

Aus den Kliniken für Geburtsmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Mutter – Kind – Bindung bei Postpartaler Depression

Einfluss von Progesteron und Cytokinen auf die Entstehung
einer Postpartalen Depression

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Christin Wagener

aus Berlin

Gutachter/in:

1. Priv.-Doz. Dr. med I. Schönborn
2. Priv.-Doz. Dr. med. K. J. Bühling
3. Prof. Dr. med. U. Büscher

Datum der Promotion: 25.10.2013

1. EINLEITUNG	1
1.1 Postpartale Depression	1
1.1.1 Definitionen: „Baby-Blues“, Postpartale Depression und Wochenbettpsychose	1
1.1.2 Prävalenz	2
1.1.3 Risikofaktoren	3
1.1.4 Auswirkungen auf die Mutter-Kind-Bindung und die kindliche Entwicklung	3
1.2 Postpartale Depression, Progesteron und Cytokine	4
1.2.1 Cytokine im Rahmen klassischer Depressionshypothesen	4
1.2.1.1 Die Monoaminmangelhypothese	5
1.2.1.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	7
1.2.1.3 Neurogenese und neuronale Plastizität	8
1.2.2 Cytokine und Postpartale Depression	9
1.2.3 Progesteron und Postpartale Depression	11
1.2.4 Progesteron, Cytokine und Postpartale Depression	12
1.2.5 Progesteron, Interleukin 6 und Postpartale Depression	13
1.3 Fragestellung	14
2. MATERIAL UND METHODEN	16
2.1 Studiendesign	16
2.1.1 Art, Ort und Dauer der Studie	16
2.1.2 Einschlusskriterien	16
2.1.3 Ausschlusskriterien	16
2.1.4 Studienverlauf	17

2.2	Material	19
2.2.1	Edinburgh Postnatal Depression Scale	19
2.2.2	Geräte und Chemikalien	20
2.2.2.1	Geräte, Materialien, Software	20
2.2.2.2	Chemikalien	20
2.3	Bestimmung der Konzentrationen von IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN-γ, TNF-α	21
2.3.1	Herstellung der Stimulationslösungen	21
2.3.1.1	Herstellung der PI-Lösung (Phorbol-12,13-dibutyrat + Ionomycin)	21
2.3.1.2	Herstellung der Lectin-Lösung	21
2.3.2	Stimulation der Proben	22
2.3.3	Durchflusszytometrische Messung mittels Partikel-Immuno-Assay	22
2.4	Bestimmung der Progesteronkonzentration	23
2.5	Hypothesen	24
2.6	Statistik	25
3. ERGEBNISSE		26
3.1	Einteilung des Studienkollektives	26
3.2	Beschreibung der relevanten Stichprobe	27
3.2.1	Alter	28
3.2.2	Gravidität und Parität	28
3.2.3	Geburtsgewicht, Schwangerschaftsdauer und Geschlecht des Kindes	29
3.2.4	Sozioepidemiologischer Hintergrund	29
3.2.5	Gruppeneinteilung	31

3.3 Vergleich der Gruppen	32
3.3.1 EPDS	32
3.3.2 Alter	33
3.3.3 Parität	34
3.3.4 Gravidität	35
3.3.5 Geburtsgewicht	36
3.3.6 Schwangerschaftsdauer	36
3.3.7 Sozioepidemiologischer Hintergrund	36
3.3.7.1 Nationalität	36
3.3.7.2 Familienstand	37
3.3.7.3 Schulabschluss und Erwerbstätigkeit	37
3.4 Cytokine	39
3.4.1 Konzentration der Cytokine zu den Zeitpunkten t1, t2, t3	39
3.4.2 Cytokine – Vergleich zwischen den beiden Gruppen	40
3.4.2.1 Vergleich der Cytokinkonzentration	40
3.4.2.2 Vergleich des Th1/Th2-Verhältnisses	41
3.4.2.3 Verlauf der Cytokinkonzentration	41
3.4.2.4 Verlauf des Th1/Th2-Verhältnisses	44
3.4.3 Cytokine und EPDS	45
3.4.3.1 Zusammenhang zwischen Cytokinkonzentration und EPDS	45
3.4.3.2 Zusammenhang zwischen Th1/Th2-Verhältnis und EPDS	45
3.5 Progesteron	46
3.5.1 Vergleich der Progesteronkonzentration zwischen den beiden Gruppen	46
3.5.2 Verlauf der Progesteronkonzentration in den beiden Gruppen	46
3.5.3 Zusammenhang von Progesteronkonzentration und EPDS	47

3.6	Cytokine und Progesteron	47
3.6.1	Zusammenhang zwischen Progesteron- und Cytokinkonzentration	48
3.6.2	Zusammenhang zwischen Progesteronkonzentration und Th1/Th2-Verhältnis	48
3.6.3	Zusammenhang zwischen Progesteronkonzentrationsdifferenz und Cytokinkonzentration	48
3.6.4	Zusammenhang zwischen Progesteronkonzentrationsdifferenz und Th1/Th2- Verhältnis	49
 4. DISKUSSION		 50
<hr/>		
4.1	Allgemeines	50
4.2	Vergleich der zwei Gruppen	50
4.3	Interpretation der Ergebnisse	51
4.3.1	Methodenvergleich	51
4.3.2	Cytokine und Postpartale Depression	53
4.3.3	Cytokine und Progesteron	55
4.3.3.1	Progesteron und Postpartale Depression	55
4.3.3.2	Progesteron, Cytokine und Postpartale Depression	57
4.3.3.3	Progesteron, Interleukin 6 und Postpartale Depression	59
4.4	Schwachpunkte der Studie	60
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick	61
 5. ZUSAMMENFASSUNG		 63
<hr/>		
6. LITERATURVERZEICHNIS		65
<hr/>		
7. TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS		74
<hr/>		

8. ANHANG	75
8.1 Epidemiologischer Fragebogen	75
8.2 EPDS	76
8.3 Danksagung	78
8.4 Eidesstattliche Erklärung	79
8.5 Lebenslauf	80

Abkürzungsverzeichnis (alphabetisch)

ACTH	Adrenocorticotropin
AMPA-Rezeptor	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure-Rezeptor
BDNF	Brain-derived Neurotrophic Factor
CES-D	Centers for Epidemiologic Studies Scale
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EDTA	Ethyldiamintetraacetat
ELISA	Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay
EPDS	Edinburgh Postnatal Depression Scale
FACS	<i>Fluorescence activated Cell Sorting</i> = Durchflusszytometrie
HPA-Achse	<i>Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis</i> = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICAM	Interzelluläres Adhäsionsmolekül
ICD	International Classification of Diseases
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IFN-α, -γ	Interferon
IL-1, -2, -4, -6, -10	Interleukin
IL-6R	Interleukin-6-Rezeptor
LIF-R	Leukaemia-Inhibitory-Factor-Rezeptor
MAO	Monoaminoxidase
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
PDB	Phorbol-12,13-dibutyrat

PI	Stimulationslösung aus Phorbol-12,13-dibutyrat und Ionomycin
PIBF	Progesteroninduzierter Blockierfaktor
PMS	Prämenstruelles Syndrom
pp	postpartal
PPD	Postpartale Depression
RIA	Radio Immuno Assay
sgp-130	Lösliches Glycoprotein 130
sIL-1RA	Löslicher Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist
sIL-6R	Löslicher Interleukin-6-Rezeptor
SNRI	Selektiver Noradrenalin Reuptake Inhibitor
SSRI	Selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor
SSW	Schwangerschaftswoche
STAI	Spielberger State Trait Anxiety Inventory
TNF-α	Tumornekrosefaktor α
VCAM	Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül
ZDS	Zung Depression Rating Scale

1. Einleitung

1.1 Postpartale Depression

1.1.1 Definitionen: „Baby-Blues“, Postpartale Depression und Wochenbettpsychose

Stimmungsschwankungen nach der Geburt sind keine Seltenheit. Zusammen mit ihren Partnern stehen die meisten Mütter nach der Entbindung vor einer großen Herausforderung, die mit vielen größeren und kleineren Veränderungen ihrer eigenen Lebensweise einhergeht. So ist es nicht verwunderlich, dass etwa 40-80 % der entbundenen Frauen in den ersten Tagen nach der Geburt unter dem so genannten „Baby-Blues“ leiden, auch bekannt als die „Heultage“ [1]. Dieser ist charakterisiert durch schnelle Stimmungsschwankungen zwischen Euphorie und Ängstlichkeit, Weinerlichkeit, Schlaflosigkeit und Reizbarkeit [2]. In der Regel treten die Symptome in den ersten zwei bis drei Tagen nach der Geburt auf, finden ihren Höhepunkt am fünften Tag und legen sich innerhalb der ersten zwei postpartalen Wochen [1].

Die wahrscheinlich eindrücklichste Form der Verhaltensänderung im Wochenbett stellt die puerperale Psychose dar, auch Wochenbettpsychose genannt. Diese tritt bei circa 0,1-0,2 % der entbundenen Mütter auf. Litten die Frauen bereits früher unter einer bipolaren oder schizoaffektiven Störung, steigt das Risiko auf 25-50 % [3]. In den meisten Fällen beginnt die puerperale Psychose plötzlich, häufig in den ersten Tagen nach der Entbindung, in der Regel spätestens innerhalb der ersten zwei postpartalen Wochen. Sie ist gekennzeichnet durch ausgeprägte Schlaflosigkeit, rasche Stimmungswechsel, Angstgefühle, psychomotorische Unruhe, Wahnvorstellungen, Halluzinationen [4] und ist mit einer erhöhten Gefahr eines Suizids oder Infantizids verbunden [5].

Für diese Arbeit relevant und ein für Mutter und Kind schwerwiegendes Problem ist die Postpartale Depression (PPD). Diese äußert sich nach DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition, Text Revision) oder ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th Revision) in Form einer Episode einer Major Depression mit depressiver Verstimmung und allgemeinem Interessenverlust über mindestens zwei Wochen. Zusätzlich müssen

mindestens fünf der in Tabelle 1 beschriebenen Symptome hinzukommen. Tritt dieser Symptomkomplex binnen vier (DSM-IV) bzw. sechs Wochen (ICD-10) nach der Entbindung auf, spricht man definitionsgemäß von einer Postpartalen Depression. Doch auch die Manifestation einer depressiven Episode innerhalb des ersten Jahres nach der Geburt wird in der gängigen Literatur ebenfalls als Postpartale Depression bezeichnet [6].

DSM-IV	ICD-10
Müdigkeit	Erhöhte Ermüdbarkeit
Energieverlust	Verminderter Antrieb
Psychomotorische Hemmung/ Unruhe	Psychomotorische Hemmung
Verringerte Konzentrations- und Entscheidungsfähigkeit	Verringerte Konzentrationsfähigkeit
Schuldgefühle, Gefühle der Wertlosigkeit	Schuldgefühle
Gedanken an den Tod, Suizidgedanken/ -versuch	Suizidale Gedanken/ Handlungen
Weniger bzw. vermehrter Schlaf	Schlafstörungen
Verlust bzw. Zunahme von Gewicht/ Appetit	Appetit- und Gewichtsverlust
Denkhemmung	Libidoverlust

Tabelle 1: Zusatzkriterien einer Major Depression nach DSM-IV und ICD-10

1.1.2 Prävalenz

Die Schätzungen zur Prävalenz der Postpartalen Depression gehen weit auseinander. Dies liegt in allererster Linie an unterschiedlichen Herangehensweisen bezüglich der Diagnostik im Rahmen klinischer Studien. So zeigen sich deutliche Prävalenzunterschiede, wenn statt eines Screeninginstruments ein strukturiertes Interview zur Diagnostik verwendet wurde. 2005 erschien daher ein systematischer Review von Gavin et al., der 28 prospektive Studien zur Prävalenz der Postpartalen Depression umfasste. Eines der wichtigsten Einschlusskriterien war die Durchführung eines strukturierten klinischen Interviews zur Diagnostik der PPD. In Zusammenschau all dieser Studien fand sich eine Punktprävalenz von 5,6 % zwei Monate postpartal und 5,7 % sechs Monate postpartal. Die periodische Prävalenz lag bei 7,1 % innerhalb der ersten drei Monate nach der Entbindung. Deutlich höhere Werte zeigten sich für die kombinierte Prävalenz von Minor und Major Depression. In diesem Fall lag die Punktprävalenz nach drei Monaten bei 12,9 % und die periodische Prävalenz innerhalb dieser drei Monaten bei 19,2 % [7].

1.1.3 Risikofaktoren

Untersuchungen zu Risikofaktoren für die Entstehung einer Postpartalen Depression gibt es reichlich. Als einer der Hauptrisikofaktoren gilt eine frühere depressive Episode oder eine Angststörung. Bis zu 50 % der Frauen mit Postpartaler Depression leiden bereits während oder vor der Schwangerschaft unter Depressionen [8, 9]. Andere Risikofaktoren sind ein unzureichendes soziales Netzwerk, Probleme in der Partnerschaft, Belastungen durch die Kinderbetreuung oder auch negative Life-Events [9]. Aus einer Metaanalyse von Beck et al. aus dem Jahr 2001 gingen vier weitere Risikofaktoren hervor: geringes Selbstwertgefühl der Mutter, fehlender Partner, geringer sozioökonomischer Status und eine ungeplante bzw. ungewollte Schwangerschaft [10]. Das Alter der Mutter scheint keinen Einfluss auf die Entstehung einer PPD zu haben, die Parität nur einen geringen. Studien zu hormonellen und anderen biologischen Vorgängen konnten bisher noch keine einheitlichen Daten erbringen [9].

1.1.4 Auswirkungen auf die Mutter-Kind-Bindung und die kindliche Entwicklung

Depressive Episoden in der Postpartalzeit können die Bindung und die Interaktion zwischen Mutter und Kind beeinflussen, vor allem, wenn die Depression unentdeckt bleibt [11]. Durch die Erkrankung wird die emotionale Verfügbarkeit der Frauen herabgesetzt, man bezeichnet dies auch als „anwesende Abwesenheit“ und unterscheidet eine introvertierte und eine intrusive (aufdringliche) Form. Für beide Arten gilt, dass die Mutter nicht in der Lage ist, in angemessener Weise auf die Affekte des Kindes einzugehen und vor allem dessen negative Empfindungen wahrnimmt und reflektiert [6]. Dies hat Auswirkungen auf die Bindung zwischen Mutter und Kind und beeinflusst die Affektregulation des Säuglings und dessen emotionale und kognitive Entwicklung [12]. So ist bei Kindern mit psychiatrisch erkrankten Müttern eine höhere Rate an Verhaltensauffälligkeiten, Aggressionen und Konzentrationsdefiziten zu verzeichnen [13-15]. Eine frühzeitige Therapie der depressiven Mütter kann die Prävalenz solcher Störungen verringern. So lag in einer Studie von Weissman et al. aus dem Jahr 2006 die Häufigkeit einer psychiatrischen Auffälligkeit bei Kindern zwischen 7 und 17 Jahren bei 43 %, wenn die Erkrankung der Mutter nicht behandelt wurde. Kam es innerhalb einer dreimonatigen Therapie zu einer Remission der mütterlichen Symptome, sank die Rate der kindlichen Erkrankungen auf 24 % [16].

1.2 Postpartale Depression, Progesteron und Cytokine

Es soll an dieser Stelle zunächst ein Überblick über die bisherigen Erkenntnisse zum Thema Depression und Immunsystem gegeben werden, um den Zusammenhang zwischen Postpartaler Depression, Progesteron und Inflammation besser darstellen zu können.

1.2.1 Cytokine im Rahmen klassischer Depressionshypothesen

Seit einigen Jahren rückt im Rahmen der Depressionsforschung das inflammatorische System immer weiter in den Vordergrund. Aus der Therapie der chronischen Hepatitis C und des malignen Melanoms mit IFN- α ist bekannt, dass es zu Symptomen, ähnlich denen einer depressiven Verstimmung kommen kann. Die Patienten berichten über Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Appetits-/ Gewichtsverlust und Niedergeschlagenheit [17]. In fünf prospektiven Studien konnte für das Auftreten solcher Symptome eine Prävalenz von 23 bis 45 % ermittelt werden [18].

Andere Studien konnten an gesunden Probanden durch die Gabe von Lipopolysaccharid [19] oder Typhusimpfstoff [20] eine entzündliche Immunreaktion hervorrufen, wodurch vermehrt Symptome von Depression und Ängstlichkeit [19] oder depressive Verstimmung, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche und psychomotorische Verlangsamung auftraten [20]. In der Literatur wird diese Reaktion als „Sickness Behavior“ bezeichnet. Sie beschreibt eine evolutionär entstandene physiologische und psychologische Anpassungsreaktion auf eine akute infektiöse oder entzündliche Erkrankung [21]. Dabei korreliert die Schwere der Symptomatik mit der Konzentration der gemessenen Cytokine im Blut [19].

Ferner legen die Ergebnisse verschiedener Studien nahe, dass ein antientzündliches Vorgehen zur Behandlung von Depressionen einen therapeutischen Vorteil bringt. So konnte eine doppelblinde, randomisierte Studie von Muller et al. zeigen, dass bei sonst gesunden, depressiven Patienten eine kombinierte Gabe von Celecoxib (Selektiver Cyclooxygenase-2-Inhibitor) und Reboxetin (Antidepressivum, Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) ein deutlich besseres Outcome zeigt, als die Kombination des Antidepressivum mit einem Placebo [22]. Bei Patienten mit Psoriasis vulgaris, die als Begleiterscheinung der Erkrankung oft unter depressiven Verstimmungen leiden, fand sich in einer doppelblinden, randomisierten Studie ein Rückgang der depressiven Symptome durch die Behandlung mit einem TNF- α -Antagonisten, nicht jedoch bei

der Behandlung mit einem Placebo. Die Ausprägung der Psoriasis wurde durch diese Therapie nicht beeinflusst [23].

Noch deutlicher wird der Zusammenhang zwischen Major Depression und Inflammation in einer Metaanalyse von Howren et al., die zeigen konnte, dass das Auftreten depressiver Symptome insbesondere mit einer erhöhten Konzentration von IL-6 korreliert [24], doch auch für IL-1 und TNF- α konnte ein Zusammenhang mit dem Bestehen einer Major Depression dargestellt werden [24, 25].

Cytokine spielen aufgrund dieser Erkenntnisse in der gegenwärtigen Forschung eine zunehmend größere Rolle.

Folgende Mechanismen werden diskutiert, wie die entsprechenden Cytokine ins ZNS gelangen, um dort ihre zentrale Wirkung zu entfalten [26]:

- 1) Eintritt durch undichte Regionen der Blut-Hirn-Schranke im Bereich der zirkumventrikulären Organe
- 2) Bindung an cytokinspezifische Transporter des Hirnendothels
- 3) Bindung an afferente Fasern des N. vagus und darüber Vermitteln der Signale an spezifische Hirnareale, wie die Kerne des Tractus solitarius und von dort weiter an die paraventriculären Kerne des Hypothalamus
- 4) Aktivierung von Endothelzellen und anderen Zelltypen der zerebralen Blutgefäße, die dann wiederum selbst Cytokine und andere Entzündungsmediatoren produzieren, die ein erleichtertes Eintreten von Lymphozyten ermöglichen. Dabei stehen vor allem die Adhäsionsmoleküle ICAM und VCAM im Vordergrund, die durch IL-1 und TNF- α stimuliert werden und wiederum deren Produktion stimulieren.

Einen Überblick über den Einfluss von Cytokinen im Rahmen der klassischen Depressionstheorien sollen die folgenden Abschnitte geben:

1.2.1.1 Die Monoaminmangelhypothese

Bereits in den 60er Jahren wurde zum ersten Mal die Hypothese formuliert, dass Depressionen eng in Zusammenhang mit einem absoluten oder relativen Mangel an Transmittern im ZNS ste-

hen. Zunächst lag hier das Augenmerk auf den Katecholaminen [27], im weiteren Verlauf rückte dann aber vor allem Serotonin in den Fokus der Forschung.

Die Hypothese eines Monoaminmangels als zugrunde liegender Pathomechanismus von Depressionen beruht vor allem auf der Erklärung der Wirkungsweise früher antidepressiver Medikamente. Man fand heraus, dass diese die Monoaminkonzentration im synaptischen Spalt erhöhen [28]. Zu nennen sind hier die MAO-Hemmer und die trizyklischen Antidepressiva. Erstere hemmen den Abbau, zweitere die Wiederaufnahme der Monoamine in das präsynaptische Neuron. Im weiteren Verlauf erfolgte die Entwicklung der SSRIs (Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren) und SNRIs (Selektive Noradrenalin Reuptake Inhibitoren), die selektiv den Serotonin- oder Noradrenalin-Rücktransporter blockieren und somit die Serotonin- oder Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt erhöhen.

Das Ansprechen von Patienten mit Depressionen auf oben genannte Antidepressiva, sowie der antidepressive Effekt von Kokain und Amphetaminen, die ebenfalls als Reuptake-Inhibitoren wirken, sprechen für die Monoaminmangelhypothese. Die Studien der letzten 40 Jahre konnten allerdings einen Serotonin- oder Noradrenalinmangel in Plasma, Urin, und Liquor bei depressiven Patienten nicht verlässlich nachweisen [28, 29]. Dass dennoch eine Verbindung zwischen den genannten Transmittersystemen und Depressionen besteht, zeigten Untersuchungen, die einen Tryptophan- oder Katecholaminmangel induzieren. Es konnte hierdurch bei zuvor erfolgreich mit Reuptake-Inhibitoren behandelten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein Rückfall herbeigeführt werden [30].

Cytokine beeinflussen auf unterschiedlichen Wegen diese Transmittersysteme. Vor allem IL-1 und TNF- α sind in der Lage, durch Induktion der Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) den Tryptophanabbau zu fördern, so dass Tryptophan als Ausgangspunkt für die Serotoninsynthese nicht mehr in ausreichendem Maße zur Verfügung steht. Auch IL-6 ist über Umwege in der Lage, die IDO-Aktivität zu erhöhen, in dem es stimulierend auf Prostaglandin E₂ einwirkt, ein Co-Faktor der IDO-Aktivierung. Des weiteren zeigte sich, dass IL-1, IFN- α , IFN- γ und TNF- α den Serotonintransporter der präsynaptischen Membran hochregulieren, der der Wiederaufnahme des Serotonins dient. Es wird dadurch ebenfalls die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt gesenkt [31, 32].

1.2.1.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Heute geht man davon aus, dass durch die Monoaminmangelhypothese allein der Pathomechanismus depressiver Störungen nicht erklärt werden kann [28]. So kommt es, dass in den letzten Jahren vermehrt auch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse = Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis) als Verbindung zwischen Stress und Depression in den Fokus gerückt ist.

Schon in den 60er Jahren wurde das erste Mal berichtet, dass viele Patienten, die unter einer Depression leiden, erhöhte Cortisolwerte aufweisen [33]. Seitdem konnten zahlreiche Studien insbesondere eine gestörte Regulation der HPA-Achse bei nahezu der Hälfte der Patienten mit Depressionen darlegen [34]. Oft findet sich eine pathologische Reaktion im Dexamethason-Suppressionstest, in Form einer nicht-supprimierten Cortisolsekretion [35]. In neueren Studien wird dieser Test häufig durch den Dexamethason-CRH-Test ersetzt. Daten aus diesen Studien unterstützen die Theorie eines gestörten Feedback-Mechanismus der HPA-Achse, der sich in einer fehlenden Hemmung der ACTH- und Cortisolausschüttung bei CRH-Gabe nach vorheriger Dexamethasongabe zeigt [36]. Dies beruht am ehesten auf einer geringeren Sensitivität des Glucocorticoidrezeptors, die zu einer gesteigerten CRH-Freisetzung und einer verminderten Hemmung des sympathischen Nervensystems mit erhöhten Plasma- und Liquor- Katecholaminkonzentrationen führt [37, 38]. Ebenso kommt es durch die geringere Rezeptorsensitivität zu einer abgeschwächten inhibitorischen Wirkung von Glucocorticoiden auf die Aktivität von natürlichen Killerzellen, die Lymphozytenproliferation und die Freisetzung von Cytokinen [39, 40]. Es ist jedoch bis heute nicht eindeutig geklärt, wie genau eine vermehrt aktivierte HPA-Achse die Entstehung von Depressionen fördert. Man vermutet, dass das exzessiv ausgeschüttete Cortisol im Hippocampus und anderen Strukturen des limbischen Systems einen hemmenden Einfluss auf die Entstehung neuer Nervenzellen und deren Vernetzung nimmt. Zu erwähnen ist hier der Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), dessen Ausschüttung durch Cortisol verringert wird. So fanden sich bei unbehandelten Patienten mit Major Depression signifikant verminderte BDNF-Konzentrationen im Vergleich zu behandelten oder gesunden Kontrollen [41].

