

4 Diskussion und Schlussfolgerungen

4.1 Prävalenzdaten IFN- α assoziierter Depressionen

Zunächst soll auf die gefundenen Prävalenzdaten innerhalb der eigenen Studien kurz eingegangen und diese mit Daten anderer Arbeitsgruppen der letzten Jahre verglichen werden. Die von uns innerhalb der Melanomstudie gefundenen Anstiege der Selbstratingskalen führen zu einer Gesamtrate an Depressionen während der adjuvanten Interferontherapie von ca. 33%, wobei einige Patienten schon vor der Therapie depressive Syndrome zeigten (14%). Der fehlende Anstieg der MADRS-Werte nach 6 Monaten in unserem Kollektiv gegenüber den Werten vor Therapiebeginn erschien eher überraschend. Eine Erklärung hierfür könnte der späte Zeitpunkt der Erhebung sein. Möglicherweise wurden nach 6 Monaten durch Ausfälle nicht mehr alle Patienten erfasst, die Depressionen entwickelt haben. Zudem liegt der Zeitpunkt, bei dem die meisten Patienten während einer IFN-Behandlung Depressionen entwickeln, nach heutigen Erkenntnissen früher, nämlich im zweiten bis dritten Behandlungsmonat (Schäfer *et al.*, 2002; Schäfer und Schwaiger, 2003). Die Werte der Depressionsskalen scheinen auch in anderen Studien nach 6 Monaten eher wieder abzufallen (Malaguarnera *et al.*, 1998). Zudem wurden teilweise nur geringe Anstiege der verwendeten Skalen gefunden (Bonaccorso *et al.*, 2002a+b), so daß Fremdratingskalen (HAMD, MADRS) nur eingeschränkt sensitiv für die Erfassung depressiver Verstimmungen während der Interferonbehandlung zu sein scheinen. Die MADRS-Werte stiegen z.B. in der Untersuchung von Bonaccorso und Mitarbeitern lediglich von 4,7 bis auf 8,4 nach 3 Monaten und erreichten somit bei den meisten Patienten keine Werte, die auf eine manifeste Depression hindeuten. Eine weitere Begründung könnte in „Coping-Strategien“ der Patienten mit einem malignen Melanom liegen. Melanompatienten neigen zur Dissimulierung und Verdrängung ihrer Erkrankung und damit auch der Folgeprobleme. Das wurde im klinischen Kontakt während unserer Untersuchungen dadurch deutlich, daß jene Patienten, die nach der Operation einen schmerzhaften Lymphstau entwickelten, der sie die nächsten Monate an das Melanom erinnerte, eher psychische Beschwerden schilderten als Patienten, bei denen der Tumor operativ entfernt wurde und die körperlich beschwerdefrei waren. Somit besteht gerade bei letzterer Gruppe im

Kapitel 4: Diskussion und Schlussfolgerungen

Gespräch mit dem Arzt die Gefahr, die erfragten Symptome zu verneinen oder abzuschwächen. In verschiedenen Studien konnte jedoch auch ein langfristig positiver Effekt dieser „Coping Strategie“ mit Verdrängung der negativen Elemente und Betonung der positiven Ressourcen auf den Krankheitsverlauf bestätigt werden (Brown *et al.*, 2000; Kneier, 2003; Schofield *et al.*, 2003; Sollner *et al.*, 1998).

Überraschenderweise fanden wir keinen signifikanten Anstieg der verwendeten Impulsivitäts- und Reizbarkeitsskalen innerhalb der ersten sechs Behandlungsmonate. Reizbarkeit und Impulsivität werden immer wieder von Patienten als extrem belastend geschildert und stellen eine sehr spezifische Nebenwirkung der Interferontherapie dar. In Patientengesprächen berichteten Mütter, daß sie Ihre Kinder vermehrt anschreien, ungeduldig und nicht stressbelastbar seien. Ähnliches gilt für Manager mit ihren Angestellten. In Methadonpraxen kam es immer wieder zu Auseinandersetzungen, wenn Patienten unter einer Interferonbehandlung aufgrund einer chronischen Hepatitis C nicht sofort ihr Methadon erhielten. Somit wäre ein Anstieg der entsprechenden Skalen zu erwarten gewesen. Allerdings scheint die Reizbarkeit nur von einzelnen Personen berichtet zu werden, so daß der Effekt im Mittelwert statistisch verschwindet. Zudem wirken massive Müdigkeit, Antriebslosigkeit und Lustlosigkeit einer erhöhten Reizbarkeit entgegen und könnten daher beim Antwortverhalten der Patienten überwogen haben. Als weiterer Punkt ist anzuführen, daß die Patienten gelegentlich die eigene Reizbarkeit nicht erkennen und diese oft nur von Verwandten oder dem behandelnden Psychiater wahrgenommen wird, so daß Selbstratingskalen sie nicht adäquat widerspiegeln.

In den Hepatitisstudien fanden wir unterschiedliche Häufigkeiten für Depressionen während der antiviralen Therapie mit Interferon-alpha. Während in der ersten Studie im Durchschnitt 26% aller Patienten eine behandlungsbedürftige Depression entwickelten, diagnostizierten wir bei den unvorbehandelten Patienten in der Präventionsstudie bei 55-60% der Patienten depressive Episoden. Schaut man sich nur die während der Interferonbehandlung neu aufgetretenen Depressionen an, so entwickelten in der Melanomstudie und während der ersten Hepatitisstudie zwischen 20 und 30% der Patienten Depressionen, die man letztendlich mit der IFN- α Behandlung in Verbindung bringen konnte.

Insgesamt sind unsere Befunde über die Häufigkeit von Depressionen mit den in den letzten Jahren erschienenen Arbeiten vergleichbar (Bonaccorso *et al.*, 2002b; Capuron *et al.*, 2000; Dieperink *et al.*, 2003; Hauser *et al.*, 2002). Hauser und Mitarbeiter ermittelten mittels Becks Depressionsskala bei 33% der Patienten eine Depression, die aufgrund einer chronischen Hepatitis C eine antivirale Therapie mit IFN- α erhielten (Hauser *et al.*, 2002). In einer Studie von Malaguarnera und Mitarbeitern stiegen die durchschnittlichen SDS-Werte von 50 vor der Therapie auf SDS-Werte um 60 nach 1 und 3 Monaten Interferonbehandlung (Malaguarnera *et al.*, 1998). Dieperink und Kollegen verwendeten in einer prospektiven Studie verschiedene Skalen zur Erhebung depressiver Syndrome (Dieperink *et al.*, 2003). Wie zu erwarten, waren die Hamilton-Depressionsskala (HAMD), die Becks-Depressionsskala (BDI) und die Zung Skala (SDS) untereinander positiv korreliert. Letztendlich erfüllten nach 12 Wochen Therapie 36-44% der Patienten die Kriterien einer „majoren Depression“, wobei die Autoren bei einem erheblichen Anteil der Patienten auch schon vor der Therapie Depressionen diagnostizierten. Auch bei Diagnosestellung nach DSM-Kriterien liegen die Häufigkeitsangaben in der Literatur nicht immer eng beieinander. Miyaoka fand im Rahmen einer Hepatitis C-Therapie mit Interferon-alpha gemäß DSM-III-Kriterien bei 21,7% der untersuchten Patienten nach 4 Wochen eine Depression, nach 3 Monaten bei 38,3% und nach 6 Monaten bei 27,1%. Gochee und Mitarbeiter ermittelten bei ca. 36% der Patienten Depressionen (Gochee *et al.*, 2004). Bonaccorso diagnostizierte nach DSM-IV-Kriterien bei 40,7% eine schwere Depression (Bonaccorso *et al.*, 2002a). Capuron und Kollegen stellten schließlich bei 60% der Patienten die Diagnose einer Depression. Die Patienten erhielten eine adjuvante IFN-Therapie aufgrund eines malignen Melanoms. Weiterhin fanden die Autoren bei 80% der Patienten eine chronische Tagesmüdigkeit, bei 45% Ängste, bei 50% Reizbarkeit, bei 45% Schlafstörungen und bei 10% suizidale Gedanken (Capuron *et al.*, 2002a). Das Maximum der Depressionsentstehung zeigt sich dabei einheitlich nach 2-3 Therapiemonaten.

