

2 Eigene Untersuchungen zu Häufigkeit und Ursachen von Depressionen während der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms mit Interferon-alpha

2.1 Gemeinsame Rationale

Noch bis zum Ende der 90iger Jahre waren nur wenige Informationen aus der Literatur über Häufigkeit und Ursachen Interferon-alpha-assoziiierter psychiatrischer Nebenwirkungen erhältlich. In großen klinischen Studien zur Hepatitis C-Behandlung traten Depressionen bei ca. 20-30% der Patienten auf (McHutchison *et al.*, 1998; Poynard *et al.*, 1998). Die Daten waren jedoch nicht mit psychiatrischen Messinstrumenten erhoben worden. Auch für die Melanomtherapie wurde auf das Problem möglicher Depressionen hingewiesen, ohne daß eine überzeugende Datenlage bestand (Kirkwood *et al.*, 1996; Schäfer *et al.*, 1999; Valentine *et al.*, 1998; Gutterman, 1994). Als Risikofaktoren für psychiatrische Nebenwirkungen galten vorbestehende Depressionen, vorbestehende zerebrale Erkrankungen, Drogen- und Alkoholabhängigkeit sowie höhere Dosierungen und die intrathekale Gabe von Interferon-alpha (Capuron und Ravaud, 1999; Janssen *et al.*, 1994; McDonald *et al.*, 1987; Merimsky und Chaitchik, 1992; Renault *et al.*, 1987; Renault und Hoofnagle, 1989; Valentine *et al.*, 1998; Meyers *et al.*, 1991a+b). Zudem galten psychiatrische Erkrankungen, insbesondere vorbestehende Depressionen als Risikofaktoren für die Entwicklung schwerer Depressionen unter einer Interferonbehandlung. So wurde z.B. beschrieben, daß die Schwere vorbestehender Depression mit der Schwere depressiver Syndrome während einer adjuvanten Interferonbehandlung assoziiert sei (Capuron und Ravaud, 1999). Andere Autoren konnten psychiatrische Diagnosen nicht als Risikofaktoren für IFN- α assoziierte neuro-psychiatrische Nebenwirkungen ermitteln (Pariante *et al.*, 1999; Renault *et al.*, 1987). In der einzigen prospektiv kontrollierten Studie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C und psychiatrischen Störungen wie Angsterkrankungen und Depressionen fanden Pariante und Mitarbeiter kein erhöhtes Risiko für diese Patientengruppen, Depressionen während einer Therapie mit IFN- α zu entwickeln oder die Behandlung frühzeitig aufgrund psychiatrischer Nebenwirkungen oder einer Exazerbation der psychischen Störung beenden zu müssen (Pariante *et al.*, 1999).

Kapitel 2: Eigene Untersuchungen ⇒ Malignes Melanom

Bezüglich der möglichen Ursachen Interferon-alpha-assoziiertes psychiatrischer Nebenwirkungen hoben Licinio und Valentine in Ihren Übersichtsarbeiten neben hormonellen Einflüssen und möglichen Neurotransmitterveränderungen den Einfluss von Zytokinen hervor (Licinio *et al.*, 1998; Valentine *et al.*, 1998). IFN- α kann als breit wirkendes immuntherapeutisches Zytokin zahlreiche weitere Immunparameter, darunter auch pro-inflammatorische Zytokine induzieren (siehe Einleitung und Brassard *et al.*, 2002). Diese Zytokine könnten direkt oder indirekt an der Entstehung vor allem affektiver Symptome, aber auch chronischer Müdigkeit und allgemeinem Krankheitsgefühl („sickness behavior“) beteiligt sein (Leonard und Song, 1999; Licinio *et al.*, 1998). Affektive Störungen werden derzeit im Rahmen psychoimmunologischer Forschungsansätze häufig mit Veränderungen in der zellulären und humoralen Immunantwort assoziiert. Stress-assoziierte sogenannte „life events“ führen demnach zu einer signifikanten Änderung der Immunfunktion durch Aktivierung und Hypersekretion pro-inflammatorischer Zytokine (Capuron und Dantzer, 2003; Leonard und Song, 1999; Maes, 1994). Während depressiver Episoden wurden vor allem Anstiege verschiedener Immunfaktoren gesehen, die als Zeichen einer Immunstimulation gelten. Neben Akutphasenproteinen wie Neopterin (Maes *et al.*, 1994) konnten u.a. erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1), IL-6, Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α), Interferon gamma und löslicher Zytokinrezeptoren (sIL-6-R, sIL-2-R) gezeigt werden (Capuron und Dantzer, 2003; Leonard und Song, 1999; Maes, 1994). Der Anstieg pro-inflammatorischer Zytokine korrelierte zudem positiv mit dem Anstieg der Monozyten und Leukozyten, darunter sowohl neutrophiler Granulozyten als auch T- und B-Zell-Formen (Leonard und Song, 1996; Leonard, 2001a+b). Interferon-alpha scheint in diesem System als potenter Modulator der Immunantwort eine wichtige Rolle zu spielen. Eine wichtige wissenschaftliche Fragestellung beruhte somit auf den immunologischen Veränderungen während der IFN-Behandlung und einem möglichen Zusammenhang zwischen Zytokinanstiegen und dem Auftreten von Depressionen. Allerdings ergab sich aus dieser Hypothese gleich die Folgefrage, wie die peripheren Immunelemente mit dem zentralen Nervensystem (ZNS) kommunizieren bzw. in das ZNS gelangen können. Unter physiologischen Bedingungen ist der periphere Blutkreislauf wirkungsvoll vom zentralen Nervensystem durch die Bluthirnschranke getrennt. Die Blut-Liquor-Schranke bzw. Blut-Hirn-Schranke stellt eine wesentliche Barriere bezüglich der

Kommunikationsmöglichkeiten zwischen peripheren Hormonen bzw. Immunfaktoren und zentralen Strukturen dar. Die BBB kontrolliert somit auch den Übergang peripherer Zytokine ins ZNS. So bestehen z.B. für IL-1 α , IL-1 β , IL-6 und TNF- α sättigbare Transportmechanismen, während IL-2 über einen nicht-sättigbaren Mechanismus die Blut-Hirn-Schranke überwindet (Banks *et al.*, 1995a+b; Banks *et al.*, 2002; Waguespack *et al.*, 1994). Geht man von der These aus, daß peripher applizierte oder im Übermaß produzierte Zytokine zu zentralen neuropsychiatrischen Nebenwirkungen führen, so müssten diese entweder vermehrt über die besagten Transportmechanismen durch die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS gelangen oder sie überwinden unter bestimmten pathologischen Voraussetzungen direkt die BBB im Rahmen einer Blut-Hirnschrankenstörung und lösen dort Folgemechanismen aus.

Eine Störung der Blut-Liquor-Schranke und Erhöhung der Immunglobulinkonzentration im Liquor sind oft Folge eines zentral ablaufenden Immunprozesses. Die Korrelationen von Psychopathologie und IgG-Gehalt bei einem Teil der schizophrenen Patienten weist auch auf enge Zusammenhänge zwischen einem chronisch persistierenden Immunprozeß und psychischen Erkrankungen hin (Müller und Ackenheil, 1998; Müller *et al.*, 2000). Eine Schrankenstörung führt u.a. im ZNS zur Aktivierung von Astrozyten. Die Aktivierung der Zytokin-Kaskade im ZNS führt auch zu einer erhöhten Ausschüttung von TNF- α , was sekundär Auswirkungen auf die Blut-Hirn-Schranke haben kann, da eine weitere wichtige Funktion von TNF- α die Induktion der Expression von Adhäsionsmolekülen (z.B. ICAM-1 und VCAM-1) auf Endothelzellen der Gefäße ist, die die Blut-Liquor-Schranke bilden. Durch die Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 wird die Penetration mononukleärer Zellen und Lymphozyten durch die Blut-Liquor-Schranke ermöglicht und die Infiltration entzündlicher Zellen in das Gehirngewebe erleichtert. In diesem Zusammenhang ist es besonders interessant, daß die Expression von Adhäsionsmolekülen durch TNF- α auch auf ZNS-eigenen Zellen gefördert wird (Dunn, 1992; Ohara *et al.*, 2000; Rieckmann *et al.*, 1993; Sharief *et al.*, 1993; Wong *et al.*, 1999). Dadurch wird der Zell-Zell-Kontakt von Monozyten und Astroglia ermöglicht und es werden wiederum aktivierende Substanzen freigesetzt.

