

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

Direktor: Herr Prof. Dr. Peter Falkai

Thema der Dissertation:
**Expressionsanalysen der mikro-RNAs 16, 34, 132 und 134 bei bi-
polaren Störungen;
Beziehung zur Pathophysiologie, Symptomatik und Behandlung.**

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

Vorgelegt von
Julia Hutter
aus Kempten im Allgäu
im Jahr
2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Zill

Mitberichtserstatter: Prof Dr. Axel Steiger

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

Tag der mündlichen Prüfung: 09.03.2017

Inhalt

A)	Abkürzungsverzeichnis	6
B)	Einleitung	7
I)	Die bipolare Störung	7
1)	Historische Entwicklung.....	7
2)	Definition und Einteilung nach ICD-10 Klassifikation	8
3)	Epidemiologie	9
4)	Pharmakotherapie	9
II)	Neuropathologische und biochemische Veränderungen	10
1)	Neuropathologische Veränderungen	10
2)	Biochemische Veränderungen.....	11
III)	Genetik.....	12
IV)	Molekulare Genetik	12
1)	Genomweite Assoziationsstudien	12
2)	Metaanalysen	13
V)	Epigenetik und bipolare Störungen	14
1)	Begriffsklärung Epigenetik.....	14
2)	Mechanismen	15
3)	Epigenetische Veränderungen bei psychotischen Störungen.....	18
VI)	Fragestellung und Zielsetzung.....	20
C)	Material und Methode	21
I)	Studienteilnehmer.....	21
1)	Patientenkollektiv.....	21
2)	Kontrollpersonen	21
3)	Studienablauf.....	22
4)	Die Rating Skalen	22
II)	Methode	24
1)	Mikro-RNA-Bestimmung.....	24
2)	Statistische Auswertung	25
D)	Ergebnisse	26
I)	Beschreibung der Patienten	26
II)	Beschreibung der Kontrollen.....	27
III)	Veränderungen der Psychopathologie	28

1) Veränderungen des Beck Depressions Inventar während des Beobachtungszeitraumes.....	28
2) Veränderungen der Hamilton Depressions Rating Skala während des Beobachtungszeitraumes.....	28
3) Veränderungen der Montgomery Asberg Depressions Rating Skala während des Beobachtungszeitraumes.....	29
4) Veränderungen der Young Mania Rating Skala während des Beobachtungszeitraumes.....	29
IV) Vergleich der mikro-RNA Expression zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe	30
V) Zusammenhang zwischen mikro-RNA Expression und Geschlechtsverteilung	33
VI) Zusammenhang zwischen mikro-RNA Expression und Rauchverhalten.....	37
VII) Zusammenhang zwischen mikro-RNA Expression und positiver Familienanamnese	41
VIII) Zusammenhang zwischen mikro-RNA Expression und Psychopathologie.....	45
IX) Zusammenhang zwischen der mikro-RNA Expression der gesunden Probanden und des Punktescores des CTQs	67
E) Diskussion	81
I) Klinischer Verlauf.....	82
1) Das Beck-Depressions-Inventar (BDI).....	82
2) Punktwerte der Hamilton Depressions-Rating-Skala (HDRS).....	83
3) Montgomery-Asberg-Depressions-Rating-Skala (MADRS).....	84
4) Young-Mania-Rating-Skala (YMARS)	84
II) Expressionsanalyse der mikro-RNAs 16, 32, 132 und 134 in mononukleären Blutzellen bipolarer Patienten und gesunder Kontrollpersonen.....	85
1) Mikro-RNA 16	85
2) Mikro-RNA 34	86
3) Mikro-RNA 132	87
4) Mikro-RNA 134	87
III) Psychopathologie, klinischen Variablen und mikro-RNA Expression	89
1) Zusammenhänge zwischen den klinischen Ratings und der mikro-RNA Expression in der Patientengruppe.....	89
2) Zusammenhänge zwischen dem Alter sowie dem Geschlecht der Patienten und deren mikro-RNA Expression	90
3) Zusammenhänge zwischen dem Rauchverhalten sowie der Familienanamnese und der mikro-RNA Expression in der Patientengruppe.....	91

4) Zusammenhänge zwischen den Childhood Trauma Questionnaire Werten und der mikro-RNA Expression in der Kontrollgruppe.....	92
IV) Limitierende Faktoren	95
F) Zusammenfassung.....	96
G) Quellen	98
I) Literaturverzeichnis.....	98
II) Abbildungsverzeichnis	112

A) Abkürzungsverzeichnis

ANK3	Ankyrin-3
B3GAT2	Beta-1,3-glucuronyltransferase 2
BDI	Beck Depressions Inventar
BDNF	Brain-Derived-Neurotrophic Factor
CTQS	Childhood Trauma Questionnaire Score
DGKI	Diacylglycerol Kinase
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNMT1	DNA-Methyltransferase 1
DNMT3a	DNA-Methyltransferase 3a
DSM-IV orders	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Dis- orders
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FAM63B	Family with Sequence Similarity63, Member B
FK 506	Tacrolimus Bindeprotein
GABA	γ -Aminobuttersäure
GSK3B	Glycogen Synthase-Kinase 3B
HDAC1	Histone Deacetylase 1
HDRS	Hamilton Depressions Rating Skala
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
MADRS	Montgomery Asberg Depression Skala
MHPG	Noradrenalin-Metabolit 3-Methoxy-4- hydroxyphenylglycol
Mikro-RNA	Mikro Ribonukleinsäure
NDMA-	N-Methyl-D-Asparate
NR3C1	Nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1
n.s.	nicht signifikant
PAK7	Protein-aktivierten Kinase 7
PANNS	Positive and Negative Syndrome Scale
PCR	Polymerase -Kettenreaktion
SNPs	Single Nucleotide Polymorphism
SNRI	Serotonin –Noradrenaline Reuptake Inhibitor
SSRI	Selective Serotonin -Reuptake
SUMD	The Scale of Unawareness of Mental Disorders
YMRS-D	Young Mania Rating Skala, deutsche Version

B) Einleitung

I) Die bipolare Störung

1) Historische Entwicklung

Das Phänomen der affektiven Krankheit ist schon lange bekannt, die frühesten Erkenntnisse darüber lassen sich bis in die Antike zurückverfolgen.

Erstmals tauchte der Begriff „manischer Zustand“ im alten Griechenland auf (Berrios 1988; Flashar 1966; Jacksons 1986; Marneros 1999). Der Philosoph Sokrates (470-399 v. Chr.) beschrieb einen göttlichen sowie einen krankhaften Wahnsinn, wobei Manie damals für das Unverständliche, eine Geisteskrankheit stand (Tellenbach 1982).

Der griechische Arzt Hippokrates von Kos (460-370 v. Chr.) und seine Schüler verstanden unter seelischer Gesundheit einen Gleichgewichtszustand von sogenannten Humores, den grundlegenden Körperflüssigkeiten. Krankheit bedeutete hingegen ein organisches Ungleichgewicht. Damals bestand der Körper nach Ansicht von Hippokrates und seinen Schülern aus vier elementaren Stoffen, Blut (Sangius), gelbe Galle (Cehole), schwarzer Galle (Melas Cehole) und Schleim (Phlegma). Überwog damals einer der bestimmen Säfte, wurde man einem von vier Temperamenten zugeordnet (Sanguiniker, Choleriker, Melancholiker und Phlegmatiker) (Ehrt et al. 2003).

Hippokrates beschrieb somit erstmals den Begriff Melancholie (entspricht der heutigen Depression), als ein Überschuss an schwarzer Galle, die den gesamten Körper überflute, ins Gehirn eindringe und Schwermut verursache. Während Manie ein Zustand von Unruhe, Aufregung bis hin zu einer Raserei war.

Ein anderer griechischer Arzt aus Kappadokien, Aretaeus (130-200 v. Chr.) vermutete ähnliche körperliche Ursachen. Er beschrieb erstmals sehr ausführlich die Ängste, das Jammern und die Schlaflosigkeit der Melancholiker. Außerdem erkannte er die Zusammengehörigkeit der beiden extremen Zustände, das Umschlagen von melancholischer Traurigkeit in einen Zustand übertriebener Heiterkeit (Assion et al. 2006).

Im 19. Jahrhundert wurde schließlich der Begriff der bipolaren Erkrankung in der französischen Medizin konkretisiert (Angst et al. 2001).

Jean-Pierre Falret (1794-1870), damals Direktor des „Hospice de la Salpetriere“ in Paris gilt als eigentlicher „Geburtshelfer“ der bipolaren Erkrankung. 1851 publizierte er die Idee, eines eigenständigen zirkulären Irreseins mit depressiven, manischen sowie symptomfreien Intervallen (Baillarger 1854).

Der deutsche Psychiater Emil Kraepelin (1856-1926) taufte schließlich das „zirkuläre Irresein“ in „manisch-depressives Irresein“ um und erkannte, dass manische und depressive Episoden auch zeitgleich auftreten können. Somit war Depression und Manie Ausdruck ein und derselben Erkrankung (Kraepelin 1899).

2) Definition und Einteilung nach ICD-10 Klassifikation

Die bipolare affektive Störung, auch manisch-depressive Erkrankung genannt, gehört zu den Erkrankungsbildern, bei denen das vorrangige Symptom die veränderte Stimmungslage ist und körperliche Symptome eher sekundär auftreten (Wunn 2006).

Man unterscheidet nach DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) zwischen Bipolar I: Majore Depression mit Manie, Bipolar II: Majore Depression mit Hypomanie und Rapid Cycling: Mehr als vier manisch-depressive Episoden innerhalb eines Jahres (Wunn 2006; Assion et al. 2006).

Die Betroffenen erleben aufeinander folgende Phasen mit abwechselnd depressiven, manischen, hypomanischen oder gemischten Episoden. Zwischen diesen Phasen können sie jedoch auch beschwerdefrei sein (Wunn 2006; Assion et al. 2006).

Depressive Episoden sind durch eine Vielzahl von Symptomen gekennzeichnet, Niedergeschlagenheit, dysphorische Stimmung, gepaart mit Interessenverlust, Antriebslosigkeit, Veränderungen des Appetits, des Schlafs- und Konzentrationsvermögens, bis hin zu Suizidgedanken.

Nach ICD-10 müssen bei Diagnosestellung mehrere Kriterien erfüllt sein. Die Patienten müssen über mindestens zwei Wochen unter zwei Hauptsymptomen (bei Majoren Depression unter drei) und vier (bei einer Majoren Depression unter acht) Nebensymptomen leiden.

Außerdem ist zu erwähnen, dass sehr häufig zusätzlich vegetative Syndrome auftreten, wie zum Beispiel Kopfschmerzen, Obstipation, Schwindel, Herzbeschwerden und Übelkeit (Hautzinger et al. 2011).

Hauptbeschwerden:

- Depressive Verstimmung
- Energieverlust und gesteigerte Ermüdbarkeit
- Verlust von Freude und Interesse

Nebensymptome:

- Verminderte Aufmerksamkeit und Konzentration
- Reduziertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Schuldgefühle und das Gefühl der Wertlosigkeit
- Eine negative oder pessimistische Zukunftsperspektive
- Suizidgedanken oder Suizidversuch
- Schlafstörungen
- Verminderter Appetit
- Verminderte Entschlusskraft (Wunn, 2006; Assion et al. 2006)

Eine manische Episode ist gekennzeichnet durch eine gehobene euphorische, oft auch gereizte Stimmung. Nach ICD-10 Klassifikation müssen mindestens drei der folgende Kriterien über mindestens sieben Tage hinweg erfüllt sein, um die Episode als manisch anzusehen.

- übertriebenes Selbstbewusstsein oder Größenwahn
- verringertes Schlafbedürfnis
- Logorrhoe
- Ideenflucht oder ein subjektives Gefühl, dass die Gedanken rasen
- Zerstretheit
- Zunahme von zielgerichteten Aktivitäten (entweder sozial, am Arbeitsplatz, Schule oder sexuell) oder psychomotorische Unruhe, exzessive Beschäftigung mit Tätigkeiten, die höchstwahrscheinlich negative Folgen hat (z. B. ungehemmter Kaufrusch, sexuelle Taktlosigkeiten oder törichte geschäftliche Investitionen)

Als Hypomanie bezeichnet man einen Zustand, bei dem ebenfalls mindestens drei der selbigen Symptome nach ICD-10 Klassifikation über mindestens vier Tage zutreffen.

Bei einer gemischten Phase werden für mindestens eine Woche sowohl Kriterien für eine manische Phase, wie auch für eine depressive Phase erfüllt (Assion et al. 2006).

3) Epidemiologie

Die Prävalenz für Bipolar-I-Störungen liegt international bei ca. 1%. Für Bipolar-II-Störungen jedoch aufgrund neuerer Studien, bei 2 bis 5% (Angst, 2007). Bei etwa einem Drittel der Patienten mit Depression muss im Krankheitsverlauf die Diagnose in eine bipolar affektive Störung umgeändert werden, da im klinischen Alltag oft nicht auf maniforme Symptome geachtet wird. Somit wird die Häufigkeit dieser Störung unterschätzt (Hautzinger et al. 2011).

In der Regel beginnt die erste Episode mit Anfang zwanzig.

Männer und Frauen haben ein vergleichbares Risiko, an Bipolaren Störungen zu erkranken.

10% bis 15% der Patienten durchleben mehr als 10 Episoden in ihrem Leben. 39% der Betroffenen haben eine weitere psychiatrische Diagnose (Walden et al. 2003).

Dabei handelt es sich vor allem um Angst- und Panikstörungen. Generelle Ängste, aber auch Panikattacken treten gehäuft im Rahmen schwerer depressiver Episoden auf. Andererseits entwickelt sich jedoch eine depressive Symptomatik auch häufig auf dem Boden einer vorbestehenden Angsterkrankung (Fava et al. 2000).

Das Risiko, eine hohe Phasenfrequenz (schneller Wechsel zwischen gehobener und gedrückter Stimmung) zu entwickeln, steigt mit der Dauer der Erkrankung an.

Ca. 10% aller Betroffenen entwickeln Krankheitsformen mit vier und mehr Episoden pro Jahr. Untersuchungen zufolge sollen 80% der so genannten „Rapid Cyler“ Frauen sein (Walden et al. 2003).

Soziale Faktoren, wie zum Beispiel Bildung, Einkommen, soziale Schicht, kultureller Hintergrund, haben nach nordamerikanischen Studien wenig Einfluss auf das Erkrankungsrisiko.

Verheiratet sein oder in einer längerfristigen Partnerschaft zu leben, reduziert jedoch das Risiko gegenüber Alleinlebenden signifikant (Hautzinger et al. 2011).

4) Pharmakotherapie

Es existieren mehrere Hypothesen bzgl. der Pathophysiologie bipolarer Störungen. Diskutiert werden Störungen und verschiedenste Interaktionen im Regelkreis von Neurotransmittern bei Depressionen. Am bekanntesten ist die Monoaminmangel-Hypothese, nach der bei Erkrankten ein Mangel an Noradrenalin und/oder Serotonin im Gehirn besteht (Wunn 2006). Diese Hypothese wird gestützt durch den Wirkmechanismus verschiedener Antidepressiva zum Beispiel der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), die die Konzentration der Amine im synaptischen Spalt erhöhen. Aber eindeutig wissenschaftlich zu belegen ist auch diese Hypothese nicht (Wunn 2006).

Die Pharmakotherapie der depressiven Episoden hat drei Grundpfeiler: die Akuttherapie, die Erhaltungstherapie und die Rezidivprophylaxe.

Die Akuttherapie beinhaltet die Gabe von Antidepressiva, deren voller Wirkungseffekt nach ca. sechs Wochen erreicht ist. Empfohlen werden hier die Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Bei der Erhaltungstherapie ist es wichtig, die Einnahme trotz Nach-

lassen der Symptomatik noch vier bis sechs Monate fortzuführen. Erst dann kann unter Umständen mit langsamen Ausschleichen begonnen werden. Als Prophylaxe stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung: Stimmungsstabilisatoren (Mood Stabilizer), wie Antikonvulsiva (Carbamazepin oder Valproat), Lithium oder das Weiterführen einer antidepressiven Therapie. Außerdem ist die Psychotherapie ein weiteres Standbein der Behandlung von depressiven Phasen (Möller et al. 2005).

Bei akut manischen Patienten ist eine stationäre Aufnahme sinnvoll, nicht zuletzt wegen der Kaufräusche bei eingeschränkter Geschäftsfähigkeit sowie aufgrund der Selbst- und Fremdgefährdung. Ambulante Versuche scheitern häufig, da die Patienten Termine nicht einhalten und ihre regelmäßige Medikamenteneinnahme vergessen (Wunn 2006). Verwendet werden bei der medikamentösen Behandlung verschiedene Substanzklassen: Neuroleptika mit antipsychotischer Wirkung (Olanzapin, Haloperidol) wirken recht zuverlässig, haben jedoch den Nachteil extrapyramidaler Störungen (Bewegungsstörungen, wie z.B. Tremor, Rigor oder Akinese) als Nebenwirkung. Atypische Neuroleptika wie Risperidon, Olanzapin haben ein geringeres Risiko hinsichtlich extrapyramidaler Störungen und können darüber hinaus auch langfristig zur Phasenprophylaxe gegeben werden (Brunnhuber et al. 2004).

Als Nebeneffekt leiden die Patienten häufig an extremen Schlafmangel, welcher mittels Benzodiazepine behandelt wird, jedoch ist dies durch den angstlösenden Effekt und des Abhängigkeitspotentials mit Vorsicht zu genießen (Volker 1997).

Bei Therapieresistenz, ist die Therapie der letzten Wahl, vor allem bei schweren Episoden mit hoher Gefahr der Eigen- oder Fremdgefährdung, die Elektrokrampftherapie (Walden et al. 2003; Mentzos 2001).

I) Neuropathologische und biochemische Veränderungen

1) Neuropathologische Veränderungen

Obwohl man bis heute noch keine pathognomischen Läsionen in den neuronalen Strukturen von bipolar Erkrankten finden konnte, sind durch eine Vielzahl von Studien unterschiedliche hirnstrukturelle Veränderungen bekannt. Hajek und seine Kollegen (2013) untersuchten in ihrer Studie das Volumen der rechten inferioren Gyri (Hirnwindungen) und fanden dabei heraus, dass bipolar Erkrankte, sowie deren Verwandte vergrößerte Gyri im Gegensatz zu gesunden Probanden zeigten (Hajek et al. 2013).

Andere Wissenschaftler zeigten nun erstmals einen neuroanatomischen Unterschied zwischen den verschiedenen Erkrankungsaltern bipolarer Patienten auf. Bipolar Erkrankte mit einer späten Manifestation zeigten im Gegensatz zu Patienten mit frühem Krankheitsbeginn und gesunden Kontrollen, einen signifikant reduzierten Sulcus-Index (das Verhältnis zwischen der Gesamtfurchen und des gesamt äußeren Rindenbereichs) im rechten dorsolateralen prefrontalen Kortex (Penttilä et al. 2009).

Auch die Dichte der grauen Substanz scheint bei bipolar Erkrankten im Gegensatz zu Gesunden erhöht. Die größten Unterschiede wurden dabei in den Hirnregionen gefunden, die für Aufmerksamkeit, Motivation und Emotionen zuständig sind (Bearden et al. 2007).

2) Biochemische Veränderungen

Biochemisch spielen die Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, Acetylcholin, γ -Aminobuttersäure (GABA), Glutamat, sowie Glucocorticoide eine wichtige Rolle. Bei an bipolaren Störungen Erkrankten zeigen sie mengenmäßige Abweichungen im Vergleich mit Nichtbetroffenen (Goodwin et al. 2007).

Es liegen zahlreiche Belege dafür vor, dass bei affektiven Störungen das noradrenerge, serotonerge und/oder das dopaminerge System fehlreguliert ist. Durch einen Mangel dieser Transmitter wird eine Depression begünstigt, jedoch reicht ein alleiniges Defizit dieser Monoamine nicht aus, um an einer Depression zu erkranken. Auch Umweltfaktoren spielen dabei eine wichtige Rolle (Leonard 2000).

Außerdem ist bei Depressiven die Empfindlichkeit und die Dichte der Rezeptoren, vor allem für Serotonin, Noradrenalin und Dopamin, auf die die Neurotransmitter einwirken, verändert (Scharfetter 2002).

Während depressiver Episoden weisen bipolare Patienten und Depressive mit bipolar erkrankten Angehörigen zum Beispiel eine deutlich reduzierte Serotoninbindung auf. Ein reduziertes Tryptophanniveau, welches ein Vorläufer des Serotonins ist, könnte vielleicht ein Prädiktor für eine bipolar affektive Störung sein (Hautzinger 2011).

In mehreren Studien konnte außerdem ein Anstieg der Dichte von Serotonin-2A-Rezeptoren in den Thrombozyten und dem Gehirn depressiver Patienten verzeichnet werden. Dieser Anstieg kann unter Umständen auf eine adaptive Hochregulation als Reaktion auf den niedrigen Gehalt an synaptischem Serotonin zurückgeführt werden. In einigen Bereichen des Gehirns depressiver Patienten, insbesondere bei denen mit bipolarer Störung, wurde auch ein Anstieg der Dichte der Serotonin-1A-Rezeptoren gezeigt (Delgado 2000; Manji et al. 2000).

Bei manischen Patienten lassen erhöhte Konzentrationen an Noradrenalin und dem Noradrenalin-Metabolit 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) im Urin und der zerebrospinalen Flüssigkeit vermuten, dass die Produktion von Noradrenalin und MHPG während einer manischen Episode erhöht ist. (Manji et al. 2000).

Der Neurotransmitterspiegel des Acetylcholins wurde in Erythrozyten bipolarerkrankter Patienten untersucht. Dabei stellten die Wissenschaftler einen abnorm niedrigen Cholinpiegel fest, was sie zu der Annahme veranlasste, dass ein Ungleichgewicht zwischen der cholinergen und der catecholaminergen Aktivität ein wichtiger Faktor der Pathophysiologie der bipolaren Störungen sein könnte. Weitere wichtige Hinweise auf die Beteiligung des cholinergen Systems an der bipolaren Störung sind die antimanischen Eigenschaften cholinerg Agonisten und die Modulation manischer Symptome durch den Cholinesterase-Hemmer Physostigmin (Manji et al. 2000; Müller-Oerlinghausen et al. 2002).

Jedoch unklar ist die Bedeutung des GABAergen und des glutamatergen Systems. Diskutiert wird jedoch, ob Verluste von GABA-Neuronen im limbischen System und die damit verbundene Dysfunktion relevant für bipolare Störungen sein könnten (Hautzinger 2011). Des Weiteren spielt die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse bei bipolaren Störungen eine Rolle. Sie ist an Reaktionen auf Stress beteiligt, Abnormalitäten dieser Achse werden daher seit langem mit affektiven Störungen in Verbindung gebracht. Die erhöhte Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) ist mit Zuständen gemischter Manie, Depression und klassischen manischen Episoden assoziiert (Manji et al. 2000; Varghese et al. 1999). Chronischer Stress führt über eine andauernde Stimulation der HHN-Achse zu einer vermehrten Ausschüttung von Glucocorticoiden ins Blut. Bei Depressiven lassen sich erhöhte Mengen des Stresshormons Cortisol im Blut und im Urin nachweisen. Die bei Depressiven beschriebene Dysregulation der HHN-Achse zeigt eine erhöhte basale Sekretion von ACTH und Cortisol (Videbeck et al. 2004; Glenda et al. 2003).

II) Genetik

Die bipolare Störung ist eine komplexe Erkrankung, bei der man heute von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese im Sinne einer Beteiligung von genetischen und umweltbedingten Faktoren ausgeht (Schumacher et al. 2004; Potash et al. 2000).

So geht das Vulnerabilitäts-Stress-Modell davon aus, dass jeder Mensch eine unterschiedliche Vulnerabilität oder Anfälligkeit besitzt, an einer psychischen Störung zu erkranken. Eine erhöhte Anfälligkeit kann durch verschiedene Faktoren bedingt sein, zum Beispiel durch eine genetische Belastung, oder auch traumatische Lebensereignisse. Stress behaftete Lebensabschnitte sind zum Beispiel die Pubertät, Schulabschluss, Heirat, Verlust eines nahestehenden Menschen, Schwangerschaft oder kritische Lebensereignisse. Wenn solche Belastungen mit einer Vulnerabilität und nicht ausreichenden Bewältigungsmöglichkeiten zusammenfallen, kann bei entsprechender Neigung eine manische oder depressive Episode entstehen (Lambert et al. 2014; Hasler et al. 2006; Hautzinger et al. 2011). Auch Schlafmangel und ein unregelmäßiger Tag-Nacht-Rhythmus können die Entstehung manisch oder depressiver Episoden begünstigen, ebenso Alkohol- und Drogenkonsum (Mentzos 2001).

Betrachtet man die Genetik, zeigen Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien, dass bipolare Störungen bis zu einem gewissen Grad erblich veranlagt sind.

Familienstudien zeigen, dass nur 1 % der Bevölkerung an bipolaren Störungen erkrankt ist, es jedoch im Mittel 7% der Angehörigen ersten Grades von bipolar Erkrankten betrifft (Cradock et al. 1995). Das heißt, dass ihr Lebensrisiko zu erkranken gegenüber der normalen Bevölkerung siebenfach erhöht ist (Maier et al., 1998; Bräuning et al., 2004).

Ist bei eineiigen Zwillingen einer erkrankt, ist die Wahrscheinlichkeit für den zweiten Zwilling auch zu erkranken bei 60% (Kendler et al. 1995; Cardno et al. 1999). Daraus wird allerdings deutlich, dass trotz 100-prozentig gleichen Erbguts keine 100-prozentige Übereinstimmung bei der Krankheitsentstehung besteht und Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle bei der Krankheitsentstehung spielen (Bräuning et al. 2004). Adoptionsstudien haben ein erhöhtes Risiko für bipolare Störungen bei den biologischen Angehörigen adoptierter erkrankter Kinder (31%) als bei ihren Adoptivangehörigen (12%) aufgezeigt. Damit wird die Hypothese eines signifikanten Einflusses genetischer Faktoren in der Pathogenese der Erkrankung unterstützt (Mendlewicz et al. 1977; Wender et al. 1986).

III) Molekulare Genetik

1) Genomweite Assoziationsstudien

Genomweite Assoziationsstudien haben gezeigt, dass das Gen ANK3 (Ankyrin-3) mit der Anfälligkeit für bipolare Störungen zusammenhängen könnte. Insgesamt wurden 14 Gene identifiziert, die auf molekularer Ebene mit ANK3 interagieren (Judy et al. 2013). Des Weiteren entdeckte man eine Interaktion zwischen SNPs (Single Nucleotide -Polymorphism) in ANK3 und KCNQ2 (Potassium Channel, Voltage Gated KQT-Like Subfamily Q, Member 2). KCNQ2 bildet mit KCNQ3 (Potassium Channel, Voltage Gated KQT-Like Subfamily Q, Member 3) einen spannungsabhängigen Kalium-Kanal. ANK3 ist ein Adapter-Protein, welches durch seine Interaktion mit KCNQ2/3 die Lokalisation von diesem Kanal im Axon steuert. Diese Kanäle arbeiten als „Dämpfung“ neuronaler Hyperaktivität.

Diese Entdeckung der Interaktion zwischen ANK3 und KCNQ2 könnte in Zukunft eine neue Richtung in der Therapie der bipolaren Störung sein (Judy et al. 2013). Des Weiteren haben Assoziationsstudien das Bestehen einer Assoziation zwischen Varianten im Gen für L-Typ spannungsabhängige Calcium Kanäle (CACNA1C) und depressiven- und bipolar- Erkrankten gezeigt. Dabei wurden 635 depressive Patienten und 286 bipolar Erkrankte mit 730 normalen Kontroll-Patienten verglichen (Zhang et al. 2013). Ronai und Kollegen (2014) zeigten in neusten Studien, dass die Glycogen Synthase-Kinase 3B (GSK3B), ein wichtiges Ziel-Protein für verschiedene Antidepressiva, Strukturveränderungen bei bipolar Erkrankten aufweist. Dazu untersuchten sie die Exon-9-Region von 414 Kontrollen, 172 Depressiven und 260 Patienten mit bipolarer Störung. Bei den Patienten fanden sie eine Assoziation zu Varianten in dieser Region. Dies könnte bedeuten, dass Strukturveränderungen der GSK3B ein möglicher Risikofaktor für die Entstehung bipolarer Erkrankungen darstellt (Ronai et al. 2014).

Auch der Defekt von Wachstumsfaktoren scheint eine wichtige Rolle bei der Entstehung von bipolaren Störungen zu spielen. Dazu untersuchten Williams und sein Kollege Umemori (2014) Mäuse, die an Symptomen vergleichbar mit einer neuropsychiatrischen Erkrankung litten. Es zeigte sich bei ihnen ein Defekt der Wachstumsfaktoren (BDF, IGF, FGF, TGF β , GDNF und EGF) und deren Rezeptoren. Da Wachstumsfaktoren eine wichtige Rolle für die Bildung von Synapsen spielen führt der Defekt zu einer gestörten Entwicklung der Neuronen, was wiederum zu Angst, Gedächtnisstörungen und sozialen Defiziten führt. Auch Assoziationsstudien mit Menschen ergaben das Selbige. All diese Daten zusammengenommen zeigen, dass ein Defekt der Wachstumsfaktoren zu neuronalen Dysfunktionen führen, welche verschiedene psychische Erkrankungen wie zum Beispiel Autismus, Schizophrenie und auch bipolare Störungen verursachen (Williams et al. 2014).

Der Wissenschaftler Glerup und seine Kollegen (2014) untersuchten Sortilin, ein Typ I Transmembran- Rezeptor, der vor allem in neuronalem Gewebe, aber auch in Hepatozyten und Immunzellen vorkommt. Ihre genomweiten Assoziationsstudien zeigten einen möglichen Zusammenhang zwischen der Fehlfunktion dieses Rezeptors und der Alzheimer-Erkrankung sowie bipolarer Störungen (Glerup et al. 2014).

2) Metaanalysen

Der Serotonin-Transporter (5-HTT) ist ein Risiko-Gen für bipolare Erkrankungen, jedoch ist seine Rolle in dieser Krankheit noch relativ unklar.

Aktuelle Studien benutzen daher Metaanalysen, um seine mögliche Assoziation zu bipolaren Störungen zu finden.

Diese durchgeführten Studien bestätigen einen funktionellen Polymorphismus (5 HTTLPR) im Serotonin Transporter Gen, welcher eine signifikante Assoziation mit bipolaren Störungen aufzeigt (Jiang et al. 2013).

Eine andere Metaanalyse aus Irland zeigt einen eventuellen Zusammenhang zwischen einer vererbten Verdoppelung des p21 Protein-aktivierten Kinase 7 Gens (PAK7) und des Risikos, an einer bipolaren Störung oder an einer Schizophrenie zu erkranken, auf (Morris et al.2014)

IV) Epigenetik und bipolare Störungen

1) Begriffsklärung Epigenetik

Die Vorsilbe „epi“ (griechisch: über, oberhalb, außerhalb) bedeutet, dass sich die Epigenetik mit den Zelleigenschaften (Phänotyp), die auf Tochterzellen vererbt werden und nicht in der DNA-Sequenz festgelegt sind, beschäftigt. Dabei erfolgen Veränderungen an den Chromosomen, wobei ganze Chromosomen oder auch nur Abschnitte in ihrer Aktivität beeinflusst werden. Infolgedessen spricht man besser von epigenetischer Veränderung oder epigenetischer Prägung, da die DNA-Sequenz dabei nicht verändert wird (Egger et al. 2004).

All das bedeutet, dass der genetische Code einen Menschen nicht unveränderbar für den Rest seines Lebens programmiert, sondern die Gene seines Genoms zusätzlich reguliert und an- bzw. ausgeschalt werden. Dieser zusätzliche Regulationsmechanismus wird zu einem sehr großen Teil durch Umwelteinflüsse (z.B. Erfahrungen, Gefühlen, Stress) beeinflusst, bzw. ausgelöst (Kegel 2009). Entscheidend dabei sind vor allem die ersten Lebensjahre, jedoch finden epigenetische Regulationen das ganze Leben lang statt. Dadurch werden natürlich epigenetische Komponenten verstärkt als wichtige Suszeptibilitätsfaktoren für psychische Störungen diskutiert (Kegel 2009; Costa 2008).

In einer Studie von Schmitt et al. (2014) wurde der Einfluss solcher Umweltfaktoren auf die Entwicklung von psychischen Erkrankungen untersucht. Dabei fand man heraus, dass eine vor der Geburt stattgefundene Virusinfektion der Mutter oder auch Geburtskomplikationen, wie z.B. eine Hypoxie des Kindes oder auch andere Stressfaktoren während der Neugeborenenperiode, später eher zu Bipolaren Störungen oder Schizophrenie führt. Vielleicht tragen diese Umweltfaktoren sogar zu einem verminderten Volumen des Hippocampus bei (Schmitt et al. 2014). Die Beteiligung von epigenetischen Faktoren und Umweltfaktoren bei der Entstehung von Depressionen wurde auch von Nabeshima und ihrer Kollegin (2013) untersucht. Auch sie bestätigten die Theorie, dass Umweltfaktoren wie Stress in der Embryonal- wie auch Neugeborenenperiode eine Rolle für die spätere Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen spielt. Außerdem zeigten sie, dass eine genetische Prädisposition zu einer verminderten Resistenz gegenüber Stresssituationen in der Pubertät führt. Eine von ihnen durchgeführte Untersuchung mit Mäusen ergab, dass diejenigen, die unter Stress aufwuchsen, depressives Verhalten und eine erniedrigte Gen-Expressionsrate von Thyrosin-Hydroxylase im frontalem Kortex aufwiesen. Außerdem wurde eine Verringerung an Dopamin im frontalem Kortex gefunden. Die anschließende Verabreichung eines Glukokortikoidrezeptor-Antagonisten führte zur vollständigen Genesung der neurologischen Verhaltensstörungen (Nabeshima et al. 2013).

2) Mechanismen

2.1) DNA-Methylierung

Unter DNA-Methylierung versteht man eine chemische Modifikation der Grundbausteine der Erbsubstanz einer Zelle. Dabei werden Methylgruppen durch Enzyme (DNA-Methyltransferasen) an bestimmte Nukleotide der DNA gekoppelt (Jeltsch 2002).

Die DNA enthält vier Basen, Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin, die den genetischen Fingerabdruck eines Organismus codieren.

Der DNA-Baustein Cytosin wird dabei an einer bestimmten Stelle im Genom, nämlich genau dann, wenn der Base Cytosin ein Guanin folgt, mit einer Methylgruppe (CH₃-Gruppe) versehen. (Abb.1) Daraus entsteht dann Methylcytosin, welches an regulatorischen DNA-Abschnitten die Expressionsstärke eines Gens verändern kann.

