

**Aus der
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Campus Charité Mitte
Schumannstr. 20/21
10117 Berlin**

Direktor: Prof. Dr. Andreas Heinz

**Häufigkeit, Ursachen, Risikofaktoren und
Therapiemöglichkeiten Interferon-alpha
assoziierter Depressionen**

Habilitationsschrift vorgelegt von

Dr. med. Martin Schäfer

2004

Öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag am: 20. Juni 2005

Gutachter: 1. Prof. Dr. Norbert Müller
2. Prof. Dr. Markus Gastpar

Inhaltsverzeichnis:

<u>Kapitel</u>	<u>Seitenzahl</u>
1 Einleitung, Zielsetzung und Grundlagen	1
1.1 Einleitung und Zielsetzung	1
1.2 Interferon-alpha: Wirkweise und klinischer Einsatz	3
1.2.1 Interferon-alpha (IFN- α): ein Zytokin	3
1.2.2 Interferon-Rezeptoren	4
1.2.3 Klinischer Einsatz der Interferone	6
1.3 Grundlagen der Therapie mit Interferon-alpha beim malignen Melanom	7
1.3.1 Epidemiologie	7
1.3.2 Stadieneinteilung und TNM-Klassifikation	7
1.3.3 Therapieoptionen des malignen Melanoms	8
1.3.4 Adjuvante Interferon-alpha-Therapie	9
1.3.5 Fazit für die Fragestellung	9
1.4 Grundlagen der Therapie mit Interferon-alpha bei der chronischen Hepatitis C-Infektion	10
1.4.1 Epidemiologie der HCV-Infektion unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit psychischen Erkrankungen bzw. intravenösem Drogenkonsum (IDU)	10
1.4.2 Risikofaktoren mit Schwerpunkt Patienten mit IDU oder psychischen Erkrankungen	11
1.4.3 Diagnosestellung der chronischen Hepatitis C	12
1.4.4 Hepatitis C Virus-Genotypen	12
1.4.5 Therapieindikationen und Therapieentscheidung	12
1.4.6 Behandlung der chronischen Hepatitis C	13
1.4.7 Kontraindikationen der (PEG)-Interferon Therapie bei chronischer Hepatitis C	14
1.4.8 Zum natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis C Virus-Infektion	15
1.4.9 Fazit für die Fragestellung	16

Kapitel	Seitenzahl
1.5 Neuropsychiatrische Nebenwirkungen von Interferon-alpha	17
1.5.1 Psychiatrische Nebenwirkungen	17
1.5.2 Neurologische Nebenwirkungen	20
1.5.3 Risikofaktoren	21
1.5.4 Kurzer Vergleich zu Beta-Interferon	22
1.5.5 Stand der biologischen Grundlagen INF- α induzierter affektiver Veränderungen	22
2 Eigene Untersuchungen zu Häufigkeit und Ursachen von Depressionen während der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms mit Interferon-alpha	27
2.1 Gemeinsame Rationale	27
2.2 Gemeinsame Methode	31
2.3 Statistische Methoden	34
2.4 Veränderungen allgemeiner psychiatrischer Skalen und der Einfluss vorbestehender Depressionen auf die Entwicklung depressiver Episoden während einer adjuvanten Behandlung des malignen Melanoms mittels Interferon-alpha	35
2.5 Korrelation zwischen sICAM-1 und Depressionen während einer adjuvanten Therapie des malignen Melanoms mit Interferon-alpha	40
2.6 Immunparameter und Stimmungsveränderungen während der adjuvanten Therapie mit Interferon-alpha	45
3 Eigene Untersuchungen zu Risikofaktoren und Therapiemöglichkeiten IFN-α assoziierter Depressionen bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C	54
3.1 Haltequote und psychische Nebenwirkung während einer Hepatitis C-Behandlung mit Interferon- α und Ribavirin bei psychiatrischen Risikogruppen: eine prospektive kontrollierte Studie	54
3.2 Therapie und Prävention depressiver Episoden während einer Hepatitis C-Behandlung mit Interferon-alpha: eine prospektive Studie	66