Unter pathologischen Bedingungen (bakterielle Meningitits, HIV-Infektion, etc.) können aktivierte Leukozyten, die wiederum Zytokine produzieren vermehrt direkt in das ZNS gelangen (Del Maschio *et al.*, 1999; Frei *et al.*, 1993). Zytokine im ZNS und in der Peripherie induzieren wiederum die Expression von Zelladhäsionsmolekülen,

die die weitere Infiltration aktivierter Leukozyten und Zytokine ins ZNS erleichtern. Gerade die Expression des interzellulären Adhensionsmoleküls 1 (ICAM-1) wird mit einer erhöhten Blut-Hirnschranken-Permeabilität in Zusammenhang gebracht (Lee und Benveniste, 1999). Zwei Isoformen sind bekannt: die zellgebundene (ICAM-1) und die lösliche Form (sICAM-1) (van de SA und van der Saag PT, 1996). Beide Formen sollen vor allem bei entzündlichen Erkrankungen des ZNS die Blut-Hirnschranken-Permeabilität erhöhen (Baraczka *et al.*, 2001; Engelhardt *et al.*, 1994; Kraus *et al.*, 1998; Rieckmann *et al.*, 1993; Risau *et al.*, 1998). Eine erhöhte BBB-Permeabilität würde es nicht nur Immunzellen, sondern auch pro-inflammatorischen Zytokinen (TNF- α , IL-2, IFN- α , etc.) vermehrt ermöglichen, in das zentrale Nervensystem zu gelangen. Dieser Effekt könnte dann zu neurotoxischen oder Neurotransmitterveränderungen führen, die mit der Entstehung Interferon-alpha-assoziiierter kognitiver und depressiver Störungen in Zusammenhang gebracht werden (Licinio *et al.*, 1998).

Zusammenfassend scheinen Zytokine in erheblichen Maße an der Entstehung von Befindlichkeitsstörungen und depressiven Symptomen während einer Interferonbehandlung beteiligt zu sein. Zelladhensionsmoleküle wie das lösliche interzelluläre Zelladhensionsmolekül 1 (sICAM-1) scheinen dagegen eine wichtige Rolle in der Regulation der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke zu spielen. Eine Korrelation beider Bestandteile mit der Entstehung depressiver Symptome würde daher zumindest eine Hypothese über einen zusammenhängenden Mechanismus ergeben. Zum Zeitpunkt des Beginnes der hier gezeigten Untersuchungen waren keine klinischen Studien erhältlich, bei denen diese Immunhypothesen an Interferon-alpha-behandelten Patientenkollektiven überprüft wurden.

Fragestellung

Ziel der folgenden Untersuchungen war es deshalb, Daten über die Häufigkeit von Depressionen während einer adjuvanten Therapie des malignen Melanoms mittels Interferon-alpha zu erheben, vorbestehende Depressionen zu erfassen und ihre Wertigkeit als Risikofaktoren für die Entstehung von Depressionen während der IFN-Therapie zu überprüfen. Weiterhin galt es, verschiedene Immunparameter während der Behandlung zu erfassen, mögliche Korrelationen mit psychopathologischen

Veränderungen zu testen und die Wertigkeit der Immunparameter als Risikofaktoren oder Prädiktoren für IFN- α assoziierte Depressionen zu überprüfen.

2.2 Gemeinsame Methode

Patientenkollektiv: Die in den folgenden 3 Substudien getrennt vorgestellten Daten ergeben sich aus einem Gesamtpool von 63 zwischen 1998 und 2000 untersuchten Patienten mit der Diagnose eines malignen Melanoms. Da nicht bei allen Patienten Selbst- und Fremdratingskalen sowie Immunparameter erhältlich waren, schwanken die absoluten Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Subuntersuchungen.

Insgesamt wurden alle Patienten der dermatologischen Ambulanz der Ludwig-Maximilians Universität (LMU) mit einem malignen Melanom im entsprechenden Tumorstadium, die eine Indikation zur adjuvanten Interferontherapie hatten und sich zwischen 1998 und 2000 dort vorstellten, psychiatrisch untersucht und begleitet. 50% waren Männer und 50% Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei $57,3 \pm 10,9$ Jahren.

Alle Patienten wurde prospektiv vor Therapiebeginn von einem erfahrenen Psychiater bezüglich der früheren und aktuellen psychiatrischen Anamnese befragt. Die Lebenszeit-Diagnose wurde nach DSM-IV Kriterien ermittelt (American Psychiatric Association, 1994). 7 von letztendlich 48 auswertbaren Patienten (15%) hatten eine eigene positive psychiatrische Anamnese. 4 Patienten (8%) litten unter einer affektiven Störung, 3 hatten eine Suchterkrankung. 13 Patienten (27%) berichteten über psychiatrische Erkrankungen in der Familie (affektive Störungen oder Suchterkrankungen).

Patienten, bei denen die Diagnose eines malignen Melanoms im Stadium 2 gestellt worden war, wurden nach chirurgischer Tumorexzision bei fehlenden Fernmetastasen psychiatrisch evaluiert. Insbesondere wurden Depressionen, Befindlichkeitsstörungen und Lebensqualität vor und während der adjuvanten Interferon-alpha-Behandlung erfasst. Die „Staging-Untersuchungen“ bezüglich des Tumors wurden von der dermatoonkologischen Abteilung der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Die Indikation für eine adjuvante Interferon-alpha

Kapitel 2: Eigene Untersuchungen ⇒ Malignes Melanom

Behandlung wurde auf der Basis der Tumorstadien-Klassifikation abgeleitet (TNM Klassifikation mit Tumordicke >1.5 mm, keine regionalen oder Fernmetastasen, entsprechend einem Stadium pT2, N0, M0) (Hancock *et al.*, 2000). Die Patienten befanden sich somit alle in einem vergleichbaren Stadium. Nach Einschluß in die Studie und der psychiatrischen Exploration wurde mit der adjuvanten Therapie, bestehend aus 3x3 Mio IFN- α 2a bzw. 2b begonnen. Die Patienten applizierten sich selbstständig das Interferon subkutan dreimal wöchentlich zu Hause.

Ausschlusskriterien für die Studien mit Erhebung von Immunparametern waren alle klinisch relevanten chronischen Krankheiten neben dem Melanom, einschließlich neurologischer Krankheiten, entzündlicher oder endokriner Krankheiten, Diabetes, rheumatischer Arthritis, entzündlicher Darmerkrankungen, Fibromyalgie und jeglicher entzündlicher Infektion oder allergischer Reaktion während der letzten zwei Wochen vor Blutentnahme.

Das Protokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt. Die Patienten gaben ihr informiertes Einverständnis zur Teilnahme an den Zusatzuntersuchungen. Aus ethischen Gründen war es jedoch nicht möglich, Patienten von dieser Therapie auszuschließen, so daß keine unbehandelte Kontrollgruppe zur Verfügung stand, die die gleichen Kriterien erfüllt hätte.

Psychiatrische Untersuchungsinstrumente: Die "Montgomery-Asperg Depressions Skala" (MADRS; Montgomery und Asperg, 1979), die "Brief-Psychiatric-Rating-Scale" (Overall und Gorham, 1962), und eine Skala für die globale klinische Einschätzung (CGI, National Institute of Mental Health, 1970) wurden als Basisinstrumente zusammen mit einer Skala zur Bestimmung der Lebensqualität im Alltag (Alltagsleben, AL) und der Skala für das soziale Funktionsniveau (GAF) jeweils durch den gleichen erfahrenen Psychiater vor der Therapie und nach 6 Monaten Behandlung mit Interferon-alpha erhoben. Ebenfalls wurde vor der Therapie und nach 6 Monaten die Schwere evtl. vorhandener Suizidideen mittels einer Fremdbeurteilungsskala festgehalten (Scale for suicidal ideation; Beck *et al.*, 1979; Miller *et al.*, 1986).