Cytokine beeinflussen hauptsächlich durch drei Mechanismen die HPA-Achse. Erstens gelten proinflammatorische Cytokine wie TNF- α , Interleukin 6 und insbesondere Interleukin 1 als potente Stimulatoren der paraventriculären Kerne des Hypothalamus und fördern hier die CRH-Ausschüttung [17]. Darüber hinaus vermutet man, dass diese durch direkte Stimulation der Zellen der Nebennierenrinde die Cortisolausschüttung fördern [42, 43]. Drittens sind die genannten Cytokine scheinbar in der Lage, eine zentrale Glucocorticoid-Resistenz zu induzieren [36]. All

diese Mechanismen führen letztendlich zu einer fehlenden Hemmung der CRH- und ACTH-Ausschüttung und demnach zu einer hyperaktiven HPA-Achse.

1.2.1.3 Neurogenese und neuronale Plastizität

1949 stellte der Psychologe Donald Olding Hebb die Hypothese auf, dass Lernen und Gedächtnis auf einer Vernetzung von Neuronen und deren Synapsen beruhen. Er postulierte, dass die häufige Aktivierung einer Zielzelle durch das Axon eines Neurons in der Zielzelle oder in Zielzelle und Neuron Wachstumsprozesse oder metabolische Veränderungen hervorruft, die das Zusammenspiel beider Zellen vereinfachen. Er gilt damit als Entdecker der synaptischen Plastizität und formulierte dies in seinem Buch „The Organization of Behaviour“ als Hebbsche Lernregel. Heute weiß man, dass verschiedene Mechanismen zur synaptischen Plastizität beitragen und dass diese eine wichtige Grundlage für Lernen und Gedächtnis darstellt [44].

Inwiefern ein Abbau oder die Störung des Aufbaus solcher neuronalen Netzwerke eine Rolle bei der Entstehung depressiver Episoden spielt, ist bis dato nicht geklärt. Man vermutet dennoch einen Zusammenhang, da viele Patienten mit Depression an Konzentrationsstörungen leiden. Im Vordergrund stehen dabei besonders die Regionen des limbischen Systems, allen voran der Hippocampus. So verzeichneten Videbech et al. 2004 in einer Metaanalyse bei Patienten mit unipolarer Depression ein im gewichteten Mittel 8 % links und 10 % rechts kleineres hippocampales Volumen, als bei gesunden Kontrollen. Dabei korrelierte die Anzahl der depressiven Episoden signifikant mit der Volumenabnahme der rechten Hippocampusseite, nicht aber mit der linken. Für bipolare Depressionen konnte kein Zusammenhang mit dem hippocampalen Volumen hergestellt werden, wobei die Datenmenge hierfür deutlich geringer ist [45].

Bezüglich des Einflusses von Cytokinen auf diese Netzwerke legen die Studien der letzten Jahre nahe, dass TNF- α und IL-1 in physiologischen Mengen zur synaptischen Plastizität beitragen, indem sie die Stärke der synaptischen Übertragung beeinflussen. Für TNF- α vermutet man ein Hochregulieren der Ca²⁺- durchlässigen Untereinheit des AMPA-Rezeptors, der im Rahmen der glutamatabhängigen Neurotransmission eine wichtige Rolle spielt [46, 47]. Liegt TNF- α aber in erhöhter Konzentration vor, könnte es sein, dass der vermehrte Einbau von AMPA-Rezeptoren die Zelle für eine glutamatvermittelte Exzitotoxizität sensibilisiert [48]. Dabei kommt es durch eine verstärkte Stimulation ionotroper Glutamatrezeptoren zum Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration, wodurch verschiedene Mechanismen aktiviert werden, die zur Apoptose des Neurons führen (Exzitotoxizität) [49].

Dies könnte durch den unter 1.5.2.1 beschriebenen cytokininduzierten Tryptophanabbau verstärkt werden. Als Abbauprodukt entsteht Kynurein, das weiter zu Kynureinsäure und Chinolinsäure metabolisiert wird. Chinolinsäure wiederum ist ein potenter NMDA-Rezeptor-Agonist und überdies in der Lage, durch vermehrte Ausschüttung und einen geringeren Reuptake die Glutamatkonzentration im synaptischen Spalt zu erhöhen [29].

Es wird außerdem vermutet, dass TNF- α und IL-1 in pathologischen Konzentrationen in der Lage sind, die Langzeitpotenzierung von Synapsen zu hemmen und somit die synaptische Plastizität zu stören [50, 51].

1.2.2 Cytokine und Postpartale Depression

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass es im Rahmen der Geburt und in den ersten 72 Stunden nach der Entbindung zu einem Anstieg proinflammatorischer Cytokine kommt [52-54]. Als Ursache werden verschiedene Gründe diskutiert:

- Gewebsverletzungen durch die Geburt [55]
- Schmerz, körperliche Erschöpfung, emotionaler Stress [56]
- die Rückbildung des Uterus nach der Entbindung [57]

Auf der anderen Seite weiß man auch von der schwangerschaftsunabhängigen Major Depression, dass diese oft mit einer erhöhten Konzentration proinflammatorischer Cytokine verbunden ist [24]. Man vermutet daher einen ähnlichen Zusammenhang für die Entstehung depressiver Symptome in der Postpartalzeit. Aus diesem Grund führten Maes et al. eine Studie durch, bei der 91 schwangere, gesunde Frauen und 22 nicht schwangere, gesunde Frauen rekrutiert wurden. In der Gruppe der schwangeren Frauen wurde 3-5 Tage vor dem errechneten Entbindungstermin eine Blutentnahme zur Bestimmung der Basiswerte für IL-6, IL-6-Rezeptor (IL-6R) und IL-1-Rezeptorantagonist (IL-1RA) durchgeführt. Weitere Blutentnahmen erfolgten am ersten und dritten postpartalen Tag. Zu all diesen Terminen sollten die Frauen außerdem die Zung Depression Rating Scale (ZDS) und das Spielberger State Trait Anxiety Inventory (STAI) ausfüllen. Beide Fragebögen dienen der Selbsteinschätzung, wobei die ZDS eher depressive und das STAI eher ängstliche Symptome erfragt. Es konnten erhöhte Serumkonzentrationen für IL-6 und den IL-1-Rezeptorantagonisten bei schwangeren Frauen gegenüber der Gruppe der nicht schwangeren Frauen und eine erhöhte Konzentrationen an IL-6 und IL-6R im Wochenbett im Vergleich

zur Schwangerschaft gezeigt werden. Am interessantesten aber war, dass Frauen, bei denen postpartal eine depressive Verstimmung oder eine Angststörung diagnostiziert wurde, signifikant erhöhte Konzentrationen für IL-6 und IL-1RA zeigten [58]. 2001 veröffentlichten Maes et al. daher eine weitere Studie, bei der gezeigt werden konnte, dass Frauen mit einer früheren Episode einer Major Depression einen stärkeren Anstieg von IL-1, sIL-6R und sIL-1RA in den ersten drei postpartalen Tagen zeigen, als Frauen ohne eine solche Vorgeschichte. Die Ergebnisse deuten auf eine erhöhte Sensibilisierung des Immunsystems bei Frauen mit vorangegangener Depression hin [53].

Eine weitere Studie zu diesem Thema wurde 2008 von Corwin et al. veröffentlicht. Hier wurde bei insgesamt 26 Frauen IL-1 β und IL-6 im Urin zum Zeitpunkt der Geburt, sowie 7, 14 und 28 Tage nach der Entbindung gemessen. Die Diagnose einer PPD wurde durch den Selbsteinschätzungsfragebogen Centers for Epidemiologic Studies Scale (CES-D) am 28. postpartalen Tag gestellt. Bei 14 depressiven Frauen mit einem Punktwert ≥ 11 konnte eine signifikant höhere Konzentration des IL-1 β am 14. postpartalen Tag verzeichnet werden, für Interleukin 6 zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Diese Ergebnisse deuten einen Zusammenhang zwischen einem Anstieg des IL-1 β im frühen Wochenbett und einer PPD an [59].

In einer anderen Studie fanden Groer und Morgan (2007) einen niedrigeren Quotienten zwischen IFN- γ und IL-10 bei Frauen 4-6 Wochen postpartal mit depressiven Symptomen, was den Ergebnissen der anderen Studien widersprach. Es wurden allerdings keine Unterschiede zwischen vaginaler und Schnittentbindung gemacht und die Palette der verwendeten diagnostischen Instrumente war breit [60].

Zwei weitere Studien beschäftigten sich mit dem Zusammenhang zwischen der Konzentration von Serum-IL-6 unter der Geburt und postpartalen Stimmungsschwankungen [61, 62]. Boufidou et al. fanden 2008 keine signifikanten Korrelationen zwischen der IL-6-Konzentration im Serum und den Punktwerten in der Edinburgh Postnatal nach 6 Wochen, es liessen sich jedoch Zusammenhänge zu Stimmungsschwankungen in den ersten 4 postpartalen Tagen darstellen. Signifikante Zusammenhänge zeigten sich ebenfalls zwischen der Konzentration von IL-6 und TNF- α im Liquor und den Depressivitätswerten nach einer Woche und sechs Wochen postpartal [61]. Bei Skalkidou et al. konnten keine Zusammenhänge zwischen der IL-6-Konzentration während der Entbindung und der EPDS nach 5 Tagen, 6 Wochen und 6 Monaten hergestellt werden [62].

Insgesamt muss gesagt werden, dass die Studienlage zum Thema PPD und Immunsystem noch recht limitiert ist. Die Studien von Maes et. al sind zwar richtungweisend, doch werden die Frauen hier lediglich in den ersten postpartalen Tagen begleitet, lange bevor von einer PPD gesprochen werden kann oder es wird nur ein Bezug zu früheren depressiven Episoden hergestellt. Des-

weiteren verwendete jede der genannten Studien einen anderen Screeningfragebogen zur Diagnostik der PPD.

1.2.3 Progesteron und Postpartale Depression

Während der Schwangerschaft und später in den ersten Tagen nach der Geburt unterliegt der Serumspiegel für Progesteron sehr starken Schwankungen. Es ist daher nicht verwunderlich, dass ein Zusammenhang mit der Entstehung einer Postpartalen Depression angenommen wird. Im letzten Trimester steigt die Progesteronkonzentration auf das 10-fache der maximalen Konzentration während eines normalen Zyklus und kann Werte zwischen 130-423 ng/ml erreichen [63, 64]. Und obwohl nur ein kleiner Anteil in ungebundener Form vorliegt und somit biologisch aktiv ist, steigt auch die Konzentration dieser freien Form nahezu proportional zur gebundenen Form an [65]. Nach der Entbindung fällt die Progesteronkonzentration rapide ab, erreicht nach 3-7 Tagen das Follikelniveau und steigt nach etwa zwei Wochen von diesem niedrigen Niveau erneut an [66]. 28 bis 84 Tage postpartal stellt sich bei den meisten nicht-stillenden Müttern der normale Zyklus wieder ein [66, 67], bei stillenden Frauen dauert dies im Mittel 190 Tage [67].

Trotz all dieser Veränderungen konnten bisher keine einheitlichen Ergebnisse vorgelegt werden, um die oben beschriebenen Schwankungen des Progesterons mit der Entstehung einer Postpartalen Depression in Einklang zu bringen. Etliche Studien haben versucht, einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Postpartalen Depression und den Veränderungen der Progesteronkonzentration während der Schwangerschaft und nach der Entbindung herzustellen. Dabei wurden vor allem absolute Level zu einzelnen Zeitpunkten und Veränderungen dieser über die Zeit untersucht. So konnten O'Hara et al. 1991 keine Unterschiede zwischen Frauen mit PPD (diagnostiziert durch das Beck-Depressions-Inventar neun Wochen postpartal) und solchen ohne eine depressive Episode feststellen, weder bezüglich der absoluten Progesteronkonzentrationen am Ende des dritten Trimesters und in der ersten postpartalen Woche, noch bezüglich deren Veränderungen über die Zeit [2]. Harris et al. konnten 1994 zwar einen Zusammenhang zwischen erhöhten Progesteronwerten im Speichel einen Tag vor der Entbindung und erniedrigten Progesteronkonzentrationen in den ersten Tagen nach der Entbindung bei Frauen mit postpartalem Blues zeigen, doch lässt dies noch keinen Rückschluss auf die Entstehung einer PPD zu [68]. Eine andere Studie konnte höhere Progesteronlevel am siebten Tag postpartal bei Frauen mit Postpartaler Depression verzeichnen [69]. Es kann also zusammenfassend gesagt werden, dass

es keinen stichhaltigen Beweis für einen direkten Zusammenhang zwischen Progesteronkonzentration und Postpartaler Depression gibt.

Dennoch sollte ein Einfluss des Progesterons auf die Entstehung einer PPD nicht ausgeschlossen werden. So kam es in einer Studie von Schmidt et al. bei Frauen mit bekanntem Prämenstruellem Syndrom (PMS) unter künstlicher Herstellung eines Hypogonadismus zur Ausbildung depressiver Symptome [70]. In einer Studie von Perlstein et al. fanden sich bei 29 % der Frauen mit PMS frühere Episoden einer Minor oder Major Depression in der Postpartalzeit [71]. Ebenso waren hohe Punktwerte bei verschiedenen postpartalen Depressionsskalen häufig mit früheren Episoden eines PMS vergesellschaftet [72, 73]. Dies legt die Vermutung nahe, dass bei einigen Frauen eine erhöhte Vulnerabilität für das Entstehen depressiver Symptome bei starken hormonellen Schwankungen vorliegt. Dazu führte Bloch et al. 2000 eine Studie durch, bei der die hormonellen Veränderungen während Schwangerschaft und Geburt an nicht schwangeren Frauen simuliert wurden. Bei acht der 16 teilnehmenden Probandinnen war eine Postpartale Depression nach vorangegangenen Schwangerschaften bekannt. Allen teilnehmenden Frauen wurde über acht Wochen Estradiol und Progesteron verabreicht und dann unter Doppelblindbedingungen abgesetzt. Fünf der acht Probandinnen mit bekannter PPD entwickelten da-raufhin eine depressive Episode. Die acht Frauen der Kontrollgruppe blieben beschwerdefrei. Auch wenn die Fallzahl gering war, unterstützt diese Studie die Hypothese, dass bei einigen Frauen eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber Schwankungen der Progesteronkonzentration vorliegt. Demnach wäre die Ursache für die Entstehung einer PPD nicht in der absoluten Hormonkonzentration oder -differenz zu suchen [74].

1.2.4 Progesteron, Cytokine und Postpartale Depression

Im Rahmen der Schwangerschaft sind Veränderungen des mütterlichen Immunsystems notwendig, um den neu entstehenden Organismus gegen Abstoßungsreaktionen zu schützen. Es kommt zu einem Verschieben des Gleichgewichtes zwischen pro- und antiinflammatorischen Cytokinen zugunsten des antiinflammatorischen Spektrums, sowohl lokal in der Dezipua als auch im peripheren Blutkreislauf [75-77]. Die daran beteiligten Lymphozyten werden auch als Th1- bzw. Th2- Zellen bezeichnet. Die Cytokine der Th1-Zellen sind in allererster Linie IFN- γ , IL-2, TNF- β und TNF- α . Zu den Th2-Cytokinen zählt man typischerweise IL-4, IL-5, IL-10 und IL-13 [76, 78]. Auch andere Zelltypen, wie zum Beispiel dendritische Zellen, tragen zum Th2-Profil bei [77].

Während der Schwangerschaft konnte bei trächtigen Mäusen ein Abfall der IL-2-Produktion und ein gleichzeitiger Anstieg der IL-4- und IL-6-Produktion durch aktivierte Lymphozyten gemessen werden [79, 80]. Beim Menschen zeigte sich eine signifikant höhere IL-10-Produktion in peripheren monozytären Zellen schwangerer Frauen im Gegensatz zu nicht-schwangeren Probandinnen [80]. Es fanden sich ausserdem bei Schwangeren vermehrt IL-4-produzierende CD-4⁺- und CD-8⁺-Zellen, IFN- γ - und IL-2-produzierende Zellen waren hingegen verringert [81].

Eine wichtige Rolle spielt dabei das unter der Schwangerschaft vermehrt gebildete Progesteron. Man vermutet, dass dieses in der Lage ist, die Th1-Zellen zu hemmen und gleichzeitig die Produktion von Th2-Cytokinen zu stimulieren. Arbeiten der letzten Jahre weisen darauf hin, dass Progesteron die Produktion des Progesteron-induzierten Blockierfaktors (PIBF) vor allem in CD8⁺-T-Zellen stimuliert [82]. Dieser wiederum hemmt in vitro die Aktivität von natürlichen Killerzellen [83] und bewirkt in vitro und in vivo eine vermehrte Produktion von antiinflammatorischen Cytokinen, wie IL-3, IL-4 und IL-10 aus CD-4⁺- und CD-8⁺-Zellen [84].

Nach der Geburt fällt der Progesteronspiegel in den ersten Tagen drastisch ab. Es fehlt der inhibitorische Effekt des Progesterons auf die Th1-Seite des Immunsystems und die stimulierende Wirkung auf die Produktion von Th2-Cytokinen. Wir vermuten, dass dieses Geschehen durch unter 1.5.1 genannte Mechanismen zur Entstehung einer Postpartalen Depression beiträgt.

1.2.5 Progesteron, Interleukin 6 und Postpartale Depression

Im Folgenden soll noch einmal näher auf das Interleukin 6 eingegangen werden. Wie bereits in der Einleitung geschildert, korreliert dieses Cytokin mit dem Auftreten depressiver Episoden [24, 25]. Die dahinter vermuteten Mechanismen wurden bereits im Abschnitt 1.2.1 und folgende beschrieben. Dabei ist Interleukin 6 als proinflammatorisches Cytokin maßgeblich an der Ausbildung der Akute-Phase-Reaktion beteiligt und wird nach Antigenkontakt zusammen mit TNF- α und IL-1 durch aktivierte Makrophagen ausgeschüttet [85]. Hierdurch wird in der Leber die Produktion von Akute-Phase-Proteinen gefördert [86]. In diesem Zusammenhang kann es auch als Marker einer drohenden Frühgeburtslichkeit im Zervikalsekret verwendet werden, denn es besteht eine signifikante Korrelation zwischen spontaner Frühgeburtslichkeit und erhöhter IL-6-Konzentration im Zervikalsekret, deren Ursache in einem lokalen Entzündungsgeschehen vermutet wird [87]. Für den Zeitpunkt der Geburt und der frühen Postpartalzeit konnte eine Erhöhung von IL-6 dargestellt werden [52], abhängig von der Geburtsdauer und der Stärke der We-

hen [88, 89], möglicherweise begründet durch eine geburtsbedingt ausgelöste Leukozytose und Monozytose [90].

Im Rahmen unserer Studie betrachten wir IL-6 auch im Zusammenhang mit dem Th1/Th2-Verhältnis, wobei es wird von einigen Autoren zu den Th2-Cytokinen gezählt wird [75, 76, 85, 91], auch wenn es aufgrund seiner oben geschilderten proinflammatorischen Wirkung sicher kein typischer Vertreter dieser Gruppe ist. Dennoch wird vermutet, dass es die Produktion von IL-4 und damit die Differenzierung von Th2-Zellen beeinflusst und die Differenzierung von Th1-Zellen hemmen kann [92]. In diesem Zusammenhang müsste es also zu einem Rückgang der Interleukin-6-Konzentration nach der Entbindung kommen, denn Progesteron fördert die Th2-Antwort und dessen Konzentration fällt nach dem Verlust der Plazenta drastisch ab.

In Bezug auf die unter 1.3 erläuterte Fragestellung und die unter 1.2.4 erläuterten Zusammenhänge ist Interleukin 6 also ein strittiger Punkt.

1.3 Fragestellung

Wie schwerwiegend sich eine Postpartale Depression auf die Kommunikation zwischen Mutter und Kind auswirken kann, wurde bereits im Verlauf der Einleitung geschildert. Wird die Erkrankung rechtzeitig erkannt und behandelt, können kognitive und/ oder emotionale Defizite beim Kind meist reduziert werden. In vielen Fällen allerdings äußern sich die Frauen erst spät oder gar nicht über ihr Leiden, da sie sich als schlechte Mütter empfinden und nicht wissen, dass ihren Symptomen eine Krankheit zugrunde liegt. Hinzu kommt die Angst davor, ihr Kind zu verlieren. Ziel sollte es daher sein, Möglichkeiten zur frühzeitigen Erkennung von Risikopatientinnen zu finden, um eine intensive Betreuung und Entlastung zu ermöglichen.

Für diese Arbeit interessiert daher vor allem der Zusammenhang zwischen dem rapiden Abfall der Progesteronkonzentration und den postpartalen Veränderungen des inflammatorischen Systems, insbesondere in Bezug auf das Th1/Th2-Verhältnis. Folgende Fragen galt es klären:

- Kommt es bei Frauen, die im späteren Verlauf eine Postpartale Depression entwickeln, zu einem stärkeren Anstieg des Th1/Th2-Verhältnisses
- Hängt dies möglicherweise mit dem Abfall der Progesteronkonzentration nach der Entbindung zusammen?

- Ist es möglich, mithilfe der Konstellationen von Progesteronkonzentration, Cytokinkonzentration und EPDS die Entstehung einer PPD bereits in der frühen Postpartalzeit vorauszusagen?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Art, Ort und Dauer der Studie

Die klinisch prospektive Studie „Mutter-Kind-Bindung bei Postpartaler Depression“ wurde als ein interdisziplinäres Projekt der „Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters“ und der „Klinik für Geburtsmedizin“ des Campus Virchow Klinikum (CVK) der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Rekrutierung der Probandinnen erfolgte von August 2005 bis Dezember 2007 auf den Wöchnerinnenstationen des CVK. Die grundlegenden Untersuchungsmethoden waren zwei Fragebögen, sowie Blutentnahmen zu drei verschiedenen Zeitpunkten. Bei den Fragebögen handelte es sich um die deutsche Übersetzung der Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) und um einen epidemiologischen Fragebogen (siehe Anhang).

2.1.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien waren die Geburt des Kindes im oben genannten Zeitraum, die Beherrschung der deutschen Sprache und die Erteilung eines informierten Konsens mit anschließender Zustimmung der Probandinnen zur Teilnahme an unserer Studie.

2.1.3 Ausschlusskriterien

- Mehrlingsgeburten
- ein Geburtsgewicht des Neugeborenen < 2500g
- Frühgeburtlichkeit (< 37. SSW)
- Mütter mit Kindern, bei denen eine neonatologische Intervention nötig war

Für die Teilstudie „Einfluss von Progesteron und Cytokinen auf die Entstehung einer Postpartalen Depression“ galten zusätzlich folgende Ausschlusskriterien, die einen Einfluss auf die Cytokinkonzentration nehmen können:

- Schnittentbindung
- chronisch entzündliche Erkrankungen
- Infektionen während und nach der Entbindung
- in-vitro Fertilisation (Hormonbehandlung)
- Gestationsdiabetes, Präeklampsie, Fruchtwasserinfektion
- Allergien

2.1.4 Studienverlauf

Alle 760 teilnehmenden Probandinnen erhielten die EPDS zu insgesamt sechs verschiedenen Zeitpunkten. Den ersten Fragebogen sollten die Frauen noch am zweiten postpartalen Tag auf der Station ausfüllen. Dabei wurde immer gewährleistet, dass die Probandinnen diesen allein und ohne Beobachtung durch den Untersucher bearbeiten konnten. Der zweite Fragebogen sollte zwischen dem vierten und dem fünften postpartalen Tag ausgefüllt werden, um möglichst die Zeit des Milcheinschusses zu erfassen. Weitere Fragebögen erhielten die Probandinnen nach zwei, sechs, zwölf und 18 Wochen. Diese wurden zugeschickt, daher sind hier Abweichungen vom festgelegten Zeitpunkt möglich. Die Mütter erhielten außerdem einen epidemiologischen Fragebogen, mit dem Nationalität, Familienstand, Ausbildung und Tätigkeit vor der Geburt erfragt wurden.

