**Diplomarbeit**

# Kynureninstoffwechsel während verschiedener affektiver Phasen der bipolaren Störung


eingereicht von

**Alexander Maget**


zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. et scient.med

Eva Reininghaus, MBA

&

Dr.in med.univ. Martina Platzer

Graz, am 06.11.2017

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 06.11.2017* *Alexander Maget eh*

# Danksagung

Mein herzlicher Dank geht an meine Betreuerinnen Frau Assoz. Prof. Dr. Eva Reininghaus und Frau Dr. Martina Platzer. Ihr habt mir die Gelegenheit gegeben unter eurer Führung und mit eurer Begleitung an dieser Aufgabe zu wachsen und zu reifen. Euer Engagement sowie eure Zeit und Geduld haben diese Arbeit erst möglich gemacht.

Zudem bedanke ich mich herzlich bei all den Kolleginnen und Kollegen, die ich während meiner Zeit im Team der Spezialambulanz kennen und schätzen lernen durfte. Neben vielen lehrreichen Momenten ist auch der Spaß nie zu kurz gekommen.

Ebenso möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken. Im Besonderen danke ich meinem Vater, meiner Mutter, Wolfgang und Gudrun für die große Unterstützung in Form von familiärem Rückhalt und fachlichen Ratschlägen.

Ich möchte auch dir, Alrun, danken, dass du mit deiner positiven Art, deiner Geduld und deiner Wärme immer für mich da bist.

Zu guter Letzt gilt mein Dank auch Luna und Artemis – dafür, dass ihre täglichen Versuche über meine Tastatur zu laufen lediglich halbherzig und zum Glück ohne Erfolg geblieben sind.

# Zusammenfassung

*Hintergrund:* In den letzten Jahren konnten zahlreiche Studien die Rolle des Kynureninstoffwechsels in der Pathophysiologie entzündlicher Erkrankungen belegen. Auch bei psychiatrischen Entitäten wurden typische Veränderungen in diesem Stoffwechselweg gezeigt. Im Vergleich zur Datenlage für Depression und Schizophrenie ist die bipolare Störung dahingehend noch wenig erforscht.

*Ziel:* Ob spezifische Veränderungen im Kynureninstoffwechsel mit depressiven, euthymen und manischen Phasen bipolarer Patientinnen und Patienten assoziiert sind, ist Gegenstand dieser Diplomarbeit.

*Methoden:* Im Rahmen einer Studie an einer Spezialambulanz für bipolare affektive Erkrankungen wurden von 156 Probandinnen und Probanden Scores für die Stimmungsinventare HAMD, BDI-II und YMRS zur Evaluierung ihrer aktuellen Krankheitsphase erhoben. Anhand dieser Scores wurden drei Gruppen gebildet. Schließlich wurde die aktuelle Stimmung mit Enzymaktivitäten des Kynureninstoffwechselwegs, nämlich Kynureninmonooxygenase (KMO), Kynureninaminotransferase (KAT) und Kynureninase, korreliert. Diese wurden anhand von Ratios dargestellt.

*Ergebnisse:* Hinsichtlich der KMO zeigten manische Patientinnen und Patienten signifikant höhere Werte als die Vergleichsgruppen. Bezüglich KAT und Kynureninase gab es keinen signifikanten Unterschied. Bei euthymen und manischen Patientinnen und Patienten zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Stimmungsscores und Enzymaktivitäten. In der depressiven Vergleichsgruppe korrelierte die KAT negativ mit HAMD-Werten. Keine Korrelation gab es hier zwischen KAT und BDI-II sowie KMO und Stimmungsscores.

*Zusammenfassung:* Es konnten nur zum Teil die erwarteten Abweichungen des Kynureninstoffwechselwegs gezeigt werden. Die Ergebnisse könnten eher für Parallelen als gegenläufige Mechanismen in der Pathophysiologie manischer und depressiver Episoden bei bipolarer Störung sprechen. Miteinbezogen werden muss der Umstand, dass hier Serumkonzentrationen gemessen wurden, die nur bedingt intrazerebrospinale Verhältnisse widerspiegeln. Künftige Forschungsarbeiten sollten sich auf Veränderungen im zeitlichen Verlauf, sowie zentralnervöse Konzentrationen fokussieren. Zudem sind weitere Einflussgrößen - wie etwa die Interaktionen eines gestörten Schlafs - mit dem Kynureninstoffwechsel von Interesse.

# Abstract

*Introduction:* In recent years the role of the kynurenine pathway as a mechanism of inflammatory diseases has been underpinned by many studies. Typical alterations of this pathway have been shown in psychiatric entities as well. Compared to depression and schizophrenia, data in bipolar disorder research is quite sparse.

*Objective:* The aim of this thesis was to determine whether specific changes in kynurenine metabolism are associated with the depressed, manic as well as euthymic phases of the disorder.

*Methods:* As part of a study at a special ambulance for bipolar disorder, scores for the mood assessment tools HAMD, BDI-II and YMRS were collected from 156 patients to evaluate their current state of illness. These scores were then correlated to the activities of the enzymes kynurenine 3-monooxygenase (KMO), kynurenine aminotransferase (KAT) and kynureninase, which were proxied by ratios of serum concentrations.

*Results:* Manic patients showed significantly higher activity of KMO than both other subgroups. There were no differences between the groups regarding activity of KAT and kynureninase. Euthymic and depressed patients showed no correlations between mood assessment scores and enzyme activities, whereas KAT and HAMD showed a significant negative correlation within depressed patients. However, there was no correlation between KAT and BDI-II as well as KMO and mood assessment scores in this group.

*Summary and Conclusion:* The expected alterations within the kynurenine metabolism could only be shown partly. The results could be interpreted as indicating parallels regarding the pathophysiology of manic and depressed episodes in bipolar disorder rather than opposing mechanisms. It must be taken into account that this study used serum concentrations which limits the conclusions that can be drawn regarding intracerebral conditions. Future research should focus on changes over time and central nervous concentrations. Additionally, other influences such as the interactions between disturbed sleep and kynurenine metabolism could be of interest.

# Inhalt:

Danksagung ..... II
Zusammenfassung ..... III
Abstract ..... IV
Abkürzungsverzeichnis ..... VII
Abbildungsverzeichnis ..... IX
Tabellenverzeichnis ..... X
1 Einführung ..... 1
1.1 Die bipolare affektive Störung ..... 1
1.1.1 Epidemiologie ..... 2
1.1.2 Ätiopathogenese ..... 2
1.1.3 Klinik ..... 4
1.1.3.1 Manie ..... 4
1.1.3.2 Depression ..... 5
1.1.4 Therapie ..... 5
1.2 Die Rolle des Tryptophanmetabolismus ..... 7
1.2.1 Tryptophan- und Kynureninstoffwechsel ..... 7
1.2.1.1 Der Serotoninstoffwechselweg des Tryptophans ..... 7
1.2.1.2 Der Kynureninstoffwechselweg des Tryptophans ..... 8
1.2.2 Der zentralnervöse Kynureninstoffwechsel ..... 10
1.2.3 Kynurenine und ihre Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen ..... 11
1.2.4 Einfluss des Tryptophanstoffwechsels auf psychiatrische Erkrankungen ..... 13
1.3 Fragestellungen – Hypothesen ..... 16
2 Material und Methoden ..... 18
2.1 Die BIPFAT-Studie – Forschungsziele ..... 18
2.2 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer ..... 18
2.3 Laborparameter ..... 20
2.4 Stimmungsinventare ..... 21
2.4.1 HAMD ..... 21
2.4.2 BDI-II ..... 22
2.4.3 YMRS ..... 22
2.5 Ablauf ..... 23
2.6 Statistische Auswertung ..... 23

3 Ergebnisse ..... 24
3.1 Anthropometrische & demografische Gruppenbeschreibung ..... 24
3.2 Klinische & laborchemische Gruppenbeschreibung ..... 25
3.3 Berechnungen der Enzymaktivitäten ..... 28
3.4 Korrelationen zwischen Enzymaktivität und Stimmungsscores ..... 29
4 Diskussion ..... 34
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse ..... 34
4.1.1 Gruppenvergleich hinsichtlich Enzymaktivität ..... 34
4.1.2 Korrelationen Enzymaktivität und Stimmungsscores ..... 35
4.2 Interpretation der Ergebnisse ..... 35
4.2.1 Unterschiede der KMO-Aktivität ..... 35
4.2.2 Korrelation der Enzymaktivität und Stimmungsscores ..... 40
4.2.2.1 Korrelationen mit manischer Symptomatik ..... 40
4.2.2.2 Korrelationen mit depressiver Symptomatik ..... 43
4.3 Limitationen ..... 47
4.4 Gesamtbetrachtung, Schlussfolgerungen & Ausblick ..... 49
5 Literaturverzeichnis ..... 53

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| α7nAChR | α7-nicotinischer Acetylcholinrezeptor |
| BDI-II | Beck-Depressions-Inventar, revidierte Version |
| BDRS | Skala für bipolare Depression |
| BMI | Body-Mass-Index, Körpermasseindex |
| COX | Cyclooxygenase |
| DAS | Dysfunctional Attitude Scale, dysfunktionale Verhaltens-Skala |
| DSM-IV | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen |
| EAE | experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis |
| EEG | Elektroenzephalogramm |
| EKT | Elektrokonvulsionstherapie |
| 3-HAA/3-HK | 3-Hydroxyanthranilsäure/3-Hydroxykynurenin Ratio |
| HAMD | Hamilton Depression Scale, Hamilton-Skala |
| 3-HK/Kyn | 3-Hydroxykynurenin/Kynurenin Ratio |
| HPA-Achse | Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse |
| ICD | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme |
| IDO | Indolamin 2,3-Dioxygenase |
| IFN | Interferon |
| IL | Interleukin |
| KAT | Kynurenin-Aminotransferase |
| KMO | Kynurenin-3-Monooxygenase |
| KynA/Kyn | Kynureninsäure/Kynurenin Ratio |
| MADRS | Montgomery-Asberg-Depressionsskala |

| | |
|---|---|
| MPTP | 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin |
| mRNA | Messenger-Ribonukleinsäure |
| MS | Multiple Sklerose |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor |
| sIL-R | löslicher Interleukin-Rezeptor |
| SIGH-ADS | strukturierte Interview für die Hamilton Depressionsskala mit atypischer Depressionsergänzung |
| SKID | strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV |
| SNAT | Serotonin-N-Acetyltransferase |
| SNP | Einzelnukleotidpolymorphismus |
| TDO | Tryptophan 2,3-Dioxygenase |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| YMRS | Young Mania Rating Scale |
| ZNS | Zentralnervensystem |

# Abbildungsverzeichnis

*Abbildung 1.* Vulnerabilitäts-Stress-Modell ..... 3
*Abbildung 2.* Tryptophan- bzw. Kynureninmetabolismus. ..... 9
*Abbildung 3.* Einfluss der Kynurenine auf den NMDA-Rezeptor ..... 11
*Abbildung 4.* Geschlechteraufteilung innerhalb der Gruppen ..... 19
*Abbildung 5.* BMI Verteilung ..... 24
*Abbildung 6.* Rauchverhalten innerhalb der Gruppen ..... 25
*Abbildung 8.* Krankheitsdauer & Phasenanzahl gegenwärtig euthymer, manischer sowie depressiver Patientinnen und Patienten ..... 27

# Tabellenverzeichnis

*Tabelle 1*. Demografische Gruppenbeschreibung ..... 24
*Tabelle 2.* Scores für Stimmungsinventare ..... 26
*Tabelle 3*. Serumkonzentrationen von Tryptophan und untersuchten Kynureninen ..... 27
*Tabelle 4*. Gruppenvergleich der Serumkonzentrationen von Tryptophan und untersuchten Kynureninen ..... 28
*Tabelle 5*. Enzymaktivitäten innerhalb der Gruppen ..... 29
*Tabelle 6.* Korrelation der Enzymaktivität und Stimmungsscores für die Gruppe der Euthymen ..... 30
*Tabelle 7*. Korrelation zwischen Enzymaktivität und Stimmungsscores für die Gruppe der Manischen ..... 30
*Tabelle 8.* Korrelation zwischen Enzymaktivität und Stimmungsscores für die Gruppe der Depressiven ..... 31
*Tabelle 9*. Partielle Korrelation zwischen Enzymaktivität und Stimmungsscores nach Überprüfung hinsichtlich möglicher Kovariaten für die Gruppe der Depressiven ..... 32

# 1 Einführung

Als Teil der physiologischen und pathophysiologischen Vorgänge bei Entzündungsprozessen innerhalb des menschlichen Körpers rückte die Erforschung der Rolle des Kynureninmetabolismus innerhalb der letzten Jahre zunehmend ins Interesse zahlreicher Forschungstreibender. Neben der Assoziation mit chronischen Erkrankungen, wie etwa Herzkreislauferkrankungen und diversen Krebsarten, wurden die Metaboliten des Tryptophanabbaus auch als beeinflussende Faktoren bei diversen neuropsychiatrischen Erkrankungen ausgemacht. Auch bei der bipolaren Störung, einer schweren, chronischen psychiatrischen Affektstörung, gelten Veränderungen des Kynureninmetabolismus mittlerweile als belegt. Der Verlauf einer solchen Erkrankung ist geprägt durch große Unterschiede der sich bietenden Symptomatik in Abhängigkeit der aktuellen Phase. Der Großteil der bislang zu diesem Thema durchgeführten Studien fokussierte sich auf bipolare Patientinnen und Patienten als Gesamtheit, unabhängig von der akut durchlebten Krankheitsphase.

Diese Arbeit soll ein Beitrag dazu sein, zu klären, ob und inwiefern es Unterschiede der Dynamik innerhalb des Kynureninstoffwechsels bei bipolaren Patientinnen und Patienten in verschiedenen affektiven Phasen ihrer Erkrankung gibt.

## 1.1 Die bipolare affektive Störung

Die bipolare Erkrankung zählt zum Formenkreis der affektiven Störungen. Kennzeichnend sind wechselnde depressive und manische Phasen (Möller, Laux, & Kapfhammer, 2011). Dazwischen finden sich zumeist Phasen ohne ersichtliche Krankheitsaktivität, welche als Euthymie bezeichnet werden. In Zusammenschau klinischer Aspekte sowie der Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-IV lassen sich verschiedene Formen voneinander abgrenzen (Rothenhäusler & Täschner, 2012). Die klassische „manisch-depressive Erkrankung“ mit ihrem Wechsel zwischen Depression und voll ausgeprägter Manie entspricht nach heutiger DSM-IV Definition einer Bipolar-I-Störung (Möller et al., 2011). Bei schwächer ausgeprägter manischer Symptomatik, sogenannten hypomanen Phasen, im Wechsel mit depressiven Episoden spricht man von einer Bipolar-II-Störung (Rothenhäusler & Täschner, 2012). Von diesen lassen sich noch rezidivierende (hypo-)manische Phasen ohne Depression sowie weitere Ausprägungen innerhalb des bipolaren Spektrums abgrenzen. Eine Sonderform ist die Zyklothymie, bei der Stimmungsschwankungen über mindestens 2 Jahre

auftreten, die aber nicht die Kriterien für eine Depression oder Manie erfüllen. Ein spezifischer Verlauf, welcher bei allen Formen auftreten kann, ist das Rapid Cycling. Hierbei findet ein schneller Phasenwechsel mit mindestens 4 Episoden innerhalb von 12 Monaten statt.

### 1.1.1 Epidemiologie

Mit einer geschätzten Prävalenz von 1,5% - 3% ist die Bipolar-II-Störung häufiger als die Bipolar-I-Störung zu finden, deren Prävalenz mit 1% angegeben wird (Möller et al., 2011). Insgesamt sprechen viele Studien dafür, dass die Prävalenz vermutlich noch höher liegt, die Dunkelziffer, insbesondere was die Abgrenzung zur unipolaren rezidivierend depressiven Erkrankung betrifft, ist als hoch einzustufen (Möller et al., 2011). Ein fehlender Geschlechtsunterschied bei der Prävalenz unterscheidet die bipolare Störung von der unipolaren Depression. Auch treten erste bipolare Episoden häufig bereits früh auf. Das Ersterkrankungsalter liegt bei durchschnittlich 25 - 30 Jahren (Rothenhäusler & Täschner, 2012).

### 1.1.2 Ätiopathogenese

Für die bipolare Störung ist eine Entstehung nach dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell anzunehmen (Wittchen & Hoyer, 2011). Hierbei geht man von einer angeborenen genetischen Verletzlichkeit (Vulnerabilität) aus, auf die sich psychosoziale Stressoren, Umweltfaktoren, Einflüsse von Lifestyle und medizinischen Komorbiditäten etc. aufpfropfen und bei Überschreiten einer kritischen Grenze zum Ausbruch einer psychischen Erkrankung führen. Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell beschreibt damit eine individuelle Disposition, die angeborene und im Laufe des Lebens erworbene Faktoren und Stressoren miteinbezieht. Bei bipolaren Patientinnen und Patienten ist in diesem Kontext von einer starken genetischen Komponente auszugehen (Tölle & Windgassen, 2012). So ergaben etwa Untersuchungen an Zwillingen, dass die Konkordanz eineiiger Geschwister für die unipolare Depression bei 50% im Vergleich zu 20% bei zweieiigen Zwillingen lag. Für die bipolare Erkrankung jedoch lagen diese Konkordanzen bei 80% bei eineiigen sowie 20% bei zweieiigen Zwillingspaaren (Tölle & Windgassen, 2012). Mit einer Heritabilität von über 80% zählt die bipolare Störung

zu den am stärksten vererblichen psychiatrischen Erkrankungen (Möller et al., 2011; Muneer, 2016). Verwandte 1. Grades zeigen ein bis zu 10-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung (Möller et al., 2011).

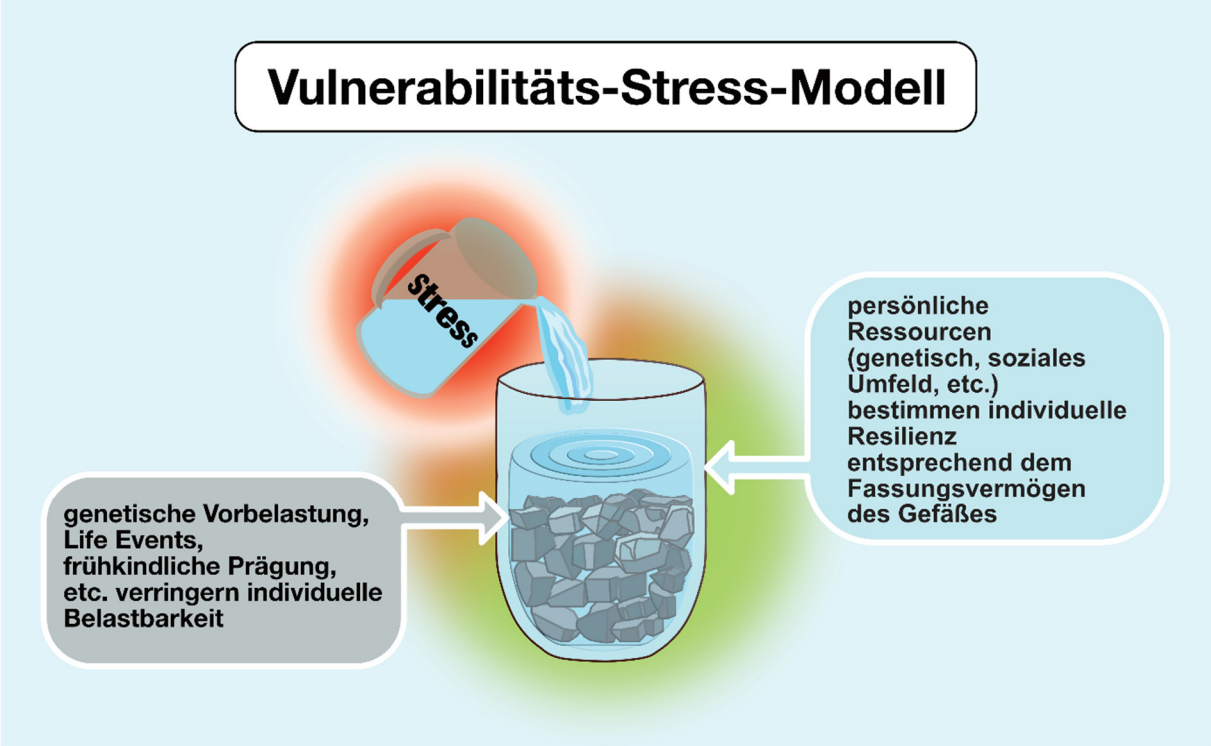


*Abbildung 1.* Vulnerabilitäts-Stress-Modell. Beim Überlaufen des Glases kommt es zum Ausbruch der Erkrankung. Eigene Darstellung.

Neben genetischen Ursachen stellen Neurotransmitter, immunologische, neuroendokrinologische sowie neuroplastische und chronobiologische Faktoren zu beachtende Einflussgrößen bei der bipolaren Störung dar (Möller et al., 2011). Studien belegen bei von dieser Erkrankung Betroffenen einen allgemeinen proinflammatorischen Zustand, welcher sich unter anderem durch Veränderungen der Zytokine, Botenstoffe des Immunsystems (Silbernagl & Despopoulos, 2007), und Marker des oxidativen Stresses äußert (Panaccione, Spalletta, & Sani, 2015). So zeigt sich während manischer Phasen etwa eine Erhöhung des löslichen Interleukin-6-Rezeptors (sIL-6R), welcher als Marker einer T-Zell-Aktivierung herangezogen wird (Anderson & Maes, 2015). Depressive Episoden bipolar Erkrankter zeigen ein ähnliches immun-inflammatorisches Bild wie schwere unipolare Depressionen, was sich in erhöhten Konzentrationen von Interleukin-6 (IL-6), sIL-6R und gelöstem Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R) ausdrückt (Anderson & Maes, 2015).

Eine Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse), welche die Sekretion des Stresshormons Cortisol steuert (Horn, 2009), gilt bei unipolar und

bipolar Depressiven als gesichert (Tölle & Windgassen, 2012). Auch Störungen der Schilddrüsenregulation sind wahrscheinlich. So zeigt die Verabreichung von Levothyroxin auf supraphysiologische Blutkonzentrationen günstige Einflüsse auf den Langzeitverlauf der bipolaren Störung (Möller et al., 2011).

Eine pathologische Neurotransmission könnte durch Störungen der zentralnervösen Serotonin- und Noradrenalinkonzentrationen bedingt sein (Tölle & Windgassen, 2012). Ein Wirkprinzip derzeit gängiger Stimmungsstabilisatoren wie Lithium und Valproinsäure scheint der neurotrophe Effekt durch Antagonismus der intrazellulären Kalziumwirkung zu sein. Dieses wurde in bipolaren Patientinnen und Patienten in zu hohen intrazellulären Konzentrationen nachgewiesen. Kalzium ist intrazellulär notwendig zur Aktivierung der Enzyme Proteinkinase C und Adenylatzyklase, kann aber in zu hohen Konzentrationen toxisch wirken (Möller et al., 2011).