Wie auch bei uns fehlen in fast allen Studien unbehandelte Kontrollgruppen, so daß kaum Aussagen zur tatsächlichen kausalen Beteiligung der Interferontherapie bezüglich der Depressionshäufigkeit gemacht werden können und der Anteil an Depressionen aus anderen Gründen oder Anpassungsstörungen im Rahmen der Tumordiagnose nicht herausgerechnet werden kann. Speziell in unserem Fall war aber die Rekrutierung einer unbehandelten Patientengruppe ethisch nicht möglich, da quasi alle Patienten mit dem entsprechenden Tumorstadium im Zeitraum der Untersuchung eine adjuvante Interferonbehandlung erhielten und diese auch wollten. Die Rekrutierung der Kontrollgruppe durch Patienten mit einem schlechteren Melanomstadium wäre methodisch aufgrund der massiv eingeschränkten Überlebenschancen und dem höheren Risiko einer Depressionsentwicklung zudem sehr fraglich gewesen.

Die Prävalenz von Depressionen bei Patienten mit maligner Tumorerkrankung liegt zwischen 20-58% (Derogatis *et al.*, 1983). Auch bei der chronischen Hepatitis C-Infektion treten Depressionen unabhängig von einer antiviralen Therapie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gehäuft auf (Dieperink *et al.*, 2000). In der hier vorgestellten Melanomstudie wussten die Patienten schon seit Wochen bis Monaten von dieser Diagnose, so daß reaktive depressive Symptome zu diesem Zeitpunkt schon vorhanden gewesen sein sollten. Insgesamt litten vor Therapiebeginn 12% der Patienten an Depressionen. Die Depressionen, die somit während der Therapie auftraten, können auch ohne Kontrollgruppe kaum als Reaktion auf die Erkrankung oder als Anpassungsstörung gewertet werden. Die einzige verfügbare kontrollierte Studie zu neuropsychiatrischen Nebenwirkungen von IFN- α bei Melanompatienten fand allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen Interferon behandelten und unbehandelten Patienten: Patienten mit Interferonbehandlung hatten in 16,2% Depressionen und in 8,1 % Ängste, während die Patienten der Kontrollgruppe in 13,3% Depressionen entwickelten und in 6,6% der Fälle über Ängste klagten. Allerdings wurden hier keine spezifischen Depressionsfragebögen verwendet, so daß die Wertigkeit dieser Aussagen eingeschränkt erscheint (Caraceni *et al.*, 1998). Zudem war die Depressionsrate im Vergleich zu den anderen Studien sehr niedrig.

4.2. Ursachen Interferon-alpha induzierter Depressionen

4.2.1 Rolle der Adhensionsmoleküle

Wir überprüften die Hypothese, ob das Zelladhensionsmolekül sICAM-1 mit der Entwicklung von Depressionen während einer adjuvanten Melanombehandlung mit INF- α korreliert. Der Hauptbefund dieser Untersuchung zeigt, daß tatsächlich sICAM-1 positiv mit den SDS-Werten während der Therapie mit Interferon-alpha korrelierte. Je höher die sICAM-1-Konzentrationen waren, desto ausgeprägter waren die depressiven Symptome. Die Patienten, die nach drei Monaten IFN-Behandlung eine Depression entwickelt hatten, zeigten zudem höhere sICAM-1 Werte als die nicht-depressiven Patienten. Dieser Unterschied war allerdings nur während und nicht vor der Therapie zu finden. Die Daten deuten darauf hin, daß die Höhe der sICAM-1- Werte einen biologischen Marker für die Empfindlichkeit darstellt, während einer Interferontherapie eine Depression zu entwickeln.

Die Rolle der Adhensionsmoleküle in Bezug auf psychische Veränderungen im Verlauf von malignen Erkrankungen oder während Zytokintherapien ist bisher kaum untersucht worden. Auch ohne Zytokinbehandlung wurden erhöhte Werte für sICAM-1 im Verlauf maligner Erkrankungen gefunden (Hakansson *et al.*, 1999; McDaniel *et al.*, 1995). Unter einer adjuvanten Melanom-Behandlung mit IFN- α wurde zudem ein dosisabhängiger Anstieg der sICAM-1 Konzentration gezeigt (Kirkwood *et al.*, 2002b). Bisher war allerdings nicht untersucht worden, ob die Veränderungen der sICAM-1-Konzentrationen mit der Entwicklung oder Schwere psychischer Veränderungen, insbesondere Depressionen, einhergehen. Nach unseren Daten erscheint nun ein direkter Zusammenhang zwischen IFN-alpha-induzierten Depressionen und sICAM-1 Werten zumindest wahrscheinlich. Natürlich kann der sICAM-1-Anstieg auch als Folge der Depressionen gewertet werden. Tatsächlich wiesen die Patienten mit vorbestehenden Depressionen leicht erhöhte sICAM-1- Werte auf. Diese unterschieden sich aber nicht signifikant von denen nicht depressiver Patienten. Zudem waren die Depressionswerte vor der Therapie nicht mit den sICAM-1-Konzentrationen korreliert.

In einer vor kurzem publizierten Arbeit wurde gezeigt, daß akute Stresssituationen bei Menschen (z.B. einen Vortrag halten zu müssen) mit erhöhten Konzentrationen von verschiedenen Zytokinen (IL-1beta, IL-2), aber auch mit erhöhten sICAM-1-Konzentrationen einhergingen, was nach der Meinung der Autoren einen Zusammenhang zwischen Stressexposition, psychischer Stressreaktion und der Aktivierung vaskulärer Parameter zeigen könnte (Heinz *et al.*, 2003). Neueste Daten unterstützen einen Zusammenhang zwischen erhöhten sICAM-Werten nach schweren Stressereignissen und der Entwicklung von Depressionen. Lespérance und Kollegen konnten zeigen, daß Patienten, die nach einem akuten koronaren Ereignis Depressionen entwickelten, erhöhte sICAM-1-Konzentrationen aufwiesen (Lesperance *et al.*, 2004). Nicht nur akuter, sondern auch chronischer Stress, z.B. im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung, ist mit einer Immunaktivierung verbunden (Black und Garbutt, 2002). Die Langzeitbehandlung mit IFN- α scheint neben einem anfänglichen akuten Stresseffekt schließlich eher einem chronischen Stressmodell zu entsprechen, bei dem auf Dauer die Kortisolausschüttung sowie die Ausschüttung verschiedener Neurotransmitter, darunter auch Dopamin, erhöht wird (Capuron und Dantzer, 2003; Capuron *et al.*, 2003; Schäfer *et al.*, 2002). In unserer Studie reagierten vor allem jene Patienten mit Depressionen, die vor und während der Therapie erhöhte sICAM-1-Werte zeigten. Die Beobachtung unterstützt die These, daß Patienten mit erhöhten sICAM-1-Werten stressvulnerabler sind und eine erhöhte Empfindlichkeit für die Entwicklung depressiver Syndrome aufweisen. Diese erhöhte Vulnerabilität wurde unter den Bedingungen einer massiven Immunstimulation mittels IFN- α umso deutlicher und könnte also auch im Rahmen anderer Zustände, die mit einer chronischen Immunstimulation verbunden sind (Autoimmunerkrankungen wie die MS oder der zentrale Lupus erythematosus, sowie chronische Infektionserkrankungen wie die Hepatitis C), eine wichtige Rolle in der Entwicklung der dort häufig auftretenden neuropsychiatrischen Syndrome spielen (Baraczka *et al.*, 2001; Kraus *et al.*, 1998; Thomas *et al.*, 2000).