Zusätzlich zu den Fragebögen führten wir bei 276 Patientinnen mindestens eine Blutentnahme durch, bei der ein Serumröhrchen und ein EDTA-Röhrchen gewonnen wurden. Das Serumröhrchen diente der Konzentrationsbestimmung von Progesteron, Estradiol, fT3, fT4, TSH und Prolaktin, aus dem EDTA-Blut bestimmten wir die Konzentration der Cytokine TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6 und IL-10. Die Venenpunktionen erfolgten postpartal am zweiten, dritten, und 14. Tag (+/- 1Tag) in der Zeit von 8-12 Uhr. Für die Blutentnahme nach 14 Tagen wurden die Frauen erneut in die Klinik gebeten. Sie erhielten dafür eine Aufwandsentschädigung von 30 Euro.

Im weiteren Verlauf wurde ein Teil der Frauen zu einem diagnostischen Interview eingeladen (Structured clinical interview for DSM-IV-TR = SCID), wenn diese sechs, zwölf oder 18 Wo-

chen postpartal mit einer Punktzahl ≥ 11 in der EPDS auffielen. Konnte bei diesen Frauen die Verdachtsdiagnose Postpartale Depression bestätigt werden, baten wir sie zu einem Interaktionsvideo in die „Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters“, um die Auswirkungen der PPD auf die Mutter-Kind-Bindung und die Affektregulation des Säuglings mithilfe des Coding Interactive Behavior (CIB) zu dokumentieren. Eine allfällige Behandlung wurde nicht von Mitarbeitern der Studiengruppe durchgeführt, jedoch fanden Erstgespräche meist im Rahmen der Psychosomatischen Sprechstunde von Frau Dr. C. Klapp an der „Klinik für Geburtsmedizin“ des CVK statt. Im weiteren Verlauf wurden die Frauen dann über die Baby- und Kleinkindsprechstunde der „Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters“ betreut oder ggf. an wohnortnahe, niedergelassene Psychiater vermittelt.

Zum besseren Verständnis des Studienablaufes soll Abbildung 1 dienen.

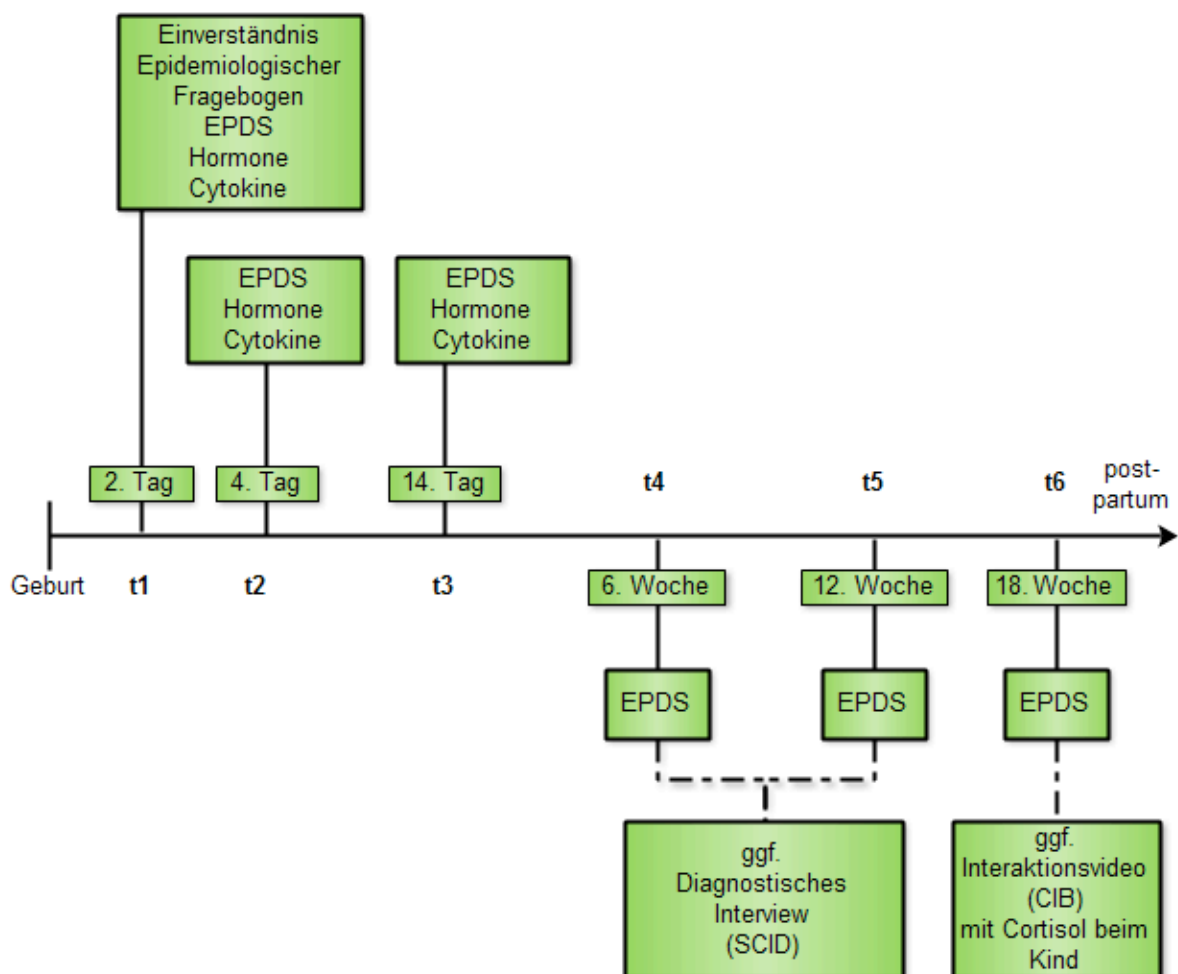


Abbildung 1: Studienverlauf „Mutter-Kind-Bindung bei Postpartaler Depression“

2.2 Material

2.2.1 Edinburgh Postnatal Depression Scale

Die Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) ist ein von Cox et al. entwickelter Fragebogen mit 10 Items zur Selbsteinschätzung. Alle Skalen, die bis dahin zum Screening auf eine Postpartale Depression verwendet wurden, zeigten zu hohe Prävalenzen, die sich nach genauerer Diagnostik häufig nicht bestätigen ließen. Cox führte dies darauf zurück, dass die meisten dieser Fragebögen einen Schwerpunkt im Bereich der körperlichen Symptome einer Depression setzten, die im Wochenbett physiologisch als Folgen der Entbindung auftreten können. Zudem war die Toleranz der Frauen gegenüber langen Fragebögen gering. Ziel war es daher, einen validen und reliablen Fragebogen zu schaffen, der möglichst wenig Zeit in Anspruch nimmt, einfach formuliert ist und auch von Frauen akzeptiert wird, die sich selbst nicht als krank empfinden. Zusätzlich sollte der Fragebogen auch ohne spezielle psychiatrische Kenntnisse der Auswertenden verwendbar sein, damit er als Screeninginstrument eingesetzt werden könnte.

Die 10 Items der EPDS setzen sich zusammen aus vier Items der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), einem Fragebogen zur Selbsteinschätzung und sechs von Cox et al. selbst entwickelten Items. Die Validierung erfolgte an 84 Frauen aus der Umgebung Edinburgh und Livingston. Dazu wurden die Frauen zu Hause besucht, wo sie zunächst die EPDS ausfüllen sollten. Als nächstes führte ein Untersucher das Standardisierte Psychiatrische Interview von Goldberg durch, das mithilfe der RDC (Research Diagnostic Criteria) ausgewertet wurde. Um den Untersucher nicht zu beeinflussen, wurde ihm das Ergebnis der EPDS nicht mitgeteilt. 21 Frauen erfüllten die RDC-Kriterien für eine Major Depression und konnten mit einem Cut-Off von 12/13 erkannt werden. Von den elf Probandinnen mit Minor Depression wurden vier falsch negativ getestet. Zusätzlich fanden sich bei elf Frauen falsch positive Ergebnisse, wobei sechs von ihnen depressive Symptome zeigten, die aber nicht genügend ausgeprägt für die RDC waren. Die Probandin mit dem höchsten falsch positiven Ergebnis litt unter einer ausgeprägten Persönlichkeitsstörung, während drei weitere Frauen mit anderen psychiatrischen Erkrankungen unterhalb des Cut-Offs blieben. Im Rahmen der Validierungsstudie betrug die Sensitivität 86 %, während die Spezifität bei 78 % lag. Der positiv prädiktive Wert lag bei 73 %. Bei 31 Frauen wurde nach elf Wochen erneut ein Interview durchgeführt, vor dem die Probandinnen ebenfalls die EPDS ausfüllen sollten. Es konnte gezeigt werden, dass die EPDS-Punktzahl bei Frauen mit PPD er-

höht blieb, während bei Frauen, die keine Symptome mehr zeigten, die Punktzahl signifikant zurück ging ($p=0.002$) [93].

Heute ist die EPDS das am häufigsten verwendete Screeninginstrument für eine Postpartale Depression. Je nach Cut-Off liegen die Sensitivität bei 65 - 100 % und die Spezifität bei 49 - 100 %, wobei sich Spezifität und Sensitivität gegenläufig beeinflussen. Bei einer PPD-Prävalenz von 13 % läge der positive prädiktive Wert bei ca. 50 % [94, 95].

Die deutsche Übersetzung der EPDS entwickelten 1998 Bergant et al. und validierten diese an einem Probandenkollektiv von 110 Frauen am vierten postpartalen Tag. Bei einem Cut-Off von 9,5 Punkten lagen die Sensitivität bei 96 % und die Spezifität bei 100 %. Die Split-Half-Reliabilität lag bei 0,82 und der alpha-Koeffizient bei 0,81 [96].

2.2.2 Geräte und Chemikalien

Alle hier nicht genannten Geräte und Chemikalien gehörten zur Grundausrüstung des Labors und werden daher nicht extra aufgeführt.

2.2.2.1 Geräte, Materialien, Software

BD FACSCalibur (Durchflusszytometer)	BD
Clear 96-well Microtest™ Plate	BD Falcon
FCAP Array (Auswertungssoftware)	Soft Flow
GraphPad Prism	GraphPad Software

2.2.2.2 Chemikalien

AIM-V Medium	Invitrogen
Phorbol-12,13-dibutyrate	Sigma
Ionomycin	Calbiochem
Lectin from <i>Phaseolus vulgaris</i>	Sigma
Human Th1/Th2 Cytokine Kit II	BD

2.3 Bestimmung der Konzentrationen von IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α

2.3.1 Herstellung der Stimulationslösungen

2.3.1.1 Herstellung der PI-Lösung (Phorbol-12,13-dibutyrat + Ionomycin)

Es wurden zunächst Stocklösungen hergestellt, die bei -20°C gelagert werden konnten. Dazu wurde 1mg Phorbol-12,13-dibutyrat (PDB) in 1ml Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und im Anschluss 1ml der Lösung in 18,8 ml AIM-V Medium verdünnt. Man erhielt somit eine Konzentration von 1 mmol/l. Zur Herstellung der Stocklösung von Ionomycin wurde 1 mg Ionomycin in 1 ml DMSO gelöst und im Anschluss in 19 ml AIM-V Medium verdünnt. Man erhielt somit eine Konzentration von 50 $\mu\text{g/ml}$.

Zur Herstellung der eigentlichen Stimulationslösung wurde die 1mmolare PDB-Lösung zunächst 1:1000 und dann noch einmal 1:1,75 mit AIM-V Medium verdünnt. Die Konzentration betrug danach 0,057 $\mu\text{mol/l}$. Die Stocklösung des Ionomycin wurde 1:12 mit AIM-V Medium verdünnt. Die Konzentration betrug dann 4 $\mu\text{g/ml}$. Im Anschluss wurden PDB und Ionomycin im Verhältnis 1:1 gemischt. Die fertig gestellte Stimulationslösung (PI) konnte dann in Eppendorfgläsern à 400 μl bei -20°C gelagert werden.

2.3.1.2 Herstellung der Lectin-Lösung

Es erfolgte die Herstellung einer Stocklösung mit einer Konzentration von 5 mg/ml, die ebenfalls bei -20°C gelagert werden konnte. Die eigentliche Stimulationslösung wurde durch eine 1:200fache Verdünnung mit AIM-V Medium hergestellt. Man erhielt dadurch eine Konzentration von 25 $\mu\text{g/ml}$.

2.3.2 Stimulation der Proben

Die Stimulation der Blutproben erfolgte mit den zuvor hergestellten Stimulationslösungen von PI und Lectin. Es wurde im doppelten Ansatz gearbeitet. Pro Patient wurde in insgesamt 6 Vertiefungen der U-Bottom-Platten jeweils 160 µl EDTA-Blut pipettiert. Im Anschluss wurden in zwei dieser Vertiefungen je 40 µl PI, in zwei weitere je 40 µl Lectinlösung und in die restlichen zwei Vertiefungen je 40 µl AIM-V Medium (als Negativprobe) dazugegeben und vorsichtig Blut und jeweilige Lösung mit der Pipette vermischt. Danach erfolgte eine 24-stündige Inkubation im CO₂-Brutschrank bei 37°C. Nach dieser Inkubationszeit wurde die Platte bei Zimmertemperatur und 1100 Umdrehungen ohne Bremse für 20 Minuten zentrifugiert. Aus dem Überstand wurden 70 µl abpipettiert und in Eppendorf-Gefäße überführt, die bei einer Temperatur von -80°C bis zur Messung gelagert wurden. Alle Arbeitsschritte mit Pipette erfolgten unter der Multiuser-Sicherheitsbank und mit sterilen Pipettenspitzen.

2.3.3 Durchflusszytometrische Messung mittels Partikel-Immuno-Assay

Die Messung erfolgte mithilfe des BD FACSCalibur, einem Durchflusszytomter. Das allgemeine Prinzip der Durchflusszytometrie besteht in der Messung von Streulicht, das durch die unterschiedliche Größe und Granularität von Zellen entsteht. Im Gerät wird die Probe durch eine dünne Kapillare an einem Laserstrahl bestimmter Wellenlänge vorbeigeführt. Mithilfe von zwei senkrecht zueinander stehenden Detektoren kann die Absorption des Lichtes in Richtung des Laserstrahls (Forward Scatter = FSC) und die seitliche Streuung des Lichtes (Side Scatter = SSC) gemessen werden. So gibt der FSC Auskunft über die Größe von Zellen, während der SSC die Granularität beschreibt. Es können damit verschiedene Zellpopulationen unterschieden werden.

In unserem Fall wurde die Durchflusszytometrie nicht zur Messung von Zellen, sondern zur Messung von Cytokinen in EDTA-Blut verwendet. Dabei nutzt man die Tatsache, dass der verwendete Laser in der Lage ist, bestimmte Farbstoffe der Lösung zur Fluoreszenz anzuregen. Es befanden sich dafür in unserer Lösung zwei verschiedene fluoreszierende Substanzen: Zur Unterscheidung der einzelnen Cytokine dienten die „Capture Beads“. Diese bestehen aus Latexpartikeln definierter Größe, die mit unterschiedlicher Fluoreszenzintensität markiert wurden und an einen für das Cytokin spezifischen Antikörper gekoppelt sind. Zur quantitativen Bestimmung

der Cytokine wurden diese mit einem weiteren spezifischen fluoreszierenden Antikörper (Phycoerythrin = PE) markiert. Es entsteht so aus „Capture Bead“, Cytokin und PE-konjugiertem Antikörper ein Sandwich, ähnlich wie bei einem ELISA. Die Fluoreszenzintensität dieser Moleküle ist proportional zur Menge der gebundenen Cytokine einer Population und wird mithilfe von im Durchflusszytometer enthaltenden Photodioden gemessen. Anhand einer zuvor ermittelten Standardkurve konnte im Anschluss die Konzentration unter Verwendung der FCAP Array-Software ermittelt werden.

Diese Variante der Konzentrationsbestimmung bietet einige Vorteile gegenüber der eines konventionellen ELISA. Es wird eine geringere Probenmenge und nur eine einzige Standardreihe zur Bestimmung aller Standardkurven benötigt. Es können so mehrere Cytokine einer Probe gleichzeitig bestimmt werden, der Zeitaufwand ist dadurch geringer. Die Sensitivität entspricht der eines konventionellen ELISA.

2.4 Bestimmung der Progesteronkonzentration

Die Messung der Progesteronkonzentration führte das Labor der Frauenklinik des Campus Virchow Klinikum durch. Zur Messung wurde der Radioimmunoassay (RIA) PRG-CTK-4 der Firma DiaSorin verwendet. Er dient zur Bestimmung von Progesteron aus Plasma- und Serumproben und basiert auf dem Prinzip der kompetitiven Bindung. In einem mit monoklonalen Antikörpern beschichteten Röhrchen kompetetieren ¹²⁵Jod-markiertes Progesteron und das Progesteron der Probe um die Bindungsstellen der Antikörper. Die Ermittlung der Konzentration erfolgte nach der Messung mithilfe einer Standardkurve.

Leider kam es aufgrund von Umstrukturierungen im Labor zu einem Wechsel des Messverfahrens, so dass ein Teil der Proben mit dem Progesterone ELISA (EIA-1561) der Firma DRG gemessen wurde. Um eine statistische Vergleichbarkeit der beiden Verfahren zu gewährleisten, führten wir einen Methodenvergleich durch. Es wurden dafür 40 Blutproben erneut mit den beiden oben genannten Verfahren gemessen und mithilfe von GraphPad Prism verglichen (siehe Abbildung 2). Der errechnete Unterschied wurde im Anschluss mit der gleichen Software auf alle Probandinnen mit Blutentnahme übertragen und die gemessenen ELISA-Konzentrationen in RIA-Konzentrationen umgerechnet. Diese wurden dann für die weiteren statistischen Auswertungen verwendet.

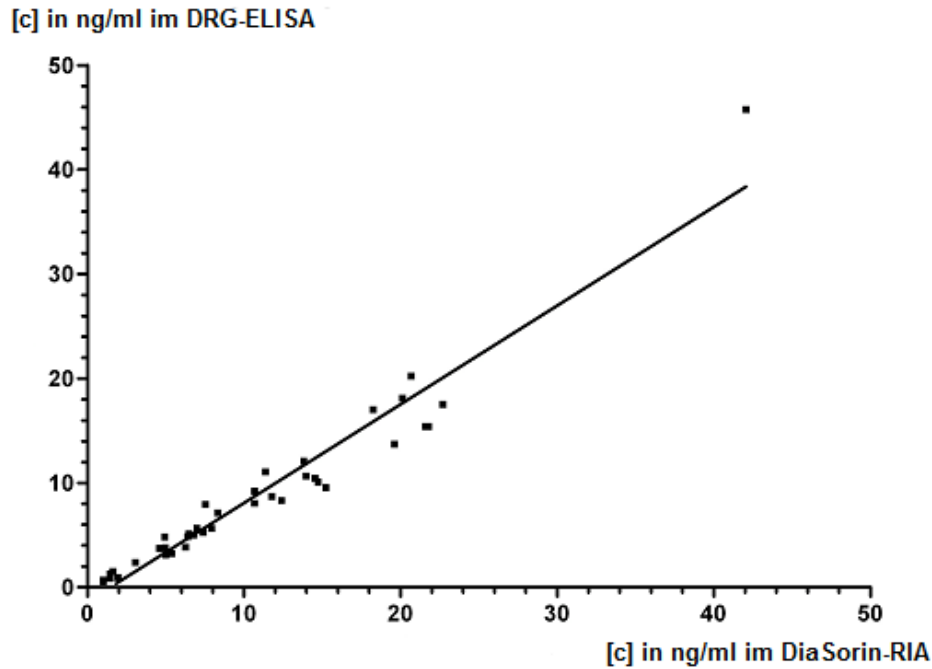


Abbildung 2: Korrelation der Messwerte aus DRG-ELISA und DiaSorin-RIA

2.5 Hypothesen

Die Hypothesen können anhand der unter 1.3 erläuterten Fragestellung folgendermaßen formuliert werden:

1. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Abfall der Progesteronkonzentration und der Cytokinkonzentration.
2. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Abfall der Progesteronkonzentration und dem Th1/Th2-Verhältnis.
3. Es besteht ein Zusammenhang zwischen den Cytokinen zu den Zeitpunkten t1, t2, t3 und der Punktzahl in der EPDS zu den Zeitpunkten t4, t5, t6.
4. Frauen mit einem Punktwert ≥ 11 in der EPDS zeigen ein höheres Th1/Th2-Verhältnis, als Frauen mit einem Punktwert < 11 in der EPDS.
5. Frauen mit einem Punktwert ≥ 11 in der EPDS zeigen einen anderen Verlauf des Th1/Th2-Verhältnisses als Frauen mit einem Punktwert < 11 in der EPDS.

2.6 Statistik

Die statistischen Auswertungen für diese Dissertation erfolgten mit SPSS. Es wurden zum Vergleich der Gruppen folgende Testverfahren verwendet: Chi-Quadrat-Test zur Überprüfung von Gruppenunterschieden bei nominalskalierten Daten, Mann-Whitney-U-Test zum Gruppenvergleich bei nichtnormalverteilten Daten, t-Test zum Vergleich von Mittelwerten, Levene-Test zur Überprüfung auf Varianzhomogenität. Zum Vergleich der Mittelwerte innerhalb einer Zeitreihe wurden Varianzanalysen mit Messwiederholung durchgeführt. Auf mögliche Zusammenhänge zwischen den Cytokinkonzentrationen und den Punktwerten in der EPDS wurde die Stichprobe mithilfe von Regressionsanalysen untersucht.

Bei insgesamt fünf Hypothesen wurde als Signifikanzniveau ein p-Wert $< 0,01$ verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Einteilung des Studienkollektives

Im Rahmen der Studie „Mutter-Kind-Bindung bei Postpartaler Depression“ wurden 1500 Wöchnerinnen angesprochen, die die Einschlusskriterien erfüllten. Von diesen konnten 760 Probandinnen für die Studie gewonnen werden. Bei insgesamt 44 Frauen lag nur ein oder gar kein ausgefüllter EPDS-Fragebogen vor. Diese Frauen wurden für weitere Auswertungen ausgeschlossen (Drop-outs). Gründe hierfür waren Änderung des Wohnortes oder kein Interesse an einer weiteren Teilnahme an dieser Studie.

Es konnte bei 276 Patientinnen mindestens eine Blutentnahme durchgeführt werden. 82 Frauen standen für alle drei Blutentnahmen zur Verfügung. Von diesen waren 44 geeignet, um in die Teilstudie „Einfluss von Progesteron und Cytokinen auf die Entstehung einer Postpartalen Depression“ eingeschlossen zu werden. Zur besseren Übersicht soll Abbildung 3 dienen.