### 1.1.3 Klinik

#### *1.1.3.1 Manie*

In manischen oder, bei geringerer Symptomausprägung, hypomanen Phasen zeigen bipolare Patientinnen und Patienten ein typisches Beschwerdebild. Neben Selbstüberschätzung und einer inadäquat gehobenen Stimmung, welche häufig bis zur Gereiztheit gehen kann, sind Logorrhoe sowie Denkstörungen mit beschleunigtem Ductus und Ideenflucht charakteristische Merkmale. Wahnideen sind zumeist aus Größen- und Allmachtsvorstellungen der Erkrankten abgeleitet. Zudem werden ein meist vermindertes bis gänzlich fehlendes Schlafbedürfnis bei gesteigertem Antrieb und Sexualtrieb sowie genereller Enthemmung beschrieben (Rothenhäusler & Täschner, 2012). Insbesondere durch fehlende Krankheitseinsicht, welche häufig eine Behandlung gegen den Willen der Patientinnen und Patienten notwendig macht, sowie durch krankheitsassoziierte unbedachte, exzessive Geldausgaben, Strafdelikte und Promiskuität kommt es für Betroffene und Angehörige oft zu psychosozial immens belastenden Situationen.

Häufig finden sich bei Patientinnen und Patienten mit bipolarer Störung Alkohol- und/oder Drogenabhängigkeit als Komorbidität; die Scheidungsrate ist um das 3-fache zum Bevölkerungsdurchschnitt erhöht (Möller et al., 2011). Auch das Suizidrisiko zeigt sich mit 15% um mehr als das 20-fache zur Normalbevölkerung erhöht. Bis zu 50% aller Patientinnen

und Patienten unternehmen zeitlebens einen Suizidversuch (Möller et al., 2011). Daneben bedingen aber auch Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes sowie weitere metabolische Störungen eine Verringerung der Lebenserwartung Betroffener um zehn bis 15 Jahre (Laursen, 2011).

#### *1.1.3.2 Depression*

Während depressiver Phasen durchleben Erkrankte in vielen Bereichen das andere Extrem des psychopathologischen Spektrums. So zeigen sich charakteristischerweise eine depressiv herabgesetzte Stimmungslage und verminderter Antrieb. Auch eine Interessen- und Freudlosigkeit (Anhedonie) ist typisch (Möller et al., 2011). Formale Denkstörungen äußern sich unter anderem in Form von Grübelzwang, Gedankenkreisen, eingeengtem und gehemmtem Ductus und Entscheidungsunfähigkeit (Rothenhäusler & Täschner, 2012).

In Gegenüberstellung mit der klassischen unipolaren Depression zeigen sich bei depressiven Episoden bipolarer Patientinnen und Patienten häufiger atypische Symptome wie Appetitsteigerung oder zirkadiane Rhythmusstörungen in Form eines gesteigerten Schlafbedürfnisses (Rothenhäusler & Täschner, 2012).

### 1.1.4 Therapie

Das multimodale Behandlungskonzept der bipolaren Störung gliedert sich in die Bereiche Akut- und Dauertherapie und vereint psychopharmakologische, psychotherapeutische und physikalische Behandlungsprinzipien.

In der Akutbehandlung der Manie, welche aufgrund fehlender Krankheitseinsicht fallweise gegen den Willen der Patientin/des Patienten geschehen muss, kommen je nach individueller Symptomausprägung atypische Antipsychotika wie etwa Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon oder Risperidon, sowie sedierend wirkende Benzodiazepine zum Einsatz (Rothenhäusler & Täschner, 2012). Auch die Gabe eines stimmungsstabilisierend wirksamen Psychopharmakons mit antimanischer Wirkung sollte erfolgen. Hier stehen neben dem Goldstandard Lithium auch Antikonvulsiva wie Valproinsäure oder Carbamazepin zur Verfügung (Rothenhäusler & Täschner, 2012). Zur Steigerung der Ansprechraten auf etwa 60% können Stimmungsstabilisierer und Antipsychotika in Kombination verabreicht werden (Möller et al., 2011).

Nach Abklingen der akuten manischen Episode sollte eine Stabilisierungsphase mit kontinuierlicher Gabe einer Erhaltungstherapie über die Dauer von 6 - 12 Monaten in voller

Dosierung erfolgen (Möller et al., 2011). Aufgrund des chronisch-rezidivierenden Charakters der bipolaren Störung sollte über die Etablierung einer dauerhaften Langzeittherapie bereits nach Auftreten einer manischen Episode, spätestens jedoch nach zwei stattgehabten Phasen nachgedacht werden. Zur medikamentösen Phasenprophylaxe eignen sich hierfür besonders Lithium bei der Bipolar-I Erkrankung sowie Lamotrigin bei der Bipolar-II Erkrankung (Pfennig et al., 2012). Im klinischen Alltag werden atypische Antipsychotika, die in der Behandlung der Manie erfolgreich eingesetzt wurden, häufig als Stimmungsstabilisierer beibehalten.

Bei der Behandlung der bipolaren Depression gilt es besonderes Augenmerk auf die Möglichkeit eines behandlungsbedingten Umschlagens der Depression in eine Manie, sogenannter Switch, sowie das Auslösen eines Rapid Cycling zu legen (Rothenhäusler & Täschner, 2012). Das Risiko hierfür ist insbesondere bei Einsatz noradrenerg wirksamer Pharmaka und trizyklischer Antidepressiva erhöht (Möller et al., 2011). Als vorbeugende Maßnahme werden antidepressiv wirkende Medika, wie etwa selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, mit Stimmungsstabilisatoren wie Lithium und Lamotrigin kombiniert (Rothenhäusler & Täschner, 2012). Bei Auftreten psychotischer Symptome in der Depression sollte auch der Einsatz eines Antipsychotikums nicht unterbleiben (Möller et al., 2011).

Synergistisch zur psychopharmakologischen Therapie werden als psychotherapeutische Instrumente vorwiegend kognitiv-behaviorale sowie psychoedukative Behandlungsformen eingesetzt (Möller et al., 2011). Ein aktives Miteinbeziehen von Umfeld und Angehörigen der Betroffenen zeigt sich als vorteilhaft. Neben einer Schulung der persönlichen Introspektionsfähigkeit zum frühzeitigen Erkennen einer beginnenden Phase werden mit diesem Behandlungskonzept auch die Sozialkompetenz sowie die Therapieadhärenz bezüglich des psychopharmakologischen Regimes positiv beeinflusst (Möller et al., 2011).

Bei therapieresistenten Verläufen der bipolaren Störung stellt die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) eine Ergänzung des Behandlungsspektrums dar. Im Anschluss ist eine pharmakologische Erhaltungstherapie indiziert (Rothenhäusler & Täschner, 2012). Selten erfolgt bei der bipolaren Störung eine Erhaltungstherapie mittels EKT (Möller et al., 2011). Der Wirkmechanismus dieses Verfahrens ist derzeit nicht restlos geklärt, experimentelle Untersuchungen legen jedoch die Wirkungsverstärkung zentralnervöser Transmittersysteme (Serotonin, Noradrenalin, Dopamin) nahe (Rothenhäusler & Täschner, 2012).

## 1.2 Die Rolle des Tryptophanmetabolismus

### 1.2.1 Tryptophan- und Kynureninstoffwechsel

Tryptophan ist neben Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin und Valin zu den essenziellen Aminosäuren zu rechnen (Silbernagl & Despopoulos, 2007). Diese kann der Körper nicht selbst synthetisieren, weshalb eine ausreichende Zufuhr von Proteinen über die Nahrung zur Deckung des Bedarfs notwendig ist (Grossman & Porth, 2013). Im menschlichen Organismus beschreitet Tryptophan einen von drei möglichen Wegen. Es wird entweder zur Proteinsynthese herangezogen, in den Neurotransmitter Serotonin, auch 5-Hydroxytryptamin genannt, umgewandelt oder zu Kynurenin metabolisiert (Mittal, 2015).

#### *1.2.1.1 Der Serotoninstoffwechselweg des Tryptophans*

Die Umwandlung in Serotonin geschieht in zwei enzymatischen Schritten. Nach der Hydroxylierung in 5-Hydroxytryptophan erfolgt die Umwandlung in 5-Hydroxytryptamin mittels Hydroxytryptophan-Decarboxylase (Horn, 2009). Da Serotonin nicht in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden (Fanghänel, Pera, Anderhuber, & Nitsch, 2009; Grossman & Porth, 2013), ist der ausreichende Transport des Serotoninvorläufers Tryptophan mittels spezifischer Transportersysteme (Fanghänel et al., 2009) essenziell, um eine suffiziente Synthese dieses wichtigen Neurotransmitters im Zentralnervensystem (ZNS) zu gewährleisten. Diese findet vorrangig in Neuronen der Raphe-Kerne des Stammhirns statt (Grossman & Porth, 2013). Durch seine Rolle bei der Regulation von Schlafrhythmus und Stimmung (Möller et al., 2011) ist Serotonin bei Forschungsfragen zur Biologie der bipolaren Störung von zentraler Bedeutung.

Nach der Serotoninmangelhypothese nach Coppen (1967) (Coppen, 1967) und Noradrenalinmangelhypothese nach Schildkraut (1965) wird angenommen, dass die Ätiopathogenese der Depression mit einem Mangel dieser zentralnervösen Monoamine zumindest zum Teil erklärbar sei. Mit Entdeckung der Wirkweise antidepressiver Medikamente wurde weiterer argumentativer Nährboden für diese Hypothesen geschaffen. Diese Pharmaka bewirken nämlich über verschiedene Mechanismen eine Konzentrationserhöhung eben jener Neurotransmitter im synaptischen Spalt (Möller et al., 2011).

In weiterer Folge kann Serotonin von den meisten Zellen, welche Mitochondrien besitzen, zu Melatonin umgewandelt werden. Vorrangig, jedoch nicht ausschließlich, geschieht dies in der Epiphyse (Horn, 2009). Die Umwandlung erfolgt in zwei Schritten. Durch das Enzym Serotonin-N-Acetyltransferase (SNAT) entsteht aus Serotonin N-Acetylserotonin. Mittels Acetylserotonin-O-Methyltransferase entsteht daraus schließlich Melatonin (Anderson, Jacob, Bellivier, & Geoffroy, 2016). Der zirkadiane Rhythmus der epiphysären Melatoninsynthese wird durch den Nucleus suprachiasmaticus reguliert (Takahashi, Hong, Ko, & McDearmon, 2008). Neben seiner Funktion als Regulationshormon des Schlaf-Wach-Rhythmus werden Melatonin auch antiinflammatorische sowie antioxidative Eigenschaften zugeschrieben (Anderson et al., 2016).

#### *1.2.1.2 Der Kynureninstoffwechselweg des Tryptophans*

Mit über 95% wird der überwiegende Großteil des mit der Nahrung zugeführten Tryptophans jedoch über den Kynureninstoffwechselweg vorrangig in der Leber abgebaut (Badawy, 2015). Namensgebend hierfür ist der erste stabile Metabolit Kynurenin, welcher mittels einem der drei Isoenzyme Tryptophan 2,3-Dioxygenase (TDO), Indolamin 2,3-Dioxygenase 1 oder 2 (IDO 1, IDO 2) aus Tryptophan entsteht (Michelhaugh, Guastella, & Mittal, 2015). Dies stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im hepatischen Kynureninstoffwechsel dar (Michelhaugh et al., 2015).

Während TDO streng substratspezifisch ist, verstoffwechselt IDO neben Tryptophan auch andere Indolaminderivate wie etwa Serotonin (Gostner et al., 2015). Neben einem hohen Tryptophanspiegel im Blut werden diese Enzyme in ihrer Aktivität auch durch Kortikosteroide angeregt (Gostner et al., 2015). TDO ist zwar hauptsächlich in der Leber zu finden (Gostner et al., 2015), wurde aber auch in Haut und Gehirn nachgewiesen (Mowat, 2015). Im frontalen Kortex schizophrener Patientinnen und Patienten fand eine Studie sogar eine erhöhte Expression dieses Enzyms (C. L. Miller et al., 2004). IDO dagegen wird in den meisten Gewebetypen exprimiert (Mowat, 2015) und in ihrer Aktivität durch diverse präinflammatorische Zytokine wie Interferon (IFN)-ɣ angeregt (Taylor & Feng, 1991). Damit stellt sie einen Teil der Immunantwort bei Inflammation dar. In der Pathogenese depressiver Verstimmung bei Patientinnen und Patienten mit Entzündung und erhöhter Immunaktivität, wie etwa durch malignes Melanom oder Hepatitis C, scheint IDO-Aktivität eine zentrale Rolle zu spielen (Capuron et al., 2003). Die Verteilung der IDO2 ist derzeit weitgehend

unklar, sie scheint aber im menschlichen Körper weniger häufig als IDO zu sein (Mowat, 2015).

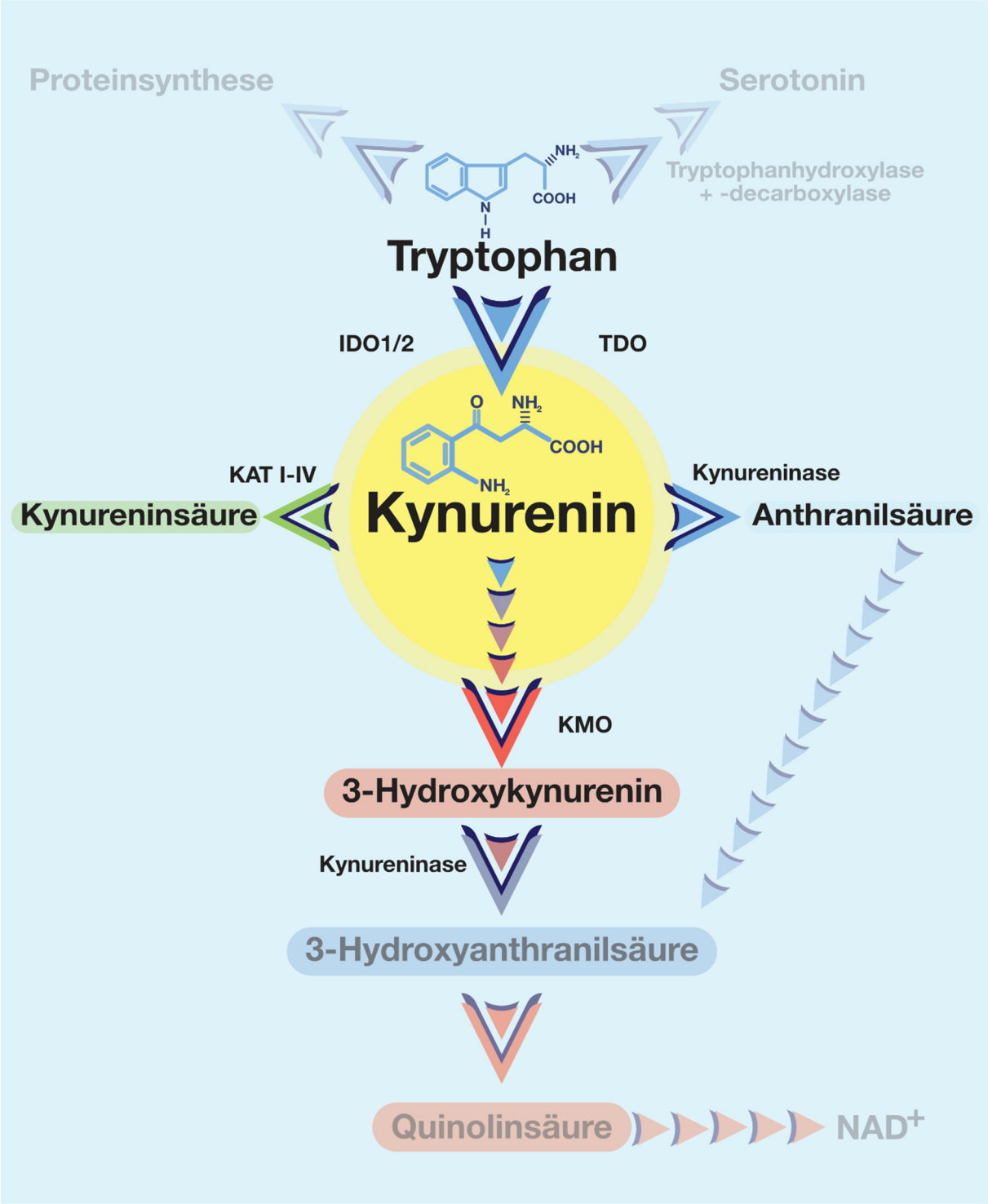


*Abbildung 2.* Tryptophan- bzw. Kynureninmetabolismus. Abkürzungen: IDO1/2: Indolamin 2,3-Dioxygenase 1 und 2, TDO: Tryptophan 2,3 Dioxygenase, KAT I-IV: Kynurenin-Aminotransferase I bis IV, KMO: Kynurenin-3-Monooxygenase. Eigene Darstellung.

### 1.2.2 Der zentralnervöse Kynureninstoffwechsel

Im ZNS teilt sich der Kynureninstoffwechselweg in zumindest zwei Richtungen auf (B. M. Campbell, Charych, Lee, & Moller, 2014). Astrozyten exprimieren das Enzym Kynurenin-Aminotransferase (KAT), welches Kynurenin zum Endprodukt Kynureninsäure verstoffwechselt (B. Campbell, Pocivavsek, Notarangelo, & Parachikova, 2015). Kynureninsäure wird aufgrund ihrer antagonisierenden Wirkung am N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptor eine neuroprotektive, inhibitorische Wirkung zugeschrieben (Zadori et al., 2011). Glutamat wirkt am NMDA-Rezeptor exzitatorisch, was bei übermäßiger Aktivierung neuronale Schädigungen zur Folge haben kann. Dieser Prozess wird Exzitotoxizität genannt und steht in Zusammenhang mit der Ätiopathogenese diverser neurologischer Erkrankungen (Lau & Tymianski, 2010). Auch am α7-nicotinischen Acetylcholinrezeptor (α7nAChR) sowie am G-Protein-gekoppelten Rezeptor GPR35 entfaltet Kynureninsäure eine Wirkung, die die verminderte extrazelluläre Ausschüttung von Glutamat bedingt und somit der exzitatorischen Neurotransmission entgegenwirkt (Majlath, Toldi, & Vecsei, 2015). In über die physiologischen Konzentrationen erhöhten Levels könnte Kynureninsäure jedoch eine glutamaterge Hypofunktion bedingen und dadurch kognitive Funktionen beeinträchtigen (Reininghaus et al., 2014).

In Konkurrenz zur KAT steht die in den Mikroglia exprimierte Kynurenin-3-Monooxygenase (KMO) (B. Campbell et al., 2015), welche Kynurenin zu 3-Hydroxykynurenin hydroxyliert (Badawy, 2015; Goldstein et al., 2000). Darauf folgt die Umwandlung in 3-Hydroxyanthranilsäure, welche durch das Enzym Kynureninase geschieht (Badawy, 2015; Chen & Guillemin, 2009). Beide Metaboliten sind potente Generatoren freier Sauerstoffradikale und bedingen dadurch oxidativen Stress (Majlath et al., 2015; Thomas & Stocker, 1999). 3-Hydroxyanthranilsäure wird in weiterer Folge zu Quinolinsäure metabolisiert (B. Campbell et al., 2015). Diese wirkt über Agonismus des NMDA-Rezeptors neurotoxisch (J. P. Kim & Choi, 1987; Majlath et al., 2015).

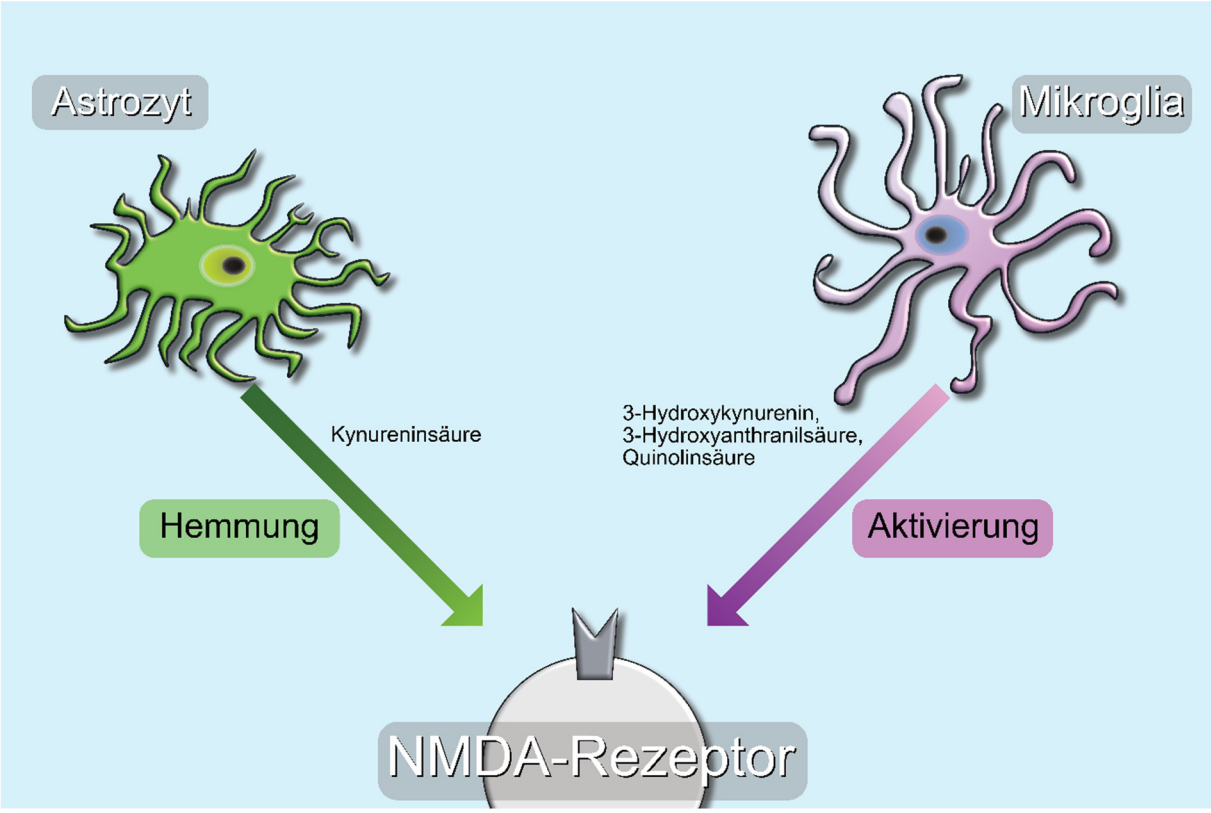


*Abbildung 3.* Einfluss der Kynurenine auf den NMDA-Rezeptor. Die in den Mikroglia synthetisierten Metaboliten fördern Exzitotoxizität, die von Astrozyten gebildete Kynureninsäure wirkt dagegen hemmend. Abkürzungen: NMDA: N-Methyl-D-Aspartat. *Eigene Darstellung.*

Da im Unterschied zu Kynurenin viele seiner Metaboliten, wie Kynureninsäure und Quinolinsäure, wahrscheinlich nicht in der Lage sind, die Blut-Hirn-Schranke rasch zu überwinden, ist die ZNS-Konzentration dieser Metaboliten von der lokalen Biosynthese abhängig (B. Campbell et al., 2015). Diese ZNS-Gängigkeit des Kynurenins sowie des Tryptophans ist auch Grund dafür, dass periphere Konzentrationen dieser Aminosäuren zumindest teilweise Einfluss auf die Konzentration jener Metaboliten haben, deren Substrat sie darstellen (Gostner et al., 2015).

