

# Angst und DPPIV bei Kindern mit selektivem Mutismus und sozialer Angst: Ergebnisse aus einer Pilotstudie

Golub, Y.\*<sup>1,2</sup>, Stonawski, V.\*<sup>3</sup>, Plank, A.C.<sup>3</sup>, Eichler, A.<sup>3</sup>, Kratz, O.<sup>3</sup>, Waltes, R.<sup>2</sup>, von Hörsten, S.<sup>4</sup>, R.<sup>2</sup>, Rössner, V.<sup>1</sup>, Freitag, C.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie, Medizinische Fakultät, TU Dresden, Dresden.

<sup>2</sup>Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Universitätsklinikum Frankfurt, JW Goethe Universität, Frankfurt am Main.

<sup>3</sup>Kinder- und Jugendabteilung für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen.

<sup>4</sup>Experimentell-Therapeutische Abteilung und Präklinisches Zentrum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Front. Psychiatry | doi: 10.3389/fpsy.2021.644553 [1]

## Hintergrund

- Selektiver Mutismus (SM) und soziale Phobie (SP) sind schwerwiegende und beeinträchtigende psychiatrische Störungsbilder im Kindes- und Jugendalter, die oft komorbid auftreten [2].
- Eine starke Verhaltenshemmung (*behavioral inhibition*) wird als gemeinsames Trait-Merkmal diskutiert, und gilt als Risikofaktor für die Entwicklung von SM [3] sowie SP [4].
- Bei bisher unzureichendem Verständnis der Pathophysiologie beider Störungen wird eine gemeinsame biologische Grundlage diskutiert, z.B. mit Beteiligung des Immunsystems (veränderte Immunmarker, z.B. IL-6, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  bei Angststörungen [5]) und von Neuropeptiden (NPY, DPPIV [6-8]). Bisher liegen hierzu keine Studien für Kinder und Jugendliche oder spezifisch für SP oder SM vor.

### Fragestellung:

- (A) Gibt es Unterschiede in peripheren molekularen Markern (DPPIV, TNF- $\beta$ , IL-6, NPY) zwischen Kindern und Jugendlichen mit SM, SP und gesunden Kontrollen?
- (B) Stehen molekulare Marker mit dimensionalen Maßen der Verhaltenshemmung, Angst oder mutistischem Verhalten in Zusammenhang?

## Methode

### Stichprobe:

- 51 teilnehmende Kinder und Jugendliche; davon  $n = 20$  in der SM-,  $n = 16$  in der SP- und  $n = 15$  in der Kontrollgruppe (KG).
- Alter:  $M = 12.2$  Jahre,  $SD = 4.0$ , Range: 4.8 – 18.2;  $n = 29$  Mädchen (56,9%)
- Jüngeres Alter der SM-Gruppe im Vergleich zu SP und KG ( $M(SM) = 8.9$  Jahre,  $M(SP) = 14.5$  J.),  $M(KG) = 14.2$  J.;  $F = 19.44$ ,  $p < .001$ ).
- Datenerhebung zwischen Januar 2015 und Juni 2016 in der KJP des Universitätsklinikums Frankfurt am Main.

### Outcome-Variablen und deren Erhebungsmethoden:

- Neuropeptid- und Immunmarker: DPPIV, IL-6, TNF- $\beta$ , NPY; Blut-Plasma.
- Verhaltenshemmung: Retrospective Infant Behavioral Inhibition Scale (RIBI) [9]
- Angst, generell und soziale: FBB-ANZ der DISYPS-II Fragebögen [10], Fragebogen für Angststörungen - Elternversion (FAS-E) [11], Sozialphobie und -angstinventar für Kinder (SPAIK) [12]
- Mutistische Verhaltensweisen: Frankfurt Scale of Selective Mutism (FSSM) [13]
- Depressivität: FBB-DES (DISYPS-II) [10]

### Statistische Auswertungen:

- Ln-Transformation der molekularen Marker für Normalverteilung
- (A) ANCOVA-Modelle zur Analyse von Gruppenunterschieden in Outcome-Variablen
- (B) Gruppenübergreifende multiple lineare Regressionsmodelle zur Prädiktion von Verhaltenshemmung, Angst und mutistischem Verhalten durch molekulare Marker
- Feste Kontrollvariablen bei ANCOVA- und Regressionsmodellen: Alter, BMI; Depressivität (FBB-DES) post-hoc bei signifikanten Modellen wg. Fallzahlreduktion
- Bonferroni-Korrektur für multiples Testen bei Subskalen-Analysen
- Analysen mit SPSS (Version 21).