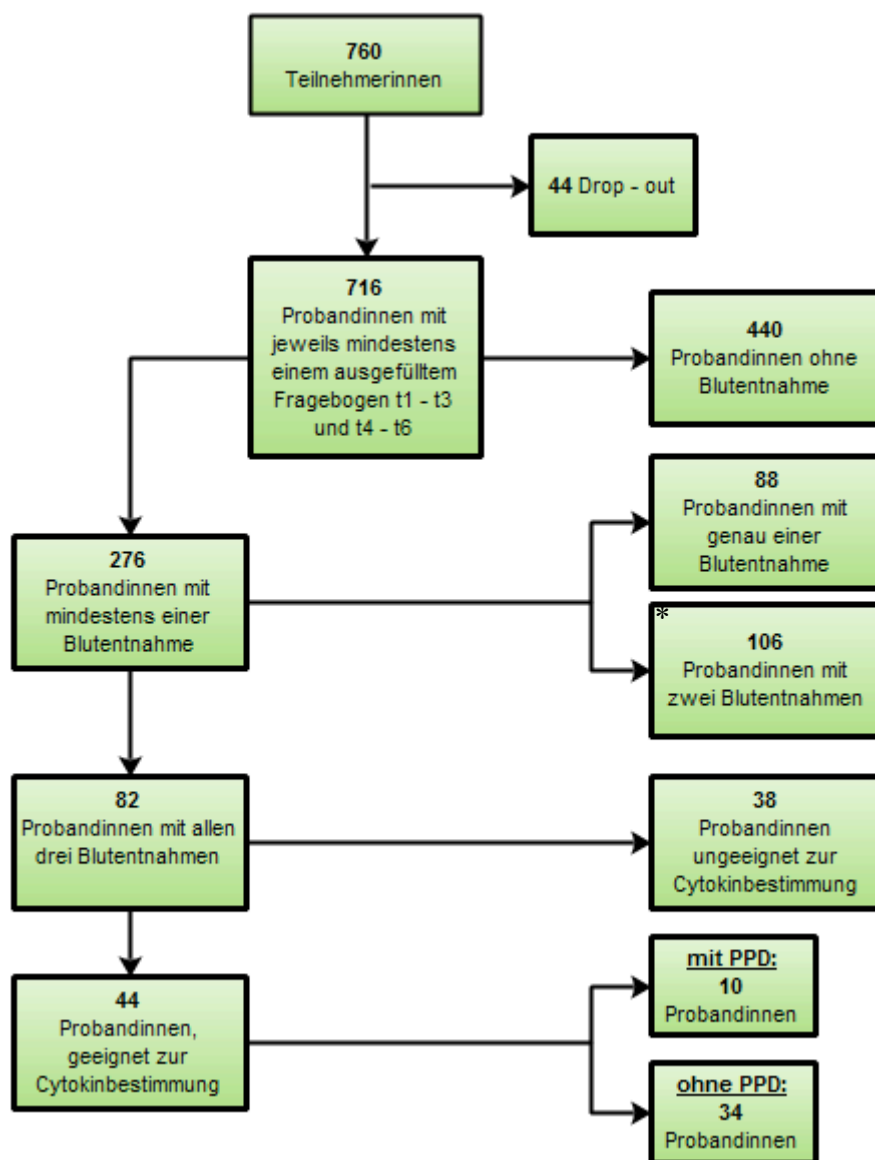


Abbildung 3: Verteilung der Probandinnen (* Schnittentbindung, chronisch entzündliche Erkrankungen, Infektionen während und nach der Entbindung, in-vitro Fertilisation, Gestationsdiabetes, Präeklampsie, Fruchtwasserinfektion)

3.2 Beschreibung der relevanten Stichprobe

Die für diese Arbeit relevante Stichprobe bestand aus 44 Probandinnen, bei denen alle drei Blutentnahmen durchgeführt werden konnten. Es lagen für diese Stichprobe zu den Zeitpunkten t1 bis t4 alle EPDS-Fragebögen vor. Für t5 fehlten drei Fragebögen, für t6 fehlten 12 Fragebögen, davon fünf in der Gruppe der Depressiven. Möglicherweise ist dies auf den fehlenden Antrieb zur weiteren Teilnahme im Rahmen einer Depression zurückzuführen. Die folgenden Auswertungen beziehen sich auf diese 44 Probandinnen.

3.2.1 Alter

Das durchschnittliche Alter der Probandinnen betrug 29,95 Jahre. Die älteste Probandin war 40 Jahre, die jüngste Probandin 18 Jahre alt. Die Verteilung ist in Abbildung 4 dargestellt. Im Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zeigte sich mit einem p-Wert von 0,024 eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung.

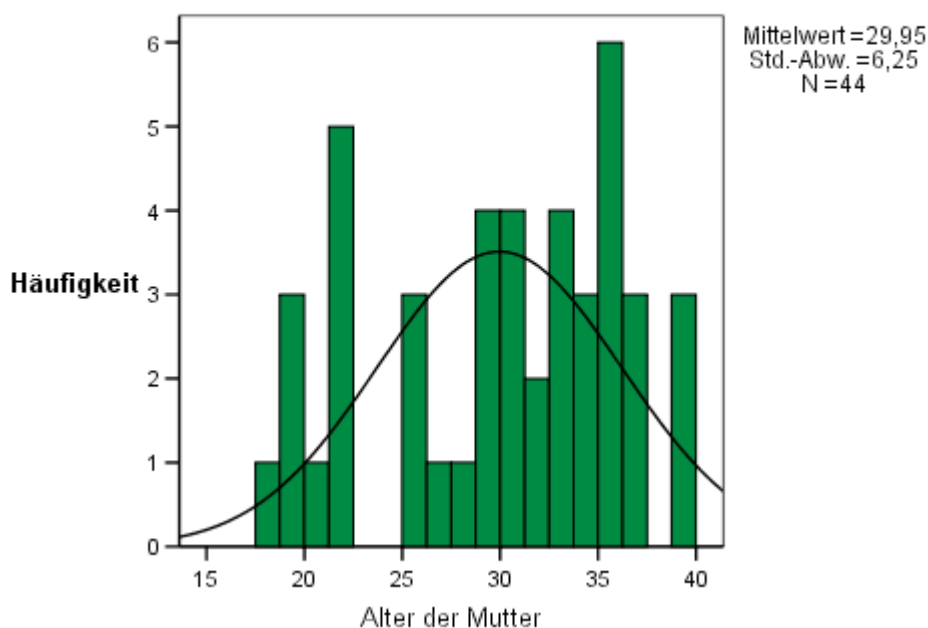


Abbildung 4: Altersverteilung innerhalb der Stichprobe

3.2.2 Gravidität und Parität

Innerhalb der Stichprobe lag die Gravidität bei durchschnittlich 2,09 Kindern, das Maximum bei insgesamt fünf Schwangerschaften.

Bezüglich der Parität lag der Mittelwert bei 1,59 Kindern. Das Maximum waren vier Geburten. Die zusammengefasste Geburtenziffer in Deutschland lag für das Jahr 2006 bei 1.331 Kindern (Statistisches Bundesamt). Die Häufigkeitsverteilungen sind in Tabelle 2 und 3 abgebildet:

Anzahl der Schwangerschaften	Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent
1	18	40,9
2	10	22,7
3	11	25,0
4	4	9,1
5	1	2,3
	44	100

Anzahl der Geburten	Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent
1	24	54,5
2	15	34,1
3	4	9,1
4	1	2,3
	44	100

Tabelle 2 + 3: Häufigkeitsverteilung von Schwangerschaft und Geburt innerhalb der Stichprobe

3.2.3 Geburtsgewicht, Schwangerschaftsdauer und Geschlecht des Kindes

Das durchschnittliche Geburtsgewicht lag bei 3373,49 g (\pm 376,19 g). Bei 36 Frauen (81,8%) kam das Kind nach 38 Schwangerschaftswochen (SSW) zur Welt (38 + 0). Acht Frauen (18,2%) wurden zwischen der 37. SSW (36 + 0) bis zur vollendeten 38. SSW (37 + 6) entbunden. 24 Frauen (54,5 %) brachten einen Jungen und 20 Frauen (45,5 %) ein Mädchen zur Welt.

3.2.4 Sozioepidemiologischer Hintergrund

Im Rahmen der Studie wurden die Nationalität, der Familienstand, der Schulabschluss und die Tätigkeit der Probandinnen vor der Geburt erfragt.

39 Frauen (88,6 %) waren deutscher Nationalität. Fünf Frauen (11,4 %) besaßen einen Migrationshintergrund. Alle diese Frauen waren der deutschen Sprache mächtig.

40 Frauen (90,9 %) lebten mit Partner, die vier restlichen Probandinnen (9,1 %) hatten keinen Partner.

Alle 44 Frauen hatten einen Schulabschluss. Eine Probandin hatte einen Sonderschulabschluss. 88,6 % der Frauen hatten mindestens einen Realschulabschluss (s. Abb. 5).

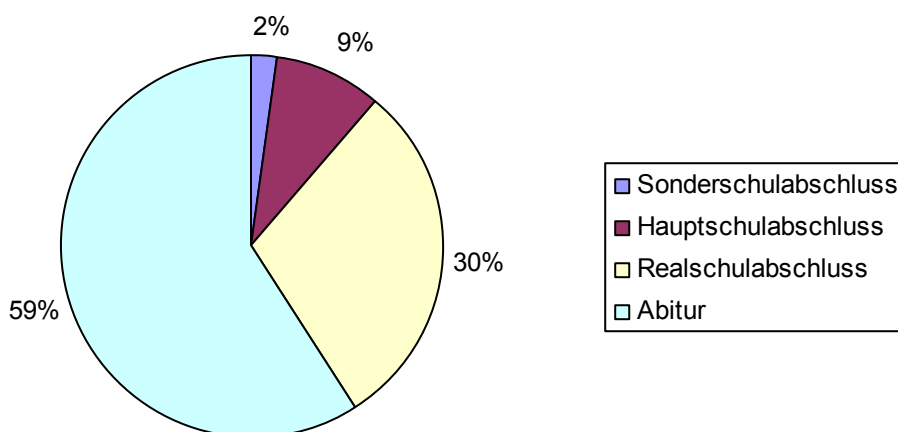


Abbildung 5: Schulabschluss der Mutter

Die verschiedenen Tätigkeiten der Frauen vor der Entbindung sind in der folgenden Übersicht (Abb. 6) dargestellt. Keine der Frauen war arbeitslos oder arbeitete im Schichtsystem.

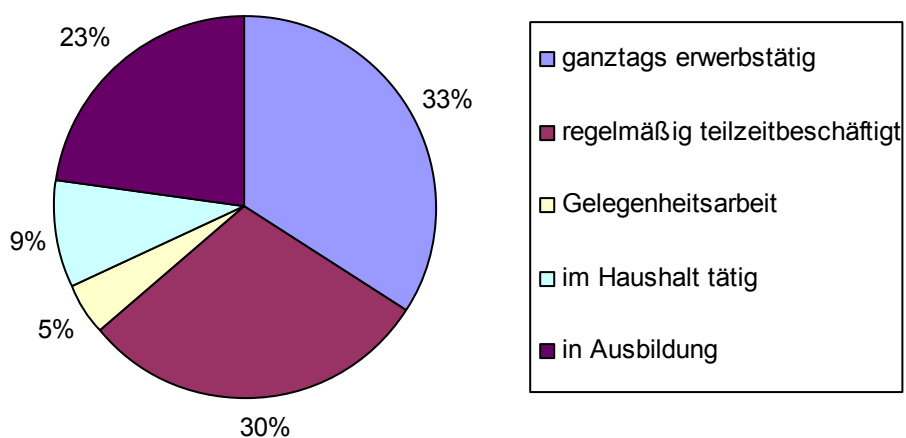


Abbildung 6: Tätigkeit der Probandinnen vor der Entbindung

3.2.5 Gruppeneinteilung

Die Einteilung der Gruppen für die Studie „Mutter-Kind-Bindung bei Postpartaler Depression“ erfolgte anhand der Punktwerte in der EPDS. Über die gesamte Studie galt folgende Gruppeneinteilung:

- Ohne PPD:** EPDS im gesamten Zeitraum < 11 Punkte
Blues: EPDS in den ersten 14 Tagen (t1 - t3) mindestens einmal \geq 11 Punkte
Nur PPD: EPDS im Zeitraum 6-18 Wochen (t4 - t6) mindestens einmal \geq 11 Punkte
PPD + Blues: EPDS in den ersten 14 Tagen (t1 - t3) und im Zeitraum 6 bis 18 Wochen (t4 - t6) mindestens einmal \geq 11 Punkte

Bezogen auf die in dieser Arbeit relevante Stichprobe ergab sich folgende Häufigkeitsverteilung (Tabelle 4):

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Ohne PPD	t1-t6 < 11	28	63,6	63,6	63,6
Baby-Blues	t1-t3 \geq 11	6	13,6	13,6	77,3
Nur PPD	t4-t6 \geq 11	4	9,1	9,1	86,4
PPD + Blues	t1-t3 und t4-t6 \geq 11	6	13,6	13,6	100,0
Gesamt		44	100,0	100,0	

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung über die 4 Gruppen innerhalb der relevanten Stichprobe

Um eine zu geringe Fallzahl in einer der Gruppen zu vermeiden, wurde für diese Dissertation die Gruppeneinteilung modifiziert. Es wurde die Gruppe „ohne PPD“ und die Gruppe mit „Baby-Blues“ zur Gruppe „ohne PPD“ zusammengefasst. Die Gruppe „nur PPD“ und die Gruppe mit „PPD + Blues“ wurde zur Gruppe „mit PPD“. Die Gruppeneinteilung folgt somit folgenden Kriterien:

- Ohne PPD:** EPDS im Zeitraum 6-18 Wochen < 11 Punkte
Mit PPD: EPDS im Zeitraum 6-18 Wochen mindestens einmal \geq 11 Punkte

Die Verteilung der Probandinnen über diese Gruppen ist in Tabelle 5 dargestellt.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Ohne PPD $t_4-t_6 < 11$	34	77,3	77,3	77,3
Mit PPD $t_4-t_6 \geq 11$	10	22,7	22,7	100,0
Gesamt	44	100,0	100,0	

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Frauen mit PPD und ohne PPD innerhalb der Stichprobe

Die Gruppen unterschieden sich bezüglich der EPDS-Punktzahl trotz dieser Modifikation signifikant zu allen 6 Zeitpunkten voneinander (s. 3.3.1).

3.3 Vergleich der Gruppen

Im Folgenden wurden die zwei definierten Gruppen dieser Arbeit bezüglich EPDS, Alter, Parität, Gravidität, sozioepidemiologischem Hintergrund (Ausbildung, Tätigkeit, Nationalität, Familienstand), Geburtsgewicht und Schwangerschaftsdauer miteinander verglichen. Aufgrund der kleinen Stichprobe und der fehlenden Normalverteilung der oben genannten Parameter, erfolgte der Gruppenvergleich mithilfe nichtparametrischer Tests.

Vergleicht man die Gruppe der Frauen mit Blutentnahme mit der Gruppe der Frauen ohne Blutentnahme, so zeigt sich bezüglich Alter, Gravidität, Geburtsgewicht, Geschlecht des Kindes und Schwangerschaftsdauer kein signifikanter Unterschied. Lediglich die Parität ist in der Gruppe der Frauen ohne Blutentnahme signifikant höher ($p = 0.017$, Mittelwert 1.76 Geburten), nähere Angaben hierzu finden sich in der Dissertation von Almut Frevert.

3.3.1 EPDS

Der Vergleich der zwei Gruppen bezüglich der EPDS mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ergab zu allen 6 Zeitpunkten einen signifikanten Gruppenunterschied. In den folgenden Abbildungen (Tabelle 6, Abbildung 7) sind der p-Wert, sowie Mediane und Mittelwerte der zwei Gruppen dargestellt.

EPDS	Median		Mittelwert		Mann-Whitney-U-Test (p-Wert)
	Mit PPD	Ohne PPD	Mit PPD	Ohne PPD	
t1	8,5	2,5	9,00	3,85	0,01
t2	9,0	3,0	9,30	4,21	0,009
t3	9,5	3,0	10,20	3,97	0,002
t4	11,0	2,5	10,50	3,12	0,001
t5	13,0	2,0	11,22	2,78	< 0,001
t6	12,0	1,0	11,8	3,07	< 0,001

Tabelle 6: Vergleich der Probandinnen mit und ohne PPD bezüglich der EPDS - Punktwerte

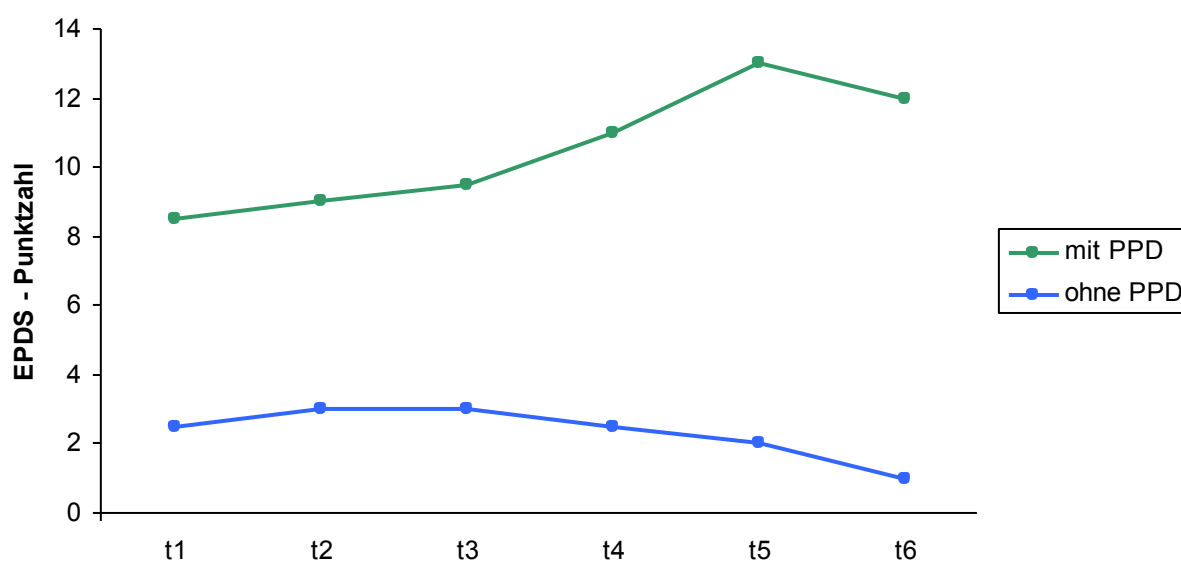


Abbildung 7: Verlauf der EPDS – Mediane von t1 bis t6 in den beiden Gruppen

3.3.2 Alter

Der Median bezüglich der Altersverteilung lag für die Gruppe der Depressiven bei 26,5 Jahren und für die Kontrollgruppe bei 31,5 Jahren (Abbildung 8).

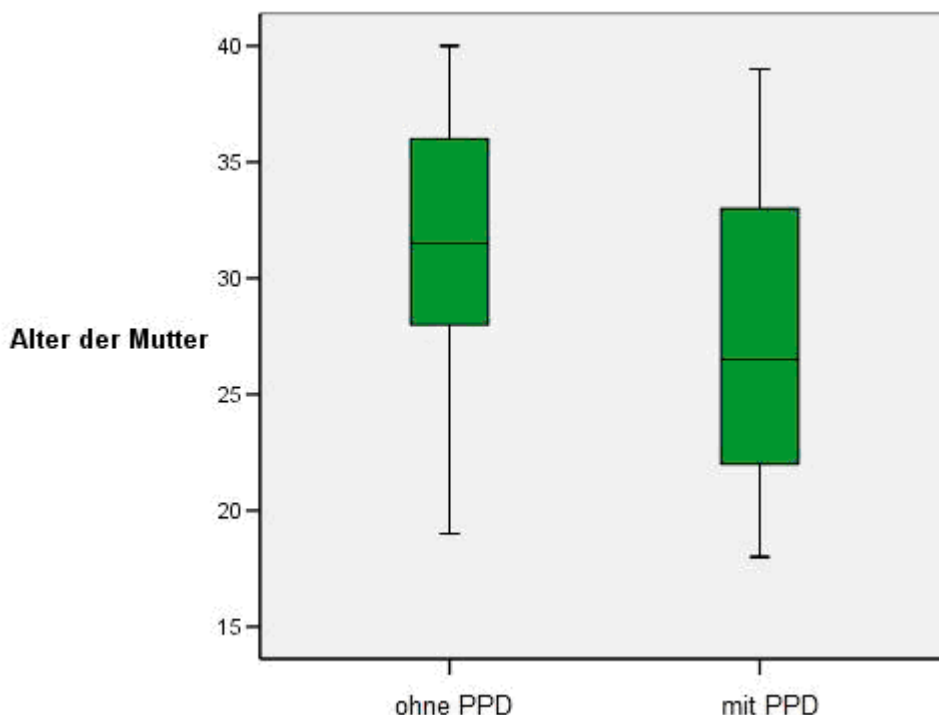


Abbildung 8: Boxplot zur Altersverteilung der Frauen mit und ohne PPD

Es fand sich im Mann-Whitney-U-Test für das Alter kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,201$).

Um dennoch einen Einfluss auf die späteren Auswertungen auszuschließen, wurden Regressio-nalysen durchgeführt, bei denen sowohl ein lineares, als auch ein quadratisches Modell verwendet wurde.

Ein Einfluss des Alters auf die Punktwerte zu den Zeitpunkten t4 bis t6 zeigte sich nicht. R^2 war in beiden Modellen für alle drei Zeitpunkte $< 0,05$. Ein Einfluss des Alters auf die Konzentrationen der Cytokine und des Progesterons zu den Zeitpunkten t1-t3 konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Es konnte für beide Modelle ein $r^2 < 0,25$ zu allen drei Zeitpunkten ermittelt werden.

3.3.3 Parität

Bezüglich der Parität wurde zwischen erstgebärend (unipara) und mehrfach gebärend (multipara) unterschieden. Es zeigte sich innerhalb der Gruppen die in Abbildung 9 dargestellte prozentuale Verteilung. Im Vergleich der zwei Gruppen mithilfe des Chi-Quadrat-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,694$).

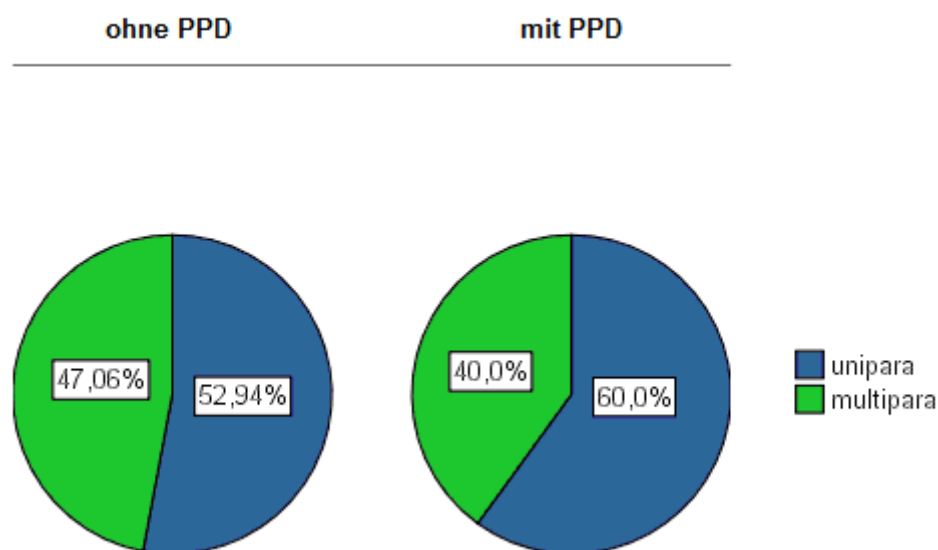


Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der Erst- und Mehrfachgebärenden in den beiden Gruppen

3.3.4 Gravidität

Die Verteilung innerhalb der zwei Gruppen ist in Abbildung 10 dargestellt. Mithilfe des Mann-Whitney-U-Testes konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen festgestellt werden ($p=0,536$).