Als methodische Einschränkung unserer Ergebnisse sind auch hier das Fehlen einer unbehandelten Kontrollgruppe und die nur zu 2 Zeitpunkten erhobenen Fremdratingskalen zu nennen. Da zum Zeitpunkt der Studie allen Patienten im entsprechenden Tumorstadium die adjuvante IFN- α -Behandlung angeboten wurde, war die Bildung einer Kontrollgruppe nur aus psychiatrischen Gründen ethisch nicht

vertretbar. Kein Patient lehnte zudem die Behandlung ab und stimmte einer reinen psychiatrischen Exploration als Kontrollbedingung zu. Weiterhin war es aus ethischen Gründen nicht möglich, bei allen Patienten wiederholte Liquorpunktionen zur Zytokinmessung durchzuführen oder bei gesunden Kontrollen Interferonbehandlungen über Monate mit entsprechenden Labormessungen durchführen. Die Werte vor der Therapie stellten jedoch eine aus unserer Sicht zunächst eine ausreichende intraindividuelle Kontrollbedingung dar. Außerdem konnte durch die Dichotomisierung der Depressionsskalen eine Vergleichsgruppe geschaffen werden. Die Daten sollten in kontrollierten Studien repliziert werden.

4.2.2 Rolle der Zytokine

Unsere Ergebnisse bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen IFN-induzierten Depressionen und Zytokinkonzentrationen zeigen, daß von den untersuchten Immunparametern am ehesten TNF- α , der IL-6-Rezeptor (und damit auch IL-6 selbst) und sICAM-1 mit der Entstehung von Depressionen während der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms mittels IFN- α zusammenhängen. Vor der Therapie sahen wir bei depressiven Patienten einen starken Trend zu niedrigeren IL-6R Spiegeln, der allerdings während der Therapie nicht mehr zu finden war. Die sIL6-R Konzentrationen zu Therapiebeginn waren zudem negativ mit den SDS-Werten vor und während der Behandlung korreliert. Die TNF- α -Konzentrationen vor und während der Behandlung waren jeweils mit den Depressionsscores nach 6 Monaten positiv korreliert. Schließlich korrelierten auch die sICAM-1 Werte vor und während der Therapie mit den Werten der SDS-Skala nach 6 Monaten. Insgesamt waren erhöhte sICAM-1-Werte und erniedrigte IL-6-Rezeptorkonzentrationen vor der Therapie mit einem erhöhten Risiko verbunden, während der Therapie mit Interferon-alpha eine Depressionen zu entwickeln. Da wir insgesamt aufgrund der höheren Stabilität im Serum nur die Rezeptoren gemessen haben, lässt sich von unseren Daten nur indirekt auf die Konzentrationen von IL-6 und TNF- α schließen.

IFN- α führt, wie in der Einleitung schon erwähnt, zu einer Steigerung der Produktion verschiedener Zytokine und ihrer Rezeptoren, darunter Interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-2R, IL-6, IL-6R, IL-8, IL-10 und TNF- α (Bonaccorso *et al.*, 2001; Licinio *et al.*, 1998).

Kapitel 4: Diskussion und Schlussfolgerungen

Vor allem die Anstiege der TH-1-Antwort und damit verbunden der pro-inflammatorischen Zytokine wurden mit der Entstehung psychiatrischer Nebenwirkungen während einer INF- α -Behandlung in Zusammenhang gebracht (Taylor und Grossberg, 1998; Licinio *et al.*, 1998; Kronfol und Remick, 2000). Nicht nur die Nebenwirkungen, sondern auch das Therapieansprechen auf eine antivirale Behandlung mit IFN- α und der Zusammenhang mit der Zytokinproduktion sind von Interesse, da beide Mechanismen wahrscheinlich nicht voneinander zu trennen sind. Amaraa und Mitarbeiter untersuchten 37 HCV-infizierte Patienten bezüglich der Stimulation der Zytokine IL-10 und IL-12 und dem Ansprechen auf eine Interferonbehandlung (Amaraa *et al.*, 2002). Die Responder auf die Behandlung erreichten während der Therapie signifikant höhere IL-12 Spiegel als die Patienten, die kein Therapieansprechen zeigten. Die Autoren folgerten, daß eine erfolgreiche Zytokininduktion ein wichtiger Parameter für die antivirale Wirksamkeit der Interferontherapie darstellen kann.

Nur wenige vergleichbare Studien bezüglich der Wechselwirkung von Zytokinen und psychiatrischer Nebenwirkungen von IFN- α mit zumeist deutlich kleineren Patientenzahlen sind bislang veröffentlicht worden. Capuron untersuchte die Zytokinstimulation bei 13 Patienten während einer IL-2- Behandlung im Vergleich zu 15 Patienten mit einer IFN- α -Therapie und 5 Patienten mit einer Kombinationsbehandlung IL-2 plus IFN- α bei Patienten mit einem metastasierenden Nierenzellcarzinom (Capuron *et al.*, 2001). IL-1, IL-6, IL-10 und der lösliche IL-2 Rezeptor wurden bestimmt und mit den erhobenen Depressionsskalenwerten verglichen. Letztendlich fanden die Autoren eine positive Korrelation zwischen IL-10 und der Intensität depressiver Symptome und werteten das Ergebnis zunächst als Beleg dafür, daß IFN- α -assoziierte Depressionen mit einer Aktivierung des Zytokinnetzwerkes zusammenhängen. Bonaccorso und Mitarbeiter untersuchten 18 Patienten mit einer chronischen Hepatitis C-Infektion und fanden im Rahmen einer antiviralen Therapie mit IFN- α einen signifikanten Anstieg von IL-6, IL-8 und IL-10 Konzentrationen im Serum nach 2-4 Behandlungswochen (Bonaccorso *et al.*, 2001). Auch nach 4-6 Monaten waren IL-6- und IL-8- Konzentrationen noch erhöht, der Unterschied war jedoch nicht mehr signifikant. Die Anstiege von IL-6 und IL-8 waren mit den Anstiegen der Depressionsskalen assoziiert. Die Autoren fanden zudem, daß gerade jene Patienten, die nach 2-4 Wochen mit einem signifikanten Anstieg von IL-6

auf die IFN- α -Behandlung reagierten, auch höhere Depressionswerte (MADRS-Skala) entwickelten. Sie schlussfolgerten daraus, daß das Ausmaß des Anstieges von IL-6 in den ersten Therapiewochen ein Prädiktor für die Schwere der Depression während einer IFN- α -Therapie sein könnte. Auch der IL-6-Rezeptor wurde in dieser Studie gemessen. Die Konzentration des löslichen IL-6-Rezeptors stieg während der ersten 2-4 Wochen, fiel aber im Gegensatz zu den IL-6 Konzentrationen nach 4 Monaten wieder auf die Ausgangswerte ab.

Wir fanden im Vergleich zu Bonaccorso eine negative Korrelation zwischen dem löslichen IL-6-Rezeptor und der Depressionsschwere. Die Erklärung hierfür könnte in zwei Modellen liegen: 1) der lösliche IL-6 Rezeptor wird produziert, um zu hohe IL-6-Konzentrationen zu binden. Der messbare Anteil des gebundenen Komplexes nimmt dabei ab. 2) IL-6R wird erst dann in höheren Konzentrationen synthetisiert, wenn IL-6 keine physiologische Funktion mehr hat und deaktiviert werden soll. In beiden Fällen würde eine niedrige IL-6R Konzentration ein indirektes Zeichen einer hohen IL-6-Expression ergeben und damit mit den Resultaten bezüglich einer positiven Korrelation zwischen IL-6 und Depressionen übereinstimmen (Jones und Rose-John, 2002; Juttler *et al.*, 2002; Montero-Julian, 2001). Andererseits behandelten Bonaccorso und Kollegen mit höheren IFN- α -Konzentrationen (6 MIO Einheiten 6 x pro Woche in den ersten 4 Wochen, dann 3 x wöchentlich). Auch unter dieser Therapie kam es nur anfangs zu einem Anstieg von IL-6R, dessen Konzentrationen dann wieder deutlich abfielen. Die Autoren fanden im Vergleich zu IL-6 keinen signifikanten IL-6R Anstieg und keine Korrelation zu den Depressionswerten, was als ein weiterer Hinweis auf eine von der IL-6-Konzentration getrennte Entwicklung der IL-6-Rezeptor-Konzentrationen zu werten ist. Nicht alle Untersuchungen konnten die Bedeutung von IL-6 als Risikofaktor für IFN-induzierte Depressionen bestätigen. So war in einer weiteren Untersuchung von Capuron IL-6 kein Prädiktor für später auftretende Depressionen (Capuron *et al.*, 2003). Auch hier wurden allerdings nur 14 Patienten untersucht.