Da sich Cytosin im DNA-Doppelstrang nur mit Guanin paart und umgekehrt, liegt der Kurzsequenz CG in einen Strang dieselbe Sequenz im entgegengesetzt orientierten anderen Strang gegenüber. In der Regel werden entweder beide methyliert oder nicht (Kegel 2011).

Wenn sich methylierte Cytosine in der Promotorregion eines Gens befinden, erniedrigt dies die Expressionstärke des Gens und kann bis zu seiner Inaktivierung führen. Die von diesem Promotor gesteuerten Gensequenzen können nun nicht mehr abgelesen werden. DNA-Methylierungen können somit als „Feintuning“ der Genexpression fungieren (Kegel 2011).

Da im Genom alle Cytosine, die vor einem Guanin liegen, bekannt sind, lassen sich somit sowohl gewebe- als auch krankheitsspezifische Muster identifizieren. Dies könnte die Diagnose einer Erkrankung zu einem frühen Zeitpunkt ermöglichen wie auch ihre molekulare Klassifizierung (Herrler et. al. 2003).

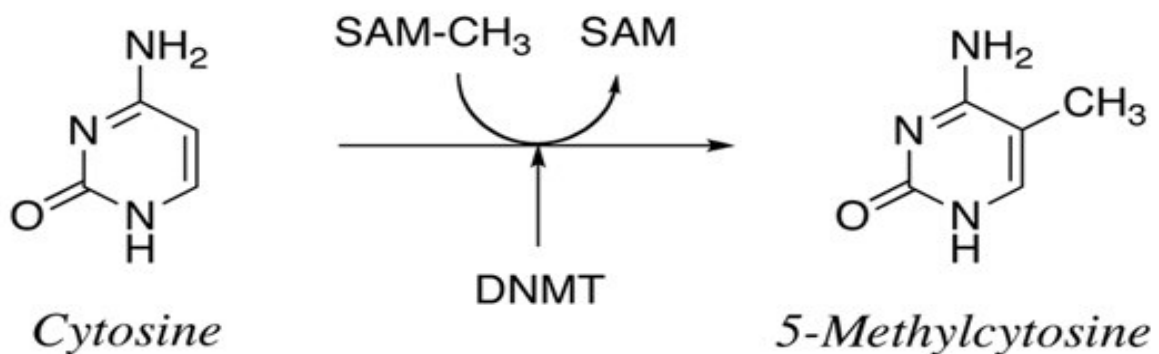


Abb. 1: Methylierung von Cytosin

2.2) Histon-Modifikationen

Histone sind basische Proteine, die sich im Zellkern von Eukaryoten befinden. Insgesamt werden fünf Haupt-Histon-Proteine unterschieden (Kamakaka et al. 2005): H1, H2A, H2B, H3, H4. Um Octamer-Histonkomplexe aus H2A, H2B, H3 und H4 ist die DNA wie um eine Spule gewickelt und bildet die Chromatinstruktur der Chromosome (Kamakaka et al. 2005). Histonmodifikationen sind chemische Veränderungen an diesen Histon-Proteinen, die letztendlich ebenfalls die Genexpression regulieren. Man unterscheidet vor allem drei verschiedene Arten der Modifikation (Jenuwein T. et al. 2001; Strahl BD. Et al. 2000):

- Acetylierung
- Methylierung
- Phosphorylierung

Solch eine, durch Umweltfaktoren ausgelöste Histonmodifikation kann zu einem Ab- bzw. Anschalten betreffender Gene führen (Beach et al. 2010).

Eine erhöhte Histon H3 Phosphorylierungs- wie auch Acetylierungsrate wurde z.B. im frontalem Kortex von postmortem Patienten, die an einer bipolaren Störung litten, isoliert (Rao et al. 2012).

2.3) Mikro-RNA

Mikro-RNAs sind kurze, hoch konservierte, nicht kodierende RNAs die eine wichtige Rolle im komplexen Netzwerk der Genregulation, vor allem im Vorgang des An- und Abschaltens von Genen (Gen-Silencing), spielen.

Gen-Silencing ist ein Vorgang in der Genetik, bei dem Gene aktiv abgeschaltet werden. Dies dient der Regulation der Aktivität von Genen. Bei diesem Gen-Silencing erfolgt die Genregulation durch eine Hemmung der Übertragung (Transkription) der genetischen Information von der DNA auf die mikro-RNA (transkriptionelles Gen-Silencing) oder durch die Blockade der Übertragung der Information von der mRNA in eine Aminosäuresequenz (posttranskriptionelles Gen-Silencing) (Filipowicz et al. 2005).

Mikro-RNAs haben im Allgemeinen eine Größe von 21 bis 23 Nukleotiden.

Beim Menschen sind zurzeit über 1200 verschiedene mikro-RNA-Spezies bekannt (Hannon, et al. 2004).

In den letzten Jahren hat man festgestellt, dass mikro-RNAs als bedeutende Regulatoren der Genübersetzung fungieren (Bartel, 2004). Dies geschieht über eine spezifische Anhaftung an mRNA-Moleküle (Boten-RNA, die einen Teilabschnitt der DNA darstellen), deren Übersetzung in Proteine damit erschwert, völlig verhindert oder sogar erleichtert werden kann (Gangaraju et al. 2009; Kye-Seong 2009).

Experimentelle Studien legen den Schluss nahe, dass jede mikro-RNA einige mRNA-Moleküle regulieren kann. Dies bedeutet, dass 20 bis 30% aller menschlichen Gene von mikro-RNAs mitgesteuert werden (Lewis et. al. 2005; Yeom et. al. 2006).

Auch zeigte sich, dass bestimmte im Säugerhirn exprimierte mikro-RNAs für die korrekte Entwicklung und Plastizität neuronaler Synapsen unerlässlich sind. Diese Befunde legen nahe, dass mikro-RNAs einen wichtigen Beitrag für Lern- und Gedächtnisvorgänge leisten könnten und dass Defekte im mikro-RNA System zu neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen führen könnten (Schratt 2013). Da sie die Aktivität von mehreren Genen im biologischen Netzwerk modulieren, sind sie entscheidend für die Entwicklung des Nervensystems. Mikro-RNAs, die vor allem im Gehirn angereichert sind spielen z.B. eine wichtige Rolle in der Regulation der neuronalen embryonalen Stammzellen. Ihre Dysregulation verursacht

Veränderungen in der Gen-Expression und somit in der Regulation des Nervensystems, was zu psychischen Störungen (z.B. Schizophrenie) führen kann (Yin et al. 2014). Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den mikro-RNAs 16, 34, 132 und 134. Daher werden im Folgenden diese im Zusammenhang mit psychiatrischen Störungen näher beschrieben.

In einer aktuellen Studie wurden z.B. die mikro-RNA- Expressionsraten im präfrontalen Kortex von depressiven Patienten, bipolar Erkrankten und Schizophrenen untersucht. Diskrete mikro-RNA Veränderungen fand man bei allen dieser drei Erkrankungen, wobei sich die Veränderungen der bipolar Erkrankten und der Schizophrenen sehr ähnelten. Insgesamt wurden 73 herunterregulierte mikro-RNAs isoliert und nur eine, die hochreguliert war (Smalheiser et al. 2014).

In einer weiteren Studie zur Schizophrenie wurde das Expressionsmuster von 264 mikro-RNAs, des präfrontalen Kortex zwischen Patienten und gesunden Personen verglichen und analysiert. In 15 von 21 Fällen zeigte sich bei den psychisch Erkrankten eine signifikant erniedrigte Expressionsrate der mikro-RNA 16 und in einem Fall eine erhöhte Rate (Perkins et al. 2007). Tierexperimentelle Studien an Ratten mit depressionähnlichem Verhalten mit mütterlicher Deprivation zeigten im Vergleich zu Kontrollraten jedoch eine erhöhte mikro-RNA 16 Expressionsrate (Bai et al. 2012). Auch Kim und Kollegen (2010) beschäftigten sich mit der mikro-RNA Expression bei Schizophrenen und bipolar Erkrankten und untersuchten dazu 667 mikro-RNAs aus dem präfrontalen Kortex von 70 Patienten. Bei sieben schizophrenen Patienten, wie auch bei 15 an einer bipolaren Störung Erkrankten ergaben sich signifikant verschiedene hohe Expressionsraten der mikro-RNAs 34 und 132 im Vergleich zur Kontrollgruppe (Kim et al. 2010). Auch Miller (2012) bestätigte mit seinen Forschungsergebnissen diese Theorien, auch er analysierte die Expressionsmuster von 854 verschiedenen mikro-RNAs in Patienten mit Schizophrenie und bipolar Erkrankung und verglich diese mit gesunden Probanden. Bei seiner Analyse zeigte sich eine signifikante Herabregulation der mikro-RNA 132 bei den Patienten. Dieses Ergebnis stand in einem engen Zusammenhang mit einer NMDA-(N-Methyl-D-Aspartate) Unterfunktion. Um diese Theorie zu bekräftigen, verabreichte man erwachsenen Mäusen NMDA-Antagonisten, was schließlich zu einer Herabregulierung der mikro-RNA 132 Level im präfrontalem Kortex führte (Miller et al. 2012). Eine weitere Studie zur Expressionsrate der mikro-RNA 134 zeigte eine erhöhte Rate bei schizophrenen Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (Santarelli et al. 2011).

Da der Wachstumsfaktor, Brain-Derived-Neurotrophic Factor (BDNF), in der Pathophysiologie der Depression eine immer wichtigere Rolle spielt und dessen Zusammenhänge noch weitestgehend unerforscht sind, zielen immer mehr Studien darauf ab, auch Zusammenhänge zwischen BDNF, mikro-RNA Expression und der Entstehung von Depressionen zu finden. Li Yj und seine Kollegen (2013) zeigten in ihrer Studie, dass die Induktion von mikro-RNA 132 den BDNF-Protein Spiegel im Serum senken lässt. Beim Vergleich zwischen depressiven und gesunden Probanden zeigte sich ein erniedrigter BDNF-Level und ein erhöhter mikro-RNA 132 Level im Serum der Erkrankten. Auch suchten die Wissenschaftler nach Zusammenhängen zwischen dem Self-Rating-Depressions-Scale-Score und der mikro-RNA 132 Expressionsrate. Durch geeignete Testverfahren zeigte sich schließlich eine positive Korrelation zwischen den beiden Variablen (Li Yj et al. 2013). Im Gegensatz dazu stehen die Aussagen Numakawas und Kollegen (2011), die vermuten, dass der Wachstumsfaktor BDNF den mikro-RNA Spiegel im Gehirn steigen lässt (Numakawa et al. 2011). Auch Kawashima und Kollegen (2010) untersuchten die Zusammenhänge zwischen dem Glucokorticoide-Spiegel, BDNF, der mikro-RNA 132 und der Entstehung einer Depression. Nach ihren Ergebnissen zur Folge verringert die Behandlung mit Glucokorticoiden die mikro-RNA 132 Expressions-

rate, was wiederum zu einer Abnahme des Wachstumsfaktors BDNF führen soll (Kawashima et al. 2010).

Auch das Polyamine-System soll zur Prädisposition suizidalen Verhaltens beitragen. Dazu wurden die Expressionsraten von 10 verschiedenen mikro-RNAs (u.a. mikro-RNA 16) im präfrontalem Kortex depressiver Suizidenten und gesunder Kontrollen analysiert. Dabei zeigte sich, dass einige mikro-RNAs signifikant hochreguliert waren. Des Weiteren ließ sich eine Korrelation zwischen der mikro-RNA Expressionsrate und der Polyamine-Gen-Expression nachweisen (Lopez et al. 2014).

Ein weiteres Ziel aktueller Forschungen ist es, die Einflüsse von Antidepressiva und Mood-Stabilizern auf die mikro-RNA Expressionsraten zu untersuchen. Hierzu analysierten Chen und Kollegen (2009) die Expressionsraten 13 verschiedener mikro-RNAs in 20 Lymphoblasten Zelllinien, mit und ohne Lithium Behandlung. In sieben von den dreizehn mikro-RNAs (u.a. auch mikro-RNA 34) fanden sich nach Tagen mit Lithium Behandlung signifikante Veränderungen der mikro-RNA Expression (Chen et al. 2009). Auch Zhou (2009) zeigte in seiner Studie, dass sich die mikro-RNA-Level des Hippocampus bei dauerhafter Behandlung mit mood-Stabilizern (-Lithium und- Valproat-) verändern. Dies betrifft nicht nur die mikro-RNA 34, sondern auch weitere, wie z.B. die mikro-RNA 24, 30 und 128. Eine Behandlung mit Lithium oder Valproat senkt zum Beispiel den mikro-RNA 34 Level (Zhou et al. 2009). Antidepressiva hingegen, wie z.B. der selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Fluoxetin erhöhen den mikro-RNA 16 Spiegel. Erforscht wurde dies an Mäusen, die einer chronischen Behandlung mit SSRI ausgesetzt waren (Baudry et al. 2010).

In einer aktuellen Studie von Rong et al. (2011) wurden 21 Patienten mit einer manischen Episode bei Bipolar Störung I untersucht und deren mikro-RNA-Spiegel im Blut mittels PCR isoliert. So fand man heraus, dass der Spiegel bei Patienten, die seit zwei bzw. vier Wochen keine Medikamente erhielten im Gegensatz zu der gesunden Kontrollgruppe erniedrigt war.

Führte man jedoch die Medikamentengabe wieder ein und auch stetig fort, stieg das mikro-RNA 134 Level wieder an. Diese Ergebnisse könnten darauf schließen lassen, dass ein erniedrigter mikro-RNA 134 Spiegel im Plasma vielleicht direkt mit der Pathophysiologie und dem Schweregrad der manischen Symptome bei bipolar Erkrankten korreliert. Die mikro-RNA 134 könnte somit eventuell einmal sogar als potentieller peripherer Marker dienen, welcher auf akute manische Episoden reagiert und den Effekt einer Behandlung mit Mood-Stabilizer anzeigt. Um solche Erkenntnisse jedoch in Zukunft einmal für die Therapie nutzen zu können, braucht es noch zahlreiche weitere Studien, die sich mit diesem Thema auseinandersetzten (Rong et al. 2011).

3) Epigenetische Veränderungen bei psychotischen Störungen

Die Bipolare Erkrankung ist eine komplexe Störung mit vererbaren und nicht-vererbaren Komponenten (Lichtenstein et al. 2009). Aktuelle Genom-weite Assoziationsstudien und Analysen haben eine Vielzahl von genetischen Variationen detektiert, die das Risiko für die Entstehung einer bipolaren Störung erhöhen (Lee et al. 2013).

Sowohl Gen-Gen-Interaktionen als auch Gen-Umweltfaktoren sind daran beteiligt (Leboyer et al. 2008; Van Os j. et al. 2009). Vor allem Negativerfahrungen kurz nach der Geburt können mit einer späteren Entwicklung von psychiatrischen Störungen assoziiert sein (Van Os J. et al. 2010). Neuste Studien zeigen, dass Umweltbelastungen die Genexpression durch sog. epigenetische Mechanismen verändern können (Konfink et al. 2013). Ein solcher Mechanismus ist z.B. die DNA-Methylierung. Diese wurde bei verstorbenen Patienten im Gewebe aus dem frontalem Kortex stammend untersucht. Mit dem Ergebnis, dass die DNA-Methylierung bei

den an einer bipolaren Störung leidenden Patienten gegenüber den gesunden Kontrollen vermindert ist (Mill et al. 2008).

Auch der Vergleich der DNA-Methylierungsprofile im Blut von bipolaren Patienten und Gesunden zeigte eine verminderte Methylierung in Leukozyten (Melas et al. 2012; Shimabukuro et al. 2007).

Ein weiterer globaler Mechanismus stellt die Histon-Modifikation dar (Gavin et al. 2009).

Des Weiteren gibt es zahlreiche Studien die zeigen, dass Kandidaten-Gene in die verschiedenen neurobiologischen Systeme involviert sind. Sowohl Dopamin als auch Glutamat Rezeptoren und deren Methylierungsgrad sind an der Entstehung und an der Pathogenese psychiatrischer Störungen beteiligt (Howes et al. 2013).

Auch die Dysregulation des GABAergen Systems führt zu psychiatrischen Erkrankungen (Benes et al. 2007; Guidotti et al. 2000).

Gene die in der Neuroplastizität und in der Oligodentroytenfunktion beteiligt sind können auch zur Entstehung beitragen. Der Wachstumsfaktor BDNF zeigt z.B. bei Patienten mit psychiatrischer Erkrankung eine Hypermethylierung dessen Promotorregion (Bouille et al. 2012).

In einer Studie die Patienten ohne und mit psychischen Störungen vergleicht zeigten sich unterschiedliche Methylierungsgrade von Promotorregionen von verschiedenen Genen. Solche Gene sind z.B. die beta-1,3-Glucuryltransferase 2 (B3GAT2) oder die Diacylglycerol Kinase (DGKI) (Kinoshita et al. 2013). Auch fand sich ein unterschiedlicher Methylierungsgrad des Gens „Family with Sequence Similarity 63, member B“ (FAM63B) (Aberg et al. 2014).

Ein weiterer Punkt in dem Unterschiede zwischen psychisch Erkrankten und gesunden Kontrollen detektiert wurde ist die Veränderung der epigenetischen Enzyme. Z.B. sind die Enzyme DNA-Methyltransferase 1 (DNMT1) und DNA-Methyltransferase 3a (DNMT3a) bei psychiatrisch Erkrankten numerisch erhöht. Beides sind Enzyme welche die DNA- Methylierung steuern (Zhubi et al. 2009).

Auch spielen Veränderungen der Histon-modifizierenden Enzyme (z.B. HDAC1,2,3,4,6 und 9) bei der Entstehung von psychischen Störungen eine Rolle. Auch Umweltbelastungen und sozialer Stress in der kindlichen Entwicklung, vor allem in der postnatalen Periode und auch im Erwachsenenalter können durch epigenetische Mechanismen zu psychiatrischen Erkrankungen führen (Szulwach et al. 2011; Rutten et al. 2013). Mangelnde elterliche Fürsorge führt laut der Studie von Weaver et al. zu einer Hypermethylierung der Promotor-Region des Glucokortikoid Rezeptor-Gens (NR3C1). Bei Patienten mit bipolarer Störung wurde eine solche Hypermethylierung nachgewiesen (Weaver et al. 2004). Auch Misshandlungen in der Kindheit führen zu einer erhöhten Methylierung der Promotor Region des NR3C1 (Perroud et al. 2013). Die Studie von Koenen et al. zeigt, dass Kindheitstraumata mit erniedrigten DNA-Methylierungsspiegeln des Bindeproteins (FK506) assoziiert sind.

Zur Zeit sind Studien über epigenetische Veränderungen und Umweltfaktoren von großem Interesse, jedoch müssen deren Befunde vorsichtig interpretiert werden.

Limitierende Faktoren sind zu einem die oft zu geringen Studiengrößen und zum anderen die meist an Tieren durchgeführten Studien (Leboyer et al. 2008; Van Os et al. 2009). Jüngste Daten zeigen, dass die DNA-Methylierungsspiegel von Gehirngewebe mit den gewonnenen Spiegeln aus dem Blut korrelieren (Davies et al. 2012; Horvath et al. 2012). Auch soll in Zukunft untersucht werden, welchen Einfluss Drogen, Dauermedikation, Migrationshintergrund und sozialer Verlust auf die Entstehung von psychischen Erkrankungen haben. Zusammenfassend kann man sagen, dass Gene und Umwelteinflüsse nicht unabhängig voneinander agieren (Ehsan et al. 2014).

IV) Fragestellung und Zielsetzung

Dass die bipolare Erkrankung, wie alle psychischen Störungen, zu einem komplexeren Formenkreis gehört und durch eine multifaktorielle Ätiopathogenese im Sinne einer Beteiligung von genetischen, epigenetischen und umweltbedingten Faktoren gehört, ist bekannt (Schumacher et al. 2004). Jedoch sind die genaueren Zusammenhänge noch weitgehend ungeklärt.

Da die mikro-RNA als Regulator der Genübersetzung eine immer größer werdende Rolle spielt, rückt sie immer mehr ins Zentrum aktueller Forschungen (Bartel 2004). Ob Defekte im mikro-RNA-System zu neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen führen kann wird zur Zeit geklärt (Schrott 2013).

Daher gilt das besondere Interesse aktueller Studien, Unterschiede zwischen den Expressionsraten verschiedener mikro-RNAs von psychisch Erkrankten und gesunden Probanden zu finden und mögliche Umwelteinflüsse, die die Expressionslevel der mikro-RNAs verändern, zu eruieren.

Auch die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit diesem Thema und versucht folgende Fragen zu klären:

- 1) Gibt es signifikante Unterschiede der RNA-Expressionsraten in peripheren Blutzellen der mikro-RNAs 16, 34, 132 und 134 zwischen Patienten mit einer bipolaren Störung und gesunden Kontroll-Probanden?
- 2) Lassen sich Korrelationen zwischen klinischen Parametern der Patientenstichprobe (wie z.B. positive Familienanamnese, Rauchverhalten, Alter und Geschlecht) und der Expressionsstärke vier analysierten mikro-RNAs detektieren?
- 3) Zeigen sich Korrelationen zwischen den mikro-RNA Konzentrationen und der Psychopathologie ?
- 4) Gibt es eine Korrelation zwischen traumatischen Kindheitserlebnissen und der mikro-RNA Expressionsstärke der Stichprobe der gesunden Probanden?

C) Material und Methode

I) Studienteilnehmer

1) Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 97 Patienten aus dem stationären Betrieb der Klinik ausgewählt.

Einschlusskriterien:

- Euthyme stationäre Patienten in der Klinik
- DSM-IV Kriterien einer bipolaren Störung gegenwärtig remittiert: F31.7
- Alter: 18-65
- Mindestens seit 2 Monaten unter psychotroper Medikation

Ausschlusskriterien:

- Vorliegen akuter oder lebensbedrohlicher Erkrankungen
- Signifikante Komorbidität
- Schwangerschaft
- Substanzmissbrauch
- Suizidal

2) Kontrollpersonen

In die Studie eingeschlossen wurden 95 freiwillige, aus dem süddeutschen Raum stammende Probanden.

Voraussetzung für alle Freiwilligen war, dass sie zwischen 18 und 99 Jahren sind, nicht miteinander verwandt, keine psychischen Erkrankungen in der Familie haben und zum Zeitpunkt der Blutentnahme klinisch gesund sind.

Außerdem wurden selbigen nach ihren Rauchgewohnheiten, Medikamenten-/Hormon-Einnahmen und Grunderkrankungen befragt.

3) Studienablauf

Die Studiendauer betrug im Idealfall vier Wochen. In diesem Zeitraum wurden die Patienten drei Mal visitiert. Die erste Visite wurde als V0 definiert. Es folgten V1-V2 in einem Abstand von 14 Tagen.

An allen drei Terminen wurde mit den Patienten ein strukturiertes Gespräch mit Hilfe von mehreren Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen geführt, auf diese später noch mal genauer eingegangen wird. Dies diente unter anderem zur Bestimmung der aktuellen Symptomatik, wie auch dem Krankheitsverlauf (Psychopathologie).

Bei der stationären Aufnahme der Patienten, der sogenannten Baseline-Visite (V0) erfolgte die Blutabnahme, bei der die mikro-RNA Konzentration der mikro-RNA 16, 34, 132 und 134 bestimmt wurden.

Im Rahmen der Visiten V1 und V2 wurde lediglich das klinische Rating anhand der Skalen durchgeführt.

Patienten und gesunden Kontrollprobanden wurde einmalig insgesamt ca. 40 ml Blut venös abgenommen, die sich auf sechs Röhrchen verteilen. Ein PAX Gen Röhrchen (7ml), sowie drei EDTA (je 7,5ml), eine Serum (5ml) und eine Lithium- Heparin-Plasma Monovette (5ml) für weitere Analysen. Alle wurden bis zur Übergabe an das Labor bei Raumtemperatur gelagert und mit einem Code, für den jeweiligen Probanden stehend, gekennzeichnet.

Die gesunden Kontrollprobanden beantworteten einen Selbstbeurteilungsfragebogen (Beck Depressions Inventar) zum Ausschluß depressiver Symptome sowie den CTQ (Childhood Trauma Questionnaire), die beide anonym ausgewertet wurden.

4) Die Rating Skalen

4.1) Beck Depressions Inventar (BDI)

Der „Beck Depressions Inventar“ ist ein Selbstbeurteilungsbogen.

Dieser dient zum Erkennen einer aktuellen Depression, er zählt 21 Fragen, die sich auf vier Seiten verteilen und wurde mittels Multiple Choice Verfahren sowohl von den Patienten, als auch von den Probanden eigenständig ausgefüllt. Minimal können dabei null Punkte und maximal 63 Punkte erreicht werden. Von einer behandlungsbedürftigen Depression geht man jedoch schon bei bereits 15 Punkten aus.

4.2.) Hamilton Depressions Rating Skala (HDRS)

Die „Hamilton Depressions Rating Skala“ ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrads einer Depression. Die Skala besteht aus 21 Items. Die Beurteilung jeder Kategorie erfolgt auf der Grundlage eines 30 minütigen Patienteninterviews. Je höher die Punktezahl, desto stärker die Depression. 66 ist die höchste und 0 die niedrigste erreichbare Punktezahl.

4.3.) Montgomery Asberg Depressions Rating Skala (MADRS)

Die „Montgomery Asberg Depressions Rating Skala“ ist eine Fremdbeurteilungsskala zur quantitativen Einschätzung depressiver Patienten. Für jedes der zehn Items, die jeweils einem Symptom entsprechen erfolgt die Beurteilung auf der Grundlage eines Interviews und von Beobachtungen. Maximal können 60 Punkte erzielt werden, minimal 0 Punkte.

4.4.) Young Mania Rating Skala (YMRS-D)

Die „Young Mania Rating Skala“ ist eine Skala zur Beurteilung und Quantifizierung manischer Symptome. Die Skala besteht aus 11 Items, die den Patienten in den letzten 48 Stunden beschreiben soll. Minimal können 0 Punkte, maximal 60 Punkte erreicht werden.

4.5.) Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)

Der „Childhood Trauma Questionnaire“ ist ein Selbstbeurteilungsbogen, dessen insgesamt 28 Fragen auf traumatische Ereignisse in der Kindheit abzielen. Diese Fragen lassen sich in fünf Hauptgruppen einordnen. Emotionale Vernachlässigung, sexueller Missbrauch, körperlicher Missbrauch und Vernachlässigung, emotionaler Missbrauch und Bagatellisierung/ Verleugnung.

Auch diesen Fragebogen wird mittels Multiple Choice ausgefüllt.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde die englische Schreibweise verwendet, da sich diese in der deutschsprachigen Fachliteratur durchgesetzt hat

II) Methode

1) Mikro-RNA-Bestimmung

1.1) Blutentnahme

Die Entnahme der Blutproben erfolgte bei den Patienten und gesunden Kontrollprobanden mittels spezieller, für die anschließende RNA Präparation optimierter Abnahmeröhrchen (PAXgene Blood RNA Collection Tubes, Nr. 762165, Qiagen, Hilden Deutschland). PAXgene Röhrchen enthalten ein stabilisierendes Additiv welches die in vitro RNA Degrädierung reduziert.

Es wurden jeweils 2,5 ml Blut abgenommen, die Röhrchen gut geschüttelt und zur Weiterverarbeitung schnellstmöglich in das Labor gebracht.

Sämtliche Laborarbeiten wurden in der Laborsektion für Psychiatrische Genetik und Neurochemie (Leiter: PD Dr. Peter Zill) der Psychiatrischen Klinik der LMU durchgeführt.

Der Nachweis der mikro-RNAs erfolgte durch quantitative Real Time PCR nach RNA Präparation und cDNA Synthese am ABI 7000 System (Taqman; Applied Biosystem, Foster City, CA, USA). Dazu wurde das miScript System verwendet (Qiagen, Hilden, Deutschland). Dabei handelt es sich um ein sensitives und spezifisches Detektions- und Quantifizierungssystem für mikro-RNA, basierend auf Sybr Green Real Time PCR, welches aus aufeinander abgestimmten Komponenten zur reversen Transkription (cDNA Synthese) und zum PCR Nachweis mittels vorgefertigter Oligonukleotide (Primer) besteht.

1.2) Mikro-RNA-Präparation

Die Präparation der mikro-RNA wurde mit Hilfe des kommerziell erhältlichen PAXgene Blood mikro-RNA Kit der Firma Qiagen durchgeführt (Nr. 762165, Qiagen, Hilden, Deutschland). Das Verfahren beruht auf einer Siliziumdioxid basierten Säulenaufreinigung und anschließender Stabilisierung der mikro-RNA. Die Präparation erfolgte nach Herstellerangaben. Die eluierte und gelöste mikro-RNA wurde bis zur Weiterverarbeitung bei -80°C aufbewahrt.

1.3) cDNA-Synthese

Die mikro-RNA wurde mittels des miScript II RT Kits (Nr. 218161, Qiagen, Hilden Deutschland) nach Angaben des Herstellers reverse transkribiert und sofort im Anschluss die PCR zum Nachweis der mikro-RNAs durchgeführt.

Quantitative Real Time PCR

Die PCR erfolgte am ABI 7000 System (Taqman; Applied Biosystem, Foster City, CA, USA) unter Gebrauch des miScript SYBR Green PCR Kits (Nr. 818073, Qiagen, Hilden Deutschland) und der miScript Primer Assays für die mikro-RNAs miR-132, mir-16, mir-134 und mir-34, die im nachfolgenden detailliert aufgelistet sind. Diese Assays sind vorgefertigte Kits zur Amplifikation der betreffenden mikro-RNA.

hsa-miR-132
(Nr. MS00003458)
Mikro-RNA Sequenz: 5'-U AACAGUCUACAGCCAUGGUCG
Sanger Accession: MI0000449

hsa-mir-16
(Nr. MS00008813)
Mikro-RNA Sequenz: 5'-CCAAUAUUACUGUGCUGCUUUA
Sanger Accession: MI0000115
[show details](#)

hsa-mir-134
(Nr. MS00031437)
Mikro-RNA Sequenz: 5'-UGUGACUGGUUGACCAGAGGGG
Sanger Accession: MI0000474
[show details](#)

hsa-mir-34
(Nr. MS00003318)
Mikro-RNA Sequenz: 5'-UGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGU
Sanger Accession: MI0000268

Durchführung der PCR erfolgte ebenfalls nach Herstellerangaben.
Die mRNA-Stabilität der Gewebeproben wurde durch Amplifizierung des Housekeeping-Gens RNU6B (RNA, U6 Small Nuclear 2) getestet. Diese PCR Kontrolle ist im miScript PCR Kit enthalten. Die Berechnung der eingesetzten mikro-RNA-Menge erfolgte mit der ABI 7000 Software als relative Quantifizierung. Als Einheit der mikro-RNA Expression wurden n-fach Änderungen bezogen auf eine Kontroll Mikro-RNA, deren Expression gleich 1 gesetzt wurde, gewählt.

2) Statistische Auswertung

Der Vergleich der Mittelwerte der mikro-RNAs der Patientengruppe zur Kontrollgruppe sowie deren Signifikanz wurde mittels T-Test für unabhängige Stichproben erstellt. Des Weiteren erfolgte die statistische Auswertung mit dem Programm SPSS für Windows (Superior Performance Software System) Programmsystem der Version 21 (Chicago, IL, USA). Hier wurden die Korrelationen nach Spearman zwischen den einzelnen mikro-RNAs und den klinischen Parametern, wie auch den Punktescores der Rating-Skalen bestimmt. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Die Ergebnisse des so berechneten Korrelationskoeffizienten wurden schließlich nochmals mittels Anova, ein Test der univariaten Varianzanalyse geprüft.

D) Ergebnisse

I) Beschreibung der Patienten

In der Stichprobe der 97 stationären Patienten waren für 66 Patienten mikro-RNA Expressionsdaten vorhanden, so dass diese Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Davon waren 36 (54,5%) weiblich und 30 (45,4%) männlich. Die Patienten waren zwischen 20 Jahre und 70 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 45,2 Jahre +/- 12,0 Jahre.

Herkunft:

55 Patienten stammen aus Deutschland, bei den restlichen gab es keine Angaben zur Ethnizität.

Rauchverhalten:

35 Patienten gaben an Nicht- Raucher zu sein (53,0%). 22 Patienten waren Raucher (33,3%) Die Restlichen (13,7%) machten zu ihrem Rauchverhalten keine Angaben.

Psychiatrische Medikation:

Die vorliegende Arbeit wurde unter naturalistischen Bedingungen durchgeführt. Teilweise erhielten die Patienten auch mehrere Medikamente gleichzeitig. 41 Patienten wurden mit Neuroleptika, 29 mit Antidepressiva, 18 mit Lithium, 15 mit Antiepileptika und 14 mit Benzodiazepine behandelt. Vor Studienbeginn gab es eine Auswaschphase von zwei Wochen.

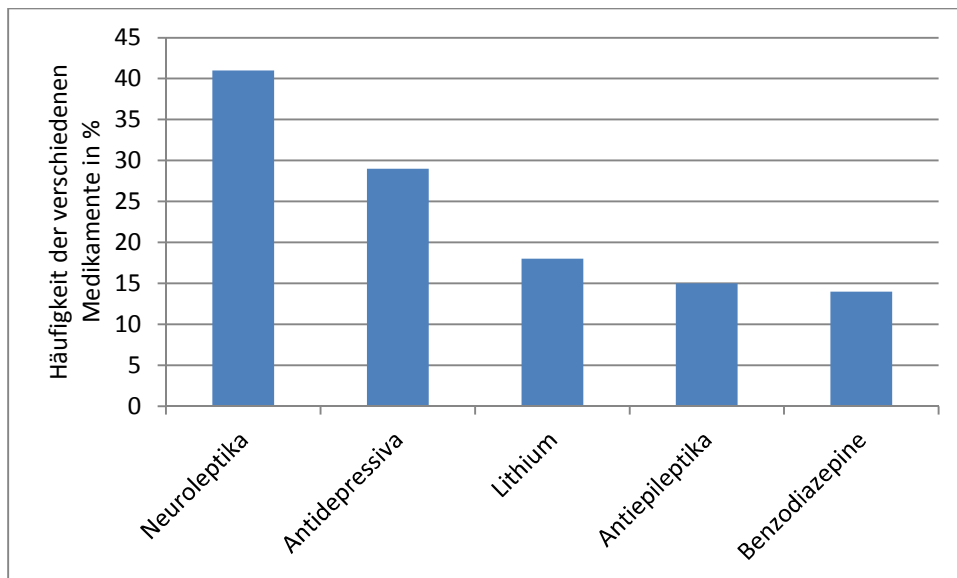


Abb. 2: Graphische Darstellung der Medikation zur Beginn der Studie

Erstmanifestationsalter der bipolaren Störung, beginnend mit depressiver Symptomatik:

Das durchschnittliche Alter, indem sich die ersten Symptome einer Depression manifestierten war 24,9 Jahre +/- 10,0 Jahre. Der jüngste Patient war 8 Jahre alt. Das späteste Erkrankungsalter war 53 Jahre.