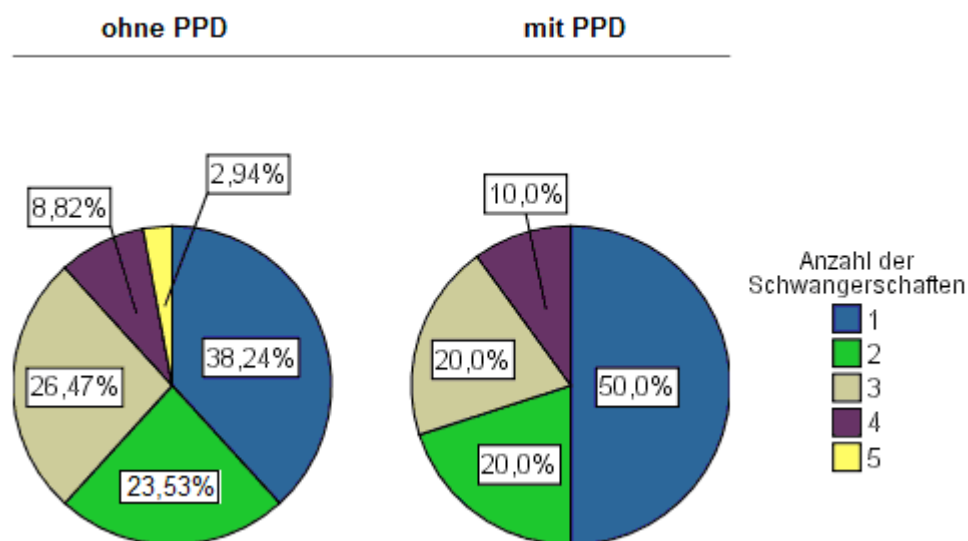


Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der Anzahl der Schwangerschaften in den beiden Gruppen

3.3.5 Geburtsgewicht

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte für das Geburtsgewicht des Kindes keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen, mit $p=0,077$ jedoch eine deutliche Tendenz.

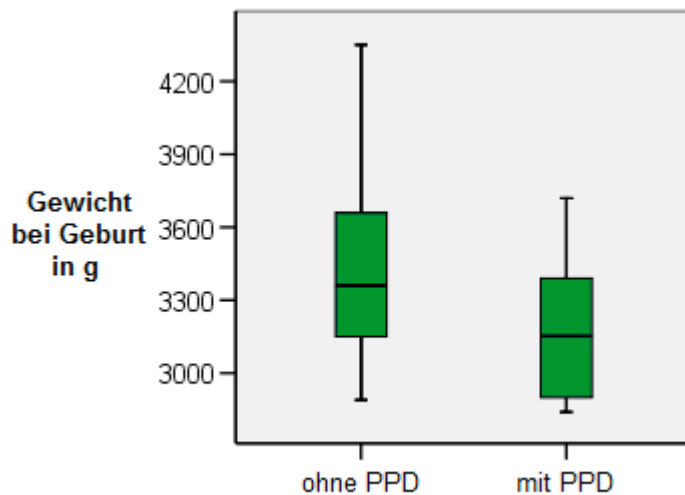


Abbildung 11: Geburtsgewicht des Kindes bei Frauen mit und ohne PPD

3.3.6 Schwangerschaftsdauer

Wir unterschieden zwischen einer Schwangerschaftsdauer von der 37. (36 + 0) bis zur vollendeten 38. SSW (37 + 6) und einer Schwangerschaftsdauer ab der vollendeten 38. SSW (38 + 0). Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied ($p=0,27$).

3.3.7 Sozioepidemiologischer Hintergrund

3.3.7.1 Nationalität

Zur Auswertung wurde zwischen deutscher und anderer Nationalität unterschieden. Die Verteilung innerhalb der beiden Gruppen ist in Abbildung 12 dargestellt. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,328$).

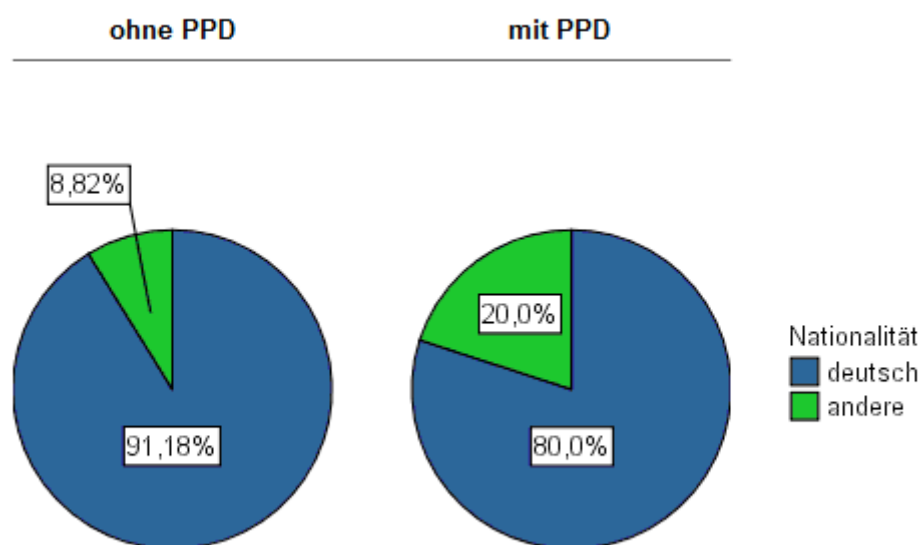


Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der Nationalität in den beiden Gruppen

3.3.7.2 Familienstand

Mithilfe des epidemiologischen Fragebogens wurde der Familienstand der Frauen ermittelt. Die Einteilung erfolgte in Mütter mit und ohne Partner. In beiden Gruppen gab es zwei alleinerziehende Frauen. Im Chi-Quadrat-Test fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Familienstandes ($p=0,172$).

3.3.7.3 Schulabschluss und Erwerbstätigkeit

Eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung des Schulabschlusses in den beiden Gruppen gibt die folgende Abbildung (Abb. 13). Im Mann-Whitney-U-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,160$).

Auch bezüglich der Erwerbstätigkeit vor der Geburt (s. Abb. 14) ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen darstellen ($p = 0,321$).

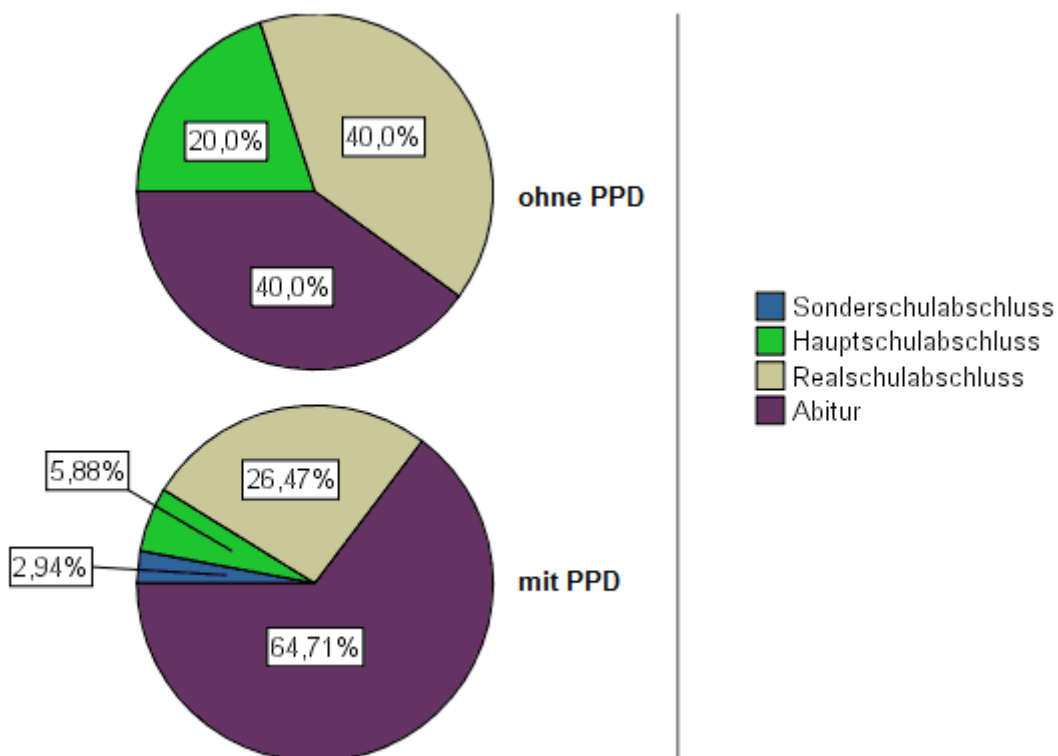


Abbildung 13: Prozentuale Verteilung der Art des Schulabschlusses in den beiden Gruppen

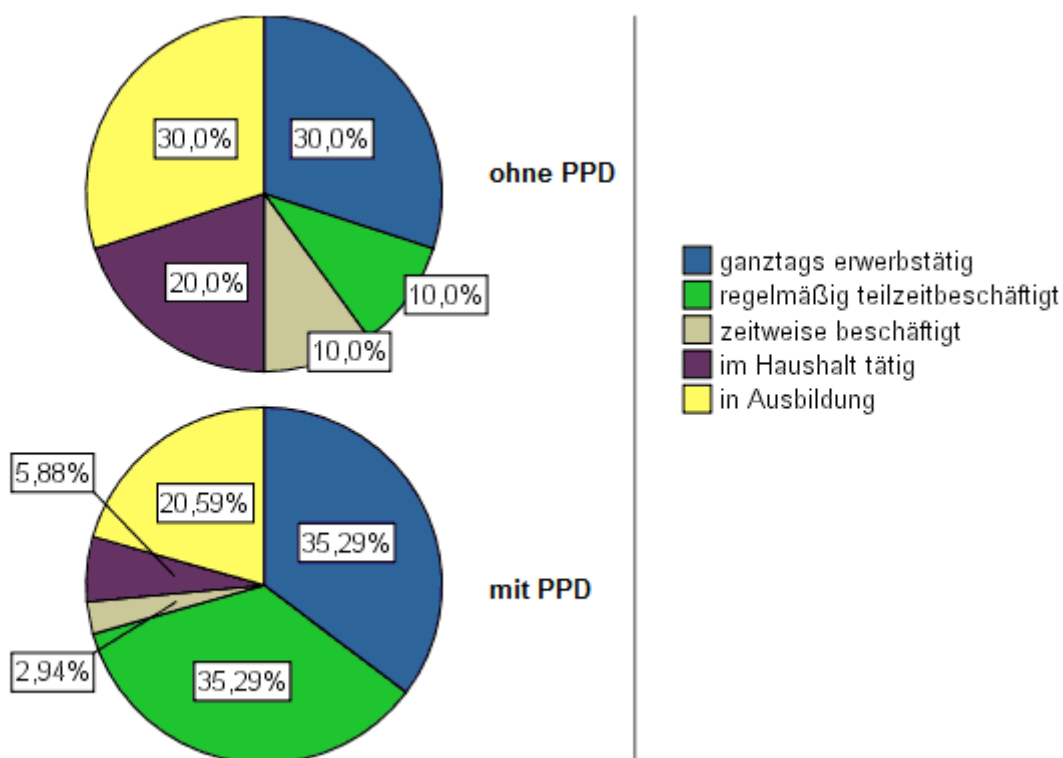


Abbildung 14: Prozentuale Verteilung der Art der Erwerbstätigkeit in den beiden Gruppen

3.4 Cytokine

Mit den folgenden Auswertungen sollte untersucht werden, ob sich Zusammenhänge zwischen Cytokinkonzentration, Th1/Th2-Verhältnis und Depressivität darstellen lassen.

3.4.1 Konzentration der Cytokine zu den Zeitpunkten t1, t2, t3

In Tabelle 7 sind die Mittelwerte der Cytokinkonzentration zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3 dargestellt. Es fand sich für TNF- α zum Zeitpunkt t2 ein Ausreißer mit 703,5 pg/ml. Da dies wahrscheinlich auf einen Messfehler zurückzuführen ist, wurde der Wert für weitere Auswertungen nicht berücksichtigt.

	2. Tag postpartal		3. Tag postpartal		14. Tag postpartal	
	Mittelwert in pg/ml	Standardabweichung	Mittelwert in pg/ml	Standardabweichung	Mittelwert in pg/ml	Standardabweichung
IL-2	10,97	3,69	10,67	4,52	10,28	3,34
IL-4	5,84	1,80	5,78	1,54	5,47	1,67
IL-6	12,76	6,17	12,45	5,12	8,34	2,47
IL-10	9,68	3,53	9,06	3,07	8,57	2,65
TNF-α	8,83	4,27	9,08	3,18	9,53	5,80
IFN-γ	4,77	1,34	4,43	1,25	4,52	1,17

Tabelle 7: Mittelwerte der Cytokinkonzentrationen

Zur besseren Veranschaulichung sind die Mittelwerte im folgenden Diagramm noch einmal bildlich dargestellt (Abb. 15).

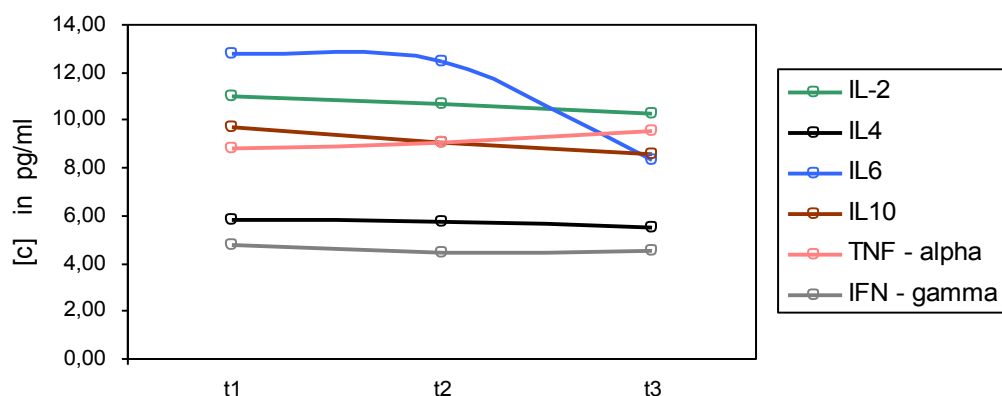


Abbildung 15: Mittlere Cytokinkonzentrationen im Verlauf von t1 bis t3

3.4.2 Cytokine – Vergleich zwischen den beiden Gruppen

3.4.2.1 Vergleich der Cytokinkonzentration

Zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3 wurden t-Tests durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 8 bis 10 dargestellt.

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test bei unabhängigen Stichproben		
	F	Signifikanz	T	df	p-Wert
IL-2	0,216	0,645	0,557	42	0,581
IL-4	1,139	0,292	0,258	42	0,797
IL-6	0,016	0,901	0,547	42	0,587
IL-10	3,733	0,060	-0,242	42	0,810
TNF-α	0,003	0,957	-0,471	42	0,640
IFN-γ	0,664	0,420	0,966	42	0,339

Tabelle 8: Mittelwertvergleich der zwei Gruppen zum Zeitpunkt t1

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test bei unabhängigen Stichproben		
	F	Signifikanz	T	df	p-Wert
IL-2	1,206	0,278	-1,509	42	0,139
IL-4	0,086	0,771	0,273	42	0,786
IL-6	0,003	0,957	0,221	42	0,827
IL-10	1,216	0,276	-0,827	42	0,413
TNF-α	0,004	0,950	-0,500	41	0,620
IFN-γ	0,460	0,501	-1,574	42	0,123

Tabelle 9: Mittelwertvergleich der zwei Gruppen zum Zeitpunkt t2

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test bei unabhängigen Stichproben		
	F	Signifikanz	T	df	p-Wert
IL-2	0,499	0,484	0,232	42	0,817
IL-4	2,082	0,156	-0,005	42	0,996
IL-6	0,844	0,363	-0,822	42	0,416
IL-10	0,016	0,901	-1,183	42	0,243
TNF-α	0,031	0,861	-0,781	42	0,439
IFN-γ	0,113	0,739	-1,936	42	0,060

Tabelle 10: Mittelwertvergleich der zwei Gruppen zum Zeitpunkt t3

Es fand sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der gemessenen Konzentration der Cytokine. In allen Fällen konnte Varianzhomogenität angenommen werden ($p > 0,06$ im Levene-Test).

3.4.2.2 Vergleich des Th1/Th2-Verhältnisses

Da für die unter 1.3 formulierte Fragestellung vor allem auch das Th1/Th2-Verhältnis relevant ist, verglichen wir die zwei Gruppen zu den Zeitpunkten t1 bis t3 mithilfe von t-Tests (s. Tabelle 11). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen dargestellt werden. Das Th1/Th2-Verhältnis berechneten wir aus der Summe der Th1-Cytokine (IL-2, TNF- α , IFN- γ) geteilt durch die Summe der Th2-Cytokine (IL-4, IL-6, IL-10).

Th1/Th2 – Verhältnis	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
	F	Signifikanz	T	df	p-Wert
t1	8,150	0,007	-0,932	42	0,357
t2	0,918	0,344	-1,373	41	0,177
t3	0,005	0,943	-0,020	42	0,985

Tabelle 11: Mittelwertvergleich Th1/Th2 – Verhältnis zwischen den beiden Gruppen

In anderen Studien zum Thema Inflammation und Depression wurde das Th1/Th2-Verhältnis oft als Quotient aus TNF α / IL-10 oder IFN- γ / IL-10 dargestellt. Wir verglichen daher auch die Mittelwerte aus diesen Quotienten zu allen drei Messzeitpunkten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,391$).

3.4.2.3 Verlauf der Cytokinkonzentration

In den folgenden Auswertungen sollte mithilfe von Varianzanalysen mit Messwiederholung untersucht werden, ob sich die Cytokinkonzentrationen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten signifikant verändern, ob eine Interaktion mit der Gruppenzugehörigkeit besteht und ob sich die Gruppen in ihrer mittleren Cytokinkonzentration unterscheiden.

Es wurden zunächst die Innersubjekteffekte in Bezug auf Zeit und Zeit-Gruppen-Interaktion betrachtet. Lediglich für IL-6 kam es zu einem signifikanten Abfall der Konzentration von t1 auf t3 ($p = 0,005$) und t2 auf t3 ($p = 0,001$) unabhängig davon, ob eine Depression vorlag ($p = 0,682$). Für IL-2, IL-4, IL-10, TNF- α und IFN- γ konnte keine signifikante Veränderung der Konzentration über die Zeit nachgewiesen werden. Eine Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Zeit zeigte sich nicht (s. Tabelle 12).

	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p - Wert
IL - 2	45,036	2	22,518	1,561	0,216
IL - 4	,140	2	0,070	0,029	0,971
IL - 6	14,928	2	7,464	0,385	0,682
IL - 10	2,751	2	1,376	0,219	0,804
TNF - α	5,301	2	2,651	0,118	0,889
IFN - γ	7,567	2	3,783	2,847	0,064

Tabelle 12: Innersubjekteffekte Zeit*Gruppe für die einzelnen Cytokine

Für die Zwischensubjekteffekte fand sich für alle gemessenen Cytokine ein $F > 0,064$ mit einem p -Wert $> 0,246$. Im Mittel konnten demnach keine Konzentrationsunterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

In den nachfolgenden Diagrammen (Abbildung 16) ist der Verlauf der mittleren Cytokinkonzentrationen mit einfacher Standardabweichung in den Gruppen vom ersten zum dritten Messzeitpunkt noch einmal bildlich dargestellt:

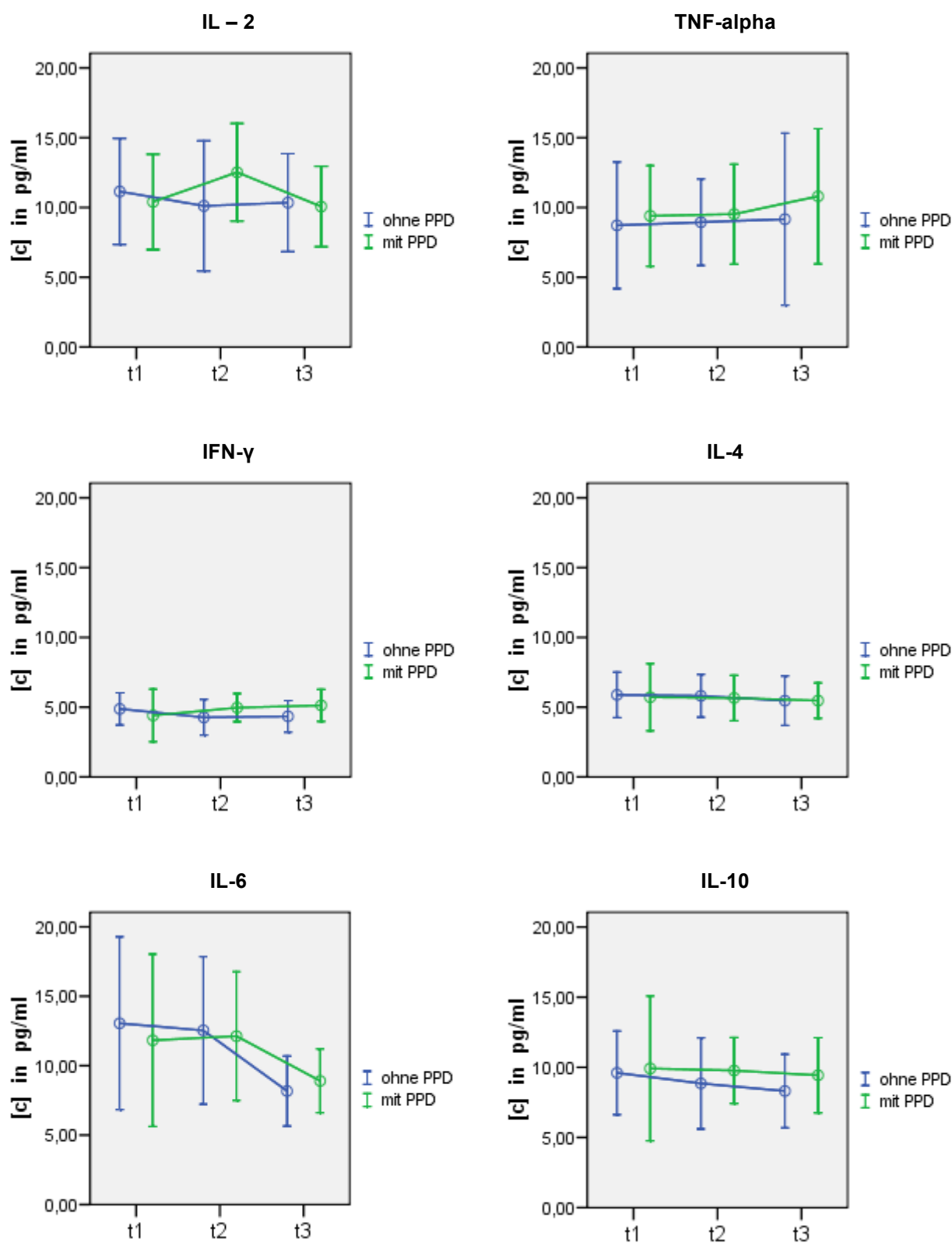


Abbildung 16: Verlauf der mittleren Cytokinkonzentrationen (mit einfacher Standardabweichung) in den beiden Gruppen

3.4.2.4 Verlauf des Th1/Th2-Verhältnisses

Im Anschluss untersuchten wir, ob sich das Th1/Th2-Verhältnis über die Zeit signifikant verändert, ob die Gruppenzugehörigkeit hierauf Einfluss nimmt und ob sich die zwei Gruppen signifikant im Th1/Th2-Verhältnis unterscheiden. Hierzu wurden wiederum Varianzanalysen mit Messwiederholung durchgeführt.

Es zeigte sich beim Betrachten der Innersubjekteffekte eine nahezu signifikante Zunahme des Th1/Th2-Verhältnis über die Zeit ($p=0,014$), bezogen auf das zuvor festgelegte Signifikanzniveau von 0,01. Dieser Effekt betraf die Änderung von t1 nach t3 ($p = 0,018$) und galt für die gesamte in dieser Arbeit relevante Stichprobe. Eine Zeit-Gruppen-Interaktion konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,677$). Signifikante Zwischensubjekteffekte ließen sich nicht darstellen ($p = 0,31$, $F = 1,056$). Für die Quotienten aus $\text{TNF-}\alpha$ / IL-10 und $\text{IFN-}\gamma$ / IL-10 fand sich keine signifikante Änderung über die Zeit ($p > 0,591$), auch ein unterschiedlicher Verlauf in den beiden Gruppen konnte nicht nachgewiesen werden ($p > 0,702$). Der Verlauf der Mittelwerte des Th1/Th2-Verhältnisses in den zwei Gruppen ist in den Abbildungen 17 noch einmal dargestellt.