Lanquillon fand Zusammenhänge zwischen der IL-6-Konzentration und der psychiatrischen Therapieresponse bei Patienten mit Interferon-unabhängigen primären affektiven Störungen (Lanquillon *et al.*, 2000). Depressive Patienten mit erhöhten IL-6-Serumspiegeln vor der antidepressiven Therapie zeigten ein schlechteres Therapieansprechen als jene mit erniedrigten Spiegeln. Diese Beobachtung würde unsere Theorie unterstützen, nach der eine Inaktivierung von

IL-6 durch IL-6-Rezeptoren bei bestehenden depressiven Störungen einen physiologischen Nutzen haben kann.

Erhöhte Serumspiegel von IL-1, IL-2, IL-6 und TNF- α wurden von Maes und Mitarbeitern auch bei Patienten mit depressiven Störungen berichtet, die unabhängig von einer Zytokintherapie auftraten (Maes *et al.*, 1993a; Maes *et al.*, 1993b; Maes *et al.*, 1995c; Maes *et al.*, 1995b). Musselman zeigte in vorläufigen Daten bei Patienten, die im Rahmen einer malignen Erkrankung an einer Depression litten, erhöhte IL-6-Plasmakonzentrationen (Musselman *et al.*, 2001b). Diese waren allerdings nicht mit der Schwere der Depressionen korreliert. In naturalistischen Studien an psychiatrischen Patienten konnten diese Ergebnisse nicht immer repliziert werden (Gattaz *et al.*, 1992; Haack *et al.*, 1999). Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich in immunsuppressiven Effekten verschiedener Psychopharmaka, die von mehreren Autoren gezeigt werden konnten (Leonard, 2001 b; Maes *et al.* 1995a; Maes *et al.*, 1997; Maes *et al.*, 1999; Maes, 2001; Müller *et al.*, 1997; Rapaport and Manji, 2001). Letztendlich ist unklar, ob die Veränderungen verschiedener Immunparameter Ursache oder Folge der depressiven Stimmungsänderungen sind (Leonard, 2001 a). Experimentelle Befunde, bei denen es gelang, durch Immunstimulation mittels Salmonellen-Endotoxin depressive und ängstliche Symptome hervorzurufen, und in denen gleichzeitige Anstiege von TNF- α , TNF-Rezeptoren, IL-1-Antagonist und IL-6-Konzentrationen gefunden wurden, weisen jedoch eindrücklich auf eine kausale Beteiligung hin (Reichenberg *et al.*, 2001). Die Immunstimulation wird auch zunehmend als wahrscheinlichste Ursache des „sickness behavior“, also des allgemeinen Krankheitsgefühls und auch des Müdigkeitssyndroms im Rahmen maligner Erkrankungen oder Zytokintherapien angesehen (Kelley *et al.*, 2003; Sammut *et al.*, 2002).

4.2.3 Wie könnten Zytokine und Zelladhensionsmoleküle zusammenwirken?

sICAM-1 scheint eine Funktion in der Interaktion zwischen Peripherie und zentralem Nervensystem zu besitzen, indem es ein möglicher Indikator einer gestörten Blut-Hirn-Schranken-Integrität ist (Rieckmann *et al.*, 1993; Rieckmann *et al.*, 1997; Baraczka *et al.*, 2001). Der Übertritt von peripheren Zytokinen ins zentrale Nervensystem ist unter physiologischen Bedingungen bei intakter Blut-Hirn-Schranke limitiert und hängt von verschiedenen Transportmechanismen ab (Pan *et al.*, 1997;

Plotkin *et al.*, 1996). Kommt es zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke mit einer erhöhten Permeabilität, könnten periphere Zytokine vorbei an den aktiven Transportmechanismen unkontrolliert ins zentrale Nervensystem gelangen (Wiranowska *et al.*, 1989). Die Entstehung und Schwere neuropsychiatrischer Nebenwirkungen durch Zytokine wäre somit wesentlich von der Funktion und Durchlässigkeit der BBB abhängig. Wie im letzten Abschnitt ausgeführt, konnte ein Zusammenhang zwischen Zytokinanstiegen und depressiven Symptomen während der Hepatitis C-Therapie mit Interferon-alpha bereits gezeigt werden, der unsere Befunde über die mögliche Funktion von sICAM-1 ergänzt (Bonaccorso *et al.*, 2001; Capuron *et al.*, 2000; Capuron *et al.*, 2001). Interessanterweise konnten sowohl peripher erhöhte Zytokinkonzentrationen als auch eine erhöhte ICAM-1- Expression bei Patienten mit Interferon-alpha-unabhängigen primären Depressionen gezeigt werden: dabei waren gerade jene Zytokine erhöht, die auch in der Pathophysiologie IFN- α -assoziierter Depressionen eine Rolle spielen könnten (van West und Maes, 1999). Eine erhöhte Expression auf vaskulären Endothelzellen im präfrontalen Kortex von Patienten mit Altersdepressionen, die kürzlich gezeigt werden konnte, mag als ein weiterer Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen gestörter BBB-Schranke und der Entwicklung depressiver Störungen gelten (Thomas *et al.*, 2000).

