur zum Zeitpunkt der Aufnahme, HADS und Einsamkeitsskala dagegen wurden für die Verlaufsevaluation zu Beginn und am Ende der Therapie ausgegeben, um die Änderung der Symptomatik über den zeitlichen und therapeutischen Verlauf erfassen zu können.

Der HADS-Fragebogen mit seinen Subskalen HADS-D und HADS-A beurteilte die Depressivität und Ängstlichkeit zum Zeitpunkt der Aufnahme wie auch zum Abschluss der psychotherapeutischen Intervention. Die Auswertung erfolgte anhand kontinuierlicher Werte. Eine Abnahme der Scorewerte konnte als Verbesserung der Beschwerden interpretiert werden. Vollständige Antworten lagen am Ende der Studie für 61 teilnehmende Personen in der ersten und für 59 Patientinnen und Patienten in der zweiten Datenerhebung vor. Über die gesamte Studienkohorte nahmen sowohl die depressiven als auch die ängstlichen Symptome im Verlauf einer Psychotherapie ab ($-3,1 \pm 4,3$ bzw. $-2,3 \pm 3,8$; **Abbildung 8, Tabelle 11**). Ein t-Test für verbundene Stichproben konnte eine signifikante Abnahme der depressiven Symptomatik von 56 Testpersonen mit zu beiden Erhebungszeitpunkten vollständigen Fragebögen über den Zeitraum der Psychotherapie bestätigen ($t(55) = -5,497, p < 0,001$). Für die Effektstärke wurde $d = -0,73$ errechnet.

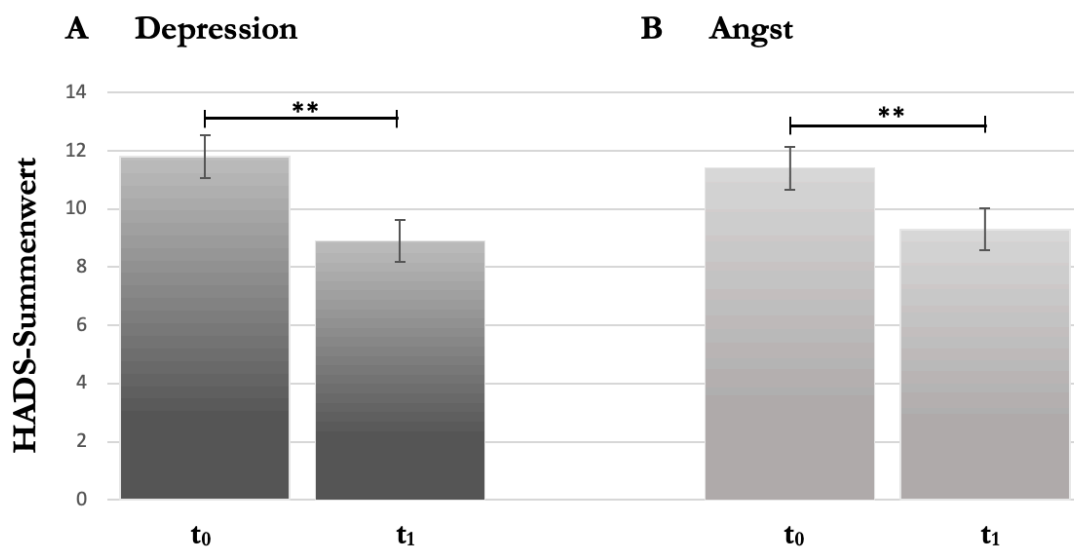


Abbildung 8: Depression und Angst in der Verlaufsbeobachtung. Gemessen mit der HADS in der Aufnahmeuntersuchung (t_0) sowie nach der Psychotherapie (t_1) wurde eine hoch signifikante Abnahme depressiver (A) und ängstlicher (B) Beschwerden über beide Geschlechter errechnet ($p < 0,001^{**}$).

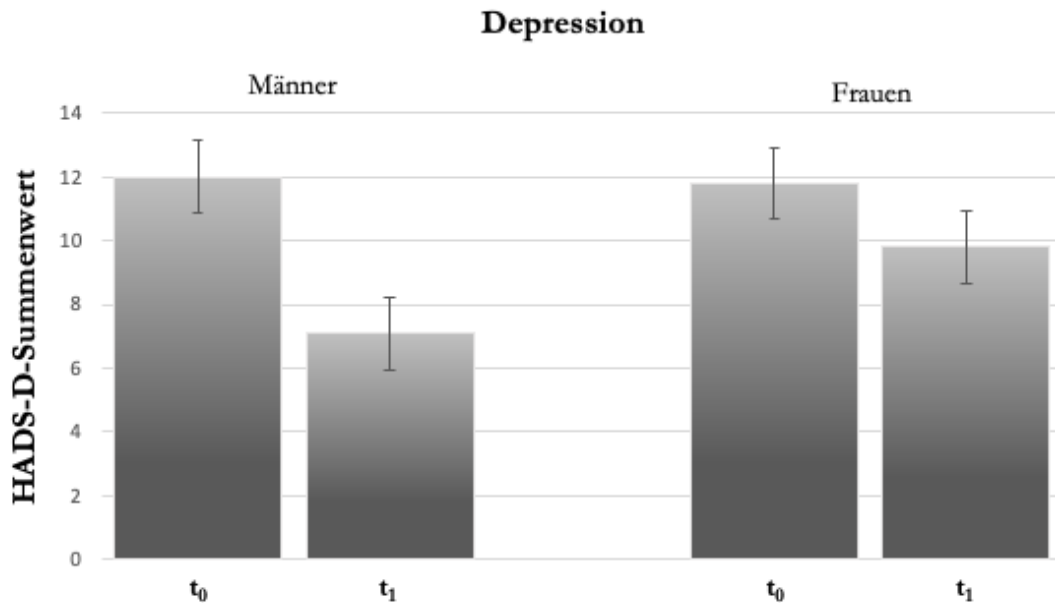


Abbildung 9: Abnahme der HADS-Depression im Geschlechtervergleich. Depressive Symptome der Männer nahmen um 5,1 (SD 2,6) Skalenpunkte ab, Frauen hatten eine rückgängige HADS-Depressivität um 2,1 (SD 4,6) Punkte. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern war signifikant mit $p = 0,003$.

Bei einer vergleichbaren Depressivität in der Selbsteinschätzung der Frauen und Männer zu Beginn der Studie mit 11,8 (SD 4,2) bzw. 12,0 (SD 3,7) war interessanterweise die Symptomveränderung männlicher Patienten signifikant ausgeprägter als die der weiblichen Patienten ($-5,1 \pm 2,6$ vs. $-2,1 \pm 4,6$; $p = 0,003$), siehe dazu **Abbildung 9**. Ein für Männer und Frauen getrennt berechneter t-Test für abhängige Stichproben war hinsichtlich der abnehmenden HADS-D-Scores für beide Geschlechter signifikant ($t(18) = -8,626$, $p < 0,001$ bzw. $t(36) = -2,791$, $p = 0,008$), die Effektstärke d nach Cohen zeigte sich erwartungsgemäß aber höher bei den Männern ($d = -1,98$) als bei den Frauen ($d = -0,44$). Einhergehend mit einem geschlechterspezifischen Unterschied in der Symptomveränderung ergab der direkte Vergleich von Werten der Zweituntersuchung im HADS-D-Fragebogen zwischen den Geschlechtern ebenso eine statistische Signifikanz mit $p = 0,045$ (**Tabelle 11**).

Angstsymptome wurden mit der Subskala HADS-Angst untersucht, wobei sich in der Anfangsevaluation nicht-signifikante Unterschiede zwischen Probandinnen und Probanden erkennen ließen. Die weibliche Gruppe wies im Mittel 12,0 Punkte mit einer SD von 4,5 auf, die männlichen Teilnehmer kamen im Test auf durchschnittliche Werte von 10,4 mit einer SD von 3,6. Nach vier bis sechs Wochen Psychotherapie besserten sich die gemessenen Angstbeschwerden auf 10,2 (SD 4,5) bei den Frauen und auf 7,8 (SD 3,1) bei den Männern und waren nun signifikant unterschiedlich ($p = 0,018$). Die Änderung der ängstlichen Symptomatik unterschied sich zwischen den Geschlechtern jedoch weiterhin nur leicht und ohne statistische Signifikanz (**Tabelle 11**). Insgesamt erbrachte ein t-Test für abhängige Stichproben den Nachweis über eine signifikante Symptomverbesserung in Bezug auf die

Ängstlichkeit bei 56 Patientinnen und Patienten mit vollständiger Psychometrie ($t(55) = -4,561, p < 0,001$). Cohen's d betrug $-0,61$.

Die erlebte Einsamkeit im Verlauf wurde mit der Einsamkeitsskala gemessen, es konnten 63 lückenlos ausgefüllte Fragebögen zu Beginn und 59 in der Zweibefragung ausgewertet werden. In der Einsamkeitsskala konnten Summenwerte zwischen 18 und 90 erreicht werden, höhere Werte sprachen für mehr erlebte Einsamkeit. Insgesamt erfuhren die Teilnehmenden eine signifikante Abnahme erlebter Einsamkeit über die Zeit um 3,4 Skaleneinheiten mit einer recht hohen SD von 11,3 ($t(57) = -2,266, p = 0,027$). Der Effekt war mit $d = -0,30$ moderat. Zwischen weiblichen und männlichen Testpersonen konnten nur geringe und insignifikante Unterschiede errechnet werden. Frauen waren in der Selbstauskunft mit einem mittleren Gesamtwert von 51,6 und einer SD von 12,4 zu Therapiebeginn etwas einsamer als nach der Behandlung mit im Mittel 47,8 und einer SD von 11,2. Männer gaben vergleichbare Werte an: 52,0 (SD 11,5) zum Zeitpunkt der Ersterhebung und 50,5 (SD 13,6) am Therapieende. Im Mittel verbesserte sich die angegebene Einsamkeit bei den Frauen um $-3,6$ (SD 9,0) Punkte, Männer waren um $-2,9$ (SD 15,1) Punkte weniger einsam – zu beachten ist jedoch die hohe Standardabweichung. Genaue Resultate und zuvor erläuterte Werte sind in **Tabelle 11** aufgeführt.

Tabelle 11: Resultate von HADS und Einsamkeitsskala im Geschlechtervergleich

		N	Gesamt- kohorte	Männlich	Weiblich	p-Wert
HADS- Depression	t ₀	63	11,8 ± 4,0	12,0 ± 3,7	11,8 ± 4,2	0,854
	t ₁	59	8,9 ± 5,0	7,1 ± 3,8	9,8 ± 5,4	0,045
	(t ₁ – t ₀)	56	-3,1 ± 4,3	-5,1 ± 2,6	-2,1 ± 4,6	0,003
HADS- Angst	t ₀	63	11,4 ± 4,2	10,4 ± 3,6	12,0 ± 4,8	0,167
	t ₁	59	9,3 ± 4,2	7,8 ± 3,1	10,2 ± 4,5	0,018
	(t ₁ – t ₀)	56	-2,3 ± 3,8	-2,9 ± 3,8	-2,0 ± 3,7	0,389
Einsamkeits- skala	t ₀	63	51,7 ± 12,0	52,0 ± 11,5	51,6 ± 12,4	0,890
	t ₁	59	48,8 ± 12,1	50,5 ± 13,6	47,8 ± 11,2	0,407
	(t ₁ – t ₀)	58	-3,4 ± 11,3	-2,9 ± 15,1	-3,6 ± 9,0	0,816

Angegeben sind die Summenscores für den HADS und die Einsamkeitsskala. t₀-Werte beziehen sich auf die Erhebung zu Beginn der psychotherapeutischen Behandlung, t₁-Werte auf die Daten am Therapie- und Studienende. (t₁ – t₀)-Werte zeigen die Differenz zwischen t₁- und t₀-Werten.

Die psychometrische Testung auf eine positive Typ-D-Persönlichkeitseigenschaft erfolgte mit der DS14, die am Studienbeginn 63 der 65 Teilnehmerinnen und Teilnehmer vollständig beantworteten. Der Cut-Off-Wert für ein auffälliges Persönlichkeitsmerkmal lag bei ≥ 10 , eine Typ-D-Persönlichkeit war dann vorliegend, wenn beide Subskalen gleichermaßen den Cut-Off-Wert erreichten. Zusätzlich wurden die kontinuierlichen Werte erfasst und evaluiert. Zwischen der weiblichen und der männlichen Gruppe ließen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen. 75% der Frauen und knapp 83% der Männer zeigten ein auffälliges Ergebnis in der Subskala Soziale Inhibition, der Mittelwert aller weiblichen Personen lag etwas niedriger als in der männlichen Gruppe (**Tabelle 12**). Negative Affektivität war mit 95% bei fast allen Frauen und damit insignifikant häufiger als bei den Männern mit 87% auffällig. Die Tendenz zur stärker ausgeprägten Negativen Affektivität bei den Frauen ließ sich etwas deutlicher im Vergleich der Mittelwerte erkennen: Während Frauen durchschnittliche Werte von 18,1 mit einer SD von 5,3 angaben, lagen die der Männer im Mittel bei 15,3 mit einer SD von 6,1. Die statistische Signifikanz blieb mit $p = 0,072$ jedoch aus. Verrechnete man beide Subskalen zum Typ-D-Muster, so fanden sich diesbezüglich Auffälligkeiten bei 29 der 41 Patientinnen (72,5%) und bei 17 von 24 männlichen Teilnehmern (73,9%) und damit nahezu gleich häufig in den Geschlechtergruppen.

Tabelle 12: Ergebnisse der Typ-D-Skala

		Gesamtkohorte	Männlich	Weiblich	p-Wert
N		63	23	40	
Soziale Inhibition	Positiv	49 (77,8)	19 (82,6)	30 (75)	0,484
	Score	15,3 \pm 7,1	16,2 \pm 6,9	14,7 \pm 7,2	0,433
Negative Affektivität	Positiv	58 (92,1)	20 (87)	38 (95)	0,255
	Score	17,1 \pm 5,7	15,3 \pm 6,1	18,1 \pm 5,3	0,072
Typ-D-Persönlichkeit	Positiv	46 (73)	17 (73,9)	29 (72,5)	0,903

Es sind auffällige Persönlichkeitseigenschaften (Positiv) mit Cut-Off-Wert ≥ 10 als Häufigkeiten und in Prozent [N (%)] angegeben sowie Mittelwerte mit Standardabweichung [Score \pm SD] dargestellt.

Die gleichfalls einmalig betrachtete Flourishing-Skala maß mittlere Werte für psychologische Ressourcen und Stärken mit möglichen Ergebnissen zwischen 8 und 56. Je höher der Wert, desto mehr subjektives psychologisches Wohlbefinden konnte der Person zugeschrieben werden. Im Patientenkollektiv wurden bei beiden Geschlechtern ähnliche Ergebnisse festgestellt: Weibliche Probanden gaben im Mittel Testwerte von 30,7 (SD 9,3) an, männliche Teilnehmer kamen auf einen durchschnittlichen Wert von 33,2 (SD 7,2). Alle Mittelwerte mit zugehörigen Standardabweichungen und p-Werten finden sich in **Tabelle 13**.

Tabelle 13: Resultate der Flourishing-Skala

N	Gesamtkohorte	Männlich	Weiblich	p-Wert
	65	24	41	
Flourishing-Skala	31,6 ± 8,6	33,2 ± 7,2	30,7 ± 9,3	0,263

Die Flourishing-Skala ermöglichte Ergebnisse zwischen 8 und 56. Aufgeführt sind die Mittelwerte mit Standardabweichung [Score ± SD].

Es wurden in einem nächsten Auswertungsschritt Korrelationsanalysen nach Pearson, bei denen die psychometrischen Messungen in Bezug zueinander gesetzt wurden, durchgeführt, um Zusammenhänge innerhalb der eingesetzten psychometrisch erfassten Konstrukte ausfindig zu machen. Diese ergaben zahlreiche signifikante Zusammenhänge. Im Folgenden herausgestellt wurden für diese Arbeit relevante Korrelationen zwischen HADS-Depression, HADS-Angst, Einsamkeitsskala, Sozialer Inhibition, Negativer Affektivität und Flourishing. Gerechnet wurde mit den kontinuierlichen Werten. Detaillierte Daten lassen sich in den **Tabellen 14 und 15** ablesen.

Ausgehend von den Resultaten des HADS-D-Fragebogens konnten Assoziationen mit dem Persönlichkeitsmerkmal Negative Affektivität ausgemacht werden: Mit einem Korrelationskoeffizienten r von 0,341 bei einem signifikanten p -Wert von 0,008 lag ein mittlerer positiver Zusammenhang zwischen depressiver Selbsteinschätzung und dem Score für eine negativ affektive Persönlichkeitseigenschaft vor. Soziale Inhibition verfehlte hingegen knapp eine signifikante Korrelation mit der HADS-Depressivität ($p = 0,055$). Die evaluierte HADS-Angst war assoziiert mit Werten beider Typ-D-Subskalen (**Tabelle 14**). Im Vergleich von Werten der Einsamkeitsskala mit solchen der Typ-D-Skala zeigte sich hinsichtlich der Negativen Affektivität mit $r = 0,495$ eine mittlere bis hohe Korrelation bei einer hohen Signifikanz von $p < 0,001$.

Tabelle 14: Korrelationen nach Pearson zwischen HADS, Einsamkeitsskala bzw. Flourishing und der Ausprägung von Negativer Affektivität und Sozialer Inhibition in der Ersterhebung

N = 60	HADS-Depression		HADS-Angst		Einsamkeitsskala		Flourishing	
	r	p-Wert	r	p-Wert	r	p-Wert	r	p-Wert
Negative Affektivität	0,341	0,008	0,459	< 0,001	0,495	< 0,001	-0,606	< 0,001
Soziale Inhibition	0,249	0,055	0,273	0,035	0,539	< 0,001	-0,629	< 0,001

Aufgeführt sind Zusammenhänge zwischen den kontinuierlichen Skalenwerten. Der Pearson-Korrelationskoeffizient wird mit „ r “ angegeben.

Auch bestanden Assoziationen zwischen der Ausprägung von Einsamkeit und der für Soziale Inhibition mit einem hohen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,539$ und $p < 0,001$. Das Flourishing war mit Skalenwerten beider Typ-D-Subskalen stark invers korreliert, und zwar hochsignifikant bei jeweils $p < 0,001$ und mit $r = -0,606$ für Negative Affektivität bzw. $r = -0,629$ für Soziale Inhibition.

In der Korrelationsanalyse von Depressivität und Einsamkeit zu Studienbeginn resultierte ein moderater positiver Zusammenhang ($r = 0,402$) bei hoher statistischer Signifikanz ($p = 0,001$). Zudem ergab sich, dass eine Abnahme der Depressionsschwere mit ebenso rückgängiger erlebter Einsamkeit einherging ($r = 0,460$, $p < 0,001$). Siehe dazu **Tabelle 15**. Schließlich zeigten sich Korrelationen inverser Richtung zwischen HADS-Depression zu beiden Zeitpunkten und dem Flourishing (**Tabelle 16**). Depressionswerte im Verlauf waren dagegen nicht mit dem Flourishing assoziiert ($N = 54$, $r = -0,150$, $p = 0,280$; nicht abgebildet).

Tabelle 15: Positive Assoziation zwischen evaluierter Depressivität und Einsamkeit

A

	HADS-Depression t_0		
	N	r	p-Wert
Einsamkeitsskala t_0	60	0,402	0,001

B

	HADS-Depression ($t_1 - t_0$)		
	N	r	p-Wert
Einsamkeitsskala ($t_1 - t_0$)	54	0,460	< 0,001

A: Korrelationen der Messungen zu Therapiebeginn (t_0). **B:** Zusammenhänge im Verlauf ($t_1 - t_0$).

Tabelle 16: Inverse Korrelationen zwischen HADS-Depression und Flourishing

	HADS-Depression					
	t_0			t_1		
	N	r	p-Wert	N	r	p-Wert
Flourishing	59	-0,511	< 0,001	57	-0,525	< 0,001

Nachfolgend wurden die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit vollständig beantwortetem HADS-D-Fragebogen (N = 56) anhand von Unterschieden in der Verlaufsveränderung depressiver Symptome mittels Mediansplit in zwei Gruppen geteilt. In Hinblick auf epidemiologische und klinische Parameter wurden diese verglichen und ausführlich in **Tabelle 17** beschrieben. Negative HADS-D-Werte repräsentierten die Abnahme der Symptomausprägung, positive Werte entsprechend eine Zunahme depressiver Beschwerden. Als unterhalb des Medians liegend sind im Folgenden solche Personen gemeint, die eine geringe Symptomänderung von ≤ 3 angaben, oberhalb des Medians befinden sich Patientinnen und Patienten mit deutlicher Symptomänderung um mehr als 3 Punkte im HADS-D.

30 Probandinnen und Probanden mit Werten unter dem Median hatten im Studienzeitraum eine Verschlechterung, keine Änderung oder nur eine geringe Verbesserung ihrer Depressivität in der Selbstauskunft des HADS-D erfahren (Minimum 5, Maximum -3, MW $0,0 \pm 2,2$). Die andere Gruppe mit 26 Patientinnen und Patienten gab am Therapieende einen um 4 bis 15 Punkte niedrigeren Summenscore an als zu Beginn und hatte damit eine deutliche Symptomverbesserung erlebt (MW $-6,8 \pm 3,0$). Es fanden sich hoch signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern, wobei 78,9% der Männer, aber nur 29,7% der Frauen eine Depressionsänderung über dem Median beschrieben ($p < 0,001$). Im Vergleich der Körpergröße zeigte sich ein signifikanter p-Wert von 0,039, deutliche Symptomverbesserungen waren dabei assoziiert mit einer größeren Körpergröße, analog zum höheren Männeranteil in dieser Gruppe. Das Körpergewicht wie auch der BMI waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich, auch wenn eine gewisse Tendenz hin zu höheren Werten in der Gruppe mit deutlich verbesserter HADS-D-Symptomatik zu erkennen war.

In Bezug auf laborchemisch ermittelte Parameter im Blut konnte ein mit $p = 0,009$ signifikanter Unterschied bei der Hb-Konzentration festgestellt werden. Im Mittel lag das Hb in der Gruppe mit geringer Symptomänderung bei 13,8 g/dl mit einer SD von 0,9, der durchschnittliche Hb-Wert in der Vergleichsgruppe betrug 14,6 g/dl mit einer SD von 1,3. Weiter auffällig waren signifikant höhere Werte der Transaminasen bei den Testpersonen mit Symptomverbesserung um mehr als drei Punkte. Für die ALT und AST wurden 26,9 U/l (SD 12,0) bzw. 24,0 U/l (SD 6,9) in der sich unter dem Median befindlichen Gruppe versus 49,9 U/l (SD 39,9) bzw. 37,9 U/l (SD 18,5) bei den Personen oberhalb des Medians gemessen und ein p-Wert von 0,008 bzw. 0,001 errechnet. Auch das gemessene Kreatinin ließ einen solchen Trend erkennen: Mit 0,75 mg/dl versus 0,93 mg/dl (SD 0,14 bzw. 0,33) waren die Werte bei den Patientinnen und Patienten mit deutlicher Symptomverbesserung höher und es zeigte sich eine statistische Signifikanz von $p = 0,016$. Anzumerken ist, dass die beschriebenen Unterschiede in der Laborchemie alle vereinbar waren mit der Geschlechterverteilung durch den Mediansplit. So ließen sich die jeweils höheren Werte stets der Gruppe über dem Mediancut und damit der Gruppe mit höherem Anteil an männlichen Probanden zuordnen. Bezüglich somatischer wie psychischer Vorerkrankungen konnten

keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Allerdings fiel auf, dass alle Männer mit stattgefundenem Myokardinfarkt über eine Verbesserung ihrer depressiven Beschwerden von mehr als 3 Punkten berichteten, keiner dieser Personen befand sich in der Gruppe unterhalb des Medians. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,056$) und vermutlich erneut darauf zurückzuführen, dass alle Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt männlichen Geschlechts waren.

Hinsichtlich der psychopathologischen Diagnosen ergaben sich keine signifikanten gruppenspezifischen Unterschiede. Am ehesten, allerdings nicht signifikant ($p = 0,085$), zeigte die Verteilung von mittelgradig ausgeprägten depressiven Episoden einen Trend zugunsten der Gruppe mit deutlicher Symptomverbesserung, leichte und schwere depressive Episoden fanden sich hingegen häufiger bei Testpersonen mit geringerer Symptomänderung. Die verordnete Medikation unterschied sich zwischen den dichotomisierten Teilnehmergruppen nicht. Der niedrigste p-Wert war mit Blick auf die Einnahme von Betablockern festzustellen, diese wurden öfter von Patientinnen und Patienten der Gruppe oberhalb des Medians eingenommen, doch auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,066$).

Tabelle 17: Charakterisierung des Patientenkollektivs nach Dichotomisierung in zwei Gruppen mit geringer versus deutlicher Symptomverbesserung in der HADS-Depression

	HADS-Depression ($t_1 - t_0$)		p-Wert
	Testpersonen mit geringer Symptomänderung	Testpersonen mit deutlicher Symptomverbesserung	
N	30	26	
Geschlecht			< 0,001
Männlich	4 (21,1)	15 (78,9)	
Weiblich	26 (70,3)	11 (29,7)	
Alter [Jahre]	38,4 ± 16,0	43,0 ± 16,5	0,295
Körpergröße [cm]	168,0 ± 9,0	173,8 ± 11,4	0,039
Körpergewicht [kg]	75,6 ± 23,3	85,0 ± 22,6	0,135
BMI [kg/m²]	26,8 ± 8,2	28,0 ± 6,4	0,546
Ehestatus			0,548
Ledig	16 (53,3)	11 (42,3)	
Verheiratet	7 (23,3)	8 (30,8)	
Geschieden	4 (13,3)	6 (23,1)	
Verwitwet	3 (10,0)	1 (3,8)	

	HADS-Depression ($t_1 - t_0$)		p-Wert
	Testpersonen mit geringer Symptomänderung	Testpersonen mit deutlicher Symptomverbesserung	
Hb [g/dl]	13,8 ± 0,9	14,6 ± 1,3	0,009
Leukozyten [$10^3/\mu\text{l}$]	6,63 ± 1,99	6,95 ± 1,55	0,500
Thrombozyten [$10^3/\mu\text{l}$]	276 ± 84	301 ± 107	0,335
ALT [U/l]	26,9 ± 12,0	49,9 ± 39,9	0,008
AST [U/l]	24,0 ± 6,9	37,9 ± 18,5	0,001
Kreatinin [mg/dl]	0,75 ± 0,14	0,93 ± 0,33	0,016
Diabetes mellitus	3 (10,0)	2 (7,7)	0,763
Myokardinfarkt	0	3 (11,5)	0,056
KHK	2 (40)	3 (11,5)	0,524
Niereninsuffizienz	0	2 (7,7)	0,122
Rauchen	10 (33,3)	10 (38,5)	0,690
Arterielle Hypertonie	9 (30,0)	9 (34,6)	0,712
Frühere Psychotherapie	20 (66,7)	14 (53,8)	0,327
Depressive Episode			0,085
Leicht	2 (6,7)	1 (3,8)	
Mittelgradig	13 (43,3)	20 (76,9)	
Schwer	11 (36,7)	4 (15,4)	
Panikstörung	5 (5,3)	8 (30,8)	0,213
Angststörung	0	2 (7,7)	0,122
Phobien	6 (20,0)	6 (23,1)	0,780
PTBS	2 (6,7)	1 (3,8)	0,640
Somatoforme Störung	11 (36,7)	8 (30,8)	0,642
Essstörung	3 (10,0)	3 (11,5)	0,853
Borderline-Syndrom	1 (3,3)	0	0,348
Benzodiazepine	0	2 (7,7)	0,122
Neuroleptika	5 (16,7)	6 (23,1)	0,547
Antidepressiva	21 (70,0)	14 (53,8)	0,213
Betablocker	5 (16,7)	10 (38,5)	0,066

	HADS-Depression ($t_1 - t_0$)		p-Wert
	Testpersonen mit geringer Symptomänderung	Testpersonen mit deutlicher Symptomverbesserung	
Antikoagulantien	4 (13,3)	3 (11,5)	0,839
ASS	2 (6,7)	5 (19,2)	0,156
Cortison	4 (13,3)	2 (7,7)	0,496
Antihypertensiva	10 (33,3)	7 (26,9)	0,603

Testpersonen mit geringer Symptomänderung gaben nach der Psychotherapie eine Punktabnahme im HADS-D von ≤ 3 Punkten an. Bei Patientinnen und Patienten mit deutlicher Verbesserung depressiver Symptome reduzierte sich der Score im Verlauf der Therapie um mehr als 3 Punkte.

Ob sich die anhand des Ansprechens auf eine antidepressive Psychotherapie dichotomisierten Teilnehmerinnen und Teilnehmer hinsichtlich anderer erhobener psychometrischer Parameter unterschieden, wurde in **Tabelle 18** und in **Abbildung 10** dargestellt. Vergleicht man hinsichtlich der ermittelten Werte für eine auffällige Typ-D-Eigenschaft und deren Subskalen, so ist festzustellen, dass Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit deutlicher Verbesserung ihrer Depressivität häufiger sozial inhibiert waren als Personen in der Vergleichsgruppe mit geringer Symptomänderung (92,0% vs. 66,7%, $p = 0,024$).

Tabelle 18: Vergleich hinsichtlich der Negativen Affektivität und Sozialen Inhibition zwischen Testpersonen mit wenig Ansprechen auf eine antidepressive Psychotherapie und solchen mit deutlicher Symptomverbesserung

		HADS-Depression ($t_1 - t_0$)		p-Wert
		Testpersonen mit geringer Symptomänderung	Testpersonen mit deutlicher Symptomverbesserung	
N		30	25	
Negative Affektivität	Positiv	28 (93,3)	22 (88,6)	0,493
	Score	18,2 \pm 5,7	16,1 \pm 5,8	0,185
Soziale Inhibition	Positiv	20 (66,7)	23 (92,0)	0,024
	Score	14,9 \pm 8,1	16,9 \pm 5,8	0,286
Typ D-Persönlichkeit	Positiv	20 (66,7)	20 (80,0)	0,269

Eine auffällige Soziale Inhibition war signifikant häufiger in der Gruppe mit deutlicher Besserung ihrer Depressionsbeschwerden um mehr als 3 Punkte in der HADS-Depression.

In Bezug auf das Einsamkeitserleben waren Unterschiede in der Verlaufsbeurteilung eruiert: Probandinnen und Probanden mit Depressionsverbesserung oberhalb des Medianwertes zeigten im Mittel auch deutlicher eine Abnahme der Einsamkeitsbeschwerden als in der Vergleichsgruppe, allerdings bei einer hohen SD ($-9,9 \pm 10,3$ vs. $-0,8 \pm 7,1$, $p < 0,001$). Auch die Verlaufsveränderung ängstlicher Symptomatik im HADS-A-Fragebogen verhielt sich ähnlich zu der Symptomveränderung depressiver Beschwerden. Solche Testpersonen, die wenig oder keine aus dem HADS-D hervorgehende Veränderung angaben, beschrieben ebenso geringe oder keine Veränderungen in ihrer Ängstlichkeit ($-0,47 \pm 2,9$); umgekehrt erfuhren Testpersonen mit einer deutlichen Verbesserung ihrer Depressivität mehr Linderung ihrer Angstsymptome ($-4,4 \pm 3,5$, $p < 0,001$). Die beschriebenen Subgruppenunterschiede zeigt **Abbildung 10**.

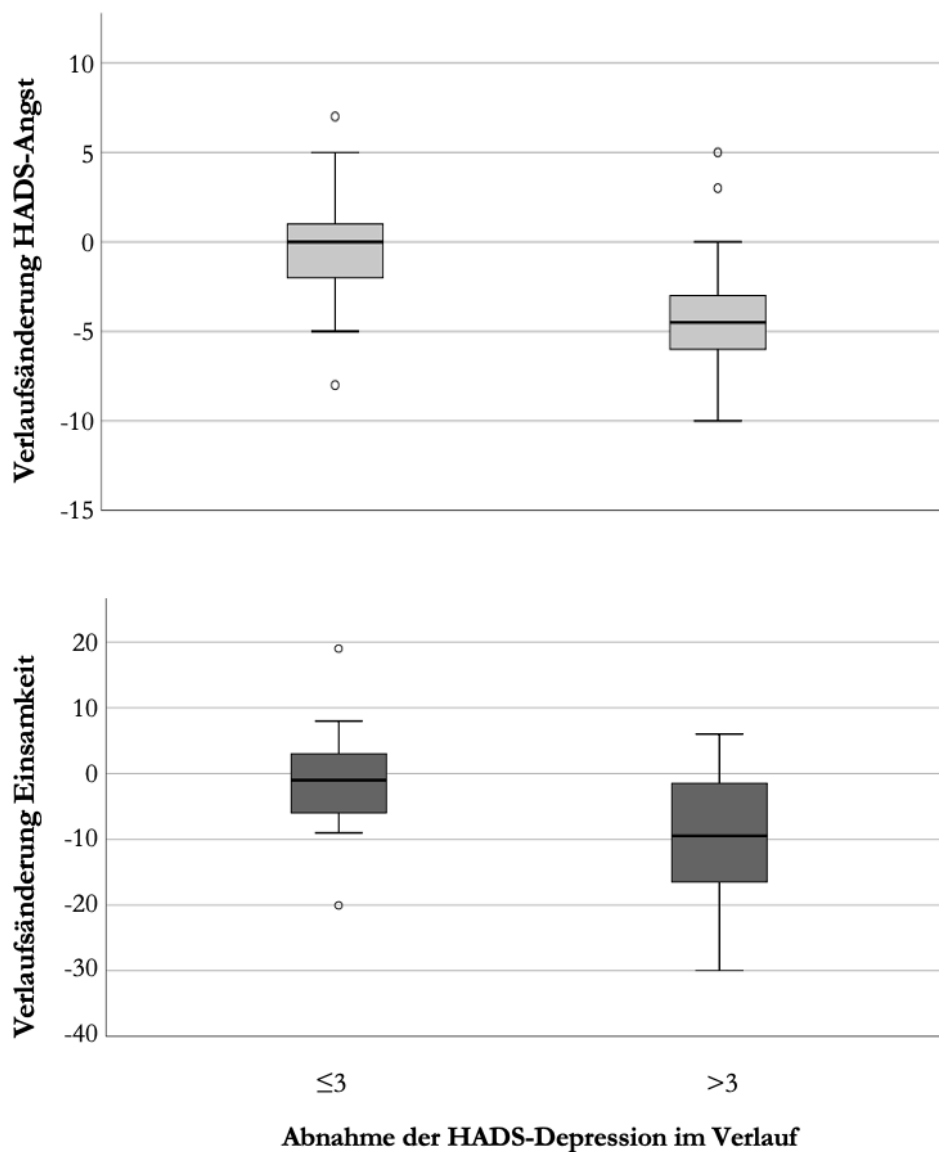


Abbildung 10: Eine deutliche Verbesserung von depressiven Beschwerden im Verlauf einer Psychotherapie ging einher mit abnehmender Angst und Einsamkeit. Die dargestellten Zusammenhänge waren statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

Mittels Kreuztabellen und dem unabhängigen t-Test wurde in einem nächsten Schritt der Datenauswertung überprüft, ob sich charakteristische Unterschiede zwischen Testpersonen mit und ohne auffällig getesteter Sozialer Inhibition errechnen ließen (**Tabelle 19**). Von 63 Patientinnen und Patienten, welche die Typ-D-Skala vollständig bearbeitet hatten, gaben 49 erhöhte Werte von mindestens 10 ($18,0 \pm 5,3$) an und wurden damit als auffällig sozial gehemmt eingestuft. Signifikante Gruppenunterschiede ergaben sich bezüglich des BMI mit $p = 0,049$, wobei die Soziale Inhibition mit geringerem BMI assoziiert war. Bei den laborchemisch bestimmten Blutparametern waren keine Unterschiede erkennbar. Während ein Diabetes mellitus häufiger bei den nicht sozial inhibierten Personen diagnostiziert war (28,6% vs. 2,0%, $p = 0,001$), fand sich eine arterielle Hypertonie mit 24,5% versus 16,3% und $p = 0,021$ signifikant häufiger bei Personen mit auffälligen Testergebnissen für Soziale Inhibition. Mit letzterem vereinbar war die häufigere Einnahme von Antihypertensiva bei den sozial gehemmten Patientinnen und Patienten (24,5% vs. 16,3%, $p = 0,021$). Die Prävalenz psychopathologischer Erkrankungen unterschied sich in den dichotomisierten Gruppen anhand der Sozialen Inhibition nicht signifikant. Hervorzuheben ist jedoch die Verteilung der Diagnose einer manifesten Depression: In der Gruppe mit auffällig getesteter Sozialer Inhibition fanden sich mehr mittelschwere (61,2% vs. 42,9%) sowie mehr schwere (28,6% vs. 21,4%) Depressionen im Vergleich zu den nicht sozial gehemmten Personen. Eine soziale Hemmung ging somit tendenziell mit einer höhergradigen depressiven Episode einher, wenn auch mit $p = 0,052$ knapp insignifikant.