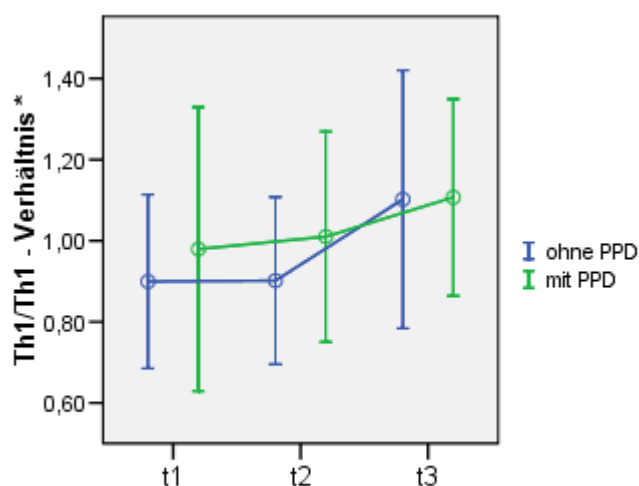


Abbildung 17: Verlauf des mittleren Th1/Th2 – Verhältnisses (mit einfacher Standardabweichung) in den beiden Gruppen

* $\text{Th1/Th2 – Verhältnis} = \frac{c(\text{IL2} + \text{TNF-}\alpha + \text{IFN-}\gamma)}{c(\text{IL-4} + \text{IL-6} + \text{IL-10})}$

3.4.3 Cytokine und EPDS

Mithilfe der folgenden Auswertungen sollte untersucht werden, ob sich Zusammenhänge zwischen der Konzentration der Cytokine und der Punktzahl in der EPDS darstellen lassen. Es sollte außerdem der Zusammenhang zwischen Th1/Th2-Verhältnis und EPDS untersucht werden.

3.4.3.1 Zusammenhang zwischen Cytokinkonzentration und EPDS

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Cytokinkonzentration und der EPDS-Punktzahl zu ermitteln, wurden Regressionsanalysen durchgeführt. Die Cytokinkonzentrationen wurden als unabhängige und die EPDS-Punktwerte als abhängige Variable definiert.

Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen den gemessenen Cytokinkonzentrationen am zweiten postpartalen Tag und den Punktwerten in der EPDS zu den Zeitpunkten t4, t5, t6 ($r^2 < 0,14$). Es ergab sich ebenfalls kein Zusammenhang für den dritten postpartalen Tag ($r^2 < 0,2$) und für zwei Wochen postpartal ($r^2 < 0,16$).

Mithilfe einer schrittweisen Analyse im Rahmen der linearen Regression überprüften wir, ob sich durch eine Kombination aus mehreren Cytokinen ein Zusammenhang zwischen EPDS-Punktzahl und Cytokinen darstellen lässt. Es wurde zunächst eine Analyse für die Th1-Cytokine IL-2, TNF- α , IFN- γ und im Anschluss eine Analyse für die Th2-Cytokine IL-4, IL-6 und IL-10 durchgeführt. Es fand sich keine Kombination, die einen Zusammenhang zeigte.

3.4.3.2 Zusammenhang zwischen Th1/Th2-Verhältnis und EPDS

Es wurden auch hier Regressionsanalysen durchgeführt. Keine Zusammenhänge zeigten sich für das Th1/Th2-Verhältnis am zweiten postpartalen Tag und den EPDS-Punktwerten zu den Zeitpunkten t4 bis t6 ($r^2 < 0,095$). Dies galt auch für das Th1/Th2-Verhältnis am dritten postpartalen Tag ($r^2 < 0,056$) und nach zwei Wochen ($r^2 < 0,009$). Für die Quotienten aus TNF- α / IL-10 und IFN- γ / IL-10 ließ sich für keinen der drei Zeitpunkte ein Zusammenhang darstellen (r^2 für TNF- α / IL-10 $< 0,065$ und r^2 für IFN- γ / IL-10 $< 0,037$).

3.5 Progesteron

In den folgenden Auswertungen wurden die Gruppe der Depressiven und die Gruppe der Nicht-depressiven bezüglich der Progesteronkonzentration verglichen. Es sollte nach Zusammenhängen zwischen der Konzentration des Progesterons zu den Zeitpunkten t1, t2, t3 und der Punktzahl in der EPDS zu den Zeitpunkten t4, t5, t6 gesucht werden. Des Weiteren untersuchten wir, ob ein Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Progesteronkonzentration und den Punktzahlen in der EPDS besteht.

3.5.1 Vergleich der Progesteronkonzentration zwischen den beiden Gruppen

Der Mittelwert der Progesteronkonzentration lag für t1 bei 7,25 ng/ml. Er sank zum dritten postpartalen Tag auf 3,63 ng/ml. Für t3 lag der Mittelwert bei 1,22 ng/ml.

T-Tests zeigten für keinen der drei Zeitpunkte signifikante Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p > 0,25$). Es konnte Varianzenhomogenität angenommen werden (p-Wert Levene-Test $> 0,34$).

3.5.2 Verlauf der Progesteronkonzentration in den beiden Gruppen

Es fand sich ein signifikanter Abfall der Progesteronkonzentration über die drei Messzeitpunkte ($p < 0,001$). Eine Zeit-Gruppen-Interaktion ließ sich nicht darstellen ($p = 0,571$). Ebenso fand sich für die mittlere Progesteronkonzentration kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen, der p-Wert bezüglich der Zwischensubjekteffekte betrug 0,831. Der Verlauf der Mittelwerte ist in Abbildung 18 dargestellt.

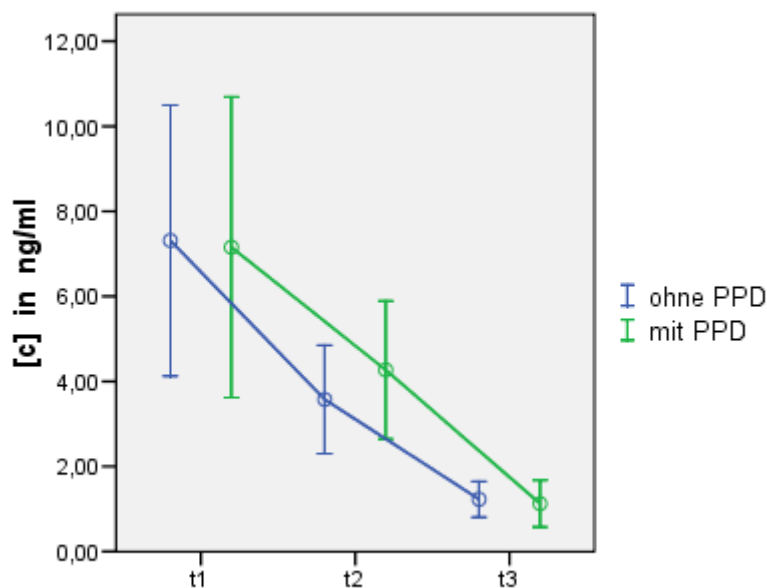


Abbildung 18: Verlauf der mittleren Progesteronkonzentration (mit einfacher Standardabweichung) in den beiden Gruppen

3.5.3 Zusammenhang von Progesteronkonzentration und EPDS

Mithilfe von Regressionsanalysen wurden die Zusammenhänge zwischen der Progesteronkonzentration zu den Zeitpunkten t1, t2, t3 und der Punktzahl der EPDS zu den Zeitpunkten t4, t5, t6 untersucht. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen Progesteronkonzentration und EPDS zu den Zeitpunkten t4, t5, t6 ($r^2 < 0,174$).

3.6 Cytokine und Progesteron

Die folgenden Regressionsanalysen sollten untersuchen, ob sich ein Zusammenhang zwischen der Progesteronkonzentration und den gemessenen Cytokinen findet. Uns interessierte der Einfluss der absoluten Progesteronkonzentration und der Konzentrationsdifferenz auf die Cytokin-konzentration und das Th1/Th2-Verhältnis.

3.6.1 Zusammenhang zwischen Progesteron- und Cytokinkonzentration

Die Progesteronkonzentration am zweiten postpartalen Tag stand in keinem Zusammenhang zu den Cytokinkonzentrationen aller drei Messzeitpunkte ($r^2 < 0,033$).

Für die Progesteronkonzentration am dritten postpartalen Tag fand sich ebenfalls keine Verbindung zur Cytokinkonzentration zu den Zeitpunkten t2 und t3 ($r^2 < 0,086$).

Auch zwischen der Progesteron- und Cytokinkonzentration nach 14 Tagen konnte kein Zusammenhang dargestellt werden ($r^2 < 0,168$).

3.6.2 Zusammenhang zwischen Progesteronkonzentration und Th1/Th2-Verhältnis

Die Progesteronkonzentration zum Zeitpunkt t1 stand in keiner Beziehung zum Th1/Th2-Verhältnis zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3 ($r^2 < 0,025$).

Auch für die Progesteronkonzentration am dritten postpartalen Tag fand sich kein Zusammenhang zum Th1/Th2-Verhältnis nach drei und 14 Tagen ($r^2 < 0,004$).

Dies galt auch für die Progesteronkonzentration und das Cytokinverhältnis zwei Wochen nach der Entbindung ($r^2 = 0,113$).

Ebenso stand die Progesteronkonzentration in keinem Zusammenhang mit den Quotienten aus IFN- γ / IL-10 ($r^2 < 0,169$) und TNF- α / IL-10 ($r^2 < 0,04$).

3.6.3 Zusammenhang zwischen Progesteronkonzentrationsdifferenz und Cytokinkonzentration

Die Änderung der Progesteronkonzentration vom zweiten postpartalen auf den dritten postpartalen Tag stand in keinem Zusammenhang zur Konzentration der Cytokine am dritten postpartalen Tag und nach 14 Tagen postpartal ($r^2 < 0,065$).

Auch der Abfall des Progesterons vom dritten auf den 14. postpartalen Tag zeigte keinen Einfluss auf die Cytokinkonzentration zum Zeitpunkt t3 ($r^2 < 0,045$).

Es zeigte sich ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der Progesteronkonzentrationsänderung von t1 zu t3 und der Cytokinkonzentration nach 14 Tagen postpartal ($r^2 < 0,045$).

3.6.4 Zusammenhang zwischen Progesteronkonzentrationsdifferenz und Th1/Th2-Verhältnis

Einen Einfluss der Änderung der Progesteronkonzentration auf das Th1/Th2-Verhältnis konnten wir nicht nachweisen.

So stand die Konzentrationsänderung des Progesterons vom zweiten auf den dritten postpartalen Tag in keinem Zusammenhang zum Th1/Th2-Verhältnis am dritten Tag postpartal und nach 14 Tagen ($r^2 < 0,38$).

Auch die Konzentrationsdifferenz vom t2 zu t3 und t1 zu t3 zeigte keine Zusammenhänge zum Th1/Th2-Verhältnis nach 14 Tagen postpartal ($r^2 < 0,022$).

Zusammenhänge zwischen der abnehmenden Progesteronkonzentration und den Quotienten aus TNF- α / IL-10 ($r^2 < 0,001$) und IFN- γ / IL-10 ($r^2 < 0,011$) konnten ebenfalls nicht dargestellt werden.

4. Diskussion

4.1 Allgemeines

Wie schon im Methodenteil beschrieben, wurde das Signifikanzniveau für diese Arbeit auf 0,01 festgesetzt, da insgesamt fünf Hypothesen formuliert wurden.

4.2 Vergleich der zwei Gruppen

Die in dieser Arbeit relevante Stichprobe bestand aus insgesamt 44 Probandinnen. Es befanden sich 10 Patientinnen in der Gruppe der Depressiven und 34 Patientinnen in der Gruppe der Nichtdepressiven. Die Einteilung erfolgte anhand der EPDS. Es wurden die vier Gruppen der Gesamtstudie zusammengefasst (s. 3.2.5), um eine zu geringe Fallzahl innerhalb einer der Gruppen zu vermeiden. Unter 3.3.1 konnten wir zeigen, dass sich die zwei Gruppen trotz dieser Einteilung über alle sechs Zeitpunkte signifikant in ihrer EPDS-Punktzahl voneinander unterscheiden. Um einen Einfluss anderer Faktoren auf die weiteren Auswertungen auszuschließen, wurden die zwei Gruppen bezüglich Alter, Gravidität, Parität, Geburtsgewicht des Kindes, Schwangerschaftsdauer und sozioepidemiologischem Status verglichen.

Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der genannten Faktoren. Der Gruppenvergleich in Hinblick auf das Geburtsgewicht des Kindes zeigte, dass dieses in der Gruppe der Depressiven tendenziell niedriger war. Ähnliches fand sich auch in einer Studie von Groer und Morgan. Die Kinder in der Gruppe der Depressiven waren hier signifikant leichter [60].

Ein Einfluss des Alters auf die EPDS-Verteilung konnte ebenfalls nicht angenommen werden, da sowohl die lineare, als auch die quadratische Regression keine Zusammenhänge zwischen Alter und EPDS-Punktzahl ergaben.

4.3 Interpretation der Ergebnisse

Es lagen zur Einordnung dieser Arbeit in die aktuelle Studienlage drei relevante Studien zum Thema Inflammation und Postpartale Depression vor. Diese sollen zunächst in Bezug auf ihr methodisches Vorgehen und danach in Hinblick auf ihre Ergebnisse mit denen dieser Arbeit verglichen werden. Eine weitere Studie von Maes et al., die bereits in der Einleitung erwähnt wurde, stellt keinen Zusammenhang zu postpartal auftretenden depressiven Symptomen her, sondern nimmt Bezug auf frühere depressive Episoden [53]. Die Studien von Skalkidou et al. und Boufidou et al. beschäftigten sich mit der Frage, wie Veränderungen des Immunsystems unter der Geburt die Stimmungslage der Mütter beeinflussen [61, 62]. Diese drei Studien sollen daher nicht primär zum Vergleich herangezogen werden.

4.3.1 Methodenvergleich

Im Rahmen unserer Studie wollten wir die Probandinnen möglichst über einen längeren Zeitraum begleiten, da eine Postpartale Depression definitionsgemäß erst nach 4 - 6 Wochen auftritt (s. 1.1.1). Wir verwendeten zur Diagnostik die EPDS, wobei für diese Arbeit die Punktwerte nach sechs, zwölf und 18 Wochen und deren Zusammenhang mit den gemessenen Cytokinen und dem Progesteron interessierten. In Bezug auf die Blutentnahmen war für uns die Zeit kurz nach der Entbindung interessant, da es hier zu einem schnellen Abfall der Progesteronkonzentration kommt [66] und wir einen Zusammenhang mit dem Anstieg von Th1-Cytokinen vermuteten. Wir entschieden uns daher für drei Blutentnahmen innerhalb der ersten 14 Tage. Diese erfolgten am zweiten und dritten postpartalen Tag, sowie nach 14 Tagen in der Zeit von 8-12 Uhr.

Die drei zum Vergleich herangezogenen Studien setzten zur Diagnostik jeweils andere Instrumente ein. Maes et al. verwendeten die Zung Depression Rating Scale (ZDS) und das Spielberger State Trait Anxiety Inventory (STAI). Bei Groer et al. kam das Profile of Mood States (POMS) zum Einsatz und Corwin et al. gebrauchten die Centers for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D).

Der Zeitpunkt der Diagnostik differierte vom dritten postpartalen Tag [58] bis zu 4 - 6 Wochen nach der Entbindung [59, 60]. Maes et. al betrachteten den Verlauf der Punktzahl in ZDS oder STAI vom dritten, vierten oder fünften Tag vor der Entbindung bis zum dritten Tag postpartal

und die Gruppeneinteilung erfolgte in depressiv reagierend, ängstlich reagierend und keine Reaktion. Groer et al. definierten zwei Gruppen anhand der Punktzahl in der POMS 4 - 6 Wochen postpartal. Bei Corwin et al. erfolgte die Gruppeneinteilung am 28. Tag nach der Entbindung mit einem Punktwert ≥ 11 (depressive Symptome) bzw. < 11 (keine depressiven Symptome) in der CES-D.

Eine Übersicht über die genannten Methoden sowie die in Blut, Speichel oder Urin gemessenen Laborwerte gibt die folgende Tabelle.

	Maes et al. (2001) [58]	Groer und Morgan (2007) [60]	Corwin et al. (2008) [59]
Diagnostisches Instrument	ZDS und STAI	POMS	CES – D
Zeitpunkt der Diagnostik	Verlauf vom 3. – 5. Tag vor der Entbindung bis zum 3. Tag postpartal	4 – 6 Wochen postpartal	28 Tage postpartal
Cut – Off	≥ 75 . Quartil der residualisierten Änderung der ZDS oder des STAI (präpartal zu 3. pp Tag)	≥ 21 Punkte	≥ 11 Punkte
Material	Serum	Serum, Blutkultur, Speichel	Urin
Labor	IL -6, IL-6R, IL-1RA, LIF-R, sgp-130	IL -6, IL-10, INF- γ , Cortisol, Prolaktin	IL-1 β , IL-6
Zeitpunkt der Probenentnahme(n)	3 – 5 Tage vor der Entbindung, 1. und 3. Tag postpartal	4 – 6 Wochen postpartal	Geburt, 7., 14., 28. Tag postpartal
Uhrzeit der Probenentnahme(n)	8.00 Uhr (+/- 30 Minuten)	8 – 11 Uhr	9 – 10 Uhr
Messmethode	ELISA	ELISA	ELISA
Statistik	One – Way – ANOVA Messwiederholung Regressionsanalysen	One – Way – ANOVA	One – Way - ANOVA Messwiederholung Regressionsanalysen
Anzahl der Probandinnen	91 Schwangere, 22 Nicht-Schwangere <ul style="list-style-type: none"> • 85 STAI komplett, davon • 25,8% „ängstlich reagierend“ • 82 ZDS komplett, davon • 24,4% „depressiv reagierend“ 	199 Probandinnen <ul style="list-style-type: none"> • 25 Depressive • 169 Nicht-Depressive 	26 Probandinnen <ul style="list-style-type: none"> • 9 Depressive • 16 Nicht - Depressive

Tabelle 13: Übersicht der Vergleichsstudien

4.3.2 Cytokine und Postpartale Depression

Es fand sich in unserer Studie für Interleukin 6 eine signifikante Abnahme der Konzentration über die Zeit innerhalb der gesamten Stichprobe, eine Beeinflussung durch die Gruppenzugehörigkeit bestand jedoch nicht. Für IL-2, IL-4, IL-10, TNF- α und IFN- γ konnte kein solcher Verlauf dargestellt werden. Die durchschnittlichen Cytokinkonzentrationen unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Auch ein Vergleich der Mittelwerte zu jedem einzelnen Messzeitpunkt konnte keine Unterschiede zeigen. Wir führten außerdem Regressionsanalysen durch, um mögliche Zusammenhänge zwischen der Konzentration der Cytokine zu den Zeitpunkten t1, t2, t3 und den Punktwerten in der EPDS zu den Zeitpunkten t4, t5, t6 darzustellen. Es konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Zusammenhang gefunden und ein Einfluss der Cytokinkonzentration auf die Punktzahl in der EPDS somit nicht nachgewiesen werden.

Es zeigte sich ein tendenzieller Anstieg des Th1/Th2-Verhältnis (Quotienten der Summe der Th1-Cytokine IL-2, TNF- α , IFN- γ und der Summe der Th2-Cytokine IL-4, IL-6, IL-10) vom zweiten auf den 14. postpartalen Tag. Allerdings betraf dieser Effekt die gesamte Stichprobe und wurde von der Gruppenzugehörigkeit nicht beeinflusst. Ein ähnlicher Verlauf für die Quotienten aus TNF- α / IL-10 und IFN- γ / IL-10 ließ sich nicht darstellen. Es konnte mithilfe von t-Tests kein Mittelwertunterschied zu den einzelnen Messzeitpunkten zwischen Depressiven und Nichtdepressiven dargestellt werden. Ein Zusammenhang zwischen EPDS-Punktzahl und dem Th1/Th2-Verhältnis bzw. den Quotienten TNF- α / IL-10 und IFN- γ / IL-10 zeigte sich nicht.

Diese Arbeit kann damit die Ergebnisse der Studie von Maes et al. nicht bestätigen. Dort fanden sich signifikant höhere IL-6- und IL-6-Rezeptor-Konzentrationen in der Gruppe der im ZDS depressiv Reagierenden am ersten und dritten postpartalen Tag. Höhere IL-6-Konzentrationen fanden sich in der Gruppe der ängstlich Reagierenden einen Tag nach der Entbindung, ebenso wie eine signifikante Änderung der IL-6- und der IL-6-Rezeptor-Konzentration über die Zeit. Für Interleukin-6 war die Interaktion mit dem STAI signifikant. Eine direkte Beziehung zwischen STAI- oder ZDS-Punktzahl und IL-6-Konzentration zeigte sich nicht (jeweils als Mittelwert über die drei Messzeitpunkte), es fanden sich aber Zusammenhänge zwischen der Konzentrationsdifferenz auf den ersten postpartalen Tag und der Änderung der STAI-Punktzahl auf den dritten postpartalen Tag. Für die ZDS zeigte sich kein solcher Zusammenhang [58].

In der Studie von Groer und Morgan ließen sich 3fach höhere IL-6-Konzentrationen in der Gruppe der Depressiven darstellen, wobei dieser Unterschied aufgrund der verschiedenen Mess-

verfahren nicht signifikant wurde. Für IFN- γ zeigte sich eine signifikant geringere Konzentration bei depressiven Müttern. Dies galt sowohl für die Serumproben, als auch für die ex-vivo-Produktion in stimulierten Blutkulturen. Insgesamt fand sich ein geringerer INF- γ / IL-10-Quotient in Serum und Überstand in der Gruppe der Depressiven [60].

In der Studie von Corwin et al. unterschied sich die Konzentration von IL-1 β signifikant zwischen Frauen mit PPD und Frauen ohne PPD, nicht jedoch die von IL-6. Es konnte für die gesamte Stichprobe eine signifikante Änderung der IL-6-Konzentration über die Zeit festgestellt werden. Ebenfalls signifikant war der unterschiedliche Verlauf. In der Gruppe der Depressiven blieb der Rückgang der IL-6-Konzentration aus. Allerdings war IL-6 nach 14 und 28 Tagen nur noch bei 11 % der Proben messbar, so dass diese Signifikanz fraglich bleibt [59].

Kurz erwähnt seien hier auch die Studien von Skalkidou et al. und Boufidou et al. Sie zeigten keine Zusammenhänge zwischen unter der Geburt gemessenem Serum-Interleukin-6 und depressiven Symptomen nach sechs Wochen (Boufidou, Skalkidou) bzw. sechs Monaten (Skalkidou) [61, 62]. Es fanden sich bei Boufidou et al. allerdings signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der IL-6-Konzentration in Serum und Liquor, sowie Zusammenhänge zwischen IL-6 im Liquor und der EPDS in der ersten postpartalen Woche bzw. sechs Wochen nach der Entbindung [61].

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Studien und vergleicht sie sowohl untereinander, als auch mit den Resultaten dieser Arbeit, so fällt auf, dass die Aussagen bei genauerer Betrachtung variieren. Dies ist sicherlich auf mehrere Punkte zurückzuführen. Zum einen verwendete jede der Studien ein anderes diagnostisches Instrument und das Zeitfenster der Diagnostik differierte vom dritten postpartalen Tag bis zu 4 - 6 Wochen nach der Entbindung. Die Anzahl der Probandinnen variierte von 26 Probandinnen bei Corwin et. al, 113 Probandinnen bei Maes et al. und 199 Probandinnen bei Groer und Morgan. Des Weiteren ergaben sich ebenfalls große Differenzen bezüglich des Zeitpunktes der Probenentnahme. Lediglich Maes et al. führten diese in den ersten drei postpartalen Tagen durch. Bei Corwin et al. erfolgte die erste Probenentnahme am siebten postpartalen Tag, bei Groer und Morgan sogar erst in der Zeit 4-6 Wochen postpartal. Die Studien von Skalkidou et al. und Boufidou et al. bezogen sich auf Konzentrationen, die unter der Geburt gemessen wurden.