4.2.4 Andere mögliche Ursachen

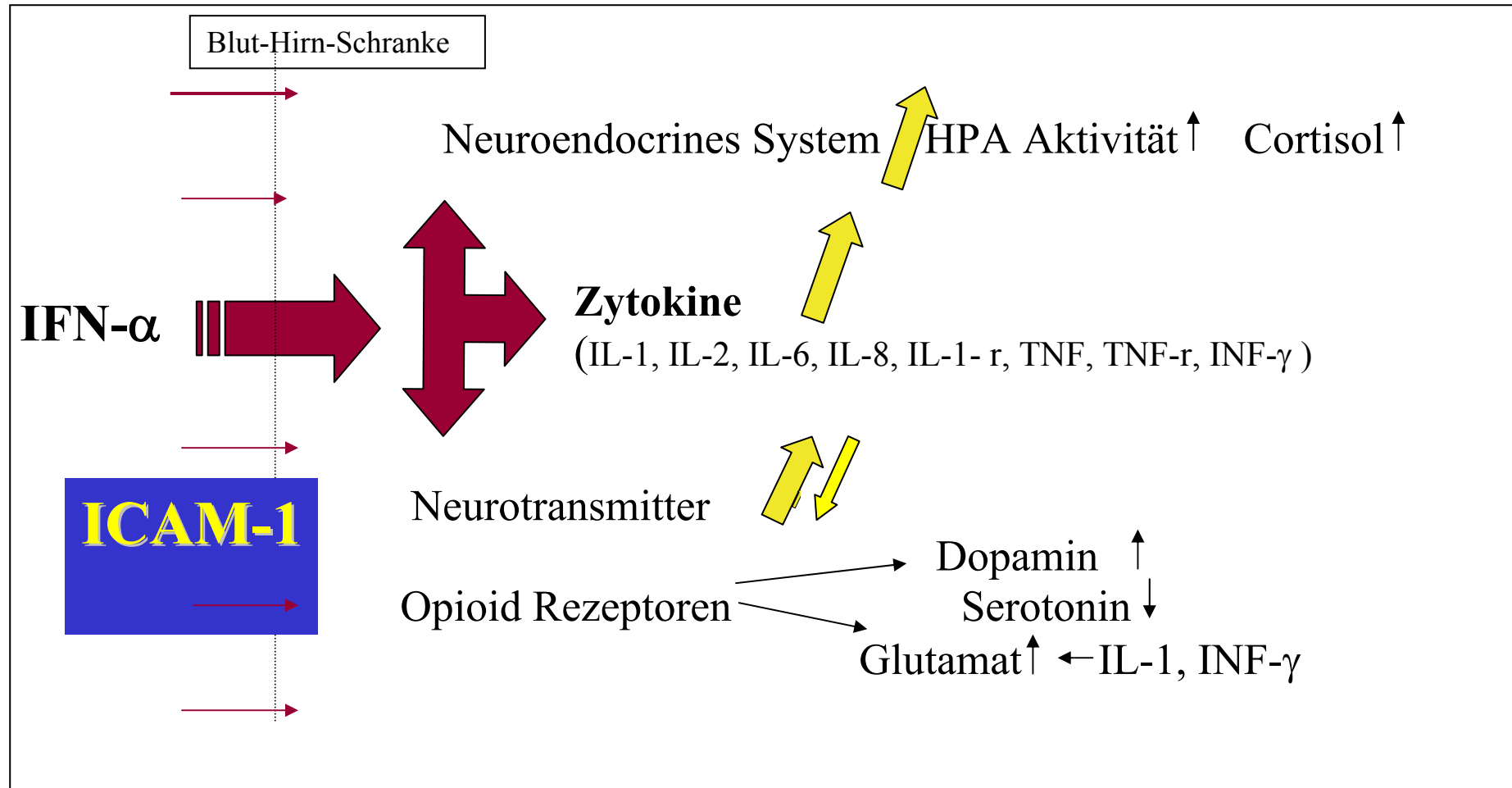
INF- α kann ebenso wie andere Zytokine verschiedene Neurotransmittersysteme modulieren (Bonaccorso *et al.*, 2002a; Licinio *et al.*, 1998) (**Abbildung 4-1**, Seite 84). Zumeist über Opiatrezeptoren vermittelte Veränderungen des dopaminergen, noradrenergen, serotonergen und glutamatergen Systems wurden als mögliche Ursachen bestimmter psychischer Veränderungen während einer IFN- α -Behandlung postuliert (Licinio *et al.*, 1998; Valentine *et al.*, 1998). Solche Mechanismen könnten bei erhöhter BBB-Permeabilität noch verstärkt einsetzen. Erhöhte Dopaminkonzentration in verschiedenen Hirnregionen und eine verstärkte glutamaterge Neurotransmission könnten z.B. für psychotische und delirante Veränderungen, aber auch für die psychomotorischen Einschränkungen der Patienten verantwortlich sein. Als wesentlicher Bestandteil der Entstehung von Depressionen kann die Beeinflussung der Aktivität von Enzymen innerhalb des Serotoninstoffwechsels und eine veränderte Expression von Serotonintransportern

gesehen werden, die neben einem Tryptophanmangel zu einem zentralen serotonergen Defizit und einem Mangel an freiem Serotonin im synaptischen Spalt führen könnte (Übersicht bei Schäfer und Schwaiger, 2003; Schäfer *et al.*, 2002; Schäfer *et al.*, 2003b).

4.2.5 Zusammenfassung der Mechanismen

Die möglichen Zusammenhänge zwischen psychischen Störungen und einer Behandlung mit $\text{INF-}\alpha$ sowie mögliche Rückschlüsse auf die Entwicklung depressiver Symptome bei Patienten mit affektiven Erkrankungen wurden kürzlich ausführlich beschrieben (Schäfer *et al.*, 2002; Hurlock, 2001). Eine Synthese der diskutierten und in dieser Arbeit überprüften Mechanismen ist in der **Abbildung 4-1** im Überblick dargestellt. Danach kann $\text{INF-}\alpha$ auch unter physiologischen Bedingungen durch Transportmechanismen ins ZNS gelangen. Eine starke Induktion der Expression von Zelladhensionsmolekülen (z.B. sICAM-1) kann zu einer Störung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke und zu einer vermehrten Durchlässigkeit für aktivierte Immunzellen und Zytokine führen. $\text{INF-}\alpha$ selbst induziert verschiedenste pro-inflammatorische Zytokine. Für einige dieser Zytokine ist bekannt, daß sie wie $\text{INF-}\alpha$ selbst zu Veränderungen der HPA-Achse und einem Anstieg des Kortisolspiegels, wie auch zu Veränderungen der Neurotransmission führen können (Schäfer *et al.* 2003b). Auch direkte neurotoxische Effekte und Beteiligungen an verschiedenen Zelltodmechanismen (Exzitotoxizität, Apoptose) werden diskutiert.

Abbildung 4-1: Zentrale Mechanismen IFN- α assoziierter neuropsychiatrischer Nebenwirkungen und möglicher Einfluß einer erhöhten sICAM-1 Expression auf die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke



4.3 Psychiatrische Erkrankungen als Risikofaktoren Interferon-alpha induzierter psychischer Nebenwirkungen

Die Bedeutung psychiatrischer Vorerkrankungen als Risikofaktor für die Entwicklung von Depressionen während einer Zytokintherapie ist umstritten und es lagen hierzu bisher kaum kontrollierte Studien vor. Dennoch befinden sich Gegenanzeigen in den Produktinformationen der marktüblichen Hersteller von Interferonen und in internationalen Behandlungsrichtlinien werden aktuelle und frühere psychiatrische Störungen weiterhin als zumindest relative Kontraindikationen aufgeführt. Diese führt zu erheblichen Einschränkungen der Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit chronischen psychischen Störungen sowie von Patienten mit einer Abhängigkeit zu illegalen Drogen, die zudem noch in einem hohen Maße psychiatrische Komorbiditäten aufweisen (zur Übersicht siehe Schäfer *et al.*, 2000c; Schäfer *et al.*, 2002; Schäfer 2002).

Dieses Problem sollte in der vorliegenden Studie (siehe 3.1) speziell untersucht werden. Die Studie umfasste eine systematische Evaluation der psychiatrischen Vorgeschichte nach standardisierten diagnostischen Kriterien (DSM-IV). Während der Interferonbehandlung traten psychiatrische Nebenwirkungen bei der vorliegenden Fallzahl nicht signifikant häufiger bei den Risikogruppen, d.h. Patienten mit psychischen Erkrankungen oder einer Abhängigkeit von illegalen Drogen im Vergleich zu den psychiatrisch unvorbelasteten Kontrollen auf. Gemäß ihrer Vorgeschichte hatten psychiatrische Patienten signifikant häufiger vor und während der Behandlung Depressionen und erhielten häufiger Antidepressiva während der IFN-Therapie. Interessanterweise zeigten die psychiatrischen Patienten eine besonders hohe Therapiezuverlässigkeit während der antiviralen Behandlung ihrer chronischen Hepatitis C. Auch Suizidgedanken traten bei allen Gruppen gleichermaßen auf und waren somit nicht abhängig vom Vorbestehen einer psychischen Störung. Selbst Patienten mit schizophrenen oder schizoaffektiven Störungen vertrugen die IFN- α Behandlung gut. Dieses zeigte sich auch in einer kubanischen kontrollierten Studie, in der Patienten aufgrund einer schizophrenen Störung mit Interferonen behandelt wurden (Cabrera Gomez *et al.*, 1993). In unserer Studie waren selbst Patienten mit schweren Borderline Persönlichkeitsstörungen und

Kapitel 4: Diskussion und Schlussfolgerungen

Patienten mit Drogenabhängigkeit bezüglich ihrer Impulsivität und affektiven Schwankungen stabiler als vor der HCV-Therapie. Die zusätzliche Angst vor Leberschäden durch die chronische Hepatitis C und die Motivation, eine evtl. kurative Behandlung zu erhalten, erhöhten die Kooperationsbereitschaft und Zuverlässigkeit dieser sonst oft schwer fuhrbaren Patienten. Auch die Daten aus der Melanomstudie konnten die Annahme nicht bestätigen, daß Patienten mit vorbestehenden Depressionen im Vergleich zu Patienten ohne vorbestehende Depressionen ein erhöhtes Risiko haben, auf die Therapie mit Interferon-alpha mit depressiven Verstimmungen zu reagieren.