Kapitel 2: Eigene Untersuchungen ⇒ Malignes Melanom

Die Patienten füllten zu mehreren Zeitpunkten die Selbstbeurteilungsskalen aus (vor Therapie sowie nach 1, 3 und 6 Monaten Behandlung). Für die Beschreibung depressiver Symptome wurde die „self rating depression scale“ (SDS; Zung *et al.*, 1965) und die „Befindlichkeitsskala“ (BF-S; Zerssen, 1973) gewählt, wobei die SDS-Skala etwas besser die depressiven Symptome und die Befindlichkeitsskala eher die „allgemeine Befindlichkeit“ (das sogenannte „sickness behavior“), welches unter Interferon eine große Rolle spielt, wiedergeben sollte. Die Auswertung der SDS-Skalen erfolgte gemäß des „SDS-Index“-Wertes (Werte $\times 100/80$) (Zung *et al.*, 1965). Die SDS Skala wurde als sensibles Instrument in Bezug auf die Diagnose depressiver Störungen nach DSM-III Kriterien beschrieben (Maes *et al.*, 1988). Der generelle Trennwert für die Definition einer Depression in unserer Studie wurde auf 50 festgelegt. Werte über 50 wurden dabei als leichte Depressionen, über 60 als mittelschwere Depressionen und Werte über 70 als schwere Depression definiert (AMDP und CIPS, 1990). Das Ausmaß der Impulsivität wurde mit Hilfe der Barrat-Impulsiveness-Scale (Baratt, 1965) bestimmt. Das „Buss-Durkee-Inventary“ mit der Subskala für Reizbarkeit diente als weiteres Meßinstrument (Buss und Durkee, 1957).

Immunparameter: Die Serumproben der Patienten wurden vor Beginn der Interferon-Therapie und noch einmal nach drei Monaten jeweils zwischen 9 und 10 Uhr morgens entnommen und sofort für das Labor aufbereitet. Eine Granulozytose und CRP-Erhöhung wurden vor der Therapie ausgeschlossen.

Mit folgenden käuflich erwerbbaaren „double-sandwich ELISAs“ wurden die Konzentrationen der Immunparameter gemessen: Neopterin (Neopterin ELISA, IBL, Hamburg, Germany; detection limit: 0.18 ng/ml; intra-assay variation coefficient $< 7\%$; inter-assay cv $< 10\%$). sIL-4R (Quantikine human IL-4sR, R&D Systems, Minneapolis; detection limit: 5 pg/ml; intra-assay and inter-assay cv $< 5\%$). sIL-6R (Quantikine human IL-6sR, R&D Systems, Minneapolis; detection limit: 3.5 pg/ml; intra-assay cv $< 9\%$; inter-assay cv $< 7\%$). sTNF-RI (Quantikine human sTNF RI, R&D Systems, Minneapolis; detection limit: 1.5 pg/ml; intra-assay cv $< 7\%$; inter-assay cv $< 9\%$). sTNF-RII (Quantikine human IL-4sR, R&D Systems, Minneapolis; detection limit: 1.0 pg/ml, intra-assay and inter-assay cv $< 4\%$). sgp130 (ELISA, R & D Systems, Minneapolis; detection limit: $0,05 \times 10^6$ g/l; intra assay cv $< 5,5\%$; inter-assay cv $< 3,6\%$). Die sICAM-1-Werte wurden ebenfalls mittels eines double-

sandwich ELISA (CELLFREE human sICAM-1, Endogen, USA) mit einer Minimumsensitivität von 0,3ng/ml gemessen (siehe auch Schwarz *et al.*, 2000). Die Mittelwerte für die Intra- und Intervariabilität der Messungen lagen unter 7,5%. Alle Bestimmungen erfolgten zweifach. Die gepaarten Proben eines Patienten wurden stets innerhalb einer Untersuchung gemessen, wobei das Personal weder von Diagnose noch von klinischem Status des Patienten Kenntnis besaß.

2.3 Statistische Methoden

Alle statistischen Auswertungen wurden mit SPSS 11.5 durchgeführt. Für die Signifikanztests galt eine beidseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%.

Es ergab sich eine Normalverteilung für die erhobenen Werte der verschiedenen psychiatrischen Skalen. Die Veränderungen über jeweils zwei Zeitpunkte wurden mit dem zweiseitigen T-Tests für abhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft. Der T-Test diente auch zur Ermittlung von Gruppenunterschieden bezüglich depressiver und nicht-depressiver Patienten.

Die sICAM1-Level waren normalverteilt (K-S-Anpassungstest) und intervallskaliert und erfüllten somit die Voraussetzungen für das allgemeine lineare Modell. Ungleiche Fehlervarianzen wurden in den Auswertungen berücksichtigt. Parameterveränderungen (sICAM1 Level und SDS-Indices) wurden mit zweiseitigen T-Tests für abhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft. Die Zusammenhänge zwischen beiden Parametern vor Therapiebeginn und nach drei Monaten Therapie wurden mittels Pearson-Korrelationskoeffizient überprüft. Eine schrittweise lineare Regression unter Kontrolle von Geschlecht, Alter und Familienanamnese sicherte den Zusammenhang zwischen sICAM1 und SDS nach drei Therapiemonaten ab. Für Vergleiche zwischen Depressiven und Nicht-Depressiven und zwischen Patienten mit versus ohne psychiatrische Eigenanamnese dienten zweiseitige T-Tests für unabhängige Stichproben. Der Zusammenhang zwischen positiver bzw. negativer psychiatrischer Eigenanamnese und den SDS - Indices bzw. sICAM1- Ausprägungen wurde mit Kendall's tau berechnet.

Sämtliche weiteren erhobenen Immunparameterwerte waren ebenfalls normalverteilt (K-S-Test). Da mit SPSS 11.5 nach Varianzanalysen mit Messwiederholung keine post-hoc Tests berechnet werden können, wurden diese durch einzelne T-Tests für abhängige Stichproben mit adjustiertem α -Niveau (0.008) ersetzt. Zur Berechnung

der Interkorrelationen der Immunparameter als auch für Korrelationen zwischen Immunparametern und SDS-Werten diente der Pearson-Korrelationskoeffizient. Immunparameterveränderungen wurden mit abhängigen zweiseitigen T-Tests auf Signifikanz geprüft. Die Signifikanzprüfung von Veränderungen der Depressionswerte mit einem SDS-Wert > 50 erfolgte mittels univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung. Dieser folgten zweiseitige T-Tests für abhängige Stichproben mit adjustiertem Signifikanzniveau. Da die MADRS-Scores die Normalverteilungsvoraussetzung nicht erfüllten, wurden die Korrelationen zwischen diesen und Immunparameterausprägungen mittels Spearman's rho berechnet. Die Signifikanzüberprüfung der MADRS-Veränderungen zwischen Behandlungsbeginn und sechs Behandlungsmonaten erfolgte mittels Wilcoxon-Test. Vergleiche der Immunparameterkonzentrationen zwischen depressiven ($\text{SDS} \geq 50$) und nichtdepressiven ($\text{SDS} < 50$) Patienten wurden mit zweiseitigen T-Tests für unabhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft. Nach Berechnung der univariaten Regressionskoeffizienten für alle Immunparameter wurden zwei schrittweise Regressionen berechnet mit Kontrolle von Alter, Geschlecht, psychiatrischer Anamnese und familiärer psychiatrischer Anamnese. sIL6-R und sICAM-1 wurden als aussagekräftige Prädiktoren in die Modelle aufgenommen.

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 (Schäfer et al. 2004a)

Fünf Patienten der insgesamt 63 Befragten lehnten bei dieser Untersuchung die Teilnahme ab und bei 10 Patienten konnten nicht alle Daten prospektiv erhoben werden. 48 Patienten nahmen prospektiv an der Studie teil. Von 41 Patienten konnten nach 3 Monaten Daten erhoben werden. 2 Patienten schieden wegen festgestellten Rezidiven aus. 5 Patienten konnten in die statistische Auswertung nicht einbezogen werden, da die Bögen nicht vollständig ausgefüllt wurden.