Somit kann gesagt werden, dass Maes et al. am ehesten Veränderungen des inflammatorischen Systems im Zusammenhang mit dem Baby-Blues charakterisierten. Groer und Morgan wiederum

suchten nach Verbindungen zwischen einer Postpartalen Depression und auffälligen inflammatorischen Markern zum Zeitpunkt der Depressionsdiagnostik. Lediglich Corwin et al. hatten einen Untersuchungsaufbau, der dem unserer Studie ähnelte, doch fand auch hier die erste Probenentnahme erst nach 7 Tagen statt. Uns hingegen war wichtig zu untersuchen, ob sich Veränderungen im Blut in den ersten zwei postpartalen Wochen auf die Depressionwerte in der EPDS nach sechs, zwölf und 18 Wochen auswirken. Möglicherweise liegt hierin eine Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse.

Des Weiteren erfolgte in unserer Studie die Analyse aus stimuliertem EDTA-Blut, während Corwin et al. Urinproben und Maes et al. Serumproben verwendeten. Allein Groer und Morgan bestimmten die Cytokinkonzentration sowohl aus Serumblut, als auch aus stimulierten Heparinproben.

In Bezug auf unsere Auswertungen muss außerdem gesagt werden, dass eine sehr starke Streuung der Messwerte um den Mittelwert auffiel. So ergaben sich bei graphischer Betrachtung durchaus unterschiedliche Verläufe in den beiden Gruppen, diese wurden aufgrund der starken Abweichungen allerdings nicht signifikant. Die Gründe hierfür liegen unter anderem im unterschiedlichen Abstand zwischen Entbindung und erster Blutentnahme, der zwischen 20 und 44 Stunden betrug. Möglicherweise spielten auch die Umstände unter der Geburt eine Rolle. Zwar schlossen wir Frauen mit Sectio caesarea oder Infektionszeichen während und nach der Geburt aus, dennoch könnte eine prolongierte Geburt oder die Zuhilfenahme von Forceps oder Vakuum die Cytokinkonzentration beeinflusst haben.

4.3.3 Cytokine und Progesteron

Wie bereits in der Einleitung geschildert, interessierte uns vor allem die Frage, ob sich ein Zusammenhang zwischen der Progesteronkonzentration, der Cytokinkonzentration und den Punktwerten in der EPDS darstellen lässt.

4.3.3.1 Progesteron und Postpartale Depression

Wir gingen in der Auswertung schrittweise vor und betrachteten zunächst Zusammenhänge zwischen der Progesteronkonzentration und der EPDS. Es wurde bei insgesamt 276 Frauen mindes-

tens eine Blutentnahme durchgeführt. Für 82 Probandinnen lagen die Ergebnisse aller drei Blutentnahmen vor. Diese wurden von Almut Frevert bezüglich Progesteron- und Östrogenkonzentration ausgewertet. Es fanden sich keine Zusammenhänge zwischen den Konzentrationen und der Punktzahl der EPDS zu allen sechs Zeitpunkten. Auch ein unterschiedlicher Verlauf in den Gruppen ließ sich nicht darstellen. Es zeigte sich aber ein signifikanter Abfall der Progesteronkonzentration über die Zeit für die Frauen, bei denen alle drei Blutentnahmen durchgeführt wurden. Die genaueren Ergebnisse sind in der Arbeit von Almut Frevert dargestellt.

Für die in dieser Arbeit relevante Stichprobe fand sich ebenfalls ein signifikanter Abfall der Progesteronkonzentration über die drei Messzeitpunkte. Ein Einfluss der Gruppe auf diesen Sachverhalt konnte allerdings nicht dargestellt werden. Die durchschnittliche Progesteronkonzentration der Depressiven unterschied sich nicht von der der Nichtdepressiven. Ein signifikanter Gruppenunterschied der Progesteronkonzentrationsmittelwerte zu t1, t2 und t3 ließ sich nicht darstellen. Ebenso fanden sich keine Zusammenhänge zwischen der Progesteronkonzentration und der EPDS-Punktzahl zu den Zeitpunkten t4, t5, t6.

Betrachtet man bisherige Studien zum Thema Postpartale Depression und Progesteron, so ist dieses Ergebnis nicht unerwartet. Bisher liegen hierzu wenig einheitliche Daten vor. So konnten O'Hara et al. 1991 keinen Unterschied der Progesteronkonzentration zu allen Messzeitpunkten (34. und 38. SSW, 1., 2., 3., 4., 6. und 8. postpartaler Tag) zwischen Depressiven und Nichtdepressiven feststellen. Dies bezog sich sowohl auf die absoluten Konzentrationen als auch auf die Veränderungen über die Zeit [2]. Harris et al. fanden höhere Progesteronkonzentrationen vor der Entbindung, niedrigere Konzentrationen nach der Entbindung und einen stärkeren Konzentrationsabfall bei Frauen mit Blues-Symptomatik [68]. Abou-Saleh et al. hingegen fanden erhöhte Progesteronwerte im Speichel am 7. Tag postpartal bei Frauen mit PPD [69]. In wiederum anderen Studien fand sich keinerlei Zusammenhang zwischen Progesteron und PPD [97-99].

Diese unterschiedlichen Ergebnisse kommen sicher aufgrund mehrerer Ursachen zustande. Zum einen bestehen sehr individuelle Unterschiede hinsichtlich des Abfalls der Progesteronkonzentration nach der Entbindung. So kann schon allein die Konzentration des Progesteron im dritten Trimester zwischen 130-423 ng/ml liegen [64]. Für unsere Studie kam erschwerend hinzu, dass kein Ausgangswert von der Zeit kurz vor der Entbindung vorlag. Wir konnten dadurch nur sehr limitierte Aussagen zur Konzentrationsänderung treffen. Außerdem kann es auch hier durch die unterschiedlich großen Abstände zwischen Entbindung und erster Blutentnahme zu sehr starken Schwankungen zwischen den einzelnen Probandinnen gekommen sein.

Es muss ebenfalls noch einmal erwähnt werden, dass innerhalb der Stichprobe zwei verschiedene Messverfahren zur Bestimmung der Progesteronkonzentration verwendet wurden. Dies geschah aufgrund eines Laborwechsels, wodurch die Proben anfangs mit einem RIA und zu einem späteren Zeitpunkt mit einem ELISA gemessen wurden. Die mit dem ELISA bestimmten Proben mussten daher in RIA-Konzentrationen umgerechnet werden (s. Kapitel 2.4). Es zeigte sich zwischen beiden Verfahren eine hochgradige Korrelation ($r^2 = 0,9773$, $p < 0,0001$), so dass ein Einfluss auf die weiteren Auswertungen zwar nicht ausgeschlossen, aber als eher gering angenommen werden kann.

Darüber hinaus legte die unter 1.2.3 bereits erläuterte Studie von Bloch et al. nahe, dass möglicherweise nicht die absolut erhöhte oder erniedrigte Progesteronkonzentration, sondern die Schwankung dieser der entscheidende Faktor für die Entstehung depressiver Symptome ist. Dies legt nahe, dass es eine gewisse Vulnerabilität bei Frauen mit früheren depressiven Episoden gibt, so dass diese mit erneuten Symptomen auf einen Abfall der Progesteronkonzentration reagieren [74].

4.3.3.2 Progesteron, Cytokine und Postpartale Depression

Im Rahmen dieser Arbeit interessierte vor allem die Beziehungen zwischen Progesteron und den gemessenen Cytokinen. Wir führten daher Regressionsanalysen durch, bei denen sich kein Zusammenhang fand zwischen:

- der Progesteronkonzentration zu t1 und der Cytokinkonzentration zu t1, t2 und t3
- der Progesteronkonzentration zu t2 und der Cytokinkonzentration zu t2 und t3
- der Progesteronkonzentration zu t3 und der Cytokinkonzentration zu t3

Im nächsten Schritt stellten wir uns die Frage, ob sich die Änderung der Progesteronkonzentration während der ersten 14 Tage nach der Entbindung auf die Cytokinkonzentration auswirkt. Wir führten wiederum Regressionsanalysen bezüglich der Konzentrationsdifferenz des Progesterons und der Cytokinkonzentration durch. Es zeigten sich auch hier keine Zusammenhänge zwischen:

- der Konzentrationsdifferenz des Progesterons von t1 zu t2 und der Cytokinkonzentration zu t2 und t3
- der Konzentrationsdifferenz des Progesterons von t1 zu t3 und der Cytokinkonzentration zu t3

Des Weiteren untersuchten wir, ob sich ein Einfluss der absoluten Progesteronkonzentration und der Konzentrationsdifferenz auf das Th1/Th2-Verhältnis darstellen lässt. Während der Schwangerschaft kommt es zu einem Verschieben des Th1/Th2-Verhältnisses zugunsten der Th2-Seite [75-77]. Dies ist, wie unter 1.2.4 erläutert, unter anderem auf die Wirkung des Progesterons auf dieses Gleichgewicht zurückzuführen. Wir vermuteten daher einen Anstieg der Th1-Cytokine nach der Entbindung, wenn es durch den Verlust der Plazenta zu einem drastischen Abfall der Progesteronkonzentration kommt.

Es zeigte sich in unseren Ergebnissen eine tendenzielle Zunahme des Th1/Th2-Verhältnisses in der gesamten Stichprobe unabhängig davon, ob eine PPD vorlag. In Bezug auf die Progesteronkonzentration ließen sich keine Zusammenhänge darstellen. So konnte weder ein Einfluss der absoluten Progesteronkonzentration noch der Konzentrationsdifferenz auf das Th1/Th2-Verhältnis gezeigt werden.

Dabei muss berücksichtigt werden, dass in all diesen Auswertungen wiederum auch die Streuung unserer Werte eine entscheidende Rolle spielte, die die Darstellung signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen nicht möglich machte und Einfluss auf die Regressionsanalysen genommen haben kann. Dabei begründete sich diese Streuung sicher zu einem großen Teil durch die unter 4.2.3.1 bereits beschriebene Problematik, wonach es schon allein durch den unterschiedlich großen Abstand von Entbindung und Blutentnahme zu interindividuellen Unterschieden der Progesteron- und Cytokinkonzentration kommt.

Ein weiterer wichtiger Ansatz zur Erklärung dieser Ergebnisse ist die bereits von Bloch et al. geäußerte Vermutung, dass manche Frauen möglicherweise besonders empfindlich auf die Änderung der Progesteronkonzentration reagieren. Dabei scheint die Entstehung depressiver Symptome nicht mit dem Ausmaß der Konzentrationsabnahme in Verbindung zu stehen, denn ein messbarer Unterschied zwischen depressiven und nichtdepressiven Müttern ließ sich bisher nicht darstellen. Auch bei uns war ein unterschiedlicher Konzentrationsabfall in den zwei Gruppen nicht nachweisbar. Dementsprechend konnte auch kein Einfluss dieses Konzentrationsrückganges auf die Cytokinkonzentration und das Th1/Th2-Verhältnis dargestellt werden. Möglicher-

weise kann demnach der Einfluss des Progesteronabfalls auf das inflammatorische System allein mithilfe klinischer Beobachtungsstudien nicht erklärt werden. Dafür wäre entsprechende Grundlagenforschung erforderlich.

4.3.3.3 Progesteron, Interleukin 6 und Postpartale Depression

Wie schon unter 4.2.2 angedeutet, finden sich für IL-6 sehr unterschiedliche Angaben bezüglich des Verlaufs und der Konzentration innerhalb verschiedener Studien. Im Gegensatz dazu zeigte eine Metaanalyse von Howren et al., dass bei schwangerschaftsunabhängiger Major Depression Interleukin-6, TNF- α und Interleukin-1 erhöht sind und dass vor allem IL-6 mit der Stärke der depressiven Symptome korreliert [24]. Dabei lag diesen Ergebnissen mit 61 eingeschlossenen Studien ein großer Datenpool zugrunde.

Es stellt sich also die Frage, worin diese unterschiedlichen Ergebnisse begründet sein könnten. Zum einen sicherlich in der oben erwähnten Tatsache, dass für die Thematik Major Depression und Inflammation insgesamt mehr Daten zur Verfügung standen. Zum anderen durch die unterschiedlichen Instrumente zur Diagnostik einer PPD in klinischen Studien. Es wurden in den Vergleichsstudien ausschließlich Screeninginstrumente verwendet, die in der Regel nicht zwischen Major und Minor Depression unterscheiden. Die Auswertungen der Metaanalyse von Howren et al. bei schwangerschaftsunabhängiger Depression beziehen sich jedoch meist auf die Major-Form.

Möglicherweise ist IL-6 aber auch im Rahmen der Postpartalzeit nicht so deutlich mit depressiver Symptomatik korreliert, wie bei einer schwangerschaftsunabhängigen Major Depression. Studien deuteten an, dass IL-6 auch bei Nichtdepressiven in der frühen Postpartalzeit erhöht ist und dessen Konzentration scheinbar mit der Stärke der Wehen und deren Dauer korreliert [88, 89]. Andererseits kommt es durch die Geburt zu Gewebsverletzungen und anschließenden Rückbildungsvorgängen, die die Cytokinkonzentrationen beeinflussen können [55, 57].

Eine weitere Bedeutung kommt diesem Cytokin allerdings im Bereich der Th1/Th2-Regulation zu (s. Kapitel 1.2.4.1). Demnach müsste es unter dem Abfall der Progesteronkonzentration nach der Entbindung ebenfalls zu einem Abfall der IL-6-Konzentration kommen, da Progesteron die Th2-Seite des Gleichgewichtes fördert. Insgesamt scheinen also verschiedene Faktoren auf die Konzentration von Interleukin 6 einzuwirken, so dass sich möglicherweise hierdurch eine so

deutliche Korrelation wie bei der schwangerschaftsunabhängigen Major Depression nicht darstellen lässt. Zur genaueren Funktionsbeschreibung des IL-6 während Schwangerschaft und Geburt, sowie nach der Entbindung ist daher weitere Grundlagenforschung erforderlich.

4.4 Schwachpunkte der Studie

Schwachpunkte dieser Arbeit lagen vor allem im Bereich Diagnostik, Homogenität der Gruppen und Anzahl der eingeschlossenen Probandinnen.

Es war es uns nur für einen sehr geringen Teil der Frauen möglich, die Diagnose „Postpartale Depression“ durch die Durchführung eines strukturierten Interviews zu verifizieren. Uns fehlte für diese aufwendige Diagnostik genügend ausgebildetes Personal und auch der Zeitaufwand spielte eine große Rolle, zusätzlich war für die meisten Frauen, trotz entsprechender Aufwandsentschädigung, eine erneute Anreise in die Klinik problematisch. Für die Stichprobe dieser Arbeit lagen keine Diagnosen durch ein strukturiertes Interview vor. Es fehlte daher die Unterscheidung in Minor und Major Depression, sowie eine Abgrenzung zu Angststörungen.

Des Weiteren lagen nur für 32 von den insgesamt 44 Probandinnen alle sechs EPDS-Fragebögen vor. Es fehlten vor allem die Fragebögen zum Zeitpunkt t6, wobei diese vor allem in der Gruppe der Frauen mit Depression fehlten. Somit sind vor allem die Regressionsanalysen zwischen Progesteron bzw. Cytokinen und EPDS-Punktzahl nach 18 Wochen mit Vorsicht zu betrachten.

Durch die kleine Stichprobe fand sich bezüglich der meisten epidemiologischen Daten keine Normalverteilung. Diese erklärt sich Die Blutentnahme nach zwei Wochen war für die meisten Probandinnen trotz der Aufwandsentschädigung ein schwer wahrzunehmender Termin. Die Idee, die Frauen zu Hause zu besuchen, um dort die Blutentnahme durchzuführen, erwies sich als nicht durchführbar. Dagegen sprachen vor allem versicherungsrechtliche Gründe und der personelle und zeitliche Aufwand. Außerdem konnten nicht alle Probandinnen, bei denen eine dritte Blutentnahme durchgeführt wurde, in die Teilstudie „Cytokine und Postpartale Depression“ eingeschlossen werden. Die Gründe hierfür lagen im Vorhandensein eines Gestationsdiabetes, einer Allergie oder einer Hormonbehandlung bei Kinderwunsch. Da all diese Faktoren die Cytokin-konzentration beeinflussen können, wurden die Probandinnen für diese Arbeit aus diesem Stu-

dienkollektiv ausgeschlossen. Um dennoch den Einfluss von epidemiologischen Daten auf die Auswertungen auszuschließen, verglichen wir die beiden Gruppen bezüglich dieser Faktoren (siehe 4.1.1).

Zu erwähnen ist auch, dass die Zeitspanne zwischen Entbindung und erster Blutentnahme unterschiedlich groß war. Ein Einfluss auf die gemessene Cytokin- und Progesteronkonzentration ist daher nicht auszuschließen. Für weitere Studien zu diesem Thema sollte über einen festen Abstand zwischen Entbindung und Blutentnahme nachgedacht werden.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Insgesamt ließen sich in unserer Studie keine Zusammenhänge zwischen den gemessenen Cytokinen und den Depressionswerten in der EPDS nach sechs, zwölf und 18 Wochen darstellen. Ebenso fanden sich keine Zusammenhänge zwischen der Progesteronkonzentration und den Cytokinen. Dabei spielten sicherlich die fehlende Diagnostik durch ein strukturiertes Interview, sowie die unterschiedlich langen Zeiträume zwischen Entbindung und Blutentnahme eine wichtige Rolle. Beim Vergleich mit anderen Studien konnte festgestellt werden, dass sich dort signifikante Zusammenhänge eher zwischen Postpartalem Blues und Inflammation, als zwischen Postpartaler Depression und Inflammation darstellen ließen. Eine weitere Blutentnahme nach sechs Wochen wäre interessant gewesen, um Veränderungen des inflammatorischen Systems zu dieser Zeit zu untersuchen.

Weiterhin wäre es spannend gewesen, ob und wie sich Konzentrationsveränderungen zwischen der Zeit vor der Geburt, dem Zeitpunkt der Geburt und der Zeit nach der Geburt auf die Entstehung einer PPD auswirken. Ziel unserer Studie war allerdings zu untersuchen, ob sich mithilfe von EPDS, Progesteron und Cytokinen möglicherweise nach der Geburt Veränderungen feststellen lassen, die die Entstehung einer postpartalen Depression wahrscheinlich machen.

Der Einfluss des Prolaktins und des Stillverhalten auf die Depressivitätswerte der EPDS wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht betrachtet. Für Interessierte sei auf die Arbeit von Dietlind Jähn hingewiesen. Wir untersuchten auch soziale und epidemiologische Zusammenhänge in Hinblick auf die Entstehung einer PPD. Auswertungen dazu finden sich in den Dissertationen von Almut Frevert und Franziska Holtz.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass weiterhin ein großer Bedarf an Forschungen zum Thema Postpartale Depression und deren Ursachen besteht. Wir erhofften uns eine Konstellation aus Progesteron- und Cytokinkonzentration, die das Entstehen einer Postpartalen Depression wahrscheinlich und somit eine Vorhersage und frühzeitige Therapie möglich macht. Dies ließ sich nicht realisieren. Für weitere Studien zu dieser Thematik wäre sicher ein ähnlicher Studienansatz, wie schon bei Bloch et al. interessant (s. 1.2.3), bei dem die erhöhte Vulnerabilität bei Frauen mit früheren depressiven Episoden im Vordergrund steht. Eine gleichzeitige Bestimmung des Th1/Th2-Verhältnisses im Rahmen einer solchen Studie wäre sicher spannend.

Darüber hinaus bleiben der aufmerksame Umgang mit Frauen im Wochenbett, die Verwendung von Screeningfragebögen und das Wissen um vorherige depressive Episoden die Hauptkriterien zur frühen Diagnostik einer Postpartalen Depression.

5. Zusammenfassung

Einleitung: Stimmungsschwankungen in den ersten Tagen nach der Entbindung sind keine Seltenheit und können in eine Postpartale Depression münden. Diese definiert sich als eine Episode mit depressiver Verstimmung und allgemeinem Interessensverlust über mindestens zwei Wochen in den ersten vier (laut DSM-IV) bzw. sechs Wochen (laut ICD-10) postpartal. In der gängigen Literatur wird das Auftreten depressiver Symptome innerhalb des ersten Jahres nach der Entbindung ebenfalls als Postpartale Depression angesehen. Die Punktprävalenz liegt für die Major-Form bei 5,6% zwei Monate postpartal und die periodische Prävalenz bei 7,1% innerhalb der ersten drei Monate nach der Entbindung. Eine große Gefahr der Postpartalen Depression besteht in den Auswirkungen auf die Mutter-Kind-Bindung und -Interaktion. Es findet sich bei Säuglingen mit depressiven Müttern oft eine Affektregulationsstörung, die emotionale und kognitive Entwicklung des Kindes kann beeinflusst sein. Bei rechtzeitiger Behandlung können diese Folgen deutlich reduziert werden.

Als Risikofaktoren für die Entstehung einer PPD gelten vorangegangene psychische Erkrankungen, sowie zahlreiche epidemiologische Faktoren. Weiterhin vermutet man biologische Einflüsse durch Progesteron und Estradiol, durch die HPA-Achse und durch das inflammatorische System. Es stehen bei letzterem vor allem die Cytokine Interleukin 1, Interleukin 6 und TNF- α im Fokus, da diese mit Entstehung und Verlauf einer schwangerschaftsunabhängigen Major Depression korrelieren. Von Progesteron vermutet man, dass es während der Schwangerschaft eine wichtige Rolle bei der immunologischen Toleranz des Fetus spielt. So findet man bei Schwangeren ein zugunsten der Th2-Seite verschobenes Cytokinprofil. Nach der Entbindung fällt dieses Hormon drastisch ab, so dass unsere Fragestellung demnach folgendermaßen formuliert werden kann: Kommt es durch den Progesteronabfall nach der Entbindung zu einem Anstieg des Th1/Th2-Verhältnis und ist dieser Vorgang an der Entstehung einer PPD beteiligt?

Methoden: Es wurden im Zeitraum August 2005 bis Dezember 2007 insgesamt 760 Probandinnen im Rahmen der Studie „Mutter-Kind-Bindung bei Postpartaler Depression“ rekrutiert. Diese erhielten die EPDS am zweiten Tag, zwischen dem vierten und fünften Tag, am 14. Tag, sowie nach sechs, zwölf und 18 Wochen. Wir führten außerdem zu drei Zeitpunkten (zweiter, dritter, 14. Tag postpartal) Blutentnahmen durch. In die Teilstudie „Einfluss von Progesteron und Cytokinen auf die Entstehung einer Postpartalen Depression“ konnten 44 Probandinnen einge-

geschlossen werden, bei denen wir die Konzentration der Cytokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α und IFN- γ und die Konzentration des Progesterons bestimmten. Die Einteilung der Gruppen erfolgte anhand der EPDS nach sechs, zwölf und 18 Wochen mit mindestens einem Punktwert \geq 11 für die Gruppe der Depressiven.

Ergebnisse: Es fand sich für IL-6 ($p < 0,005$) und Progesteron ($p < 0,001$) ein signifikanter Abfall, für das Th1/Th2-Verhältnis ein nahezu signifikanter Anstieg ($p=0,014$) über die drei Messzeitpunkte ohne gruppenspezifische Unterschiede. Es konnte zwei, drei bzw. 14 Tage nach der Entbindung kein signifikanter Konzentrationsunterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der gemessenen Cytokine, des Th1/Th2-Verhältnisses und des Progesterons ermittelt werden. Regressionsanalysen zeigten keine Zusammenhänge zwischen Cytokin- bzw. Progesteronkonzentration und EPDS, zwischen Th1/Th2-Verhältnis und EPDS, sowie zwischen Progesteronkonzentration bzw. -verlauf und Cytokinkonzentration, Th1/Th2-Verhältnis und EPDS.

Diskussion: Der von uns vermutete Zusammenhang zwischen Progesteronabfall, Cytokinen und Postpartaler Depression ließ sich nicht darstellen. Auch bei anderen Studien zum Thema Inflammation und PPD variierten die Ergebnisse. Es fanden sich große Unterschiede im Studienaufbau, vor allem hinsichtlich des Zeitpunkts und der Art der Diagnostik, sowie der Gewinnung des Probenmaterials. Eine einheitliche Vorgehensweise könnte hier hilfreich sein. Möglicherweise kann aber auch eine so deutliche Korrelation, wie sie zwischen proinflammatorischen Cytokinen und schwangerschaftsunabhängiger Major Depression besteht, aufgrund des Einflusses der Geburt auf die Cytokinkonzentration für die PPD nicht angenommen werden. So könnte es sein, dass eine Erklärung vielmehr in einer erhöhten Vulnerabilität der Frauen gegenüber Schwankungen der Hormon- und Cytokinkonzentration liegt. Weiterführende Grundlagenforschung ist dazu nötig.