### 1.2.3 Kynurenine und ihre Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen

In den letzten Jahren rückte die Rolle der Kynurenin-Metaboliten (kurz: Kynurenine) bei der Ätiopathogenese neurodegenerativer Erkrankungen zunehmend in den Fokus der Forschung. So wurde beispielsweise der Einfluss des Tryptophanstoffwechsels beim Parkinson-Syndrom beleuchtet. Bei der mit 80% weit häufigsten idiopathischen Form (Rohkamm, 2008) handelt

es sich um eine Erkrankung des extrapyramidalmotorischen Systems bislang unklaren Ursprungs (Fanghänel et al., 2009; Rohkamm, 2008).

Pathophysiologisch zeigt sich eine Neurodegeneration dopaminproduzierender Zellen in der Pars compacta der Substantia nigra, was einen konsekutiven Dopaminmangel im Striatum bedingt (Lotharius & Brundin, 2002). Dieses wird durch die Dysbalance der Neurotransmitter nicht mehr ausreichend gehemmt (Rohkamm, 2008). Als klinische Folge dieser gestörten Basalganglienfunktion zeigen sich neben klassischen motorischen Störungen wie verzögerten (Akinese), verlangsamten (Bradykinese) und verminderten (Hypokinese) Bewegungen auch Beschwerden wie Depression und Angststörungen (Rohkamm, 2008). Als Teil der genetischen Einflussfaktoren wird ein mitochondrialer Defekt als Folge von Genomdeletionen angenommen (Rohkamm, 2008). Der mitochondriale Komplex-I-Hemmer 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP) bedingt nicht nur dopaminerge Neurotoxizität, sondern ruft auch charakteristische Veränderungen im Kynureninstoffwechsel hervor (Knyihar-Csillik et al., 2004). So vermindert MPTP sowohl KAT-I-Immunreaktivität in Neuronen der Substantia nigra als auch KAT-II-Aktivität, was eine verminderte Konzentration der neuroprotektiv wirksamen Kynureninsäure zur Folge hat (Luchowski, Luchowska, Turski, & Urbanska, 2002). In postmortalen Untersuchungen zeigten Parkinsonkranke in einigen Hirnregionen zudem verminderte Kynureninsäurekonzentrationen bei zugleich erhöhten Spiegeln oxidativen Stress verursachenden 3-Hydroxykynurenins. Es zeigt sich also eine in Richtung Neuroinflammation veränderte Kynureninstoffwechsellage, welche zudem ein mögliches Bindeglied zwischen dem Parkinson-Syndrom und Depression darstellen könnte (Obal, Majlath, Toldi, & Vecsei, 2014).

Auch bei der Huntington-Krankheit sind Veränderungen des Kynureninstoffwechsels belegt (Majlath et al., 2015). Hierbei handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, welche eine Neuroatrophie speziell im Striatum bedingt (Rohkamm, 2008). Durch einen Gamma-Aminobuttersäuremangel manifestieren sich klinische Symptome wie überschießende, unwillkürliche Bewegungen, kognitive Einschränkungen sowie psychische, oft affektive, Auffälligkeiten (Möller et al., 2011; Rohkamm, 2008).

In verschiedenen Hirnregionen von Patientinnen und Patienten wurden erhöhte Konzentrationen von Quinolinsäure und 3-Hydroxykynurenin festgestellt, während sich die Kynureninsäure im Striatum und Cortex durch verminderte KAT-Aktivität vermindert zeigt (Beal et al., 1992; Guidetti, Luthi-Carter, Augood, & Schwarcz, 2004; Pearson & Reynolds, 1992). Eine vermehrte IDO-Aktivität durch erhöhte Kynurenin/Tryptophan Ratio sowie

Anthranilsäurekonzentrationen korrelierten positiv mit der Schwere der Erkrankung (Forrest et al., 2010).

Noch wenig geklärt ist die genaue Rolle der Kynurenine bei der Multiplen Sklerose (MS). Die Autoimmunerkrankung unbekannter Genese führt zu einer Demyelinisierung zentralnervöser Nervenfasern. Dies bedingt eine Vielzahl variabler neuronaler Ausfallserscheinungen wie Seh- und Sensibilitätsstörungen, Lähmungen und kognitive Defizite (Rohkamm, 2008). Zur Erforschung der Pathogenese und Immunregulation der MS wird im Tiermodell die aktiv induzierte experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) herangezogen (S. D. Miller, Karpus, & Davidson, 2001). Die Aktivierung von IDO unterdrückt hierbei den Autoimmunprozess, während er von IDO-Hemmung verschlimmert wird (Sakurai, Zou, Tschetter, Ward, & Shearer, 2002).

Bei Betroffenen scheint die Balance der Kynurenine in Richtung neurotoxischer Metaboliten verschoben zu sein, wie erhöhte Quinolinsäurespiegel im Rückenmark von Tieren mit EAE schließen lassen (Flanagan, Erickson, Viveros, Chang, & Reinhard, 1995). Auch die Konzentration von neuroprotektiver Kynureninsäure in der Cerebrospinalflüssigkeit von MS-Patientinnen und Patienten ist gestört. So zeigt sie sich während chronischer Phasen generell erniedrigt, während im akuten Schub erhöhte Konzentrationen zu finden sind (Rejdak et al., 2007). Die tatsächliche Bedeutung dieser Veränderungen im Kynureninstoffwechsel ist bislang allerdings noch unklar und bedarf weiterer Forschungen (Majlath et al., 2015).

### 1.2.4 Einfluss des Tryptophanstoffwechsels auf psychiatrische Erkrankungen

Neben einer nicht zu vernachlässigenden Rolle bei neurologischen Erkrankungen werden Dysregulationen des Kynureninstoffwechsels auch bei psychiatrischen Entitäten zunehmend evident (B. Campbell et al., 2015). Aufgrund ihrer Häufigkeit stellt die schwere Depression eine der bedeutsamsten psychiatrischen Erkrankungen dar. Schätzungen zufolge erleiden etwa 20% aller Menschen zeitlebens zumindest eine Episode einer schweren Depression (Kessler, Chiu, Demler, Merikangas, & Walters, 2005). Für die unipolare Depression wird eine multifaktorielle Ätiopathogenese mit zahlreichen, individuell verschieden stark ausgeprägten Einflüssen angenommen (Rothenhäusler & Täschner, 2012). So beeinflussen im Sinne des Vulnerabilitäts-Stress-Modells etwa Genetik, Umwelteinflüsse, Persönlichkeitsstruktur und psychosoziale Stressoren Ausbruch und Verlauf der Erkrankung (Möller et al., 2011).

Bei zumindest einer Teilmenge der von schwerer Depression betroffenen Patientinnen und Patienten spielen laut aktuellen Studien chronische Entzündung, eine Dysregulation des Immunsystems sowie Änderungen des Tryptophanstoffwechsels eine Rolle (B. M. Campbell et al., 2014; A. H. Miller, Maletic, & Raison, 2009). Immunstimulierende Substanzen, wie IFN-α, -β, -ɣ, Tumornekrosefaktor (TNF)-α und IL-6, welche den Kynureninmetabolismus beeinflussen, dürften beeinflussende Faktoren für die Entwicklung depressiver Symptome sein (B. Campbell et al., 2015). Bis zu 50% der Patientinnen und Patienten einer Studie, welche zur Behandlung einer Hepatitis C eine IFN-α-Therapie erhielten, entwickelten im Laufe der Behandlung depressive Symptome. Diese verschwanden kurz nach Beendigung der Therapie. Jene Patienten zeigten neben erniedrigten Tryptophan- und Serotoninserumkonzentrationen auch erhöhte Kynureninspiegel. Dies lässt auf eine immunbedingte Aktivierung der IDO schließen (Bonaccorso et al., 2002).

Auch in gesunden Kontrollpersonen konnten durch Immuninduktion mittels niedriger Dosen Endotoxin (Lipopolysaccharid von Escherichia coli) erhöhte proinflammatorische Zytokine und eine Aktivierung des Kynureninstoffwechsels erreicht werden, welche depressive Symptome auslösten (Eisenberger, Inagaki, Mashal, & Irwin, 2010). Im postmortalen Gehirngewebe schwer depressiver Patientinnen und Patienten stellte man in gewissen Regionen erhöhte Konzentrationen Quinolinsäure fest (Steiner et al., 2011). Diese war neben gesteigerten Kynurenin-Plasmakonzentrationen auch in der Cerebrospinalflüssigkeit von Patientinnen und Patienten nach Suizidversuch vermehrt festzustellen (Erhardt et al., 2013; Sublette et al., 2011). Zudem zeigten sich im selben PatientInnenkollektiv erniedrigte Werte für Kynureninsäure, was für eine Dysbalance des Kynureninstoffwechsels in Richtung neurotoxischer Metaboliten spricht (B. Campbell et al., 2015).

Auch in der Pathogenese der Schizophrenie scheint der Kynureninmetabolismus eine Rolle zu spielen. Die Schizophrenie ist eine schwere psychiatrische Erkrankung, die sich durch Positivsymptomatik wie Sinnestäuschungen und psychotische Ich-Störungen und Negativsymptomatik wie Affektverflachung und Apathie klinisch manifestiert. Auch Störungen der Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen treten auf (Rothenhäusler & Täschner, 2012).

Ätiopathogenetische Überlegungen beziehen neben biologischer Prädisposition auch kritische Lebensereignisse mit ein (Rothenhäusler & Täschner, 2012). Biochemisch werden vorrangig Anomalien in den Neurotransmittersystemen von Dopamin, Glutamat und Serotonin diskutiert (Möller et al., 2011). Das vermehrte Vorhandensein von Kynurenin in der

Cerebrospinalflüssigkeit sowie im präfrontalen und anterioren Cingulum schizophrener Patientinnen und Patienten spricht für eine verstärkte Umwandlung aus Tryptophan (Linderholm et al., 2012; C. L. Miller, Llenos, Dulay, & Weis, 2006). Veränderungen im Stoffwechsel des Kynurenins scheinen sich besonders auf die Aktivität der KAT zu verlagern, während eine verringerte Enzymaktivität der KMO in postmortalem Gewebe zu finden war (Sathyasaikumar et al., 2011). Erhöhte Konzentrationen von Kynureninsäure wurden sowohl im präfrontalen Kortex als auch in der Cerebrospinalflüssigkeit schizophrener Patientinnen und Patienten festgestellt (Sathyasaikumar et al., 2011; Schwarcz et al., 2001). Da diese Veränderungen auch bei erstmalig erkrankten Patientinnen und Patienten ohne vorbestehende antipsychotische Therapie bestanden und sich im Tiermodell durch Neuroleptikagabe nicht beeinflussen ließen, sind sie eher als Mechanismus der Erkrankung, als als Wirkung der Behandlung zu interpretieren (Sathyasaikumar et al., 2011; Schwarcz et al., 2001).

Einen krankheitsfördernden Einfluss zeigt Kynureninsäure im Tiermodell durch Verstärkung der mesolimbischen Dopaminwirkung. Diese Hyperaktivität wird für die Positivsymptomatik verantwortlich gemacht (Erhardt & Engberg, 2002; Linderholm et al., 2007). Auch kognitive Leistungen scheint Kynureninsäure über die Wirkung am NMDA-Rezeptor und α7nAChR negativ zu beeinflussen (A. M. Myint, 2012; Reininghaus et al., 2014).

Patientinnen und Patienten mit bipolarer Störung zeigen ähnliche Abweichungen des Kynureninmetabolismus wie jene, welche an Schizophrenie leiden. Das Verhältnis der Serumkonzentrationen von 3-Hydroxykynurenin zu Kynureninsäure zeigt sich bei bipolaren Patientinnen und Patienten erhöht. Dies legt eine Verschiebung in Richtung des neurotoxischen Astes des Kynureninmetabolismus nahe (Anderson & Maes, 2015). Auch Kynurenin und die Kynurenin/Tryptophan Ratio wurde in einem euthymen PatientInnenkollektiv vermehrt festgestellt (Anderson & Maes, 2015). Sowohl in der Cerebrospinalflüssigkeit als auch in postmortalem Gewebe wurden Kynurenin und Kynureninsäure in erhöhter Konzentration festgestellt (C. L. Miller, Llenos, Cwik, Walkup, & Weis, 2008; Olsson et al., 2010).

Zudem war eine Konzentrationserhöhung von Kynureninsäure in der Cerebrospinalflüssigkeit euthymer Patientinnen und Patienten mit kürzlich aufgetretenen manischen Episoden und dem lebenslangen Auftreten psychotischer Phasen assoziiert (Olsson, Sellgren, Engberg, Landen, & Erhardt, 2012). Im präfrontalen Kortex war die Expression von KMO bei Patientinnen und Patienten mit psychotischen Symptomen geringer als bei nicht-psychotischen Verläufen (Lavebratt et al., 2014). Zumindest teilweise liegt die Wichtigkeit der Kynurenine in ihrer

Rolle bei entzündlichen und neuroregulatorischen Vorgängen begründet (Anderson & Maes, 2015).

## 1.3 Fragestellungen – Hypothesen

Bislang veröffentlichte Studien lassen bei der bipolaren Erkrankung ähnliche Abweichungen des Kynureninmetabolismus wie bei der Schizophrenie vermuten. Depressive Patientinnen und Patienten jedoch zeigen scheinbar gegenläufige Dysregulationen dieses Systems. Inwiefern Verschiebungen der Kynureninmetabolitenkonzentrationen mit der aktuellen Krankheitsphase zusammenhängen, gilt es nun zu klären. Anzunehmen wäre eine unterschiedliche Abweichung im Sinne einer vermehrten KMO-Aktivität während depressiver Phasen, bei zeitgleich verringerter KAT-Aktivität, sowie in Relation erhöhter KAT-Aktivität bei (hypo-)manischer Symptomatik, bei erniedrigter KMO-Aktivität. Dem zufolge ergeben sich folgende Fragestellungen und Hypothesen:

Fragestellung 1: Gibt es einen Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen hinsichtlich KMO, KAT sowie Kynureninase?

Hypothese 1a: Manische Patientinnen und Patienten unterscheiden sich hinsichtlich Expression von KMO, KAT und Kynureninase signifikant von euthymen sowie depressiven Patientinnen und Patienten. Sie zeigen eine höhere KAT-Aktivität bei verminderter KMO-Aktivität.

Hypothese 1b: Depressive Patientinnen und Patienten unterscheiden sich hinsichtlich Expression von KMO, KAT und Kynureninase signifikant von euthymen sowie manischen Patientinnen und Patienten. Sie zeigen eine höhere KMO-Aktivität bei verminderter KAT-Aktivität.

Fragestellung 2: Gibt es einen Shift des Kynureninstoffwechselwegs bei bipolaren Patientinnen und Patienten während (hypo-)manischer Phasen in Richtung Kynureninsäure verglichen mit euthymen und aktuell depressiven Patientinnen und Patienten?

Hypothese 2a: Es besteht eine positive Korrelation zwischen KAT-Expression und Schweregrad der mittels YMRS ermittelten manischen Symptomatik.

Hypothese 2b: Es besteht eine negative Korrelation zwischen KMO-Expression sowie Schweregrad der mittels YMRS ermittelten manischen Symptomatik.

Fragestellung 3: Zeigt sich der Kynureninstoffwechsel bei bipolaren Patientinnen und Patienten mit aktuell depressiver Symptomatik im Vergleich zu euthymen und (hypo-)manischen Patientinnen und Patienten in Richtung 3-Hydroxykynurenin verschoben?

Hypothese 3a: Die Expression der KMO weist eine positive Korrelation mit der mittels HAMD und BDI-II erhobenen Schwere der depressiven Symptomatik auf.

Hypothese 3b: Die Expression der KAT zeigt eine negative Korrelation mit der mittels HAMD und BDI-II erhobenen Schwere der depressiven Symptomatik.

# 2 Material und Methoden

## 2.1 Die BIPFAT-Studie – Forschungsziele

Die Probandinnen und Probanden, die zur Gewinnung der für diese Arbeit benötigten Daten untersucht wurden, wurden in der an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin Graz durchgeführten BIPFAT- bzw. BIPFAT-Follow-up-Studie (im Folgenden kurz BIPFAT-Studie genannt) rekrutiert. Ziel dieser Studie ist die Erforschung von neurobiologischen Zusammenhängen zwischen bipolarer Störung und Übergewicht, kognitiver Leistungsfähigkeit, kardiovaskulären Erkrankungen, Metabolismus und Lifestylefaktoren.

Aufgrund der Breite der im Rahmen der BIPFAT-Studie erhobenen Daten sind nicht alle erhobenen Parameter für diese Arbeit von Interesse. Im Folgenden wird daher neben einem kurzen Überblick über den Studienablauf lediglich auf die hierfür relevanten Parameter näher eingegangen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz bewilligt und nach deren Vorgaben durchgeführt. Für detailliertere Darstellungen zu Zielen und Abläufen der BIPFAT-Studie siehe frühere Arbeiten (Reininghaus et al., 2014).

## 2.2 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer

Die für diese Studie herangezogene Stichprobe umfasste eine Gesamtheit von 156 Patientinnen und Patienten. Davon wurden zum Untersuchungszeitpunkt 110 Teilnehmerinnen und Teilnehmer als euthym bewertet, während die Kohorte der aktuell depressiven Probandinnen und Probanden aus 33 und jene der (hypo-)manischen aus 13 Personen bestand.

Die Kohorte der euthymen Patientinnen und Patienten bestand aus 67 Männern und 43 Frauen. Die Kohorte der depressiven Teilnehmerinnen und Teilnehmer setzte sich aus zwölf Männern und 21 Frauen zusammen. Die Kohorte der manischen Probandinnen und Probanden umfasste sieben Männer und sechs Frauen. Abbildung 4 veranschaulicht die Geschlechteraufteilung innerhalb der gebildeten Gruppen.

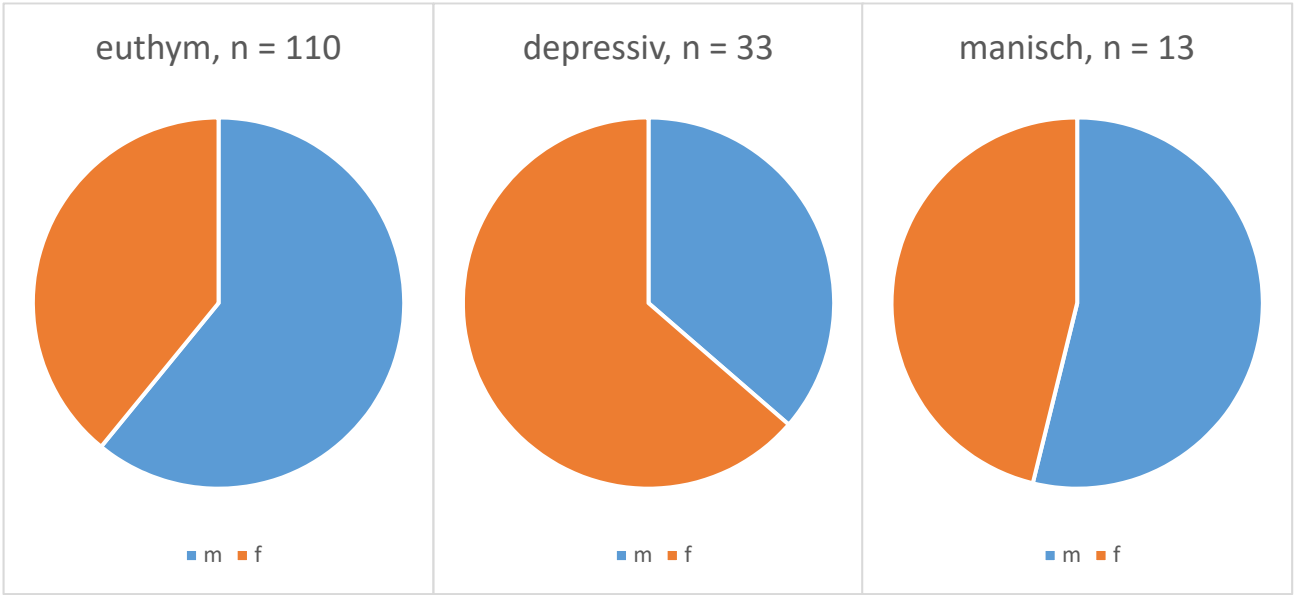


*Abbildung 4.* Geschlechteraufteilung innerhalb der Gruppen. Abkürzungen: m: Männer, f: Frauen.

Zur Bewertung der aktuellen Stimmungslage dienten die erhobenen Selbst- und Fremdeinschätzungen aus *Beck-Depressions-Inventar (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961)* in der revidierten Version (BDI-II), *Hamilton-Skala* (*Hamilton Depression Scale)* (Hamilton, 1960) (HAMD) als auch *Young Mania Rating Scale (Young, Biggs, Ziegler, & Meyer, 1978)* (YMRS).

Die Rekrutierung bipolarer Patientinnen und Patienten erfolgte im Rahmen einer stationären oder ambulanten Behandlung an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin. Eingeschlossen wurden volljährige Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter bipolar affektiver Störung I oder II nach erfolgter Aufklärung und schriftlicher Einwilligung. Zur Bestätigung der vorliegenden Diagnose wurde durch eine Fachärztin bzw. einen Facharzt für Psychiatrie oder eine Psychologin bzw. einen Psychologen ein strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV (SKID) (Wittchen, Zaudig, & Fydrich, 1997) durchgeführt. Ausschlusskriterien waren schwere neurologische oder Allgemeinerkrankungen wie maligne Krebserkrankungen, systemischer Lupus erythematodes, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson oder Morbus Huntington.

## 2.3 Laborparameter

Nach Gewinnung einer Nüchternblutprobe wurde diese bis zur weiteren Analyse bei -80° Celsius eingefroren. Die laborchemische Untersuchung der Proben erfolgte schließlich mittels Flüssigchromatografie (Werner, Fuchs, Hausen, Reibnegger, & Wachter, 1987; Widner, Werner, Schennach, Wachter, & Fuchs, 1997). Hierzu wurde ein System bestehend aus einem Waters Acquity UPLC Separations Modul, einem Xevo TQ MS Triple-Quadrupole Massenspektrometer sowie einer Z-Spray ESI Ionenquelle verwendet (Waters Corp., Milford, MA, USA). Die Auftrennung erfolgte mittels Kinetex XB-C18, 2.6 µm, 2.1 x 150 mm Säule (Phenomenex, Torrance, CA, USA) (Platzer et al., 2017). Die Reagenzien zur Durchführung der Proteinfällung, Derivatisierung und Chromatografie wurden von Sigma Aldrich (St. Louis, MO, USA) und Biosolve (Valkenswaard, NL) bezogen. Zur Etablierung reliabler Standards und Kontrollen wurden humane Serumproben mit vordefinierten Mengen der zu analysierenden Substanzen versetzt (Platzer et al., 2017). Bestimmt wurden unter anderen die Serumkonzentrationen folgender Parameter:

- Tryptophan
- Kynurenin
- Kynureninsäure
- 3-Hydroxykynurenin
- 3-Hydroxyanthranilsäure

Zur Darstellung der jeweiligen Enzymaktivität wurden aus Enzymprodukt und -substrat die folgenden Ratios gebildet:

- 3-Hydroxykynurenin/Kynurenin (3-HK/Kyn) stellvertretend für die Aktivität der Kynurenin-3-Monooxygenase (KMO).
- Kynureninsäure/Kynurenin (KynA/Kyn) stellvertretend für die Aktivität der Kynurenin-Aminotransferase (KAT).
- 3-Hydroxyanthranilsäure/3-Hydroxykynurenin (3-HAA/3-HK) stellvertretend für die Aktivität der Kynureninase.