Kapitel 2: Eigene Untersuchungen ⇒ Malignes Melanom

Die Entwicklungen der psychopathologischen Skalen sind in der **Tabelle 2-1** (S. 39) aufgeführt. Während der Therapie konnte zu allen Messzeitpunkten ein signifikanter Anstieg der Depressionswerte in den Depressionsselbstratingskalen (SDS und Bf-S) festgestellt werden. Die Werte der Selbstbeurteilungsskalen stiegen jedoch zumeist nur in den Bereich von leicht bis mittelgradig ausgeprägten Depressionen. Zu Beginn der Therapie erfüllten 7 Patienten von insgesamt 48 (14,5%) die Kriterien für Depressivität ($SDS \geq 50$, verifiziert nach DSM-IV Kriterien). Nach drei Monaten IFN- α Therapie litten 16 Patienten der untersuchten Stichprobe (33,3%) unter einer depressiven Symptomatik, während 32 Patienten (66,7%) keine derartigen Symptome entwickelten. Die SDS-Indices stiegen hochsignifikant vom Messzeitpunkt vor Therapiebeginn zu demjenigen nach drei Monaten an ($T_{df=40} = -4,695$, $p < 0.001$), die Korrelation zwischen beiden Messzeitpunkten wurde ebenfalls hochsignifikant ($r = .782$, $p < 0.001$). Die Signifikanz der Anstiege der Mittelwerte war bei der Bf-S Skala ab dem dritten Monat geringer ausgeprägt als bei der SDS-Skala. Das mag den Unterschied in der Qualität der IFN-assoziierten Nebenwirkungen über den Behandlungsverlauf widerspiegeln. Die Bf-S erfasst neben depressiven Symptomen die körperliche Befindlichkeit. Körperliche Nebenwirkungen sind in den ersten vier Wochen der Therapie am stärksten ausgeprägt. Im zweiten bis dritten Behandlungsmonat stehen eher Stimmungsänderungen im Vordergrund, die etwas sensitiver und spezifischer mit der SDS-Skala erfasst werden. Das gleiche Bild zeigte sich nach 6 Monaten.

Die Fremdbeurteilungsskalen wurden nur vor der Therapie und nach sechs Monaten ermittelt, da die Patienten aus ganz Bayern kamen und sich wegen der langen Anfahrtswege teilweise erst wieder nach sechs Monaten im dermato-onkologischen Zentrum in München zur Folgeuntersuchung vorstellten. Schon vor der Behandlung lag der Mittelwert weit unter einem Skalenbereich, der eine Depression definieren würde (>15 Punkte). Interessanterweise fand sich auch nach sechs Monaten in der MADRS kein signifikanter Anstieg des Durchschnittswertes.

Wir fanden keinen signifikanten Anstieg der verwendeten Impulsivitäts- und Reizbarkeitsskalen innerhalb der ersten sechs Behandlungsmonate. Auch die Skalenwerte für Lebensqualität im Alltag, für die allgemeine Einschätzung der Krankheitsschwere (CGI) und die Allgemeinpsychopathologie (BPRS) stiegen nur

leicht. Der Lebensqualitätsbogen erfasst tendenziell eher starke alltagsrelevante Einschränkungen. So wäre ein deutlicher Anstieg zu erwarten gewesen, wenn einfache alltägliche Handlungen (aufstehen, arbeiten, waschen, einkaufen, Haushalt, etc.) nicht mehr vom Patienten hätten durchgeführt werden können. Das war bei der Mehrzahl der Patienten jedoch nicht der Fall, da sie zwar oft nicht mehr regelmäßig zur Arbeit gingen, aber sich in einfachen Alltagstätigkeiten nicht stark eingeschränkt fühlten. Ähnliches gilt somit für die CGI-Skala, die auch eher deutliche psychopathologische oder stärkere Änderungen des psychischen Gesundheitszustandes erfasst. Die BPRS-Skala erfasst psychotische Symptome, die auch in der Literatur nur in Einzelfällen berichtet wurden und schätzungsweise in einer Häufigkeit von <5% je nach Untersucher erfasst werden. In unserem Kollektiv berichtete nur eine junge Frau über paranoide Erlebnisse mit unspezifischen Verfolgungsängsten, dem Gefühl, beobachtet zu werden und kurzzeitig aufgetretenen akustischen Halluzinationen, die sich unter einer Behandlung mit 5mg Zyprexa wieder normalisierten.

Ein klinisch relevanter Anstieg der Suizidalität konnte mit den verwendeten Skalen ebenfalls nicht festgestellt werden. Suizidale Ängste oder Gedanken traten bei den Patienten nur in Einzelfällen auf und waren gering ausgeprägt. Nur ein Patient entwickelte in den ersten vier Wochen stärkere Ängste mit suizidalen Gedanken und brach die Therapie vorzeitig ab, da er eine psychiatrisch medikamentöse und psychotherapeutische Behandlung ablehnte.

Eine weitere wesentliche Frage bestand darin, ob die Depressionsentwicklung während der Behandlung mit Interferon-alpha mit depressiven Verstimmungen vor der Therapie assoziiert war und sich damit auch in unserem Kollektiv bestätigen ließ, daß vorbestehende Depressionen Risikofaktoren für die Entwicklung von Depressionen während einer IFN- α Behandlung sind. Hierzu teilten wir die Patienten in zwei Gruppen. Patienten mit SDS Werten ≥ 50 vor der Therapie wurden als depressiv eingestuft und mit Patienten verglichen, die vor der Therapie SDS-Werte unter 50 aufwiesen. In den beiden Gruppen wurde die Entwicklung der SDS-Werte über die Zeit getrennt untersucht und statistisch verglichen (**siehe Tabelle 2-2**). Vor der Therapie erfüllten 6 Patienten das Kriterium einer Depression und wurden mit 39 nicht depressiven Patienten verglichen. Ein Patient mit vorbestehenden

Kapitel 2: Eigene Untersuchungen ⇒ Malignes Melanom

Depressionen beendete die Therapie nach 2 Monaten vorzeitig. Ansonsten kam es in dieser Gruppe zu keinen signifikanten Anstiegen der Depressionsmittelwerte der SDS-Skala, während die Gruppe der nicht-depressiven Patienten deutliche Anstiege der Depressionsskala verzeichnete. Die Gruppenunterschiede waren dementsprechend nur vor der Therapie und nach drei Monaten, nicht aber nach 4 Wochen und 6 Monaten signifikant. Somit war der Hauptteil der Anstiege in der SDS-Skala innerhalb dieser Untersuchung auf die Anstiege bei zuvor nicht depressiven Patienten zurückzuführen, während sich die Skalenwerte bezüglich depressiver Symptome in der Gruppe der vor der Behandlung schon depressiven Patienten nicht signifikant veränderten (Schäfer *et al.* 2004a).

Tabelle 2-2: Depression vor Therapie und Entwicklung der SDS-Depressionswerte während der adjuvanten Interferonbehandlung

	Depression vor Behandlung				T	df	p-Wert ^a
	nein	(n)	ja	(n)			
SDS vor Therapie	35.4± 6.7	(39)	55.0± 2.5	(6)	-7.017	43	<0.001*
SDS 1. Monat	42.8± 13.3	(34)	53.7± 9.2	(5)	-1.770	37	<0.085
SDS 3. Monat	39.9± 9.9	(28)	57.8± 2.7	(4)	-3.560	30	=0.001*
SDS 6. Monat	41.6± 12.1	(27)	53.7± 7.8	(4)	-1.933	29	<0.063

SDS= self-depression scale (Zung-Skala)

^aStudent's T-Test (2-seitig), * signifikant

Tabelle 2-1: Darstellung der Skalen während der adjuvanten Interferonbehandlung

Skala:	Monat	Wert ± SD	N	p =
SDS-I	0	38.2 ± 9.1	48	
SDS-I	1	45.4 ± 13.0	48	0.001*
SDS-I	3	43.7 ± 11.5	41	< 0.001*
SDS-I	6	44.7 ± 11.8	39	< 0.001*
BF-S	0	13.3 ± 9.3	48	
BF-S	1	22.4 ± 13.7	48	< 0.001*
BF-S	3	20.1 ± 13.3	41	0.022*
BF-S	6	18.5 ± 12.6	39	0.042*
BIS5	0	11.7 ± 2.6	48	
BIS5	1	11.2 ± 3.0	48	0.62
BIS5	3	11.5 ± 3.2	41	0.46
BIS5	6	11.0 ± 2.0	39	0.028*
BUSS	0	3.4 ± 2.4	48	
BUSS	1	3.9 ± 2.9	48	0.42
BUSS	3	4.1 ± 3.1	41	0.89
BUSS	6	4.3 ± 2.8	39	0.27
MADRS	0	2.5 ± 5	48	
MADRS	6	4.5 ± 5.5	32	0.64
BPRS	0	19.6 ± 3.1	48	
BPRS	6	19.0 ± 1.8	32	0.76
CGI	0	2.4 ± 1	48	
CGI	6	2.3 ± 0.7	32	0.5
GAF	0	84.7 ± 7.4	48	
GAF	6	80.5 ± 8.3	32	0.004*
AL	0	169.3 ± 25.3	48	
AL	6	166.6 ± 27.2	36	0.61
SUIZ	0	0	48	
SUIZ	6	1	32	n.s.