Unsere Ergebnisse werden von verschiedenen Arbeiten der letzten Jahre unterstützt. Von Bonaccorso und Kollegen wurde die Entwicklung der MADRS-Werte unter der IFN-Therapie ohne antidepressive Behandlung bei jedem einzelnen Patienten aufgezeigt (Bonaccorso *et al.*, 2002b). In dieser Auflistung stiegen eher die MADRS-Werte jener Patienten deutlich an, die vor der Therapie niedrige Werte aufwiesen. Dagegen besserten sich einige Patienten unter der Therapie, die vor der Behandlung hohe Ausgangswerte hatten. Auch die Arbeit von Dieperink und Kollegen zeigt deutlich, daß hohe Depressionswerte zu Beginn nicht bedeuten, daß diese Patienten mit einem umso höheren Anstieg der Depressionswerte unter der Therapie mit IFN- α rechnen müssen (Dieperink *et al.* 2003). Diese Ergebnisse widersprechen dagegen der Arbeit von Capuron, die eine Korrelation zwischen Depressionswerten vor Therapiebeginn mit Depressionswerten unter der Therapie fand (Capuron und Ravaut, 1999).

In zwei eindrücklichen Arbeiten zeigten Pariente und Mitarbeiter, daß Patienten mit Depressionen oder Angststörungen gleich erfolgreich und ohne erhöhtes Risiko für psychiatrische Nebenwirkungen bezüglich ihrer chronischen HCV-Infektion mit Interferon-alpha behandelt werden können (Pariente *et al.*, 1999; Pariente *et al.*, 2002). Van Thiel und Mitarbeiter konnten mehrfach bestätigen, daß auch schwere psychische Erkrankungen, gekoppelt mit Drogenabhängigkeit, keinen negativen Einfluß auf den Erfolg einer IFN- α -Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C haben (Van Thiel *et al.*, 1995; Van Thiel *et al.*, 2003). Sylvestre fand dagegen in einer ersten Analyse ihrer Hepatitis C-Behandlungsdaten durchaus negative Einflüsse psychiatrischer Komorbidität bei Patienten mit einer Abhängigkeit zu illegalen Drogen und konnte diese in einer noch unpublizierten Studie bisher

Kapitel 4: Diskussion und Schlussfolgerungen

bestätigen (Sylvestre 2002 sowie persönliche Mitteilung). Für eine klare Risiko-Nutzen-Abwägung der Behandlung von Patienten mit einer Drogenabhängigkeit sind aber zukünftig weitere prospektiv-kontrollierte Studien mit größeren Patientenzahlen notwendig (Übersicht bei Schäfer *et al.* 2004b).

Ein großes Problem auch aktueller Studienplanungen stellen Suizidgedanken dar, die auch in unserer Studie bei immerhin 5-6% der Patienten auftraten. Während wir in unserer Ambulanz vereinzelt Patienten nach Suizidversuchen sehen, die meist während der IFN-Therapie keine psychiatrische Betreuung hatten, traten bei unseren Studienpatienten keine Suizidversuche auf. Mehrere Suizidversuche wurden während einer IFN- α -Behandlung beschrieben (Fattovich *et al.*, 1996; Janssen *et al.*, 1994). Hier ist jedoch zu betonen, daß die Mehrheit dieser Patienten wohl keine psychiatrischen Erkrankungen in ihrer Vorgeschichte hatten. Suizidale Syndrome während einer INF- α -Behandlung scheinen eher dann gehäuft aufzutreten, wenn sich unter der Therapie organische Wesensänderungen oder delirante Syndrome mit Verwirrheitszuständen entwickeln (Janssen *et al.*, 1994; Schäfer *et al.*, 1999; Schäfer *et al.*, 2000a). Bei den berichteten Fällen hatten die Patienten und Familien meist die auftretenden psychischen Veränderungen nicht bemerkt und nicht mit der IFN- α -Behandlung ursächlich in Verbindung gebracht. Da die Patienten zudem keine Erfahrung mit psychischen Veränderungen und deren Behandlung hatten, nahmen sie keine psychiatrische Hilfe in Anspruch. Dieses scheint auch für einen kürzlich in Deutschland gemeldeten Suizid zuzutreffen (Kompetenznetz Hepatitis, persönliche Mitteilung).

Eine frühere psychische Erkrankung sowie eine positive Familienanamnese für psychische Störungen scheinen somit trotz einiger entsprechender Berichte keine zuverlässigen Prädiktoren für die Entwicklung psychiatrischer Nebenwirkungen wie Depressionen, Ängste oder Suizidalität während einer Interferon-alpha-Behandlung zu sein. Auch scheinen vorbestehende Depressionen nach derzeitiger Datenlage die Vulnerabilität für IFN- α -induzierte neuropsychiatrische Nebenwirkungen nicht generell zu erhöhen. Hier gilt es in Zukunft, andere Prädiktoren zu finden, die möglicherweise vor der Therapie das individuelle Risiko für neuro-psychiatrische Nebenwirkungen besser einschätzen lassen. Erste Ansätze hierzu finden sich im Rahmen einer Studie mit genetischen Untersuchungen, in der gezeigt werden

konnte, daß Patienten mit einer bestimmten genetischen Variante (APO-E-Polymorphismus) ein erhöhtes Risiko haben, unter einer Therapie mit IFN- α neuropsychiatrische Nebenwirkungen wie Konzentrations- und Gedächtnisstörungen zu entwickeln (Gochee *et al.*, 2004). Capuron konnte zudem kürzlich zeigen, daß die ACTH- und Cortison- Antwort auf die initiale Gabe von IFN- α bei den Patienten, die später unter der Therapie eine Depression entwickelten, höher war (Capuron *et al.*, 2003). Es bleibt zu hoffen, daß sich zusammen mit den Ergebnissen über die Zytokinkonzentrationen als Prädiktoren hier evtl. zukünftig zuverlässigere Risikoprofile erstellen lassen.

4.4 Zu den Therapie- und Präventionsmöglichkeiten Interferon-alpha induzierter Depressionen

Die erfolgreiche Anwendbarkeit von Antidepressiva im Allgemeinen und Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) im Speziellen im Rahmen der akuten Behandlung INF- α -assoziierter Depressionen wird mittlerweile durch zahlreiche kasuistische Darstellungen unterstützt (Kraus *et al.*, 2001; Kraus *et al.*, 2002; Levenson und Fallon, 1993; Schäfer *et al.*, 2000b; Schramm *et al.*, 2000; Valentine und Meyers, 1995; Yoshida *et al.*, 2003). Allerdings stehen kontrollierte Studien noch aus. Die Notwendigkeit einer konsequenten Behandlung IFN- α -assoziierter Depressionen ergibt sich aus der Erkenntnis, daß Depressionen an sich einen erheblichen Risikofaktor für eine reduzierte Therapiezuverlässigkeit darstellen (DiMatteo *et al.*, 2000). Auch in unserer Studie (siehe 3.2) zeigten alle Patienten, die eine IFN- α -induzierte Depression entwickelten, eine deutliche Besserung, gemessen an den Verlaufswerten der MADRS-Skala. In der ersten Hepatitisstudie nahmen aufgrund ihrer besonderen Vorkenntnisse sogar viele der psychiatrischen Patienten frühzeitig, d.h. schon vor der Ausbildung einer klinisch manifesten Depression, Antidepressiva ein, was die geringe Inzidenz an neu aufgetretenen Depressionen während der HCV-Behandlung in dieser Gruppe erklären mag (siehe 3.1). Diese Daten waren ein deutlicher Hinweis für eine prophylaktische Wirksamkeit einer antidepressiven Medikation gegenüber Interferon-alpha assoziierter depressiver Syndrome.

