

**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