Tabelle 19: Charakterisierung und Vergleich sozial gehemmter mit nicht sozial inhibierten Studienteilnehmenden in Bezug auf epidemiologische und klinische Aspekte

	Soziale Inhibition		p-Wert
	Testpersonen mit unauffälliger Persönlichkeitseigenschaft	Testpersonen mit auffälliger Persönlichkeitseigenschaft	
N	14	49	
Geschlecht			0,484
Männlich	4 (17,4)	19 (82,6)	
Weiblich	10 (25,0)	30 (75,0)	
Alter [Jahre]	40,9 ± 12,4	41,6 ± 17,2	0,900
Körpergröße [cm]	171,7 ± 10,6	170,7 ± 10,9	0,753
Körpergewicht [kg]	89,2 ± 29,1	76,3 ± 18,6	0,050
BMI [kg/m²]	30,1 ± 9,8	26,1 ± 5,4	0,049

	Soziale Inhibition		p-Wert
	Testpersonen mit unauffälliger Persönlichkeitseigenschaft	Testpersonen mit auffälliger Persönlichkeitseigenschaft	
Ehestatus			0,711
Ledig	6 (42,9)	23 (46,9)	
Verheiratet	4 (28,6)	12 (24,4)	
Geschieden	2 (14,3)	11 (22,4)	
Verwitwet	2 (14,3)	3 (6,1)	
Hb [g/dl]	13,89 ± 1,14	14,14 ± 1,13	0,477
Leukozyten [10³/μl]	6,88 ± 2,50	6,77 ± 1,53	0,882
Thrombozyten [10³/μl]	270 ± 74	289 ± 94	0,487
ALT [U/l]	38 ± 27	34 ± 29	0,618
AST [U/l]	35 ± 19	29 ± 13	0,156
Kreatinin [mg/dl]	0,82 ± 0,27	0,84 ± 0,23	0,764
Diabetes mellitus	4 (28,6)	1 (2,0)	0,001
Myokardinfarkt	1 (7,1)	3 (6,1)	0,890
Schlaganfall	0	2 (4,1)	0,442
KHK	2 (14,3)	4 (8,2)	0,491
Niereninsuffizienz	1 (7,1)	2 (4,1)	0,635
Rauchen	4 (28,6)	19 (38,8)	0,484
Arterielle Hypertonie	8 (16,3)	12 (24,5)	0,021
Frühere Psychotherapie	11 (78,6)	27 (55,1)	0,113
Benzodiazepine	0	2 (4,1)	0,442
Neuroleptika	3 (21,4)	9 (18,4)	0,797
Antidepressiva	9 (64,3)	31 (63,3)	0,944
Betablocker	5 (35,7)	12 (24,5)	0,404
Antikoagulantien	3 (21,4)	5 (10,2)	0,266
ASS	3 (21,4)	6 (12,2)	0,386
Cortison	2 (14,3)	4 (8,2)	0,491
Antihypertensiva	8 (16,3)	12 (24,5)	0,021

	Soziale Inhibition		p-Wert
	Testpersonen mit unauffälliger Persönlichkeitseigenschaft	Testpersonen mit auffälliger Persönlichkeitseigenschaft	
Depressive Episode	10 (71,4)	47 (95,9)	0,052
Leicht	1 (7,1)	3 (6,1)	
Mittelgradig	6 (42,9)	30 (61,2)	
Schwer	3 (21,4)	14 (28,6)	
Panikstörung	5 (35,7)	11 (22,4)	0,315
Angststörung	0	3 (6,1)	0,343
Phobien	1 (7,1)	11 (22,4)	0,198
PTBS	0	3 (6,1)	0,343
Somatoforme Störung	6 (42,9)	19 (38,8)	0,783
Essstörung	2 (14,3)	3 (6,1)	0,319
Borderline-Syndrom	0	1 (2,0)	0,590

Ein auffälliges Persönlichkeitsmerkmal bestand bei einem Score von ≥ 10 in der Skala Soziale Inhibition.

Es wurden des Weiteren die psychometrischen Ergebnisse von sozial gehemmten und nicht sozial inhibierten Patientinnen und Patienten verglichen. In der Subskala Negative Affektivität der Typ-D-Skala hatten sozial inhibierte Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer nicht signifikant häufiger auffällige Werte als in der Vergleichsgruppe, zeigten jedoch höhere Testsummenwerte mit statistischer Signifikanz von $p = 0,014$ ($18,0 \pm 5,6$ vs. $13,8 \pm 5,1$). Ein Typ-D-Muster, definiert als auffällige Negative Affektivität in Verbindung mit auffälliger Sozialer Inhibition (jeweils ≥ 10), lag bei 46 von 49 und damit bei der großen Mehrheit der sozial gehemmten Personen vor (**Abbildung 11**).

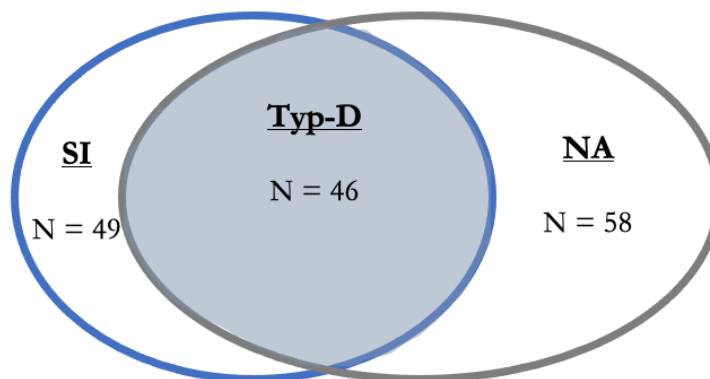


Abbildung 11: Häufigkeiten und Verteilung innerhalb der Typ-D-Skala. SI: Soziale Inhibition, Typ-D: auffällige Typ-D-Persönlichkeit, NA: Negative Affektivität

Hinsichtlich der Einsamkeit gaben Probandinnen und Probanden mit sozial gehemmter Persönlichkeit zu Studienbeginn signifikant höhere Werte an als Personen mit unauffälliger Sozialer Inhibition ($54,6 \pm 11,0$ vs. $41,6 \pm 9,8$, $p < 0,001$). Im Sinne einer Symptomverbesserung der erlebten Einsamkeit profitierten sozial inhierte Teilnehmerinnen und -teilnehmer über die Therapiezeit hinweg im Mittel mehr als nicht sozial inhierte Personen ($-5,1 \pm 10,1$ vs. $2,2 \pm 13,4$, $p = 0,033$). Die genannten Ergebnisse sind dargestellt in **Abbildung 12**. Keine Gruppenunterschiede zeigten sich bezüglich der HADS-Depression. Dagegen war eine auffällige Soziale Hemmung mit mehr HADS-Ängstlichkeit zu Beginn ($12,3 \pm 4,0$ vs. $8,1 \pm 3,5$, $p = 0,001$) sowie zum Ende der Studie ($10,0 \pm 4,2$ vs. $7,2 \pm 3,7$, $p = 0,030$), nicht jedoch in der Verlaufsänderung ($2,5 \pm 3,6$ vs. $1,1 \pm 4,1$, $p = 0,249$) assoziiert (**Abbildung 13**).

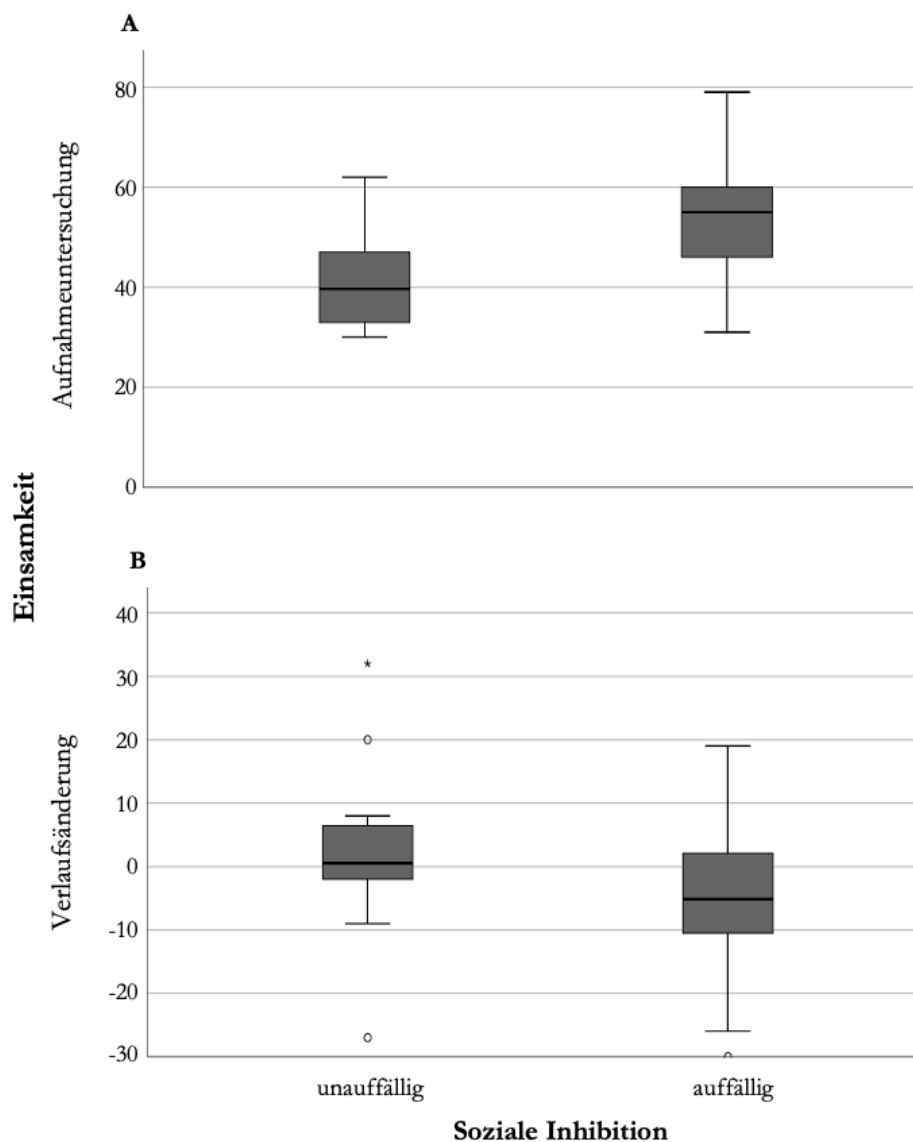


Abbildung 12: Sozial inhierte Patientinnen und Patienten mit signifikant höheren Einsamkeitssummenwerten zu Beginn der Studie (A) und signifikanter Verbesserung ihrer Einsamkeit im Verlauf (B). A: Mit $p < 0,001$ waren sozial inhierte Personen signifikant einsamer. B: Die Symptomatik der sozial inhierten Studienteilnehmenden dagegen war im Mittel eher rückläufig im Unterschied zur Vergleichsgruppe ($p = 0,033$).

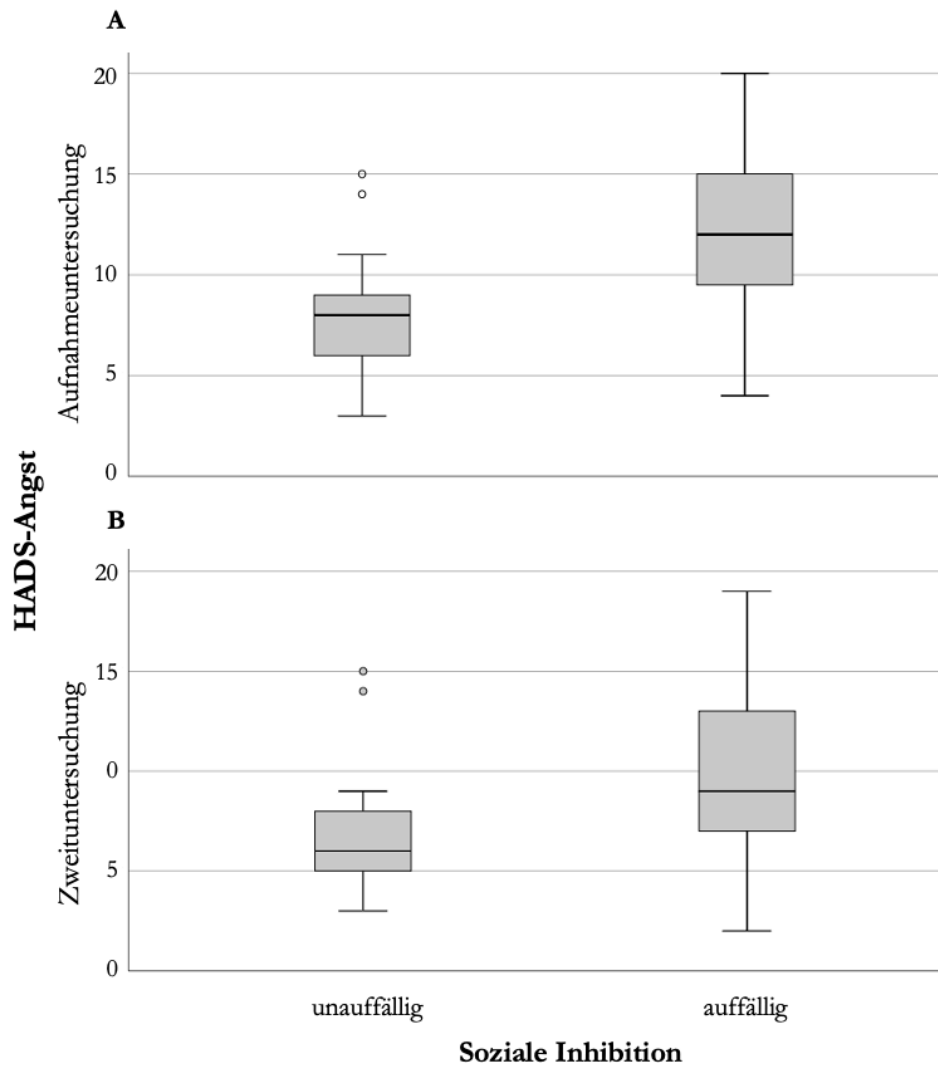


Abbildung 13: Soziale Inhibition ging einher mit höheren Angst-Scores in der Aufnahme (A) wie auch in der Zweituntersuchung (B). Der p-Wert für den Gruppenunterschied in **A** betrug $p = 0,001$, jener in **B** war mit $p = 0,030$ signifikant.

Die Subgruppenvergleiche zusammenfassend sahen wir einerseits einen höheren Männeranteil in der Gruppe mit deutlicher Verbesserung depressiver Symptome über den Studienzeitraum sowie einen Zusammenhang von Depressionsabnahme mit abnehmender Angst und rückgängiger Einsamkeit. Testpersonen mit einer Depressionsabnahme über dem Median waren zudem signifikant häufiger sozial inhibiert. Andererseits präsentierten die Teilnehmenden mit auffälliger Sozialer Inhibition höhere Scores für Negative Affektivität und zeigten in 93,9% der Fälle ein Typ-D-Muster. Sie waren zum Zeitpunkt der Aufnahme einsamer, doch erfuhren in der Verlaufsbeobachtung einen deutlichen Rückgang ihrer Einsamkeitsbeschwerden. Während sich sozial gehemmte Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Depressionsschwere zu keinem Zeitpunkt signifikant von der Vergleichsgruppe unterschieden, litten sie sowohl zum Beginn als auch am Ende der Psychotherapie an signifikant mehr Angst verglichen mit Personen ohne Soziale Inhibition.

3.3 Nachweis der stimulationsabhängigen Kernakkumulation von pSTAT3 und NF- κ B in PBMCs

In Vorbereitung auf die durchflusszytometrischen Analysen sollte zunächst die Stimulierbarkeit und die darauffolgende Translokation von phosphoryliertem STAT3 und freigesetztem NF- κ B in den Zellkern von PBMCs mithilfe eines Western-Blots nachgewiesen werden. Zuvor isolierte PBMC-Proben wurden mit IL-6, IFN γ , einer Kombination aus IL-6 und IFN γ oder mit LPS für 30 bzw. 60 min inkubiert, ein Kontrollansatz zum Vergleich wurde unbehandelt gelassen. Aus nukleären Zellextrakten aufgetrennte Proteine wurden mit Antikörpern gegen aktiviertes, phosphoryliertes STAT3 sowie gegen NF- κ B behandelt und im Western-Blot sichtbar gemacht. Die qualitativen Analysen zeigten ein deutlich erhöhtes Phosphorylierungsniveau für STAT3 nach Zytokinstimulation mit IL-6 und mit IL-6/IFN γ , das Signal nach Behandlung mit IFN γ sowie mit LPS unterschied sich im Vergleich mit den unstimulierten Proteinextrakten nicht wesentlich. NF- κ B war im Zellkern nach Inkubation mit IL-6 kaum verändert nachweisbar, nach der Stimulation mit IFN γ wie auch mit IL-6/IFN γ ließ sich ein deutlicheres Signal im Western-Blot erkennen. Die nukleäre Translokation von NF- κ B nach LPS-Stimulation war allerdings die am stärksten ausgeprägte (**Abbildung 14A**).

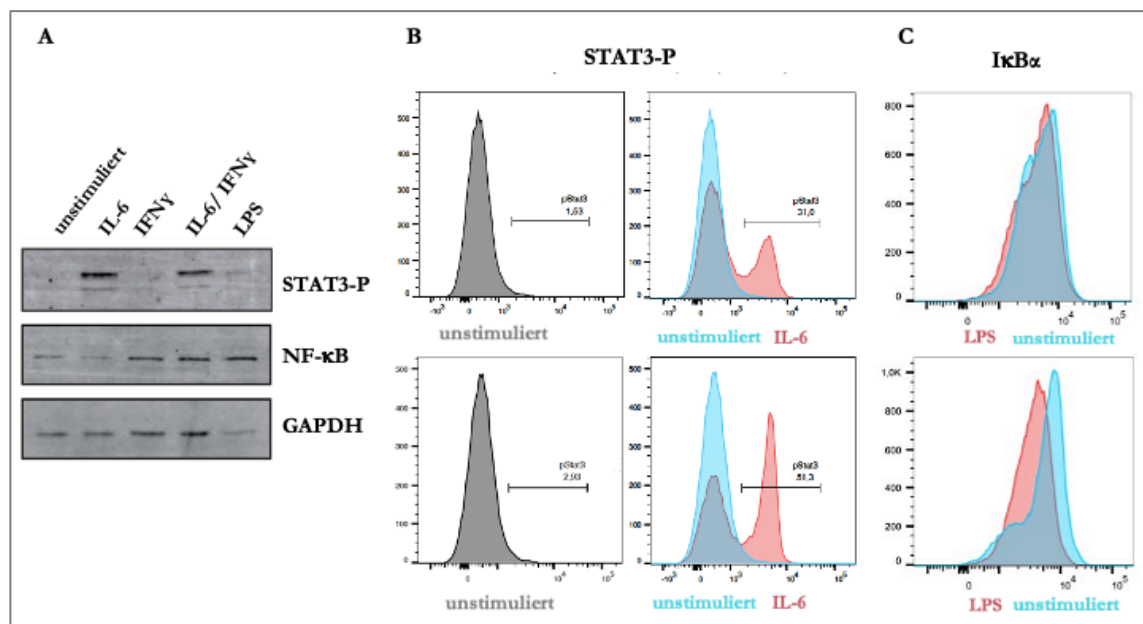


Abbildung 14: Tyrosinphosphorylierung von STAT3 sowie nukleäre Translokation von NF- κ B und Degradation von I κ B α in PBMCs nach Behandlung mit IL-6 bzw. LPS. **A:** Nukleäre Isolate von PBMCs waren entweder unstimuliert, behandelt mit 50 ng/ml IL-6, 5 ng/ml IFN γ , einer Kombination aus IL-6 und IFN γ oder mit 30 ng/ml LPS. Die Expression von pSTAT3, NF- κ B und GAPDH wurde im Western-Blot mit spezifischen Antikörpern getestet. **B und C:** Resultate der durchflusszytometrischen Analyse von PMBCs ohne (grau und blau) sowie nach Stimulation (rot) mit IL-6 für 30 min bzw. LPS für 60 min und gefärbt mit fluoreszierenden Antikörpern gegen pSTAT3 bzw. I κ B α .

Im Western-Blot wurden für pSTAT3 entsprechende Signale nach der Stimulation der Zellen mit 50 ng/ml IL-6 für 30 min erreicht, ebenso wie für die Aktivierung von NF- κ B nach Behandlung mit 30 ng/ml LPS für 60 min. Es konnte damit der Nachweis geführt werden, dass die genannten stimulationsbedingten Änderungen in PBMCs auftreten, was folglich auf durchflusszytometrische Untersuchungen übertragen wurde. So ist in **Abbildung 14B** anhand von FACS-Messungen der PBMCs zweier Testpersonen beispielhaft dargestellt, wie die relative Phosphorylierung und damit Aktivierung von STAT3 infolge einer Behandlung mit IL-6 intrazellulär zunimmt. Ein zuvor in FACS-Untersuchungen getesteter Antikörper gegen NF- κ B führte zu keinen aussagekräftigen Ergebnissen, sodass ein Fluoreszenz-Antikörper gegen I κ B α für die Versuche verwendet wurde. **Abbildung 14C** zeigt die Abnahme des bei der Hemmung von NF- κ B beteiligten I κ B α infolge der Stimulation mit LPS.

3.4 Durchflusszytometrische Resultate

Die Auswertung der FACS-Analysen zur Überprüfung der Degradation von I κ B α erfolgte, indem jeweils das mittlere Fluoreszenzsignal der unstimulierten und der mit LPS inkubierten Zellproben einer Testperson erfasst wurde. Die Differenz dieser beiden Werte spiegelte die Stimulierbarkeit der Zellen wider, wobei Werte mit negativen Vorzeichen als eine Abnahme von I κ B α und einer mutmaßlich damit verbundenen Freisetzung und nukleären Translokation von NF- κ B interpretiert wurden. Der **Tabelle 20** ist zu entnehmen, dass für geschlechterspezifische Unterschiede im t-Test für unabhängige Stichproben in Hinsicht auf I κ B α keine signifikanten p-Werte errechnet worden sind. Im Mittel wurde für die Gesamtkohorte mit 65 Patientinnen und Patienten zum Aufnahmezeitpunkt eine Fluoreszenzintensität der I κ B α -Antikörper von 3377 mit einer SD von 1299 gemessen. Wurden die PBMCs mit LPS (30 ng/ml für 60 min) behandelt, sanken die gemessenen Signale durchschnittlich um 357 (SD 808) auf 3020 mit einer SD von 1371. Bei Studienteilnehmerinnen lag der Unterschied zwischen unbehandelten und mit LPS stimulierten Zellen bei -409 (SD 665), Männer zeigten einen Differenzwert von -268 (SD 1018). Im gepaarten t-Test konnte eine signifikante Degradation von I κ B α in PBMCs durch LPS-Behandlung bestätigt werden ($t(64) = 3,559$, $p = 0,001$; $d = -0,44$). Untersuchungen der zum Studienende gewonnen mononukleären Zellen des peripheren Blutes ergaben mittlere I κ B α -Werte von 3223 mit einer SD von 965 über das gesamte evaluierte Studienkollektiv hinweg, bei Behandlung mit LPS nahm diese Zahl stimulationsbedingt um 349 (SD 740) ab. Die signifikante LPS-induzierte Abnahme von I κ B α konnte auch in dieser zweiten Messung mit dem t-Test für abhängige Stichproben ($t(59) = 3,647$, $p = 0,001$; $d = -0,47$) belegt werden.

In Bezug auf die Stimulierbarkeit resultierten durchschnittliche Änderungen über die Zeitdauer der Psychotherapie von lediglich -15 mit einer hohen SD von 932, die keine Signifikanz im t-Test für verbundene Stichproben erreichten ($t(59) = -0,364$, $p = 0,717$). Im Geschlechtervergleich zeigten Proben der Frauen Werte von 69 (SD 933), was einer geringen Stabilitätszunahme von $\text{IkB}\alpha$ entspräche, und die der Männer eine Zunahme der Degradierbarkeit über den Beobachtungszeitraum von -160 (SD 936). Bei einer hohen SD und einem p-Wert von 0,363 im t-Test konnten die Geschlechterunterschiede jedoch nicht als signifikant eingeordnet werden.

Tabelle 20: Ergebnisse durchflusszytometrischer Messungen von $\text{IkB}\alpha$

		Gesamtkohorte	Männlich	Weiblich	p-Wert
N (t_0)		65	24	41	
t_0	unstim.	3377 \pm 1299	3414 \pm 1336	3355 \pm 1294	0,863
	LPS	3020 \pm 1371	3145 \pm 1607	2947 \pm 1228	0,577
	Δ LPS	-357 \pm 808	-268 \pm 1018	-409 \pm 665	0,504
N (t_1)		60	22	38	
t_1	unstim.	3223 \pm 965	3115 \pm 1214	3285 \pm 797	0,515
	LPS	2874 \pm 986	2733 \pm 844	2956 \pm 1062	0,402
	Δ LPS	-349 \pm 740	-383 \pm 646	-329 \pm 798	0,790
($t_1 - t_0$)	unstim.	-149 \pm 1631	-263 \pm 1736	-84 \pm 1587	0,686
	LPS	-164 \pm 1635	-423 \pm 1825	-15 \pm 1521	0,356
	Δ LPS	-15 \pm 932	-160 \pm 936	69 \pm 933	0,363

Ergebnisse der Durchflusszytometrie von $\text{IkB}\alpha$ und dessen stimulationsbedingte Degradation in mononukleären Zellen zu Beginn der Studie (t_0), am Studienende (t_1) sowie in der Verlaufsveränderung ($t_1 - t_0$). Es ist die mittlere Fluoreszenzintensität von Antikörpern gegen $\text{IkB}\alpha$ angeführt. Die Bezeichnung Δ LPS gibt die Differenzwerte zwischen unstimulierten Zellen (unstim.) und solchen mit Stimulation (LPS) an, negative Werte weisen auf eine Abnahme und damit eine Degradation von $\text{IkB}\alpha$ hin.

In gleicher Weise wurde der Phosphorylierungsstatus von STAT3 in den mit IL-6 stimulierten PBMCs mittels Durchflusszytometrie bestimmt. Aus den Messungen hervorgegangene Histogramme wurden statistisch ausgewertet und mithilfe eines t-Tests für unabhängige Stichproben auf geschlechterspezifische Unterschiede geprüft. Detaillierte Daten sind in **Tabelle 21** festgehalten. In der Gesamtkohorte mit 65 Patientinnen und Patienten ergaben sich in mononukleären Blutzellen der Teilnehmerinnen und Teilnehmer zu Studienbeginn prozentuale pSTAT3-Werte von 10,8% mit einer SD von 5,3 und nach Stimulation mit IL-6

solche von 52,5% mit einer SD von 12,7. Damit resultierte eine stimulationsbedingte Zunahme der Tyrosinphosphorylierung von STAT3 um 41,7 Prozentpunkte (SD 11,7), die im gepaarten t-Test als signifikant berechnet werden konnte ($t(64) = 28,736$, $p < 0,001$; $d = 3,56$). Im Geschlechtervergleich zeigten sich nur geringfügige Unterschiede, die eine Signifikanz nicht erreichten. Männer wiesen zum Zeitpunkt der Aufnahme prozentuale pSTAT3-Werte von 10,1% mit einer SD von 5,7, Frauen dagegen von 11,2% mit einer SD von 5,0 auf. Nach der 30-minütigen IL-6-Behandlung stiegen die Werte auf 48,5% (SD 12,3) bzw. auf 54,8% (SD 12,5) und waren damit bei den weiblichen Teilnehmern knapp nicht-signifikant höher ($p = 0,054$). Das Phosphorylierungsniveau erhöhte sich durch die Zytokinbehandlung somit um 38,4% mit einer SD von 11,6 in der männlichen Gruppe, bei Frauen wurden Differenzwerte von 43,5% mit einer SD von 11,5 gemessen ($p = 0,090$).

Gleiche Messungen wurden an PBMCs der 60 evaluierten Patientinnen und Patienten am Studienende durchgeführt. Im Durchschnitt wurden für die Grundphosphorylierung Werte von 11,5% mit einer SD von 4,5 ermittelt, intersexuelle Unterschiede waren nicht festzustellen. Mit IL-6 inkubierte mononukleäre Zellen zeigten erneut, wie erwartet, deutlich höhere Signale des phosphorylierten STAT3-Proteins. In einem t-Test für verbundene Stichproben für alle Testpersonen mit $t(59) = 28,267$ und $p < 0,001$ bedeutete dies eine hoch signifikante Zunahme der prozentualen Phosphorylierung nach Stimulation, Cohen's d betrug 3,65. Jedoch waren bei den Männern signifikant niedrigere Messungen nach Zellstimulation im Vergleich mit den weiblichen Teilnehmern zu erkennen ($48,0 \pm 12,1\%$ vs. $55,6 \pm 9,3\%$, $p = 0,008$) und im Geschlechtervergleich war die Differenz aus unstimulierten und stimulierten Proben („Stimulierbarkeit“) mit 36,2% (SD 12,1) in der männlichen und 44,3% (SD 9,8) in der weiblichen Teilnehmergruppe ebenfalls signifikant unterschiedlich ($p = 0,007$).

Um Veränderungen in der Phosphorylierung von STAT3 in PBMCs über die Zeit der Therapie zu evaluieren, wurden durchflusszytometrisch erhobene Daten vom Studienbeginn mit den Ergebnissen am Studienende verrechnet. Es ergaben sich hierbei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten bei Männern und solchen bei Frauen. Im Mittel zeigte das Niveau der Grundphosphorylierung von STAT3 in der Gesamtkohorte eine Differenz über den Beobachtungszeitraum von -0,5% mit einer SD von 6,1. Es war damit am Ende der Therapie kaum niedriger als zu Beginn und ohne signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p = 0,610$). Hinsichtlich der Veränderung der Stimulierbarkeit über die Therapiezeit konnten bei männlichen Probanden am Studienende PBMCs um 3,1% (SD 8,0) stärker mit IL-6 stimuliert werden als zu Beginn der psychotherapeutischen Intervention, bei den Probandinnen war die Differenz der Stimulierbarkeit über die Studienzeit nicht signifikant geringer ausgeprägt ($-0,9 \pm 11,2\%$, $p = 0,749$). Insgesamt konnte im t-Test für abhängige Stichproben keine signifikante Änderung der Aktivierbarkeit von STAT3 über den Studienverlauf gemessen werden ($t(59) = -0,424$, $p = 0,673$).

Tabelle 21: FACS-Resultate aus den Messungen von phosphoryliertem STAT3

		Gesamtkohorte	Männlich	Weiblich	p-Wert
N (t₀)		65	24	41	
t₀	unstim.	10,8 ± 5,3	10,1 ± 5,7	11,2 ± 5,0	0,393
	IL-6	52,5 ± 12,7	48,5 ± 12,3	54,8 ± 12,5	0,054
	Δ IL-6	41,7 ± 11,7	38,4 ± 11,6	43,5 ± 11,5	0,090
N (t₁)		60	22	38	
t₁	unstim.	11,5 ± 4,5	11,7 ± 5,2	11,3 ± 4,1	0,715
	IL-6	52,8 ± 11,0	48,0 ± 12,1	55,6 ± 9,3	0,008
	Δ IL-6	41,4 ± 11,3	36,2 ± 12,1	44,3 ± 9,8	0,007
(t₁ - t₀)	unstim.	-0,5 ± 6,1	-1,1 ± 7,5	-0,1 ± 5,2	0,610
	IL-6	0,1 ± 10,9	2,0 ± 7,6	-1,0 ± 12,4	0,243
	Δ IL-6	0,6 ± 10,3	3,1 ± 8,0	-0,9 ± 11,2	0,749

Aufgeführt ist der prozentuale Phosphorylierungsstatus mit Standardabweichung für Messungen ohne Stimulation (unstim.), nach Inkubation mit Interleukin-6 (IL-6) sowie die sich aus der Differenz ergebene Stimulierbarkeit (Δ) zum Studienbeginn (t₀), am Ende der Therapie (t₁) und als Verlaufsänderung (t₁ - t₀).

Hinweise auf eine gegensätzliche Dynamik von I κ B α und pSTAT3 in unstimulierten Zellproben ergaben Korrelationsrechnungen nach Pearson, wie in **Tabelle 22** dargestellt. Es korrelierten invers die Grundphosphorylierung von STAT3 mit der Grundexpression von I κ B α jeweils in der Verlaufsänderung ($r = -0,260$, $p = 0,044$). Folglich waren in unstimulierten PBMCs sinkende pSTAT3-Werte assoziiert mit der ansteigenden Expression von I κ B α über die Zeit. Eine im Verlauf steigende Grundphosphorylierung von STAT3 sprach dagegen für eine abnehmende spontane Expression von I κ B α . Andere Assoziationen zwischen den beiden Transkriptionsfaktoren und deren Aktivierbarkeit blieben insignifikant (Daten nicht gezeigt).

Tabelle 22: Die Verlaufsänderung der spontanen Expression von I κ B α war in Pearson-Korrelationsanalysen invers assoziiert mit der Grundaktivität von pSTAT3 im Studienverlauf

	pSTAT3 unstim. (t ₁ - t ₀)		
	N	r	p-Wert
IκBα unstim. (t₁ - t₀)	60	-0,260	0,044

3.5 Zytokinmessungen

Die Zytokine TNF α und IL-6 sowie IL-10 wurden mithilfe von ELISA-Analysen in Patientenseren quantitativ bestimmt. Für IL-6 und TNF α konnten Werte sowohl in der Anfangsevaluation wie auch zum Studienende ermittelt werden. Aufgrund unzureichenden Probenmaterials musste auf die Zweitbestimmung von IL-10 verzichtet werden, hier liegen lediglich Daten der Ersterhebung vor. In **Tabelle 23** sind Messwerte der Gesamtkohorte sowie im Geschlechtervergleich nach Anwendung des t-Tests für unabhängige Stichproben aufgeführt. Signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen wurden nicht gesehen. Hinsichtlich der TNF α -Daten errechnete sich für alle Probanden ein mittlerer Wert von 104 pg/ml mit einer hohen SD von 190 zu Beginn der Studie. Am Follow-Up-Termin wurde ein TNF α von 10 pg/ml mit einer SD von 18 gemessen. Im Mittel reduzierte sich der Zytokinwert somit deutlich um -86 pg/ml mit einer SD von 166 und war im t-Test für gepaarte Stichproben signifikant niedriger nach der interventionellen Psychotherapie ($t(59) = 5,175$, $p < 0,001$). Cohen's d beschrieb einen starken Effekt ($d = -0,67$). Auch die für IL-6 ermittelten Daten ließen ein Absinken der Ausgangswerte im Verlauf der Psychotherapie erkennen. Die mittleren IL-6-Werte sanken von 20 pg/ml mit einer SD von 26 auf 10 pg/ml mit einer SD von 25, was einer mittleren Abnahme von -10 pg/ml (SD 17) entsprach. Wenn auch auf den ersten Blick nicht so eindrücklich wie bei TNF α , so zeigte IL-6 bei näherer Untersuchung im gepaarten t-Test signifikant niedrigere Werte am Studienende ($t(59) = 6,991$, $p < 0,001$) mit einer hohen Effektstärke von $d = -0,90$. Die Verlaufsmessungen sind in **Abbildung 15** visualisiert. Die ELISA-Testung von IL-10 im Serum bei Studieneinschluss ergab ein Mittel von 15 pg/ml (SD 69). Es konnte kein geschlechterspezifische Unterschied festgestellt werden, die Signifikanz lag bei $p = 0,223$. Während Männer einen IL-10-Mittelwert von 34 pg/ml mit einer hohen SD von 113 aufwiesen, wurde bei den Teilnehmerinnen ein mit 5 pg/ml und SD von 3 viel niedrigerer Wert gemessen.