Erstmanifestationsalter der bipolaren Störung, beginnend mit Manie:

Das durchschnittliche Erstmanifestationsalter bei Manie betrug 27,8 Jahre +/- 9,8 Jahre. Der jüngste Erkrankte war 14 Jahre. Das späteste Erkrankungsalter war 53 Jahre.

Formen der Bipolaren Störung:

Von 66 Patienten waren 30 an einer Bipolar Störung I erkrankt und 12 an einer Bipolar Störung II. Von den restlichen 24 Patienten liegen hierzu keine Daten vor. 10 von ihnen gaben zusätzlich an, „Rapid Cyclers“ zu sein.

Familienanamnese:

Aus der Gruppe der Patienten bejahten 27 von 66 (41.%) das Auftreten von psychischen Erkrankungen in der Familie ersten Grades. 25 (37,9%) verneinten die positive Familienanamnese bezüglich psychischer Erkrankungen in der Familie. Die anderen 13 (21,1%) machten dazu keine Angaben.

II) Beschreibung der Kontrollen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 95 gesunde Kontrollen rekrutiert. Davon waren 49 (51,6%) weiblich und 46 (48,4%) männlich. Die Probanden waren zwischen 21 und 70 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 39,2 Jahre +/- 14,8 Jahre.

Herkunft:

Alle 95 Probanden stammten aus dem südbayerischen Raum.

Rauchverhalten:

14 (14,7%) waren Raucher.

Medikamentöse Vorbehandlung:

Von den 95 Kontrollen nahmen 16 Medikamente zur kardiovaskulären Protektion ein, 15 Personen Schilddrüsenmedikamente und 18 nahmen Hormone (Östrogen- Gestagenpräparate) ein.

Beck Depressions Inventar (BDI):

Zum Ausschluss depressiver Symptome wurde von 95 Probanden dieser Fragebogen ausgefüllt

Legendlich eine Person lag über dem kritischen Wert von 15, der eine behandlungsbedürftige Depression anzeigt und wurde somit ausgeschlossen.

Im Mittel erreichten alle gesunden Probanden einen Punktwert von 4,99 +/- 4, 21.

Childhood Trauma Questionnaire (CTQ):

Den CTQ füllten 88 Probanden aus.

Tabelle 1: Auswertung des Childhood Trauma Questionnaires (CTQ) der 88 Probanden

Scale	Keine bis Minimal	Gering	Moderate	Extrem
Emotionale Vernachlässigung	36,8 %	31,6 %	8,4 %	23,2 %
Sexueller Missbrauch	90,5 %	2,1 %	5,3 %	2,1 %
Körperlicher Missbrauch und Vernachlässigung	69,5 %	18,9 %	4,2 %	7,4 %
Emotionaler Missbrauch	85,3 %	11,6 %	0,0 %	3,2 %
Bagatellisierung und Verleugnung	28,4 %	45,3 %	18,9 %	7,4 %

III) Veränderungen der Psychopathologie

1) Veränderungen des Beck Depressions Inventar während des Beobachtungszeitraumes

Der „Beck Depressions Inventar“ wurde von 61 Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (V0) erhoben. Im Mittel erzielten die Patienten 30,3 Punkte +/- 10,8 Punkte. Nach 2 Wochen (V1) füllten jedoch nur noch 29 Patienten diesen Fragebogen aus und erzielten im Durchschnitt einen Punktwert von 27,9 Punkten +/- 7,2 Punkten. Zum Zeitpunkt der 3. Visite, nach 4 Wochen nahmen nur noch 24 Patienten an der Umfrage teil. Sie erzielten im Mittel 28,0 Punkte +/- 7,7 Punkte.

Tabelle 2: BDI-Gesamtwerte (V0-V2)

	Baseline V0 (Zeitpunkt der stationären Aufnahme)	V1 (nach 2 Wochen)	V2 (nach 4 Wochen)
BDI- Gesamtwert	30,3	27,9	28,0

2) Veränderungen der Hamilton Depressions Rating Skala während des Beobachtungszeitraumes

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (V0) wurden 64 Patienten mittels der Hamilton Depression Rating Skala beurteilt. Im Mittel erzielten Sie einen Punktwert von 6,6 Punkten +/- 5,8 Punkten. Bei der Visite V1 nach 2 Wochen nahmen nur noch 26 Patienten an der Befragung teil. Diese erzielten einen Durchschnittswert von 4,3 Punkten +/- 4,6 Punkten. Bei der Visite V2 nach 4 Wochen wurden noch 25 Patienten visitiert und erzielten im Mittel einen Wert von 6,1 Punkten +/- 6,5 Punkten.

Tabelle 3: HDRS-Gesamtwerte (V0, V2)

	Baseline V0 (Zeitpunkt der stationären Aufnahme)	V1 (nach 2 Wochen)	V2 (nach 4 Wochen)
HDRS-Gesamtwert	6,6	4,3	6,1

3) Veränderungen der Montgomery Asberg Depressions Rating Skala während des Beobachtungszeitraumes

Die „Montgomery Asberg Depressions Rating Skala“ wurde zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (V0) mit 62 Patienten durchgeführt. Im Mittel erzielten diese einen Wert von 7,1 Punkten +/- 7,9 Punkten. Bei der 2. Visite nach 2 Wochen nahmen noch 30 Patienten am Interview teil und erzielten einen durchschnittlichen Gesamtwert von 5,1 Punkten +/- 5,1 Punkten. Bei der 3. Visite nach 4 Wochen machten noch 25 Patienten mit und erzielten im Mittel einen Punktwert von 6,6 Punkten +/- 7,7 Punkten.

Tabelle 4: MADRS-Gesamtwerte (V0-V2)

	Baseline V0 (Zeitpunkt der stationären Aufnahme)	V1 (nach 2 Wochen)	V2 (nach 4 Wochen)
MADRS-Gesamtwert	7,1	5,1	6,6

4) Veränderungen der Young Mania Rating Skala während des Beobachtungszeitraumes

Bei Visite 0 wurde die Young Mania Rating Skala mit 66 Patienten durchgeführt, diese erzielten im Mittel einen Wert von 2,1 Punkten +/- 2,4 Punkten. Nach 2 Wochen (V1) war der Mittelwert von den 39 übrig gebliebenen Patienten 2,0 Punkte +/- 4,0 Punkte. Beim Patienteninterview nach 4 Wochen betrug der Mittelwert von 33 befragten Patienten 2,3 Punkte +/- 3,7 Punkte.

Tabelle 5: YMRS-D-Gesamtwerte (V0-V2)

	Baseline V0 (Zeitpunkt der stationären Aufnahme)	V1 (nach 2 Wochen)	V2(nach 4 Wochen)
YMRS-D-Gesamtwert	2,1	2,0	2,3

IV) Vergleich der mikro-RNA Expression zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe

Mit dem T-Test für unabhängige Stichproben wurden die Mittelwerte der einzelnen mikro-RNAs der Patienten mit denen der Kontrollen verglichen.

Mikro-RNA 34:

Tabelle 6: Vergleich der Mittelwerte der mikro-RNA 34 Expressionslevel zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe (T-Test, SD: Standardabweichung)

Mikro-RNA 34	Anzahl (N)	Mittelwert	SD	p-Wert
Patienten	65	3,88	+/- 4,38	< 0,01
Kontrollen	95	1,68	+/- 1,85	

Die Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 34 in der Patienten und Kontrollgruppe sowie das Ergebnis des T-Tests. Die mittlere Expressionsrate der Patienten betrug 3,88 +/- 4,38, die der Kontrollen betrug 1,68 +/- 1,85. Das somit mittels T-Test für unabhängige Stichproben bestimmte Signifikanzniveau (p) von $< 0,01$ ist kleiner als das allgemeine Signifikanzniveau von 0,05. Daraus lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass es zwischen der Expressionsrate der mikro-RNA 34 zwischen den Patienten und den Kontrollen einen signifikanten Unterschied gibt. Prüft man dieses Signifikanzniveau nochmals mit Anova, einen Test für univariate Varianzanalysen, erhält man trotz der Mitberechnung der Störgrößen Alter und Geschlecht das gleiche Signifikanzniveau von $< 0,01$.

Abbildung 3 zeigt das Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 34 in der Patienten- und Kontrollgruppe.

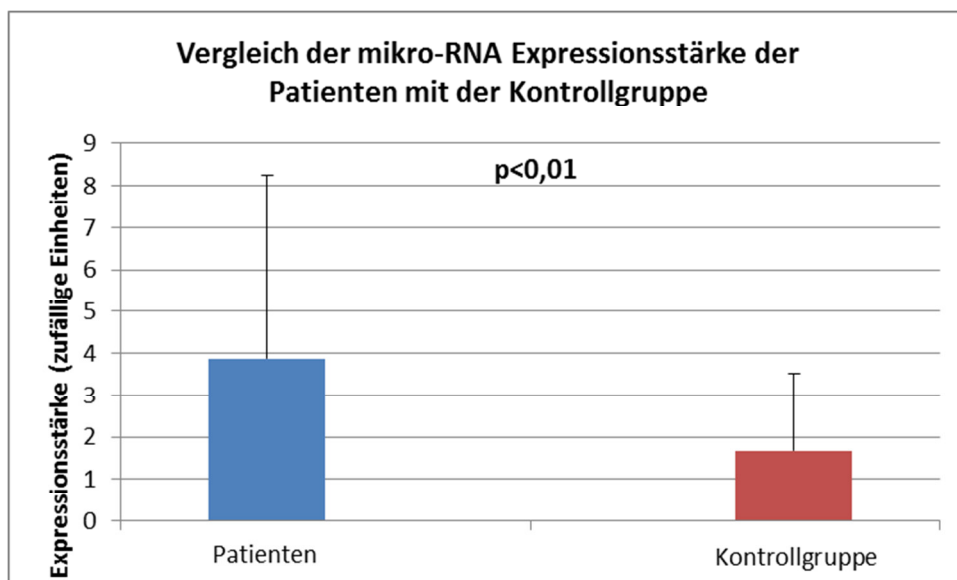


Abb. 3: Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 34 in der Patienten- und Kontrollgruppe.

Mikro-RNA 16:

Tabelle 7: Vergleich der Mittelwerte der mikro-RNA 16 Expressionslevel zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe (T-Test, SD: Standardabweichung)

Mikro-RNA 16	Anzahl (N)	Mittelwert	SD	p-Wert
Patienten	66	1,73	+/-1,95	<0,01
Kontrollen	95	0,71	+/-0,81	

Die Tabelle 7 zeigt die Mittelwerte, zwischen den Expressionsraten der mikro-RNA 16 in Patienten und Kontrollgruppe, sowie das Ergebnis des T-Tests. Die mittlere Expressionsrate der Patienten betrug 1,73 +/- 1,95, die der Kontrollen 0,71 +/- 0,81. Somit ergab sich beim T-Test für unabhängige Stichproben ein Signifikanzniveau (p) von $< 0,01$, das heißt, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen gefunden wurde. Dieses Ergebnis wurde mittels Anova, ein Test der univariaten Varianzanalyse nochmals geprüft. Auch hier ergab die Auswertung trotz mitgerechneter Störfaktoren Alter und Geschlecht ein hochsignifikanten Unterschied mit Signifikanzniveau (p) von $< 0,01$.

Abbildung 4 zeigt das Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 16 in der Patienten- und Kontrollgruppe.

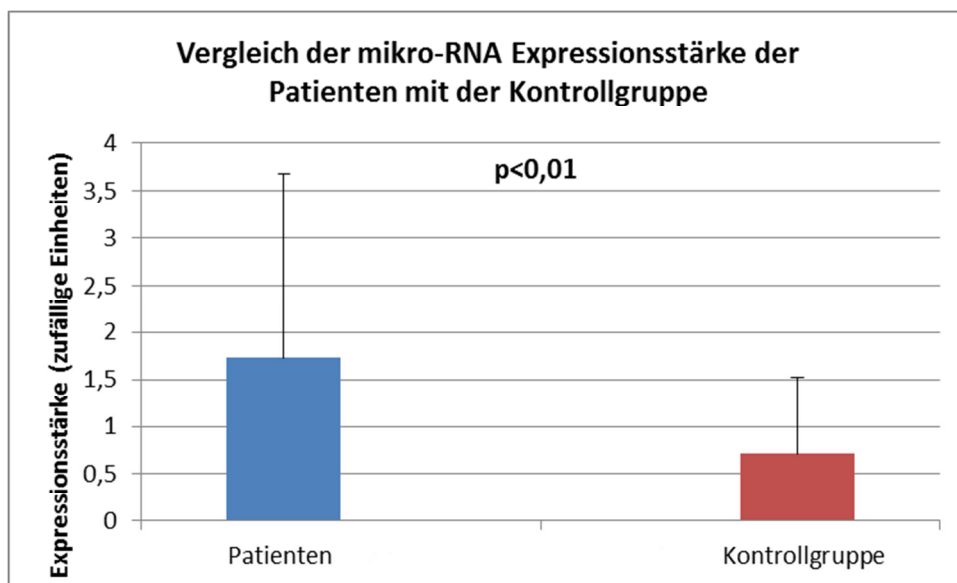


Abb. 4: Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 16 in der Patienten- und Kontrollgruppe.

Mikro-RNA 134:

Tabelle 8: Vergleich der Mittelwerte der mikro-RNA 134 Expressionslevel zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe (T-Test, SD: Standardabweichung)

Mikro-RNA 134	Anzahl (N)	Mittelwert	SD	p-Wert
Patienten	66	1,29	+/-1,03	0,35
Kontrollen	95	1,71	+/-4,1	

In Tabelle 8 sind die Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 134 zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe, sowie das Ergebnis des T-Tests aufgeführt. Die mittlere Expressionsrate der mikro-RNA 134 der Patienten betrug 1,29 +/- 1,03, die der gesunden Probanden

1,71 +/- 4,1. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Variablen gefunden werden.

Abbildung 5 zeigt das Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 134 in der Patienten- und Kontrollgruppe.

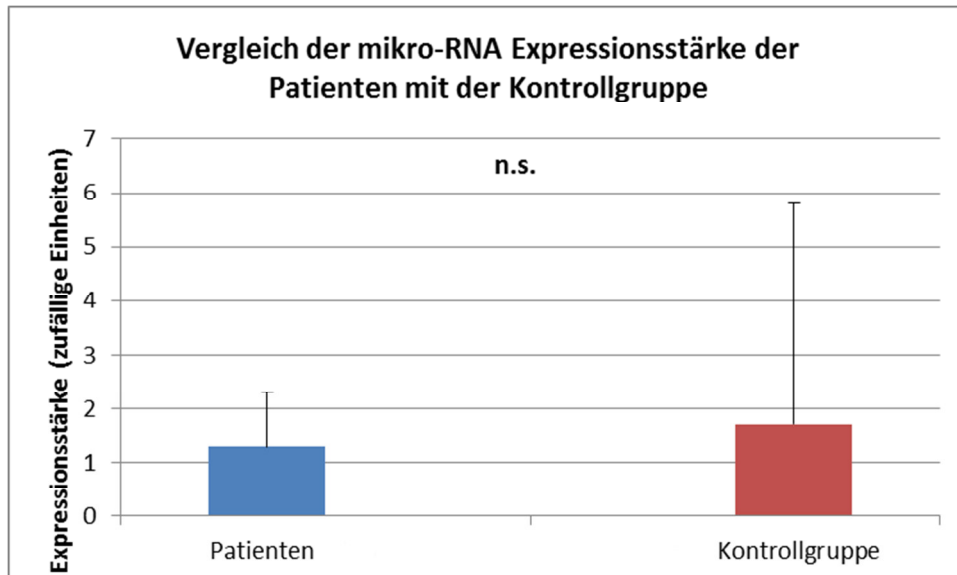


Abb. 5: Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 134 in der Patienten- und Kontrollgruppe.

Mikro-RNA 132:

Tabelle 9: Vergleich der Mittelwerte der mikro-RNA 132 Expressionslevel zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe (T-Test, SD: Standardabweichung)

Mikro-RNA 132	Anzahl (N)	Mittelwert	SD	p-Wert
Patienten	66	0,98	+/-1,01	0,131
Kontrollen	95	0,77	+/-0,70	

Die Tabelle 9 zeigt die Mittelwerte, der Expressionsraten mikro-RNA 132 der Patienten und Kontrollgruppe, sowie das Ergebnis des T-Tests. Im Mittel ergab sich für die Patienten ein Wert von 0,98 +/- 1,01 und für die gesunden Kontrollen ein Wert von 0,77 +/- 0,70. Es konnte kein signifikanter Unterschied detektiert werden.

Abbildung 6 zeigt das Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 132 in der Patienten- und Kontrollgruppe.

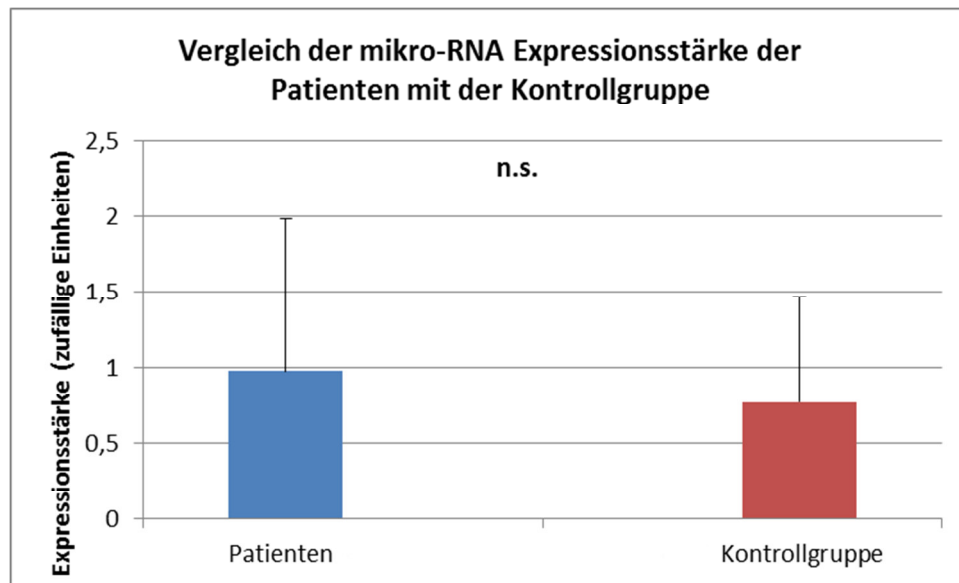


Abb. 6: Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 132 in der Patienten- und Kontrollgruppe.

V) Zusammenhang zwischen mikro-RNA Expression und Geschlechtsverteilung

Mit dem T-Test für unabhängige Stichproben wurde die geschlechtsabhängige Verteilung der Mittelwerte der mikro-RNAs innerhalb der Patientengruppe verglichen.

Mikro-RNA 34:

Tabelle 10: Vergleich der Mittelwerte der mikro-RNA 34 Expression zwischen männlichen und weiblichen Patienten (T-Test, SD: Standardabweichung)

Mikro-RNA 34	Anzahl (N)	Mittelwert	SD	p-Wert
Männlich	30	2,66	+/- 3,16	0,6
Weiblich	36	2,5	+/- 3,44	

In Tabelle 10 ist der geschlechtsabhängige Vergleich der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 34 aufgeführt, sowie das Ergebnis des T-Tests. Der Mittelwert der mikro-RNA 34 Expression der männlichen Patienten betrug 2,66 +/- 3,16 und der der weiblichen Patienten 2,5 +/- 3,44. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Variablen gefunden werden.

Abbildung 7 zeigt das Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der mikro-RNA 34 Expressionsraten zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

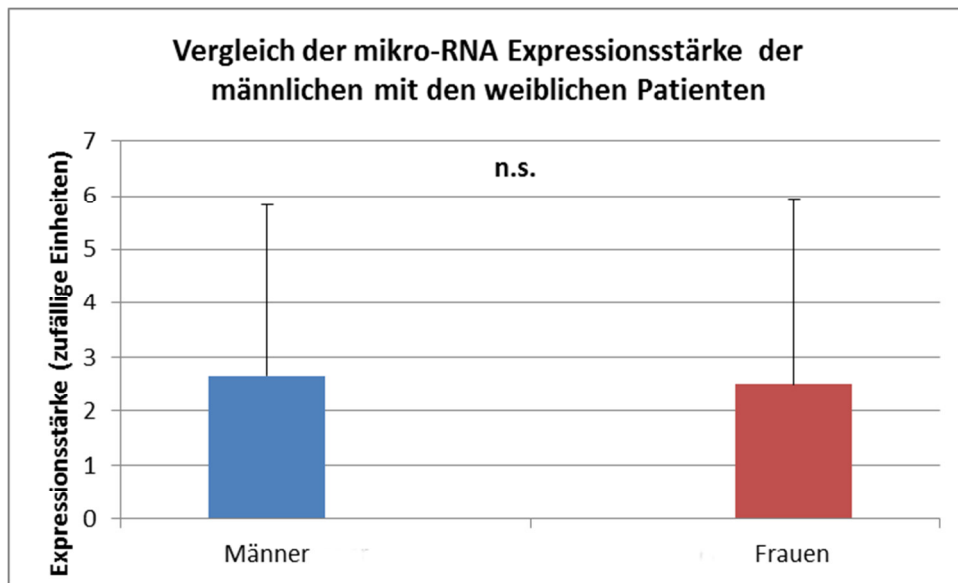


Abb. 7: Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der mikro-RNA 34 Expressionsraten zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

Mikro-RNA 16:

Tabelle 11: Vergleich der Mittelwerte der mikro-RNA 16 Expression zwischen männlichen und weiblichen Patienten (T-Test, SD: Standardabweichung)

Mikro-RNA 16	Anzahl (N)	Mittelwert	SD	p-Wert
Männlich	30	1,06	+/- 1,30	0,61
Weiblich	36	1,18	+/- 1,63	

In Tabelle 11 ist der geschlechtsabhängige Vergleich der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 16 aufgeführt, sowie das Ergebnis des T-Tests. Der Mittelwert der mikro-RNA 16 Expression der männlichen Patienten betrug 1,06 +/- 1,30 und der der weiblichen Patienten 1,18 +/- 1,63. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Variablen gefunden werden.⁹

Abbildung 8 zeigt das Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der mikro-RNA 16 Expressionsraten zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

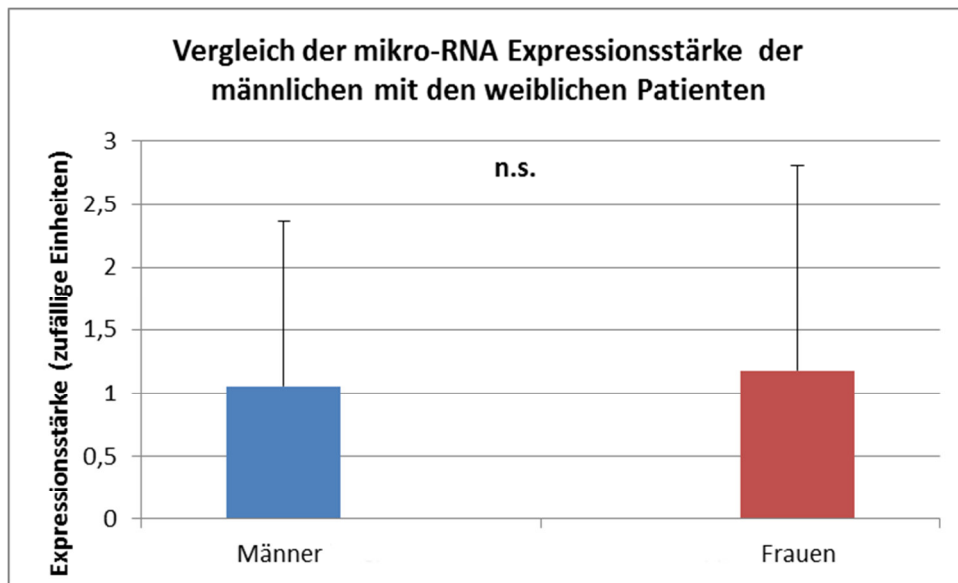


Abb. 8: Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der mikro-RNA 16 Expressionsraten zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

Mikro-RNA 134:

Tabelle 12: Vergleich der Mittelwerte der mikro-RNA 134 Expression zwischen männlichen und weiblichen Patienten (T-Test, SD: Standardabweichung)

Mikro-RNA 134	Anzahl (N)	Mittelwert	SD	p-Wert
Männlich	30	1,34	+/- 1,80	0,46
Weiblich	36	1,71	+/- 4,1	

In Tabelle 12 ist der geschlechtsabhängige Vergleich der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 134 aufgeführt, sowie das Ergebnis des T-Tests. Der Mittelwert der mikro-RNA 134 Expression der männlichen Patienten betrug 1,34 +/- 1,80 und der der weiblichen Patienten 1,71 +/- 4,1. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Variablen gefunden werden.

Abbildung 9 zeigt das Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der mikro-RNA 134 Expressionsraten zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

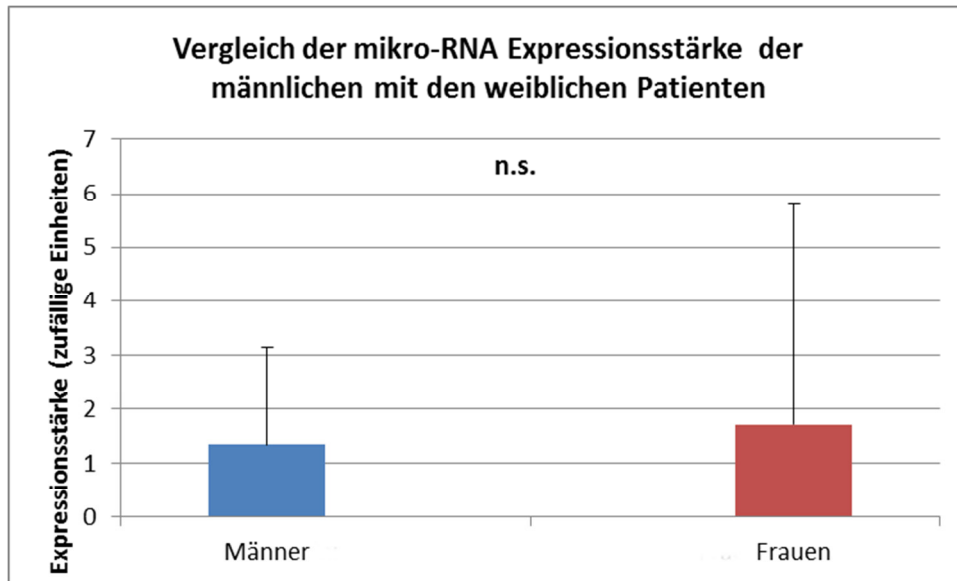


Abb. 9: Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der mikro-RNA 134 Expressionsraten zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

Mikro-RNA 132:

Tabelle 13: Vergleich der Mittelwerte der mikro-RNA 132 Expression zwischen männlichen und weiblichen Patienten (T-Tests, SD: Standardabweichung)

Mikro-RNA 132	Anzahl (N)	Mittelwert	SD	p-Wert
Männlich	30	0,89	+/- 0,83	0,63
Weiblich	36	0,83	+/- 0,86	

In Tabelle 13 ist der geschlechtsabhängige Vergleich der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 132 aufgeführt, sowie das Ergebnis des T-Tests. Der Mittelwert der mikro-RNA 132 Expression der männlichen Patienten betrug 0,89 +/- 0,83 und der der weiblichen Patienten 0,83 +/- 0,86. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Variablen gefunden werden.

Abbildung 10 zeigt das Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der mikro- RNA 132 Expressionsraten zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

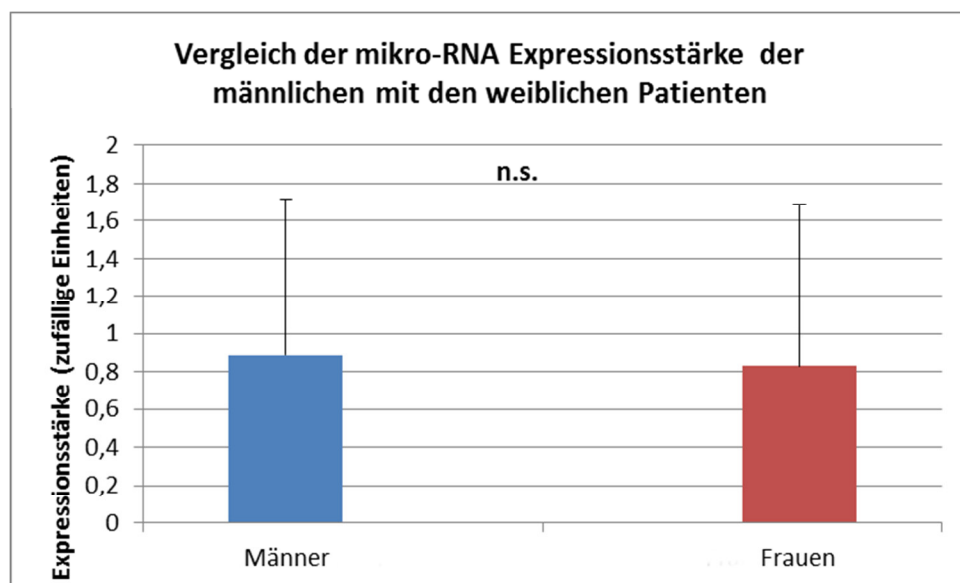


Abb. 10: Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der mikro- RNA 132 Expressionsraten zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

VI) Zusammenhang zwischen mikro-RNA Expression und Rauchverhalten

Mit dem T-Test für unabhängige Stichproben wurden die Mittelwerte der mikro-RNAs der Patienten mit deren Rauchverhalten verglichen.

Mikro-RNA 34:

Tabelle 14: Vergleich der Mittelwerte der mikro-RNA 34 Expression zwischen rauchenden und nicht-rauchenden Patienten (T-Test, SD: Standardabweichung)

Mikro-RNA 34	Anzahl (N)	Mittelwert	SD	p-Wert
Nicht-Raucher	35	4,17	+/- 5,27	0,75
Raucher	22	3,77	+/- 3,41	

Tabelle 14 zeigt die Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 34 in der Gruppe der rauchenden und nicht-rauchenden Patienten, sowie das Ergebnis des T-Tests. Der Mittelwert der mikro-RNA 34 Expression der Nicht-Raucher betrug 4,17 +/- 5,27 und der der Raucher 3,77 +/- 3,41. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Variablen gefunden werden.

Abbildung 11 zeigt das Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der mikro-RNA 34 in der Gruppe der rauchenden und nicht-rauchenden Patienten.

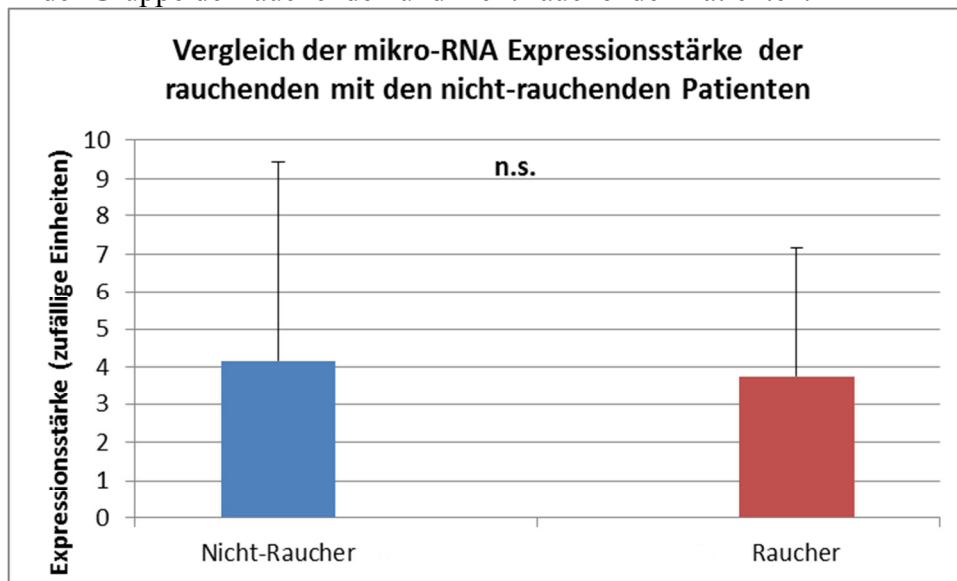


Abb. 11: Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der mikro-RNA 34 in der Gruppe der rauchenden und nicht-rauchenden Patienten.

Mikro-RNA 16:

Tabelle 15: Vergleich der Mittelwerte der mikro-RNA 16 Expression zwischen rauchenden und nicht-rauchenden Patienten (T-Test, SD: Standardabweichung)

Mikro-RNA 16	Anzahl (N)	Mittelwert	SD	p-Wert
Nicht-Raucher	35	1,68	+/- 2,12	0,78
Raucher	22	1,83	+/- 1,99	

Tabelle 15 zeigt die Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 16 in der Gruppe der rauchenden und nicht-rauchenden Patienten, sowie das Ergebnis des T-Tests. Der Mittelwert der mikro-RNA 16 Expression der Nicht-Raucher betrug 1,68 +/- 2,12 und der der Raucher 1,83 +/- 1,99. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Variablen gefunden werden.

Abbildung 12 zeigt das Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der mikro-RNA 16 in der Gruppe der rauchenden und nicht-rauchenden Patienten.

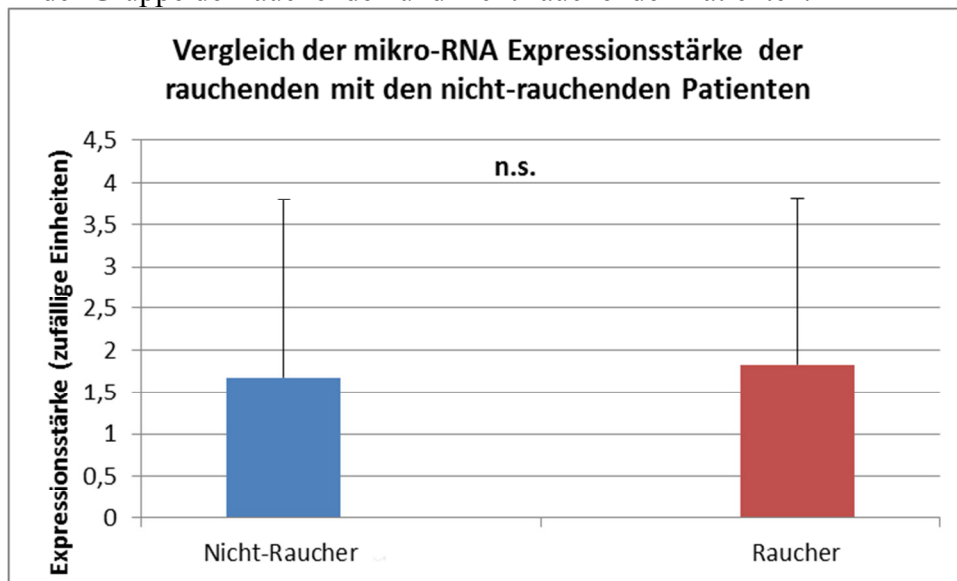


Abb. 12: das Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der mikro-RNA 16 in der Gruppe der rauchenden und nicht-rauchenden Patienten.