## 2.4 Stimmungsinventare

Zur Erfassung der aktuellen Stimmungslage kamen drei verschiedene Inventare zum Einsatz. Die depressive Symptomatik wurde mittels HAMD von ärztlicher bzw. psychologischer Seite beurteilt, während eine diesbezügliche Selbsteinschätzung mittels BDI-II erfolgte. Die HAMD stellt seit vielen Jahren den Goldstandard zur Fremdbewertung der Schwere depressiver Symptome dar und zählt zu den am häufigsten genutzten Instrumenten der Depressionseinschätzung in Forschung und klinischer Praxis (Todorova & Velikova, 2012). Ihre Sensitivität und Spezifität werden etwa von Strik, Honig, Lousberg und Denollet (2001) mit 86,4% sowie 92,2% angegeben.

Für das BDI-II werden Werte für Sensitivität und Spezifität von 80 - 90% respektive etwa 60% angegeben (Aben, Verhey, Lousberg, Lodder, & Honig, 2002). Zudem wurde eine positive Korrelation (0,71) von BDI-II und HAMD berichtet (Smarr & Keefer, 2011).

Die YMRS diente der Evaluierung vorliegender manischer Symptomatik. Für sie konnten auch in der deutschsprachigen Version eine gute Änderungssensibilität sowie Inter-Rater-Reliabilität aufgezeigt werden (Muehlbacher et al., 2011).

### 2.4.1 HAMD

Eine Fremdeinschätzung der depressiven Symptomatik wurde mithilfe der HAMD vorgenommen. Neben Einschätzung von Verhalten und Körpersprache der Patientin/des Patienten steht der Untersucherin bzw. dem Untersucher auch die Fremdanamnese von Familie und Freunden zur Ergänzung der Schilderungen der/des Betroffenen zur Verfügung (Möller et al., 2011).

Diese in der hier verwendeten Form aus 21 Fragen bestehende Skala ermittelt einen Summenscore von 0 - 66. Jedem Item wird je nach Ausprägung des jeweiligen Merkmals ein Wert zwischen null und vier bzw. null und zwei zugewiesen (Hamilton, 1960). Ab einem Gesamtwert von zwölf wird vom Vorliegen einer zumindest milden Depression ausgegangen. Die Items beziehen unter anderem Biorhythmusstörungen, Angstsymptome, depressive Stimmung, Suizidalität und körperliche Symptomatik mit ein (Rothenhäusler & Täschner, 2012).

Kritik wurde an dieser Skala unter anderem aufgrund der unverhältnismäßig starken Bewertung von Schlafstörungen (drei Items) geäußert. Hierdurch wird bei Gabe eines

sedierend wirkenden Antidepressivums eine stärkere als die tatsächliche Symptomlinderung suggeriert (Möller et al., 2011).

### 2.4.2 BDI-II

Die Selbsteinschätzung hinsichtlich depressiver Symptome erfolgte mittels BDI-II. Hierbei handelt es sich um einen Fragebogen, welcher 21 Aussagen umfasst. Ein Schwerpunkt wird hierbei auf kognitive Aspekte wie Pessimismus, Selbsthass oder Entschlussunfähigkeit gelegt (Möller et al., 2011). Zu jeder dieser Aussagen wird daraufhin die für die Patientin oder den Patienten passende Antwort je nach Stärke der Ausprägung von null (keine) bis drei (starke) ausgewählt.

Somit ergeben sich mögliche Gesamtwerte zwischen null und 63. Bei einem Ergebnis unter elf wird von aktuell keiner depressiven Phase ausgegangen (Rothenhäusler & Täschner, 2012).

### 2.4.3 YMRS

Zur Erfassung einer hypomanischen bzw. manischen Episode wurde die YMRS herangezogen. In dieser elf Items umfassenden Fremdeinschätzung werden während der letzten zwei Tage vorhandene Faktoren wie psychomotorischer Antrieb, Krankheitseinsicht, Denkstörungen, Schlaf und sexuelles Interesse berücksichtigt. Neben klinischem Bild und Schilderungen der Patientinnen und Patienten werden auch fremdanamnestische Informationen zur Quantifizierung der Symptomatik herangezogen. Es ergeben sich Summenwerte von 0 - 60 (Rothenhäusler & Täschner, 2012).

Eine euthyme Stimmungslage wurde definiert als fehlendes Vorhandensein sowohl manischer als auch depressiver Symptome.

Von gegenwärtig depressiver Episode wurde ausgegangen, wenn sich depressive, jedoch keine manischen Symptome in der Fremdeinschätzung zeigten.

(Hypo-)manische Patientinnen und Patienten wurden schließlich durch das Vorhandensein manischer Charakteristika ohne das zeitgleiche Bestehen depressiver Sympomatik definiert. Damit ergaben sich die Kohorten wie folgt:

- Euthym: HAMD $< 10$, YMRS $\leq 8$
- Depressiv: HAMD $\geq 10$, YMRS $\leq 8$
- Manisch: HAMD $<10$, YMRS $> 8$

Diese Einteilung führte folglich zum Ausschluss von Mischzuständen (zeitgleich hohe Scores sowohl für depressive als auch manische Symptomatik).

## 2.5 Ablauf

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen eines hierfür vereinbarten Termins. Nach zumindest 8-stündigem Fasten erschienen die Probandinnen und Probanden um 8:00 Uhr morgens in der Ambulanz der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin. Es erfolgte daraufhin ein ausführliches Gespräch, in dem die Teilnehmerinnen und Teilnehmer neben Ablauf und Dauer des Studientermins auch über die Risiken und Vorteile einer Teilnahme an der Studie aufgeklärt wurden.

Nach erfolgter schriftlicher Einwilligung wurde eine Blutprobe gewonnen. Es folgte ein kleines Frühstück. Als nächstes wurden während eines Interviews sowohl relevante Daten zum bisherigen Krankheitsverlauf, wie etwa Behandlungsadhärenz sowie Wirkung und unerwünschte Arzneimittelwirkungen verschriebener Pharmaka, als auch demografische Informationen erhoben. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer absolvierten im Anschluss daran eine kognitive Testung.

An bildgebenden Verfahren wurde eine sonografische Untersuchung der Carotiden sowie eine Magnetresonanztomografie des Schädels durchgeführt. Zudem wurde ein Elektroenzephalogramm (EEG) angefertigt.

## 2.6 Statistische Auswertung

Sämtliche statistischen Berechnungen erfolgten mittels SPSS 23. Bei jenen Daten, bei welchen keine Normalverteilung vorlag, wurden zum Vergleich der einzelnen Gruppen der Kruskal-Wallis-Test sowie der nicht-parametrische Mann-Whitney-U Test herangezogen. Die Korrelationsanalysen wurden zunächst mittels bivariater Korrelationen durchgeführt.

Das Alter der Probandinnen und Probanden, Geschlecht, Bejahung bzw. Verneinung bezüglich Tabakkonsums, Body Mass Index (BMI) (Körpergewicht/Körpergröße$^2$), Phasenanzahl sowie Krankheitsdauer wurden im Zuge einer partiellen Korrelation als Kovariaten statistisch kontrolliert.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p < ,05$ festgesetzt.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Anthropometrische & demografische Gruppenbeschreibung

Eine Beschreibung des Alters der untersuchten Gruppen findet sich in Tabelle 1.

*Tabelle 1.* Demografische Gruppenbeschreibung

| **Gruppen** | **N** | **Alter (Mittelwert) [Jahre]** | **Standardabweichung (+/-)** |
|---|---|---|---|
| euthym | 110 | 44,50 | 13,09 |
| manisch | 13 | 48,86 | 10,61 |
| depressiv | 33 | 41,03 | 12,95 |

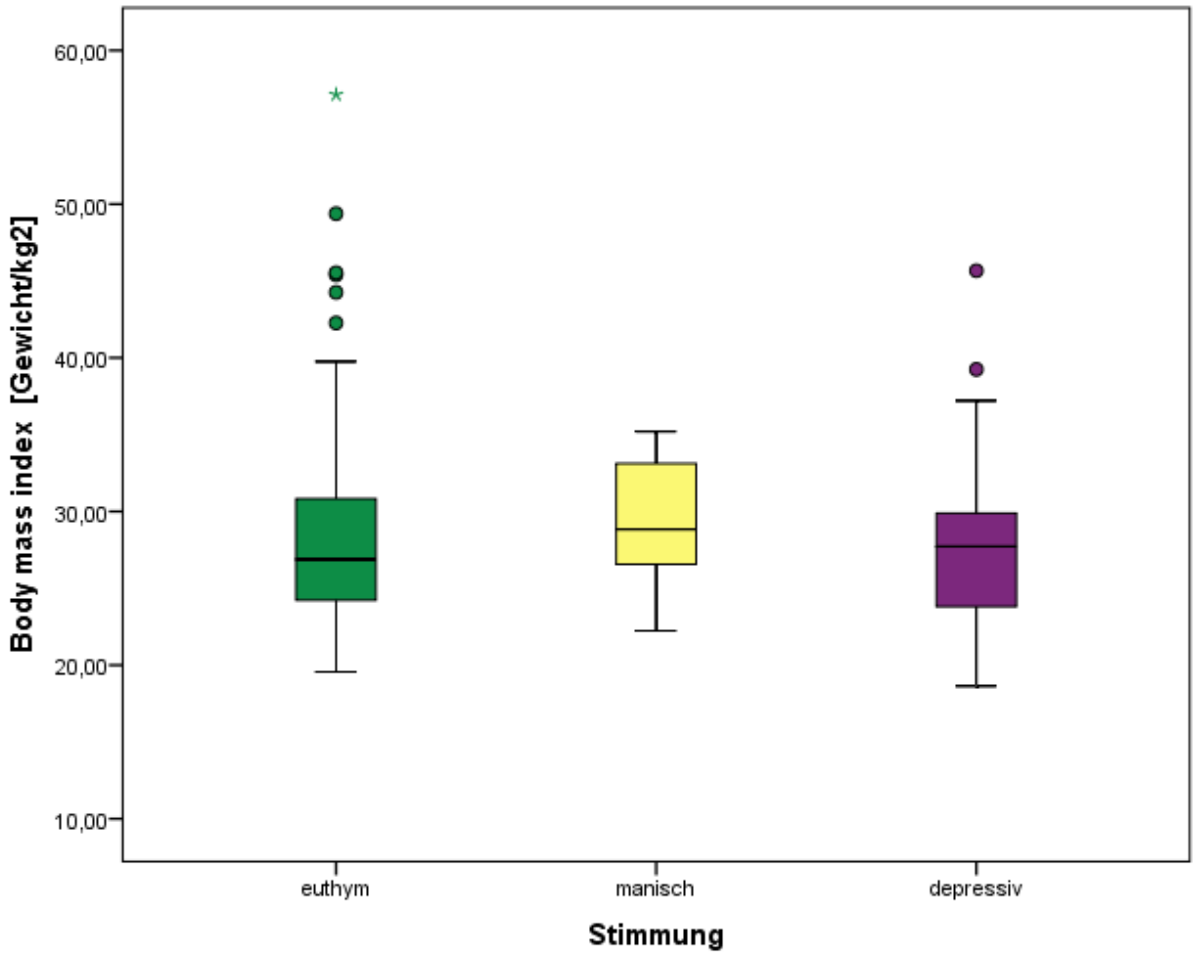


*Abbildung 5.* BMI Verteilung. Body Mass Index = Gewicht/Körpergröße²

Abbildung 5 zeigt die Verteilung des BMI innerhalb der Gruppen. In der Gruppe der Euthymen (n = 109) betrug der BMI im Mittel 28,4 kg/m$^2$ mit einer Standardabweichung von 6,62. In der Gruppe der Manischen (n = 13) zeigte sich ein Mittelwert von 30,08 kg/m$^2$ bei einer Standardabweichung von 5,6. In der Gruppe der depressiven Patientinnen und Patienten (n = 33) ergab sich ein BMI von im Mittel 27,25 kg/m$^2$ mit einer Standardabweichung von 5,75.

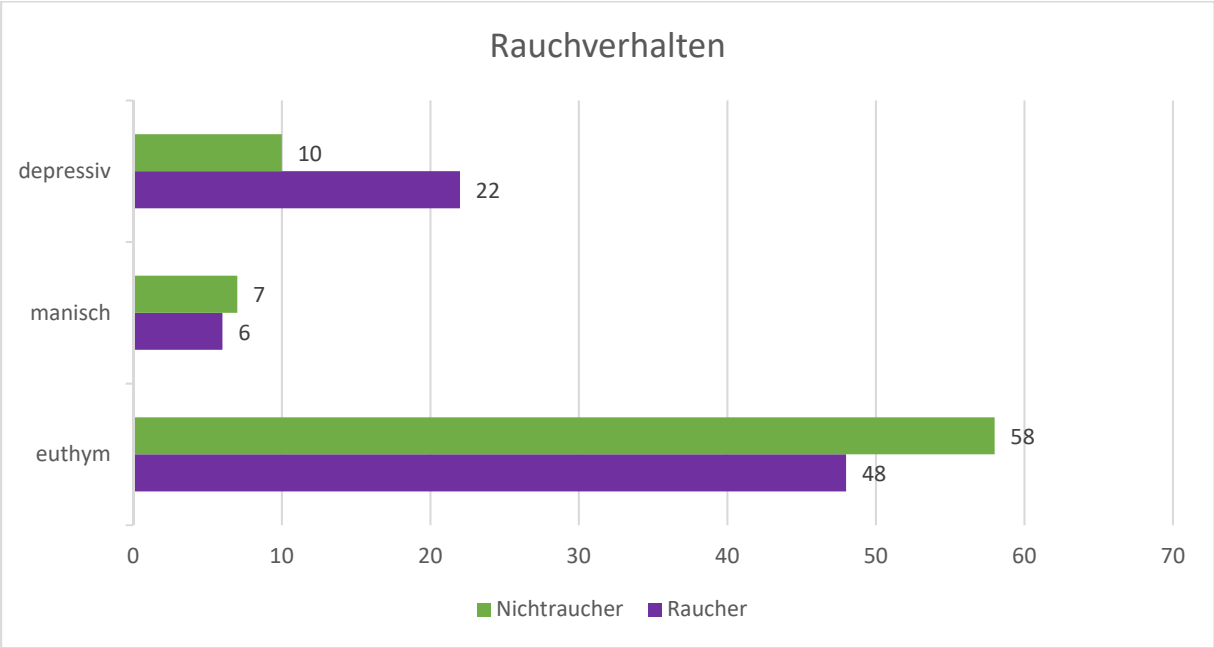


*Abbildung 6.* Rauchverhalten innerhalb der Gruppen

Abbildung 6 zeigt das Rauchverhalten der untersuchten Stichprobe. Innerhalb der Gruppe der Euthymen (n = 106) gaben 45,3% regelmäßigen Tabakkonsum an, während 54,7% angaben, Nichtraucher zu sein. In der Gruppe der Manischen (n = 13) betrug der Anteil der Raucher 46,2%, während jener der Nichtraucher bei 53,8% lag. Der Raucheranteil in der Gruppe der Depressiven (n = 32) lag bei 68,8% bei einem Nichtraucheranteil von 31,2%.

## 3.2 Klinische & laborchemische Gruppenbeschreibung

Tabelle 2 zeigt die Daten der zur Anwendung gekommen Stimmungsinventare für die drei verschiedenen Gruppen. Die Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich Scores für BDI-II ($\chi^2$ = 22,45, $p$ = ,00), HAMD ($\chi^2$ = 78,21, $p$ = ,00) sowie YMRS ($\chi^2$ = 51,24, $p$ = ,00).

*Tabelle 2.* Scores für Stimmungsinventare

| | **euthym** | | | **manisch** | | | **depressiv** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *MW* | *SD (+/-)* | *n* | *MW* | *SD (+/-)* | *n* | *MW* | *SD (+/-)* | *n* |
| HAMD | 3,84 | 2,94 | 110 | 3,77 | 3,3 | 13 | 13,15 | 2,82 | 33 |
| BDI-II | 12,46 | 9,33 | 101 | 14,33 | 8,95 | 12 | 23,77 | 11,37 | 31 |
| YMRS | 0,97 | 1,83 | 110 | 12,77 | 3 | 13 | 0,61 | 1,44 | 33 |

Abkürzungen: BDI-II: Beck-Depressions-Inventar, HAMD: Hamilton Depression Scale, YMRS: Young Mania Rating Scale

Hinsichtlich der Anzahl der durchlebten Krankheitsphasen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($\chi^2$ = 7,17, *p = ,028*). Im konsekutiven Mann-Whitney-Test zeigte sich, dass manische Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung im Mittel eine höhere Phasenanzahl durchlebt hatten als die Patientinnen und Patienten aus der Gruppe der Euthymen (*U* = 313,50, *z* = -2,63, *p = ,008*).

Kein signifikanter Unterschied zeigte sich beim Vergleich zwischen manischen und depressiven Patientinnen und Patienten (*U* = 121,50, *z* = -1,63, *p* = ,103) sowie zwischen Patientinnen und Patienten der euthymen und depressiven Vergleichsgruppen (*U* = 1293,00, *z* = -,99, *p* = ,319).

Bei der Krankheitsdauer zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($\chi^2$ = 4,16, *p* = ,125). Eine detaillierte Beschreibung zweier Kenngrößen des bisherigen Krankheitsverlaufs zeigt Abbildung 7.

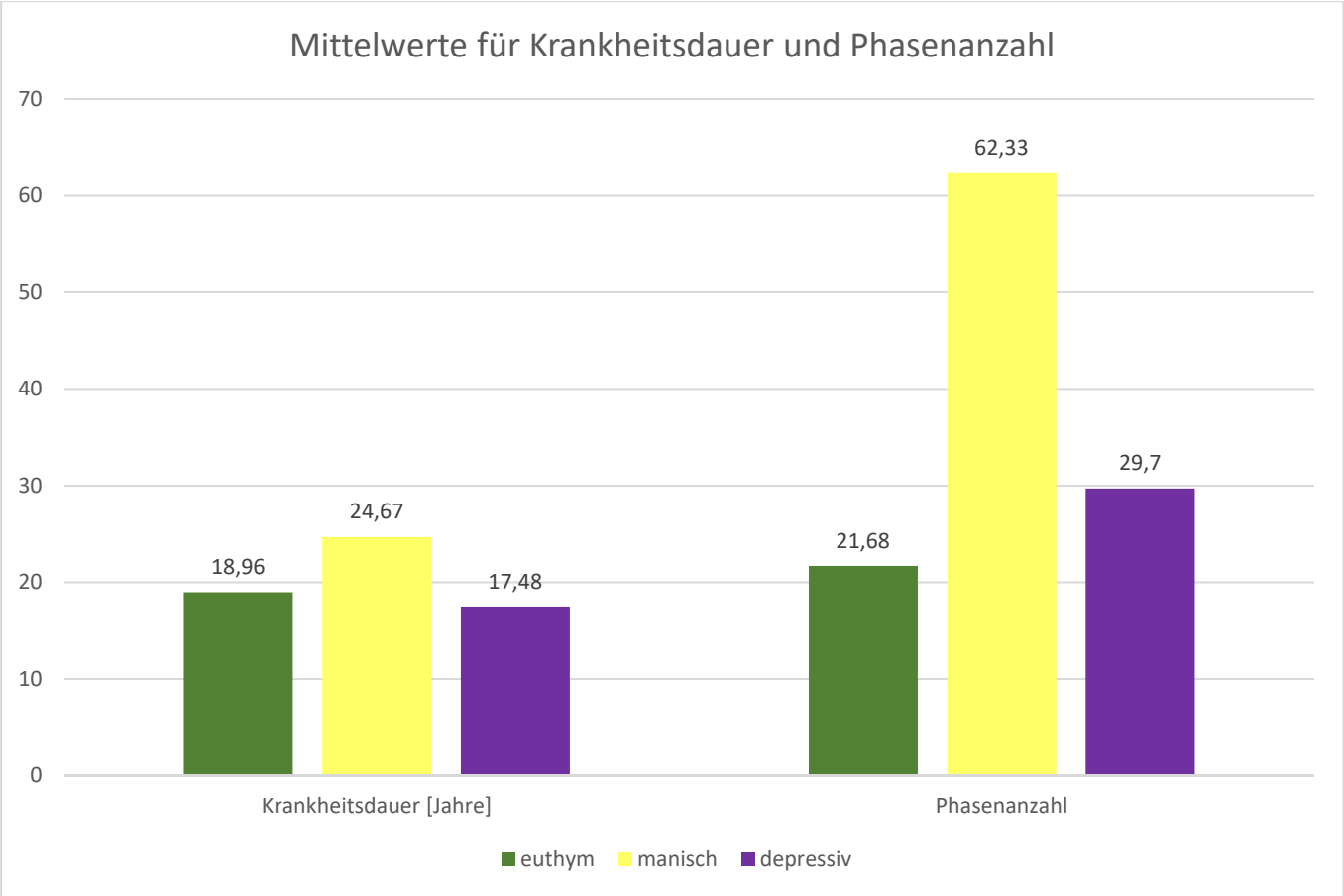


*Abbildung 7.* Krankheitsdauer & Phasenanzahl gegenwärtig euthymer (n = 107, SD = 11,83 bzw. n = 98, SD = 25,27), manischer (n = 12, SD = 9,79 bzw. n = 12, SD = 71,76) sowie depressiver (n = 31, SD = 12,52 bzw. n = 30, SD = 37,54) Patientinnen und Patienten

Eine Beschreibung der Serumkonzentrationen der untersuchten Kynurenine findet sich in Tabelle 3.

*Tabelle 3.* Serumkonzentrationen von Tryptophan und untersuchten Kynureninen

| **Serumkonzentrationen [µmol/l]** | **euthym (n = 110)** | | **manisch (n = 13)** | | **depressiv (n = 33)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | *MW* | *SD (+/-)* | *MW* | *SD (+/-)* | *MW* | *SD (+/-)* |
| Tryptophan | 11973,16 | 2548,93 | 11366,62 | 2126,27 | 11958,91 | 3437,6 |
| Kynurenin | 475,15 | 197,46 | 455,08 | 191,15 | 410,73 | 141,76 |
| Kynureninsäure | 8,41 | 3,76 | 9,58 | 5,85 | 7,00 | 3,54 |
| 3-Hydroxykynurenin | 19,32 | 13,61 | 24,54 | 14,89 | 16,39 | 10,04 |
| 3-Hydroxyanthranilsäure | 44,93 | 23,16 | 46,08 | 26,66 | 44,18 | 20,74 |

Im Gruppenvergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Serumkonzentrationen für Tryptophan, Kynurenin, 3-Hydroxykynurenin und 3-Hydroxyanthranilsäure. Hinsichtlich Kynureninsäurekonzentration zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Teststatistik zum Gruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis findet sich in Tabelle 4.

*Tabelle 4. Gruppenvergleich der Serumkonzentrationen von Tryptophan und untersuchten Kynureninen*

| | $\chi^2$ | *p* |
|---|---|---|
| Tryptophan | 1,23 | ,541 |
| Kynurenin | 2,37 | ,306 |
| Kynureninsäure | 6,37 | **,041** |
| 3-Hydroxykynurenin | 5,15 | ,076 |
| 3-Hydroxyanthranilsäure | 0,01 | ,994 |

Bei den weiterführenden Berechnungen zur Serumkonzentration der Kynureninsäure zeigte sich, dass depressive Patientinnen und Patienten signifikant niedrigere Levels zeigten als gegenwärtig euthyme Erkrankte ($U$ = 1309,00, $z$ = -2,43, $p$ = *,015*). Von der Gruppe der Manischen unterschieden sich depressive Patientinnen und Patienten hingegen nicht signifikant ($U$ = 149,00, $z$ = -1,60, $p$ = ,110).