Darüber hinaus bleiben eine hohe Sensibilität des betreuenden Personals, das Wissen um frühere depressive Episoden und die Verwendung von Screeninginstrumenten die Grundlagen der frühen Entdeckung und Therapie einer PPD.

6. Literaturverzeichnis

1. Steiner M: Postpartum psychiatric disorders. *Can J Psychiatry* 1990; 35(1): 89-95.
2. O'Hara MW, Schlechte JA, Lewis DA, Wright EJ: Prospective study of postpartum blues. Biologic and psychosocial factors. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(9): 801-6.
3. Nonacs R, Cohen LS: Postpartum mood disorders: diagnosis and treatment guidelines. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 2: 34-40.
4. Doucet S, Dennis CL, Letourneau N, Blackmore ER: Differentiation and clinical implications of postpartum depression and postpartum psychosis. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2009; 38(3): 269-79.
5. Spinelli MG: Maternal infanticide associated with mental illness: prevention and the promise of saved lives. *Am J Psychiatry* 2004; 161(9): 1548-57.
6. Perfetti J, Clark R, Fillmore CM: Postpartum depression: identification, screening, and treatment. *Wmj* 2004; 103(6): 56-63.
7. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T: Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol* 2005; 106(5 Pt 1): 1071-83.
8. Robertson E, Grace S, Wallington T, Stewart DE: Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *Gen Hosp Psychiatry* 2004; 26(4): 289-95.
9. Horowitz JA, Goodman JH: Identifying and treating postpartum depression. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005; 34(2): 264-73.
10. Beck CT: Predictors of postpartum depression: An update. *Nursing Research* 2001; 50: 275-285.
11. Beck CT: The effects of postpartum depression on child development: a meta-analysis. *Arch Psychiatr Nurs* 1998; 12(1): 12-20.
12. Murray L, Cooper P: Effects of postnatal depression on infant development. *Arch Dis Child* 1997; 77(2): 99-101.
13. Zahn-Waxler C, Chapman M, Cummings EM: Cognitive and social development in infants and toddlers with a bipolar parent. *Child Psychiatry Hum Dev* 1984; 15(2): 75-85.

14. Zahn-Waxler C, Cummings EM, McKnew DH, Radke-Yarrow M: Altruism, aggression, and social interactions in young children with a manic-depressive parent. *Child Dev* 1984; 55(1): 112-22.
15. Beardslee W SL, Selman RL: Level of social-cognitive development adaptive functioning, and DSM-III diagnoses in adolescent offspring of parents with affective disorders: implications of the development of the capacity for mutuality. *Dev Psychol* 1987; 23: 807
16. Weissman MM, Pilowsky DJ, Wickramaratne PJ, et al.: Remissions in maternal depression and child psychopathology: a STAR*D-child report. *Jama* 2006; 295(12): 1389-98.
17. Wichers M, Maes M: The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(4): 375-88.
18. Asnis GM, De La Garza R, 2nd: Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(4): 322-35.
19. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, et al.: Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(5): 445-52.
20. Brydon L, Harrison NA, Walker C, Steptoe A, Critchley HD: Peripheral inflammation is associated with altered substantia nigra activity and psychomotor slowing in humans. *Biol Psychiatry* 2008; 63(11): 1022-9.
21. Charlton BG: The malaise theory of depression: major depressive disorder is sickness behavior and antidepressants are analgesic. *Med Hypotheses* 2000; 54(1): 126-30.
22. Muller N, Schwarz MJ, Dehning S, et al.: The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry* 2006; 11(7): 680-4.
23. Tying S, Gottlieb A, Papp K, et al.: Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006; 367(9504): 29-35.
24. Howren MB, Lamkin DM, Suls J: Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009; 71(2): 171-86.

25. Hestad KA, Tonseth S, Stoen CD, Ueland T, Aukrust P: Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy. *J Ect* 2003; 19(4): 183-8.
26. Quan N, Banks WA: Brain-immune communication pathways. *Brain Behav Immun* 2007; 21(6): 727-35.
27. Schildkraut JJ: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122(5): 509-22.
28. Belmaker RH, Agam G: Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008; 358(1): 55-68.
29. Muller N, Schwarz MJ: [Immunological aspects of depressive disorders]. *Nervenarzt* 2007; 78(11): 1261-73.
30. Ruhe HG, Mason NS, Schene AH: Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 2007; 12(4): 331-59.
31. Zhu CB, Blakely RD, Hewlett WA: The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(10): 2121-31.
32. Raison CL, Borisov AS, Majer M, et al.: Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65(4): 296-303.
33. Gibbons JL, Mc HP: Plasma cortisol in depressive illness. *J Psychiatr Res* 1962; 1: 162-71.
34. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM: Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34(1): 13-25.
35. Gillespie CF, Nemeroff CB: Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med* 2005; 67 Suppl 1: S26-8.
36. Pariante CM: The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem? *J Psychopharmacol* 2006; 20(4 Suppl): 79-84.
37. Maes M, Vandewoude M, Schotte C, Martin M, Blockx P: Positive relationship between the catecholaminergic turnover and the DST results in depression. *Psychol Med* 1990; 20(3): 493-9.

38. Yehuda R, Siever LJ, Teicher MH, et al.: Plasma norepinephrine and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol concentrations and severity of depression in combat posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44(1): 56-63.
39. Lowy MT, Reder AT, Antel JP, Meltzer HY: Glucocorticoid resistance in depression: the dexamethasone suppression test and lymphocyte sensitivity to dexamethasone. *Am J Psychiatry* 1984; 141(11): 1365-70.
40. Lowy MT, Reder AT, Gormley GJ, Meltzer HY: Comparison of in vivo and in vitro glucocorticoid sensitivity in depression: relationship to the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry* 1988; 24(6): 619-30.
41. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al.: Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54(1): 70-5.
42. Chrousos GP, Kino T: Interactive functional specificity of the stress and immune responses: the ying, the yang, and the defense against 2 major classes of bacteria. *J Infect Dis* 2005; 192(4): 551-5.
43. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R: Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res* 2002; 53(4): 873-6.
44. Brown RE, Milner PM: The legacy of Donald O. Hebb: more than the Hebb synapse. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4(12): 1013-9.
45. Videbech P, Ravnkilde B: Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161(11): 1957-66.
46. Beattie EC, Stellwagen D, Morishita W, et al.: Control of synaptic strength by glial TNFalpha. *Science* 2002; 295(5563): 2282-5.
47. Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, Malenka RC: Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-alpha. *J Neurosci* 2005; 25(12): 3219-28.
48. Leonoudakis D BS, Beattie MS, Beattie EC: TNFalpha-induced AMPA-receptor trafficking in CNS neurons; relevance to excitotoxicity? . *Neuron Glia Biol* 2004; 1(3): 263-273.
49. Atlante A, Calissano P, Bobba A, Giannattasio S, Marra E, Passarella S: Glutamate neurotoxicity, oxidative stress and mitochondria. *FEBS Lett* 2001; 497(1): 1-5.

50. Butler MP, O'Connor JJ, Moynagh PN: Dissection of tumor-necrosis factor-alpha inhibition of long-term potentiation (LTP) reveals a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism which maps to early-but not late-phase LTP. *Neuroscience* 2004; 124(2): 319-26.
51. Goshen I, Kreisel T, Ounallah-Saad H, et al.: A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32(8-10): 1106-15.
52. Hebisch G, Neumaier-Wagner PM, Huch R, von Mandach U: Maternal serum interleukin-1 beta, -6 and -8 levels and potential determinants in pregnancy and peripartum. *J Perinat Med* 2004; 32(6): 475-80.
53. Maes M, Ombelet W, De Jongh R, Kenis G, Bosmans E: The inflammatory response following delivery is amplified in women who previously suffered from major depression, suggesting that major depression is accompanied by a sensitization of the inflammatory response system. *J Affect Disord* 2001; 63(1-3): 85-92.
54. Vassiliadis S, Ranella A, Papadimitriou L, Makrygiannakis A, Athanassakis I: Serum levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in non-pregnant women, during pregnancy, labour and abortion. *Mediators Inflamm* 1998; 7(2): 69-72.
55. Salamonsen LA: Tissue injury and repair in the female human reproductive tract. *Reproduction* 2003; 125(3): 301-11.
56. Watkins LR, Nguyen KT, Lee JE, Maier SF: Dynamic regulation of proinflammatory cytokines. *Adv Exp Med Biol* 1999; 461: 153-78.
57. Kayisli UA, Mahutte NG, Arici A: Uterine chemokines in reproductive physiology and pathology. *Am J Reprod Immunol* 2002; 47(4): 213-21.
58. Maes M: Immune activation in the early puerperium is related to postpartum anxiety and depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25: 121-137.
59. Corwin EJ, Johnston N, Pugh L: Symptoms of postpartum depression associated with elevated levels of interleukin-1 beta during the first month postpartum. *Biol Res Nurs* 2008; 10(2): 128-33.
60. Groer MW, Morgan K: Immune, health and endocrine characteristics of depressed postpartum mothers. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32(2): 133-9.

61. Boufidou F, Lambrinouadaki I, Argeitis J, et al.: CSF and plasma cytokines at delivery and postpartum mood disturbances. *J Affect Disord* 2009; 115(1-2): 287-92.
62. Skalkidou A, Sylven SM, Papadopoulos FC, Olovsson M, Larsson A, Sundstrom-Poromaa I: Risk of postpartum depression in association with serum leptin and interleukin-6 levels at delivery: a nested case-control study within the UPPSAT cohort. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34(9): 1329-37.
63. Tulchinsky D, Hobel CJ, Yeager E, Marshall JR: Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone, and 17-hydroxyprogesterone in human pregnancy. I. Normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112(8): 1095-100.
64. Hagemann O: Progesteron. *Laborlexikon (ISSN 1860-966X)* 2004.
65. Heidrich A, Schleyer M, Spingler H, et al.: Postpartum blues: relationship between not-protein bound steroid hormones in plasma and postpartum mood changes. *J Affect Disord* 1994; 30(2): 93-8.
66. Poindexter AN, 3rd, Ritter MB, Besch PK: The recovery of normal plasma progesterone levels in the postpartum female. *Fertil Steril* 1983; 39(4): 494-8.
67. Perez A, Vela P, Masnick GS, Potter RG: First ovulation after childbirth: the effect of breast-feeding. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 114(8): 1041-7.
68. Harris B, Lovett L, Newcombe RG, Read GF, Walker R, Riad-Fahmy D: Maternity blues and major endocrine changes: Cardiff puerperal mood and hormone study II. *Bmj* 1994; 308(6934): 949-53.
69. Abou-Saleh MT, Ghubash R, Karim L, Krymski M, Bhai I: Hormonal aspects of postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23(5): 465-75.
70. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR: Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338(4): 209-16.
71. Pearlstein TB, Frank E, Rivera-Tovar A, Thoft JS, Jacobs E, Mieczkowski TA: Prevalence of axis I and axis II disorders in women with late luteal phase dysphoric disorder. *J Affect Disord* 1990; 20(2): 129-34.

72. Sugawara M, Toda MA, Shima S, Mukai T, Sakakura K, Kitamura T: Premenstrual mood changes and maternal mental health in pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychol* 1997; 53(3): 225-32.
73. McGill H, Burrows VL, Holland LA, Langer HJ, Sweet MA: Postnatal depression: a Christchurch study. *N Z Med J* 1995; 108(999): 162-5.
74. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, Rubinow DR: Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157(6): 924-30.
75. Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Tuntipopipat S, Wegmann TG: Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1993; 151(9): 4562-73.
76. Raghupathy R: Pregnancy: success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm. *Semin Immunol* 2001; 13(4): 219-27.
77. Blois SM, Alba Soto CD, Tometten M, Klapp BF, Margni RA, Arck PC: Lineage, maturity, and phenotype of uterine murine dendritic cells throughout gestation indicate a protective role in maintaining pregnancy. *Biol Reprod* 2004; 70(4): 1018-23.
78. Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, et al.: Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol* 1995; 155(1): 128-33.
79. Dudley DJ, Chen CL, Mitchell MD, Daynes RA, Araneo BA: Adaptive immune responses during murine pregnancy: pregnancy-induced regulation of lymphokine production by activated T lymphocytes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(4): 1155-63.
80. Hanna N, Hanna I, Hleb M, et al.: Gestational age-dependent expression of IL-10 and its receptor in human placental tissues and isolated cytotrophoblasts. *J Immunol* 2000; 164(11): 5721-8.
81. Reinhard G, Noll A, Schlebusch H, Mallmann P, Ruecker AV: Shifts in the TH1/TH2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 245(3): 933-8.
82. Szekeres-Bartho J, Faust Z, Varga P: The expression of a progesterone-induced immunomodulatory protein in pregnancy lymphocytes. *Am J Reprod Immunol* 1995; 34(6): 342-8.

83. Szekeres-Bartho J, Aufran B, Debre P, Andreu G, Denver L, Chaouat G: Immunoregulatory effects of a suppressor factor from healthy pregnant women's lymphocytes after progesterone induction. *Cell Immunol* 1989; 122(2): 281-94.
84. Szekeres-Bartho J, Wegmann TG: A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance. *J Reprod Immunol* 1996; 31(1-2): 81-95.
85. Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, Linjawi S, Blakemore AI, Li TC: A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 2003; 9(2): 163-74.
86. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T: Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood* 1995; 86(4): 1243-54.
87. Wei SQ, Fraser W, Luo ZC: Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstet Gynecol*; 116(2 Pt 1): 393-401.
88. Arntzen KJ, Lien E, Austgulen R: Maternal serum levels of interleukin-6 and clinical characteristics of normal delivery at term. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76(1): 55-60.
89. Hebisch G, Grauaug AA, Neumaier-Wagner PM, Stallmach T, Huch A, Huch R: The relationship between cervical dilatation, interleukin-6 and interleukin-8 during term labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(9): 840-8.
90. Nieman DC: Immune response to heavy exertion. *J Appl Physiol* 1997; 82(5): 1385-94.
91. Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, Romagnani S: Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol* 2000; 109(1): 30-3.
92. Diehl S, Rincon M: The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol Immunol* 2002; 39(9): 531-6.
93. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R: Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 782-6.
94. Eberhard-Gran M, Eskild A, Tambs K, Opjordsmoen S, Samuelsen SO: Review of validation studies of the Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104(4): 243-9.
95. Boyd RC, Le HN, Somberg R: Review of screening instruments for postpartum depression. *Arch Womens Ment Health* 2005; 8(3): 141-53.

96. Bergant AM, Nguyen T, Heim K, Ulmer H, Dapunt O: [German language version and validation of the Edinburgh postnatal depression scale]. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123(3): 35-40.
97. Harris B, Johns S, Fung H, et al.: The hormonal environment of post-natal depression. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 660-7.
98. Buckwalter JG, Buckwalter DK, Bluestein BW, Stanczyk FZ: Pregnancy and post partum: changes in cognition and mood. *Prog Brain Res* 2001; 133: 303-19.
99. Gard PR, Handley SL, Parsons AD, Waldron G: A multivariate investigation of postpartum mood disturbance. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 567-75.

7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i>	Zusatzkriterien einer Major Depression nach DSM-IV und ICD-10	2
<i>Tabelle 2 + 3:</i>	Häufigkeitsverteilung von Schwangerschaft und Geburt innerhalb der Stichprobe.....	29
<i>Tabelle 4:</i>	Häufigkeitsverteilung über die 4 Gruppen innerhalb der relevanten Stichprobe	31
<i>Tabelle 5:</i>	Häufigkeitsverteilung der Frauen mit PPD und ohne PPD innerhalb der Stichprobe	32
<i>Tabelle 6:</i>	Vergleich der Probandinnen mit und ohne PPD bezüglich der EPDS - Punktwerte	33
<i>Tabelle 7:</i>	Mittelwerte der Cytokinkonzentrationen	39
<i>Tabelle 8:</i>	Mittelwertvergleich der zwei Gruppen zum Zeitpunkt t1	40
<i>Tabelle 9:</i>	Mittelwertvergleich der zwei Gruppen zum Zeitpunkt t2	40
<i>Tabelle 10:</i>	Mittelwertvergleich der zwei Gruppen zum Zeitpunkt t3	40
<i>Tabelle 11:</i>	Mittelwertvergleich Th1/Th2 – Verhältnis zwischen den beiden Gruppen.....	41
<i>Tabelle 12:</i>	Innersubjekteffekte Zeit*Gruppe für die einzelnen Cytokine	42
<i>Tabelle 13:</i>	Übersicht der Vergleichsstudien.....	52

<i>Abbildung 1:</i>	Studienverlauf „Mutter-Kind-Bindung bei Postpartaler Depression“	18
<i>Abbildung 2:</i>	Korrelation der Messwerte aus DRG-ELISA und DiaSorin-RIA	24
<i>Abbildung 3:</i>	Verteilung der Probandinnen	27
<i>Abbildung 4:</i>	Altersverteilung innerhalb der Stichprobe.....	28
<i>Abbildung 5:</i>	Schulabschluss der Mutter	30
<i>Abbildung 6:</i>	Tätigkeit der Probandinnen vor der Entbindung.....	30
<i>Abbildung 7:</i>	Verlauf der EPDS – Mediane von t1 bis t6 in den beiden Gruppen.....	33
<i>Abbildung 8:</i>	Boxplot zur Altersverteilung der Frauen mit und ohne PPD.....	34
<i>Abbildung 9:</i>	Prozentuale Verteilung der Erst- und Mehrfachgebärenden in den beiden Gruppen	35
<i>Abbildung 10:</i>	Prozentuale Verteilung der Anzahl der Schwangerschaften in den beiden Gruppen	35
<i>Abbildung 11:</i>	Geburtsgewicht des Kindes bei Frauen mit und ohne PPD	36
<i>Abbildung 12:</i>	Prozentuale Verteilung der Nationalität in den beiden Gruppen	37
<i>Abbildung 13:</i>	Prozentuale Verteilung der Art des Schulabschlusses in den beiden Gruppen	38
<i>Abbildung 14:</i>	Prozentuale Verteilung der Art der Erwerbstätigkeit in den beiden Gruppen	38
<i>Abbildung 15:</i>	Mittlere Cytokinkonzentrationen im Verlauf von t1 bis t3.....	39
<i>Abbildung 16:</i>	Verlauf der mittleren Cytokinkonzentrationen (mit einfacher Standardabweichung) in den beiden Gruppen	43
<i>Abbildung 17:</i>	Verlauf des mittleren Th1/Th2 – Verhältnisses (mit einfacher Standardabweichung) in den beiden Gruppen	44
<i>Abbildung 18:</i>	Verlauf der mittleren Progesteronkonzentration (mit einfacher Standardabweichung) in den beiden Gruppen	47

8. Anhang

8.1 Epidemiologischer Fragebogen

Telefonnummer:

Mobile Nummer:

Einverständniserklärung

O ja

O nein

Staatsangehörigkeit:

O deutsch

O andere

Beherrschung der deutschen Sprache:

O ja

O nein

Anzahl der Geburten:

O erstgebärend

O mehrgebärend

Anzahl der Kinder im Haushalt:

Wohnhaft:

O allein

O mit (Ehe-)Partner

Schulabschluss der KM:

O kein Schulabschluss

O Sonderschule

O Hauptschule

O Realschule

O Abitur

O sonstiges:

Schulabschluss des Partners:

O kein Schulabschluss

O Sonderschule

O Hauptschule

O Realschule

O Abitur

O sonstiges:

Tätigkeit der KM vor der Geburt:

O ganztags erwerbstätig

O Schichtarbeit (keine Teilzeitarbeit)

O regelmäßig teilzeitbeschäftigt

O zeitweise beschäftigt/Gelegenheitsarbeit

O ohne Ausbildungs-/Arbeitsstelle, arbeitslos

O nicht erwerbstätig/im Haushalt tätig

Tätigkeit des Partners:

O ganztags erwerbstätig

O Schichtarbeit (keine Teilzeitarbeit)

O regelmäßig teilzeitbeschäftigt

O zeitweise beschäftigt/Gelegenheitsarbeit

O ohne Ausbildungs-/Arbeitsstelle, arbeitslos

O nicht erwerbstätig/im Haushalt tätig

8.2 EPDS

**Fragebogen zur PPD-Selbsteinschätzung
Edinburgh-Postnatal-Depression-Scale**

Bitte markieren Sie die Antwort, die am ehesten beschreibt, wie Sie sich in den letzten sieben Tagen gefühlt haben, nicht nur, wie Sie sich heute fühlen.

I. Ich konnte lachen und die schöne Seite des Lebens sehen.

- [0] So wie immer.
- [1] Nicht ganz so wie früher.
- [2] Deutlich weniger als früher.
- [3] Überhaupt nicht.

II. Ich konnte mich so richtig auf etwas freuen.

- [0] So wie immer.
- [1] Etwas weniger als sonst.
- [2] Deutlich weniger als früher.
- [3] Kaum.

III. Ich habe mich grundlos schuldig gefühlt, wenn etwas schief ging.

- [3] Ja, meistens.
- [2] Ja, gelegentlich.
- [1] Nein, nicht sehr oft.
- [0] Nein, niemals.

IV. Ich war aus unerfindlichen Gründen ängstlich oder besorgt.

- [0] Nein, gar nicht.
- [1] Selten.
- [2] Ja, gelegentlich.
- [3] Ja, sehr oft.

V. Ich erschrak leicht oder geriet grundlos in Panik.

- [3] Ja, sehr häufig.
- [2] Ja, gelegentlich.
- [1] Nein, kaum.
- [0] Nein, überhaupt nicht.

VI. Ich fühlte mich durch verschiedene Umstände überfordert.

- [3] Ja, meistens konnte ich die Situationen nicht meistern.
- [2] Ja, gelegentlich konnte ich die Dinge nicht so meistern wie sonst.
- [1] Nein, meistens konnte ich die Situation meistern.
- [0] Nein, ich bewältigte die Dinge so gut wie immer.

VII. Ich war so unglücklich, dass ich nur schlecht schlafen konnte.

- [3] Ja, meistens.
- [2] Ja, gelegentlich.
- [1] Nein, nicht sehr häufig.
- [0] Nein, gar nicht.

VIII. Ich habe mich traurig oder elend gefühlt.

- [3] Ja, meistens.
- [2] Ja, gelegentlich.
- [1] Nein, nicht sehr häufig.
- [0] Nein, gar nicht.

IX. Ich war so unglücklich, dass ich weinen musste.

- [3] Ja, die ganze Zeit.
- [2] Ja, sehr häufig.
- [1] Nur gelegentlich.
- [0] Nein, nie.

X. Ich hatte den Gedanken, mir selbst etwas anzutun.

- [3] Ja, recht häufig.
- [2] Gelegentlich.
- [1] Kaum jemals.
- [0] Niemals.

(Bergant et al., 1998)

8.3 Danksagung

Mein Dank gilt Frau Dr. med. Klapp für die Unterstützung und für die Bereitschaft, zu jeder Zeit für Fragen ein offenes Ohr zu finden.

Ich danke außerdem Klaus Lenz, der mit stoischer Ruhe all meine Fragen zur Statistik ertrug und mir am Ende immer den richtigen Hinweis gab.

Gideon, für die letzten Meter.

Vor allem aber danke ich meiner Familie, die mir mit Geduld, Verständnis und den richtigen Worten zur richtigen Zeit immer den nötigen Rückhalt gab. Diese Arbeit wäre ohne Euch nicht möglich gewesen!

Und für Omi, die zwar den Anfang, aber nicht das Ende erleben konnte.

8.4 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Anne Neidel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Mutter-Kind-Bindung bei Postpartaler Depression – Einfluss von Progesteron und Cytokinen auf die Entstehung einer Postpartalen Depression“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 20.05.2012

Anne Neidel

8.5 Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

Bremen, den 17.06.2013

Anne Neidel