Mikro-RNA 134:

Tabelle 16: Vergleich der Mittelwerte der mikro-RNA 134 Expression zwischen den rauchenden und nicht-rauchenden Patienten (T-Test, SD: Standardabweichung)

Mikro-RNA 134	Anzahl (N)	Mittelwert	SD	p-Wert
Nicht-Raucher	35	1,39	+/- 1,25	0,51
Raucher	22	1,20	+/- 0,67	

Tabelle 16 zeigt die Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 134 in der Gruppe der rauchenden und nicht-rauchenden Patienten, sowie das Ergebnis des T-Tests. Der Mittelwert der mikro-RNA 134 Expression der Nicht-Raucher betrug 1,39 +/- 1,25 und der der Raucher 1,20 +/- 0,67. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Variablen gefunden werden.

Abbildung 13 zeigt das Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der mikro-RNA 134 in der Gruppe der rauchenden und nicht-rauchenden Patienten.

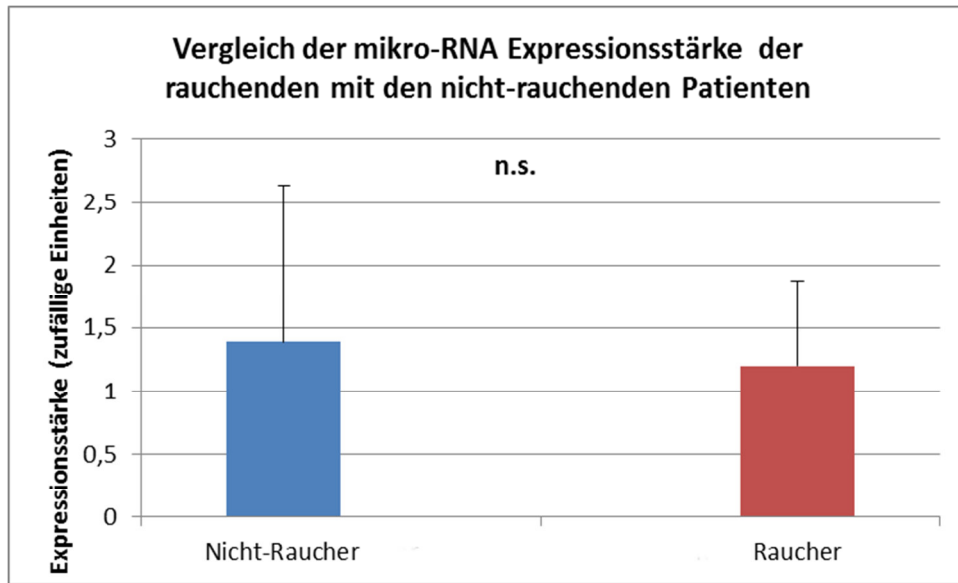


Abb. 13: Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der mikro-RNA 134 in der Gruppe der rauchenden und nicht-rauchenden Patienten.

Mikro-RNA 132:

Tabelle 17: Vergleich der Mittelwerte der mikro-RNA 132 Expression zwischen rauchenden und nicht-rauchenden Patienten (T-Test, SD: Standardabweichung)

Mikro-RNA 132	Anzahl (N)	Mittelwert	SD	p-Wert
Nicht-Raucher	35	1,00	+/- 1,16	0,93
Raucher	22	1,02	+/- 0,97	

Tabelle 17 zeigt die Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 132 der rauchenden und nicht-rauchenden Patienten, sowie das Ergebnis des T-Tests. Der Mittelwert der mikro-RNA 132 Expression der Nicht-Raucher betrug 1,00 +/- 1,16 und der der Raucher 1,02 +/- 0,97. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Variablen gefunden werden.

Abbildung 14 zeigt das Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der mikro-RNA 132 in der Gruppe der rauchenden und nicht-rauchenden Patienten.

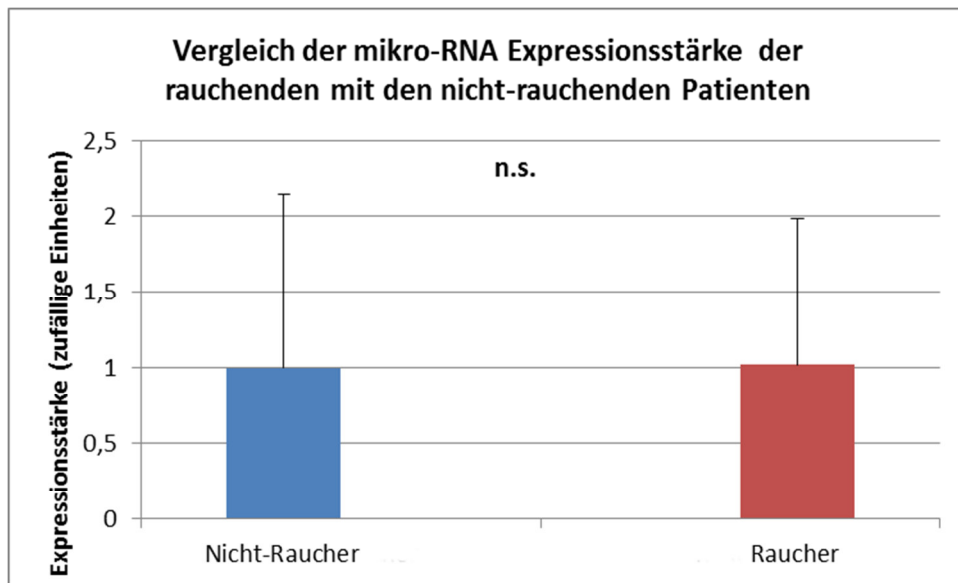


Abb. 14: Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der mikro-RNA 132 in der Gruppe der rauchenden und nicht-rauchenden Patienten.

VII) Zusammenhang zwischen mikro-RNA Expression und positiver Familienanamnese

Mit dem T-Test für unabhängige Stichproben wurden die Mittelwerte der mikro-RNAs der Patienten mit deren positiven und negativen Familienanamnese verglichen.

Mikro-RNA 34:

Tabelle 18: Vergleich der Mittelwerte der mikro-RNA 34 Expression zwischen Patienten mit positiver und negativer Familienanamnese (T-Test, SD: Standardabweichung)

Mikro-RNA 34	Anzahl (N)	Mittelwert	SD	p-Wert
Positive Familienanamnese	27	4,73	+/- 5,27	0,4
Negative Familienanamnese	25	3,59	+/- 4,24	

Tabelle 18 zeigt die Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 34 der Patientengruppen mit jeweils positiver sowie negativer Familienanamnese, sowie das Ergebnis des T-Tests. Der Mittelwert der mikro-RNA 34 Expression der Patienten mit positiver Familienanamnese betrug 4,73 +/- 5,27 und der mit negativer Familienanamnese 3,59 +/- 4,24. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Variablen gefunden werden.

Abbildung 15 zeigt das Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 34 in der Gruppe der Patienten mit positiver und denen mit negativer Familienanamnese.

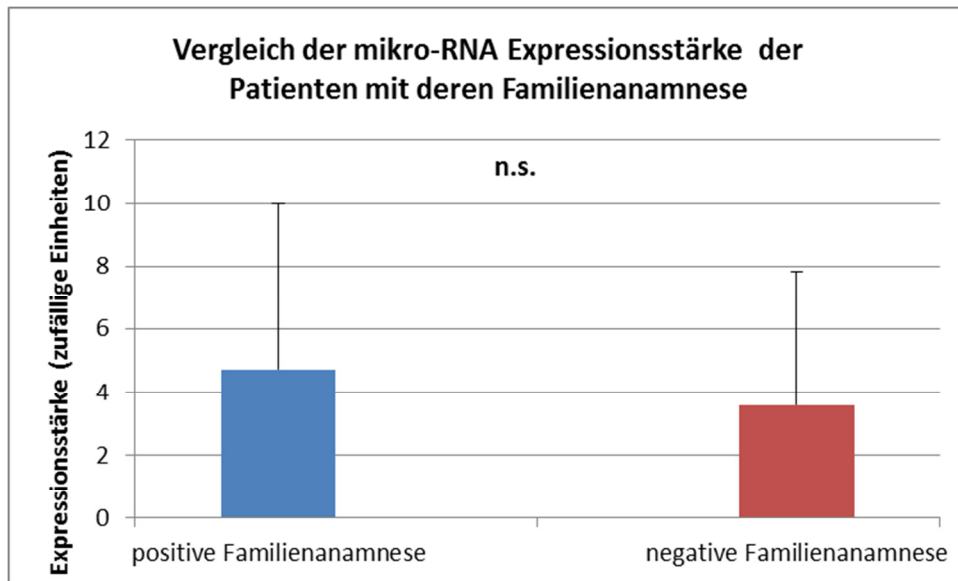


Abb. 15: Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 34 in der Gruppe der Patienten mit positiver und denen mit negativer Familienanamnese.

Mikro-RNA 16:

Tabelle 19: Vergleich der Mittelwerte der mikro-RNA 16 Expression zwischen Patienten mit positiver und negativer Familienanamnese (T-Test, SD: Standardabweichung)

Mikro-RNA 16	Anzahl (N)	Mittelwert	SD	p-Wert
Positive Familienanamnese	27	2,21	+/- 2,38	0,16
Negative Familienanamnese	25	1,37	+/- 1,76	

Tabelle 19 zeigt die Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 16 der Patientengruppen mit jeweils positiver und negativer Familienanamnese, sowie das Ergebnis des T-Tests. Der Mittelwert der mikro-RNA 16 Expression der Patienten mit positiver Familienanamnese betrug 2,21 +/- 2,38 und der mit negativer Familienanamnese 1,37 +/- 1,76. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Variablen gefunden werden.

Abbildung 16 zeigt das Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 16 in der Gruppe der Patienten mit positiver und denen mit negativer Familienanamnese.

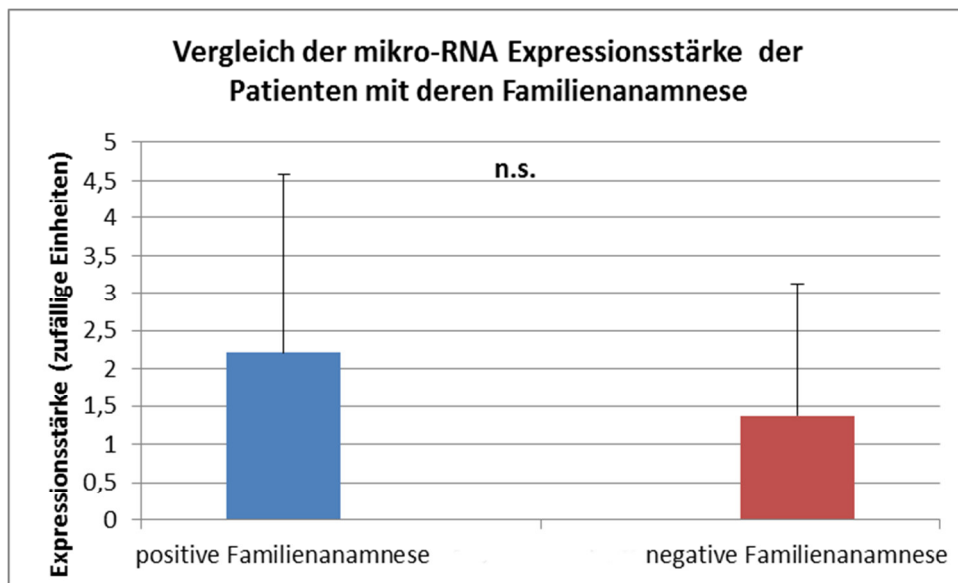


Abb. 16: Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 16 in der Gruppe der Patienten mit positiver und denen mit negativer Familienanamnese.

Mikro-RNA 134

Tabelle 20: Vergleich der Mittelwerte der mikro-RNA 134 Expression zwischen Patienten mit positiver und negativer Familienanamnese (T-Test, SD: Standardabweichung)

Mikro-RNA 134	Anzahl (N)	Mittelwert	SD	p-Wert
Positive Familienanamnese	27	1,34	+/- 0,90	0,95
Negative Familienanamnese	25	1,36	+/- 1,30	

Tabelle 20 zeigt die Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 134 der Patientengruppe mit jeweils positiver sowie negativer Familienanamnese, sowie das Ergebnis des T-Tests. Der Mittelwert der mikro-RNA 134 Expression der Patienten mit positiver Familienanamnese betrug 1,34 +/- 0,90 und der mit negativer Familienanamnese 1,36 +/- 1,30. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Variablen gefunden werden.

Abbildung 17 zeigt das Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 134 in der Gruppe der Patienten mit positiver und denen mit negativer Familienanamnese.

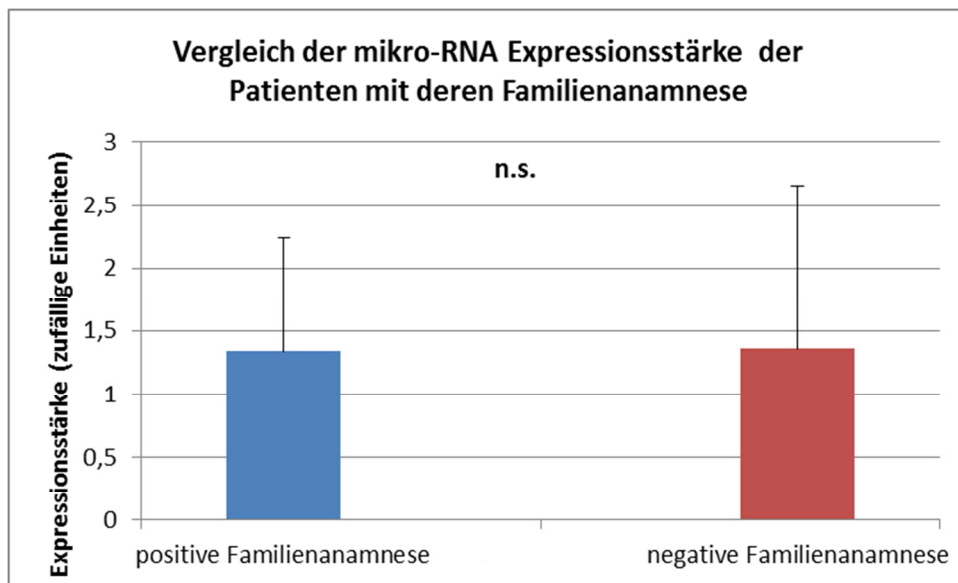


Abb. 17: Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 134 in der Gruppe der Patienten mit positiver und denen mit negativer Familienanamnese.

Mikro-RNA 132:

Tabelle 21: Vergleich der Mittelwerte der mikro-RNA 132 Expression zwischen Patienten mit positiver und negativer Familienanamnese (T-Test, SD: Standardabweichung)

Mikro-RNA 132	Anzahl (N)	Mittelwert	SD	p-Wert
Positive Familienanamnese	27	1,14	+/- 1,25	0,50
Negative Familienanamnese	25	0,92	+/- 1,00	

Tabelle 21 zeigt die Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 132 der Patientengruppe mit jeweils positiver sowie negativer Familienanamnese. Sowie das Ergebnis des T-Tests. Der Mittelwert der mikro-RNA 132 Expression der Patienten mit positiver Familienanamnese betrug 1,14 +/- 1,25 und der mit negativer Familienanamnese 0,92 +/- 1,00. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Variablen gefunden werden.

Abbildung 18 zeigt das Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 132 in der Gruppe der Patienten mit positiver und denen mit negativer Familienanamnese.

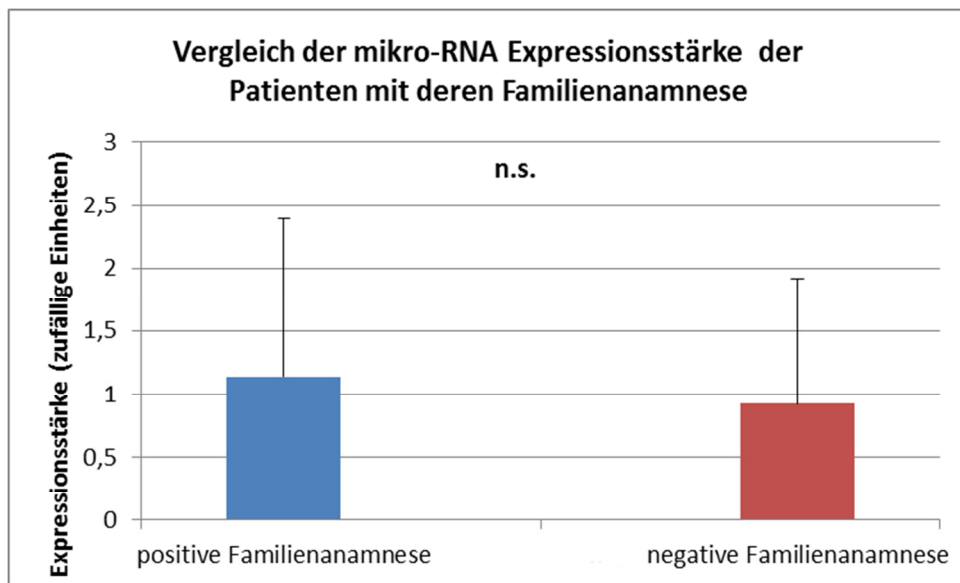


Abb. 18: Säulendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der Expressionsraten der mikro-RNA 132 in der Gruppe der Patienten mit positiver und denen mit negativer Familienanamnese.

VIII) Zusammenhang zwischen mikro-RNA Expression und Psychopathologie

Im Folgenden wurden mögliche Zusammenhänge zwischen dem Patientenalter sowie der Psychopathologie und den verschiedenen mikro-RNA Expressionsraten untersucht. Bezüglich der Psychopathologie wurden Korrelationen zwischen den mikro-RNA-Konzentrationen und den Summenwerten bei V0 der Selbstbeurteilungsskala Beck-Depressions-Inventar, als auch der Fremdbeurteilungsskalen Hamilton Depressions Rating Skala, Montgomery Asberg Depressions Skala und Young Mania Rating Skala berechnet. Diese Berechnungen wurden mit der Korrelation nach Spearman durchgeführt.

Nach Spearman ergeben sich folgenden Einordnungen des Korrelationskoeffizienten:

- < 0,2 = kein bis geringer Zusammenhang
- 0,2 bis 0,5 = schwacher bis mäßiger Zusammenhang
- 0,5 bis 0,8 = deutlicher Zusammenhang
- 0,8 bis 1,0 = hoher bis perfekter Zusammenhang

Mikro-RNA 34:

Tabelle 22: Korrelationen nach Spearman zwischen dem Alter und der mikro-RNA 34 Expression der Patienten

		Alter	mikro-RNA 34
Alter	Korrelationskoeffizient	1	0,138
	Sig. (2-seitig)		0,274
	N	70	65
Mikro-RNA 34	Korrelationskoeffizient	0,138	1
	Sig. (2-seitig)	0,274	
	N	65	65

Tabelle 22 beinhaltet die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Alter der Patienten und deren mikro-RNA 34 Expressionsrate. Der Korrelationskoeffizient $r = 0,138$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht. Abbildung 19 verdeutlicht dieses Ergebnis.

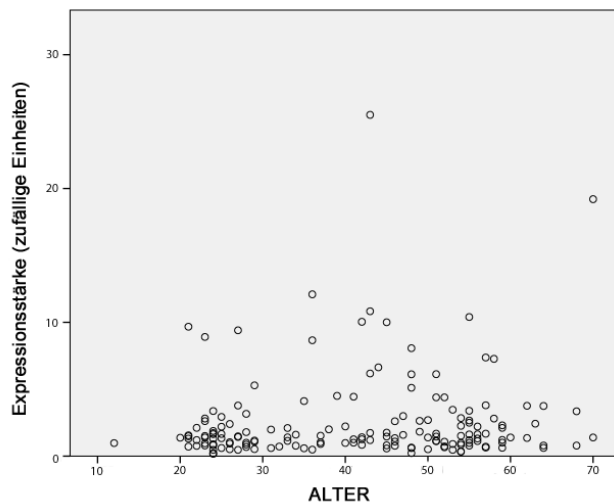


Abb.19: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem Alter und mikro-RNA 34 Expression der Patienten.

Die Abbildung 19 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die beiden getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Mikro-RNA 16:

Tabelle 23: Korrelationen nach Spearman zwischen dem Alter und der mikro-RNA 16 Expression der Patienten

		Alter	mikro-RNA 16
Alter	Korrelationskoeffizient	1	-0,133
	Sig. (2-seitig)		0,286
	N	70	66
Mikro-RNA 16	Korrelationskoeffizient	-0,133	1
	Sig. (2-seitig)	0,286	
	N	66	66

Tabelle 23 beinhaltet die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Alter der Patienten und deren mikro-RNA 16 Expressionsrate. Der Korrelationskoeffizient $r = -0,133$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht. Abbildung 20 verdeutlicht dieses Ergebnis.

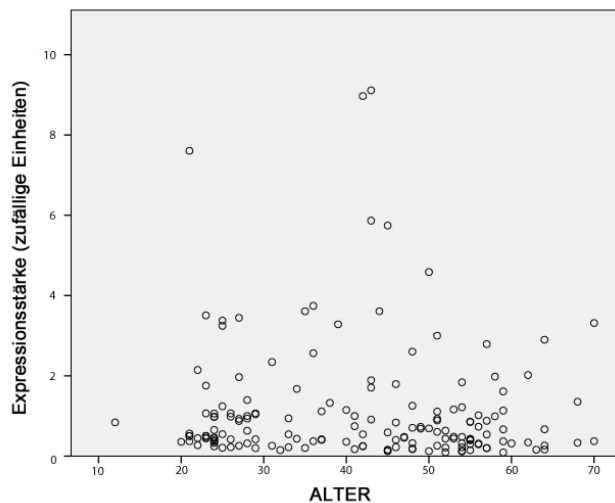


Abb.20: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem Alter und mikro-RNA 16 Expression der Patienten.

Die Abbildung 36 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die beiden getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Mikro-RNA 134:

Tabelle 24: Korrelationen nach Spearman zwischen dem Alter und der mikro-RNA 134 Expression der Patienten

		Alter	mikro-RNA 134
Alter	Korrelationskoeffizient	1	0,016
	Sig. (2-seitig)		0,900
	N	70	66
Mikro-RNA 134	Korrelationskoeffizient	0,016	1
	Sig. (2-seitig)	0,900	
	N	66	66

Tabelle 24 beinhaltet die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Alter der Patienten und deren mikro-RNA 134 Expressionsrate. Der Korrelationskoeffizient $r = 0,16$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht. Abbildung 21 verdeutlicht dieses Ergebnis.

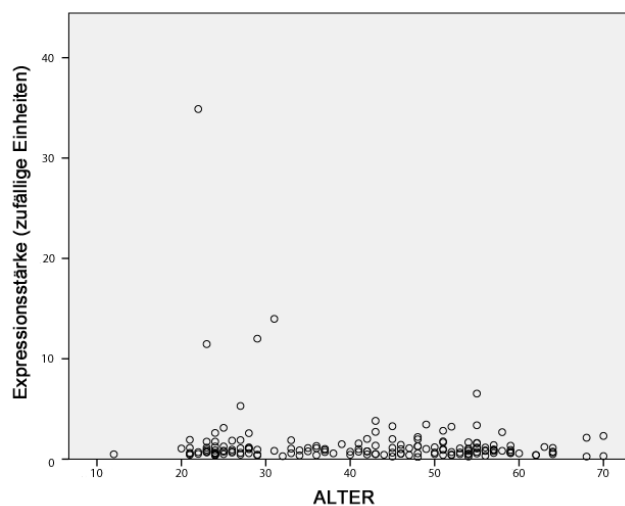


Abb.21: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem Alter und mikro-RNA 134 Expression der Patienten.

Die Abbildung 21 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die beiden getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Mikro-RNA 132:

Tabelle 25: Korrelationen nach Spearman zwischen dem Alter und der mikro-RNA 132 Expression der Patienten

		Alter	mikro-RNA 132
Alter	Korrelationskoeffizient	1	-0,066
	Sig. (2-seitig)		0,600
	N	70	66
Mikro-RNA 132	Korrelationskoeffizient	-0,066	1
	Sig. (2-seitig)	0,600	
	N	66	66

Tabelle 25 beinhaltet die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Alter der Patienten und der mikro-RNA 132 Expressionsrate. Der Korrelationskoeffizient $r = -0,066$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht. Abbildung 22 verdeutlicht dieses Ergebnis.

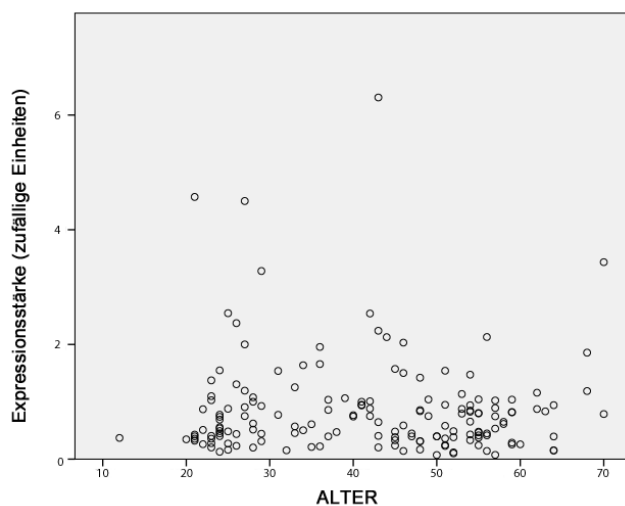


Abb.22: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem Alter und mikro-RNA 132 Expression der Patienten.

Die Abbildung 22 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die beiden getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Mikro-RNA 34:

Tabelle 26: Korrelationen nach Spearman zwischen dem BDI Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 34 Expression der Patienten

		BDI-Summenscore	mikro-RNA 34
BDI-Summenscore	Korrelationskoeffizient	1	-0,021
	Sig. (2-seitig)		0,873
	N	63	60
Mikro-RNA 34	Korrelationskoeffizient	-0,021	1
	Sig. (2-seitig)	0,873	
	N	60	65

In Tabelle 26 lässt sich erkennen, dass zwischen dem BDI-Punktescore und der mikro-RNA 34, mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,021$ kein Zusammenhang besteht. Abbildung 23 verdeutlicht dieses Ergebnis graphisch.

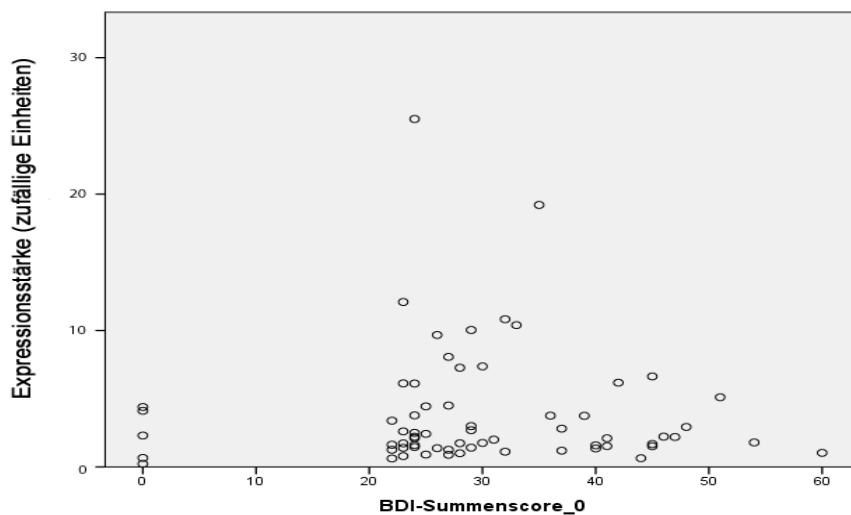


Abb. 23: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem BDI Summenwert zu Behandlungsbeginn und mikro-RNA 34 Expression

Die Abbildung 23 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Mikro-RNA 16:

Tabelle 27: Korrelationen nach Spearman zwischen dem BDI Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 16 Expression der Patienten

		BDI-Summenscore	mikro-RNA 16
BDI-Summenscore	Korrelationskoeffizient	1	0,177
	Sig. (2-seitig)		0,172
	N	61	61
Mikro-RNA 16	Korrelationskoeffizient	0,177	1
	Sig. (2-seitig)	0,172	
	N	61	66

In Tabelle 27 lässt sich erkennen, dass zwischen dem BDI-Punktescore und der mikro-RNA 16 Expression, mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,177$ kein Zusammenhang besteht. Abbildung 24 verdeutlicht dieses Ergebnis graphisch.

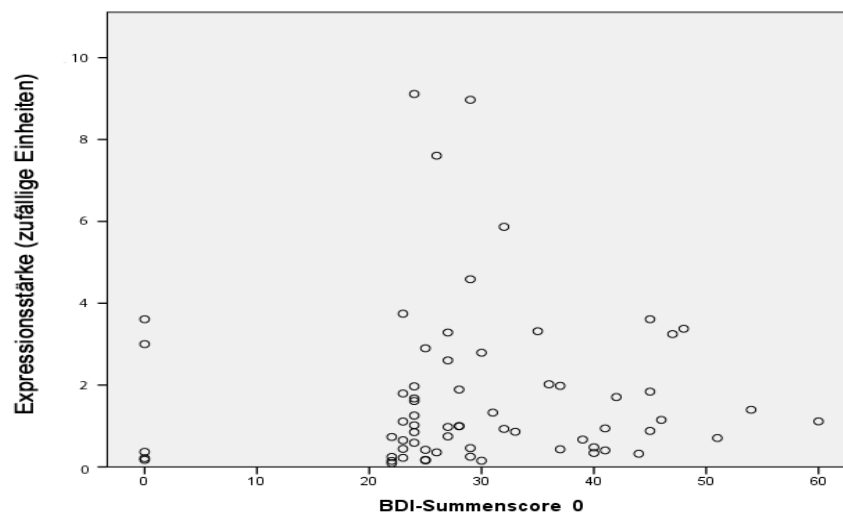


Abb. 24: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem BDI Summenwert und mikro-RNA 16 Expression

Die Abbildung 24 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Mikro-RNA 134:

Tabelle 28: Korrelationen nach Spearman zwischen dem BDI Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 134 Expression der Patienten

		BDI-Summenscore	mikro-RNA 134
BDI-Summenscore	Korrelationskoeffizient	1	-0,139
	Sig. (2-seitig)		0,286
	N	61	61
Mikro-RNA 134	Korrelationskoeffizient	-0,139	1
	Sig. (2-seitig)	0,286	
	N	61	66

In der Tabelle 28 lässt sich erkennen, dass zwischen dem BDI-Punktescore und der mikro-RNA 134 Expression, mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,139$ kein, bzw. nur ein geringer Zusammenhang besteht. Abbildung 25 verdeutlicht dieses Ergebnis graphisch.

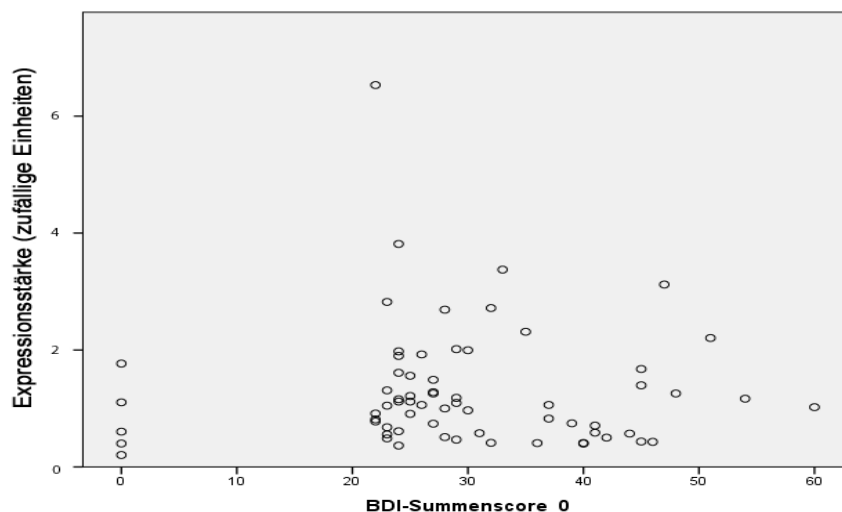


Abb. 25: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem BDI Summenwert zu Behandlungsbeginn und mikro-RNA 134 Expression

Die Abbildung 25 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Mikro-RNA 132:

Tabelle 29: Korrelationen nach Spearman zwischen dem BDI Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 132 Expression der Patienten

		BDI-Summenscore	mikro-RNA 132
BDI-Summenscore	Korrelationskoeffizient	1	0,063
	Sig. (2-seitig)		0,631
	N	61	61
Mikro-RNA 132	Korrelationskoeffizient	0,063	1
	Sig. (2-seitig)	0,631	
	N	61	66

In Tabelle 29 lässt sich erkennen, dass zwischen dem BDI-Punktescore und der mikro-RNA 132 Expression, mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,063$ kein Zusammenhang besteht. Abbildung 26 verdeutlicht dieses Ergebnis graphisch.

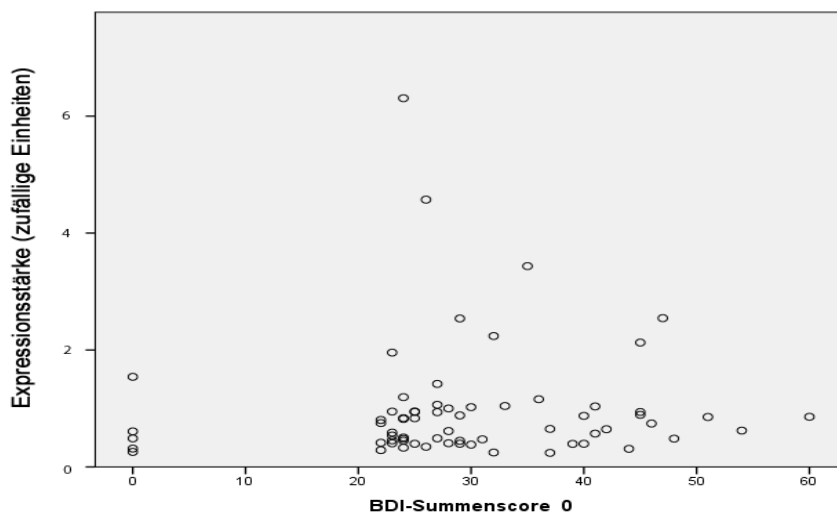


Abb. 26: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem BDI Summenwert zu Behandlungsbeginn und mikro-RNA 132 Expression

Die Abbildung 26 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Mikro-RNA 34:

Tabelle 30: Korrelationen nach Spearman zwischen dem HDRS Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 34 Expression der Patienten

		HDRS-Summenscore	mikro-RNA 34
HDR-Summenscore	Korrelationskoeffizient	1	-0,142
	Sig. (2-seitig)		0,264
	N	68	64
Mikro-RNA 34	Korrelationskoeffizient	-0,142	1
	Sig. (2-seitig)	0,264	
	N	64	65

In Tabelle 30 wurde ein Korrelationskoeffizient von $r = -0,142$ berechnet. Dies bedeutet, dass keine Korrelation zwischen dem Summenwert der Hamilton Depressions Rating Skala und der Expressionsrate der mikro-RNA 34 in der Patientengruppe nachgewiesen werden konnte. Somit kann man sagen, dass zwischen den beiden Variablen kein signifikanter Zusammenhang besteht. Abbildung 27 verdeutlicht diese Beobachtung.