Auch zwischen manischen und euthymen Patientinnen und Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied ($U$ = 648,50, $z$ = -,55, $p$ = ,584).

## 3.3 Berechnungen der Enzymaktivitäten

Eine nähere Beschreibung der Gruppencharakteristika bezüglich der verwendeten Ratios findet sich in Tabelle 5. Aufgrund der Dimensionsunterschiede von Kynurenin und seinen Metaboliten, ergaben sich sehr kleine Werte für KMO, Kynureninase und KAT. Aufgrund dessen werden in Tabelle 5 vier anstatt zwei Nachkommastellen angegeben.

*Tabelle 5.* Enzymaktivitäten innerhalb der Gruppen

| **Ratios** | **euthym** | | | **manisch** | | | **depressiv** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *n* | *MW* | *SD (+/-)* | *n* | *MW* | *SD (+/-)* | *n* | *MW* | *SD (+/-)* |
| KMO | 110 | 0,0428 | 0,0261 | 13 | 0,0567 | 0,0239 | 33 | 0,0416 | 0,0232 |
| Kynureninase | 110 | 2,9381 | 2,2884 | 13 | 2,2733 | 1,5256 | 33 | 3,3128 | 1,9367 |
| KAT | 110 | 0,0187 | 0,0066 | 13 | 0,0210 | 0,0093 | 33 | 0,0174 | 0,0063 |

Abkürzungen: KAT: Kynurenin-Aminotransferase, KMO: Kynurenin-3-Monooxygenase

Die Hypothesen 1a und b postulierten, dass manische bzw. depressive Patientinnen und Patienten sich jeweils hinsichtlich der Aktivitätsniveaus von KMO, KAT und Kynureninase von ihren Vergleichsgruppen unterscheiden würden.

Um diese Hypothesen zu prüfen, wurde ein Gruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis-Test vorgenommen. Dieser zeigte, dass sich die Vergleichsgruppen hinsichtlich KAT-Aktivität ($\chi^2$ = 1,95, $p$ = ,376) sowie Kynureninaseaktivität ($\chi^2$ = 3,98, $p$ = ,136) nicht signifikant unterscheiden. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei der Konzentration der KMO ($\chi^2$ = 7,14, $p$ = ,028). Folglich wurde ein Gruppenvergleich mittels Mann-Whitney-Test angeschlossen. Dieser zeigte, dass manische Patientinnen und Patienten sich jeweils signifikant von euthymen ($U$ = 392,00, $z$ = -2,66, $p$ = *,008*) als auch depressiven Patientinnen und Patienten ($U$ = 122,00, $z$ = -2,26, $p$ = *,024*) unterschieden. Kein signifikanter Unterschied ergab sich beim Vergleich der Gruppen euthym und depressiv ($U$ = 1763,00, $z$ = -0,25, $p$ = ,803).

## 3.4 Korrelationen zwischen Enzymaktivität und Stimmungsscores

Für die Gruppe der Euthymen zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Enzymaktivität und Scores der Stimmungsinventare. Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der Berechnungen für diese Gruppe.

*Tabelle 6.* Korrelation der Enzymaktivität und Stimmungsscores für die Gruppe der Euthymen

| | **KMO** | **Kynureninase** | **KAT** |
|---|---|---|---|
| BDI-II | | | |
| *r* | -0,11 | 0,11 | -0,11 |
| *p* | ,260 | ,245 | ,262 |
| N | 101 | 101 | 101 |
| HAMD | | | |
| *r* | -0,06 | 0,12 | 0,03 |
| *p* | ,531 | ,220 | ,742 |
| N | 110 | 110 | 110 |
| YMRS | | | |
| *r* | 0,09 | 0,03 | -0,08 |
| *p* | ,374 | ,763 | ,418 |
| N | 110 | 110 | 110 |

Abkürzungen: BDI-II: Beck-Depressions-Inventar, HAMD: Hamilton Depression Scale, YMRS: Young Mania Rating Scale

Für die Gruppe der Manischen wurde auf die Berechnung einer Korrelation zwischen Ratios und BDI-II sowie HAMD verzichtet. Diese Fragebögen wurden zur Quantifizierung einer vorliegenden Depression konzipiert und besitzen bei gegenwärtig manischen Patientinnen und Patienten keine valide Aussagekraft. Die Korrelationsanalyse zwischen YMRS und Enzymaktivitäten lieferte kein signifikantes Ergebnis. Genauere Angaben hierzu finden sich in Tabelle 7.

*Tabelle 7.* Korrelation zwischen Enzymaktivität und Stimmungsscores für die Gruppe der Manischen

| | **KMO** | **Kynureninase** | **KAT** |
|---|---|---|---|
| YMRS | | | |
| *r* | -0,31 | 0,39 | -0,22 |
| *p* | ,299 | ,185 | ,464 |
| N | 13 | 13 | 13 |

Abkürzungen: KAT: Kynurenin-Aminotransferase, KMO: Kynurenin-3-Monooxygenase, YMRS: Young Mania Rating Scale

Hypothese 2a besagte, dass eine positive Korrelation zwischen KAT-Expression und Schweregrad der mittels YMRS ermittelten manischen Symptomatik bestehen würde. Eine Korrelationsanalyse nach Spearman ergab weder für die Gruppe der Euthymen noch für die Gruppe der Manischen eine signifikante Korrelation zwischen YMRS und KAT.

Hypothese 2b lautete, dass eine negative Korrelation zwischen KMO-Expression sowie Schweregrad der mittels YMRS ermittelten manischen Symptomatik bestünde. Zur Überprüfung erfolgte eine Korrelationsanalyse nach Spearman. Es konnte weder in der Gruppe der Euthymen noch in der Gruppe der Manischen eine signifikante Korrelation gezeigt werden.

In der Gruppe der Depressiven zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen HAMD und KAT. Hinsichtlich der restlichen Parameter konnte keine signifikante Korrelation aufgezeigt werden. In dieser Gruppe wurde auf die Analyse der YMRS verzichtet, da dieses Tool für die Quantifizierung einer bestehenden Manie entwickelt wurde und bei gegenwärtig depressiven Patientinnen und Patienten keine valide Aussagekraft besitzt. Die Ergebnisse im Detail sind Tabelle 8 zu entnehmen.

*Tabelle 8.* Korrelation zwischen Enzymaktivität und Stimmungsscores für die Gruppe der Depressiven

| | **KMO** | **Kynureninase** | **KAT** |
|---|---|---|---|
| BDI-II | | | |
| *r* | 0,05 | -0,07 | -0,23 |
| *p* | ,784 | ,723 | ,207 |
| N | 31 | 31 | 31 |
| HAMD | | | |
| *r* | -0,03 | -0,09 | **-0,38** |
| *p* | ,867 | ,613 | **,029** |
| N | 33 | 33 | 33 |

Abkürzungen: BDI-II: Beck-Depressions-Inventar, HAMD: Hamilton Depression Scale, KAT: Kynurenin-Aminotransferase, KMO: Kynurenin-3-Monooxygenase

Um den möglichen Einfluss anderer Parameter zu berücksichtigen, wurden Korrelationen mit den Kovariaten Geschlecht und Phasenanzahl für die Gruppe der Depressiven durchgeführt. Für die Ergebnisse hinsichtlich Kynureninase wurde auf weitere Berechnungen verzichtet, da sich keine Korrelation mit möglichen Kovariaten ergab. Auch nach Überprüfung auf mögliche Kovariaten zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen HAMD und KAT. Detaillierte Angaben hierzu zeigt Tabelle 9.

*Tabelle 9.* Partielle Korrelation zwischen Enzymaktivität und Stimmungsscores nach Überprüfung hinsichtlich möglicher Kovariaten (Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Body Mass Index, Phasenanzahl sowie Krankheitsdauer) für die Gruppe der Depressiven

| | **KMO** | **KAT** |
|---|---|---|
| BDI-II | | |
| *r* | 0,17 | -0,13 |
| *p* | ,407 | ,508 |
| N | 25 | 25 |
| HAMD | | |
| *r* | 0 | **-0,41** |
| *p* | ,999 | **,036** |
| N | 25 | 25 |

Abkürzungen: BDI-II: Beck-Depressions-Inventar, HAMD: Hamilton Depression Scale, KAT: Kynurenin-Aminotransferase, KMO: Kynurenin-3-Monooxygenase

Hypothese 3a lautete, dass die Expression der KMO eine positive Korrelation mit der mittels BDI-II sowie HAMD erhobenen Schwere der depressiven Symptomatik zeigen würde. Um diese Hypothese zu prüfen, wurde eine bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Weder in der Gruppe der Euthymen noch bei depressiven Patientinnen und Patienten konnte eine positive Korrelation zwischen Scores für HAMD und BDI-II und der KMO-Aktivität gezeigt werden.

Hypothese 3b postulierte, dass die Expression der KAT eine negative Korrelation mit der mittels BDI-II und HAMD erhobenen Schwere der depressiven Symptomatik aufwiese. Nach

Prüfung der Hypothese mittels Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte sich in der Gruppe der Euthymen keine signifikante Korrelation zwischen BDI-II sowie HAMD und KAT-Aktivität.

In der Gruppe der Depressiven konnte allerdings auch nach Überprüfung auf mögliche Kovariaten eine negative Korrelation ($p$ = ,036) zwischen HAMD und KAT ermittelt werden. Für BDI-II und KAT ergab sich keine signifikante Korrelation.

# 4 Diskussion

## 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war die Klärung der Frage, ob sich bei Patientinnen und Patienten mit bipolarer Störung während depressiver und manischer Phasen Veränderungen im Kynureninstoffwechsel nachweisen lassen. Zudem war von Interesse, ob diese Abweichungen im Sinne der aus vorangegangenen Studien gewonnen Erkenntnisse zur Depression und Manie geschehen. Hierzu ergaben sich drei Fragestellungen, welche zur Entwicklung von insgesamt sechs Hypothesen führten.

Nach einer Analyse der untersuchten Patientengruppen auf klinische, biologische und auch demografische Parameter wurden aus den gewonnenen Serumkonzentrationen der Kynureninmetaboliten Kynurenin, 3-Hydroxykynurenin, 3-Hydroxyanthranilsäure und Kynureninsäure Ratios zur Ermittlung der Enzymaktivität gebildet. Die somit untersuchten Enzyme waren KMO, KAT und Kynureninase. Des Weiteren wurde eine Einschätzung der gegenwärtigen depressiven sowie manischen Symptomatik mithilfe von HAMD, BDI sowie YMRS vorgenommen.

Schließlich wurden die bei diesen Skalen erzielten Scores mit den Aktivitätsniveaus der untersuchten Enzyme korreliert.

### 4.1.1 Gruppenvergleich hinsichtlich Enzymaktivität

Zunächst wurde mittels der Hypothesen 1a und b überprüft, ob manische sowie depressive Patientinnen und Patienten sich in den Aktivitätsniveaus der untersuchten Enzyme KMO, KAT und Kynureninase von ihren Vergleichsgruppen unterscheiden. Hierbei zeigte sich für die Gruppe der Depressiven kein signifikanter Unterschied zur Gruppe der Euthymen.

Manische Patientinnen und Patienten jedoch unterschieden sich hinsichtlich KMO-Aktivität jeweils signifikant von depressiven und euthymen Patientinnen und Patienten.

Kein signifikanter Unterschied zeigte sich auch hier bezüglich der Aktivitäten von KAT und Kynureninase.

### 4.1.2 Korrelationen Enzymaktivität und Stimmungsscores

Zur Überprüfung der Hypothesen 2a und b wurde eine Korrelation der Enzymaktvitäten mit den ermittelten Stimmungsscores für die Gruppe der Manischen sowie die Gruppe der Euthymen gerechnet. Es konnte weder eine positive Korrelation zwischen YMRS und KAT noch eine negative Korrelation zwischen YMRS und KMO gezeigt werden.

Daraufhin wurden die Hypothesen 3a und b überprüft, indem für die Gruppe der Depressiven sowie die Gruppe der Euthymen eine Korrelation zwischen Enzymaktivitäten und Stimmungsscores berechnet wurde. Eine positive Korrelation mit der KMO ergab sich in beiden Gruppen weder für HAMD noch für BDI.

Während die Berechnungen in der Gruppe der Euthymen auch für die Korrelation von KAT und HAMD sowie BDI kein signifikantes Ergebnis erbrachten, zeigte sich in der Gruppe der Depressiven eine signifikante negative Korrelation zwischen KAT und HAMD.

Die Korrelation zwischen KAT und BDI brachte auch in der Gruppe der Depressiven kein signifikantes Ergebnis.

## 4.2 Interpretation der Ergebnisse

### 4.2.1 Unterschiede der KMO-Aktivität

Die Prüfung der Hypothesen 1a und b ergab, dass sich die KMO-Aktivität gegenwärtig manischer Patientinnen und Patienten sowohl von jener depressiver als auch euthymer Patientinnen und Patienten unterscheidet. Die KMO ist eines der Schlüsselenzyme des oft als neurotoxisch bezeichneten Astes des Kynureninstoffwechselweges (Badawy, 2015; Birner et al., 2017).

Die bipolare Störung dürfte in allen Krankheitsphasen von einem allgemeinen Entzündungszustand geprägt sein. In einer Metastudie zeigten Munkholm, Brauner, Kessing und Vinberg (2013), dass sowohl manische, depressive als auch euthyme Patientinnen und Patienten mit bipolarer Störung proinflammatorische Abweichungen diverser Zytokine im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen aufweisen. Allerdings sind diese Aberrationen je nach Krankheitsphase unterschiedlich. So zeigten gegenwärtig depressive Erkrankte eine Erhöhung von IL-6 und TNF-α bei erniedrigten Spiegeln von Interleukin-2 (IL-2). Dahingegen waren bei aktuell manischen Patientinnen und Patienten Erhöhungen von TNF-α

und Interleukin-4 (IL-4) bei zugleich niedrigen Werten von Interleukin-1 (IL-1) und IL-2 festzustellen (Ortiz-Dominguez et al., 2007).

Als Teil der (patho-)physiologischen Immunantwort wäre eine Akzeleration des Kynureninstoffwechsels also bei allen drei in dieser Studie untersuchten Subgruppen zu erwarten.

Bisherige Forschungen fokussierten sich hauptsächlich auf die Auswirkungen von Zytokinen auf IDO (B. M. Campbell et al., 2014). Inwiefern speziell die KMO von oben genannten Zytokinen in ihrer Aktivität beeinflusst wird, ist bislang nicht restlos geklärt. Im Tierversuch konnte nach Immuninduktion durch Verabreichung von Lipopolysaccharid eine Steigerung der KMO-Aktivität bei zeitgleicher Steigerung der Zytokine IL-1β und IL-6 gezeigt werden (Connor, Starr, O'Sullivan, & Harkin, 2008; Molteni et al., 2013). In humanen hippocampalen Vorläuferzellen konnte sogar eine Steigerung der Transkriptionsaktivität für KMO und Kynureninase durch IL-1β nachgewiesen werden (Zunszain et al., 2012).

Die Frage, weshalb die Subgruppe der Manischen eine vermehrte Aktivität im Vergleich zu Patientinnen und Patienten in anderen Krankheitsphasen zeigte, ist nicht ohne Weiteres zu beantworten. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zur postulierten Hypothese, wonach vermehrte KMO-Aktivität, parallel zu Erkenntnissen bezüglich der unipolaren Depression (B. Campbell et al., 2015), insbesondere während depressiver Phasen einer bipolaren Störung zu erwarten wäre. Nichtsdestotrotz lassen sich die gewonnenen Erkenntnisse in die bestehende Datenlage integrieren.

So reagierten etwa aus der Haut von bipolaren Patientinnen und Patienten gewonnene Fibroblasten auf Immuninduktion mittels IFN-γ, TNF-α, IL-1β, IL-6 oder deren Kombination nach Gabe von Kynurenin mit erhöhten Spiegeln von 3-Hydroxykynurenin sowie Kynureninsäure. Auch die Ratio von 3-Hydroxykynurenin zu Kynureninsäure war erhöht (Johansson et al., 2013). Auch Birner et al. (2017) zeigten, dass die Kynureninstoffwechsellage bei bipolarer Störung in Richtung des neurotoxischen Astes verschoben ist. Nicht unerwähnt lassen darf man hierbei die Tatsache, dass in diesem Setting euthyme bis leicht depressive Patientinnen und Patienten mit gesunden Kontrollpersonen verglichen wurden.

Von Interesse wäre der zeitliche Verlauf der Konzentrationen der Kynurenine in der Krankheitsdynamik. Wenn man den schubweisen Verlauf der bipolaren Störung als Inflammationsprozess mit konsekutiver Gegenregulation auffasst, ergibt sich ein mögliches

Erklärungsmodell für die hier errechneten Ergebnisse. Nach Immuninduktion, unter anderem durch die bereits erwähnten proinflammatorischen Zytokine, setzt sich die Entzündungskaskade mit Aktivierung diverser Immunzellen in Gang. Zentralnervös sind dies die Mikroglia, welche daraufhin vermehrte KMO-Aktivität zeigen. Es folgt eine affektive Phase von variabler Dauer. Bei etwa 70% der bipolar Erkrankten handelt es sich bei der ersten auszumachenden Phase um eine Depression (Möller et al., 2011). Daraufhin kommt es zur antiinflammatorischen Gegenregulation, welche eine gesteigerte zentralnervöse Kynureninsäure-Synthese durch Astrozyten bedingt. Durch überschießende Reaktion hierbei werden bei einem Teil der bipolaren Patientinnen und Patienten supraphysiologische Konzentrationen erreicht, was zur Entwicklung psychotischer Symptomatik führen kann.

So spekulieren etwa B. M. Campbell et al. (2014), dass die astrozytäre Kynureninsäure-Synthese eher durch antiinflammatorische als durch proinflammatorische Signale katalysiert wird. Argumentativen Nährboden hierfür liefert etwa die vermehrte Kynureninsäureproduktion in Rattenhirnen nach Gabe des antiinflammatorisch wirkenden Cyclooxygenase (COX)-2-Inhibitors Parecoxib (Schwieler, Erhardt, Nilsson, Linderholm, & Engberg, 2006). Die genauen Mechanismen dieses Effekts sind allerdings bislang nicht bekannt. Diese Gegenregulation könnte auch durch ein Herunterregulieren der KMO-Aktivität gekennzeichnet sein, welche unter Normalbedingungen den Hauptstoffwechselweg für Kynurenin darstellt (Bender, 1983). So zeigten sich die präfrontalen KMO-Messenger-Ribonukleinsäure(mRNA)-Konzentrationen bei bipolaren Patientinnen und Patienten mit psychotischen Verläufen erniedrigt (Lavebratt et al., 2014).

Auch die Erkenntnis, dass manische Patientinnen und Patienten in dieser Stichprobe mehr Phasen als jene in der Vergleichsgruppe der Euthymen durchlebt haben, lässt sich in dieses Erklärungsmodell integrieren. Dies könnte als Indiz dafür dienen, dass die entzündliche Aktivität bei affektiven Erkrankungen während manischer Phasen tendenziell höher ist. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung gelangen auch die Autoren einer Studie, welche die Serumkonzentrationen verschiedener Zytokine bei bipolaren Patientinnen und Patienten während manischer, depressiver und euthymer Krankheitsphasen bestimmten (Brietzke et al., 2009). Gegenwärtig manische Patientinnen und Patienten zeigten eine verstärkte Immunaktivierung in Form erhöhter Werte von IL-2, IL-4 und IL-6. Bei depressiven Patientinnen und Patienten war hingegen lediglich IL-6 erhöht. Y. K. Kim, Jung, Myint, Kim und Park (2007) konnten an akut manischen, medikationsfreien bzw. -naiven Patientinnen und

Patienten eine Erhöhung von TNF-α und IL-6 bei zeitgleich verminderten IL-4-Werten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen feststellen.

In einer niederländischen Studie mit 957 Patientinnen und Patienten mit (unipolarer) depressiver Störung sowie 430 gesunden Kontrollpersonen wurde eine Assoziation von immunologischer Aktivität und der Entwicklung manischer Symptomatik über einen Zeitraum von zwei Jahren untersucht. Patientinnen und Patienten mit bereits vorbestehender bipolarer Störung wurden von der Studie ausgeschlossen. Hierbei zeigte sich, dass depressive Männer, welche während des Beobachtungszeitraums manische Symptome entwickelten, im Vergleich zu jenen depressiven Männern ohne manische Symptomatik, eine signifikant erhöhte Immunaktivität hatten (Becking et al., 2013).

Für weitere Überlegungen hierzu wären Daten zum Kynureninstoffwechsel bei Depressionen mit psychotischen Symptomen von Interesse. Hinweise auf eine verstärkte Entzündungsaktivität im Vergleich zu nicht psychotischen Verläufen geben Abweichungen der HPA-Achse. Patientinnen und Patienten mit psychotischen Symptomen zeigten höhere Cortisolwerte und reagierten signifikant häufiger mit Nichtsuppression im Dexamethason-Hemmtest als Betroffene mit nicht-psychotischem Krankheitsverlauf (Baune et al., 2012; Gomez et al., 2006; Nelson & Davis, 1997).

Abweichungen der HPA-Achse in Rahmen einer Depression oder auch als Folge äußerer Stressoren zeigten in einer Metastudie unter anderem Auswirkungen auf das Immunsystem im Sinne erhöhter IL-6-Werte sowie Leukozytose (Zorrilla et al., 2001). Auch zirkadiane Störungen der Cortisolsekretion bei der psychotischen Depression ließen sich nachweisen (Sachar et al., 1973).

Ein weiteres mögliches Bindeglied zwischen diesen beiden Systemen der Immunregulation könnte die durch Cortisol angeregte vermehrte hepatische Umwandlung von Tryptophan in Kynurenin sein (Thomson & Mikuta, 1954). Konkrete Studien zur Dynamik des Kynureninmetabolismus während psychotischer Verläufe einer depressiven Störung konnten jedoch zum Zeitpunkt der hier vorliegenden Arbeit nicht gefunden werden.

Neben der unipolaren Depression finden sich auch bei der Schizophrenie einige Analogien zur bipolaren Störung. Inwieweit Änderungen des Kynureninstoffwechsels mit der aktuellen Ausprägung von Positiv- respektive Negativsymptomatik zusammenhängen, wäre von Interesse.

Zwar zeigten diverse Studien Erhöhungen von Kynureninsäure in der Cerebrospinalflüssigkeit schizophrener Patientinnen und Patienten (Erhardt et al., 2001; Linderholm et al., 2012; Nilsson et al., 2005), jedoch fand hierbei keine genauere Differenzierung hinsichtlich Scores für Positiv- und Negativsymptomatik zum Testzeitpunkt statt. Auch mögliche Änderungen des Kynureninstoffwechsels im zeitlichen Verlauf blieben unbeachtet. Nilsson et al. (2005) stellten bei der Unterteilung in Subgruppen zudem fest, dass Patienten (nur männliche Probanden wurden untersucht), welche nach erfolgter antipsychotischer Behandlung zum Testzeitpunkt medikationsfrei waren, keine Erhöhung von Kynureninsäure in ihrer Cerebrospinalflüssigkeit zeigten.