Signifikanzen versus Zeitpunkt 0 (0= Zeitpunkt vor Therapie, 1= nach 1 Monat IFN-Therapie, 3=nach 3 Monaten, 6 = nach 6 Monaten). SDS= "self-rating-depression scale", Bf-S = von Zerrsen "Befindlichkeitsskala", BPRS = "Brief Psychiatric Rating Scale", MADRS = "Montgomery-Asperg-Depression-Scale", BUSS = "Buss-Durkee Scale (Reizbarkeit)", BIS5 = "Barrat-Impulsiveness-Scale" (Impulsivität), CGI = "Clinical-Global-Impression", GAF = "Global Assessment of Social Functioning" (soziales Funktionsniveau), SUIZ = "Scale for Suizidal Ideation", AL = "Everyday-Life-Quality" (Lebensqualität im Alltagsleben), * signifikant p<0,05

2.5 Korrelation zwischen sICAM-1 und Depressionen während einer adjuvanten Therapie des malignen Melanoms mit Interferon-alpha (Schäfer et al., 2004c)

Fragestellung: Aufgrund der möglichen Bedeutung von Zelladhensionsmolekülen für die Integration bzw. Funktion und damit Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke sollte in einer Pilotstudie untersucht werden, inwieweit die Expression des löslichen zellulären Adhensionsmoleküls sICAM-1 im Rahmen einer Interferon-alpha Behandlung induziert wird und ob Assoziationen zur Häufigkeit oder sogar zur Schwere depressiver Symptome gefunden werden können. Dazu untersuchten wir bei 48 Patienten mit einem malignem Melanom die Serumspiegel von sICAM-1 vor und während einer adjuvanten Interferontherapie und verglichen diese mit den durch eine Selbstratingskala (SDS-Skala) bestimmten depressiven Stimmungsänderungen.

Ergebnisse

48 Patienten (25 männliche und 23 weibliche) mit einem Durchschnittsalter von 57 ± 11 Jahren wurden zwischen 1998 und 2000 nach Exzision eines nicht-metastasierenden Stadium II-Melanoms untersucht. 41 von 48 Patienten führten die Behandlung über einen Zeitraum von drei Monaten ununterbrochen durch, während 7 Patienten vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. Bei zwei Patienten wurde ein Melanom-Rückfall diagnostiziert, während von fünf Patienten nach drei Monaten keine vollständigen psychologischen Daten vorlagen, so daß deren Daten nicht in die statistische Auswertung aufgenommen werden konnten.

Wir beobachteten einen hochsignifikanten Anstieg der sICAM-1 Mittelwerte der gesamten Stichprobe ($T_{df=47} = -4,121, p < 0.001$): Die Werte korrelierten vor Therapiebeginn mit denen nach drei Monaten hoch signifikant ($r = .790, p < 0.001$) (Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: SDS-Werte und sICAM-1 Serumkonzentrationen vor und nach drei Monaten IFN- α Therapie

		vor IFN- α Therapie	nach drei Monaten IFN- α Therapie			
	n	M \pm SD	M \pm SD	T	df	p
SDS-Wert	41	36,89 \pm 9,02	42,8 \pm 11,6	- 4,695	40	<0.001
sICAM-1 (ng/ml)	48	293,13 \pm 86,75	330,3 \pm 101,35	- 4,121	47	<0.001

Die Pearson-Korrelation zwischen sICAM-1 Konzentrationen und Depressivität wurde zum Messzeitpunkt vor Therapiebeginn nicht signifikant ($r = .10$, $p=0.508$). Nach drei Monaten Interferon-Therapie zeigte sich hingegen ein signifikanter Zusammenhang beider Parameter ($r = .367$, $p=0.018$, **Abbildung 2-1**, S. 44). Die daraufhin durchgeführte schrittweise lineare Regression unter Kontrolle von Geschlecht, Alter und psychiatrischer Familienanamnese bestätigte den Einfluss von sICAM-1 auf die Entwicklung depressiver Symptomatik und somit sICAM-1 als Vulnerabilitätsfaktor (Beta = .457, $R^2 = 0.209$, $p=0.009$).

Nach Teilung der Stichprobe am SDS-Cut-Off von 50 wurde ein zweiseitiger T-Test für die SDS-Werte und der sICAM-1-Level zwischen den Messzeitpunkten vor Therapiebeginn und nach drei Monaten Therapie berechnet, um zu prüfen, ob Depressivität vor Interferontherapie einen Einfluss auf den Anstieg der Parameter ausübt. Während kein Unterschied zwischen Depressiven und Nicht-Depressiven bezüglich der Werte vor Therapiebeginn gefunden werden konnte, so zeigte sich zumindest ein starker Trend zu einem Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der sICAM-1 Konzentrationen nach drei Monaten ($T_{df=39} = 2,01$, $p=0.051$, vgl. **Tabelle 2-4**). Patienten, die noch nach sechs Monaten Interferon-Therapie eine depressive Symptomatik aufwiesen, zeigten darüber hinaus signifikant höhere sICAM-1-Ausgangswerte als diejenigen Patienten, deren SDS-Werte während der IFN- α -Therapie unter dem Cut-Off von 50 blieben ($T_{df=29} = -2,309$, $p=0.028$). Auch

Kapitel 2: Eigene Untersuchungen ⇒ Malignes Melanom

wenn man die geringe Teststärke aufgrund der kleinen Stichprobe berücksichtigt, so unterstützt dieses Ergebnis unsere Hypothese, nach der sICAM-1 einen Vulnerabilitätsfaktor für die Ausbildung depressiver Symptomatik unter Interferontherapie darstellt.

Tabelle 2-4: Depression and sICAM-1 Serumlevel vor und nach drei Monaten IFN- α Therapie

	sICAM1 (ng/ml)		T	df	p
	SDS-Wert < 50	SDS-Wert \geq 50			
vor IFN- α Therapie (M \pm SD)	288,09 \pm 89,51 (n=35)	303,55 \pm 79,91 (n=6)	- 0,398	42	0.623
nach drei Monaten IFN- α Therapie (M \pm SD)	300,52 \pm 89,70 (n=26)	365,69 \pm 116,09 (n=15)	- 2,010	39	0.051

Nach Prüfung von sICAM-1 als Vulnerabilitätsfaktor für die Entwicklung einer depressiven Symptomatik unter Interferon-alpha konnte auch ein möglicher Einfluss einer psychiatrischen Vorgeschichte auf die Ausprägung von sICAM-1 ermittelt werden: Der Vergleich des Immunparameters zwischen Patienten mit versus ohne psychiatrische Eigenanamnese zeigte bereits vor Beginn der Interferon-Therapie einen deutlichen Trend ($T_{df=46} = -1,999$, $p=0.052$), der sich nach drei Therapiemonaten zu einem hochsignifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen entwickelte ($T_{df=46} = -2,993$, $p=0.004$, **Tabelle 2-5**).