### Einschluss: N = 51

SM:  $n = 20$

SP:  $n = 16$

KG:  $n = 15$



### Molekulare Marker (nach Qualitätskontrolle):

DPPIV:  $n = 51$

IL-6:  $n = 42$

TNF- $\beta$ :  $n = 48$

NPY:  $n = 40$

### Standardisierte Fragebögen:

RIBI:  $n = 26$

FBB-ANZ:  $n = 28$

FAS-E:  $n = 28$

SPAIK:  $n = 19$

FSSM:  $n = 26$

FBB-DES:  $n = 29$

## Ergebnisse

### (A) Gruppenunterschiede

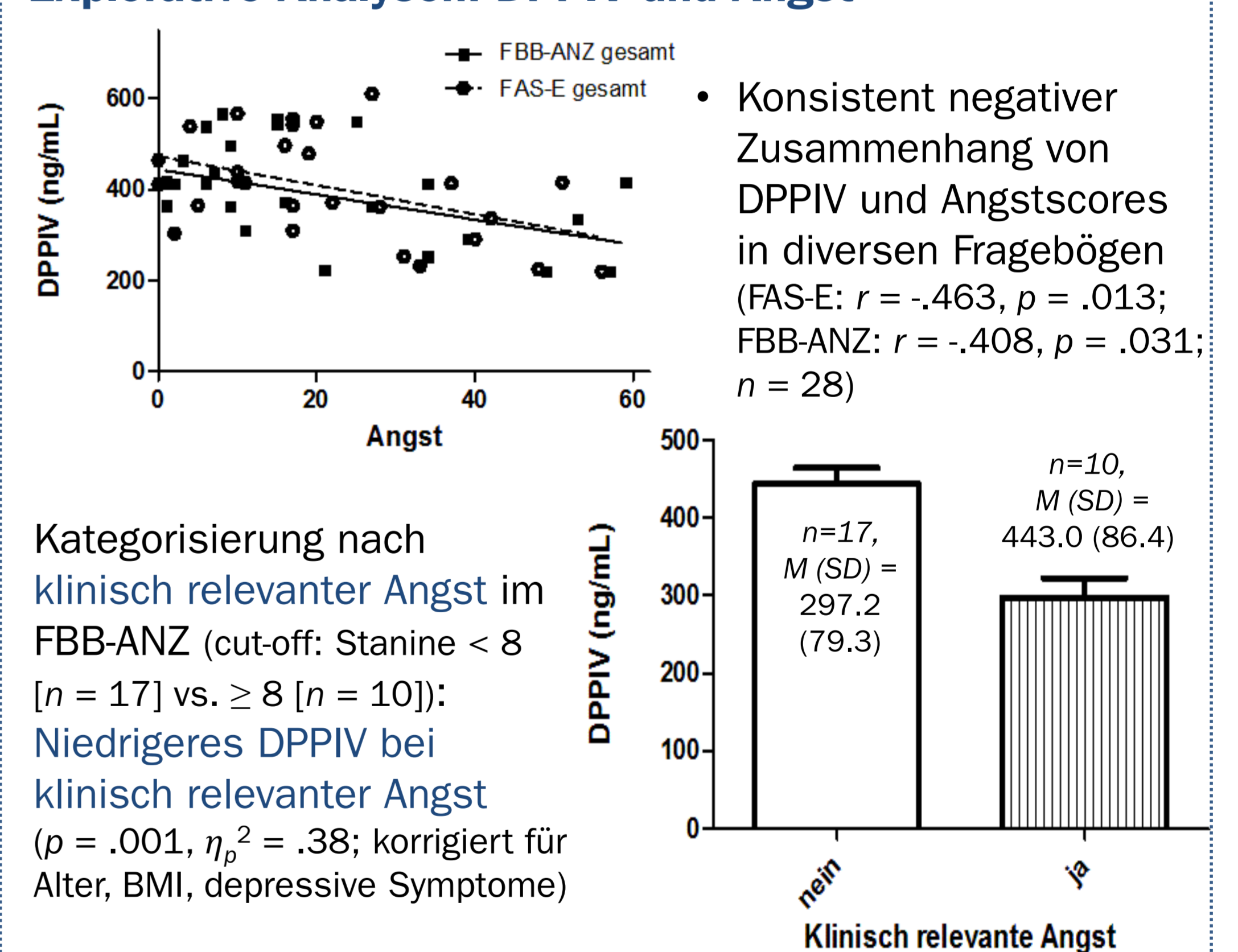
- Gruppenunterschiede in Symptomfragebögen zu **Angst und mutistischem Verhalten** ( $\rightarrow$  Validierung der Gruppeneinteilung)
  - Angstscores (FBB-ANZ, FAS-E, SPAIK): SP > SM > KG ( $p = <.001-.030$ ,  $\eta_p^2 = .39-.51$ )
  - Mutismus-Score (FSSM): SM > SP > KG ( $p = .002$ ,  $\eta_p^2 = .44$ )
- Kein signifikanter Gruppenunterschied im RIBI ( $p = .125-.839$ ;  $\eta_p^2 = .02-.18$ )
- Keine Gruppenunterschiede in den **molekularen Markern**:

	SM		SP		KG		Gruppenvergleich		
	n	M (SD)	n	M (SD)	n	M (SD)	F	p	$\eta_p^2$
<b>DPPIV</b> (ng/mL)	20	431.2 (90.5)	16	338.3 (95.9)	15	363.3 (92.1)	0.69	.505	.03
<b>IL-6</b> (pg/mL)	16	1.3 (1.0)	15	1.3 (1.3)	11	1.3 (1.0)	0.19	.862	.01
<b>NPY</b> (ng/mL)	19	9.3 (3.7)	15	9.2 (2.6)	14	9.8 (6.3)	1.79	.179	.08
<b>TNF-<math>\beta</math></b> (pg/mL)	16	80.4 (81.9)	14	73.3 (77.2)	10	66.9 (46.1)	0.24	.790	.01

### (B) Molekulare Marker $\rightarrow$ Verhaltenshemmung, Angst, mutistisches Verhalten

- Signifikante Vorhersage des **FAS-E Scores durch DPPIV** ( $R^2_{\text{corr}} = .64$ ,  $F = 12.42$ ,  $p < .001$ ; DPPIV:  $\beta = -.51$ ,  $p = .002$ ; bei Korrektur für Alter, BMI, depressive Symptome und multiples Testen)
- Kein signifikantes Regressionsmodell für IL-6, TNF- $\beta$ , NPY bzw. RIBI, FBB-ANZ, SPAIK, FSSM

### Explorative Analysen: DPPIV und Angst



## Diskussion

- Kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen SM, SP oder gesunden Kontrollen in den Plasmaspiegeln der untersuchten Neuropeptid- und Immunmarker DPPIV, TNF- $\beta$ , IL-6 und NPY
  - Hier: **Klassifikation der Psychopathologie nicht passend zu biologischen Markern**
  - Mögliche **gemeinsame biologische Basis von SM und SP** passend zur sehr hohen Komorbidität von SM und Angststörungen (bis zu 80%, vgl. Meta-Analyse [2])
- **Negativer Zusammenhang zwischen DPPIV-Spiegel und dimensionalen Angstparametern** unabhängig von der Diagnose. Niedrigere DPPIV-Spiegel bei klinisch relevanter Angstsymptomatik.
  - **DPPIV als potentieller Marker für ausgeprägte Angstsymptomatik**
  - Übereinstimmend mit Vorbefunden zu niedrigeren DPPIV-Spiegeln bei Angst [7] im Erwachsenenalter. Hier: Befund erstmals bei Kindern und Jugendlichen
  - Bekannter negativer Zusammenhang zwischen peripherem DPPIV- und NPY-Spiegel; erhöhter NPY-Spiegel bei chronischem Stress [14]. Weitere Untersuchungen nötig bzgl. niedrigerem DPPIV (= Regulator von NPY) aber unverändertem NPY hier.

### Limitationen und Empfehlungen für zukünftige Forschung:

- Kleine Stichprobe (inkl. missings in Fragebögen). Analysen z.T. mit sehr kleinem  $n$ . Subgruppenanalysen (z.B. Kinder vs. Jugendliche, Mädchen vs. Jungen) nicht möglich.
  - $\rightarrow$  größere Stichproben zur Validierung und Einordnung der Befunde wünschenswert
  - $\rightarrow$  Subgruppenanalysen. Betrachtung weiterer Einflussfaktoren (z.B. elterliche Psychopathologie, genetische Ausstattung)
- Fokussierung auf **Fremdbeurteilung** durch Bezugspersonen
  - $\rightarrow$  Selbstbeurteilungsbögen für internalisierende Symptomatik einbeziehen, evtl. zusätzliche dimensionale Kliniker-Beurteilung
- **Querschnittsdesign** mit Erhebung aller Parameter zu einem MZP
  - $\rightarrow$  Längsschnittuntersuchungen zur Verlaufsanalyse von Risiko- und Schutzfaktoren