Auch wenn gemeinhin ein chronisch proinflammatorischer Zustand bei Schizophrenie postuliert wird (Muller, Myint, & Schwarz, 2011), so zeigten sich in einigen Studien auch antiinflammatorische Zytokine wie Interleukin-10 (IL-10) sowie Interleukin-4 (IL-4) im Serum sowie der Cerebrospinalflüssigkeit schizophrener Patientinnen und Patienten erhöht (Mittleman et al., 1997; Van Kammen, McAllister-Sistilli, & Kelley, 1997). Bemerkenswerterweise standen die in der Cerebrospinalflüssigkeit festgestellten IL-10-Konzentrationen in Zusammenhang mit der Schwere der psychotischen Symptomatik (Van Kammen et al., 1997).

In einer Studie wurden die Änderungen der Plasmakonzentrationen von Kynurenin, 3-Hydroxykynurenin und Kynureninsäure schizophrener Patientinnen und Patienten im Rahmen einer sechswöchigen pharmakologischen antipsychotischen Behandlung erforscht (A. M. Myint et al., 2011). Als Vergleich dienten gesunde Kontrollpersonen. Hierbei zeigte sich, dass medikationsnaive sowie -freie Patientinnen und Patienten geringere Kynureninsäure- sowie höhere 3-Hydroxykynureninkonzentrationen aufwiesen als die Kontrollgruppe. Nach sechswöchiger Behandlung stiegen die Kynureninsäurespiegel, während die 3-Hydroxykynureninkonzentration abnahm. Höhere initiale Kynureninsäurespiegel bzw. erhöhte Kynureninsäure/Kynurenin-Ratio könnten höhere Positivsymptomatik-Scores bedingen, waren jedoch auch mit einer Reduktion der klinischen Symptomatik assoziiert (A. M. Myint et al., 2011). Nicht unerwähnt bleiben darf die Tatsache, dass es sich bei den hier vorgenommenen Untersuchungen um Serumkonzentrationen handelt, was nur bedingte Rückschlüsse auf die zentralnervöse Stoffwechselsituation zulässt.

Anhand dieser Erkenntnisse ließe sich eine Erhöhung der Kynureninsäure jedoch als reaktives Geschehen bei bestehender Inflammation interpretieren. Dies wiederum ergibt die Frage, wie

sich die Situation bei ausschließlich bestehender Negativsymptomatik darstellen würde. Konkrete Studien hierzu konnten zum Zeitpunkt dieser Arbeit leider nicht gefunden werden.

### 4.2.2 Korrelation der Enzymaktivität und Stimmungsscores

#### *4.2.2.1 Korrelationen mit manischer Symptomatik*

Die Hypothesen 2a und b besagten, dass die Höhe der Scores für manische Symptomatik, erhoben mittels YMRS, eine positive Korrelation mit der KAT-Aktivität sowie eine negative Korrelation mit der KMO-Aktivität zeigen würde. Die Prüfung dieser Hypothesen ergab weder für manische noch für gegenwärtig euthyme Patientinnen und Patienten ein signifikantes Ergebnis.

Auch wenn sich die hier aufgestellten Hypothesen nicht bestätigen ließen, ergeben sich doch einige Erklärungsansätze. In einer 2012 veröffentlichten Studie wurden die Kynureninsäurekonzentrationen in der Cerebrospinalflüssigkeit gegenwärtig euthymer Patientinnen und Patienten mit bipolarer Störung miteinander verglichen. Hierbei zeigte sich, dass die Kynureninsäurespiegel bei jenen Untersuchten signifikant höher waren, welche psychotische Symptome in ihrer Krankengeschichte aufwiesen (Olsson et al., 2012). Weiters waren diese Spiegel jedoch auch bei jenen Patientinnen und Patienten erhöht, welche innerhalb des letzten Jahres eine manische Phase durchlebt hatten. Dieses Ergebnis zeigte sich unabhängig vom Vorhandensein psychotischer Symptomatik (Olsson et al., 2012). C. L. Miller et al. (2006) zeigten in einer Studie an postmortalem Hirngewebe, dass bipolare Patientinnen und Patienten erhöhte Kynureninkonzentrationen aufwiesen. Ein signifikanter Unterschied in der Kynureninsäure zwischen Patientinnen und Patienten sowie Kontrollpersonen konnte jedoch nicht gefunden werden. Das Verhältnis von Kynureninsäure zu Kynurenin war sogar in sämtlichen Patientengruppen niedriger als in der Kontrollgruppe. Signifikant war diese Abweichung bei bipolaren Patientinnen und Patienten jedoch nicht (C. L. Miller et al., 2006).

Da die Enzymaktivität der KAT in der hier vorliegenden Arbeit mittels der Ratio KynA/Kyn dargestellt wurde, hat eine gleichsinnige Erhöhung von Kynurenin und Kynureninsäure auf den ermittelten Wert eine wichtige Auswirkung. Relativierend muss jedoch gesagt werden, dass sich in den hier untersuchten Gruppen kein signifikanter Unterschied der Kynureninkonzentration feststellen ließ. Da jedoch IL-2 einen aktivierenden Einfluss auf die IDO hat (Taylor & Feng, 1991) und dieses Zytokin speziell bei gegenwärtig manischen

bipolaren Patientinnen und Patienten in erhöhter Konzentration nachgewiesen wurde (Brietzke et al., 2009), könnten sich im Vergleich zu anderen Krankheitsphasen erhöhte Kynureninlevels auf die scheinbare KMO-Aktivität anhand der hier verwendeten Ratio auswirken.

Einen weiteren wichtigen Faktor bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse stellt der Zeitpunkt der aktuellen Krankheitsphase zum Untersuchungstermin dar. Die Gruppeneinteilung erfolgte anhand der zum Zeitpunkt der Testung vorhandenen Symptomatik. Genauere Informationen darüber, wie lange eine Phase bereits bestand, bzw. ob die Patientinnen und Patienten gerade erst am Anfang einer neuerlichen Phase standen, fehlen. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kommen auch die Autoren einer Studie, welche Inflammations-aktivierte Abweichungen des Kynureninstoffwechsels bei Patientinnen und Patienten mit Depression, bipolarer Störung, schizoaffektiver Störung sowie Schizophrenie untersuchten (Wurfel et al., 2017). Es konnte hierbei eine Verringerung der Serumkonzentrationen von Kynureninsäure bei bipolaren Patientinnen und Patienten gezeigt werden. Im Unterschied zu in vorangegangenen Studien erhöhten Kynureninsäurewerten in der Cerebrospinalflüssigkeit (Lavebratt et al., 2014; Olsson et al., 2012) waren die hier untersuchten Patientinnen und Patienten akut erkrankt.

Diese Erkenntnisse lassen die Spekulation zu, dass eine reaktive KAT-Aktivierung erst zu einem späteren Zeitpunkt nachweisbar gewesen wäre.

Zudem darf nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich in der hier vorliegenden Arbeit um eine Analyse der Serumkonzentrationen handelt. Aus Studien zur Schizophrenie ist bekannt, dass sich die inflammatorische Situation peripher und zentralnervös unterschiedlich darstellen kann (Meyer, Schwarz, & Muller, 2011).

Ein weiterer Punkt, welcher unter Umständen einen Einfluss auf die errechneten Ergebnisse haben könnte, ist die Frage, ob Patientinnen und Patienten der verschiedenen Gruppen sich hinsichtlich psychotischer Symptomatik im bisherigen Krankheitsverlauf unterschieden. Denn auch zum Untersuchungszeitpunkt euthyme oder depressive Patientinnen und Patienten könnten psychotische Krankheitsphasen durchlebt haben, welche mit einer Erhöhung der zentralnervösen Kynureninsäurekonzentration assoziiert sind (Olsson et al., 2012). Zudem könnte auch die letzte manische Phase in diesen Patientengruppen noch nicht lange genug zurückliegen, um eine Normalisierung der Kynurenine erreicht zu haben.

Auch eine negative Korrelation zwischen Ausprägungsgrad der manischen Symptomatik und der Aktivität der KMO konnte nicht gezeigt werden. Einer der Gründe für die Formulierung dieser Hypothese war die Erkenntnis, dass erhöhte KAT-Konzentrationen in Studien mit Veränderungen einiger für die KMO codierenden Gene assoziiert waren. Da die KMO unter physiologischen Bedingungen den dominanten Stoffwechselweg für Kynurenin darstellt (Badawy, 2015), wurde vermutet, dass in diversen Studien zur Manie und Schizophrenie gefundene Veränderungen der KAT-Konzentrationen durch Eingriffe in das Aktivitätsniveau bzw. die Genexpression der KMO bedingt sein könnten (Denes & Miyan, 2014).

Bei bipolaren Patientinnen und Patienten mit psychotischen Symptomen im vorangegangenen Krankheitsverlauf fanden sich verringerte Levels von KMO-mRNA. Zudem zeigte sich das für die KMO codierende Allel Arg452 mit dem Vorhandensein psychotischer Symptomatik sowie erhöhten zerebrospinalen Kynureninsäurekonzentrationen und verminderter hippocampaler KMO-Expression assoziiert (Lavebratt et al., 2014). Bei einer Studie zur Schizophrenie, einer Erkrankung, bei welcher des Öfteren erhöhte zentralnervöse Kynureninsäurelevels gezeigt wurden, fand sich eine reduzierte KMO-mRNA Expression. Zudem war dies mit dem Vorhandensein eines spezifischen SNPs (Einzelnukleotidpolymorphismus, einer vererblichen Variation eines Basenpaares in einem DNA-Strang) innerhalb des KMO-Gens assoziiert (Wonodi et al., 2011). In einer 2011 an Mäusen durchgeführten Studie konnte eine Steigerung der Kynureninsäurekonzentration mittels oraler Gabe des KMO-inhibierend wirkenden Pharmakons JM6 gezeigt werden (Zwilling et al., 2011).

Die Frage weshalb eine Verringerung der KMO-Aktivität nicht mit der Schwere der gegenwärtigen manischen Symptomatik korrelierte, führt zu Überlegungen der zeitlichen Dynamik des Kynureninmetabolismus bei der bipolaren Störung. Während Studien zwar Assoziationen zwischen verringerter KMO-Expression und psychotischen Zuständen bei bipolarer Störung berichteten, handelte es sich dabei jedoch um Untersuchungen an zum Testzeitpunkt euthymen Patientinnen und Patienten. Bei der Untersuchung sich akut in einer Phase befindender bipolarer Patientinnen und Patienten konnten Wurfel et al. (2017) eine Verminderung des Verhältnisses von Kynureninsäure zu 3-Hydroxykynurenin im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen feststellen.

In Anbetracht der Tatsache, dass dies die Produkte der direkt miteinander konkurrierenden Enzyme KAT sowie KMO sind, ist in diesem Fall von einer im Verhältnis gesteigerten KMO-Aktivität auszugehen. Wie bereits beschrieben, dürfte die KMO in ihrer Aktivität von

proinflammatorisch wirksamen Zytokinen katalysierend beeinflusst werden (Connor et al., 2008; Molteni et al., 2013; Zunszain et al., 2012). Des Weiteren zeigten sich proinflammatorische Zytokine bei manischen bipolaren Patientinnen und Patienten stärker erhöht als bei gegenwärtig depressiven (Brietzke et al., 2009).

Insofern könnte die Verminderung der KMO-Aktivität bei der Manie eher als reflektorisches Geschehen in der Phase der Rekonvaleszenz nach bereits abgelaufenem Schub interpretiert werden.

#### *4.2.2.2 Korrelationen mit depressiver Symptomatik*

Die Überprüfung der Hypothese 3a zeigte keine signifikante positive Korrelation zwischen der mittels HAMD und BDI-II erhobenen depressiven Symptomatik und der KMO-Aktivität. Hypothese 3b hingegen konnte für gegenwärtig depressive Patientinnen und Patienten zum Teil verifiziert werden, während sich bei euthymen Patientinnen und Patienten keine signifikante Korrelation ergab.

Wie bereits in den vorangegangenen Unterkapiteln thematisiert, ist die Frage des zeitlichen Verlaufs einer affektiven Phase bei der bipolaren Störung von Interesse für zu erwartende Abweichungen und Dynamiken des Kynureninstoffwechsels. Ein mittels Fragebogen erhobener Wert für die Schwere der aktuell vorliegenden Symptomatik gibt leider keine Auskunft darüber, ob Patientinnen und Patienten am Beginn, dem Höhepunkt oder am Ende eines akuten Krankheitsschubs stehen. Eine Erhöhung der KMO-Aktivität als Teil der körpereigenen Inflammationskaskade wäre vor allem zu Beginn und am Höhepunkt einer Phase zu erwarten, während gegen Ende bereits eine teilweise Normalisierung durch physiologische Gegenregulation stattgefunden haben könnte.

Die Erkenntnis, dass auch gegenwärtig euthyme Patientinnen und Patienten Abweichungen des Kynureninstoffwechsels im Sinne einer erhöhten 3-Hydroxykynurenin/Kynureninsäure-Ratio im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigen (Birner et al., 2017), könnte, neben auch in der Euthymie nachgewiesenen IL-4-Erhöhungen (Brietzke et al., 2009), als Argument für das dauerhafte Vorhandensein entzündlicher Aktivität über alle Stadien der bipolaren Störung genannt werden. Eine Erhöhung der KMO-Aktivität könnte demzufolge von mehreren Faktoren als der Quantifizierung der gegenwärtigen depressiven Symptomatik abhängig sein. Darüber hinaus darf nicht außer Acht gelassen werden, dass bei der bipolaren Depression eine Vielzahl an möglichen Einflussgrößen besteht, welche das subjektive

Empfinden der Schwere der Phase verändern können. So zählen etwa Persönlichkeitsfaktoren, äußere Stressoren und endokrinologische Abweichungen, wie etwa abnorme Cortisol-Sekretionsprofile, zu bekannten ätiopathogenetischen Faktoren der bipolaren Depression (Möller et al., 2011; Oedegaard, Syrstad, Morken, Akiskal, & Fasmer, 2009).

Ein weiterer Faktor ist die Quantifizierung der depressiven Symptomatik mittels HAMD. Bei diesem Inventar handelt es sich um einen Test, welcher ursprünglich für die Einschätzung der Schwere einer affektiven Störung vom depressiven Typ konzeptualisiert wurde (Hamilton, 1960). Mittlerweile gilt als gesichert, dass sich die bipolare Depression von der unipolaren in einigen Charakteristiken unterscheidet. So finden sich bei depressiven bipolaren Patientinnen und Patienten häufiger Hypersomnie und Anhedonie, während unipolar Depressive häufiger von Insomnie, Gewichtsverlust, Somatisierung, Angst und Agitiertheit berichten (Cuellar, Johnson, & Winters, 2005). Auch scheint eine Tendenz zur kurzfristigen Stimmungsinstabilität bei bipolarer Depression häufiger (Bowden, 2005).

Bei näherer Betrachtung der Items der HAMD wird ersichtlich, dass dies gewisse Problematiken ergeben kann. So werden zur Quantifizierung des Schweregrads der vorliegenden Depression drei Fragen zur Ermittlung der Insomnie aufgewendet. Zwei Fragen dienen der Einschätzung der Angstzustände, zwei Fragen der Somatisierung sowie jeweils eine Frage zur Erhebung von Agitiertheit und Gewichtsverlust. In Summe könnte dies also bedeuten, dass der ermittelte Wert nur bedingt als Einschätzung der tatsächlichen Schwere der akuten depressiven Phase herangezogen werden kann.

Auch das verschiedene Ansprechen auf psychotherapeutische Behandlungsmaßnahmen weist auf Unterschiede zwischen der bipolaren und unipolaren Depression hin. Zwar zeigten sich etwa psychoedukative, interpersonelle und kognitive Verhaltenstherapie bei der bipolaren Störung durchaus als wirksam (Rizvi & Zaretsky, 2007), jedoch wurde in einer Studie an bipolar sowie unipolar depressiven Patientinnen und Patienten festgestellt, dass die Vergleichsgruppen zwar eine annähernd gleiche Reduktion der depressiven Symptomatik nach kognitiver Verhaltenstherapie zeigten, bipolare Patientinnen und Patienten jedoch geringere Verbesserungen des dysfunktionalen Verhaltens (DAS) aufwiesen (de Graaf, Roelofs, & Huibers, 2009; Zaretsky, Segal, & Gemar, 1999).

Relativierend muss jedoch festgehalten werden, dass auch zwischen KMO und BDI-II keine Korrelation gezeigt werden konnte, obwohl dieses Inventar an die aktuelle Definition der Depression angepasst wurde. So werden hierbei Abweichungen von Appetit und

Schlafbedürfnis von der Norm gleich stark bewertet, unabhängig davon, ob sich diese in Form von Verminderung oder Steigerung manifestieren (Steer, Brown, Beck, & Sanderson, 2001).

Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz könnte in der weiteren enzymatischen Umwandlung von 3-Hydroxykynurenin liegen. So weisen die daraus entstehenden Metaboliten 3-Hydroxyanthranilsäure sowie Quinolinsäure ebenfalls neurotoxische Eigenschaften auf (J. P. Kim & Choi, 1987; Majlath et al., 2015; Thomas & Stocker, 1999). Eine verstärkte Umwandlung von 3-Hydroxykynurenin würde zwar zur Akkumulation neurotoxischer Substanzen führen, welche bei depressiven Patientinnen und Patienten bereits berichtet wurden (A. Myint et al., 2007), jedoch keine Steigerung der KMO als Verhältnis von 3-Hydroxykynurenin zu Kynurenin zeigen.

Hypothese 3b, welche besagte, dass die Schwere der depressiven Symptomatik eine negative Korrelation mit der Aktivität der KAT zeigen würde, konnte teils bestätigt werden. Interessanterweise ergab sich für depressive Patientinnen und Patienten eine signifikante negative Korrelation zwischen KAT-Aktivität und der depressiven Fremdeinschätzung mittels HAMD, während keine Korrelation zwischen KAT und der depressiven Selbsteinschätzung BDI-II festgestellt werden konnte. Dies ist insofern bemerkenswert, als eine signifikante Korrelation zwischen den beiden Stimmungsinventaren nur bei euthymen Patientinnen und Patienten gegeben war. Zwar wurde in vorangegangenen Studien eine Korrelation zwischen BDI-II und HAMD beschrieben (Smarr & Keefer, 2011), nach Berechnung für die in dieser Arbeit verwendete Stichprobe konnte diese Korrelation bei gegenwärtig in einer affektiven Phase befindlichen Patientinnen und Patienten allerdings nicht nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre eine eingeschränkte Fähigkeit zur möglichst objektiven Einschätzung der eigenen Symptomatik. Dies könnte zum einen durch Bagatellisierung und fehlende Krankheitseinsicht während manischer Phasen oder verstärkt verspürten Leidensdruck während depressiver Episoden begründet sein.

Eine Verringerung des KAT-Aktivitätsniveaus bei zunehmender Schwere der depressiven Symptomatik ist in Übereinstimmung mit der bestehenden Datenlage. So konnten etwa in einer Studie zur schweren depressiven Störung verringerte Ratios von Kynureninsäure/Quinolinsäure in Patientinnen und Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden (Savitz et al., 2015). Quinolinsäure ist ein neurotoxischer Metabolit am Ende des Astes, welcher durch die KMO beschritten wird. Zudem zeigte dieser Shift des Kynureninstoffwechsels in Richtung neurotoxischer

Metaboliten eine Korrelation mit Anhedonie, einem der Kernsymptome der depressiven Störung. Die Autoren wiesen jedoch relativierend darauf hin, dass aufgrund dieser Erkenntnisse keine Aussage darüber zu treffen sei, ob diese Abweichungen des Kynureninstoffwechsels prädisponierende Faktoren oder Mechanismen der Erkrankung seien (Savitz et al., 2015). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte auch eine Studie an depressiven Patientinnen und Patienten, darunter auch solche mit diagnostizierter bipolarer Störung. Nach einem Suizidversuch wurden über einen Verlauf von über zwei Jahren die Konzentrationen der Kynurenine in der Cerebrospinalflüssigkeit jener Patientinnen und Patienten sowie gesunder Kontrollpersonen untersucht. Es wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum erhöhte Werte von Quinolinsäure sowie erniedrigte Kynureninsäurekonzentrationen festgestellt. Zudem waren niedrige Kynureninsäurelevels mit der Schwere der depressiven Symptomatik assoziiert (Bay-Richter et al., 2015).

Die Frage, weshalb jedoch gerade Kynureninsäure als Produkt der KAT in depressiven Patientinnen und Patienten oft in verringerter Konzentration gefunden wurde, führt auch zu Überlegungen hinsichtlich der genetischen Regulation dieses Enzyms. So wurden in einer 2011 durchgeführten Studie bipolare und unipolare depressive Patientinnen und Patienten auf Varianten der für KAT III codierenden Gene untersucht (Claes et al., 2011). Es konnte ein spezifischer Haplotyp identifiziert werden, welcher bei Patientinnen und Patienten signifikant häufiger nachweisbar war als bei gesunden Kontrollpersonen. Die Autoren stellten daraufhin die Hypothese auf, dass diese genetische Variante einen Einfluss auf die Enzymfunktion der KAT bei zumindest einer Teilmenge depressiver Patientinnen und Patienten haben könnte.

Auch die Neurotoxizität der Quinolinsäure stellt einen Erklärungsansatz für verringerte Kynureninsäurelevels, respektive KAT-Aktivität, dar. Humane Astrozytenkulturen, welche mit pathophysiologischen Konzentrationen von Quinolinsäure versetzt wurden, leiteten daraufhin die Apoptose ein (Guillemin, Wang, & Brew, 2005). Insofern könnte aufgrund des rezidivierenden Charakters der bipolaren Störung die häufige Akkumulation von Quinolinsäure den Untergang KAT-exprimierender Astrozyten und folglich eine verminderte Fähigkeit zur physiologischen Gegenregulation bedingen. Dies ließe sich mit der Erkenntnis in Übereinstimmung bringen, dass häufige Krankheitsepisoden einen Risikofaktor für einen chronischen Verlauf darstellen (Pfennig et al., 2012). Zudem soll sich der Verlauf durch jede affektive Episode, in Form von verkürzten symptomfreien Intervallen, verschlechtern (Mahlknecht, 2013).

Nach der Inflammations- und Neurodegenerationshypothese könnten inflammatorische Prozesse an der verstärkten Neurodegeneration im Zuge depressiver Erkrankungen beteiligt sein (Maes et al., 2009). Neben anderen prädisponierenden Faktoren, wie etwa erniedrigter ungesättigter Omega-3-Fettsäurewerte oder erhöhter Darmwandpermeabilität, könnten auch Veränderungen des Kynureninstoffwechsels Vulnerabilitätsfaktoren für eine inflammationsassoziierte Depression darstellen. Auch die Erkenntnis, dass beim Großteil der heutzutage gebräuchlichen antidepressiv wirksamen Medikamente eine antiinflammatorische Komponente nachgewiesen werden konnte, liefert Hinweise auf eine entzündliche Komponente bei zumindest einer Teilmenge depressiver Erkrankungen. So konnten antientzündliche Eigenschaften etwa für trizyklische Antidepressiva, Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren und Serotonin-Reuptake-Inhibitoren nachgewiesen werden (Kubera et al., 2001). Für letztere belegte eine Studie auch die direkte antiinflammatorische Wirkung auf die Mikroglia, also die Immunzellen des ZNS (Tynan et al., 2012).