Tabelle 2-5: sICAM-1 Level in Abhängigkeit zur psychiatrischen Eigenanamnese

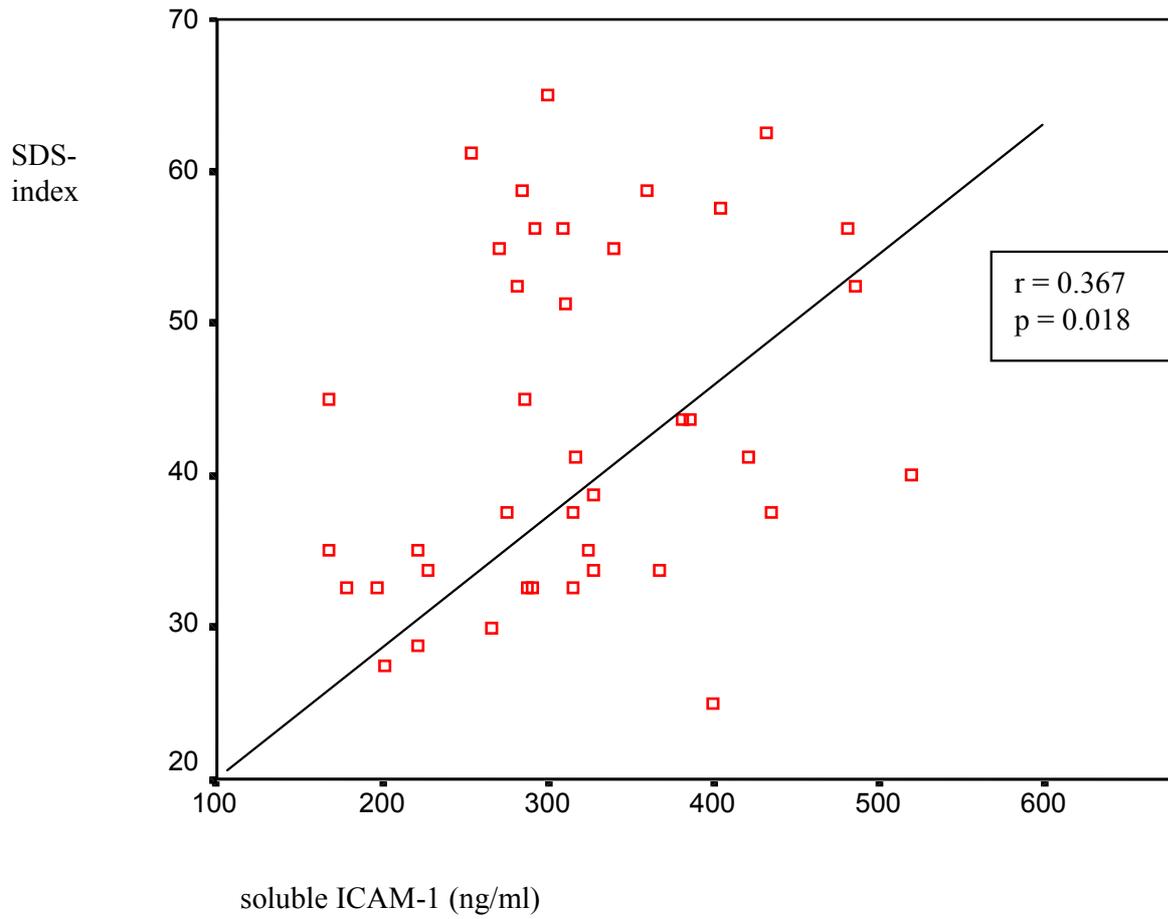
	psychiatrische Eigenanamnese		T	df	P
	nein n = 41	ja n = 7			
vor IFN- α Therapie (M \pm SD)	279,9 \pm 84,89	348,34 \pm 76,15	- 1,999	46	0.052
nach drei Monaten IFN- α Therapie (M \pm SD)	322,3 \pm 85,41	422,63 \pm 125,1	- 2,993	46	0.004

Für die SDS-Werte und damit das Ausmaß einer Depressivität konnte dagegen für beide Messzeitpunkte kein Unterschied zwischen den Patientengruppen mit und ohne psychiatrische Eigenanamnese gefunden werden (T_{df=44} = -1.616, p=0.113 vor Therapiebeginn, T_{df=39} = -1,416, p= 0.163 nach drei Therapiemonaten, **Tabelle 2-6**).

Tabelle 2-6: SDS-Werte in Abhängigkeit zur psychiatrischen Eigenanamnese

	psychiatrische Eigenanamnese		T	df	P
	nein n = 35	ja n = 6			
vor IFN- α Therapie (M \pm SD)	37,21 \pm 8	43,21 \pm 11	- 1,616	39	0.112
nach drei Monaten IFN- α Therapie (M \pm SD)	42,64 \pm 11	49,8 \pm 12	- 1,416	39	0.164

Abbildung 2-1: sICAM-1 Konzentration im Serum korreliert mit Depressionswerten gemessen mit der SDS-Skala



2.6 Immunparameter und Stimmungsveränderungen während der adjuvanten Therapie mit Interferon-alpha

Rationale

In der folgenden Studie sollte untersucht werden, ob es während der adjuvanten Interferonbehandlung neben einer vermehrten Expression von sICAM-1 auch zu einer Induktion verschiedener anderer Immunparameter kommt und ob einzelne oder eine Kombination von Immunparametern, mit Stimmungsveränderungen korrelieren.

Ergebnisse

Von 1998 – 2000 wurden für diese Teilstudie insgesamt 33 Patienten mit einem Altersdurchschnitt von $51,97 \pm 12,28$ Jahren (37 – 81 Jahre) nach operativer Entfernung eines bösartigen Stadium-II-Melanoms ohne Anhaltspunkte für Metastasen untersucht. 17 Männer und 16 Frauen nahmen an der Studie teil und gaben ihr informiertes Einverständnis auch zur Abnahme der Zytokine. Andere relevante gegenwärtige psychiatrische Erkrankungen (schizoaffektive, schizophrene Störung, bipolare Erkrankung bzw. eine Substanzabhängigkeit) wurden ausgeschlossen. Kein Patient erhielt eine psychiatrische Dauermedikation oder andere das Immunsystem beeinflussende Medikamente.

Depression:

Zum Einschlusszeitpunkt in die Studie erfüllten 12% der Patienten die Kriterien für eine Depression nach SDS-Skala und psychiatrischer Untersuchung gemäß DSM-IV Kriterien. Vor Behandlungsbeginn mit Interferon lagen somit hinsichtlich der SDS-Scores 29 Patienten (88%) bei Werten unter 50 und galten damit als nicht-depressiv, während 4 Patienten (12%) Werte zwischen 50 und 60 Punkten und somit milde Depression zeigten. Nach einem Behandlungsmonat erreichten 10 (35,7%) der 28 Patienten, die die Selbstratings ausgefüllt hatten, depressive Skalenwerte, 7 von ihnen zeigten eine milde ($SDS \geq 50$) und 3 eine moderate Depression ($SDS \geq 60$). Nach drei Behandlungsmonaten füllten sämtliche Patienten der Studie die Selbstratingbögen aus. 22 von ihnen (66%) blieben bis zu diesem Zeitpunkt ohne Depression, während 8 Patienten (24,2%) eine milde und 3 (9,1%) eine moderate Depression entwickelt hatten. Nach sechs Behandlungsmonaten wurde die SDS-

Kapitel 2: Eigene Untersuchungen ⇒ Malignes Melanom

Skala noch von 27 Patienten komplett ausgefüllt. 9 Patienten (33,3%) wiesen eine depressive Symptomatik auf, sechs von ihnen (22,2%) in milder Form, 3 (11,1%) erreichten Werte für eine mittelschwere Depression. Somit entwickelten die meisten der 33 Patienten, die IFN- α assoziierte Depressionen entwickelten, diese während der ersten drei Behandlungsmonate und nur zwei entwickelten erst nach sechs Behandlungsmonaten eine depressive Symptomatik. Darüber hinaus beobachteten wir Spontanremissionen – angezeigt durch deutlich niedrigere SDS-Werte – bei zwei Patienten nach dem dritten Behandlungsmonat.

Tabelle 2-7: Veränderungen der Depressions-Scores während der Behandlung mit IFN- α

Skala (Monat)	n	mean \pm SD	F	df	p
SDS (0)	33	36,89 \pm 9,02	4,719	2,321	0.010
SDS (1)	28	42,99 \pm 12,39			
SDS (3)	33	42,80 \pm 11,60			
SDS (6)	27	43,10 \pm 11,43			
			Z		p
MADRS (0)	32	2,69 \pm 5,32	- 1.70		0.089
MADRS (6)	24	3,71 \pm 5,60			

Die Mittelwerte der Depressionsskalen aller Patienten zusammen stiegen somit signifikant während des ersten Behandlungsmonats an (**vgl. Tabelle 2-7**). Eine univariate ANOVA mit Messwiederholung ergab für die SDS-Werte einen hochsignifikanten Effekt für den Messzeitpunkt (F = 4,719, df = 2,321, p=0.010). Nachfolgend berechneten wir T-Tests für abhängige Stichproben mit adjustiertem α (p=0.008). Signifikant wurden für die SDS-Skalenwerte die Differenzen zwischen der Messung vor Behandlungsbeginn und den Messungen nach einem Monat (T = - 3,200, df = 27, p=0.003), nach drei Monaten (T = -4,695, df = 32, p<0.001) und nach sechs Monaten (T = -3,305, df = 27, p=0.003). Die Differenz der MADRS-Werte vor Behandlungsbeginn und nach sechs Behandlungsmonaten ergab keinen signifikanten Unterschied (Z = -1,7, p=0.089). Eventuell ist dieses Ergebnis durch

Kapitel 2: Eigene Untersuchungen ⇒ Malignes Melanom

eine zu geringe „Power“ verursacht, eventuell ist die MADRS-Skala auch im Vergleich mit den anderen Ratingskalen weniger sensitiv für die Aufdeckung subdepressiver Stimmungsveränderungen unter Interferon.