Kapitel 4: Diskussion und Schlussfolgerungen

In einer ersten prospektiven kontrollierten Studie belegten Musselman und Kollegen erstmals die prophylaktische Wirkung einer antidepressiven Vorbehandlung mit dem SSRI Paroxetin bei Patienten, die aufgrund eines malignen Melanoms eine adjuvante Therapie mit Interferon-alpha erhielten (Musselman *et al.*, 2001a). Diese Daten konnten nun von uns zumindest für Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen repliziert werden (siehe Kapitel 3.2). Diese Ergebnisse unterstützen somit erstmals die bisher nur auf empirischen Daten aufgebaute klinische Praxis in den USA, die bei Patienten mit psychischen Vorerkrankungen ein konsequentes Nebenwirkungsmanagement und bei aktuell depressiven Symptomen vor der Therapie auch eine Vorbehandlung mit Antidepressiva empfehlen (Zdilar *et al.*, 2000). Aktualisierte deutsche bzw. europäische Therapierichtlinien stehen diesbezüglich noch aus.

Die Wirksamkeit der SSRI in der Behandlung IFN-assoziierter Depressionen unterstützt die These, daß vor allem Einflüsse von IFN- α auf den Serotoninstoffwechsel an der Entstehung depressiver Symptome beteiligt sind (Bonaccorso *et al.*, 2002; Schäfer *et al.*, 2002). So konnte gezeigt werden, daß IFN- α die zentrale serotonerge Neurotransmission moduliert, in dem es bei Ratten die 5-HT Konzentration im frontalen Kortex, Mittelhirn und Striatum senkt und in Zellkulturen die Transkription des Serotonintransporters erhöht (Kamata *et al.*, 2000; Morikawa *et al.*, 1998). Zudem beeinflusst IFN- α die Aktivität mehrerer Enzyme innerhalb des Serotoninstoffwechsels, die wiederum erhebliche Auswirkungen auf die Serotoninkonzentration und die Ausbildung von Depressionen während einer Zytokinbehandlung haben können (Schäfer *et al.*, 2002; Valentine *et al.*, 1998): so führten eine erhöhte Aktivität der Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) und verminderte Aktivitäten von Serumpeptidasen zu reduzierten Tryptophan- und Serotoninkonzentrationen und waren in klinischen Studien mit einem erhöhten Depressionsrisiko während einer Interferon-alpha Behandlung assoziiert (Bonaccorso *et al.*, 2002; Capuron *et al.*, 2002b; Maes *et al.*, 2001; Maes und Bonaccorso, 2004; Wichers und Maes, 2004).

Diese Daten verdeutlichen das therapeutische Potential aller gängigen Antidepressiva in der akuten Behandlung und Prävention Interferon-alpha-assoziierter Depressionen. Bisher ist aber nicht ausreichend geklärt, ob alle Patienten eine prophylaktische Antidepressivabehandlung erhalten sollten. Hierzu

müssten einige Fragen noch untersucht werden. So ist bekannt, daß Antidepressiva die Induktion pro-inflammatorischer Zytokine unterdrücken und somit auch das Therapieansprechen auf die Behandlung mit Interferon-alpha beeinflussen können (Kenis und Maes, 2002; Leonard, 2001b). Weiterhin wurden SSRI mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Blutungen in Zusammenhang gebracht (Dalton *et al.*, 2003). Insbesondere die Kombination von Aspirin oder nicht-steroidalen Antiphlogistika mit SSRI's im Rahmen der Behandlung IFN- α -assoziierter Grippesymptome und neuro-psychiatrischer Nebenwirkungen erhöhten das Risiko für Blutungen bei Patienten mit fortgeschrittenen Leberzirrhosen, portaler Hypertension und beginnender Leberinsuffizienz (Weinrieb *et al.*, 2003). Diese Patienten stellen allerdings primär eine besondere Hochrisikogruppe innerhalb der HCV-infizierten Patienten dar und bedürfen einer individuellen Therapiestrategie. Trotzdem sollten diese Probleme in prospektiven Studien untersucht werden. Die prophylaktische Wirksamkeit von Escitalopram zur Prävention depressiver Syndrome und die Verträglichkeit im Rahmen einer Kombinationstherapie mit pegyliertem IFN- α und Ribavirin bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C ohne jegliche psychiatrische Vorerkrankung wird daher derzeit in einer eigenen multizentrischen Studie geprüft.

4.5 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel der aufgeführten Arbeiten war:

- 1) die Häufigkeit und Intensität von Depressionen bei einer Zytokintherapie mit Interferon-alpha bei verschiedenen klinischen Indikationen (malignes Melanom und Hepatitis C) zu ermitteln,
- 2) Ursachen und Therapiemöglichkeiten der Interferon-assozierten Depressionen innerhalb eigener Studien zu überprüfen,
- 3) die interdisziplinäre Behandelbarkeit von HCV-infizierten Patienten mit psychischen Störungen und/oder Suchterkrankungen zu zeigen,
- 4) zu überprüfen, ob psychische Erkrankungen wirklich einen gesicherten Risikofaktor für das Auftreten schwerer IFN- α assoziierter psychischer Komplikationen darstellen und inwieweit Therapieausschlüsse aufgrund dieses postulierten Risikos gerechtfertigt erscheinen.

Kapitel 4: Diskussion und Schlussfolgerungen

Im Rahmen der hier gezeigten Forschungsansätze können folgende Punkte als Ergebnisse hervorgehoben werden:

Ad 1) Die vorgestellten Arbeiten zeigen deutlich, daß Interferon-induzierte Nebenwirkungen wie Depressionen, Leistungsverlust, Reizbarkeit, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie Schlafstörungen wesentlich häufiger vorkommen als bisher in den entsprechenden internistischen oder dermatologischen Studien gezeigt wurde. Dabei ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen eher dosisabhängig als diagnoseabhängig. Depressionen traten bei 25-60% der behandelten Patienten auf. Schlafstörungen und Reizbarkeit waren mit einer Inzidenz von 60-80% die häufigsten psychiatrischen Nebenwirkungen. Besonders problematisch für die Patienten waren die bei pegylierten Interferonen vermehrt auftretenden Konzentrations- und Gedächtnisstörungen. Allerdings fehlen weiterhin prospektive kontrollierte Studien an größeren Patientenkollektiven, die das Ausmaß der Beteiligung von IFN- α an der Entstehung der genannten psychischen Symptome klar belegen.

Ad 2) Die Ergebnisse verdeutlichen, daß mittlerweile umfangreiche Modelle über die neurobiologische Genese IFN- α induzierter psychische Nebenwirkungen existieren. So kann IFN- α unter physiologischen Bedingungen durch Transportmechanismen ins ZNS gelangen. Eine in unseren Untersuchungen gezeigte starke Induktion der Expression des Zelladhensionsmoleküls sICAM-1 durch IFN- α führt möglicherweise zu einer Störung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke und zu einer vermehrten Durchlässigkeit für aktivierte Immunzellen und Zytokine. Der Anstieg der Konzentration von sICAM-1 zeigte zudem eine positive Korrelation mit der Schwere der während der Therapie auftretenden Depressionen.

IFN- α selbst induziert verschiedenste pro-inflammatorische Zytokine. Wir konnten zeigen, dass die Konzentration verschiedener Immunparameter wie Neopterin und sgp-130 sowie löslicher Zytokinrezeptoren (IL- 4, IL-6, TNF α -I und TNF α -II) während der Therapie mit IFN- α stark anstiegen. Der lösliche IL-6-Rezeptor zeigte in unseren Untersuchungen einen prädiktiven Wert für IFN-assozierte Depressionen.