Auf die Expression der KAT dürfte eine Immunstimulation entweder wenig oder vermindernde Wirkung haben. In hippocampalen Vorläuferzellen wurde nach Stimulation mittels proinflammatorisch wirksamen IL-1β eine Verminderung der KAT I und III mRNA festgestellt (Zunszain et al., 2012). In einer Studie mit an Hepatitis-C erkrankten Patientinnen und Patienten wurden über einen Zeitraum von 24 Wochen die Serumkonzentrationen der Kynurenine gemessen. Nach Immuninduktionstherapie mittels IFN-α zeigte sich unter anderem eine vermehrte Kynurenin/Kynureninsäure Ratio (Wichers et al., 2005), welche als Verminderung der KAT-Aktivität interpretiert werden kann.

Bemerkenswerterweise zeigte diese Ratio eine Assoziation mit der mittels Montgomery-Asberg-Depressionsskala (MADRS) (Montgomery & Asberg, 1979) ermittelten Schwere depressiver Symptomatik. Dies stellt ein mit den in dieser Arbeit errechneten Ergebnissen in Einklang stehendes Forschungsergebnis dar.

## 4.3 Limitationen

Es gibt diverse Limitationen für diese Arbeit. Zum einen wurden für die vorgenommenen Berechnungen Serumkonzentrationen der zu untersuchenden Kynurenine herangezogen. Auch wenn ein Einfluss einiger peripherer Kynurenine auf die zentralnervösen Dynamiken des Kynureninstoffwechsels von manchen Autorinnen und Autoren als wahrscheinlich postuliert wird (Gostner et al., 2015), dürften zentralnervös vorgenommene Messungen jenen im Serum überlegen sein (Reininghaus et al., 2014). Auch die Konzentrationen jener Aminosäuren,

welche mit Tryptophan und Kynurenin um die Passage der Blut-Hirn-Schranke konkurrieren, könnte Auswirkungen darauf haben, welche Rückschlüsse von peripheren Kynureninmessungen auf die zentralnervösen Gegebenheiten getroffen werden können (Pardridge, 1998).

Darüber hinaus sind Einflüsse durch bestehende Therapien zu erwarten. Aufgrund der großen Heterogenität und zahlreicher Kombinationsmöglichkeiten in der Individualtherapie war es nicht ohne Weiteres möglich, etwa Beeinflussungen durch medikamentöse Wirkungen miteinzubeziehen (Platzer et al., 2017). So unterteilt sich etwa alleine die Gruppe der Antipsychotika in verschiedene Rezeptorwirkungsprofile, welche stärkere oder schwächere potenzielle Interaktionen mit den hier untersuchten Variablen vermuten lassen.

Auch die Darstellung von Enzymaktivitäten mittels Ratios ist nicht völlig unproblematisch. Neben Sättigungsgrad und möglichen Co-Faktoren stellen auch nicht auszuschließende Einflussgrößen bei der Akkumulation der Substrate sowie beim Abbau der Enzymprodukte mögliche Fehlerquellen dar. Insbesondere ist dies bei der Darstellung der Kynureninase der Fall, da 3-Hydroxyanthranilsäure auch mittels Oxidation aus Anthranilsäure entsteht (Chen & Guillemin, 2009).

Ebenfalls keine Aussage kann über den Zeitpunkt, also Anfang, Höhepunkt oder Abklingen einer affektiven Phase bei jenen Patientinnen und Patienten, welche als manisch und/oder depressiv eingeschätzt wurden, getätigt werden. Neueren Erkenntnissen zufolge könnte dies einen Einfluss auf die zu erwartende Stoffwechselsituation der Kynurenine haben (Wurfel et al., 2017). Die starken individuellen Unterschiede im Verlauf einer bipolaren Erkrankung, also Häufigkeit und Dauer der affektiven Episoden, Dauer der Euthymie zwischen den Phasen, etc., machen es jedoch nahezu unmöglich, im Rahmen eines einzelnen Interviews eine qualifizierte Aussage darüber zu treffen, wo im zeitlichen Verlauf einer Phase eine Patientin oder ein Patient einzuordnen ist.

Aufgrund des Einflusses diverser Entzündungsmediatoren auf den Kynureninstoffwechsel sind auch entzündliche Erkrankungen mögliche Störquellen bei den in dieser Arbeit angestellten Korrelationen, auch wenn bereits durch das Studiendesign der BIPFAT-Studie versucht wurde, Einflussgrößen wie eine Krebserkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder diverse neurologische Erkrankungen zu vermeiden. Aufgrund des proinflammatorischen Stimulus wurde auch Tabakkonsum als Kovariate kontrolliert. Zahlreiche andere Erkrankungen mit inflammatorischer Komponente, so etwa ein banaler Infekt oder metabolische Störungen wie Diabetes mellitus, könnten jedoch bestehen. Dies ist

insbesondere von Relevanz, da neben der in der Literatur ausführlich beschriebenen Assoziation von bipolarer Störung und Adipositas (Reininghaus et al., 2014) auch das Risiko für die Manifestation eines Diabetes mellitus bei bipolaren Patientinnen und Patienten bis zu dreimal so hoch sein könnte wie in der Normalbevölkerung (Mcintyre, Konarski, Misener, & Kennedy, 2005). Dem Einfluss von Übergewicht wurde durch die Einbeziehung des BMI als Kovariate Rechnung zu tragen versucht.

Ein weiteres Problem bei den vorgenommenen Berechnungen waren neben der geringen Anzahl manischer Patientinnen und Patienten (n = 13) auch geringe Werte auf der YMRS. Auch in der Gruppe der Manischen fanden sich kaum Probandinnen und Probanden, welche ausgeprägte Merkmale einer Manie zeigten. In der Gruppe der Euthymen waren die erzielten Scores auf der YMRS ebenfalls kaum gestreut.

Schließlich existieren noch weitere mögliche Einflussfaktoren, wie etwa Dauer und Qualität des Schlafs (Platzer et al., 2017). Gestörter Schlaf ist ein häufiges Merkmal der bipolaren Störung, sowohl während manischer, depressiver, als auch euthymer Phasen (Harvey, Schmidt, Scarnà, Semler, & Goodwin, 2005; Harvey, 2008; Jones, Hare, & Evershed, 2005). Ein Schlafmangel führt zur vermehrten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine (Mullington, Simpson, Meier-Ewert, & Haack, 2010), wodurch sich ein möglicher Mechanismus für eine Einflussnahme auf den Kynureninmetabolismus ergibt.

## 4.4 Gesamtbetrachtung, Schlussfolgerungen & Ausblick

In Zusammenschau aller in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse ergibt sich ein Bild des Kynureninstoffwechsels bei Patientinnen und Patienten mit bipolarer Störung, welches durchaus mit dem derzeit bestehenden Verständnis der Krankheitsdynamik in Einklang zu bringen ist.

Es konnte gezeigt werden, dass bei gegenwärtig depressiven Patientinnen und Patienten die Schwere der affektiven Symptomatik negativ mit der Aktivität der KAT korrelierte. Da depressive Patientinnen und Patienten auch signifikant geringere Konzentrationen von Kynureninsäure als die euthyme Vergleichsgruppe zeigten, kann dies als Shift weg von diesem bei Depression potenziell neuroprotektiven Stoffwechselweg interpretiert werden. Inwiefern diese Abweichungen im Sinne eines akuten Inflammationsprozesses oder als Folge einer verminderten astrozytären Synthesefähigkeit aufgrund wiederholter Akkumulation neurotoxischer Kynurenine verstanden werden sollte, lässt sich anhand der bislang vorliegenden Daten nicht zufriedenstellend beantworten.

Dass zudem manische Patientinnen und Patienten eine höhere KMO-Aktivität als ihre Vergleichsgruppen zeigten, könnte für eine allgemeine Inflammationsdynamik bei der bipolaren Störung sprechen. So könnten die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen der affektiven Phasen vielmehr Parallelen als gegenläufige Prozesse darstellen. Bislang gefundene Abweichungen im Sinne erhöhter Kynureninsäurewerte bei Manie könnten Ausdruck zeitlich versetzter physiologischer Kompensations- und Gegenregulationsmechanismen sein.

Des Weiteren könnte über die Erhebung der Schwere depressiver Symptome anhand der HAMD bei bipolaren Patientinnen und Patienten kritisch reflektiert werden. Die heutige Definition des Depressionsbegriffs trägt unter anderem der Tatsache Rechnung, dass bipolare Betroffene, ähnlich einer atypischen Depression, mit der die bipolare Störung stark assoziiert ist (Benazzi, 1999; Perugi et al., 1998), häufiger atypische Symptome wie Hypersomnie und Gewichtszunahme zeigen. Nach dem Klassifikationssystem DSM-IV wird die Schwere einer Depression unter anderem durch eine Änderung des Körpergewichts sowie Schlaflosigkeit oder auch vermehrtes Schlafbedürfnis bestimmt (Lux, Aggen, & Kendler, 2010). Eine Einteilung mittels HAMD ergibt jedoch nur bei Insomnie bzw. Gewichtsverlust eine Verschlechterung der depressiven Symptomatik.

Ob alternative Quantifizierungsinstrumente, wie etwa das strukturierte Interview für die Hamilton Depressionsskala mit atypischer Depressionsergänzung (SIGH-ADS) (Williams & Terman, 2003), die Montgomery-Asberg-Depressionsskala (Montgomery & Asberg, 1979), oder die Skala für bipolare Depression (BDRS) (Berk et al., 2007) bei der Einschätzung der Schwere bipolarer Depression besser geeignet wären, könnte Gegenstand zukünftiger Studien sein. Auch Bagby, Ryder, Schuller und Marshall (2004) sprechen sich dafür aus, die Rolle der HAMD als Goldstandard in der Depressionseinschätzung zu hinterfragen.

Auch die genauere Ergründung des Einflusses von Schlaf bei der bipolaren Störung bietet ein zukünftiges Forschungsfeld, welches an diese Arbeit anknüpfen könnte. Verflechtungen und Überschneidungen mit Ursachen und Wirkungen des Kynureninstoffwechsels bei der bipolaren Störung bestehen. So sinkt durch die vermehrte Kynureninsynthese infolge einer verstärkten IDO-Aktivität das zentralnervöse Serotonin als Substrat von Melatonin (Anderson et al., 2016). Melatonin verfügt nicht nur selbst über antiinflammatorische und antioxidative Eigenschaften (Anderson & Maes, 2014), sondern hat auch einen positiv regulierenden Einfluss auf den Schlaf-Wach-Rhythmus.

Als eine Eigenschaft der Kynureninsäure wird ihr möglicher negativer Einfluss auf die Kognition mittels Antagonismus des α7nAChR diskutiert. Zirkadianes Melatonin zeigt durch seine positive Wirkung an diesem Rezeptor eine gegenläufige Wirkung (Anderson et al., 2016; Markus, Silva, Franco, Barbosa, & Ferreira, 2010). Doch auch ein durch verminderte Melatoninwirkung gestörter Schlaf führt zum Anstieg proinflammatorischer Zytokine (Mullington et al., 2010) und könnte somit katalysierende Wirkung auf die Aktivität des neurotoxischen Astes des Kynureninstoffwechsels haben.

Dies ist insbesondere als zukünftiges Forschungsfeld von Interesse, da Schlafmangel als ein potenziell auslösender und/oder begünstigender Faktor manischer Episoden angenommen wird (Barbini, Bertelli, Colombo, & Smeraldi, 1996). Auch wenn eine genaue Datenerhebung zu Schlafdauer und -qualität von entsprechender Ausstattung (Schlaflabor etc.) abhängig ist und deshalb nicht allerorts realisierbar sein dürfte, so könnte doch über die Inkludierung eines Fragebogens in künftige Studiendesigns nachgedacht werden. Eine gute Validität bei psychiatrischen Patientinnen und Patienten wurde etwa für den Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) nachgewiesen (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989).

Um künftig Probleme hinsichtlich der möglichen Unterschiede in puncto Enzymsättigung, Geschwindigkeitsunterschiede bei der Metabolisierung der Kynurenine oder verschiedene Synthesewege (wie etwa bei 3-Hydroxyanthranilsäure) zu minimieren, wäre eventuell eine neue Herangehensweise zur Darstellung der Stoffwechselsituation zu überlegen.

Bisherige Studien nutzten Ratios einzelner Metaboliten wie etwa Kynurenin, 3-Hydroxykynurenin, Quinolinsäure und Kynureninsäure, um entweder einzelne Enzymaktivitäten (z.B. KMO oder KAT) oder eine Verschiebung von einem Ast zum anderen (z.B. 3-Hydroxykynurenin/Kynureninsäure oder Quinolinsäure/Kynureninsäure) aufzuzeigen. Fände nun aber beispielsweise gerade eine rege Umwandlung von 3-Hydroxykynurenin in die ebenfalls neurotoxische 3-Hydroxyanthranilsäure statt, würde dies den Anschein einer niedrigen KMO-Aktivität erwecken, obwohl dieser Ast gerade hohe Aktivität aufweisen könnte. Um derartigen Effekten vorzubeugen, könnte man die Summe aller Metaboliten des einen Astes jener des konkurrierenden gegenüberstellen. Somit ergäbe sich eine Abbildung der Aktivität des durch die KMO begangenen Stoffwechselwegs in Relation zu jener des durch die KAT beschrittenen Abbauwegs.

Weiterhin unbeantwortet bleibt wohl die Frage der Kausalität. So lässt sich auch nach den in dieser Arbeit gewonnen Erkenntnissen keine Aussage darüber treffen, ob eine Akzeleration

des Kynureninstoffwechsels als Ursache oder Folge einer affektiven Phase bei der bipolaren Erkrankung gesehen werden kann. Wahrscheinlich ist jedoch die Annahme, dass dieses System eines von vielen Rädchen darstellt, welche Inflammationsprozesse regulieren.

# 5 Literaturverzeichnis


Aben, I., Verhey, F., Lousberg, R., Lodder, J., & Honig, A. (2002). Validity of the beck depression inventory, hospital anxiety and depression scale, SCL-90, and hamilton depression rating scale as screening instruments for depression in stroke patients. *Psychosomatics, 43*(5), 386-393.

Anderson, G., Jacob, A., Bellivier, F., & Geoffroy, P. A. (2016). Bipolar disorder: The role of the kynurenine and melatonergic pathways. *Current Pharmaceutical Design, 22*(8), 987-1012.

Anderson, G., & Maes, M. (2014). Local melatonin regulates inflammation resolution: A common factor in neurodegenerative, psychiatric and systemic inflammatory disorders. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders), 13*(5), 817-827.

Anderson, G., & Maes, M. (2015). Bipolar disorder: Role of immune-inflammatory cytokines, oxidative and nitrosative stress and tryptophan catabolites. *Current Psychiatry Reports, 17*(2), 8-014-0541-1. doi:10.1007/s11920-014-0541-1 [doi]

Badawy, A. A. (2015). Tryptophan metabolism in health and disease. In S. Mittal (Ed.), *Targeting the broadly pathogenic kynurenine pathway* (pp. 11-30). Cham: Springer.

Bagby, R. M., Ryder, A. G., Schuller, D. R., & Marshall, M. B. (2004). The hamilton depression rating scale: Has the gold standard become a lead weight? *American Journal of Psychiatry, 161*(12), 2163-2177.

Barbini, B., Bertelli, S., Colombo, C., & Smeraldi, E. (1996). Sleep loss, a possible factor in augmenting manic episode. *Psychiatry Research, 65*(2), 121-125.

Baune, B. T., Stuart, M., Gilmour, A., Wersching, H., Heindel, W., Arolt, V., & Berger, K. (2012). The relationship between subtypes of depression and cardiovascular disease: A systematic review of biological models. *Translational Psychiatry, 2*, e92. doi:10.1038/tp.2012.18 [doi]

Bay-Richter, C., Linderholm, K. R., Lim, C. K., Samuelsson, M., Träskman-Bendz, L., Guillemin, G. J., . . . Brundin, L. (2015). A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-D-aspartate receptor in depression and suicidality. *Brain, Behavior, and Immunity, 43*, 110-117.

Beal, M. F., Matson, W. R., Storey, E., Milbury, P., Ryan, E. A., Ogawa, T., & Bird, E. D. (1992). Kynurenic acid concentrations are reduced in huntington's disease cerebral cortex. *Journal of the Neurological Sciences, 108*(1), 80-87.

Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry, 4*, 561-571.

Becking, K., Boschloo, L., Vogelzangs, N., Haarman, B. C. M., Riemersma-van, d. L., Penninx, B. W. J. H., & Schoevers, R. A. (2013). The association between immune activation and manic symptoms in patients with a depressive disorder. *Translational Psychiatry, 3*(10), e314. doi:10.1038/tp.2013.87

Benazzi, F. (1999). Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 249*(2), 62-65.

Bender, D. A. (1983). Biochemistry of tryptophan in health and disease. *Molecular Aspects of Medicine, 6*(2), 101-197. doi:0098-2997(83)90005-5 [pii]

Berk, M., Malhi, G. S., Cahill, C., Carman, A. C., Hadzi-Pavlovic, D., Hawkins, M. T., . . . Mitchell, P. B. (2007). The bipolar depression rating scale (BDRS): Its development, validation and utility. *Bipolar Disorders, 9*(6), 571-579.

Birner, A., Platzer, M., Bengesser, S. A., Dalkner, N., Fellendorf, F. T., Queissner, R., . . . Reininghaus, E. Z. (2017). Increased breakdown of kynurenine towards its neurotoxic branch in bipolar disorder. *PLoS ONE, 12*(2), e0172699. doi:10.1371/journal.pone.0172699

Bonaccorso, S., Marino, V., Puzella, A., Pasquini, M., Biondi, M., Artini, M., . . . Maes, M. (2002). Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 22*(1), 86-90.

Bowden, C. L. (2005). A different depression: Clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders, 84*(2), 117-125.

Brietzke, E., Stertz, L., Fernandes, B. S., Kauer-Sant'anna, M., Mascarenhas, M., Escosteguy Vargas, A., . . . Kapczinski, F. (2009). Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders, 116*(3), 214-217. doi:10.1016/j.jad.2008.12.001 [doi]

Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). *The pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research* doi:https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4

Campbell, B. M., Charych, E., Lee, A. W., & Moller, T. (2014). Kynurenines in CNS disease: Regulation by inflammatory cytokines. *Frontiers in Neuroscience, 8*, 12. doi:10.3389/fnins.2014.00012 [doi]

Campbell, B., Pocivavsek, A., Notarangelo, F., & Parachikova, A. (2015). The role of kynurenine pathway metabolites in neuropsychiatric disorders. In S. Mittal (Ed.), *Targeting the broadly pathogenic kynurenine pathway* (pp. 241-254). Cham: Springer.

Capuron, L., Neurauter, G., Musselman, D. L., Lawson, D. H., Nemeroff, C. B., Fuchs, D., & Miller, A. H. (2003). Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism. relationship to depression and paroxetine treatment. *Biological Psychiatry, 54*(9), 906-914. doi:S0006322303001732 [pii]

Chen, Y., & Guillemin, G. J. (2009). Kynurenine pathway metabolites in humans: Disease and healthy states. *International Journal of Tryptophan Research : IJTR, 2*, 1-19.

Claes, S., Myint, A., Domschke, K., Del-Favero, J., Entrich, K., Engelborghs, S., . . . Rothermundt, M. (2011). The kynurenine pathway in major depression: Haplotype analysis of three related functional candidate genes. *Psychiatry Research, 188*(3), 355-360.

Connor, T. J., Starr, N., O'Sullivan, J. B., & Harkin, A. (2008). Induction of indolamine 2,3-dioxygenase and kynurenine 3-monooxygenase in rat brain following a systemic inflammatory challenge: A role for IFN-gamma? *Neuroscience Letters, 441*(1), 29-34. doi:10.1016/j.neulet.2008.06.007 [doi]

Coppen, A. (1967). The biochemistry of affective disorders. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science, 113*(504), 1237-1264.

Cuellar, A. K., Johnson, S. L., & Winters, R. (2005). Distinctions between bipolar and unipolar depression. *Clinical Psychology Review, 25*(3), 307-339. doi:10.1016/j.cpr.2004.12.002

de Graaf, L. E., Roelofs, J., & Huibers, M. J. H. (2009). Measuring dysfunctional attitudes in the general population: The dysfunctional attitude scale (form A) revised. *Cognitive Therapy and Research, 33*(4), 345-355. doi:10.1007/s10608-009-9229-y

Denes, A., & Miyan, J. A. (2014). Brain-immune interactions in health and disease. *Frontiers in Neuroscience, 8*, 382. doi:10.3389/fnins.2014.00382

Eisenberger, N. I., Inagaki, T. K., Mashal, N. M., & Irwin, M. R. (2010). Inflammation and social experience: An inflammatory challenge induces feelings of social disconnection in addition to depressed mood. *Brain, Behavior, and Immunity, 24*(4), 558-563. doi:10.1016/j.bbi.2009.12.009 [doi]

Erhardt, S., Blennow, K., Nordin, C., Skogh, E., Lindström, L. H., & Engberg, G. (2001). Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Neuroscience Letters, 313*(1), 96-98.

Erhardt, S., & Engberg, G. (2002). Increased phasic activity of dopaminergic neurones in the rat ventral tegmental area following pharmacologically elevated levels of endogenous kynurenic acid. *Acta Physiologica Scandinavica, 175*(1), 45-53. doi:962 [pii]

Erhardt, S., Lim, C. K., Linderholm, K. R., Janelidze, S., Lindqvist, D., Samuelsson, M., . . . Brundin, L. (2013). Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 38*(5), 743-752. doi:10.1038/npp.2012.248 [doi]

Fanghänel, J., Pera, F., Anderhuber, F., & Nitsch, R. (2009). *Waldeyer anatomie des menschen* (18th ed.). Berlin: De Gruyter.

Flanagan, E. M., Erickson, J. B., Viveros, O. H., Chang, S. Y., & Reinhard, J. F.,Jr. (1995). Neurotoxin quinolinic acid is selectively elevated in spinal cords of rats with experimental allergic encephalomyelitis. *Journal of Neurochemistry, 64*(3), 1192-1196.

Forrest, C. M., Mackay, G. M., Stoy, N., Spiden, S. L., Taylor, R., Stone, T. W., & Darlington, L. G. (2010). Blood levels of kynurenines, interleukin-23 and soluble human leucocyte antigen-G at different stages of huntington's disease. *Journal of Neurochemistry, 112*(1), 112-122. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.06442.x [doi]

Goldstein, L. E., Leopold, M. C., Huang, X., Atwood, C. S., Saunders, A. J., Hartshorn, M., . . . Bush, A. I. (2000). 3-hydroxykynurenine and 3-hydroxyanthranilic acid generate hydrogen peroxide and promote alpha-crystallin cross-linking by metal ion reduction. *Biochemistry, 39*(24), 7266-7275. doi:bi992997s [pii]

Gomez, R. G., Fleming, S. H., Keller, J., Flores, B., Kenna, H., DeBattista, C., . . . Schatzberg, A. F. (2006). The neuropsychological profile of psychotic major depression and its relation to cortisol. *Biological Psychiatry, 60*(5), 472-478. doi:S0006-3223(05)01422-8 [pii]

Gostner, J., Becker, K., Sperner-Unterweger, B., Überall, F., Fuchs, D., & Strasser, B. (2015). Role of tryptophan metabolism in mood, behavior, and cognition. In S. Mittal (Ed.), *Targeting the broadly pathogenic kynurenine pathway* (pp. 75-89). Cham: Springer.

Grossman, S., & Porth, C. (2013). *Porth's pathophysiology: Conceptes of altered health states* (9th ed.). St. Louis, MO: Lippincott, Williams, & Wilkins.