Zytokine

Die Mittelwerte und Standardabweichungen für die Immunparameter vor Behandlungsbeginn und nach drei Behandlungsmonaten sind in **Tabelle 2-8** aufgeführt. Alle Immunparameter stiegen signifikant während der ersten drei Behandlungsmonate.

Tabelle 2-8: Zytokin-Veränderungen während der IFN- α Behandlung

Zytokin (Monat)	n	Median \pm SD	T	df	p
Neopt (0)	32	6,19 \pm 2,82	-7,759	31	<0.001
Neopt (3)	32	18,28 \pm 10,17			
sTNF α -R-1 (0)	32	1285,53 \pm 342,16	-4,560	31	<0.001
sTNF α -R-1 (3)	32	1486,10 \pm 383,71			
sTNF α -R-2 (0)	32	2480,63 \pm 562,26	-11,391	31	<0.001
sTNF α -R-2 (3)	32	3574,50 \pm 621,70			
sIL6-R (0)	33	34219,12 \pm 7506,92	-4,454	32	<0.001
sIL6-R (3)	33	36719,67 \pm 8072,57			
sIL4-R (0)	32	25,23 \pm 4,92	-6,273	32	<0.001
sIL4-R (3)	32	33,70 \pm 9,19			
sgp130 (0)	33	286,08 \pm 53,78	-3,461	33	0.002
sgp130 (3)	33	302,37 \pm 57,32			
sICAM-1 (0)	33	272,58 \pm 81,90	-3,234	33	0.003
sICAM-1 (3)	33	311,20 \pm 101,76			

Neopt = Neopterin (ng/ml); TNF α 1 und 2 = Tumor Nekrose Faktor Rezeptor 1 und 2 (pg/ml); IL-R = Interleukin-Rezeptor (pg/ml); sgp130 = lösliches Protein 130 ; sICAM-1 = lösliches Interzelluläres Adhesions Molekül 1 (ng/ml)

Kapitel 2: Eigene Untersuchungen ⇒ Malignes Melanom

Die Interkorrelationen der Zytokine sind in **Tabelle 2-9 und 2-10** dargestellt. Es finden sich vier signifikante Korrelationen über den Behandlungszeitraum von drei Monaten hinweg: TNF α 1 und TNF α 2 (vor Behandlung: $r = .759$, $p < 0.001$; nach drei Monaten: $r = .436$, $p = 0.001$), TNF α 1 und sICAM-1 (vor Behandlung: $r = .528$, $p = 0.002$; nach drei Monaten: $r = .605$, $p < 0.001$), TNF α 2 und Neopterin (vor Behandlung: $r = .539$, $p = 0.001$; nach drei Monaten: $r = .567$, $p = 0.001$) und TNF α 2 und sIL4-R (vor Behandlung: $r = .350$, $p = 0.050$; nach drei Monaten: $r = .438$, $p = 0.011$). Darüber hinaus korrelierten folgende Immunparameter lediglich vor Behandlungsbeginn signifikant miteinander: Neopterin mit TNF α 1 ($r = .472$, $p = 0.006$), TNF α 1 und sICAM-1 ($r = .530$, $p = 0.002$) sowie TNF α 2 mit sICAM-1 ($r = .539$, $p = 0.001$). Diese Parameter korrelierten nach drei Monaten nicht mehr signifikant. sICAM-1 und sIL4-R korrelierten dagegen nur nach 3 Behandlungsmonaten signifikant ($r = .430$, $p = 0.013$).

Mit dem Patientenalter korrelierten vor Behandlungsbeginn Neopterin ($r = .456$, $p = 0.009$), TNF α 1 ($r = .429$, $p = 0.014$) und TNF α 2 ($r = .459$, $p = 0.008$). Nach drei Monaten fanden sich keine signifikanten Korrelation mehr zwischen Zytokinkonzentrationen und Alter.

Tabelle 2-9: Interkorrelationen (r) der Zytokine vor Interferon-Behandlung (0)

	Neopt (0)	TNF α 1 (0)	TNF α 2 (0)	sIL6-R (0)	sIL4-R (0)	sgp130 (0)	sICAM1 (0)
Neopt (0)	1.000	.472**	.578***	.214	.123	.230	.530*
TNF α 1 (0)		1.000	.759***	.068	.008	.139	.528*
TNF α 2 (0)			1.000	.245	.350*	.266	.539**
sIL6-R (0)				1.000	.318	.292	.148
sIL4-R (0)					1.000	.304	-.145
sgp130 (0)						1.000	.182
sICAM1 (0)							1.000

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$

Neopt = Neopterin (ng/ml); TNF α 1 und 2 = Tumor Nekrose Faktor Rezeptor 1 und 2 (pg/ml); IL-R = Interleukin-Rezeptor (pg/ml); sgp130 = lösliches Protein 130 ; sICAM-1 = lösliches Interzelluläres Adhensions Molekül 1 (ng/ml)

Tabelle 2-10: Interkorrelationen (r) der Zytokine nach drei Monaten Interferon-Behandlung (3)

	Neopt (3)	TNF α 1 (3)	TNF α 2 (3)	sIL6-R (3)	sIL4-R (3)	sgp130 (3)	sICAM1 (3)
Neopt (3)	1.000	.131	.567**	.218	.190	-.003	.243
TNF α 1 (3)		1.000	.546**	-.025	.254	.136	.605***
TNF α 2 (3)			1.000	.324	.438*	.131	.316
sIL6-R (3)				1.000	.071	.276	.148
sIL4-R (3)					1.000	.125	.430*
sgp130 (3)						1.000	.067
sICAM1 (3)							1.000

*p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001

Neopt = Neopterin (ng/ml); TNF α 1 und 2 = Tumor Nekrose Faktor Rezeptor 1 und 2 (pg/ml); IL-R = Interleukin-Rezeptor (pg/ml); sgp130 = lösliches Protein 130 ; sICAM-1 = lösliches Interzelluläres Adhensions Molekül 1 (ng/ml)

Zytokine und Depression

Die sIL6-R-Konzentrationen waren negativ mit den SDS-Werten korreliert, sowohl vor der Interferontherapie als auch nach drei Behandlungsmonaten (vorher: r = - .346, p=0.048; nach drei Monaten: r = - .372, p=0.033). Zwei weitere Immunparameterkonzentrationen korrelierten positiv sowohl vor der Interferonbehandlung als auch nach drei Behandlungsmonaten mit der depressiven Symptomatik nach sechs Behandlungsmonaten: TNF α 1 (vor Behandlung: r = .434, p=0.027; nach drei Behandlungsmonaten: r = .464, p=0.015) und sICAM-1 (vor Behandlung: r = .445, p=0.020; nach drei Behandlungsmonaten: r = .483, p=0.011). Nur eine signifikante Korrelation fand sich zwischen Zytokinen und den MADRS-scores: Die sgp130-Konzentrationen vor Behandlungsbeginn zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit MADRS-Werten nach sechs Behandlungsmonaten (rho = .402, p=0.011) (**Tab. 2-11**).