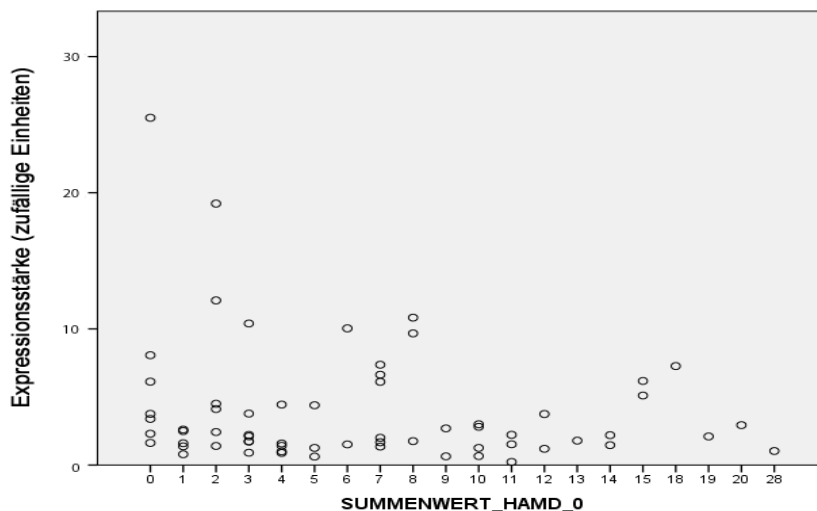


Abb. 27: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem HDRS Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 34 Expression in der Patientengruppe

Die Abbildung 27 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Mikro-RNA 16:

Tabelle 31: Korrelationen nach Spearman zwischen dem HDRS Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 16 Expression der Patienten

		HDRS-Summenscore	mikro-RNA 16
HDR-Summenscore	Korrelationskoeffizient	1	-0,040
	Sig. (2-seitig)		0,753
	N	68	65
Mikro-RNA 16	Korrelationskoeffizient	-0,040	1
	Sig. (2-seitig)	0,753	
	N	65	66

In Tabelle 31 wurde ein Korrelationskoeffizient von $r = -0,040$ berechnet. Dies bedeutet, dass keine Korrelation zwischen dem Summenwert der Hamilton Depressions Rating Skala und der Expressionsrate der mikro-RNA 16 in der Patientengruppe nachgewiesen werden konnte. Somit kann man sagen, dass zwischen den beiden Variablen kein signifikanter Zusammenhang besteht. Abbildung 28 verdeutlicht diese Beobachtung.

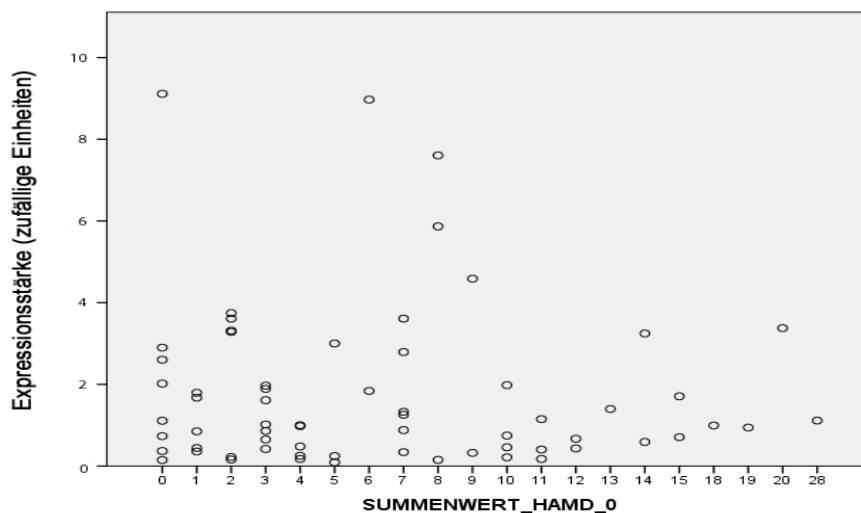


Abb. 28: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem HDRS Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 16 Expression in der Patientengruppe

Die Abbildung 28 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Mikro-RNA 134:

Tabelle 32: Korrelationen nach Spearman zwischen dem HDRS Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 134 Expression der Patienten

		HDRS-Summenscore	mikro-RNA 134
HDR-Summenscore	Korrelationskoeffizient	1	-0,071
	Sig. (2-seitig)		0,572
	N	68	65
Mikro-RNA 134	Korrelationskoeffizient	-0,071	1
	Sig. (2-seitig)	0,572	
	N	65	66

In Tabelle 32 wurde ein Korrelationskoeffizient von $r = -0,071$ berechnet. Dies bedeutet, dass keine Korrelation zwischen dem Summenwertwert der Hamilton Depressions Rating Skala und der Expressionsrate der mikro-RNA 134 in der Patientengruppe nachgewiesen werden konnte. Somit kann man sagen, dass zwischen den beiden Variablen kein signifikanter Zusammenhang besteht. Abbildung 29 verdeutlicht diese Beobachtung.

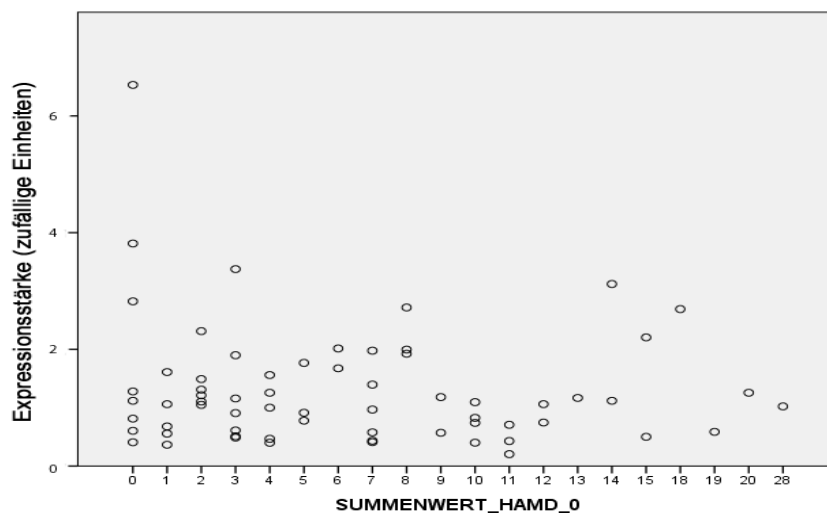


Abb. 29: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem HDRS Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 134 Expression in der Patientengruppe

Die Abbildung 29 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Mikro-RNA 132:

Tabelle 33: Korrelationen nach Spearman zwischen dem HDRS Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 132 Expression der Patienten

		HDRS-Summenscore	mikro-RNA 132
HDR-Summenscore	Korrelationskoeffizient	1	-0,122
	Sig. (2-seitig)		0,334
	N	68	65
Mikro-RNA 132	Korrelationskoeffizient	-0,122	1
	Sig. (2-seitig)	0,334	
	N	65	66

In Tabelle 33 wurde ein Korrelationskoeffizient von $r = -0,122$ berechnet. Dies bedeutet, dass keine Korrelation zwischen dem Summenwertwert der Hamilton Depressions Rating Skala und der Expressionsrate der mikro-RNA 132 in der Patientengruppe nachgewiesen werden konnte. Somit kann man sagen, dass zwischen den beiden Variablen kein signifikanter Zusammenhang besteht. Abbildung 30 verdeutlicht diese Beobachtung.

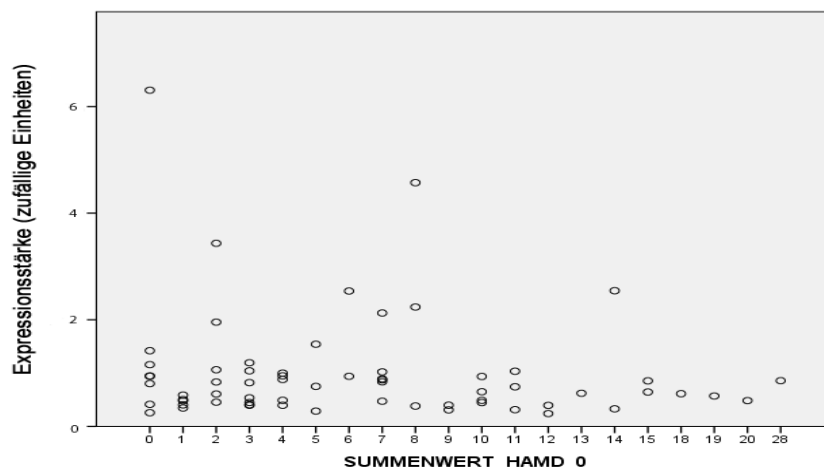


Abb. 30: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem HDRS Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 132 Expression in der Patientengruppe.

Die Abbildung 30 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Mikro-RNA 34:

Tabelle 34: Korrelationen nach Spearman zwischen dem MADRS Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 34 Expression der Patienten

		MADRS-Summenscore	mikro-RNA 34
MADRS-Summenscore	Korrelationskoeffizient	1	-0,074
	Sig. (2-seitig)		0,571
	N	65	61
Mikro-RNA 34	Korrelationskoeffizient	-0,074	1
	Sig. (2-seitig)	0,571	
	N	61	65

In Tabelle 34 ist ein Korrelationskoeffizient von $r = -0,074$ ersichtlich, da dieser unter 0,2 liegt, besteht keine Korrelation zwischen den Punktwerten des MADRS Summenwertes zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 34 Expression in der Patientengruppe. Somit kann man sagen, dass zwischen den beiden Variablen kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden konnte. Abbildung 31 verdeutlicht diesen Befund graphisch.

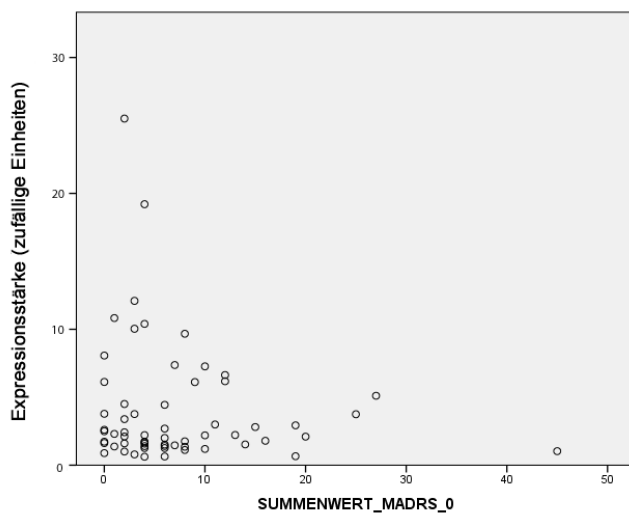


Abb. 31: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem MADRS Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 34 Expression der Patientengruppe

Abbildung 31 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Mikro-RNA 16:

Tabelle 35: Korrelationen nach Spearman zwischen dem MADRS Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 16 Expression der Patienten

		MADRS-Summenscore	mikro-RNA 16
MADRS-Summenscore	Korrelationskoeffizient	1	-0,075
	Sig. (2-seitig)		0,564
	N	65	62
Mikro-RNA 16	Korrelationskoeffizient	-0,075	1
	Sig. (2-seitig)	0,564	
	N	62	66

In Tabelle 35 ist ein Korrelationskoeffizient von $r = -0,075$ ersichtlich, da dieser unter 0,2 liegt, besteht keine Korrelation zwischen den Punktwerten des MADRS Summenwertes zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 16 Expression in der Patientengruppe. Somit kann man sagen, dass zwischen den beiden Variablen kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden konnte. Abbildung 32 verdeutlicht diesen Befund graphisch.

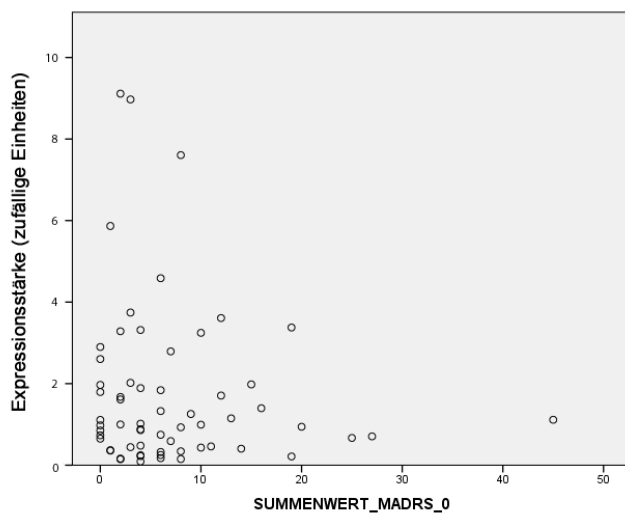


Abb. 32: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem MADRS Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 16 Expression der Patientengruppe

Abbildung 32 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Mikro-RNA 134:

Tabelle 36: Korrelationen nach Spearman zwischen dem MADRS Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 134 Expression der Patienten

		MADRS-Summenscore	mikro-RNA 134
MADRS-Summenscore	Korrelationskoeffizient	1	-0,151
	Sig. (2-seitig)		0,243
	N	65	62
Mikro-RNA 134	Korrelationskoeffizient	-0,151	1
	Sig. (2-seitig)	0,243	
	N	62	66

In Tabelle 36 ist ein Korrelationskoeffizient von $r = -0,151$ ersichtlich, da dieser unter 0,2 liegt, besteht keine Korrelation zwischen den Punktwerten des MADRS Summenwertes zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 134 Expression in der Patientengruppe. Somit kann man sagen, dass zwischen den beiden Variablen kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden konnte. Abbildung 33 verdeutlicht diesen Befund graphisch.

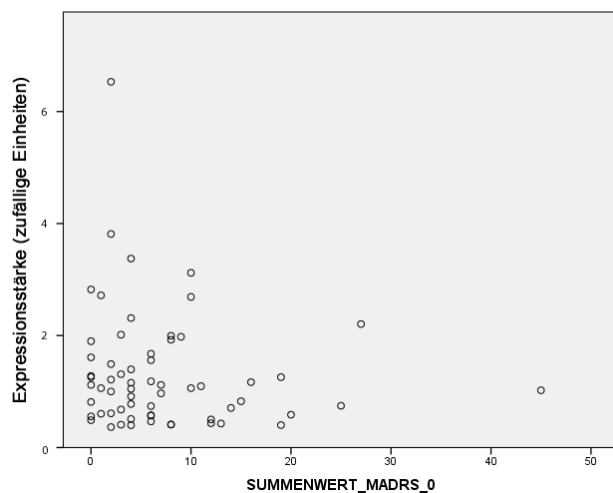


Abb. 33: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem MADRS Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 134 Expression der Patientengruppe

Abbildung 33 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Mikro-RNA 132:

Tabelle 37: Korrelationen nach Spearman zwischen dem MADRS Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 132 Expression der Patienten

		MADRS-Summenscore	mikro-RNA 132
MADRS-Summenscore	Korrelationskoeffizient	1	-0,117
	Sig. (2-seitig)		0,367
	N	65	62
Mikro-RNA 132	Korrelationskoeffizient	-0,117	1
	Sig. (2-seitig)	0,367	
	N	62	66

In Tabelle 37 ist ein Korrelationskoeffizient von $r = -0,117$ ersichtlich, da dieser unter 0,2 liegt, besteht keine Korrelation zwischen den Punktwerten des MADRS Summenwertes zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 132 Expression in der Patientengruppe. Somit kann man sagen, dass zwischen den beiden Variablen kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden konnte. Abbildung 34 verdeutlicht diesen Befund graphisch.

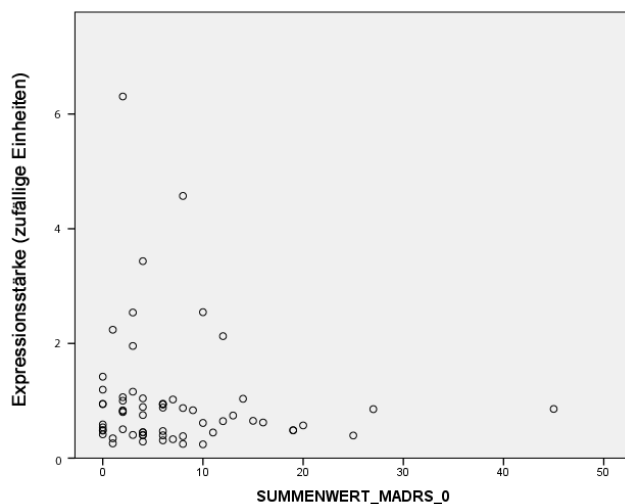


Abb. 34: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem MADRS Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 132 Expression der Patientengruppe

Abbildung 34 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Mikro-RNA 34:

Tabelle 38: Korrelation nach Spearman zwischen dem YMRS-D Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 34 Expression der Patienten

		YMRS-D-Summenscore	mikro-RNA 34
YMRS-D-Summenscore	Korrelationskoeffizient	1	-0,054
	Sig. (2-seitig)		0,672
	N	160	65
Mikro-RNA 34	Korrelationskoeffizient	-0,054	1
	Sig. (2-seitig)	0,672	
	N	65	97

Tabelle 38 zeigt die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen der mikro-RNA 34 Expressionsrate und dem Summenwert der Young Mania Rating Skala zu Behandlungsbeginn. Der Korrelationskoeffizient von $r = -0,054$ weist auf keinen Zusammenhang zwischen den beiden Variablen hin. Abbildung 35 veranschaulicht diesen Befund graphisch.

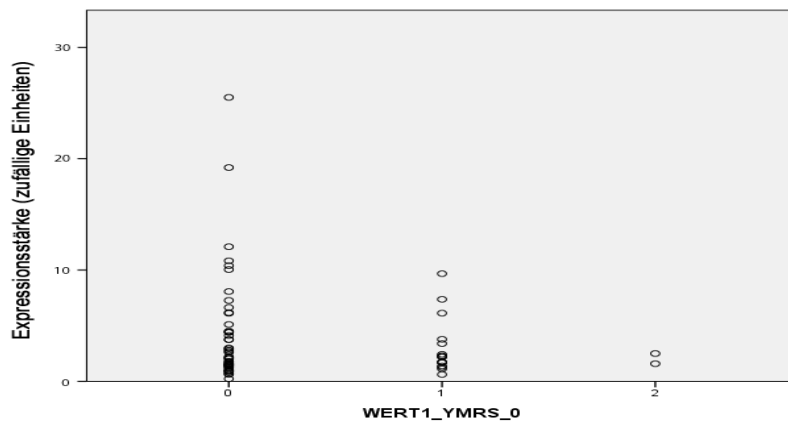


Abb. 35: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem YMRS-D Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 34 Expression in der Patientengruppe

Die Abbildung 35 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Mikro-RNA 16:

Tabelle 39: Korrelation nach Spearman zwischen dem YMRS-D Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 16 Expression der Patienten

		YMRS-D-Summenscore	mikro-RNA 16
YMRS-D-Summenscore	Korrelationskoeffizient	1	-0,138
	Sig. (2-seitig)		0,269
	N	161	66
Mikro-RNA 16	Korrelationskoeffizient	-0,138	1
	Sig. (2-seitig)	0,269	
	N	66	97

Tabelle 39 zeigt die Berechnung des Korrelationskoeffizienten der mikro-RNA 16 Expressionsrate mit dem Summenwert der Young Mania Rating Skala zu Behandlungsbeginn. Der Korrelationskoeffizient von $r = -0,138$ weist auf keinen Zusammenhang zwischen den beiden Variablen hin. Abbildung 36 veranschaulicht diesen Befund graphisch.

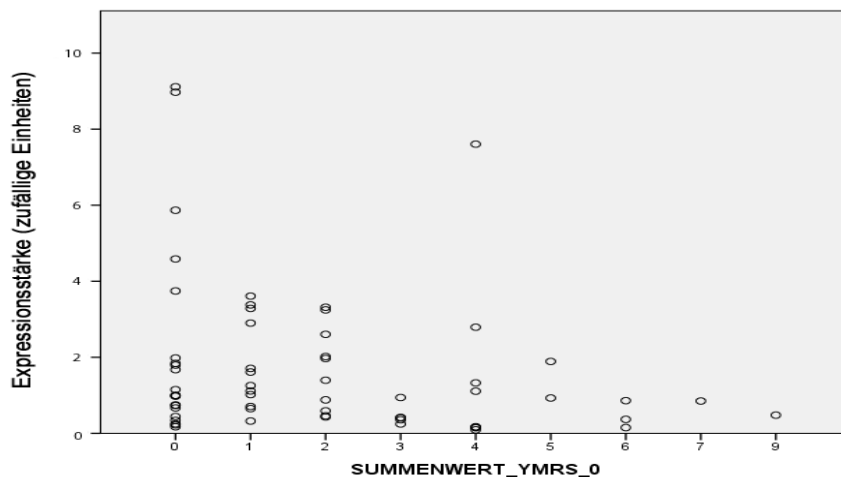


Abb.36: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem YMRS-D Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 16 Expression in der Patientengruppe

Die Abbildung 36 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Mikro-RNA 134:

Tabelle 40: Korrelation nach Spearman zwischen dem YMRS-D Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 134 Expression der Patienten

		YMRS-D-Summenscore	mikro-RNA 134
YMRS-D-Summenscore	Korrelationskoeffizient	1	0,065
	Sig. (2-seitig)		0,604
	N	97	66
Mikro-RNA 134	Korrelationskoeffizient	0,065	1
	Sig. (2-seitig)	0,604	
	N	66	161

Die Tabelle 40 zeigt die Berechnung des Korrelationskoeffizienten der mikro-RNA 134 Expressionsrate und dem Summenwert der Young Mania Rating Skala zu Behandlungsbeginn. Der Korrelationskoeffizient von $r = 0,065$ weist auf keinen, bis nur einen sehr geringen Zusammenhang zwischen den beiden Variablen hin. Abbildung 37 veranschaulicht diesen Befund graphisch.

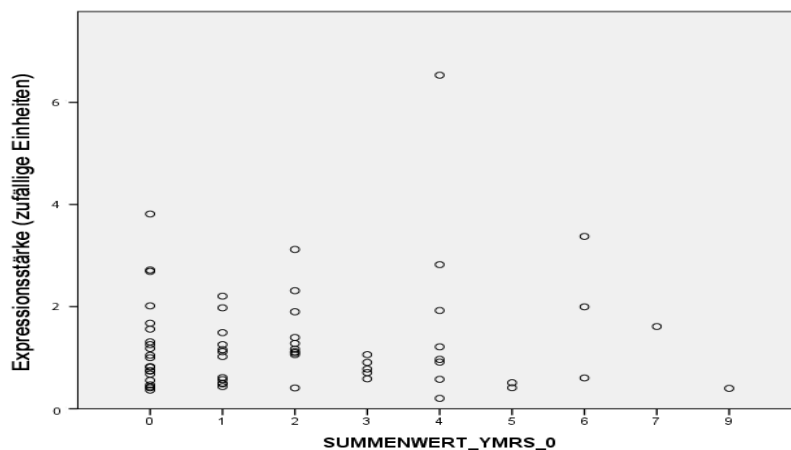


Abb. 37: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem YMRS-D Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 134 Expression in der Patientengruppe

Die Abbildung 37 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Mikro-RNA 132:

Tabelle 41: Korrelation nach Spearman zwischen dem YMRS-D Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 132 Expression der Patienten

		YMRS-D-Summenscore	mikro-RNA 132
YMRS-D-Summenscore	Korrelationskoeffizient	1	-0,095
	Sig. (2-seitig)		0,450
	N	97	66
Mikro-RNA 132	Korrelationskoeffizient	-0,095	1
	Sig. (2-seitig)	0,450	
	N	66	161

Die Tabelle 41 zeigt die Berechnung des Korrelationskoeffizienten der mikro-RNA 132 Expressionsrate und dem Summenwert der Young Mania Rating Skala zu Behandlungsbeginn. Der Korrelationskoeffizient von $r = -0,095$ weist auf keinen Zusammenhang zwischen den beiden Variablen hin. Abbildung 38 verdeutlicht diesen Befund graphisch.

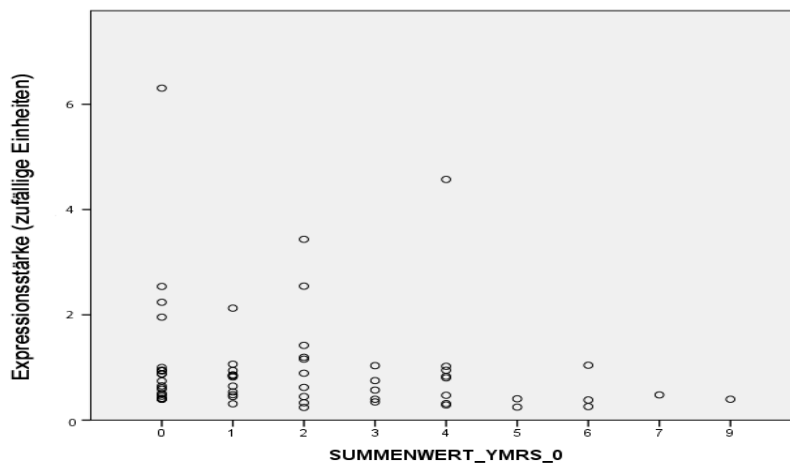


Abb. 38: Streudiagramm der Korrelationen zwischen dem YMRS-D Summenwert zu Behandlungsbeginn und der mikro-RNA 132 Expression in der Patientengruppe

Die Abbildung 38 zeigt, dass sich in dieses Streudiagramm weder eine aufsteigende noch eine absteigende Gerade hinein legen lässt, somit geht hieraus hervor, dass die getesteten Variablen in keinem Zusammenhang zueinander stehen.

Tabelle 42: Übersicht der Korrelationsanalysen zwischen den einzelnen mikro-RNA Expressionsraten und den Summenwerten der verwendeten Psychopathologie Skalen zu Behandlungsbeginn

Korrelation zwischen:	mikro-RNA 34	mikro-RNA 16	mikro-RNA 134	mikro-RNA 132
BDI- Summenwert	r = -0,021 p = 0,873	r = 0,177 p = 0,172	r = -0,139 p = 0,286	r = 0,063 p = 0,631
HDRS-Summenwert	r = -0,142 p = 0,264	r = -0,040 p = 0,753	r = -0,071 p = 0,572	r = -0,122 p = 0,334
MADRS-Summenwert	r = -0,074 p = 0,571	r = -0,075 p = 0,564	r = -0,151 p = 0,243	r = -0,117 p = 0,367
YMRS-D-Summenwert	r = -0,054 p = 0,672	r = -0,138 p = 0,269	r = 0,065 p = 0,604	r = -0,095 p = 0,450

IX) Zusammenhang zwischen der mikro-RNA Expression der gesunden Probanden und des Punktescores des CTQs

Im Folgenden wurde der Childhood Trauma Questionnaire bei den gesunden Probanden bestimmt, um den möglichen Einfluss von Umwelteinflüssen in Form von Kindheitstraumata auf epigenetische Mechanismen zu untersuchen. Der Childhood Trauma Questionnaire enthält fünf Unterpunkte: Emotionale Vernachlässigung, sexueller Missbrauch, körperlicher Missbrauch und Vernachlässigung, emotionaler Missbrauch und Bagatellisierung und Verleugnung. Hierzu wurden 87 Probanden anonym befragt. Leider war die Befragung der Patienten, bei retrospektiv durchgeführter Studie nicht mehr möglich.

Mikro-RNA 34:

Tabelle 43: Korrelationen nach Spearman zwischen dem Faktor emotionale Vernachlässigung des Childhood Trauma Questionnaire und der mikro-RNA 34 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (emotionale Vernachlässigung)	mikro-RNA 34 (Kontrolle)
CTQ (emotionale Vernachlässigung)	Korrelationskoeffizient	1	-0,033
	Sig. (2-seitig)		0,763
	N	87	87
Mikro-RNA 34 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	-0,033	1
	Sig. (2-seitig)	0,763	
	N	87	95

In der Tabelle 43 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktewert des Faktors „emotionale Vernachlässigung“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 34 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = -0,033$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Mikro-RNA 16:

Tabelle 44: Korrelationen nach Spearman zwischen dem Faktor emotionale Vernachlässigung des Childhood Trauma Questionnaire und der mikro-RNA 16 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (emotionale Vernachlässigung)	mikro-RNA 16 (Kontrolle)
CTQ (emotionale Vernachlässigung)	Korrelationskoeffizient	1	0,041
	Sig. (2-seitig)		0,709
	N	87	87
Mikro-RNA 16 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	0,041	1
	Sig. (2-seitig)	0,709	
	N	87	95

In der Tabelle 44 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktewert des Faktors „emotionale Vernachlässigung“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 16 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = 0,041$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Mikro-RNA 134:

Tabelle 45: Korrelationen nach Spearman zwischen dem Faktor emotionale Vernachlässigung des Childhood Trauma Questionnaire und der mikro-RNA 134 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (emotionale Vernachlässigung)	mikro-RNA 134 (Kontrolle)
CTQ (emotionale Vernachlässigung)	Korrelationskoeffizient	1	0,018
	Sig. (2-seitig)		0,866
	N	87	87
Mikro-RNA 134 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	0,018	1
	Sig. (2-seitig)	0,866	
	N	87	95

In der Tabelle 45 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktewert des Faktors „emotionale Vernachlässigung“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 134 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = 0,018$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Mikro-RNA 132:

Tabelle 46: Korrelationen nach Spearman zwischen dem Faktor emotionale Vernachlässigung des Childhood Trauma Questionnaire und der mikro-RNA 132 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (emotionale Vernachlässigung)	mikro-RNA 132 (Kontrolle)
CTQ (emotionale Vernachlässigung)	Korrelationskoeffizient	1	0,014
	Sig. (2-seitig)		0,899
	N	87	87
Mikro-RNA 132 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	0,014	1
	Sig. (2-seitig)	0,899	
	N	87	95

In der Tabelle 46 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktwert des Faktors „emotionale Vernachlässigung“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 132 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = 0,014$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Mikro-RNA 34:

Tabelle 47: Korrelationen nach Spearman zwischen dem Faktor sexueller Missbrauch des Childhood Trauma Questionnaire und der mikro-RNA 34 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (sexueller Missbrauch)	mikro-RNA 34 (Kontrolle)
CTQ (sexueller Missbrauch)	Korrelationskoeffizient	1	-0,157
	Sig. (2-seitig)		0,147
	N	87	87
Mikro-RNA 34 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	-0,157	1
	Sig. (2-seitig)	0,147	
	N	87	95

In der Tabelle 47 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktwert des Faktors „sexueller Missbrauch“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 34 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = -0,157$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Mikro-RNA 16:

Tabelle 48: Korrelationen nach Spearman zwischen dem Faktor sexueller Missbrauch des Childhood Trauma Questionnaire und der mikro-RNA 16 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (sexueller Missbrauch)	mikro-RNA 16 (Kontrolle)
CTQ (sexueller Missbrauch)	Korrelationskoeffizient	1	-0,033
	Sig. (2-seitig)		0,763
	N	87	87
Mikro-RNA 16 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	-0,033	1
	Sig. (2-seitig)	0,763	
	N	87	95

In der Tabelle 48 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktewert des Faktors „sexueller Missbrauch“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 16 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = -0,033$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Mikro-RNA 134:

Tabelle 49: Korrelationen nach Spearman zwischen dem Faktor sexueller Missbrauch des Childhood Trauma Questionnaire und der mikro-RNA 134 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (sexueller Missbrauch)	mikro-RNA 134 (Kontrolle)
CTQ (sexueller Missbrauch)	Korrelationskoeffizient	1	0,094
	Sig. (2-seitig)		0,387
	N	87	87
Mikro-RNA 134 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	0,094	1
	Sig. (2-seitig)	0,387	
	N	87	95

In der Tabelle 49 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktewert des Faktors „sexueller Missbrauch“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 134 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = 0,094$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Mikro-RNA 132:

Tabelle 50: Korrelationen nach Spearman zwischen dem Faktor sexueller Missbrauch des Childhood Trauma Questionnaire und der mikro-RNA 132 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (sexueller Missbrauch)	mikro-RNA 132 (Kontrolle)
CTQ (sexueller Missbrauch)	Korrelationskoeffizient	1	-0,080
	Sig. (2-seitig)		0,459
	N	87	87
Mikro-RNA 132 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	-0,080	1
	Sig. (2-seitig)	0,459	
	N	87	95

In der Tabelle 50 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktewert des Faktors „sexueller Missbrauch“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 132 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = -0,080$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Mikro-RNA 34:

Tabelle 51: Korrelationen nach Spearman zwischen den Faktoren körperlicher Missbrauch und Vernachlässigung des Childhood Trauma Questionnaire und der mikro-RNA 34 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (körperlicher Missbrauch)	mikro-RNA 34 (Kontrolle)
CTQ (körperlicher Missbrauch)	Korrelationskoeffizient	1	0,022
	Sig. (2-seitig)		0,838
	N	87	87
Mikro-RNA 34 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	0,022	1
	Sig. (2-seitig)	0,838	
	N	87	95

In der Tabelle 51 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktwert des Faktors „körperlicher Missbrauch und Vernachlässigung“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 34 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = 0,022$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Mikro-RNA 16:

Tabelle 52: Korrelationen nach Spearman zwischen den Faktoren körperlicher Missbrauch und Vernachlässigung des Childhood Trauma Questionnaire und der mikro-RNA 16 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (körperlicher Missbrauch)	mikro-RNA 16 (Kontrolle)
CTQ (körperlicher Missbrauch)	Korrelationskoeffizient	1	0,070
	Sig. (2-seitig)		0,522
	N	87	87
Mikro-RNA 16 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	0,070	1
	Sig. (2-seitig)	0,522	
	N	87	95