Guidetti, P., Luthi-Carter, R. E., Augood, S. J., & Schwarcz, R. (2004). Neostriatal and cortical quinolinate levels are increased in early grade huntington's disease. *Neurobiology of Disease, 17*(3), 455-461. doi:S0969-9961(04)00160-3 [pii]

Guillemin, G. J., Wang, L., & Brew, B. J. (2005). Quinolinic acid selectively induces apoptosis of human astrocytes: Potential role in AIDS dementia complex. *Journal of Neuroinflammation, 2*, 16. doi:1742-2094-2-16 [pii]

Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 23*, 56-62.

Harvey, A. G. (2008). Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: Seeking synchrony, harmony, and regulation. *American Journal of Psychiatry, 165*(7), 820-829.

Harvey, A. G., Schmidt, D. A., Scarnà, A., Semler, C. N., & Goodwin, G. M. (2005). Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *American Journal of Psychiatry, 162*(1), 50-57.

Horn, F. (2009). *Biochemie des menschen* (4th ed.). Stuttgart: Georg Thieme.

Johansson, A., Owe-Larsson, B., Asp, L., Kocki, T., Adler, M., Hetta, J., . . . Karlsson, H. (2013). *Activation of kynurenine pathway in ex vivo fibroblasts from patients with bipolar disorder or schizophrenia: Cytokine challenge increases production of 3-hydroxykynurenine* doi:https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.08.008

Jones, S. H., Hare, D. J., & Evershed, K. (2005). Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disorders, 7*(2), 176-186.

Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Archives of General Psychiatry, 62*(6), 617-627. doi:62/6/617 [pii]

Kim, J. P., & Choi, D. W. (1987). Quinolinate neurotoxicity in cortical cell culture. *Neuroscience, 23*(2), 423-432. doi:0306-4522(87)90066-2 [pii]

Kim, Y. K., Jung, H. G., Myint, A. M., Kim, H., & Park, S. H. (2007). Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders, 104*(1-3), 91-95. doi:S0165-0327(07)00091-2 [pii]

Knyihar-Csillik, E., Csillik, B., Pakaski, M., Krisztin-Peva, B., Dobo, E., Okuno, E., & Vecsei, L. (2004). Decreased expression of kynurenine aminotransferase-I (KAT-I) in the substantia nigra of mice after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) treatment. *Neuroscience, 126*(4), 899-914. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.04.043 [doi]

Kubera, M., Lin, A., Kenis, G., Bosmans, E., van Bockstaele, D., & Maes, M. (2001). Anti-inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon-γ/interleukin-10 production ratio. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 21*(2), 199-206.

Lau, A., & Tymianski, M. (2010). Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflugers Archiv : European Journal of Physiology, 460*(2), 525-542. doi:10.1007/s00424-010-0809-1 [doi]

Laursen, T. M. (2011). Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophrenia Research, 131*(1-3), 101-104. doi:10.1016/j.schres.2011.06.008 [doi]

Lavebratt, C., Olsson, S., Backlund, L., Frisen, L., Sellgren, C., Priebe, L., . . . Schalling, M. (2014). The KMO allele encoding Arg452 is associated with psychotic features in bipolar disorder type 1, and with increased CSF KYNA level and reduced KMO expression. *Molecular Psychiatry, 19*(3), 334-341. doi:10.1038/mp.2013.11 [doi]

Linderholm, K. R., Andersson, A., Olsson, S., Olsson, E., Snodgrass, R., Engberg, G., & Erhardt, S. (2007). Activation of rat ventral tegmental area dopamine neurons by endogenous kynurenic acid: A pharmacological analysis. *Neuropharmacology, 53*(8), 918-924. doi:S0028-3908(07)00280-8 [pii]

Linderholm, K. R., Skogh, E., Olsson, S. K., Dahl, M. L., Holtze, M., Engberg, G., . . . Erhardt, S. (2012). Increased levels of kynurenine and kynurenic acid in the CSF of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 38*(3), 426-432. doi:10.1093/schbul/sbq086 [doi]

Lotharius, J., & Brundin, P. (2002). Pathogenesis of parkinson's disease: Dopamine, vesicles and alpha-synuclein. *Nature Reviews.Neuroscience, 3*(12), 932-942. doi:10.1038/nrn983 [doi]

Luchowski, P., Luchowska, E., Turski, W. A., & Urbanska, E. M. (2002). 1-methyl-4-phenylpyridinium and 3-nitropropionic acid diminish cortical synthesis of kynurenic acid via interference with kynurenine aminotransferases in rats. *Neuroscience Letters, 330*(1), 49-52. doi:S0304394002007358 [pii]

Lux, V., Aggen, S. H., & Kendler, K. S. (2010). The DSM-IV definition of severity of major depression: Inter-relationship and validity. *Psychological Medicine, 40*(10), 1691-1701. doi:10.1017/S0033291709992066

Maes, M., Yirmyia, R., Noraberg, J., Brene, S., Hibbeln, J., Perini, G., . . . Maj, M. (2009). The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: Leads for future research and new drug developments in depression. *Metabolic Brain Disease, 24*(1), 27-53.

Mahlknecht, P. (2013). Bipolare störungen - erkrankungen. *Facharzt Neurologie/Psychiatrie, 2013/1*(2+3), 8-10.

Majlath, Z., Toldi, J., & Vecsei, L. (2015). The role of the kynurenine pathway in neurodegenerative diseases. In S. Mittal (Ed.), *Targeting the broadly pathogenic kynurenine pathway* (pp. 193-204). Cham: Springer.

Markus, R. P., Silva, C. L., Franco, D. G., Barbosa, E. M., & Ferreira, Z. S. (2010). Is modulation of nicotinic acetylcholine receptors by melatonin relevant for therapy with cholinergic drugs? *Pharmacology & Therapeutics, 126*(3), 251-262.

Mcintyre, R. S., Konarski, J. Z., Misener, V. L., & Kennedy, S. H. (2005). Bipolar disorder and diabetes mellitus: Epidemiology, etiology, and treatment implications. *Annals of Clinical Psychiatry, 17*(2), 83-93.

Meyer, U., Schwarz, M. J., & Muller, N. (2011). Inflammatory processes in schizophrenia: A promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacology & Therapeutics, 132*(1), 96-110. doi:10.1016/j.pharmthera.2011.06.003 [doi]

Michelhaugh, S. K., Guastella, A. R., & Mittal, S. (2015). Overview of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism. In S. Mittal (Ed.), *Targeting the broadly pathogenic kynurenine pathway* (pp. 3-9). Cham: Springer.

Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry, 65*(9), 732-741. doi:10.1016/j.biopsych.2008.11.029 [doi]

Miller, C. L., Llenos, I. C., Cwik, M., Walkup, J., & Weis, S. (2008). Alterations in kynurenine precursor and product levels in schizophrenia and bipolar disorder. *Neurochemistry International, 52*(6), 1297-1303. doi:10.1016/j.neuint.2008.01.013 [doi]

Miller, C. L., Llenos, I. C., Dulay, J. R., Barillo, M. M., Yolken, R. H., & Weis, S. (2004). Expression of the kynurenine pathway enzyme tryptophan 2,3-dioxygenase is increased in the frontal cortex of individuals with schizophrenia. *Neurobiology of Disease, 15*(3), 618-629. doi:10.1016/j.nbd.2003.12.015 [doi]

Miller, C. L., Llenos, I. C., Dulay, J. R., & Weis, S. (2006). Upregulation of the initiating step of the kynurenine pathway in postmortem anterior cingulate cortex from individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Research, 1073-1074*, 25-37. doi:S0006-8993(05)01843-3 [pii]

Miller, S. D., Karpus, W. J., & Davidson, T. S. (2001). Experimental autoimmune encephalomyelitis in the mouse. *Current protocols in immunology* () John Wiley & Sons, Inc. doi:10.1002/0471142735.im1501s88

Mittal, S. (. ). (2015). *Targeting the broadly pathogenic kynurenine pathway*. Cham: Springer.

Mittleman, B. B., Castellanos, F. X., Jacobsen, L. K., Rapoport, J. L., Swedo, S. E., & Shearer, G. M. (1997). Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950), 159*(6), 2994-2999.

Möller, H. -., Laux, G., & Kapfhammer, H. -. (2011). *Psychiatrie, psychosomatik, psychotherapie; band 1: Allgemeine psychiatrie, band 2: Spezielle psychiatrie*. Berlin, Heidelberg: Springer.

Molteni, R., Macchi, F., Zecchillo, C., Dell'agli, M., Colombo, E., Calabrese, F., . . . Riva, M. A. (2013). Modulation of the inflammatory response in rats chronically treated with the antidepressant agomelatine. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology, 23*(11), 1645-1655. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.03.008 [doi]

Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science, 134*, 382-389.

Mowat, C. (2015). Role of kynurenine pathway in cancer biology. In S. Mittal (Ed.), *Targeting the broadly pathogenic kynurenine pathway* (pp. 273-286). Cham: Springer.

Muehlbacher, M., Egger, C., Kaplan, P., Simhandl, C., Grunze, H., Geretsegger, C., . . . Stuppaeck, C. (2011). Relibilität und übereinstimmungsvalidität der deutschen version der young mania rating scale (YMRS-D). *Neuropsychiatrie, 25*(1), 1-10.

Muller, N., Myint, A. M., & Schwarz, M. J. (2011). Kynurenine pathway in schizophrenia: Pathophysiological and therapeutic aspects. *Current Pharmaceutical Design, 17*(2), 130-136. doi:BSP/CPD/E-Pub/000330 [pii]

Mullington, J. M., Simpson, N. S., Meier-Ewert, H., & Haack, M. (2010). Sleep loss and inflammation. *Best Practice & Research.Clinical Endocrinology & Metabolism, 24*(5), 775-784. doi:10.1016/j.beem.2010.08.014

Muneer, A. (2016). Bipolar disorder: Role of inflammation and the development of disease biomarkers. *Psychiatry Investig, 13*(1), 18-33.

Munkholm, K., Brauner, J. V., Kessing, L. V., & Vinberg, M. (2013). Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research, 47*(9), 1119-1133. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.05.018 [doi]

Myint, A., Kim, Y. K., Verkerk, R., Scharpé, S., Steinbusch, H., & Leonard, B. (2007). Kynurenine pathway in major depression: Evidence of impaired neuroprotection. *Journal of Affective Disorders, 98*(1), 143-151.

Myint, A. M. (2012). Kynurenines: From the perspective of major psychiatric disorders. *The FEBS Journal, 279*(8), 1375-1385. doi:10.1111/j.1742-4658.2012.08551.x [doi]

Myint, A. M., Schwarz, M. J., Verkerk, R., Mueller, H. H., Zach, J., Scharpé, S., . . . Kim, Y. K. (2011). *Reversal of imbalance between kynurenic acid and 3-hydroxykynurenine by antipsychotics in medication-naïve and medication-free schizophrenic patients* doi:https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.05.005

Nelson, J. C., & Davis, J. M. (1997). DST studies in psychotic depression: A meta-analysis. *Ajp, 154*(11), 1497-1503. doi:10.1176/ajp.154.11.1497

Nilsson, L., Linderholm, K., Engberg, G., Paulson, L., Blennow, K., Lindström, L., . . . Erhardt, S. (2005). Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research, 80*(2), 315-322.

Obal, I., Majlath, Z., Toldi, J., & Vecsei, L. (2014). Mental disturbances in parkinson's disease and related disorders: The role of excitotoxins. *Journal of Parkinson's Disease, 4*(2), 139-150. doi:10.3233/JPD-130294 [doi]

Oedegaard, K. J., Syrstad, V. E., Morken, G., Akiskal, H. S., & Fasmer, O. B. (2009). A study of age at onset and affective temperaments in a norwegian sample of patients with mood disorders. *Journal of Affective Disorders, 118*(1), 229-233.

Olsson, S. K., Sellgren, C., Engberg, G., Landen, M., & Erhardt, S. (2012). Cerebrospinal fluid kynurenic acid is associated with manic and psychotic features in patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disorders, 14*(7), 719-726. doi:10.1111/bdi.12009 [doi]

Olsson, S. K., Samuelsson, M., Saetre, P., LindstrÃ¶m, L., JÃ¶nsson, E.,G., Nordin, C., . . . LandÃ©n, M. (2010). Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of patients with bipolar disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN, 35*(3), 195-199. doi:10.1503/jpn.090180

Ortiz-Dominguez, A., Hernandez, M. E., Berlanga, C., Gutierrez-Mora, D., Moreno, J., Heinze, G., & Pavon, L. (2007). Immune variations in bipolar disorder: Phasic differences. *Bipolar Disorders, 9*(6), 596-602. doi:BDI493 [pii]

Panaccione, I., Spalletta, G., & Sani, G. (2015). Neuroinflammation and excitatory symptoms in bipolar disorder. *Neuroimmunol Neuroinflammation, 2*, 215-227.

Pardridge, W. M. (1998). Blood-brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. *Neurochemical Research, 23*(5), 635-644.

Pearson, S. J., & Reynolds, G. P. (1992). Increased brain concentrations of a neurotoxin, 3-hydroxykynurenine, in huntington's disease. *Neuroscience Letters, 144*(1-2), 199-201.

Perugi, G., Akiskal, H., Lattanzi, L., Cecconi, D., Mastrocinque, C., Patronelli, A., . . . Bemi, E. (1998). The high prevalence of “soft” bipolar (II) features in atypical depression. *Comprehensive Psychiatry, 39*(2), 63-71.

Pfennig, A., Bschor, T., Baghai, T., Bräunig, P., Brieger, P., Falkai, P., . . . Bauer, M. (2012). S3-leitlinie zur diagnostik und therapie bipolarer störungen. *Nervenarzt, 83*(5), 568-586.

Platzer, M., Dalkner, N., Fellendorf, F. T., Birner, A., Bengesser, S. A., Queissner, R., . . . Reininghaus, E. Z. (2017). Tryptophan breakdown and cognition in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology, 81*, 144-150. doi:S0306-4530(17)30267-6 [pii]

Reininghaus, E. Z., McIntyre, R. S., Reininghaus, B., Geisler, S., Bengesser, S. A., Lackner, N., . . . Mangge, H. (2014). Tryptophan breakdown is increased in euthymic overweight individuals with bipolar disorder: A preliminary report. *Bipolar Disorders, 16*(4), 432-440. doi:10.1111/bdi.12166 [doi]

Rejdak, K., Petzold, A., Kocki, T., Kurzepa, J., Grieb, P., Turski, W. A., & Stelmasiak, Z. (2007). Astrocytic activation in relation to inflammatory markers during clinical exacerbation of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996), 114*(8), 1011-1015. doi:10.1007/s00702-007-0667-y [doi]

Rizvi, S., & Zaretsky, A. E. (2007). Psychotherapy through the phases of bipolar disorder: Evidence for general efficacy and differential effects. *Journal of Clinical Psychology, 63*(5), 491-506.

Rohkamm, R. (2008). *Taschenatlas neurologie* (3rd ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Rothenhäusler, H., & Täschner, K. (2012). *Kompendium praktische psychiatrie und psychotherapie* (2nd ed.). Wien: Springer.

Sachar, E. J., Hellman, L., Roffwarg, H. P., Halpern, F. S., Fukushima, D. K., & Gallagher, T. F. (1973). Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Archives of General Psychiatry, 28*(1), 19-24.

Sakurai, K., Zou, J. P., Tschetter, J. R., Ward, J. M., & Shearer, G. M. (2002). Effect of indoleamine 2,3-dioxygenase on induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology, 129*(1-2), 186-196. doi:S0165572802001765 [pii]

Sathyasaikumar, K. V., Stachowski, E. K., Wonodi, I., Roberts, R. C., Rassoulpour, A., McMahon, R. P., & Schwarcz, R. (2011). Impaired kynurenine pathway metabolism in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 37*(6), 1147-1156. doi:10.1093/schbul/sbq112 [doi]

Savitz, J., Drevets, W. C., Wurfel, B. E., Ford, B. N., Bellgowan, P. S., Victor, T. A., . . . Dantzer, R. (2015). Reduction of kynurenic acid to quinolinic acid ratio in both the depressed and remitted phases of major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity, 46*, 55-59.

Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *The American Journal of Psychiatry, 122*(5), 509-522. doi:10.1176/ajp.122.5.509 [doi]

Schwarcz, R., Rassoulpour, A., Wu, H. Q., Medoff, D., Tamminga, C. A., & Roberts, R. C. (2001). Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biological Psychiatry, 50*(7), 521-530. doi:S0006322301010782 [pii]

Schwieler, L., Erhardt, S., Nilsson, L., Linderholm, K., & Engberg, G. (2006). Effects of COX-1 and COX-2 inhibitors on the firing of rat midbrain dopaminergic neurons--possible involvement of endogenous kynurenic acid. *Synapse (New York, N.Y.), 59*(5), 290-298. doi:10.1002/syn.20241 [doi]

Silbernagl, S., & Despopoulos, A. (2007). *Taschenatlas physiologie* (7th ed.). Stuttgart: Thieme.

Smarr, K. L., & Keefer, A. L. (2011). Measures of depression and depressive symptoms: Beck depression Inventory-II (BDI-II), center for epidemiologic studies depression scale (CES-D), geriatric depression scale (GDS), hospital anxiety and depression scale (HADS), and patient health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care & Research, 63*(S11)

Steer, R. A., Brown, G. K., Beck, A. T., & Sanderson, W. C. (2001). Mean beck depression inventory-II scores by severity of major depressive episode. *Psychological Reports, 88*(3 Pt 2), 1075-1076. doi:10.2466/pr0.2001.88.3c.1075 [doi]

Steiner, J., Walter, M., Gos, T., Guillemin, G. J., Bernstein, H. G., Sarnyai, Z., . . . Myint, A. (2011). Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: Evidence for an immune-modulated glutamatercig neurotransmission? *Journal of Neuroinflammation, 8*(94)

Strik, J. J., Honig, A., Lousberg, R., & Denollet, J. (2001). Sensitivity and specificity of observer and self-report questionnaires in major and minor depression following myocardial infarction. *Psychosomatics, 42*(5), 423-428.

Sublette, M. E., Galfalvy, H. C., Fuchs, D., Lapidus, M., Grunebaum, M. F., Oquendo, M. A., . . . Postolache, T. T. (2011). Plasma kynurenine levels are elevated in suicide attempters with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity, 25*(6), 1272-1278. doi:10.1016/j.bbi.2011.05.002 [doi]

Takahashi, J. S., Hong, H. K., Ko, C. H., & McDearmon, E. L. (2008). The genetics of mammalian circadian order and disorder: Implications for physiology and disease. *Nature Reviews.Genetics, 9*(10), 764-775. doi:10.1038/nrg2430 [doi]

Taylor, M. W., & Feng, G. S. (1991). Relationship between interferon-gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 5*(11), 2516-2522.

Thomas, S. R., & Stocker, R. (1999). Redox reactions related to indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan metabolism along the kynurenine pathway. *Redox Report, 4*(5), 199-220. doi:10.1179/135100099101534927

Thomson, J. F., & Mikuta, E. T. (1954). The effect of cortisone and hydrocortisone on the tryptophan peroxidase-oxidase activity of rat liver. *Endocrinology, 55*(2), 232-233. doi:10.1210/endo-55-2-232 [doi]

Todorova, K. S., & Velikova, V. S. (2012). The validity of the hamilton depression rating scale as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with epilepsy. *Journal of IMAB–Annual Proceeding Scientific Papers, 18*(3), 305-307.

Tölle, R., & Windgassen, K. (2012). *Psychiatrie einschließlich psychotherapie* (16th ed.). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Tynan, R. J., Weidenhofer, J., Hinwood, M., Cairns, M. J., Day, T. A., & Walker, F. R. (2012). A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. *Brain, Behavior, and Immunity, 26*(3), 469-479.

Van Kammen, D., McAllister-Sistilli, C., & Kelley, M. (1997). Relationship between immune and behavioral measures in schizophrenia. *Current Update in Psychoimmunology.Springer, Wien New York,* , 51-55.

Werner, E. R., Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, G., & Wachter, H. (1987). Simultaneous determination of neopterin and creatinine in serum with solid-phase extraction and on-line elution liquid chromatography. *Clinical Chemistry, 33*(11), 2028.

Wichers, M. C., Koek, G. H., Robaeys, G., Verkerk, R., Scharpe, S., & Maes, M. (2005). IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: A shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Molecular Psychiatry, 10*(6), 538-544. doi:4001600 [pii]

Widner, B., Werner, E. R., Schennach, H., Wachter, H., & Fuchs, D. (1997). Simultaneous measurement of serum tryptophan and kynurenine by HPLC, *Clinical Chemistry, 43*(12), 2424-2426.

Williams, J., & Terman, M. (2003). Structured interview guide for the hamilton depression rating scale with atypical depression supplement (SIGH-ADS). *New York: New York State Psychiatric Institute,*

Wittchen, H. U., & Hoyer, J. (2011). *Klinische psychologie & psychotherapie (lehrbuch mit online-materialien)* (2nd ed.). Heidelberg: Springer.

Wittchen, H. U., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1997). *SKID. strukturiertes klinisches interview für DSM-IV. achse 1 und 2.* (1st ed.). Göttingen: Hogrefe.

Wonodi, I., Stine, O. C., Sathyasaikumar, K. V., Roberts, R. C., Mitchell, B. D., Hong, L. E., . . . Schwarcz, R. (2011). Downregulated kynurenine 3-monooxygenase gene expression

and enzyme activity in schizophrenia and genetic association with schizophrenia endophenotypes. *Archives of General Psychiatry, 68*(7), 665-674. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.71 [doi]

Wurfel, B. E., Drevets, W. C., Bliss, S. A., McMillin, J. R., Suzuki, H., Ford, B. N., . . . Savitz, J. B. (2017). Serum kynurenic acid is reduced in affective psychosis. *Translational Psychiatry, 7*(5), e1115. doi:10.1038/tp.2017.88

Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science, 133*, 429-435.

Zadori, D., Nyiri, G., Szonyi, A., Szatmari, I., Fulop, F., Toldi, J., . . . Klivenyi, P. (2011). Neuroprotective effects of a novel kynurenic acid analogue in a transgenic mouse model of huntington's disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996), 118*(6), 865-875. doi:10.1007/s00702-010-0573-6 [doi]

Zaretsky, A. E., Segal, Z. V., & Gemar, M. (1999). Cognitive therapy for bipolar depression: A pilot study. *The Canadian Journal of Psychiatry, 44*(5), 491-494.

Zorrilla, E. P., Luborsky, L., McKay, J. R., Rosenthal, R., Houldin, A., Tax, A., . . . Schmidt, K. (2001). The relationship of depression and stressors to immunological assays: A meta-analytic review. *Brain, Behavior, and Immunity, 15*(3), 199-226. doi:10.1006/brbi.2000.0597 [doi]

Zunszain, P. A., Anacker, C., Cattaneo, A., Choudhury, S., Musaelyan, K., Myint, A. M., . . . Pariante, C. M. (2012). Interleukin-1beta: A new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology : Official*

*Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 37*(4), 939-949. doi:10.1038/npp.2011.277 [doi]

Zwilling, D., Huang, S. Y., Sathyasaikumar, K. V., Notarangelo, F. M., Guidetti, P., Wu, H. Q., . . . Muchowski, P. J. (2011). Kynurenine 3-monooxygenase inhibition in blood ameliorates neurodegeneration. *Cell, 145*(6), 863-874. doi:10.1016/j.cell.2011.05.020 [doi]