4	Diskussion und Schlussfolgerungen	72
4.1	Prävalenzdaten IFN- α assoziierter Depressionen	72
4.2.	Ursachen Interferon-alpha-induzierter Depressionen	76
4.2.1	Rolle der Adhensionsmoleküle	76
4.2.2	Rolle der Zytokine	78
4.2.3	Wie könnten Zytokine und Zelladhensionsmoleküle zusammenwirken?	81
4.2.4	Andere möglichen Ursachen	82
4.2.5	Zusammenfassung der Mechanismen	83
4.3	Psychiatrische Erkrankungen als Risikofaktoren Interferon-alpha induzierter psychischer Nebenwirkungen	85
4.4	Therapie- und Präventionsmöglichkeiten Interferon-alpha-induzierter Depressionen	88
4.5	Zusammenfassung und Ausblick	90
5	Literaturverzeichnis	95

Danksagung:

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. Andreas Heinz danken, der mich die letzten zwei Jahre bei meinen wissenschaftlichen Arbeiten begleitete, unterstützte und mir die Möglichkeit zur Fertigstellung der hier aufgestellten Untersuchungen gab. Aber auch Herrn Prof. Dr. Ralf Uebelhack und Herrn Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller möchte ich für die Unterstützung und Förderung meiner nicht immer innerhalb der psychiatrischen Hauptforschungszweige liegenden und daher gelegentlich für Psychiater schwer nachzuvollziehenden Projekte danken.

Besonderer Dank gilt auch den zahlreichen Mitarbeitern und Kollegen, die mir geholfen haben, die sehr zeit- und personalaufwendigen Studien zu initiieren und erfolgreich durchzuführen. Stellvertretend für alle sollen an dieser Stelle Folkhard Schmidt, Martin Horn, Dr. Markus Schwaiger, Dr. Markus Schwarz, Maurice Pich, Gesa Janssen, Dr. Heinz Grunze, Prof. Dr. Matthias Volkenandt, PD Dr. Christian Folwaczny, Prof. Dr. Klaus Loeschke und PD Dr. Thomas Berg genannt sein, die besonders intensiv in die jeweiligen Projekte involviert waren und Erhebliches zu ihrem Gelingen beigetragen haben.

Einen großen Anteil an dieser Arbeit kommt auch meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Marianne und Dr. Ernst-Armin Schäfer, Prof. Dr. Dieter Schäfer, sowie meiner Frau Jasmina und meinem Sohn David zu, denen ich an dieser Stelle für ihre Geduld und Unterstützung danken möchte. Nicht immer ist es leicht, den Zeitaufwand zu akzeptieren und durch eigenen persönlichen Einsatz zu kompensieren, den die Durchführung und Fertigstellung der hier gezeigten und zukünftigen Forschungsarbeiten erfordert.

Berlin, April 2004

Dr. Martin Schäfer

Abkürzungsverzeichnis:

AL	= Skala „Alltagsleben“
Anti HCV-AK	= Anti-Hepatitis-C-Virus Antikörper
BBB	= Bluthirnschranke
Bf-S	= Befindlichkeitsskala
CGI	= Skala „Global Clinical Impression“
cHC	= Chronische Hepatitis C-Virusinfektionen
EASL	= European Association for the study of Liver Disease
GAF	= Skala für globales soziales Funktionsniveau
HCC	= Hepatozelluläres Carcinom
HCV	= Hepatitis C Virus
IDU	= Intravenöser Drogenkonsum
IL	= Interleukin
IFN- α , - β , - γ	= Interferon-alpha/ -beta/ -gamma
KG	= Körpergewicht
MADRS	= Montgomery Asperg Depressionsskala
MS	= Multiple Sklerose
PCR	= „Polymerase Chain Reaction“
PEG - Interferon	= Pegyliertes Interferon
RNA	= Ribonucleinsäure
SDS	= “Self Depression Rating Scale”
sgp130	= Lösliches Protein GP 130
sIL-4R	= Löslicher Interleukin-4-Rezeptor
sIL-6R	= Löslicher Interleukin-6-Rezeptor
sTNF-R	= Löslicher Tumor Nekrose Faktor - Rezeptor
TNF	= Tumor-Nekrose-Faktor
ZNS	= Zentrales Nervensystem

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist,

.....

Datum

.....

Unterschrift