In der Tabelle 52 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktwert des Faktors „körperlicher Missbrauch und Vernachlässigung“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 16 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = 0,070$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Mikro-RNA 134

Tabelle 53: Korrelationen nach Spearman zwischen den Faktoren körperlicher Missbrauch und Vernachlässigung des Childhood Trauma Questionnaire und der mikro-RNA 134 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (körperlicher Missbrauch)	mikro-RNA 134 (Kontrolle)
CTQ (körperlicher Missbrauch)	Korrelationskoeffizient	1	-0,048
	Sig. (2-seitig)		0,657
	N	87	87
Mikro-RNA 134 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	-0,048	1
	Sig. (2-seitig)	0,657	
	N	87	95

In der Tabelle 53 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktwert des Faktors „körperlicher Missbrauch und Vernachlässigung“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 134 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = -0,048$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Mikro-RNA 132:

Tabelle 54: Korrelationen nach Spearman zwischen den Faktoren körperlicher Missbrauch und Vernachlässigung des Childhood Trauma Questionnaire und der mikro-RNA 132 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (körperlicher Missbrauch)	mikro-RNA 132 (Kontrolle)
CTQ (körperlicher Missbrauch)	Korrelationskoeffizient	1	-0,093
	Sig. (2-seitig)		0,391
	N	87	87
Mikro-RNA 132 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	-0,093	1
	Sig. (2-seitig)	0,391	
	N	87	95

In der Tabelle 54 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktwert des Faktors „körperlicher Missbrauch und Vernachlässigung“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 132 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = -0,093$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Mikro-RNA 34:

Tabelle 55: Korrelationen nach Spearman zwischen dem Faktor emotionaler Missbrauch des Childhood Trauma Questionnaires und der mikro-RNA 34 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (emotionaler Missbrauch)	mikro-RNA 34 (Kontrolle)
CTQ (emotionaler Missbrauch)	Korrelationskoeffizient	1	-0,140
	Sig. (2-seitig)		0,195
	N	87	87
Mikro-RNA 34 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	-0,140	1
	Sig. (2-seitig)	0,195	
	N	87	95

In der Tabelle 55 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktwert des Faktors „emotionaler Missbrauch“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 34 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = -0,140$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Mikro-RNA 16:

Tabelle 56: Korrelationen nach Spearman zwischen dem Faktor emotionaler Missbrauch des Childhood Trauma Questionnaires und der mikro-RNA 16 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (emotionaler Missbrauch)	mikro-RNA 16 (Kontrolle)
CTQ (emotionaler Missbrauch)	Korrelationskoeffizient	1	-0,107
	Sig. (2-seitig)		0,325
	N	87	87
Mikro-RNA 16 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	-0,107	1
	Sig. (2-seitig)	0,325	
	N	87	95

In der Tabelle 56 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktwert des Faktors „emotionaler Missbrauch“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 16 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = -0,107$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Mikro-RNA 134:

Tabelle 57: Korrelationen nach Spearman zwischen dem Faktor emotionaler Missbrauch des Childhood Trauma Questionnaires und der mikro-RNA 134 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (emotionaler Missbrauch)	mikro-RNA 134 (Kontrolle)
CTQ (emotionaler Missbrauch)	Korrelationskoeffizient	1	-0,063
	Sig. (2-seitig)		0,565
	N	87	87
Mikro-RNA 134 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	-0,063	1
	Sig. (2-seitig)	0,565	
	N	87	95

In der Tabelle 57 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktwert des Faktors „emotionaler Missbrauch“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 134 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = -0,063$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Mikro-RNA 132:

Tabelle 58: Korrelationen nach Spearman zwischen dem Faktor emotionaler Missbrauch des Childhood Trauma Questionnaires und der mikro-RNA 132 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (emotionaler Missbrauch)	mikro-RNA 132 (Kontrolle)
CTQ (emotionaler Missbrauch)	Korrelationskoeffizient	1	-0,236
	Sig. (2-seitig)		0,028
	N	87	87
Mikro-RNA 132 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	-0,236	1
	Sig. (2-seitig)	0,028	
	N	87	95

In der Tabelle 58 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktwert des Faktors „emotionaler Missbrauch“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 132 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = -0,236$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Mikro-RNA 34:

Tabelle 59: Korrelationen nach Spearman zwischen den Faktoren Bagatellisierung und Verleugnung des Childhood Trauma Questionnaire und der mikro-RNA 34 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (Bagatellisierung)	mikro-RNA 34 (Kontrolle)
CTQ (Bagatellisierung)	Korrelationskoeffizient	1	-0,177
	Sig. (2-seitig)		0,280
	N	87	87
Mikro-RNA 34 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	-0,177	1
	Sig. (2-seitig)	0,280	
	N	87	95

In der Tabelle 59 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktwert des Faktors „Bagatellisierung und Verleugnung“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 34 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = -0,117$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Mikro-RNA 16:

Tabelle 60: Korrelationen nach Spearman zwischen den Faktoren Bagatellisierung und Verleugnung des Childhood Trauma Questionnaire und der mikro-RNA 16 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (Bagatellisierung)	mikro-RNA 16 (Kontrolle)
CTQ (Bagatellisierung)	Korrelationskoeffizient	1	-0,003
	Sig. (2-seitig)		0,980
	N	87	87
Mikro-RNA 16 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	-0,003	1
	Sig. (2-seitig)	0,980	
	N	87	95

In der Tabelle 60 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktewert des Faktors „Bagatellisierung und Verleugnung“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 16 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = -0,003$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Mikro-RNA 134:

Tabelle 61: Korrelationen nach Spearman zwischen den Faktoren Bagatellisierung und Verleugnung des Childhood Trauma Questionnaire und der mikro-RNA 134 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (Bagatellisierung)	mikro-RNA 134 (Kontrolle)
CTQ (Bagatellisierung)	Korrelationskoeffizient	1	-0,116
	Sig. (2-seitig)		0,286
	N	87	87
Mikro-RNA 134 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	-0,116	1
	Sig. (2-seitig)	0,286	
	N	87	95

In der Tabelle 61 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktewert des Faktors „Bagatellisierung und Verleugnung“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 134 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = -0,116$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Mikro-RNA 132:

Tabelle 62: Korrelationen nach Spearman zwischen den Faktoren Bagatellisierung und Verleugnung des Childhood Trauma Questionnaire und der mikro-RNA 132 Expression der Kontrollgruppe

		CTQ (Bagatellisierung)	mikro-RNA 132 (Kontrolle)
CTQ (Bagatellisierung)	Korrelationskoeffizient	1	0,087
	Sig. (2-seitig)		0,422
	N	87	87
Mikro-RNA 132 (Kontrolle)	Korrelationskoeffizient	0,087	1
	Sig. (2-seitig)	0,422	
	N	87	95

In der Tabelle 62 wird die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen dem Punktewert des Faktors „Bagatellisierung und Verleugnung“ des CTQ der gesunden Probanden und der mikro-RNA 132 Expressionsrate ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient $r = 0,087$ liegt in einem Bereich, in dem zwischen den beiden getesteten Variablen kein Zusammenhang besteht.

Tabelle 63: Übersicht der Korrelationsanalysen zwischen den analysierten mikro-RNA Expressionsraten der Kontrollgruppe und der Summenwerte der verschiedenen Faktoren des CTQs

Faktor	mikro-RNA 34	mikro-RNA 16	mikro-RNA 134	mikro-RNA 132
Emotionale Vernachlässigung	r = -0,033 p = 0,763	r = 0,041 p = 0,709	r = 0,018 p = 0,866	r = 0,014 p = 0,899
Sexueller Missbrauch	r = -0,157 p = 0,147	r = -0,033 p = 0,763	r = 0,094 p = 0,387	r = -0,080 p = 0,459
Körperlicher Missbrauch und Vernachlässigung	r = 0,022 p = 0,838	r = 0,070 p = 0,522	r = -0,048 p = 0,657	r = -0,093 p = 0,391
Emotionaler Missbrauch	r = -0,140 p = 0,195	r = -0,107 p = 0,325	r = -0,063 p = 0,565	r = -0,236 p = 0,028
Bagatellisierung und Verleugnung	r = -0,117 p = 0,280	r = -0,003 p = 0,980	r = -0,116 p = 0,286	r = 0,087 p = 0,422

E) Diskussion

Die hier vorliegenden Untersuchungen hatten den Zweck, signifikante Unterschiede der RNA-Expressionsraten der mikro-RNAs 16, 34, 132 und 134 in mononukleären Blutzellen zwischen bipolar Erkrankten und gesunder Kontroll-Probanden zu eruieren. Des Weiteren galt es Korrelationen zwischen klinischen Parametern (wie z.B. positive Familienanamnese, Rauchverhalten, Alter und Geschlecht) und der vier mikro-RNA Expressionsraten, sowie Korrelationen zwischen den mikro-RNA Konzentrationen und der Psychopathologie, die mit Hilfe verschiedener Rating Skalen (BDI, HDRS, MADRS und YMRS) erhoben wurde, zu detektieren. Die Studiendauer betrug vier Wochen.

Außerdem wurde eine mögliche Beziehung zwischen traumatischen Kindheitserlebnissen, die mittels des Childhood Trauma Questionaires (CTQ) erfasst wurden und der mikro-RNA Expressionstärke in der Stichprobe der gesunden Kontrollpersonen untersucht.

Insgesamt stand für die Analysen eine Stichprobe von 66 Patienten und 95 gesunden Kontrollprobanden zur Verfügung.

Die Ergebnisse der durchgeführten Analysen sollen nun im Folgenden diskutiert werden.

I) Klinischer Verlauf

Es werden im Folgenden die Ergebnisse der klinischen Ratings, erhoben mit den Skalen BDI, HDRS, MADRS und YMRS zu Studienbeginn sowie deren Veränderungen im Verlauf der Untersuchung besprochen. Vor Studienbeginn fand eine sogenannte Auswaschphase von zwei Wochen statt mit anschließender naturalistischer Weiterbehandlung.

1) Das Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Zum Zeitpunkt der Visite bei Aufnahme in die Klinik (V0) füllten unsere Patienten das Beck Depression Inventar, ein Fragebogen der die Schwere einer Depression bestimmt, mittels Multiple Choice eigenständig aus. Dieser Fragebogen ist ein Selbstbeurteilungsbogen, jeder Patient vergibt Punkte, je nachdem wie ausgeprägt ein Symptom auf ihn zutrifft. Somit ist der Punktwert von subjektiven Aussagen des Patienten stark abhängig. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme erzielten die 61 stationären Patienten einen Punktescore von 30,3 +/- 10,8 Punkten. Von einer milden bis mäßigen Ausprägung der Symptome spricht man von Werten zwischen 11 bis 17 Punkten, als klinisch relevante Depression werden Werte ab 18 gewertet (Hautzinger et al. 1995). Nach zwei Wochen (V1) erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktezahl von 27,9 +/- 7,2 Punkten. Zum Zeitpunkt der 3. Visite (V2) nach vier Wochen erzielten sie im Mittel eine Punktezahl von 28,0 +/- 7,7 Punkte. Bei allen drei Visiten lässt sich erkennen, dass der im Mittel erreichte Punktescore deutlich über dem Punktwert von 18 liegt, was bedeuten würde, dass unsere Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, sowie auch bei den zwei folgenden Visiten an einer Depression litten. Alle Punktwerte zum Zeitpunkt der drei Visiten stagnierten, es trat in den vier Wochen keine wesentliche Besserung der Schwere der Depression auf. Bei allen in unsere Studie eingeschlossenen Patienten fand vor Studienbeginn eine Auswaschphase von zwei Wochen statt, schließlich folgte eine naturalistische Weiterbehandlung.

In die Studie eingeschlossen wurden nur Patienten in der euthymen Phase, d.h. alle verwendeten Skalen sollten die Einschlusskriterien der Symptommfreiheit widerspiegeln. Fraglich ist nun jedoch die Diskrepanz zwischen den Punktwerten des BDIs und der anderen verwendeten Skalen, dem HDRS und dem MADRS (siehe nachfolgende Punkte 2 und 3), die auch die Schwere der depressiven Symptomatik wiedergeben. Ursache könnte sein, dass die Patienten sich subjektiv kränker fühlten und dies im Selbstbeurteilungsbogen des BDIs auch zum Ausdruck bringen, als es objektiv bei den Fremdbeurteilungsbögen (HDRS und MADRS) durch den behandelnden Arzt der Fall war. Hier sprechen wir also über eine mögliche gestörte Selbstwahrnehmung der Patienten, was bei psychisch Erkrankten gehäuft zutrifft (Roberts et al. 1991). Der BDI an sich ist ein gutes Screening-Instrument mit guter Sensitivität, allerdings ist er angesichts unzureichender Spezifität mit bis zu 27% falsch-positiven Beurteilungen nicht zur endgültigen Diagnostik geeignet (Roberts et al. 1991). Auch ist erwähnenswert, dass depressive Symptome wie Hypersomnie, Agitation, emotionale Retardierung und Appetitzunahme vom BDI nicht erfasst werden, so dass die depressive Selbstbeschreibung bei bipolar affektiven Störungen verzerrt sein könnte (Hautzinger et al. 2002).

2) Punktwerte der Hamilton Depressions-Rating-Skala (HDRS)

Des Weiteren wurde mit den Patienten sowohl bei stationärer Aufnahme (V0), als auch nach zwei bzw. vier Wochen ein strukturiertes Patienteninterview geführt, indem der Schweregrad der Erkrankung mittels weiterer Beurteilungsskalen von den behandelnden Ärzten erhoben wurde. Mit Hilfe des Hamilton-Scores wurden die Patienten auf das Zu- bzw. nicht-Zutreffen depressiver Symptomatik beurteilt. Hier erzielten die Patienten bei Visite 0 im Mittel 6,6 +/- 5,8 Punkte. Bei V1 nach zwei Wochen 4,3 +/- 4,6 Punkte und nach vier Wochen 6,1 +/- 6,5 Punkte. Alle diese Punktwerte liegen unter der Grenze, von der man von einer leichten Depression sprechen würde und spiegeln somit unser Einschlusskriterium der Symptommfreiheit wieder. Eine Veränderung der Punktwerte konnte nur von Visite 0 zur Visite 1 nach zwei Wochen verzeichnet werden, hier sanken die Punkte um ca. den Wert zwei ab. Jedoch erst eine Veränderung von vier bis sechs Punkten im Vergleich zum Ausgangswert wird als klinisch relevant angesehen (CIPS 2005).

Ein schon seit den 60er Jahren vorgebrachter wesentlicher Kritikpunkt an der Hamilton-Skala ist, dass sich Veränderungen in der HDRS-Skala durch sedierende trizyklische Antidepressiva überproportional auswirken. Denn gleich drei Items gehen auf das Schlafverhalten ein, so dass sedierende Medikamente im Vergleich zu aktivierenden Antidepressiva größere Score-Veränderungen und somit einen vermeintlich besseren klinischen Erfolg bewirken (Stieglitz 2000). Zwar fand zu Beginn unserer Studie eine Auswaschphase von zwei Wochen statt, jedoch muss man wissen, dass die Wirkung der verschiedenen Substanzklassen der Antidepressiva von 10 Tagen bis zu einem halben Jahr nach Einnahmestopp noch anhalten kann (Vieta et al. 2002).

Weiterhin ist zu bemängeln, dass neben Gewichts- und Libidoverlust drei weitere Items somatische Symptome abfragen. Kognitive oder psychosomatische Symptome werden hingegen unzureichend berücksichtigt. Somit können gleiche Punktwerte bei klinisch sehr unterschiedlichen Syndromen resultieren (Stieglitz 2001; Demyttenaere et al. 2003).

3) Montgomery-Asberg-Depressions-Rating-Skala (MADRS)

Bei der MADRS-Skala, welche auch zu den Fremdbeurteilungsskalen gehört wurden bei der Visite zur stationären Aufnahme (V0) 7,1 +/- 7,9 Punkte, bei V1 nach zwei Wochen 5,1 +/- 5,1 Punkte und bei V2 nach vier Wochen 6,1 +/- 7,7 Punkte im Mittel erreicht. Auch alle diese Werte liegen unter der Grenze, von der man von einer leichten Depression spricht. Nach zwei Wochen nahmen die Punktwerte um etwa zwei ab, stiegen jedoch in den folgenden zwei Wochen wieder auf fast die Ursprungszahl an. Dies könnte eventuell an der fluktuierenden Patientenzahl liegen, die sich im Laufe der Studie reduzierte. Auch ist nicht eindeutig zu eruieren, ob die Patienteninterviews zur immer gleichen Tageszeit durchgeführt wurden. Dies ist sehr wichtig, um beim MADRS vergleichbare Ergebnisse zu erzielen (Schmidtke et al. 1988).

4) Young-Mania-Rating-Skala (YMARS)

Außerdem wurde die Young-Mania-Rating-Skala zur Beurteilung einer aktuellen manischen Episode der Patienten hinzugezogen. Hier werden 11 Items bewertet, bezogen auf die jeweils vergangene Woche. 20 Punkte oder mehr gelten als Hinweis auf eine Manie (Hautzinger et al. 2002). Hier erreichten 66 Patienten zum Aufnahmezeitpunkt (V0) im Durchschnitt 2,1 +/- 2,4 Punkte. Nach zwei Wochen erzielten die Teilnehmer im Mittel 2,0 +/- 4,0 Punkte. Bei der dritten Visite nach vier Wochen erreichten die Patienten einen Mittelwert von 2,3 +/- 3,7 Punkten. All diese Punktwerte blieben über die Visiten nahezu unverändert und schließen eine akute Manie der Patienten aus, was letzt endlich genau in die Einschlusskriterien fällt.

I) Expressionsanalyse der mikro-RNAs 16, 32, 132 und 134 in mononukleären Blutzellen bipolarer Patienten und gesunder Kontrollpersonen

Die mikro-RNA Expressionsraten der mikro-RNAs 16, 34, 132 und 134 wurden von 66 an einer bipolaren Störung erkrankten Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme mit der von 95 gesunden Kontrollprobanden verglichen.

1) Mikro-RNA 16

Für die mikro-RNA 16 konnte ein signifikanter Unterschied ($p = < 0,01$) in den Expressionsraten der Erkrankten im Vergleich zu den Kontrollen gefunden werden.

Die Expressionsrate der mikro-RNA 16 ist im Mittel bei den Patienten um 139% höher als bei den gesunden Kontrollpersonen. Einen ähnlichen Befund berichten auch Bai et al. (2012) im Tierversuch. Sie analysierten die Expressionsraten der mikro-RNA 16 bei Ratten mit depressivem Verhalten und gesunden Ratten. Hierzu lösten sie bei den Ratten durch mütterliche Vernachlässigung und chronisch unvorhersehbaren Stress ein Depressions-ähnliches Verhalten aus. Schließlich wurde die Expressionsstärke der mikro-RNA 16 im Hippocampus der Ratten mittels PCR analysiert. Jene Ratten, die der mütterlichen Vernachlässigung ausgesetzt waren hatten eine signifikant höhere mikro-RNA 16 Expressionsrate als jene, die dieser Belastung nicht ausgesetzt waren (Bai et al. 2012). Dieser Befund lässt somit vermuten, dass mütterliche Vernachlässigung nicht nur zu depressivem Verhalten führt, sondern auch zu Veränderungen der Genexpressionsstärke im Gehirn. Zu 100% lässt sich diese Studie jedoch nicht mit der hier vorliegenden Arbeit vergleichen, auch unsere Analysen zeigen zwar eine signifikant erhöhte mikro-RNA 16 Expression bei den Patienten, jedoch litten jene nicht an einer Depression sondern an einer bipolaren Störung. Des Weiteren fand auch keine Differenzierung bei den Erkrankten statt, welche Umwelteinflüsse der psychischen Störung zu Grunde liegen könnten. Ein anderer wichtiger Unterschied ist das unterschiedliche Gewebe aus dem die mikro-RNA isoliert wurde, bei Bai et al. (2012) war es der Hippocampus der zu den Analysen herangezogen wurde, in der vorliegenden Arbeit wurde die mikro-RNA aus mononukleären Blutzellen isoliert. Andere Studien zu den Expressionsraten der mikro-RNA 16 zeigen sich hingegen widersprüchlich im Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen. In einer postmortem Studie untersuchten Perkins et al. (2007) die Expressionsraten von 264 verschiedener mikro-RNAs im präfrontalen Kortex, darunter auch die mikro-RNA 16. Es zeigte sich bei den Analysen, dass in 15 von 21 Fällen die an einer Schizophrenie Erkrankten einen signifikant erniedrigten Expressionsspiegel der mikro-RNA 16 aufwiesen als dies bei Gesunden der Fall war (Perkins et al. 2007). Ein Punkt dem hier Beachtung geschenkt werden sollte ist, dass die Fallzahl von 21 Patienten in dieser Studie sehr gering ist um signifikante Aussagen diesbezüglich zu treffen. Außerdem handelte es sich bei dieser Studie um postmortem Untersuchungen, bei denen keinerlei Angaben zur medikamentösen Vorbehandlung vorhanden waren. Dass diese Vorkenntnisse entscheidend sein können zeigt die Studie von Zhou et al. (2009). Diese Gruppe fanden Veränderungen der mikro-RNA-Expressionsstärke der mikro-RNAs 128, 24,30,34,221 und 144 im Hippocampus nach chronischer Behandlung mit Stimmungsstabilisatoren wie Lithium und Valproat. Die Behandlung mit Lithium oder Valproat senkte die mikro-RNA 34 Expressionsrate, was wiederum zu einer Erhöhung des Glutamat Rezeptors 7 führte. Aus diesen Daten lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass die mikro-RNA 34 Expressionsrate den Glutamat-Rezeptor 7 Spiegel regelt und dass beide somit durch Stimmungs-

stabilisatoren beeinflusst werden (Zhou et al. 2009). Bei den in unsere Studie eingeschlossenen Patienten fand eine Auswaschphase der Medikamente von zwei Wochen statt, bei der Studie von Perkins ist es nicht ersichtlich, ob, welche und wie lange die Patienten Medikamente erhielten, daher ist der Vergleich nur beschränkt beurteilbar. Da es sich bei dieser Studie um Patienten mit einer Schizophrenie handelte, ist ein anderer wichtiger zu diskutierender Punkt, ob sich die Erkrankungen insoweit gleichen, dass Parallelen zwischen ihnen gewogen werden kann. Zur Ähnlichkeit der Schizophrenie und der bipolaren Störung gibt es zwei verschiedene Hypothesen, einmal die Kontinuum Hypothese der Schizophrenie. Diese besagt, dass es eine klinische Überlappung der Syndrome von schizophrenen und affektiven Erkrankungen gibt und beide auf eine einheitliche Grunderkrankung zurückgehen könnten. Auch das Fehlen einer bimodalen Verteilung im Symptombild sowie überlappende Familienbefunde sprechen für die sog. Kontinuumhypothese. Dieser Begriff des Kontinuummodells der Psychosen wurde schon von Crow 1986 aufgegriffen (Lichtenmann et al. 1992). Im Gegensatz dazu steht Kraepelins Konzept der Dichotomie. Kriterium für diese Dichotomie war der unterschiedliche Verlauf. Im Gegensatz zur Schizophrenie bilden sich die Symptome des manisch-depressiven Irreseins (affektive Störung) wieder zurück (Burgmair et al. 2006).

In einer Studie von Kuswanto et al. (2013) wurde der Schweregrad der Psychopathologie, das wirtschaftliche und soziale Interagieren von 49 gesunden Kontrollen mit 72 schizophrenen und 42 bipolar Erkrankten verglichen. Beide Gruppen, schizophrene und bipolare Patienten zeigten ähnliche Muster neurokognitiver Defizite in mehreren Domänen (verbales Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit). Es wurde jedoch kein signifikanter Unterschied in der neurokognitiven Funktion zwischen den beiden Patientengruppen gefunden. Dies lässt darauf schließen, dass beide Gruppen unter dem gleichen Grad der neurokognitiven Beeinträchtigung leiden. Diese Ergebnisse unterstützen somit die Kontinuum Hypothese (Kuswanto et al. 2013).

Vergleicht man hierzu außerdem auch die Pathologie der Neuroanatomie miteinander, gibt es zahlreiche Überschneidungen zwischen der Anatomie des Gehirns von bipolar Erkrankten und schizophrenen Patienten. So ist beispielsweise das Volumen der grauen Substanz bei Schizophrenen deutlich geringer, als bei Bipolar Erkrankten (Yuk et al. 2010). Auch in der Studien von Smalheiser et al. (2014) wurden die mikro-RNA Expressionsraten verschiedener psychiatrischer Erkrankungen, darunter die Schizophrenie, die bipolare Störung und die Depression miteinander verglichen. Bei all diesen Störungen wurden diskrete mikro-RNA Veränderungen beobachtet. Die Veränderungen in der Schizophrenie Gruppe ähnelten teilweise denen in der bipolaren Gruppe, beide unterschieden sich jedoch in der Expressionsrate von den depressiven Patienten (Smalheiser et al. 2014). All diese Studien lassen darauf schließen, dass die bipolare Störung und die Schizophrenie sich in vielen Punkten ähneln, jedoch beide eigenständige Krankheitsbilder mit Unterschieden bleiben.

2) Mikro-RNA 34

Die Expressionsrate der mikro-RNA 34 weist ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$) zwischen den Patienten und den Kontrollen auf. Im Mittel war die Expressionsrate der bipolar Erkrankten um 113% höher als bei den gesunden Probanden. Auch Kim et al. (2010) analysierten die mikro-RNA Expressionsraten bei bipolar Erkrankten und zeigten bei 15 von 70 Patienten eine unterschiedlich hohe Expressionsrate der mikro-RNA 34 auf (Kim et al. 2010). Eine andere Studie beschäftigte sich mit akuten und chronischen Stresssituationen und deren Auswirkung auf die mikro-RNA 34 Expression. Hierzu untersuchten Haramati et al. (2011) die Expressionsstärke der mikro-RNA 34, in der Amygdala erwachsener Mäuse und konnten zeigen, dass akuter oder auch chronischer Stress zu einer Hochregulierung der Ex-

pressionsrate der mikro-RNA 34 führen kann (Haramati et al. 2011). Da die Entstehung der bipolaren Erkrankung nicht nur auf genetischen Faktoren sondern auch auf dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell beruht (Lambert et al. 2014) und dadurch wahrscheinlich auch epigenetische Faktoren eine Rolle spielen, kann man möglicherweise davon ausgehen, dass Stress zu erhöhten Spiegeln von mikro-RNA Expressionsraten führen könnte und diese wiederum eventuell psychiatrische Erkrankungen, wie auch die bipolare Störung auslösen könnten. Hierzu gibt es auch eine Analyse von Uchida et al. (2010), die Ratten untersuchten, die zwei Tage nach ihrer Geburt vom Muttertier getrennt wurden. Diese Tiere zeigten durch diese frühe Stresssituation verursacht eine größere Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achsen Aktivität. Außerdem stellte man fest, dass diese Ratten auch ein vermehrtes depressives Verhalten aufwiesen. Untersuchungen des medialen präfrontalen Kortexes dieser Ratten ergab eine erhöhte Expression der mikro-RNA 34 (Uchida et al. 2010).

Eine weitere Studie von Zhou et al. (2009) zeigte, dass sich die mikro-RNA Konzentrationen des Hippocampus, darunter die mikro-RNA 34, 128, 24, 30, 221 und 144 bei einer dauerhaften Behandlung mit den Mood-Stabilizern (-Lithium und Valproat-) verändern. Eine Behandlung senkt den mikro-RNA 34 Spiegel (Zhou et al. 2009). Diese Ergebnisse bekräftigen unsere Aussage, dass die mikro-RNA 34 Levels, der an einer bipolaren Störung erkrankten Patienten im Gegensatz zu den gesunden Kontrollen erhöht sind. Behandelt man die Patienten schließlich mit Stimmungsstabilisatoren wie Lithium oder Valproat, senkt sich der mikro-RNA 34 Spiegel wieder. Dies könnte nicht nur bedeuten, dass die an einer bipolaren Störung Erkrankten eine erhöhte Expressionsrate der mikro-RNA 34 aufweisen, sondern auch, dass eine regelrechte Medikation mit Stimmungsstabilisatoren diese Level wieder herunterregulieren und somit der mikro-RNA 34 Spiegel wieder dem der Gesunden gleicht.

3) Mikro-RNA 132

Bei der mikro-RNAs 132 konnte kein signifikanter Unterschied in den Expressionsraten zwischen Patienten und Kontrollen nachweisen werden. Li Yj et al. (2013) verglichen auch die mikro-RNA 132 Level im Blut gesunder Kontrollen mit Patienten die an einer Depression litten. Diese wiesen im Gegensatz zu Gesunden eine erhöhte Expressionsrate auf (Li Yj et al. 2013). Zwar zeigen unsere Ergebnisse die gleiche Tendenz auf, jedoch können wir dies nicht mit einem signifikanten Unterschied belegen. Dafür wäre eventuell ein größerer Stichprobenumfang von Nöten gewesen.

4) Mikro-RNA 134

Beim Vergleich der mikro-RNA 134 Expressionsstärke der Patienten zu den gesunden Kontrollen fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Eine Studie von Gardiner et al. (2011) verglich die mikro-RNA 134 Expressionsraten schizophrener Patienten mit denen gesunder Kontrollen in peripheren Blutzellen. Dabei zeigte sich, dass Erkrankten eine verminderte Expressionsrate im Gegensatz zu gesunder Kontrollen aufwiesen (Gardiner et al. 2011). Auch in einer Studie von Rong et al. (2011) wurden 21 Patienten mit einer manischen Episode bei Bipolar I Störungen untersucht und deren mikro-RNA 134 Spiegel im Blut gemessen. Man fand heraus, dass die Konzentration bei Patienten, die seit zwei bzw. vier Wochen keine Medikamente erhielten im Gegensatz zu der gesunden Kontrollgruppe erniedrigt war. Führte

man jedoch die Medikamentengabe wieder ein und auch stetig fort, stieg das mikro-RNA 134 Expressions- Level wieder an (Rong et al. 2011). Beide Studien lassen darauf schließen, dass sowohl die Schizophrenie als auch die bipolare Störung möglicherweise mit erniedrigten mikro-RNA 134 Konzentrationen assoziiert sind. Auch unsere Ergebnisse zeigen wieder Tendenzen in dieselbe Richtung, jedoch ist die mittlere Expressionsrate der mikro-RNA 134 der Gesunden nur um 32% größer als die der Erkrankten und somit kein signifikanter Unterschied messbar.

II) Psychopathologie, klinischen Variablen und mikro-RNA Expression

1) Zusammenhänge zwischen den klinischen Ratings und der mikro-RNA Expression in der Patientengruppe

Sowohl das Beck-Depressions Inventar (BDI) als auch die Hamilton Skala (HDRS), die Montgomery-Asberg Skala (MADRS) und die Young-Mania- Skala (YMRS-D) sind typische psychologische Testverfahren, die die Schwere der depressiven und der manischen Symptomatik im klinischen Bereich erfassen. Im folgendem soll deren Zusammenhang mit der mikro-RNA Expressionsstärke der mikro-RNAs 16, 34, 132 und 134 besprochen werden.

Zu Beginn der Studie fand ein Screening der Patienten mittels der klinischen Fremd- und Selbstbeurteilungs Fragebögen statt. Das Beck-Depressions-Inventar wurde von den Patienten selbst zu Beginn der Studie, nach zwei und nach vier Wochen ausgefüllt. Außerdem fand eine Beurteilung durch den betreuenden Arzt mittels Fremdbeurteilungsbögen (HDRS, MADRS und YMRS-D) am Tag der stationären Aufnahme, sowie nach zwei und vier Wochen statt.

Nach den vorliegenden Analysen zur Folge konnte zwischen den erreichten Punktwerten der verschiedenen Skalen zu Studienbeginn und den mikro-RNA Expressionsraten der mikro-RNAs 16, 34, 132 und 134 kein Zusammenhang gefunden werden. Vergleicht man nun die hier vorliegenden Ergebnisse mit der Studie von Li Yj et al. (2013), lassen sich doch kontroverse Aussagen finden. Auch in dieser Studie wurde versucht, zwischen einem Selbstbeurteilungsbogen, dem Self-Rating-Depression-Score und der mikro-RNA 132 Expressionsrate ein Zusammenhang zu explorieren. Durch geeignete Testverfahren konnte schließlich eine positive Korrelation zwischen den beiden Variablen gefunden werden. Li Yj et al. (2013) bestimmten ebenfalls die mikro-RNA Expressionen aus Blutzellen von Patienten und Kontrollpersonen und benutzten die Spearman-Korrelation zur Überprüfung möglicher Zusammenhänge zwischen der Self-Rating-Depressions Skala und der mikro-RNA 132 (Li Yj et al. 2013). Ein möglicher Unterschied bilden die verschieden verwendeten klinischen Rating Skalen. Zwar ist der Self-Rating Depression-Score wie auch der BDI eine Selbstbeurteilungsskala, jedoch stimmen die zu beantwortenden Fragen nicht zu 100% überein. Auch wurde die Studie an Patienten aus China durchgeführt die natürlich ethnisch zu unseren Patienten unterschiedlich sind.

Ein anderer zu diskutierender Punkt sind die klinischen Rating Skalen per se., Diese psychologischen Testverfahren sind zwar standardisierte Untersuchungsverfahren und entsprechen testtheoretischen Gütekriterien, wie der Objektivität, Reliabilität, Validität usw., jedoch sind sie auf Grund der Individualität jedes Menschen begrenzt.

Selbstbeurteilungsskalen wie der BDI haben zwar den Vorteil, dass sie für den Untersucher sehr ökonomisch sind und untersucherbedingte Verzerrungen ausschalten, jedoch fallen bewusste oder unbewusste Verfälschungstendenzen des Patienten stärker ins Gewicht. Zu diesen Verfälschungsmöglichkeiten gehören Aggravierungs- oder Dissimulationstendenzen, sowie die soziale Erwünschtheit. Fremdbeurteilungsskalen wie der HDRS, der MADRS und die YMRS-D führen zwar einerseits zur Verringerung dieser Fehleinschätzungen durch die gestörte Selbstwahrnehmung der Patienten, andererseits bürgen sie die Gefahr beurteilungsbedingter Verzerrungen die jedoch nicht nur durch die Beurteilung durch den Experten versucht wird minimal zu halten (Deister et al. 2013), sondern auch durch die speziellen Anforderungen von Ratertrainings. Diese speziellen Anforderungen sind, konzeptuelles

Verständnis der Skala, klinische Erfahrungen, allgemeine Kenntnisse der Interviewführung und der Anwendung von Ratingskalen, sowie skalenspezifische Expertise (Stieglitz 2008).

2) Zusammenhänge zwischen dem Alter sowie dem Geschlecht der Patienten und deren mikro-RNA Expression

Im Folgenden sollen die Zusammenhänge zwischen dem Alter und dem Geschlecht der Patienten mit den mikro-RNA Expressionsstärken der mikro-RNAs 16, 34, 132 und 134 besprochen werden.