Tabelle 2-11: Korrelationen der Zytokine mit den Depressionsskalen

Zytokin (Monat)		SDS(0) n = 33	SDS(1) n = 28	SDS(3) n = 33	SDS(6) n = 27	MADRS(0) ¹ n = 32	MADRS(6) ¹ n = 24
Neopt (0)	r	-.038	-.038	-.156	.291	.230	-.158
	p	.838	.838	.394	.149	.104	.325
TNF α 1(0)	r	.221	.221	.193	.434	.073	.050
	p	.224	.224	.291	.027	.607	.757
TNF α 2(0)	r	-.036	-.036	-.067	.261	.052	.086
	p	.845	.845	.716	.198	.711	.593
sIL6-R(0)	r	-.346	-.097	-.372	-.297	-.243	-.063
	p	.048	.622	.033	.133	.081	.690
sIL4-R(0)	r	-.078	-.078	-.099	-.057	-.122	-.041
	p	.671	.671	.591	.783	.388	.800
sgp130(0)	r	-.182	-.182	-.058	.188	-.172	.402
	p	.310	.792	.749	.348	.219	.011
sICAM1(0)	r	-.048	-.048	.037	.445	.111	.222
	p	.792	.792	.837	.020	.428	.158
Neopt(3)	r	.031	.279	-.035	.203	-.090	.021
	p	.856	.150	.846	.310	.626	.894
TNF α 1(3)	r	.295	.258	.338	.464	-.101	.021
	p	.096	.185	.054	.015	.584	.894
TNF α 2(3)	r	.007	.320	-.007	.194	-.371	-.004
	p	.971	.097	.968	.333	.036	.979
sIL6-R(3)	r	-.315	-.115	-.307	-.273	-.306	-.021
	p	.074	.560	.083	.168	.089	.894
sIL4-R(3)	r	-.030	-.185	.027	-.047	-.399	-.109
	p	.868	.346	.882	.814	.024	.488
sgp130(3)	r	-.131	-.106	-.036	.191	-.258	.272
	p	.469	.592	.843	.340	.153	.083
sICAM1(3)	r	.157	.239	.270	.483	.136	.197
	p	.384	.220	.128	.011	.460	.211

Spearman's rho / alle anderen Korrelationen: Pearson-Korrelationskoeffizient
 SDS = Self-Depression-Scale (Zung, 1965); MADRS = Montgomery-Asperg-Depressions-Skala (Montgomery & Asperg, 1979); Neopt = Neopterin (ng/ml); TNF α 1/2 = Tumor Nekrose Faktor Rezeptor 1 und 2 (pg/ml); IL-R = Interleukin-Rezeptoren (pg/ml); sgp130 = lösliches Protein 130; sICAM-1 = lösliches Interzelluläres Adhesions Molekül 1 (ng/ml)

Um die Immunparameterkonzentrationen zwischen depressiven und nicht-depressiven Patienten vergleichen zu können, unterteilten wir die Stichprobe erneut in zwei Subgruppen (**Tabellen 2-12 und 2-13**). Als depressiv galten diejenigen Patienten, die SDS-Werte von 50 oder höher erzielten, während solche mit Werten unter 50 die Gruppe der Patienten ohne Depressionen bildeten. Für die Konzentrationen von sTNF α 2-R, sTNF α 1-R, sIL4-R, Neopterin, sgp130 und sICAM-1 gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Für sIL6-R zeigte sich hingegen ein starker Trend zu niedrigeren Konzentrationen in der depressiven Gruppe (p=0.053). Nach drei Behandlungsmonaten fanden wir keine signifikanten Unterschiede mehr in den Zytokinausprägungen zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 2-12: Differenzen der Zytokin-Konzentrationen depressiver und nichtdepressiver Patienten vor IFN- α Behandlung

Zytokin (n)	depressiv vor Behandlung (ja/nein)		T	df	p
	ja (n=4)	nein (n = 29)			
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD			
Neopt (4/28)	5,82 \pm 1,96	6,25 \pm 2,95	0.276	30	0.784
sTNF-R-1 (4/28)	1320,70 \pm 450,60	1280,50 \pm 334,13	- 0.216	30	0.830
sTNF-R-2 (4/28)	2411,40 \pm 506,60	2490,50 \pm 577,62	0.259	30	0.797
SIL6-R	27468,10 \pm 7078,21	35150,30 \pm 7185,22	2.007	31	0.053
sIL4-R (4/28)	26,89 \pm 2,93	25,00 \pm 5,14	- 0.715	30	0.480
Sgp130	268,80 \pm 34,29	288,47 \pm 55,96	0.680	31	0.502
sICAM-1	259,48 \pm 48,12	274,38 \pm 85,96	0.337	31	0.739

Tabelle 2-13: Differenzen der Zytokin-Konzentrationen depressiver und nichtdepressiver Patienten nach drei Monaten IFN- α Behandlung

Zytokin	depressiv nach drei Monaten IFN- α Behandlung		T	df	p
	ja (n=11)	nein (n = 22)			
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD			
Neopt	18,62 \pm 7,35	16,75 \pm 11,41	- 0.236	31	0.815
sTNF-R-1	1635,81 \pm 408,62	1280,50 \pm 334,13	- 1.342	31	0.195
sTNF-R-2	3581,30 \pm 527,86	2490,50 \pm 577,62	0.059	31	0.953
sIL6-R	35779,05 \pm 9637,78	37189,98 \pm 7373,88	0.467	31	0.643
sIL4-R	34,69 \pm 13,10	33,42 \pm 6,59	- 0.374	31	0.711
sgp130	300,16 \pm 39,13	303,48 \pm 6538	0.155	31	0.878
sICAM-1	335,10 \pm 120,63	291,24 \pm 91,66	- 0.953	31	0.348

Neopt = Neopterin (ng/ml); TNF α 1 und 2 = Tumor Nekrose Faktor Rezeptor 1 und 2 (pg/ml); IL-R = Interleukin-Rezeptor (pg/ml); sgp130 = lösliches Protein 130 ; sICAM-1 = lösliches interzelluläres Adhäsions Molekül 1 (ng/ml)

Kapitel 2: Eigene Untersuchungen ⇒ Malignes Melanom

Nach Berechnung der univariaten standardisierten Betas für alle Zytokine (**Tabelle 2-14**) berechneten wir zwei schrittweise lineare Regressionsmodelle unter Kontrolle von Alter, Geschlecht, psychiatrischer Anamnese und familiärer psychiatrischer Anamnese. Während in Tabelle 2-14 neben sIL6-R und sICAM-1 auch der TNF-R2 einen Einfluß auf die Depressionswahrscheinlichkeit zeigte, kam im Rahmen der multifaktoriellen Analyse noch 2 Faktoren eine Bedeutung für die Vorhersage depressiver Symptomentwicklung nach drei bzw. sechs Monaten IFN- α Behandlung zu (**Tab. 2-15**).

Tabelle 2-14: Univariante Regressionskoeffizienten für die Zytokine

Zytokin	auf SDS (3)				auf SDS (6)			
	stand. Beta	T	p	R ²	stand. Beta	T	p	R ²
Neopterin	-.156	-.866	.394	.024	.291	1.492	.149	.085
sIL6-R	-.372	-2.230	.033	.138	-.297	-1.553	.133	.088
sICAM1	.037	.208	.837	.001	.445	2.486	.020	.198
sgp130	-.058	-.323	.749	.003	.188	.955	.348	.035
sIL4-R	-.099	-.543	.591	.010	-.057	-.279	.783	.057
sTNF-R1	.193	1.076	.291	.037	.261	1.323	.198	.068
sTNF-R2	-.067	-.367	.716	.004	.434	2.358	.027	.188

Neopt = Neopterin (ng/ml); TNF α 1 und 2 = Tumor Nekrose Faktor Rezeptor 1 und 2 (pg/ml); IL-R = Interleukin-Rezeptor (pg/ml); sgp130 = lösliches Protein 130 ; sICAM-1 = lösliches Interzelluläres Adhesions Molekül 1 (ng/ml)

Tabelle 2-15: Multiple Regressionen

Zytokin	n	stand. Beta	T	p	R ²	
sIL-6R (0)	auf SDS (3)	33	-.350	-2.045	.050	.122
sICAM-1(0)	auf SDS (6)	27	.552	3.246	.003	.305

sIL6-R: Interleukin-6-Rezeptor (pg/ml); sICAM-1: lösliches Interzelluläres Adhesions Molekül 1 (ng/ml)

Kapitel 2: Eigene Untersuchungen ⇒ Malignes Melanom

Je höher sIL6-R vor Behandlungsbeginn ausgeprägt war, desto weniger wahrscheinlich war die Entwicklung depressiver Stimmungsveränderung in den ersten drei Behandlungsmonaten (beta = - .350, $R^2 = 0.122$, $p=0.050$). Die Entwicklung depressiver Symptomatik nach sechs Behandlungsmonaten wurde hingegen am besten durch die Konzentration von sICAM-1 vor Behandlungsbeginn vorhergesagt (beta = .522, $R^2 = 0.305$, $p=0.003$). Patienten mit niedriger sIL6-R Konzentration und solche mit hohem sICAM-1 vor Interferon-alpha Behandlung waren in unserer Untersuchung somit am stärksten gefährdet, Depressionen während einer Therapie mit IFN- α zu entwickeln.