Für einige Zytokine ist bekannt, daß sie wie IFN- α zu Veränderungen der HPA-Achse und einem Anstieg des Kortisolspiegels, wie auch zu Veränderungen der Neurotransmission führen können. Insbesondere ein Mangel an Tryptophan und eine reduzierte serotonerge Transmission wird für die Entstehung von Depressionen

während einer Therapie mit IFN- α verantwortlich gemacht. Aber auch eine vermehrte Dopaminausschüttung und eine Modulation glutamaterger Neurotransmission wurde beschrieben und kann mit der Entstehung paranoider und deliranter Syndrome zusammenhängen. Auf diesen Erkenntnissen basiert insbesondere die pharmakologische Strategie, IFN-assozierte Depressionen mittels selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern zu behandeln.

Die Betonung der organischen Genese der neuropsychiatrischen Probleme während einer Interferontherapie ist wichtig, um sowohl den Patienten als auch den Ärzten zu verdeutlichen, daß es sich nicht um reaktive bzw. psychodynamisch erklärbare Depressionen im Rahmen der Grunderkrankung handelt, sondern daß vielmehr die diagnostische Einteilung IFN- α -assoziierter Depressionen in die Gruppe der „organischen bzw. substanzinduzierten Depressionen“ zutreffend erscheint. Natürlich müssen psychosoziale Stressoren bei der Behandlung der Patienten mitberücksichtigt werden. Es gilt jedoch zu vermeiden, ein Gefühl der Schuld bei den Patienten aufkommen zu lassen, daß sie selbst für die Depressionen und die Erschöpfungszustände während der Behandlung verantwortlich seien.

Ad 3) In verschiedenen Studien wurde überprüft, ob Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, Patienten in Methadonsubstitutionsprogrammen oder Patienten mit früherem Drogenmissbrauch in einer interdisziplinären Zusammenarbeit aufgrund einer chronischen Hepatitis C Infektion erfolgreich mit Interferon-alpha behandelt werden können. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass eine interdisziplinäre Zusammenarbeit auch die Behandlung von Patienten mit zumindest relativen neuropsychiatrischen Kontraindikationen gegen eine Therapie mit IFN- α ermöglicht. Durch eine konsequente psychiatrische Begleittherapie konnte in den durchgeführten Studien eine hohe Haltequote, eine gute Compliance und eine deutliche Reduktion der Häufigkeit IFN- α assoziierter psychiatrischer Nebenwirkungen erreicht werden. Ansprechraten auf die Therapie der chronischen Hepatitis C waren unabhängig von einer vorbestehenden psychischen Erkrankungen oder von einer früheren oder aktuellen Drogenabhängigkeit. Elementarer Bestandteil der interdisziplinären Therapie war die rechtzeitige und konsequente pharmakologische Behandlung IFN- α assoziierter psychischer Nebenwirkungen. Bei Schlafstörungen wurden frühzeitig moderne Benzodiazepinanaloga (Zopiclon, Zolpidem) eingesetzt. Depressionen konnten mit hohen Ansprechraten durch SSRI behandelt werden. Eine durchgeführte

Kapitel 4: Diskussion und Schlussfolgerungen

Präventionsstudie zeigte zudem, dass eine antidepressive Vorbehandlung die Häufigkeit von IFN- α assoziierten klinisch relevanten Depressionen bei Patienten mit vorbestehenden psychischen Erkrankungen erheblich senken kann.

Ad 4) Unsere Ergebnisse zeigen, dass weder vorbestehende Depressionen, noch schizophrene Psychosen oder andere psychische Störungen Risikofaktoren für eine erhöhte Komplikationsrate während einer Interferontherapie aufgrund einer chronischen Hepatitis C oder eines malignen Melanoms darstellen. Auch eine Methadonsubstitution konnte nicht als Risikofaktor für ein schlechteres Therapieansprechen oder eine verminderte Therapiecompliance ermittelt werden. Patienten mit psychischen Erkrankungen waren sogar deutlich aufgeschlossener und informierter bezüglich des Umgangs und der Behandlungsmöglichkeiten von Depressionen und sonstiger psychischer Symptome im Rahmen einer Behandlung mit Interferon-alpha. Diese Daten können mittlerweile durch weitere Studien unterstützt werden. Bisher bestehende neuropsychiatrische Kontraindikationen gegen eine Therapie mit Interferon-alpha basieren nicht auf Erkenntnissen aus kontrollierten Studien und sollten in Zukunft nach Ansicht des Verfassers keinen Grund darstellen, Patienten mit Suchterkrankungen oder psychischen Störungen von einer medizinisch indizierten Therapie mit Interferon-alpha auszuschließen. Jedoch sind besondere Vorsichtsmassnahmen und eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit wichtige Voraussetzungen für die Behandlung von „Risikopatienten“. Die Erkenntnis, daß IFN- α -assoziierte psychiatrische Nebenwirkungen, insbesondere depressive Störungen, behandelbar sind und bei adäquater interdisziplinärer Behandlung nicht zu einem Therapieabbruch führen müssen, sollte sich zunehmend unter jenen Psychiatern verbreiten, die bisher kaum mit IFN- α behandelten Patienten konfrontiert wurden. Nur wenn mehr Psychiater und Nervenärzte sich mit diesem Thema auseinandersetzen und kompetent und interdisziplinär die hepatologischen und onkologischen Kollegen unterstützen, wird es in Zukunft für Patienten mit psychiatrischen Risikofaktoren möglich sein, eine medizinisch indizierte Behandlung mittels Interferon-alpha zu erhalten.

Ausblick

Laufende dermatologische Studien werden zeigen müssen, inwieweit sich ein adäquates Nutzen-Risikoverhältnis der Interferonbehandlung beim malignen Melanom einstellt. Während für die Behandlung der chronischen Hepatitis C hohe Ansprechraten belegt werden konnten und den Einsatz dieser Behandlung auch bei psychiatrischen Risikopatienten rechtfertigen, muß die Wirksamkeit und der therapeutische Nutzen einer adjuvanten Interferonbehandlung beim malignen Melanom nach neuesten Studien eher kritisch gesehen werden. Daten aus 12 Studien konnten zwar zeigen, daß eine adjuvante Therapie mittels Interferon-alpha die Zeit des rezidivfreien Überlebens verlängern kann, jedoch konnte die Überlebenszeit nicht signifikant beeinflusst werden (siehe auch Eggermont und Punt, 2003; Mohr *et al.*, 2003). Am ehesten scheint dabei die Langzeittherapie mit niedriger Dosis (3 x 3 Millionen IE Interferon-alpha/Woche) wirksam zu sein. In einer kürzlich publizierten prospektiv-kontrollierten Studie konnte trotz Gabe von IFN- α und Interleukin-2 als kombinierte Zytokintherapie bei 223 Patienten mit Hochrisiko-Melanomen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Zeit des rezidivfreien und Gesamtüberlebens gefunden werden (Hauschild *et al.*, 2003).

Ein weiteres zukünftiges Problem in der Therapie mit IFN- α sind die derzeit zunehmend erkennbaren über das Therapieende hinaus über Wochen bis Monate persistierenden neuro-psychiatrischen Nebenwirkungen, darunter v.a. Depressionen, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen (Dieperink *et al.*, 2000; Gohier *et al.*, 2003; Kirkwood *et al.*, 2002a; Merimsky und Chaitchik, 1992; Prange, 1994). Hier existieren bisher weder klare Erklärungsmodelle noch therapeutische Ansätze. Zudem fehlen prospektive Studien, inwieweit bei diesen Patienten schon Risikofaktoren oder zentrale Schädigungen vor der Therapie bestanden haben.

Durch die Darstellung der vielseitigen neurobiologischen Mechanismen, die an der Entstehung Interferon-alpha-assoziiertes neuro-psychiatrischer Nebenwirkungen beteiligt sind, sollte in dieser Arbeit letztendlich auch verdeutlicht werden, daß IFN- α ein sehr interessantes Modell zur Erforschung möglicher psychoneuro-immunologischer Mechanismen affektiver Psychosen darstellt. Auf dieser Grundlage sollte zukünftig versucht werden, den Ansatz klinischer Forschung mit tierexperimentellen Untersuchungen zu verbinden.