Von 66 stationären Patienten waren 36 (54,5%) weiblich und 30 (45,4%) männlich. Der Altersdurchschnitt betrug 45,2 Jahre +/- 12,0 Jahre. Zwischen den Expressionsstärken der untersuchten mikro-RNAs konnte zwischen Frauen und Männern kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Auch fand sich keine Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und deren mikro-RNA Expressionsraten.

In der Regel beginnt die erste Episode einer bipolaren Störung mit Anfang zwanzig. Männer sowie Frauen haben ein vergleichbares Risiko, an einer bipolaren Störung zu erkranken (Fava et al. 2010). Jedoch gibt es sowohl Unterschiede in der Schwere der Symptomausprägung in den verschiedenen Altersgruppen sowie auch unter den Geschlechtern. Javaid et al. (2011) analysierten dazu die unterschiedlichen klinischen Merkmale in verschiedenen Altersgruppen mittels einer multivariaten logistischen Regression und fanden eine große Überlappung einer frühen Krankheitsmanifestation der bipolaren Störung und der Schwere der klinischen Symptomatik (Javaid et al. 2011). Auch Nivoli et al. (2014) zeigte mittels einer Kohortenstudie, dass Patienten über 65 Jahren vermehrte depressive Episoden aufweisen, als es Erkrankte unter 65 Jahren tun (Nivoli et al. 2014). Diese Studien zur Detektion der Zusammenhänge zwischen Alter und Ausprägung der klinischen Symptomatik bei bipolaren Störungen beruhen alle auf dem Vergleich der klinischen Symptomatik mit dem Alter des Patientenkollektivs. Eine zu unserer Analyse vergleichbare Studie, die die mikro-RNA Expressionsraten der Patienten mit dem Alter der Patienten vergleicht und mögliche Schlüsse zur Schwere der Erkrankung, der Höhe der mikro-RNA Expressionsraten und dem Alter der Patienten zieht, konnte nicht gefunden werden. In der hier durchgeführten Studie konnte keine bis nur eine sehr geringe Korrelation zwischen der mikro-RNA-Expressionsrate und dem Alter der Patienten gefunden werden. Diese Erkenntnis könnte möglicherweise die Schlussfolgerung zulassen, dass das Alter unabhängig von der mikro-RNA-Expressionsstärke ist und man somit auch keine Schlüsse daraus ziehen kann, ob Patienten mit einem bestimmten Alter eine höhere mikro-RNA Expressionsrate aufweisen und damit schwerer erkrankt sind als andere.

Auch zeigte sich in unseren Analysen, dass das Geschlecht der an einer bipolaren Störung Erkrankten unabhängig von den mikro-RNA-Expressionsstärken ist, obwohl doch einige Studien zeigen, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede der Symptome zwischen weiblichen und männlichen Patienten gibt. Suwalska und Lojko (2014) zeigten in ihren Ergebnissen, dass erkrankte Männer ein schlechteres Gedächtnis haben als Frauen, die an einer bipolaren Störung leiden. Hierzu verglichen sie bipolar erkrankte Männer mit gesunden männlichen Probanden, sowie erkrankte Frauen mit gesunden weiblichen Kontrollpersonen. Männliche Patienten hatten signifikant schlechtere Ergebnisse im räumlichen Gedächtnis, Planung und in ihrer Wortflüssigkeit, als ihre gesunden Kontrahenten. Bei den Frauen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in diesen drei Bereichen, vor allem im räumlichen Gedächtnis unterschieden sich die erkrankten Frauen nicht wesentlich von gesunden Kontrollprobandinnen (Suwalska et al., 2014). Ein weiterer Unterschied zwischen bipolaren Frauen und Männern ist ihre Einsicht bezüglich ihrer Erkrankung. Hierzu nahmen 104 stationäre bipolar erkrankte Patienten an der Studie von Güclü et al. (2011) teil. Alle Patienten wurden mittels Fremdbeur-

teilungsbögen (YMRS, MADRS, PANSS, SUMD) zu drei verschiedenen Zeitpunkten beurteilt. Einmal während einer akuten manischen Phase, einmal in Remission und das dritte Mal am Tag ihrer Entlassung aus der Klinik. Zu allen drei Zeitpunkten zeigte sich, dass Frauen im Vergleich zu Männern eine signifikant geringere Einsicht gegenüber ihrer Erkrankung zeigten (Güclü et al. ,2011). Diese Ergebnisse zeigen, dass sich bipolar erkrankte Frauen und Männer in der Ausprägung verschiedener Symptome unterscheiden, jedoch konnte keine Studie gefunden werden, die die Expressionsstärken der Männer mit den Frauen oder die Schwere der Symptomausprägung mit den mikro-RNA Expressionsraten vergleicht.

3) Zusammenhänge zwischen dem Rauchverhalten sowie der Familienanamnese und der mikro-RNA Expression in der Patientengruppe

Im Folgenden soll der Zusammenhang zwischen dem Rauchverhalten der Patienten, sowie deren Familienanamnese und den verschiedenen mikro-RNA Expressionsraten 16, 34, 132 und 134 diskutiert werden.

Es konnte keine Korrelation, sowie kein signifikanter Unterschied zwischen dem Rauchen oder Nichtrauchen der Patienten und deren mikro-RNA Expressionsraten gefunden werden. Auch zeigte sich zwischen den Patienten mit positiver Familienanamnese und denen mit negativer Familienanamnese bezüglich der mikro-RNAs 16, 34, 132 und 134 kein signifikanter Unterschied.

In einer Studie von Chari et al. (2007) wurde die Wirkung des aktiven Rauchens untersucht. Dazu wurde die Genexpression bei Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nichtrauchern analysiert. Es wurden reversible, wie auch irreversible Veränderungen der Genexpression nach Aufgabe des Rauchens identifiziert. Die erhöhte Expression des „Trefol Factor 3“ (TFF3), des „Calcium Binding Tyrosine-(Y)- Phosphorylation regulated Gen“ (CABYR) und der „Ectonucleoside Triphosphate Diphosphohydrolase 8“ (ENTPD8) waren nach Rauchentwöhnung reversibel. Hingegen blieb die Expression der „Glycogen Synthase Kinase 3 Beta“ (GSK3B) und der „Cyclooxygenase 2“ (COX2) irreversibel verringert (Chari et al. 2007). Diese Aussage zeigt, dass Rauchen prinzipiell DNA bzw. Gene beeinflussen kann. Unsere Studienergebnisse, in denen kein bis nur ein sehr geringer Zusammenhang zwischen dem Rauchen und den Expressionsstärken der mikro-RNAs 16, 34, 132 und 134 gefunden wurde sind auch widersprüchlich zu den Ergebnissen der Studie von Takahashi et al. (2013). Sie verglichen die mikro-RNA Profile von 11 Rauchern mit 7 Nichtrauchern in Blutzellen und fanden dabei bei Rauchern eine erhöhte Expression an mikro-RNAs als bei Nichtrauchern. Insgesamt waren 43 verschiedene mikro-RNAs bei Rauchern erhöht. Auch setzte man Ex-Rauchern einer akuten Rauchexposition aus, hier veränderten sich die mikro-RNA Expressionsraten jedoch nicht weiter. Des Weiteren zeigten Takashashi et al. (2013) auch, dass das Rauchen von nur einer Zigarette zu keiner wesentlichen Veränderung der mikro-RNA-Spiegel im Plasma führt, jedoch das wiederholte Zigarettenrauchen die mikro-RNA Profile wesentlich verändert (Takahashi et al. 2013). Ein möglicher Grund für diese abweichenden Ergebnisse könnte sein, dass in der Studie von Takahashi et al. (2013) andere mikro-RNA Profile mit eingeschlossen wurden als die von uns untersuchten. Welche genau das waren war leider nicht zu eruieren. Auch ist die Fallzahl in der Studie von Takashashi et al. (2013) von nur 11 Rauchern und 7 Nichtrauchern sehr gering. Die Studie von Lv et al. (2014) stützt jedoch wieder unsere Aussage. Auch sie konnten zwischen der mikro-RNA 221 Expressionsrate und dem klinischen Faktor Rauchen keinen signifikanten Zusammenhang finden (Lv et al. 2014). Jedoch untersuchten sie die mikro-RNA Expression in nicht-kleinzelligem Lungenkrebsgewebe und unsere Analysen erfolgten alle vom Blutplasma der Patienten aus. Auch schlossen wir die mikro-RNA 221 nicht in unsere Studie mit ein.

Die Entstehung der bipolaren Störung beruht auf einer multifaktoriellen Ätiopathogenese, bei der sowohl die Genetik als auch Umweltfaktoren eine Rolle spielen (Schumacher et al. 2004). Betrachtet man die Genetik sieht man, dass die bipolare Störung bis zu einem gewissen Grad erblich bedingt ist. Das Risiko an einer bipolaren Störung zu erkranken ist bei Angehörigen ersten Grades von bipolar Erkrankten siebenmal so hoch als bei Menschen mit negativer Familienanamnese (Bräuning et al. 2004). Unseren Analysen zur Detektion der Zusammenhänge und Unterschiede zwischen den mikro-RNA Expressionsraten der Patienten mit positiver Familienanamnese und derer mit negativen Familienanamnese konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen finden. Eine Ursache für dieses Ergebnis könnte sein, dass unsere zur Familienanamnese befragten Patienten nicht alle das Wissen über eine mögliche positive Familienanamnese besaßen und somit die Dunkelziffer der Patienten mit an einer bipolaren Störung erkrankten Angehörigen ersten Graden sehr hoch ist.

Ein anderer Ansatz könnte sein, dass die Wahrscheinlichkeit zu erkranken zwar bei positiver Familienanamnese erhöht ist, jedoch die analysierten mikro-RNAs nicht weitervererbt werden, sondern durch Umwelteinflüsse wie zum Beispiel frühkindlicher Stress verändert werden. Um diesen Ansatz nachzugehen wären Kohorten-Studien von Nöten, die die mikro-RNA-Profile von Personen die an einer frühkindlichen Stresssituation litten mit denen die solch einem Stress nicht ausgesetzt waren vergleichen. Auch von großem Interesse wären Familienstudien, die die mikro-RNA Expressionsraten verschiedener Generationen in einer Familie vergleicht. Sind die mikro-RNA Konzentrationen eines Familienmitglieds, das an einer Bipolaren Störung erkrankt ist genauso hoch bzw. gering wie die Konzentrationsrate bei dessen Nachwuchs. Des Weiteren wäre dann von Interesse, ob das Kind hätte es eine nahezu ähnlich starke mikro-RNA Expressionsrate, auch erkranken würde oder nicht. Solche Studien ließen sich leider aktuell nicht finden.

4) Zusammenhänge zwischen den Childhood Trauma Questionnaire Werten und der mikro-RNA Expression in der Kontrollgruppe

Das Risiko an einer psychischen Erkrankung zu leiden, ist das Resultat des Zusammenspiels zwischen einer genetischen Veranlagung und vielfältigen Umweltfaktoren wie z.B. Stress oder Traumata (K. Gapp et al. 2014). Sowohl tierexperimentellen, als auch humanen Studien versuchen dies zu belegen.

In Versuchen mit Mäusen wurde das Muttertier in unregelmäßigen Abständen von ihrem Wurf getrennt und Kältereizen oder Einschränkungen in der Beweglichkeit ausgesetzt. Der Stress übertrug sich auf den Nachwuchs. Die Jungtiere verloren ihre natürliche Scheu und begaben sich gehäuft in gefährliche Situationen. Auch der Stoffwechsel des Nachwuchses war beeinträchtigt; Insulin- und Glukosespiegel waren niedriger als bei Mäusen, deren Eltern keinen Stress erfahren hatten. Bei dieser Generation könnte man die Auswirkungen durch die häufige Trennung und die psychische Zerrüttung des Muttertiers erklären. Jedoch konnte auch in der 2. Generation die Stressfolgen nachgewiesen werden. Es konnte gezeigt werden, dass Stress der Mutter die mikro-RNA Profile der männlichen Nachkommen verändert. Isoliert man die Spermien dieser männlichen Nachkommen und injizierte man sie in eine Eizelle, ließen sich die Verhaltensstörungen dann auch auf Mäuse übertragen, deren Mütter niemals Stress ausgesetzt wurden (K. Gapp et al. 2014).

Es gibt zahlreiche Studien, die frühkindlichen Stress wie eine vor der Geburt stattgefundene Virusinfektion der Mutter, sowie Geburtskomplikation (Hypoxie des Kindes) mit dem gehäuftem Auftreten einer späteren Erkrankung an einer bipolaren Störung in Verbindung bringen (zur Übersicht siehe Schmitt et al. 2014). Auch andere Traumata in der Embryonal- wie auch Neugeborenenperiode sollen für eine spätere Manifestation psychischer Erkrankungen eine

Rolle spielen. Zum Beispiel der Mutter zugeführte Gewalt (Schläge) während der Schwangerschaft kann später zu psychischen Erkrankungen der Kinder führen (Radtko et al. 2011). Auch Beach et al. (2010) zeigten, dass negative Kindheitserlebnisse epigenetische Veränderungen bewirken. Dazu untersuchten sie die DNA-Methylierung in der Promotorregion des Serotonin-Transporter-Gens in 96 männlichen und 96 weiblichen Probanden. Dabei fanden sie heraus, dass Kindesmissbrauch anhaltende Wirkung auf die Methylierung hatte. Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen die in ihrer Kindheit missbraucht wurden fand man eine vermehrte Methylierung in der Promotorregion des Serotonin-Transporter-Gens (Beach et al. 2010).

Im Folgenden soll diskutiert werden, ob frühe traumatische Erlebnisse die mikro-RNA-Expressionsprofile verändern können. Dazu wurde der Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), ein Selbstbeurteilungsbogen der die Probanden zu Vorkommnissen in ihrer Kindheit, wie Gewalt und sexueller Missbrauch sowie zu ihrer Einschätzung bezüglich Familienzusammenhalt, Geborgenheit, Vernachlässigung aber auch Demütigung befragt, herangezogen. Da von den Patienten kein CTQ vorlag, bzw. bei Studieneinschluss erhoben wurde und eine Wiedereinbestellung der Patienten in die Klinik nicht mehr möglich war, konnte nur an 88 freiwilligen gesunden Probanden analysiert werden, ob ein Einfluss von Kindheits-Traumata auf die mikro-RNA Expression in mononukleären Blutzellen besteht. Alle 88 Probanden beantworteten dazu 28 Fragen aus den Bereichen „emotionale Vernachlässigung“, „sexueller Missbrauch“, „körperlicher Missbrauch und Vernachlässigung“, „emotionaler Missbrauch“ und „Bagatellisierung und Verleugnung“. Anschließend wurden bei den gesunden Probanden die mikro-RNA Expressionsraten 16, 34, 132 und 134 im Blut untersucht und mit den ermittelten Punktwerten des CTQ verglichen.

Unter allen freiwilligen Probanden die diesen Fragebogen ausfüllten gaben 7,4% an in ihrer Kindheit körperlich vernachlässigt oder misshandelt worden zu sein, 2,1% wurden sexuell missbraucht. Ganze 23,2% fühlten sich irgendwann einmal in ihrer Kindheit emotional vernachlässigt. Emotional missbraucht durch Demütigung bzw. Beleidigung wurden 3,2% der Probanden.

Eine Korrelation zwischen der mikro-RNA Expressionstärke der mikro-RNA 16, 34, 132 und 134 und des ermittelten Punktwerten konnte für keinen der 5 Unterbereiche nachgewiesen werden.

In einer deutschen Studie von 2010 wurden 455 Personen mittels CTQ zu traumatischen Kindheitserlebnissen befragt. 1,6 % der Personen der Gesamtstichprobe berichteten über schweren emotionalen, 2,8 % über schweren körperlichen und weitere 1,9 % über schweren sexuellen Missbrauch in Kindheit und Jugend. 6,6 % der Befragten gaben Auskunft über schwere emotionale und 10,8 % über schwere körperliche Vernachlässigung in ihrer Kindheit und Jugend. Das weibliche Geschlecht war ein Prädiktor für schweren sexuellen Missbrauch. Zugehörigkeit zur Unterschicht und Mittelschicht prädizierten schweren körperlichen Missbrauch und Vernachlässigung. Höheres Lebensalter zum Zeitpunkt der Befragung prädizierte schwere körperliche Vernachlässigung. Alle Formen der Misshandlung waren signifikant miteinander korreliert ($p < 0,001$). Die in der aktuellen Befragung einer deutschen repräsentativen Bevölkerungsstichprobe retrospektiv berichteten Häufigkeiten und Korrelationen der verschiedenen Formen von Misshandlungen in der Kindheit und Jugend entsprechen den Daten einer bevölkerungsbasierten deutschen Studie aus dem Jahr 1995 und aktuellen US-amerikanischen Untersuchungen (Häuser et al., 2011).

Vergleicht man nun diese Prozentsätze mit denen der gesunden, von uns untersuchten Probanden fällt auf, dass die Prozentsätze in allen 5 Teilbereichen höher ausfallen, als die bei den 455 Personen ermittelte Rate. Bei dieser deutschen Studie ist leider nicht bekannt, ob psychisch Erkrankte von der Befragung ausgeschlossen wurden, oder ob die 455 Probanden zufällig aus der Bevölkerung ausgewählt wurden. Bei unseren befragten 88 Probanden war je-

doch das Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung ein Ausschlusskriterium um an der Studie teilzunehmen. Trotzdem fallen die einzelnen Prozentsätze im Vergleich sehr hoch aus.

Mögliche Ursache der hohen Werte könnte eventuell die stark subjektive Auslegung sein, denn in diesem Fragebogen ist nicht festgelegt ab wann man von emotionaler Vernachlässigung, Missbrauch oder Bagatellisierung spricht. Auch haben gerade Probanden ab 50 Jahren aufwärts gehäuft einen hohen Punktwert in den Bereichen emotionale Vernachlässigung und körperlicher Missbrauch erzielt, das könnte daran liegen, dass früher weniger auf eine emotionale Bindung zwischen Eltern und Kindern Wert gelegt wurde und Eltern ihre Kinder gehäuft mit Schlägen züchtigten.

Zahlreiche, oben aufgeführte Studien sprechen von einem Zusammenhang zwischen Kindheitstraumata und daraus resultierender Veränderung der Epigenetik. In der hier vorliegenden Analyse ließ sich keine Korrelation zwischen der mikro-RNA Expressionsstärke und Kindheits-Traumata finden. Dies würde demnach bedeuten, dass traumatische Kindheitserlebnisse der untersuchten Stichprobe keine Auswirkung auf die epigenetischen Mechanismen in Form einer mikro-RNA Dysregulation haben. Ursache der Diskrepanz zwischen diesen Ergebnissen und den Ergebnissen oben aufgeführter Studien könnte sein, dass sowohl der Stichprobenumfang zu gering war, als auch, dass das Augenmerk auf unterschiedlichen mikro-RNAs lag. Auch wäre eine Kohorten Studie, die die Probanden über einen längeren Zeitraum begleitet und in verschiedenen Lebensaltersabschnitten und nach erlebten Ereignissen oder Traumata die mikro-RNA Expressionsstärke analysiert interessant gewesen.

Trotzdem zeigen sich die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse als guter Ausgangspunkt für weitere Studien und können vielleicht später einmal für die Entwicklung neuer Therapieansätze beitragen.

III) Limitierende Faktoren

Trotz der interessanten Befunde der vorliegenden Arbeit müssen natürlich einige einschränkende Faktoren berücksichtigt werden, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Eine Limitation der hier vorliegenden Arbeit ist die Anzahl der rekrutierten Patienten, besonders im Bereich genetischer Untersuchungen ist diese als eher gering einzustufen. Auch wurde sie durch zahlreiche Dropouts bei jeder der drei Visiten noch weiter reduziert. Daher wäre eine größere Stichprobenanzahl erforderlich gewesen. Leider war es nicht möglich die Stichprobenzahl zu erhöhen, da die Studie retrospektiv geplant und durchgeführt wurde.

Ein anderer zu erwähnender limitierender Faktor ist, dass die Blutabnahme zur Bestimmung der Expressionsstärken der mikro-RNAs nur zur Baseline stattfand und es diesbezüglich keine weiteren mikro-RNA-Bestimmungen während des Behandlungsverlaufs gab um zu testen, ob sich die Expressionsstärken der untersuchten mikro-RNAs im Verlauf der stationären Behandlung verändern. Die Patienten wurden vor Beginn der Studie einer zwei wöchigen Auswaschphase unterzogen, hier hätte man vor Medikamentenabsetzung und zwei Wochen später die mikro-RNA Expressionsraten bestimmen können, um den Einfluss der Psychopharmaka auf die Epigenetik zu untersuchen und mit anderen Arbeiten, die sich mit dieser Thematik beschäftigen zu vergleichen.

Ein weiterer wichtiger zu diskutierender Punkt ist, in wie weit man vom Blut auf die Pathophysiologie des Gehirns schließen kann und ob somit Blutzellen Veränderungen auf neuronaler Ebene widerspiegeln können. In einer Studie von Tylee et al. (2013) wurden die Gen- und Proteinprofile des Gehirns mit peripheren Blutzellen verglichen. Dabei zeigte sich, dass z.B. der Grad der CpG-Methylierung zwischen Gehirn- und Blutzellen stark korreliert. Außerdem konnten Tylee et al. (2013) zeigen, dass 35% bis 80% der bekannten Transkripte sowohl im Gehirn als auch im peripheren Blut vorkommen. Dies gilt allerdings eher für Epigenome und Transkriptome, jedoch weniger für Proteome (Tylee et al. 2013). Auch in der Studie von Auta et al. (2013) wurde untersucht, ob Veränderungen der DNA Methylierung im Gehirn sich in peripheren Blutzellen widerspiegeln. Dazu wurden zwei Enzyme die zur DNA Methylierung beitragen, die DNA-Methyltransferase (DNMT1) und der Ten-Eleven-Translocator-1 (TET1) bei schizophrenen Patienten untersucht. Beide Enzyme waren sowohl im korto-limbischen System, als auch in peripheren Blutzellen erhöht (Auta et al. 2013). Dass ein derartiger Zusammenhang besteht zeigt auch die Studie von Stenz et al. (2014). Hierzu wurden die DNA – Methylierungsprofile in der Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Promotor Regionen in humanen Blutzellen, Muskel und verschiedenen Gehirn-Regionen verglichen. Dabei konnten signifikante Korrelationen zwischen den Methylierungsprofilen der verschiedenen untersuchten Regionen gefunden werden (Stenz et al. 2014). All diese Studien lassen vermuten, dass es zu einem erheblichen Teil möglich ist von Blutzellen auf die Pathophysiologie des Gehirns zu schließen.

F) Zusammenfassung

Die bipolare Störung gehört zu den Krankheitsbildern, bei denen das vorrangige Symptom die veränderte Stimmungslage ist und körperliche Symptome eher sekundär auftreten (Wunn, 2006). Diese affektive Störung ist charakterisiert durch den episodischen Verlauf depressiver, manischer, hypomanischer oder gemischter Episoden (Assion et al. 2006). Heute weiß man, dass die bipolare Störung eine komplexe Erkrankung ist, die nicht wie die klassischen Erbkrankheiten gemäß der Mendelschen Regeln dominant oder rezessiv vererbt wird (Forsthoff et al. 2005), sondern von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese im Sinne einer Beteiligung von genetischen, epigenetischen und umweltbedingten Faktoren ausgeht (Schumacher et al. 2004).

So geht das Vulnerabilitäts-Stress-Modell davon aus, dass jeder Mensch eine unterschiedliche Anfälligkeit besitzt, an einer psychischen Störung zu erkranken (Hautzinger et al. 2011). Solche Stressfaktoren sind zum Beispiel traumatische Kindheitserlebnisse (Lambert et al. 2014), oder frühkindlicher Stress in der Embryonal oder Neugeborenenperiode (Schmitt et al. 2014). Betrachtet man die Genetik so zeigen Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien, dass die bipolare Erkrankung bis zu einem gewissen Grad erblich veranlagt ist. Ist nur 1% der Bevölkerung an einer bipolaren Störung erkrankt, sind es im Mittel 7% der Angehörigen ersten Grades von bipolar Erkrankten (Craddock et al. 1995).

In den Mittelpunkt neuerer epigenetischer Studien rücken heute immer mehr Untersuchungen zur Expression und Funktion von mikro-RNAs. Mikro-RNAs sind kurze, hoch konservierte RNAs, die eine wichtige Rolle im komplexen Netzwerk der Genregulation, vor allem dem Vorgang des Gen-Silencing spielen. Durch Gen-Silencing können Gene aktiv abgeschaltet, bzw. fein reguliert werden (Filipowicz et al. 2005; Bartel 2004). Experimentelle Studien legen nahe, dass 20 bis 30% aller menschlichen Gene von mikro-RNAs mitgesteuert werden (Lewis et al. 2005; Yeom et al. 2006). Auch leisten mikro-RNAs einen wichtigen Beitrag bei Lern- und Gedächtnisvorgängen. Defekte im komplexen mikro-RNA System können somit zu neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen führen (Schratt 2013). Smalheiser et al. (2014) analysierten zum Beispiel die mikro-RNA Expressionsraten im präfrontalen Kortex von Depressiven, bipolar Erkrankten und der schizophrenen Patienten. Diskrete mikro-RNA Veränderungen fand man bei allen drei Erkrankungen, wobei sich die Veränderungen der bipolar Erkrankten und der Schizophrenen sehr ähnelten (Smalheiser et al. 2014).

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es die mikro-RNA Expressions-Profile der mikro-RNAs 16, 34, 132 und 134 in mononukleären Blutzellen bipolar Erkrankter im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zu untersuchen. Außerdem sollten Zusammenhänge zwischen den Expressionsraten und klinischen Faktoren sowie der Psychopathologie eruiert werden. Da es mittlerweile als annähernd gesichert gilt, dass traumatische Kindheitserlebnisse Auswirkungen auf molekulare epigenetische Mechanismen haben, wurde darüber hinaus eine mögliche Beziehung zwischen Kindheits-Traumata, erfasst mittels des Childhood Trauma Questionnaires (CTQ) und der mikro-RNA Expression der gesunden Probanden evaluiert.

In die Studie konnten 66 Patienten und 95 Kontrollprobanden eingeschlossen werden. Für die mikro-RNAs 16 und 34 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der Expressionsstärke zwischen Erkrankten und gesunden Kontrollen gefunden werden. Die Expressionsrate der mikro-RNA 16 war im Mittel bei den Patienten um 139% höher als bei den Gesunden und auch die mikro-RNA 34 Expressionsrate war bei den bipolar Erkrankten um 113% höher als bei den Kontrollen.

Bei den mikro-RNAs 132 und 134 konnte hingegen kein signifikanter Unterschied detektiert werden.

Im anschließenden Vergleich der mikro-RNA Expressionsraten der bipolaren Patienten mit den klinischen Faktoren Geschlecht, Alter, Rauchen und positiver Familienanamnese konnte keine bis nur eine sehr geringe Korrelation gefunden werden. Auch konnte kein Zusammen-

hang zwischen der mikro-RNA Expressionsstärke und der Psychopathologie heraus gearbeitet werden, die mittels der Selbstbeurteilungsskala Beck-Depressions Rating Skala, als auch mit Hilfe der Fremdbeurteilungsskalen Hamilton Depressions Rating Skala, Montgomery Asberg Depression Skala und Young Mania Rating Skala ermittelt wurden. Die ermittelten Ergebnisse zeigten keinen bis nur einen sehr geringen Zusammenhang mit den mikro-RNA Expressionsprofilen. Auch ließ sich zwischen dem Childhood Trauma Questionnaire, dessen Fragen auf traumatische Kindheitserlebnisse abzielen und den mikro-RNAs 16, 34, 132 und 134 der gesunden Probanden kein bis nur ein sehr geringer Zusammenhang herstellen. Da der CTQ von den in der Studie mit eingeschlossenen Patienten nicht vorlag, konnte diese Analyse nur von den gesunden Kontrollen durchgeführt werden.

Abschließend kann man feststellen, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit als ein Hinweis auf eine mögliche mikro-RNA-Dysregulation bei bipolaren Störungen zu verstehen sind. Zwar konnte keine Beziehung zwischen der Expression der mikro-RNA 16, 34, 132, 134 und klinischen Parametern sowie der Psychopathologie gezeigt werden, jedoch sind die signifikant erhöhten mikro-RNA Expressionsraten der mikro-RNA 16 und 34 bei bipolaren Patienten ein guter Ausgangspunkt für weitere in vivo- und in vitro-Studien um letztendlich zum besseren Verständnis der Pathophysiologie bipolarer Störungen und dadurch zur Entwicklung verbesserter Therapieansätze in der Zukunft beizutragen.

G) Quellen

I) Literaturverzeichnis

- Abdolmalekey (2014), "Horizons of Psychiatric Genetics and Epigenetics: Where Are We and Where Are We Heading?" Iran J Psychiatry Behav Sci 2014; 8(3) Seite: 1-10
- Aberg KA. Et al. (2014), "Methylome-wide association study of Schizophrenia: identifying blood biomarker signatures of environmental insults". JAMA Psychiatry. Doi 10.1001
- Angst J., Marneros A. (2001), "Bipolarity from ancient to modern times: Conception, birth and rebirth". J Affect Disord; 67: Seite: 3-19
- Angst J. (2007), „The bipolar spectrum“. British Journal of Psychiatry, 190:Seite: 189-191
- Assion H.J., Vollmoeller W.(1.Auflage 2006), „Handbuch Bipolare Störungen-Grundlagen-Diagnostik-Therapie“, Verlag W. Kohlhammer Stuttgart, Seite: 21-24, 44-50, 59-70
- Auta et al. (2013), „DNA-Methylation Gene Network Dysregulation in Peripheral Blood Lymphocytes of Schizophrenia Patients.“ Schizophr. Res. 150(1) Seite: 312-318
- Bae, Y.; Yang, T.; Zeng, H.-C.; Campeau, P. M.; Chen, Y.; Bertin, T.; Dawson, B. C.; Munivez, E.; Tao, J.; Lee, B. H. (12 April 2012), "mikro-RNA-34c regulates Notch signaling during bone development". Human Molecular Genetics
- Bai M. et al., (2012), „Abnormal hippocampal BDNF and mikro-RNA 16 expressions associated with depression-like behaviors induced by stress during early life.“ PLoS One, e46921, journal pone.0046921
- Baillarger J. (1854), "De la folie a double forme. Lecons faites a la Salpetriere dans le semestre d ete de 1854". Ann Med Psychol 6: Seite: 369-391
- Barrett T.B.; Hauger R.L.; Kennedy J.L., et al. (2003), "Evidence that a single nucleotide polymorphism in the promoter of the G protein receptor kinase 3 gene is associated with bipolar disorder". Mol psychiatry; 8: Seite: 546-557
- Bartel D.P.(2004), Mikro-RNAs: "genomics, biogenesis, mechanism, and function". In: Cell. 116, Seite: 281–297
- Baudry A. et al. (2010), "miR-16 targets the serotonin transporter: a new facet for adaptive responses to antidepressants". Science, Seite : 41-1537
- Beach SR., Brody GH., Todorov AA., Gunter TD., Philibert RA. (2010), "Methylation at SLC6A4 is linked to family history of child abuse: an examination of the Iowa Adoptee sample." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.153B(2) Seite:3-710
- Bearden CE. et al. (2007), "Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder". Biol. Psychiatry 62(1): Seite: 7-16
- Benes FM. Et al. (2007), "Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolar". Proc Natl Acad Sci USA 104(24), Seite: 10164-10169

- Berrettini W.H.(2001), "Molecular linkage studies of Bipolar disorders". *Bipolar Disord*;3: Seite: 276-283
- Berrios GE. (1988), "Melancholia and depression during the 19th century: A conceptual history". *Br J Psychiatry* ; 153: Seite: 298-304
- Bloomston M., Frankel W.L., Petrocca F., Volinia S., Alder H., Hagan J.P., Liu C.G., Bhatt D., Taccioli C., Croce CM. (2007), "Mikro-RNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis". *JAMA* 297 (17): Seite: 1901– 1908
- Bertelsen A., Harvald B., Hauge M.(1977), "A Danish twin study of manic-depressive disorders". *Br J Psychiatry*; Seite: 130- 330
- Bonci D., Coppola V., Musumeci M., Addario A., Giuffrida R., Memeo L., D'Urso L., Pagliuca A., Biffoni M., Labbaye C., Bartucci M., Muto G., Peschle C., De Maria R. (2008), "The miR-15a-miR-16-1 cluster controls prostate cancer by targeting multiple oncogenic activities". *Nat Med* 14 (11): Seite: 1271– 1277
- Bräuning P., Dietrich G.(2004), „Leben mit Bipolaren Störungen“. Trias Verlag, Seite:42-47
- Boulle F. et al. (2012), "Epigenetic regulation of the BDNF gene: implications for psychiatric disorders". *Mol psychiatry* 17(6), Seite: 584-596
- Brown R. et al. (2013), „Aripirazole alone or in combination for acute mania“. *Cochrane Database syst.*
- Brunnhuber S., Frauenknecht S., Lieb K. (2004) „Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie“. Urban und Fischer, 5. Auflage
- Bullrich F., Fujii H., Calin G., Mabuchi H., Negrini M., Pekarsky Y., Rassenti L., Alder H., Reed J.C., Keating M.J., Kipps T.J., Croce C., M. (2001), "Characterization of the 13q14 tumor suppressor locus in CLL: identification of ALT1, an alternative splice variant of the LEU2 gene". *Cancer Res* 61 (18): Seite: 6640– 6648
- Burgmair W et al. (2006), "Bd. VI Kraepelins in München". 1903-1914
- Caligaris-Cappio F., Hamblin T.J. (1999), "B-cell chronic lymphocytic leukemia: a bird of a different feather". *J Clin Oncol* 17 (1): Seite: 399– 408
- Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M., Bichi R., Zupo S., Noch E., Alder H., Rattan S., Keating M., Rai K., Rassenti L., Kipps T., Negrini M., Bullrich F., Croce C.M. (2002), "Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia". *Proc Natl Acad Sci USA* 99 (24): Seite: 15524–15529
- Calin G.A., Ferracin M., Cimmino A., Di Leva G., Shimizu M., Wojcik S.E., Iorio M.V., Visone R., Sever N.I., Fabbri M., Iuliano R, Palumbo T., Pichiorri F., Roldo C., Garzon R., Sevignani C., Rassenti L., Alder H., Volinia S., Liu C.G., Kipps T.J., Negrini M., Croce C.M. (2005), "A Mikro-RNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia". *N Engl J Med* 353 (17): Seite: 1793– 1801