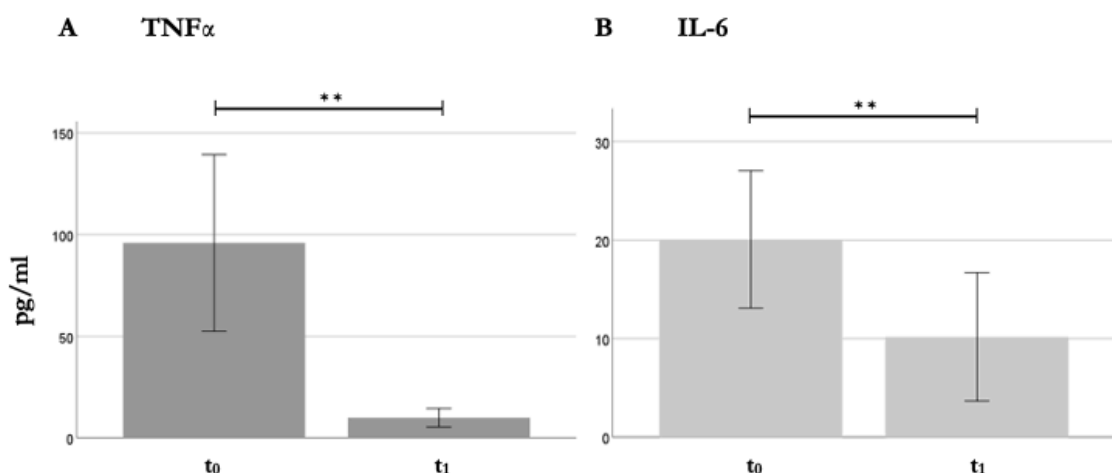


Abbildung 15: Verlaufsmessungen von TNF α und IL-6 im Serum. Mit $p < 0,001$ war die Abnahme der im Blut zirkulierenden Zytokine TNF α und IL-6 hoch signifikant.

Tabelle 23: Zytokinmessungen mittels ELISA im Verlauf einer Psychotherapie in der Gesamtkohorte und im Geschlechtervergleich

		Gesamtkohorte	Männlich	Weiblich	p-Wert
N	(t₀)	65	24	41	
N	(t₁)	60	22	38	
TNFα	t₀	104 \pm 190	119 \pm 208	95 \pm 180	0,637
	t₁	10 \pm 18	8 \pm 8	11 \pm 21	0,355
	(t₁ – t₀)	-86 \pm 166	-81 \pm 131	-89 \pm 185	0,863
IL-6	t₀	20 \pm 26	26 \pm 26	16 \pm 26	0,161
	t₁	10 \pm 25	14 \pm 33	8 \pm 19	0,317
	(t₁ – t₀)	-10 \pm 17	-12 \pm 22	-9 \pm 14	0,503
IL-10	t₀	15 \pm 69	34 \pm 113	5 \pm 3	0,223

Angegeben sind die Zytokinwerte in pg/ml mit Standardabweichung.

Ob im peripheren Blut zirkulierende Zytokine im Zusammenhang mit psychometrischen Daten im Verlauf einer Psychotherapie standen, wurde in Korrelationsanalysen erörtert. Dazu wurden alle erhobenen Zytokinwerte sowie jedes psychometrische Testergebnis in die Rechnungen integriert. Aufgrund fehlender Normalverteilung wurden die Werte der Zytokinmessungen zunächst logarithmiert.

Negativ assoziiert waren das IL-10 in der Erstuntersuchung und eine stärker ausgeprägte Negative Affektivität ($r = -0,325$, $p = 0,009$). Mit Bezug auf die IL-6- und TNF α -Messungen konnten unerwartet keine signifikanten Assoziationen errechnet werden. Weder zum Studienbeginn noch am Therapieende oder im Verlauf zeigten sich in dieser Studie Zusammenhänge zwischen IL-6 und TNF α und den psychometrisch erhobenen Parametern.

3.6 Zusammenhänge von Zytokinkonzentrationen mit durchflusszytometrischen Daten von I κ B α und pSTAT3 im Studienverlauf

Es folgten Korrelationsberechnungen zwischen den gemessenen Zytokinspiegeln im Serum und den Ergebnissen aus den FACS-Analysen. Assoziationen konnten lediglich zwischen Zytokinen und I κ B α -Daten gesehen werden. Durch Logarithmierung wurde eingangs eine Normalverteilung der durchflusszytometrischen I κ B α -Daten generiert und so Ausreißer bereinigt und eine schiefe Verteilung verhindert. Die am Studienbeginn erhobenen IL-10- sowie IL-6-Messungen waren signifikant assoziiert mit einer höheren Stabilität des I κ B α -Komplexes nach LPS-Stimulation am selben Zeitpunkt ($r = 0,262$, $p = 0,035$ bzw. $r = 0,254$,

$p = 0,041$). Bei Probandinnen und Probanden mit höheren IL-10- bzw. IL-6-Spiegeln im Blut zeigte I κ B α nach LPS-Inkubation also weniger Degradation. In PBMCs von Personen mit niedrigeren Zytokinleveln dagegen ließ sich eine stärker ausgeprägte Stimulierbarkeit durch LPS und damit ein stärkerer I κ B α -Abbau erkennen (**Tabelle 24**).

Tabelle 24: IL-10 und IL-6 korrelieren mit der Stabilität von I κ B α zu Beginn der Studie

	IL-10 (t_0)			IL-6 (t_0)		
	N	r	p-Wert	N	r	p-Wert
I κ B α (Δ LPS), t_0	65	0,262	0,035	65	0,254	0,041

In Hinsicht auf TNF α im Serum fand sich über alle Berechnungen hinweg lediglich ein zeitübergreifender Zusammenhang, nämlich dass die stimulationsbedingte Degradation von I κ B α zu Beginn der Psychotherapie mit einem geringeren Serumwert für TNF α in der Zweiterhebung verbunden war ($r = 0,275$, $p = 0,034$) (**Tabelle 25**).

Tabelle 25: Initiale Stabilität von I κ B α in Assoziation mit TNF α in der Zweituntersuchung

	TNF α (t_1)		
	N	r	p-Wert
I κ B α (Δ LPS), t_0	60	0,275	0,034

Wurden die in ELISA-Tests ermittelten Zytokinpiegel und die durchflusszytometrischen Bestimmungen von pSTAT3 mittels Korrelationsanalysen nach Pearson überprüft, so errechneten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen IL-6, IL-10 oder TNF α und der STAT3-Phosphorylierung nach IL-6-Inkubation zum Beginn und Ende oder im Verlauf der Psychotherapie.

3.7 Korrelationen von psychometrischen Daten mit Ergebnissen der Durchflusszytometrie

3.7.1 Depressive Symptomatik und Degradation von I κ B α

Um zu erörtern, ob im untersuchten Patientenkollektiv Assoziationen zwischen depressiver Symptomatik oder Negativer Affektivität und der I κ B α -Degradation bestanden, wurden Pearson-Korrelationsanalysen durchgeführt. Zusammenhänge sind in **Tabelle 26** aufge-

führt, in den **Abbildungen 16 und 17** dargestellt sowie im Folgenden erläutert. In den Berechnungen ergab sich kein Zusammenhang zwischen initialer Depressionsschwere und LPS-abhängiger IκBα-Degradation am selben Erhebungszeitpunkt ($p = 0,252$). Jedoch ließ sich zeigen, dass höhere Depressionswerte in der Eingangsuntersuchung mit weniger stimulationsbedingter IκBα-Degradation, also mehr Stabilität von IκBα, in der Zweiterhebung einhergingen ($N = 56$, $r = 0,374$, $p = 0,004$). Mit anfänglich geringerer Ausprägung der depressiven Symptomatik indes wurde IκBα nach Stimulation im Follow-Up vermehrt in PMBCs abgebaut, was wiederum vereinbar wäre mit einer höheren Stimulierbarkeit im NF-κB-Signalweg am Therapieende (**Abbildung 16**). Mit $p = 0,053$ nur knapp nicht signifikant präsentierte sich ein inverser Zusammenhang zwischen der LPS-abhängigen Degradation von IκBα zu Studienbeginn und der Verbesserung depressiver Selbsteinschätzung über den Zeitraum der Psychotherapie hinweg ($N = 56$, $r = -0,259$). Dabei war ein stabilerer IκBα-Komplex in der Erstuntersuchung verbunden mit einer stärkeren Abnahme der HADS-D-Werte und damit einer Verbesserung der depressiven Symptomatik (**Tabelle 26, Abbildung 17A**). Auch die am Studienende gemessene stimulationsbedingte Degradation von IκBα war mit der Verlaufsänderung depressiver Beschwerden invers assoziiert (**Tabelle 26, Abbildung 17B**). Mit einer Verbesserung der depressiven Symptome sank die Stimulierbarkeit im NF-κB-Signalweg bzw. die Stabilität von IκBα erhöhte sich. Diese Assoziation war mit $p = 0,011$ statistisch signifikant ($N = 56$, $r = -0,338$).

Tabelle 26: HADS-Depression zum Studieneinschluss bzw. im Verlauf und die Stabilität von IκBα zu Therapiebeginn bzw. -ende in der Korrelationsanalyse

		Stabilität von IκBα (Δ LPS)					
		t ₀			t ₁		
		N	r	p-Wert	N	r	p-Wert
HADS-Depression	t ₀	61	0,149	0,252	57	0,374	0,004
	(t ₁ – t ₀)	56	-0,259	0,053	56	-0,338	0,011

Signifikant assoziiert mit der HADS-Depression in der Aufnahmeuntersuchung (t₀) sowie mit einer über die Studienzeit abnehmenden depressiven Symptomatik (t₁ – t₀) war die stimulationsabhängige Stabilität von IκBα (Δ LPS), und damit eine weniger ausgeprägte Degradation dieses NF-κB-hemmenden Komplexes, nach der Therapie (t₁).

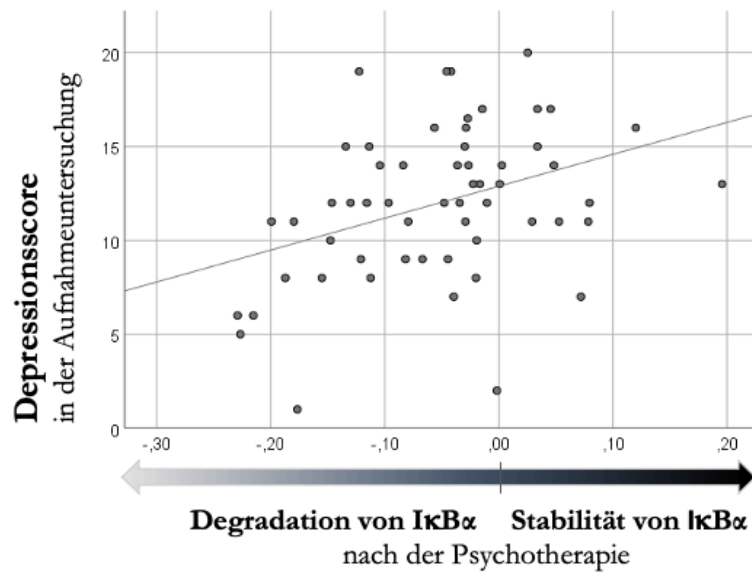


Abbildung 16: HADS-Depressionsscore der Eingangsuntersuchung in Beziehung mit der stimulationsinduzierten Degradation von IκBα in der Zweiterhebung. Negative IκBα-Werte spiegeln die stimulationsbedingte Degradation von IκBα wider.

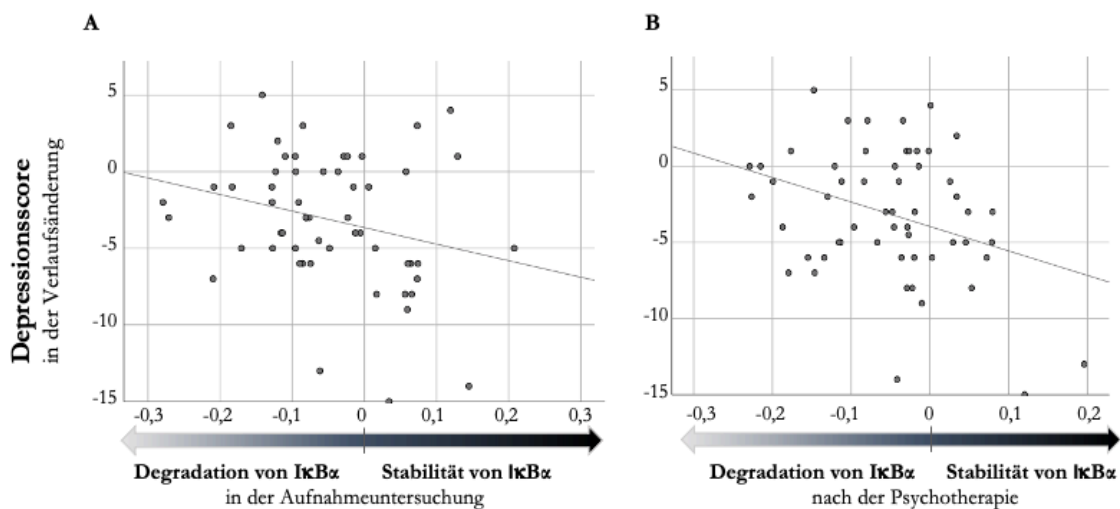


Abbildung 17: Die Änderung des HADS-Depressionsscores über den Beobachtungszeitraum ist invers korreliert mit der Stabilität des IκBα-Komplexes in der Eingangsuntersuchung (A) sowie am Therapieende (B). Negative Werte auf der Ordinate weisen auf verbesserte Depressionssymptomatik über den Studienverlauf hin, während positive Werte auf der Abszisse eine höhere Stabilität von IκBα anzeigen. Mit $p = 0,053$ verfehlte die Korrelation in A eine Signifikanz sehr knapp, B zeigt dagegen einen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,011$).

Aufgrund der oben dargestellten signifikanten Zusammenhänge von initialer Depression und Änderungen der Depressionsschwere mit den gemessenen $\text{IKB}\alpha$ -Werten bei der Zweituntersuchung wurden in einem weiteren methodischen Ansatz Quartileinteilungen auf Basis der Messungen der stimulationsbedingten Degradation von $\text{IKB}\alpha$ am Therapieende vorgenommen und auf Gruppenunterschiede hinsichtlich klinisch-epidemiologischer Daten untersucht. Es wurden dabei lediglich signifikante Unterschiede bezüglich der Einnahme von Antihypertensiva errechnet. Demnach nahmen Personen der Gruppe mit der am stärksten ausgeprägten Stimulierbarkeit des $\text{IKB}\alpha$ -Abbaus durch LPS häufig Medikamente gegen eine arterielle Hypertonie ein ($p = 0,031$). Wegen des fehlenden informativen Mehrwertes wurde an dieser Stelle auf die Darstellung der vollständigen Ergebnistabelle verzichtet.

3.7.1.1 Negative Affektivität und $\text{IKB}\alpha$ ohne signifikante Relation

Die mit dem HADS-Fragebogen eingeschätzte Depressivität war in Berechnungen korreliert mit der Typ-D-Subskala Negative Affektivität (**Tabelle 14**). Sämtliche Korrelationsrechnungen zwischen den in der Durchflusszytometrie erhobenen Daten von $\text{IKB}\alpha$ und Resultaten der Negativen Affektivität stellten sich jedoch als insignifikant heraus. So war die $\text{IKB}\alpha$ -Degradation sowohl bei unstimulierten als auch bei den mit LPS behandelten Zellproben zu Beginn der Beobachtungszeit nicht mit den Scores der Negativen Affektivität assoziiert ($p = 0,271$ bzw. $p = 0,941$). Die Stimulierbarkeit von $\text{IKB}\alpha$ zu Studieneinschluss verfehlte mit $p = 0,070$ knapp einen signifikanten Zusammenhang mit dem Persönlichkeitsmerkmal. Am Therapieende standen weder $\text{IKB}\alpha$ -Werte von unstimulierten oder stimulierten PBMCs ($p = 0,452$ bzw. $p = 0,982$), noch die Differenzwerte ($p = 0,310$) mit der Negativen Affektivität in Verbindung. Die Änderung der Stimulierbarkeit im Verlauf der Psychotherapie blieb ebenso ohne Signifikanz ($p = 0,425$).

3.7.2 STAT3-Phosphorylierung und Soziale Inhibition, Typ-D-Persönlichkeit, Einsamkeit sowie Flourishing

Mithilfe bivariater Korrelationsanalysen nach Pearson wurde auf signifikante Zusammenhänge zwischen den ermittelten pSTAT3-Werten und den psychometrischen Daten geprüft. Es wurden kontinuierliche Daten verwendet, lediglich bei Korrelationsberechnungen für die Typ-D-Persönlichkeit wurde aufgrund der Ordinalskalierung ein Eta-Koeffizient errechnet. Signifikante Assoziationen waren zu ermitteln zwischen pSTAT3 einerseits und der Sozialen Inhibition wie auch der Typ-D-Persönlichkeit andererseits, keine Zusammenhänge zeigten sich mit der Negativen Affektivität oder der HADS-Psychometrie. Weitere signifikante Korrelationen ergaben sich bei Berechnungen mit der Einsamkeitsskala und der Flourishing-Skala. Einen Überblick signifikanter Ergebnisse geben die **Tabellen 27 – 29**. Im Folgenden werden die Resultate weiter erläutert und in den **Abbildungen 18 – 21** graphisch dargestellt.

3.7.2.1 Soziale Inhibition und Typ-D-Persönlichkeit

Positiv korrelierten die Grundphosphorylierung von STAT3 und die Soziale Inhibition in der Erhebung zu Studienbeginn, wie in **Tabelle 27** aufgeführt und in **Abbildung 18** als Punktwolke dargestellt. Bei 63 berücksichtigten Wertepaaren und einem Korrelationskoeffizienten r von 0,287 ließ sich ein mittelstarker Zusammenhang erkennen; dieser war statistisch signifikant ($p = 0,023$).

Tabelle 27: Phosphorylierungsstatus von STAT3 in Korrelation mit Sozialer Inhibition und Typ-D-Persönlichkeit

		Soziale Inhibition			Typ-D-Persönlichkeit		
		N	Pearson-Korrelation r	p-Wert	N	Eta-Koeffizient r	p-Wert
pSTAT3	t_0 unstim.	63	0,287	0,023	63	0,195	0,126
	Δ IL-6		-0,295	0,019		-0,294	0,019
	$(t_1 - t_0)$ Δ IL-6	59	0,388	0,002	59	0,288	0,027

Es fanden sich signifikante Relationen zwischen pSTAT3 in unstimulierten Zellproben (unstim.) am Studienbeginn (t_0) mit der Sozialen Inhibition. Zudem aufgeführt sind Korrelationen der Stimulierbarkeit von STAT3 (Δ IL-6) in der Eingangsuntersuchung wie auch im Studienverlauf ($t_1 - t_0$) mit Sozialer Inhibition und dem Typ-D-Muster.

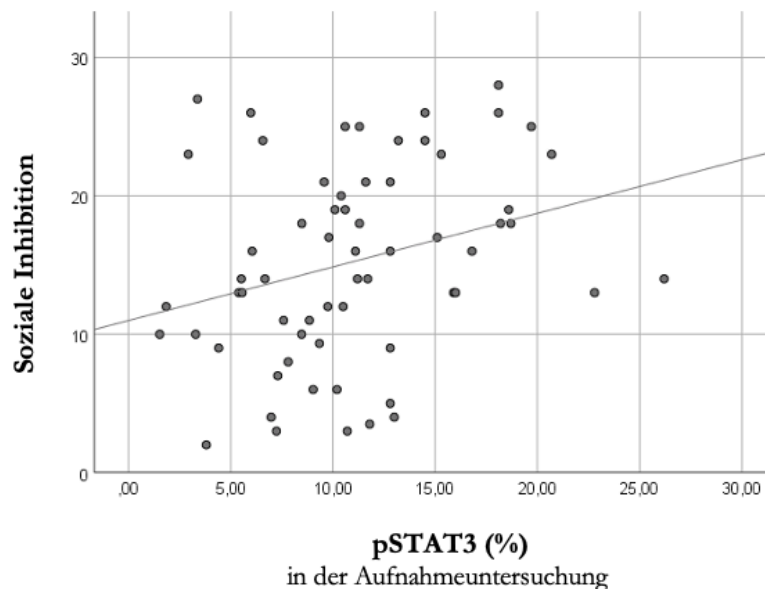


Abbildung 18: Positive Assoziation der Grundphosphorylierung von STAT3 mit der Sozialen Inhibition am Therapiebeginn. (N = 63, $r = 0,287$, $p = 0,023$)

Wurde in der Eingangsuntersuchung betrachtet, wie stark sich STAT3 in PBMCs der Teilnehmenden mit IL-6 stimulieren ließ, und wurden diese Beobachtungen in Korrelation mit den kontinuierlichen Werten der Sozialen Inhibition gesetzt, so ließ sich ein mittelstarker Zusammenhang in negative Richtung erkennen ($N = 63$, $r = -0,295$, $p = 0,019$). PBMCs von stärker sozial inhibierten Depressiven wiesen entsprechend eine geringere Stimulierbarkeit auf (**Abbildung 19A**). Im zeitlichen Verlauf ergab sich bezüglich der Änderung der Stimulierbarkeit eine positive Assoziation mit der Sozialen Inhibition in der Selbsteinschätzung, wie im Streudiagramm in **Abbildung 19B** visualisiert. Aus 59 vollständigen Wertepaaren errechnete sich ein Pearson-Korrelationskoeffizient von $r = 0,388$ bei hochsignifikantem p-Wert von 0,002. Eine ausgeprägte soziale Hemmung ging dabei einher mit einer zunehmenden Stimulierbarkeit über den Therapieverlauf hinweg. Andersherum hatten weniger sozial inhibierte Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wenig Änderung in ihrer STAT3-Stimulierbarkeit oder aber eine Abnahme der STAT3-Phosphorylierung durch IL-6 im Follow-Up.

Eine auffällige Typ-D-Persönlichkeit, die definitionsgemäß bei gleichzeitigem Vorliegen von Sozialer Inhibition und Negativer Affektivität besteht, wies ähnliche Assoziationen mit pSTAT3 auf wie die isoliert betrachtete Soziale Inhibition (**Tabelle 27**). So war ein Typ-D-Muster ebenfalls assoziiert mit einer geringeren Stimulierbarkeit von STAT3 zu Therapiebeginn ($N = 63$, $r = -0,294$, $p = 0,019$) (**Abbildung 20A**). Auch hinsichtlich der Änderung der Stimulierbarkeit über den Zeitraum der Psychotherapie in Relation mit einem Typ-D-Persönlichkeitsmuster konnte mit $p = 0,027$ eine signifikante Korrelation festgestellt werden ($N = 59$, $r = 0,288$). Patientinnen und Patienten mit unauffälligem Testergebnis wiesen dabei eher eine stärkere Stimulierbarkeit von STAT3-Proteinen zu Beginn auf, ein positives Typ-D-Muster war mit wenig Änderung bzw. höherer Stimulierbarkeit am Studienende assoziiert (**Abbildung 20B**). Ein signifikanter Zusammenhang der Grundphosphorylierung von STAT3 am Studienbeginn dagegen war lediglich mit der Sozialen Inhibition, nicht aber mit einem Typ-D-Muster festzustellen (**Tabelle 27**).

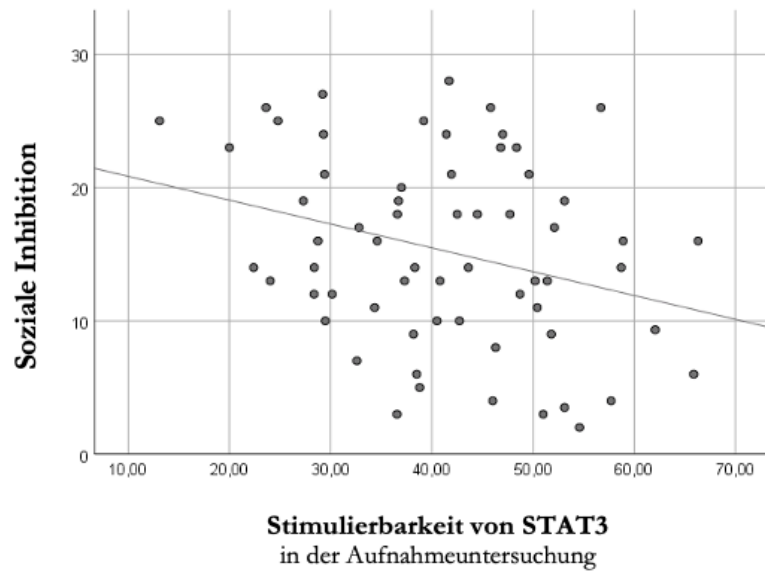
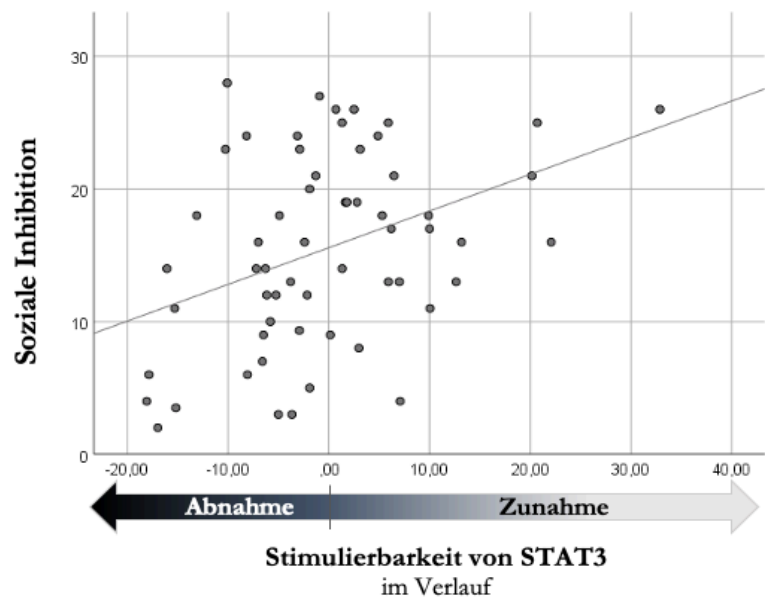
A**B**

Abbildung 19: Stimulierbarkeit von STAT3 in der Eingangsuntersuchung und im Verlauf der Psychotherapie im Zusammenhang mit der Sozialen Inhibition. A: Inverse Korrelation zwischen Sozialer Inhibition und STAT3-Aktivierbarkeit am Studienbeginn. **B:** Positive Assoziation von Sozialer Inhibition und der Verlaufsänderung der STAT3-Stimulierbarkeit. Negative Werte auf der x-Achse bedeuten eine Abnahme der Stimulierbarkeit von PBMCs, positive Werte dagegen eine zunehmende Aktivierbarkeit über den Beobachtungszeitraum.

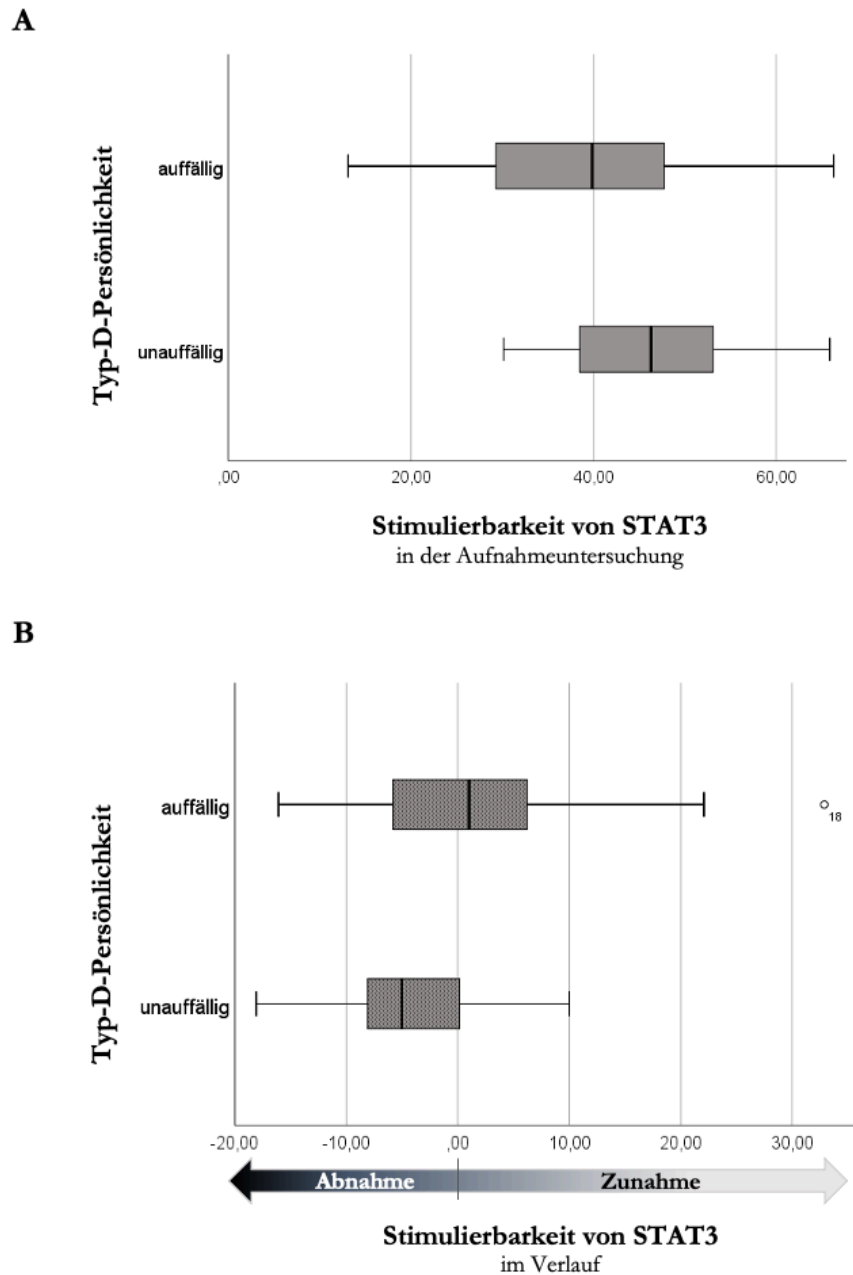


Abbildung 20: Die Stimulierbarkeit von STAT3 in der Eingangsuntersuchung und die Veränderung der STAT3-Stimulierbarkeit im Verlauf einer Psychotherapie sind assoziiert mit der Typ-D-Persönlichkeit. A: Inverser Zusammenhang zwischen Typ-D-Muster und der Aktivierbarkeit von STAT3 am Studienbeginn. **B:** Positiv zusammenhängend waren Typ-D-Persönlichkeit und die Änderung der STAT3-Aktivierbarkeit im Therapieverlauf.

3.7.2.2 Einsamkeitsskala

In **Tabelle 28** sind Pearson-Korrelationen zwischen den Ergebnissen der Einsamkeitsskala und verschiedenen pSTAT3-Werten gezeigt. Es fiel auf, dass keine Zusammenhänge bei Betrachtung lediglich eines Zeitpunktes auszumachen waren, sondern Assoziationen immer einen zeitübergreifenden Aspekt aufwiesen. So wurde berechnet, dass eine signifikante, positive Verbindung der anfänglich selbsteingeschätzten Einsamkeit mit der prozentualen Grundphosphorylierung von STAT3-Proteinen in der Zweituntersuchung bestand (**Tabelle 28A**). Bei einem mittleren Korrelationskoeffizienten r von 0,264 stieg die Grundphosphorylierung von STAT3 im Follow-Up mit zunehmenden eingangs erhobenen Einsamkeitswerten ($N = 59$, $p = 0,043$). In **Tabelle 28B** ist gezeigt, wie die Aktivierbarkeit von STAT3 zu Beginn der Studie mit der Ausprägung der Einsamkeit am Ende der Studie negativ assoziiert ist, allerdings definitionsgemäß sehr knapp insignifikant mit $p = 0,051$ ($N = 59$, $r = -0,255$). Eine initial hohe STAT3-Phosphorylierbarkeit war demnach verbunden mit weniger Einsamkeitserleben nach der psychotherapeutischen Intervention.

Tabelle 28: Korrelationen zwischen Einsamkeit und pSTAT3

	Einsamkeitsskala (t_0)		
	N	r	p-Wert
pSTAT3 (unstim.), t_1	59	0,264	0,043

	Einsamkeitsskala (t_1)		
	N	r	p-Wert
pSTAT3 (Δ IL-6), t_0	59	-0,255	0,051

A zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen erlebter Einsamkeit in der Ersterhebung mit pSTAT3-Phosphorylierungsdaten unstimulierter Zellproben nach der Therapie. In **Tabelle B** ist die knapp insignifikante Korrelation von initialer STAT3-Aktivierbarkeit und der erlebten Einsamkeit am Therapieende in inverser Richtung dargestellt.

3.7.2.3 Flourishing-Skala

Statistisch signifikant war des Weiteren der inverse Zusammenhang des Aufblühens der Persönlichkeit und die Änderung der STAT3-Stimulierbarkeit im Verlauf der Studie ($N = 58$, $r = -0,267$, $p = 0,043$) (**Tabelle 29** und **Abbildung 21**). Eine Person, die ein höheres Maß an psychologischem wie sozialem Wohlbefinden besaß, wies eher eine Zunahme der Stimulierbarkeit im zeitlichen Therapieverlauf auf, eine Person mit wenig persönlichen Potenzialen und Ressourcen dagegen eine Abnahme der stimulationsbedingten

Phosphorylierung von STAT3. Beim Vergleich der beiden Persönlichkeitseigenschaften Soziale Inhibition und Flourishing konnte eine gegensätzliche Dynamik der STAT3-Stimulierbarkeitsänderung erkannt werden (**Abbildung 19B** versus **Abbildung 21**).

Tabelle 29: Verlaufsveränderung der STAT3-Stimulierbarkeit im inversen Zusammenhang mit der Flourishing-Skala

	Flourishing-Skala		
	N	r	p-Wert
pSTAT3 (Δ IL-6), ($t_1 - t_0$),	59	-0,267	0,043

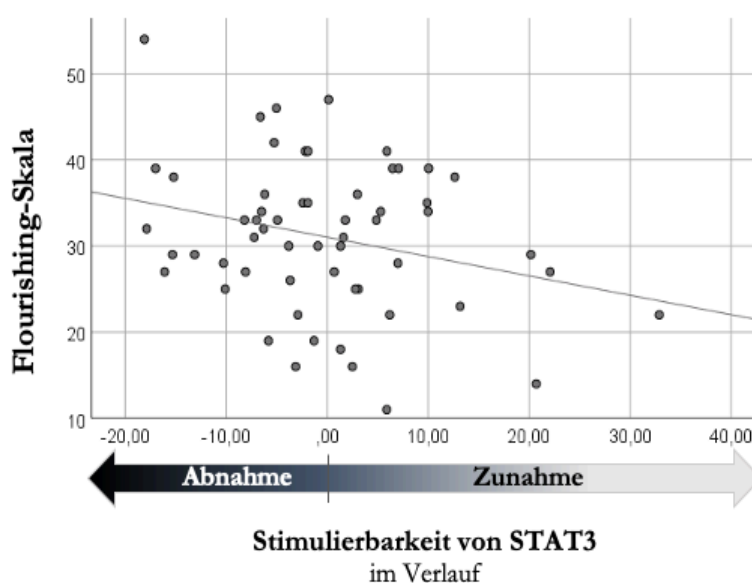


Abbildung 21: Die Ergebnisse der Flourishing-Skala korrelieren invers mit der Änderung der Stimulierbarkeit von STAT3. Personen mit einem stärkeren psychosozialen Wohlbefinden und mehr persönlichen Ressourcen erfuhren eher eine Änderung der Stimulierbarkeit von STAT3 in negative Richtung, solche mit niedrigen Werten in der Flourishing-Skala dagegen hatten eher eine steigende Stimulierbarkeit im Verlauf der Psychotherapie.

3.7.2.4 Keine signifikanten Korrelationen mit der HADS-Psychometrie

Es konnten keine Zusammenhänge zwischen der Phosphorylierung von STAT3 und den Daten der HADS-Evaluation festgestellt werden. Weder die HADS-Depression noch die HADS-Angst standen mit pSTAT3 in Relation zueinander.

3.8 Assoziationen von psychometrischen und durchflusszytometrischen Parametern

Aus den in 3.7 geschilderten Korrelationsanalysen von psychometrisch und durchflusszytometrisch erhobenen Messwerten ergaben sich signifikante Zusammenhänge, die im nächsten Auswertungsschritt in multivariaten Regressionsanalysen einer genaueren Überprüfung unterzogen wurden. Als konfundierende Variablen wurden stets Geschlecht, Alter und BMI in die Rechnungen integriert. Auf andere Kovariablen wurde bei errechneter Signifikanz in den Pearson-Korrelationsanalysen und bei theoretisch begründeter Relevanz zusätzlich adjustiert.

3.8.1 Zusammenhänge zwischen depressiver Symptomatik im Therapieverlauf und der Stabilität von IκBα nach einer Psychotherapie

Zunächst wurden Korrelationen zwischen HADS-Depression und IκBα-Dynamik nach Stimulation überprüft (vgl. **Tabelle 26**). Ein adjustiertes Modell für die Assoziation von initialer Depression als abhängige Variable und stimulationsmodulierter IκBα-Stabilität in der Zweiterhebung als unabhängiger Mediator erbrachte keinen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,063$). Dagegen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Änderung der Depressivität im Studienverlauf mit der Degradation von IκBα nach Zellstimulation in der Zweitevaluation in den nachfolgenden Regressionsmodellen bestätigt werden.

Wurde die HADS-Depression in der Verlaufsänderung als abhängige Variable geprüft, so ergab sich noch keine Signifikanz im Modell, wenn auf Geschlecht, Alter und BMI adjustiert wurde ($p = 0,054$; Modell nicht gezeigt). Wurde zusätzlich die unabhängige Variable der stimulationsbedingten Degradation von IκBα in der Zweituntersuchung integriert, resultierte ein signifikantes Regressionsmodell mit $p = 0,004$ (**Tabelle 30**). Bei einem korrigierten R^2 von 0,197 zeigte sich in diesem Modell eine Stabilität des IκBα-Komplexes am Studienende als signifikante beeinflussende Variable der rückläufigen depressiven Symptomatik ($\beta = -0,355$, $p = 0,006$), adjustiert auf Geschlecht ($\beta = 0,326$, $p = 0,010$), Alter ($\beta = -0,220$, $p = 0,099$) und BMI ($\beta = 0,119$, $p = 0,362$). Anders ausgedrückt war eine abnehmende HADS-Depression unabhängig assoziiert mit weniger IκBα-Degradation infolge einer PBMC-Stimulation am Ende einer Psychotherapie. Das männliche Geschlecht war ein weiterer unabhängiger Prädiktor für die Verbesserung der Depressivität über den Verlauf der Psychotherapie.

Um zu überprüfen, ob andere unabhängige Variablen zur Erklärung der Symptomänderung der HADS-Depression beitragen, wurde zudem adjustiert auf solche signifikanten Confounder, die sich aus den Ergebnissen der Korrelationsanalysen mit HADS-Depression

in der Verlaufsänderung ergeben hatten. Somit ließ sich ein Modell erstellen, in dem neben dem stimulationsabhängigen Stabilitätsniveau von IκBα am Therapieende ($p = 0,001$) sowie dem Geschlecht ($p = 0,010$) auch die Änderung der Einsamkeit, evaluiert mit der Einsamkeitsskala am Beginn und zum Ende der Studie, ein unabhängiger Prädiktor für die Depressionsänderung war ($p < 0,001$) (**Tabelle 31**). Dieses multivariate Regressionsmodell mit $p < 0,001$ verbesserte das korrigierte Gütemaß R^2 deutlich auf 0,409 und den standardisierten Beta-Koeffizienten β für die stimulationsabhängige Expression von IκBα in der Zweituntersuchung auf -0,391. Mit einem standardisierten Beta-Koeffizienten von 0,465 war die unabhängige Variable der Änderung erlebter Einsamkeit im Therapieverlauf ein weiterer deutlicher Einflussfaktor auf die Depressivitätsänderung.

Tabelle 30: Unabhängige Relation zwischen der Änderung depressiver Symptomatik im Verlauf einer Psychotherapie und der Degradation von IκBα am Therapieende

HADS-Depression ($t_1 - t_0$)		Standardisierter Beta- Koeffizient (β)	95%-Konfidenzintervall für den Regressionskoeffizienten B		Signifikanz
Signifikanz Modell	0,004		Untergrenze	Obergrenze	
Adjustiertes R^2	0,197				
Geschlecht (männlich)	0,326	0,730	5,098	0,010	
Alter	-0,220	-0,127	0,011	0,099	
BMI	0,119	-0,081	0,219	0,362	
IκBα (Δ LPS), t_1	-0,355	-28,664	-5,034	0,006	

Tabelle 31: Degradation von IκBα durch LPS-Stimulation am Studienende und Änderung der erlebten Einsamkeit stehen unabhängig im Zusammenhang mit der Verlaufsänderung der Depressionsschwere

HADS-Depression ($t_1 - t_0$)		Standardisierter Beta- Koeffizient (β)	95%-Konfidenzintervall für den Regressionskoeffizienten B		Signifikanz
Signifikanz Modell	< 0,001		Untergrenze	Obergrenze	
Adjustiertes R^2	0,409				
Geschlecht (männlich)	0,232	0,146	4,111	0,010	
Alter	-0,217	-0,117	0,003	0,062	
BMI	0,198	-0,018	0,261	0,086	
IκBα (Δ LPS), t_1	-0,391	-29,326	-8,339	0,001	
Einsamkeitsskala, $t_1 - t_0$	0,465	0,110	0,301	< 0,001	

3.8.2 Phosphorylierungsstatus von STAT3 am Studienbeginn als ein unabhängiger Prädiktor für die Soziale Inhibition

Zunächst wurde als abhängige Variable die Soziale Inhibition in Verbindung mit der Grundphosphorylierung von STAT3 zum Zeitpunkt des Therapiebeginns getestet (**Tabelle 32**, vergleiche Korrelationsanalysen in **Tabelle 27** und **Abbildung 18**). Das auf Geschlecht, Alter und BMI angepasste Modell war mit $p = 0,030$ statistisch signifikant (adjustiertes $R^2 = 0,109$). Der standardisierte Beta-Koeffizient beschrieb einen positiven Zusammenhang zwischen der Sozialen Inhibition und pSTAT3 in unstimulierten Zellen in der Eingangserhebung von $\beta = 0,251$. Die Grundphosphorylierung von STAT3 in PBMCs am Beginn einer stationären Psychotherapie konnte als unabhängiger Prädiktor der psychometrisch beurteilten Sozialen Inhibition ermittelt werden.

Tabelle 32: Multiple Regressionsanalyse der abhängigen Variable Soziale Inhibition mit der Grundphosphorylierung von STAT3 in der Eingangsuntersuchung

Soziale Inhibition		Standardisierter Beta- Koeffizient (β)	95%-Konfidenzintervall für den Regressionskoeffizienten B		Signifikanz
Signifikanz Modell	0,030		Untergrenze	Obergrenze	
Adjustiertes R^2	0,109				
Geschlecht (männlich)	-0,139	-5,548	1,493	0,254	
Alter	-0,118	-0,164	0,060	0,359	
BMI	-0,201	-0,478	0,058	0,122	
pSTAT3 (unstim.), t_0	0,251	0,008	0,671	0,045	

Die Grundphosphorylierung von STAT3 in PBMCs zu Beginn einer Psychotherapie ist ein signifikanter, unabhängiger Prädiktor der psychometrisch ermittelten Sozialen Inhibition. Das Modell ist adjustiert auf die Störfaktoren Geschlecht, Alter und BMI.

Um den Einfluss eines komorbiden depressiven Syndroms in das Modell zu integrieren, wurde dieses um die HADS-Depression erweitert und errechnet, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen Sozialer Inhibition und pSTAT3-Grundphosphorylierung weiterhin bestand. Mit Blick auf das Regressionsmodell in **Tabelle 33A** ließ sich diese Frage positiv beantworten: Die pSTAT3-Grundphosphorylierung hatte ihre Signifikanz als unabhängige Variable behalten ($\beta = 0,278$, $p = 0,028$). Zudem war auch die Ausprägung des depressiven Syndroms in der Selbsteinschätzung signifikant assoziiert mit der Sozialen Inhibition ($\beta = 0,265$, $p = 0,032$). Die Modellgüte verbesserte sich etwas, sodass die Gesamtstreuung der Sozialen Inhibition durch pSTAT3 und HADS-Depression zu knapp 18% erklärt werden konnte (korrigiertes $R^2 = 0,175$).

Nach Einbeziehung der selbsteingeschätzten Einsamkeit am Therapiebeginn verbesserte sich das korrigierte R^2 des weiterhin signifikanten Modells ($p = 0,006$) auf 0,351 und sowohl pSTAT3 in seiner Grundphosphorylierung als auch die erlebte Einsamkeit stellten signifikante und unabhängige Prädiktoren für die Soziale Inhibition dar ($\beta = 0,243$, $p = 0,023$ bzw. $\beta = 0,497$, $p < 0,001$) (**Tabelle 33B**).

Tabelle 33: Grundphosphorylierung von STAT3 zu Studieneinschluss als ein von der Depressivität und der Einsamkeit unabhängiger Prädiktor für die Persönlichkeitseigenschaft Soziale Inhibition.

A

Soziale Inhibition		Standardisierter Beta-Koeffizient (β)	95%-Konfidenzintervall für den Regressionskoeffizienten B		Signifikanz
Signifikanz Modell	0,008		Untergrenze	Obergrenze	
Adjustiertes R ²	0,175				
pSTAT3 (unstim.), t₀		0,278	0,043	0,714	0,028
HADS-Depression, t₀		0,265	0,043	0,908	0,032

B

Soziale Inhibition		Standardisierter Beta-Koeffizient (β)	95%-Konfidenzintervall für den Regressionskoeffizienten B		Signifikanz
Signifikanz Modell	0,006		Untergrenze	Obergrenze	
Adjustiertes R ²	0,351				
pSTAT3 (unstim.), t₀		0,243	0,046	0,611	0,023
Einsamkeitsskala, t₀		0,497	0,170	0,417	< 0,001

Die dargestellten linearen Regressionsmodelle sind adjustiert auf Geschlecht, Alter und BMI.

3.8.3 STAT3-Aktivierbarkeit am Studienbeginn und in der Verlaufsbeobachtung in Zusammenhang mit der Sozialen Inhibition

Betrachtet man als unabhängige Variable die Stimulierbarkeit von pSTAT3 zum Beginn der Psychotherapie im multivariaten Zusammenhang mit der abhängigen Variable Soziale Inhibition, so konnte auch in dieser linearen Regressionsanalyse eine Signifikanz gesehen werden (**Tabelle 34**). Das Alter wie auch die Aktivierbarkeit von STAT3 bei stationärer Aufnahme waren beide signifikant und negativ assoziiert mit der Persönlichkeitseigenschaft Soziale Inhibition ($\beta = -0,287$, $p = 0,029$ bzw. $\beta = -0,413$, $p = 0,002$).

Tabelle 34: Stimulierbarkeit von STAT3 im signifikanten und inversen Zusammenhang mit Sozialer Inhibition als abhängige Variable

Soziale Inhibition		Standardisierter Beta- Koeffizient (β)	95%-Konfidenzintervall für den Regressionskoeffizienten B		Signifikanz
Signifikanz Modell	0,002		Untergrenze	Obergrenze	
Adjustiertes R ²	0,196				
Geschlecht (männlich)		-0,026	-3,805	3,046	0,825
Alter		-0,287	-0,238	-0,013	0,029
BMI		-0,224	-0,487	0,019	0,069
pSTAT3 (Δ IL-6), t₀		-0,413	-0,402	-0,099	0,002

Die erweiterten Modelle in **Tabelle 35** sollten die Unabhängigkeit der zu Therapiebeginn gemessenen STAT3-Aktivierbarkeit von anderen psychometrisch gemessenen Variablen als Prädiktor für die Ausprägung der Sozialen Inhibition prüfen. Es wurde zusätzlich zu Geschlecht, Alter und BMI adjustiert nach Einsamkeit (**A**), Depression (**B**) oder Angst (**C**). In allen drei signifikanten Modellen **A – C** blieb die inverse Assoziation zwischen der Sozialen Inhibition und der Stimulierbarkeit von STAT3 bestehen (A: $\beta = -0,279$, $p = 0,021$; B: $\beta = -0,410$, $p = 0,002$; C: $\beta = -0,390$, $p = 0,003$). Während sich die HADS-Subskalen Depression und Angst als beeinflussende Variablen insignifikant zeigten, erlangte die Einsamkeitsskala als unabhängiger Mediator in Modell **A** das Signifikanzniveau ($p < 0,001$) und zudem ein hohes β von 0,424. Das Bestimmtheitsmaß übertraf in allen erweiterten Modellen den Wert des Ausgangsmodells und nahm im Modell **A** mit einem korrigierten R² von 0,354 den höchsten Wert der hier betrachteten an. Zuletzt wurden alle zusätzlichen Confounder in einem Modell **D** vereint, und es konnte bestätigt werden, dass Soziale Inhibition durch die STAT3-Aktivierbarkeit unabhängig von Geschlecht, Alter, BMI sowie Einsamkeit, Depression und Angst vorhergesagt werden konnte. Das Modell war hochsignifikant ($p < 0,001$) und wies zudem ein recht hohes adjustiertes R² von 0,349 auf. Die in der Aufnahmeuntersuchung gemessene Stimulierbarkeit von STAT3 war mit $p = 0,022$ und einem standardisiertem β von -0,289 assoziiert mit der Sozialen Inhibition. Zusammenfassend blieb die Stimulierbarkeit von STAT3 in PBMCs am Therapiebeginn unabhängig von der ebenfalls signifikant assoziierten Einsamkeit und unabhängig von der HADS-Depression und der -Angst ein signifikanter Prädiktor der Sozialen Inhibition in inverser Richtung, während HADS-Depressivität und -Angst nicht zur Erklärung der Varianz beitrugen.

Tabelle 35: Die STAT3-Stimulierbarkeit am Therapiebeginn ist signifikant und unabhängig von Einsamkeit, HADS-Depression und HADS-Angst invers assoziiert mit der Sozialen Inhibition

A

Soziale Inhibition		Standardisierter Beta- Koeffizient (β)	95%-Konfidenzintervall für den Regressionskoeffizienten B		Signifikanz
Signifikanz Modell	< 0,001		Untergrenze	Obergrenze	
Adjustiertes R ²	0,354				
Einsamkeitsskala, t ₀		0,424	0,122	0,380	< 0,001
pSTAT3 (Δ IL-6), t ₀		-0,279	-0,312	-0,027	0,021

B

Soziale Inhibition		Standardisierter Beta- Koeffizient (β)	95%-Konfidenzintervall für den Regressionskoeffizienten B		Signifikanz
Signifikanz Modell	0,001		Untergrenze	Obergrenze	
Adjustiertes R ²	0,246				
HADS-Depression, t ₀		0,164	-0,122	0,704	0,164
pSTAT3 (Δ IL-6), t ₀		-0,410	-0,399	-0,096	0,002

C

Soziale Inhibition		Standardisierter Beta- Koeffizient (β)	95%-Konfidenzintervall für den Regressionskoeffizienten B		Signifikanz
Signifikanz Modell	0,001		Untergrenze	Obergrenze	
Adjustiertes R ²	0,264				
HADS-Angst, t ₀		0,214	-0,034	0,758	0,072
pSTAT3 (Δ IL-6), t ₀		-0,390	-0,386	-0,084	0,003

D

Soziale Inhibition		Standardisierter Beta- Koeffizient (β)	95%-Konfidenzintervall für den Regressionskoeffizienten B		Signifikanz
Signifikanz Modell	< 0,001		Untergrenze	Obergrenze	
Adjustiertes R ²	0,349				
Einsamkeitsskala, t₀		0,360	0,066	0,363	0,005
HADS-Depression, t₀		-0,013	-0,468	0,421	0,917
HADS-Angst, t₀		0,118	-0,218	0,619	0,341
pSTAT3 (Δ IL-6), t₀		-0,289	-0,322	-0,026	0,022

Als abhängige Variable wurde die Soziale Inhibition eingesetzt. Jedes aufgeführte Regressionsmodell ist adjustiert auf Geschlecht, Alter und BMI.

Im Folgenden wurde als unabhängige Variable die Änderung der Stimulierbarkeit von STAT3 über den Zeitraum der psychotherapeutischen Intervention getestet. In **Tabelle 36** ist ein mit $p = 0,002$ signifikantes, multivariates Regressionsmodell abgebildet, das nach Anpassung für Geschlecht, Alter und BMI eine Assoziation zwischen abhängiger Sozialer Inhibition und der stimulationsbedingten Aktivierbarkeit von STAT3 im Beobachtungsverlauf zeigte. Das korrigierte R² des Modells betrug 0,205. Für den pSTAT3-Wert errechnete sich ein standardisiertes β von 0,392 mit einem Konfidenzintervall für den Regressionskoeffizienten B von 0,109 – 0,449 bei einer Signifikanz von $p = 0,002$.

Tabelle 36: Verlaufsveränderung der Stimulierbarkeit von STAT3 im signifikanten Zusammenhang mit der Sozialen Inhibition

Soziale Inhibition		Standardisierter Beta- Koeffizient (β)	95%-Konfidenzintervall für den Regressionskoeffizienten B		Signifikanz
Signifikanz Modell	0,002		Untergrenze	Obergrenze	
Adjustiertes R ²	0,205				
Geschlecht (männlich)		-0,179	-6,250	0,890	0,138
Alter		-0,126	-0,167	-0,054	0,311
BMI		-0,215	-0,490	0,034	0,087
pSTAT3 (Δ IL-6), (t₁ – t₀)		0,392	0,109	0,449	0,002

Eine stärker ausgeprägte Soziale Inhibition ging einher mit steigender STAT3-Stimulierbarkeit über den Beobachtungszeitraum.

Da auch die Ergebnisse der Flourishing-Skala mit der Änderung der Aktivierbarkeit von STAT3 über den Beobachtungszeitraum assoziiert waren (**Tabelle 29, Abbildung 21**), und zwar gegenteilig zur Sozialen Inhibition in inverser Richtung, wurde das Regressionsmodell um diesen psychometrischen Parameter erweitert. Das Ergebnis ist in **Tabelle 37** dargestellt und zeigt ein signifikantes Modell (adjustiertes $R^2 = 0,467$, $p < 0,001$), das sowohl das Flourishing als auch die Änderung der stimulationsbedingten Phosphorylierbarkeit von STAT3 über die Therapiezeit hinweg als signifikante und unabhängige Prädiktoren für eine sozial gehemmte Persönlichkeit ausmachte ($\beta = -0,532$, $p < 0,001$ bzw. $\beta = 0,263$, $p = 0,013$). Daneben erreichte das männliche Geschlecht mit $p = 0,017$ eine Signifikanz als beeinflussende Variable ($\beta = -0,246$).

Tabelle 37: Die Änderung der Stimulierbarkeit von STAT3 im Beobachtungszeitraum ist ein von der Flourishing-Skala unabhängiger Prädiktor der Sozialen Inhibition

Soziale Inhibition		Standardisierter Beta-Koeffizient (β)	95%-Konfidenzintervall für den Regressionskoeffizienten B		Signifikanz
			Untergrenze	Obergrenze	
Signifikanz Modell	< 0,001				
Adjustiertes R^2	0,467				
Geschlecht (männlich)		-0,246	-6,685	-0,698	0,017
Alter		-0,021	-0,102	0,084	0,846
BMI		-0,189	-0,423	0,020	0,068
Flourishing-Skala		-0,532	-0,630	-0,274	< 0,001
pSTAT3 (Δ IL-6), ($t_1 - t_0$)		0,263	0,041	0,328	0,013

3.8.4 Typ-D-Persönlichkeit im Zusammenhang mit der Aktivierbarkeit von STAT3 am Therapiebeginn

In einer binär logistischen Regression wurde auffällige Typ-D-Persönlichkeit als eine zu erklärende Variable betrachtet. Ein signifikantes Modell ließ sich mit den Störvariablen Geschlecht, Alter und BMI und zusätzlich der Aktivierbarkeit von STAT3 zu Therapiebeginn erstellen (**Tabelle 38**). Die Stimulierbarkeit von STAT3 am Beginn der Studie war ein signifikant unabhängiger Prädiktor für eine positive Typ-D-Persönlichkeit ($p = 0,021$, $\text{Exp}(B) = 0,930$). Das Modell weist darauf hin, dass eine höhere STAT3-Aktivierbarkeit mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für einen auffälligen Typ-D-Persönlichkeit einhergeht.

Die Korrelation zwischen Typ-D-Persönlichkeit und der Verlaufsänderung der STAT3-Aktivierbarkeit, die in **Tabelle 27** gezeigt wurde, konnte in einer näheren Betrachtung mittels binär logistischer Regression nicht bestätigt werden. Das Modell verfehlte mit $p = 0,058$ das statistische Signifikanzniveau.

Tabelle 38: Die Aktivierbarkeit von STAT3 bei stationärer Aufnahme stand in Relation zur Typ D-Persönlichkeit der Patientinnen und Patienten

Typ-D-Persönlichkeit		Exp(B)	Wald	95%-Konfidenzintervall für Exp(B)		Signifikanz
Signifikanz Modell	0,039			Untergrenze	Obergrenze	
Cox & Snell R ²	0,148					
Geschlecht (männlich)		1,290	0,149	0,354	4,707	0,700
Alter		1,006	0,077	0,962	1,052	0,781
BMI		0,909	3,643	0,824	1,003	0,056
pSTAT3 (Δ IL-6), t₀		0,930	5,312	0,874	0,989	0,021

Exp(B) bezeichnet die Odds Ratio.

3.8.5 Insignifikante Regressionsanalyse von Einsamkeit und STAT3

Da in Korrelationsanalysen Hinweise auf eine den STAT3-Phosphorylierungsstatus beeinflussende Rolle der Einsamkeit gesehen worden war (**Tabelle 28**) und in dieser Studie Soziale Inhibition mit Einsamkeit signifikant korrelierte (**Tabelle 14**), wurden für die Einsamkeitsskala als abhängige Variable ebenfalls Regressionsanalysen durchgeführt. Es sollte geprüft werden, ob die Stimulierbarkeit von STAT3 ein signifikanter Prädiktor der Einsamkeit darstellt. Es stellte sich dabei heraus, dass alle um Confounder angepassten Modelle insignifikant blieben. Die stimulationsabhängige Phosphorylierbarkeit von STAT3 nach Adjustierung für Geschlecht, Alter und BMI konnte die erlebte Einsamkeit am selben Zeitpunkt somit nicht vorhersagen, auch war die initiale Einsamkeitsschwere nicht assoziiert mit Follow-Up- oder Verlaufswerten von pSTAT3 (keine Tabellen erstellt).

3.8.6 Flourishing und STAT3-Aktivierbarkeit am Studienbeginn

Wurde die signifikante Korrelation zwischen dem Aufblühen und der Änderung der Stimulierbarkeit von pSTAT3 im Verlauf der Therapie (**Abbildung 21**) in einer auf Geschlecht, Alter und BMI adjustierten Regressionsanalyse überprüft, so konnte keine Signifikanz errechnet werden. Flourishing als abhängige Variable war nicht mit der sich über den Therapiezeitraum ändernden STAT3-Aktivierbarkeit assoziiert (Modelle nicht gezeigt). Allerdings konnte bei weiterer Analyse in einem Regressionsmodell (adjustiertes $R^2 = 0,142$, $p = 0,013$) die Stimulierbarkeit zu Therapiebeginn als Prädiktor für das Flourishing ermittelt werden ($\beta = 0,380$, $p = 0,005$). Unabhängig war im Modell auch das Alter signifikant ($\beta = 0,352$, $p = 0,011$), Geschlecht und BMI trugen nicht zur Varianz bei (**Tabelle 39**).

Tabelle 39: STAT3-Aktivierbarkeit am Therapiebeginn als unabhängiger Prädiktor für das Flourishing bei depressiven Patientinnen und Patienten

Flourishing		Standardisierter Beta- Koeffizient (β)	95%-Konfidenzintervall für den Regressionskoeffizienten B		Signifikanz
Signifikanz Modell	0,013		Untergrenze	Obergrenze	
Adjustiertes R^2	0,142				
Geschlecht (männlich)		-0,170	-7,301	1,324	0,171
Alter		0,352	0,352	0,043	0,011
BMI		0,089	-0,210	0,436	0,488
pSTAT3 (Δ IL-6), t_0		0,380	0,087	0,476	0,005

4 Diskussion

In der vorliegenden klinischen Studie zeigten sich bei Patientinnen und Patienten, die aufgrund eines depressiven Syndroms im stationären Setting multimodal-psychotherapeutisch behandelt wurden, eine signifikante Verbesserung ihrer depressiven und ängstlichen Symptomatik in der Selbstevaluation mit der deutschsprachigen HADS und damit ein gutes Ansprechen auf die Therapie. Zudem wurde eine signifikante Abnahme der erlebten Einsamkeit im Verlauf der Behandlung beobachtet. Depressions- und Einsamkeitswerte korrelierten zu Studienbeginn und im Verlauf signifikant und positiv. Im Geschlechtervergleich fiel auf, dass männliche Teilnehmer in Bezug auf den Rückgang depressiver Beschwerden deutlich mehr profitierten als die weiblichen. Eine Typ-D-Persönlichkeit fand sich unabhängig vom Geschlecht bei 73% der Teilnehmenden. Für die Subskalen Negative Affektivität und Soziale Inhibition lagen die Prävalenzen im Studienkollektiv bei 92% bzw. 78%. In der Flourishing-Skala wies die hier untersuchte Patientenkohorte Skalenwerte von geschlechtsunabhängig 31,6 (SD 8,6) auf.

Die Messungen der Zytokine im Serum ergaben für $\text{TNF}\alpha$ und IL-6 in der Verlaufsbeobachtung hoch signifikant rückgängige Werte über das gesamte Studienkollektiv hinweg. Für IL-10 konnten lediglich Daten der Anfangsevaluation ausgewertet werden. Zu Beginn der psychotherapeutischen Behandlung waren höhere Serumwerte von IL-10 und IL-6 mit weniger Degradation von $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ in PBMCs assoziiert (**Tabelle 24**).

PBMCs aus Blutproben von depressiven Patientinnen und Patienten waren *ex vivo* mit LPS hinsichtlich der Degradation von $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ und mit IL-6 hinsichtlich einer Phosphorylierung von STAT3 signifikant stimulierbar. Entgegen den anfänglichen Vermutungen konnten bezogen auf die Stimulierbarkeit von $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ und STAT3 keine signifikanten Veränderungen im Verlauf einer psychotherapeutischen Intervention gezeigt werden. Während keine Geschlechterunterschiede bei den $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ -Analysen auftraten, zeigten Studienteilnehmerinnen hinsichtlich der Stimulierbarkeit von STAT3 tendenziell höhere Werte in der Eingangsuntersuchung und eine signifikant höhere STAT3-Aktivierbarkeit in der Zweituntersuchung als männliche Probanden (**Tabelle 21**).

Während wir einen Zusammenhang von weniger stimulierbarer Degradation von $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ am Therapieende bei Patienten mit gutem Ansprechen auf eine antidepressive multimodale Psychotherapie sahen und diesen in zwei multivariaten Regressionsmodellen bestätigen konnten (**Abbildung 17, Tabellen 30 und 31**), stellten wir in Bezug auf die Aktivierbarkeit von STAT3 eine Assoziation mit der Ausprägung der Sozialen Inhibition fest. Die stimulationsabhängige STAT3-Aktivierbarkeit war einerseits am Therapiebeginn invers und andererseits im Verlauf positiv assoziiert mit der Sozialen Inhibition (**Tabelle 27**). In mehreren Regressionsanalysen blieb die Stimulierbarkeit von STAT3 in PBMCs am Therapiebeginn

und zusätzlich in der Verlaufsänderung unabhängiger Prädiktor der Sozialen Inhibition (**Tabellen 35 – 37**). Die initiale STAT3-Aktivierbarkeit war außerdem in der logistischen Regression invers mit der Typ-D-Persönlichkeit (**Tabelle 38**) und im linearen Regressionsmodell positiv mit dem Flourishing assoziiert (**Tabelle 39**).

4.1 Zytokine und Ansprechen auf eine antidepressive Psychotherapie

In dieser Studie war bei depressiven Patientinnen und Patienten ein hoch signifikantes Absinken der im Blutserum zirkulierenden Zytokine TNF α und IL-6 im Verlauf einer multimodalen Psychotherapie über vier bis sechs Wochen mit einer hohen Effektstärke von $d = -0,67$ bzw. $d = -0,90$ zu beobachten (-86 ± 166 pg/ml, $p < 0,001$ bzw. -10 ± 17 pg/ml, $p < 0,001$). Gleichzeitig waren die Skalenwerte für die psychometrisch erhobene Depressivität, Ängstlichkeit und Einsamkeit signifikant rückläufig ($-3,1 \pm 4,3$, $d = -0,73$, $p < 0,001$ bzw. $-2,3 \pm 3,8$, $d = -0,61$, $p < 0,001$ bzw. $-3,4 \pm 11,3$, $d = -0,30$, $p = 0,027$), was für ein gutes Ansprechen auf die Psychotherapie spricht. Eine Korrelation zwischen abnehmenden Zytokinwerten und dem psychometrisch evaluierten Therapieerfolg konnte nicht gesehen werden.

Mehrere Meta-Analysen demonstrieren bei Personen mit Depression verglichen mit Kontrollgruppen erhöhte Serumlevel der Zytokine TNF α und IL-6 (Dowlati et al. 2010; Liu et al. 2012; Haapakoski et al. 2015), und abnehmende Zytokinlevel von TNF α , IL-6 und IL-10 nach antidepressiver pharmakologischer Therapie (Hannestad et al. 2011; Hiles et al. 2012b; Köhler et al. 2018; Wiedlocha et al. 2018), wenngleich eine Heterogenität in den untersuchten Studien zu beachten ist (Haapakoski et al. 2015). In Ergänzung dazu berichten andere Untersuchungen von Assoziationen zwischen erhöhten bzw. weiter ansteigenden Markern der Immunaktivierung wie Zytokinen und CRP mit einer therapieresistenten Depression (Strawbridge et al. 2015; Syed et al. 2018; Arteaga-Henríquez et al. 2019; Chamberlain et al. 2019). TNF α beispielsweise fand sich bei behandlungsresistenten depressiven Patienten auch nach einer Therapie noch erhöht, was auf eine negative Korrelation zwischen dem Ansprechen auf die Behandlung und den proinflammatorischen Zytokinpiegeln hindeutet (Lanquillon et al. 2000; Strawbridge et al. 2015). Diese Ergebnisse unterstützend zeigten Raison et al. (2013), dass der TNF α -Antagonist Infliximab depressive Zustände bei einigen behandlungsresistenten Patientinnen und Patienten mit erhöhtem initialen CRP, das auf eine *In-vivo*-Aktivierung inflammatorischer Kaskaden hinweist, verbessern kann. Den aufgeführten Studienergebnissen gemeinsam ist, dass sich höhere Level von Zytokinen im Blutserum von depressiven Patientinnen und Patienten mit hoher Evidenz durch eine medikamentöse antidepressive Therapie normalisieren lassen, was häufig, aber unabhängig, mit einer Verbesserung der Depression einhergeht. Eine Therapieresistenz scheint dagegen oft verbunden mit unveränderten oder gar steigenden Zytokinpiegeln und

könnte womöglich durch den Einsatz von antiinflammatorisch wirkenden Medikamenten verhindert werden (Kopschina Feltes et al. 2017).

Weitaus weniger Studien untersuchten bislang die Veränderungen von Zytokinen im Rahmen einer psychotherapeutischen Intervention, und von diesen nahmen die Mehrheit den Einfluss einer kognitiven Verhaltenstherapie (*cognitive behavioral therapy*; CBT) in den Fokus. Beispielsweise konnte die Arbeitsgruppe von Moreira et al. (2015) eine signifikante Reduktion von TNF α und IL-6 im Serum nach einer siebenwöchigen CBT bei 97 Teilnehmenden beobachten, wobei das psychometrisch evaluierte Therapieansprechen – ebenso wie in der vorliegenden Arbeit – nicht mit den Zytokinleveln korrelierte. In Folge einer dynamischen supportiv-expressiven Therapie, eine Form der psychotherapeutischen Kurzzeittherapie, fanden Del Grande da Silva et al. (2016) bei depressiven Probandinnen und Probanden posttherapeutisch signifikant niedrigere Werte für TNF α und IL-6 als noch zu Therapiebeginn, beide Zytokinwerte waren vor der Therapie und TNF α im Therapieverlauf assoziiert mit der verbesserten Sozialen Rollenfunktion, nicht jedoch mit Skalenwerten für die Schwere einer Depression. Unabhängig von der Art der Psychotherapie wurde in einer weiteren longitudinalen Studie ein breites Spektrum verschiedener Zytokine im Blut depressiver Probandinnen und Probanden vor und nach einer zwölfwöchigen psychotherapeutischen Intervention gemessen, und eine Reduktion der Level bei sieben von neun Zytokinen, darunter IL-6, IL-10 und IFN γ , ging mit einer klinischen Erholung von einer Depression, evaluiert anhand diagnostischer Kriterien, einher (Dahl et al. 2014). Die gemessenen Zytokine untereinander korrelierten signifikant, was auf eine generelle Entzündungsreaktion des Körpers hindeuten könnte (Simon et al. 2008; Dahl et al. 2014). Auch andere nicht-pharmakologische Therapieansätze können zur Reduktion von Entzündungsgeschehen beitragen. Eine Mind-Body-Therapie (MBT) zum Beispiel hat den Anspruch mithilfe eines integrativen Therapiekonzepts die Selbstregulation und Selbsthilfefähigkeit zu fördern und beinhaltet unter anderem Meditation, Yoga, Tai-Chi und progressive Muskelrelaxation als therapeutische Elemente (Esch et al. 2013; Muehsam et al. 2017). Die MBT kann die emotionale und affektive Reaktion auf Stress regulieren, damit auf das Immunsystem einwirken und hat bei verschiedenen Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und Depression anti-entzündliche Effekte wie ein Absinken von IL-6 und CRP demonstriert (Pullen et al. 2008; Lavretsky et al. 2011).

Mit wachsender Datenlage, wenn auch noch unzureichend erforscht, zeigt sich zusammenfassend ein den Inflammationsstatus stabilisierender Effekt durch psychotherapeutische und integrative Interventionen – so auch in der vorliegenden Studie, in der eine multimodale Psychotherapie mit dynamischem Konzept in ihrer Auswirkung auf die Immunaktivierung überprüft wurde und ein gleichzeitiger, aber unabhängiger Rückgang der Zytokine TNF α und IL-6 sowie der psychometrischen Scores für Depression beobachtet werden konnte. Dies deutet auf die Relevanz von verschiedenen psychotherapeutischen Therapieansätzen

nicht nur für die klinische Verbesserung der Beschwerden, sondern ebenso des systemischen Inflammationsstatus bei depressiven Patientinnen und Patienten hin. In diesem Kontext wünschenswert wäre die Ergänzung der noch sehr kleinen Datenlage um weitere Studien, die gängige Psychotherapiekonzepte im klinischen Alltag in Hinblick auf Zusammenhänge mit der Expression von Zytokinen im Verlauf überprüfen. Eine fehlende oder uneindeutige Korrelation zwischen abnehmenden Zytokinleveln und rückläufiger depressiver Symptomatik wie in dieser Arbeit wird auch in anderen Studien gesehen (Moreira et al. 2015; Del Grande da Silva et al. 2016; Köhler et al. 2018) und würde zu der Vorstellung von Subgruppen bei depressiven Patientinnen und Patienten, die durch unterschiedliche Immunaktivität und Therapieansprechen voneinander abzugrenzen sind, passen. Bei schweren oder chronischen Geschehen könnte eine entzündungshemmende Wirkung von Antidepressiva oder antidepressiv wirkenden psychotherapeutischen Interventionen möglicherweise nicht ausreichen, einen ausgeprägten Status der Entzündung zu normalisieren, sodass die Inflammation als aufrechterhaltener Faktor für Depressionen bestehen bliebe. In einer früheren Phase der Erkrankung oder bei moderater Krankheitsschwere wäre eine Therapie mutmaßlich ausreichend, eine mögliche Entzündungsreaktion bei Depressionen einzudämmen und umzukehren. Die rekrutierten Patientinnen und Patienten unserer Studienkohorte könnten demnach einer internen Heterogenität hinsichtlich des Zeitpunkts der therapeutischen Intervention bezogen auf die Erkrankungsphase unterliegen. Bei überwiegend deutlich rückgängigen Zytokinleveln und Depressionsbeschwerden im Therapieverlauf wären bei weiterer Differenzierung unseres Patientenkollektivs Unterschiede hinsichtlich der Änderung von Zytokinleveln und des Therapieansprechens möglich. So könnten neben Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern, die einen deutlichen Rückgang sowohl ihrer im Blut zirkulierenden Zytokine als auch ihrer depressiv-ängstlichen Beschwerden verzeichneten, auch solche Testpersonen ein Teil des untersuchten Kollektivs gewesen sein, die nur geringe Änderungen der Immunparameter und in den psychometrisch messbaren Variablen aufwiesen. Zusammenhänge mit der Krankheitsphase wären denkbar. Die Idee von inflammatorischen Subtypen der Depression wird in der Wissenschaft gegenwärtig intensiv untersucht und könnte helfen, die vorhandene Heterogenität der Studienlage zu ordnen und spezifische Therapiekonzepte zu entwickeln (Köhler et al. 2017).

Bei einer typischen und erfolgreichen Entzündungsreaktion sind Dauer und Ausmaß der Zytokinfreisetzung durch negative Rückkopplungsschleifen und eine Ausschüttung von antiinflammatorischen Mediatoren begrenzt; positive und schützende inflammatorische Aktivitäten überwiegen (Tracey 2002). Auch der parasympathische Anteil des autonomen Nervensystems ist an der Immunfunktion beteiligt. So kann beispielsweise durch sezernierte Stoffe aus entzündlichem, geschädigtem Gewebe die efferente Aktivität des Nervus vagus reflexartig gesteigert und in der Folge über den Botenstoff Acetylcholin (ACh) die Synthese von IL-1 β , IL-6 und TNF α in ACh-Rezeptor exprimierenden Gewebemakrophagen

gehemmt werden (Tracey 2002). Zudem können Signale über Makrophagen und dendritische Zellen, die in den perineuralen Hüllen des Nervus vagus sitzen, an das Gehirn weitergeleitet werden (Dantzer et al. 2008; Dantzer 2009). Bei depressiven Patientinnen und Patienten gibt es Hinweise auf eine veränderte Funktion des autonomen Nervensystems, im Vergleich zu Gesunden zeigte sich die sympathische Aktivität erhöht und die parasympathische Reaktion erniedrigt (Veith et al. 1994; Raison und Miller 2003; Jiang et al. 2015). Eine Normalisierung des autonomen Nervensystems könnte durch eine multimodale Psychotherapie erreicht werden, nämlich durch Förderung von Entspannung und dem Erlernen des Umgangs mit Stress, was eine Aktivierung des Parasympathikus zur Folge hätte und die Zytokinlevel absinken ließe.

Zytokine werden als mögliche Biomarker für Depressionen oft diskutiert, doch lassen sich veränderte Zytokinspiegel auch in anderen psychiatrischen Störungen sowie bei chronischen somatischen Erkrankungen finden (Goldsmith et al. 2016) und umweltassoziierte, ernährungsbedingte und soziale Faktoren können ebenso mit Zytokinveränderungen verbunden sein (Dugué et al. 1996). Zudem leiden mehr als die Hälfte der depressiv Erkrankten an assoziierten Komorbiditäten (Kessler et al. 2007; Lamers et al. 2011; Hasin et al. 2018). Zytokine werden von verschiedenen Zelltypen sezerniert und wirken wiederum in unterschiedlichen Geweben, Zielzellen und Signalkaskaden in Synergie oder Antagonismus. Veränderte Konzentrationen an zirkulierenden Zytokinen scheinen aufgrund dessen für die Depression nicht sehr spezifisch zu sein und es ist eine herausfordernde Aufgabe für die Forschung, vorhandene Studienergebnisse zu dieser Thematik zu interpretieren. Dazu kommt, dass eine große Heterogenität in der Datenlage besteht, und Subtypen der Depression hinsichtlich des inflammatorischen Status zu vermuten sind. Auch in der vorliegenden Studie konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen einer Abnahme von Zytokinen im Serum und dem Rückgang depressiver Symptome errechnet werden. Es muss deshalb beachtet werden, dass die Resultate Mittelwerte der betrachteten Gruppe widerspiegeln und möglicherweise auf individueller Ebene weniger relevant sein könnten. Dennoch scheinen depressive Symptome und immunologische Antworten miteinander verknüpft und Letztere an der Pathophysiologie und an der möglichen Entstehung von Folgeerkrankungen beteiligt zu sein. Diesbezüglich sind weitere Forschungsanstrengungen von Nöten.

4.2 LPS-induzierte Degradation von $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ im klinischen Verlauf einer Psychotherapie

Eine Immunaktivierung auf intrazellulärer Ebene in PBMCs untersuchten wir in dieser klinischen Studie in Hinblick auf die Degradierbarkeit von $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$, einem den Transkriptionsfaktor NF- κB inhibierenden Protein (Beg und Baldwin 1993). Zunächst wurde beobachtet, dass bei depressiven Patientinnen und Patienten prätherapeutisch höhere Serumwerte von

IL-10 und IL-6 mit einer Abnahme der stimulationsabhängigen Degradation von $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ verbunden war. IL-10 inhibiert die NF- κB -Aktivierung in humanen Monozyten (Wang et al. 1995), während IL-6 zumeist proinflammatorische Wirkungen nachgesagt werden (Wolf et al. 2014). Allerdings vermittelt IL-6 auch antiinflammatorische Effekte; so kann es die verstärkende Entzündungskaskade von IL-1 und $\text{TNF}\alpha$ unterbrechen und zusätzlich die Synthese des IL-1-Rezeptor-Antagonisten (IL-1ra) induzieren, um potenziell schädlichen Auswirkungen von IL-1 im natürlichen Verlauf der Inflammationsreaktion abzuschwächen (Borish und Steinke 2003). Bei gesunden Freiwilligen führte eine Infusion von rekombinantem humanem IL-6 in geringer Dosis zu einem Anstieg der Plasmalevel von IL-1ra und IL-10, was IL-6 auch eine antiinflammatorische Funktion zusprechen würde (Steensberg et al. 2003). Ein weiterer antiinflammatorischer Effekt ist der fördernde Einfluss von IL-6 auf die Biosynthese von Cortisol in adrenokortikalen Zellen, der trotz einer bei Depression häufig unterdrückten HPA-Achse direkt über IL-6-Rezeptoren der Nebenniere ausgeübt werden kann (Bethin et al. 2000; Páth et al. 2000). Das Glukokortikoid Cortisol wiederum hemmt verschiedene inflammatorische Signalwege, darunter die NF- κB -Signalübertragung über die Inhibition von $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ (Auphan et al. 1995; Webster et al. 2002; Tian et al. 2014). Dass der STAT3-Ligand IL-6 nicht nur Funktionen im Rahmen von Inflammationsgeschehen ausübt, zeigten auch Donegan und ihr Team (2014), indem sie dem IL-6 eine wichtige Rolle bei der kognitiven Flexibilität im OFC in Rattengehirnen zusprachen. Auch unter physiologischen Bedingungen sind pro- und antiinflammatorische Zytokine im Gehirn vorhanden und es hat sich gezeigt, dass eine Injektion von IL-6-Antikörpern spezifisch im OFC von gestressten wie auch nicht gestressten Ratten das Umkehrlernen, eine Form von kognitiver Flexibilität, kompromittierte. In gleicher Weise führte die Inhibition des JAK-STAT-Signalwegs, dem nachgeschalteten Mediator für IL-6, zur Beeinträchtigung des Umkehrlernens bei den Tieren. Akut wie auch chronisch erhöhte Verfügbarkeiten von IL-6 im OFC waren verbunden mit einer Abmilderung eines durch chronischen Stress ausgelösten kognitiven Defizits (Donegan et al. 2014). Beobachtungen von Mauer und Mitarbeitenden (2014) an adipösen Mäusen lassen vermuten, dass dem IL-6 unter entzündlichen Bedingungen, wie dem Vorhandensein großer Mengen an freien Fettsäuren oder bakteriellem LPS, homöostatische Aufgaben zukommt, nämlich über eine Begrenzung der Genexpression für proinflammatorische Zytokine und eine Erhöhung der Antwort auf das antiinflammatorische IL-4 in Makrophagen. IL-4 wiederum könnte Zellen vor der Apoptose schützen, und zwar durch einen NF- κB -abhängigen Mechanismus (Zamorano et al. 2001). Demzufolge könnten IL-10 und gleichermaßen die antiinflammatorische Komponente von IL-6 zu einem hyporeaktiven Status hinsichtlich der $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ -Degradierung in PBMCs bei länger bestehender Depression beitragen.

Eine andere Möglichkeit wäre, dass bei chronischer Belastung und erhöht zirkulierendem IL-6 entsprechende Rezeptoren auf den Zelloberflächen als Schutzmechanismus herunterreguliert werden (Bauer et al. 1989). In Betracht zu ziehen ist schließlich der Gedanke, dass ein Teil des im Serum gefundenen IL-6 aus dem Fettgewebe stammen könnte, was vereinbar wäre mit einem präadipösem Ernährungszustand unserer untersuchten Patientenkohorte. Es gibt immer mehr Hinweise, die einen Zustand chronischer *low-grade inflammation* bei Adipositas vermuten lassen. So fanden sich erhöhte IL-6-Level im Blut von adipösen Patientinnen und Patienten und eine Expression von TLR, die auf eine Bindung von IL-6 reagierten, wurde auf Adipozyten und deren Vorläuferzellen nachgewiesen (Mohamed-Ali et al. 1997; Pietsch et al. 2006; Eder et al. 2009). Dadurch könnte der Einfluss von Depression und Inflammation auf die IL-6 produzierenden Immunzellen überlagert werden. Allerdings beobachteten wir hoch signifikant rückgängige IL-6-Level im Therapieverlauf und es wird vermutet, dass innerhalb von vier bis sechs Wochen keine starke Gewichtsabnahme bei den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern stattfand, ohne eine solche jedoch evaluiert zu haben. Letztendlich bleibt die beschriebene Korrelation zwischen IL-10 und IL-6 mit der Stabilität von I κ B α am Studienbeginn eine interessante statistische Beobachtung, ohne dass bei der Datenlage und angesichts der Komplexität des Immunsystems Schlussfolgerungen über Ursache-Wirkungs-Prinzipien möglich wären.

Als ein zentrales Resultat unserer Studie stellte sich des Weiteren heraus, dass PBMCs bei Depressiven mit gutem Ansprechen auf die Psychotherapie auf eine LPS-Stimulation *ex vivo* mit weniger Degradation von I κ B α reagierten als bei solchen Testpersonen, die nur wenig oder gar nicht von der antidepressiven Intervention profitierten. Dieser Zusammenhang war mit $p = 0,053$ noch insignifikant vor und wurde mit $p = 0,011$ signifikant nach der psychotherapeutischen Intervention. Letzteres fand sich bestätigt in der multiplen Regression nach Adjustierung auf Geschlecht, Alter und BMI. Eine mutmaßlich weniger starke Aktivierbarkeit von NF- κ B durch die nachgewiesene geringere Ausprägung der Degradation von I κ B α nach der Psychotherapie sowie eine Abnahme der Zytokine IL-6 und TNF α bei rückgängig selbsteingeschätzter Depression, Ängstlichkeit und Einsamkeit würden für ein sich in der Tendenz normalisierendes Entzündungsgeschehen im Therapieverlauf sprechen. Jedoch ist Vorsicht bei der Interpretation der Daten geboten, da diese lediglich ungerichtete Korrelationen beschreiben und keine Kausalität beweisen können. Über die Mechanismen kann deshalb natürlich nur gemutmaßt werden. Die Änderung der Zytokinspiegel bei abnehmender depressiver Symptomatik wäre vereinbar mit einer großen Studienevidenz, die bereits besprochen wurde. Dagegen existieren weniger Daten in der vorhandenen Literatur, die die vorgeschalteten Mechanismen inflammatorischer Signalübertragungen, wie die Expression und Stimulierbarkeit von Transkriptionsfaktoren bei depressiven Patientinnen und Patienten, beleuchten. Doch weist gerade die in zahlreichen Forschungsarbeiten gefundene Evidenz erhöht zirkulierender Zytokine bei Personen mit depressivem Syndrom auf eine

zentrale Rolle von NF- κ B in der Regulierung von Entzündungskaskaden als Antwort auf psychosozialen Stress hin (Pace et al. 2006; Kéri et al. 2014; Slavich und Irwin 2014; Goldsmith et al. 2016).

Der Transkriptionsfaktor NF- κ B ist in allen Zelltypen, darunter Immunzellen, Neuronen und Gliazellen, vorzufinden und wird im inaktiven Zustand inhibiert von I κ B α (Liang et al. 2004). NF- κ B kontrolliert entscheidend die Genexpression von mehreren an Entzündungsprozessen beteiligten Zytokinen und ist involviert in der Regulation von Apoptose sowie neuronaler Plastizität (Mattson et al. 2000; Liang et al. 2004; Caviedes et al. 2017). Im Vergleich zu Gesunden wurden bei Erwachsenen mit Depression höhere Level von NF- κ B-mRNA in PBMCs gemessen und ein signifikanter Rückgang der Expression auf ein Niveau gesunder Personen konnte im Verlauf einer CBT gesehen werden (Kéri et al. 2014). Bei bipolar depressiven Probandinnen und Probanden im euthymen Status fanden Barbosa und Mitarbeitende (2013) eine erhöhte Phosphorylierung der p65-Untereinheit von NF- κ B verglichen mit Kontrollpersonen. Im Gegensatz dazu wurde in einer Studie an iranischen Medizinstudentinnen und -studenten in PBMCs von 38 depressiven und 43 gesunden Freiwilligen die mRNA-Expression von NF- κ B überprüft und es wurden signifikant niedrigere Level für NF- κ B bei den an einer Depression leidenden Studentinnen und Studenten festgestellt (Nazari et al. 2013).

Psychosozialer Stress ist eng assoziiert mit der Entstehung einer Depression, aber auch mit der Induktion von peripheren und zentralen Immunantworten (Paykel et al. 1969; Burke et al. 2005; Miura et al. 2008; Rohleder et al. 2014; Menard et al. 2017). Nach akutem Stress wurde in PBMCs von gesunden Männern ein rascher Anstieg von NF- κ B und dessen Bindung an die DNA, begleitet von einer verzögerten Expression von mRNA-Level der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und IL-6, nicht jedoch von antiinflammatorischem IL-10, beobachtet (Kuebler et al. 2015). Gleichzeitig induzierte das aktivierte NF- κ B die Expression von I κ B α und von NF- κ B-Untereinheiten, um seine eigene Aktivierung zu limitieren und den unstimulierten basalen Status im Zytoplasma wiederherzustellen. Bierhaus und Mitarbeitende (2003) fanden gleichermaßen erhöhte DNA-Bindungsaktivitäten von NF- κ B und erhöhte Cortisol- und Katecholaminlevel nach einem Stresstest im Blut von gesunden Freiwilligen und demonstrierten darüber hinaus *in vivo* und *in vitro* eine NF- κ B-Aktivierung durch Noradrenalin-abhängige Stimulation. Bei männlichen Patienten mit Depression und erhöhtem Stress in früheren Lebensphasen konnten eine erhöhte NF- κ B-DNA-Bindung und erhöhte IL-6-Konzentrationen im Vergleich zu Kontrollprobanden gemessen werden und derselbe Erstautor beschrieb einen Zusammenhang von erhöhter peripherer NF- κ B-Aktivität bei Frauen mit PTBS nach Missbrauch in der Kindheit (Pace et al. 2006; 2012). Miklowitz et al. (2016) demonstrierten schließlich eine höhere Aktivierbarkeit

von NF- κ B auf eine TNF α -Stimulation *ex vivo* in PBMCs von Testpersonen mit uni- und bipolarer Depression im Vergleich zu gesunden Menschen, ein größerer Anstieg von NF- κ B war dabei assoziiert mit der aktuellen Schwere von depressiven Symptomen.

Dass psychosozialer Stress, depressive Syndrome und eine Aktivierung von NF- κ B in mononukleären Zellen zusammenhängen, ist mit den aufgeführten Studienresultaten gut belegt. Wir untersuchten erstmals eine *Ex-vivo*-Stimulierbarkeit des NF- κ B-Signalwegs in PBMCs im klinischen Verlauf unter psychotherapeutischer Behandlung. Eine direkte Assoziation zwischen der Aktivierbarkeit im NF- κ B-Signalweg und einer depressiven Symptomatik, wie von der Arbeitsgruppe Miklowitz et al. (2016) beschrieben, konnten wir in unserer Studienkohorte nicht reproduzieren, doch weist der Zusammenhang einer Verbesserung der depressiven Symptomatik mit reduzierter Degradierbarkeit von I κ B α nach der Therapie in eine ähnliche Richtung. Aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe war es uns nicht möglich, Vergleiche mit gesunden Probandinnen und Probanden zu machen, sodass die Frage, ob sich die Stimulierbarkeit von NF- κ B über die indirekte Messung von I κ B α in PBMCs bei depressiven Patienten von Gesunden unterscheidet, unbeantwortet bleiben muss. Eine Änderung der Degradierbarkeit von I κ B α durch die psychotherapeutische Intervention war innerhalb von vier bis sechs Wochen in unserer Studienkohorte nicht zu erkennen, ebenso wenig eine Korrelation zwischen Therapieerfolg hinsichtlich der Depression mit der Änderung der zellulären Stimulierbarkeit. Diesen Ergebnissen könnten verschiedene Mechanismen zugrunde liegen. Einerseits könnte bei depressiven Menschen eine kontinuierlich veränderte Aktivierbarkeit des NF- κ B-Signalwegs vorliegen, unabhängig von der aktuellen Stimmungslage. So zeigten Barbosa et al. (2013) bei euthymen bipolar-depressiven Personen im Vergleich zu Kontrollprobandinnen und -probanden erhöhte Level der Phosphorylierung von p65-Untereinheiten des Transkriptionsfaktors, und Amoroso et al. (2015) beschrieben erhöhte nukleäre p50-Untereinheiten von NF- κ B in Monozyten von Probandinnen und Probanden mit bipolaren Störungen im euthymen oder mild-depressivem Zustand. Erhöhte Niveaus von p50- und p65-mRNA fanden sich auch in einer Studie im frontalen Kortex post-mortem bei bipolarer Störung verglichen mit Kontrollpersonen (Rao et al. 2010).

Andererseits könnten Unterschiede innerhalb des untersuchten Studienkollektivs im Sinne von Respondern und Non-Respondern, d. h. gut und weniger gut auf die Psychotherapie ansprechenden Patientinnen und Patienten, vorgelegen haben. So stellten wir keine Korrelationen zwischen dem mittels HADS evaluierten Rückgang depressiver Symptomatik und der Änderung der stimulationsabhängigen I κ B α -Degradation über die gesamte Kohorte fest, jedoch war die Assoziation von Therapieansprechen und weniger Degradierbarkeit von I κ B α nach der Intervention erkennbar. Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer hatten eine

geringere Aktivierbarkeit im NF- κ B-Signalweg nach der multimodalen Psychotherapie aufgewiesen, je mehr sie von der antidepressiven Intervention profitiert hatten. Anders gesagt scheinen Patientinnen und Patienten, die als klinische Responder eingeordnet werden können, weniger NF- κ B-Aktivierbarkeit in ihren PBMCs nach einer antidepressiven Therapie zu zeigen. Wird von dieser Annahme ausgegangen, so könnte eine im Therapieverlauf abnehmende Expression von zytoplasmatischem NF- κ B bei Respondern einen verantwortlichen Mechanismus darstellen. Mit Blick auf die Beobachtungsstudie von Kéri et al. (2014), die bei Depressiven im Verlauf einer CBT abnehmende NF- κ B-RNA sahen, kann eine solche Vermutung bestärkt werden. Bei gesunden Testpersonen, die hinsichtlich akuten wie chronischen Stresserlebens befragt wurden, fanden sich unterschiedliche NF- κ B-Aktivitäten als Reaktion auf Stress (Wolf et al. 2009). Probandinnen und Probanden, die ihren wahrgenommen akuten wie auch chronischen Stress als gering einstufen, zeigten keinen Anstieg der NF- κ B-Aktivität als Reaktion auf akuten Stress. Dagegen wurde eine starke Stressreaktion bei solchen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern gesehen, die entweder hohen akuten oder chronischen Stress beschrieben. Unerwartet war die Angabe von sowohl akutem als auch chronischem Stress verbunden mit einer ausbleibendem NF- κ B-Reaktion auf akuten Stress, was den Studienautorinnen und -autoren zufolge sowohl als eine adaptive wie auch eine maladaptive Immunantwort gesehen werden könne: adaptiv, um erhöhte periphere Inflammation einzudämmen, und maladaptiv, da eine adäquate Immunantwort auf eine akute Bedrohung durch Pathogene nicht gesichert wäre. Auf unsere Studienergebnisse übertragen, und wenn von einer Beteiligung von psychosozialen Stress als Faktor für die Entstehung einer Depression ausgegangen wird, könnten Personen in unterschiedliche Phasen der Stressbelastung eingeteilt werden und dementsprechend unterschiedliche Reaktionsmuster ihrer PBMCs auf Stimulation zeigen. Während einige Patientinnen und Patienten aufgrund chronischer Stressbelastung eine Depression entwickelten, könnten andere in einer akuten Belastungsphase lediglich einzelne depressive Symptome ohne das Vollbild eines depressiven Syndroms ausgebildet haben, oder aber es liegt eine Kombination von akuter und chronischer psychosozialer Belastung vor. Ein entsprechendes Widerspiegeln in Form einer hypo- oder hyperreaktiven Reaktion von PBMCs auf akuten Stress *in vivo* oder *ex vivo* könnte die Folge sein. Hinweise auf eine Sensibilisierung der Immunantwort auf Stress kommen auch aus anderen Studien. Beispielsweise zeigten Frauen mit schwerer Depression in der Anamnese postpartum einen höheren Anstieg von IL-6 als nicht-depressive Frauen und infolge einer Influenzaimpfung reagierten ältere Erwachsene mit depressiven Symptomen mit einer verstärkten und verlängerten Entzündungsreaktion (Maes et al. 2001; Glaser et al. 2003).

Peters und Mitarbeitende (2020) untersuchten in einer erst kürzlich erschienenen Arbeit erstmals eine multimodale Psychotherapie im Zusammenhang mit der Hyperreaktivität von

PBMCs bei Patientinnen und Patienten mit depressivem Syndrom. Dabei wurde der HADS als Instrument zur Einschätzung der Depressionsschwere eingesetzt und zwischen Gruppen mit niedriger und hoher TNF α -Produktion von PBMCs nach Stimulation mit dem T-Zell-Aktivator Phythämagglutinin (PHA) unterschieden. Eine initial hohe Produktion von TNF α durch PBMCs konnte einerseits als Prädiktor für ein gutes Ansprechen auf eine multimodale Psychotherapie herausgestellt werden und war andererseits assoziiert mit mehr produzierten Zytokinen wie IL-1 β , IL-6, IFN γ , IL-4 und IL-2, die alle und zum Teil signifikant über den Beobachtungszeitraum im Serum abfielen. Die stimulierte Zytokinproduktion in PBMCs von Teilnehmenden mit niedrigeren Ausgangswerten in der TNF α -Produktion blieb im Verlauf weitestgehend unverändert oder verhielt sich sogar gegenteilig zur Vergleichsgruppe. Die Skalenwerte für Ängstlichkeit und Depression verbesserten sich in beiden Subgruppen, jedoch mit größeren Effekten bei Depressiven mit einer höheren TNF α -Produktionsrate in PBMCs nach Stimulation. Die Autorinnen und Autoren schlussfolgerten, dass eine quantitative Bestimmung der von PBMCs nach Aktivierung produzierten Zytokine eine robuste Methode sein könnte, um die inflammatorische Hyperreaktivität auf Stressoren bei depressiven Personen frühzeitig und noch vor einer schädigenden Wirkung zu erkennen. Zukünftige Studien sind nötig, um stressinduzierte intrazelluläre Immunantworten bei Depression besser verstehen zu können.

Ein weiterer Einflussfaktor auf die Aktivierbarkeit von NF- κ B ist die HPA-Achse, deren chronisch gesteigerte Aktivität mit einem gestörten negativen Feedback sowie mit Hyperkortisolismus und Glukokortikoid-Resistenz bei Personen mit depressiver Erkrankung wiederholt beschrieben worden ist (Holsboer et al. 2000; Raison und Miller 2003; Stetler und Miller 2011). Mit einer Aktivierung der HPA-Achse und Erhöhung von Stresshormonen sind typischerweise antiinflammatorische Reaktionen verbunden, so auch eine Hemmung des NF- κ B-Signalwegs, doch demonstrieren die oben diskutierten Forschungsergebnisse, dass chronischer Stress die Wirkungen von NF- κ B auch verstärken kann. In Folge psychosozial-stressiger Ereignisse führt eine adrenerge Stimulation zur Aktivierung von NF- κ B *in vitro* und *in vivo*, und eine NF- κ B-Aktivierung scheint eine wichtige Verbindung zwischen Stress, neuroendokriner Achse und der zellulären Immunantwort darzustellen (Bierhaus et al. 2003).

Als wesentlicher Mediator an der Blut-Hirn-Schranke leitet NF- κ B periphere Entzündungssignale an das ZNS weiter (Kopschina Feltes et al. 2017). Einer Übersichtsarbeit von Tian et al. (2014) zufolge führt eine akute Stressbelastung auf zellulärer Ebene durch Hormone wie Katecholamine und Glukokortikoide zur Inhibition inflammatorischer Signalwege, darunter die von NF- κ B oder STAT3, und damit zur Hemmung der Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1 β , IL-6, TNF α oder IFN γ . Gleichzeitig könnte die Produktion antiinflammatorischer Zytokine, darunter IL-10, gefördert werden. IL-10 wiederum inhibiert spezifisch die nukleäre Translokation von NF- κ B in humanen Monozyten (Wang et al. 1995).

Tian und Koautoren (2014) vermuteten verschiedene Phasen von chronischem Stress, die zu einer manifesten Depression führen könnten. In einer frühen Phase würde das Herunterregulieren der pro- und das Hochregulieren der antiinflammatorischen Zytokine dominieren, während es bei andauerndem Stress zu Resistenzen der induzierten HPA-Achsen-Reaktion, der Glukokortikoide durch Herunterregulierung von Glukokortikoid-Rezeptoren und zu einer verminderten Glukokortikoid-abhängigen $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ -Transkription kommt (Tian et al. 2014; Auphan et al. 1995). Inflammatorische Signalwege würden induziert, Gene für die Produktion proinflammatorischer Zytokine aktiviert und zudem könnten negative Feedbackmechanismen eine Rolle spielen. Insgesamt würden in einer zweiten Phase somit proinflammatorische Zytokine hochreguliert, was in zahlreichen Studien bei depressiven Personen beobachtet worden ist (Miller et al. 2009; Dowlati et al. 2010; Liu et al. 2012; Haapakoski et al. 2015; Köhler et al. 2017). Besteht der Stressor darüber hinaus weiter, so würden nach Tian et al. auch proinflammatorische Zytokine weiter ansteigen, sodass unter anderem IL-1 β , IL-6 und TNF α weiterhin NF- κ B durch den induzierten Abbau von $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ aktivieren könnten. Als ein länger anhaltendes Phänomen entstünde so eine *low-grade inflammation* mit erhöhten zirkulierenden Markern der Immunaktivierung. Eine hohe Sensitivität für akuten Stress und andere aktivierende Stimuli führe sukzessive zu verschiedenen Pathologien wie Depression, kardiovaskulären und weiteren Erkrankungen (Tian et al. 2014).

In Übereinstimmung damit fanden Miller et al. (2009) einen transkriptionellen Fingerabdruck von chronischem Stress, der aus einer relativen Herunterregulierung von Genen mit responsiven Elementen für den Glukokortikoid-Rezeptor, einer erhöhten Ausschüttung von Cortisol, einer erhöhten Expression von NF- κ B-regulierenden Transkripten und höheren IL-1ra-Serumwerten bestand. Die oben bereits erwähnte Studie von Wolf et al. (2009) belegte erstmals im Menschen eine negative Assoziation von Cortisol- und NF- κ B-Aktivität als Antwort auf psychosozialen Stress. Eine *low-grade inflammation* mit heruntergeregelter Rezeptordichte auf Zelloberflächen bei erhöhter Expression von Zytokinen und eine Erholung durch antidepressive Therapie wäre auch in unserem Studienkollektiv möglich und eine Uneindeutigkeit der Daten könnte auf unterschiedliche Phasen chronischen Stress zurückzuführen sein, ähnlich wie die Ergebnisse von Wolf et al. implizieren.

Die PBMCs von Patientinnen und Patienten unserer Studie, die von einer multimodalen Psychotherapie profitiert und eine Verbesserung ihrer Symptome erfahren hatten, reagierten nach antidepressiver Therapie *ex vivo* weniger sensitiv auf LPS als extrazellulären Stimulus. TLR4 als einer von zehn Toll-like-Rezeptoren erkennt zusammen mit seinem Ko-Rezeptor myeloisches Differenzierungsprotein-2 (MD-2) bakterielles LPS, und gemeinsam aktivieren sie intrazelluläre Kaskaden, in denen dem Transkriptionsfaktor NF- κ B eine große Bedeutung zukommt. Es wird nicht nur die Expression proinflammatorischer Zytokine induziert, sondern auch die Synthese von Derivaten der Arachidonsäure gesteigert, die ihrerseits an

entzündlichen Prozessen des Körpers beteiligt sind (Kéri et al. 2014). Im präfrontalen Kortex (PFC) von Mäusen führt eine Exposition gegenüber Stress zu einer Hochregulierung des TLR4-Signalwegs und in der Folge zur Aktivierung von NF- κ B und entzündungsassoziierten Enzymen, darunter Stickstoffmonoxid (NO)-Synthase (NOS) und Cyclooxygenase-2 (COX-2), die letztendlich zu oxidativen und nitrosativen Zellschäden führen (Gárate et al. 2013).

Eine stressbedingte NF- κ B-Aktivierung mit konsekutiver Bildung von NO hemmt die Neurogenese im Hippocampus von erwachsenen Ratten und die Teilung von neuronalen Stammzellen in Mäusen (Packer et al. 2003; Zhou et al. 2007). In einem experimentellen Tiermodell von Gárate et al. (2011) wurde der Mechanismus des vermehrten Übertretens von Bakterien in das Blut mit anschließender TLR4-Aktivierung aufgrund einer erhöhten Darmpermeabilität getestet. Dabei führte chronisch milder Stress zu einer Erhöhung von LPS und dem LPS-bindenden Protein (LBP) im Plasma und zu erhöhten TLR4- und MD-2-Leveln im Gehirn von Ratten. Beim Menschen wurden – an das Sickness-Behavior erinnernd – erhöhte Zytokinlevel und verstärkt depressive Symptome nach Endotoxin-Injektionen gesehen und eine Endotoxämie mit systemischer Inflammation konnte zukünftige depressive Symptome vorhersagen (Eisenberger et al. 2010; Madison et al. 2020). Weitere Studien beobachteten eine erhöhte Expression von TLR4 und NF- κ B in PBMCs, die im Verlauf einer CBT signifikant rückgängig waren, und erhöhte mRNA-Level von TLR3 – 5 und TLR7 – 9 in PBMCs, die sich nach einer Therapie mit Antidepressiva normalisierten (Kéri et al. 2014; Hung et al. 2016). Außerdem sahen Kéri et al. (2014) vermehrt im Blut erscheinende 16S-ribosomale-DNA, eine Untereinheit der gut konservierten 16S-ribosomalen-RNA intestinaler Mikrobiota, und deren tendenziellen Rückgang im Therapieverlauf. Korrelationen zwischen Depression und Markern der bakteriellen Translokation, nämlich IgM und IgA gegen LPS, sowie Biomarker für oxidativen und nitrosativen Stress fanden sich auch in einer weiteren Querschnittstudie (Maes et al. 2013). Zusammengenommen könnte eine intestinale bakterielle Translokation und kontinuierliche Exposition gegenüber bakteriellen Bestandteilen und Zytokinen zu einer veränderten Immunaktivierung über den NF- κ B-Signalweg zur Pathogenese der Depression beitragen, wenngleich ein solcher Mechanismus vermutlich nur einer von vielen darstellt (Berk et al. 2013). Beispielsweise führt ebenfalls ein vierwöchiger Lichtentzug im Mausmodell zu depressivem Verhalten, einer erhöhten NF- κ B-Bindung an die DNA in hippocampalen Strukturen und erhöhten IL-6-Leveln (Monje et al. 2011). Nach einer pharmakologischen Inhibition von NF- κ B wurde beobachtet, dass depressives Verhalten verbessert und einer reduzierten hippocampalen Zellproliferation vorgebeugt wird, sowie dass sich erhöhte IL-6-Werte systemisch und hippocampal normalisierten. Zudem führte die Blockade von NF- κ B zur Umkehrung der durch die chronische Dunkelheit reduzierten

hippocampalen Genexpression von *per2*, einem an der chronobiologischen Regulation sowie der neuronalen Stammzellproliferation im Gyrus dentatus von Mäusen beteiligten Protein, das bereits mit der Depression beim Menschen in Verbindung gebracht worden ist (Partonen et al. 2009; Monje et al. 2011; Lavebratt et al. 2010). Schlaflosigkeit ist einerseits prädisponierend für eine Depression und stellt andererseits ein häufiges Symptom von Depressiven dar (Roberts und Duong 2014). Schlafentzug oder fehlreguliertes Schlafverhalten führt nachweislich auch bei depressiven Menschen zu einer Aktivierung von NF- κ B und zur Erhöhung von IL-6 und kann dadurch ein Entzündungsgeschehen unterhalten (Motivala et al. 2005; Irwin et al. 2008). IL-6-KO-Mäuse zeigen eine Resistenz gegen das durch konstante Dunkelheit hervorgerufene depressive Verhalten, sodass der NF- κ B-Signalweg im Tiermodell seine molekularen Effekte wahrscheinlich über IL-6 vermittelt (Monje et al. 2011).

Koo et al. (2010) identifizierten den NF- κ B-Signalweg auch bei wiederholter Stressexposition als einen entscheidenden Vermittler von depressivem Verhalten und der antiproliferativen Wirkung auf neuronale Stammzell-ähnliche Zellen (NSC) im Hippocampus der Ratte, was im Einklang mit dem zuvor Genannten steht und einen möglichen therapeutischen Ansatz von NF- κ B-Inhibitoren aufzeigt. So könnte eine Blockade von NF- κ B die Sezernierung von inflammationsfördernden Zytokinen wie IL-6 hemmen und sowohl in peripheren Immunzellen als auch in zentralen Strukturen entzündungs- und stresshemmende Wirkungen entfalten. Vorsicht ist jedoch geboten, da NF- κ B hochkomplexe und zelltypabhängige Effekte vermittelt und eine generelle Hemmung fatale Folgen haben kann, wie beispielsweise Neurodegeneration (Kaltschmidt und Kaltschmidt 2015). Auch ist zu beachten, dass verschiedene dem NF- κ B vorgeschaltete Regulatoren, wie zum Beispiel *myeloid differentiation primary-response protein 88* (MyD88), ein Adapterprotein von TLR4, das die LPS-induzierte STAT3-Phosphorylierung im Hypothalamus und der Leber vermittelt, hinsichtlich der Steuerung von Inflammation bei Depressiven berücksichtigt werden sollten (Yamawaki et al. 2010; Nazari et al. 2013). NF- κ B präsentiert sich als zweiseitiges Schwert, und bei seinem Einsatz als therapeutisches Ziel sollte auf potenziell unerwünschte Nebenwirkungen Acht gegeben werden, da die pleiotropen Effekte dieses Transkriptionsfaktors sowohl zytoschutzfördernd als auch schädlicher Art sein könnten. So wird etwa vermutet, dass NF- κ B mit BDNF über eine positive Rückkopplungsschleife im ZNS verfügt und an antidepressiven Wirkungen über vermehrte Neurogenese sowie neuronale Plastizität beteiligt ist und lediglich eine langfristige Überaktivierung des NF- κ B-Signalwegs mit assoziierter Inflammation schädliche Folgen haben könnte (Caviedes et al. 2017).

Ein vielversprechender und sicherer Behandlungsansatz in diesem Zusammenhang ist die therapeutische Gabe von natürlichen Polyphenolen wie Resveratrol aus roten Weintrauben

oder Curcumin aus dem *Curcuma-longa*-Rhizom, die für ihre anti-entzündlichen und antioxidativen Eigenschaften bekannt sind. Zum Beispiel konnte Resveratrol in murinen Makrophagen der Zelllinie RAW 264.7, die hohen Konzentrationen an LPS ausgesetzt wurden, die Expression von TLR4 und die Level von IL-6, NO und TNF α signifikant reduzieren. Eine andere Studie demonstrierte eine Dosis-abhängige Hemmung der NF- κ B-Aktivierung durch Resveratrol (Capiralla et al. 2012; Yang et al. 2014). Curcumin kann *in vitro* die LPS-abhängige Aktivierung von NF- κ B unterdrücken, indem es die IKK β -Kinase-Aktivität hemmt und die Homodimerisierung von TLR4, welche obligatorisch für die Signaltransduktion ist, verhindern kann (Youn et al. 2006). Da Curcumin imstande ist, die BHS zu passieren, kann es seine biologische Aktivität im Gehirn entfalten, wo es neuroprotektive Funktionen zu haben scheint (Yang et al. 2005; Rahimifard et al. 2017). Auch ein positiver Effekt auf die Level von BDNF wurde dem Curcumin zugeschrieben und es konnte in Studien an Nagetiermodellen, wie auch bei älteren gesunden Menschen, die Gedächtnisfunktion verbessern und ängstliches Verhalten reduzieren bzw. die Stimmung positiv beeinflussen, was im Tiermodell auf funktionelle Veränderungen des Hippocampus zurückgeführt wurde (Franco-Robles et al. 2014; Cox et al. 2015; Kodali et al. 2018). Schließlich weisen erste Studien auf einen die Depressivität und Ängstlichkeit mildernden Effekt von Curcumin im Menschen hin, sodass es als gut akzeptiertes und sicheres Therapeutikum zusätzlich zu einer antidepressiven Standardtherapie bei depressiven Patientinnen und Patienten in Betracht gezogen werden sollte (Ullah et al. 2017; Fusar-Poli et al. 2019).

Weitere Untersuchungen legten den Fokus hinsichtlich von neuen Therapieansätzen auf gängige antiinflammatorische Pharmaka wie COX-Hemmer, TNF α -Blocker, aber auch auf mehrfach ungesättigte Fettsäuren (*polyunsaturated fatty acids*; PUFA), welche antiinflammatorische Effekte über die Drosselung der Produktion von Arachidonsäure ausüben (Fond et al. 2014; Kéri et al. 2014; Kappelmann et al. 2018). Diesen Substanzen gemeinsam ist, dass sie alle die nukleäre Translokation von NF- κ B inhibieren. Eine Übersichtsarbeit von Fond und Mitarbeitenden (2014) hob das hohe Nutzen-Risiko-Verhältnis und die hohe Akzeptanz der PUFA als Add-on-Therapie hervor, aber auch anti-entzündliche Medikamente wie ASS in geringer Dosis oder Celecoxib, ein COX-2-Inhibitor, könnten eine konventionelle antidepressive Therapie in ihrer Wirksamkeit unterstützen, und den Teufelskreis der chronischen Inflammation durchbrechen. Für eine mögliche additive Therapie mit antiinflammatorischen Substanzen sprachen sich auch Köhler et al. (2014; 2016) aus, die in einer Meta-Analyse und einem Review insbesondere die antidepressiven Eigenschaften des COX-2-Hemmers Celecoxib und der Zytokininhibitoren für eine Subgruppe von depressiven Patientinnen und Patienten mit Inflammationsprofil betonten, trotz Heterogenität in den Daten. Die zuvor genannten Präparate sind für bestimmte Indikationen bereits im klinischen Alltag eingesetzt und in ihrer Sicherheit überprüft worden, was weitere Untersuchungen im Zusammenhang mit der antidepressiven Therapie erleichtert.

Eine Meta-Analyse und Übersichtsarbeit mit 11 eingeschlossenen Studien und über 100.000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern nahm den Einfluss von Ernährungsmustern auf die Depression in den Fokus und ergab, dass eine signifikante Assoziation zwischen einer entzündungsfördernden Ernährung und Depressionen oder depressiven Symptome besteht (Tolkien et al. 2019). Im Vergleich zu Personen, die sich antiinflammatorisch ernährten, war das Risiko an einer Depression zu erkranken, bei einer proinflammatorischen Diät um den Faktor 1,4 größer. Dies sollte Anhalt dazu geben, auch Ernährung als Lebensstilfaktor vermehrt in den Blick zu nehmen und könnte depressive Patientinnen und Patienten zusätzlich ermutigen, aus eigenen Anstrengungen heraus an der Krankheitsbewältigung und Prävention von zukünftigen depressiven Episoden mitzuwirken.

Damit Behandlungskonzepte erfolgsversprechend gestaltet werden können, ist eine individuelle Einschätzung des Inflammationsstatus jeder Patientin und jedes Patienten hilfreich. Zunächst wird dafür ein genaueres Verständnis und eine Überprüfung der Frage, ob und in welcher Patientensubgruppe NF- κ B in seiner Aktivierbarkeit gesteigert ist, benötigt. Einen Zusammenhang zwischen der klinischen Verbesserung einer Depression und weniger stimulationsinduzierter Degradation von I κ B α nach der Psychotherapie und damit einen weiteren Hinweis darauf, dass eine Überaktivierbarkeit von NF- κ B bei der Depression zu vermuten ist und eine Hemmung dieses Signalwegs eine Symptomlinderung unterstützen könnte, konnten wir in der vorliegenden Arbeit zeigen. Eine klare Korrelation zwischen NF- κ B-Aktivierung und Depressionsschwere war jedoch nicht ersichtlich. Es bedarf deshalb zukünftiger Forschungsanstrengungen, um kritische Stellen der Signalvermittlung von NF- κ B bei Entzündungsprozessen in Verbindung mit Depression zelltypabhängig zu detektieren und mögliche pharmakologische Angriffsziele und eine Dosis-Wirkungs-Kurve solcher Medikamente auszumachen. In einem weiteren Schritt könnten transgene Tiermodelle mit überaktivierter oder unterdrückter NF- κ B- oder I κ B α -Expression sowie gleichartige Modelle auch für die unterschiedlichen Untereinheiten von NF- κ B eingesetzt werden.

4.3 STAT3-Aktivierbarkeit bei depressiven Patientinnen und Patienten mit Sozialer Inhibition

Bei den in unserer Studie untersuchten Patientinnen und Patienten mit depressivem Syndrom lag mit einem Anteil von 73% bedeutend häufiger eine auffällige Typ-D-Persönlichkeit vor als bei gesunden Testpersonen mit einer Prävalenz von 31% (Grande et al. 2010). Über dem Cut-Off liegende Subskalenwerte für Negative Affektivität wurden bei 92% und für Soziale Inhibition bei 78% der Studienteilnehmenden gesehen, eine im Vergleich zu 47% bzw. 43% bei gesunden Deutschen nahezu um den Faktor zwei gesteigerte Prävalenz. Das Typ-D-Persönlichkeitskonstrukt ist von Denollet und seiner Arbeitsgruppe als psychosoziales

Risikocluster beschrieben worden, das den Krankheitsverlauf bei KHK besser vorhersagen soll (Denollet et al. 1996; Denollet 1998; 2005). Es ist seitdem wiederholt im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen, darunter KHK und Herzinsuffizienz, und deren Risikofaktoren beschrieben worden, und zusätzlich bestehen Assoziationen mit erhöhten TNF α -Werten im Blut (Denollet et al. 2003; Conraads et al. 2006; Mommersteeg et al. 2012). Auch sind Zusammenhänge zwischen Depression, Typ-D-Persönlichkeit und kardiovaskulären Pathologien gezeigt worden. In einer Meta-Analyse von Nicholson et al. (2006) und in einer Übersichtsarbeit von Lett und Arbeitsgruppe (2004) wurde die Depression als ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer KHK bei Gesunden und für eine erhöhte kardiale Morbidität und Mortalität bei bereits an KHK erkrankten Patientinnen und Patienten eingeordnet. Eine Depression bei 89 Personen mit KHK war in einer Studie von Yamaguchi et al. (2020) positiv mit dem Typ-D-Muster und invers mit vorhandenen Coping-Strategien assoziiert und Depressive mit auffälliger Typ-D-Eigenschaft zeigten eine höhere Neigung zu Suizidalität im Vergleich zu depressiven Personen ohne Typ-D-Muster (Park et al. 2014). Ähnlich zu diesen Resultaten wies das in unserer Studie untersuchte Patientenkollektiv in der Flourishing-Skala niedrigere Werte auf als in Studien mit gesunden Probandinnen und Probanden – also weniger persönliche Ressourcen und Potentiale, die Coping-Strategien unterstützen könnten (Esch et al. 2013; Feicht et al. 2013). Flourishing und HADS-Depression waren negativ zusammenhängend (**Tabelle 16**). Wir konnten außerdem signifikante und inverse Korrelationen zwischen Flourishing einerseits und beiden Typ-D-Subskalen andererseits ausmachen (**Tabelle 14**). Werte der HADS-Depression am Beginn einer Psychotherapie waren bei unseren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern mit der Typ-D-Subskala Negative Affektivität signifikant und mit der Sozialen Inhibition knapp insignifikant korreliert; beide Subskalen zeigten zudem signifikante Zusammenhänge mit der HADS-Angst und der Einsamkeit am Studienbeginn (**Tabelle 14**). Die Typ-D-Persönlichkeit weist damit in der studierten Kohorte eine große Nähe zu Depressivität, Ängstlichkeit und Einsamkeit auf, ähnlich wie bei psychosomatischen und herzkranken Testteilnehmenden in der Evaluationsstudie von Grande et al. (2004) und in Studien, die das Typ-D-Muster mit Depression in der Allgemeinbevölkerung assoziierten (Michal et al. 2011).

Daten über eine mögliche Rolle einer Immunaktivierung bei Depressiven mit den Typ-D-Eigenschaften Negative Affektivität oder Soziale Inhibition sind rar. Ein Typ-D-Muster sahen van Dooren et al. (2016) als Vulnerabilitätsfaktor für Depressionen; die Arbeitsgruppe fand jedoch keinen Einfluss von Inflammationsparametern wie IL-6, TNF α oder *High-sensitive*-CRP auf die Assoziation von Depression und Typ-D. In unseren Untersuchungen dazu waren ebenso wenig aussagekräftige Korrelationen zwischen den Zytokinen IL-6, IL-10 oder TNF α im Serum mit psychometrischen Parametern festzustellen, inklusive der zuvor bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz wiederholt beschriebenen Assoziation

zwischen $\text{TNF}\alpha$ und Typ-D-Muster. Allerdings errechneten wir signifikante Zusammenhänge zwischen der Stimulierbarkeit von intrazellulärem STAT3 in PBMCs mit der Typ-D-Persönlichkeit und mit der Sozialen Inhibition. Kurz zusammengefasst war bei Personen mit Depression eine verminderte STAT3-Stimulierbarkeit prädiktiv für höhere Skalenwerte des Persönlichkeitsmerkmals Soziale Inhibition sowie für ein Typ-D-Muster, und sozial inhibierte Depressive hatten eine zunehmende Aktivierbarkeit von STAT3 in PBMCs im Verlauf einer antidepressiven Psychotherapie sowohl in der Pearson-Korrelation als auch in der multiplen linearen Regression. Gleichzeitig stellten wir in Subgruppenvergleichen fest, dass Teilnehmende, die eine deutliche Verbesserung ihrer depressiven Beschwerden im Therapieverlauf erfuhren, häufiger sozial gehemmt waren als Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe mit geringerem Therapieansprechen. Eine Korrelation zwischen Sozialer Inhibition und einer Verbesserung der Depression konnten wir jedoch nicht ausmachen. Ein sozial inhibierter Charakter könnte dennoch einen die Depression fördernden Faktor darstellen und gleichzeitig die Chance geben, sich als sozial gehemmte Person im geschützten Rahmen einer Psychotherapie zu öffnen und deutlicher von der Intervention zu profitieren.

Die Resultate unserer Untersuchungen sind zunächst überraschend, da die Blockade von STAT3 in Studien am Tier antidepressive Effekte nach sich zog (Kwon et al. 2017) und hohe IL-6/STAT3-Aktivitäten mit einer verminderten Expression von *SERT* und mit depressivem Verhalten einhergingen (Kong et al. 2015). Eine initial inverse Assoziation von Typ-D bzw. Sozialer Inhibition mit der STAT3-Aktivierbarkeit nach IL-6-Stimulation und eine während der erfolgreichen multimodalen Psychotherapie zunehmende Aktivierbarkeit von STAT3 bei depressiven Menschen mit auffälliger Sozialer Inhibition könnte jedoch auf einen kompensatorisch protektiven Effekt des IL-6/STAT3-Signalwegs in PBMCs hinweisen. Der positive multivariate Zusammenhang von Flourishing mit der STAT3-Phosphorylierbarkeit in unserer Studie würde damit im Einklang stehen, da das Konstrukt des Flourishing als eine Art Wohlbefinden beschrieben werden kann, das menschliche Fähigkeiten und Kompetenzen wie Resilienz, psychische Kreativität und Wachstum einschließt (Fredrickson und Losada 2005; Esch et al. 2013).

STAT3 ist in der Tat über die Induktion von SOCS3 beteiligt an der Begrenzung von Entzündungsreaktionen. SOC-Proteine, vor allem SOCS1 und SOCS3, binden entweder direkt an katalytische Regionen von JAK oder konkurrieren mit STATs um die Bindungsstellen von Zytokin-Rezeptoren (Starr und Hilton 1999; Hillmer et al. 2016). In Mäusen mit endothelialer STAT3-Deletion wurde durch LPS-Exposition eine übermäßige Entzündungsreaktion und Leukozyteninfiltration in mehreren Organen beobachtet, begleitet von stark erhöhter und verlängerter Zytokinproduktion (Kano et al. 2003). In Endothelzellen erfüllt STAT3 damit scheinbar eine Schutzfunktion als antiinflammatorischer Mediator. Darüber hinaus wurde in Mausmodellen eine erhöhte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie

IL-6 und TNF α in *STAT3*-defizienten Makrophagen, Neutrophilen und dendritischen Zellen nach TLR4-Aktivierung gesehen, was auf eine Schlüsselfunktion von STAT3 bei der Unterdrückung der TLR-vermittelten Signaltransduktion in Phagozyten hindeutet (Takeda et al. 1999; Melillo et al. 2010). Zhang et al. (2014) konnten nachweisen, dass STAT3 die Expression von Ubc13, einem für die TLR4-Signaltransduktion wichtigen Enzym, hemmt, indem es das Ubc13-kodierende Gen *Ube2n* in seiner transkriptionellen Aktivität unterdrückt. In Abwesenheit von STAT3 akkumuliert Ubc13 in *STAT3*-defizienten Makrophagen und verstärkt die TLR4-Signalisierung. Die von der Arbeitsgruppe Zhang präsentierten Ergebnisse deuten auf eine umfassende suppressive Funktion von STAT3 auf die NF- κ B-Aktivität in Makrophagen hin. Damit einhergehend ist in PBMCs von Patientinnen und Patienten mit einem autosomal-dominant vererbten Hyper-IgE Syndrom, das mit einer *Loss-of-Function*-Mutation im *STAT3*-Gen einhergeht, eine erhöhte basale und TLR4-abhängige Expression von proinflammatorischen Zytokinen nachweisbar und legt die Vermutung nahe, dass humanes STAT3 die Genexpression proinflammatorischer Mediatoren hemmt (Holland et al. 2007). Bei Personen mit Hyper-IgE Syndrom ist zudem die IL-10-Signalübertragung stark beeinträchtigt, und STAT3 ist als Vermittler der antiinflammatorischen IL-10-Antwort bekannt (Saito et al. 2011; Murray 2005).

STAT3 scheint ferner ein negativer Regulator der Interferon-abhängigen antiviralen Immunantwort zu sein. Die entzündungsfördernden Eigenschaften von Typ-I-Interferonen können zum großen Teil auf die Aktivierung von STAT1 sowie dessen Zielgenen zurückgeführt werden, und die Autoren Ho und Ivashkiv (2006) zeigten in humanen monozytären Zelllinien, dass STAT3 die STAT1-Funktion abschwächen kann, indem es STAT1 sequestrierte und die Bildung von DNA-bindenden STAT1-Homodimeren unterdrückte. In Mausmodellen wurde eine solche, die STAT1-Antwort auf Virusinfektionen negativ beeinflussende Funktion von STAT3 bestätigt (Wang et al. 2011). Ein Gleichgewicht zwischen der Aktivierung von STAT1 und STAT3 durch verschiedene Interferone und Interleukine, darunter IL-6, scheint auch während einer viralen Infektion von entscheidender Relevanz für eine adäquate Immunantwort und die entzündliche Potenz der beteiligten Zytokine zu sein. In der vorliegenden Arbeit wurde die Aktivierbarkeit von STAT3, nicht jedoch STAT1, überprüft. Da STAT1 und STAT3 im Allgemeinen gegensätzliche Funktionen ausüben, beispielsweise über die Induktion von Genen mit entgegengesetzten Wirkungen oder die STAT3-abhängige SOC3-Aktivierung, die in einer Abschwächung der STAT1-Aktivierung mündet, könnte ein verändertes Verhältnis dieser Transkriptionsfaktoren Ausdruck eines gestörten immunologischen Status sein (Ho und Ivashkiv 2006; Stephanou und Latchman 2009). Die im Studienverlauf beobachtete zunehmende Aktivierbarkeit von STAT3 bei Depressiven mit ausgeprägter Sozialer Inhibition bei gleichzeitiger Verbesserung der depressiven Symptome und des Einsamkeitserlebens wäre mit einer anfänglichen Dominanz der Aktivität von STAT1 und einer zunehmenden Aktivierbarkeit von STAT3 im Verlauf

einer Psychotherapie in Einklang zu bringen. Diese These unterstützend kann eine depressive Symptomatik bei einigen Hepatitis-C-Patientinnen und -Patienten nach Interferon-Therapie gesehen werden (Hauser et al. 2002; Udina et al. 2012) und bei suizidalen Depressiven wurden im Vergleich zu Gesunden eine erhöhte, vermutlich durch STAT1 regulierte Expression von Depressions-relevanten Interferon-induzierten Genen festgestellt (Hoyo-Becerra et al. 2013). Ein Zusammenhang zwischen Zytokinen wie IL-6, aber auch IFN γ mit dem Sickness-Behavior, das unter anderem mit sozialem Rückzug und depressiven Symptomen einhergeht, würde ebenso passen (Müller und Schwarz 2007). Eine Überprüfung durch weitere Studien an depressiven Probandinnen und Probanden mit und ohne Soziale Inhibition und mit Fokussierung auf das STAT1/STAT3-Verhältnis wäre zur Klärung dieser Frage notwendig.

Die Aktivierung von NF- κ B über Zytokine und bakterielle Bestandteile, die an TLR binden, ist entscheidend beteiligt an der Expression der induzierbaren NOS (iNOS) (Korhonen et al. 2005). Hohe NO-Spiegel werden als Reaktion auf inflammatorische Reize produziert und könnten daher auch bei länger anhaltender Depression mit inflammatorischer Komponente eine Rolle spielen. Mit dieser Vorstellung einhergehend löst eine Hemmung der iNOS sowie der im Gehirn und peripheren Nervensystem vorherrschenden neuronalen NOS (nNOS) antidepressive Effekte in Ratten aus (Volke et al. 2003; Wang et al. 2008). Mehrere Arbeitsgruppen fanden schließlich Hinweise auf erhöhte NO-Werte bei depressiven Menschen (Maes et al. 2009; Suzuki et al. 2001). Erhöhte Werte für iNOS sowie NF- κ B in PBMCs von Patientinnen und Patienten mit einem chronischem Fatigue-Syndrom waren signifikant assoziiert mit Symptomen wie Fatigue, Schmerzen, Krankheitsgefühl, kognitiven Einschränkungen und Traurigkeit (Maes et al. 2007). Hohe NO-Level vermitteln entzündungsfördernde und destruktive Effekte, und so kann eine Überproduktion von NO im Gehirn, die hauptsächlich nach NMDA-Rezeptor-Aktivierung erfolgt, zu Neurodegeneration führen (Moncada und Bolaños 2006). Dagegen hat NO bei einigen Entzündungsreaktionen auch protektive Effekte und erniedrigte Werte können das kardiovaskuläre Risiko steigern (Raddino et al. 2007). In murinen Mesangiumzellen konnte dem STAT3 eine Funktion als indirekter Inhibitor der iNOS-Transkription zugeschrieben werden, indem es in eine Interaktion mit der NF- κ B-Untereinheit p65 tritt und in dieser Weise NF- κ B hemmt (Yu et al. 2002). Infolge einer STAT3-Inhibition in Makrophagen einer Maus-Zelllinie kommt es zu einer Aktivierung von NF- κ B und zu einem Anstieg der Expression von *iNOS*- und *COX2*-Genen in der frühen Immunantwort, ebenfalls hinweisend auf eine entscheidende inflammationsbegrenzende Funktion von STAT3 (Ahuja et al. 2020). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass sich menschliche und murine NOS-Regulation unterscheiden können und Vorsicht ist geboten bei der direkten Übertragung der Daten aus Tiermodellen auf den Menschen. Im Herzmuskelgewebe führen Stressbedingungen wie Myokardinfarkt und übermäßige Druckbelastung zur Aktivierung von STAT3 (Pan et al. 1997; Negoro et al. 2001). Bei durch

Hypoxie und Reoxygenierung bedingten Schäden der Kardiomyozyten kann STAT3 eine Schutzfunktion ausüben, indem es antioxidative Enzyme, wie die reaktive Sauerstoffspezies (ROS) abfangende Mangan-Superoxiddismutase, hochreguliert (Negoro et al. 2001). In Herzen von STAT3-KO-Mäusen beobachteten Forschende eine vermehrte Entstehung von ROS und im Gegensatz zu Wildtyp-Tieren war eine Deletion von STAT3 einhergehend mit Ischämie-induzierten Myokardschäden, systemischer Entzündung sowie erhöhter Anfälligkeit für eine altersabhängige Herzinsuffizienz und eine Kardiomyopathie durch Doxorubicin (Hilfiker-Kleiner et al. 2005; 2007). Neben dem bekannteren Wirken als induzierbarer nukleärer Transkriptionsfaktor ist STAT3 beteiligt an der Regulierung der Atmungskette in Mitochondrien im Herzen und in der Leber (Wegrzyn et al. 2009). Unter pathologischen Bedingungen, wie bei myokardialer Ischämie und Reperfusion, führt eine Fortsetzung der mitochondrialen Atmung zur Entstehung von ROS und über die Freisetzung von Cytochrom c zur Aktivierung von Zelltodprogrammen (Szczepanek et al. 2012). Durch die Überexpression von Mitochondrien-gerichtetem STAT3, die in einem transgenen Mausmodell hervorgerufen wurde, kommt es in ischämischen Situationen zu einer partiellen Blockade des Elektronentransport in den Komplexen I und II der Atmungskette sowie zur Retention von Cytochrom c, womit eine zytoprotektive Funktion von STAT3 während Ischämie und Reperfusion vermutet werden kann (Szczepanek et al. 2011; 2012).

Auch bei der Induktion, Aufrechterhaltung und Differenzierung embryonaler und adulter Stammzellen, die sich durch unbegrenzte Selbsterneuerung und Pluripotenz auszeichnen, spielt die STAT3-Signalübertragung eine wichtige Rolle. Carbognin und Mitarbeitende (2016) zeigten, dass STAT3 in embryonalen Stammzellen der Maus in Abhängigkeit vom Zytokin *leukemia inhibitory factor* (LIF) die Expression von mitochondrial kodierten Transkripten erhöht sowie den oxidativen Stoffwechsel steigert, und so die metabolische Umstellung der Zelle in Richtung eines naiven Zustandes erleichtert. Ursprünglich hatten Takahashi und Yamanaka (2006) vier Faktoren gefunden, die die Reprogrammierung differenzierter Zellen zurück zu Stammzellen verantworten, darunter *Krüppel-like factor 4* (KLF4). Die molekulare Reprogrammierung einer differenzierten Zelle zurück zu einer naiven pluripotenten Zelle wird synergistisch vermittelt durch aktiviertes STAT3 und NANOG, welche beide als Transkriptionsfaktoren die naive Genexpression von KLF4 induzieren (Stuart et al. 2014). Interessanterweise konnten Mai et al. (2018) kürzlich demonstrieren, dass neben dem LIF-Rezeptor auch der IL-6-Rezeptor und das Protein NKX3-1 bedeutend für die Induktion pluripotenter Stammzellen in der Maus und im Menschen sind (Mai et al. 2018). Über IL-6, die Bindung an den IL-6-Rezeptor und die nachfolgende STAT3-Aktivierung kann NKX3-1 in der zellulären Reprogrammierung wirken. Frühere Arbeiten hatten *NKX3-1* als Prostata-spezifisches Tumorsuppressorgen identifiziert (Bhatia-Gaur et al. 1999; Dutta et al. 2016). NKX3-1 hat zudem vielversprechende antikanzerogene Effekte gezeigt, die jedoch noch

nicht in den klinischen Kontext übertragen worden sind (Mai et al. 2018). Diese wissenschaftlichen Entdeckungen zusammenfassend, scheint der LIF/IL-6 gesteuerte Transkriptionsfaktor STAT3 zusätzlich zu seiner zentralen Rolle der nukleären Genexpression entscheidend involviert zu sein in den Energiestoffwechsel der Mitochondrien und in der Proliferation und Pluripotenz von Stammzellen (Meyer und Wirtz 2018). Ob der Verbindung dieser Mechanismen auch eine Bedeutung im Zusammenhang von psychosozialen Stress und Depression zukommt, muss noch weiter erforscht werden. Erwähnenswert in Bezug auf diesen Gedankengang ist die Arbeit von Atanackovic et al. (2003), in der akuter psychosozialer Stress in peripheren Phagozyten gesunder Testpersonen eine reduzierte ROS-Bildung im zirkadianen Rhythmus sowie eine verringerte ROS-Gesamtproduktion über den Tag zur Folge hatte. In Zusammenschau mit den genannten Hinweisen, dass STAT3 zytoprotektive und antiinflammatorische Effekte ausüben kann, könnte bei chronischen Stressbedingungen, wie bei einer Depression, ein gestörter Abwehrmechanismus von Infektionskrankheiten von Bedeutung sein und beispielsweise über TLR und den aktivierten NF- κ B-Signalweg, der in Zytokinproduktion und schließlich in der STAT3-Aktivierung mündet, zu *low-grade inflammation* bei depressiven Patientinnen und Patienten führen. STAT3 könnte kompensatorisch protektive Effekte ausüben, um den Schaden übermäßiger Inflammation zu begrenzen und zellschützend über die Wiederherstellung der Homöostase wirken.

An dieser Stelle muss deutlich gemacht werden, dass es auch Gegenargumente gibt, die für eine hauptsächlich schädigende Rolle von STAT3-Aktivität im Kontext der Depression sprechen. So zeigen beispielsweise Mikroglia-spezifische STAT3-KO-Mäuse antidepressives Verhalten und eine hohe IL-6/STAT3-Aktivität scheint *in vitro* und im Tier eine geringere Expression für das Serotonintransporter-Gen *SERT* und depressionsähnliches Verhalten zur Folge zu haben (Kong et al. 2015). Als Transkriptionsfaktoren in verschiedensten Zellen und mit pleiotropen Effekten sind STAT-Proteine an vielfältigen intrazellulären Mechanismen beteiligt und unterliegen zudem posttranskriptioneller Modulierung. Diese Komplexität erschwert die Forschung und muss beachtet werden, wenn beispielsweise JAK/STAT-Inhibitoren in *Proof-of-Concept*-Studien an depressiven Menschen eingesetzt werden sollen, wie von Shariq et al. (2018) vorgeschlagen. Solche Medikamente, wenngleich bereits für Indikationen wie Colitis ulcerosa, rheumatoide Arthritis oder einige Karzinome klinisch im Einsatz, können zahlreiche unerwünschte andere Wirkungen hervorrufen und sollten mit Vorsicht und möglicherweise erst auf Basis einer größeren Datenlage hinsichtlich der potenziell anti-depressiven Wirkungen überprüft werden. Ferner zu berücksichtigen ist ein möglicher geschlechtsspezifischer Unterschied hinsichtlich des Zusammenhangs von Immunsystem und Depression. Einerseits ist die Inzidenz der Depression bei Frauen deutlich höher als bei Männern (Altemus et al. 2014; WHO 2017), andererseits unterscheiden sich die Antworten auf immunologische Stimuli zwischen den Geschlechtern (Klein und Flanagan 2016). So zeigen beispielsweise Frauen im Vergleich zu Männern eine stärkere proinflammatorische

Immunantwort auf LPS, nämlich höhere Level an IL-6 und $\text{TNF}\alpha$, begleitet von einer niedrigeren IL-10-Antwort (Engler et al. 2016). Während Engler und Mitarbeitende keine Korrelation von Inflammationsmarkern und veränderter Stimmung fanden, waren in einer Studie von Moieni et al. (2015) die bei Frauen vergleichsweise höher angestiegenen IL-6- und $\text{TNF}\alpha$ -Level nach einer Endotoxin-Injektion assoziiert mit dem Gefühl der sozialen Isolation, und die Teilnehmerinnen berichteten von stärker ausgeprägter depressiver Stimmung als die Männer. Zudem scheinen zahlreiche weitere Einflussfaktoren, darunter Hormonunterschiede zwischen den Geschlechtern, eine Rolle zu spielen (Eid et al. 2019). Unsere Daten demonstrieren signifikante Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Depressiven hinsichtlich der Symptomschwere wie auch im Therapieansprechen. Frauen zeigten höhere Skalenwerte für Depressivität und weniger rückläufige Symptomatik. Gleichzeitig waren Geschlechterunterschiede in der STAT3-Aktivierbarkeit am Ende der Therapie zu beobachten. Insgesamt reihen sich diese Resultate in die aktuelle Studienlage ein und die Unterscheidung von biologischen Geschlechtern sollte in zukünftigen Untersuchungen beachtet werden.

Der Transkriptionsfaktor STAT3 ist beteiligt an der Kontrolle von Entzündungen und Immunität, und Mutationen im menschlichen *STAT3* werden mit Krankheiten wie Immundefizienz, Autoimmunität und Krebsleiden in Verbindung gebracht. Die strenge Regulierung der STAT3-Funktion scheint für die Gesundheit von zentraler Bedeutung zu sein. In der hier vorgestellten Studie an depressiven Personen stellte sich eine IL-6-induzierte STAT3-Aktivierbarkeit als zusammenhängend mit einer sozial inhibierten Persönlichkeit dar. Wir sahen zu Beginn einer antidepressiven Psychotherapie eine inverse und im Beobachtungsverlauf eine positive Assoziation. STAT3 könnte über seine Rolle im Inflammationsgeschehen eine Brücke zu affektiven Störungen wie der Depression schlagen und die Soziale Inhibition wäre dabei als modulierender Faktor denkbar. Weitere Studien werden benötigt, um die Komplexität einer möglichen Beteiligung von aktivierbarem STAT3 in Entzündungsprozessen bei psychosozialem Stress zu entschlüsseln und um Interaktionen mit anderen Signalwegen, wie dem von NF- κ B, in Zusammenhang mit Zytokinprofilen zu erörtern.

Während in dieser Arbeit die Aktivierung von peripheren Immunzellen bei Depressiven im Fokus stand, sollten auch die Mechanismen und Mediatoren der Kommunikationswege zwischen Peripherie und dem ZNS im Verlauf von Entzündungsreaktionen bei gleichzeitig vorhandenen depressiven Syndromen untersucht werden. Wohleb und Delpech (2017) fanden diesbezüglich Hinweise darauf, dass sowohl die Aktivierung von Mikroglia als auch eine periphere Rekrutierung von Monozyten mit konsekutiver Erhöhung von Zytokin-Spiegeln zu depressionsähnlichem Verhalten und letztlich zu veränderter Neuroplastizität und psychischen Erkrankungen führen können. Weitere Untersuchungen der Schnittstelle zwischen peripheren Immunantworten und zellulären Prozessen im ZNS scheinen deshalb ebenso relevant wie die differenzierte Erforschung der Mechanismen, durch die Zytokine

und ihre intrazellulären Signalwege zur Manifestation und Aufrechterhaltung von Depressionen beitragen können.

4.4 Stärken und Limitationen

Das longitudinale Studiendesign der vorliegenden Arbeit und die explizite Relation der Untersuchungen zur intrazellulären Immunaktivierung mit dem Krankheitsbild der Depression sind in diesem Umfang und im klinischen Verlauf unter psychotherapeutischer Behandlung bisher noch nicht in Studien beschrieben worden. Eigenem Wissen nach ist es die erste Studie, die eine Aktivierbarkeit von STAT3 in PBMCs prüft und zudem eine Verbindung zu der Sozialen Inhibition als Persönlichkeitsmerkmal bei Depressiven schafft.

Nichtsdestotrotz muss auf einige wichtige Limitationen hingewiesen werden. Dazu zählen ein relativ kleines Studienkollektiv, das Fehlen gesunder oder unbehandelter Kontrollprobandinnen und -probanden und die mangelnde Verfügbarkeit eines randomisierten kontrollierten Studiendesigns. Psychometrische Messungen und Blutproben wurden an zwei Zeitpunkten erhoben, zu Beginn und bei Beendigung der stationären Psychotherapie. Dies lässt eine Untersuchung in Echtzeit zu, kann jedoch keine längerfristigen Änderungen erfassen. Außerdem besteht hinsichtlich der Medikation und Vorbehandlung Heterogenität unter den eingeschlossenen Testpersonen, was die Ergebnisse beeinflussen kann. Im untersuchten Patientenkollektiv nahmen 64,4% der Personen zum Studieneinschluss Antidepressiva ein und 62,5% berichteten von einer vorherigen Psychotherapie in der Anamnese. So könnten mit Antidepressiva vorbehandelte Patientinnen und Patienten bereits verringerte entzündliche Aktivitäten aufweisen, und auch andere pharmakologische Therapien könnten immunmodulierend interferieren. Bereits zuvor antidepressiv therapierte Patientinnen und Patienten könnten einer chronisch-wiederkehrenden Depression oder einer Therapieresistenz unterliegen, was mit einem veränderten Inflammationsprofil verbunden sein könnte (Strawbridge et al. 2015; Arteaga-Henríquez et al. 2019; Chamberlain et al. 2019). Möglich wäre zudem das Vorkommen von Subgruppen mit unterschiedlichen Inflammationsprofilen (Beurel et al. 2020). So wurden zum Beispiel bei nicht-melancholischen Depressiven proinflammatorische Zustände gefunden, während melancholisch-depressive Patientinnen und Patienten eine verminderte Zytokinproduktion zeigten (Rothermundt et al. 2001). Auf solche Differenzierungen wurde in der vorliegenden Arbeit nicht eingegangen, zumal eine deutlich höhere Anzahl an Testpersonen nötig gewesen wäre. Zusätzlich stellen Komorbiditäten sowohl psychopathologischer als auch somatischer Art Einflussfaktoren dar, obgleich diese auch mit depressiven Syndromen assoziiert vorliegen können (Steffen et al. 2020). Die Rekrutierung in Hinblick auf Psycho- und Pharmakotherapie naiver depressiver Testpersonen ist mit einem hohen Aufwand verbunden, auch, weil eine stationäre psychotherapeutische Einrichtung in den meisten Fällen nicht die erste Anlaufstelle solcher Patientinnen und

Patienten darstellt. Dennoch wäre dies ein geeignetes Vorgehen für ein zukünftiges Studiendesign, das die Testung intrazellulärer Aktivierbarkeiten von NF- κ B und STAT-Proteinen bei weniger Störvariablen zuließe. Mittels *Post-hoc*-Analysen wäre an eine weitere Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern und zwischen Subgruppen in Hinblick auf den melancholischen Charakter der Depression oder auch auf die Ausprägung der Sozialen Inhibition zu denken. Auch eine Einordnung der Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Erkrankungsphase (akut, chronisch, wiederkehrend) und Überprüfung der Gruppenunterschieden wäre interessant. Zu beachten bei solchen Studienplanungen wäre eine hohe benötigte Fallzahl an Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern.

In Bezug auf epidemiologische Daten fehlt in dieser Studie die Adjustierung auf den Bildungsstand und den sozioökonomischen Status, welche zu einer genaueren Charakterisierung des Studienkollektivs und zu einer besseren Vergleichbarkeit hinsichtlich der Selbsteinschätzung in den Fragebögen geführt hätte. Positiv hervorgehoben werden kann eine zweifache Einschätzung der Depressionsschwere, einerseits durch die einweisenden bzw. stationär behandelnden Therapeutinnen und Therapeuten, andererseits durch die Selbsteinschätzung im HADS-Fragebogen. So konnte eine Auswahl der Studienteilnehmenden durch die klinische Diagnosestellung eines depressiven Syndroms getroffen werden und die Evaluation der Symptomschwere wiederum mit dem gut etablierten und geeigneten HADS eingeordnet werden (Herrmann 1997; Bjelland et al. 2002). Beachtet werden muss allgemein, dass es bei der Beantwortung von Fragebögen zu einer subjektiven Fehleinschätzung kommen kann. Um eine Beeinflussung durch den persönlichen Kontakt der Patientinnen und Patienten zu der Autorin dieser Monografie weitestgehend zu vermeiden, wurde wiederholt auf die Anonymisierung und die Unabhängigkeit der Befragung hingewiesen und darauf geachtet, dass zum Ausfüllen der Fragebögen ausreichend Zeit und Ruhe zur Verfügung gestellt wurde. Zur Beurteilung von psychometrischen Parametern wie Depressivität und Ängstlichkeit werden in anderen Studien unterschiedliche Fragebögen verwendet und zum Teil ungleiche Schwellenwerte festgelegt, was eine Vergleichbarkeit erschwert. In dieser Studie wurde auch deshalb mit kontinuierlichen Skalenwerten gerechnet, mit Ausnahme der Typ-D-Persönlichkeit, die als auffällig gewertet wurde, wenn sowohl auf der Skala für Soziale Inhibition als auch auf der Skala für Negative Affektivität der Schwellenwert von zehn erreicht oder übertroffen wurde (Grande et al. 2004). Gleichzeitig Stärke und Schwäche dieser Studie ist die Beobachtung des Erfolgs einer multimodalen Psychotherapie, die sich durch ein psychodynamisches Konzept mit individuell verschiedenem Therapiekonzept auszeichnet. Dadurch wird einerseits auf persönliche Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten eingegangen und das bestmögliche Therapieergebnis sichergestellt, was den klinischen Alltag psychotherapeutischer Versorgung gut abbildet. Auf der anderen Seite kann dadurch selbstverständlich keine Ursachen-Wirkungs-Beziehung abgeleitet werden. Auch stammte

ein Teil der Studiengruppe aus tagesklinisch betreuten depressiven Patientinnen und Patienten, die den Abend und die Nacht bei sich zu Hause verbrachten, und dadurch einer etwas abgeänderten Behandlung unterlagen als die in Vollzeit stationär aufgenommenen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer.

Eine mögliche weitere Einschränkung unserer Studie ist, dass die Untersuchung von peripherem Blut im Fokus stand und keine Rückschlüsse auf den Einfluss der Psychotherapie auf Neuronen und Mikroglia sowie Zytokine im Liquor gezogen werden können. Interessant wäre die Erforschung von Parametern der Immunaktivierung im peripheren Blut wie auch in Zellen des ZNS und im Liquor zugleich, was jedoch in diesem Umfang aus ethischen Gesichtspunkten grundsätzlich nur am Tiermodell infrage käme. Um Aktivitäten im NF- κ B-Signalweg zu messen, wurden in unseren Untersuchungen spezifische Antikörper gegen I κ B α eingesetzt, und dessen Abnahme spiegelte die Freisetzung von NF- κ B-Molekülen wider. I κ B α ist ein indirekter Nachweis der NF- κ B-Aktivierung, was es zu beachten gilt. Bei Laboruntersuchungen sind des Weiteren Messfehler möglich, welche durch Standardisierung in der Abnahme sowie in der Aufbereitung und Untersuchung der Blutproben bestmöglich auf ein Minimum reduziert wurden.

Angesichts weltweit steigender Inzidenzen der Depression und einer damit verbundenen hohen Krankheitslast mit erheblicher Einschränkung der Lebensqualität kommt der Erforschung von Pathophysiologie, Krankheitsdynamik und geeigneter, kostengünstiger und effektiver Behandlungsstrategien ein hoher Stellenwert zu. Mit depressiven Syndromen assoziierte Komorbiditäten, die sich mitunter eine inflammatorische Komponente in der Entstehung und Aufrechterhaltung des Krankheitsgeschehens teilen, unterstreichen eine große Relevanz dieser Thematik noch zusätzlich. Die vorliegende Arbeit stellt einen Beitrag zum weiten Forschungsfeld der Depression im Zusammenhang mit inflammatorischen Aktivitäten und zur Wirksamkeit einer multimedialen Psychotherapie dar. Trotz hoher Heterogenität in der Literatur, abhängig von den untersuchten immunologischen Parametern und der Methodik sowie von weiteren Faktoren, besteht Konsens, dass Inflammation die Pathogenese und den Verlauf von Depressionen entscheidend beeinflusst. Dies rechtfertigt weitere Forschung auf der Ebene zellulärer und molekularer Signalwege mit dem Ziel, neue diagnostische Marker zu entdecken und individuelle Therapieansätze zu entwickeln, die bestenfalls den Verlauf der Depression und ihrer assoziierten Komorbiditäten positiv modulieren können.

5 Zusammenfassung

Depressive Syndrome und deren Komorbiditäten gehen einher mit einem großen psychischen und somatischen Leiden und können bei Betroffenen den allgemeinen Gesundheitszustand, die Lebensqualität und soziale wie berufliche Aktivitäten erheblich beeinträchtigen. Immer mehr wissenschaftliche Daten geben Hinweise auf einen Einfluss inflammatorischer Prozesse auf die Pathogenese der Depression. Zytokine sind als Mediatoren beteiligt an der Immunantwort des Körpers, und in deren Abläufen und Regulation spielen die Transkriptionsfaktoren STAT3 (Signaltransduktor und Aktivator der Transkription 3) und NF- κ B (nukleärer Faktor-kappa B) zentrale Rollen. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage nach einer Aktivierung des peripheren Immunsystems bei depressiven Patientinnen und Patienten im Verlauf einer psychotherapeutischen Intervention. Bei 65 Patientinnen und Patienten mit depressivem Syndrom, die in diese klinische Studie mit prospektivem Design eingeschlossen waren, wurden psychometrisch Depression, Angst, Einsamkeit, Flourishing und die Persönlichkeitseigenschaften Soziale Inhibition und Negative Affektivität sowie das assoziierte Typ-D-Muster („*distressed*“) erfasst. Aus Blutproben der Studienteilnehmenden, gewonnen zu Beginn einer vier- bis sechswöchigen multimodalen Psychotherapie und zum Zeitpunkt der Entlassung, wurden periphere mononukleäre Blutzellen isoliert und der stimulationsabhängige Phosphorylierungsstatus von STAT3 sowie die Degradation des NF- κ B-hemmenden I κ B α (inhibierender Faktor-kappa B α) nach Stimulation *ex vivo* gemessen. In ELISA-Analysen (*enzyme-linked immunosorbent assay*) wurden die Zytokine Interleukin-6 (IL-6), IL-10 und Tumornekrosefaktor α (TNF α) im Serum der depressiven Patientinnen und Patienten bestimmt. Die statistischen Auswertungen zeigten eine hohe Prävalenz von Typ-D-Muster (73%), Negativer Affektivität (92%) und Sozialer Inhibition (78%) im Studienkollektiv. Zudem war ein signifikanter Rückgang depressiver und ängstlicher Symptome und eine Abnahme des Einsamkeitserlebens im Verlauf der stationären oder tagesklinischen Psychotherapie festzustellen. Werte für die im Serum gemessenen Zytokine TNF α und IL-6 waren abnehmend (-86 ± 166 pg/ml, $p < 0,001$ bzw. -10 ± 17 pg/ml, $p < 0,001$), dagegen konnten signifikante Verlaufsänderungen hinsichtlich der Stimulierbarkeit von STAT3 und I κ B α nicht belegt werden. In Korrelationsanalysen wurden Assoziationen zwischen einer abnehmenden depressiven Symptomatik und einer verminderten stimulierbaren Degradation von I κ B α am Therapieende gesehen und diese Zusammenhänge in einem auf Geschlecht, Alter und BMI (Body-Mass-Index) adjustierten Regressionsmodell bestätigt. Aktivierbares STAT3 ließ keine Korrelationen mit den depressiven Beschwerden im Behandlungsverlauf erkennen. Die initiale Aktivierbarkeit von STAT3 war jedoch invers mit der Sozialen Inhibition und der Typ-D-Persönlichkeit in der linearen bzw. logistischen Regression assoziiert, ein positiver Zusammenhang zeigte sich in der multiplen linearen Regression auch mit dem Flourishing. Eine stärker ausgeprägte Soziale Inhibition ging bei

den untersuchten depressiven, stationären Patienten einher mit einer zunehmenden STAT3-Aktivierbarkeit im Verlauf einer antidepressiven Psychotherapie sowohl in der univariaten Korrelation als auch in der multiplen linearen Regression.

Die vorliegende Arbeit unterstreicht die Bedeutung einer multimodalen Psychotherapie mit dynamischem Konzept für stationär angebundene Patientinnen und Patienten in Hinblick auf ein gutes antidepressives Therapieansprechen und zusätzlich auf ein signifikantes Absinken inflammatorisch aktiver Zytokine im Serum. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass das untersuchte psychotherapeutische Behandlungskonzept bei Depressiven sowohl auf psychischer wie auch auf somatischer Ebene effektiv ist, wenngleich keine Korrelationen zwischen psychometrischen Parametern und Zytokinen festgestellt werden konnten und weitere Studien dazu nötig sind. Einen Zusammenhang zwischen der klinischen Verbesserung depressiver Symptomatik und weniger stimulationsinduzierter Degradation von I κ B α nach der Psychotherapie, und damit einen weiteren Hinweis darauf, dass eine Überaktivierbarkeit von NF- κ B bei der Depression zu vermuten ist und ein psychotherapeutischer Behandlungsansatz eine Symptomlinderung unterstützen könnte, konnten in dieser Studie gezeigt werden. Bei fehlendem signifikantem Zusammenhang zwischen Depressionsschwere und I κ B α -Degradation sollten jedoch weitere Forschungsvorhaben angestrebt werden, um andere beeinflussende Faktoren zu detektieren und ein tieferes Verständnis der pathophysiologisch bedeutsamen Zusammenhänge zu erlangen. Subgruppen unter depressiven Patientinnen und Patienten hinsichtlich des Inflammationsstatus und Unterschiede im Therapieansprechen sind denkbar. Die neuartige Erkenntnis hinsichtlich einer inversen Assoziation der STAT3-Aktivierbarkeit in peripheren Immunzellen mit der Sozialen Inhibition wirft die Frage nach einer modulierenden Rolle dieser Persönlichkeitseigenschaft im Inflammationsgeschehen und Therapieansprechen bei depressiven Personen auf. Zunehmend aktivierbares STAT3 im Verlauf einer Psychotherapie bei sozial inhibierten Depressiven könnte auf eine günstige Wirkung dieses Transkriptionsfaktors hinweisen. Weitere Studien werden benötigt, um die Komplexität einer möglichen Beteiligung von aktivierbarem STAT3 in Entzündungsprozessen bei psychosozialem Stress zu entschlüsseln und um Interaktionen mit anderen Signalwegen, wie dem von NF- κ B, zu erörtern.

6 Anhang

6.1 Verwendete Fragebögen

Tabelle A1: Hospital Anxiety and Depression Scale – deutsche Version

<p>Anleitung: Wir bitten Sie, die folgenden Fragen zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich <u>in der letzten Woche</u> am ehesten zutrif. 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.</p>	
<p>Ich fühle mich angespannt oder überreizt</p> <p><input type="checkbox"/> meistens</p> <p><input type="checkbox"/> oft</p> <p><input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit/ gelegentlich</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst</p> <p><input type="checkbox"/> fast immer</p> <p><input type="checkbox"/> sehr oft</p> <p><input type="checkbox"/> manchmal</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Ich kann mich heute noch so freuen wie früher</p> <p><input type="checkbox"/> ganz genau so</p> <p><input type="checkbox"/> nicht ganz so sehr</p> <p><input type="checkbox"/> nur noch ein wenig</p> <p><input type="checkbox"/> kaum oder gar nicht</p>	<p>Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p> <p><input type="checkbox"/> gelegentlich</p> <p><input type="checkbox"/> ziemlich oft</p> <p><input type="checkbox"/> sehr oft</p>
<p>Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte</p> <p><input type="checkbox"/> ja, sehr stark</p> <p><input type="checkbox"/> ja, aber nicht allzu stark</p> <p><input type="checkbox"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren</p> <p><input type="checkbox"/> ja, stimmt genau</p> <p><input type="checkbox"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte</p> <p><input type="checkbox"/> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum</p> <p><input type="checkbox"/> ich kümmere mich so viel darum wie immer</p>
<p>Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen</p> <p><input type="checkbox"/> ja, so viel wie immer</p> <p><input type="checkbox"/> nicht mehr ganz so viel</p> <p><input type="checkbox"/> inzwischen viel weniger</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein</p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr</p> <p><input type="checkbox"/> ziemlich</p> <p><input type="checkbox"/> nicht sehr</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf</p> <p><input type="checkbox"/> einen Großteil der Zeit</p> <p><input type="checkbox"/> verhältnismäßig oft</p> <p><input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft</p> <p><input type="checkbox"/> nur gelegentlich/ nie</p>	<p>Ich blicke mit Freude in die Zukunft</p> <p><input type="checkbox"/> ja, sehr</p> <p><input type="checkbox"/> eher weniger als früher</p> <p><input type="checkbox"/> viel weniger als früher</p> <p><input type="checkbox"/> kaum bis gar nicht</p>
<p>Ich fühle mich glücklich</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p> <p><input type="checkbox"/> selten</p> <p><input type="checkbox"/> manchmal</p> <p><input type="checkbox"/> meistens</p>	<p>Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand</p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr oft</p> <p><input type="checkbox"/> ziemlich oft</p> <p><input type="checkbox"/> nicht sehr oft</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen</p> <p><input type="checkbox"/> ja, natürlich</p> <p><input type="checkbox"/> gewöhnlich schon</p> <p><input type="checkbox"/> nicht oft</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen</p> <p><input type="checkbox"/> oft</p> <p><input type="checkbox"/> manchmal</p> <p><input type="checkbox"/> eher selten</p> <p><input type="checkbox"/> sehr selten</p>

Tabelle A2: Typ-D-Skala

Anleitung: Bitte betrachten Sie die folgenden 14 Aussagen sorgfältig und kreuzen Sie die Zahl, die Ihnen am zutreffendsten erscheint, an.						
Im Allgemeinen gilt für mich:		Trifft voll und ganz zu	Trifft eher zu	Unentschieden	Trifft eher nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
1.	Es fällt mir leicht, Kontakt mit anderen Menschen zu knüpfen.	4	3	2	1	0
2.	Ich rege mich oft über unwichtige Dinge auf.	4	3	2	1	0
3.	Ich unterhalte mich oft mit Fremden.	4	3	2	1	0
4.	Ich fühle mich oft unglücklich.	4	3	2	1	0
5.	Ich bin oft gereizt.	4	3	2	1	0
6.	Ich fühle mich oft im Umgang mit Anderen gehemmt.	4	3	2	1	0
7.	Ich sehe die Dinge pessimistisch.	4	3	2	1	0
8.	Es fällt mir schwer, mit Anderen ein Gespräch zu beginnen.	4	3	2	1	0
9.	Ich bin oft schlechter Laune.	4	3	2	1	0
10.	Ich bin vom Wesen her verschlossen.	4	3	2	1	0
11.	Ich neige dazu, andere Leute auf Abstand zu halten.	4	3	2	1	0
12.	Ich mache mir oft Sorgen.	4	3	2	1	0
13.	Ich bin oft schlecht drauf.	4	3	2	1	0
14.	Ich weiß nicht, worüber ich mit Anderen reden soll.	4	3	2	1	0

Tabelle A3: Einsamkeitsskala

Anleitung: Bitte betrachten Sie auch die Aussagen dieses Fragebogens mit Sorgfalt. Kreuzen Sie die Aussage an, mit der Sie am ehesten übereinstimmen.					
	Immer	Häufig	Manchmal	Selten	Nie
Ich fühle mich im Einklang mit den Menschen, die ich kenne.	1	2	3	4	5
Mir fehlen Freunde.	5	4	3	2	1
Ich fühle mich allein.	5	4	3	2	1
Ich fühle mich als Teil eines Freundeskreises.	1	2	3	4	5
Ich habe viel mit den Leuten, mit denen ich zusammen bin, gemeinsam.	1	2	3	4	5
Mir fehlen enge Bindungen an andere Menschen.	5	4	3	2	1
Meine Interessen und Vorstellungen werden von den Menschen, mit denen ich zusammen bin, geteilt.	1	2	3	4	5
Ich gehe aus mir heraus.	1	2	3	4	5
Es gibt Menschen, mit denen ich mich eng verbunden fühle.	1	2	3	4	5
Ich fühle mich ausgeschlossen.	5	4	3	2	1
Meine sozialen Beziehungen sind oberflächlich.	5	4	3	2	1
Ich fühle mich von anderen isoliert.	5	4	3	2	1
Wenn ich es will, kann ich Gesellschaft finden.	1	2	3	4	5
Es gibt Menschen, die mich wirklich verstehen.	1	2	3	4	5
Ich bin unglücklich darüber, dass ich so zurückgezogen lebe.	5	4	3	2	1
Ich begegne zwar Menschen, komme ihnen aber nicht wirklich nah.	5	4	3	2	1
Es gibt Menschen, mit denen ich reden kann.	1	2	3	4	5
Es gibt Menschen, an die ich mich wenden kann.	1	2	3	4	5

Tabelle A4: Flourishing-Skala

Anleitung: Unten aufgelistet finden Sie acht Aussagen, denen Sie zustimmen oder nicht zustimmen können. Dafür ist jeweils die angegebene Skala mit den Zahlenwerten von 1 bis 7 zu nutzen. Markieren Sie Ihre Zustimmung zu jeder Aussage bitte mit einem Kreuz (X).							
	Stimme stark/ voll zu	Stimme zu	Stimme eher zu	Stimme weder zu noch nicht zu	Stimme eher nicht zu	Stimme nicht zu	Stimme absolut nicht zu
Ich führe ein absichtsvolles und sinnvolles Leben.	7	6	5	4	3	2	1
Meine sozialen Beziehungen sind unterstützend und bereichernd.	7	6	5	4	3	2	1
Ich bin engagiert und an meinen täglichen Aktivitäten interessiert.	7	6	5	4	3	2	1
Ich trage aktiv zum Glück und Wohlergehen anderer bei.	7	6	5	4	3	2	1
Ich bin kompetent und geeignet für die Aktivitäten, die mir wichtig sind.	7	6	5	4	3	2	1
Ich bin ein guter Mensch und lebe ein gutes Leben.	7	6	5	4	3	2	1
Ich blicke optimistisch in meine Zukunft.	7	6	5	4	3	2	1
Die Menschen respektieren mich.	7	6	5	4	3	2	1

7 Literaturverzeichnis

- Ahn KS, Aggarwal BB (2005): Transcription Factor NF-kappaB: a sensor for smoke and stress signals. *Ann N Y Acad Sci* 1056, 218–233
- Ahuja A, Kim E, Sung GH, Cho JY (2020): STAT3 differentially regulates TLR4-mediated inflammatory responses in early or late phases. *Int J Mol Sci* 21, 7675
- Altemus M, Sarvaiya N, Epperson CN (2014): Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Front Neuroendocrinol* 35, 320–330
- Amoruso A, Bardelli C, Cattaneo CI, Fresu LG, Manzetti E, Brunelleschi S (2015): Neurokinin (NK)-1 receptor expression in monocytes from bipolar disorder patients: a pilot study. *J Affect Disord* 178, 188–192
- Andersson NW, Goodwin RD, Okkels N, Gustafsson LN, Taha F, Cole SW, Munk-Jørgensen P (2016): Depression and the risk of severe infections: prospective analyses on a nationwide representative sample. *Int J Epidemiol* 45, 131–139
- Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M (1985): The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry: commentary and review. *Arch Gen Psychiatry* 42, 1193–1204
- Arroll B, Elley CR, Fishman T, Goodyear-Smith FA, Kenealy T, Blashki G, Kerse N, MacGillivray S (2009): Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD007954
- Arteaga-Henríquez G, Simon MS, Burger B, Weidinger E, Wijkhuijs A, Arolt V, Birkenhager TK, Musil R, Müller N, Drexhage HA (2019): Low-grade inflammation as a predictor of antidepressant and anti-inflammatory therapy response in mdd patients: a systematic review of the literature in combination with an analysis of experimental data collected in the EU-MOODINFLAME consortium. *Front Psychiatry* 10, 458
- Atanackovic D, Schulze J, Kröger H, Brunner-Weinzierl MC, Deter HC (2003): Acute psychological stress induces a prolonged suppression of the production of reactive oxygen species by phagocytes. *J Neuroimmunol* 142, 159–165
- Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmberg A, Karin M (1995): Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science* 270, 286–290
- Baerwald C, Manger B, Hueber A (2019): Depression als Komorbidität bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 78, 243–248
- Baldwin AS Jr. (1996): The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* 14, 649–681
- Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD (1995): Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation* 2, 241–248

- Barberio B, Zamani M, Black CJ, Savarino EV, Ford AC (2021): Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 6, 359–370
- Barbosa IG, Nogueira CRC, Rocha NP, Queiroz ALL, Vago JP, Tavares LP, Assis F, Fagundes CT, Huguet RB, Bauer ME et al. (2013): Altered intracellular signaling cascades in peripheral blood mononuclear cells from BD patients. *J Psychiatr Res* 47, 1949–1954
- Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C (2004): Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease; a meta-analysis. *Psychosom Med* 66, 802–813
- Bauer J, Bauer TM, Kalb T, Taga T, Lengyel G, Hirano T, Kishimoto T, Acs G, Mayer L, Gerok W (1989): Regulation of interleukin 6 receptor expression in human monocytes and monocyte-derived macrophages. Comparison with the expression in human hepatocytes. *J Exp Med* 170, 1537–1549
- Beckmann Bosaipo N, Foss MP, Young AH, Juruena MF (2017): Neuropsychological changes in melancholic and atypical depression: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 73, 309–325
- Beg AA, Baldwin AS Jr (1993): The I kappa B proteins: multifunctional regulators of Rel/NF-kappa B transcription factors. *Genes Dev* 7, 2064–2070
- Bergmeyer HU, Hørdler M, Rej R (1986a): International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Scientific Committee, Analytical Section: approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine aminotransferase (L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase, EC 2.6.1.2). *J Clin Chem Clin Biochem* 24, 481–495
- Bergmeyer HU, Hørdler M, Rej R (1986b): International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Scientific Committee, Analytical Section: approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 2. IFCC method for aspartate aminotransferase (L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase, EC 2.6.1.1). *J Clin Chem Clin Biochem* 24, 497–510
- Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O’Neil A, Pasco JA, Moylan S, Allen NB, Stuart AL, Hayley AC, Byrne ML et al. (2013): So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *Bmc Med* 11, 200
- Bethin KE, Vogt SK, Muglia LJ (2000): Interleukin-6 is an essential, corticotropin-releasing hormone-independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 9317–9322
- Beurel E, Toups M, Nemeroff CB (2020): The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble. *Neuron* 107, 234–256
- Bhatia-Gaur R, Donjacour AA, Sciavolino PJ, Kim M, Desai N, Young P, Norton CR, Gridley T, Cardiff RD, Cunha GR et al. (1999): Roles for Nkx3.1 in prostate development and cancer. *Gene Dev* 13, 966–977

- Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, Ferstl R, von Eynatten M, Wendt T, Rudofsky G et al. (2003): A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 1920–1925
- Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D (2002): The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 52, 69–77
- Boengler K, Hilfiker-Kleiner D, Drexler H, Heusch G, Schulz R (2008): The myocardial JAK/STAT pathway: From protection to failure. *Pharmacol Ther* 120, 172–185
- Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, Almerighi C, Verkerk R, Meltzer H, Maes M (2002): Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol* 22, 86–90
- Borish LC, Steinke JW (2003): Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 111, S460–S475
- Bortolotto V, Cuccurazzu B, Canonico PL, Grilli M (2014): NF- κ B mediated regulation of adult hippocampal neurogenesis: relevance to mood disorders and antidepressant activity. *Biomed Res Int* 2014, 1–11
- Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Hu C, Iwata N et al. (2011): Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 9, 90
- Bufalino C, Hepgul N, Aguglia E, Pariante CM (2013): The role of immune genes in the association between depression and inflammation: a review of recent clinical studies. *Brain Behav Immun* 31, 31–47
- Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC (2005): Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 30, 846–856
- Capiralla H, Vingtdeux V, Zhao H, Sankowski R, Al-Abed Y, Davies P, Marambaud P (2012): Resveratrol mitigates lipopolysaccharide- and A β -mediated microglial inflammation by inhibiting the TLR4/NF- κ B/STAT signaling cascade. *J Neurochem* 120, 461–472
- Carbognin E, Betto RM, Soriano ME, Smith AG, Martello G (2016): Stat3 promotes mitochondrial transcription and oxidative respiration during maintenance and induction of naive pluripotency. *EMBO J* 35, 618–634
- Carlin JM, Ozaki Y, Byrne GI, Brown RR, Borden EC (1989): Interferons and indoleamine 2,3-dioxygenase: role in antimicrobial and antitumor effects. *Experientia* 45, 535–541
- Casacalenda N, Perry JC, Looper K (2002): Remission in major depressive disorder: a comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. *Am J Psychiatry* 159, 1354–1360
- Casarotto PC, Giryeh M, Fred SM, Kovaleva V, Moliner R, Enkavi G, Biojone C, Cannarozzo C, Sahu MP, Kaurinkoski K et al. (2021): Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell* 184, 1299–1313.e19

- Caviedes A, Lafourcade C, Soto C, Wyneken U (2017): BDNF/NF- κ B signaling in the neurobiology of depression. *Curr Pharm Des* 23, 3154–3163
- Chamberlain SR, Cavanagh J, de Boer P, Mondelli V, Jones DNC, Drevets WC, Cowen PJ, Harrison NA, Poynton L, Pariante CM et al. (2019): Treatment-resistant depression and peripheral C-reactive protein. *Br J Psychiatry* 214, 11–19
- Chen Z, Hagler J, Palombella VJ, Melandri F, Scherer D, Ballard D, Maniatis T (1995): Signal-induced site-specific phosphorylation targets I kappa B alpha to the ubiquitin-proteasome pathway. *Gene Dev* 9, 1586–1597
- Cheng Y, Desse S, Martinez A, Worthen RJ, Jope RS, Beurel E (2018): TNF α disrupts blood brain barrier integrity to maintain prolonged depressive-like behavior in mice. *Brain Behav Immun* 69, 556–567
- Cohen J: *Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences*. 2. Auflage; Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale 1988
- Colonna M, Krug A, Cella M (2002): Interferon-producing cells: on the front line in immune responses against pathogens. *Curr Opin Immunol* 14, 373–379
- Conraads VM, Denollet J, Clerck LSD, Stevens WJ, Britts C, Vrints CJ (2006): Type D personality is associated with increased levels of tumour necrosis factor (TNF)-alpha and TNF-alpha receptors in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 113, 34–38
- Coppen A (1967): The biochemistry of affective disorders. *Brit J Psychiatry* 113, 1237–1264
- Cox KH, Pipingas A, Scholey AB (2015): Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population. *J Psychopharmacol* 29, 642–651
- Dahl J, Ormstad H, Aass HCD, Malt UF, Bendz LT, Sandvik L, Brundin L, Andreassen OA (2014): The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology* 45, 77–86
- Dantzer R (2001): Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun* 15, 7–24
- Dantzer R (2009): Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunol Allergy Clin North Am* 29, 247–264
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW (2008): From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9, 46–56
- Darnell J, Kerr I, Stark G (1994): Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science* 264, 1415–1421
- Dejardin E (2006): The alternative NF-kappaB pathway from biochemistry to biology: pitfalls and promises for future drug development. *Biochem Pharmacol* 72, 1161–1179

- Del Grande da Silva G, Wiener CD, Barbosa LP, Gonçalves Araujo JM, Molina ML, San Martin P, Oses JP, Jansen K, Dias de Mattos Souza L, Azevado da Silva R (2016): Pro-inflammatory cytokines and psychotherapy in depression: results from a randomized clinical trial. *J Psychiatr Res* 75, 57–64
- Denollet J (1998): Personality and coronary heart disease: the type-D scale-16 (DS16). *Ann Behav Med* 20, 209–215
- Denollet J (2005): DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and type D personality. *Psychosom Med* 67, 89–97
- Denollet J, Sys SU, Stroobant N, Rombouts H, Gillebert TC, Brutsaert DL (1996): Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet* 347, 417–421
- Denollet J, Conraads VM, Brutsaert DL, de Clerck LSD, Stevens WJ, Vrints CJ (2003): Cytokines and immune activation in systolic heart failure: the role of Type D personality. *Brain Behav Immun* 17, 304–309
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF für die Leitliniengruppe Unipolare Depression: S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5, 2015.
- Diener E, Wirtz D, Tov W, Kim-Prieto C, Choi D, Oishi S, Biswas-Diener R (2010): New well-being measures. Short scales to assess Flourishing and positive and negative feelings. *Soc Indic Res* 97, 143–156
- DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen) (Hrsg.): ICD-10-GM Version 2020, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision. DIMDI, Köln 2019
- Donegan JJ, Girotti M, Weinberg MS, Morilak DA (2014): A novel role for brain interleukin-6: facilitation of cognitive flexibility in rat orbitofrontal cortex. *J Neurosci* 34, 953–962
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL (2010): A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 67, 446–457
- Dugué B, Leppänen E, Gräsbeck R (1996): Preanalytical factors and the measurement of cytokines in human subjects. *Int J Clin Lab Res* 26, 99–105
- Dutta A, Magnen CL, Mitrofanova A, Ouyang X, Califano A, Abate-Shen C (2016): Identification of an NKX3.1-G9a-UTY transcriptional regulatory network that controls prostate differentiation. *Science* 352, 1576–1580
- Eder K, Baffy N, Falus A, Fulop AK (2009): The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm Res* 58, 727–736
- Eid RS, Gobinath AR, Galea LAM (2019): Sex differences in depression: insights from clinical and preclinical studies. *Prog Neurobiol* 176, 86–102

- Eisenberger NI, Inagaki TK, Mashal NM, Irwin MR (2010): Inflammation and social experience: An inflammatory challenge induces feelings of social disconnection in addition to depressed mood. *Brain Behav Immun* 24, 558–563
- Engler H, Benson S, Wegner A, Spreitzer I, Schedlowski M, Elsenbruch S (2016): Men and women differ in inflammatory and neuroendocrine responses to endotoxin but not in the severity of sickness symptoms. *Brain Behav Immun* 52, 18–26
- Ernst MK, Dunn LL, Rice NR (1995): The PEST-like sequence of I kappa B alpha is responsible for inhibition of DNA binding but not for cytoplasmic retention of c-Rel or RelA homodimers. *Mol Cell Biol* 15, 872–882
- Erzen E, Çikrikci Ö (2018): The effect of loneliness on depression: a meta-analysis. *Int J Soc Psychiatry* 64, 427–435
- Esch T, Jose G, Gimpel C, von Scheidt C, Michalsen A (2013): Die Flourishing Scale (FS) von Diener et al. liegt jetzt in einer autorisierten deutschen Fassung (FS-D) vor: Einsatz bei einer Mind-Body-medizinischen Fragestellung. *Forsch Komplementmed* 20, 267–275
- Fagundes CP, Glaser R, Hwang BS, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK (2013): Depressive symptoms enhance stress-induced inflammatory responses. *Brain Behav Immun* 31, 172–176
- Feicht T, Wittmann M, Jose G, Mock A, von Hirschhausen E, Esch T (2013): Evaluation of a seven-week web-based happiness training to improve psychological well-being, reduce stress, and enhance mindfulness and flourishing: a randomized controlled occupational health study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013, 1–14
- Finger JD, Hoebel J, Kuntz B, Kuhnert R, Zeiher J, Mensink GB, Lampert T (2019): Bildungsunterschiede in der Prävalenz verhaltensbezogener Risikofaktoren in Deutschland und der EU – Ergebnisse des European Health Interview Survey (EHIS). 2. *Journal of Health Monitoring* 4, 31–51
- Fond G, Hamdani N, Kapczinski F, Boukouaci W, Drancourt N, Dargel A, Oliveira J, Guen EL, Marlinge E, Tamouza R, Leboyer M (2014): Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: a systematic qualitative review. *Acta Psychiatr Scand* 129, 163–179
- Franco-Robles E, Campos-Cervantes A, Murillo-Ortiz BO, Segovia J, López-Briones S, Vergara P, Pérez-Vázquez V, Solís-Ortiz MS, Ramírez-Emiliano J (2014): Effects of curcumin on brain-derived neurotrophic factor levels and oxidative damage in obesity and diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab* 39, 211–218
- Fredrickson BL, Losada MF (2005): Positive affect and the complex dynamics of human flourishing. *Am Psychol* 60, 678–686
- Fusar-Poli L, Vozza L, Gabbiadini A, Vanella A, Concas I, Tinacci S, Petralia A, Signorelli MS, Aguglia E (2019): Curcumin for depression: a meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 60, 2643–2653

- Gárate I, García-Bueno B, Madrigal JL, Bravo L, Berrocoso E, Caso JR, Micó JA, Leza JC (2011): Origin and consequences of brain Toll-like receptor 4 pathway stimulation in an experimental model of depression. *J Neuroinflammation* **8**, 151
- Gárate I, García-Bueno B, Madrigal JLM, Caso JR, Alou L, Gomez-Lus ML, Micó JA, Leza JC (2013): Stress-induced neuroinflammation: role of the toll-like receptor-4 pathway. *Biol Psychiatry* **73**, 32–43
- Geschwind DH, Flint J (2015): Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science* **349**, 1489–1494
- Ghosh S, May MJ, Kopp EB (1998): NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol* **16**, 225–260
- Glaser R, Robles TF, Sheridan J, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK (2003): Mild depressive symptoms are associated with amplified and prolonged inflammatory responses after influenza virus vaccination in older adults. *Arch Gen Psychiatry* **60**, 1009–1014
- Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ (2016): A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry* **21**, 1696–1709
- Grande G, Jordan J, Kümmel M, Struwe C, Schubmann R, Schulze F, Unterberg C, von Känel R, Kudielka BM, Fischer J et al. (2004): Evaluation der deutschen Typ-D-Skala (DS14) und Prävalenz der Typ-D-Persönlichkeit bei kardiologischen und psychosomatischen Patienten sowie Gesunden. *Psychother Psychosom Med Psychol* **54**, 413–422
- Grande G, Romppel M, Glaesmer H, Petrowski K, Herrmann-Lingen C (2010): The type-D scale (DS14) – Norms and prevalence of type-D personality in a population-based representative sample in Germany. *Pers Individ Differ* **48**, 935–939
- Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P (2003): Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends Immunol* **24**, 242–248
- Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M (2015): Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* **49**, 206–215
- Haddad E (2015): STAT3: too much may be worse than not enough! *Blood* **125**, 583–584
- Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M (2011): The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* **36**, 2452–2459
- Hart BL (1988): Biological basis of the behavior of sick animals. *Neurosci Biobehav Rev* **12**, 123–137
- Härter M, Baumeister H, Reuter K, Jacobi F, Höfler M, Bengel J, Wittchen HU (2007): Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases. *Psychother Psychosom* **76**, 354–360

- Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M (2004): Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 45, 104–114
- Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, Grant BF (2018): Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry* 75, 336–346
- Haura EB, Turkson J, Jove R (2005): Mechanisms of disease: insights into the emerging role of signal transducers and activators of transcription in cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2, 315–324
- Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, Gulati M, Thornton AJ, Schultz RL, Valentine AD et al. (2002): A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 7, 942–947
- Hayden MS, Ghosh S (2011): NF- κ B in immunobiology. *Cell Res* 21, 223–44
- Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB (2008): The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 33, 693–710
- Hepgul N, Cattaneo A, Zunszain PA, Pariante CM (2013): Depression pathogenesis and treatment: What can we learn from blood mRNA expression? *BMC Med* 11, 28
- Herrmann C (1997): International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale- a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 42, 17–41
- Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP: HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D). 3. Auflage; Verlag Hans Huber, Bern 2011
- Herzenberg LA, Sweet RG, Herzenberg LA (1976): Fluorescence-activated cell sorting. *Sci Am* 234, 108–117
- Hiles SA, Baker AL, de Malmanche T, Attia J (2012a): A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: Exploring the causes of heterogeneity. *Brain Behav Immun* 26, 1180–1188
- Hiles SA, Baker AL, de Malmanche T, Attia J (2012b): Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 42, 2015–2026
- Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Drexler H (2005): Many good reasons to have STAT3 in the heart. *Pharmacol Ther* 107, 131–137
- Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, Forster O, Quint A, Landmesser U, Doerries C et al. (2007): A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 128, 589–600
- Hillmer EJ, Zhang H, Li HS, Watowich SS (2016): STAT3 signaling in immunity. *Cytokine Growth Factor Rev* 31, 1–15

- Hindmarch I (2001): Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. *Hum Psychopharmacol* **16**, 203–218
- Hinz A, Zweynert U, Kittel J, Igl W, Schwarz R (2009): Veränderungsmessung mit der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): Änderungssensitivität und Änderungsreliabilität. *Psychother Psychosom Med Psychol* **59**, 394–400
- Ho HH, Ivashkiv LB (2006): Role of STAT3 in type I interferon responses. Negative regulation of STAT1-dependent inflammatory gene activation. *J Biol Chem* **281**, 14111–14118
- Hodge DR, Hurt EM, Farrar WL (2005): The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *Eur J Cancer* **41**, 2502–2512
- Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, Freeman AF, Demidowich A, Davis J, Turner ML et al. (2007): STAT3 Mutations in the Hyper-IgE Syndrome. *New Engl J Med* **357**, 1608–1619
- Holsboer F (2000): The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* **23**, 477–501
- Hoyo-Becerra C, Huebener A, Trippler M, Lutterbeck M, Liu ZJ, Truebner K, Bajanowski T, Gerken G, Hermann DM, Schlaak JF (2013): concomitant interferon alpha stimulation and TLR3 activation induces neuronal expression of depression-related genes that are elevated in the brain of suicidal persons. *PloS One* **8**, e83149
- Hung YY, Huang KW, Kang HY, Huang GY, Huang TL (2016): Antidepressants normalize elevated Toll-like receptor profile in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* **233**, 1707–1714
- Ihle JN (2001): The Stat family in cytokine signaling. *Curr Opin Cell Biol* **13**, 211–217
- Irwin MR, Wang M, Ribeiro D, Cho HJ, Olmstead R, Breen EC, Martinez-Maza O, Cole S (2008): Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biol Psychiatry* **64**, 538–540
- Irwin MR, Levin MJ, Laudenslager ML, Olmstead R, Lucko A, Lang N, Carrillo C, Stanley HA, Caulfield MJ, Weinberg A et al. (2013): Varicella zoster virus-specific immune responses to a herpes zoster vaccine in elderly recipients with major depression and the impact of antidepressant medications. *Clin Infect Dis* **56**, 1085–1093
- Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W et al. (2014): Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Nervenarzt* **85**, 77–87
- Janssen DG, Caniato RN, Verster JC, Baune BT (2010): A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum Psychopharmacol* **25**, 201–215
- Jiang XL, Zhang ZG, Chen Y, Ye CP, Lei Y, Wu L, Zhang Y, Xiao ZJ (2015): A blunted sympathetic and accentuated parasympathetic response to postural change in subjects with depressive disorders. *J Affect Disord* **175**, 269–274

- Juruena MF, Cleare AJ, Papadopoulos AS, Poon L, Lightman S, Pariante CM (2006): Different responses to dexamethasone and prednisolone in the same depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 189, 225–235
- Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, Young AH (2018): Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord* 233, 45–67
- Kaltschmidt B, Kaltschmidt C (2015): NF-KappaB in long-term memory and structural plasticity in the adult mammalian brain. *Front Mol Neurosci* 8, 69
- Kano A, Wolfgang MJ, Gao Q, Jacoby J, Chai GX, Hansen W, Iwamoto Y, Pober JS, Flavell RA, Fu XY (2003): Endothelial cells require STAT3 for protection against endotoxin-induced inflammation. *J Exp Med* 198, 1517–1525
- Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, Jones PB, Khandaker GM (2018): Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry* 23, 335–343
- Karin M, Ben-Neriah Y (2000): Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF- κ B activity. *Annu Rev Immunol* 18, 621–663
- Katon WJ, Rutter C, Simon G, Lin EH, Ludman E, Ciechanowski P, Kinder L, Young B, von Korff M (2005): The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28, 2668–2672
- Kawaguchi R, Shimokawa T, Umehara N, Nunomura S, Tanaka T, Ra C (2008): Priming of peripheral monocytes with prolactin (PRL) sensitizes IFN- γ -mediated indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) expression without affecting IFN- γ signaling. *J Reprod Immunol* 77, 117–125
- Kawai T, Akira S (2011): Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity* 34, 637–650
- Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, Williams SC (2011): Structural neuroimaging studies in major depressive disorder: meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 68, 675–690
- Kéri S, Szabó C, Kelemen O (2014): Expression of Toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behavioral therapy in major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 40, 235–243
- Kessler RC, Merikangas KR, Wang PS (2007): Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century. *Clin Psychol* 3, 137–158
- Klein SL, Flanagan KL (2016): Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 16, 626–638
- Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, Pace TW, Mercer KB, Mayberg HS, Bradley B et al. (2013): Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci* 16, 33–41

- Kodali M, Hattiangady B, Shetty GA, Bates A, Shuai B, Shetty AK (2018): Curcumin treatment leads to better cognitive and mood function in a model of Gulf War Illness with enhanced neurogenesis, and alleviation of inflammation and mitochondrial dysfunction in the hippocampus. *Brain Behav Immun* 69, 499–514
- Kopschina Feltes P, Doorduyn J, Klein HC, Juárez-Orozco LE, Dierckx RA, Moriguchi-Jeckel CM, de Vries EF (2017): Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. *J Psychopharmacol* 31, 1149–1165
- Köhler CA, Freitas TH, Maes M, Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, Stubbs B, Solmi M, Veronese N, Herrmann N et al. (2017): Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand* 135, 373–387
- Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N, de Andrade NQ, Morris G, Fernandes BS, Brunoni AR et al. (2018): Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol* 55, 4195–4206
- Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, Krogh J (2014): Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 71, 1381–1391
- Köhler O, Krogh J, Mors O, Benros ME (2016): Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment. *Curr Neuropharmacol* 14, 732–742
- Kong E, Sucic S, Monje FJ, Reisinger SN, Savalli G, Diao W, Khan D, Ronovsky M, Cabatic M, Koban F et al. (2015): STAT3 controls IL6-dependent regulation of serotonin transporter function and depression-like behavior. *Sci Rep* 5, 9009
- Koo JW, Russo SJ, Ferguson D, Nestler EJ, Duman RS (2010): Nuclear factor-kappaB is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 2669–2674
- Korhonen R, Lahti A, Kankaanranta H, Moilanen E (2005): Nitric oxide production and signaling in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 4, 471–479
- Krügel U, Fischer J, Radicke S, Sack U, Himmerich H (2013): Antidepressant effects of TNF- α blockade in an animal model of depression. *J Psychiatr Res* 47, 611–616
- Kuebler U, Zuccarella-Hackl C, Arpagaus A, Wolf JM, Farahmand F, von Känel R, Ehlert U, Wirtz PH (2015): Stress-induced modulation of NF- κ B activation, inflammation-associated gene expression, and cytokine levels in blood of healthy men. *Brain Behav Immun* 46, 87–95
- Kupper N, Denollet J (2018): Type D personality as a risk factor in coronary heart disease: a review of current evidence. *Curr Cardiol Rep* 20, 104

- Kwon SH, Han JK, Choi M, Kwon YJ, Kim SuJ, Yi EH, Shin JC, Cho IH, Kim BH, Kim SaJ et al. (2017): Dysfunction of microglial STAT3 alleviates depressive behavior via neuron–microglia interactions. *Neuropsychopharmacology* **42**, 2072–2086
- Lai HM, Cleary M, Sitharthan T, Hunt GE (2015): Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990–2014: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* **154**, 1–13
- Lamers F, van Oppen P, Comijs HC, Smit JH, Spinhoven P, van Balkom AJ, Nolen WA, Zitman FG, Beekman ATF, Penninx BW (2011): Comorbidity patterns of anxiety and depressive disorders in a large cohort study: the Netherlands study of depression and anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry* **72**, 341–348
- Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H (2000): Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* **22**, 370–379
- Lavebratt C, Sjöholm LK, Partonen T, Schalling M, Forsell Y (2010): PER2 variantion is associated with depression vulnerability. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **153B**, 570–581
- Lavretsky H, Alstein LL, Olmstead RE, Ercoli LM, Riparetti-Brown M, Cyr NS, Irwin MR (2011): Complementary use of tai chi chih augments escitalopram treatment of geriatric depression: a randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* **19**, 839–850
- Lee AL, Ogle WO, Sapolsky RM (2002): Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus. *Bipolar Disord* **4**, 117–128
- Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, Newman MF (2004): Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med* **66**, 305–315
- Levy DE, Darnell JE Jr. (2002): STATs: transcriptional control and biological impact. *Nat Rev Mol Cell Biol* **3**, 651–662
- Levy DE, Lee CK (2002): What does Stat3 do? *J Clin Invest* **109**, 1143–1148
- Li M, D’Arcy C, Meng X (2016): Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychol Med* **46**, 717–730
- Liang Y, Zhou Y, Shen P (2004): NF-kappaB and its regulation on the immune system. *Cell Mol Immunol* **1**, 343–350
- Lichtblau N, Schmidt FM, Schumann R, Kirkby KC, Himmerich H (2013): Cytokines as biomarkers in depressive disorder: current standing and prospects. *Int Rev Psychiatry* **25**, 592–603
- Lieberman A (2006): Depression in Parkinson’s disease – a review. *Acta Neurol Scand* **113**, 1–8
- Linde K, Kriston L, Rücker G, Jamil S, Schumann I, Meissner K, Sigterman K, Schneider A (2015): Efficacy and acceptability of pharmacological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and network meta-analysis. *Ann Fam Med* **13**, 69–79

- Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J (2020): Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res* 126, 134–140
- Liu Y, Ho RC, Mak A (2012): Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 139, 230–239
- Lo Fermo S, Barone R, Patti F, Laisa P, Cavallaro TL, Nicoletti A, Zappia M (2010): Outcome of psychiatric symptoms presenting at onset of multiple sclerosis: a retrospective study. *Mult Scler* 16, 742–748
- Madison AA, Andridge R, Padin AC, Wilson S, Bailey MT, Alfano CM, Povoski SP, Lipari AM, Agnese DM, Carson WE et al. (2020): Endotoxemia coupled with heightened inflammation predicts future depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 122, 104864
- Maes M (1995): Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 19, 11–38
- Maes M, Lambrechts J, Bosmans E, Jacobs J, Suy E, Vandervorst C, de Jonckheere C, Minner B, Raus J (1992): Evidence for a systemic immune activation during depression: results of leukocyte enumeration by flow cytometry in conjunction with monoclonal antibody staining. *Psychol Med* 22, 45–53
- Maes M, Ombelet W, De Jongh R, Kenis G, Bosmans E (2001): The inflammatory response following delivery is amplified in women who previously suffered from major depression, suggesting that major depression is accompanied by a sensitization of the inflammatory response system. *J Affect Disord* 63, 85–92
- Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Bosmans E (2007): Not in the mind but in the cell: increased production of cyclo-oxygenase-2 and inducible NO synthase in chronic fatigue syndrome. *Neuro Endocrinol Lett* 28, 463–469
- Maes M, Yirmiya R, Noraberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, Kubera M, Bob P, Lerer B, Maj M (2009): The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis* 24, 27–53
- Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M, Verkerk R (2011): The new ‘5-HT’ hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35, 702–721
- Maes M, Berk M, Goehler L, Song C, Anderson G, Galecki P, Leonard B (2012): Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Med* 10, 66
- Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M, Geffard M, Bosmans E (2013): In depression, bacterial translocation may drive inflammatory responses, oxidative and nitrosative stress (O&NS), and

- autoimmune responses directed against O&NS-damaged neopeptides. *Acta Psychiatr Scand* 127, 344–354
- Mai T, Markov GJ, Brady JJ, Palla A, Zeng H, Sebastiano V, Blau HM (2018): NKX3-1 is required for induced pluripotent stem cell reprogramming and can replace OCT4 in mouse and human iPSC induction. *Nat Cell Biol* 20, 900–908
- Maier SF (2003): Bi-directional immune–brain communication: Implications for understanding stress, pain, and cognition. *Brain Behav Immun* 17, 69–85
- Makhija K, Karunakaran S (2013): The role of inflammatory cytokines on the aetiopathogenesis of depression. *Aust N Z J Psychiatry* 47, 828–839
- Mattson MP, Culmsee C, Yu Z, Camandola S (2000): Roles of nuclear factor kappaB in neuronal survival and plasticity. *J Neurochem* 74, 443–456
- Mauer J, Chaurasia B, Goldau J, Vogt MC, Ruud J, Nguyen KD, Theurich S, Hausen AC, Schmitz J, Brönneke HS et al. (2014): Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin. *Nat Immunol* 15, 423–430
- Melillo JA, Song L, Bhagat G, Blazquez AB, Plumlee CR, Lee C, Berin C, Reizis B, Schindler C (2010): Dendritic cell (DC)-specific targeting reveals Stat3 as a negative regulator of DC function. *J Immunol* 184, 2638–2645
- Menard C, Pfau ML, Hodes GE, Kana V, Wang VX, Bouchard S, Takahashi A, Flanigan ME, Aleyasin H, LeClair KB et al. (2017): Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nat Neurosci* 20, 1752–1760
- Meyer T, Vinkemeier U (2007): STAT nuclear translocation: potential for pharmacological intervention. *Expert Opin Ther Targets* 11, 1355–1365
- Meyer T, Wirtz PH (2018): Mechanisms of mitochondrial redox signaling in psychosocial stress-responsive systems: new insights into an old story. *Antioxid Redox Signal* 28, 760–772
- Meyer T, Stanske B, Kochen MM, Cordes A, Yüksel I, Wachter R, Lüers C, Scherer M, Binder L, Pieske B et al. (2011): Serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 in relation to depression scores in patients with cardiovascular risk factors. *Behav Med* 37, 105–112
- Michal M, Wiltink J, Grande G, Beutel ME, Brähler E (2011): Type D personality is independently associated with major psychosocial stressors and increased health care utilization in the general population. *J Affect Disord* 134, 396–403
- Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, Suzuki M, Shiina M (2011): IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)* 122, 143–159
- Miklowitz DJ, Portnoff LC, Armstrong CC, Keenan-Miller D, Breen EC, Muscatell KA, Eisenberger NI, Irwin MR (2016): Inflammatory cytokines and nuclear factor-kappa B activation in adolescents with bipolar and major depressive disorders. *Psychiatry Res* 241, 315–322
- Miller AH, Raison CL (2016): The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol* 16, 22–34

- Miller AH, Maletic V, Raison CL (2009): Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 65, 732–741
- Milner JD, Vogel TP, Forbes L, Ma CA, Stray-Pedersen A, Niemela JE, Lyons JJ, Engelhardt KR, Zhang Y, Topcagic N et al. (2015): Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations. *Blood* 125, 591–599
- Miura H, Ozaki N, Sawada M, Isobe K, Ohta T, Nagatsu T (2008): A link between stress and depression: Shifts in the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism and the etiology and pathophysiology of depression. *Stress* 11, 198–209
- Mogensen TH (2019): IRF and STAT transcription factors - from basic biology to roles in infection, protective immunity, and primary immunodeficiencies. *Front Immunol* 2, 3047
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppel SW (1997): Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 4196–4200
- Moieni M, Irwin MR, Jevtic I, Olmstead R, Breen EC, Eisenberger NI (2015): Sex differences in depressive and socioemotional responses to an inflammatory challenge: implications for sex differences in depression. *Neuropsychopharmacology* 40, 1709–1716
- Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BW, Elzinga BM (2014): Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N = 9484). *Mol Psychiatry* 19, 791–800
- Mommersteeg PM, Pelle AJ, Ramakers C, Szabó BM, Denollet J, Kupper N (2012): Type D personality and course of health status over 18 months in outpatients with heart failure: multiple mediating inflammatory biomarkers. *Brain Behav Immun* 26, 301–310
- Moncada S, Bolaños JP (2006): Nitric oxide, cell bioenergetics and neurodegeneration. *J Neurochem* 97, 1676–1689
- Monje FJ, Cabatic M, Divisch I, Kim EJ, Herkner KR, Binder BR, Pollak DD (2011): Constant darkness induces IL-6-dependent depression-like behavior through the NF- κ B signaling pathway. *J Neurosci* 31, 9075–9083
- Moreira FP, de Azevedo Cardoso T, Mondin TC, de Mattos Souza LD, Silva R, Jansen K, Oses JP, Wiener CD (2015): The effect of proinflammatory cytokines in Cognitive Behavioral Therapy. *J Neuroimmunol* 285, 143–146
- Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR (2005): inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosom Med* 67, 187–194
- Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I (2014): A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996–2013. *Psychiatr Serv* 65, 977–987
- Muehsam D, Lutgendorf S, Mills PJ, Rickhi B, Chevalier G, Bat N, Chopra D, Gurfein B (2017): The embodied mind: a review on functional genomic and neurological correlates of mind-body therapies. *Neurosci Biobehav Rev* 73, 165–181

- Müller N, Schwarz MJ (2007): The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatr* 12, 988–1000
- Murray PJ (2005): The primary mechanism of the IL-10-regulated antiinflammatory response is to selectively inhibit transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 8686–8691
- Nazari M, Khodadadi H, Fathalizadeh J, Hassanshahi G, Bidaki R, Ayoobi F, Hajebrahimi B, Bagheri F, Arababadi M (2013): Defective NF- κ B transcription factor as the mediator of inflammatory responses: a study on depressed iranian medical students. *Clin Lab* 59, 827–830
- Negishi H, Taniguchi T, Yanai H (2017): The interferon (IFN) class of cytokines and the IFN regulatory factor (IRF) transcription factor family. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 10, a028423
- Negoro S, Kunisada K, Fujio Y, Funamoto M, Darville MI, Eizirik DL, Osugi T, Izumi M, Oshima Y, Nakaoka Y et al. (2001): Activation of signal transducer and activator of transcription 3 protects cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress through the up-regulation of manganese superoxide dismutase. *Circulation* 104, 979–981
- Neuendorf R, Harding A, Stello N, Hanes D, Wahbeh H (2016): Depression and anxiety in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review. *J Psychosom Res* 87, 70–80
- Nicholson A, Kuper H, Hemingway H (2006): Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 27, 2763–2774
- Nowak G, Ordway GA, Paul IA (1995): Alterations in the N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor complex in the frontal cortex of suicide victims. *Brain Res* 675, 157–164
- Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, Mohr DC, Schatzberg AF (2016): Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16065
- Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, Heim CM (2006): Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry* 163, 1630–1633
- Pace TW, Wingefeld K, Schmidt I, Meinlschmidt G, Hellhammer DH, Heim CM (2012): Increased peripheral NF- κ B pathway activity in women with childhood abuse-related posttraumatic stress disorder. *Brain Behav Immun* 26, 13–17
- Packer MA, Stasiv Y, Benraiss A, Chmielnicki E, Grinberg A, Westphal H, Goldman SA, Enikolopov G (2003): Nitric oxide negatively regulates mammalian adult neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 9566–9571
- Pahl HL (1999): Activators and target genes of Rel/NF- κ B transcription factors. *Oncogene* 18, 6853–6866
- Pan J, Fukuda K, Kodama H, Makino S, Takahashi T, Sano M, Hori S, Ogawa S (1997): Role of angiotensin II in activation of the JAK/STAT pathway induced by acute pressure overload in the rat heart. *Circ Res* 81, 611–617

- Park YM, Ko YH, Lee MS, Lee HJ, Kim L (2014): Type-D personality can predict suicidality in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Investig* 11, 232–236
- Partonen T, Treutlein J, Alpman A, Frank J, Johansson C, Depner M, Aron L, Rietschel M, Wellek S, Soronen P et al. (2009): Three circadian clock genes *Per2*, *Arntl*, and *Npas2* contribute to winter depression. *Ann Med* 39, 229–238
- Patel V, Chisholm D, Parikh R, Charlson FJ, Degenhardt L, Dua T, Ferrari AJ, Hyman S, Laxminarayan R, Levin C et al. (2016): Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet* 387, 1672–1685
- Päth G, Scherbaum WA, Bornstein SR (2000): The role of interleukin-6 in the human adrenal gland. *Eur J Clin Invest* 30, 91–95
- Pauli D, Seyfarth M, Dibbelt L (2005): The Abbott Architect c8000: analytical performance and productivity characteristics of a new analyzer applied to general chemistry testing. *Clin Lab* 51, 31–41
- Paykel ES, Myers JK, Dienelt MN, Klerman GL, Lindenthal JJ, Pepper MP (1969): Life events and depression: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 21, 753–760
- Penninx BW, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N (2013): Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med* 11, 129
- Peters EMJ, Neusetzer M, Akinci S, Murat A, Treuherz S, Rose M, Leweke F, Leichsenring F, Conrad ML, Kruse J (2020): Multimodal psychotherapeutic inpatient therapy of depression is successful in patients with high cytokine production. *Front Psychiatry* 11, 571636
- Pietsch J, Batra A, Stroh T, Fedke I, Glauben R, Okur B, Zeitz M, Siegmund B (2006): Toll-like receptor expression and response to specific stimulation in adipocytes and preadipocytes. *Ann N Y Acad Sci* 1072, 407–409
- Pullen PR, Nagamia SH, Mehta PK, Thompson WR, Benardot D, Hammoud R, Parrott JM, Sola S, Khan BV (2008): Effects of yoga on inflammation and exercise capacity in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 14, 407–413
- Raddino R, Caretta G, Teli M, Bonadei I, Robba D, Zanini G, Madureri A, Nodari S, Dei Cas L (2007): Nitric oxide and cardiovascular risk factors. *Heart Int* 3, 18
- Rahimifard M, Maqbool F, Moeini-Nodeh S, Niaz K, Abdollahi M, Braidy N, Nabavi SM, Nabavi SF (2017): Targeting the TLR4 signaling pathway by polyphenols: a novel therapeutic strategy for neuroinflammation. *Ageing Res Rev* 36, 11–19
- Raison CL, Miller AH (2003): When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 160, 1554–1565

- Raison CL, Broadwell SD, Borisov AS, Manatunga AK, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, Nemeroff CB, Miller AH (2005): Depressive symptoms and viral clearance in patients receiving interferon- α and ribavirin for hepatitis C. *Brain Behav Immun* 19, 23–27
- Raison CL, Capuron L, Miller AH (2006): Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 27, 24–31
- Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, Haroon E, Miller AH (2013): a randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* 70, 31–41
- Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW (2010): Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Mol Psychiatry* 15, 384–392
- Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, Pollmächer T (2001): Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 58, 445–452
- Reisinger SN, Sideromenos S, Horvath O, Derdak S, Cicvaric A, Monje FJ, Bilban M, Häring M, Glat M, Pollak DD (2020): STAT3 in the dorsal raphe gates behavioural reactivity and regulates gene networks associated with psychopathology. *Mol Psychiatry* (im Druck)
- Renner ED, Rylaarsdam S, Añover-Sombke S, Rack AL, Reichenbach J, Carey JC, Zhu Q, Jansson AF, Barboza J, Schimke LF et al. (2008): Novel signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) mutations, reduced TH17 cell numbers, and variably defective STAT3 phosphorylation in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 122, 181–187
- Ribeiro SCM, Tandon R, Grunhaus L, Greden JF (1993): The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 150, 1618–1629
- Roberts RE, Duong HT (2014): The prospective association between sleep deprivation and depression among adolescents. *Sleep* 37, 239–244
- Rohleder N (2014): Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress. *Psychosom Med* 76, 181–189
- Roohi E, Jaafari N, Hashemian F (2021): On inflammatory hypothesis of depression: what is the role of IL-6 in the middle of the chaos? *J Neuroinflammation* 18, 45
- Roque S, Correia-Neves M, Mesquita AR, Palha JA, Sousa N (2009): Interleukin-10: a key cytokine in depression? *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2009, 187894
- Rosa-Neto P, Diksic M, Okazawa H, Leyton M, Ghadirian N, Mzengeza S, Nakai A, Debonnel G, Blier P, Benkelfat C (2004): Measurement of brain regional α -[¹¹C]methyl-L-tryptophan trapping as a measure of serotonin synthesis in medication-free patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 61, 556–563

- Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, Gutbrodt H, Peters M, Kirchner H (2001): Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251, 90–97
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD et al. (2006): Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STARD report. *Am J Psychiatry* 163, 1905–1917
- Russell D, Peplau LA, Ferguson ML (1978): Developing a measure of loneliness. *J Pers Assess* 42, 290–294
- Russell D, Peplau LA, Cutrona CE (1980): The revised UCLA loneliness scale: concurrent and discriminant validity evidence. *J Pers Soc Psychol* 39, 472–480
- Saito M, Nagasawa M, Takada H, Hara T, Tsuchiya S, Agematsu K, Yamada M, Kawamura N, Ariga T, Tsuge I et al. (2011): Defective IL-10 signaling in hyper-IgE syndrome results in impaired generation of tolerogenic dendritic cells and induced regulatory T cells. *J Exp Medicine* 208, 235–249
- Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, Wu YT, Appel M, Rothman DL, Krystal JH, Mason GF (2004): Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 61, 705–713
- Satomura E, Baba H, Nakano Y, Maeshima H, Suzuki T, Arai H (2011): Correlations between brain-derived neurotrophic factor and clinical symptoms in medicated patients with major depression. *J Affect Disord* 135, 332–335
- Scherer DC, Brockman JA, Chen Z, Maniatis T, Ballard DW (1995): Signal-induced degradation of I kappa B alpha requires site-specific ubiquitination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92, 11259–11263
- Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M (2005): Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29, 201–217
- Schildkraut JJ (1965): The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122, 509–522
- Schindler C, Darnell JE Jr. (1995): Transcriptional responses to polypeptide ligands: the JAK-STAT pathway. *Annu Rev Biochem* 64, 621–652
- Seminog OO, Goldacre MJ (2013): Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people with severe mental illness: English record linkage studies. *Thorax* 68, 171–176
- Senftleben U, Cao Y, Xiao G, Greten FR, Krähn G, Bonizzi G, Chen Y, Hu Y, Fong A, Sun SC et al. (2001): Activation by IKKalpha of a second, evolutionary conserved, NF-kappa B signaling pathway. *Science* 293, 1495–1499
- Sethi G, Sung B, Aggarwal BB (2008): Nuclear factor-kappaB activation: from bench to bedside. *Exp Biol Med (Maywood)* 233, 21–31

- Shariq AS, Brietzke E, Rosenblat JD, Pan Z, Rong C, Ragguett R-M, Park C, McIntyre RS (2018): Therapeutic potential of JAK/STAT pathway modulation in mood disorders. *Rev Neurosci* **30**, 1–7
- Simon NM, McNamara K, Chow CW, Maser RS, Papakostas GI, Pollack MH, Nierenberg AA, Fava M, Wong KK (2008): A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* **18**, 230–233
- Slavich GM, Irwin MR (2014): From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull* **140**, 774–815
- Smith RS (1991): The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* **35**, 298–306
- Solmi M, Veronese N, Zaninotto L, van der Loos ML, Gao K, Schaffer A, Reis C, Normann C, Anghelescu IG, Correll CU (2016): Lamotrigine compared to placebo and other agents with antidepressant activity in patients with unipolar and bipolar depression: a comprehensive meta-analysis of efficacy and safety outcomes in short-term trials. *CNS Spectr* **21**, 403–418
- Stark GR, Darnell JE (2012): The JAK-STAT pathway at twenty. *Immunity* **36**, 503–514
- Starr R, Hilton DJ (1999): Negative regulation of the JAK/STAT pathway. *Bioessays* **21**, 47–52
- Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Møller K, Pedersen BK (2003): IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **285**, E433–E437
- Steffen A, Nübel J, Jacobi F, Bätzing J, Holstiege J (2020): Mental and somatic comorbidity of depression: a comprehensive cross-sectional analysis of 202 diagnosis groups using German nationwide ambulatory claims data. *BMC Psychiatry* **20**, 142
- Steinke JW, Borish L (2006): Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* **117**, S441–S445
- Stephanou A, Latchman DS (2009): Opposing actions of STAT-1 and STAT-3. *Growth Factors* **23**, 177–182
- Stetler C, Miller GE (2011): Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med* **73**, 114–126
- Strawbridge R, Arnone D, Danese A, Papadopoulos A, Vives AH, Cleare AJ (2015): Inflammation and clinical response to treatment in depression: a meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* **25**, 1532–1543
- Stuart HT, van Oosten AL, Radzishuskaya A, Martello G, Miller A, Dietmann S, Nichols J, Silva JC (2014): NANOG amplifies STAT3 activation and they synergistically induce the naive pluripotent program. *Curr Biol* **24**, 340–346
- Sun SC, Ganchi PA, Ballard DW, Greene WC (1993): NF-kappa B controls expression of inhibitor I kappa B alpha: evidence for an inducible autoregulatory pathway. *Science* **259**, 1912–1915
- Suzuki E, Yagi G, Nakaki T, Kanba S, Asai M (2001): Elevated plasma nitrate levels in depressive states. *J Affect Disord* **63**, 221–224

- Syed SA, Beurel E, Loewenstein DA, Lowell JA, Craighead WE, Dunlop BW, Mayberg HS, Dhabhar F, Dietrich WD, Keane RW et al. (2018): Defective Inflammatory Pathways in Never-Treated Depressed Patients Are Associated with Poor Treatment Response. *Neuron* 99, 914-924.e3
- Szczepanek K, Chen Q, Derecka M, Salloum FN, Zhang Q, Szelag M, Cichy J, Kukreja RC, Dulak J, Lesniewski EJ et al. (2011): Mitochondrial-targeted signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) protects against ischemia-induced changes in the electron transport chain and the generation of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 286, 29610–29620
- Szczepanek K, Chen Q, Larner AC, Lesniewski EJ (2012): Cytoprotection by the modulation of mitochondrial electron transport chain: the emerging role of mitochondrial STAT3. *Mitochondrion* 12, 180–189
- Takahashi K, Yamanaka S (2006): Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126, 663–676
- Takeda K, Clausen BE, Kaisho T, Tsujimura T, Terada N, Förster I, Akira S (1999): Enhanced Th1 activity and development of chronic enterocolitis in mice devoid of Stat3 in macrophages and neutrophils. *Immunity* 10, 39–49
- Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS (2013): The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry* 18, 963–974
- Tebbutt NC, Giraud AS, Inglese M, Jenkins B, Waring P, Clay FJ, Malki S, Alderman BM, Grail D, Hollande F et al. (2002): Reciprocal regulation of gastrointestinal homeostasis by SHP2 and STAT-mediated trefoil gene activation in gp130 mutant mice. *Nat Med* 8, 1089–1097
- Thomas L: Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8. Auflage; Th-Books Verlag, Frankfurt/Main 2012
- Tian R, Hou G, Li D, Yuan TF (2014): A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health. *ScientificWorldJournal* 2014, 780616
- Timmermans I, Versteeg H, Duijndam S, Graafmans C, Polak P, Denollet J (2019): Social inhibition and emotional distress in patients with coronary artery disease: the type D personality construct. *J Health Psychol* 24, 1929–1944
- Tolkien K, Bradburn S, Murgatroyd C (2019): An anti-inflammatory diet as a potential intervention for depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 38, 2045–2052
- Tracey KJ (2002): The inflammatory reflex. *Nature* 420, 853–859
- Udina M, Castellví P, Moreno-España J, Navinés R, Valdés M, Forns X, Langohr K, Solà R, Vieta E, Martín-Santos R (2012): Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 73, 1128–1138
- Ullah F, Liang A, Rangel A, Gyengesi E, Niedermayer G, Münch G (2017): High bioavailability curcumin: an anti-inflammatory and neurosupportive bioactive nutrient for neurodegenerative diseases characterized by chronic neuroinflammation. *Arch Toxicol* 91, 1623–1634

- Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL (2013): CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord* 150, 736–744
- Van Dooren FE, Verhey FR, Pouwer F, Schalkwijk CG, Sep SJ, Stehouwer CD, Henry RM, Dagnelie PC, Schaper NC, van der Kallen CJ et al. (2016): Association of type D personality with increased vulnerability to depression: Is there a role for inflammation or endothelial dysfunction? – The Maastricht Study. *J Affect Disord* 189, 118–25
- Veith RC, Lewis N, Linares OA, Barnes RF, Raskind MA, Villacres EC, Murburg MM, Ashleigh EA, Castillo S, Peskind ER et al. (1994): Sympathetic nervous system activity in major depression: basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatry* 51, 411–422
- Volke V, Wegener G, Bourin M, Vasar E (2003): Antidepressant- and anxiolytic-like effects of selective neuronal NOS inhibitor 1-(2-trifluoromethylphenyl)-imidazole in mice. *Behav Brain Res* 140, 141–147
- Wadhwa PD, Entringer S, Buss C, Lu MC (2011): The contribution of maternal stress to preterm birth: issues and considerations. *Clin Perinatol* 38, 351–384
- Wang D, An SC, Zhang X (2008): Prevention of chronic stress-induced depression-like behavior by inducible nitric oxide inhibitor. *Neurosci Lett* 433, 59–64
- Wang P, Wu P, Siegel MI, Egan RW, Billah MM (1995): Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor kappa B (NF kappa B) activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms. *J Biol Chem* 270, 9558–9563
- Wang WB, Levy DE, Lee CK (2011): STAT3 negatively regulates type I IFN-mediated antiviral response. *J Immunol* 187, 2578–2585
- Wang YH, Li JQ, Shi JF, Que JY, Liu JJ, Lappin JM, Leung J, Ravindran AV, Chen WQ, Qiao YL, et al. (2020): Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Psychiatry* 25, 1487–1499
- Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM (2002): Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol* 20, 125–163
- Wegrzyn J, Potla R, Chwae YJ, Sepuri NB, Zhang Q, Koeck T, Derecka M, Szczepanek K, Szelag M, Gornicka A et al. (2009): Function of mitochondrial Stat3 in cellular respiration. *Science* 323, 793–797
- Weiss RS: Loneliness: the experience of emotional and social isolation. MIT press, Cambridge (Mass.) 1974
- Wenta N, Strauss H, Meyer S, Vinkemeier U (2008): Tyrosine phosphorylation regulates the partitioning of STAT1 between different dimer conformations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 9238–9243
- Werling D, Jungi TW (2003): Toll-like receptors linking innate and adaptive immune response. *Vet Immunol Immunopathol* 91, 1–12

- Windisch M, Kniel A (1988): Zur Messung von Einsamkeit und sozialer Abhängigkeit behinderter Menschen. Ergebnisse einer Reliabilitäts- und Validitätsanalyse. *Z Soziol* 5, 382–389
- Wohleb ES, Delpuch JC (2017): Dynamic cross-talk between microglia and peripheral monocytes underlies stress-induced neuroinflammation and behavioral consequences. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 79, 40–48
- Wohleb ES, McKim DB, Sheridan JF, Godbout JP (2015): Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Front Neurosci* 8, 447
- Wolf J, Rose-John S, Garbers C (2014): Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine* 70, 11–20
- Wolf JM, Rohleder N, Bierhaus A, Nawroth PP, Kirschbaum C (2009): Determinants of the NF-kappaB response to acute psychosocial stress in humans. *Brain Behav Immun* 23, 742–749
- World Health Organization (2017): Depression and other common mental disorders: global health estimates (No. WHO/MSD/MER/2017.2). World Health Organization.
- Yamaguchi D, Izawa A, Matsunaga Y (2020): The association of depression with type D personality and coping strategies in patients with coronary artery disease. *Intern Med* 59, 1589–1595
- Yamawaki Y, Kimura H, Hosoi T, Ozawa K (2010): MyD88 plays a key role in LPS-induced Stat3 activation in the hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 298, R403–R410
- Yang F, Lim GP, Begum AN, Ubeda OJ, Simmons MR, Ambegaokar SS, Chen PP, Kaye R, Glabe CG, Frautschy SA et al. (2005): curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J Biol Chem* 280, 5892–5901
- Yang J, Stark GR (2008): Roles of unphosphorylated STATs in signaling. *Cell Res* 18, 443–451
- Yang J, Liao X, Agarwal MK, Barnes L, Auron PE, Stark GR (2007): Unphosphorylated STAT3 accumulates in response to IL-6 and activates transcription by binding to NFkappaB. *Genes Dev* 21, 1396–1408
- Yang Y, Li S, Yang Q, Shi Y, Zheng M, Liu Y, Chen F, Song G, Xu H, Wan T et al. (2014): Resveratrol reduces the proinflammatory effects and lipopolysaccharide-induced expression of HMGB1 and TLR4 in RAW264.7 cells. *Cell Physiol Biochem* 33, 1283–1292
- Youn HS, Saitoh SI, Miyake K, Hwang DH (2006): Inhibition of homodimerization of Toll-like receptor 4 by curcumin. *Biochem Pharmacol* 72, 62–69
- Yu Z, Zhang W, Kone BC (2002): Signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) inhibits transcription of the inducible nitric oxide synthase gene by interacting with nuclear factor kappaB. *Biochem J* 367, 97–105
- Zamorano J, Mora AL, Boothby M, Keegan AD (2001): NF-kappaB activation plays an important role in the IL-4-induced protection from apoptosis. *Int Immunol* 13, 1479–1487

- Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK (2006): A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 63, 856–864
- Zhang H, Hu H, Greeley N, Jin J, Matthews AJ, Ohashi E, Caetano MS, Li HS, Wu X, Mandal PK et al. (2014): STAT3 restrains RANK- and TLR4-mediated signalling by suppressing expression of the E2 ubiquitin-conjugating enzyme Ubc13. *Nat Commun* 5, 5798
- Zhou Q, Hu Y, Hua Y, Hu M, Luo C, Han X, Zhu X, Wang B, Xu J, Zhu D (2007): Neuronal nitric oxide synthase contributes to chronic stress-induced depression by suppressing hippocampal neurogenesis. *J Neurochem* 103, 1843–1854
- Zigmond AS, Snaith RP (1983): The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67, 361–370