Calin G.A., Sevignani C., Dumitru C.D., Hyslop T., Noch E., Yendamuri S., Shimizu M., Rattan S., Bullrich F., Negrini M., Croce C.M. (2004), "Human mikro-RNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers". *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (9): Seite: 2999– 3004

Cardno A.G., Marshall E.J., Coid P., et al. (1999), "Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series". *Arch Gen Psychiatry*;56: Seite: 162-168

Chan J.A., Krichevsky A.M., Kosik K.S. (2007), "Mikro-RNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells". *Cancer Res* 65 (14): Seite: 6029– 6033

Chari R. et al. (2007), "Rauchen verändert Gene – dauerhaft." *BioMed Central, Scinexx*

Chen H. et al. (2009), "Mikro-RNA expression changes in lymphoblastoid cell lines in response to lithium treatment". *The international journal of neuropsychopharmacology*

Cho W.C. (2010), "A Mikro-RNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia". *Expert Opin Ther Targets* 14 (10): Seite: 1005– 1008

Ciafrè S.A., Galardi S., Mangiola A., Ferracin M., Liu C.G., Sabatino G., Negrini M., Maira G., Croce C.M., Farace M.G. (2005), "Extensive modulation of a set of mikro-RNAs in primary glioblastoma". *Biochem Biophys Res Commun* 334 (4): Seite: 1351– 1358

Cimmino A., Calin G.A., Fabbri M., Iorio M.V., Ferracin M., Shimizu M., Wojcik S.E., Aqeilan R.I., Zupo S., Dono M., Rassenti L., Alder H., Volinia S., Liu C.G., Kipps T.J., Negrini M., Croce C.M. (2005), "miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2". *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (39): Seite: 13944– 13949

CIPS (2005), „Collegium Internationale Psychiatrie Salarum, HRSG.“ *Internationale Skalen für Psychiatrie*. Göttingen: Beltz-Test

Coll-Mulet L., Gil J. (2009). "Genetic alterations in chronic lymphocytic leukaemia.". *Clin Transl Oncol* 11 (4): Seite: 194– 198

Costa, F.F. (2008), "Non-coding RNAs, epigenetics and complexity". In: *Gene* Vol. 410, Iss. 1, Seite: 9–17

Craddock N., Khodel V., Van Eerdewegh P., et al. (1995), "Mathematical limits of multi-locus models: the genetic transmission of bipolar disorder". *Am J Hum Genet*;57: Seite: 690-702

Croce C.M. (2009), "Causes and consequences of mikro-RNA dysregulation in cancer". *Nat Rev Genet* 10 (10): Seite: 704–714

Czyk G. (2011), „Molekulare Psychiatrie, Stress im Mutterleib verändert DNA-Methylierung bei Kindern“, *Itranskript*, Nr: 7-8

Davies MN. Et al. (2012), „Functional annotation of the human brain methylome identifies tissue-specific epigenetic variation across brain and blood“. *Genome Biol* 13(6):R43

- Deister et al. (2013), „Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie.“ Thieme 5. Auflage, Seite: 51,52
- Delay C., Hebert S. (2011), “Mikro-RNAs and Alzheimer’s Disease Mouse Models”: Current Insights and Future Research Avenues, *International Journal of Alzheimer’s Disease*
- Delgado PL. (2000), “ Depression: the case for a monoamine deficiency.” *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl 6): Seite: 7–11
- Demyttenaere K et al. (2003), „ Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales”. *Psychother Psychosom*; 72, Seite: 6-70
- Döhner H., Stilgenbauer S. Benner A., Leupolt E., Krober A., Bullinger L., Dohner K., Bentz M., Lichter P. (2000), "Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia". *N Engl J Med* 343 (26): Seite: 1910–1916
- Dong J.T., Boyd J.C., Frierson H.F. Jr. (2001), "Loss of heterozygosity at 13q14 and 13q21 in high grade, high stage prostate cancer.". *Prostate* 49 (3): Seite: 166– 171
- Egger G. et al.(2004), “The term epigenetics defines all meiotically and mitotically heritable changes in gene expression that are not coded in the DNA sequence itself.“ *Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. Nature* 429, Seite: 457-463
- Ehrt U., Brieger P., Marneros A. (2003), “ Temperament und affektive Erkrankungen – geschichtliche Grundlagen einer aktuellen Diskussion“. *For*
- Ehsan et al. (2014), “The epigenome and postnatal environmental influences in psychotic disorders”. *Soc Psychiatry epidemiol* 49, Seite: 337-348
- Eis P.S., Tam W., Sun L., Chadburn A., Li Z, Gomez M.F., Lund E., Dahlberg J.E. (2004), "Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B-cell lymphoma". *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (10): Seite: 3627–3632
- Ernst C., Deleva V., Deng X et al. (2009), “ Alternative splicing, methylation state, and expression profile of tropomyosin-related kinase B in the frontal cortex of suicide completers”. *Arch Gen Psychiatry* 66: Seite: 22-32
- Fava, Maurizio et al.(2000), “Anxiety disorders in major depression”, *Comprehensive Psychiatry*, 41 (2), Seite: 97-102
- Filipowicz, W. et al. (2005), “ Post-transcriptional gene silencing by siRNAs and mikro-RNAs. In: *Curr. Opin. Struct.” Biol.* 15(3): Seite: 331-41
- Flashar H. (1966):“ Melancholie und Melancholiker“. Berlin: de Gruyter
- Forsthoff A., Grunze H. (2005), “Breites Spektrum möglicher Ursachen Bipolarer Störungen. Forschungsansätze und Hypothesen”. In: *Der Neurologe und Psychiater, Sonderheft 1/05*, Seite: 5-7
- Galea et al. (2008), “Financial and social circumstances and the incidence and course of PTSD in

- Mississippi during the first two years after Hurricane Katrina.” *Journal of Traumatic Stress*. 2008; 21(4)Seite: 357–368. (PubMed: 18720399)
- Gangaraju K., Lin H.(2009), “ Mikro-RNAs: key regulators of stem cells”. In: *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 10(2), Seite: 116–125
- Gapp K. et al. (2014), “ Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice.” *Nature Neuroscience* 17 Seite: 667-669
- Gardiner E. et al.(2011), “Imprinted DLK1-DIO3 region of 14q32 defines a schizophrenia-associated mikro-RNA signature in peripheral blood mononuclear cells “. *Molecular Psychiatry* 17,Seite: 827–840
- Gavin DP. Et al. (2009), “Dimethylates lysine 9 of histone 3 is elevated in schizophrenia and exhibits a divergent response to histone deacetylase inhibitors in lymphocyte cultures”. *J Psychiatry Neurosci* 34(3), Seite: 232-237
- Glenda M. MacQueen, Stephanie Campbell, Bruce S. McEwen, Kathryn Macdonald, Shigeko Amano (2003),” Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression“, *PNAS* 100 no. 3. Seite: 1387–1392.
- Glerup S. et al. (2014), “Sortilins in neurotrophic factor signalling.” *Handb. Exp. Pharmacol.* 220, Seite: 89-165
- Goodwin, F.K., Marneros A., (2005), “Bipolar disorders:mixed states, rapis cycling, and atypical forms”. Cambridge:University Press
- Goss AJ. et al. (2013), “Modafinil augmentation therapy in unipolar and dipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.” *J. Clin. Psychiatry*
- Guidotti a. et al. (2000), “decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase 67 expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study”. *Arch Gen psychiat* 57(11), Seite: 1061-1069
- Güclü O. et al. (2011), “The relationship between insight and clinical features in bipolar disorder.” *Turk Psikiyatri Derg.* 22(4) Seite: 8-230
- Hannon G.J., He L. (2004), “Mikro-RNAs: small RNAs with a big role in gene regulation”, In: *Nat. Rev. Genet.* 5(7), Seite: 522-53, 522-531
- Haeuser et al. (2011), “ Maltreatment in Childhood and Adolescence: Results From a Surrey of a Representative Sample of the German Population.” *Dtsch. Ärzteblatt* 108(17) Seite: 94-287
- Hajek et al. (2013), „Brain structural signature of familial predisposition for bipolar disorder: replicable evidence for involvement of the right inferior frontal gysus“. *Biol. Psychiatry* 15,73(2), Seite: 52-144
- Hasler G. et al. (2006), „ Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorder.“, *Biological Pschiatry*, 60, Seite: 93-105

- Hautzinger M., Meyer T. (2011), „Bipolar affektive Störungen“, Band 43, Hogrefe Verlag Göttingen, Bern, Wien, Paris, Oxford, Prag, Toronto, Cambridge, Amsterdam, Kopenhagen, Stockholm, Seite: 2, 22-24
- Hautzinger M., Meyer T. (2002), „ Diagnostik affektiver Störungen“, Göttingen: Hogrefe
- Hautzinger M., Bailer M., Worall H., Keller F. (1995) , „Beck-Depressions-Inventar (BDI)“. Testhandbuch. 2 Auflage.
- Haramati S. et al. (2011), „mikro-RNA as Repressors of Stress-Induced Anxiety: The Case of Amygdalar miR-34“, Journal of Neuroscience 31 (40)
- Hebert S., Sergeant N., Buee L. (2012), “Mikro-RNAs and the Regulation of Tau Metabolism”, International Journal of Alzheimer’s Disease
- Herrler A., Zakhartchenko V., Wolf E., Beier H.M. (2003), „Epigenetische Kontrolle der Genaktivität, Grundlagen der neuen Erkenntnisse zum Klonen“, Reproduktionsmedizin, Springer Verlag
- Holzappel B., Wickert L. (2007), „Die quantitative Real-Time-PCR (qRT-PCR)“. In: Biologie in unserer Zeit. Band 37, Nr. 2, Seite 120-126
- Horvath S. et al. (2012), „ Aging effects on DNA methylation modules in human brain and blood tissue“. Genome Biol 13(10):R97
- Howes OD. et al. (2013), „Schizophrenia: an intergrated sociodevelopmental-cognitive model“. Lancet. Doi:10.1016/S0140-6736(13)62036-X
- Iorio M.V., Visone R., Di Leva G., Donati V., Petrocca F., Casalini P., Taccioli C., Volinia S., Liu C.G., Alder H., Calin G.A., Ménard S, Croce C.M. (2007). "Mikro-RNA signatures in human ovarian cancer". Cancer Res 67 (8): Seite: 8699– 8707
- Jackson SW. (1986),”Melancholia and depression: From Hipocratic times to modern times”. New York :Yale University Press.
- Javaid N. et al. (2011), “Ethnicity and age at onset in bipolar spectrum disorders.” CNS Spectr. Seite: 34-127
- Jeltsch A. (2002), “Beyond Watson and Crick: DNA methylation and molecular enzymology of DNA methyltransferases”. In: ChemBioChem. Bd. 3, Nr. 4, Seite: 274–293
- Jenuwein T., Allis C.D. (2001), “Translating the Histone Code”, Science
- Ji Q., Hao X, Meng Y., Zhang M., Desano J. and Fan D. et al. (2008), “Restoration of tumor suppressor miR-34 inhibits human p53-mutant gastric cancer tumorspheres”. BMC Cancer; 8: Seite: 266
- Jiang HY. et al. (2013), “Meta-analysis confirms a functional polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter gene conferring risk of bipolar disorder in European populations”. Neurosci Lett.
- Judy JT. et al. (2013), “Converging Evidence for Epistasis between ANK3 and Potassium Channel Gene KCNQ2 in Bipolar Disorder”. Department of Psychiatry, Johns Hopkins School of Medicine Baltimore, MD, USA; Front Genet

Kamakaka RT., Biggins S. (2005), "Histone variants: deviants?". In: *Genes Dev.* 19, Nr. 3, Seite: 295–310.

Kawakami et al. (1990), "Effects of job stress on occurrence of major depression in Japanese industry: a case-control study nested in a cohort study." *Journal of Occupational Medicine.* 1990; 32(8) Seite:722–725. (PubMed: 2401929)

Kawashima H. et al. (2010), "Glucocorticoid attenuates brain-derived neurotrophic factor-dependent upregulation of glutamate receptors via the suppression of mikro-RNA-132 expression." *Neuroscience.*165(4): Seite : 11-1301

Kegel B. (4. Auflage 2011), „Epigenetik, wie Erfahrungen vererbt werden“, DuMont Buchverlag, Köln, Seite: 88

Kempton, M.J., Geddes, J.R.; Ettinger, U., Williams, S.C.R. & Grasby, P.M. (2008), "Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder". *Archives of General Psychiatry*, 65, Seite: 1017-1032

Kendler, K. S., Kessler, R. C., Walters, E. E., et al. (1995), "Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women". *American Journal of Psychiatry*, 152, Seite: 833-842

Khraiwesh B., Seumel M., Ossowski S., Weigel D., Reski R., Frank W.(2010), "Transcriptional control of gene expression by mikro-RNAs". *Cell* 140,111.122, *Laborwelt, Mikro-RNA-induzierte DNA-Methylierung- ein neues Regulaationsprinzip*, 11. Jahrgang, Nr: 1/2010, Seite. 4

Kim AH et al. (2010), „MicroRNA expression profiling in the prefrontal cortex of individuals affected with schizophrenia and bipolar disorders." *Schizophr Res.* 124(1-3); Seite: 91-183

Koenen KC. Et al. (2010), „FKBP5 polymorphism modify the effects of childhood trauma“. *Neuropsychopharmacology* 35(8), Seite: 1623-1624

Konfink D. et al. (2013), „Epigenetic dynamics in psychiatric disorders: environmental programming of neurodevelopmental processes“. *Neurosci Biobehav Rev.* 37(5), Seite: 831-845

Kraepelin E. (1899), *Psychiatrie* 6. Auflage Leipzig

Kuswanto CN et al. (2013), "Neurocognitive Functioning in Schizophrenia and Bipolar Disorder: Clarifying Concepts of Diagnostic Dichotomy vs. Continuum." *Front Psychiatry* 4:162

Kye- Seong K.(2009), "A study of mikro-RNAs in silico and vivo:emerging regulators of embryonic stem cells". In *FEBS J:* 276(8), Seite: 2140-2149

Lambert M. et al. (2014), "psychose de." ,AstraZeneca GmbH Wedel

Landgraf, P.; Rusu, M., Sheridan, R., Sewer, A., Iovino, N., Aravin, A., Pfeffer, S., Rice, A. et al. (2007), "A mammalian mikro-RNA expression atlas based on small RNA library sequencing.". *Cell* 129 (7): Seite: 1401–14

- Launay JM. et al. (2011) "Raphe-mediated signals control the hippocampal response to SRI antidepressants via miR-16". *Translational Psychiatry*
- Leboyer M. et al. (2008), "Schizophrenia aetiology: do gene-environment interactions hold the key?". *Schizophr. Res.* 102(1-3), Seite: 21-26
- Lee SH. Et al. (2013), "Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs". *Nat. Genet* 45(9), Seite: 984-994
- Leonard BE. (2000), "Evidence for a biochemical lesion in depression". *J Clin Psychiatry* 61 Suppl 6: Seite: 12-17
- Lewis B. P. et al. (2005), "Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are mikro-RNA targets". In: *Cell.* 120(1), Seite: 15–20
- Lichtenmann D et al. (1992), "Die familiäre Übertragung affektiver und schizophrener Erkrankungen und die Kontinuumhypothese psychiatrischer Störungen." *Biologische Psychiatrie* Seite: 521-524
- Lichtenstein P. et al. (2009), „Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families.“ *Lancet* 373(9659): Seite: 234-239
- Lim, L.P.; Glasner M.E., Yekta S., Burge C.B., Bartel D.P. (2003), "Vertebrate mikro-RNA genes". *Science* 299 (5612):Seite: 1540
- Li M. et al. (2014), "Allelic differences between Europeans and Chinese for CREB1 SNPs and their implications in gene expression regulation, hippocampal structure and function, and bipolar disorder susceptibility." *Mol Psychiatry.* 19(4). Seite: 61-452
- Li Yj et al. (2013), "Alterations of serum levels of BDNF-related mikro-RNA's in patients with depression". *Plos one*, VOL: 8 (5), p. e63648
- Li XB. et al. (2014), "Childhood trauma associates with clinical features of bipolar disorder in a sample of Chinese patients." *J. Affect Disord.* 168: Seite: 58-63
- Lopez JP. et al. (2014), "Regulatory role of mikro-RNA's in polyamine gene expression in the prefrontal cortex of depressed suicide completers." *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 17(1) Seite: 23-32
- Lu J., Getz G., Miska E.A., Alvarez-Saavedra E., Lamb J., Peck D., Sweet-Cordero A., Ebert B.L., Mak R.H., Ferrando A.A., Downing J.R., Jacks T., Horvitz H.R., Golub T.R. (2005), "Mikro-RNA expression profiles classify human cancers". *Nature* 435 (7043): Seite: 834–838
- Lv et al. (2014), „Expression of Mikro-RNA-221 in Non-small Cell Lung Cancer Tissues and Correlation with Prognosis.“ *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 17(3) Seite : 5-221
- Maier W. (2005), „Genetische Aspekte bipolarer Depression“. Vortrag auf dem "Wissenschaftlichen Symposium" der "Deutschen Gesellschaft für bipolar Störungen", Bonn

- Maier W., Schwab S., Rietschel M.(1998), „Genetik Affektiver Störungen“. In: Helmchen H., Henn F., Lauter H., Sartorius N., Hrsg. Psychiatrie der Gegenwart. Heidelberg: Springer .Seite: 373-407
- Manji HK., Lenox RH. (2000), “ The nature of bipolar disorder.” J Clin Psychiatry. ;61(Suppl. 13): Seite: 42–57
- Manji HK., Lenox RH. (2000) Signaling, “cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder.” Biol Psychiatry.;48: Seite: 518–530
- Maneros A. (1999), ”Handbuch der unipolaren und bipolaren Erkrankungen”. Stuttgart: Thieme
- Melas PA et al. (2012), „Epigenetic aberrations in leukocytes of patients with schizophrenia: association of global DNA methylation with antipsychotic drug treatment and disease onset“. FASEB J 26(6), Seite: 2712-2718
- Mendlewicz J., Rainer J.D. (1977), „Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness“. Nature; 268: Seite: 327-329
- Mentzos S.(2001), „Depression und Manie. Psychodynamik und Therapie affektiver Störungen“. Göttingen
- Merali Z., Du L., Hrdina P. et al. (2004), “Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region”. J Neurosci 24: Seite: 1478-1485
- Metzler M., Wilda M., Busch K., Viehmann S., Borkhardt A. (2004), "High expression of precursor mikro-RNA-155/BIC RNA in children with Burkitt's lymphoma". Genes Chromosomes Cancer 39 (2): Seite: 167–169
- Michael M.Z., O' Connor S.M., van Holst Pellekaan N.G., Young G.P., James R.J. (2003), "Reduced accumulation of specific mikro-RNAs in colorectal neoplasia". Mol Cancer Res 1 (12): Seite: 882–891
- Migliazza A., Bosch F., Komatsu H., Cayanis E., Martinotti S., Toniato E., Guccione E., Qu X., Chien M., Murty V.V., Gaidano G., Inghirami G., Zhang P., Fischer S., Kalachikov S.M., Russo J., Edelman I., Efstratiadis A, Dalla-Favera R. (2001). "Nucleotide sequence, transcription map, and mutation analysis of the 13q14 chromosomal region deleted in B-cell chronic lymphocytic leukemia.". Blood 97 (7): Seite: 2098– 2104
- Mill J. et al. (2008), “Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis”. Am J Hum Genet 82(3), Seite: 696-711
- Miller BH. et al. (2012), “Mikro-RNA-132 dysregulation in schizophrenia has implications for both neurodevelopment and adult brain function. Proceedings of National Academy of Science of the USA
- Moreau M., Bruse E., Rus R., Buyske S., Brzustowicz L. (2011), “Altered Mikro-RNA Expression Profiles in Postmortem Brain Samples from Individuals with Schizophrenia and Bipolar Disorder”, Biol Psychiatry, Society of Biological Psychiatry, Seite: 188-193

Morris DW. et al. (2014), "An inherited duplication at the gene p21 Protein-Activated Kinase 7 (PAK7) is a risk factor for psychosis." *Hum. Mol. Genet.*

Möller H.-J., Laux G., Deister A. (2005), „Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie“. Thieme 3. Auflage

Müller-Oerlinghausen B., Berghöfer A., Bauer M., (2002), „Bipolar-disorder“. *Lancet*, 359: Seite: 241-247

Mukai T. et al. (2014), "A meta-analysis of inositol for depression and anxiety disorders." *Hum. Psychopharmacol.*

Nabeshima T., Kim HC. (2013), "Involvement of Genetic and Environmental Factors in the Onset of Depression." *Exp. Neurobiol.* Seite: 235-243

Newton C.R., Graham A. (1997), "PCR. Introduction to Scientific Techniques". 2. Auflage. ed. BIOS Scientific Publishers, Oxford

Nivoli AM. et al. (2014), "Bipolar disorder in the elderly: a cohort study comparing older and younger patients." *Acta Psychiatr. Scand.*

Numakawa et al. (2011), "Growth factors stimulate expression of neuronal and glial miR-132." *Neurosci Lett.* 505(3) Seite:7-242

Ota A., Tagawa H., Karnan S., Tsuzuki S., Karpas A., Kira S., Yoshida Y., Seto M. (2004), "Identification and characterization of a novel gene, C13orf25, as a target for 13q31-q32 amplification in malignant Lymphoma". *Cancer Res* 64 (9): Seite: 3087– 3095

Penttilä et al. (2009). "Cortical folding difference between patients with early- onset and patients with intermediate- onset bipolar disorder". *Bipolar Disord.* 11(4): Seite: 70-361

Petrocca F., Visone R., Onelli M.R., Shah M.H., Nicoloso M.S., de Martino I., Iliopoulos D., Pillozzi E., Liu C.G., Negrini M., Cavazzini L., Volinia S., Alder H., Rucio L.P., Baldassarre G., Croce C.M., Vecchione A. (2008). "Mikro-RNA signatures in human ovarian cancer". *Cancer Cell* 13 (3): Seite: 272– 286

Perkins DO et al. (2007), "microRNA expression in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder." *Genome Biol* 8(2): R27

Perroud N. et al. (2013), "Childhood maltreatment and methylation of the glucocorticoid receptor gene NR3C1 in bipolar disorder". *Br J Psychiatry.* Doi 10.1192

Potash J.B., DePaulo J.R. (2000), "Jr. Searching high and low: a review of the genetics of bipolar disorder". *Bipolar Disord.* 2: Seite: 8-26

Potash J.B., Bienvenu O.J. (2009), "Neuropsychiatric disorders: shared genetics of bipolar disorder and schizophrenia." *Nat. Rev. Neurol.* Seite: 299-300

Poulter M.O., Du L., Weaver I.C. et al. (2008), "GABAA receptor promoter hypermethylation in suicide brain: implications for the involvement of epigenetic processes". *Biol Psychiatry* 64: Seite: 645-652

Qiagen, BD- Company Produktkatalog, Spezialsysteme für Molekular Diagnostik, Immunologie und Proteomics, PAXgene Blood RNA System zur Stabilisierung der RNA, Seite: 34

Radtke KM. et al. (2011), „Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promotor of the glucocorticoid receptor.” *Translational Psychiatry* 1, e21

Ragusa M., Majorana A., Statello L., Maugeri M., Salito L., Barbagallo D., Guglielmino M.R., Duro L.R., Angelica R., Caltabiano R., Biondi A., Di Vita M., Privitera G., Scalia M., Cappellani A., Vasquez E., Lanzafame S., Basile F., Di Pietro C., Purrello M. (2010), "Specific alterations of mikro-RNA transcriptome and global network structure in colorectal carcinoma after cetuximab treatment". *Mol Cancer Ther* 14 (10): Seite: 1005– 1008

Rao JS. et al. (2012), “Epigenetic modifications in frontal cortex from Alzheimer’s disease and bipolar disorder patients”, *Transl Psychiatry*

Rivas M.A., Venturutti L., Huang Y.W., Schillaci R., Huang T.H.M., Elizalde P.V. (2012). "Downregulation of the tumor-suppressor miR-16 via progesterin-mediated oncogenic signaling contributes to breast cancer development". *Breast Cancer Res* 14 (3): R77.

Roberts RE. et al. (1991), “Screening for adolescent depression : A comparison of depression scale” *J Am Acad Adolesc Psychiatry*; 30: Seite: 58-66

Ronai Z. et al. (2014), “Glycogen synthase kinase 3 beta gene structural variants as possible risk factors of bipolar depression”. *Am J. Med. Genet B. neuropsychiatr. Genet.*

Rong, H.; Liu, T.B., Yang, K.J., Yang, H.C., Wu, DH, Liao, CP, Hong, F., Yang, HZ, Wan, F, Ye, XY, Xu, D, Zhang, X, Chao, CA, Shen, QJ (2011). "Mikro-RNA-134 plasma levels before and after treatment for bipolar mania." *Journal of Psychiatric Research* 45 (1): Seite: 92–5

Rutten BP. Et al. (2013), “Resilience in mental health: linking psychological and neurobiological perspectives”. *Acta Psychiatr Scand* 128(1), Seite: 3-20

Saiki R.K., Gelfand D.H., Stoffel S., Scharf S.J., Higuchi R., Horn G.T., Mullis K.B., Erlich H.A. (1988): “Primer-Directed Enzymatic Amplification of DNA with a Thermostable DNA Polymerase“ (PDF; 1,2 MB). In: *Science*. 239. Seite: 487–491

Santarelli DM. et al. (2011), „Upregulation of dicer and mikro-RNA expression in the dorso-lateral prefrontal cortex Brodmann area 46 in schizophrenia.” *Biol Psychiatry*.69(2) Seite:7-180

Scharfetter C. (2002): „Allgemeine Psychopathologie. Eine Einführung“. Thieme, Stuttgart / New York

Schetter A.J., Leung S.Y., Sohn J.J., Zanetti K.A., Bowman E.D., Yanaihara N., Yuen S.T., Chan T.L., Kwong D.L., Au G.K., Liu C.G., Calin G.A., Croce C.M., Harris C.C. (2008). "Mikro-RNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma". *JAMA* 299 (4): Seite: 425– 436

- Schimmelmann BG. et al. (2013), "Bipolar disorder risk alleles in children with ADHD". *J Neural Transm.*
- Schmidtke A et al., (1988), "Studies of the reliability and validity of the German version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)". *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*; 139, Seite: 51-65
- Schmitt A. et al. (2014), "The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders." *Front Neurosci.*
- Schratt G. (2013), "Physiologische Chemie, Fachbereich Medizin." Institut für Physiologische Chemie, Marburg
- Schumacher J. et al. (2004), "Examination of G72 and D-amino-acid oxidase as genetic risk factors for schizophrenia and bipolar affective disorder". *Mol Psychiatry* ;9: Seite: 203–207
- Sharma RP. Et al. (2008), „Histone deacetylase 1 expression is increased in the prefrontal cortex of schizophrenia subject: analysis of the National Brain Databank microarray collection“. *Schizophr Res* 98(1-3), Seite: 111-117
- Shimabukuro M. et al. (2007), „Global hypomethylation of peripheral leucocyte DNA in male patients with schizophrenia: a potential link between epigenetics and schizophrenia“. *J Psychiatr Res* 41(12), Seite: 1042-1046
- Sjoholt G., Ebstein R.P., Lie R.T., et al. (2004), "Examination of IMPA1 and IMPA2 genes in manic-depressive patients: association between IMPA2 promoter polymorphism and bipolar disorder". *Mol Psychiatry*; 9: Seite: 621- 629
- Smalheiser NR. et al. (2014), "Expression of mikro-RNAs and Other Small RNAs in Prefrontal Cortex in Schizophrenia, Bipolar Disorder and Depressed Subjects." *PLoS. One*
- Stenz et al. (2014), „BDNF promotor I methylation correlates between post-mortem humans peripheral and brain tissues.“ *Neurosci. Res. Pii: SO 168-0102(14) 00226-0*
- Stieglitz RD. (2000), "Diagnostik und Klassifikation psychischer Störungen: konzeptuelle und methodische Beiträge zur Evaluation psychiatrischer Diagnostikansätze". Göttingen: Hogrefe
- Stieglitz RD. et al., (2001), „Fremdbeurteilungsverfahren, Psychodiagnostik in klinischer Psychologie, Psychiatrie, Psychotherapie“. Stuttgart: Thieme Seite: 95-107
- Stieglitz RD. (2008), "Diagnostik und Klassifikation in der Psychiatrie." 1. Auflage. Kohlhammer GmbH Stuttgart. Seite: 69
- Strahl BD., Allis C.D. (2000), "The language of covalent histone modification", *Nature*
- Suwalska A., Lojko D. (2014), "Sex dependence of cognitive functions in bipolar disorder." *Scientific World Journal*
- Szulwach KE. Et al. (2011), "5-hmC-mediated epigenetic dynamics during postnatal neurodevelopment and aging". *Nat Neurosci* 14(12), Seite: 1607-1616

Takahashi K. et al., (2013) "Cigarette smoking substantially alters plasma mikro-RNA profiles in healthy subjects", *Toxicol appl. Pharmacol.* 272(1), Seite: 60-154

Takamizawa J., Konishi H., Yanagisawa K., Tomida S., Osada H., Endoh H., Harano T., Yatabe Y., Nagino M., Nimura Y., Mitsudomi T., Takahashi T. (2004). "Reduced expression of the let-7 mikro-RNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival". *Cancer Res* 64 (11): Seite: 3753–3756

Tay Y., Zhang J., Thomson A.M., Lim B., Rigoutsos I. (2008). "Mikro-RNAs to Nanog, Oct4 and Sox2 coding regions modulate embryonic stem cell differentiation". *Nature* 455 (7216): Seite: 1124– 1128

Tellenbach H. (1982), "Melancholie". Berlin, Heidelberg: Springer

Toyokawa et al. (2012), "How does the social environment 'get into the mind'? Epigenetics at the intersection of social and psychiatric Epidemiology." *Soc Sci Med* 2012 January ; 74(1) Seite: 67–74. doi:10.1016/j.socscimed.2011.09.036

Tschr Neurol. Psychiatr.; 71: Seite: 232-331

Tylee et al. (2013), "On the outside, looking in : a review and evaluation of the comparability of blood and brain". *Am J. Med. Genet. B. neuropsychiatr. Genet.* Seite : 595-603

Uchida S et al. (2010), "Early life stress enhances behavioral vulnerability to stress through the activation of REST4-mediated gene transcription in the medial prefrontal cortex of rodents." *J Neurosci* 30 (45):15007-18

Van Os. Et al. (2009), „Gene-environment-wide interaction studies in psychiatry“. *Am J psychiatry* 166(9), Seite: 964-966

Van Os. Et al. (2010), „The environment and schizophrenia“. *Nature* 468(7321), Seite: 203-2012

Varghese FP & Sherwood Brown E. (1999), "The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis in major depressive disorder: a brief primer for primary care physicians." *Primary Care Companion J Clin Psychiatry*; 3: Seite: 151–155.

Via medici, Fachzeitschrift und Online-Portal für junge Mediziner, Thieme, 1 2013, 18.Jahrgang ,Prügeschäden in der DNA,Seite: 6

Videbech P., M.D.; Ravnkilde B., Ph.D. (2004), "Hippocampal Volume and Depression: A Meta-Analysis of MRI Studies". *Am J Psychiatry* 161: Seite:1957–1966

Vieta et al. (2002), „ A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers.“ *J Clin Psychiatry*; 63, Seite: 508-512

Volker F. (1997),“ Manie. Eine allgemeine Einführung in die Diagnose, Therapie und Prophylaxe der krankhaften Hochstimmung“. Enke-Verlag

- Walden J., Grunze H. (2003), „Bipolare affektive Störungen. Ursachen und Behandlung“. Stuttgart / New York
- Washizuka S., Kakiuchi C., Mori K., et al. (2003) “Association of mitochondrial complex I subunit gene NDUFB2 at 18p11 with bipolar disorder”. *Am J Med Genet*;120: Seite: 72-78
- Weaver IC. Et al. (2004), „Epigenetic programming by maternal behavior“. *Nat Neurosci* 7(8), Seite: 847-854
- Wender P.H., Kety SS., Rosenthal D., et al. (1986), “Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders”. *Arch Gen Psychiatry*; 43: Seite: 923-929
- Williams AJ., Umemori H. (2014), “the best-laid plans go oft awry: synaptogenic growth factor signaling in neuropsychiatric disease. “ *Front synaptic Neurosci.* DOI:10.3389/fnsyn.2014.00004
- Witzany G. (2008), "The Viral Origins of Telomeres and Telomerases and their Important Role in Eukaryogenesis and Genome Maintenance" . In: *Biosemitotics* 1 (2): Seite: 191–206
- Wunn E. (1. Auflage 2006), „Psychiatrie Basics“, Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, München, Seite: 24-29
- Xie X., Lu J, Kulbokas E.J., Golub T.R., Mootha V., Lindblad-Toh K., Lander E.S., Kellis M. (2005), "Systematic discovery of regulatory motifs in human promoters and 3' UTRs by comparison of several mammals". *Nature* 434 (7031): Seite: 338– 345
- Yanaihara N., Caplen N., Bowman E., Seike M., Kumamoto K., Yi M., Stephens R.M., Okamoto A., Yokota J., Tanaka T., Calin G.A., Liu C.G., Croce C.M., Harris C.C. (2006), "Unique mikro-RNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis". *Cancer Cell* 9 (3): Seite: 189– 198
- Yeom K.H. et al. (2006), “Characterization of DGCR8/Pasha, the essential cofactor for Drosha in primary mikro-RNA processing”. In: *Nucleic Acids Res.* 34, Seite: 4622–4629
- Yin J. et al. (2014), “miR. 137: a new player in schizopfhrenia.” *Int. J. Mol. Sci.* 15(2). Seite:71-3262
- Yuk et al. (2010), “ Are Bipolar Disorder and Schizophrenia Neuroanatomically Distinct? An Anatomical likelihood Meta-analysis.” *Front Hum. Neurosci.*
- Zhang X. et al. (2013) , “Association of genetic variation in CACNA1C with bipolar disorder in Han Chinese”, *J Affect Disord.*
- Zhou R. et al., (2009), “Evidence for selective mikro-RNAs and their effectors as common long-term targets for the actions of mood stabilizers”. *Neuropsychopharmacology*
- Zhubi a. et al. (2009), „An upregulation of DNA-methyltransferase 1 and 3a expressed in telencephalic GABAergic neurons of schizophrenia patients is also detected in peripheral blood lymphocytes“. *Schizophr. Res* 111(1-3), Seite: 115-122

II) Abbildungsverzeichnis

Abb 1: https://de.wikipedia.org/wiki/5-Methylcytosin#/media/File:Cytosine_5-methylation.png

Eidesstattliche Versicherung

Hutter, Julia

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Expressionsanalysen der mikro-RNA`s 16, 34, 132 und 134 bei bipolaren Störungen; Beziehung zur Pathophysiologie, Symptomatik und Behandlung.

Selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schriftum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

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

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand